

## 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 4月 4日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：平成22年度～平成24年度

課題番号：22791106

研究課題名（和文）うつ病の治療抵抗性に関与する心理的・生物学的要因の検討

研究課題名（英文）Involvement of the psychological and biological factors in treatment resistance to major depression

## 研究代表者

鈴木 昭仁（SUZUKI AKIHITO）

山形大学・医学部・講師

研究者番号：10396567

## 研究成果の概要（和文）：

平成25年3月現在で35例が本研究にエントリーし、22例がプロトコル終了、9例がドロップアウト、4例が現在進行中である。対象数50例に達した時点で結果の検討を行い、得られた知見を論文と学会にて公表する予定である。

また、本テーマの一環として行った研究において、1. 神経栄養因子（BDNF）遺伝形が両親の養育態度に対する感受性を調節し人格特徴に影響を与える、2. BDNF 遺伝形と両親の養育態度の相互作用が対人関係敏感性に影響を与える、3. glucocorticoid 受容体遺伝多型は人格特徴に影響を与えない、4. P 糖蛋白遺伝多型は健常日本人女性の対人関係敏感性の形成に影響を与える、との結果が得られた。これらの知見を論文と学会にて公表した。

## 研究成果の概要（英文）：

On March 2013, 35 subjects were enrolled in the present study. Twenty-two subjects completed the protocol, 9 were dropped out from the study, and 4 is in progress. I plan to summarize the results and make it public after 50 subjects complete the protocol.

As part of the present study, we found the following results; 1. the polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) modulates the effects of parental rearing on harm avoidance and self-directedness, 2. the interaction between the BDNF polymorphism and parental rearing influences interpersonal sensitivity, 3. the BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is not involved in the characterization of personality traits, 4. the polymorphism of the p-glycoprotein gene affects formation of interpersonal sensitivity. These findings were made public in the form of an article and in the scientific meetings.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	400,000	120,000	520,000
2011年度	300,000	90,000	390,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

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：精神病理学

## 1. 研究開始当初の背景

近年、本邦における大うつ病性障害の罹患者数は増加の一途をたどり社会的問題になっている。本疾患の治療は主に抗うつ薬による薬物療法が第一選択とされているが、治療反応性には大きな個人差が見られ、特に初期治療薬への治療反応率は約 60%であり、残り 40%は治療抵抗性であると報告されている。しかしながら、本疾患の治療抵抗性に関して、その病因は明らかにされておらず、うつ病の治療抵抗性に関与する要因の検討が早急に求められている。

人間の言動を規定する大きな要因である人格の様式は、認知、感情、対人関係機能、衝動制御などに現れる。人格研究に使用する目的で、人格特徴全般を評価するための Temperament and Character Inventory (TCI) が開発されている。TCI は 4 つの気質（新奇性追求、損害回避、報酬依存、持続）と 3 つの性格（自己志向、協調、自己超越）より構成される。気質は自動的な感情反応・習性であり遺伝の影響が高く、生涯を通して変化しないものとされ、性格は目標や価値についての自己概念であり、遺伝の影響は低く社会学習に影響されるものとされている。さらに、人格特徴のなかで、対人関係敏感性と認知・態度の歪みはそれぞれ、他者の行動や感情に対する過度な意識や過敏性、および、うつ病患者における独特な認知機能と定義される。対人関係敏感性と認知・態度の歪みを評価するためにそれぞれ、Interpersonal Sensitivity Measure (IPSM)、および、Dysfunctional Attitude Scale (DAS) が開発されており、臨床現場で広く用いられている。

種々の精神疾患には、その発病に特異的な人格特徴が介在することが知られているが、特に、うつ病患者や自殺企図を起こした患者の病前人格は、損害回避が高く、自己志向が低いと報告されている。また、対人関係敏感性と認知・態度の歪みは、うつ病の病前人格として近年注目されている。特に、対人関係敏感性が産後うつ病・非定型うつ病・非メラノコリー型うつ病と関連することや、認知・態度の歪みが自殺、うつ病の再発率と関連することが報告されている。

一方、神経栄養因子は神経細胞の生存・成長やシナプスの機能調節に関与することが知られている。近年、神経栄養因子の中で brain derived neurotrophic factor (BDNF)、nerve growth factor (NGF) をコードする遺伝子には、BDNF Val166Met (rs6265)、NGF

Ala35Val (rs6330)、NGF T-198C (rs11102930) などの遺伝多型が存在し、これらの遺伝多型はタンパク質活性や発現量に影響を与えることが報告されている。神経栄養因子の血中濃度や遺伝多型は、うつ病、発達障害、統合失調症などの種々の精神疾患と関連するが、特に、BDNF 血中濃度は、うつ病の重症度と関連すると報告されている。

以上より、全般的な人格特徴、対人関係敏感性と認知・態度の歪みなどの心理的要因や神経栄養因子の血中濃度・遺伝多型などの生物学的要因がうつ病の発症要因に関与するとの報告はみられるが、これらの要因がうつ病の治療抵抗性に与える影響について包括的に検討した研究はほとんどみられない。研究代表者は、うつ病の病因に関与する心理的・生物学的要因を明らかにするため、その前段階としてこれまで健常日本人を対象にして、幼少時期に受けた両親からの養育的要因が人格特徴・対人関係敏感性に与える影響、種々の神経伝達物質遺伝多型が人格特徴に与える影響について報告してきた。そこで本研究では、うつ病患者の治療において重症度、人格特徴全般、対人関係敏感性、認知・態度の歪み、神経栄養因子血中濃度・遺伝多型を縦断的に評価し、うつ病の治療抵抗性に関与する心理的・生物学的要因について検討する。

## 2. 研究の目的

うつ病における初期治療の反応率は約 60%であり、残り約 40%は治療抵抗性であるが、その治療抵抗性に関与する要因は明らかにされていない。一方、うつ病の発症要因として人格特徴の特異性や神経栄養因子の機能障害が報告されているが、これらの要因がうつ病の治療抵抗性に与える影響について包括的に検討した研究はほとんど見られない。そこで本研究ではうつ病患者の治療において重症度、人格特徴、神経栄養因子血中濃度・遺伝多型を縦断的に評価し、うつ病の治療抵抗性に関与する心理的・生物学的要因について検討する。

## 3. 研究の方法

山形大学医学部倫理委員会より本研究について承認を受ける（平成19年10月承認済み）。山形大学医学部附属病院精神科を受診し、研究参加に対して文書で同意の得られた患者を対象とする。Structured Clinical Interviewを用いてDSM-IVの大うつ病性障害の診断基準を満たし、重篤な身体疾患を有さず、治療前のMADRSスコアが21点以上の患者を対象とする。

なお、目標対象者数を100例とするが、困難な場合、統計学的に治療反応者と非反応者の2群間における、TCI、IPSM、DAS、神経栄養因子血中濃度・遺伝型頻度をstudent t-test、カイ2乗検定を用いて比較する場合、effect size=0.25、 $\alpha=0.05$ 、検出力90%以上に必要な症例数は約50例であるため、50例を最低募集人数とする。

うつ病性障害の治療を標準的な治療プロトコールに従って行なう。

治療開始0、12、24週間後に、うつ病の重症度をMADRSおよびIDSにより評価し、人格特徴全般、対人関係敏感性、認知・態度の歪みをそれぞれTCI、IPSM、DASにより評価する。具体的には、熟練した精神科医師が約30分間でMADRSおよびIDSの評価を行い、自己記入式テストであるTCI、IPSM、DASを対象に配布し、約60分間で記載してもらい、治療開始24週間後のMADRSスコアが10点以下のものを反応者、21点以上のものを非反応者と定義する。

治療開始0、12、24週間後に、対象の前正中静脈から20mlずつ採血する。速やかに血漿を分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存する。また、治療開始0週目に、10ml採血し、同日にQIAmp Blood Kit (Qiagen, Tokyo, Japan)を用いて genomic DNA を抽出し $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存する。

神経栄養因子血中濃度測定キット (Promega Japan・BDNF/NGF Emax ImmunoAssay System)を用いてELIZA法により、血漿BDNF、NGF濃度を triplicate で測定する。

DNA サンプルの遺伝多型 (BDNF rs6265、NGF rs6330・rs11102930) について、プライマー・プローブ、CycleavePCR Core Kit を用いた real-time PCR 法により、これらの遺伝多型を決定する。

得られたデータより下記について検討する。A. 治療反応者と非反応者の2群間における、TCI、IPSM、DAS、BDNF神経栄養因子血中濃度・遺伝型頻度の比較。B. 治療24週目のMADRS・IDSのスコアに与えるTCI、IPSM、DAS、BDNF神経栄養因子血中濃度・遺伝型頻度の比較。

学会に参加し結果を公表、資料収集・情報交換を行う。また、速やかに論文にて結果を公表する。

#### 4. 研究成果

平成25年3月現在で35例が本研究にエントリーし、22例がプロトコール終了、9例がドロップアウト、4例が現在進行中となっている。今後、研究開始前に設定した最低対象数50例に達した時点で、神経栄養因子の血中濃度を測定し遺伝多型の同定と統計解析を行い、得ら

れた知見を論文と学会にて公表する予定である。

また、本テーマの一環として行った研究においては下記の成果が得られた。

1. 710例の健常人を対象とし、人格特徴と両親の養育態度をそれぞれ、TCIとParental Bonding Instrument (PBI)により評価した。BDNF Val66Met 遺伝多型をPCR-RFLP法により同定した。その結果、BDNF 遺伝形が両親の養育態度に対する感受性を調節し人格特徴に影響を与えることが示された。本結果は論文および学会にて公表した。

2. 725例の健常日本人を対象とし、対人関係敏感性と両親の養育態度をそれぞれ、IPSMとPBIにより評価し、BDNF Val66Met 遺伝多型をPCR-RFLP法により同定した。その結果、BDNF 遺伝形が両親の養育態度に対する感受性を調節し対人関係敏感性に影響を与えることが示され、本結果を論文および学会にて公表した。

3. 880例の健常日本人を対象とし、人格特徴をTCIにより評価し、glucocorticoid受容体遺伝多型をPCR法により同定した。その結果、glucocorticoid受容体遺伝多型は人格特徴に影響を与えないとの知見が得られ、本結果を論文と学会にて公表した。

4. 843例の健常日本人を対象とし、うつ病親和性人格である対人関係敏感性をIPSMで評価し、P糖蛋白遺伝型をPCR法で同定した。P糖蛋白遺伝多型は健常日本人女性の対人関係敏感性の形成に影響を与えるとの結果が得られた。本結果を学会にて公表し、平成25年4月現在論文に投稿中である。

#### 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3件)

1. Matsumoto Y, Suzuki A, Shibuya N, Sadahiro R, Kamata M, Goto K, Otani K: Association study between glucocorticoid receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy Japanese individuals. *Psychiatr Genet* 22 (2012) 218. (査読有)

2. Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R, Kamata M, Enokido M, Goto K, Otani K: Interaction effect between the BDNF Val66Met polymorphism and parental rearing for interpersonal sensitivity in healthy subjects. *Psychiatry Res* 200 (2012) 945-948. (査読有)

3. Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N,

Sadahiro R, Kamata M, Goto K, Otani K: The brain-derived neurotrophic factor Val66 Met polymorphism modulates the effects of parental rearing on personality traits in healthy subjects. *Genes Brain Behav* 10 (2011) 385-391. (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

1. 榎戸正則、鈴木昭仁、貞廣良一、松本祥彦、渋谷直史、鎌田光宏、大谷浩一：うつ病親和性人格におけるP糖蛋白の関与：MDR1遺伝多型と対人関係感性との関連。第22回日本臨床精神神経薬理学会。2012年10月18日-20日，宇都宮，栃木県総合文化センター・宇都宮東武ホテルグランデ。
2. 鈴木昭仁、松本祥彦、渋谷直史、貞廣良一、鎌田光宏、榎戸正則、大谷浩一：対人関係感性における脳由来神経栄養因子Val66Met遺伝多型と両親の養育態度の相互作用の影響。第34日本生物学的精神医学会，2012年9月28日-30日，神戸，神戸国際会議場。
3. Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R, Kamata M, Otani K: Interaction effects between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and parental rearing on personality traits in healthy subjects. 19th European Congress of Psychiatry. 2011年3月12-15日，Austria Center Vienna, Vienna, Austria.
4. Matsumoto Y, Suzuki A, Shibuya N, Sadahiro R, Kamata M, Otani K: Association study between glucocorticoid receptor polymorphisms and personality traits in healthy subjects. 19th European Congress of Psychiatry. 2011年3月12-15日，Austria Center Vienna, Vienna, Austria.
5. 鈴木昭仁，松本祥彦，渋谷直史，貞廣良一，鎌田光宏，大谷浩一：脳由来神経栄養因子Val66Met遺伝多型と両親の養育態度の相互作用が人格特徴に与える影響。第32回日本生物学的精神医学会。2010年10月7-9日，北九州，リーガロイヤルホテル小倉。

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木昭仁 (SUZUKI AKIHITO)

山形大学・医学部・講師

研究者番号：10396567