The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Influence of Serotonin Transporter Gene Polymorphism on Depressive Symptoms and New Cardiac Events after Acute Myocardial Infarction
Author(s)	中谷, 大作
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46307
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【18】

氏　　名	中谷大作（なかたに だいさく）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　１９７４９　号
学位授与年月日	平成 17 年 7 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Influence of Serotonin Transporter Gene Polymorphism on Depressive Symptoms and New Cardiac Events after Acute Myocardial Infarction **（心筋梗塞後患者におけるセロトニントランスポーター遺伝子多型が抑うつ気分の合併と心事故に及ぼす影響）**
論文審査委員	（主査） 教授　堀　正二 （副査） 教授　倉智　嘉久　　教授　武田　雅俊

論文内容の要旨

〔背景〕心筋梗塞発症後の抑うつ気分の合併は、交感神経活性の亢進、不整脈の出現閾値の低下などの直接作用や、糖尿病や喫煙をはじめとする冠危険因子の管理不良などの間接作用を介して予後不良と関連することが欧米の疫学調査により明らかにされている。社会環境要因の異なる本邦においても、抑うつ気分を合併した心筋梗塞症例では非合併例に比し、１年間の心事故発生率が有意に高いこと、さらに多変量解析の結果、この抑うつ気分の合併は、心事故発生リスク上昇の独立規定因子であることを我々は以前に報告した。

一方、抑うつ気分は脳内セロトニン濃度調節異常と関連するが、シナプス間隙のセロトニン濃度調節にはセロトニントランスポーター（5-HTT）が関与することが知られている。5-HTT 遺伝子の 1.6 kb 上流部には遺伝子多型が存在し、20-23 塩基対の繰り返し配列を 14 回持つ S アレルでは 16 回持つ L アレルに比べて 5-HTT の転写活性が低いことが知られている。そのため S アレルを有する症例では 5-HTT の発現とセロトニン再取り込みが低下し、抑うつ気分発症と関連することが非冠動脈疾患患者において示されている。そこで今回我々は S アレルが抑うつ気分を介して心筋梗塞症例の予後に影響を及ぼすか否かを検討した。

〔方法・対象〕大阪地区の心臓救急病院 25 施設で組織する大阪急性冠症候群研究会（OACIS）に 1999 年４月から 2003 年 12 月の間に登録された心筋梗塞症例 4306 例のうち、生存退院しかつ 5-HTT 遺伝子解析を承諾した 2509 例を対象とし、S アレルと抑うつ気分、および退院後の心事故発生との関連を検討した。抑うつ気分は Self-rated Depression Scale (SDS) test を用いて評価し、点数が 40 点以上を抑うつ気分ありとした。心事故は心臓死、再梗塞、不安定狭心症、心不全、不整脈、再血行再建術（経皮的冠形成術およびバイパス術）と定義し、エンドポイントとした。また LL ゲノタイプが血小板機能の活性化を介して心筋梗塞の発症に関与するとの報告もあるため、心筋梗塞発症時の抗血小板薬投与の有無と心筋梗塞既往率との関連についても検討を行った。

〔結果〕アレル頻度は SS：1611 人、SL：795 人、LL：103 人であり、この比率は Hardy-Weinberg 平衡に沿っていた。また、３群間の患者背景（性別、年齢、糖尿病、高血圧、高脂血症、喫煙歴、Killip 分類で評価した重症度、

再灌流治療や退院時処方（抗血小板薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、β受容体遮断薬）の治療内容）に有意差を認めなかった。SDS スコアは S アレルを有する症例（SS＋SL）で LL ゲノタイプに比し有意に高得点（39.5±8.6vs. 37.3±8.0、P＝0.02）であり、抑うつ気分合併率（48.3% vs. 35.0%、P＝0.02）も高値であった。ロジスティック回帰分析の結果、女性、糖尿病、喫煙、心筋梗塞の既往とともに S アレルは抑うつ気分合併を規定する独立規定因子であり（オッズ比；2.19、95%CI；1.21-3.98、P＝0.01）、心事故発生率も SS＋SL 症例において有意に高値であった（31.3% vs. 22.3%、P＝0.046）。そこで S アレルは抑うつ気分を介して予後を悪化させるか検討するために Cox 回帰分析を行った。その結果、性別、年齢、冠危険因子、重症度、治療内容で補正後も S アレルは心事故発生リスク上昇と関連する独立した規定因子であったが（相対危険度〔HR〕；1.69 95 CI；1.03-2.78、P＝0.04）、抑うつ気分で補正すると S アレルの HR は縮小し、有意差は消失した（HR；1.30、95%CI；0.84-2.01, P＝0.24）。このことから S アレルは既存の背景因子とは独立しており、抑うつ気分を介して予後を悪化させる可能性が示された。また、来院時に抗血小板薬投与の有無が明らかであった 1213 例（49.3%）を対象に心筋梗塞の既往率を検討したところ、抗血小板薬非投与 961 例において、心筋梗塞既往率は LL ゲノタイプで高値の傾向が認められた（12.2% vs. 7.5%、P＝0.27）が、投与 252 例では既往率はほぼ同様であり（33.3% vs. 36.2%、P＝0.89）、抗血小板薬投与下では LL ゲノタイプの血小板活性亢進による心筋梗塞に対するリスクが減弱する可能性が示された。

〔結語〕今回の検討で、セロトニントランスポーター遺伝子多型の S アレルは、抑うつ気分を介して心筋梗塞症例の予後悪化に関与することが示された。本遺伝子多型の検索は心筋梗塞後の予後予測に有用である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞後の抑うつ気分は予後不良であることが知られている。また、非冠動脈疾患患者において、セロトニントランスポーター遺伝子多型の S アレルでは、LL ゲノタイプに比し転写活性が低く、その結果、セロトニントランスポーターの発現とセロトニンの再取り込みが低下し、抑うつをはじめとする精神疾患の発病との関連が示されている。しかし、S アレルにおける心筋梗塞後の抑うつ気分合併や心事故発生との関連については明らかではない。申請者は、生存退院した急性心筋梗塞 2509 症例を対象として、本多型の S アレルは心筋梗塞後の抑うつ気分合併および心事故発生リスク増加を規定する独立規定因子であることを大規模な多施設共同臨床研究により明らかにした。さらに S アレルが予後に及ぼす影響は少なくとも一部は抑うつを介することを示した。本論文は、心筋梗塞後の患者においてセロトニントランスポーター多型が抑うつ気分の合併および心事故の発生に及ぼす影響を明らかにし、本多型解析が予後予測に有用であることを示した独創性の高い論文である。したがって、学位に値するものと認める。