

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591719

研究課題名(和文) うつ病・パニック障害におけるFKBP5とCRHR1の総合的な役割研究

研究課題名(英文) Study for FKBP5 and CRHR1 in depression and panic disorder

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：FKBP5およびCRHR1遺伝子多型いずれもパニック障害やうつ病との関連を認めた。これらの遺伝子多型は、不安との関連が認められた。またFKBP5遺伝子多型とVBMの関連では、扁桃体や前頭葉と有意な関連を認めた。これらの結果はストレスとの関連が指摘されているFKBP5およびCRHR1遺伝子はパニック障害やうつ病との関連があることが示唆された。我々の結果は、FKBP5 SNPsと唾液コルチゾールとアミラーゼの関連が3つのレベルで存在することを示した。唾液コルチゾールは、FKBP5遺伝子多型と関連があった。また脳体積もこのこれらの遺伝子の影響を受けている可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：CRHR1 and FKBP5 gene were also found an association with depression and panic disorder. These genetic polymorphisms were found to be associated with anxiety. The context of FKBP5 gene polymorphism was significantly related to the VBM of frontal lobe and amygdala. CRHR1 genes and FKBP5 related to the stress were associated with depression and panic disorder. Our results showed that a significant interaction exists between FKBP5 SNPs, salivary cortisol and salivary amylase responses at three levels of regulation. Salivary cortisol and amylase responses were significantly associated with FKBP5. The brain volume could be also affected by these genes.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：FKBP5 CRHR1 ストレス 唾液アミラーゼ 唾液コルチゾール

### 1. 研究開始当初の背景

ストレス応答の研究は、ヒト神経内分泌系が重要な役割を果たすことが示唆される。視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質 (HPA) と交感神経副腎髄質 (SAM) の軸 (Isogawa ら、2010) このシステムは、神経内分泌軸で構成されている。ストレス応答システム内 HPA 軸の役割は、多くの研究の対象となっており、そのような食事、睡眠、気分、行動、エネルギー代謝、および特定の免疫およびストレス応答のようなプロセスにおいて身体機能に関連することが知られている。HPA 系は、視床下部、下垂体、副腎の間に制御された相互作用を伴うフィードバックシステムとして機能する。

コルチゾールは、ストレス応答を制御する重要なホルモンである。血清コルチゾールは、タンパク質に結合した (非アクティブ) の形で存在しています。しかし、唾液コルチゾールは、フリー (アクティブ) の形で存在し、非侵襲的な生物学的マーカーとして使用されてきた。

唾液アミラーゼ (SAA) は、 $\alpha$ -アドレナリン受容体を介しアドレナリン作動系によって調節されている。SAA レベルは、ストレスの多い状況に応じてかなり増加する。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、異なる FKBP5 結合タンパク質 51 (FKBP5) の遺伝子型を持つ個体においてストレス要因は、主に 2 つの神経内分泌ストレス応答システム (HPA と SAM が軸) の応答を調べることである。HPA と SAM に異なるストレス因子の影響を評価するために、我々は心理社会的ストレスタスク (TSST) あるいは物理的ストレスのどちらかに曝露した後の健康なボランティアで SAA の分泌と唾液中コルチゾールのレベルを評価する。

社会的ストレスに対する HPA 系の応答を制御する上で FKBP5 の役割は非常に興味深い。FKBP5 は、核における受容体のリガンド結合を阻害すると転位を減少させることにより、GC 受容体コチリシティを変更する。GC 受容体の刺激は、主にイントロステロイドホルモン応答で刺激を経由して FKBP5 転写を誘導する。TSST 時の FKBP5 遺伝子および HPA 軸の応答における多型の関連性が報告されている。彼らの研究では、応力指数は、SAA レベル、唾液コルチゾールレベル、心拍数、および TSST および電気刺激試験中心理テストの反復測定から導出し、全ての被験者は FKBP5 多型について遺伝子型決定した。本研究は、FKBP5 および CRHR1 遺伝子とストレス応答における唾液コルチゾールと SAA の反応を調べた。

### 3. 研究の方法

すべての被験者は、電気刺激または TSST を受けた。実験環境に慣れ、リラックスした感

じの可能性を排除するために、参加者は 4 または 5 の被験者からなる小グループに分けた。各グループには、交互に電気刺激と TSST の最初の試験の両方を実施した。SAA と唾液コルチゾールの応答を調べるために、各レベルは、実験中に 3 回測定した。また、SAA レベル、唾液コルチゾールレベル、異なるストレスチャレンジとの間の相互作用を調べた。SAA および唾液コルチゾール濃度に概日変動の影響を最小化するために、物理的および心理的ストレス要因への暴露と唾液のコレクションは、平日の午後で 13 時 ~ 16 時の間で行われた。実験は研究期間全体にわたって、室温 ( $25 \pm 2$ ) で行った。

被験者は、右手首に刺激装置に接続され、刺激コイルを身に着けていた。このデバイスは、手首で正中神経の運動感覚線維に電流を与えられた。彼らは耐えることができ、最も強い刺激と定義し、それらの閾値刺激に達するまで対象を段階的に刺激した。この閾値刺激は、その後、40 秒間各被験者に適用した。実験室に到着後、参加者は、従来身体活動、ストレス、それらがアンケートを完了し、その間に感情の状態の影響を最小限に抑えるために 30 分間休ませた。すべての参加者は 3 分の準備期間で構成され、TSST を行った。参加者が自分の個人的特徴について話を持っている時に 5 分間のスピーチタスク、; 5 分間の暗算課題、聴衆の前で行われた。この応力タスクの後、参加者は、回復中にサンプルの収集を完了するためにさらに 20 分間実験室に残った。

### 4. 研究成果

FKBP5 および CRHR1 は、いずれもストレスに関連した物質である。視床下部 - 下垂体系 Hypothalamic-pituitary-adrenal 1 (HPA) axis は、ストレスに関連した精神疾患の発症において重要な役割を果たしている。また、FKBP5 binding protein 5 (FKBP5) は、グルココリド・レセプターを介して HPA 系をコントロールしている。従来からパニック障害やうつ病において、HPA 系の異常が報告されている。特にうつ病においては、血液中のコルチゾールの持続的な効果が認められている。

我々は、既に唾液アミラーゼやコルチゾールを用いて、パニック障害やうつ病において、ストレス負荷により唾液アミラーゼやコルチゾール反応が効果を確認している。

我々は、リアルタイム PCR を用いて、FKBP5 および CRHR1 の遺伝子多型とパニック障害やうつ病との関連を調べた。不安に関連する心理テスト STAI や POMS も測定した。また機能的 MRI や脳体積 Voxel Based Morphometry (VBM) の測定も行った。

FKBP5 および CRHR1 遺伝子多型いずれもパニック障害やうつ病との関連を認めた。これらの遺伝子多型は、不安との関連が認められた。また FKBP5 遺伝子多型と VBM の関連では、扁

桃体や前頭葉と有意な関連を認めた。  
これらの結果はストレスとの関連が指摘されている FKBP5 および CRHR1 遺伝子はパニック障害やうつ病との関連があることが示唆された。また脳体積もこのこれらの遺伝子の影響を受けている可能性が示唆される。

#### 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5件)

Ishitobi Y, Nakayama S, Kanehisa M, Higuma H, Maruyama Y, Okamoto S, Inoue A, Imanaga J, Tanaka Y, Tsuru J, Hanada H, Akiyoshi J. Association between corticotropin-releasing hormone receptor 1 and 2 (CRHR1 and CRHR2) gene polymorphisms and personality traits. *Psychiatr Genet*. 査読有, 23(6):255-7, 2013  
doi: 10.1097/YPG.0000000000000002.

Tamura A, Maruyama Y, Ishitobi Y, Kawano A, Ando T, Ikeda R, Inoue A, Imanaga J, Okamoto S, Kanehisa M, Ninomiya T, Tanaka Y, Tsuru J, Akiyoshi J. Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in patients with the generalized type of social anxiety disorder. Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in patients with the generalized type of social anxiety disorder. *Pharmacopsychiatry*. 査読有, 46(7):225-60, 2013  
doi: 10.1055/s-0033-1353157.

Tsuru J, Ishitobi Y, Ninomiya T, Kanehisa M, Imanaga J, Inoue A, Okamoto S, Maruyama Y, Higuma H, Tanaka Y, Hanada H, Isogawa K, Akiyoshi J. The thyrotropin-releasing hormone test may predict recurrence of clinical depression within ten years after discharge. *Neuro Endocrinol Lett*. 査読有, 34(5):409-17, 2013

Kawano A, Tanaka Y, Ishitobi Y, Maruyama Y, Ando T, Inoue A, Okamoto S, Imanaga J, Kanehisa M, Higuma H, Ninomiya T, Tsuru J, Akiyoshi J. Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res*. 査読有, 209(1):85-90, 2013

doi: 10.1016/j.psychres.2012.

Hanada H, Imanaga J, Yoshiiwa A, Yoshikawa T, Tanaka Y, Tsuru J, Inoue A, Ishitobi Y, Okamoto S, Kanehisa M, Maruyama Y, Ninomiya T, Higuma H, Isogawa K, Kawasaki T, Fujioka T, Akiyoshi J. The value of ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography in predicting antidepressant treatment response in patients with major depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 査読有, 28(7):756-65, 2013  
doi: 10.1002/gps.3887.

[学会発表](計5件)

山田和寛, 藤井康右, 黒木千尋, 穠吉 條太郎, 河野義久. 機能画像法によるヒト脳注意関連神経回路と遺伝多形. 第91回日本生理学会大会. 2014年3月16日~18日, 鹿児島大学 郡元キャンパス(鹿児島)

Akiyoshi J, Tsuru J, Tanaka Y, Ishitobi Y, Maruyama Y, Inoue A, Kawano A, Ando T, Imanaga J, Okamoto S, Kanehisa M. BDNF Val66Met polymorphism is associated with different HPA and SAS axis reactivity to psychological and physical stress characterized by genotype interaction. 21st World Congress of Psychiatric Genetics. 2013年10月17日~21日, Seaport Hotel & World Trade Center(アメリカ, ボストン)

Aizawa S, Ishitobi Y, Ando T, Kawano A, Ikeda R, Inoue A, Kanehisa M, Higuma H, Ninomiya T, Maruyama Y, Okamoto S, Imanaga J, Tsuru J, Tanaka Y, Akiyoshi J. Association between transcription of neuroplasticity-related genes and variation in stress coping-style. 21st 2013年10月17日~21日, Seaport Hotel & World Trade Center(アメリカ, ボストン)

Akiyoshi J, Tsuru J, Tanaka Y, Ishitobi Y, Maruyama Y, Kawano A, Ando T, Inoue A, Imanaga J, Okamoto S, Kanehisa M. BDNF Val66Met polymorphism is associated with different HPA and SAS axis reactivity to psychological and physical stress characterized by genotype interaction. 11th World Congress of Biological Psychiatry. 2013年6月23日~27日, 国立京都国際会館(京都)

Ishitobi Y, Tanaka Y, Maruyama Y, Kawano A, Ando T, Inoue A, Okamoto S, Imanaga J, Kanehisa M, Higuma H, Ninomiya T, Tsuru J, Akiyoshi J. The catechol-O-methyltransferase gene (COMT), other gene polymorphism and cognitive function. 11th World Congress of Biological Psychiatry. 2013年6月23日~27日, 国立京都国際会館(京都)

〔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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

穠吉 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

田中 悦弘 (TANAKA, Yoshihiro)  
大分大学医学部 助教  
研究者番号：60516102

石飛 佳宣 (ISHITOBI, Yoshinobu)  
大分大学医学部 助教  
研究者番号：40516118

河野 健太郎 (KOHNO, Kentaro)  
大分大学医学部 医員  
研究者番号：30555181

今永 淳子 (Imanaga, Junko)  
大分大学医学部 医員

研究者番号：30583504

井上 綾子 (Inoue, Ayako)  
大分大学医学部 医員  
研究者番号：10630949

安東 友子 (ANDO, Tomoko)  
大分大学医学部 臨床心理士  
研究者番号：80516120

河野 愛生 (KAWANO, Aimi)  
大分大学医学部 臨床心理士  
研究者番号：80583492

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：