

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	増田 慶一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ①・2 項該当		
論文題目			
<p>White matter abnormalities and their pathophysiological significance in patients with bipolar disorder and major depressive disorder (双極性障害および大うつ病性障害における白質統合性の変化とその病態生理的意義に関する検討)</p> <p>1) Age-related white matter changes revealed by a whole-brain fiber-tracking method in bipolar disorder compared to major depressive disorder and healthy controls (双極性障害および大うつ病性障害における白質統合性の年齢別変化に関する検討)</p> <p>2) White matter abnormalities and cognitive function in euthymic patients with bipolar disorder and major depressive disorder (寛解期双極性障害および大うつ病性障害の白質統合性低下と認知機能の関連に関する検討)</p>			
論文審査担当者			
主 査 教授 酒井 規雄		印	
審査委員 教授 相澤 秀紀			
審査委員 教授 丸山 博文			
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>双極性障害と大うつ病性障害(うつ病)はともに気分, 意欲, 思考, 行動の障害として特徴づけられる精神疾患であるが, 症候論, 家族歴, 遺伝学的観点から異なる病態に基づく独立した疾患単位と広く認知されるようになった。一方で両疾患の差異を裏付けるような神経基盤は依然として明らかになっていない。拡散テンソル画像(Diffusion tensor imaging: DTI)は微細な白質構造の定量的評価を可能とする撮像手法であり, 近年の大規模解析によって, 両疾患の脳梁等での白質統合性低下が一致した所見として示されている。一方で両疾患の白質構造を直接比較した研究は少なく, 白質統合性低下の病態生理的意義についても, ほとんど明らかになっていない。そこで本研究では, 論文 1 において両疾患の白質構造について年齢効果を調整したうえで直接比較し, その差異を明らかにするとともに, 白質統合性と年齢との関連について検討を行った。続いて論文 2 において両疾患の認知機能を測定し, 白質統合性と認知機能の関連について検討を行った。</p> <p>論文 1 では寛解期およびうつ病期の双極性障害患者(58 名, 22-76 歳)とうつ病患者(101 名, 25-78 歳), および健常対照者(98 名, 20-77 歳)を対象に DTI 撮像を実施した。Okuhata et al. (2017)に従いパーセレーションマップを基に白質を 54 領域に区分した全脳 Tractography にて解析し, 白質統合性を示す指標として, 拡散異方性を示す Fractional Anisotropy: FA 値を算出した。各領域の FA 値を応答変数, 年齢, 群を説明変数に一般化線形モデルを用いて群主効果を有する白質領域を求め, 年齢・群交互作用の検定も行った。さらに罹病期間を説明変数として同様の検定を行った。性別, 病期, 薬物負荷指数を共変量として設定した。</p> <p>論文 2 では上記対象者の中で, 寛解期の双極性障害患者(30 名)とうつ病患者(30 名), および健常対照者(30 名)を対象にケンブリッジ自動神経心理学的検査バッテリー (The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery: CANTAB)を用いて精神運動速度, 注意維持, セットシフト, 作動記憶等に関する認知機能の評価を行った。FA 値および認知機能検査の指</p>			

標について、年齢、性別、うつ病重症度を共変量として分散分析を行い、主効果を有する白質領域と認知機能項目を求め、それぞれの FA 値と認知機能評価の得点について、群全体および各群においてピアソンの相関係数を算出した。なお、本研究は広島大学倫理委員会の承認を得た研究計画に従い、全ての参加者へ口頭と書面による研究内容の十分な説明を行い、文章による同意を得て実施した。

論文 1 の結果から、双極性障害群はうつ病群、健常対照群と比べて左脳弓体/柱と左脳梁体部において FA 値が有意に低いことが示された。複数の領域で FA 値と年齢の相関は認められたものの、交互作用はいずれの領域においても認めなかった。また FA 値と罹患期間の相関はいずれの領域においても認めなかった。論文 2 では、双極性障害群は寛解期においても、うつ病群、健常対照群と比べ注意維持、セットシフトの成績、および脳梁体部の FA 値が有意に低く、さらに注意維持の成績と左脳梁体部の FA 値との間には正の相関を認めることが示された。

本研究から、双極性障害はうつ病に比較し脳弓体/柱と脳梁体部において有意に白質統合性が低下しており、さらにその低下は若年期から生じている可能性が示された。精神疾患における白質統合性低下の分子病態仮説には遺伝脆弱性により発症前や発症初期から統合性低下を示す脆弱性モデルと発症後の生化学的変化による神経毒性によって病期の進行とともに統合性低下を示す神経毒性モデルが提唱されているが、本結果は双極性障害の白質統合性低下が脆弱性モデルによって説明できる可能性を示唆すると考えられた。また、双極性障害の脳梁体部の白質統合性低下と注意維持の障害との関連が示唆された。左右大脳半球を連結する最大の交連線維である脳梁は、注意維持の関連領域とされる頭頂間溝や上頭頂小葉領域の半球間の情報伝達に関与し、その伝達異常が双極性障害における注意維持障害の一因となっている可能性が考えられた。

以上の結果から、本論文は双極性障害では、うつ病と比較しても白質統合性の低下を若年期より認め、白質統合性の低下は寛解期にもみられる注意維持障害と関連することをはじめて示したものであり、両疾患の病態生理の差異を理解していくうえで極めて重要と考えられた。よって審査委員会委員全員は、本論文が増田慶一に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。