

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
安武 千恵	主査 教授 米 田 博 副査 教授 黒 岩 敏彦 副査 教授 花 房 俊昭 副査 教授 北 浦 泰 副査 教授 芝 山 雄老
主論文題名 Serum BDNF, TNF- α and IL-1 β levels in dementia patients: Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia (認知症患者における血清中BDNF、TNF- α 、IL-1 β 濃度;アルツハイマー病と血管性認知症の比較)	
学位論文内容の要旨	
<p>[目的]</p> <p>神経栄養因子は神経細胞の発達、分化、細胞死に重要な役割を果たし、海馬、大脳皮質などのコリン作動性神経細胞の形成や発達にも関与することから、アルツハイマー病 (AD) の病態に関連すると報告されている。脳由来神経栄養因子 (BDNF) は神経栄養因子の一つで、AD の病態との関連性が検討されており、血液脳関門を通過することから AD の診断や治療に役立つのではないかと期待されている。しかし認知症患者における BDNF については、アルツハイマー病患者死後脳における mRNA やタンパクレベルの研究はあるものの、血清中 BDNF についての報告はほとんどない。また BDNF などの神経栄養因子は、免疫学的機能も併せ持っており、免疫に関連するサイトカインとの関連性も重要である。そこで申請者は認知症患者において BDNF に加えてサイトカインである TNF-α、IL-1 β の血清中濃度を測定し認知症との関連性を検討した。</p> <p>[対象・方法]</p> <p>対象はアルツハイマー病 (AD) 患者 60 名と血管性認知症 (VaD) 患者 60 名、正常対象 (NC) 群 33 名である。AD 群、VaD 群の診断にはそれぞれ NINCDS-ADRDA と NINDS-AIREN の診断基準を用いた。症状の評価は、mini mental state examination (MMSE)、Hachinski の脳虚血性スコア、Functional Assessment Staging (FAST) を用い、AD 群と VaD 群の年齢、性別、認知症の重症度を一致させた。採血は朝食前に行い、直ちに血清を分離し測定まで -20℃ で保存した。血清中の BDNF、TNF-α、IL-1 β 濃度の測定は ELISA 法 (R&D 社) を用いた。</p> <p>統計解析には年齢の 3 群間の比較に one-way ANOVA、2 群間の年齢、MMSE 得点、性別の比較には Student's t test を用いた。2 変数間の関連については Pearson の相関係数を用いた。また 3 群間の血清 BDNF、TNF-α、IL-1 β 値の比較には、年齢の影響を除外するために診断と年齢を独立変数とする重回帰分析を用いた。有意差は $p < 0.05$ とした。</p> <p>本研究は大阪医科大学倫理委員会によって承認を得ており、すべての対象者及び家族に書面による同意を得て実施した。</p>	

[結果]

- 1) NC 群において血清 BDNF 濃度に性差はなく(M;18.5±7.9ng/mLvs F;20.1±7.5ng/mL, mean±SD)、また BDNF と年齢との有意な相関もみられなかった。
- 2) AD 群の BDNF 濃度(14.7±5.9ng/mL)は VaD 群(18.4±6.7ng/mL,)や NC 群(19.7±7.5ng/mL)に比べて有意に低値であったが($p < 0.001$)、VaD 群と NC 群の間に有意差はなかった。TNF- α 、IL-1 β 濃度は 3 群間に有意差はみられなかった。
- 3) 認知症群(AD+VaD)において BDNF と MMSE 得点には正の相関が($r = 0.228$, $p = 0.012$)、また BDNF と虚血スコアとの間にも正の相関が見られた($r = 0.194$, $p = 0.034$)。さらに IL-1 β と MMSE には負の相関が見られた($r = -0.210$, $p = 0.021$)。
- 4) 認知症群(AD+VaD)において、BDNF と TNF- α 、IL-1 β の間にはそれぞれ有意な相関は認められなかった。

[考察]

本研究の結果から、AD 群の血清 BDNF 濃度が VaD 群や NC 群に比べて低いことが明らかになった。血清 BDNF の由来については未だ明確にされていないが、血漿中よりも血清中の濃度が高く、これは血液凝固過程における血小板由来の BDNF によるものとされている。しかし血小板 BDNF は巨核球前駆体細胞からではなく、血管上皮細胞や平滑筋由来ではないかと考えられている。さらに BDNF は血液脳関門を通過し、血液中から脳内に、あるいは脳内から血液中にも移行する(Pan et al.1998) ことから、中枢神経細胞やグリア細胞由来の BDNF も血清 BDNF 濃度に反映されている可能性がある。

これまでに行われた AD 死後脳研究では、脳内の BDNF が mRNA やタンパクレベルで減少していると報告されており(Connor et al.1999, Ferrer et al.1999)、今回の結果は AD 死後脳研究の結果を支持しているものと考えられる。

一方、脳内虚血エピソードにおいてラット脳内 BDNF は mRNA レベルで増加すると報告されているが(Kokaia et al.1996, Miyake et al.2002)、Lindvall(1992)らは脳虚血後の BDNF 量の増加は一過性であることを示している。ヒトでも脳虚血性変化後、一時的に脳内 BDNF は増加する可能性はあるものの、その後 BDNF は次第に減少すると考えられる。申請者の研究でも VaD 群と NC 群に BDNF 濃度の有意差はなかった。

これまで認知症性疾患において、血清中の TNF- α 、IL-1 β は研究されているものの一定の見解が得られていない。今回の結果では、TNF- α と IL-1 β について認知症性疾患との直接の関連は見られず、また認知症群では BDNF とこれらのサイトカインの関連も認められなかった。

以上より BDNF は AD の病態に重要な役割を果たしていると考えられ、血清中 BDNF 濃度が AD の病態を反映している可能性が示された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	安武 千恵
論文審査担当者		主 査 教授 米 田 博 副 査 教授 黒 岩 敏 彦 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 北 浦 泰 副 査 教授 芝 山 雄 老	
主論文題名 Serum BDNF, TNF- α and IL-1 β levels in dementia patients: Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia (認知症患者における血清中BDNF、TNF- α 、IL-1 β 濃度;アルツハイマー病と血管性認知症の比較)			
論文審査結果の要旨			
<p>脳由来神経栄養因子(BDNF)は神経栄養因子の一つで、アルツハイマー病(AD)の病態との関連性が検討されており、血液脳関門を通過することからADの診断や治療に役立つのではないかと期待されている。しかし認知症患者におけるBDNFについては、AD患者死後脳におけるmRNAやタンパクレベルの研究はあるものの、血清中BDNFについての報告はほとんどない。さらに神経栄養因子は、免疫学的機能も併せ持っており、免疫に関連するサイトカインとの関連性も重要である。そこで申請者は認知症患者においてBDNFに加えてサイトカインであるTNF-α、IL-1 βの血清中濃度を測定し認知症との関連性を検討した。</p> <p>その結果、AD群の血清BDNF濃度が脳血管性認知症群や正常対照群に比べて低く、TNF-α、IL-1 βに有意な差はないことが明らかになった。AD死後脳研究では、脳内のBDNFがmRNAやタンパクレベルで減少していると報告されている。以上より、申請者はBDNFがADの病態に重要な役割を果たしていると考えられ、血清中BDNF濃度がADの病態を反映し、ADの診断に応用しうる可能性がある」と結論付けている。</p> <p>本研究はADの病態にBDNFが何らかの関与をしていることを指摘し、血中BDNFがADの病態を反映し、診断マーカーになりうることを明らかにしており、ADの病因の解明や診断に貢献するところ大と考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience ():1-5, 2006 (in press)</p>			