

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月28日現在

機関番号：13802  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591260  
 研究課題名（和文） アルコール依存症者の中枢神経障害に対する脳由来神経栄養因子遺伝子多型の関与  
 研究課題名（英文） Involvement of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism on the central nervous system disorders of alcoholics  
 研究代表者  
 和久田智靖（WAKUDA TOMOYASU）  
 浜松医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：80444355

研究成果の概要（和文）：アルコール依存症者において脳萎縮と認知機能障害が認められるが、断酒後には脳萎縮は一定の回復（脳容積の増加）や認知機能の改善をみる。一方、脳由来神経栄養因子（BDNF）は神経細胞の生存・成長やシナプスの機能など神経細胞の成長を調整する成長因子であり神経保護作用を持つとされ、それをコードする遺伝子の多型は統合失調症、感情障害をはじめ多くの精神神経疾患への関与が示されている。本研究では、BDNF の持つ神経保護作用に着目し、「アルコール依存症者に見られる脳萎縮や認知機能障害、さらに断酒による脳萎縮・認知機能障害の回復に BDNF の遺伝子多型が関与している」という仮説を検証した。得られた結果は、この仮説を支持するものではなかったが、今後、更に例数を増やし、再検討することが必要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Cognitive dysfunction and brain atrophy observed in alcoholics could improve partially by abstinence. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a factor adjusting the neuronal growth, synaptic functions, and survival and growth of neurons in the brain, shows neuroprotective effects. Polymorphism of the BDNF gene has been associated with risk of neuropsychiatric disorders such as schizophrenia and mood disorders, although relationship between BDNF gene polymorphism and recovery from alcohol intoxication is unclear. In this study, we examined this issue. As a result, we found no significant effect of BDNF gene polymorphism in the control as well as patients groups in any of neuroimaging findings, suggesting that further evaluations with more participants will be required.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学, 精神神経科学

キーワード：中毒性精神障害、アルコール依存、MRI

## 1. 研究開始当初の背景

アルコール依存症者においては、アルコール乱用により脳萎縮と認知機能障害がもたらされるが、断酒後には脳萎縮の一定の回復（脳容積の増加）とともに、認知機能の改善も認められる。一方、脳由来神経栄養因子（Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF）は

神経細胞の生存・成長やシナプスの機能など神経細胞の成長を調整する成長因子であり神経保護作用を持つとされ、それをコードする遺伝子の多型は統合失調症、感情障害をはじめ多くの精神神経疾患への関与が示されている。しかし、アルコール依存症との関連については不明であった。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では、BDNF の持つ神経保護作用に着目し、「アルコール依存症者に見られる脳萎縮や認知機能障害、さらに断酒による脳萎縮・認知機能障害の回復に BDNF の遺伝子多型が関与している」という仮説を検証する。そのために、最新の神経画像解析法を用い脳萎縮とその回復を、また確立された認知機能評価法を用い認知機能障害とその改善を評価し、BDNF の遺伝子多型との関連を調査することで、アルコール依存症の中枢神経障害における BDNF の神経保護作用の関与を明らかにすることとした。

## 3. 研究の方法

### ① 対象の選定

20~60 歳のアルコール依存症患者 (20 名)、および、年齢・性別を一致させた飲酒の習慣がない健常者 (20 名) を選定することとした。

アルコール依存症患者は、いずれも、アルコール依存専門病棟に入院中の患者で、DSM-IV-TR に基づき診断した。入院に先立つ 3 年間に寛解状態のなかった者を選定した。他の精神神経疾患を合併する者、重篤な身体疾患、ウェルニッケ脳症、コルサコフ症候群を合併する者は除外した。

全ての対象者に研究の目的・方法・危険性について文書で説明し、書面での同意が得られた者のみを対象とした。

### ② 臨床評価

入院前の年間アルコール摂取量を Alcohol Use Disorder Identification Test で評価した。認知機能については、ウェクスラー成人知能検査簡易実施法により IQ を、Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) により前頭葉機能 (実行機能と注意) を、それぞれ評価した。

### ③ MRI 検査

GE 社製 Signa EXCITE HD 3.0T を用いた。撮像パラメータは以下の通り。

TR = 35 ms, TE = 7 ms, FA = 30°, FOV = 24 cm, matrix = 256 × 256 × 124, voxel = 0.9375 × 0.9375 × 1.5 mm, axial image.

MR 画像データの解析には、画像統計解析ソフトウェア Statistical Parametric Mapping (SPM) に用意されている The Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) ツールボックスを用いた。

### ④ BDNF の遺伝子型判定

全ての対象者から空腹時に静脈血を採取し、末梢血リンパ球より DNA を調整し、TaqMan SNP Genotyping Assay (ABI PRISM)

キットを用いて BDNF の遺伝子多型を判定した。

BDNF 遺伝子多型のアルコール依存症者、健常者における脳容量と認知機能に与える影響 (主効果) については、以下のように検証した。

対象者を Met キャリアと Val/Val キャリアの 2 群にわけ (先行研究によれば日本人では前者が 40~50% を占めると予想される)、2 群による脳容量の低下、認知機能障害の程度を検討した。さらに、BDNF 遺伝子多型と診断 (アルコール依存症群 / 健常群) との相互作用を検証した。また、アルコール依存症者における断酒前後の脳容量の回復、認知機能障害の改善に BDNF 遺伝子多型が与える影響も検証した。以上の解析には SPM8 に加え、統計ソフト SPSS を用いた。

## 4. 研究成果

### ① 対象の選定

平成 24 年度末までに、アルコール依存症患者 10 名 (全て男性、年齢 48.7 ± 7.2 歳)、および、健常対照者 10 名 (全て男性、47.2 ± 7.4 歳) をリクルートした。これら 2 群間に年齢における有意な差はなかった。選定された対象者のマッチングに問題は無いと判断された。

### ② 臨床評価

ウェクスラー成人知能検査簡易実施法による IQ は、患者群において 88.7 ± 4.2、対照群において 96.9 ± 3.9 であり、両群に有意差はなかった ( $t = 1.44, p = 0.16$ )。

CANTAB においては、実行機能と注意の両指標とも、患者群において有意に低得点であった。

### ③ MRI 検査

患者群と対照群の T1 強調画像を用いて、DARTEL により、脳局所の体積に有意な差があるか否かを検討した。その結果、前頭葉を含む脳の広汎な部位において、患者群の脳が委縮している傾向を認めたが、多重比較の補正後に有意な差を示すクラスターは検出されなかった。

### ④ BDNF の遺伝子型判定

患者群と対照群の BDNF ハプロタイプを調べたところ、Met キャリアと Val/Val キャリアの分布において、患者群と対照群の間に有意な差を認めなかった。

患者群と健常者群の 2 群において、脳萎縮と認知機能に及ぼす BDNF 遺伝子多型と診断 (アルコール依存症群 / 健常群) との相互作用を検証したが、有意な効果は検出されなかった。

また、アルコール依存症者における断酒前後の脳容量の回復、認知機能障害の改善に BDNF 遺伝子多型が与える影響も検証したが、Met キャリアと Val/Val キャリアの改善には、有意な差は認められなかった。

以上、本研究からは、アルコール依存症患者群と対照群との間で、画像所見と遺伝子型における有意な差が認められなかった。これはおそらく、対象者の例数が目標数に達していないために、検出力が十分でないことに起因すると考えられる。今後、被検者をさらに増やした上で再解析する必要があると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry. 2013 Jan; 70(1):49-58.  
doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.272.
2. Kikuchi M, Hirosawa T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, Yoshihara Y, Sugihara G, Takebayashi K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Ueki T, Minabe Y, Ouchi Y. Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. J Neurosci. 2011 Aug 3;31(31):11193-9.  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.2535-11.2011.
3. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry. 2011 Mar; 68(3): 306-13.  
doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.4.
4. Nakamura K, Iwata Y, Anitha A, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Suzuki K, Suda S, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Replication study of Japanese cohorts supports the role of STX1A in autism susceptibility. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Mar 30;35(2):454-8.  
doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.033.
5. Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Feb; 38(2): 343-51.  
doi: 10.1007/s00259-010-1612-0.
6. Suzuki K, Iwata Y, Matsuzaki H, Anitha A, Suda S, Iwata K, Shinmura C, Kamenno Y, Tsuchiya KJ, Nakamura K, Takei N, Mori N. Reduced expression of apolipoprotein E receptor type 2 in peripheral blood lymphocytes from patients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Aug 16; 34(6): 1007-10.  
doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.014.
7. Iwata Y, Yamada K, Iwayama Y, Anitha A, Thanseem I, Toyota T, Hattori E, Ohnishi T, Maekawa M, Nakamura K, Suzuki K, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Suda S, Sugihara G, Takebayashi K, Yamamoto S, Iwata K, Mori N, Yoshikawa T. Failure to confirm genetic association of the FXYP6 gene with schizophrenia: the Japanese population and meta-analysis. Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet. 2010 Sep; 153B(6): 1221-7.  
doi: 10.1002/ajmg.b.31095.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページには未公開である。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

和久田智靖 (WAKUDA TOMOYASU)  
浜松医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80444355

### (2) 研究分担者

森 則夫 (MORI NORIO)  
浜松医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00 174376

中村和彦 (NAKAMURA KAZUHIKO)  
弘前大学・医学部・教授  
研究者番号：80263911

竹林淳和 (KIYOKAZU TAKEBAYASHI)  
浜松医科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50397428

鈴木勝昭 (SUZUKI KATSUAKI)  
浜松医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：00285040

望月洋介 (MOCHIZUKI YOSUKE)  
浜松医科大学・医学部附属病院・臨床  
心理士  
研究者番号：30568572