

砂田 尚孝 氏の学位審査結果の要旨

主査：中邨 智之

副査：中村 加枝、日下 博文

GSK-3 β は、Wnt シグナル、Shh シグナル、PI3K/Akt シグナルの各経路にあってシグナルを抑制するセリン/スレオニンキナーゼであり、神経軸索形成の制御などに関わっている。双極性障害治療薬リチウムの直接標的であり、SSRI 等の抗うつ薬も間接的に GSK-3 β を阻害する。GSK-3 β 遺伝子のイントロンにある 2 つの SNP (rs6438552, rs12630592) がうつ患者の海馬体積と相関することが報告されているため、本研究ではこれらの SNP と抗うつ薬への治療反応性の関連を検証した。抗うつ薬 (パロキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン) に関する 2 つの無作為比較試験で臨床評価を受けた患者 (初回発症) 143 名を対象に、各 SNP と治療効果 (改善率、寛解率) の相関を評価した。rs6438552 A/A と rs12630592 G/G はいずれもうつ病患者の海馬体積減少と関連する SNP であるが、有意に高い治療改善率・寛解率と相関した。また GSK-3 β プロモーターにあってその発現を増やすとされる SNP rs334558 T/T もまた高い治療改善率と相関した。これまで GSK-3 β を増やしてうつ病の予後不良に関わるとされてきた SNP が、いずれも病初期においては逆に抗うつ薬への高い治療効果と相関することが示された。本研究は、うつ病の病態と抗うつ薬の作用機序の解明に貢献する新たな知見をもたらすものであり、学位に値する。