

特集 2 PTSD 病態の理解と新規治療方法の開発

1. 認知と炎症に着目した PTSD の遺伝学的検討

堀 弘明*, 金 吉晴*

抄録：心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD) の中核的特徴は、トラウマ記憶の再体験症状に代表される記憶・認知の症状である。PTSD の生物学的異常については、炎症が近年注目されている。日本人を対象とした筆者らの検討でも、PTSD 患者は認知の問題や炎症の亢進を呈することが見いだされた。一方、本疾患の発症には遺伝要因が関与することが双生児研究などによって示されており、また、認知と炎症にも遺伝要因が存在する。これらから、PTSD の脆弱性に関与する遺伝要因は、中間表現型としての認知や炎症に影響し、それによって本疾患の発症リスクを高めるという機序が想定される。しかし、そのような可能性を検討した研究は乏しい。

筆者らは、PTSD の病因解明をめざし、患者および健常対照者を対象に、心理臨床評価、認知実験、炎症系分子などの血中濃度測定、末梢血 DNA・RNA 解析を包含した研究プロジェクトを実施している。本稿では、PTSD 患者における認知と炎症およびそれらの遺伝要因を検討した最新の研究について、筆者らの研究成果を中心に紹介し、それに基づいて本疾患の病因・病態を考察する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (1) : 10-15, 2022

Key words : posttraumatic stress disorder (PTSD), inflammation, genetic polymorphism, gene expression, cognitive function, cognitive bias, childhood maltreatment

はじめに

心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD) は、生命の危険を感じるような出来事を体験・目撃する、重症を負う、性的暴力を受ける、などの強い恐怖を伴う体験がこころの傷(=トラウマ)となり、時間がたっても強いストレスや恐怖を感じる精神疾患である。米国精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル第5版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition : DSM-5)」では、フラッシュバックに代表される「再体験」、トラウマの出来事に関連する記憶や外的な状況に対する「回避」、罪悪感や恥、不信感、恐怖、怒りなどの「認知・気分の陰性変化」、神経が張り詰めてイライラや警戒心が強くなる「過覚醒」といった特徴的な症状が1カ月以上にわたって持続し、重大な苦痛や社会機能の障害を引き起こす疾患、と定義されている。

PTSD は、トラウマ体験の存在が診断の前提になるという点で、精神疾患の中でもユニークな疾患である。一方で、トラウマ体験を経験した者が全員 PTSD を発症するわけではないという点も、本疾患を理解するうえで不可欠な要素である。例えば日本における約4,000名を対象とした疫学調査では、およそ60%の者がトラウマ体験を経験していたのに対し、PTSD を発症した者は1.3%であり、トラウマ体験の後に PTSD を発症するのはむしろ少数であることが示されている¹⁷⁾。この結果からも、PTSD への「なりやすさ」、すなわち脆弱性の存在が想定されるが、そういった脆弱性の一部は遺伝的に規定されていると考えられる。例えば、双生児研究により、PTSD の遺伝率は30~45%程度と推定されている²⁸⁾。なお、不安障害やうつ病の遺伝率も30~50%とされている⁹⁾。このような知見を背景として、多様なアプローチによる PTSD の遺伝学的研究が進められている。例えば、この数年、大規

A genetic study of PTSD focusing on cognition and inflammation

*国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 行動医学研究部 (〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1) Hiroaki Hori, Yoshiharu Kim : Department of Behavioral Medicine, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8553, Japan

【堀 弘明 E-mail : hori@ncnp.go.jp】

模なサンプルを用いた PTSD のゲノムワイド関連解析が相次いで報告されている^{7, 30)}。現在のところ PTSD の感受性遺伝子は確立されていないが、このことは、PTSD は、単一の決定的な遺伝子によって発症が決まるのではなく、一つひとつは効果の比較的小さな多数の遺伝子が、環境要因と複雑に相互作用することで脆弱性が形成される疾患である、という見方を裏付けていると考えることもできる。

PTSD は、上述したような多彩な症状を伴うものの、中核的特徴はトラウマ記憶の再体験症状に代表される記憶・認知の症状であると考えられている⁴⁾。一方、PTSD の生物学的異常については、炎症が最近注目されている。さらに、認知と炎症にも遺伝要因が存在する。これらを併せて考えると、PTSD の脆弱性に関与する遺伝要因は、中間表現型としての認知や炎症に影響し、それによって本疾患の発症リスクを高めるという機序が想定される。

筆者らは、PTSD の病因解明をめざし、患者および健常対照者を対象に、心理臨床評価、認知実験、炎症系分子などの血中濃度測定、末梢血 DNA・RNA 解析を包含した研究プロジェクトを実施している。当プロジェクトで収集中のデータ・サンプルの一部を用いて、これまでに認知バイアス・認知機能や炎症を軸とした検討を行うとともに、末梢血トランスクリプトーム解析や遺伝子多型解析を実施してきた。本稿では、これらの研究成果を紹介し、それに基づいて本疾患の病因・病態を考察したい。

1. 炎症と PTSD

トラウマ体験や PTSD は強度のストレスに関連することから、ストレス応答を担う生体システムである視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA 系)、免疫炎症系、自律神経系が重要な役割を果たすと考えられている。中でも、PTSD の病因・病態に対する免疫炎症系の関与が近年注目されている。その根拠の一つとなっているのが、PTSD 患者では、免疫炎症系の異常が関与する心血管疾患や自己免疫疾患などの合併リスクが高いという知見である¹⁸⁾。実際、PTSD 患者では健常対照者と比較して、血液中の interleukin-1 β や interleukin-6 (IL-6)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性サイトカインや C-reactive protein (CRP) が上昇していることを示す結果が多数報告されている^{10, 26)}。日本人女性を対象とした筆者らの検討でも、健常対照群に比べて PTSD 患者群で血中 IL-6 濃度が有意に高値を呈することが確

認され¹⁴⁾、また、患者における炎症亢進はレジリエンスや心理的 QOL の低下に関連することが見いだされた¹⁵⁾。炎症の亢進が PTSD 発症に先行し、発症のリスク因子となる可能性も示唆されている⁵⁾。さらに、動物モデルを用いた研究の結果からは、炎症は、単に PTSD に関連するというだけでなく、本疾患の病因・病態に重要な役割を果たす可能性も指摘されている^{27, 32)}。

PTSD の炎症系亢進は、生体のストレス反応の一部として HPA 系や自律神経系の反応と相まって生じていると想定される。HPA 系と免疫炎症系の間には密接な相互作用があり、通常、cortisol は炎症系に対して抑制的に働く一方、炎症性サイトカインは cortisol 分泌を促進する作用を有する。したがって PTSD では、抗炎症作用をもつ cortisol が低値を示す傾向があるため²¹⁾ 炎症が抑制されず亢進する、という可能性が考えられる。

PTSD における炎症の研究は、大部分が末梢での炎症マーカーについての検討であり、脳での炎症亢進の有無は不明である。しかし、以下のような知見に基づき、PTSD の脳内でも炎症が亢進している可能性が示唆される。以前は、血液脳関門などによって脳は末梢の免疫系から隔離されており、特定の疾患や外傷などの場合を除いて免疫系の細胞が脳に入ることはない、と考えられていた。しかし近年、脳と免疫系の間には日常的に密接なクロストークが存在することが明らかにされ、末梢の炎症性サイトカインは複数のメカニズムによって脳に影響を及ぼすことが示されてきた³⁾。したがって、ストレスによって末梢での炎症系が亢進することにより、脳のミクログリアやアストロサイトの活性化を介した神経炎症が惹起されうるということになる。加えて、ストレスは脳内のミクログリアやアストロサイトを活性化させることで、直接的に神経炎症を引き起こしうる。神経炎症が起きると、神経新生やシナプス可塑性、さらに記憶や学習をはじめとする脳形態・機能に影響が及ぶと考えられるため、それらの結果、PTSD の心理行動学的症状が出現・悪化するのかもしれない。

炎症系の遺伝子に着目した PTSD 研究も行われてきている。例えば、血中 CRP 濃度を規定する CRP 遺伝子の single nucleotide polymorphism (SNP) が PTSD の重症化に関連することが複数の研究によって示されている^{19, 20)}。筆者らも、そういった SNP の一つである rs2794520 の C-allele が PTSD の重症化や認知機能障害に関連すること、また、この SNP の C-allele を有し幼少期被虐待体験を受け

た患者では PTSD 症状が特に重くなることを見いだしている²⁵⁾。トランスクリプトームのプロフィールを PTSD 患者と健常対照者で比較する網羅的遺伝子発現解析も複数報告されており、それらの研究では、仮説に依拠しないデータ駆動型の解析によって炎症系の遺伝子やそのパスウェイが最重要分子・システムとして同定されている¹⁾。

一方で、PTSD 患者には炎症亢進を示さない者もあり、上述の筆者らの検討でも PTSD 群は健常群に比べて血中 IL-6 濃度が有意に高かった一方で、IL-6 濃度の分布には両群の間で重なりもみられ、患者群のおよそ半数で IL-6 が高いという結果であった¹⁴⁾。そこで、炎症亢進の有無に基づいて PTSD を亜型分類できるのではないかと考え、末梢血 RNA を用いてマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行い、IL-6 が高い患者群および正常の患者群のトランスクリプトームデータを、それぞれ健常対照群のデータと比較した¹³⁾。群間で発現変動が認められた遺伝子群を用いて gene ontology 解析を行った結果、IL-6 高値の患者群では免疫炎症系に関連する多くの遺伝子が発現変動の上位を占めていたのに対し、IL-6 正常値の患者群では神経系や記憶に関与する遺伝子が上位に位置していた。この結果から、全体的な傾向として、PTSD は、多くの免疫炎症系分子が関与する一群と、神経系分子が関与する一群に分類できる可能性が示唆された¹³⁾。

2. PTSD における認知

a. 認知バイアス

PTSD における認知の問題については、DSM-5 の診断基準にもある「認知の陰性変化」がよく知られている。PTSD の認知の特徴を実験的に測定する試みもなされており、そのような指標の代表的なものに、記憶バイアスや注意バイアスなどの認知バイアスがある。記憶バイアスとは、感情的にニュートラルな単語 (例:「状況」) に比べ、ネガティブな単語 (例:「恐怖」) やポジティブな単語 (例:「幸運」) をよりよく記憶するという記憶の偏りのことである。筆者らの検討でも PTSD 患者はネガティブな記憶バイアスを示すことが確認されている¹⁶⁾。注意バイアスについては、トラウマ・PTSD との関連で多数の研究報告がなされている。PTSD 患者や幼少期被虐待体験を有する者では、ネガティブな情報に対して過度に注意を向ける注意バイアスが強くなるという報告がある一方、ネガティブな情報に対して

逆に注意を過度に逸らしやすくなるという報告もあり、見解が一致していない。より最近の研究では、PTSD 患者や幼少期被虐待体験を有する者において、ネガティブな情報に対し、ある時には注意を過度に向け、またある時には注意を過度に逸らすといった、ネガティブな情報への注意の向け方が不安定で一貫性がなくなる「注意バイアス変動」が見いだされている^{11,22)}。このような注意バイアス変動は、PTSD 患者の症状が過覚醒と麻痺・解離の両極を呈することを反映している、という見方もなされている。

PTSD の認知についての遺伝的検討も行われている。その代表的なものとしては、セロトニントランスporter をコードする *SLC6A4* 遺伝子³¹⁾ や、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) をコードする *BDNF* 遺伝子がある¹²⁾。筆者らの検討では、BDNF の分泌低下につながるとされている *BDNF* 遺伝子 Val66Met 多型の Met allele が PTSD 患者のネガティブ記憶バイアスに関連することや¹²⁾、Met allele を有し幼少期虐待を受けた健常者は注意バイアス変動が大きくなること¹¹⁾が見いだされた。なお、同じ研究において、注意バイアス変動は血中 TNF- α 濃度と正の相関を示した¹¹⁾。

b. 認知機能

PTSD は、認知バイアスのような認知様式の問題に加え、記憶や注意、実行機能、言語などの認知機能の障害にも関連することが、筆者らのものを含め多くの研究によって明らかにされている^{24, 29)}。認知機能障害は PTSD 発症前から存在することを示す報告もある⁶⁾。さらに、PTSD は認知症のリスクになることも示されている⁸⁾。また、幼少期被虐待体験を有する PTSD 成人患者では認知機能障害がより顕著であることを筆者らは報告している²³⁾。このような PTSD の認知機能障害は、海馬低体積の所見²⁾に符合しており、そのメカニズムに炎症系の異常が関与している可能性も考えられる。例えば、PTSD 患者において認知機能障害は末梢血 IL-6 濃度高値と関連することが筆者らの研究で見いだされている¹⁴⁾。上述したように、*CRP* 遺伝子の特定の SNP が PTSD の認知機能障害に関与する可能性も報告されている²⁵⁾。

おわりに

認知や炎症、遺伝要因はいずれも、PTSD の病因・

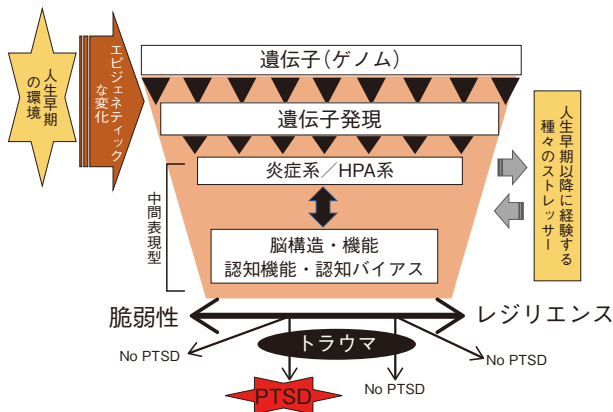


図1 脆弱性-レジリエンスモデルに基づくPTSDの病因仮説

病態を明らかにするうえで非常に重要な要素であると想定される。PTSDの病因について筆者らが作成したモデルを図1に示す。この模式図が説明している内容は以下のとおりである。遺伝子レベルでの要因がまず存在し、幼少期に逆境的体験を経験するとDNAメチル化などのエピジェネティックな機構によってゲノムが修飾を受け、遺伝子発現に変化が生じうる。その後の人生におけるさまざまなストレスも相まって、炎症系やHPA系の異常が生じ、それは脳構造や脳機能、認知に影響する可能性がある。これらの総体として各個人の脆弱性が形成されることになり、脆弱性の大きな者ではトラウマ体験後にPTSDを発症するのに対し、レジリエントな者は同じトラウマ体験をしてもPTSDを発症しないであろう、というモデルである。筆者らの検討などによってこの仮説が部分的に支持されてきたものの、より多層的・包括的に検証するためには、DNAメチル化や脳画像などのデータも含めた今後のさらなる統合的検討が必要である。

一方で、PTSD患者の生物学的所見には少なからず個人差が存在する。本稿で取り上げた認知や炎症、遺伝要因のいずれも、「PTSDでは必ず異常が認められる」というわけではなく、異常を示さない患者もいるし、異常の性質も均一ではない。PTSDに異種性が存在するという考え方は広く受け入れられてきているが、そういった異種性は生物学的所見にも存在するということである。

本研究分野の主要な臨床的意義として、炎症や認知、遺伝子という客観的指標に基づく診断法や発症・予後予測法の開発が挙げられる。例えば、今後の研究の進展によって、炎症性サイトカインやCRPなどの炎症マーカーをPTSDの客観的（補助）診断に用いることができるかもしれない。さらには、抗

炎症薬や認知バイアス修正療法など、炎症や認知を標的としたPTSD治療法の開発へとつながることも期待される。

倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省）」およびヘルシンキ宣言に則り、筆者の所属する研究実施機関である国立精神・神経医療研究センター倫理委員会ならびに共同研究機関の倫理委員会において承認を受けて実施した。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Breen MS, Tylee DS, Maihofer AX, et al (2018) PTSD blood transcriptome mega-analysis: Shared inflammatory pathways across biological sex and modes of trauma. *Neuropsychopharmacology*, 43: 469-481.
- 2) Bromis K, Calem M, Reinders AATS, et al (2018) Meta-analysis of 89 structural MRI studies in post-traumatic stress disorder and comparison with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 175: 989-998.
- 3) Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al (2008) From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9: 46-56.
- 4) Ehlers A and Clark DM (2000) A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behav Res Ther*, 38: 319-345.
- 5) Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX, et al (2014) Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry*, 71: 423-431.
- 6) Gale CR, Deary IJ, Boyle SH, et al (2008) Cognitive ability in early adulthood and risk of five specific psychiatric disorders in middle age: the Vietnam experience study. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 1410-1418.
- 7) Gelernter J, Sun N, Polimanti R, et al (2019) Genome-wide association study of post-traumatic stress disorder reexperiencing symptoms in >165,000 US veterans. *Nat Neurosci*, 22: 1394-1401.
- 8) Günak MM, Billings J, Carratu E, et al (2020) Post-traumatic stress disorder as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 217: 600-608.

- 9) Hettema JM, Neale MC and Kendler KS (2001) A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 158 : 1568-1578.
- 10) Hori H and Kim Y (2019) Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 : 143-153.
- 11) Hori H, Itoh M, Lin M, et al (2021) Childhood maltreatment history and attention bias variability in healthy adult women : role of inflammation and the BDNF Val66Met genotype. *Transl Psychiatry*, 11 : 122.
- 12) Hori H, Itoh M, Yoshida F, et al (2020) The BDNF Val66Met polymorphism affects negative memory bias in civilian women with PTSD. *Sci Rep*, 10 : 3151.
- 13) Hori H, Yoshida F, Itoh M, et al (2020) Proinflammatory status-stratified blood transcriptome profiling of civilian women with PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 111 : 104491.
- 14) Imai R, Hori H, Itoh M, et al (2018) Inflammatory markers and their possible effects on cognitive function in women with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 102 : 192-200.
- 15) Imai R, Hori H, Itoh M, et al (2019) Relationships of blood proinflammatory markers with psychological resilience and quality of life in civilian women with posttraumatic stress disorder. *Sci Rep*, 9 : 17905.
- 16) Itoh M, Hori H, Lin M, et al (2019) Memory bias and its association with memory function in women with posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*, 245 : 461-467.
- 17) Kawakami N, Tsuchiya M, Umeda M, et al (2014) Trauma and posttraumatic stress disorder in Japan : results from the World Mental Health Japan Survey. *J Psychiatr Res*, 53 : 157-165.
- 18) Mellon SH, Gautam A, Hammamieh R, et al (2018) Metabolism, metabolomics, and inflammation in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 83 : 866-875.
- 19) Michopoulos V, Rothbaum AO, Jovanovic T, et al (2015) Association of CRP genetic variation and CRP level with elevated PTSD symptoms and physiological responses in a civilian population with high levels of trauma. *Am J Psychiatry*, 172 : 353-362.
- 20) Miller MW, Maniates H, Wolf EJ, et al (2018) CRP polymorphisms and DNA methylation of the AIM2 gene influence associations between trauma exposure, PTSD, and C-reactive protein. *Brain Behav Immun*, 67 : 194-202.
- 21) Morris MC, Compas BE and Garber J (2012) Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function : A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 32 : 301-315.
- 22) Naim R, Abend R, Wald I, et al (2015) Threat-related attention bias variability and posttraumatic stress. *Am J Psychiatry*, 172 : 1242-1250.
- 23) Nakayama M, Hori H, Itoh M, et al (2020) Possible long-term effects of childhood maltreatment on cognitive function in adult women with posttraumatic stress disorder. *Front Psychiatry*, 11 : 344.
- 24) Narita-Ohtaki R, Hori H, Itoh M, et al (2018) Cognitive function in Japanese women with posttraumatic stress disorder : Association with exercise habits. *J Affect Disord*, 236 : 306-312.
- 25) Otsuka T, Hori H, Yoshida F, et al (2021) Association of CRP genetic variation with symptomatology, cognitive function, and circulating proinflammatory markers in civilian women with PTSD. *J Affect Disord*, 279 : 640-649.
- 26) Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, et al (2015) Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder : A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*, 2 : 1002-1012.
- 27) Quiñones MM, Maldonado L, Velazquez B, et al (2016) Candesartan ameliorates impaired fear extinction induced by innate immune activation. *Brain Behav Immun*, 52 : 169-177.
- 28) Sartor CE, Grant JD, Lynskey MT, et al (2012) Common heritable contributions to low-risk trauma, high-risk trauma, posttraumatic stress disorder, and major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 69 : 293-299.
- 29) Scott JC, Matt GE, Wrocklage KM, et al (2015) A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull*, 141 : 105-140.
- 30) Stein MB, Levey DF, Cheng Z, et al (2021) Genome-wide association analyses of post-traumatic stress disorder and its symptom subdomains in the Million Veteran Program. *Nat Genet*, 53 : 174-184.
- 31) Wald I, Degnan KA, Gorodetsky E, et al (2013) Attention to threats and combat-related posttraumatic

stress symptoms : prospective associations and moderation by the serotonin transporter gene. *JAMA Psychiatry*, 70 : 401-408.

production of TNF- α is a key element of sustained fear memory. *Brain Behav Immun*, 59 : 313-321.

32) Yu Z, Fukushima H, Ono C, et al (2017) Microglial

■ ABSTRACT**A genetic study of PTSD focusing on cognition and inflammation**

Hiroaki Hori, Yoshiharu Kim

Department of Behavioral Medicine, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

The core feature of PTSD is memory and cognitive symptoms such as re-experiencing symptoms of traumatic memory. Regarding biological abnormalities of PTSD, inflammation has recently attracted attention. Supporting this, we have reported cognitive problems and increased inflammation in Japanese patients with PTSD. Meanwhile, genetic factors are shown to contribute to the development of PTSD by twin studies and others. Genetic factors also contribute to cognition and inflammation. It can therefore be hypothesized that the genetic factors involved in the vulnerability of PTSD would affect intermediate phenotypes including cognition and inflammation, thereby increasing the risk of developing this disorder. However, such possibilities have been understudied.

We have conducted research projects that encompass clinical and psychological assessments, cognitive experiments, blood inflammatory marker measurements, and blood DNA and RNA analyses in PTSD patients and healthy controls, with the aim of elucidating the pathogenesis and pathophysiology of PTSD. In this paper we will discuss the pathogenesis of PTSD based primarily on the latest findings from our research project.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (1) : 10-15, 2022)
