

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害の感受性遺伝子探索と症状の季節性変動に関する研究

分担研究者 佐々木 司 東京大学保健センター助教授

研究協力者 谷井久志 三重大学医学部

音羽健司、大溪俊幸、栃木 衛 東京大学医学部

梅景 正 東京大学保健センター

野村 忍、菅谷 渚 早稲田大学人間科学部

穂吉條太郎 大分大学医学部

清水栄司 千葉大学医学部

貝谷久宣、吉田栄治、安田 新、井上 顕 医療法人和楽会

岡崎祐士 東京都立松沢病院

研究要旨

治療方法の改善ならびに予防方法の確立に役立てることを最終目的に、パニック障害の遺伝子ならびに環境要因について検討をいった。環境要因については主に季節による気候と生活変化に注目し、夏季（8月がピーク）と12月が症状悪化の危険性が高いことが示された。疾患感受性遺伝子探索については、700例以上のパニック障害患者をリクルート（協力機関と合わせて1000検体以上）、世界最大の研究サンプル収集を達成した。このうち1次サンプル200例と同数の健常対照で、500K SNPsチップによる全ゲノム関連解析を実施。現段階では、約80の候補遺伝子を見出した。今後これらの遺伝子について、残りのサンプルで確認作業を進め、さらに機能解析を行ってパニック障害感受性遺伝子の同定を行う。1番染色体上の遺伝子の一部は2次サンプルでの検討も実施した。

A. 研究目的

パニック障害（PD）の発病には、複数の遺伝子からなる遺伝的要因と環境的要因がとも大きく作用していることが家族研究等から明らかにされている。本研究は、実際にどのような遺伝子がPD感受性遺伝子として働いているか、またどのような環境要因がPDの発症や悪化に影響しているかを明らかにし、今後の治療改善に役立てることを目的に行った。環境要因については、主に季節による気候変動と生活変化がどのよ

うな影響を及ぼすかについて検討した。

B. 研究方法

疾患感受性遺伝子の探索研究は、その最重要基礎である対象のリクルートと検体収集から開始した。リクルートは、我が国のPD治療の先駆的役割を果たしている関東および中部地方の医療施設2箇所を中心に行った。対象者には文書と口頭で研究の趣旨と内容を説明し、文書による同意を得た後、DNA

抽出用の採血と、病歴の確認、MINI を用いた診断と合併症の確認、NEO-PI-R、Anxiety Sensitivity Index などの心理検査を行った。十分な検出力を有するサンプルを用いた本格的な genome-wide search を行うため、検体数は1,000例を目標とした。

解析は、これらのうち1次サンプルとして200例（および同数の対照）を500k SNPs チップを用いて全ゲノム関連解析を行い候補遺伝子を選定、それらについて残りの検体で確認を行って絞り込みを行い、さらに機能解析などを合わせて PD 感受性遺伝子の同定を行うこととした。なおこれらの対象リクルートおよび解析は費用の一部は、特定領域研究「応用ゲノム（代表；辻省次東大教授）」のうち「精神疾患の遺伝子探索」（研究代表者：岡崎祐士三重大学教授）の支援を受けて行った。

環境的要因については、気候の季節性変動に注目し、中部地方の医療施設の通院患者約150名について日常臨床データ（Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) などの質問紙による臨床評価を含む）について、同意を得て解析を行った。

（倫理面への配慮）

感受性遺伝子解析研究については、三省合同指針に基づき、書面と口頭で研究の趣旨と内容を説明し、書面による同意を得て対象をリクルート、得られた情報・検体のIDは符号化して匿名性を厳重に保った。この研究は東京大学医学部、三重大学医学部ならびにNPO 法人 不安・抑うつ臨床研究会の倫理委

員会の承認を得て行っている。

また季節性要因の解析は、日常臨床データをもとに行ったものだが、統計解析の際には対象者の同意を得て行った（同意を得られなかった対象のデータは解析から除外した）。

C. 研究結果

季節性要因については、PD患者は気候の季節性変化に対する感受性が高く、患者全体の25%がSPAQで評価した場合の季節性感情障害の基準を満たしていた。また、パニック発作の初発には季節性の変動は見られなかったが、パニック発作の増加に関しては夏季（8月がピーク）と12月に優位な増加が認められた。夏季（8月）、12月のどちらで増加するかは、患者によって異なる傾向にあった。

D. 考察

我々はこの3年間で、世界最大のパニック障害(PD)DNAサンプルの収集を達成した。これまで海外でのPD研究は、いずれもその規模が200例前後であり、我々の日本人PDサンプル（1000検体以上が利用可能）は、これまでの研究規模をはるかにしのぐものである。ちなみに今後さらにリクルートを続け、H19年中には我々のグループだけで検体数1000例（協力機関から提供されるサンプルと合わせれば、1300例以上）のサンプルが最終的に利用可能となり、2次スクリーニングも十分なサンプルサイズを用いて行うことができる。

遺伝子解析では、PD研究では世界で初めて、500K SNPs チップによる全ゲノムスクリーニ

ングを1次サンプルで施行、現段階では約80の候補遺伝子を得た。これらの候補遺伝子群について、2次サンプルによる確認を行い、関連可能性の高い遺伝子については、遺伝子ならびに risk allele, risk haplotype の機能解析を進めて、PD 感受性遺伝子の同定につなげる予定である。

なお、これらの検討とは独立して、我々はPD等不安障害の危険要因の1つと考えられる性格特徴（特に神経症傾向が注目される）と関連する遺伝子の検討も行っている。上記の検討で得られた結果と合わせて検討することで、PD 発症メカニズムの検討と治療・予防法の確立にさらに役立てられるものと考えている。

環境要因の検討では、PD患者は季節による気候変化に対する感受性が強く、特定の季節に症状の悪化の見られる人の多いこと、またどのような季節や気候条件に弱いかは、個々の患者によって異なっていることが示された。これらは、臨床的印象としては以前から得られていたが、本研究はそれを支持する結果となった。なお症状の増悪は、夏季（8月）と12月に顕著となることが推測されたが、このうち夏季は8月のみでなく前後の月にかけて広く増悪の時期が分布していたので、おそらく気候的な要因によるものと思われる。これに対して、12月はこの月だけの急峻なピークを形成しており、気候的要因よりは、むしろこの時期に特有の生活スケジュールやリズムと関連しているのではないかと推測され他。今後、各患者が弱点とする季節を確認すること

で、効率的で有効な再発予防策をとる手がかりの得られることが期待される。

E. 結論

この3年間で、我々はパニック障害（PD）遺伝子研究用DNAサンプルの収集を達成、これを用いてPD感受性遺伝子の探索研究を順調に進めている。感受性遺伝子が同定されれば、発症・増悪メカニズムの解明につながり、新たな治療法の開発につながると期待される。また感受性遺伝子と相互作用を示す環境要因に働きかけることで、治療のみでなく発症の予防法の検討も可能となると期待される。

このほかに、PD等不安障害の危険要因の1つと考えられる性格特徴（特に神経症傾向が注目される）と関連する遺伝子の検討も行い、様々な結果を得た。疾患感受性遺伝子探索の結果と合わせて検討することで、PD発症・増悪メカニズムのさらに詳細な理解に役立てられるものと思われる。

遺伝子探索研究と並行して行った環境要因の検討では、季節的な気候変動ならびに生活様式の変動が、症状増悪に有意に影響することが示唆された。これはただちに臨床にフィードバックして役立つ貴重な所見と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kato C, Umekage T, Tochigi M, Otowa K, Hibino H, Ohtani T, Kohda K, Kato N and Sasaki T*.

- (2004) Mitochondrial DNA polymorphisms and extraversion. **Am J Med Genet** 128:76-9.
- 梅景正、佐々木司 (2004) パニック障害の遺伝子研究. **心療内科** 8: 224-9.
- Tochigi M, Marumo K, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Araki T, Otani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2004) Season of birth effect on personality in a general population. **Neurosci Lett** 365:120-3.
- Kazuno AA, Munakata K, Mori K, Yanaka M, Nanko S, Kunugi H, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Akiyama T, Washizuka S, Kato N, Kato T. (2005) Mitochondrial DNA sequence analysis of 'atypical psychosis'. **Psychiatr Clin Neurosci** 59: 497-503.
- Tochigi M, Umekage T, Kato C, Marui T, Otowa T, Hibino H, Otani T, Kohda K, Kato N, Sasaki T*. (2005) Serotonin 2A receptor gene polymorphism and personality traits: no evidence for significant association. **Psychiatr Genet** 15:67-9.
- Kato C, Kakiuchi C, Umekage T, Tochigi M, Kato N, Kato T, Sasaki T*. (2005) The *XBP1* gene polymorphism and personality. **Am J Med Genet** 136B;103-105.
- Kaiya H, Umekage T, Harada S, Okazaki Y, Sasaki T*. (2005) Factors associated with the development of panic attack and panic disorder: a survey in the Japanese population. **Psychiatr Clin Neurosci** 59: 177-82.
- 佐々木司、貝谷久宣 (2005) パニック障害には薬物療法が有効である. **治療** 87: 1335-8.
- Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Ohtani T, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association of 5-HT2C, 5-HT6, and tryptophan hydroxylase-1 gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. **Neurosci Lett** 403:100-2.
- Hibino H, Tochigi M, Otowa T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association of DR2, DR3 and tyrosine hydroxylase gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. **Behav Brain Funct** 2:32 [Epub].
- Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, Kasai K, Kato N, Sasaki T* (2006) No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits. **Schizophr Res** 87:45-7.
- Nishiyama J, Tochigi M, Itoh S, Otowa T, Kato C, Umekage T, Kohda K, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association between the CNTF null mutation and schizophrenia or personality. **Psychiatr Genet** 16:217-9.

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association between the Clara cell secretory protein (CC16) gene polymorphism and personality traits. **Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry** 30:1122-4.

Utsumi T, Sasaki T, Shimada I, Mabuchi M, Motonaga T, Ohtani T, Tochigi M, Kato N, Nanko S (2006) Clinical features of soft bipolarity in major depressive inpatients. **Psychiatr Clin Neurosci** 60:611-5.

Tochigi M, Kato C, Otowa T, Hibino H, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2006) Association between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) gene polymorphism and personality traits. **Psychiatr Clin Neurosci** 60:524-6.

Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Otani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T*. (2006) Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and neuroticism in the Japanese population. **Neurosci Lett** 398; 333-6.

Ohtani T, Kaiya H, Utsumi T, Inoue K, Kato N, Sasaki T* (2006) Sensitivity to seasonal changes in panic disorder patients. **Psychiatr Clin Neurosci** 60:379-83.

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, Utsumi T, Kato N, Sasaki T* (2006) Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase (TH), MAO-A and COMT genes. **Neurosci Res** 54:180-5.

佐々木司 (2006) パニック障害：疫学. 最新医学・別冊（新しい診断と治療のABC）40：17-23.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし。