

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790820
 研究課題名 (和文) 3T H-MRS と遺伝子解析を用いた OCD の多角的解析研究
 研究課題名 (英文) Evaluation of genetic polymorphisms and 3T H-MRS in OCD
 研究代表者 中瀧理仁 (NAKATAKI MASAHIRO)
 徳島大学・医学部・歯学部附属病院・助教
 研究者番号：20448335

研究成果の概要：

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD) 患者の病態解析のために、薬物応答性など臨床特徴で OCD を分類し、①遺伝子多型解析と②高磁場の 3T MR 装置による 1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) 機能画像と 2 つの手法を用いて検討し、OCD における神経生物学的特徴を明らかにするべく、以下の研究を行った。

1 遺伝子多型解析

5-HTTLPR などモノアミン関連遺伝子と SLC1A1 などグルタミン酸関連遺伝子について case-control 関連解析、ハプロタイプ解析を行った。また、OCD 患者群を治療反応性で分け、機能性多型に基づく統計解析を行った。

2 3T MR 装置による 1H-MRS 機能画像

magnetic resonance spectroscopy (MRS) を用い、これまで使用してきた 1.5T MR 装置では検出困難であったグルタミン酸、GABA など神経伝達物質を直接に定量、評価した。健常対照群と OCD 患者群の局所脳代謝の違いについて、左右基底核 (尾状核頭部を中心に)、帯状回、左右前頭前野などに region of interest (ROI) を設定し、脳内各部位における物質変化を検討し評価している。平行して年齢性別を一致させた健常対照群のデータも集積している。

3 遺伝子多型と 3T 1H-MRS の統合

3T 1H-MRS で定量できるグルタミン酸、GABA などの神経伝達物質の代謝に影響を与えらるる遺伝子多型との関連を検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

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：脳・神経 遺伝子 放射線

1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD)は、繰り返し浮かぶ強迫観念と不合理性を認識しながらも繰り返される強迫行為が特徴で重篤な生活の困難をもたらす疾患であり、生涯有病率は2~3%と比較的高い。OCDは、従来、心理社会的因子が注目され難治とされていたが、serotonin再取り込み阻害作用を有する薬物(SSRIなど)の有効性が実証されてから、薬物療法が治療の主体となっている。

しかし、薬物療法が効果的な症例は5~6割に留まるとされ、治療抵抗性患者には、様々な薬物の併用が試されている。risperidone, olanzapine, quetiapineなどの第二世代抗精神病薬の併用の効果は二重盲検試験でも実証されている他(McDougle et al., 2000, Bystrisky et al., 2004, Denys et al., 2004)、抗グルタミン酸作用を持つriluzoleもopen研究ながら有用とされている(Coric et al., 2005)。このように、患者によって薬剤応答性に違いが見られるため、OCDは、単一の疾患ではなく生物学的に発症機序の異なる亜型に分けられると考えられる。また、その基盤は1) serotonin再取り込み阻害薬や非定型抗精神病薬の効果から、モノアミン系神経系を介するもの、2) riluzoleの関与するグルタミン酸系神経系を介するものなど多岐にわたっていると予想される。OCDの生物学的基盤を明らかにするため、機能画像や分子遺伝学の手法を用いた研究が活発に行われているが、現在のところ神経生物学的背景から、OCDの薬剤応答性の差異を説明する統一した見解は得られていない。

私の研究室では、OCDの薬剤応答性の違いを指標にしてOCDの病因、病態について検討を続けているが、OCDの複雑な神経ネットワークの解明には、これらの遺伝子研究および画像研究を組み合わせた統合的な解析研究が必要と考えている。我々の研究を含めたOCDの発症機序について報告をまとめると遺伝子解析では、治療効果のある薬物の特性から候補としてモノアミン系神経伝達の異常が予想され、特にSSRIの作用部位であるセロトニントランスポーター(5-HTT)について多くの研究がなされている(McDougle et al., 1998, Bengel et al., 1999, Hu et al., 2006)。家系を用いた連鎖解析では染色体9p24の座位との有意な連鎖が発見されており、この部位にコードされている遺伝子の中で、OCDとグルタミン酸トランスポーター遺伝子(SLC1A1)が注目されている。近年、OCD患者とその家族の連鎖解析でSLC1A1の多型がOCDと関連する報告が異なる2つのグループから出された(Arnold et al., 2006, Dickel et al., 2006)。さらには、線

条体で特異的に発現しているSAPAP3遺伝子ノックアウトマウスがOCD様の行動を示し、SSRIで改善したと報告された。SAPAP3はグルタミン酸受容体の構造を調節する役割を持ち、前述のノックアウトマウスではグルタミン酸受容体機能の低下をもたらすことが示された(Welch et al., 2008)。

機能画像では、近年magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用い、健常対照群とOCD患者群の局所脳代謝の違いについて、多く報告されている(Ebert et al., 1997, Bartha et al., 1998, Ohara et al., 1999, Fitzgerald et al., 2000, Russell et al., 2003)。前部帯状回におけるグルタミン酸濃度の減少(Rosenberg et al., 2004)、尾状核におけるグルタミン酸濃度の増加および治療により減少する(Rosenberg et al., 2000)との報告がある。私の研究室でも1.5T proton-MRS (1H-MRS)を用い、OCD患者の帯状回や基底核でのN-acetylaspartate (NAA)値が、薬物応答性に応じて異なるという予備的知見を得ている(Sumitani et al. 2006)。

以上から、薬物応答性など臨床特徴でOCDを分類し、遺伝子多型解析と高磁場の3T MR装置による1H-MRS機能画像という2つの手法を用いた検討によってOCDにおける神経生物学的特徴を明らかにできると考えた。

2. 研究の目的

OCD患者の病態解析のために、薬物応答性など臨床特徴でOCDを分類し、①遺伝子多型解析と②高磁場の3T MR装置による1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS)機能画像と2つの手法を用いて検討し、OCDにおける神経生物学的特徴を明らかにしたい。

3. 研究の方法

①遺伝子多型解析

OCD患者群を治療反応性で分け、5-HTTLPRなどモノアミン関連遺伝子とSLC1A1などグルタミン酸関連遺伝子の機能性多型に基づく統計解析を行う。必要に応じて、case-control関連解析、ハプロタイプ解析を追加する。

②3T MR装置による1H-MRS機能画像
magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用い、健常対照群とOCD患者群の局所脳代謝の違いについて、これまで使用してきた1.5T MR装置では検出困難であったグルタミン酸、GABAなど神経伝達物質を直接に定量、評価する。

4. 研究成果

①遺伝子多型解析

SAPAP3遺伝子からはアレル頻度、連鎖不平衡を考慮して3つの一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism: SNP)を選んだ。SLC1A1遺伝

子においては、これまでの報告で頻度に有意な差があった3つのSNPを選んだ。

SAPAP3遺伝子ではSNP1の遺伝子型の頻度に有意差(p=0.01)がみられたが、アレル頻度では有意差は認めなかった(Table1)。

SLC1A1遺伝子では遺伝子型、アレル頻度ともに有意な差は認めなかった(Table2)。

OCD患者群のgDNAサンプルを徳島大学病院と関連施設から随時集め続けており、現在は約120人の参加が得られた。さらにサンプルを増やし解析を続ける必要がある。

②3T MR装置による1H-MRS機能画像magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用い、各種物質を直接に定量、評価した。健常対照群とOCD患者群の局所脳代謝の違いについて、左右基底核(尾状核頭部を中心に)、帯状回、左右前頭前野などにregion of interest (ROI)を設定し、脳内各部位における物質変化を検討し評価し、患者群では前部帯状回におけるNAAの有意な低下を認めた。

③遺伝子多型と3T 1H-MRSの統合
3T 1H-MRSで定量できるグルタミン酸、GABAなどの神経伝達物質の代謝に影響を与えたと考えられる遺伝子多型との関連を現在検討中である。

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 1 件)

- ① No association between Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase1 gene and schizophrenia in the Japanese population.

Nakataki M, Numata S, Iga J, Tayoshi S, Tayoshi-Shibuya S, Song H, Tanahashi T, Itakura M, Ueno S, Ohmori T.

Psychiatr Genet. 2009 Jun;19(3):162.

(査読あり)

[学会発表] (計 1 件)

- ① Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder

Nakataki M, Iga J, Numata S, Tayoshi S, Tayoshi-Shibuya S, Song H, Ueno S, Ohmori T.

Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, 2007.11.04, San Diego

[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]

6. 研究組織

(1) 研究代表者：中瀧理仁 (NAKATAKI MASAHIRO)

徳島大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：20448335

Table1 SAPAP3 遺伝子の多型関連解析

	Genotype distribution (%)			total	HWE	p-Value	Allele frequency (%)		p-Value
	A/A	A/G	G/G				A	G	
SNP1	A/A	A/G	G/G				A	G	
OCD	7	17	56	80	0.01	0.01	31	129	0.294
control	34	277	438	749	0.22		345	1153	
SNP2	A/A	A/C	C/C				A	C	
OCD	8	22	49	79	0.03	0.063	38	120	0.374
control	50	301	382	733	0.344		401	1065	
SNP3	A/A	A/C	C/C				A	C	
OCD	11	43	27	81	0.11	0.341	65	97	0.164
control	80	356	309	745	0.119		516	974	

Table2 SLC1A1 遺伝子の多型関連解析

	Genotype distribution (%)			total	HWE	p-Value	Allele frequency (%)		p-Value
	C/C	C/T	T/T				A	G	
SNP1	C/C	C/T	T/T				A	G	
OCD	12	38	33	83	0.437	0.73	62	104	0.433
control	124	357	266	747	0.735		605	889	
SNP2	C/C	C/T	T/T				C	T	
OCD	1	20	61	82	0.638	0.814	22	142	0.915
control	15	166	566	747	0.492		196	1298	
SNP3	C/C	C/G	G/G				A	C	
OCD	18	47	17	82	0.093	0.256	83	81	0.245
control	156	372	218	746	0.702		684	808	