

## 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 24 年 4 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591483

研究課題名（和文）疾患の異種性に着目したパニック障害の病態研究

研究課題名（英文） Research on pathophysiological heterogeneity of panic disorder

## 研究代表者

谷井 久志（Tanii Hisashi）

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40346200

## 研究成果の概要（和文）：

パニック障害においては遺伝的関与が示唆され、広場恐怖や感情障害、他の不安障害との合併が多数存在し、各々の病型が相互に異なる可能性が想定される。パニック障害の病態解明のために疾患の異種性に着目し中間表現型の解析を行った。健常者を対象として人格特性や不安感受性の検討においては女性で特性不安が有意に高いなどの性差が認められた。ドーパミン2受容体 C957T 多型では性差との関連が示唆された。パニック障害では広場恐怖やうつ病の合併の有無と性差との関連が認められ、パニック障害を発症年齢で層別化すると BDNF (val66met) 多型において若年発症群と非若年発症群で有意な差異が認められた。

## 研究成果の概要（英文）：

Several lines of evidence suggest that genetic factors might influence vulnerability to panic disorder (PD). Recent studies indicate that pathophysiological heterogeneity may play distinct clinical characteristics. We herein compared healthy controls and individuals with PD in terms of several gene polymorphisms, the Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI) scores. In the healthy younger generation, higher anxiety sensitivity was observed in the female group. A gender difference in anxiety sensitivity was shown in the dopamine 2 receptor C957T polymorphism in the healthy controls. The comorbidity of PD with or without agoraphobia and depression indicated a gender difference in PD patients. In early-onset PD, the STAI-T score was high in the Met/Met group of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genotype whereas the STAI-T score of the Val/Val group tended to be higher in healthy controls.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：精神医学・精神科診断学、不安障害の病態研究  
 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：パニック障害、前頭葉機能、COMTVal158Met 多型、Trait marker、State marker

## 1. 研究開始当初の背景

現代社会のストレスの増大に伴って、感情障害・不安障害の患者数は年々増加しており、例えば米国における不安障害の年間罹患率は17.2%と高く、生涯罹患率も24.9%を占め、精神疾患の中でも最も多いとされている(Kessler et al. 1996 *Am J Psychiatry*)。不安障害では生産性の低下により経済的な損失を招き、多額の間接的コストがかかり、精神疾患全体の約半分を占めると推計されている(Dupont RL et al. 2002 *Textbook of Anxiety Disorder, APPI*)。パニック発作は突然の強い不安とともに動悸や発汗、胸痛、めまいなどの多彩な自律神経機能異常や精神症状が出現し、短期間で頂点に達することを特徴とする。一般人口における生涯有病率は約20%とも言われている(Kessler et al. 2006 *Arch Gen psychiatry*)。一方、生涯有病率が2-5%とされるパニック障害の発症には上記のパニック発作に加え、予期不安および広場恐怖といった症状が伴い、行動上の変化を認め、その責任部位として、扁桃体・辺縁系に加え、前頭葉の関与が想定されている(Gorman et al. 2000 *Am J Psychiatry*)。パニック障害患者におけるfMRI画像研究では、情動課題において、右扁桃体・海馬の賦活が高く、また前頭葉を含めて多数の領域で賦活異常が指摘されていることから、辺縁系から前頭葉に至る広範な情報処理システムの異常が推測されている(van den Heuvel et al. 2005 *Arch Gen Psychiatry*)。また、パニック障害には広場恐怖やうつ病だけではなく、双極性障害、社会不安障害、強迫性障害、摂食障害などとの合併が多数存在し、各々の病型が相互に異なる可能性が想定される。

パニック障害の中間表現型に関する最近の先行研究はfMRIとCOMT(Domschke K et al. 2008 *Psychiatry Res*)および5HT1A受容体多型との関連(Domschke et al. 2006, *Int J Neuropsychopharmacol*)や心拍数と心理検査との関連(Melzig C et al. 2008 *Int J Neurophysiol*)に恐怖刺激により右前頭葉皮質の活動低下が認められる多型が示された。

研究代表者らによる遺伝学的検討および疫学的検討においては、8,000人以上のパニック障害患者を把握している専門医療機関との連

携により約500例以上のパニック障害罹患患者および健常者の血清・全血サンプルを収集し、2000例以上の疫学的データを集積し、パニック障害の病態の解明を図るべく、遺伝的検討、脳画像研究、疫学的検討を継続的に行ってきた(図1)。研究代表者らは約120例の健常者と約110例のパニック障害罹患患者の語流暢課題施行時のNIRS(近赤外線スペクトロスコピー)検査を施行しており、パニック障害患者における前頭葉機能の低下を報告した(Nishimura Y, Tani H et al. 2007 *Neurosci Res*)。また一卵性双生児のパニック障害罹患不一致例の脳機能(NIRS)と脳形態変化的検討(MRI)で健常同胞においても前頭葉内側部の賦活の低下と右海馬傍回白質の委縮が見出され、パニック障害罹患患者のみ両側前頭葉の賦活の低下と左前頭葉灰白質の委縮が認められた(Tani H et al. 2008 *J Neuropsych Clin Neurosci*) (図1)。その他、パニック障害家族例について検討し(Nishimura Y, Tani H et al. *Psy Clin Neurosci (under revision)*)、本疾患の家族歴を有する場合の初期症状の特徴や発症年齢の若年化など遺伝的な因子を見出した。また研究代表者らは本疾患の自殺に関する特徴(性差)についても報告している(Inoue K, Tani H et al. 2006 *Psy Clin Neurosci*)。

## 2. 研究の目的

パニック障害における遺伝子研究ではゲノムワイド関連研究を含めた様々な疾患・対照研究が行われ、複数の候補遺伝子が報告されているものの確定には至っていない。パニック障害の病態解明のためには新たなアプローチが必要とされ、異種性に基づく検討や中間表現型の解析が必要と考えられる。そこで、本研究ではパニック障害や健常者との比較検討において遺伝子多型や性別、発症年齢などによる層別化を行って不安感受性に関する尺度等を比較検討した。また精神疾患の未発症期にあたる思春期・青年期における特徴を抽出することで疾患脆弱性因子や発症リスクなどを示す所見を得ることを目標とした。

## 3. 研究の方法

精神疾患簡易構造化面接(MINI)によるDSM-IV診断を満たすパニック障害患者および健常対照者に対して文書での説明による同意を

得て、心理検査および採血を実施した。心理検査としてWAIS-R短縮版(知識、絵画完成、数唱の3項目)、自記式の検査であるJART (Japanese Adult Reading Test)による知的機能の評価やP & A 尺度(パニック障害・広場恐怖重症度評価)、人格検査NEO-PI-R(Revised NEO Personality Inventory)、不安特性検査STAI(State-Trait Anxiety Inventory)、不安感受性尺度ASI(Anxiety Sensitivity Index)、SDS:自己評価式抑うつ性尺度SDSなどを施行した。その他、初回発作時の状況(症状、場所、日時など)、発作頻度、回避状況、うつ病評価尺度(SDS、BDI)、血液データ、喫煙・飲酒の有無などの初診時データを検討した。パニック障害に関しては専門医療機関(なごやメンタルクリニック)との連携による症例データの収集を行った。

遺伝子多型の検討としてはCOMTVal158MetやBDNF(val66met), MAOA-VNTR, C(-1019)G 5-HT1A promoter, CYP2D6 C100Tの多型などについて解析を行った。

#### 4. 研究成果

青年期の健常者を対象として不安感受性を検討したところ、女性で特性不安が有意に高く、性差が認められた。ドーパミン2受容体 C957T 多型と不安感受性(状態不安、特性不安)に関する検討を行ったところ、男性では T キャリア群、女性は CC 群が高値を示し、男女で結果が逆転する傾向があった。従来の報告で示された CC 群と不安との関連性が特に女性において認められ、更には不安感受性に関する性差を説明する可能性が示唆された。このことは不安障害(特にパニック障害)で女性の方が有病率が高い傾向があることに関連がある可能性が示唆された。

パニック障害における広場恐怖やうつ病の合併、性差に関する各種心理検査や発症年齢などの相違点を検討した。NEO-PI-R による人格検査の結果、男性においては広場恐怖の合併している場合は合併していない場合に比較して有意に発症年齢が低く、性格傾向で大きな差を認めた。また女性ではうつ病の合併の有無で大きな差異を認めた。複数のまた遺伝子多型についてその相違点を検討した。NEO-PI-R における開放性の因子について Sigma1 受容体 Gln2Pro 多型に関して Pro Carriers (Gln/Pro および Pro/Pro) では Gln/Gln 多型に比して有意に低値を示したが、神経症傾向をはじめその他の因子において有意な差異は認められなかった。WAIS-R 短縮版検査の結果、COMTVal158Met

多型、MAOAuVNTR 多型では各多型間で相違は認められなかったが、Sigma1 受容体 Gln2Pro 多型に関して、一元配置分散分析により「知識」の項目で有意差が認められた。特に男性患者群において「知識」、「絵画完成」、「推定 IQ」に関して Gln/Gln 多型の方が Pro Carriers に比して有意に高い値を示した。JART では多型間の差異は顕著ではなく、パニック障害においては知能検査としての WAIS-R が遺伝子多型との関連を示す中間表現型である可能性が示された。

BDNF (val66met) 多型における検討では、パニック障害を発症年齢で層別化すると若年発症群で特性不安尺度が Met/Met 群で高く、Val/Val 群で低くなり、逆に健常者では Met/Met 群で低く、Val/Val 群で高くなるという傾向が見出された。うつ病やエピソード記憶の障害や不安感受性に関する動物実験など過去の報告では Met アレルの方の関与が示されているが、今回の検討ではパニック障害において発症年齢の若い群を抽出した場合に顕著に示され、健常者とパニック障害においては環境やストレスに対する感受性の相違があることが示唆された。また、薬剤代謝酵素関連遺伝子である CYP2D6 C100T 多型を用いた検討で(薬物療法中の)パニック障害疾患群において CC 群と T キャリア群とを比較したところ CC 群において抑うつ尺度(SDS 得点)が高値となった。このことは薬物代謝酵素関連遺伝子の多型による代謝活性の違いも病態に関与している可能性を示唆している。

#### 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 22 件)

1. Motomura E, Tanii H, Usami A, Ohoyama K, Nakagawa M, Okada M Lamotrigine-Induced neuroleptic malignant syndrome under risperidone treatment. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, in press
2. Nakagawa M, Yamamura S, Motomura E, Shiroyama T, Tanii H, Okada M Combination therapy of zonisamide with aripiprazole on electroconvulsive-therapy- and benzo-diazepine-resistant periodic catatonia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, in press
3. Ohoyama K, Motomura E, Inui K, Nishimura Y, Ushiro K, Matsushima N, Maeda M, Tanii H, Suzuki D, Hamanaka K, Kakigi R, Okada M, Source localization of

posterior slow waves of youth by dipole modeling. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press

4. Fukuyama K, Tanahashi S, Nakagawa M, Yamamura S, Motomura E, Shiroyama T, Tanii H, Okada M. Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci Lett*, inpress
5. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl E, Kurreman F, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen P, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch K, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge R, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, and Yamamoto K. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple novel loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nature Genetics*, 査読有, 44:511-516, 2012
6. Ohoyama K, Tanii H, Motomura E, Konishi Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shiroyama T, Okada M Neuroleptic malignant syndrome induced by blonanserine. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 査読有, 23(1):E13, 2011
7. Ohoyama K, Yamamura S, Hamaguchi T, Nakagawa M, Motomura E, Shiroyama T, Tanii H, Okada M. Effect of novel atypical antipsychotic, blonanserin, on extracellular neurotransmitter level in rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 査読有, 653(1-3):47-57, 2011
8. Otowa T, Shimada T, Kawamura Y, Sugaya N, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, Liu X, Minato T, Tochigi M, Umekage T, Kasai K, Tanii H, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T: Association analysis of RGS2 variants with panic disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 査読有, 156B(4):430-434, 2011.

9. Otowa T, Tochigi M, Kawamura Y, Sugaya N, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, Umekage T, Ebisawa T, Tanii H, Kaiya H, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T: An association analysis of Per2 with panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet*, 査読有, 56(10): 748-750, 2011.

10. Kawamura Y, Otowa T, Koike A, Sugaya N, Yoshida E, Yasuda S, Inoue K, Takei K, Konishi Y, Tanii H, Shimada T, Tochigi M, Kakiuchi C, Umekage T, Liu X, Nishida N, Tokunaga K, Kuwano R, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T: A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet* 査読有, 56(12): 852-856, 2011

11. Otowa T, Tanii H, Sugaya N, Yoshida E, Inoue K, Yasuda S, Shimada T, Kawamura Y, Tochigi M, Minato T, Umekage T, Miyagawa T, Nishida N, Tokunaga K, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T. Replication of a genome-wide association study of panic disorder in a Japanese population. *J Hum Genet*. 査読有, 55(2):91-96, 2010

12. Nishida A, Sasaki T, Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S, Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12-15 years, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 査読有, 121(4): 301-307, 2010

13. Tanii H, Saka K, Inoue K, Okada M Neuroleptic malignant syndrome following levomepromazine discontinuation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 査読有, 22(2):E16, 2010

14. Tanii H, Nishimura Y, Inoue K, Hara N, Nishida A, Okada M, Imamura A, Kaiya H, Okazaki Y Frontal lobe dysfunction in panic disorder: a comparison of multichannel near-infrared spectroscopy in monozygotic twins discordant for panic disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 査読有, 22(2):E3-4, 2010

15. 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 gene and panic disorder in Japanese population. *J Hum Genet.* 査読有, 54(8):437-439, 2009

16. Tanii H, Nishimura Y, Inoue K, Koshimizu H, Matsumoto R, Takami T, Hara N, Nishida A, Okada M, Kaiya H, Okazaki Y Asymmetry of prefrontal cortex activities and catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in patients with panic disorder during a verbal fluency task: near infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 査読有, 452:63-67, 2009

17. Otowa T, Yoshida E, Yasuda S, Sugaya N, 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.* 査読有, 54:122-126, 2009

18. Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Nishida A, Okada M, Kaiya H, Okazaki Y Specific panic attack symptoms in panic disorder patients with putative genetic factor. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 査読有, 63:251-252, 2009

19. Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Kaiya H, Nishida A, Okada M, Okazaki Y Relationship between the prefrontal function during a cognitive task and the severity of the symptoms in patients with panic disorder: a multi-channel NIRS study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 査読有, 172(2):168-172, 2009.

20. Yamamura S, Hamaguchi T, Ohoyama K, Sugiura Y, Suzuki D, Kanehara S, Nakagawa M, Motomura E, Matsumoto T, Tanii H, Shiroyama T, Okada M Topiramate and zonisamide prevent paradoxical intoxication induced by carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy Res*, 査読有, 84(2-3):172-186, 2009

21. Kakimoto Y, Nishimura Y, Hara N, Okada M, Tanii H, Okazaki Y Intrasubject reproducibility of prefrontal cortex activities during a verbal fluency task over two repeated sessions using

multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 査読有, 63(4):491-499, 2009

22. Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, Nakagawa M, Suzuki D, Matsumoto T, Motomura E, Tanii H, Shiroyama T, Okada M Effects of zotepine on extracellular levels of monoamine, GABA and glutamate in rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol*, 査読有, 157(4):656-665, 2009

[学会発表] (計 8 件)

1. 谷井久志、不安感受性尺度について遺伝子多型と性差の関連性の検討 第4回日本不安障害学会学術大会、東京、2012年2月5日
2. 石栗有美、谷井久志、小西喜昭、池谷真喜子、小山雄一郎、池之山洋平、岡田元宏、貝谷久宣、岡崎祐士 パニック障害における人格検査と発症年齢に関する検討 第32回日本生物学的精神医学会 2010年10月9日 広島
3. 小西喜昭、谷井久志、石栗有美、池谷真喜子、小山雄一郎、池之山洋平、岡田元宏、貝谷久宣、岡崎祐士 パニック障害における脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子多型と発症年齢の関連性についての検討 2010年10月7日 広島
4. 谷井久志 Bio-Psycho-Social -Spiritual Perspect of Panic Disorder, Up to Date of Psychobiology 第2回日本不安障害学会学術大会 大阪 2010年3月6日
5. Yoshiaki Konishi, Hisashi Tanii, Takeshi Otowa, Tsukasa Sasaki, Hisanobu Kaiya, and Yuji Okazaki Association between sigma1 receptor gene A61C (Gln2Pro) and serotonin receptor 1A promoter -1019C>G polymorphism and panic disorder in Japanese population. XVIIth World Congress of psychiatric Genetics, San Diego 4-8 November 2009
6. 谷井久志、石栗知美、西村幸香、原直美、井上顕、岡田元宏、貝谷久宣、岡崎祐士、パニック障害における広場恐怖やうつ病の合併に関する性格特性と性差に関する検討 第105回日本精神神経学会、神戸、2009年8月21日
7. 谷井久志、西村幸香、井上顕、細川琴美、小西喜昭、貝谷久宣、岡崎祐士 パニック障害におけるSigma1受容体遺伝子多型とNIRSによる

る脳機能測定に関連性について. 第11回光脳機能イメージング研究会、2009年7月18日

8. 谷井久志、細川琴美、西村幸香、石栗知美、前田阿紀、萩原康輔、井上颯、小西喜昭、原直美、岡田元宏、貝谷久宣、岡崎祐士 パニック障害における遺伝子多型と知的機能検査に関する検討 第 31 回日本生物学的精神医学会、京都、2009年4月23日

〔図書〕(計 2 件)

1 谷井久志、双生児研究、ストレス科学事典 P.657-658 実務教育出版社 2011.6.10 発行

2 谷井久志、不安障害、看護学テキスト NiCE 『疾患と治療 III』「第14章 精神の症状・徴候と疾患」、P.263-268, 2010年11月25日発行

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

谷井 久志 (Tanii Hisashi)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40346200