

# 学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 神経感覚医学講座 精神神経科学講座	氏 名	小 西 喜 昭
主論文の題名			
The Association of BDNF Val66Met Polymorphism With Trait Anxiety in Panic Disorder			
主論文の要旨			
<p>目的：パニック障害は不安障害の一つで、突然の予期せぬパニック発作、先行不安などを特徴とし、有病率が 1～3%に達する疾患でありしばしば広場恐怖を合併する。パニック障害、統合失調症、双極性障害等の精神疾患における近年の GWAS 研究の結果で多くの遺伝的因子が複合的に関与することが示めされており、精神疾患においては遺伝子-遺伝子相互作用や遺伝子-環境相互作用の関与が示唆されている。その中でも候補遺伝子となっている BDNF(Brain-derived neurotrophic factor；脳由来神経栄養因子)はシナプスの機能などの神経細胞の成長に関与し、セロトニンやドパミンなど多くの神経伝達物質の調節に関与するためうつ病や統合失調症やストレス関連疾患の病態機序との関連が指摘されている。BDNF は Val66Met 遺伝子多型の置換があり精神疾患と各遺伝子多型との関連性が報告されている。ある研究においては幼少期のストレスにおける各遺伝子多型と不安やうつとの関連性が報告されている。又、パニック障害においては早期発症群の方が臨床症状の重症化や広場恐怖との合併率が高い。加えて、発症年齢と遺伝上の家族集積性が関係しているという報告もある。以上の点から本研究ではパニック障害における BDNF の遺伝子多型と不安感受性の関連について、特に発症年齢が及ぼす影響について検討した。</p> <p>方法：精神疾患簡易構造化面接(MINI)による DSM-IV 診断を満たすパニック障害患者(252 人)と健常者(191 人)に関して文書での説明による同意を得て、NEO-PI-R、STAI(状態-特性不安テスト)、ASI、SDS を実施した。各被験者から提供を受けた血液より DNA を抽出して TaqMan 法により BDNF の Val66Met(rs6265)遺伝子多型を検出した。その後、パニック障害患者群を若年発症群(30 歳未満)、非若年発症群(30 歳以上)に分け、健常者群とともに各遺伝子多型について上記の心理テストのデータの対比を一元配置分散分析(one-way ANOVA)用い行った。また、若年発症群、非若年発症群、健常者群、そして BDNF の遺伝子多型を固定因子とし二元配置分散分析(two-way ANOVA)を用い、発症年齢に着目し心理データとの関連性について検討を行った。</p> <p>結果：若年発症群、非若年発症群、そして健常者群における BDNF Val66Met 遺伝子多型の頻度に違いは無かった。パニック障害患者の若年発症群で特性不安尺度が BDNF 遺伝子多型の</p>			

Met/Met 多型でより高く、Val/Val 多型ではより低くなった。逆に健常者では Met/Met 多型で低く、Val/Val 多型で高くなるという傾向が見出された。

結論：先行研究においては Val/Val 遺伝子多型が健常者において Val/Met や Met/Met 遺伝子多型よりも神経症傾向や不安特性が高くなる結果となっており我々の結果と同じ傾向であった。また、別の研究においては Met/Met 遺伝子多型群における海馬の委縮と神経症傾向、ストレスやうつとの関連性が報告されている。幼少期ストレスにおける Met/Met 多型の海馬における灰白質の減少との関連性も指摘されており、パニック障害の早期発症における不安感受性と BDNF の Met/Met 遺伝子多型との関連性が考えられる。今回我々の結果からパニック障害の早期発症における臨床症状の重症化には BDNF 遺伝子多型が関与している可能性が示唆された。