

Monoamine metabolites level in CSF are related to the 5-HTT gene polymorphism in treatment-resistant depression

Ikuko Kishida, MD, PhD^{1,2}; Eleni Aklillu, MSc, PhD³; Chiaki Kawanishi, MD, PhD²; Leif Bertilsson, PhD³; Hans Agren, MD, PhD⁴

1. Fujisawa Hospital, Kanagawa, Japan
2. Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan
3. Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden
4. Department of Clinical Neuroscience, Section of Psychiatry, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

Neuropsychopharmacology 2007, 1-9

【目的】

セロトニントランスポーター (5-HTT) は、セロトニン前神経終末に存在し、再取りこみ機構によってシナプス間隙のセロトニン濃度を調節している。本研究では、5-HTT 遺伝子のプロモーター領域にある 5-HTT Gene-Linked Polymorphic Region (5-HTTLPR) 多型と、第 2 イントロンにある 5-HTT Variable Number of Tandem Repeats (5-HTTVNTR) 多型と治療抵抗性気分障害との関連を検討すると共に、髄液モノアミン動態と 5-HTT 遺伝子型との関連を検討した。

【対象と方法】

抗うつ薬を服薬下のスウェーデン人気分障害 119 例と、健常正常者 141 例を対象とした。患者群は全例 1) DSM-IV の診断基準に従い、現在うつ病エピソードにある者、2) 少なくとも抑うつ症状が 8 週間持続している者、3) 2 種類以上の抗うつ薬あるいは気分安定薬による適切な薬物療法を 4 週間行って改善をみない者、という基準を満たす治療抵抗性気分障害例とし、全例白人であった。なお本研究は Goteborg University Faculty of Medicine、Karolinska Institute の倫理委員会によって承認されたものである。末梢血白血球から抽出された genomic DNA を用い、PCR 法によって、全対象の 5-HTTLPR 多型、5-HTTVNTR 多型の遺伝子型を同定した。また患者群のうち 112 例の髄液モノ

アミン代謝産物濃度、5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)、homovanillic acid (HVA)、3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)を測定した。2 検定により、患者群・対照群における遺伝子型頻度・アレル頻度を比較し、ANCOVA により、髄液モノアミン代謝産物濃度と遺伝子型との関連を解析した。

【結果】

いずれの多型においても、患者群、対照群の遺伝子型頻度、アレル頻度に有意差はなかった。また両群のハプロタイプ頻度にも有意差はなかった。一方、5-HIAA 濃度は 5-HTTLPR 遺伝子型間で有意に異なっており ($p=0.030$)、s/s 群では l/l 群と比較して、5-HIAA 濃度が有意に高値であった ($p=0.011$)。同様の有意差が HVA 濃度と 5-HTTLPR 遺伝子型間でも認められ ($p=0.003$)、s/s 群では l/s 群 ($p=0.002$)、l/l 群 ($p=0.002$) と比較して、HVA 濃度が有意に高値であった。

【考察】

本研究では、5-HTT の機能的遺伝子多型と治療抵抗性気分障害との関連は認められなかった。一方、セロトニン代謝産物の 5-HIAA 濃度、ドーパミン代謝産物の HVA 濃度と 5-HTTLPR 遺伝子型との関連を認め、5-HTTLPR 遺伝子多型が中枢モノアミン動態に影響を及ぼすことが示唆された。