

平成21年 4月 14日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591349

研究課題名（和文）パニック障害の生物学的マーカーの開発

研究課題名（英文） Development of biological marker of panic disorder

研究代表者 谷井 久志 (Tanii Hisashi)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40346200

## 研究成果の概要：

パニック障害においてモノアミン関連酵素（MAOA）と血清コレステロール値との関連が見出され（特に男性）、発症年齢とパニック発作時の症状数など重症度との関連や家族内発症が影響が示された。その他、合併症としては広場恐怖やうつ病の合併が疾患としての重症度を高めることも示された。診断マーカー候補の一つとして光トポグラフィー（NIRS）を用いた前頭葉機能の検討を行い、前頭前皮質内側部についてパニック障害の Trait marker、罹患者のみで賦活の低下を認めた前頭葉外側部については State marker となる可能性が示された。また COMTVal158Met 多型において左前頭葉での賦活の相違が認められ、疾患群における自律神経症状との対応が考えられた。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：精神医学・精神科診断学、不安障害の病態研究

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：パニック障害、診断マーカー、コレステロール、前頭葉機能、COMTVal158Met 多型、Trait marker、State marker

## 1. 研究開始当初の背景

現代社会のストレスの増大に伴って、感情障害・不安障害の患者数は年々増加しており、例えば米国における不安障害の年間罹患率は17.2%と高く、生涯罹患率も24.9%を占め、精神疾患の中でも最も多いとされている。不安障害では生産性の低下により経済的な損失を招き、多額の間接的コストがかかり、精神疾患全体の約半分を占めると推計されている。パニック発作

は突然の強い不安とともに動悸や発汗、胸痛、めまいなどの多彩な自律神経機能異常や精神症状が出現し、短期間で頂点に達することを特徴とする。一般人口における生涯有病率は約20%とも言われている。一方、生涯有病率が2-5%とされるパニック障害の発症には上記のパニック発作に加え、予期不安および広場恐怖といった症状が伴い、行動上の変化を認める。パニック障害には広場恐怖やうつ病だけではなく、

双極性障害、社会不安障害、強迫性障害、摂食障害などとの合併が多数存在し、各々の病型が相互に異なる可能性が想定される。

パニック障害においては罹患する病前の特徴の把握や診断において特徴的で簡便なマーカーがないため、専門的な治療を受けるまでに多くの時間と労力は消費されるのみならず、適切な治療を受けないまま放置されている場合さえあり、社会における間接的な経費の増大につながっているとの指摘もなされている。そこで、パニック障害などの精神疾患における適切な診断マーカーの開発は急務であり、根本的治療法や治療薬及び予防法開発の重要な手がかりが得られると考えられる。今日までに報告されているパニック障害における生物学的なマーカーとして、血清中の MHPG (3-methyl-4-hydroxyphenyl-glycerol)、Interleukin-18、NO、BDNF などがあるが、それらの研究においては最大でも 50 以下とサンプル数の絶対数が少ないことがある。本研究においてはパニック障害患者のサンプル数 (血清、全血) で 400 以上、健常対照者で 200 以上を既に所有しており、これらを用いて診断マーカーおよび重症度マーカーのための研究を行なうことを意図した。

## 2. 研究の目的

本研究においてはパニック障害の診断マーカーの開発とそれらに基づく発症の予測を可能にすることによってパニック障害の予防への手がかりを得て、早期の介入によって重症化を防ぐことを目標としている。更にはパニック障害に対する薬物治療において診断のみならず、治療効果の判定を簡便化して、治療効果の指標を設定することによってアドヒアランスの向上が図られ、将来のテーラーメイド医療に繋がる知見を得ることを意図している。

## 3. 研究の方法

初診時のデータとして、初めての発作時の状況 (症状、場所、日時など)、初診時 1 ヶ月間のパニック頻度、初診時 1 ヶ月間の回避状況、うつ病評価尺度 (SDS、BDI)、血液データ (AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、CPK、空腹時血糖、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、Na、K、Cl、BUN、Cr、UA、白血球数、赤血球数、Hb、Ht、MCV、MCHC、血小板数、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、TSH、FreeT3、FreeT4)、喫煙・飲酒の有無、初診時 SDS、初診時 BDI などのデータを収集している。この初診時の各種データ (特に血液データ) との対応を検討し、パニック障害 (パニック発作) に影響する因子について検討する。

研究協力者に対して同意を得て、精神疾患簡易構造化面接 (MINI) による DSM-IV 診断の他、ウエクスラー成人用知能検査改訂

WAIS-R 短縮版知能検査、PDSS-J (パニック障害重症度評価: 面接者評価)、P&A 尺度 (パニック障害・広場恐怖重症度評価: 自記式)、うつ病自己質問紙 (SDS)、気質性格評価質問紙 NEO-PI-R、STAI、ASI (不安感受性尺度) 等の臨床評価を行い、各種臨床・検査データとそれらのパニック障害の重症度と関連のある因子を抽出する。採血時の横断的な検討のみならず、パニック障害に対する治療効果や症状変動について状態マーカーについての縦断的な検討を行う。また光トポグラフィー (NIRS) を用いた脳画像検査についても施行した。

パニック障害の血清および全血サンプルを用いて、診断マーカーとして MHPG、BDNF、Interleukin-18 などの測定を行うことによって、パニック障害の診断マーカーとしての有用性についての検証実験を行う。

## 4. 研究成果

パニック障害においては特徴的で簡便なマーカーがないため、専門的な治療を受けるまでに多くの時間と労力が消費され、社会における間接的な経費の増大につながっているとの指摘もなされている。そこでパニック障害における適切な生物学的診断マーカーの開発は急務であり、根本的治療法や治療薬及び予防法開発の重要な手がかりが得られると考えられる。本研究においてはパニック障害に関する大規模なサンプリングを行い、検討対象となるパニック障害患者のサンプル数 (血清、全血) で 500 以上、健常対照者については約 200 を収集した。臨床情報を解析したところ、発症年齢がより若年であったり、広場恐怖や抑うつ状態の合併においてパニック障害の重症度が増すことが見出された。パニック障害患者の初診時の各種血液検査データと臨床症状やパニック障害の重症度、COMT、MAOA 多型との関連を検討したところ、特に男性において一部のモノアミン関連酵素と血清コレステロール値との関連を示唆する知見が得られた。また発症年齢とパニック発作時の症状数の相関が認められ、より発症年齢の若い場合に疾患としての重症度が高まることや家族内発症が多いことが示された。PDSS-J や P&A 尺度を用いたパニック障害の重症度の検討において、広場恐怖やうつ病の合併が疾患としての重症度を高めることも示された。

その他診断マーカー候補の一つとして光トポグラフィー (NIRS) を用いた前頭葉機能の検討を行い、一卵性双生児不一致例において罹患者と健常者の双方で賦活の低下を認めた前頭前皮質内側部についてパニック障害の Trait marker、罹患者のみで賦活の低下を認めた前頭葉外側部については State marker となる可能性が示された。中間表現型の検討としては COMT Val158Met 多型の低活性型 (met/met 多型) において左前頭葉での賦活の増加が認められ、疾患群における自律神経症状との対応が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Otowa T, Shimada T, Kawamura Y, Liu X, Inoue K, Sugaya N, Minato T, Nakagami R, Tochigi M, Umekage T, Kasai K, Kato N, Tanii H, Okazaki Y, Kaiya H, Sasaki T: No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and panic disorder in Japanese population. *J Hum Genet*, in press, 査読有
- ② Kakimoto Y, Nishimura Y, Hara N, Okada M, Tanii H, Okazaki Y. Intrasubject reproducibility of prefrontal cortex activities during a verbal fluency task over two repeated sessions using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, in press, 査読有
- ③ Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, Nakagawa M, Suzuki D, Matsumoto T, Motomura E, Tanii H, Shiroyama T, Okada M Effects of zotepine on extracellular levels of monoamine, GABA and glutamate in rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol*, in press, 査読有
- ④ Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Kaiya H, Nishida A, Okada M, Okazaki Y Relationship between the prefrontal function during a cognitive task and the severity of the symptoms in patients with panic disorder: a multi-channel NIRS study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, in press, 査読有
- ⑤ Tanii H, Nishimura Y, Inoue K, Hara N, Nishida A, Okada M, Imamura A, Kaiya H, Okazaki Y Frontal lobe dysfunction in panic disorder: a comparison of multichannel near-infrared spectroscopy in monozygotic twins discordant for panic disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, in press, 査読有
- ⑥ Inoue K, Tanii T, Konishi Y, Hara N, Matsumoto T, Nata M Improvement of total health measures in Mie Prefecture, Japan. *West Indian Med Journal*, in press, 査読有
- ⑦ Yamamura S, Hamaguchi T, Ohoyama K, Sugiura Y, Suzuki D, Kanehara S, Nakagawa M, Motomura E, Matsumoto T, Tanii H, Shiroyama T, Okada M Topiramate and zonisamide prevent paradoxical intoxication induced by carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy Res*, in press, 査読有
- ⑧ Tanii H, Nishimura Y, Inoue K, Koshimizu H, Matsumoto R, Takami T, Hara N, Nishida A, Okada M, Kaiya H, Okazaki Y Asymmetry of prefrontal cortex activities and catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in patients with panic disorder during a verbal fluency task: near infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 452:63-67, 2009, 査読有
- ⑨ Otowa T, Yoshida E, Yasuda S, Sugaya N, Nishimura Y, Inoue K, Tochigi M, Umekage T, Miyagawa T, Nishida N, Tokunaga K, Tanii H, Sasaki T, Kaiya H, Okazaki Y Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *J Hum Genet*, 54:122-126, 2009, 査読有
- ⑩ Nishimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Nishida A, Okada M, Kaiya H, Okazaki Y Specific panic attack symptoms in panic disorder patients with putative genetic factor. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63:251-252, 2009, 査読有
- ⑪ Miyagawa T, Nishida N, Ohashi J, Kimura R, Fujimoto A, Kawashima M, Koike A, Sasaki T, Tanii H, Otowa T, Momose Y, Nakahara Y, Gotoh J, Okazaki Y, Tsuji S, Tokunaga K Appropriate data cleaning methods for genome-wide association study. *Journal of Human Genetics*, 53(10):886-893. 2008, 査読有
- ⑫ Inoue K, Tanii H, Abe S, Nishimura Y, Kaiya H, Okazaki Y, Nata M, Fukunaga T, The risk factors of suicide by poisoning among psychiatry department outpatients, *Journal of Forensic and Legal Medicine* 15: 65-67, 2008, 査読有
- ⑬ 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-. *International Medical Journal* 14: 199-202, 2007, 査読有
- ⑭ Inoue K, Tanii H, Kaiya H, Nata M, Fukunaga T, Okazaki Y, The significant correlation of psychiatric disorders with leaves of absence among teachers in Japan *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61:334, 2007, 査読有
- ⑮ Inoue K, Tanii H, Kaiya H, Abe S, Fujita Y, Masaki M, Okazaki Y, Nata M, Fukunaga T: The risk for suicide in Japan -Review-. *International Medical Journal* 14: 203-206, 2007, 査読有
- ⑯ Inoue K, Tanii H, Abe S, Kaiya H, Nata M, Okazaki Y, Fukunaga T The significant correlation between increases in suicide rates and increases in male unemployment rates in Mie Prefecture, Japan, between 1995 and 2002, *International Medical Journal* 14: 287-289, 2007, 査読有
- ⑰ 谷井久志, 井上 颯, 西村幸香, 梶木直美, 貝谷久宣, 佐々木司, 岡崎祐士: 第 28 回日本生物学的精神医学会シンポジウム 特集 I: 不安障害の生物学: 最前線 ①パニック障害の遺伝子探索: 脳と精神の医学 3月号特集 Vol. 18(1):1-7 2007, 査読有
- ⑱ 谷井久志, 井上颯, 梶木直美, 西村幸香, 貝谷久宣, 佐々木司, 岡崎祐士, パニック障害の遺伝子探索, 脳と精神の医学, 18

[学会発表] (計9件)

- ① Hisashi Tanii, Ryusuke Matsumoto, Yukika Nishimura, Ken Inoue, Tsukasa Sasaki, Takeshi Otowa, Motohiro Okada, Hisanobu Kaiya, Yuji Okazaki Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex activation investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging in panic disorder XVIth World Congress on Psychiatric Genetic, Osaka, October 12-15, 2008
- ② Hisashi Tanii, Tsukasa Sasaki, Takeshi Otowa, Tadafumi Kato, Takeo Yoshikawa, Tadao Arinami, Hiroshi Kunugi, Toshiyuki Someya, Naomichi Matsumoto, Hisanobu Kaiya and Yuji Okazaki Risk genes for panic disorder: a GWAS study, 51th Annual Conference of the Japanese Society for Neurochemistry. Toyama, September 10-12, 2008
- ③ Naomi Hara, Yukika Nishimura, Hisashi Tanii, Ken Inoue, Atsushi Nishida, Chika Yokoyama<sup>1</sup>, Motohiro Okada, Hisanobu Kaiya, Yuji Okazaki Does the place of the first panic attack predict future comorbid agoraphobia? XIV World Congress of Psychiatry (WPA), Prague, Czech Republic, 09/23/2008
- ④ Yuji Okazaki, Tsukasa Sasaki, Hisashi Tanii, Hisanobu Kaiya Genome-wide association study of panic disorder in Japanese, 2008 International Conference on Pharmacogenetics, 2008, April 9-12, Busan, Korea
- ⑤ 高見鉄平、西村幸香、谷井久志、貝谷久宣、岡崎祐士、パニック障害患者における初発パニック発作症状の遺伝学的検討、第15回日本精神・行動遺伝医学会、東京、2007年11月
- ⑥ 西村幸香、谷井久志、井上顕、梶木直美、貝谷久宣、岡崎祐士、第一度血縁者に同種疾患を有するパニック障害患者における初発パニック発作症状の特徴、第27回日本精神科診断学会、徳島、2007年10月12日-13日
- ⑦ 柿本優、西村幸香、谷井久志、岡崎祐士、近赤外線スペクトロスコピーを用いた語流暢性課題における経時的変化の検討、第27回日本精神科診断学会、徳島、2007年10月12日-13日
- ⑧ 谷井久志、井上顕、西村幸香、横山知加、加藤忠史、岡田元宏、貝谷久宣、岡崎祐士、

パニック障害に関する一卵性双生児不一致ペアに関する検討、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、2007年7月11日~13日

⑨ 西村幸香、谷井久志、梶木直美、井上顕、西田淳志、貝谷久宣、岡田元宏、岡崎祐士、パニック障害における語流暢課題遂行時の局所脳血流量変化：波形パターンの特徴、第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会、札幌、2007年7月11日~13日

[図書] (計2件)

- ① 谷井久志、梶木直美、西村幸香、貝谷久宣、岡崎祐士「パニック障害の治療ガイドライン」第3章 診断と評価 P.29-P.45 医学書院 2008.3月
- ② 谷井久志、佐々木司、音羽健司、西村幸香、貝谷久宣、岡崎祐士、「脳神経疾患研究の最前線」5巻-3 「パニック障害」、実験医学、25巻13号、167-172, 2007

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

谷井 久志 (TANII HISASHI)  
三重大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：40346200

### (2) 研究分担者

西村 幸香 (NISHIMURA YUKIKA)  
三重大学・大学院医学系研究科・  
リサーチアソシエイト  
研究者番号：60456738

中川 雅紀 (NAKAGAWA MASANORI)  
三重大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20456726

榎本 香苗 (KASHIMOTO KANAE)  
三重大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：00378390

### (3) 連携研究者