




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 500 号	氏 名	石飛 佳宜
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	熊本俊秀	
	副査氏名	前田知己	
	副査氏名	小川 勤	
<p>論文題名 Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. (日本人集団における CRHR1 および CRHR2 と大うつ病性障害およびパニック障害との関連)</p> <p>論文掲載誌名 American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics 2012;159B(4):429-36.</p> <p>論文要旨 大うつ病障害とパニック障害はストレスおよび遺伝的素因と関連する機能障害性の疾患である。視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 系) のストレス反応の調節障害は、不安障害と気分障害に共通にみられ、大うつ病性障害およびパニック障害の発症や再発に主要な役割を果たしている。HPA 系は、視床下部のコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) によって調節され、大脳の前頭葉や海馬皮質に存在する CRH 受容体 (CRHR) 1 および CRHR2 を介して精神機能に関与する。これまで CRHR と大うつ病性障害およびパニック障害との関連については報告されているが、未だ一定の見解は得られていない。従って、CRHR1、CRHR2 との関連を再確認するためにこれらの遺伝子多型を解析した。 日本人の大うつ病性障害患者 173 人、パニック障害患者 180 人、健常ボランティア 285 人を対象に、Liu Z(2006)の論文に従って両疾患ともに CRHR1 および CRHR2 各々6個の SNPs について TaqMan PCR 法で遺伝子タイピングを行い、さらに各 SNP について多重解析を行った。 その結果、CRHR1 遺伝子の rs110402 および rs242924 と CRHR2 遺伝子の rs3779250 は大うつ病性障害と関連した。また、CRHR1 遺伝子の rs7209436 および rs173365 からなる T-A-T-G-G ハプロタイプは大うつ病障害と明らかな相関を認めた。CRHR1 の rs7209436 および rs110402 からなる T-A ハプロタイプは大うつ病性障害と明らかに相関した。CRHR2 遺伝子の rs4722999 および rs3779250 からなる C-C ハプロタイプはパニック障害と関連した。 以上の結果は、日本人の大うつ病性障害とパニック障害においても CRHR1 や CRHR2 と遺伝的な関連があることを明らかにし、両疾患が個人の経験や環境要因のみならず遺伝的要素も基盤とする精神疾患であることを示唆した。 本研究は、日本人の大うつ病性障害とパニック障害においても両障害と CRHR1 および CRHR2 が遺伝的な関連があることを明らかにした点において意義のある研究であり、審査員の合議により学位論文に値するものと判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 石飛 佳宣

論 文 題 目

Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population

(日本人集団における CRHR1 遺伝子および CRHR2 遺伝子と大うつ病性障害およびパニック障害との関連研究)

要 旨

【緒言】

視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis、HPA系) におけるストレス反応性の機能不全は、気分障害と不安障害に共通した特徴の一つである。中でも大うつ病性障害とパニック障害はストレス要因と遺伝的要因いずれとも関連する疾患である。HPA系において、コルチコトロピン放出ホルモン (corticotrophin-releasing hormone、CRH) は、コルチコトロピン放出ホルモン受容体1 (CRH receptor 1、CRHR1) とコルチコトロピン放出ホルモン受容体2 (CRH receptor 2、CRHR2) を介して脳内機能に作用する。これまで国外において CRHR1 および CRHR2 と大うつ病性障害およびパニック障害との関連について報告されてきたが、統一された見解は得られていない。我々は、CRHR1 および CRHR2 と大うつ病性障害およびパニック障害との関連について検討するために、これらの遺伝子多型を解析した。

【研究対象および方法】

大うつ病障害患者 173 名、パニック障害患者 180 名、健康被験者 285 名を対

象とした。血液中の白血球から DNA を抽出した。SNP として rs4076452、rs7209436、rs110402、rs242924、rs242940、rs173365 (CRHR1)、rs4722999、rs3779250、rs2267710、rs1076292、rs2284217、rs2267716 (CRHR2) を選択した。遺伝子タイピングには TaqManPCR を、統計解析には SHEsis および Haploview version 4.1 を使用し、各 SNP について多重解析も行い有意水準を $\alpha=0.05$ とした。なお、本研究は大分大学医学部ヒトゲノム研究倫理審査委員会にて承認され、被験者には文書による説明を行い、書面にて同意を得た。

【結果】

CRHR1 の rs110402・rs242924 および CRHR2 の rs3779250 は、大うつ病性障害において関連が認められた。また rs242924 についてはパニック障害においても関連が認められた。CRHR1 の T-A-T-G-G ハプロタイプ (rs7209436-rs173365) は、大うつ病性障害と関連が認められた。加えて CRHR1 の T-A ハプロタイプ (rs7209436-rs110402) も大うつ病性障害との関連が認められた。一方、CRHR2 の C-C ハプロタイプ (rs4722999-rs3779250) はパニック障害と関連が認められた。

【考察】

今回の結果は CRHR1 および CRHR2 が大うつ病性障害およびパニック障害の疾患感受性と関連があり、また大うつ病性障害とパニック障害が、病態生理学的にみると本質的に重なる部分があるというこれまでの報告を支持するものである。つまり、大うつ病性障害とパニック障害は、個人の経験や環境要因のみならず遺伝的要因も基盤とする精神疾患である事を示唆している。

【結語】

本研究の結果は、CRHR1 および CRHR2 が大うつ病性障害およびパニック障害と遺伝的な関連があることを支持する。