

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461732

研究課題名(和文) 脳の形態画像解析と遺伝子多型解析による強迫性障害の病態、診断、治療研究

研究課題名(英文) Research on the biological pathology and diagnosis, treatment of
obsessive-compulsive disorder using brain imaging and analysis of gene polymorphism

研究代表者

川崎 弘詔 (Kawasaki, Hiroaki)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：50224762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：強迫性障害患者(OCD)95名と健常者93名に対して、各種遺伝子多型(5HTT-LPR、5HTT-VNTR、DAT-VNTR、D4-120、D4-48)の、患者-健常2群間比較解析において有意差は認められなかった。OCD群40名、健常群40名の遺伝子多型と脳画像体積との間での交互作用の解析では、いずれの遺伝子型においても有意な所見は見出せなかった。5-HTTLPRに関して、疾患と右の前頭極の体積との関連性が示唆された。OCD群48名、健常対照者48名に対して、HTR2A遺伝子とCOMT遺伝子においてメチル化定量解析を行った。COMT遺伝子においてOCD患者群で有意に多くのメチル化が観察された。

研究成果の概要(英文)：95 obsessive and compulsive disorder (OCD) patients and 93 healthy controls (HCS) were genotyped with L- and s- types polymorphisms of 5HTT-LPR, 5HTT-VNTR, DAT-VNTR, D4-120, D4-48. As a result, any genetic polymorphisms were observed no significant difference between OCD patients and HCs. Magnetic resonance imaging examinations of 40 OCD patients and 40 HCs were carried out. As of genotype-diagnosis interaction, though no voxels survived multiple comparison, we observed a tendency that 5-HTTLPR polymorphism with OCD patients had stronger effects on the right frontal pole than those in HCs. Moreover, we investigated the differences in terms of DNA methylation profile of HTR2A gene and COMT gene between 48 OCD patients and 48 HCs. We found a significant difference between the OCD patients and HCs in the percent methylation of the COMT gene.

研究分野：分子細胞神経科学

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ことにある。

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。さらに、関連が指摘されている候補遺伝子に関してのメチル化定量解析を行う。

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、OCD群40名、健常群40名のMRI脳画像による構造解析と遺伝子解析を行った。患者-健常二群間比較では、患者群で、右海馬傍回で体積減少、左中心前回で体積増大を認めた。遺伝子多型と脳画像による体積との間での交互作用を解析したところ、いずれの遺伝子型においても統計学的に有意な所見は見出せなかったものの、5-HTTLPRに関して、健常対照者に比べてOCD患者において、右の前頭極の体積との関連性が示唆された。

さらに、OCD群48名、健常対照者48名に対して、HTR2A遺伝子とCOMT遺伝子においてOCDとの関連が指摘されている部位に関してのメチル化定量解析を行った。COMT遺伝子においてOCD患者群で健常対照者に比較して優位に多くのメチル化が観察された。今回の我々の研究によって遺伝子と脳構造の関連性やメチル化定量解析の結果からOCDの生物学的基盤の解明の一助になったものと考えられる。

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)

Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, Togao O, Yoshiura T, Kanba S: Biological heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometric study based on dimensional assessment. *Psychiatry Clin Neurosci.* ;69:411-421, 2015.2.9. Nakao T, Okada K, Kanba S:

Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 68:587-605, 2014.
Aoki Y, Inokuchi R, Nakao T, Yamasue H: Neural bases of antisocial behavior: a voxel-based meta-analysis. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2013. 8.16

[学会発表](計 13 件)

Honda S, Nakao T, Mitsuyasu H: The association of serotonin and/or dopamine system genes and gray matter volume in OCD. Young researchers symposium on obsessive-compulsive disorder: biological topics. WPA REGIONAL CONGRESS OSAKA JAPAN 2015. 2015.6.4, Osaka.

Nakao T: Neurobiological heterogeneities of OCD. Symposium: Biological approaches toward clarifying heterogeneities of obsessive-compulsive disorder. 12th WFSBP, 2015.6.14-18, Athens, Greece.

Nakao T, Okada K: A morphometric study into the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. Basic and Clinical Neuroscience Collaboration Symposium: Uncovering pathophysiology of psychiatric symptoms with multimodal MRIs and their clinical applications. The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. 2015.7.28-31, Kobe.

K. Murayama, T. Nakao, M. Tomita, A. Nakagawa, E. Nakatani, M. Nabeyama, C. Yoshizato, H. Sanematsu, K. Okada, S. Honda, K. Ikari, M. Kuwano, S. Kanba: Alterations of the brain activation during N-back task in patients with OCD after 12weeks treatments. European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, 29th Aug.- 1st Sep 2014, The Hague, The Kingdom of the Netherlands.

K. Murayama, T. Nakao, M. Tomita, H. Sanematsu, K. Okada, S. Honda, K. Ikari, M. Kuwano, A. Nakagawa, S. Kanba: Brain activity in drug-free patients with obsessive-compulsive disorder during visual working memory task: an fMRI study World Psychiatric Association International Congress, 15-19th September 2014, Madrid, Spain.

Kayo Okada, Tomohiro Nakao, Hirokuni Sanematsu, Keitaro Murayama, Shinichi Honda, Shigenobu Kanba: White Matter

Structural Changes of Obsessive Compulsive disorder -from the aspects of Diffusion Tensor Imaging, 第36回日本生物学的精神医学会年会, 2014.9.29~10.1, 奈良市
Shinichi Honda, Tomohiro Nakao, Hiroshi Mitsuyasu: The association of serotonin and/or dopamine system genes and gray matter volume in OCD, 第36回日本生物学的精神医学会年会, 2014.9.29~10.1, 奈良市

Shinichi Honda, Tomohiro Nakao, Hiroshi Mitsuyasu, Kayo Okada, Leo Gotoh, Mayumi Tomita, Hirokuni Sanematsu, Keitaro Murayama, Keisuke Ikari, Masumi Kuwano, Takashi Yoshiura, Hiroaki Kawasaki, Shigenobu Kanba: The association of serotonin and/or dopamine system genes and gray matter volume in OCD, World Psychiatric Association International Congress, 15-19th September 2014, Madrid, Spain
Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Nakagawa A, Kanba S: Neural correlation between brain activities and clinical improvement in patients with washing symptom in obsessive-compulsive disorder: an fMRI symptom provocation study. 第5回不安障害学会. 2013.2.2-3, 札幌

Nakao T: Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuroimaging findings, Satellite symposium on obsessive-compulsive disorder. 11th World congress of biological psychiatry, 23-27th June 2013, Kyoto, Japan

Okada K, Nakao T, Yoshiura T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Tomita M, Kanba S: Grey matter abnormality in Checking-based Obsessive-Compulsive Disorder.

11th World Congress of Biological Psychiatry, 23-27 June 2013, Kyoto
Okada K, Nakao T, Sanematsu H, Murayama K, Honda S, Kanba S: White Matter Structural Changes of Obsessive-Compulsive disorder~ from the aspect of Diffusion Tensor Imaging. 43rd Annual Congress of European Association for Behavioral and Cognitive Therapies, 25-28 Sep 2013, Marrakech, Morocco

本田慎一, 中尾智博, 岡田佳代, 光安博志, 後藤玲央, 實松寛晋, 村山桂太郎, 猪狩圭介, 桑野真澄, 富田真弓, 川寄弘詔, 神庭重信: 強迫性障害におけるセロトニントランスポータ

一遺伝子多型(5HTT-LPR)と脳の形態画像による脳体積との関連解析. 第46回精神薬療研究報告会, 2013.12.6, 大阪

〔図書〕(計 5 件)

黒木俊秀, 中尾智博: 強迫性障害の生物学的側面—森田学説との関連. 北西憲二・久保田幹子編; 森田療法で読む強迫性障害. 白揚社, 東京, pp57-73, 2015.3.20.

中尾智博: 強迫性障害の早期徴候と治療・対応. 水野雅文編; 重症化させないための精神疾患の診方と対応, 医学書院, 東京, pp161-170, 2014.7.1.

松永寿人, 中尾智博: 強迫性障害. 塩入俊樹・松永寿人編; 不安障害診療のすべて, 医学書院, 東京, pp56-91, 2013.5.15

中尾智博: 強迫およびその関連障害—強迫スペクトラム障害(OCSD)を中心に. 塩入俊樹・松永寿人編; 不安障害診療のすべて, 医学書院, 東京, pp257-264, 2013.5.15

中尾智博: 強迫性障害の神経回路障害と治療による修復. 精神医学アドバンスフォーラム, Psychiatry Today Supplement XII, メディカルフロント社, 東京, pp10-13, 2013.5

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

取得状況(計 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 弘詔(KAWASAKI HIROAKI)
九州大学・医学研究科・共同研究員
研究者番号: 50224762

(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: 50423554
光安 博志(MITUYASU HIROSHI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 00533176
寛松 寛晋(SANEMATSU HIROKUNI)
九州大学・大学病院・共同研究員
研究者番号: 30588116
樋渡 昭雄(HIWATASHI AKIO)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 30444855
吉浦 敬(YOSHIURA TAKASHI)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 40322747

(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: 50195187
中川 彰子(NAKAGAWA AKIKO)
千葉大学・医学研究科・教授
研究者番号: 70253424