

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学 )	氏名	大盛 航
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ①・2 項該当		
論文題目 Increased Matrix Metalloproteinases in Cerebrospinal Fluids of Patients with Major Depressive Disorder and Schizophrenia (大うつ病性障害および統合失調症患者の脳脊髄液マトリックスメタロプロテイナーゼは増加する)			
論文審査担当者			
主 査	教授	酒井 規雄	印
審査委員	教授	川上 秀史	
審査委員	准教授	吉田 隆行	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>脳内炎症は、うつ病および統合失調症の病態生理において極めて重要な役割を果たしている。マトリックスメタロプロテイナーゼ (Matrix Metalloproteinases; MMPs) は、炎症性プロセスに関与する細胞外プロテアーゼであり、うつ病および統合失調症患者の脳脊髄液中で増加する Interleukin (IL) -6 と相互作用する。しかし、うつ病および統合失調症患者の脳脊髄液 MMPs の機能については不明である。以上より、本研究では(1)うつ病および統合失調症の脳脊髄液を用いて MMPs 濃度を測定し、健常者と比較するとともに、(2)測定した脳脊髄液 MMPs 濃度と、うつ病および統合失調症の重症度との関連性を検討した。</p> <p>患者の診断はアメリカ精神医学会の診断基準によって行ない、臨床症状の重症度は、うつ病においてはハミルトンうつ病評価尺度、統合失調症においては陽性・陰性症状評価尺度でそれぞれ評価した。うつ病群 (N = 90)、統合失調症群 (N = 86) および年齢と性別を一致させた健常群 (N = 106) から脳脊髄液を採取した。また患者および健常者は全て日本人であった。脳脊髄液 MMPs 濃度はマルチプレックスアッセイを用いて測定した。統計学的検定は線形回帰分析を用いて行った。なお、本研究は、呉医療センターおよび国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会承認を受けたプロトコールに従い実施し、すべての対象者から文書による同意を得た。</p> <p>MMP-2, 7, 8, 10 濃度が測定可能であった。患者群および健常群に関わらず、MMP-8 以外の MMPs 濃度は年齢と有意な正の関連を示し、男性の方が女性に比べ有意に高かったため、年齢と性差の影響を補正し、以後の解析を行った。MMP-2 濃度は、健常群と比較してうつ病群と統合失調症群において有意に高かった (うつ病: P = 0.018; 統合失調症: P = 0.031)。またうつ病群において MMP-2 濃度はハミルトンうつ病評価尺度と有意に関連した (P = 0.045)。一方、統合失調症群において MMP-2 濃度は陽性・陰性症状評価尺度と有意な関連を認めなかった (P = 0.193)。また MMP-7, 10 濃度は、うつ病群でのみ有意に高かった (MMP-7: P = 0.046; MMP-10: P = 0.005)。</p> <p>MMP-2 は、脳内を含めて生体に幅広く分布し、中枢神経領域の免疫細胞であるミクログリアが活性化されると MMP-2 を分泌すると報告されている。また活性化ミクログリアは脳内炎症を反映し、トランスロケータータンパク質 (TSPO) リガンドを用いた陽電子放出断層撮影 (PET) で定量可能であるが、過去の報告では、うつ病患者および統合失調症患者において TSPO は有意に上昇していた。したがって、本研究での両疾患における脳脊髄液 MMP-2 濃度の上昇は、ミクログリアの活性化によって誘発された脳内炎症の存在を示唆している。またうつ病では MMP-2 濃度は重症度と有意な関連を示したが、統合失調症では重症度との関連を認めなかった。このことから脳脊髄液 MMP-2 はうつ病の重症度の指標となる可能性が示唆された。MMP-7, 10 はミクログリアから分泌され、MMP-10 は MMP-7 を、MMP-7 は MMP-2 を活性化すると報告されており、MMP-2, 7, 10 間のカスケードの存在を示唆している。また活性化ミクログリアは多くの炎症性サイトカインを分</p>			

泌するが、うつ病患者における脳脊髄液 Tumor Necrosis Factor (TNF) - $\alpha$  の上昇が報告されている。さらに TNF- $\alpha$  は MMP-7, 10 の発現を誘導すると報告されており、このことは今回うつ病患者のみで MMP-7, 10 濃度が上昇したことを説明し、うつ病では MMP-2, 7, 10 間のカスケードの活性化が生じている可能性がある。

本研究は、患者の脳脊髄液サンプルを用いてうつ病および統合失調症における MMP-2 濃度の上昇と脳内炎症との関連性をはじめて示した研究である。さらに脳脊髄液 MMP-2 はうつ病の重症度の指標となる可能性が示唆され、MMP-2, 7, 10 のカスケードの活性化がうつ病の病態生理の解明につながる重要な知見と考えられた。本研究の成果は、大うつ病と統合失調所の病態理解と診断法の開発に資するところ大である。よって審査委員会委員全員は、本論文が大盛航に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。