

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461720

研究課題名(和文) 高磁場MRSとNIRSを中間表現型とした強迫性障害の薬物応答遺伝子の研究

研究課題名(英文) An intermediate phenotype study of clinical responses of obsessive-compulsive disorder by using high resolution MRS and NIRS

研究代表者

住谷 さつき (SUMITANI, Satsuki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(総合支援)・教授

研究者番号：90346594

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(OCD)の薬物応答性に関与する遺伝的要因を見出すことを目的に、高磁場MRSとNIRSを中間表現型とした研究を行った。OCD患者をその薬物応答性で分類してゲノムワイド関連解析を行ったところ関連ある遺伝子多型は見出せなかったが、パスウェイ解析ではSSRI反応群に関連する8つのパスウェイと非定型抗精神病薬付加療法反応群に関連する5つのパスウェイが見出された。また、薬物応答性の異なるOCD患者の脳血流変化のパターンを解析したところStroop課題を行っているときの前頭葉血流変化に違いがあることが見出された。これらの結果はOCDの薬物応答性予測に有用な手がかりとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied to find genetic factors involved in clinical responses of obsessive-compulsive disorder (OCD) by using high resolution proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) and multichannel near infrared spectroscopy (NIRS). While we failed to detect specific genetic variants associated with clinical responses to SSRI or to SSRI with an atypical antipsychotic at genome-wide levels of significance, we identified 8 enriched pathways for the SSRI treatment response and 5 enriched pathways for the treatment response to SSRI with an antipsychotic medication. Moreover we found responders to SSRI showed different activation during the Stroop task compared to responders to SSRIs with antipsychotics by using NIRS. Our results may provide novel insight to predict clinical response in OCD patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：強迫性障害 薬物応答遺伝子 中間表現型 GWAS MRS NIRS SSRI 非定型抗精神病薬

## 1. 研究開始当初の背景

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD)は、意志に反して繰り返し浮かぶ強迫観念と不合理性を自覚しながらも繰り返される強迫行為により特徴づけられる疾患であり、生涯有病率は2~3%と高く、深刻な社会的機能障害をもたらす疾患である。OCDの発症には遺伝的要因が深く関わると考えられおり、一卵性双生児の一致率は67.5%、二卵性双生児の一致率は31.0%と報告されている (Swinson et al 1998)。これまでOCDの遺伝子研究は、治療薬物の薬理学的特性からモノアミン関連遺伝子の異常を想定した多くの研究がなされてきた。また、OCDにグルタミン酸系の異常が見出されることから、グルタミン酸トランスポーター遺伝子 (SLC1A1) も注目されたが、統一見解は得られていない (Arnold et al., 2006, Dickel et al., 2006)。

我々もこれまでに、OCD患者の5-HTTLPR、D4DR、HTR2A、DAT1、COMTなどのモノアミン関連遺伝子およびSLC1A1、GRIN2Bなどグルタミン酸関連遺伝子について遺伝子解析を行ってきたが有意な結果は得られなかった。一方、我々は、これまでに<sup>1</sup>H-MRSを用いてOCD患者の脳内代謝物質の異常に関する研究を行い、薬物応答性の異なる患者群で帯状回におけるN-acetyl aspartate (NAA)濃度が異なることを見出した (Sumitani et al. 2007)。その後は3Teslaの高磁場MR装置を用いて、グルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln)、GABAといったアミノ酸系神経伝達物質の動向についても検討している。その一方で、我々は認知機能課題遂行中の前頭葉血流変化を、多チャンネルNIRSを用いて研究しており、(Sumitani et al, 2005, 2006、Tayoshi et al 2007、Taniguchi et al 2012、Nakadoi et al 2012)OCD患者の認知機能検査試行中の前頭葉血流変化に健常者と差がみられることを見出している。

## 2. 研究の目的

この研究の目的は、OCDの薬物応答性に着目したゲノムワイドな遺伝子多型解析 (GWAS) により標的遺伝子を見出し、高磁場<sup>1</sup>H-MRSと多チャンネルNIRSから得られるデータを中間表現型として薬物応答性と遺伝的要因との関連を見出すことである。ゲノムワイドな遺伝子多型解析は、マイクロアレイを用いて染色体領域を網羅する塩基多型を同時に解析する方法であり、新たな遺伝子変異を見出す手法であるが、薬物応答性の異なるOCD患者の高磁場<sup>1</sup>H-MRSで得られたグルタミン酸、GABA、NAA濃度および多チャンネルNIRSで得られた認知課題中の前頭葉血流といった機能画像データを中間表現型とすることで薬物応答性に関する生物学的マーカーを見出すことを大きな目的としている。本研究により客観的に個々の患者の治療応答性を予測して個別の治療を提供する糸口が見つかることが期待される。

## 3. 研究の方法

OCD患者を薬物応答性の違いにより分類し、末梢白血球から得られたDNAを用いて薬物応答性に関する遺伝子多型を、ゲノムワイドジェノタイプングアレイを用いて同定する。さらにi-GSEA4GWASを用いたパスウェイ解析を行う。また、薬物応答性の異なるOCD患者に対し高磁場<sup>1</sup>H-MRSを撮像してグルタミン酸やGABAといったアミノ酸系神経伝達物質をはじめとする脳内代謝物変化の定量を行い、さらに複数の種類の認知機能検査施行に賦活される前頭葉の脳血流変化の観察を24channel NIRSを用いて平行して行い、これらのデータと遺伝子解析で得られた結果との関連を解析する。

## 4. 研究成果

OCD患者をその薬物応答性により亜系分類してGWASを行ったが関連のある遺伝子多型はみられなかった。また、BDNF Val66Met

多型、COMT Val58Met多型、5-HTTLPR多型と薬物応答性の関連についても解析を行ったが有意ではなかった。次にGWASによるパスウェイ解析を行ったところ、SSRI反応群に関連する8つのパスウェイと非定型抗精神病薬付加療法反応群に関連する5つのパスウェイが見出され、それらが共有するカルシウムシグナリングパスウェイがOCDの薬物応答性と何らかの関連があることが示された。この結果は第26回日本臨床精神神経薬理学会で発表するとともに論文発表した。これと並行して多チャンネルNIRSを用いて薬物応答性異なるOCD患者に複数の種類の前頭葉課題を負荷した時の脳血流変化のパターンを解析し特徴を見出す研究を行った。42人のOCD患者と年齢性別の一致した健常対象者42人の認知機能検査試行中の多チャンネルNIRSの撮像を行い、薬物応答性の違いによってStroop課題を行っているときの前頭葉脳血流変化に変化があることが見出された。この結果は第37回日本生物学的精神医学会で発表するとともに論文発表した。遺伝子解析の結果と中間表現型としての機能画像研究の結果を照合しOCDの薬物応答性予測に有用な手法についてさらに解析を進めて論文化する予定である

#### 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)

Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Iga JI, Numata S, Kameoka N, Watanabe SY, Umehara H, Kinoshita M, Inoshita M, Tamaru M, Ohta M, Nakayama-Yamauchi C, Funakoshi Y, Harada M, Ohmori T. 1H-magnetic resonance spectroscopy study of glutamate-related abnormality in bipolar disorder. J Affect Disord. 査読有 15; 208: 139-144, 2017

Takeda T, Sumitani S, Hamatani S, Yokose Y, Shikata M, Ohmori T. Prefrontal

cortex activation during neuropsychological tasks might predict response to pharmacotherapy in patients with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 査読有 23; 13: 577-583, 2017

Umehara H, Numata S, Tajima A, Nishi A, Nakataki M, Imoto I, Sumitani S, Ohmori T. Calcium Signaling Pathway Is Associated with the Long-Term Clinical Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and SSRI with Antipsychotics in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. PLoS One. 査読有 9; 11(6): e0157232, 2016

Umehara H, Numata S, Kinoshita M, Watanabe S, Nakaaki S, Sumitani S, Ohmori T. No association between BDNF Val66Met polymorphism and treatment response in obsessive-compulsive disorder in the Japanese population. Neuropsychiatr Dis Treat. 査読有 11; 12: 611-615, 2016

Umehara H, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Nakaaki S, Imoto I, Sumitani S, Ohmori T. No association between the COMT Val158Met polymorphism and the long-term clinical response in obsessive-compulsive disorder in the Japanese population. Hum Psychopharmacol. 査読有 30(5): 372-376, 2015

住谷さつき MRS(magnetic resonance spectroscopy)による児童青年期精神疾患の研究 児童青年精神医学とその近接領域 査読無 56(5): 763-772, 2015

住谷さつき 強迫性障害に対する薬物療法 臨床精神医学 査読無 44(11): 1497-1503, 2015

武田知也, 住谷さつき, 濱谷沙世, 横瀬

洋輔, 四方めぐみ, 大森哲郎 成人高機能自閉症スペクトラム障害における Wechsler 式知能検査と自閉症スペクトラム指数との関連 精神医学 査読有 57(11): 919-926, 2015

Watanabe Y, Sumitani S, Hosokawa M, Ohmori T. Prefrontal activation during two Japanese Stroop tasks revealed with multi-channel near-infrared spectroscopy. J Med Invest. 査読有 62(1-2): 51-55, 2015

Hosokawa M, Nakadoi Y, Watanabe Y, Sumitani S, Ohmori T. Association of autism tendency and hemodynamic changes in the prefrontal cortex during facial expression stimuli measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. Psychiatry Clin Neurosci. 査読有 69(3): 145-152, 2015

住谷さつき 薬物療法が役に立つ場合、役に立たない場合 精神科臨床サービス 査読無 15(1): 53-58, 2015

[学会発表](計 10 件)

Umehara H, Numata S, Watanabe S, Sumitani S, Ohmori T. Altered Serotonin transporter mRNA expression in the peripheral leukocytes of obsessive-compulsive disorder. CINP2016 (Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum) 3-5 JUL Seoul (South Korea) 2016

梅原英裕, 沼田周助, 田嶋敦, 井本逸勢, 住谷さつき, 大森哲郎 GWAS による強迫性障害の薬物反応性関連パスウェイの同定 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016.11.17-18 ホントホール大分(大分県大分市)

久保弘子, 中瀧雅仁, 住谷さつき, 原田雅史, 大森哲郎 MRS を用いた気分安定薬服用中の双極性障害患者におけるグルタミン酸神経伝達の異常 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 2016.11.17-18 ホントホール

大分(大分県大分市)

Umehara H, Numata S, Tajima A, Nishi A, Imoto I, Sumitani S, Ohmori T. A genome-wide association study of the long-term clinical response to SSRI or SSRI with antipsychotics in obsessive-compulsive disorder in the Japanese population. Neuroscience 2015 17-21 OCT Chicago (USA) 2015

住谷さつき, 武田知也, 濱谷沙世, 横瀬洋輔, 四方めぐみ, 大森哲郎 成人高機能自閉スペクトラム症における Wechsler 式知能検査と自閉症スペクトラム指数との乖離 第 35 回日本精神科診断学会 2015.8.7 北海道大学学術交流会館(北海道札幌市)

梅原英裕, 沼田周助, 住谷さつき, 大森哲郎 強迫性障害の治療反応性とセロトニントランスポータ遺伝子多型との関連 第 37 回日本生物学的精神医学会 2015.9.24-26 タワーホール船堀(東京都江戸川区)

武田知也, 住谷さつき, 濱谷沙世, 横瀬洋輔, 四方めぐみ, 大森哲郎 Stroop および言語流暢性検査を用いた強迫性障害患者の脳血流変化の検討 第 37 回日本生物学的精神医学会 2015.9.24-26 タワーホール船堀(東京都江戸川区)

Umehara H, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, S Nakaaki, Imoto I, Sumitani S, Ohmori T. Association between the COMT Val158Met polymorphism and the clinical response to SSRI or SSRI with antipsychotics in obsessive-compulsive disorder. Neuroscience 2014 15-19 NOV Washington DC (USA) 2014

梅原英裕, 沼田周助, 田嶋敦, 木下誠, 仲秋秀太郎, 井本逸勢, 住谷さつき, 大森哲郎 BDNF Val66Met 多型と強迫性障

害；メタ解析ならびに治療反応性 第 24  
回日本臨床精神神経薬理学会、第 44 回日  
本 神 経 精 神 薬 理 学 会 合 同 年 会  
2014.11.20-22 名古屋国際会議場（愛知  
県名古屋市）

梅原英裕，沼田周助，田嶋敦，井本逸  
勢，住谷さつき，大森哲郎 ゲノムワイド  
関連解析による強迫性障害の薬物反応性  
予測遺伝子多型の検討 第 7 回日本不安症  
学会学術大会 2015.2.14-2.15 アステ  
ールプラザ（広島県広島市）

〔図書〕(計 1 件)

住谷さつき，大森哲郎 統合失調症や気  
分障害の MR の最新知見バイオマーカー( )  
精神疾患のバイオマーカー 304 頁  
pp69-83, 2015 星和書店

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

住谷 さつき (SUMITANI, Satsuki)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号：9 0 3 4 6 5 9 4

### (2) 研究分担者

沼田 周助 (NUMATA, Shusuke)  
徳島大学・病院・講師  
研究者番号：1 0 4 0 3 7 2 6

原田 雅史 (HARADA, Masafumi)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号：2 0 2 2 8 6 5 4