

博士論文審査の結果の要旨および担当者

学位申請者 竹内 直博

論文担当者

主査 辻野 健



副査 西山 信好



副査 大河原 知水



博士論文名

Therapeutic response to Paroxetine in major depressive disorders predicted by DNA methylation

大うつ病におけるパロキセチン治療反応性予測のための全ゲノム網羅的 DNA メチル化解析

【論文審査の結果の要旨】

学位申請者は大うつ病患者における抗うつ薬パロキセチンに対する治療反応性が全ゲノム網羅的 DNA メチル化解析により予測可能かどうかを解析した。その背景には、約 30%の大うつ病患者は Selective Serotonin Reuptake Inhibitor に顕著な反応を示さない、という臨床上的の問題があり、そのことについて論文のなかで簡潔に記載されている。もしパロキセチンのような SSRI に対する治療反応性をあらかじめ予測することができれば、より効率的な薬物治療の実施が可能になるので、薬学の研究として意義があり、研究目的は明確である。学位申請者はパロキセチンによる治療を受けた 68 人の患者のうち、最も症状の改善度がよかった 10 人 (Best responder: BR) と最も症状の改善度が低かった 10 人 (Worst responder: WR) の末梢血 DNA において、全 485,764 箇所の CpG サイトのメチル化比率の差を検討した。当然白血球の DNA メチル化と中枢神経系の DNA メチル化が同一であるかどうかは議論のあるところではあるが、大うつ病患者の中枢神経組織を得ることは非常に困難であり、現在取りうる最善の方法であるといえる。その結果、218 箇所でも両群間に 10%以上のメチル化比率の差が認められた。さらに False Discovery Rate が 5%未満になるように補正を加えたところ、PPFIA4 遺伝子と HS3ST1 遺伝子上に有意なメチル化比率の差が認められた。さらにそれぞれの遺伝子についてより詳しくメチル化比率を比較し階層的クラスター分析を行ったところ、どちらの遺伝子も BR 群と WR 群を峻別することができた。これらの実験方法、データ分析方法は現在の標準的な方法であり、適切である。また本研究は大うつ病の薬物治療反応性を DNA メチル化解析で予想しうることを示した独創的なものである。これら 2 つの遺伝子が大うつ病の発症と生物学的に直接的な因果関係があるのか、単なるマーカーにすぎないのかは、本研究の範囲を超えることではあるが、適切な引用文献を用いて妥当な考察が行われている。以上のことに加え、本論文は全体を通して一貫性・論理性があり、形式も整っており、倫理的事項も遵守されているので、兵庫医療大学大学院薬学研究科の論文審査基準のすべてを満たしている。従って、本論文は博士論文にふさわしいものであると結論する。