

# 論 文 要 旨

Brain volume-related polymorphisms of the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  gene and their effect on antidepressant treatment in major depressive disorder

(うつ病患者の抗うつ薬治療反応における脳体積関連 Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  一塩基対多型の影響)

関西医科大学精神神経科学講座  
(指導：木下利彦教授)

砂田尚孝

## 【研究目的】

Glycogen synthase kinase(GSK)-3 $\beta$  は、グリコーゲン合成酵素をリン酸化し阻害するキナーゼである。GSK-3 $\beta$  は神経系において高度に発現し、シナプス可塑性や神経形成に影響を及ぼす。抗うつ作用のあるリチウムは GSK-3 $\beta$  に対して直接的な阻害作用を有し、抗うつ薬は GSK-3 $\beta$  に対して間接的な阻害作用を有する。これまでの GSK-3 $\beta$  の薬理遺伝学的研究は、双極性障害を対象としたものが多く、うつ病(MDD)患者を対象としたものは一つしか報告されておらず、その抗うつ薬を対象とした研究では、GSK-3 $\beta$  の 4 つの一塩基多型(SNP)と抗うつ薬の治療反応を検証した。また、Inkster らは MDD 患者において、GSK-3 $\beta$  の SNP に着目し脳画像研究を行い、新たな 2 つの SNP (rs6438552 および rs12630592) が、海馬体積と有意な関連があると報告された。MDD 患者の先行研究では、この 2SNP と抗うつ薬の治療反応は検証されていないため、本研究で検証することを目的とした。

## 【研究方法】

関西医科大学総合医療センター精神神経科で Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV により診断された MDD 患者を対象に施行された 2 つの無作為比較試験(RCT)の結果をプールし、HAM-D(Hamilton Depression Rating Scale)で臨床評価がなされていたものを対象とした。本研究の主要評価項目は rs6438552、rs12630592 と 6 週時の HAM-D 改善率との関連とし、統計解析は共分散分析を用いた。共変量は、年齢、性別、抗うつ薬の種類、セロトニントランスポーター遺伝子多型とした。両 RCT は共にヘルシンキ宣言に基づき、関西医科大学医学倫理委員会の承認のもと行われ、全ての参加者から書面で同意を得ている。

## 【結果】

解析対象は 143 名で、患者背景では、単一の SNP と年齢、性別、投与薬剤、HAM-D のベースラインスコアにおいて有意差は認めなかった。我々のサンプルでは、rs6438552 と rs12630592 との間に高い連鎖不均衡を示した。6 週時の HAM-D 改善率は、rs6438552 の A/A では他と比較して、有意に高い治療改善率が認められ(p = 0.016)、rs12630592 の G/G では他と比較して、有意に高い治療改善率が認められた(p = 0.016)。

## 【考察】

Inkster らの報告では、rs6438552 の A/A、rs12630592 の G/G では他のジェノタイプと比較し、海馬体積が有意に減少していた。メタ解析では、治療前の海馬体積が小さいほど抗うつ剤の治療反応が不良であり、海馬体積が大きいほど治療反応が良好であると示されている。しかし、本研究では、Inkster らの海馬体積が減少する遺伝子型を有する患者においてより治療反応が良好であった。結果の相違には、患者特性の違いが起因しているかもしれない。MDD 患者の

海馬体積は、エピソード回数が多いほど、罹病期間は長いほど減少する。Inksterらの対象患者の平均罹病期間は14.2年で、97.0%が少なくとも2回の抑うつエピソードを有していた。一方、本研究の対象患者は92.8%がファーストエピソードであった。よって、本研究の期間中には一定の水準で海馬体積が保持されていた可能性が高く、rs6438552のA/Aおよびrs12630592のG/Gを有する患者が、良好な治療反応を示したと考える。しかし、これらの患者は長期的な罹患を経た後には他のジェノタイプ保有者と比較し、海馬体積の減少が大きく、治療反応が不良になる可能性を有しているかもしれない。また一方で、発症初期に速やかに改善しても、再燃を繰り返し、海馬が減少するリスクを考えて、長期的な維持療法の根拠となるかもしれない。このような推測を明らかにするためには、質が担保された薬理遺伝-遺伝画像研究が行われる必要がある。