

平成21年 4月 30日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591341
 研究課題名（和文）パニック障害患者扁桃体におけるグルタミン酸及びγ-アミノ酪酸代謝異常に関する研究
 研究課題名（英文）Abnormalities in glutamate acid and/or GABA in amygdala of patients with panic disorder
 研究代表者
 塩入 俊樹 (SHIOIRI TOSHIKI)
 岐阜大学大学院・医学系研究科・教授
 研究者番号：40235487

研究成果の概要：パニック障害(PD)は、恐怖条件づけに関連した脳内神経回路の異常が想定され、動物実験では扁桃体でグルタミン酸(Glu)が上昇しているとの指摘もある。本研究では、超高磁場MRI装置を用い、PD患者及び正常者を対象に¹H-MRS測定を行い、扁桃体及び帯状回(恐怖の消去に関して重要な役割をもつ)におけるGlx(Glu+Glutamine)等を直接測定した。結果は、PD患者群では左扁桃体及び後部帯状回のGlxが有意に高かった。このことは、PDの上述の神経回路におけるGlu神経系異常を示唆するものと思われる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
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：パニック障害、磁気共鳴スペクトロスコピー、グルタミン酸、GABA、扁桃体

1. 研究開始当初の背景

次頁図は、Gormanの仮説(Am J Psychiatry, 2000)を基に、パニック障害(PD)に関して現在推定されている責任脳部位と各部位間の関連性、そしてPDの呈する精神症状との関係についてまとめたものである。

ここで示したように、状況刺激に関する感覚入力、視床前部を通り扁桃体の外側核に入り、そこで線維を換えて扁桃体の中心核に至る。大脳皮質から扁桃体への求心性の入力によって、通常、内臓性感覚情報は、大脳皮質で正しい意味づけがなされ、適切な対処が行

われる。一方、PDにおいては、この大脳皮質での認知処理過程に何らかの欠陥があり、不安の生理的徴候を“破滅的な”ものと誤解し、扁桃体中心核のネットワークを活性化させてしまう。PDでは、皮質性の感覚情報の調節だけでなく、前述した脳幹性の感覚情報の制御にも障害があり、かつ皮質性と脳幹性の協調が上手く行かないために、パニック発作(PA)が頻発し、様々な回避行動が生じるものと考えられている。

最近、本研究代表者が分担研究者を務める厚労省研究班のメンバーらによって未治療

PD 患者を対象とした PET 研究がなされ、Gorman の仮説がほぼ正しいことが臨床的にも初めて示された(Sakai ら, 2005, 2006)。

我々は以前より、PD の病態を“扁桃体を中心とした不安・恐怖ネットワーク異常”と想定し、特に扁桃体⇒視床下部の機能異常という観点に基づき、様々な新しい手法を用いて PD 患者の自律神経調節異常について報告してきた(Kojima ら, 2002, 2004; Shioiri ら, 2004, 2005, 2006)。更に最近、上記ネットワークのより上流の脳部位の機能を調べた結果、感覚刺激に対する慣れ(Habituation)や NIRS を用いた前頭葉機能についての質的・量的異常が見つかっている(未論文発表データ)。以上のように、PD の責任脳部位の中心とされる扁桃体の機能異常を示唆する研究は盛んになされるようになったが、一方で、方法論的制約のため、これまでは扁桃体に存在する神経伝達物質を直接 in vivo で測定することはできなかった。

しかしながら最近、超高磁場(3T) ¹H-MRS(磁気共鳴スペクトロスコピー)を用いて、グルタミン酸(Glu)やγ-アミノ酪酸(GABA)等の神経伝達物質を非侵襲的に測定することが可能となった。Glu は、中枢神経系の主要な興奮性アミノ酸で、Glu 受容体のサブタイプである NMDA 受容体が恐怖条件付けに関与し(Cratty ら, 1999)、扁桃体からの CRF 放出を調節するとされる(Davis ら, 1994)。また、Glu 受容体をターゲットとした薬物(mGluR2/3)が抗不安作用を示すこともわかっている(Schoepp ら, 1999)。一方、GABA に関しても、PD の治療薬であるベンゾジアゼピン(BDZ)系抗不安薬との強い関連は周知のごとくであるが、更に最近、脳内 BDZ 受容体の減少(Malizia ら, 1998)や PD の病態とは直接関連のない後頭葉で GABA が低下している等の報告もなされ(Goddard ら, 2001, 2004)、不安との関連が注目されている。

2. 研究の目的

我々は、交付を希望する2年間で、超高磁場(3テスラ)MRI装置を用いて、PD患者及び健常被験者を対象として¹H-MRS測定を行い、PD扁桃体におけるGlu及びGABA等を測定することによって、PD患者の扁桃体に入出力されている興奮性アミノ酸であるGlu神経系及び抑制性アミノ酸であるGABA神経系の量的異常を明らかにしたい。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は、PD患者10~20名(男性:5~10名、女性:5~10名)、正常被験者(NC)10~20名(性別・年齢をマッチ)とする。

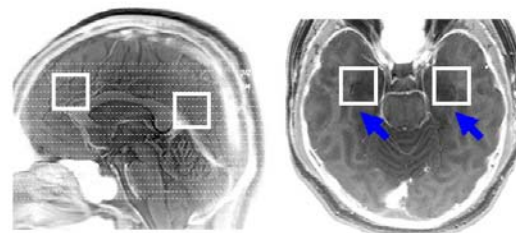
診断に際しては、DSM-IV-TR診断基準を用いて60分の構造化面接を行う。但し、以前

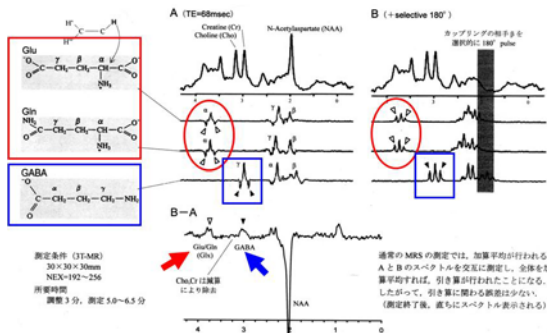
の研究から患者群の病状の違い等から測定値のばらつきが生じる可能性が想定される。そのため、それらを最小限に抑えることを目的に、全てのPD患者は、完全寛解状態(測定前6ヶ月以上PAや広場恐怖がない状態と定義)の者のみとする。尚、全ての対象者は、本研究の主旨を理解し、検査前に書面にてインフォームド・コンセントが得られた者のみである。

(2) 方法

測定装置は、新潟大学脳研究所統合の機能研究センター(MECSST COE)に既に設置済みであるGE社製超高磁場(3テスラ)MRI装置を用いる。実際の測定手順は以下の通りで(下図、参照)、全撮影時間は約60分間、測定中被験者はヘッドホンにて好みの音楽を聴いているが、頭位は動かないように固定されている。また、モニター及び緊急用のマイクも設置されている。尚、本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けている。

- ①_r 高速スピネコー法によるMRIの撮影：矢状断と軸位断から関心領域(VOI)を決定。
- ②_r VOI(下図、参照)：(a)前部帯状回、(b)後部帯状回(左図)、(c)左右扁桃体を含む側頭葉(右図、青矢印)。
- ③_r 加算回数：S/Nが相対的に高いPCCは192回、他は256回。
- ④_r スペクトル局在法：PRESS、水抑制：CHESSを用いて、N-acetylaspartate(NAA)、Choline含有化合物(Cho)、Creatine/Phosphocreatine(Cr)を測定。
- ⑤_r 更に、GABA及びGlu+Glutamine(Gln)(Glx)信号の取得のために、スピンスピン結合を利用したスペクトル編集(MEGAPress)を行う。(次頁図、参照)
- ⑥_r それぞれの値は、Crとの比によって示される。





4. 研究成果

(1) 対象

実際に測定値が得られた対象者は以下のとおりである。

① PD 群

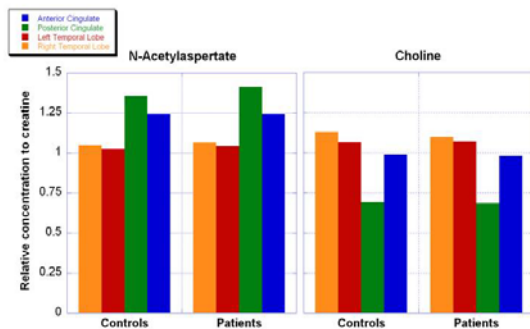
気分障害と不安障害を含む併存精神疾患ない外来患者 12 名(男/女=5/7, 年齢=32.6±8.4, 教育年数=12.8±2.0)。また、罹病月数(最初の PA~)は 68±51 ヶ月、治療月数(初診~)は 23±16 ヶ月であった。尚、MRS 測定時の定期服用薬については、11 名で服用していた。

② NC 群

新潟大学の教職員および学生からの健康ボランティア 16 名(男/女=10/6, 年齢=34.7±8.4, 教育年数=14.9±3.0)。尚、MRS 測定前の問診で軽微でない身体疾患とすべての精神疾患を除外している。

(2) NAA/Cr と Cho/Cr

NAA/Cr と Cho/Cr については、両群間で有意差は認められなかった。(下図、参照)

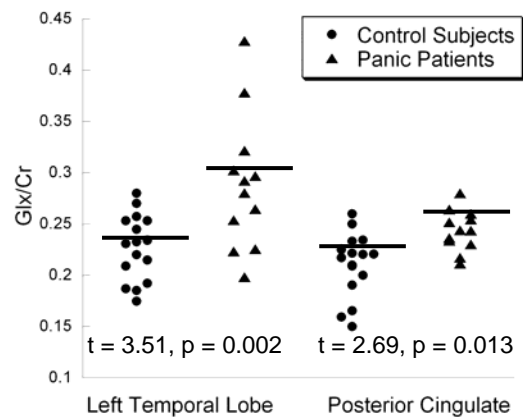


オレンジ：右扁桃体を含む内側側頭葉領域
赤：左扁桃体を含む内側側頭葉領域
緑：後部帯状回、青：前部帯状回

(3) Glx/Cr

一方、Glx/Cr については、次図に示したように、完全寛解(測定前 6 ヶ月以上 PA や広場恐怖がない状態と定義)にある PD 群では、左扁桃体及び後部帯状回の Glx が有意に高かった。このことは、前述した恐怖の条件づけに関する神経回路に関連した脳部位で Glu 神経系の機能異常が存在する可能性を直接示唆したものであり、世界で初めての報告であ

る。また、これらの結果は、完全寛解期においても認められたことから、中間表現型マーカーとなる可能性もあり、今後はこれらの指標を用いて、分子遺伝学とのコラボレーションができればと考えている。



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 11 件)

- ① Nishio A., Akazawa K., Shibuya F., Abe R., Nushida H., Ueno Y., Nishimura A., Shioiri T. Influence on the suicide rate two years after a devastating disaster: a report from the 1995 Great Hanshin-Awaji Earthquake. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press) 査読有
- ② Endo T., Shioiri T., Someya T. Posttraumatic symptoms among the children and adolescents two years after the 2004 Niigata-Chuetsu earthquake in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press) 査読有
- ③ Kuwabara H., Shioiri T., Toyabe S., Kawamura T., Koizumi M., Ito M., Akazawa K., Someya T. Factors which impacted on psychological distress and its recovery in victims after the 2004 Niigata-Chuetsu Earthquake in Japan: a community-based study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 62(5):503-507, 2008. 査読有
- ④ Kitamura H., Shioiri T., Itoh M., Sato Y., Shichiri K., Someya T. Does operational diagnosis of schizophrenia significantly impact intellectual deficits in psychotic disorders? *Journal of Intellectual Disability Research* 51(10):812-820,

2007. 査読有
- ⑤ Endo T., Shioiri T., Kitamura H., Kimura T., Endo S., Masuzawa N., Someya T. Altered Chemical Metabolites in the Amygdala-Hippocampus Region Contribute to Autistic Symptoms of Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry* 62(9):1030-1037, 2007. 査読有
- ⑥ Abe R., Shioiri T., Someya T. Suicide in Japan. *Psychiatric Services* 58(7):1013, 2007. 査読有
- ⑦ Shioiri T., Shinada K., Kuwabara H., Someya T. Early prodromal symptoms and diagnoses before first psychotic episodes in 219 inpatients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61(4):348-354, 2007. 査読有
- ⑧ Kuwabara H., Otsuka O., Shindo M., Ono S., Shioiri T., Someya T. Diagnostic classification and demographic features in 283 patients with somatoform disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61(3):283-289, 2007. 査読有
- ⑨ Kawamura T., Shioiri T., Takahashi K., Ozdemir V., Someya T. Survival Rate and Causes of Mortality in the Elderly with Depression: A 15-year Prospective Study of a Japanese Community Sample -- Matsunoyama-Niigata Suicide Prevention Project. *Journal of Investigative Medicine* 55(3):106-114, 2007. 査読有
- ⑩ Endo T., Shioiri T., Toyabe S., Akazawa K., Someya T. Parental mental health affects behavioral changes in children following a devastating disaster: A community survey after the 2004 Niigata-Chuetsu earthquake. *General Hospital Psychiatry* 29(2):175-176, 2007. 査読有
- ⑪ Toyabe S., Shioiri T., Kobayashi K., Kuwabara H., Koizumi M., Endo T., Ito M., Honma H., Fukushima N., Someya T., Akazawa K. Factor structure of the General Health Questionnaire (GHQ-12) in subjects who had suffered from the 2004 Niigata-Chuetsu Earthquake in Japan: a community-based study. *BMC Public Health* 7(1):175, 2007. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① <2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry

- 2008.9.11. Toyama> Endo T, Shioiri T., Kitamura H., Egawa J, Tamura R, Sugai T, Ono S, Suzuki Y, Someya T: 5-HTTLPR gene polymorphism influences the prefrontal neuronal development in autism spectrum disorder.
- ② <2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry 2008.9.12. Toyama> Kitamura H., Endo T, Tamura R, Hasegawa N, Shioiri T., Someya T: Measuring fractal dimension of cerebellum in autism spectrum disorders by magnetic resonance imaging.
- ③ <2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry 2008.9.12. Toyama> Tamura R, Kitamura H., Endo T, Hasegawa N, Shioiri T., Someya T: Length of adhesion interthalamica is shortened in autism spectrum disorders: A preliminary report.
- ④ <2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry 2008.9.12. Toyama> Abe R, Shioiri T., Someya T: Changes in neuro-endocrine markers by mild mental stress in remitted patients with panic disorder.
- ⑤ <第 29 回日本生物学的精神医学会 2007.7.12. 札幌> 遠藤太郎, 塩入俊樹, 北村秀明, 木村輝雄, 遠藤純男, 増澤菜生, 染矢俊幸: 自閉症スペクトラムの臨床症状と脳局所生化学代謝との関連-1H-MRS研究-
- ⑥ <第 29 回日本生物学的精神医学会 2007.7.13. 札幌> 阿部亮, 塩入俊樹, 飯島淳彦, 北村秀明, 長谷川直哉, 板東武彦, 染矢俊幸: パニック障害患者における嫌悪刺激時の前頭葉活動と血圧反射との関連性について.

[図書] (計 1 件)

- ① 塩入俊樹、阿部亮. 精神疾患と自律神経障害. 最新自律神経学(宇尾野公義、入来正躬監修). 新興医学出版社 pp201-210, 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩入 俊樹 (SHIOIRI TOSHIKI)
岐阜大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号:40235487

(2) 研究分担者

北村 秀明 (KITAMURA HIDEAKI)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号:00361923

(3)連携研究者
なし