

氏 名	阿 竹 聖 和
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)</p> <p>Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and the clinical responses to duloxetine treatment or plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid in Japanese patients with major depressive disorder</p> <p>(日本人大うつ病性障害患者における血漿 MHPG 値、血漿 HVA 値やデュロキセチンへの臨床反応と COMT 遺伝子 Val158Met 多型)</p>	
<p>論文要旨</p> <p>【目的】</p> <p>日本人大うつ病性障害 (MDD) 患者を対象に COMT 遺伝子 Val158Met 多型とデュロキセチン (DLX) による 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol : MHPG (NA の主要代謝産物) 及び homovanillic acid : HVA (DA の主要代謝産物) の血中濃度への影響を調べる。また、健常対照者でも同様にこの一塩基多型と HVA、MHPG の血中濃度を測定し、MDD 患者群と比較検討する。</p> <p>【方法】</p> <p>DSM-IV-TR の診断基準を満足する MDD 患者に対し、DLX による薬物治療を 8 週間行った。抑うつ状態の評価をハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 (HAM-D17) で行い、治療前 HAM-D17 得点で 15 点以上の中等症以上の抑うつ状態を認めた 45 名を研究対象とした。DLX 投与 8 週間後の HAM-D17 得点が治療前と比べ 50%以上改善した者を治療反応群と定義した。治療前と DLX 投与 8 週間後に採血を行い、血漿 MHPG 濃度 (pMHPG) と血漿 HVA 濃度 (pHVA) を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィー:HPLC-ECD にて測定、COMT 遺伝子多型 (rs4680) は関連領域をダイレクトシーケンスにて genotyping した。また、MDD 患者 45 名に対し、年齢・性をマッチさせた健常対照者 30 名についても同様に pMHPG、pHVA、COMT 遺伝子多型 (rs4680) を調べた。</p> <p>【結果】</p> <p>COMT 遺伝子多型について、MDD 患者 45 名の Val/Val、Val/Met、Met/Met の分布は各々 19/25/1 名で、健常対照者 30 名では 15/11/4 名であり、いずれも Hardy-Weinberg Equilibrium を満たした。MDD 患者の Val/Val 群と Met-carrier (Val/Met 型+Met/Met 型) 群を比べると、DLX の治療反応性に有意な差は認められなかった。MDD 患者において、治療前 pMHPG は Val/Val 群が Met-carrier 群よりも有意に低値であった (<math>p=0.016</math>) が、治療前 pHVA は COMT 遺伝子多型による有意差を認めなかった。Val/Val 型 MDD 患者の pMHPG は、8 週間の DLX 治療で治療前と比べ有意な増加を認めた (<math>p=0.049</math>)。Val/Val 型 MDD 患者の pMHPG は、治療前は健常対照者よりも有意に低値であったが、治療 8 週間後には健常対照者と統計学的な有意差を認めないレベルまで増加した。</p> <p>【考察】</p> <p>COMT 遺伝子多型が Val/Val 型の MDD 患者は、Met-carrier 群に比べてベースラインの pMHPG が低く、その値は健常者の平均値よりも有意に低値であった。これは、COMT の高活性型を示す Val/Val 型の MDD 患者は NA 神経系の活動が Met-carrier 群よりも低い可能性を示唆しているものと考えられる。本研究ではさらに、DLX 治療により Val/Val 群では Met-carrier 群よりも有意な pMHPG の上昇が認められたが、HAM-D17 の改善率や治療反応性において統計学的に有意な相関は認められず、pMHPG 値と臨床的な抑うつ症状との関連を見出すことは出来なかった。この原因の一つとしてはサンプル数の少なさが起因しているかもしれない。しかし、我々の先行研究において、DLX 治療反応群では pMHPG が有意に上昇した結果と併せて考察すれば、本研究で Val/Val 群の方が Met-carrier 群よりも有意に pMHPG の上昇を認めていることから、Val/Val 群の方が DLX に反応しやすい可能性が示唆されるかもしれない。以上の所見から、COMT 遺伝子多型が DLX の治療反応と関連する可能性がある。今後、より多数例で検討する予定である。</p> <p>【結論】</p> <p>COMT 遺伝子 Val158Met 多型と血漿カテコラミン代謝産物濃度や DLX への反応性の関係性は複雑であり、MDD の異種性の問題も考慮する必要がある。本研究の結果は、Val/Val 型の COMT 遺伝子多型を持つ MDD 患者は、DLX 投与によるノルアドレナリン作動性神経への影響がより鋭敏である可能性が示唆されるかもしれない。</p>	

## 学位論文審査結果要旨

氏 名	阿竹 聖和					
論文審査委員	主査	所属	環境・産業生態系	環境適応医学	部門	足立 弘明
	副査	所属	生態適応系	機能調節	部門	柳原 延章
	副査	所属	生体適応系	生体構造	部門	佐藤 寛晃
				系	部門	◎
				系	部門	◎

**論文題目**

Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and the clinical responses to duloxetine treatment or plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid in Japanese patients with major depressive disorder.

(日本人大うつ病性障害患者における血漿 MHPG 値、血漿 HVA 値やデュロキセチンへの臨床反応と COMT 遺伝子 Val158Met 多型)

**学位論文審査結果要旨**

本研究は、日本人の大うつ病性障害 (MDD) 患者における Catechol-O-methyltransferase (COMT) 遺伝子の Val158Met 多型による serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI) の一つであるデュロキセチン (DLX) への治療反応性の違いを検討し、薬効を 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) (ノルアドレナリンの主要代謝産物) 及び homovanillic acid (HVA) (ドーパミンの主要代謝産物) の血中濃度の変化で評価した。また、健常対照者でも同様にこの一塩基多型と HVA、MHPG の血中濃度を測定し、MDD 患者群と比較検討した。

方法は、DSM-IV-TR の診断基準を満たす MDD 患者に対し、DLX による治療を 8 週間行ない、抑うつ状態への効果を検討した。評価はハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 (HAMD17) が使用された。治療前 HAMD17 得点で 15 点以上の中等症以上の MDD 患者 45 名を研究対象とされた。DLX 投与 8 週間後の HAMD17 得点が治療前に比し 50%以上改善した群を治療反応群と定義した。治療前と DLX 投与 8 週間後の血漿 MHPG 濃度 (pMHPG) と血漿 HVA 濃度 (pHVA) を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィー: HPLC-ECD で測定、COMT 遺伝子多型 (rs4680) は関連領域をダイレクトシーケンスで同定した。また、MDD 患者 45 名に対し、年齢・性をマッチさせた健常対照者 30 名についても同様に pMHPG、pHVA、COMT 遺伝子多型 (rs4680) を調べた。

COMT 遺伝子多型については、MDD 患者 45 名の Val/Val、Val/Met、Met/Met の分布は各々 19/25/1 名で、健常対照者 30 名では 15/11/4 名であった。COMT 遺伝子多型が Val/Val 型の MDD 患者は、Met-carrier 群に比べてベースラインの pMHPG が低く、その値は健常者の平均値より有意に低値であった。これは、COMT の高活性型を示す Val/Val 型の MDD 患者は、ノルアドレナリン神経系の活動が Met-carrier 群よりも低い可能性を示唆しているものと考えられた。MDD 患者において、治療前 pMHPG は Val/Val 群が Met-carrier 群よりも有意に低値であった (p=0.016) が、治療前 pHVA は COMT 遺伝子多型による有意差を認めなかった。Val/Val 型 MDD 患者の pMHPG は、8 週間の DLX 治療で治療前と比べ有意な増加を認めた (p=0.049)。次に健常対照者と比べると、Val/Val 型 MDD 患者の pMHPG は、治療前は健常対照者よりも有意に低値であったが、治療 8 週間後には健常対照者と統計学的な有意差を認めないレベルまで増加した。但し、DLX の治療反応性に関しては、MDD 患者の Val/Val 群と Met-carrier (Val/Met 型+Met/Met 型) 群で有意な差は認められなかった。

本研究では、DLX 治療により Val/Val 群では Met-carrier 群よりも有意な pMHPG の上昇が認められたが、臨床的な治療反応性を証明できず、pMHPG 値と臨床的な抑うつ症状との関連を見出すことが出来なかった。この原因としては、脱落によるサンプル数の少なさ、MDD の異種性、DLX 投与量などが考えられた。過去の報告では、DLX 治療反応群では pMHPG が有意に上昇することが示されており、今回の結果と合わせれば、Val/Val 群の方が DLX に反応しやすい可能性は示唆される。今後、多数例で検討される予定となっており、その結果が待たれる。本研究によって、COMT 遺伝子 Val158Met 多型と血漿カテコラミン代謝産物濃度や DLX の治療反応性の関係解明へ一定の貢献があると考えられ、本研究は本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 28 年 1 月 28 日