

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業 【差し替え】

「精神科領域における臨床研究推進のための  
基盤作りに関する研究」

平成21年度 総括・分担 研究報告書

研究代表者 山田光彦

平成22（2010）年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」	---	2
---------------------------------	-----	---

国立精神・神経センター精神保健研究所 山田 光彦

## II. 分担研究報告書

1. 「臨床研究推進に必要な課題の抽出」	---	10
----------------------	-----	----

国立精神・神経センター精神保健研究所 山田 光彦

2. 「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を 目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」	---	17
---	-----	----

名古屋大学大学院医学系研究科 尾崎 紀夫

3. 「部分寛解うつ病患者の不眠に対する、短期睡眠行動療法 - 評価者盲検無作為割り付け対照試験」	-----	22
--	-------	----

名古屋市立大学大学院医学研究科 渡辺 範雄

4. 「国際共同治験実施基盤についての検討」	---	29
------------------------	-----	----

九州大学大学院医学研究院 川寄 弘詔

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	36
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷・その他の資料	-----	41
------------------------	-------	----

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

研究代表者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所

**研究要旨：**うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行っている。(1) わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、うつ病のグルタミン酸仮説を例に検討を行った。検討を実施した。(2) 2009年10月末までに550名の妊婦を登録した。妊娠中から産後までうつ状態が持続している者(7%)、妊娠中にうつ状態が見られたがその後症状が軽減する者(11%)、産後のみうつ状態を呈する者(10%)、全くうつ状態を呈することのない者(72%)がみられた。マタニティ・ブルーズを呈したものが産後うつ状態となるRRは4.36であった。(3) 「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法：評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデルとして実施し、無作為化比較研究上の課題を明らかにした。(4) さらに、平成21年度は国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、福岡を中心とする国際共同治験ネットワークの可能性を中心に、韓国の専門家らとともに検討した。

**研究分担者 所属施設及び職名**

尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系 研究科・教授
渡辺 範雄	名古屋市立大学大学院医 学系研究科・助教
川崎 弘詔	九州大学大学院医学研究 院精神病態医学・准教授

**A. 研究目的**

うつ病や統合失調症等の精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな

利益を社会に与えることができる。そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

(1)精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、臨床研究に携わる者、他の医学研究領域のエキスパートや生物統計家らと検討を実施した。うつ病のグルタミン酸仮説を例に、精神科領域における新規治療法開発手法の検討を行った。

(2)「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」をモデルとして実施し、実施上の課題を明らかにした。

(3)「部分寛解うつ病患者の不眠に対する短期睡眠行動療法：評価者盲検無作為割り付け対照試験」をモデルとして実施し、無作為化比較研究上の課題を明らかにした。

(4)国際共同治験にわが国が参加するための実施基盤について、特にプラセボ対照試験に注目し検討した。

## C. 研究結果と考察

(1)精神科領域における臨床研究推進す

るための問題点を整理し、実施体制確立のための提案を具体的に行うことができた。その結果、臨床研究として実現可能性が高いグルタミン酸調節薬である

riluzoleの抗うつ効果についての臨床研究計画の研究デザインを立案する上で、科学的正当性を持って計画するための参照すべき必須の基盤的データを得ることができた。

(2)2009年10月末までに550名の妊婦を登録した。妊娠中から産後までうつ状態が持続している者(7%)、妊娠期にうつ状態が見られたがその後症状が軽減する者(11%)、産後のみうつ状態を呈する者(10%)、全くうつ状態を呈することのない者(72%)がみられた。マタニティ・ブルーズを呈したものが産後うつ状態となるRRは4.36であった。

(3)研究計画書に定めたとおりに、多施設共同による無作為化比較試験を終了した。その結果、うつ病不眠に対する短期睡眠行動療法は不眠ばかりでなくうつも著明に改善させる(NNT=2)ことが明らかになった。

(4)精神科領域におけるプラセボ対照試験を円滑に実施するための課題が明らかとなった。また、台湾、中国、韓国の研究者らと意見交換し、国際共同試験をアジア地域にて推進するために必要な研究基盤についての検討を終了した。

## D. 結論

モデル研究を実際に計画し実施する過程を通して、精神科領域における臨床研究推進するための問題点を整理し、研究者ネットワークを形成するとともに、臨床研究推進のための具体的提案を行うことができた。

## E. 健康危険情報

特記すべきことなし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

N. Ishikawa, H. Ohoka, B. Aleksic, S. Murase, A. Kanai, N. Ozaki: Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women (in preparation), 2010.

K. Nomura, K. Ohtake, S. Arai, S. Honjo, S. Murase, T. Yoshikawa, N. Ozaki: Factors associated with maternal fetal attachment, in relation to the internal working model and relationship with parents as recollected (on submission), 2010.

Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML. Brief Behavioral Therapy for Insomnia (bBTi) for Outpatients with Refractory Depression with Comorbid Insomnia: Assessor-Blinded, Randomized Controlled Effectiveness Trial (on

submission), 2010.

Chen J, Furukawa TA, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T, Watanabe N, Noda Y & Rapee RM: Video feedback with peer ratings in naturalistic anxiety-provoking situations for social anxiety disorder: preliminary report. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. (in press), 2010.

Azuma H, Segawa K, Nakaaki S, Murata Y, Kawakami K, Tohyama J, Iidaka T, Shinagawa Y, Nakano Y, Yamada A, Watanabe N, Hongo J, Akechi T & Furukawa TA: Neural correlates of memory in depression measured by brain perfusion SPECT at rest. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. (in press), 2010.

Omori I, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA: Efficacy, tolerability and side effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. (in press), 2010.

Yamada M, Takahashi K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. and Yamada M: Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus. *NeuroReport* 21(2): 138-142, 2010.

Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology*

58(2): 452-456, 2010.

Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2010) Safety reporting and adverse event profile of mirtazapine described in randomised controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute phase treatment for depression: Systematic review. *CNS Drugs*, 24, 35-53.

米本直裕, 山田光彦: 老年精神委託研究の進め方と発表の仕方- 研究デザインの妥当性. *老年精神医学雑誌* 20(11): 1297-1304, 2009.

Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(3): 417-422, 2009.

Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(6): 1046-1049, 2009.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 903-905, 2009.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 895-898, 2009.

Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett* 455(2): 120-123, 2009.

Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(4): 625-629, 2009.

Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K: Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B(2): 233-238, 2009.

Barbui C, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, Geddes JR (2009) Making the best use of available evidence: the case of new

generation antidepressants: a response to: are all antidepressants equal? Evid Based Ment Health. Nov 2009;12(4):101-104.

Tatsumi H, Nakaaki S, Torii K, Shinagawa Y, Watanabe N, Murata Y, Sato J, Mimura M & Furukawa TA (2009) Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 63, 374-384.

Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R & Furukawa TA (2009) Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews, CD006529.

Furukawa TA, Chen J, Watanabe N, Nakano Y, Ietsugu T, Ogawa S, Funayama T & Noda Y (2009) Videotaped experiments to drop safety behaviors and self-focused attention for patients with social anxiety disorder: Do they change subjective and objective evaluations of anxiety and performance? Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 40, 202-210.

Watanabe N, Churchill R & Furukawa TA (2009) Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews, CD005335.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M & Barbui C (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation

antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, 373, 746-758.

渡辺範雄. (2009). 気分障害と不安障害は本当に違う概念なのか?. こころのりんしょう a. la. carte, 28(4), 614-617.

渡辺範雄. (2009). 日常の臨床を少しでも確かなものにするために. 分子精神医学, 9(1), 72-74.

渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮. (2009). Mirtazapineに関する臨床エビデンス: 系統的レビュー. 臨床精神薬理, 12(8), 1755-1765.

渡辺範雄, 大森一郎, 古川壽亮. (2009). 新規抗うつ薬の有効性と忍容性. 日本医事新報, 4460, 74-75.

Gotoh L, Mitsuyasu H, Kobayashi Y, Oribe N, Takata A, Ninomiya H, Stanton VP Jr, Springett GM, Kawasaki H, Kanba S: Association analysis of adenosine A1 receptor gene (ADORA1) polymorphisms with schizophrenia in a Japanese population. Psychiatr Genet. 2009 Dec;19(6):328-35.

光安博志, 後藤玲央, 川寄弘詔: うつ病のチーム医療. 臨床栄養. 115(7) 783-789, 2009

光安博志, 川寄弘詔, 神庭重信: うつ病の初診時に注意すべきこと. 精神科. 14(4) 285-291, 2009

川寄弘詔: ストレスと精神疾患における遺伝子発現. ストレス科学. 24(1). 44-53, 2009.

川寄弘詔, 光安博志, 後藤玲央, 神庭重信: 脳卒中後のせん妄の診断と治療. 脳と循環. 14(2). 66-74, 2009

川寄弘詔：DSM-Vに向けての取り組み。  
Psychiatry Today. 23 .6-8, 2009

川寄弘詔：精神障害の診断と分類における公衆衛生学的側面:DSM-Vに関する討議事項. Psychiatry Today. 23 .9-11, 2009

川寄弘詔：パーソナリティ障害に関する縦断的共同研究(CLPS):DSM-Vに対する示唆的意義. Psychiatry Today. 23 .12-13, 2009

川寄弘詔：第162回アメリカ精神医学会 (APA)に参加して. Psychiatry Today. 23 .18, 2009

川寄弘詔：「第4回日本統合失調症学会 (同時開催第1回アジア統合失調症ワークショップ)」印象記. 精神医学. 第51巻, 第7号別冊, 2009

## 2. 学会発表

Inagaki M, Takahashi K, Saitoh A, Yamada M, Iwai T, Nakatani A, Murasawa H, Yoshida M, Yamaguchi K, Yamada M: A Glutamate Release Inhibitor Rapidly Attenuates Hyperemotional Responses in OBX Rats. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009. 11. 13-15.

山田光彦, 稲垣正俊, 山田美佐, 斎藤顕宜, 高橋弘, 岩井孝志, 谷岡利裕, 中野泰子, 戸部徹, 本田一男, 岡淳一郎: 新規うつ病治療法開発に向けた薬理学研究の現状と課題. 生体機能と創薬シンポジウム2009, 東京, 2009. 8. 26-27.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the adenosine A1 receptor

gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/ International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine use disorder and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N: Association between 5HT1b receptor gene and methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine dependence and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.



Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association study between orphan nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) and Japanese methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No association between GRM3 and Japanese methamphetamine induced psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Association study of NOS3 and methamphetamine-induced psychosis in

a Japanese population. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺ハイリスク者を対象とする臨床試験-臨床試験登録データベースからの検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺ハイリスク者を対象とした介入研究のための NIMH ガイドラインの翻訳と日本における適用可能性の検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

小高真美, Vita Postuvan, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺に対する態度を測定する既存尺度の信頼性・妥当性・実地可能性の検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

小高真美, 稲垣正俊, 山田光彦, Vita Postuvan, Ellinor Salander Renberg: 自殺に対する態度尺度 Attitude Towards Suicide (ATTS) 日本語版の開発. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

Gotoh L, Mitsuyasu H, Takata A, Kobayashi Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kawasaki H, Kanba S: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with schizophrenia in the Japanese population. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009. 10. 22, Hawaii, USA

Kawasaki H, Gotoh L, Mitsuyasu H, Takata A, Kobayashi Y, Yamada K,

Yoshikawa T, Kanba S: Association Analysis of Adenosine A1 receptor (ADORA1) and Dopamine D1 receptor (DRD1) genes with bipolar disorder in the Japanese population. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.22, Hawaii, USA

Oribe N, Mitsuyasu H, Gotoh L, Kawasaki H, Kanba S: Association study of serotonin transporter polymorphism with bipolar disorder, schizophrenia and TCI scale in the Japanese. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.22, Hawaii, USA

川寄 弘詔、小林 祐樹、光安 博志、神庭 重信: 精神疾患とRapGEF 遺伝子ファミリー. 行動遺伝学研究会. 国立遺伝学研究所, 2009年3月12日. 静岡県三島市.

川寄 弘詔、「双極性障害について」、うつ病診療教育委員会、日本うつ病学会、品川プリンスホテル、東京、2009年7月31日

川寄 弘詔、「双極性障害の診断と治療」、日本うつ病学会、品川プリンスホテル、東京、2009年7月31日

川寄 弘詔、「ミルタザピンの臨床治験について」、心身医療研究会、福岡都ホテル、福岡市、2009年11月12日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）

平成 21 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「臨床研究推進に必要な課題の抽出」

研究分担者 山田光彦 国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

**研究要旨：**精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。国民のこころの健康を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている「うつ病」についての研究ニーズが特に注目された。うつ病の有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。平成 21 年度は、精神科領域における基盤的研究と臨床研究のあり方について検討を加えた。本研究は、「精神医学領域における研究推進のロードマップ」において、「臨床仮説から新規治療法を開発」の「臨床症状の動物モデル・臨床仮説の作成」について検討したものであると位置づけられる。具体的には、うつ病のグルタミン酸仮説を例に、精神科領域における新規治療法開発手法の検討を行った。その結果、臨床研究として実現可能性が高いグルタミン酸調節薬である riluzole の抗うつ効果についての臨床研究計画の研究デザインを立案する上で、科学的正当性を持って計画するための参照すべき必須の基盤的データを得ることができた。

**研究協力者 所属及び職名**

稲垣 中	慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科・准教授
稲垣 正俊	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・室長
斎藤 顕宜	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・室長
高橋 弘	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・研究員

中林 哲夫	国立精神・神経センター病院治験管理室・室長
山田 美佐	国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部・研究員
米本 直裕	京都大学大学院医療統計学分野・生物統計家

**A. 研究目的**

精神科疾患は国民の「こころの健康」を脅かす大きな問題となっている。また、その有病率は予想外に高く、効果的な対

応により大きな利益を社会に与えることができる。

そこで本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行うことを目的とした。特に、本分担研究では、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について検討した。

## B. 研究方法

本研究では、精神科医療の質の向上を目指し、本領域における実証的な臨床研究推進のための基盤作りに関する研究を行った。具体的には、具体的には、わが国の精神科領域における臨床研究推進のための課題や今後予想される障害について、精神科臨床に携わる者、精神医学研究領域のエキスパート、他の医学研究領域のエキスパート、生物統計家、コクラン共同計画参加経験者、大規模多施設共同研究経験者、関連学術団体関係者らと検討を実施した。

加えて、平成 21 年度は精神科領域における基盤的研究と臨床研究のあり方について検討を加えた。本研究は、「精神医学領域における研究推進のロードマップ」において、「臨床仮説から新規治療法を開発」の「臨床症状の動物モデル・臨床仮説の作成」について検討したものであ

ると位置づけられる (Fig. 1)。具体的には、うつ病のグルタミン酸仮説を例に精神科領域における新規治療法開発の検討を行った (Fig. 2)。

## C. 研究結果と考察

うつ病の有病率は予想外に高く、効果的な対応により大きな利益を社会に与えることができる。WHO Global Burden of Disease 2002 Estimates において、我が国において、うつ病は単独で糖尿病の 2 倍以上の国民の健康損失の原因になっていることが明示されている。国民のこころの健康を脅かす公衆衛生上の大きな問題となっている「うつ病」についての研究ニーズが特に注目された。

うつ病の病態及び治癒メカニズムの生物学的研究は、「モノアミン仮説」をはじめ、さまざまな仮説に基づき進められてきたが、未だ解明されていない。また、うつ病治療は抗うつ薬による薬物療法を中心として行われているが、既存の抗うつ薬の臨床効果発現までに数週間を要すること、さらに抗うつ効果発現に先駆けて副作用が出現することが知られており、理想的な治療薬とは言い難い。そこで、「モノアミン仮説」に基づいた既存の薬剤とは異なる、新しい作用機序の抗うつ薬の開発が望まれている。

近年、米国でうつ病の治療に「モノアミン」とは異なり、「グルタミン酸神経

系」に作用する薬物が注目され、臨床研究が進められている。具体的には、NMDA 受容体阻害剤である ketamine、memantine、及び AZD6765、選択的 NR2B 型 NMDA 受容体阻害剤 MK-0657、AMPA 受容体調節薬 Org 24448、及びシナプス間隙のグルタミン酸遊離阻害作用を有する riluzole などについて行われている。これらの薬物の中には、臨床研究期間が終了し、うつ病患者に有効であることを示唆する報告がある。例えば、riluzole や ketamine が難治性うつ病患者に有効 (Sanacora et al., 2004; Zarate et al., 2004, 2006)、riluzole と抗うつ薬の併用により抗うつ効果が増強 (Sanacora et al., 2007) 等の報告がなされている。しかし、エビデンスレベルが、十分にあるとは言えないのが現状である。そこで、さらにうつ病患者を対象に、グルタミン酸関連薬剤の効果を検討した臨床研究が必要である。Ketamine は、日本で麻薬指定されており、精神障害を引き起こすなど抗うつ効果を検討するのには適していない。一方、riluzole は、日本でも筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の治療薬として用いられていることから、日本人での安全性が確保されている。これらの知見より、グルタミン酸関連薬剤の抗うつ効果についての研究には、riluzole が妥当であると

考えられる。次に、riluzole の抗うつ効果を検討する臨床研究の研究デザインに関する検討を試みた。その中で特に問題となったものに、riluzole について、うつ病を含めた精神疾患モデル動物での基礎研究がほとんどされていないことであった。

#### D. 結論

近年、主に米国で実施されている治療抵抗性うつ病患者を対象とした臨床研究により、グルタミン酸作働性神経系の調節薬に、抗うつ効果を有するというエビデンスが徐々に構築されつつある。本研究は、日本の臨床研究で実現可能性が高いグルタミン酸調節薬である riluzole の抗うつ効果についての臨床研究計画の研究デザインをする上で、科学的正当性を持って計画するための参照すべき必須の前臨床データを得ることができた。これらの成果は、エビデンスを基にした精神科医療の一助となると考えられる。本研究の実施により、精神科領域における臨床研究体制の基盤整備についての重要な知見が集積されるものと期待される。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### F. 研究成果発表

## 1. 論文発表

Yamada M, Takahashi K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. and Yamada M: Neuroserpin is expressed in early stage of neurogenesis in adult rat hippocampus. *NeuroReport* 21(2): 138-142, 2010.

Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. *Neuropharmacology* 58(2): 452-456, 2010.

米本直裕, 山田光彦: 老年精神委託研究の進め方と発表の仕方- 研究デザインの妥当性. *老年精神医学雑誌* 20(11): 1297-1304, 2009.

Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(3): 417-422, 2009.

Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(6): 1046-1049, 2009.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura

N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 903-905, 2009.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(5): 895-898, 2009.

Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N: An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. *Neurosci Lett* 455(2): 120-123, 2009.

Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(4): 625-629, 2009.

Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K: Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B(2): 233-238, 2009.

## 2. 学会発表

Inagaki M, Takahashi K, Saitoh A, Yamada M, Iwai T, Nakatani A, Murasawa H, Yoshida M, Yamaguchi K, Yamada M: A Glutamate Release Inhibitor Rapidly Attenuates Hyperemotional Responses in OBX Rats. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009.11.13-15.

山田光彦, 稲垣正俊, 山田美佐, 斎藤顕宜, 高橋弘, 岩井孝志, 谷岡利裕, 中野泰子, 戸部徹, 本田一男, 岡淳一郎: 新規うつ病治療法開発に向けた薬理学研究の現状と課題. 生体機能と創薬シンポジウム2009, 東京, 2009.8.26-27.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009.8.17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine use disorder and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009.8.17-21.

Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N,

Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N: Association between 5HT1b receptor gene and methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009.8.17-21.

Okahisa Y, Ujike H, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine dependence and schizophrenia. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009.8.17-21.

Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I: Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009.8.17-21.

Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association study between orphan nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) and Japanese methamphetamine dependence. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite

Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No association between GRM3 and Japanese methamphetamine induced psychosis. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N: Association study of NOS3 and methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. The Second Annual International Drug Abuse Research Society/International Society for Neurochemistry Satellite Meeting, Seoul, South Korea, 2009. 8. 17-21.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺ハイリスク者を対象とす

る臨床試験-臨床試験登録データベースからの検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

米本直裕, 遠藤香, 永井周子, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺ハイリスク者を対象とした介入研究のための NIMH ガイドラインの翻訳と日本における適用可能性の検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

小高真美, Vita Postuvan, 稲垣正俊, 山田光彦: 自殺に対する態度を測定する既存尺度の信頼性・妥当性・実地可能性の検討. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

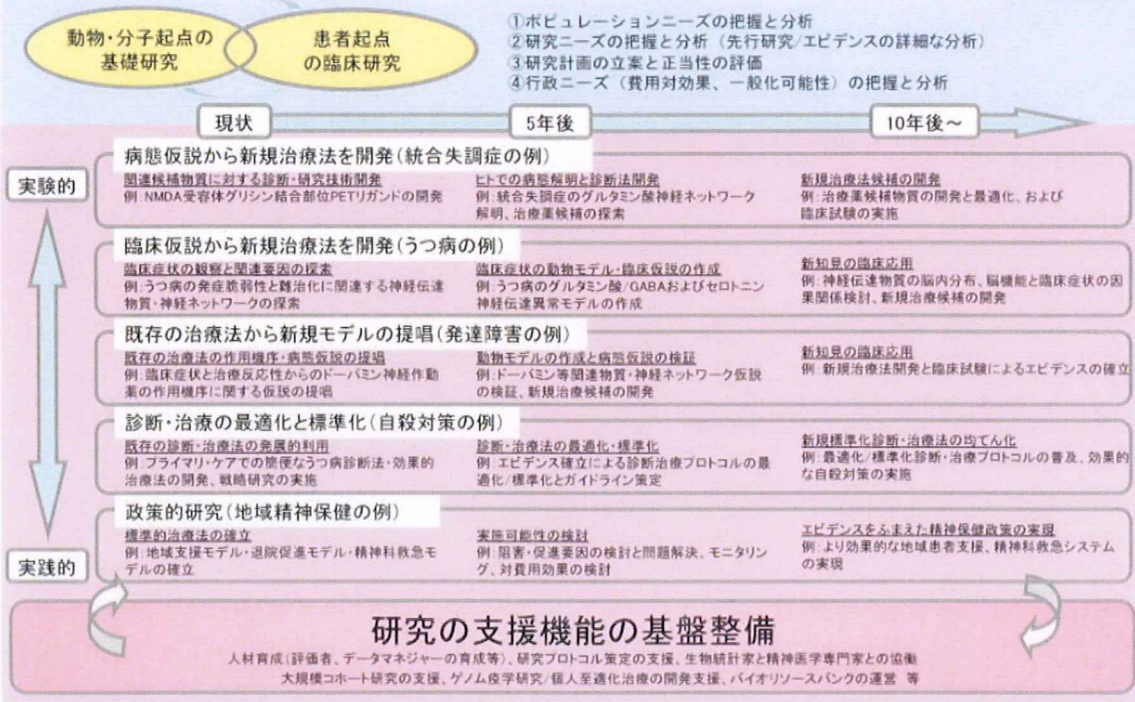
小高真美, 稲垣正俊, 山田光彦, Vita Postuvan, Ellinor Salander Renberg: 自殺に対する態度尺度 Attitude Towards Suicide (ATTS) 日本語版の開発. 第33回日本自殺予防学会総会, 大阪, 2009. 4. 17-18.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

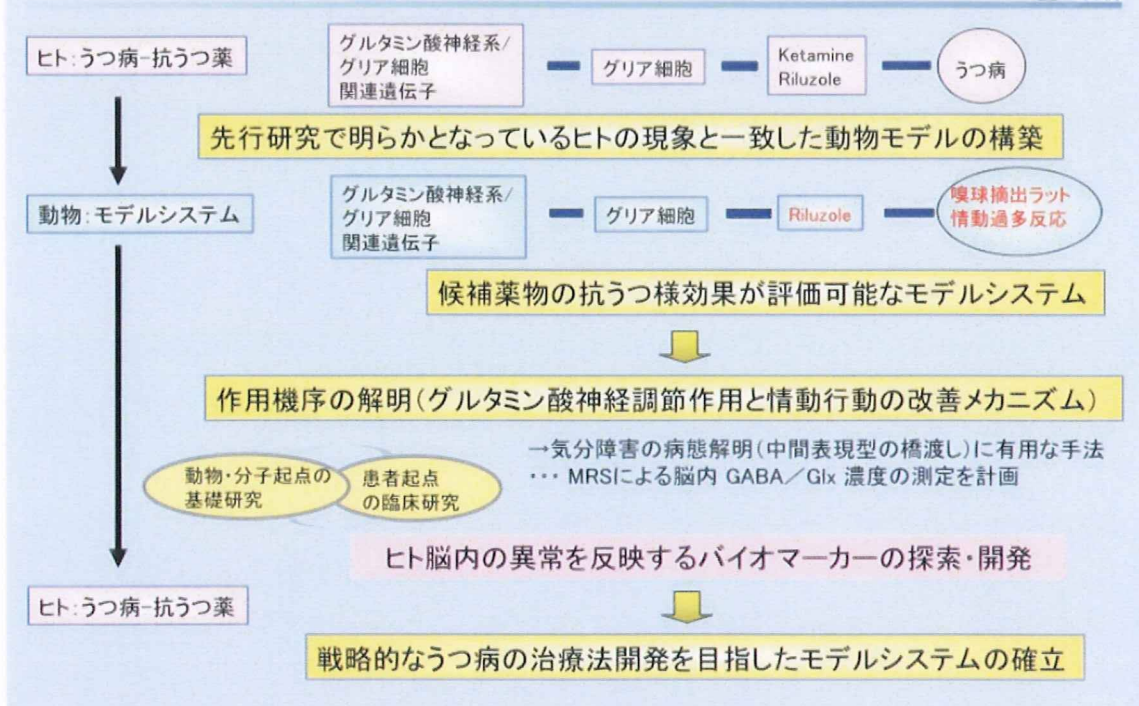
- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし



# 精神医学領域における研究推進のロードマップ



## グルタミン酸仮説から探るうつ病の治療法開発



厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 21 年度 分担研究報告書

「精神科領域における臨床研究推進のための基盤作りに関する研究」

「妊産婦のマタニティ・ブルーズとうつ病の発症頻度推定を目的  
とした質問紙法を用いた前向きコホート研究」

研究分担者 尾崎紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨：**妊産婦うつ病の発症頻度を推定するべく、質問紙法を用いた前向きコホート研究を行った後、妊産婦うつ病の病態解明を目指し、心理社会的および、生物学的な要因との関連を検討した。EPDS による抑うつ状態の経過分類に基づく 4 群の全体に占める割合は、Non-depressive 群 73.6%、妊娠期一過性 depressive 群 11.7%、Continuous depressive 群 6.2%、産後 depressive 群 8.8%であった。心理社会的な要因として、人格傾向の中でも、うつ病との関連が示唆されている損害回避 (HA) 傾向が状態依存的変化について検討した。その結果、EPDS と HA との間には有意な相関がみられた。また持続的に抑うつ状態にある妊産婦と、産後抑うつが高くなる妊産婦とでは、質問紙得点の経過パターンが異なることが明らかになった。また、今回の遺伝子関連解析においては、うつ病の発症脆弱性に関する 5 種類の候補遺伝子 (HTR2A、HTR3A、HTR3B、BDNF、COMT) と妊娠期一過性 depressive 群、産後うつ病、Continuous depressive 群、産後 depressive 群および HA との関連を検討した。その結果、rs10502180HTR3B と産後 depressive 群との間には有意な関連が認められた。

**研究協力者 所属及び職名**

後藤節子 名古屋大学医学部保健学  
科・教授(産婦人科)  
金井篤子 名古屋大学大学院教育発  
達科学研究科・教授  
村瀬聡美 名古屋大学大学院教育発  
達科学研究科・教授  
束村博子 名古屋大学大学院生命農  
学研究科・准教授

石原良子 名古屋大学技術センター・技術  
専門員  
葛谷孝文 名古屋大学医学部附属病  
院薬剤部試験室・薬剤師

**A. 研究目的**

本研究の目的は、妊娠中および産後の女性を対象に、縦断的に質問紙調査研究を

行い、妊娠中と出産後における女性のメンタルヘルスの実態、すなわち、妊娠期うつ病、産後うつ病といった、妊娠期および産後に特異的に出現するうつ病の有病率と経過、並びにうつ病出現に影響を与える生物・心理社会的因子を明らかにして、メンタルヘルスを支援する方策を検討するための情報を得ることを目的とする。

以上を踏まえて、第1に妊娠から出産に際して生じるうつ病の有病率を算定し、第2に心理社会的な要因として、人格傾向の中でも、うつ病との関連が示唆されている損害回避(HA)傾向が状態依存的変化について検討した。そして第3に生物学的な要因すなわち遺伝子関連研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象はA市内の2つの病院(産婦人科)に通院する妊産婦である。対象には、病院内で実施されている集団の前期母親学級において、もしくは外来予約時において、個別で本研究の趣旨を説明し、研究参加依頼を行った。

HA状態依存的変化に関する検討の対象としたのは2007年9月から2009年10月の間に同意が得られ、質問紙に欠損のなかった対象者77名を分析対象とし、平

均年齢は31.5歳(SD:4.6、range:21-44)であった。期間中に同意が取れた数は490名、平均年齢31.7歳(SD:4.4、range:16-45)であった。

遺伝子解析に関しては、2004年8月から2009年10月の間に同意が得られ妊産婦383名のうち、血液サンプルと質問紙に欠損値のない284名を解析対象とした。なお、倫理的な配慮としては、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、対象者には文書による同意と説明を行った。

### 2. 方法

抑うつ状態評価には、エジンバラ産後うつ病自己評価票(Edinburgh Postnatal Depression Scale;以下EPDS、カットオフポイントは8/9点)を用いた。実施時期は妊娠初中期、妊娠後期、産後1ヶ月頃の3回である。

#### ・HAの状態依存的変化の検討

人格傾向の評価には、Temperament & Character Inventory (以下TCI)のHAを用いた。実施時期は、妊娠初中期に産後1か月目を追加し、計2回とした。今回の研究では、各時期のEPDSとHAの相関を検討するとともに、EPDSの経過による4群間のHA得点の変化パターンに差異があるかどうかを解析した。

#### ・遺伝子関連解析

本研究では、うつ病の発症脆弱性に関

する候補遺伝子である 5-HT 受容体 (rs6313HTR2A、rs1050202180&rs3782025HTR3A、rs10502180&rs3782025HTR3B)、神経成長因子である rs6265BDNF およびモノアミン代謝酵素である rs4680COMT の遺伝子多型と産後うつ病、Continuous depressive 群、産後 depressive 群および HA との関連を検討した。

### C. 研究結果

#### 1) 妊産婦の抑うつ経過パターンの違いによる分類

昨年度と同様、妊娠初期・中期、妊娠後期および、産後 1 ヶ月後の EPDS の結果をもとに、対象者を次の 4 群に分類した。いずれの時期もうつ状態を呈さなかった“Non-depressive 群”、妊娠期のいずれかの時期にのみうつ状態を呈した“妊娠一過性 depressive 群”、妊娠期のいずれかもしくは、妊娠期に一貫してうつ状態を呈し、且つ産後 1 か月後もうつ状態であった“Continuous depressive 群”、産後 1 ヶ月後にのみうつ状態を呈した“産後 depressive 群”である。

各群の人数は 77 名中、Non-depressive 群 52 名 (67.5%)、妊娠一過性 depressive 群 6 名 (7.8%)、Continuous depressive 群 6 名 (7.8%)、産後 depressive 群 13 名 (16.9%) であった。

#### 2) EPDS と HA の相関

妊娠初中期に実施した EPDS と HA 得点には有意な相関が認められた ( $r=.451$ ,  $p=0.000$ )。また、産後 1 か月に実施した EPDS と HA 得点にも有意な相関が認められた ( $r=.446$ ,  $p=0.000$ )。

そこで EPDS と HA が連動して変化しているか否かを検討するため、産後 1 か月の EPDS 得点から妊娠初中期の得点を引いた差分と、産後 1 か月の HA 得点から妊娠初中期の得点を引いた差分の相関をとったところ、やはり  $r=.316$ ,  $p=0.005$  と有意な相関が認められ、抑うつが高くなるほど HA 得点が高くなる傾向が認められた。

#### 3) 抑うつの経過パターンと HA の経過パターンとの関係

一元配置分散分析の結果、抑うつ経過 4 群間で、妊娠初中期 HA 平均値に有意な差がみられた (有意確率=.004)。同様に産後 1 か月 HA 平均値にも有意な差がみられた (有意確率=.002)。いずれも Continuous depressive 群が多群より HA 得点が高い傾向がうかがえた。ただし各群の人数が少ないため、その後の検定は実施しておらず、統計的にどの群との間に有意差があるかについては検討していない。

抑うつ経過による 4 群間における HA 平均得点の経過パターンに関しては、