

の関連であり、後者は代謝低下とパニック発作減少の関連であった。ここでは、恐怖ネットワークの中核と考えられ、治療前で明らかな代謝亢進が認められた扁桃体や海馬と症状指標との間の関連が認められなかったことが特徴的である。

一方で、治療前後で糖代謝亢進が認められた部位（左 BA9、右 BA10）のうち、上記で予期不安・広場恐怖症状改善と有意な順位相関を示した左 BA9 で、治療前後における興味深い脳内相関部位の変化が認められた。治療前に有意な正相関を示した腹側前帯状回及び線条体頭部は、BA9 と拮抗するような（不安を高める）働きを示す可能性があるが、治療後に有意な正相関を示した尾側中脳と吻側橋には、背側縫線核及び内側縫線核が含まれており、BA9 と協同して扁桃体及び中脳水道周辺灰白質（PAG）を抑制する可能性がある。

BA9 が PAG 周辺と線維連絡を持ち抑制的に作用している[7]ことを考えると、認知行動療法によって特に左の背内側前頭前野の活動が高まり、それが予期不安や広場恐怖の改善に関連するとともに、縫線核と協調しながら、中脳の過剰な活動を抑制することを介してパニック発作の減少にも関わっている可能性が示唆される。

研究 2 は、現在、二重盲検による塩酸パロキセチンの効果を検討している途中での解析であったため、実薬かプラセボの投与かを区別せず 5 名をまとめた検討とし、しかも人数が少ないため治療前後の直接比較ではなく、治療前、治療後のそれぞれを健

常コントロールの同一データと比較して検討するという予備的な解析を行った。したがって、その結果は非常に予備的なものと考えられる必要がある。しかし、それでも治療前後に認められた右扁桃体の代謝亢進が治療後には認められなくなっており、薬物の作用メカニズムの仮説どおり[2]、塩酸パロキセチンが扁桃体の活動を直接抑制している可能性があるのではないかと推測された。

E. 結論

パニック障害の認知行動療法の効果には、左背内側前頭前野が縫線核と協調しながら関与している可能性が示された一方で、薬物療法の効果には右扁桃体の代謝低下が関与する予備的可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当するものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T: Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *NeuroReport* 16(9):927-931, 2005

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T: Changes in Cerebral Glucose Utilization in Patients With Panic Disorder Treated With

Cognitive-Behavioral Therapy. *Neuroimage* 33(1):218-26, 2006

2. 学会発表

Nishikawa M, Sakai Y, Kumano H, Sakamoto N, Otani M, Kuboki T: Brain Glucose Metabolism in Panic Disorder- A Pet Study. 18th World Congress on Psychosomatic Medicine (Kobe), August, 2005

Sakai Y, Nishikawa M, Kumano H, Sakamoto N, Ohtani M, Kuboki T: Changes in Brain Glucose Metabolism after Cognitive-Behavioral Therapy in Patients with Panic Disorder. American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting (Denver), March, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当するものなし。

I. 参考文献

1. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1264-1276.
2. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157:493-505.
3. Uys JD, Stein DJ, Daniels WM, Harvey BH. Animal models of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5:274-281.
4. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A,

Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *NeuroReport* 16(9):927-931, 2005

5. 松田博史, 久保木富房, 貝谷久宣, 熊野宏昭, 境洋二郎, 西川將巳, 安田朝子, 佐藤 徳, 坂野雄二, 今林悦子, 大西 隆. パニック障害の脳内グルコース代謝: ポジトロンCT (PET) による恐怖ネットワークとの関連の研究. 平成15年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業, パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定, 総括・分担報告書. 2005; pp15-29.
6. Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan.
7. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):206-19.

Table 1. Characteristics of 14 panic disorder patients receiving CBT

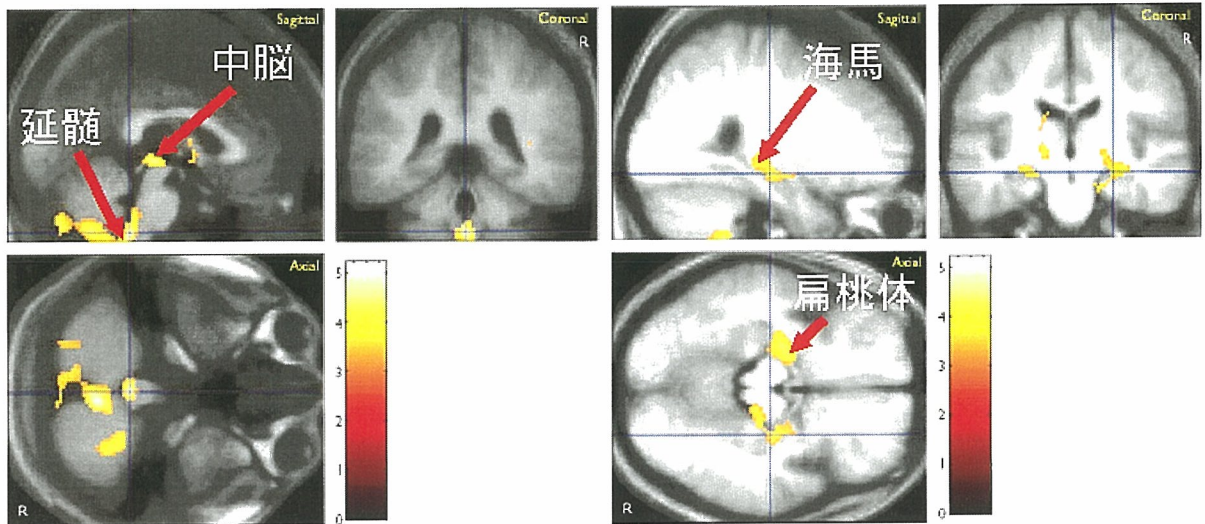
Subject ^a	Age (years)	Sex	Handed	Panic disorder		PDSS Total Score		
				Duration of PD (years)	PA/4W before CBT ^b	Pre CBT	Post CBT	Change (%)
1	21	M	R	0.21	2	11	2	-82
2	26	M	R	0.21	8	16	5	-69
3	25	F	R	6.5	20	16	7	-56
4	44	F	R	10.5	2	18	8	-56
5	27	F	R	2.8	4	16	8	-50
6	25	F	R	1.0	2	13	4	-69
7	28	F	R	2.6	0	13	5	-62
8	37	F	R	0.59	42	18	5	-72
9	30	F	R	1.6	14	18	8	-56
10	28	F	R	4.0	7	16	8	-50
11	32	F	R	12.7	10	20	1	-95
12	34	M	R	12.0	4	15	19	27
13	28	F	R	9.0	60	19	drop out	
14	30	F	L	1.7	15	14	3	-79

CBT: cognitive-behavioral therapy
M: male, F: female, R: right, L: left
PD: panic disorder, PA: panic attack
PDSS: panic disorder severity scale

^a Subjects 1-12 were analyzed between panic disorder subjects and normal controls, while 1-11 were analyzed within subjects before and after treatment, because subject 12 became worse after CBT, 13 took drugs 6 days before PET procedure and dropped out of the study, and 14 was left-handed.

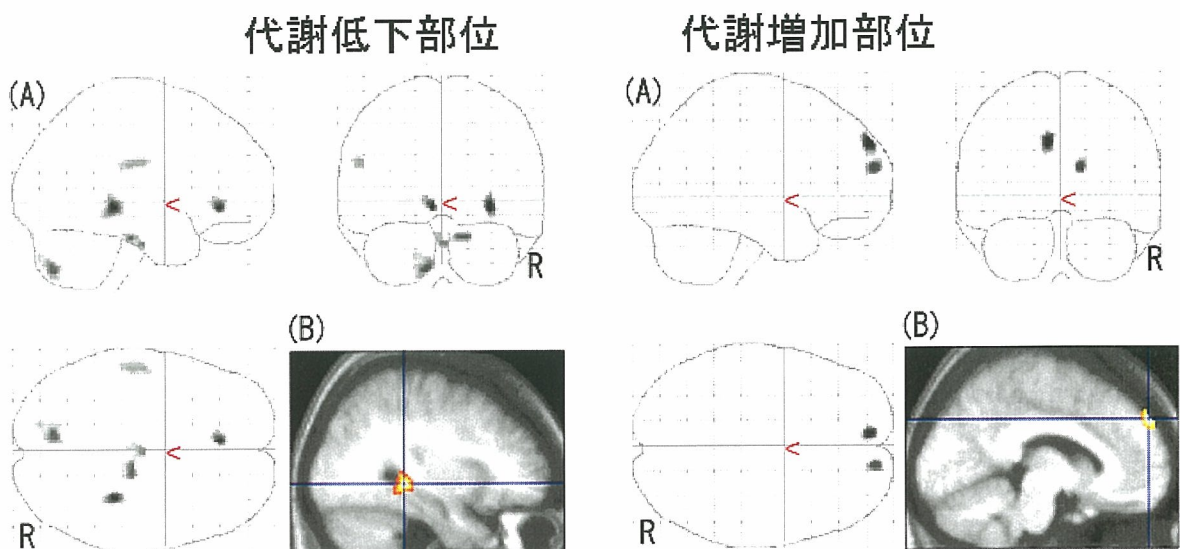
^b Number of panic attack 4 weeks before preCBT-PET procedure.

Fig.1. 治療前の患者群での糖代謝亢進領域（未服薬・安静時の患者 12名、健常者 22名; $p < 0.001$, $K > 400$ voxels)



扁桃体が状況依存性パニック発作と、PAGが自発性パニック発作と関連があるとするCoplan & Gormanらのモデルと一致する所見

Fig.2. 認知行動療法による糖代謝の変化（ $n=11$; $p < 0.005$, $K > 50$ voxels)

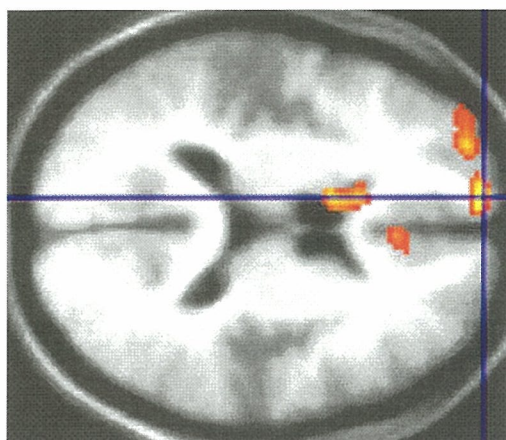


中脳(PAG周辺)の糖代謝の変化率と、過去4週間のパニック発作頻度の変化率に正の相関あり ($\tau = 0.500$, $p = 0.034$)

左内背側前頭前野の糖代謝の変化率と、PDSSの第2下位尺度(予期不安・広場恐怖)の変化率に負の相関あり ($\tau = -0.473$, $p = 0.033$)

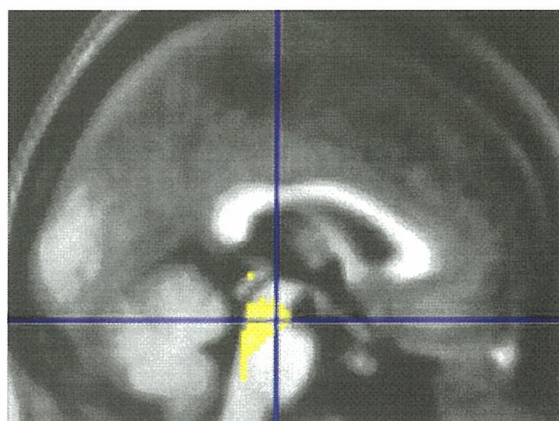
Fig.3. 左 BA9 との正相関部位の、治療前後での変化（voxel level, $p < 0.005$, uncorrected; cluster level, $k > 250$, $p < 0.05$, corrected）

治療前



左尾状核頭部
両側前帯状皮質 (BA24)
左外側前頭前野 (BA10)

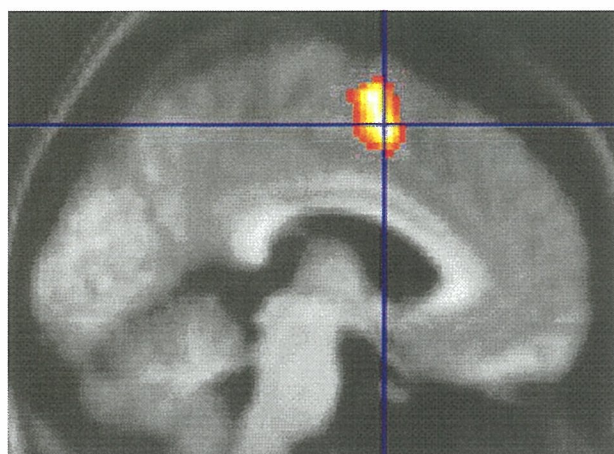
治療後



尾側中脳と吻側橋の正中部

Fig.4. 右 BA10 との正相関部位の、治療前後での変化（voxel level, $p < 0.005$, uncorrected; cluster level, $k > 250$, $p < 0.05$, corrected）

治療前



左背側前帯状回 (BA32,24)
左内側前頭皮質 (BA6)

治療後

有意な相関領域なし

Fig.5. 糖代謝亢進領域の薬物療法による変化（患者5名、健常者16名；
voxel level, $p < 0.001$, uncorrected; cluster level, $k > 100$ ）

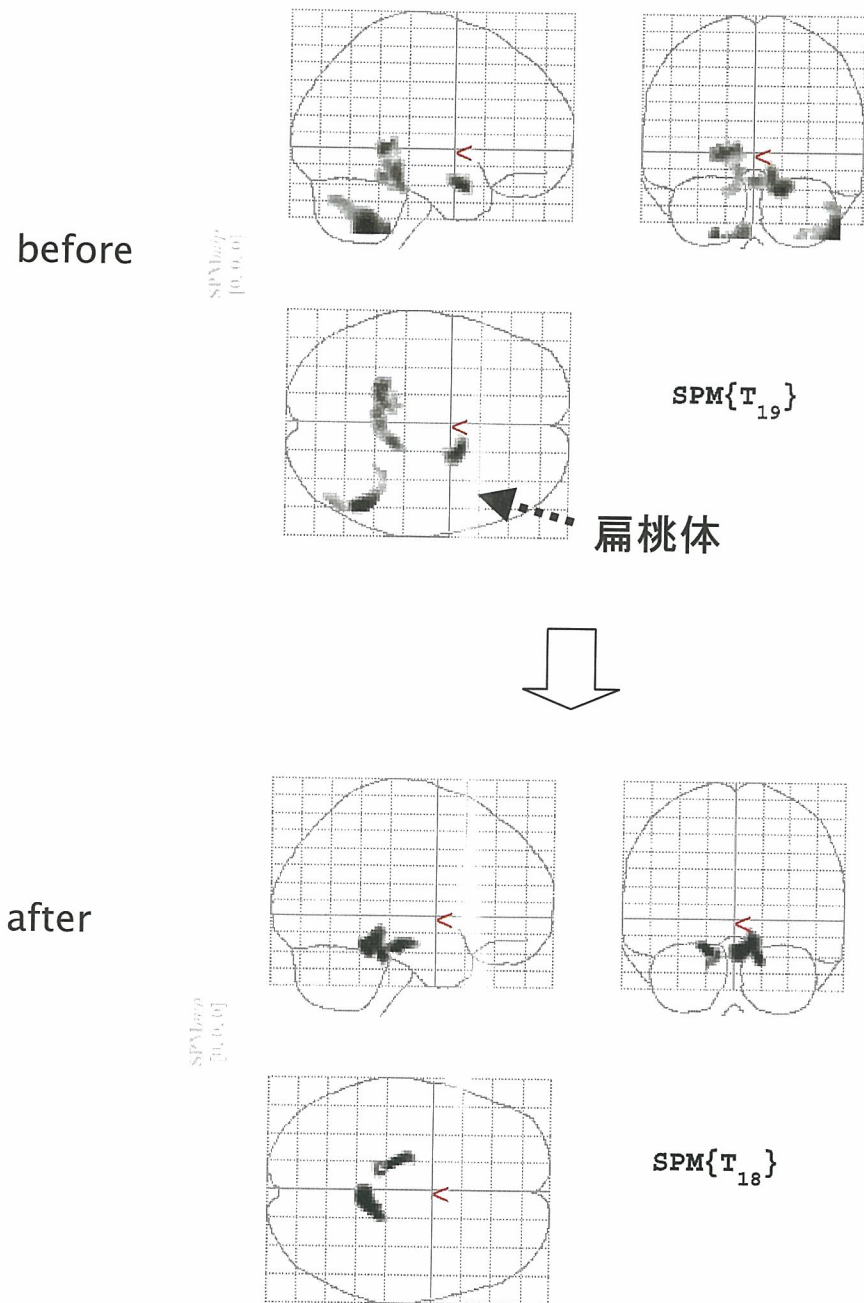
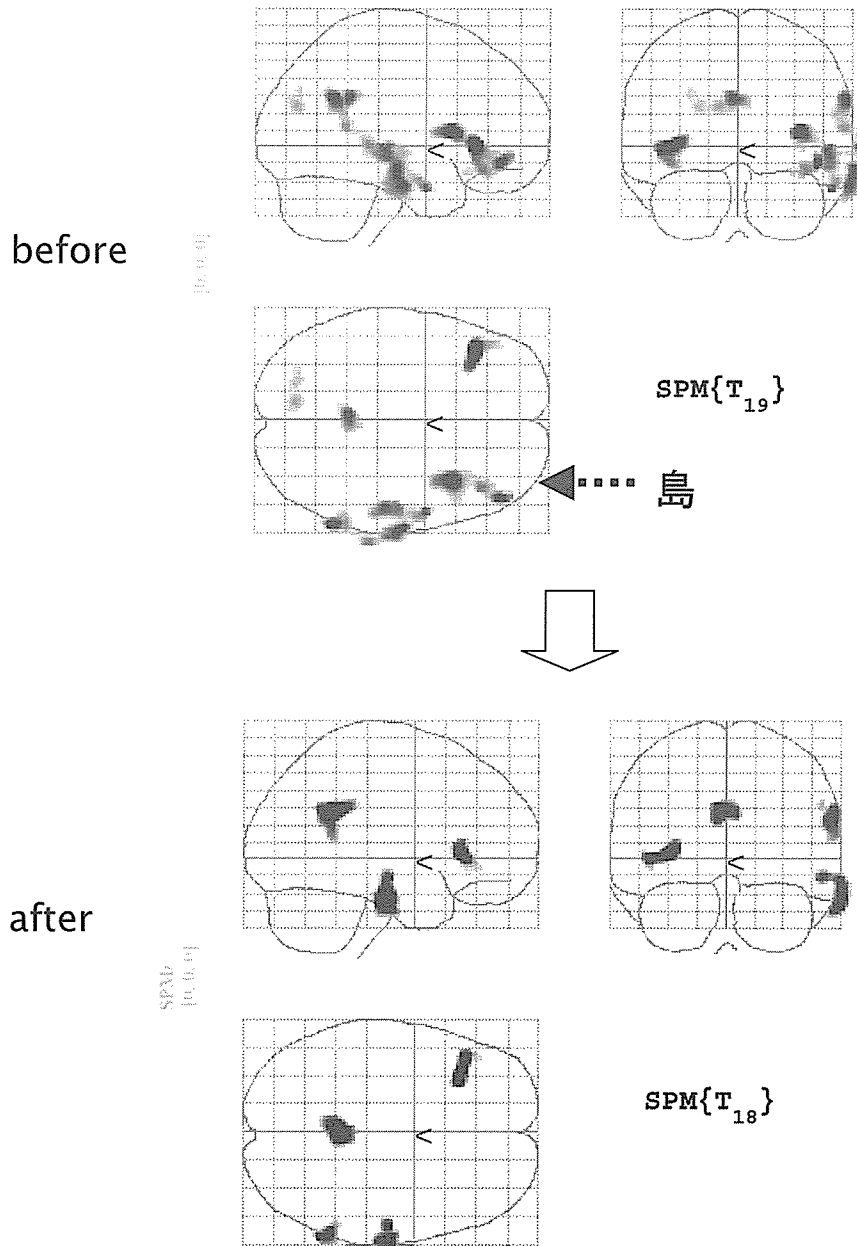


Fig.6. 糖代謝低下領域の薬物療法による変化（患者 5 名、健常者 16 名；
voxel level, $p < 0.001$, uncorrected; cluster level, $k > 100$)



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

パニック障害の疫学・脳画像・ゲノム研究

分担研究者 岡崎祐士 東京都立松沢病院長
研究協力者 西村幸香 三重大学大学院医学系研究科
谷井久志 三重大学大学院医学系研究科講師
井上 顕 三重大学大学院医学系研究科
田原洋輔 三重大学大学院医学系研究科
梶木直美 三重大学大学院医学系研究科
西田淳志 三重大学大学院医学系研究科
貝谷久宣 医療法人和楽会理事長

研究要旨

パニック障害は遺伝因と環境因が関与している。パニック障害の治療法を最適化するには、疫学研究知見と病態知見（脳画像知見）及び病因知見（遺伝的知見）の統合が必要である。パニック障害専門診療施設受診中の患者のインフォームドコンセントに基づく協力を得て行った。この研究計画については三重大学医学部倫理委員会で承認されたものである。

疫学研究は、平成16年9月1日現在、初診後3年以上経過したDSM-IVパニック障害患者の内、転帰調査に同意した220人（32.8%）を対象とした。3-5年後の重症度およびQOLの低さは初診時の所見でかなり予測された。従って、初診時以前からの取り組みの必要性が示唆された。パニック障害患者の初診時の喫煙と発作症状の関連を検討したところ、窒息感（OR=2）、死への恐怖（ $1.5 < \text{OR} < 2$ ）、息切れ感、発汗（ともにOR=1.5）などと関連が高く、病態の理解と治療に示唆的な結果であった。

近赤外光スペクトロスコピー（NIRS）と磁気共鳴画像検査（MRI）を用いて、パニック障害患者の脳画像を検討した。前頭葉を賦活する語流暢性検査時のNIRS所見を109人の患者と73人の健常対照者について求めた。また、2組の一卵性双生児パニック障害不一致例の罹患および非罹患双生児の比較を行った。パニック障害は前頭葉機能（左>右）と側頭葉内側部（左<右）の病理が示唆された。パニック障害家族歴およびうつ病合併があると、NIRSによる前頭葉（内側部）賦活障害はより強くなった。

パニック障害の成因を検討するために、血液または爪によるDNAをサンプリングを行い、現在までに約800人の協力を得た。候補遺伝子による相関研究の結果、COMT遺伝子多型はパニック障害との関連が示唆された。

A. 研究目的

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインを策定するためには、パニック障害の病態を明らかにする必要がある。本分担研究は、脳画像所見を軸として、ミクロな遺伝要因の関与を主に双生児法で、またマクロな疫学的所見と統合して、パニック障害の病態を明らかにしようとするものである。

B. 研究方法

1. 疫学研究

パニック障害専門クリニック（名古屋メンタルクリニック）を受診し、2004年9月1日で3年以上経過したDSM-IVパニック障害患者1069人を転帰調査の対象とした。初診時には病歴基本情報の他に、「パニック障害質問票」、うつ病質問紙「SDS 日本語版」が実施されている。追跡調査時にはそれに加えて、SDS 日本語版、「日常生活に関する質問紙」（服薬、喫煙、飲酒、家族歴）、パニック障害重症度（「Panic and agoraphobia scale」日本語版）、QOL（「Sheehan Disability Scale」日本語版）を調査した。

2. 脳画像研究

（1）NIRS

脳画像研究は、NIRS と磁気共鳴画像（MRI）を用いるが、いずれも非侵襲的であることが広く知られている検査である。NIRS は絶対値が得られる変化量を検出する装置であるので、課題負荷が必要である。

本研究では、福田正人らに習って、語流暢課題（指定した母音を頭にもつ単語の口頭報告）を採用した。用いた NIRS 装置は 52 チャンネルの Hitachi ETG-4000 である。頭部の前半分をカバーするように測定 probe を配置した（図参照）。



MRI は安静時脳画像を 1.5 テスラ GE 社製 SIGNA で、 $1.5 \times 1\text{mm}$ の画素サイズで、冠状断増を no-gap で撮像した。双生児間の MRI 脳画像の差異は SPM（statistical parametric mapping）法で検出した。

（2）MRI

MRI は安静時脳画像を 1.5 テスラ GE 社製 SIGNA で、画素サイズ $1.5 \times 1\text{mm}$ で、冠状断を no-gap で撮像した。双生児間の MRI 脳画像の差異は SPM（statistical parametric mapping）法で検出した。

3. ゲノム研究

パニック障害患者および対照者の末梢血と爪を収集し、DNA 抽出した。また被検者の臨床評価や心理学的評価を行った。そして、爪 DNA の有用性の検討、COMT 遺伝子のパニック障害における相関研究を実施した。また、双生児については、未知遺伝子を含む遺伝子発現の罹患-非罹患双生児間差異を EB ウイルスにより株化したリン

パ芽球より取り出した tRNA をビーズマイクローレイ(TAKARA)法に適用し、差異のある遺伝子群を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、三重大学医学部研究倫理委員会により承認を受けており、被験者には文書による説明を行い、文書による同意を得て、人権に十分な配慮をもって実施した。

C. 研究結果

1.疫学研究

転院などにより追跡不能であることが分かっていた約 400 名を除いて来院時や郵送にて問い合わせたところ、最終的に、220 人（問い合わせた人数の 32.8%）が調査への協力を表明した。

（1）重症度転帰の予測因子

その結果、パニック障害患者の 3-5 年後の疾患重症度転帰は、女性、精神疾患家族歴有り、及び初診時の抑うつ状態、パニック障害症状数、予期不安、状況回避、生活障害度がそれぞれ重症なほど転帰も重症であった。また、発病から初診までの期間が長いほど転帰は重症の傾向があった。

QOL の低さを予測する初診時所見は、初診時の年齢が若い、初発 PA 時の年齢が若い、初発 PA の発作症状数が多い、初診時の SDS 得点が高い、初診時の回避の程度が高い、転帰調査までの受診回数が多い、の 6 項目であった。

パニック障害重症度および QOL の悪さの転帰は、初診時にかなり予測可能であることが分かった。これは、治療の見通しは

初診時にすでにかなり可能であること、パニック障害予防策を考えるには、初診時より以前にパニック障害前駆群を見だし、予防的働きかけを実施する必要があることを示している。

（2）喫煙の影響

喫煙者は初診時のうつ病評価点数が高く、喫煙群は非喫煙群よりも有意に、窒息感（OR=2）、死への恐怖（ $1.5 < OR < 2$ ）、息切れ感、発汗（ともに OR=1.5）高かった。喫煙は原因か結果か簡単にはいえないが、興味深い知見であった。症状を修飾している可能性、喫煙傾向とパニック障害になりやすさが、同じ体質的基盤を持っている可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

（3）パニックおよび空間恐怖評価質問紙 Panic & Agoraphobia Scale の標準化

自己記入式の重症度評価尺度（貝谷ほか訳）の標準化を目的に、なごやメンタルクリニックを受診し、同意の得られた 250 名のパニック障害患者を対象として行った。Pearson の相関係数は $r=0.659(p<0.001)$ 、原版と同じく、下位分類として想定された 5 つの因子（パニック発作、予期不安、恐怖性回避、人間関係及び職業上の障害、身体疾患へのとらわれ）が抽出された（5 因子による累積説明率：76.9%）。妥当性を折半法でけんとうした。全体については十分な値（chronbach の $\alpha=0.87$ ）が得られたが、「身体疾患へのとらわれ」については内的整合性が低く（ $\alpha=0.47$ ）、評価の際には注意が必要であることが分った（投稿中）。

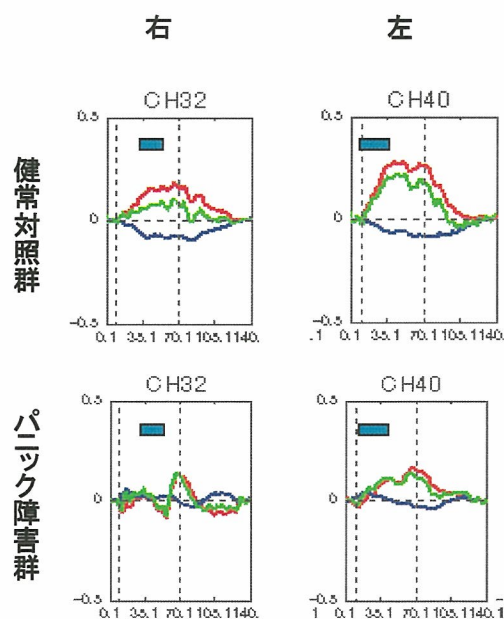
2. 脳画像研究

(1) NIRS

全体として、3年度までに MINI（面接基準）による診断で、パニック障害患者 109 人、対照者 100 人を記録した。世界最大のパニック障害の NIRS データである。また 2 組の一卵性双生児パニック障害不一致例の NIRS および MRI の検査も実施したが、世界で初めてである。

① 語流暢課題試行時の前頭葉 OxyHb 濃度
パニック障害患者は、語流暢課題の成績は対照者と有意な差がないにもかかわらず、患者の前頭葉血中 OxyHb 濃度は対照者よりも有意に低かった。② 最近 1 ヶ月間のパニック発作の有無の影響

最近 1 ヶ月にパニック発作があった患者群は、なかった患者群に比較して、主に外側前頭前野で前頭葉 OxyHb 濃度 有意に低かった。

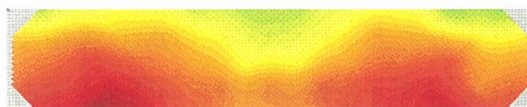


② うつ病合併の影響

パニック障害患者におけるうつ病合併の影響を調べたところ、パニック患者はいずれも [oxy-Hb] は有意に低かったが、うつ病合併しているパニック患者は合併していない患者よりも更に低下していることから、うつ病合併パニック障害患者は、病態的により重症であることが伺える（下図）。

図

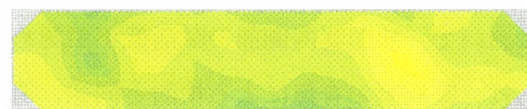
流暢課題開始 55 秒後の [oxy-Hb] 変化量のトポグラフィ画像健常対照群(女性 31 名)



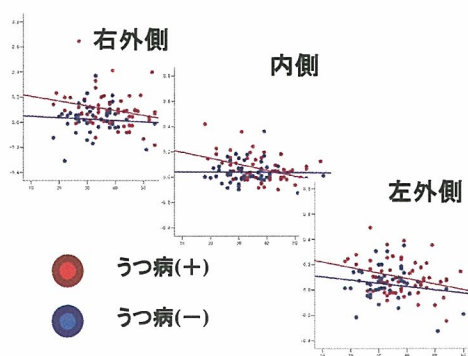
パニック障害・うつ(-)(女性18名)



パニック障害・うつ(+)(女性30名)



うつ病非合併群は、下図のように加齢と共に賦活が低下しているのに対し、うつ病合併群は特に内側で加齢による影響が小さい（これは、うつ病合併の trait marker であろうか？）



③パニック障害家族歴の影響

パニック障害患者において、パニック障害の家族歴を有する群は、家族歴（－）群と比較して、特に内側部において有意に賦活が小さく、パニック障害患者の前頭葉機能に遺伝要因の影響が示唆された。これは Okazaki らが第 14 回国際精神科遺伝学会（2006 年 10-11 月）において発表した。

④遺伝子多型の影響

パニック障害の原因を遺伝的な観点から検討するために、神経伝達で重要な役割を果たすと考えられている COMT 多型や MAOA 多型と前頭葉機能との関連を検討した。その結果、パニック障害患者群の中で、COMT 多型の L/L 遺伝子型で前頭葉右外側部活性上昇を認めた。また、MAOA 多型の低活性型（3 repeats）をもつ男性の群において、前頭葉内側部の賦活低下が認められ、家族歴の有無による検討と同様、遺伝的影響が示唆された。

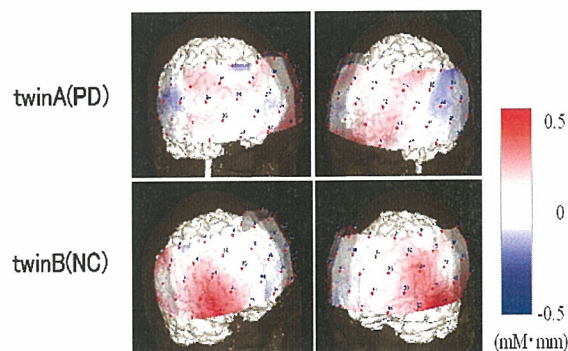
⑤転帰調査で指摘された、パニック障害患者における喫煙の影響について、前頭葉機能への影響を調べたところ、喫煙の有無による差は有意ではなかった

（2）一卵性双生児パニック障害不一致例の脳画像

分担研究者が長崎で発見した一卵性双生児パニック障害不一致双生児（男）の MRI 所見は ROI 法で体・容積を計測すると、左前頭葉、右海馬が小さかった。名古屋メンタルクリニックで発見した同じく一卵性双生児パニック障害不一致双生児（男）の

MRI を VBM 法で比較したが、異なる方法にも関わらずやはり左前頭葉や右辺縁系の変化が認められた。また、NIRS による前頭葉機能の計測においても、健常の弟と比較してパニック障害の兄の方が賦活は小さく、パニック障害の病態と前頭葉の関連が示唆された。下図のようにパニック障害に罹患した双生児（PD）の方が前頭葉血中 OxyHb 濃度が明らかに低い。

NIRSによる検討



3. ゲノム研究

（1）末梢血サンプリングの現状

なごやメンタルクリニック及び三重大精神科を受診したパニック障害患者約 450 名（2006 年末）、2006 年度末には 500 名を達成する見込みである。健常対照者は 130 名に留まっている。なお、佐々木らは、赤坂クリニックで 300 名をサンプリングしており、新たに集積した試料だけで 800 人に上る。

（2）COMT 多型の相関研究

COMT 遺伝子多型のハプロタイプ(HH、

HL、LL)によるパニック障害患者と対照者間に有意な差はなかったが、COMTハプロタイプによって、NIRSの脳血流パターンについて、一部のチャンネルで異なる分布を示した。今後の検討が必要である。

(3) 500KSNPsチップによるゲノムワイドスキャン

他の研究費によるものであるが、200vs100のスキャンの結果、候補遺伝子が80以上認められた。今後の解析が必要である。

(4) パニック障害不一致一卵性双生児の遺伝子発現プロフィール

一部を本研究費で行ったが、2組に共通する発現変化（増加または減少）する遺伝子が、合計数十個認められた。解析は今後の課題である。

D. 考察

3年間の研究を通じて、目標は十分に達成したといえる。疫学研究、脳画像研究、ゲノム研究ともに、パニック障害における世界最大の対象規模となった。また、NIRS所見、双生児所見、500KSNPsチップゲノムワイドスキャンなど世界で初めての知見となったものもある。その意味だけでも貴重であった。

これらの知見全体を通じて、パニック障害に前頭葉と辺縁系の病理の存在（統合失調症に類似の場所であるが、辺縁系の左右が逆転している）が確からしく思われた。病理はNIRSによれば、課題遂行時に血流を増やせない、動員できない

機能障害と思われる。ただし、なお、薬物の影響等の検討が必要である。疫学所見、ゲノム研究の所見との統合は今後の課題となったが、疫学研究によって、病態早期の所見によって3-5年後が予測されることから、治療的にはかかる病態のもっと早期からの介入の方法を探る必要があることが示唆された。喫煙が原因に関わるか、症状修飾科の検討が必要である。

E. 結論

3年間の研究は所期の目的をほぼ達成した。引き続きの検討が必要な課題が見出された。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

岡崎祐士・池村寛之・西村幸香・谷井久志・今村 明・秋月誠一・藤丸浩輔・梅景 正・佐々木司、パニック障害の脳画像とゲノム研究. パニック障害セミナー2004（貝谷久宣・不安・抑うつ臨床研究会編）、日本評論社、東京、2004、169-179

岡崎祐士・池村寛之・西村幸香・谷井久志・今村 明・秋月誠一・藤丸浩輔・梅景 正・佐々木司、パニック障害の脳画像及び遺伝子研究、ストレス科学18巻(4号)、2004、203-210

西田淳志・井上顕・西村幸香・梶木直美・岡崎祐士、退院準備度評価尺度 [DRI: Discharge Readiness Inventory]、臨床精神医学 2004 年増刊号別刷、精神科臨床評価・検査法マニュアル、アークメディア、東京、2004、637-647

Nishimura Y, Okazaki Y, Tanii H, Inoue K, Kajiki N, Tawara J, Nishida A, Kaiya H. Frontal hypoactivation during a word fluency task in patients with panic disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. Int Congr Ser., 1287: 293-7, 2006

谷井久志・田原淳輔・井上顕・西村幸香・岡崎祐士、家族・遺伝研究、第 3 章 病因・病態仮説。最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 40/精神 3 パニック障害（竹内龍雄編）、最新医学社、東京、2006、59-72

Inoue K, Tanii H, Fukunaga T, Abe S, Nishimura Y, Kajiki N, Yokoyama C, Nishida A, Tawara J, Kaiya H, Nata M, Okazaki Y. Panic disorder and suicide in Mie Prefecture, Japan Psychirtr Clin Neurosci., 60, 640-641., 2006

谷井久志、岡崎祐士、パニック障害の遺伝子探索、脳と精神の医学、17(2):115-126、2006

谷井久志、岡崎祐士：パニック障害の遺伝子探索。脳と精神の医学 ?? : ???-???, 2006

Inoue K, Tanii H, Nishimura Y, Masaki M, Yokoyama C, Kajiki N, Nishida A, Fukunaga T, Nata M, Abe S, Okazaki Y, Kaiya H Suicide in panic disorder -Review-: Int Med Journal: in press

2. 学会発表

西田淳志・井上顕・西村幸香・城山隆・岡崎祐士・河合正弘・原田雅典、退院条件の検討 退院準備度の評価とその予測妥当性、第 23 回日本社会精神医学会、岩手、2003 年 3 月

岡崎祐士・池村寛之・西村幸香・谷井久志・今村 明・秋月誠一・藤丸浩輔・梅景 正・佐々木司、パニック障害の脳画像とゲノム研究、第 4 回パニック障害研究会、東京、2003 年 9 月

池村寛之・三好修・西村幸香・岡崎祐士、MAOA 遺伝子多型と気質との関連研究、日本人類遺伝学会第 48 回大会、長崎、2003 年 10 月

岡崎祐士・池村寛之・西村幸香・谷井久志・今村 明・秋月誠一・藤丸浩輔・梅景正・佐々木司、パニック障害の生物学的研究の現状、第 19 回日本ストレス学会、東京、2003 年 11 月

西村幸香・西田淳志・岡崎祐士・今村明・伊藤圭子・南秀雄、統合失調症患者におけ

る発症前脳形態画像の収集、第 16 回日本産業衛生学会産業神経・行動学研究会、三重、2004 年 4 月

Nishida A., Okazaki Y., Nishimura Y. Twenty-five-year outcome of the children with a schizophrenic patient: Tokyo High-Risk Study, 4th International Conference on Early Psychosis, Vancouver, 09/2004

西田淳志・佐々木司・原田誠一・西村幸香・梶木直美・井上顕・岡崎祐士、統合失調症高危険児群における産科合併症とその 25 年転帰、第 101 回日本精神神経学会総会、埼玉、2005 年 5 月

井上顕・西田淳志・西村幸香・梶木直美・田原淳輔・岡崎祐士、退院準備度評価尺度 Discharge Readiness Inventory (DRI) の日本語版の信頼性および妥当性の検討、第 101 回日本精神神経学会総会、埼玉、2005 年 5 月

西村幸香・井上顕・西田淳志・梶木直美・谷井久志・黒木実・貝谷久宣・岡崎祐士、パニック障害における多チャンネル NIRS を用いた語流暢課題遂行中の前頭葉機能低下、第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会、大阪、2005 年 7 月

Yuji Okazaki, Yukika Nishimura, Naomi Kajiki, Ken Inoue, Atsushi Nishida, Hisashi Tanii, (Mie

University, Tsu City, Japan) Hisanobu Kaiya (Warakukai Clinical Research Center of Panic Disorder & Nagoya Mental Clinic, Nagoya, Japan) : APPLICABILITY OF NIRS TO NEUROPSYCHOLOGICAL ACTIVATION STUDY IN PSYCHIATRIC DISORDERS: FRONTAL HYPO- AND DELAYED-REACTIVATION IN PANIC DISORDER Fourth International Conference on Research Methods and Occupational Environment, Sep 25-28, Kyongyu, Korea

梶木直美、西村幸香、井上顕、谷井久志、西田敦志、横山知加、田原淳輔、貝谷久宣、岡崎祐士：喫煙と初発パニック発作症状との関連の検討、日本社会精神学会 2006・2・23-24、東京

梶木直美・井上顕・西村幸香・谷井久志・西田淳志・横山知加・貝谷久宣・岡崎祐士・パニック障害患者における喫煙と転帰の関連の検討、第 102 回日本精神神経学会総会、福岡、2006 年 5 月

西村幸香・谷井久志・梶木直美・井上顕・西田淳志・柿本拓也・貝谷久宣・岡崎祐士、パニック障害患者における認知課題施行時の前頭葉機能と重症度との関連：多チャンネル NIRS による検討、第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会合同年会、名古屋、2006 年 9 月

柿本拓也・西村幸香・谷井久志・梶木直美・
西田淳志・井上顕・貝谷久宣・佐藤徳・西
川將巳・熊野宏昭・岡崎祐士、多チャンネル
近赤外線スペクトロスコピーを用いたス
トループ課題遂行中の脳血液量変化の検討、
第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回
日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化
学会合同年会、名古屋、2006 年 9 月

谷井久志・佐々木司・岡崎祐士、パニック
障害の遺伝子探索、BP シンポジウム③不安
障害の生物学：最前線、第 28 回日本生物学
的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学
会・第 49 回日本神経化学会合同年会、名古
屋、2006 年 9 月 14-16 日

井久志、岡崎祐士、佐々木司：パニック障害
の遺伝子探索。第 28 回日本生物学的精神医
学会シンポジウム「不安障害の生物学的研究
の最前線」、名古屋、2006 年 9 月 14-16 日

松山麻衣・梶木直美・西村幸香・池村寛之・
井上 顕・田原淳輔・西田淳志・谷井久志・
貝谷久宣・岡崎祐士、Panic and Agoraphobia
Scale (P&A) 日本語版の信頼性と妥当性の
検討、第 26 回日本精神科診断学会、京都、
2006 年 10 月 29-30 日

Okazaki Y, Nishimura Y, Tanii H, Inoue K,
Kaiya H, Fukuda M Association of Medial
Frontal Hypoactivation with Family History in
Patients with Panic Disorder: a NIRS Study,

14th World Congress on Psychiatric Genetics,
Cagliari, Italy, Oct. 28th-Nov. 1st, /2006

Inoue K, Tanii H, Abe S, Nishimura Y, Kajiki
N, Yokoyama C, Nishida A, Fujita Y, Kaiya H,
Nata M, Okazaki Y, Fukunaga T. Suicide
among respiratory disease in Mie Prefecture,
Japan, 11th Congress of the Asian Pacific
Society of Respirology (APSR), Kyoto, Japan,
11/2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

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：岡崎祐土三重大教授）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 *XBPI* 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-HT_{2C}, 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.