

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5月29日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591262

研究課題名（和文）脳画像解析と分子遺伝学的解析による強迫性障害の病態研究

研究課題名（英文）Biological study of obsessive-compulsive disorder using brain imaging and the molecular genetics

研究代表者

川崎 弘詔（KAWASAKI HIROAKI）

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：50224762

研究成果の概要（和文）：

強迫性障害患者(OCD)89名、健常者89名に対して、遺伝子解析を行った。セロトントランスポーター遺伝子（5HTT-LPR）に関して患者群内の比較でL型と、うつ病合併OCDとの関連が示唆された。

OCD群37名、健常群37名のMRI画像を撮像した。患者・健常二群間比較では、患者群で右後帯状回ほかの部位の体積減少が認められた。強迫症状のタイプと特定の脳の部位の体積との相関性も認められ、強迫症状のタイプごとに異なる神経基盤が責任部位である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Eighty-nine obsessive and compulsive disorder (OCD) patients and 89 healthy controls were genotyped with L- and s- types polymorphisms of 5HTT-LPR. As a result, OCD patients with current and/or past comorbid depression had a statistically higher frequency of the L-allele. The result suggested that the L-allele might be associated with the comorbidity depression with OCD.

Magnetic resonance imaging examinations of 37 OCD patients and 37 healthy controls (HCs) were carried out. We found significant reductions in right posterior cingulate cortex and some other areas in the OCD patients compared to healthy controls (HCs). In addition, we found specific correlations between the type of the obsession symptom and the volume of the specific area of the brain. The pathophysiology of OCD may involve widely distributed neural systems. Moreover, there are distinct correlations among symptomatic dimensions and structural abnormalities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：臨床精神分子遺伝学

1. 研究開始当初の背景
強迫性障害は、学童期を中心に低年齢で発症し、また脳器質疾患や遺伝性疾患における類

似症状の発現、および家族研究・双子研究により、遺伝負因が高いことから、病態の生物学的基盤が注目されていた。1980年代以降、

PET などを用いた画像研究で前頭眼窩面や尾状核における機能異常が多く報告され、近年では functionalMRI (fMRI) や VBM 解析による MRI 研究によって、上記部位の他、前帯状回や視床も含めた前頭葉-皮質下の神経回路に、機能および構造異常が存在することが強く示唆されている。しかし所見には不一致も多く症状亜型（洗浄、確認など）や発症時期によって画像所見に差が生じるのではないかと考えられている。一方で分子遺伝学研究において、セロトニン関連遺伝子多型との関連が報告されているが、まだ知見は少なく統一されたものではなく、今後、分子遺伝学的手法を用いた解析が期待されている状況にある。臨床面では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) による治療があるが治療反応率は 50%前後とされ十分な反応をみせない。その原因として前述の症状亜型や早発例、神経心理障害などの因子の影響が考えられる。さらに一部の患者では非定型抗精神病薬が有効であり、セロトニン系だけではなくドーパミン神経系、さらにグルタミン酸神経系の異常も本疾患の病態に関与する可能性がある。これらの知見を勘案すると強迫性障害の病態の基盤には生物学的因子の関与の可能性はかなり高いが、その関与は画一的ではなく疾患内における異種性があることが考えられる。

我々はこれまでに科研費の援助を受けて実施した強迫性障害に対する機能画像研究によって、本疾患における前頭葉や基底核の機能異常、治療反応性と画像所見の関連などについて新たな所見を見出してきた。今回の研究の着想点は、このような臨床的異種性、中間表現型 (エンドフェノタイプ) としての画像所見の差異を、遺伝子レベルの解析を加えることによってより本質的な生物学的異質性として示せないかというところにある。

2. 研究の目的

本研究では強迫性障害(OCD)の脳の形態・機能的解析および遺伝子多型の解析を行い、それらと臨床的な各因子の相関を調べる。本研究の目的は、OCD の病態における遺伝子レベルでの異常と中間表現型としての脳の形態・機能異常を明らかにし、臨床症状や治療反応性の指標となる生物学的なマーカーを同定することにある。

3. 研究の方法

強迫性障害患者を対象として神経画像撮像と血液 DNA サンプルの採取を行い、各種臨床評価尺度、神経心理評価尺度を用いた解析を行う。まず対象患者とマッチングされた健常対照者との比較解析を行い、病態に関連が示唆される候補遺伝子の多型および中間表現型としての脳構造・脳機能の変化を同定する。

ついで強迫性障害の疾患内における早発・遅発、洗浄強迫・確認強迫などの亜型分類に基づき、各群間の分子遺伝学的、神経画像学的な比較解析を実施する。

4. 研究成果

強迫性障害患者(OCD)89名(男性34名、女性55名、平均年齢35.5歳(SD=10.4))、健常者89名(男性33名、女性56名、平均年齢35.9歳(SD=10.8))に対して血液 DNA サンプルの採取を行った。セロトニントランスポーター遺伝子に関しては2種類(5HTT-LPRと5HTT-VNTR)、ドーパミントランスポーター遺伝子の繰り返し配列多型(DAT-VNTR)および、ドーパミン受容体D4遺伝子の繰り返し配列多型2種類(D4-120, D4-48)に関して遺伝子型を同定した。それぞれの遺伝子型、アリルに関して、患者-健常二群間比較及び、患者群内での臨床指標との相関解析を行った。いずれの遺伝子型、アリルの比較ともに健常群との有意差は認められなかった。患者群内において、うつ病合併/既往の有無による2群比較でアリルにおいて有意差を認め、L型がOCDや、うつ病合併のOCDとの関連が示唆された。3TeslaMRI装置にて、37名のOCD群(男性14名、平均年齢34.4歳(SD=10.5))、37名の健常群(男性14名、平均年齢36.8歳(SD=10.8))のMRI画像を撮像した。SPMソフトウェアにて灰白質画像に前処理を施し、全脳的探索方法を用いて、患者-健常二群間比較及び、患者群内での臨床指標との相関解析を行った。二群間比較では、患者群で右中側頭回・左背側前頭前野・右後帯状回・右眼前頭前野・右縁上回・左下前頭回の体積減少が認められた。更に、DY-BOCS (Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)内の“攻撃性”スコアと右小脳との負の相関、“汚染”スコアと右島皮質との負の相関が認められ、強迫症状のタイプごとに異なる神経基盤が責任部位である可能性があり、OCDの生物学的多様性が示唆された。

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 6 件)

①Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Isomura K, Nakagawa A, Kanba S: Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY. 査読有、40巻、2012、160-6
DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.09.002

② Kanba S, Kawasaki H, Ishigooka J, Sakamoto K, Kinoshita T, Kuroki T: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World J Biol Psychiatry*. 査読有、2012 Apr 30. [Epub ahead of print]
DOI : 10.3109/15622975.2012.669047

③ Takata A, Kawasaki H, Iwayama Y, Yamada K, Gotoh L, Mitsuyasu H, Miura T, Kato T, Yoshikawa T, Kanba S: Nominal association between a polymorphism in DGKH and bipolar disorder detected in a meta-analysis of East Asian case-control samples. *Psychiatry Clin Neurosci*. 査読有、65(3)、2011、280-5.
DOI: 10.1111/j.1440-1819.2011.02193.x

④ Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Togao O, Murayama K, Tomita M, Masuda Y, Kanba S: fMRI of patients with social anxiety disorder during a social situation task. *Neurosci Res*. 査読有、69、2011、67-72
DOI: 10.1016/j.neures.2010.09.008

⑤ Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T, Nabeyama M, Togao O, Tomita M, Masuda Y, Yoshioka K, Nakatani E, Nakagawa A, Kanba S: Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: An fMRI study. *J Psychiatr Res*. 査読有、44、2010、193-200
DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.08.007

⑥ Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, Noguchi T, Hiwataishi A, Yamashita K, Nagao E, Kanba S, Honda H: Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 査読有、184、2010、29-37
DOI: 10.1016/j.psychresns.2010.06.011

[学会発表] (計 9 件)

① Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Matsuda Y, Isomura K, Nakagawa A, Kanba S. Neural correlation between brain activities and clinical improvement in patients with checking symptom and patients with washing symptom in obsessive-compulsive disorder: an fMRI symptom provocation study. European Association for Behavioural and Cognitive

Therapies、2012.8.29-9.1、Geneva, Switzerland

② 岡田佳代, 中尾智博, 實松寛晋, 村山桂太郎, 本田慎一, 富田真弓, 五位塚和也, 神庭重信. Correlation between regional gray matter volume and symptomatic dimension in OCD. 第34回日本生物学的精神医学会、2012.9.28-30、神戸

③ 本田慎一, 中尾智博, 光安博志, 後藤玲央, 實松寛晋, 村山桂太郎, 岡田佳代, 富田真弓, 五位塚和也, 川崎弘詔, 神庭重信. Association analysis of the serotonin transporter (SLC6A4) gene polymorphisms with OCD. 第34回日本生物学的精神医学会、2012.9.28-30、神戸

④ Gotoh L, Katsuki S, Mitsuyasu H, Kawasaki H, Kanba S. Temperament and character inventory scale and genetic variants with Japanese bipolar disorder. 9th International Conference on Bipolar Disorder、2011.6.9-11、Pittsburgh, USA

⑤ Kawasaki H. Temperament and character inventory (TCI) scale and genetic variants with Japanese bipolar disorder. 2nd AsCNP、2011.9.23-24、Seoul, Korea

⑥ Nakao T, Togao O, Yoshiura T, Sanematsu H, Murayama K, Okada K, Kanba S. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. 10th World Congress of Biological Psychiatry、2011.5.29-6.2、Prague, Czech Republic

⑦ Gotoh L, Oribe N, Takata A, Mitsuyasu H, Kawasaki H, Kanba S. Association study of TCI scale and genetic variants of DRD4, DAT1 and 5HTT with bipolar disorder in the Japanese. American Society of Human Genetics 2010 annual meeting、2010.11.2-6、Washington DC, USA

⑧ Kawasaki H. Association analysis of adenosine A1 receptor (ADORA1) and dopamine D1 receptor (DRD1) genes with Bipolar Disorder and schizophrenia in the Japanese population. 4th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders、2010.3.18、Grand Hyatt, Brazil, San Paolo

⑨ Murayama K, Nakagawa A, Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Kanba S. Differential brain activation

in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms during symptom provocation. The 40th Congress, European Association of Behavioural and Cognitive Therapies、2010.10.7-10、Milano

[図書] (計 8 件)

①川寄弘詔、光安博志、医学書院、難治性うつ病。今日の精神疾患治療指針(樋口輝彦他編)、2012、115-119

②中尾智博、南山堂、強迫性障害の脳画像。TEXT 精神医学(加藤進昌、神庭重信、加藤忠史編)、2012、273

③實松寛晋、医学書院、強迫性障害。今日の精神疾患治療指針(樋口輝彦、市川宏伸、神庭重信ら編)2012、175-178

④川寄弘詔、弘文社、STEP-BD。リンケージ解析 [連鎖解析]。現代精神医学事典(加藤敏、神庭重信、中谷陽二、武田雅俊、鹿島晴雄、狩野力八郎、市川宏伸編)、2011、564、1072

⑤中尾智博、弘文堂、強迫性障害。条件づけ。現代精神医学事典(加藤敏、神庭重信、中谷陽二ら編)、2011、234-235、478-479

⑥村山桂太郎、弘文堂、強迫性緩慢。深部脳刺激[DBS]。現代精神医学事典(加藤敏、神庭重信、中谷陽二ら編)、2011、234、540

⑦中尾智博、村山桂太郎、中山書店、大脳基底核と強迫性・衝動性。脳科学エッセンシャル-精神疾患の生物学的理解のために 専門医のための精神科臨床リュミエール 16(神庭重信、加藤忠史編)、2010、93-95

⑧中尾智博、星和書店、OCDの基礎知識 生物学的機序—治療的な観点から—。エキスパートによる強迫性障害(OCD)治療ブック、2010、41-52

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川寄 弘詔 (KAWASAKI HIROAKI)

九州大学・医学研究科・准教授

研究者番号：5 0 2 2 4 7 6 2

(2) 研究分担者

中尾 智博 (NAKAO TOMOHIRO)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：5 0 4 2 3 5 5 4

光安 博志 (MITUYASU HIROSHI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：0 0 5 3 3 1 7 6

實松 寛晋 (SANEMATSU HIROKUNI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：3 0 5 8 8 1 1 6

吉浦 敬 (YOSHIURA TAKASHI)

九州大学・医学研究科・准教授

研究者番号：4 0 3 2 2 7 4 7

(3) 連携研究者

神庭 重信 (KANBA SHIGENOBU)

九州大学・医学研究科・教授

研究者番号：5 0 1 9 5 1 8 7

中川 彰子 (NAKAGAWA AKIKO)

千葉大学・医学研究科・教授

研究者番号：7 0 2 5 3 4 2 4