

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2021

課題番号：16K10187

研究課題名(和文) 脳機能等の非対称性に着目したパニック症の病態研究

研究課題名(英文) Research on the pathophysiology of panic disorder focusing on asymmetry of brain function

研究代表者

谷井 久志 (TANI, HISASHI)

三重大学・保健管理センター・教授

研究者番号：40346200

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パニック症疾患群及び健常者における遺伝子多型データや心理社会的所見に加え、脳機能画像データを加えた形で解析を進めた。パニック症において心理検査で得られた性格・人格特性や脳容積などの中間表現型の解析によって不安障害の合併において非対称的な遺伝的関与が示唆された。特に合併症(双極性障害、うつ病や広場恐怖症)の有無とセロトニントランスポーター遺伝子多型において特定的人格特性と合併症の有無において特有の遺伝的関与があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生涯有病率が2-5%とされるパニック症の中核症状であるパニック発作は一般人口での生涯有病率は約20%とも言われている。パニック症では広場恐怖など社会生活上の障害を伴う疾患を併発するため、その病態解明は今日の重要な課題である。本研究においては神経線維束による脳内ネットワーク、脳層や脳微細構造などの非対称性に着目し、それらと疾患特異的な性差や合併症の有無、ライフイベントなどの心理社会的因子、遺伝的因子の関与について解析した。その結果、パニック症に特有の非対称性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In addition to gene polymorphism analysis and psychosocial tests for panic disorder patients group and healthy subjects, we studied the analyses by adding brain function image data. Analysis of endophenotypes such as personality traits and brain volume obtained by psychological tests in panic disease suggested an asymmetric genetic involvement in the complications of panic disorder. Particularly, the associations of the complications (bipolar disorder, depression and agoraphobia) and genetic factor such as serotonin transporter gene polymorphisms have been shown.

研究分野：精神医学

キーワード：パニック症 非対称性 遺伝子多型 拡散テンソル画像 FreeSurfer解析 合併症

1. 研究開始当初の背景

(1) 不安症およびパニック症の位置づけ

現代社会のストレスの増大に伴って、不安症の患者数は年々増加し、米国における不安症の年間罹患率は 18.1%と精神疾患の中でも最多とされ (Kessler RC et al. 2005 Arch Gen Psy)。我が国での疫学調査でも全精神疾患の罹患率 (8.8%) の半数以上 (4.8%) を不安症が占めている (Kawakami N et al. 2005 Psy Clin Neurosci)。不安症では生産性の低下による経済的な損失や間接的コストが精神疾患全体の約 3 分の 1 を占めるとの推計もある (DuPont RL et al. 1996 Anxiety)。

最近では COVID-19 感染症への強い不安に伴うパニック発作が報告されているが (Nicomedes CJC et al. 2020 J Affect Disord)、生涯有病率が 2-5%とされるパニック症の中核症状であるパニック発作は一般人口での生涯有病率は約 20%とも言われている (Kessler RC et al. 2006 Arch Gen Psy)。パニック症は代表的な不安症であり、パニック症では予期不安や広場恐怖などの症状が伴い、社会生活上の障害が大きいいため、パニック症の病態解明は今日の重要な課題である。

(2) パニック症における脳画像研究と遺伝学的研究

パニック症では広場恐怖など社会生活上の障害を伴う疾患を併発するため、その病態解明は今日の重要な課題である。パニック症患者の fMRI 画像で情動課題中の右扁桃体・海馬や前頭葉など多数領域で賦活異常が指摘されており、辺縁系から前頭葉に至る広範な情報処理システムの異常が推測され (van den Heuvel OA et al. 2005 Arch Gen Psy)。拡散テンソル画像の先行研究では左前帯状束と右後帯状束の異常が示唆されている (Han DH et al. 2008 J Psy Res)。またパニック症は女性に多いことなどから生物学的な要素を基盤に生活上のストレス因子の関与が指摘されている (Klauke B et al. 2010 Depression and Anxiety)。脳機能・脳構造などの中間表現型と遺伝子多型における先行研究は fMRI と COMT 多型との関連 (Domschke K et al. 2008 Psychiatry Res)、5HT1A 受容体多型との関連 (Domschke K et al. 2006, Int J Neuropsychopharmacol) についての報告がある。

(3) 研究代表者らによるパニック症研究

研究代表者らによる遺伝学的検討および疫学的検討においては、9,000 人以上のパニック症患者を把握している専門医療機関との連携により、2000 例以上の臨床的な症状経過を把握しており、約 550 例の多数例のパニック症患者および約 400 例の健常者の DNA・血清サンプルを収集し、約 110 例のパニック症患者と約 120 例の健常者の NIRS (近赤外線スペクトロスコピー) 検査や複数例の一卵性双生児のパニック症患者罹患不一致例に関する検討も行ってきた。

遺伝学的検討として東京大学 (赤坂メンタルクリニック) との共同研究で約 900 例のパニック症患者を対象とするゲノムワイド関連解析 (Affymetrix 500K、900K) によって疾患感受性遺伝子の可能性を報告しており、多数 SNPs についての検討が可能となった。以前の研究代表者らの検討で語流暢課題施行時の NIRS 検査によってパニック症における前頭葉機能の低下を見出し (Nishimura Y, Tani H et al. 2007 Neurosci Res)、COMTVal158Met 多型と前頭葉機能との関連を報告した (Tani H et al. 2009 Neurosci Lett)。また一卵性双生児のパニック症患者罹患不一致例での NIRS 検査で罹患者および健常同胞で前頭葉内側部の賦活の低下、罹患者のみ両側前頭葉の賦活の低下があり、前頭葉内側部が trait marker、外側部が state marker である可能性を考えている。

前頭葉の機能異常については様々な精神疾患において既に指摘されており、パニック症においてはより疾患特異的な因子の検出が必要とされている。また研究代表者は思春期より青年期の健常者を対象とする検討を通じて女性により高い不安特性を見出しており、不安関連疾患との関連性が想定された。

(4) パニック症研究における非対称に関する知見

研究代表者らは光トポグラフィー (NIRS) 検査により前頭葉機能を評価し、COMTVal158Met 多型間での腹外側前頭前野 (VLPFC) の非対称性について報告した (Tani H et al. 2009 Neurosci Lett)。また COMT 多型と人格特性の Openness の関与における性差と遺伝子多型の間でも非対称的な知見が認められた (Konishi Y et al. 2014 Neuropsychobiology)。

研究分担者の城山隆准教授 (三重大学精神科) を中心とする拡散テンソル画像の研究 (研究課題名: 精神疾患の脳白質神経束に関する観察研究) において健常者および (不安症を含む) 精神疾患についてのデータの蓄積と解析が行われている。また得られた MRI 検査の結果は FreeSurfer 解析によって脳の層構造を検討する。パニック症の発症に関わる心理社会的因子や脳画像など非対称性に影響を与える因子として遺伝学的要因の関与を想定しているが、申請者らによる GWAS で得られた遺伝子多型 (TMEM132D、BDKRB2 など)

や CNV との関連を調べる。特にメタ認知や不安特性などの心理的要因と脳画像所見の関連について解析を進める。

2. 研究の目的

本研究ではパニック症の疾患形成過程に注目して、青年期の健常者を対象に不安感受性への遺伝学的因子の関与について検討し、パニック症疾患群を対象に社会心理的因子(特にライフイベント)の有無について調査することにより発症に至る要因を考慮する。また拡散テンソル画像による tract-specific analysis によってパニック症に特有の脳微細構造の異常(脳内ネットワーク障害)を検出する。NIRS 検査による脳機能異常(前頭葉機能障害)についての所見、遺伝子多型など遺伝的因子の関与、併存症の有無など発症に関係する疾患発症要因を検討し、パニック症の病態を明らかにする。

パニック症は女性に多いなど生物学的因子が基盤にあり、広場恐怖など状況依存的な症状の合併も多く、社会心理的要因(ライフイベント等の環境因子)の検討が必要である。研究代表者らは上記のようにパニック症の多数例を把握しており、男女別や発症年齢、広場恐怖などの併存症の有無、ライフイベントの有無による層別化を行って、特性を明らかにする。

拡散テンソル画像による脳内ネットワークの異常・脳機能異常を検討することで前頭葉機能障害に関連する神経束を見出し、社会心理的要因(ライフイベント等の環境因子)、発症後の病態や表現型の検討などからパニック症における疾患特異的な発症要因の解明を目指した。本研究では脳機能などの非対称性がパニック症の病態に関与していると仮定し、この観点から複数の知見を統合的に解析する。

3. 研究の方法

本研究はパニック症の症状推移に注目して、(1)発症前の不安感受性に関する検討、(2)遺伝的因子の関与についての検討、(3)社会心理的因子(特にライフイベント)の関与についての検討、(4)非対称性に関与する脳内ネットワーク障害や脳構造についての検討を行った。

(1)発症前の不安感受性に関する検討

青年期を対象に、発症以前の状況、広場恐怖の有無などを把握すべく、不安症の前駆症状について不安感受性に関する項目に関するアンケートおよび面接調査を施行する。これらの結果と NEO-PI-R および TCI (性格検査)、STAI (状態-特性不安検査)、他の因子(精神的健康度 GHQ12 など)との比較を行う。不安感受性に関する質問紙の内容は成人向けの精神疾患簡易構造化面接法である Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)の日本語版を参考に作成する。面接においても MINI 内容に準じて質問内容を設定した。

(2)遺伝的因子の関与についての検討

パニック症の発症に関わる社会心理的因子や発症後の脳内ネットワーク障害(拡散テンソル画像)や前頭葉機能異常(NIRS 研究)に影響を与える遺伝的因子として、代表的な遺伝子多型(COMT Val158Met 多型や BDNF Val66Met 多型、5HT1A-1019C/G 多型、Sigma1 Gln2Pro 多型、(薬剤代謝酵素系の) CYP2D6 C100T 多型など)や CNV との関連を調べる。その他、パニック症に関する遺伝学的検討で得られた知見と各種因子について解析を進める。ここで SNP タイピングには TaqMan 法を主に用いるが、必要に応じ PCR-RFLP 法を用いる。既に保有している疾患群と健常者群と健常者群(合計 900 検体以上)を拡充する形でサンプリングを行った。

(3)社会心理的因子(特にライフイベント)の関与についての検討

初回発作時の状況(症状、場所、日時など)、発作頻度、回避状況、うつ病評価尺度(SDS、BDI)、血液データ、喫煙・飲酒の有無などの初診時データを検討し、パニック症(パニック発作)に影響する因子について検討する。また精神疾患簡易構造化面接(MINI)による DSM-IV 診断による合併症状の有無を捉え、自記式の検査である JART による知的機能の評価や P&A 尺度(パニック症・広場恐怖、重症度評価)、NEO-PI-R および TCI、STAI、ASI(不安感受性尺度)等の臨床評価を行ってパニック症の発症・病態経過における脆弱性因子を検討する。なお、ライフイベントについては発症前 6 カ月と採血前 6 ヶ月間については List of Threatening Experiences Questionnaire (LTE-Q, Brugha T et al. 1985)を用いて調査した。

(4)非対称性に関与する脳内ネットワーク障害(微細な脳構造異常)についての検討

3.0 テスラ MRI 装置による diffusion tensor imaging : DTI (拡散テンソル画像)を用いて患者群と健常者群において前頭葉の入出力系である前視床放線、鉤状束および下前頭後頭束、前帯状束や後帯状束を関心領域、脳梁膨大部を対照領域として拡散テンソル画像の解析を行い、白質神経束の微細構造の異常を検索する。拡散テンソル解析として DtiStudio ver 3.03 (Jiang H, Mori S, Dept of Radiology, John Hopkins Univ., Baltimore, MD)を用いて神経束の fractional anisotropy: FA (異方性比率)、mean diffusivity (MD; 平均拡散性)を測定する。脳内のネットワーク障害の検出のために diffusion tensor tractography : DTT (拡散テンソル

トラクトグラフィ)を用いた白質神経束の tracking による特定の神経回路系の障害の解析 (tract-specific analysis)を行った。

またFreeSurfer v6及びFreeView, 3D slicerにより容積/皮質厚や関連した左右の非対称背について非対称指数の算出・解析を行う。テンソル解析と共にFreeSurfer解析で局所的Indexの左右の差異を検出することによりパニック症における非対称性の関与を検討する。

4. 研究成果

(1)発症前の不安感受性についての検討

青年期を対象に、発症以前の状況、広場恐怖の有無などを把握すべく、不安症の前駆症状について不安感受性に関する項目に関するアンケートを施行した。不安感受性に関しては心理検査 (NEO-PI-R, TCI, STAI) によって行った。その結果、パニック症では:「気分の良さ」や「幸福感」について積極性の乏しい状況で感ずる傾向が強いことが見いだされており、パニック症では広場恐怖を伴いやすく、社会的活動が制限されやすいことを示している可能性があった。

(2)遺伝的因子の関与についての検討

パニック症の発症に関わる社会心理的因子や発症後の脳内ネットワーク障害 (拡散テンソル画像) について代表的な遺伝子多型 (COMT Val158Met 多型やBDNFval66met 多型、ドパミン受容体関連遺伝子、セロトニン受容体関連遺伝子で検討した。特にパニック発作・初発時の症状や併発症の状況についてセロトニントランスポーター遺伝子多型の関連など遺伝子多型との関連を調べた。遺伝的因子において性差や併発症の関与について検討し、エピジェネティクスの影響も報告した。

(3)社会心理的因子 (特にライフイベント) の関与についての検討

初回発作時の状況 (症状、場所、日時など)、発作頻度、回避状況、うつ病評価尺度 (SDS)、血液データ、喫煙・飲酒の有無などの初診時データを検討し、パニック症 (パニック発作) に影響する因子について検討した。ライフイベントの有無について、脳内ネットワークにおける左右差や疾患特異的な脳構造の非対称性が示唆された。

(4)発症に係る脳内ネットワーク障害 (微細な脳構造異常) についての検討

3.0テスラMRI装置によるdiffusion tensor imaging : DTI (拡散テンソル画像) を用いて患者群と健常者群のサンプリングを行った。前頭葉の入出力系である前視床放線、鉤状束および下前頭後頭束、前帯状束や後帯状束を関心領域、脳梁膨大部を対照領域として拡散テンソル画像の解析を行い脳内ネットワーク障害 (拡散テンソル画像) や前頭葉機能異常 (NIRS 研究) に影響を与える遺伝的因子を探索した。

パニック症患者と健常対照被験者のMRI T1画像に対してFreeSurferを用いて脳皮質構造の比較検討を行った結果、パニック症で右前視床放線と右帯状回-海馬路のFA値が健常対照者に比べて有意に低かった。海馬や扁桃体の容積と下前頭後頭束・前視床放線などの神経束に関してパニック症に特異的な相関関係が得られた。このことがパニック症患者で前頭葉に投射する神経束と不安症状に関連する脳部位との関連性がある可能性が示された。その他として遺伝的因子の関与が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sasaki T, Tanii H.	4. 巻 50(4)
2. 論文標題 Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychol Med	6. 最初と最後の頁 692-704
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S003329171900059X.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Kasai K, Tanii H, Sasaki T, Honda Y, Honda M, Tokunaga K.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Sensitivity to gene dosage and gene expression affects genes with copy number variants observed among neuropsychiatric diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	6. 最初と最後の頁 55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12920-020-0699-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Minamida T, Iseki A, Sakai H, Imura M, Okano T, Tanii H	4. 巻 41(5)
2. 論文標題 Do postpartum anxiety and breastfeeding self-efficacy and bonding at early postpartum predict postpartum depression and the breastfeeding method?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infant Ment Health J	6. 最初と最後の頁 662-676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/imhj.21866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sugiyama S, Muto Y, Tanahashi S, Kaiya H, Nishimura F, Sasaki T, Tanii H, Shioiri T	4. 巻 75
2. 論文標題 Shared Trans-ancestry Genetic Etiology between Panic Disorder and Anxiety Disorders.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.13214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito-Masui A, Sakamoto R, Yu H., Sano A, Motomura E, Tanii H, Sakano S, Esumi R, Imai H, Shimaoka M	4. 巻 10(3)
2. 論文標題 Internet-based Individualized Cognitive Behavioral Therapy for Shift Work Sleep Disorder (Empowered by Wellbeing Prediction): A Pilot Study Protocol.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J JMIR Res Protoc.	6. 最初と最後の頁 e24799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/24799.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanahashi S, Tanii H, Konishi Y, Otowa T, Sasaki T, Tochigi M, Okazaki Y, Kaiya H, Okada M	4. 巻 80
2. 論文標題 Association of serotonin transporter gene (5-HTTLPR/rs25531) polymorphism with comorbidities of panic disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychobiology.	6. 最初と最後の頁 1-9.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000512699.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sugiyama S, Muto Y, Tanahashi S, Kaiya H, Nishimura F, Sasaki T, Tanii H, Shioiri T	4. 巻 42
2. 論文標題 Shared transethnic genetic basis of panic disorder and psychiatric and related intermediate phenotypes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Neuropsychopharmacol	6. 最初と最後の頁 87-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euroneuro.2020.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sasaki T, Tanii H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychological Medicine	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S003329171900059X.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Kasai K, Tanii H, Sasaki T, Honda Y, Honda M, Tokunaga K	4. 巻 13:55
2. 論文標題 Sensitivity to gene dosage and gene expression affects genes with copy number variants observed among neuropsychiatric diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12920-020-0699-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minamida T, Iseki A, Sakai H, Imura M, Okano T, Tanii H	4. 巻 41
2. 論文標題 Do postpartum anxiety and breastfeeding self-efficacy and bonding at early postpartum predict postpartum depression and the breastfeeding method?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infant Mental Health Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 谷井久志	4. 巻 35(Suppl 1)
2. 論文標題 神経症：総論 (概念と分類)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科 (精神科診療マニュアル、特別増刊号)	6. 最初と最後の頁 133-138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohi K, Otowa T, Shimada M, Sasaki T, Tanii H.	4. 巻 28
2. 論文標題 Shared genetic etiology between anxiety disorders and psychiatric and related intermediate phenotypes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychological Medicine	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S003329171900059X.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Oshima T, Watanabe A, Minami S, Saito K, Tani H et al.	4. 巻 75
2. 論文標題 Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in Japanese.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA Neurology,	6. 最初と最後の頁 842-849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2018.0278..	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 谷井久志	4. 巻 33
2. 論文標題 不安症と双極性障害, 自閉スペクトラム症の合併 不安症と双極性障害の併存率	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 431 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Oshima T, Watanabe A, Minami S, Saito K, Tani H et al; GENCAT Study Group.	4. 巻 75
2. 論文標題 Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in Japanese.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 E1-E8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2018.0278.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Ikegame T, Tochigi M, Kasai K, Kaiya H, Tani H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T.	4. 巻 63
2. 論文標題 An epigenome-wide methylation study of healthy individuals with or without depressive symptoms.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 319-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0382-y. Epub 2018 Jan 5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda M, Tanii H, (他37名、32番目)	4. 巻 23
2. 論文標題 A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and “transpopulation” polygenicity associated with bipolar disorder.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 639-647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T	4. 巻 9
2. 論文標題 Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-016-0307-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Tanii H et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and “transpopulation” polygenicity associated with bipolar disorder.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2016.259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Umekage T, Kawamura Y, Bundo M, Iwamoto K, Tochigi M, Kasai K, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T.	4. 巻 9:6
2. 論文標題 Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-016-0307-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Kasai K, Tanii H, Sasaki T, Honda Y, Honda M, Tokunaga K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Evaluation of polygenic risks for narcolepsy and essential hypersomnia.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 873-876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jhg.2016.65.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T, Khor SS, Omae Y, Toyo-Oka L, Sugaya N, Kawamura Y, Umekage T, Miyashita A, Kuwano R, Kaiya H, Kasai K, Tanii H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Polymorphisms in the TMEM132D region are associated with panic disorder in HLA-DRB1*13:02-negative individuals of a Japanese population.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Human Genome Variation.	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2016.1.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Howe AS, Buttenschl; n H, Bani-Fatemi A, Maron E, Otowa T, Erhardt A, Binder EB, Gregersen N, Domschke K, Reif A, Shlik J, Kõks S, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Tokunaga K, Tanii H, Sasaki T, Smoller JW, De Luca1 V	4. 巻 21
2. 論文標題 Candidate Genes in Panic Disorder: Meta-Analyses of 23 Common Variants in Major Anxiogenic Pathways.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 665-679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2015.138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanahashi M, Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Tanii H, Konishi Y, Shiroyama T, Nishihara M, Kakig R, Okada M	4. 巻 103
2. 論文標題 Auditory change-related cerebral responses and personality trait.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 34-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2015.08.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷井久志、木下義也、大須賀一輝、杉田直樹、棚橋俊介、小西喜昭、大井一高、城山隆
2. 発表標題 パニック症の脳画像解析と不安特性との関連について
3. 学会等名 NPBPPP 2020 合同年会 in SENDAI、第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会・ 学術集会合同年会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷井久志、高橋宣貴、棚橋俊介
2. 発表標題 大学生における睡眠と不安や人格特性、精神的健康度との関連
3. 学会等名 第41回全国大学メンタルヘルス学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大井一貴、音羽健司、嶋多真穂子、佐々木司、谷井久志
2. 発表標題 Shared Genetic Etiology between Anxiety Disorders and Psychiatric and Related Intermediate Phenotypes
3. 学会等名 第11回日本不安症学会学術大会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大井一貴、音羽健司、嶋多真穂子、佐々木司、谷井久志
2. 発表標題 Shared Genetic Etiology between Anxiety Disorders and Psychiatric and Related Intermediate Phenotypes.
3. 学会等名 第11回日本不安症学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷井久志、江尻直弥、城山隆、小西喜昭、岡田元宏、貝谷久宣、音羽健司、佐々木司、岡崎祐士
2. 発表標題 パニック症における脳内ネットワーク障害とBDNF val66Met遺伝子多型との関連 - MRI拡散テンソル画像を用いた検討
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 棚橋俊介、谷井久志、林隆昌、小西喜昭、岡田元宏、貝谷久宣、音羽健司、佐々木司、岡崎祐士
2. 発表標題 パニック症における併存症とセロトニントランスポーター遺伝子多型の関連について
3. 学会等名 第38回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 谷井久志	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 522 (37-41)
3. 書名 パニック発作特定用語の解説 日本臨床75巻6月号 別冊精神科症候群II (第2版)	

1. 著者名 谷井久志	4. 発行年 2016年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 640 (575-576)
3. 書名 精神科研修ノート第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------