

血液中のアミノ酸比が抗うつ薬治療後の寛解 と関連することを発見

【本件のポイント】

- うつ病患者さんにおいて、治療前の血中アミノ酸比と抗うつ薬治療後の寛解との関連を解析
- D-セリン/L-セリン比、グルタミン/グルタミン酸比が寛解と関連することを発見
- うつ病の個別化医療につながる可能性を示唆

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）医学部精神神経科学講座加藤正樹教授、村瀬雄士助教らの研究チームは、うつ病患者さん 91 人のデータを統合した解析により、抗うつ薬治療を開始する前の血液中のアミノ酸比（D-セリン/L-セリン比、グルタミン/グルタミン酸比）が高いことが、6 週間後の寛解^{*1}と関連することを明らかにしました。さらに、アミノ酸比と寛解との関連がミルタザピン^{*2}とその他の抗うつ薬とで異なる可能性を示しました。本成果は、抗うつ薬の治療反応性に個人差が生じる生物学的背景の理解を深め、患者さんごとにより適した治療を目指す将来の「個別化医療」を支える血液バイオマーカー^{*3}の開発につながることで期待されます。

なお、本研究をまとめた論文が『Journal of Affective Disorders』（インパクトファクター：5.7）に 7 月 10 日（金）付でオンライン掲載されました。

■ 書誌情報	
掲 載 誌	『Journal of Affective Disorders』 DOI: https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.122231
論文タイトル	Association of baseline plasma NMDA receptor-related amino acid ratios with remission following antidepressant treatment in major depressive disorder
筆 者	Yuji Murase, Haruhiko Ogata, Yutaro Shimamoto, Toshiya Funatsuki, Yosuke Koshikawa, Yoshiteru Takekita, Kenji Hashimoto, Masaki Kato

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



<本研究の背景>

うつ病の薬物療法において、同様の症状を持つ患者さんであっても特定の抗うつ薬に対する治療反応性には大きな個人差が存在します。現在、抗うつ薬は臨床症状や既往歴、副作用プロファイルなどに基づいて選択されていますが、治療開始前に「どの患者さんが寛解に至りやすいか」を客観的に予測できる血液バイオマーカーは確立されておらず、個々の患者さんにより適した治療を目指す「個別化医療」の推進に向けた客観的指標の開発が求められています。

近年、抗うつ薬の作用機序として、従来から重視されてきたセロトニンやノルアドレナリンなどのモノアミン系神経伝達に加え、グルタミン酸神経伝達や神経可塑性の関与が注目されています。特に、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体^{※4}はグルタミン酸系の主要な受容体の1つであり、その機能や関連する代謝経路にはD-セリン、L-セリン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸などのアミノ酸が関わります。これらのアミノ酸とうつ病との関連を示唆する報告はあるものの、その結果は研究間で一貫しておらず、抗うつ薬治療後の寛解との関連や、抗うつ薬の種類による違いについても十分に解明されていません。

そこで研究チームは、個人差や外的要因による影響を軽減しつつ、代謝の相対的なバランスを反映し得るアミノ酸同士の「比 (ratio)」に着目し、治療開始前の血漿アミノ酸比が抗うつ薬治療開始6週間後の寛解と関連するかを検証するとともに、アミノ酸比と抗うつ薬の種類との交互作用^{※5}についても検討しました。

<本研究の概要>

本研究では、2つの独立した臨床研究である前向き観察研究のREBELLION Study^{※6}とランダム化比較試験のGUNDAM Study^{※7}のデータを統合し、探索的解析を行いました。対象は、抗うつ薬単剤による治療を開始し、6週間治療を継続した20～79歳のうつ病患者さん91人です。治療開始前の午前中に採血を行い、血漿中のD-セリン、L-セリン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸を測定し、D-セリン/L-セリン比、L-セリン/グリシン比、グルタミン/グルタミン酸比の3種類のアミノ酸比を算出しました。

治療開始6週間後に91人中36人(39.6%)が寛解に至りました。年齢、性別、治療開始前の抑うつ症状の重症度、使用した抗うつ薬の種類を考慮して解析を行ったところ、治療開始前のD-セリン/L-セリン比が高いこととグルタミン/グルタミン酸比が高いことが、それぞれ6週間後の寛解と有意に関連していました。一方、L-セリン/グリシン比と寛解との明らかな関連は認められませんでした。

さらに、抗うつ薬の薬理学的特徴に基づいて、ミルタザピンとそれ以外の抗うつ薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ボルチオキセチン)に分類し、アミノ酸比と寛解との関連が抗うつ薬の種類によって異なるかを、統計モデルに交互作用項を加えて検討しました。その結果、グルタミン/グルタミン酸比では抗うつ薬の種類との交互作用が認められ、D-セリン/L-セリン比でも探索的基準で交互作用が認められました。また、グルタミン/グルタミン酸比はミルタザピンを使用した患者さんで、D-セリン/L-セリン比はミルタザピン以外の抗うつ薬を使用した患者さんで、それぞれ寛解との関連が認められました(図1)。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室(佐脇・両角・林・村田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

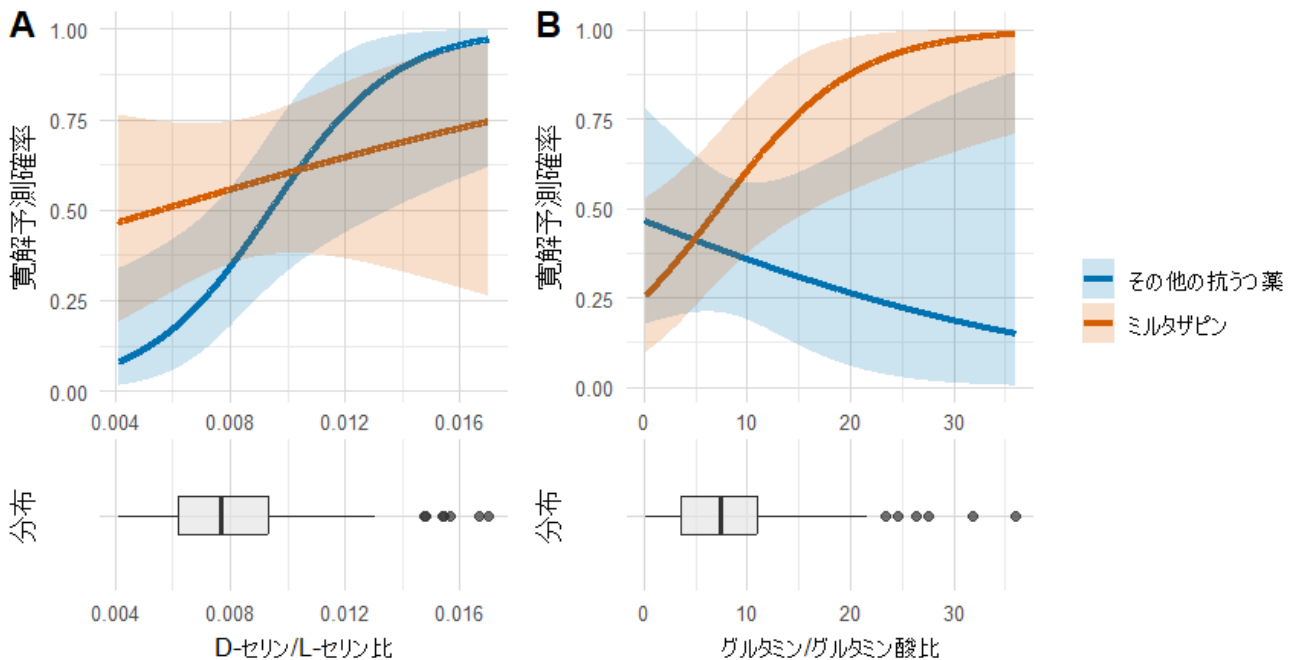


図 1. 治療開始前の血漿アミノ酸比と 6 週間後の寛解との関連

薄い青色、橙色の範囲は各 95%信頼区間、下段の箱ひげ図は各アミノ酸比の分布を示す。

3

<本研究の成果>

本研究により、治療開始前の血液中の D-セリン/L-セリン比およびグルタミン/グルタミン酸比が、抗うつ薬治療開始 6 週間後の寛解と関連することが示されました。D-セリン/L-セリン比は NMDA 受容体を介した神経可塑性に関連する生物学的状態を、グルタミン/グルタミン酸比はグルタミン酸の回収・再利用などに関わるグルタミン酸系の恒常性を、それぞれ反映している可能性があります。本研究結果は、抗うつ薬の治療効果の個人差に、こうした NMDA 受容体やグルタミン酸系に関連する生物学的背景が関与している可能性を示すものです。また、アミノ酸比と寛解との関連が抗うつ薬の種類によって異なる可能性が示されたことから、将来的には、患者さんの生物学的特徴と抗うつ薬の薬理学的特徴の双方を考慮することで、うつ病の個別化医療の実現につながる可能性があります。

本研究は、うつ病患者さん 91 人を対象とした探索的解析です。今後、より多くの患者さんを対象とした独立した研究で結果を再現するとともに、治療経過に伴うアミノ酸比の変化や、他の生物学的・臨床的指標との組み合わせについて検討することで、患者さんごとにより適した抗うつ薬治療に役立つ客観的指標の開発につながることを期待されます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

用語解説

※1 **寛解**： うつ病の症状が消失、もしくは軽度の症状がわずかに残存する状態を指します。本研究では、うつ病の重症度を評価する 17 項目ハミルトンうつ病評価尺度が 7 点以下となった状態を寛解と定義しています。

※2 **ミルタザピン**： うつ病の治療に用いられる抗うつ薬の 1 つです。選択的セロトニン再取り込み阻害薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬とは異なり、モノアミンの再取り込み阻害を主な作用とせず、主に $\alpha 2$ アドレナリン受容体などへの作用を介して、セロトニンやノルアドレナリンによる神経伝達を調節します。

※3 **血液バイオマーカー**： 疾患の状態や治療効果などを客観的に捉える手がかりとなる、血液中で測定可能な生物学的指標のことです。

※4 **N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体**： 脳内の主要な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が作用する受容体の 1 つです。活性化にはグルタミン酸に加えて、グリシンや D-セリンなどの共作動物質が必要です。神経細胞間の情報伝達や、神経回路の構造や働きが変化する「神経可塑性」に重要な役割を果たします。

※5 **交互作用**： ある因子と結果との関連が別の因子によって異なることを指す統計学的な概念です。本研究では、アミノ酸比と寛解との関連が、抗うつ薬の種類によって異なるかを検討しました。

※6 **REBELLION Study**： うつ病などの精神疾患における個別化医療の基盤構築を目的として、臨床情報や血液などの生体試料を継続的に収集する前向き観察研究です。本研究では、うつ病患者さんを対象とした治療開始から 6 週間までのデータを用いました。

※7 **GUNDAM Study**： うつ病患者さんを対象に、ミルタザピンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬の有効性や忍容性を比較し、治療反応に応じたその後の治療法も検討した、2 段階・8 週間の非盲検ランダム化比較試験です。本研究では、この試験から得られた治療開始から 6 週間までのデータを用いました。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学 医学部精神神経科学講座 助教

村瀬 雄士

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101（代表） E-mail：murase.yuj@kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp