

氏名(本籍)	野瀬真由美(福岡県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6337号			
学位授与年月日	平成24年10月31日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered (軽度認知障害の交絡因子調整によるアポリポ蛋白E4と高齢者うつ病との関連の否定)			
主査	筑波大学教授	医学博士	有波忠雄	
副査	筑波大学教授	医学博士	松崎一葉	
副査	筑波大学教授	博士(医学)	曾根博仁	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	石井一弘	

論文の内容の要旨

(目的)

高齢者の精神疾患の中で最も重要な課題はうつ病とアルツハイマー病(AD)をはじめとする認知症である。ApoE4はADの遺伝的危険因子としてよく知られているが、高齢者のうつ病との関連については10余年間にわたり検討されてきたものの結論が得られていない。近年、認知症の前駆状態とされる軽度認知障害(MCI)が注目されており、MCIを用いることにより認知症がからむ複雑な要因の評価が容易になる可能性がある。本論文の目的はMCIを交絡因子として評価してApoE4と高齢者うつ病との関連を明確にすることである。

(対象と方法)

対象は、2001年5月1日時点、茨城県利根町に在住する65歳以上の住民3,083名である。調査は、認知機能とうつ気分の正確な診断を行なうために2段階で実施した。研究は、筑波大学倫理委員会の承認を得て行なわれ、実施に際しては文書を口頭で十分に説明して、書面による同意を得た。個人情報の保護は厳守した。

1次調査は、2001年12月から2002年4月の間に実施し、調査項目は、対象者の基本属性として、年齢、性別、教育年数、現在の健康状態で、血液検査も行なった。血液検査では、一般的な生化学検査、血算に加えてアポリポ蛋白E遺伝子型の検査を行なった。主観的なうつ気分を評価するためにGeriatric Depression Scale(GDS)を用い、主観的なもの忘れを評価するためにDeteriation de Cognitive Observe(DECO)を用いた。ADLを評価するためにNishimura's Activities of Daily Living(NADL)を用いた。認知機能を評価するために「注意」、「記憶」、「言語」、「視空間認知」および「推論」の5つの認知領域を評価するテストから成る「ファイブコグ」と命名した集団スクリーニングバッテリーを開発した。認知機能の最終診断は、DSM-IVによる認知症か否かを精神科医師による合議にて実施した。認知症と診断された者は、その後の縦断調査の対象から除外した。

最終的なうつ気分の評価のために、2002年4月から7月の間に2次調査を実施した。原則的にすべての1

次調査参加者を招いた。Psychogeriatric Assessment Scale (PAS) という高齢者の認知症、うつ病および脳卒中を診断できる構造化面接法を用いた。最終的には、精神科医師が DSM-III-R の診断基準にのっとって Major Depressive Episode (MDE) か否か診断した。参加者の中で、GDS では 6 点以上であったが、PAS にて MDE ではないと判定された者は、Depressive symptoms cases (DSC) と命名した診断をつけた。ApoE4 とうつ病との関連を検討するために、うつ気分 (気分正常、DSC、MDE) を従属変数として、対象者の基本属性、ApoE4 保有の有無などを独立変数とするロジスティック回帰分析を行なった。

(結果)

茨城県利根町の対象集団 3,083 名から、最終的には、65 歳以上の住民 60% にあたる 1,619 名が 1 次調査に参加した。認知症でなく、ApoE 遺伝子型検査を受け、欠損値のない 1 次調査参加者のうち、2 次調査の参加者は 738 名であった。

解析の結果、ApoE4 と関連があった項目は、MCI ($\chi^2=7.25$, $p<0.01$) であった。DSC と関連があった項目は、性別 (オッズ比 =2.53, 95% 信頼区間: 1.33-4.79, $p<0.01$)、MCI (オッズ比 =1.95, 95% 信頼区間: 1.21-3.14, $p<0.01$)、教育年数 (オッズ比 =0.87, 95% 信頼区間: 0.79-0.95, $p<0.01$) および ADL 合計点数 (オッズ比 =0.75, 95% 信頼区間: 0.63-0.89, $p<0.01$) であった。すなわち、MCI であること、教育年数が短いこと、ADL の低下および性別が有意に DSC と関連していた。しかし、MDE と関連する項目はなかった。ApoE4 は DSC と MDE のいずれとも関連しなかった。

(考察)

本研究では、うつ病を評価しやすい MCI を考慮に入れることにより高齢者の ApoE4 とうつ病との関連について検討した。その結果、MCI であること、教育年数が短いこと、ADL の低下および男性であることは、DSC の危険因子であることが明らかとなった。つまり、うつ病 (DSC と MDE) は ApoE4 と関連しなかったが、DSC が MCI と関連していた。そして、MCI は、ApoE4 と DSC の両方と関連していた。

従来の研究はうつ病評価に DSC と MDE とに分類していない事が多い。その上、MCI という概念に注目していない。すなわち、先行研究において、知的正常とされた対象者の中に MCI と診断される者の割合が各々の研究結果に影響した可能性があり、その割合が高いと ApoE4 とうつ病は関連していると結論され、その割合が低いと関連がないとされた可能性が考えられた。

本研究の弱点のひとつに、調査不参加者の割合が大きいことがあげられる。しかし、先行研究と比べ本研究の対象者の規模は、かなり大きいものである。加えて、本研究では、個々に構造化面接を行ない、認知機能やうつ気分を厳密に評価して、精神科医師が MCI やうつ病を正確に診断した対象者のみのデータを使用している。よって、本研究の結果には妥当性があると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、コホート研究のデザインで MCI やうつ状態を 2 分類して検討することにより、高齢者のうつ病と ApoE4 との関連を否定する結果を報告したものである。これまでの研究で結論がでていなかった高齢者のうつ病と ApoE4 との関連に関する明確な答えを提供する本論文はこの分野に対する重要な貢献として評価される。

平成 24 年 8 月 8 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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。