

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461764

研究課題名(和文) 病的賭博の神経学的および遺伝学的基盤の研究

研究課題名(英文) neural and genetic basis of pathological gambling

研究代表者

挟間 雅章 (hazama, masaaki)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30360621

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、29人の病的賭博患者、および年齢・性別を一致させた34人の健常対照者において、Taq1A多型の遺伝子解析、3T-MRIにて拡散強調画像の撮像を行った。その上で、病的賭博群と健常群において遺伝子多型と白質統合性との関連を全脳で検討した。健常群と病的賭博群の比較では有意差を認めず、疾患の有無と遺伝子多型の交互作用も認めなかったが、Taq1A多型のリスクアレル保有群では非保有群と比較して脳梁、右前放線冠など前頭葉白質に統合性の有意な低下を認めた。

研究成果の概要(英文)：Twenty-nine individuals with gambling disorder (GD) and 34 age-, gender-matched healthy controls underwent genotyping for the Taq1A polymorphism and diffusion-weighted imaging. In group comparison, there was no significant difference in the fractional anisotropy (FA) between individuals with GD and healthy controls. The interaction between diagnosis and polymorphism also did not reach significance. On the other hand, individuals with minor allele carrier in the both group showed a significant FA reduction in the prefrontal region such as the genu of corpus callosum and the corona radiata than minor allele non-carrier. This result suggests that the Taq1A polymorphism might have influence on white matter integrity.

研究分野：精神医学

キーワード：病的賭博 MRI 遺伝子多型 ドーパミン

1. 研究開始当初の背景

病的賭博は近年 behavioral addiction と捉えられてきており、DSM5 でも他の物質依存と同一のカテゴリに入っている。その根拠として、病的賭博と物質依存との生物学的、神経科学的な類似性が指摘されている。遺伝要因もそのうちの一つで、物質依存同様、病的賭博でも遺伝要因の関与が指摘されている。物質依存で原因遺伝子の候補と考えられるものが、病的賭博においても関連が示されている。

そのうち、最も有力な遺伝子多型の一つが Taq1A である。Taq1A 多型のマイナーアレル保有者では非保有者と比較して DRD2 の availability を 30% 程度減少させることが知られている。DRD2 の availability が下がると自己受容体の減少が生じ、線条体でのドパミン放出量が増加すると考えられる。一方、ドパミンはそれ自体が白質に影響を与えることも分かっている。ドパミン量の増加がオリゴデンドロサイトの成長を阻害し、ミエリンの伸長を抑えることが示されている。

一方、病的賭博の画像研究として、脳機能画像を用いた研究で報酬系の機能異常が指摘されている。一方、脳構造、特に白質研究では、健常者との比較で genu of CC、IFOF、uncinate 等での白質統合性低下の報告があるが、一致した見解には至っていない。また、病的賭博の脳構造、白質統合性と遺伝子多型との関連について、検討した研究はこれまでにない。

2. 研究の目的

健常者、病的賭博患者における白質統合性を比較し、Taq1A 多型がそれぞれに及ぼ

す影響を明らかにする。

3. 研究の方法

29 人の男性の病的賭博患者と、34 人の年齢、性別、利き手をマッチさせた健常対照群が本研究に参加した。病的賭博患者はセレンティーパークジャパンにて治療中の患者をリクルートした。健常対照群は学生や、リクルート会社を通じてリクルートした。病的賭博の診断は精神科医により SCID を用いた構造化面接で DSM-TR の基準を満たすものとした。また健常対照群においても SCID を用いた面接を行い、精神疾患の既往のないことを確認した。すべての参加者において、アルコール、薬物等の物質依存、頭部外傷、重篤な身体疾患のあるものは除外した。

遺伝子解析は ANKK1 の rs1800497 (Taq1A) について、Taqman プローブを用いて PCR 解析を行った。MRI 装置は京都大学医学部附属病院に設置の 8 チャンネルのヘッドコイルを備えた 3T-MRI (Trio, Siemens) を用いた。エコープラナー画像技術を用いて、全脳の DTI 画像を撮影した。脳画像解析には TBSS を用いた。白質統合性の指標として FA 値を算出し、解析に用いた。

健常群、病的賭博群において Taq1A 多型の解析を行った。続いて、全脳において白質統合性を比較した。

- (1) グループ比較 (健常群、病的賭博群)
- (2) グループ比較 (マイナーアレル保有者、非保有者)
- (3) 交互作用 (疾患、遺伝子多型)

4. 研究成果

(1)健常群、病的賭博群の比較において、白質統合性に有意な差は認めなかった。

(2)Taq1A多型において、マイナーアレル保有者は非保有者と比較して、脳梁前部、放線冠等で白質統合性の有意な低下を認めた。

(3)疾患とTaq1A多型との交互作用は認めなかった。

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 1件)

Masanori Isobe, Jun Miyata, Masaaki Hazama, Hidenao Fukuyama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi.

Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: Current trends and issues.

Neuroscience Research

Volume 102, January 2016, Pages 29-38

[学会発表](計 5件)

竹村有由、磯部昌憲、宮田淳、鶴身孝介、川田良作、横山如人、狭間雅章、村井俊哉、高橋英彦

ギャンブル障害における遺伝子多型と脳構造の関連について 平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術集会 2014 年 10 月 3、4 日 パシフィコ横浜 (横浜市西区)

Kosuke Tsurumi, Ryosaku Kawada, Naoto Yokoyama, Kimito Hirose, Makiko Yamada,

Masaaki Hazama, Jun Miyata, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi

Increased functional connectivity at rest between insula and reward system in pathological gamblers

21th annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping

2015 年 6 月 14 日 ~ 18 日

Hawaii Convention Center, Honolulu, USA

鶴身孝介, 川田良作, 狭間雅章, 村尾託朗, 竹内秀暁, 竹村有由, 杉原玄一, 宮田淳, 村井俊哉, 高橋英彦

ギャンブル障害患者の安静時脳機能結合について

第 37 回 日本生物学的精神医学会 2015 年 9 月 24 日 (9 月 24 日 ~ 26 日) タワーホール船堀 (東京都江戸川区)

鶴身孝介, 川田良作, 村尾託朗, 竹内秀暁, 竹村有由, 狭間雅章, 村井俊哉, 高橋英彦

ギャンブル障害患者の島皮質を seed とした安静時脳機能結合について

平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 2015 年 10 月 12 日 (10 月 11 日 ~ 13 日) 神戸国際会議場 (神戸市中央区)

The effect of Taq1A polymorphism on the white matter integrity in gambling disorder.

Ariyoshi Takemura, Masanori Isobe, Jun Miyata, Kosuke Tsurumi, Ryosaku Kawada, Naoto Yokoyama, Masaaki Hazama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi

International Society of Addiction Medicine (ISAM) 2015, Oct 5- 8th, Dundee Scotland

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~psychiat/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

挟間 雅章 (HAZAMA, Masaaki)

京都大学 医学研究科 助教

研究者番号: 30360621

(2) 研究分担者 なし

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号: