

トラウマ後の PTSD と抑うつとの関連：epigenetic な視点から

研究分担者 金吉晴 1)

1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 災害時こころの情報支援センター

研究要旨

トラウマ後の PTSD 症状とうつ病症状との関連は、記述症候論、既存の疾患概念だけに依拠して論じるべきではなく、発症に関連するバイオマーカーとしての遺伝子多型、発現に関する知見と、小児期の虐待等のトラウマ体験が成人後にもたらす影響を考慮して論じられるべきである。小児期のトラウマ体験に関連した epigenetic な脆弱性の観点からは、PTSD とうつ病の近縁性は強く示唆される。脆弱性を規定する遺伝子要因の一部は精神療法への良好な治療反応性と関係することも示されており、回復過程における epigenetic な要因の役割の更なる解明が求められる。

はじめに

分担研究者は PTSD とうつ病の関連を検討してきたが、平成 24 年度報告においては

1. 病因が共通しており、不安、気分障害に対する共通の原因的出来事、発症促進的要因が存在する。
2. 病理・症状の一部が共通している。
3. 自殺などの共通の不利な転帰に対して共通の経路を有する。

という臨床的視点から両者の近接性を論じ、平成 25 年においては PTSD に対する持続エクスポージャー療法への治療反応性の立場からその両者の関係を論じた。しかしこれはいずれも臨床症状相互の関連を基盤としているという限界があった。この限界を克服するためのバイオマーカー研究はトラウマ領域だけではなく、1980 年代の DSM Ⅲ-R 以降、すべての精神疾患領域にわ

たって加速されてきた。なかでも epigenetic 研究は加速度的に進展しており、特に小児期のトラウマ体験のもたらすトラウマ性疾患の病態理解にも大きな役割を果たしつつある。トラウマ後の PTSD の有病率はイベントによっても異なるが、慢性化する者は概ね 8-10%とされる。かつては異常な体験に対する正常な反応と言われたこともあったが、近年の研究からは、同様のトラウマ体験に暴露をしてもその反応性には個体差があることが見出されている。この知見によって、ストレス脆弱性に関する epigenetic 的立場からの研究が推進されてきた。この立場から PTSD とうつ病の関係を考察したい。

リスク

虐待などの逆境に曝された子どもたちは PTSD、うつ病などの疾患の発症リスクを

高めるだけでなく、PTSD を引き起こすようなトラウマ的出来事に暴露されるリスクをも高めるとされる。幼児期の逆境体験と成人後の精神疾患との間には用量比例関係があり、うつ病リスク、自殺リスクが増大する。

精神疾患のもたらす個人的、社会的、経済的な負担の大きさを考えると、こうした幼少期のトラウマ体験が成人後の精神的脆弱性を持続的に規定する可能性は極めて重要であり、今後のさらなる研究を要する課題と言って良い。この立場からは特定の疾患と言うよりはストレス関連性の一連の精神疾患についての脆弱性が議論の主題となるが、他方でトラウマ体験は記憶に関する恐怖条件付けによってトラウマ記憶の侵入性想起をもたらす。それが疾患として事例化したものが PTSD であるが、PTSD の発症に関する防御因子は社会的サポート、生活ストレスであることが指摘されており、この立場からはトラウマ後の被害者への社会支援の重要性が指摘されている。この点を上記の遺伝的脆弱性の観点から再検討すると、生体内部におけるストレスからの保護システムとしての cortisol 系が十分に機能していないということも、同様にその後の PTSD 等へのリスクを高める要因となろう。すなわち外部的保護と並んで、内部的な保護機能の強弱が論じられなくてはならない。

一般論として、トラウマ体験に対する epigenetic な反応はトラウマ後の精神症状の発症と慢性化、また快復力に関連する重要な生物学的要因として注目されている。中でも cortisol によるストレス応答系に関連する DNA methylation は環境要因との

相互作用において変容することが知られており、トラウマ体験に続発する PTSD、うつ病、不安症などへの脆弱性を高めるとされる。

現在 PTSD との関連が検討されている遺伝子の代表的なものとしては、FKBP5、SLC6A4 (5-HTTLPR) 、SLC6A3 (DAT1) 、DRD2 、COMT、ADCYAP1/ ADCYAP1R1 などがあるが、これらの遺伝子は PTSD のみならずうつ病との関連も検討されており、遺伝子発現に関連したストレス脆弱性の立場からも PTSD とうつ病との近縁性が示唆される。

発達の視点

幼少期の虐待等によって、神経系、神経内分泌系回路の感受性が持続的に亢進し、HPA 系を介して、ストレス耐性、認知機能にも影響を与えるとされる。脳は出生から成人期にかけて次第に複雑さを増し、体験された情報を記録する器官である。通常はこうしたプロセスは環境への適応の方向に働くが、逆境にあるばあいには、適応できない不安、葛藤、あるいは恐怖感が記録され、またストレスに対応するための神経内分泌の制御系の混乱が痕跡として残り、遷延する。

Rodent や primates の研究からは、出生後早期の母親のストレス、母親からの分離、食料獲得の困難、母親からの育児の低下があると、脳の構造的、機能的な変化が生じ、神経内分泌、自律神経系の制御、覚醒などに関連した脳機能部位の連絡が不良となる。その結果、ストレスに対する自律神経系、ないし行動上の反応が生涯にわたって増大するとされる。その結果、ストレスに対し

て身体的にも精神的にも脆弱な個体が形成される。National Comorbid Survey のデータを用いた Green らによれば、児童期の逆境の累積は、成人後のうつ病、不安、行動の破綻の全てを増加させていた。Raabe らによれば、このような精神的脆弱性の帰結として代表的なものはうつ病と PTSD であった。

こうした遺伝子多型は、特に小児期における環境要因との関連においてうつ病などの精神疾患の発症リスクを増やすことが見出されており、Peyrot らは感情的なネグレクト、心理的虐待、身体的虐待、性的虐待のいずれかがあると、成人後のうつ病リスクに対する遺伝子多型の影響が増大することを見出した。

・ 治療反応性

PTSD の epigenetic な脆弱性を考える上で重要なことは、FKBP5 のような累積的トラウマによる PTSD 発現と係わることが推測されている遺伝子は、他方で持続エクスポージャー療法のような治療への反応性の増大とも関連しているということである。発症に係わる要因としての遺伝子多型に関してはうつ病と PTSD との類縁性が指摘されてきたが、回復過程においてもこうした類縁性が認められるか否かは今後の課題である。ただし Trcikett らはうつ病の患者でも小児期の虐待経験のある場合は薬物療法よりは精神療法に反応することを報告しており、この場合の遺伝子多型の関与は不明であるが、PTSD に限らずトラウマ歴の有無が治療反応性に影響を与え得るという視点からさらなる研究が期待される。

発症に係わる遺伝子要因の解析は、現在、

国際的なコンソーシアムを形成し、数千人単位でのゲノムワイドな解析が進行している。他方で治療反応性などの経過と関連した研究については、比較的少数のサンプルに対する治療の経過を見ながらの研究に利点があると考えられる。特に PTSD の治療としては薬物療法よりは持続エクスポージャー療法の方が遙かに高いエビデンスを出していることを考えると、こうした認知行動療法に関して均質な治療を提供することは基本的には困難であり、国際共同研究のスキーマにはなじまない。また遺伝子多型がもたらす変化は HPA 系のストレス反応の制御だけではなく、皮質における認知機能にも係わることが示唆されており、こうした点を子細に検討する上でも少数例の研究にはメリットがあると考えられる。

・ 結論

PTSD とうつ病との症状論的関連の検討は、記述症候論ないし併存疾患研究からも示唆されているが、epigenetic 研究においては非常に強く示唆されている。その際、狭義の PTSD モデルよりは、広義のトラウマ的ストレス反応としてのうつ病の表現系に注目し、遺伝子多型と小児期の虐待等のトラウマ歴を考慮することによって、トラウマとうつ病の関係を包括的に検討し、狭義の PTSD の epigenetic な位置づけにおけるうつ病との関連を探求する必要がある。

・ 参考文献

Blanc J, Bui E, Mouchenik Y, Derivois D, Birmes P. Prevalence of post-traumatic stress disorder and depression in two

- groups of children one year after the January 2010 earthquake in Haiti. *J Affect Disord*. 2014 Oct 13;172C:121–6.
- Caramanica K, Brackbill RM, Liao T, Stellman SD. Comorbidity of 9/11-Related PTSD and Depression in the World Trade Center Health Registry 10-11 Years Postdisaster. *J Trauma Stress*. 2014 Dec;27(6):680–8.
- Dresler M, Spoormaker VI, Beitinger P, Czisch M, Kimura M, Steiger A, et al. Neuroscience-driven discovery and development of sleep therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2014 Mar;141(3):300–34.
- Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*. 2014 May;80:115–32.
- Peyrot WJ, Milaneschi Y, Abdellaoui A, Sullivan PF, Hottenga JJ, Boomsma DI, et al. Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2014 Aug;205(2):113–9.
- Raabe FJ, Spengler D. Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression. *Front Psychiatry*. 2013;4:80.
- Richardson JD, Contractor AA, Armour C, St Cyr K, Elhai JD, Sareen J. Predictors of long-term treatment outcome in combat and peacekeeping veterans with military-related PTSD. *J Clin Psychiatry*. 2014 Nov;75(11):e1299–305.
- Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1114–33.
- Trickett PK, Noll JG, Susman EJ, Shenk CE, Putnam FW. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol*. 2010;22(1):165–75.
- Usami M, Iwadare Y, Watanabe K, Kodaira M, Ushijima H, Tanaka T, et al. Decrease in the traumatic symptoms observed in child survivors within three years of the 2011 Japan earthquake and tsunami. *PloS One*. 2014;9(10):e110898.
- Zannas AS, Binder EB. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav*. 2014 Jan;13(1):25–37.