

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	上敷領 俊晴
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Left DLPFC activity is associated with plasma kynurenine levels and can predict treatment response to escitalopram in major depressive disorder (左背外側前頭前野の活動は血漿キヌレニン濃度と関連し、うつ病におけるエスシタロプラムの治療反応を予測する)			
論文審査担当者			
主 査	教授 相澤 秀紀	印	
審査委員	教授 酒井 規雄		
審査委員	准教授 飯田 幸治		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>うつ病の治療において最初に投与した抗うつ薬に反応する患者は 50%未満であることが知られている。適切な抗うつ薬を選択するためには、特定の抗うつ薬に反応するうつ病の特徴を明らかにし、治療効果の予測に役立つバイオマーカーを開発することが必要である。これまでに機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) やメタボローム解析を用いた研究で、いくつかのバイオマーカー候補が報告されているが、両者がどのような関連をもって治療反応に寄与しているのかを検討している報告は少ない。同一被験者へ両アプローチを用いることで、異なる生物学的次元を統合したよりの確な治療反応性バイオマーカーを確立できる可能性がある。そこで今回申請者は有効性と忍容性に優れ本邦において最も使用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) であるエスシタロプラムの治療反応性に関して安静時局所脳活動と血中代謝物との関連を検討した。</p> <p>研究の対象はハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) で 14 点以上と判定された中等症以上のうつ病患者 67 名および健常対照者 38 名であった。うつ病患者はエスシタロプラムによる 6 週間の治療前後の 2 時点で血漿代謝産物の測定および fMRI の撮像を行った。健常対照者は研究導入時の 1 時点でそれぞれの検査を行った。fMRI の撮像は 4 施設の 3T MRI スキャナーを用いて行った。すべての参加者の fMRI データは一般的な前処理を行い、品質確認の段階でうつ病患者 2 名と健常者 2 名のデータを除外した。その後、ボクセル単位の fALFF 値を算出して全脳マップを作成し、異なるスキャナーの影響を排除するために ComBat 調和法を用いて各 fALFF 値を補正した。血漿代謝物濃度の測定はキャピラリー電気泳動エレクトロスプレーイオン化飛行時間質量分析システムを用いた。本研究は広島大学倫理委員会承認を受けたプロトコルに従って実施し、すべての参加者から書面による同意を得て実施した。</p> <p>うつ病患者のうち 32 名 (49.2%) が治療反応 (HRSD スコアの > 50% の減少) を示し反応群に、残りの 33 名が非反応群に分類された。治療前の左背外側前頭前野 (DLPFC) の fALFF 値は反応群の方が非反応群 ($p < 0.001$) や健常者群 ($p < 0.001$) より有意に低かった。また反応群の左 DLPFC の fALFF 値は治療前後で有意に増加 ($p = 0.032$) していたが、非反応群では有意な変化は見られなかった。また、左 DLPFC の fALFF 値の変化率と HRSD の改善率の間には有意な正の相関 ($p = 0.034$) を認め治療反応との関連が考えられた。血漿代謝物の検討では、34 の血漿代謝物のうち、反応群のキヌレニン (KYN) のみが非反応群より有意に低く ($p = 0.024$)、健常対象群との多重比較補正後にも有意に低い ($p < 0.001$) という結果が得られた。また反応群の KYN 濃度は治療前後で有意に増加 ($p < 0.001$) していたが、非反応群では有意な変化は見られなかった。また KYN 濃度の変化率と HRSD の改善率の間には有意な正の相関 ($p = 0.043$) を認め、治療反応との関連が考えられた。さらに左 DLPFC の fALFF 値と血漿 KYN 濃度の関連を検討したところ、うつ病患者群と健常対照群それぞれで KYN 濃度と左 DLPFC の fALFF 値に有意な正の相関が認められた (うつ病患者群: $p = 0.0004$, 健常対照群: $p = 0.01$)。しかし KYN 濃度の変化率と左 DLPFC の fALFF 値の変化率には有意な相関関係は認めなかった。本研究の結果からエスシタロプラムに反応するうつ病の病態にはキヌレニンの低下と左 DLPFC 活動の低下が関与しており、エスシタロプラムはこれらの病態を改善していることが考えられた。またキヌレニンと左 DLPFC 活動の間</p>			

にも関連性があることが示唆された。

DLPFC は認知制御ネットワークを構成する重要な脳部位であり、うつ病における DLPFC の機能の低下は認知機能障害や情動調節障害と関連していると考えられている。一方、KYN は血液脳関門を通過する代謝物であり、KYN 経路の代謝物は NMDA 受容体に作用し認知機能のいくつかの側面で重要な役割を果たすことが知られている。左 DLPFC の活動と血漿 KYN 濃度に正の相関を認めた本研究の結果を考え合わせると、KYN の下流代謝物が NMDA 受容体に作用することで DLPFC の神経活動が間接的影響を受けている可能性が考えられた。

本研究は、メタボローム解析と fMRI を同一被験者に行い、エスシタロプラムの治療反応性に関する縦断的な評価を行ったはじめての研究である。本研究によりエスシタロプラムに反応するうつ病の特徴が明らかになったことは、今後の治療反応予測バイオマーカーの開発に大きく貢献するものと考えられた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものとした。