

氏名	渡邊 拓		
学位の種類	博士（保健学）		
学位記番号	甲第100号		
学位授与の日付	2023年3月17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	<b>Gray Matter Volume Variability in Young Healthy Adults: Influence of Gender Difference and Brain-Derived Neurotrophic Factor Genotype</b> <b>健常成人における脳灰白質容積の変動性：性別および BDNF 遺伝子多型の影響</b>		
論文審査員	主査	新潟医療福祉大学	教授 大西 秀明
	副査	新潟医療福祉大学	教授 佐藤 大輔
	副査	新潟医療福祉大学	教授 大鶴 直史

## 論文内容の要旨

脳構造画像解析法の一つである Voxel-Based Morphometry（以下 VBM）は、同一被験者に対し縦断的に用いることで脳灰白質容積の可塑的变化を捉えることが可能である。ヒトの脳灰白質は短期間の集中的なトレーニングにより可塑的に変化することが示されているが、短期間における脳灰白質容積の変動性に関する知見は乏しい。また、脳灰白質容積の変動性に影響する因子として性別および脳由来神経栄養因子（Brain-Derived Neurotrophic Factor；以下 BDNF）遺伝子多型が挙げられるが、これらの因子が脳灰白質容積の変動性に及ぼす影響は不明である。そこで、本研究の目的は若年健常成人における短期間の脳灰白質容積の変動性を検討するとともに、変動性に寄与すると予想される因子（性別および BDNF 遺伝子多型）が脳灰白質容積の変動性に及ぼす影響を明らかにすることとした。

対象は若年健常成人 41 名（平均±標準偏差：22.1±2.2 歳）とし、約 4 か月の間隔を空け 2 枚の T1 強調脳画像を撮像した（1 回目：Test1, 2 回目：Test2, 平均日数±標準偏差：114.5±42.8 日, 最長撮像間隔：222 日, 最短撮像間隔：44 日）。BDNF 遺伝子多型は、各被験者の血液サンプルから DNA を抽出し同定した。各被験者は Val66Val 型, Val66Met 型, Met66Met 型のいずれかに分類され、Val66Met 型と Met66Met 型は合わせて Met carrier とした。T1 強調脳画像の撮像は 3 テスラ磁気共鳴画像診断装置および 32 チャンネルヘッドコイルを用いて行い、撮像シーケンスは

Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE) を用いた。脳灰白質容積の算出には VBM 法を用い、Test1, Test2 それぞれの総灰白質容積, 総白質容積, 脳脊髄液容積, 47 領域の局所脳灰白質容積を算出した。Test1 と Test2 における脳灰白質容積の変動性の指標には級内相関係数 (以下 ICC) を用いた。ICC の数値が 0.50-0.75 の場合は moderate, 0.75-0.90 の場合は good, 0.90-1.00 の場合は Excellent とすることで変動性の程度を分類した。また, 脳灰白質容積の変動性の個人差を比較するための指標には Test-retest variability (以下 %TRV) を用いた。%TRV は Test1 と Test2 それぞれの脳灰白質容積の差の絶対値を Test1, Test2 の脳灰白質容積の平均値で除したものと定義し, 高い %TRV は高い変動性を表す。

全被験者を対象として脳灰白質容積の変動性を検証した結果, 47 領域中 43 領域の ICC は excellent (ICC>0.90), 3 領域の ICC は good であったが (中心傍小葉: ICC=0.813, 被殻: ICC=0.873, 淡蒼球: ICC=0.805), 視床の ICC のみ moderate であった (ICC=0.694)。全被験者を性別で分類し 2 群間で %TRV を比較した結果, 女性は男性と比較して 47 領域中 5 領域 (下前頭回弁蓋部, 中後頭回, 被殻, 淡蒼球, 中帯状皮質) の脳灰白質容積の変動性が高いことが明らかとなった。また, BDNF 遺伝子多型の解析結果, 女性の Val66Val 型は 9 名, 女性の Met carrier は 12 名, 男性の Val66Val 型は 8 名, 男性の Met carrier は 12 名であった。全被験者を BDNF 遺伝子多型で分類し %TRV を比較した結果, Val66Val 型は Met carrier と比較して 47 領域中 2 領域 (下前頭回三角部, 下前頭回眼窩部) の脳灰白質容積の変動性が高いことが明らかとなった。さらに, 男性と女性をそれぞれ BDNF 遺伝子多型で分類し, 4 群間で %TRV を比較した結果, 女性の Val66Val 型は男性の Met carrier と比較して 47 領域中 3 領域 (下前頭回弁蓋部, 上側頭回, 中帯状皮質) の脳灰白質容積の変動性が高いことが明らかとなった。これらの結果より, 短期間における脳灰白質容積の変動性は小さく安定しているが, この変動性は性別および BDNF 遺伝子多型の影響を受け, 特に Val66Val 型の女性は脳灰白質容積の変動性が高いことが明らかとなった。

キーワード: brain-derived neurotrophic factor genotype, gender, gray matter volume, voxel-based morphometry

## 論文審査結果の要旨

### 1) 研究課題の学術的意義と位置づけ

本論文は, 脳構造解析に広く用いられている Voxel-Based Morphometry (VBM) 法による解析結果の信頼性を確認することと, 神経可塑的变化に及ぼす脳神経由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子や性別が VBM 法を用いて算出した脳灰白質容積の変動に影

響を及ぼす影響を検証している。VBM 法は、MRI で撮像した脳構造画像を対象にして、灰白質、白質、脳脊髄液に分離して、それぞれの容積を算出するだけでなく、皮質の領域毎の容積を算出することができる方法であり、年齢による脳構造の変化の特徴や、精神疾患や注意障害による脳構造の特徴や、短期間のトレーニング（運動や学習など）による脳構造の変化などを明らかにするために広く用いられている。特に短期間のトレーニングによる影響については数多くの研究報告がある。しかし、短期間のトレーニング効果を検証している多くの先行研究では対照群が設定されていないことが多く、その変動が本当にトレーニングによるものなのか明確でないという問題があった。本研究は、その問題点を解決するための基礎的データを提供するものであり学術的にも貴重な研究である。

## 2) 研究課題の新規性と独創性

健常者が数ヶ月間という短期間でどのように脳灰白質容積が変動しているかについての知見は乏しい。また、短期間の脳灰白質容積の変動性に性別や BDNF 遺伝子多型が影響を及ぼすのか否かも不明である。このような背景の下、若年健常成人における短期間の脳灰白質容積の変動性を検証し、変動性に寄与すると予想される因子（性別および BDNF 遺伝子多型）が脳灰白質容積の変動性に及ぼす影響を明らかにしている点は新規性および独自性があると言える。

## 3) 研究の妥当性および創造性と波及効果

本研究では、健常な成人 41 名を対象としており、MRI 研究としては決して多い数ではないものの、VBM 法を用いてトレーニング効果などを観察している先行研究よりは十分に多い数である。また、対象者の性別のバランスや、BDNF 遺伝子多型のバランスにも配慮されており、妥当な対象群である。脳構造を計測している MRI システムとして 3 テスラの MRI 装置と 32 チャンネルのヘッドコイルを使用しており、脳構造解析に耐えうる画像を撮像できている。解析方法も世界中で最も使われている SPM ソフトを用いたものであり適切な方法であると判断できる。このような条件下で、約 4 ヶ月の期間をあけて撮像した MRI 画像から、灰白質容積の振る舞いを領域毎に検証し、47 の皮質領域のうち視床のみ再現性が低いことと、BDNF 遺伝子多型が ValVal 型ではやや変動性が大きいこと、かつ、女性は男性に比べて変動性が大きいことを明らかにしている。女性は月経周期に影響されて灰白質容積が変動することや、ValVal 型の BDNF 遺伝子多型では神経可塑的变化が起りやすいことが明らかになっており、本研究結果は妥当なものであると考えられる。これらの結果は、今後、短期間のトレーニングによる脳構造の変動を検証する際の一つの指標になるとともに、女性を対象とした脳構造の変化を検証しようとする研究では、月経周期を考慮する必要があることなどを示唆しており、これからの VBM 研究の発展に基礎になるデータを提供している。

#### 4) 指摘事項および今後の課題

学位論文提出者に対し、本論文の内容について説明を求めると共に関連事項について試問を行った結果、①今回の結果で得られた変動性の大きさは、トレーニングによる変化に関する先行研究と比較してどうなのか、②今回の研究では3~4ヶ月の期間の変動を見ているが、数時間でどのように変化すると考えられるのか、③女性で変動性が大きかった理由としてエストロゲンの影響を考察しているが、他の影響、例えばプロゲステロンなどの影響はどのように考えているのか、④今回の研究では、灰白質容積の変動を絶対値で解析しているが、増減として解析した場合はどうなるのか、⑤灰白質容積の変動性が特定の部位のみで観察されているが、その理由として考えられるものは何か、などの質疑が行われ、全ての質疑に対して適切な解答を得ることができた。

以上のことから、審査委員会は本論文を博士論文に相応しいと認める。