

計畫編號：DOH95-TD-B-111-TM002

行政院衛生署九十五年度科技研究計畫

N-methylglycine (Sarcosine) 用於憂鬱症之治療
N-methylglycine (Sarcosine) for Treatment of Major
Depressive Disorder

研究報告

執行機構：國立成功大學

計畫主持人：藍先元

研究人員：張玉坤、吳博倫、劉怡青

執行期間：95年01月19日至95年12月19日

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，依合約之規定：如對
媒體發布研究成果應事先徵求本署同意*

目錄	(2)
中文摘要	(3)
英文摘要	(4)
壹、前言	(5)
貳、材料與研究	(7)
參、結果	(13)
肆、討論與建議	(15)
伍、參考文獻	(16)
陸、圖、表	(17)
九十五年度計畫重要研究成果及對本署之具體建議	(23)

編號：DOH95-TD-B-111-TM002

中文研究計畫題目：N-methylglycine (Sarcosine) 用於憂鬱症之治療

計畫主持人：藍先元

執行單位：國立成功大學

摘要：

研究目的

憂鬱症的病因至今尚未明瞭，現今的藥物治療（如血清素回收抑制劑，SSRIs），仍有許多問題無法克服。sarcosine（一種內源性 glycine transporter I 抑制劑）可以促進 NMDA 受體功能，還能改善精神分裂症患者常見的憂鬱症狀（藍等，2005）；動物實驗也發現 glycine transporter-I 抑制劑能夠減緩大鼠的憂鬱及焦慮情形。本研究期望了解 sarcosine 的抗鬱效果、以及憂鬱症患者以 sarcosine 治療後，白血球中與 NMDA 功能有關基因之 mRNA 表現與療效的關係。

研究方法

由精神科門診收集符合 DSM-IV 憂鬱症診斷之患者，抽取週邊血、以 Real time PCR 進行 mRNA 分析。再以隨機雙盲方式分成兩組，投予至多六週的 citalopram（一種常用的 SSRI）（20-60 mg/day）或 sarcosine（0.5-2 g/day）。

結果與討論

已收集 75 名憂鬱症患者，其中 sarcosine 組 37 名患者中有 29 名至少完成 2 週之研究；citalopram 組 38 名患者中也有 31 名至少完成 2 週之研究，可進行分析。結果顯示患者使用 sarcosine 之效果有優於 citalopram 之趨勢，但未達顯著差異，其反應率（漢氏憂鬱症量表總分下降 50% 或以上）分別為 21/29 (72%)：17/31 (55%)。整體而言，兩組的副作用無顯著差異，患者耐受性良好。

Sarcosine 組患者治療前的 PSAT1 之 mRNA 表現量於治療反應佳者比治療反應差者來得較低；SHMT2 與 ASCT1 之 mRNA 表現量則無組間差異。至於 citalopram 組的患者其治療反應佳者與治療反應差者的三種基壘之 mRNA 表現量皆無組間差異。

綜合上述，Sarcosine 對於憂鬱症患者的療效不亞於 SSRI。後續較大樣本研究有助於明確其於臨床之效用。此外，對 sarcosine 治療反應佳者其於白血球中 PSAT1 之表現量比治療反應差者來得較低，此結果亦有助於個體化治療之發展。本研究亦為憂鬱症的 NMDA 假說奠定進一步基礎。

關鍵詞：重鬱症，sarcosine，基因表現

DOH95-TD-B-111-TM002

英文研究計畫題目：N-methylglycine (Sarcosine) for Treatment of Major Depressive Disorder

計畫主持人英文名：Hsien-Yuan Lane

執行單位英文名稱：National Cheng Kung University

ABSTRACT：

Aim:

The etiology of depression remains unclear. Current treatments, such as SSRIs, have met unresolved problems. Sarcosine (an endogenous glycine transporter I inhibitor) can enhance NMDA neurotransmission and improve depressive symptoms of schizophrenia patients (Lane et al. 2005). Animal studies also suggest that glycine transporter-I inhibitors can relieve depressive and anxious behaviors in rodents. This study aimed to investigate the antidepressant effects of sarcosine. In addition, we also explored the relationship between antidepressant effects and mRNA expressions of some NMDA-related genes.

Method:

We enrolled patients with major depressive disorder (by DSM-IV criteria) from psychiatric OPD. The patients were all rated by Hamilton's Depression Rating Scale. Prior to treatment, blood samples were drawn for mRNA expression assay using Real time PCR. Patients were randomly allocated to 6 weeks treatment of citalopram, a commonly used SSRI, at 20-60 mg/day or sarcosine at 0.5-2 g/day in a double blind manner.

Results & Discussions:

We enrolled 75 drug-free patients with a DSM-IV diagnosis of major depressive disorder. In the sarcosine group, 29 of the 37 patients completed at least 2 weeks of therapy, thus eligible for analysis; in the citalopram group, 31 of the 38 patients completed at least 2 weeks of treatment. Sarcosine tended to be superior to citalopram with response (Hamilton Depression Rating Scale [HDRS] score reduction by 50% or more) rates of 21/29 (72%) in the sarcosine group vs. 17/31 (55%) in the citalopram group (p = NS). The two groups of patients were also comparable in their adverse events and tolerated the treatment well.

In the sarcosine group, baseline (prior to treatment) mRNA expression of PSAT1 was lower in responders than in poor responders. Responders and poor responders had similar mRNA expressions of SHMT2 and ASCT1. In the citalopram group, responders and poor responders were comparable in mRNA expressions of each of the 3 genes.

In summary, sarcosine's efficacy for depression treatment was at least equal to that of an SSRI. Larger sized studies are warranted to elucidate the efficacy profile of sarcosine. In addition, mRNA expression of PSAT1 was lower in responders than in poor responders. The findings will help to develop individualized medicine of depression treatment and lend support to the NMDA theory of major depression.

Keywords : major depression, sarcosine, gene expression

壹、前言

憂鬱症 (major depressive disorder) 有很高的終身盛行率 (男性 8-12% ; 女性 20-26%) (Boyd et al 1985)。患者的情緒低落、自殺與認知功能障礙，在全球造成嚴重的失能及經濟負擔。

憂鬱症是一個複雜而多因子的疾病，無法以單一基因或單一環境因素解釋其病因。目前診斷憂鬱症僅能依據臨床表現，仍缺乏可靠的生物標記以供診斷或預測工具。目前上市的多種抗鬱劑，都是針對單胺類神經遞質 (monoamine neurotransmitter) (如：血清素、正腎上腺素、多巴胺等) 作調節，但療效仍有侷限，作用時間通常需要 3-4 週以上，且對認知功能的改善亦未有令人滿意的效果，故透過其他神經傳導系統的治療方式正在積極開發中。而在各種抗鬱劑中目前最為常用的是血清色素回收抑制劑 (SSRI) (如：fluoxetine、citalopram、sertraline、fluvoxamine 等)，而其中最具專一性的是 citalopram。

Glutamate 是人腦中含量最豐富的一種胺基酸類神經遞質。在 glutamate receptor 中，有一種亞型稱為 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受體，是一種離子性 (ionotropic) 受體，已知其在記憶、學習上均扮演重要的角色。NMDA 受體功能低下被認為是憂鬱症 (Depoortere et al 2005) 與精神分裂症 (Tsai et al 1995; Olney 1995) 與的病理機轉之一。過去已有若干文

獻報導 NMDA 受體功能促進劑(如：D-serine)(Tsai et al 1998; Lane et al 2005)或 glycine transporter I 抑制劑(如：N-methylglycine，或稱 sarcosine)被用作精神分裂症的輔助治療(Tsai and Lane et al 2004, Lane et al 2005)，已知它們相當安全，且能增強抗精神病劑的療效。我們發現每日 2000mg 的 sarcosine 除了能改善活性、負性症狀外，還能改善精神分裂症患者常見的憂鬱症狀(Lane et al 2005)，這個重要的臨床試驗結果已發表於 Arch Gen Psychiatry (Lane et al 2005)，Arch Gen Psychiatry 也是精神醫學領域排名第一的學術期刊，SCI 影響係數 12.6。而這正是我們想要進一步探索其”抗憂鬱”效用的原因。

動物研究中，glycine transporter I 抑制劑最近也被發現能夠減輕大鼠的憂鬱症狀。Depoortere 等人(2005)以一可逆性 glycine transporter I 抑制劑(SSR504732)進行動物實驗，發現其在精神分裂症與憂鬱模式中，能夠恢復 prepulse inhibition 缺損，減少 d-amphetamine 誘發的過動(hyperactivity)情形，以及 phencyclidine 引起的選擇性注意力障礙(selected attention deficits)，而在憂鬱(chronic mild stress)及焦慮(ultrasonic distress vocalization in rat pups)模式中，glycine transporter I 抑制劑亦能夠減輕大鼠的憂鬱及焦慮症狀。

最近，我們先以開放試驗方式進行了小規模的 sarcosine monotherapy (n = 10)，初步發現 sarcosine 確實對憂鬱症具有療效：達到良好反應者

有 7 名，他們的漢氏憂鬱量表總分降低超過 50%。良好反應者他們的反應出現得很快，7 名中有 5 名於前兩週即已出現良好反應。且受試者幾乎沒有不適之主訴，只有 2 位有輕度失眠的情形。所以，sarcosine 是否與現有的抗鬱劑具有同樣的療效，亟待進一步以雙盲研究予以明確。在本研究中，我們選擇了對血清素回收器親合力最高的一種血清素回收抑制劑 (SSRI)—citalopram，來與 sarcosine 進行療效的比較，它們分別代表了血清素系統與 NMDA 系統。

Sarcosine 是一種內源性(endogenous)的胺基酸，到目前為止，sarcosine 在 2 g/day 的使用劑量上，尚未發現有任何明顯的副作用，先前我們所進行的精神分裂症的試驗中(Tsai and Lane et al 2004; Lane et al 2005)，sarcosine 組的副作用與安慰劑組並無差異，且不會加重抗精神病劑的錐體外症候群。即使是因為 sarcosine dehydrogenase 缺損導致的 sarcosinemia，臨床上也不會有顯著的症狀(Levy et al 1984; Eschenbrenner and Jorns 1999)。

病因學的研究中，已有許多候選基因被探討，例如：5-HTT、MAOA、BDNF 等；除了基因型之外，mRNA 表現量的變化在精神疾患的研究中漸受重視，因為其更能反應基因與環境因子的交互關係，又因為腦組織無法取得，源自血液的 mRNA(blood-derived mRNA)遂變成一替代的素材 (Tsuang et al 2005)。近年來，週邊白血球已被視為中樞神經系統的探針

(probe) (Gladkevich et al 2004); 研究發現憂鬱症患者週邊淋巴球 DRD4 受體之 mRNA 較之正常人為低(Rocc et al 2002), 而 CREB mRNA 表現與正常人無異, 但會隨著藥物治療而變化(Lai et al 2003)。然而, 大部分的候選基因仍尚未有系統性之研究。透過 NCBI 之 UniGene 資料庫 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=unigene>), 我們已經找出 182 個同時在大腦及週邊白血球有 mRNA 表現的基因, 而其中有幾個特別與胺基酸類神經遞質之代謝或傳送有關的基因, 包括: serine hydroxymethyltransferase 2 (SHMT2, 與 glycine 製造有關) (Schirch et al 1980)、phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1, 與 L-serine 磷酸化過程有關)、serine transporter (ASCT1, 與中性胺基酸之回收器有關) (Kanai and Hediger 2003)。這些基因在週邊白血球的 mRNA 表現情形是否能作為憂鬱症診斷或治療的生物指標? 正是我們想要探尋的答案。

我們設計此一研究, 目的在: 1) 探索 NMDA 受體功能促進劑 (sarcosine) 的抗憂鬱效用並與 SSRI 作比較, 2) 了解憂鬱症患者週邊白血球中與 NMDA 受體功能相關基因之 mRNA 表現情形, 及其與藥物療效的關係。

貳、材料與方法

本研究為一年期之前瞻性研究，通過醫院人體試驗委員會我們由精神科門診收集憂鬱症 (major depressive disorder) 未合併精神病症狀 (without psychotic features) 之患者。以隨機雙盲方式分成兩組，投予六週的 citalopram(20-60 mg/day) 或 sarcosine(0.5-2.0 mg/day)。期間我們每兩週評估臨床療效與安全性。實驗室方面，我們選取數個與 NMDA 受體功能可能相關的基因，以及時定量反轉錄聚合酶連鎖反應(realtime RT-PCR) 定量週邊淋巴球中的 mRNA 表現量，比較治療反應佳與不佳者其與基因表現之差異，以找尋能預測 sarcosine 療效的因子。

收案標準

1. 符合美國精神醫學會精神疾病診斷與統計手冊第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, DSM-IV) 之憂鬱症 (major depressive disorder) 但無合併精神病症狀 (without psychotic features) 之診斷標準；由精神專科醫師依 Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (American Psychiatric Association, 1994) 進行評估。
2. 年齡介於 18-55 歲
3. 疾病史上無其他明顯的系統性身體疾患，而且理學檢查與一般實驗室檢驗指標在正常範圍內

4. 進入研究時之 24 項漢氏憂鬱症量表(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)總分在 18 分(包含)以上
5. 未曾服藥或至少最近兩個月未服用抗鬱劑
6. 有能力了解對研究之完整解釋、且簽署同意書者

排除標準

1. 同時有其他精神疾患、濫用酒精或其他物質疾患、或神經疾患
2. 智能障礙
3. 因病情或其他障礙而無法配合研究者

評估項目

1. 24 項漢氏憂鬱症量表(Hamilton's Depression Rating Scale, HDRS)－此為主要的療效評估工具
 2. UKU 副作用量表(Lingjaerde 1987)
- (以上項目每兩週評估一次)

實驗室檢查

檢體採集－在治療前採集血液檢體 10ml (一律在早上九點鐘採檢)，萃取白血球的 DNA 與 RNA 後，存放於-80℃。

及時定量反轉錄聚合 連鎖反應(Real-time quantitative RTQ-PCR)－

用來測定 SHMT2、PSAT1、ASCT1 等基因於週邊白血球之 mRNA 表現量。這些基因根據 UniGene system (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=unigene>)，可同時表現於大腦及週邊白血球。

藥物治療

以隨機、雙盲方式分成兩組，分別給予 citalopram(20-60 mg/day)或 sarcosine(0.5-2.0 g/day)，連續治療六週。每兩週回診一次。所有的藥物均包裝於相同的膠囊。服藥之順從性須由主要照顧者協助並予記錄。

資料分析

1. 療效定義：經治療後漢氏憂鬱症量表總分下降 50%定義為反應佳 (good response)。
2. 雙變項分析：利用 t 檢定、卡方檢定檢視兩組在治療前的差異，療效 (response rate) 差異、副作用出現比率的差異等。亦將檢視年齡、疾病嚴重度等變項兩兩之間的相關性。
4. 回歸分析：利用回歸模式，分析週邊白血球之 mRNA 表現量與 sarcosine 反應療效之相關性。

參、結果

患者基本資料

我們已由精神科門診收集 75 位憂鬱症未合併精神病症狀之患者。其中 sarcosine 組 37 名患者中有 29 名至少完成 2 週之研究 (endpoint dose = 0.7 ± 0.3 g/day)，可進行分析；citalopram 組 38 名患者中也有 31 名至少完成 2 週之研究 (endpoint dose = 27.5 ± 13.5 mg/day)，可進行分析。兩組之基本資料、發病年齡、與治療前漢氏憂鬱症量表總分皆無顯著差異 (Table 1)。

治療反應

患者提早退出的原因包括：病情進步 (sarcosine: n = 4; citalopram: n = 2)、服藥不順從 (sarcosine: n = 3; citalopram: n = 3)、病情未進步 (sarcosine: n = 1; citalopram: n = 2)、與副作用 (sarcosine: n = 0; citalopram: n = 1)。兩組無顯著差異。

使用 sarcosine 患者其漢氏憂鬱症量表總分於治療終點亦有較低之趨勢 (p = NS) (Table 1)。初步成果顯示患者使用 sarcosine 之效果有優於 citalopram 之趨勢，但未達統計顯著差異，反應率 (漢氏憂鬱症量表總分下降 50%或以上) 分別為 21/29 (72%) : 17/31 (55%) (p = NS)。

整體而言，sarcosine 組之副作用有較少的趨勢，但兩組的副作用無顯

著差異(Table 2)，有一位使用 citalopram 的患者因緊張焦慮的副作用而退出。其他的副作用為短暫性，患者可耐受。

mRNA 表現與治療反應之相關性

實驗室方面，我們以 Real time PCR 完成 SHMT2、PSAT1、ASCT1 mRNA 表現量偵測。每個基因所使用之引子皆符合下列標準， $R^2 > 0.9$ 、PCR 效能在各基因間效能皆 $> 95\%$ 。Sarcosine 組患者治療前的 PSAT1 之 mRNA 表現量於治療反應佳（漢氏憂鬱量表分數下降 50% 定義為反應佳）者比治療反應差者來得較低（Table 3）；sarcosine 組的 SHMT2 之 mRNA 表現量於治療反應佳者比治療反應差者有較低之趨勢，但未達顯著性（Table 3）；ASCT1 之 mRNA 表現量則無組間差異（Table 3）。

至於 citalopram 組的患者其治療反應佳者與治療反應差者其治療前的 PSAT1、SHMT2、與 ASCT1 之 mRNA 表現量皆無組間差異（Table 4）。

肆、討論與建議

綜合上述，sarcosine 對於憂鬱症患者的療效與安全性不亞於 SSRI，甚至有較佳的趨勢，但未達顯著差異。後續大樣本研究有助於明確其於臨床之效用。

此外，對 sarcosine 治療反應佳者其於白血球中 PSAT1 之表現量比治療反應差者來得較低，但以 SSRI 治療的患者則無此現象，由於 PSAT1 之表現與 NMDA 功能相關，此研究結果一方面有助於個體化治療之發展，另一方面亦為憂鬱症的 NMDA 假說奠定進一步基礎。

伍、參考文獻

- Depoortere R, Dargazanli G, Estenne-Bouhtou G et al. Neurochemical, electrophysiological and pharmacological profiles of the selective inhibitor of the glycine transporter-1 SSR504734, a potential new type of antipsychotic. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1963-1985.
- Eschenbrenner M, Jorns MS. Cloning and mapping of the cDNA for human sarcosine dehydrogenase, a flavoenzyme defective in patients with sarcosinemia. *Genomics* 1999;59:300-308.
- Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:559-576.
- Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, Hayden DL, McCarley R, Coyle JT. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:21-27.
- Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M, Sheinkman A, Kotler M, Fuchs S. A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98:625-628.
- Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, Ikeda K, Kato T. Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. *Mol Psychiatry*. 2004;9:406-416.
- Lai IC, Hong CJ, Tsai SJ. Expression of cAMP response element-binding protein in major depression before and after antidepressant treatment. *Neuropsychobiology*. 2003;48:182-185.
- Lane HY, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH. Effects of

- dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7:461-470
- Lane HY, Lin CC, Huang CH, Chang YC, Hsu SK, Chang WH: Risperidone response and 5-HT6 receptor gene variance: genetic association analysis with adjustment for nongenetic confounders. *Schizophr Res* 2004;67:63-70.
- Levy HL, Coulombe JT, Benjamin R. Massachusetts metabolic disorders screening program: III. sarcosinemia. *Pediatrics*. 1984;74:509-513.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU Side Effect Rating Scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
- Rocc P, De Leo C, Eva C, Marchiaro L, Milani AM, Musso R, Ravizza L, Zanaldi E, Bogetto F. Decrease of the D4 dopamine receptor messenger RNA expression in lymphocytes from patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1155-1160.
- Tsai G, Lane HY*, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter 1 inhibitor, N-methylglycine (Sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:452-456 (*shared the first authorship)
- Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:829-836.
- Tsai G, Ralph-Williams RJ, Martina M, Bergeron R, Berger-Sweeney J, Dunham KS, Jiang Z, Caine SB, Coyle JT. Gene knockout study of glycine transporter type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:8485-8490.
- Tsai G, Yang P, Chung L, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotic

for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:1081-1089.

陸、圖表

Table 1. Characteristics and Treatment Response of Depression Patients Assigned to Sarcosine and Citalopram Treatment

	Sarcosine, n = 29	Citalopram, n = 31	Difference ^a
Gender (No., female/male)	19/10	22/9	NS
Age (years)	35.6 (9.1)	36.5 (7.7)	NS
Education (years)	12.9 (3.5)	13.3 (4.5)	NS
Age of illness onset (years)	31.3 (6.7)	30.0 (5.9)	NS
Hamilton Depression Rating Score			
Baseline	24.3 (8.7)	25.4 (6.9)	NS
Endpoint	10.5 (6.9)	12.5 (6.4)	NS
Responders ^b /non-responders (No.)	21/8	17/14	NS

Standard deviations in parentheses.

^a As assessed by two-sample t-test, or χ^2 test where appropriate.

^b As defined by 50% or more reduction in Hamilton Depression Rating score from baseline.

Table 2. Adverse Events During the Study

Adverse Event	Sarcosine,	Citalopram	Difference ^a
	No. of 29 Patients	No. of 31 Patients	
Insomnia	6	9	NS
Palpitations	3	6	NS
Tension	3	5	NS
Fatigability	2	5	NS
Orthostatic dizziness	2	4	NS
Weight loss	2	4	NS
Weight gain	3	3	NS
Sedation	3	2	NS
Hypersomnia	3	2	NS
Constipation	3	1	NS
Others	3	2	NS
Total	33	43	NS

^a As assessed by χ^2 test or Fisher's test where appropriate.

Table 3. mRNA Expression Prior to Treatment in Sarcosine Responders and Non-responders

mRNA Expression	Responders n = 21	Non-responders n = 8	Difference ^a
PSAT1/GAPDH	0.8 (0.6)	2.2 (0.9)	0.04
SHMT/GAPDH	1.0 (0.8)	3.1 (1.2)	0.07
ASCT1/GAPDH	0.3 (0.7)	0.5 (0.9)	NS

Responders: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score reduction from baseline \geq 50%; non-responders: HDRS score reduction $<$ 50%

Standard deviations in parentheses.

^a As assessed by two-sample t-test.

Table 4. mRNA Expression Prior to Treatment in Citalopram Responders and Non-responders

mRNA Expression	Responders n = 17	Non-responders n = 14	Difference ^a
PSAT1/GAPDH	1.2 (0.7)	1.6 (0.8)	NS
SHMT/GAPDH	1.9 (1.1)	2.1 (0.9)	NS
ASCT1/GAPDH	0.3 (0.8)	0.4 (1.0)	NS

Responders: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) score reduction from baseline \geq 50%; non-responders: HDRS score reduction $<$ 50%

Standard deviations in parentheses.

^a As assessed by two-sample t-test.

九十五年度計畫重要研究成果及對本署之具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：N-methylglycine (Sarcosine) 用於憂鬱症之治療

主持人：藍先元 計畫編號：DOH95-TD-B-113-TM002

1. 本計畫之新發現或新發明

本計畫發現患者使用 sarcosine 之效果有優於 citalopram 之趨勢，但未達顯著差異，其反應率（漢氏憂鬱症量表總分下降 50%或以上）分別為 21/29 (72%)：17/31 (55%)。整體而言，兩組的副作用無顯著差異，患者耐受性良好。

Sarcosine 組患者治療前的 PSAT1 之 mRNA 表現量於治療反應佳者比治療反應差者來得較低；SHMT2 與 ASCT1 之 mRNA 表現量則無組間差異。至於 citalopram 組的患者其治療反應佳者與治療反應差者的三種基壘之 mRNA 表現量皆無組間差異。

綜合上述，sarcosine 對於憂鬱症患者的療效不亞於 SSRI。此外，對 sarcosine 治療反應佳者其於白血球中 PSAT1 之表現量比治療反應差者來得較低，此結果亦有助於個體化治療之發展。本研究亦為憂鬱症的 NMDA 假說奠定進一步基礎。

2. 本計畫對民眾具教育宣導之成果

憂鬱症的病因至今尚未明瞭，現今的藥物治療（如血清色素回收抑制劑，SSRIs），仍有許多問題無法克服。sarcosine（一種內源性 glycine transporter I 抑制劑）可以促進 NMDA 受體功能，還能改善精神分裂症患者常見的憂鬱症狀（藍等，2005）；動物實驗也發現 glycine transporter-I 抑制劑能夠減緩大鼠的憂鬱及焦慮情形。後續較大樣本研究有助於明確 sarcosine 於臨床之效用。

3. 本計畫對醫藥衛生政策之具體建議

由於精神疾患造成的疾病負擔日益沉重，應更重視精神醫學及心理衛生相關之研究。

行政院衛生署「95年度建立轉譯醫學臨床研究計畫」成果報告審查表

執行機構	國立成功大學醫學院	主持人	藍先元
計畫名稱	N-methylglycine (Sarcosine) 用於憂鬱症之治療		
計畫編號	DOH95-TD-B-111-TM002	執行期程	95/01/19-95/12/19

※ 成果報告審查綜合意見

1. 計畫主持人已完成 75 例憂鬱患者 (37 例 sarcosine 組, 38 位 citalopram 組), 其中 29 位 sarcosine 及 31 位 citalopram 組至少完成兩週治療, 在療效方面 sarcosine 70% vs. citalopram 55%, 在 gene 檢測方面 PSAT1 expression 在 sarcosine non-responders 較 responders 高, 在 citalopram group 則無此差異。但這只是前瞻性探索性試驗, 人數不足, 未達到統計上的意義。
2. 本計畫已達成計畫之目標, 值得未來進一步研究探討, 後續試驗建議加入 placebo group 及 active control, 並以統計方式計算樣本數。
3. 研究數據之表現, 宜注意有效數字之位數, 統計才能精準。

總評：

- 同意結案
 依審查委員意見修正後同意結案
 其他：

審查委員	劉滄梧、胡幼圃、林志六、鄧哲明、許須美
------	---------------------