

氏 名	林 健 司
○論文題目	<p><b>COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: A diffusion tensor imaging study</b></p> <p>(拡散テンソル画像において、BDNFVal66Met 遺伝子ではなく、COMTVal158Met 遺伝子が、未治療の初発大うつ病性障害患者の側頭葉白質の異常に関連している)</p>
○論文要旨	<p><b>研究目的：</b>未治療初発大うつ病性障害患者において、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)と catechol-O-methyltransferase (COMT)それぞれの遺伝子多型と血漿中ドパミン代謝産物 (Homovanillic acid; HVA)・ノルアドレナリン代謝産物(3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; MHPG)濃度、血清中 BDNF 濃度、及び脳内白質の神経線維走行変化との関連について検討した。</p> <p><b>方法：</b>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition, Text Revision (DSM-IV-TR) の大うつ病性障害を満たす初発未治療患者 30 例と性別と年齢を一致させた健常者 30 例を対象とした。3 テスラ MR 装置(GE, Signa EXCITE 3T)にて頭部の拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging; DTI) を撮像した。DTI の撮像パラメータは、TR/TE:12000/83.3msec、b 値;1000s/mm<sup>2</sup>、voxel size:1.02×1.02×4mm<sup>3</sup>、field of view :26×26cm<sup>2</sup>である。脳画像統計解析には tract-based spatial statistics (TBSS)を用いた。その際、採取した血液の白血球から遺伝子を採取後ダイレクトシーケンス法により BDNF 遺伝子 Val66Met 多型(rs6265)と COMT 遺伝子 Val158Met 多型(rs4680)を調べた。血漿中 HVA、MHPG は電気検出器付高速液体クロマトグラフィ(HPLC-ECD)、血清中 BDNF 濃度は ELISA 法で測定した。精神症状については、Hamilton Rating Scale for Depression 17-items (Ham-D17)で評価した。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、被験者からは文書による同意を得た。</p> <p><b>結果：</b>1)BDNF 遺伝子 Val66Met に関しては、Val/Val 群と Met-Carrier 群で DTI から得られた fractional anisotropy(FA)、axial diffusivity(AD)、radial diffusivity(RD)の値の間に有意な相関は認めなかった。2)COMT 遺伝子 Val158Met に関しては、Val/Val 群と Met-Carrier 群で、側頭葉白質において、患者 Met-Carrier 群と健常者 Met-Carrier 群との間で、FA 値と AD 値に有意な低下を認めた。3)血漿中 MHPG・HVA、血清中 BDNF 濃度は、患者と健常者で BDNF と COMT のいずれの遺伝子多型(Val/Val 群と Met-Carrier 群)間にも有意な差は見られなかった。4)Ham-D17 で体重減少の項目のみ COMT 遺伝子 Val158Met の Val/Val 群が、Met-Carrier 群に比べて有意に得点が低かった。</p> <p><b>考察：</b>未治療初発大うつ病性障害患者の COMT 遺伝子 Val158Met の Met-Carrier 群では側頭葉白質で神経走行変化が生じている可能性がある。BDNF 遺伝子 Val66Met 多型は脳内のいずれの部位の白質変化とも関連がなかった。COMT 遺伝子 Val158Met の Met-Carrier 群では、脳内カテコールアミン濃度が Val/Val 群と比較して高い可能性が想定される。しかし、大うつ病性障害を発症すると Met-Carrier 群の方が、側頭葉白質異常を生じやすい可能性が示唆された。</p>

## 学位論文審査結果要旨

氏 名	林 健司						
論文審査委員	主査	所属	環境・産業生態系	環境適応医学	部門	足立 弘明	(印)
	副査	所属	生態適応系	機能調節	部門	柳原 延章	(印)
			生態適応系	生体構造	部門	森本 景之	(印)
			系		部門		(印)
			系		部門		(印)

論文題目

**COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study.**

(拡散テンソル画像において、BDNF Val66Met 遺伝子ではなく、COMT Val158Met 遺伝子が、未治療の初発大うつ病性障害患者の側頭葉白質の異常に関連している)

学位論文審査結果要旨

本研究は、未治療初発大うつ病性障害患者において、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と catechol-O-methyltransferase (COMT) の遺伝子多型と血漿中ドパミン代謝産物(Homovanillic acid; HVA)・ノルアドレナリン代謝産物(3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; MHPG)濃度、血清中 BDNF 濃度、及び脳内白質の神経線維走行変化との関連について検討したものである。方法は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition, Text Revision (DSM-IV-TR) の大うつ病性障害を満たす初発未治療患者 30 例と性別と年齢を一致させた健常者 30 例を用いて、3 テスラ MR 装置(GE, Signa EXCITE 3T)で頭部の拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging; DTI)を撮像し、tract-based spatial statistics (TBSS)を用いて脳画像統計解析を行ない比較した。健常者と患者 DNA を採取後、ダイレクトシーケンス法により BDNF 遺伝子 Val66Met 多型(rs6265)と COMT 遺伝子 Val158Met 多型(rs4680)を調べ、血漿中 HVA、MHPG は電気検出器付高速液体クロマトグラフィ(HPLC-ECD)、血清中 BDNF 濃度は ELISA 法で測定された。精神症状については、Hamilton Rating Scale for Depression 17-items (Ham-D17)で評価された。その結果、BDNF 遺伝子 Val66Met に関しては、Val/Val 群と Met-Carrier 群で DTI から得られた fractional anisotropy (FA)、axial diffusivity (AD)、radial diffusivity (RD) の値の間に有意な相関は認めなかったが、COMT 遺伝子 Val158Met に関しては、Val/Val 群と Met-Carrier 群で、側頭葉の内包付近の白質において、患者 Met-Carrier 群と健常者 Met-Carrier 群との間で、FA 値と AD 値に有意な低下を認めた。血漿中 MHPG・HVA、血清中 BDNF 濃度は、患者と健常者で BDNF と COMT のいずれの遺伝子多型(Val/Val 群と Met-Carrier 群)間にも有意な差はみられなかった。Ham-D17 では、体重減少の項目のみ COMT 遺伝子 Val158Met の Val/Val 群が、Met-Carrier 群に比べて有意に得点が低かった。以上の結果より、未治療初発大うつ病性障害患者の COMT 遺伝子 Val158Met の Met-Carrier 群では側頭葉の特定の白質で神経走行変化が生じている可能性があることが示唆された。

申請者らは、うつ病の病態仮説から海馬や扁桃核、前頭前野における異常を予想していたが、先行研究では様々な箇所に DTI の FA 値低下が指摘されており、あえて関心領域を定めずに全脳解析を行った結果、今回はこれまでに報告のない右側頭葉の内包付近の白質に異常を検出できた。その病態は、DTI の定量結果で FA 値、AD 値の低下を認めて、多発性硬化症などの脱髄性疾患では低下する RD 値は異常がみられなかったことより、脱髄ではなく軸索障害が推察されるものであった。COMT 遺伝子 Val158Met の Met-Carrier 群では、脳内カテコールアミン濃度が Val/Val 群と比較して高い可能性が想定される。本研究は、病理学的、生化学的な病態は明らかにしていないものの、側頭葉白質異常を生じやすい可能性を新たに提示し、また申請者は関連分野に対して十分な知識を有していると判断したため、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 26 年 12 月 19 日