

論文内容要旨

論文題目

Relation of high neuroticism with increased methylation of the BDNF gene.
(高神経症傾向の BDNF 遺伝子メチル化増加との関係)

責任講座： 精神医学 講座
氏名： 白田 稔 則

【内容要旨】(1,200 字以内)

<緒言>Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) は神経細胞の分化や生存維持、シナプス可塑性において重要な役割を担っている。遺伝子のプロモーター領域がメチル化されるとその遺伝子の転写と発現が抑制されるが、BDNF 遺伝子がメチル化されると神経細胞における BDNF 生成が減少することが示されている。うつ病患者では BDNF 遺伝子のメチル化が増加しているという報告や、BDNF 血中濃度が低下しているという報告がある。一方、パーソナリティの 5 因子モデルは神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性から成るが、このうち神経症傾向はストレスへの対処が苦手、悲しみ・不安・苛立ちという負の感情を経験しやすい傾向である。一般住民における前向き研究において、高神経症傾向の対象は将来うつ病を発症しやすいことが示されている。以上から、高神経症傾向が BDNF 遺伝子のメチル化増加と関係するという可能性が考えられる。従って、本研究ではこの点について検討した。

<方法>対象は健常日本人 98 名(男性 49 名、女性 49 名、平均年齢±SD: 22.4±0.6 歳)であった。パーソナリティ特徴は日本語版 NEO Personality Inventory-Revised を用いて評価した。末梢血液より DNA を抽出し、パイロシークエンス法で BDNF 遺伝子のメチル化解析を行った。統計解析は Pearson の相関分析と二元配置共分散分析を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は山形大学医学部倫理委員会から承認を得ており、対象全員から研究参加について文書で同意を得た。

<結果>Pearson の相関分析において、神経症傾向と BDNF 遺伝子のメチル化率との間に正の相関が認められた。次に、対象を神経症傾向の低い群と高い群に分け、男性/女性と低/高神経症傾向を 2 因子とした二元配置共分散分析を行ったところ、高神経症傾向群は低神経症傾向群と比較して BDNF 遺伝子のメチル化が有意に増加していた。一方、外向性、開放性、調和性、誠実性は BDNF 遺伝子のメチル化率との間に有意な関係を認めなかった。

<考察・結論>本研究により、高神経症傾向の対象では BDNF 遺伝子のメチル化が増加していることが示された。これまでに、幼少時の不適切な親の養育が、神経症傾向を増加させるという研究や BDNF 遺伝子のメチル化を増加させるという研究がある。これらの研究と本研究を併せると、幼少時の不適切な親の養育が BDNF 遺伝子のメチル化を増加させ、その結果、高神経症傾向が形成される可能性が考えられる。また、高神経症傾向の対象が負のライフイベントを経験しやすく、そのストレスがさらに神経症傾向を増加させるという悪循環が形成され、この悪循環がうつ病患者でみられる BDNF 遺伝子のメチル化増加と BDNF 血中濃度の低下につながる可能性も考えられる。(1196 字)

令和元年 8月16日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：白田 稔則

論文題目：高神経症傾向の BDNF 遺伝子メチル化増加との関係

審査委員：主審査委員

後藤 薫



副審査委員

川前 金幸



副審査委員

大谷 浩一



審査終了日：令和元年 8月8日

【 論文審査結果要旨 】

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) はニューロンの分化や生存、シナプス可塑性において重要な役割を担う。これまでの研究により、BDNF 遺伝子のメチル化修飾はニューロンにおける BDNF の生成を減少させることが明らかにされている。また、うつ病患者では BDNF 遺伝子のメチル化が増加し、その血中濃度が低下するという報告もある。一方、パーソナリティの 5 因子モデルにおける神経症傾向は、ストレスへの対処が苦手で、悲しみ・不安・苛立ちという負の感情を経験しやすい傾向を示す。一般住民を対象とした前向き研究では、高神経症傾向の人は将来うつ病を発症しやすいことが示唆されている。これらの点を踏まえ、本研究において白田氏は、高神経症傾向と BDNF 遺伝子のメチル化増加と関連性を検討した。

健常日本人 98 名を対象とし、日本語版 NEO Personality Inventory-Revised を用いてパーソナリティ特徴を評価した。また末梢血液より DNA を抽出し、パイロシークエンス法を用いて、BDNF 遺伝子のプロモーターIV 領域のメチル化解析を行った。

その結果、白田氏は、神経症傾向と BDNF 遺伝子のメチル化率との間に、正の相関が認められることを見出した。対象を神経症傾向の低い群と高い群に分け、男性/女性と低/高神経症傾向を 2 因子とした二元配置共分散分析を行ったところ、高神経症傾向群は低神経症傾向群と比較して BDNF 遺伝子のメチル化が有意に増加していることが明らかとなった。一方、パーソナリティの 5 因子モデルにおけるその他の因子すなわち、外向性、開放性、調和性、誠実性は、BDNF 遺伝子のメチル化率と有意な相関性を示さなかった。

これらの結果は、高神経症傾向の人では BDNF 遺伝子のメチル化が増加していることを示すもので、高神経症傾向の病態解明に大きく寄与すると考えられる。よって学位審査委員会は本研究が博士（医学）の授与に値するものと判定した。