

氏名(本籍)	ねもと きよ たか (茨城県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博乙第2574号			
学位授与年月日	平成24年1月31日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	脳由来神経栄養因子遺伝子の Val66Met 多型が脳形態の加齢性変化に及ぼす影響			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	南	学
副査	筑波大学教授	医学博士	玉岡	晃
副査	筑波大学教授	医学博士	有波	忠雄
副査	筑波大学准教授	医学博士	山本	三幸

論文の内容の要旨

(目的)

神経栄養因子の一つである脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF) の遺伝子にみられる一塩基多型として、コドン 66 のバリン (Val) がメチオニン (Met) に置換された Val66Met がある。これまでの報告では、この一塩基多型によりメチオニン保有者 (Met/Val-BDNF およびホモ Met-BDNF) は、バリンのみの保有者 (ホモ Val-BDNF) に比してエピソード記憶課題の成績が低く、海馬の容積も少ないことが報告されている。しかし、これらの報告は欧米のみであり、アジア人種における検討はされてこなかった。

一方、加齢も脳形態に大きな影響を及ぼす。これまでの研究では、正常加齢においては、前頭前野は萎縮を来しやすい領域であることが報告されている。BDNF に神経保護作用があり、BDNF は前頭前野で豊富に発現することを考慮すると、BDNF の Val66Met 一塩基多型は、加齢性変化に影響を及ぼしている可能性がある。

このため、本研究では 1) 脳形態 MRI を用いて、日本人において BDNF の Val66Met 多型がどのように脳形態に影響をおよぼすか、2) Val66Met 多型が加齢性変化にどのような影響をもたらすか、を検討した。

(対象と方法)

対象は精神疾患の既往がない 109 人である。倫理委員会の承認のもと、口頭及び文書にて説明と同意を得た。MRI は 1.5 テスラの磁場強度の撮像装置を用いて 3 次元 T1 強調 MRI 画像を撮像した。画像処理は Voxel-Based Morphometry 手法を用いて行い、脳形態 3 次元 MRI 画像から灰白質容積画像を抽出した。その後、解剖学的標準化を経て、画像統計解析ソフトウェアである SPM2 を用いてホモ Val-BDNF 群と Met-BDNF 保有者群の群間比較を行った。また、各群において加齢により萎縮する領域を同定した。

(結果)

対象者 109 名のうち、ホモ Val-BDNF は 41 名、Met-BDNF 保有者は 68 名であり、各群において男女比、年齢に有意差は認められなかった。ホモ Val-BDNF と Met-BDNF 保有者の群間比較において、Met-BDNF 保有者はホモ Val-BDNF に比し、両側尾状核および左海馬傍回において灰白質の容積が低下していた。加齢の

影響については、Met-BDNF 保有者は前頭前野の加齢に伴う萎縮がホモ Val-BDNF に比べ強く、その傾向には性差を認め、女性でより顕著であった。

(考察)

ホモ Val-BDNF と Met-BDNF 保有者の群間比較においては、Met-BDNF 保有者において線条体、海馬傍回での容積減少を認めた。BDNF は線条体に輸送され、神経保護作用を示すことが知られている。Met-BDNF 保有者では、BDNF の線条体への輸送能が低下し、その結果、神経保護作用が減弱している可能性が考えられた。

先行研究では、Met-BDNF 保有者はホモ Val-BDNF に比し、海馬で容積低下をきたしていたが、本研究の結果では両群に有意差は認めなかった。本研究の報告以降も、Val66Met 多型が健常者の海馬容積に与える影響は複数の研究で検討されているが、一致した結果は依然得られていない。この相違の原因として、容積測定の手法、人種差、対象者の年齢、などがあげられているが、いずれも決定的な要因ではない。一方、Met-BDNF 保有者はホモ Val-BDNF に比べ、左海馬傍回で容積低下をきたしていた。海馬傍回は海馬に投射し、エピソード記憶に重要な役割を果たしている。また、動物モデルにおいては、Met-BDNF マウスは海馬容積が低下していることを考慮すると、Val66Met はエピソード記憶に関与する脳構造に何らかの影響を与えていることが考えられた。

次に、本研究では Met-BDNF 保有者はホモ Val-BDNF に比べて背外側前頭前野において加齢に伴う萎縮が強くなることを見出している。BDNF は加齢と関連しており、加齢と共に海馬の錐体細胞における BDNF の量が減少することが知られている。BDNF には神経保護作用があること、前頭前野は BDNF の発現量が多い部位であることを考慮すると、このデータは、BDNF Val66Met 多型は BDNF の神経保護作用に関与し、その結果として脳形態の加齢性変化に女性優位に相違が出てくることを示唆していると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

著者は、3次元 MRI データを用いた Voxel-Based Morphometry 手法により、形態変化を詳細に検討し、BDNF の遺伝子多型が形態変化に及ぼす影響を詳細に調べている。その結果、BDNF の Val66Met 一塩基多型が、日本人において、加齢性変化に女性優位に影響を及ぼしていることを新たに見出した。今後、同様の手法で、各種の精神疾患の臨床症状、遺伝子多型、3次元的な脳の形態変化の関連がより詳細・広範に調べられることが期待され、精神疾患の真の原因解明・治療反応性・予後予測、新規治療法の開発などへの研究のヒントとなるような情報を与えてくれると思われる。

平成 23 年 11 月 14 日、博士（医学）学位論文審査専門委員会において審査委員全員出席のもとに学力の確認を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。