

薬物反応関連遺伝子多型と 精神科領域の薬物療法

三原 一雄

弘前大学医学部神経精神医学教室

向精神薬に対する臨床反応には大きな個人差があり、遺伝的要因がその個人差に少なからず関与していると考えられる。薬物動態学的には、薬物代謝酵素の遺伝的多型についてcytochrome P450 (CYP) 2D6を中心に、そして薬力学的には、主にdopamine・5-HT受容体の遺伝的多型について、臨床効果との関連が研究されている。その目標は、薬物療法の反応を個別の患者について予測するための客観的・生物学的指標を得ることにあるが、いまだそれらの遺伝的多型の臨床的意義は確立されていない。



遺伝子多型, 臨床効果, cytochrome P450, dopamine受容体, 5-HT受容体.

精神科領域の薬物療法において、向精神薬に対する臨床反応の個人差、特に非反応者の存在と重篤な副作用の発生が大きな問題となっている。これらの原因には、遺伝的要因が少なからず関与していると考えられる。60年代より、モデル薬物を用いた研究 (phenotyping) が発展し、薬物代謝能力には著明な個人差があり、特定の酵素の活性は遺伝的に規定されていることが明らかとなった。90年代よりPCR法を始めとする簡便な分

子生物学的手法が遺伝子変異の同定 (genotyping) に導入されて以来、薬物動態学的遺伝子多型と薬物代謝能力あるいは臨床効果との関係について研究されてきた。しかしながら、薬物代謝能力の個人差で臨床反応の個人差を必ずしも説明できないことから、薬物の受容体にかかわる遺伝子多型と臨床反応との関連についての研究が注目を集めている。本稿では、臨床的意義に焦点を当て、薬物動態学および薬力学的遺伝的多型について言及する。

Kazuo Mihara

Dept. of Neuropsychiatry, Hirosaki University
School of Medicine
: Pharmacogenetics of psychiatric disorders

中枢神経系に作用する向精神薬の多くは脂溶性である。投与された向精神薬はまず酸化を受け、その後抱合され体内から排出される。Cytochrome P450 (CYP) は前者の代表的な薬物代謝酵素である。CYPは薬物代謝の律速酵素であり、なかでも向精神薬の代謝に重要な役割を果たす酵素はCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4であるとされている。うちCYP2D6, CYP2C19は遺伝的多型性を示す代表的な酵素である。詳しくは本号特集の横井毅先生のreview (P16~P20) を参考にされたい。

1. CYP2D6について

CYP2D6は大部分の抗精神病薬・抗うつ薬の代謝に関わっている。Sparteine, debrisoquine, dextromethorphanがモデル薬物として使用された研究で、この酵素活性は2相性を示す。その分布は酵素活性欠損者 (poor metabolizers: PM) と酵素保有者 (extensive metabolizers: EM) に大別され、遺伝的多型性が存在する。PMはメンデルの法則に従い常染色体劣性遺伝を示す。これまでに活性欠損 (e.g. CYP2D6*5(*5)), 活性低下 (e.g. CYP2D6*10(*10)), 活性増強 (e.g. CYP2D6*2×N(*2×N)) を来たす遺伝子変異が知られている。日本人、韓国人などの東洋人では、PMの頻度は1%以下と欧米人の7%に比較し低い。一方、東洋人は*10を50%の頻度で保有するため、EMのCYP2D6活性は欧米人に比較し低い。

(1) CYP2D6と抗精神病薬

①CYP2D6と抗精神病薬の定常状態血漿濃度 (Css)

中国人を対象とした研究¹⁾で、haloperidolとreduced haloperidolのCssとdextromethorphanを用いたCYP2D6活性には有意な関係がある。日本人において、それらのCssは*5あるいは*10を一つ有する群で有さない群と比較し有意に高く²⁾、*10から同様の影響を受ける³⁾。欧米人では、perphenazineのCssはCYP2D6活性欠損遺伝子変異を有さないEM群に比べPM群で有意に高値を示し³⁾、risperidoneのCssはCYP2D6のPM群でEM群より有意に高いが、active moiety (risperidoneとそのrisperidoneの活性代謝物である9-hydroxyrisperidoneの合計)のCssには差はない⁵⁾。

②CYP2D6と抗精神病薬の治療効果

中国人を対象とした研究¹⁾では、haloperidol 10mg/日を2週間服用した18例の精神分裂病患者の治療効果とdextromethorphanを用いたCYP2D6活性には有意な関係はみられていない。欧米人を対象に、perphenazine 0.1mg/kg/日を17日間服用中の痴呆患者で興奮症状と精神病症状の改善率をCYP2D6のEMとPMで比較した研究⁶⁾では、有意な差は認められていない。*2×Nを保有するため、risperidone 4mg/日の投与では、active moietyのCssが低く、薬物反応性が不良であった2症例が報告されている⁷⁾。精神分裂病難治化の要因として*2×Nの存在を疑い、難治性精神分裂病患者群のCYP2D6遺伝型を解析し

た報告では、*2×Nの保有率は治療反応群と同様である⁸⁾。

③CYP2D6活性と抗精神病薬の副作用

Thioridazineで治療中の精神分裂病患者で、過鎮静を示している患者はPMに多く、thioridazineの血漿濃度もEMに比較しPMで有意に高値であることが観察されている⁹⁾。痴呆患者を対象にした研究⁶⁾で、perphenazineにおいても同様の結果を得ている。しかしながら、パーキンソン症候群¹⁾、⁶⁾、¹⁰⁾、¹¹⁾、遅発性ジスキネジア¹⁰⁾、¹¹⁾、¹²⁾についての報告は一致しておらず、悪性症候群¹³⁾、¹⁴⁾、急性ジストニア¹⁵⁾、アカシジア¹⁰⁾についてはCYP2D6活性との関係は否定的である。

(2) CYP2D6と抗うつ薬

①CYP2D6と抗うつ薬のCss

DesipramineのCssとdebrisoquine¹⁶⁾またはdextromethorphan¹⁷⁾を用いたCYP2D6活性には有意な関係がある。同様の知見はnortriptylineのCss¹⁸⁾にも認められている。CYP2D6遺伝型のみでは、nortriptylineのCssを予測することはできないが、PMの遺伝型を有する1例はnortriptylineのCssが最も高値である¹⁹⁾。日本人において、mianserinの光学異性体であり抗うつ活性を有するS(+)-mianserinのCssは*10を有さない群と比較し一つ有する群で有意に高値を示し²⁰⁾、体重あたりの投与量で補正したnortriptylineのCssは*5あるいは*10を有さない群と比較し一つ以上有する群で有意に高値である²¹⁾。ParoxetineのCssはEMよりPMで有意に高く²²⁾、同じEMでも正常遺伝子と活性欠損変異遺伝子のヘテロ接合体では正常遺伝子のホモ

接合体の2倍高値である²³⁾。

②CYP2D6と抗うつ薬の治療効果と副作用

Mianserin 30mg/日を3週間服用した日本人うつ病患者で、その光学異性体のC_{ss}とCYP2D6遺伝型と治療効果の関係を検討した研究²¹⁾では、S(+)-mianserinには有効治療濃度域が存在し、*10を一つ有する群は有さない群に比較し、有意に治療反応者が多いことを示している。Desipramine 100mg/日を3週間服用したうつ病患者で、dextromethorphanを用いたCYP2D6活性と薬物血漿濃度と治療効果との関係を検討した研究¹⁷⁾では、desipramineとその活性代謝物2-hydroxydesipramineのC_{ss}と治療効果には有意な関係がなく、CYP2D6活性は治療効果に影響を与えないが、過鎮静などの血漿濃度依存性副作用の予測には有用であることが示唆されている。抗うつ薬投与によりけいれんまたはミオクローヌスが出現した11症例のgenotypingを行った研究²⁴⁾では、PMのoverpresentationは認められていない。*2×Nを有するため、nortriptyline 500mg/日でようやく有効薬物血漿濃度に達したうつ病の1例²⁵⁾とclomipramine 225mg/日では薬物血漿濃度が低値にとどまり、治療に反応しなかったうつ病2例²⁵⁾、²⁶⁾が報告されている。

2. CYP2C19について

CYP2C19活性は、mephenytoin、omeprazoleをモデル薬物として使用した研究でCYP2D6と同様に2相性を示し、PMとEMに大別され、遺伝的多型性を示す。PMはメンデルの法則に従い、

常染色体劣性遺伝を示す。日本人には2種類の活性欠損遺伝子変異の存在が知られており、PMは20%と、欧米人の2-3%と比較し高頻度である。CYP2C19は三環系抗うつ薬の代謝に関与しているが、CYP2D6と比較し部分的である。28例の日本人うつ病患者を対象にimipramineとその活性代謝物desipramineの血漿濃度とCYP2C19活性との関係を検討した研究²⁷⁾では、体重あたりの投与量で補正されたimipramineとimipramine+desipramineの血漿濃度は、EMに比較し有意にPMで高値であった。CYP2C19はdiazepamの代謝に関与しているが、CYP2C19活性とdiazepamのC_{ss}あるいは臨床効果との関係についての研究はない。

3. CYP2C9について

CYP2C9はphenytoinの代謝に関与している²⁸⁾、²⁹⁾。適切なモデル薬物はいまだ確立されていない。CYP2C9活性を低下させるアミノ酸置換を引き起こす遺伝子多型 (e.g. Ile359→Leu359) が知られている²⁸⁾、²⁹⁾が、日本人ではその頻度は2%と極めて低い²⁸⁾。その遺伝子変異を有するてんかん患者群ではphenytoinの代謝能力が低下していることが示唆されている²⁹⁾。

4. 考察

CYP2D6で代謝される抗精神病薬および抗うつ薬C_{ss}に関しては、CYP2D6のphenotyping、genotypingによりある程度までは予測可能である。治療効果との関係についての研究は乏しく、haloperidolに関しては観察期間が2週間と短く、perphenazine、clomipramine

についてはそもそも治療効果と薬物血漿濃度との間に関連がないといった研究の方法的問題点がある。血漿濃度依存性副作用である過鎮静についてはEMと比較しPMで起こりやすいと報告されているものの、日本人ではPMの頻度は少なく、欧米人に比較しphenotyping、genotypingの意義は大きくない。他の副作用についてはCYP2D6活性との関連は否定的である。その理由として、活性代謝物の存在、多くの報告でCYP2D6で代謝されない薬物や多種の抗精神病薬が投与されていること、副作用が血漿濃度非依存性であることなどが挙げられる。

1. 抗精神病薬について

抗精神病薬の主な作用機序はdopamine D2受容体阻害作用であり、dopamine D2受容体はD2、D3、D4のサブタイプに分類される³⁰⁾。Dopamine受容体の遺伝子多型が明らかになるにつれ、抗精神病薬の臨床効果との関連が注目を浴びるようになった。非定型抗精神病薬であるclozapineは強いD4、5-HT_{2A}および5-HT_{2C}受容体阻害作用を有する³⁰⁾ため、それらの遺伝子多型とclozapineによる治療効果との関係が数多く報告されている。

(1) Dopamine D2受容体

Ser311→Cys311の遺伝子多型は日本人に2%の頻度で存在する³¹⁾が、受容体機能には影響しない可能性が示唆されている³²⁾。しかしながら、日本人において、Cys311を有する精神分裂病患者群では

入院期間が短いことから薬物療法の反応性が良好である可能性が指摘されている³¹⁾。難治性精神分裂病患者ではCys311の頻度が低いことが報告されている³³⁾。

Taq1 A遺伝子多型にはA1およびA2遺伝子があり^{34) 35)}、日本人ではそれぞれ48%、52%の頻度である^{34) 36)}。A1保有者は非保有者より脳内dopamine D2受容体が低密度であることが示されている³⁵⁾。Taq1 A遺伝子多型と選択的dopamine D2受容体阻害薬であるnemonaprideを3週間投与した急性期精神分裂病患者の臨床効果との関係について検討した研究では、治療効果はA1を有する群で有さない群より有意に良好であり³⁶⁾、また、A1を有する女性ではnemonaprideのprolactin反応が有さない女性群および男性群より有意に高値を示している³⁷⁾。Taq1 A遺伝型は選択的dopamine D2受容体阻害薬による急性錐体外路性副作用の発現に影響を与えない³⁸⁾が、遅発性ジスキネジアを発現した女性で、A2の保有率が高いことが報告されている³⁹⁾。

(2) Dopamine D3受容体

Ser9→Gly9のアミノ酸置換の遺伝子多型は日本人の27%で認められる⁴⁰⁾。In vitroの研究⁴¹⁾で、Gly9のホモ接合体では他の遺伝型と比較しdopamine D3受容体がdopamineに有意に高い親和性を示している。難治性精神分裂病患者では、clozapine治療非反応者群は反応者群と比較し、有意にSer9のホモ接合体が多いとする報告がある⁴²⁾。副作用に関しては、遅発性ジスキネジアを発現した精神分裂病患者群はGly9の保有率が高く^{43) 44)}、アカシジアが出現した群ではGly9のホ

モ接合体の頻度が高いと報告されている⁴⁵⁾。

(3) Dopamine D4受容体

16個のアミノ酸配列に呼応する48bpを一組とする繰り返し配列が2回から10回まで存在している⁴⁶⁾。日本人では4回が79%と最も高頻度で、次が2回の17%である⁴⁶⁾。In vitroの研究⁴⁷⁾では、7回の繰り返し配列はそれより少ない繰り返し配列と比較し、clozapineのdopamine D4受容体親和性が異なる可能性が示唆されている。しかしながら、この遺伝子多型は難治性精神分裂病患者においてclozapineの臨床効果に影響を与えない^{48) 49) 50)}。一方、抗精神病薬の従来剤に反応した精神分裂病患者群では、健康成人と比較し有意に7回の繰り返し配列が低頻度であるとされている⁵¹⁾。

(4) 5-HT_{2A}受容体

アミノ酸配列を変化させない102T/C⁵²⁾・プロモーター領域の-1438G/A⁵³⁾とHis452→Tyr452^{52) 54)}のアミノ酸置換を引き起こす計3種類の遺伝子多型が知られている。欧米人での頻度はそれぞれ55%⁵²⁾、45%⁵³⁾、8%⁵²⁾であるが、日本人では検討されていない。In vitroの研究⁵⁴⁾ではTyrに置換することで、受容体反応性が低下する可能性が示唆されている。他の遺伝子多型が受容体に与える影響は明らかではない。主に難治性精神分裂病患者を対象にclozapineの治療効果とそれらの遺伝子多型との関連について報告されている^{55)–58)}が、一致した結論には至っていない。

(5) 5-HT_{2C}受容体

Cys23→Ser23を引き起こす遺伝子多型が欧米人の15%に存在する⁵⁹⁾。日本

人での頻度は検討されていない。その遺伝子多型が5-HT_{2C}に与える影響はいまだ不明である⁶⁰⁾。Clozapineに反応した難治性精神分裂病患者群は非反応者群と比較し、Ser23を高率に保有するとする報告があるが⁵⁸⁾、追試⁶¹⁾ではこの結果は裏付けられてはいない。

2. 抗うつ薬について

(1) 5-HT transporter gene (5-HTT)

5-HTTは中枢神経系のserotonin伝達調節に重要な役割を果たし、serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs)の作用する主要な部位である⁶²⁾。プロモーター領域に、44bpが欠損するshort (s)と保持されたlong (l)の遺伝子多型があり、日本人での頻度はそれぞれ80%、20%である⁶²⁾。In vitroの研究⁶³⁾で、lはsの2倍以上5-HTTの転写活性を示す、つまりlを保有する個体では5-HTT数が増加することが示唆されている。欧米の研究で、fluvoxamine 300mg/日を6週間投与したうつ病患者で、lを有する群はsのホモ接合体と比較し、有意に治療効果が良好であると報告されており⁶⁴⁾、paroxetine 40mg/日を用いた研究^{65) 66)}でも、fluvoxamineの場合と同じ結果が得られている。韓国人うつ病患者を対象とした研究⁶⁷⁾では、fluoxetineまたはparoxetineを用い、治療反応者群はsのホモ接合体群で多かったと対立する結果を出している。

3. リチウムについて

リチウムの作用機序として、inositol polyphosphate 1-phosphataseの阻害作用が提唱されている⁶⁸⁾。この酵素には四つの遺伝子多型が存在するが、C973A

の転換がりチウム治療反応者で多いと報告されている⁶⁸⁾。

4. 考察

いずれの受容体遺伝子多型と臨床効果についても追認された関連は稀である。抗精神病薬については、難治性精神分裂病患者を対象としてclozapineの臨床効果をretrospectiveな評価方法で、反応者・非反応者に2分し検討した報告が圧倒的に多い。抗うつ薬ではSSRIsの臨床効果との関連に限られている。受容体遺伝子多型の臨床的意義を明らかにするためには、1)急性期の患者が対象であること、2)年齢・体重・罹病期間・病型など臨床効果に影響する他の因子がコントロールしてあること、3)薬物動態学的因子が臨床効果に与える影響を除外してあること、5)研究方法がprospectiveであること、6)臨床効果の評価方法が妥当であること、などの条件を満たしている研究が必要である。

薬物療法の個別化・至適化には、向精神薬投与前に急性期の患者での臨床効果を予測する客観的指標が重要と考えられる。CYPをはじめとする薬物代謝酵素あるいはdopamine受容体・5-HT受容体などの遺伝子多型の臨床的意義についての研究はまだ始まったばかりである。

参考文献

- 1) Lane, H. Y., Hu, O. Y. P. et al.: Psychiatr. Res. 69, 105-111, 1997.
- 2) Suzuki, A., Otani, K. et al.: Pharmacogenetics 7, 415-418, 1997.

- 3) Mihara, K., Suzuki, A. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 65, 291-294, 1999.
- 4) Linnet, K., Wiborg, O.: Clin. Pharmacol. Ther. 60, 41-47, 1996.
- 5) Scorda, M. G., Spina, E. et al.: Psychopharmacology 147, 300-305, 1999.
- 6) Pollock, B. G., Mulsant, B. H. et al.: Psychopharmacol. Bull. 31, 327-331, 1995.
- 7) Güzey, C., Aamo, T. et al.: J. Clin. Psychiatry 61, 601-602, 2000.
- 8) Aitchison, K. J., Munro, J. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 48, 388-394, 1999.
- 9) Meyer, J. W., Woggon, B. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 39, 613-614, 1990.
- 10) Andreassen, O. A., MacEwan, T. et al.: Psychopharmacology 131, 174-179, 1997.
- 11) Arthur, H., Dahl, M. L. et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 15, 211-216, 1995.
- 12) Kapitan, T., Meszaros, K. et al.: Schizophr. Res. 32, 101-106, 1998.
- 13) Otani, K., Kaneko, S. et al.: Br. J. Psychiatry 159, 595-596, 1991.
- 14) Ueno, S., Otani, K. et al.: Biol. Psychiatry 40, 72-74, 1996.
- 15) Spina, E., Sturiale, V. et al.: Acta. Psychiatr. Scand. 86, 364-366, 1992.
- 16) Bertilsson, L., Aberg-Wistedt, A.: Br. J. Clin. Pharmacol. 15, 388-390, 1983.
- 17) Spina, E., Gitto, C. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 51, 395-398, 1997.
- 18) Nordin, C., Siwers, B. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 19, 832-835, 1985.
- 19) Dahl, M. L., Bertilsson, L. et al.: Psychopharmacology 123, 315-319, 1996.
- 20) Mihara, K., Otani, K. et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 17, 467-471, 1997.
- 21) Morita, S., Shimoda, K. et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 20, 141-149, 2000.
- 22) Sindrup, S. H., Broesen, K. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 51, 278-287, 1992.
- 23) Özdemir, V., Tyndale, R. F. et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 19, 472-475, 1999.
- 24) Spigset, O., Hedenmalm, K. et al.: Acta. Psychiatr. Scand. 96, 379-384, 1997.
- 25) Baumann, P., Broly, F. et al.: Pharmacopsychiatry 31, 72, 1998.
- 26) Bertilsson, L., Dahl, M. L. et al.: Lancet 341, 63, 1993.
- 27) Koyama, E., Tanaka, T. et al.: J. Clin. Psychopharmacol. 16, 286-293, 1996.
- 28) Nasu, K., Kubota, T. et al.: Pharmacogenetics 7, 405-409, 1997.
- 29) Odani, A., Hashimoto, Y. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 62, 287-292, 1997.
- 30) Meltzer, H. Y.: Psychopharmacology 99, S18-S27, 1989.
- 31) Arinami, T., Itokawa, M. et al.: Lancet 343, 703-704, 1994.
- 32) Pohjalainen, T., Cravchik, A. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 232, 143-146, 1997.
- 33) Shaikh, S., Collier, D. et al.: Lancet 343, 1045-1046, 1994.
- 34) Barr, C. L., Kidd, K. K.: Biol. Psychiatry 34, 204-209, 1993.
- 35) Jönsson, E., Nothen, M. N. et al.: Mol. Psychiatry 4, 290-296, 1999.
- 36) Suzuki, A., Mihara, K. et al.: Pharmacogenetics 10, 335-341, 2000.
- 37) Mihara, K., Kondo, T. et al.: Psychopharmacology 149, 246-250, 2000.
- 38) Mihara, K., Suzuki, A. et al.: Am. J. Med. Genet. 96, 422-424, 2000.
- 39) Chen, C. H., Wei, F. C. et al.: Biol. Psychiatry 41, 827-829, 1997.
- 40) Nanko, S., Sasaki, T. et al.: Hum. Genet. 92, 336-338, 1993.
- 41) Lundstrom, K., Turpin, M. P.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 225, 1068-1072, 1996.
- 42) Shaikh, S., Collier, D. A. et al.: Hum. Genet. 97, 714-719, 1996.
- 43) Segman, R., Neeman, T. et al.: Mol. Psychiatry 4, 247-253, 1999.
- 44) Steen, V. M., Lovile, R. et al.: Mol. Psychiatry 2, 139-145, 1997.
- 45) Eichhammer, P., Albus, M. et al.: Am. J. Med. Genet. 96, 187-191, 2000.
- 46) Chang, F. M., Kidd, J. R. et al.: Hum. Genet. 98, 91-101, 1996.
- 47) Van, Tol, H. H. M., Wu, C. M. et al.: Nature 358, 149-152, 1992.
- 48) Rao, P. A., Pickar, D. et al.: Arch. Gen. Psychiatry 51, 912-917, 1994.
- 49) Rietschel, M., Naber, D. et al.: Neuropsychopharmacology 15, 491-496, 1996.
- 50) Shaikh, S., Collier, D. et al.: Lancet 341, 116, 1993.
- 51) Cohen, B. M., Ennulat, D. J. et al.: Psychopharmacology 141, 6-10, 1999.
- 52) Erdmann, J., Shimron-Abarbanell, D. et al.: Hum. Genet. 97, 614-619, 1996.

- 53) Spurlock, G., Heils, A. et al.: *Mol. Psychiatry* 3, 42-49, 1998.
- 54) Ozaki, N., Manji, H. et al.: *J. Neurochem* 68, 2186-2193, 1997.
- 55) Arranz, M., Collier, D. et al.: *Lancet* 346, 281-282, 1995.
- 56) Arranz, M. J., Collier, D. A. et al.: *Neurosci. Lett* 217, 177-178, 1996.
- 57) Arranz, M. J., Munro, J. et al.: *Mol. Psychiatry* 3, 61-66, 1998.
- 58) Malhotra, A. K., Goldman, D. et al.: *Am. J. Psychiatry* 153, 1092-1094, 1996.
- 59) Sodhi, M. S., Arranz, M. J. et al.: *NeuroReport* 7, 169-172, 1995.
- 60) Quedsted, D. J., Whale, R. et al.: *Psychopharmacology* 144, 306-307, 1999.
- 61) Malhotra, A. K., Goldman, D. et al.: *NeuroReport* 7, 2100-2102, 1996.
- 62) Gelernter, J., Kranzler, H. et al.: *Hum. Genet.* 101, 243-246, 1997.
- 63) Lesch, K. P., Bengel, D. et al.: *Science* 274, 1527-1531, 1996.
- 64) Smeraldi, E., Zanardi, R. et al.: *Mol. Psychiatry* 3, 508-511, 1998.
- 65) Zanardi, R., Benedetti, F. et al.: *J. Clin. Psychopharmacol.* 20, 105-107, 2000.
- 66) Pollock, B. G., Ferrell, R. E. et al.: *Neuropsychopharmacology* 23, 587-590, 2000.
- 67) Kim, D. K., Lim, S. W. et al.: *NeuroReport* 11, 215-219, 2000.
- 68) Steen, V. M., Lovlie, R. et al.: *Pharmacogenetics* 8, 259-268, 1998.