

氏名	やまだ たけし 山田 武史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第480号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Increased Activity of 2',5'-Oligoadenylate Synthetase in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Major Depressive Disorder (大うつ病患者における 2',5'オリゴアデニル酸合成酵素 活性の上昇)
学位論文審査委員	(主査) 清水英治 (副査) 西連寺 剛 川原隆造

学位論文の内容の要旨

大うつ病とは意欲と感情の障害を主徴とする原因不明の精神疾患であり、患者はしばしば食欲低下、睡眠障害、抑うつ気分等の症状を示す。インターフェロン(IFN)療法はB型やC型肝炎、悪性腫瘍に対し適応があるが、その副作用としてうつ状態を呈することが知られている。大うつ病に内因性のIFNが関与しているか否か、あるいはどの程度関与しているのかは興味深いところである。しかしIFNなどのサイトカインは、免疫反応が起きる局所で産生、消費されるためほとんど末梢血中では検出できず、これまで大うつ病において適切な方法で血清中のIFN- α 、 β の濃度は評価されていない。

2',5'オリゴアデニル酸合成酵素(2',5'AS)は、IFNで誘導される抗ウイルスおよび抗細胞増殖作用を有す遺伝子産物であり、おもにIFN- α 、 β で誘導される。2',5'AS活性は生体内でのIFN活性を反映すると考えられ、以前からIFN活性の代わりに測定されてきた。本研究の目的は、大うつ病患者において2',5'AS活性を測定し、IFN/2',5'ASと本疾患の関与を検討することである。

対象と方法

本研究に同意の得られ、DSM-IVにおいて大うつ病の診断基準を満たす患者23名(男性11名、女性12名)と、対照群として健常者29名(男性15名、女性14名)について検討した。患者群および対照群の平均年齢±標準偏差はそれぞれ39.4±10.9歳、37.5±11.5歳で両群は年齢において有意差を認めなかった。患者はうつ病評価尺度の一つであるハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)において15点以上を示すものを採用した。患者群ではその他の精神疾患を合併するもの、感染症、慢性疲労症候群(CFS)、自己免疫疾患など、2',5'AS活性が高いと報告されている疾患を合併するものは除外した。被検者末梢血より単核球を分離し、各検体10⁶個の単核球あたりの2',5'AS活性を測定した。

各被検者の末梢血単核球より2',5'ASを含む細胞抽出物を採取し、合成二本鎖RNAにより2',5'ASを活性化する。活性化された2',5'ASをその基質である一定量の³H-ATPと反応させ、合成された

^3H -2',5'オリゴアデニル酸 (^3H -2',5'A) の放射線活性を測定し、 ^3H -ATP から ^3H -2',5'A への変換率を 2',5'AS 活性とした。

患者と健常人の 2',5'AS 活性の比較は t 検定を用い、2',5'AS 活性と HAMD、抗うつ薬、抗不安薬・睡眠薬、罹患期間、治療期間との関係はピアソンの相関係数を用い統計学的検定を行った。結果は平均値±標準偏差で示した。各向精神薬の一日あたりの服用量は抗うつ薬はイミプラミン等量で、抗不安薬・睡眠薬はジアゼパム等量で換算した。

結 果

1) 患者群、対照群の 2',5'AS 活性はそれぞれ $1.10 \pm 0.69\%$ 及び $0.72 \pm 0.51\%$ であり、患者群の 2',5'AS 活性は健常者群のそれより高値を示した ($P=0.03$)。

2) 2',5'AS 活性と HAMD (20.8 ± 5.9 点)、抗うつ薬 ($79.8 \pm 86.0\text{mg}$)、抗不安薬・睡眠薬 ($15.8 \pm 19.3\text{mg}$)、罹患期間 (82.0 ± 79.0 ヶ月)、治療期間 (38.4 ± 54.0 ヶ月) はいずれも有意な相関を認めなかった。

考 察

本研究で大うつ病患者では健常人より 2',5'AS 活性が上昇していることが明らかになり、大うつ病において IFN- α 、 β の関与の可能性が示唆された。

これまでに末梢血単核球の 2',5'AS 活性が上昇している疾患として CFS が報告されている。CFS と大うつ病の症状のある部分は極めて類似しており、両疾患の病的機構の異同は議論されている。厳密には大うつ病と CFS は相互除外されるが、これまで臨床的に両疾患が重複しているとの報告があり、今回の研究でも 2',5'AS 活性に関し、大うつ病でも CFS とほぼ同様の結果が得られた。しかし CFS では大うつ病、健常人にはほとんど存在しない、サイズの異なる RNaseL (2',5'A で活性化される酵素) が報告されており、これは IFN-2',5'AS 系での両疾患の違いを示すものであり、両疾患では異なる機構で 2',5'AS 活性の上昇が起きていると考えられる。今回の研究では多くの患者が抗うつ薬等の向精神薬を服用していた。抗うつ薬、抗不安薬・睡眠薬と 2',5'AS 活性の有意な相関は統計学的に認めなかったが、それらの薬剤が 2',5'AS 活性を上昇させている可能性は否定できない。向精神薬の 2',5'AS 活性への影響は興味深く今後の研究課題と考えられる。

結 語

大うつ病患者では健常者とくらべ、末梢血単核球における 2',5'AS 活性が上昇していることが確認された。この結果から大うつ病への IFN- α 、 β の関与の可能性が示唆される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は大うつ病患者および健常人の末梢血単核球を用いて、I 型インターフェロン (IFN) ; IFN- α 、 β により誘導される 2',5'オリゴアデニル酸合成酵素 (2',5'AS) 活性を測定し比較検討したものである。その結果、大うつ病患者群では健常群と比べ、2',5'AS 活性が統計学的に有意に高いという成績が得られ、大うつ病に内因性 I 型 IFN の関与が示唆された。本論文は、大うつ病において I 型 IFN の関与の可能性を初めて提示したものであり、精神神経医学分野で明らかに学術の水準を高めたものと認める。