

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591371

研究課題名（和文）不安障害における obestatin の役割

研究課題名（英文）Role of obestatin in anxiety disorders

研究代表者

穂吉 條太郎 (AKIYOSHI JOTARO)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：00159344

研究成果の概要（和文）：

Ghrelin は、胃で分泌されるペプチドであるが脳内においても分泌されている。従来の報告から「抑うつ」「不安」状態、食行動との関連が指摘されている。また ghrelin のレセプターとして GPR39 が指摘されており、このリガンドとして obestatin が注目されている。本研究では、obestatin と「抑うつ」「不安」「食行動」の関連について研究を行った。GPR39-1b のアンチセンスをラットの側脳室に持続的に投与し、不安・食行動を測定した。GPR39-1b のアンチセンスは、高架十字迷路・明暗箱にて抗不安作用を示し、摂食量を減少させた。これらの結果は、GPR39-1b の抑制は、不安関連行動を抑制し、食欲も低下させることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：

Stomach secretes ghrelin, and brain also doses it. Ghrelin have reported to be associated with depression, anxiety and eating behavior. GPR39 is a receptor for ghrelin. We examined the relationship between obestatin, depression, anxiety and eating behavior. We GPR39-1b antisense oligonucleotides were infused at a constant rate into the cerebral lateral ventricles of rats and their effect on anxiety and food intake was monitored. GPR39-1b antisense oligonucleotides produced anxiolytic-like effects in the elevated-plus maze test, and in the black and white test. GPR39-1b antisense oligonucleotides decreased food intake. These results indicate that inhibition of GPR39-1b induces a decrease in anxiety-related behaviors and disturbs appetite.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：歯科薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神薬理学

キーワード：不安障害

1. 研究開始当初の背景

Ghrelin は、胃で分泌されるペプチドである

が脳内においても分泌されている。従来の報告から「抑うつ」や「不安」状態との関連が

指摘されている。また ghrelin のレセプターとして GPR39 が指摘されており、このリガンドとして obestatin が注目されている。本研究では、obestatin と「抑うつ」・「不安」の関連について研究を行った。

2. 研究の目的

本研究では、GPR39-1b に対するアンチセンスを作成し、不安およびうつ病モデルラットの側脳室に投与し、アンチセンスを投与した群としない群で行動の比較検討を行うことで obestatin の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

不安およびうつ病モデルラットの側脳室に GPR39-1b のアンチセンスまたはコントロールとして注射用蒸留水を投与し、不安のモデルである高架十字迷路・明暗箱・恐怖条件付けとうつ病のモデルである強制水泳、行動量を測定した。その結果、GPR39-1b のアンチセンスによる遺伝子発現抑制は、不安の指標である高架十字迷路・明暗箱において不安を惹起することを見いだした。

4. 研究成果

上記の結果は、obestatin が不安と関連していることを強く示唆している。

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 15 件)

① Masanao Shirahama, Jotaro Akiyoshi, Yoshinobu Ishitobi, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hirotaka Matsushita, Hiroaki Hanada, Kensuke Kodama. A young woman with visual hallucinations, delusions of persecution and a history of performing arson with possible three-generation Fahr disease. 2010. 121(1):75-77, Acta Psychiatrica Scandinavica.

② Masayuki Kanehisa, Yoshinobu Ishitobi, Tomoko Ando, Shizuko Okamoto, Yoshihiro Maruyama, Kentaro Kohno, Taiga Ninomiya, Haruka Higuma, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hiroaki Hanada, Kensuke Kodama, Jotaro Akiyoshi. Serum hepatocyte growth factor levels and the effects of antidepressants in panic disorder. 2010. 44 :431-435, Neuropeptides.

③ Yoshihiro Tanaka, Jotaro Akiyoshi,

Yoshinari Kawahara, Yoshinobu Ishitobi, Koji Hatano, Nobuhiko Hoaki, Ayumi Mori, Shinjiro Goto, Jusen Tsuru, Hirotaka Matsushita, Hiroaki Hanada, Kensuke Kodama, Koichi Isogawa, Hirokazu Kitamura, Yoshihisa Fujikura. Infrared radiation has potential antidepressant and anxiolytic effects in animal model of depression and anxiety. Brain Stimulation (published online 10 May 2010).

④ Yoshinobu Ishitobi, Jotaro Akiyoshi, Yoshihiro Tanaka, Tomoko Ando, Shizuko Okamoto, Masayuki Kanehisa, Kentaro Kohno, Taiga Ninomiya, Yoshihiro Maruyama, Jusen Tsuru, Aimi Kawano, Hiroaki Hanada, Koichi Isogawa, Kensuke Kodama. Elevated salivary α -amylase and cortisol levels in unremitted and remitted depressed patients. 2010. 14:268-273, International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

⑤ 日隈晴香、兼久雅之、田中悦弘、津留壽船、花田浩昭、穂吉條太郎. SSRI に aripiprazole の追加投与が奏効した強迫性障害の 13 例. 2010. 52(12):1173-1179, 精神医学.

⑥ 田中悦弘、穂吉條太郎. 赤外線光を使用した精神疾患の治療. 2009. 61(1):78-82, 化学工業

⑦ 白浜正直、穂吉條太郎、田中悦弘、津留壽船、松下裕貴、花田浩昭、児玉健介. 幻視、被害妄想、脳内石灰化を呈し 家族性 Fahr 病が疑われた若年女性の 1 例 (研究と報告). 2009. 51(2):119-213. 精神医学.

⑧ Takashi Ishii, Jotaro Akiyoshi, Hiroaki Hanada, Yoshinobu Ishitobi, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hirotaka Matsushita, Kensuke Kodama. Association between the Obestatin and BDNF gene polymorphism and panic disorder. 2009. 19(3):159. Psychiatric genetics.

⑨ 児玉健介、穂吉條太郎. B Z P 系抗不安薬と S S R I s の特徴と使い方 (特集:抗不安薬). 2009. 14(6):527-531. 最新精神医学.

⑩ Naoki Mizuta, Jotaro Akiyoshi, Asami Sato, Hiroaki Hanada, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hirotaka Matsushita, Kensuke Kodama and Koichi Isogawa. Setorinin

receptor 3A(HTR3A)gene is associated with personality traits, but not panic disorder. 2008. 1:44, Psychiatric Genetics.

⑪ Tsuyoshi Shimomura, Minoru Fujiki, Jotaro Akiyoshi, Takashi Yoshida, Masahisa Tabata, Hiroyuki Kabasawa, Hidenori Kobayashi. Functional Brain Mapping During Recitation of Buddhist Scriptures and Repetition of the Namu Amida Butsu: a Study in Experienced Japanese Monks. 2008. 18:134-141, Turkish Neurosurgery.

⑫ Jusen Tsuru, Jotaro Akiyoshi, Yoshihiro Tanaka, Hirotaka Matsushita, Hiroaki Hanada, Kensuke Kodama, Takatoshi Hikichi, Hirochika Ohgami, Takashi Tsutsumi, Koichi Isogawa, Haruo Nagayama. Social support and enhanced suppression of adrenocotropic hormone and cortisol responses to hypothalamic-pituitary-adrenal function and thyrotropin-releasing hormone tests in patients with major depressive disorder. 2008. 78-159-163, Biological Psychology.

⑬ Shogo Kumaki, Haruo Nagayama, Hirochika Ohgami, Hajime Takaki, Hiromu Mori, Jotaro Akiyoshi. Prospective study of major depressive disorder with white matter hyperintensity: comparison of patients with and without lacunar infarction. 2008. 258:160-164, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.

⑭ Keiichi Nakashima, Jotaro Akiyoshi, Koji Hatano, Hiroaki Hanada, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hirotaka Matsushita, Kensuke Kodama and Koichi Isogawa. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder. 2008. 18:257, Psychiatric Genetics.

⑮ 堤 隆、穂吉條太郎. うつ病の寛解予測は可能か? 2008. 54:173-177, 精神科治療学

[学会発表] (計 34 件)

① 二宮大雅、岡本静子、安東友子、石飛佳宣、兼久雅之、河野健太郎、丸山義博、日隈晴香、田中悦弘、津留壽船、森永克彦、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. 大うつ病性障害とパニック障害におけるストレスに対する唾液アミラーゼ反応と STAI・POMS・TCI の関連研究. 第 2 回 日本不安障害学会学術大会. 2010 年 3 月 6~7 日, 大阪 ポスター

② 岡本静子、安東友子、石飛佳宣、兼久雅之、河野健太郎、丸山義博、二宮大雅、日隈晴香、田中悦弘、津留壽船、森永克彦、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. ストレスに関連する CRH 遺伝子 SNP と性格との関連研究. 第 2 回 日本不安障害学会学術大会. 2010 年 3 月 6~7 日, 大阪 ポスター

③ 田中悦弘、石飛佳宣、安東友子、岡本静子、兼久雅之、河野健太郎、日隈晴香、二宮大雅、丸山義博、津留壽船、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. パニック障害におけるストレスによる唾液アミラーゼ反応からみた治療反応性. 第 106 回 日本精神神経学会学術総会. 2010 年 5 月 20~22 日, 広島 ポスター

④ 丸山義博、安東友子、石飛佳宣、岡本静子、兼久雅之、河野健太郎、二宮大雅、日隈晴香、田中悦弘、津留壽船、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. 心理的ストレスと物理的ストレスに対する唾液アミラーゼ・コルチゾール反応の比較研究. 第 106 回 日本精神神経学会学術総会. 2010 年 5 月 20~22 日, 広島 ポスター

⑤ 中山慎也、石飛佳宣、岡本静子、田中悦弘、津留壽船、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. パニック障害およびうつ病と CRHR 遺伝子の関連研究. 第 106 回 日本精神神経学会学術総会. 2010 年 5 月 20~22 日, 広島 ポスター

⑥ 津留壽船、安東友子、岡本静子、兼久雅之、河野健太郎、日隈晴香、二宮大雅、丸山義博、石飛佳宣、秦野浩司、森 亜由実、田中悦弘、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. 自殺未遂者または希死念慮があるうつ病患者と DEX/CRH 試験の関連研究. 第 106 回 日本精神神経学会学術総会. 2010 年 5 月 20~22 日, 広島 ポスター

⑦ 日隈晴香、橋永正彦、安藤久恵、石飛佳宣、安東友子、岡本静子、兼久雅之、河野健太郎、二宮大雅、丸山義博、津留壽船、田中悦弘、後藤孔郎、吉松博信、長沼英俊、吉福健二、穂吉條太郎. 悪心、嘔吐とうつ状態を示した高齢者 ACTH 単独欠損症の 1 例. 第 106 回 日本精神神経学会学術総会. 2010 年 5 月 20~22 日, 広島 ポスター

⑧ 安東友子、石井由起子、塩月一平、穂吉條太郎、寺尾 岳. 大分大学医学部附属病院救命救急センターにおける青少年自殺企図者

の現状. 第 34 回 日本自殺予防学会総会. 2010 年 9 月 9~11 日, 東京 ポスター

⑨岡本静子、安東友子、石飛佳宣、兼久雅之、河野健太郎、丸山義博、二宮大雅、田中悦弘、津留壽船、森永克彦、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. ストレス、不安、抑うつに関連する CRH 遺伝子 SNP と性格との関連研究. 第 32 回 日本生物学的精神医学会. 2010 年 10 月 7~9 日, 小倉 ポスター

⑩安東友子、石飛佳宣、田中悦弘、津留壽船、松下裕貴、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. 痛み刺激ストレスによる唾液アミラーゼとコルチゾール変化. 第 1 回 日本不安障害学会創立記念総会および学術大会. 2009 年 3 月 27~29 日, 東京 ポスター

⑪石井 敬、穂吉條太郎、田中悦弘、安東友子、津留壽船、松下裕貴、花田浩昭、児玉健介. 重心動揺計を用いた姿勢安定度と不安の関連研究. 第 1 回 日本不安障害学会創立記念総会および学術大会. 2009 年 3 月 27~29 日, 東京 ポスター

⑫兼久雅之、石飛佳宣、田中悦弘、津留壽船、松下裕貴、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. 肝細胞成長因子 (Hepatocyte Growth Factor: HGF) とパニック障害の関連研究. 第 31 回 日本生物学的精神医学会. 2009 年 4 月 23~25 日, 京都

⑬田中悦弘、石飛佳宣、安東友子、津留壽船、松下裕貴、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. パニック障害におけるストレスに対する唾液アミラーゼ反応. 第 31 回日本生物学的精神医学会. 2009 年 4 月 23~25 日, 京都

⑭ Jotaro Akiyoshi, Yoshinobu Ishitobi, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hiroaki Hanada, Koichi Isogawa. Relationship between Hepatocyte Growth Factor and Anxiety and Depression. The 9th World Congress of Biological Psychiatry. 2009 年 6 月 28 日~7 月 2 日, フランス ポスター

⑮花田浩昭、長崎和子、石飛佳宣、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、穂吉條太郎. うつ病と表情認知の関連研究. 第 105 回日本精神神経学会学術総会. 2009 年 8 月 21~23 日, 神戸 ポスター

⑯津留壽船、石飛佳宣、松下裕貴、花田浩昭、

児玉健介、土山幸之助、穂吉條太郎. うつ病における DEX/CRH 試験の抑制の有無と 10 年間フォロー中における再発の関連. 第 105 回日本精神神経学会学術総会. 2009 年 8 月 21~23 日, 神戸 ポスター

⑰石飛佳宣、田中悦弘、安東友子、津留壽船、松下裕貴、花田浩昭、児玉健介、穂吉條太郎. 大うつ病性障害におけるストレスに対する唾液アミラーゼ反応. 第 105 回日本精神神経学会学術総会. 2009 年 8 月 21~23 日, 神戸 ポスター

⑱日隈晴香、兼久雅之、石飛佳宣、田中悦弘、津留壽船、松下裕貴、児玉健介、穂吉條太郎. アリピプラゾールが奏功を示した強迫性障害の 7 例. 第 105 回日本精神神経学会学術総会. 2009 年 8 月 21~23 日, 神戸 ポスター

⑲安東友子、安部由起子、福田香織、川辺隆司、児玉健介、塩月一平、石井啓義、花田浩昭、田中悦弘、津留壽船、森永克彦、穂吉條太郎、寺尾 岳. 救命救急センターにおける自殺企図者の現状と精神科スタッフによる包括的支援. 第 55 回九州精神保健学会. 2009 年 10 月 22~23 日, 熊本 口演

⑳石飛佳宣、穂吉條太郎、水田直樹、花田浩昭、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船. パニック障害における唾液アミラーゼの役割研究. 第 104 回日本精神神経学会総会. 2008. 5, 東京ポスター

㉑水田直樹、石飛佳宣、穂吉條太郎、花田浩昭、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船. 唾液アミラーゼ、コルチゾールとパーソナリティの関連研究. 第 104 回日本精神神経学会総会. 2008. 5, 東京 ポスター

㉒花田浩昭、穂吉條太郎、三明 薫、関口陽介、河野義久. うつ病における fMRI を用いた画像研究. 第 104 回日本精神神経学会総会. 2008. 5, 東京 ポスター

㉓関口陽介、穂吉條太郎、花田浩昭、三明 薫、河野義久. 特定不安が dynamic facial expression の認知に及ぼす影響-fMRI を用いた研究. 第 104 回日本精神神経学会総会. 2008. 5, 東京 ポスター

㉔白浜正直、穂吉條太郎、田中悦弘、津留壽船、, 松下裕貴、花田浩昭、児玉健介. 幻視や被害妄想を呈し家族型 Fahr 病が疑われた若年女性の 1 例. 第 104 回日本精神神経学会総会. 2008. 5, 東京 ポスター

㉔水田直樹、穂吉條太郎、石井 敬、花田浩昭、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、堤 隆。脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遺伝子多型とパーソナリティの関連研究。第5回日本うつ病学会総会。2008.7, 福岡 ポスター

㉕石飛佳宣、穂吉條太郎、水田直樹、花田浩昭、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船。大うつ病性障害における唾液アミラーゼと心拍変動・S T A I の関連研究。第5回日本うつ病学会総会。2008.7, 福岡 ポスター

㉖三 明 薫、穂吉條太郎、花田浩昭、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、河野義久。S S R I 離脱症状における性的亢進に関する f M R I 研究。第5回日本うつ病学会総会。2008.7, 福岡 ポスター

㉗ Jusen Tsuru, Jotaro Akiyoshi, Haruo Nagayama, Yoshihiro Tanaka, Hiroraka Matsushita, Hiroaki Hanada. Social support and Enhanced suppression of adrenocortropic hormone and cortisol responses to hypothalamic-pituitary-adrenal function and thyrotropin-releasing hormone tests in patients with major depressive disorder. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. 2008.9, 富山 ポスター

㉘ Yoshihiro Tanaka, Jotaro Akiyoshi, Yoshinobu Ishitobi, Koji Hatano, Nobihiko Hoaki, Ayumi Mori. Infrared irradiation has potential anxiolytic effect. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. 2008.9, 富山 ポスター

㉙ Takashi Ishii, Jotaro Akiyoshi, Hiroaki Hanada, Yoshinobu Ishitobi, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru. Association between the obestatin and BDNF gene polymorphism and panic disorder. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. 2008.9, 富山 ポスター

㊀ Shuhen Honda, Jotaro Akiyoshi, Yoshinobu Ishitobi, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Hiroataka Matsushita. Administration of antisense DNA for GPR39-1b causes an anxiolytic responses and appetite loss in rat. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. 2008.9, 富山 ポスター

㊁安部由起子、安東友子、江藤裕子、福田香織、川辺隆司、森永克彦、穂吉條太郎、寺尾岳。自殺を繰り返し企図する統合失調症患者に対する経済的支援の試み。九州精神保健学会。2008.10, 宮崎

㊂ Jotaro Akiyoshi, Yoshinobu Ishitobi, Tomoko Ando, Yukiko Abe, Hiroaki Hanada. Autonomic Nervous Regulation and Auicial Idea in Depression. 第3回アジア太平洋自殺予防国際学会。2008.11, 香港 ポスター

㊃安部由起子、安東友子、江藤裕子、福田香織、川辺隆司、森永克彦、穂吉條太郎、寺尾岳。自殺を繰り返し企図する統合失調症患者に対する支援の試み。大分精神科医会集談会。2008.12, 大分

〔図書〕 (計4件)

① Koichi Isogawa, Jusen Tsuru, Yoshihiro Tanaka, Yoshinobu Ishitobi, Tomoko Ando, Hiroaki Hanada, Kensuke Kodama, Jotaro Akiyoshi. Association between Salivary Amylase, Cortisol and Stress. 2010. 113-123, Handbook of Neuropsychiatry Research, Nova Science Publishers, Inc. New York.

② 津留壽船、穂吉條太郎。不安障害とうつ。2010. 181-191, 脳とこころのプライマリケア。(下田和孝 編) シナジー。東京。

③ 穂吉條太郎、森永克彦、松下裕貴、花田浩昭。パニック障害におけるN I R Sを用いた前頭葉機能の研究。精神疾患とN I R S光トポグラフィー検査による脳機能イメージング。190-195. 中山書店。2009. 東京

④ 穂吉條太郎。パニック障害と全般性不安障害。今日の治療指針(山口 徹、北原光夫、福井次夫 編)。741-742. 医学書院。2008. 東京

〔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

穂吉 條太郎 (AKIYOSHI JOTARO)
大分大学・医学部・准教授
研究者番号：00159344

(2) 研究分担者

花田 浩昭 (HANADA HIROAKI)
大分大学・医学部・助教
研究者番号 : 80444884

田中 悦弘 (TANAKA YOSHIHIRO)
大分大学・医学部・医員
研究者番号 : 60516102

石飛 佳宣 (ISHITOBI YOSHINOBU)
大分大学・医学部・医員
研究者番号 : 40516118

(3)連携研究者
なし