

平成 21 年 6 月 12 日現在

研究種目： 基盤研究（C）

研究期間： 2007 -2008

課題番号： 19591340

研究課題名（和文） パニック障害の関連遺伝子探索および機能解析研究

研究課題名（英文） Genome-wide association study of panic disorder

研究代表者

梅景 正（UMEKAGE TADASHI）

東京大学・環境安全本部・准教授

研究者番号：20323587

研究成果の概要：

本研究は、パニック障害患者を対象にゲノムワイド関連解析（Genome-wide association study）を行なうものである。東京大学精神神経科を中心とする当グループは、すでに日本人患者のサンプルを 1100 例（世界最大規模）収集した。その中の患者 200 例（と健康対照者 200 例）について、Affymetric 社の 500K SNP チップを使用し全ゲノム解析を行った結果、アリル頻度の患者-対照比較で有意差（ $P < 0.0001$ ）を示す 50 個の SNPs が見出された。現在さらに 800 例について全ゲノム解析を進めている。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
平成 20 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：パニック障害、遺伝子、ゲノムワイド関連研究

1. 研究開始当初の背景

(1)パニック障害の社会経済的側面：

パニック障害の年間罹患率は約 1%、生涯罹患率は 2 - 2.5%（パニック発作は 7 - 9%）と高率であり、就労や日常生活に支障をきたすことが多く、早急に病態の解明、治療法の進展が急務である。疾患コスト研究では、不安障害の患者の直接治療費の全体は、統合失調症のそれとほぼ同額であり（Andrews 1991）さらに精神疾患では直接治療費以外に生産性の低下と損失による同規模の費用がかかっている（Rice 1992）との報告がある。

(2)パニック障害の遺伝子研究の現状：

パニック障害について確実な候補遺伝子

は見いだされていない。不安障害家系で 15 番長腕の重複配列部分が存在するとの有望な研究（Gratacos, 2001）などもあるが、追試の結果は陰性であった。その理由としては、（ ）大規模な分子遺伝研究がない（現在まで、関連研究・連鎖研究を合わせても 50 程度の報告にすぎず、関連研究ではそのほとんどが 100 例以下のサンプル数であり 300 例を超える研究はほとんどない）、（ ）遺伝的・環境的異種性がある、（ ）多重検定などの統計上の補正が不十分であるなどがあげられる。

(3)我々のパニック障害について研究経過
科研費（H17 -18 一般基盤 C、研究代表者：梅景）を基にして以下の研究を行った。（ ）パニック障害 600 例のサンプル収集をおこな

った。同時に、心理・臨床データも収集した。

()心理・臨床データ・性格傾向と不安うつ関連候補遺伝子について多型解析を行い報告した (Neurosci Res. 2006 など 6 報)。また、時計関連遺伝子 (Per3, CK1, CLOCK) との関連研究を行ったが、有意差は認めなかった。

()上記で収集したパニック障害サンプル 200 例を用いて、岡崎祐土三重大学教授・都立松沢病院長が、東大人類遺伝研究室タイピングセンター (徳永教授) との連携で SNPs チップ (500KGeneChip) によるゲノムワイド研究を行っている。()4000 人の質問紙調査でパニック障害発症に関連する環境要因の解析結果を報告した (Psychiatry Clin Neurosci. 2005)。

(3) パニック障害の機能解析

心理・臨床的な所見から、パニック障害の前頭葉機能について議論がされているが、実証的な研究は少ない。精神疾患について、多チャンネル NIRS (近赤外分光法) を用いた検討が始められている。

2. 研究の目的

本研究はパニック障害の発症に関連する遺伝子の同定および環境因子の解析を主な目的としている。

(1) パニック障害患者 DNA サプリング:

本研究は、遺伝子解析として主にゲノムワイド関連解析を行う。確実な結果を得るためには、対象のリクルートを積極的に行う必要があり、1,000 サンプル以上の収集を目指した。他に、協力が得られている大学から合わせて 200 例の提供される予定である。その他、韓国の研究協力者より、パニック障害の DNA サンプルの提供の申し出があった。また、DNA サンプル収集と同時に、詳しい臨床症状、心理・性格検査 (anxiety sensitivity, NEO PI-R, STAI 等) を行い、また生活習慣や環境要因の聞き取り調査を行う。

(2) 遺伝子多型解析:

パニック障害の DNA サンプルは 600 例 (研究協力者よりの DNA サンプルの提供を合わせると 800 例) と、すでに国際的な論文で用いられているサンプル数よりはるかに多く収集しており、今後は遺伝子解析を集中して行う段階となっている。岡崎教授が行った 500K SNPs チップを用いた Genom-wide association study (患者 200 例) の結果を、現在、解析中である。その中から、パニック障害に関連する有意な候補遺伝子を見出し、多くのサンプルを用いて関連研究により結果を確実なものとする。

(3) 臨床的検討と機能解析:

治療に役立てるため、多数例の心理・臨床データの解析、および、NIRS を用いた脳機能解析について研究を行う。

(4) 本研究の特徴:

1) 十分なサンプル数は、統計学的検出力が

し、遺伝子研究で確実な結果が得られる。

2) 我が国独自のデータを得ることは、日本人にあった治療法の開発を行うために必須である。

3) パニック障害は、多くの遺伝要因と環境要因が複合して発症すると考えられており、環境要因の一つの要因を取り去る、または生活習慣を改善するだけでも、症状を改善させる可能性がある。遺伝因が環境因と結びつく場合は、直接治療に結びつけられる可能性が大きい。

4) NIRS の機能解析により、不安障害の症状の客観的な指標が得られれば、治療評価が可能となり、臨床に有益となる。

5) パニック障害 1,000 例以上のサンプルについて、遺伝要因、環境要因、心理・臨床情報をまとめた大きなデータベースが出来上がることになり、今後の研究の基盤を提供できる。

6) 有力な候補遺伝子が見いだされた際は、ロックアウトマウス作成などによる機能解析のステップに進むことができ、病態解明に役立つ。

3. 研究の方法

(1) 対象リクルート:

パニック障害の対象リクルートを継続する。医療法人和楽会 (赤坂クリニック・なごやメンタルクリニック・横浜クリニック) は不安障害専門であり、すでに 1 万人規模の受診数があること、またパニック障害患者の受診は増加しており、フィールドとしては最適である。DNA サンプル収集についての協力医師は 10 人程度おり、1 年間で 150 例のサンプル収集は可能である。早期に、DNA サンプル (日本人) 1000 例を達成する。

(2) 遺伝子解析

研究代表者および研究分担者は、東大精神神経科と一体として研究活動を行っている。遺伝子解析および関連解析は、すべて東京大学精神神経科実験室にて行う。パニック障害発症にかかわる関連遺伝子を見出すため、多数のサンプルを用いて、主に関連研究を行う。その対象遺伝子の選定については、特定領域研究「応用ゲノム」の「精神疾患の遺伝子探索」(代表: 岡崎祐土三重大学教授・都立松沢病院長) が、東大人類遺伝研究室 (徳永教授) との連携で行ったゲノムワイド研究について解析を行った結果、決定する (現在、染色体ごとに解析中である)。

上記のゲノムワイド研究から有望な候補遺伝子を見出せば、疾患の発症に関連する遺伝子であることの確認のため大規模サンプルで関連研究を行う。

セロトニン系など不安と関連があるシグナル伝達経路につながる遺伝子を優先して解析する。その際、個々の遺伝子単独での検

討だけでなく、同一のシグナル経路に関わる複数の遺伝子の相乗効果についても解析を行い、関連する遺伝子全体の把握を目指す。

(3) 臨床的検討と機能解析:

同時に、収集した心理・臨床データの解析を行う。パニック障害に関する多くの心理・性格検査や生活習慣についての調査を行っている。この実務は、主に協力機関の早稲田大学人間科学部の臨床心理士が主に行っており、的確で正確なデータの取得・解析が可能である。

NIRSを用いて、パニック障害の脳機能的な病態解明および治療評価の客観的指標策定を目指す。すでに島津製作所より、NIRS 機器 (NIRStation OMM-3000) を無償で借り受け、研究方法などについて検討は済ませてデータ収集の方策は立っている。同機種を一定期間レンタルする予定である。NIRS の測定と心理・臨床データの取得については、東京家政大学心理 (福井助教授) のグループの協力が得られる。

(4) 人権の保護及び法令等の遵守への対応:

平成 13 年 3 月の三省合同指針 (「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」) にそって行う。本研究について、東京大学ヒトゲノム解析研究倫理審査委員会での承認 (2003 年 9 月) を済ませている。被験者の個人情報保護に細心の注意をはらい研究を遂行する。

4. 研究成果

(1) パニック障害患者 DNA サンプリング及び心理・臨床データ分析:

東京大学精神神経科を中心とする当グループは、すでに日本人パニック障害患者のサンプルを 1100 例収集 (東大・三重大 800 例、大分大・千葉大・新潟大・理研など 300 例) した。これは統計学的検出力について世界最大規模である。

韓国のパニック障害遺伝子研究者との協同研究により約 300 例のサンプルが利用可能となっている。また、米国の NIMH を中心とする共同研究チームによるパニック障害の大規模 GWA (pooling DNA を利用) が開始されており、共同研究を進めている。

(2) パニック障害の遺伝子多型解析:

パニック障害の日本人患者 200 例 (と健康対照者 200 例) について、Affymetric 社の 500K SNP チップを使用し、全ゲノム解析を行った。その結果、アリル頻度の患者-対照比較で、 $P < 0.0001$ レベルでの有意差が 50 の SNPs (PKP1, PLEKHG1, TMEM16B, CALCOCO1, SDK2 and CLU (or APO-J), PKP1, PLEKHG1, TMEM16B, CALCOCO1, SDK2 and CLU (or APO-J) などの遺伝子上あるいは近傍) で見出された。現在さらに 800 例について全ゲノム解析を

進めている。以上は、東京大学人類遺伝教室の協力で行われている。今後は、さらに解析を深めるとともに、選定された候補遺伝子について、患者サンプルをさらに増やして第二次サンプルとして解析し、さらに候補部位を絞り込む計画である。

(3) 臨床的検討と機能解析:

心理・臨床データを分析については、過敏性腸炎を有するパニック障害患者について行った。パニック障害の広場恐怖と認知要因の関連について、過敏性腸炎を有する患者 174 人を対象として検討し、パニック症状に伴う身体 (腹部) 症状が強い予期不安および広場恐怖を引き起こしていることを示した。

恐怖症に対し認知行動療法を行うことにより治療が成功した過程を、多チャンネル NIRS を用いて観測し賦活の変化を観測した。NIRS を用いた研究については、まず不安障害で比較的対応しやすい恐怖症 (Spider Phobia) について、エクスポージャー法の生理的指標の検討を行った。本研究では、不安障害のうち特定の恐怖 (クモ恐怖症) に対してエクスポージャー法による治療前後の前頭前野の脳血流量の変化を NIRS を用いて測定して、治療の効果との関わりを検討した。特に、不安発作の発生から不安の減衰までの前頭前野の脳血流量の変化を捉え、恐怖の低下との関連を検討した。についての検討をおこなった。Virtual Reality (Virtually Better 社 Georgia, America) を用いたエクスポージャー法を用いた治療の前後での NIRS 所見として、前頭葉全体に脳血流量が顕著に増加した。また、その増加は約 18 分経過後から低減しはじめ、20 分程度のエクスポージャーが効果を発揮するために必要であるというこれまでの知見を裏付けた。以上の知見を基に、不安障害 (社会不安障害、パニック障害) 患者の認知課題中の脳血流量変化を測定し解析した。

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 5 件)

Otowa T, Shimada T, Kawamura Y, Liu X, Inoue K, Sugaya N, Minato T, Nakagami R, Tochigi M, Umekage T, Kasai K, Kato N, Tanii H, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T. No association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and panic disorder in Japanese population
J Hum Genet. in press 2009 (査読有)

Otowa T, Yoshida E, Sugaya N, Yasuda S, Nishimura Y, Inoue K, Tochigi M, Umekage T, Miyagawa T, Nishida N, Tokunaga K, Tanii H, Sasaki T, Kaiya H, Okazaki Y Genome-wide

association study of panic disorder in the Japanese population
J Hum Genet 54(2) 122-6 2009 (査読有)

Miyagawa T, Nishida N, Ohashi J, Kimura R, Fujimoto A, Kawashima M, Koike A, Sasaki T, Tanii H, Otowa T, Momose Y, Nakahara Y, Gotoh J, Okazaki Y, Tsuji S, Tokunaga K. Appropriate data cleaning methods for genome-wide association study
J Hum Genet 53(10) 886-93 2008(査読有)

Ohtani T, Sasaki T, Kadomoto I, Kato N, Yoshinaga C
Birth months and vulnerability to juvenile delinquency.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32, 49-53 2008(査読有)

Tochigi M, Suzuki K, Kato C, Otowa T, Hibino H, Umekage T, Kato N, Sasaki T. Association study of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase genes with smoking behavior.
Pharmacogenet Genomics 17(10) 867-72 2007 (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

N Sugaya, E Yoshida, S Yasuda, A109M Tochigi, K Takei, T Otani, T Otowa, T Minato, T Umekage, Y Sakano, J Chen, S Nomura, H Shimada, H Tanii, T Sasaki, Y Okazaki, H Kaiya The Relationship between Cognitive Factors and Agoraphobia in Panic Disorder Patients with Irritable Bowel Syndrome
20th World Congress on PSYCHOSOMATIC MEDICINE 2009/9/24 Torino Italy

C Yokoyama, H Kaiya1, Y Nishimura, H Tanii, M Kinou1, T Otowa, T Umekage, S Yasuda, K Takei, Y Kaneko, S Suzuki, T Sasaki, Y Okazaki

Changes in Changes of cerebral blood volume during a verbal fluency task in patients with social anxiety disorder : A multi-channel near-infrared spectroscopy study 第1回日本不安障害学会 2009/3/28 東京

音羽健司 佐々木司
不安障害の生物学 遺伝的研究の立場から
第1回日本不安障害学会 2009/3/28 東京

T Otowa, M Tochigi, T Umekage, N Sugaya, K Inoue, E Yoshida, H Tanii, Y Okazaki, H Kaiya, K Tokunaga, T Sasaki

Phosphodiesterase 4B (PDE4B) is potential risk locus of panic disorder: evidence from genome-wide association study
World Congress on Psychiatric Genetics XV
October 10, 2007 New York

長谷川誠、福井 至、Douglas Eames、久保田俊一郎、梅景 正、宇佐美英里、吉田栄治、貝谷久宣
クモ恐怖症に対するエクスポージャー法のNIRSによる効果検証
第33回日本行動療法学会 2007/11/30 神戸

〔図書〕(計5件)

音羽健司 佐々木司
パニック障害の全ゲノム関連研究
医歯薬出版 Vol.229 No.3 191-194 2009

貝谷久宣、吉田栄治、土田英人、梅景 正
入院の診立て・判断 パニック障害の場合
星和書店 437-442 2009

貝谷久宣、岩佐玲子、梅景 正、栃木 衛、山中 学、土田英人疲労とパニック障害
医学書院 579-585 2008

音羽健司、佐々木司
パニック障害の遺伝子
心療内科 12(1): 5-10 科学評論社 2008

貝谷久宣、井上 顕、横山知加、土田英人、山中 学、梅景 正、栃木 衛
パニック障害
Journal of Otolaryngology, Head and Surgery 23(3) 541-544 2007

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)
取得状況(計 0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者
梅景 正 (UMEKAGE TADASHI)
東京大学・環境安全本部・准教授
研究者番号: 20323587

(2)研究分担者
<平成19年度>
佐々木 司 (SASAKI TSUKASA)
東京大学・学生支援ネットワーク本部・教授
研究者番号: 50235261

(3)連携研究者
<平成20年度>
佐々木 司 (SASAKI TSUKASA)
東京大学・学生支援ネットワーク本部・教授

研究者番号：50235261