

博士論文要旨

研究題目 (注:欧文名、和文名の順で両方記入すること)

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

兵庫医療大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

薬物動態学 (指導教員 九川 文彦)

氏名 竹内 直博

(注:研究目的、研究方法、研究結果、考察等について具体的に的確に記入すること)

抗うつ薬の治療反応性には個人差がみられる。約 30%の大うつ病患者は Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) のような抗うつ薬に顕著な反応を示さない。このような個人差がみられる原因には、遺伝的要因とそれ以外の環境要因 (例えば、食事や生育環境) が考えられるが、「多様な治療反応性」を引き起こす生物学的メカニズムは明らかになっていない。

私はまず、大うつ病患者を、抗うつ薬パロキセチンの治療反応性に基づいて、反応性の高い Best Responder (BR) 群と低い Worst Responder (WR) 群に分けた。次に、両群から末梢血由来のゲノム DNA を採取し、Infinium HumanMethylation450 BeadChip (以下、HM450) を用いて網羅的な全ゲノム DNA メチル化解析を行った。

全 485,764 箇所 CpG サイト (メチル化サイト) の中で、623 サイトにおいて、両群間に 10%以上のメチル化比率の差が認められた。このうち、有意差 ($P < 0.05$) が認められたサイトは 218 箇所であった。さらに、False Discovery Rate (FDR) が 5%未満 ($q < 0.05$) となるように補正を加えた結果、有意差が認められたサイトは 2 箇所 (HM450 解析用コードが *cg00594917* と *cg07260927*) であった。

cg00594917 は PPFIA4 遺伝子上にあり、これは、ニューロンにおけるシナプス前終末において、シナプス小胞の融合と神経伝達物質の放出が行われるアクティブゾーンの適切な形成に重要な Liprin α をコードしている。そこで、さらに HM450 がカバーしている PPFIA4 遺伝子上の 23 箇所の CpG サイトにおいて、それらのメチル化比率に基づいた階層的クラスタ分析を行ったところ、1 名の WR を除き BR 群と WR 群を峻別することができた。

一方、*cg07260927* は、Heparin Sulfate-glucosamine 3-SulfoTransferase 1 (HS3ST1) 遺伝子上にあり、これはヘパリンの生合成における律速酵素である。HS3ST1 遺伝子についても同様に、HS3ST1 遺伝子上に 28 箇所ある CpG サイトのメチル化比率に基づく階層的クラスタ分析を行った。その結果、2 名の BR と 1 名の WR を除き、両群を峻別することができた。

以上の結果から、私は、大うつ病患者の全ゲノム網羅的 DNA メチル化解析によって、少なくとも 2 つの遺伝子 (PPFIA4 と HS3ST1) における DNA メチル化の差異が、抗うつ薬パロキセチンの薬理効果の個人差に寄与している可能性を明らかにした。

フォントは MS 明朝体、サイズは 10.5 ポイント、行間は 1 行で、この用紙 1 枚に収まる様 (1,000 字程度) 記入すること。