

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 山田 典宏

〔題名〕

血漿細胞外小胞中の vWF によるうつ病の病相予測

〔要旨〕

大うつ病性障害（MDD）の臨床診断は依然として気分に関する様々な症状の主観的評価に依存しており、客観的な評価は含まれていないのが現状である。細胞外小胞（EV）は細胞間のシグナル伝達に関与しており、がんや自己免疫性疾患、神経変性疾患などの早期診断のための血液由来のバイオマーカーとなりうるということが知られている。さらに、中枢神経系から放出された EV は血液脳関門（BBB）を通過することができるため末梢血より検出することができ、精神疾患への応用の可能性も示唆されている。そのため、血液中の EV の特徴を解明することは MDD 患者のうつ状態を反映する診断バイオマーカーを見出すことにつながる可能性がある。本研究では、MDD 患者から抽出した血漿 EV の糖鎖構造に関する結果を報告する。MDD 患者と健常対照者（HC）の血漿からサイズ排除クロマトグラフィーを用いて EV を分離し、レクチンブロットを用いて糖鎖構造を比較した。N-アセチルグルコサミン（GluNAc）、N-アセチルノイラミン酸（Neu5Ac）に結合するレクチンである wheat germ agglutinin（WGA）の濃度は MDD 患者のうつ状態では対照群と比較して有意に低下していた。また、プロテオーム解析の結果、WGA によって認識される von Willebrand 因子（vWF）が重要な因子であることが明らかになった。さらに、WGA 結合 vWF 抗原（シアル酸化 vWF）は、MDD 患者と HC の識別に加えて同一 MDD 患者におけるうつ状態、寛解状態の区別にも有用であることが示唆された。本研究の結果から、血漿 EV に含まれる糖タンパク質の変化パターンは治療中のうつ病患者の病相評価の有用性を示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

令和 7 年 2 月 27 日

報告番号	医 博 甲 第 1721 号	氏 名	山田 典宏
論文審査担当者	主査教授	中 村 昭 之	
	副査教授	高 見 太 郎	
	副査教授	中 川 伸	
学位論文題目名 血漿細胞外小胞中の vWF によるうつ病の病相予測			
学位論文の関連論文題目名 Glycosylation changes of vWF in circulating extracellular vesicles to predict depression (細胞外小胞中の vWF の糖鎖修飾変化によるうつ病の病相評価) 掲載雑誌名 Scientific reports Vol.14 No. 29066 doi:10.1038/s41598-024-80507 (2024 年 11 月 掲載) 著者 (全員を記載) Norihiko Yamada, Kana Tominaga, Naomi Tominaga, Ayumi Kobayashi, Chihiro Niino, Yuta Miyagi, Hirotaka Yamagata, Shin Nakagawa			
(論文審査の要旨) 大うつ病性障害 (MDD) の臨床診断は依然として気分に関する様々な症状の主観的評価に依存しており、客観的な評価は含まれていないのが現状である。細胞外小胞 (EV) は細胞間のシグナル伝達に関与しており、がんや自己免疫性疾患、神経変性疾患などの早期診断のための血液由来のバイオマーカーとなりうることが知られている。また、中枢神経系から放出された EV は血液脳関門 (BBB) を通過することができるため末梢血より検出することができ、精神疾患への応用の可能性も示唆されている。血液中の EV の特徴を解明することは MDD 患者のうつ状態を反映する診断バイオマーカーを見出すことにつながるかもしれない。本研究では、MDD 患者から抽出した血漿 EVs の糖鎖構造に関する結果を報告する。MDD 患者と健常対象者 (HC) の血漿からサイズ排除クロマトグラフィーを用いて分離した EVs で発現したレクチンブロットによる糖鎖構造を比較した。N-アセチルグルコサミン (GluNAc)、N-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) に結合するレクチンである小麦胚芽アグルチニン (WGA) の濃度は MDD 患者のうつ状態では対照群と比較して有意に低下していた。さらにプロテオーム解析の結果、von Willebrand 因子 (vWF) が WGA によって認識される重要な因子であることが明らかになった。WGA 結合 vWF 抗原は、MDD 患者対 HC および同じ MDD 患者におけるうつ状態、寛解状態を区別した。本研究において、血漿 EV に含まれる糖タンパク質の変化パターンは治療中のうつ病患者の病相評価の有用性を示唆するものであり、学位論文として価値あるものと認めた。			