

氏 名	大塚 豪士
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医工博4甲 第290号
学 位 授 与 年 月 日	令和3年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
専 攻 名	先進医療科学専攻
学 位 論 文 題 名	Association of CRP genetic variation with symptomatology, cognitive function, and circulating proinflammatory markers in civilian women with PTSD (PTSD 女性患者における CRP 遺伝的多型と症候学、認知機能、末梢血炎症マーカーとの関連)
論 文 審 査 委 員	委員長 教授 喜多村 和郎 委 員 教授 大塚 稔久 委 員 講師 高野 勝弘

学位論文内容の要旨

(Purpose)

Posttraumatic stress disorder (PTSD) has been associated with increased inflammation. C-reactive protein (CRP) is a marker of systemic inflammation, and recently, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the CRP gene have been associated with increased blood CRP protein levels and illness severity in PTSD patients. However, the mechanism by which the CRP SNPs are involved in PTSD remains unclear. Here we investigated the association of CRP genetic variation with blood proinflammatory protein levels, symptomatology, and cognitive function, and further explored the moderating effect of childhood maltreatment history, in adult patients with PTSD.

(Methods)

Fifty-seven Japanese civilian women with PTSD and 73 healthy control women were enrolled. Three SNPs in the CRP gene, rs2794520, rs1130864, and rs3093059, were genotyped, and analyses focused on rs2794520 (T/C). Serum levels of high-sensitivity CRP (hsCRP), high-sensitivity tumor necrosis factor- α (hsTNF- α), and interleukin-6 were measured. PTSD symptoms were evaluated by the Posttraumatic Diagnostic Scale. Cognitive function was assessed by the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. Childhood maltreatment history was assessed by the Childhood Trauma Questionnaire.

(Results)

Patients with the rs2794520 CC/CT genotype, compared to those with TT genotype, showed significantly higher levels of hsCRP ($p=0.009$) and hsTNF- α ($p=0.001$), more severe PTSD symptoms ($p=0.036$), and poorer cognitive function ($p=0.018$). A two-way analysis of variance revealed a significant genotype-by-maltreatment interaction for more severe PTSD avoidance symptom ($p=0.012$).

(Discussion)

Our finding of the association of CRP genetic variation with higher blood CRP levels and more severe symptoms in Japanese female patients mostly triggered by interpersonal trauma is consistent with previous studies of PTSD patients among urban African American men and women and veterans with predominantly white men. These results suggest that CRP genetic variation may lead to more severe phenotype of PTSD by causing increased inflammation.

PTSD is associated with wide-ranging cognitive impairments. It is also shown that PTSD patients have hippocampal morphologic abnormalities and increased risk of developing dementia. Neurogenesis in the hippocampus is associated with cognitive function, and inflammation in the brain adversely affects neurogenesis and cognition. The present study is the first, to our knowledge, to show the association between CRP genetic variation and cognitive impairment in patients with PTSD. CRP was originally thought to be a peripheral proinflammatory marker, but it has recently been suggested that CRP may influence the central nervous system. Therefore, the CRP genetic variation can cause increased levels of proinflammatory molecules, thereby leading to neuroinflammation and cognitive dysfunction. Besides cognitive impairment, the more severe PTSD symptoms associated with the CRP polymorphism might also be caused by inflammation in the brain, given the evidence that inflammation can be causally involved in the emergence and maintenance of such symptoms. For instance, animal studies have shown that elevated inflammation impairs extinction of fear memory. In line with this, human studies have demonstrated that increased inflammation is associated with enhanced amygdala activation in response to threatening stimuli.

Effects of environmental factors can be modified by genetic factors, and it is widely accepted that complex gene-environment interactions are involved in the pathogenesis of PTSD. Among a wide variety of environmental factors, childhood maltreatment can be particularly relevant here, as it has been associated with both increased inflammation and risk for PTSD. Supporting this, we observed the significant interaction between rs2794520 genotype and childhood maltreatment severity for PTSD avoidance symptoms, demonstrating an example of gene-environment interaction involved in this disorder. While we are not aware of any previous studies reporting the interaction between CRP genetic variation and childhood maltreatment in PTSD, there are studies that show such interactions for SNPs of other key genes, such as FKBP5 and BDNF. The reason for the specific association with avoidance symptom observed here is not clear, but this may suggest that childhood maltreatment might magnify the CRP genetic effect on this aspect of symptomatology.

(Conclusion)

This study shows significant relationships of the CRP genetic variation with circulating proinflammatory markers, symptom severity, and cognitive dysfunction in a sample of Japanese women with PTSD. We further demonstrate the significant interaction between the CRP polymorphism and childhood maltreatment for more severe PTSD avoidance symptom. These findings may provide an insight into understanding the etiology of PTSD from the inflammatory perspective.

論文審査結果の要旨

本論文は、炎症に関連するC反応性タンパク質(CRP)遺伝子の一塩基多型が、PTSD患者におけるPTSD症状と認知機能に関与することを明らかにしたものである。PTSD患者は、トラウマ的な出来事に関連した苦痛な記憶を繰り返し想起するという症状に加え、記憶や学習、注意、実行機能などの認知機能にも障害がしばしば認められることが示されている。また、PTSDは炎症系の亢進に関連する事も知られている。先行研究において、PTSD患者群においては健常対照群と比較して、炎症性物質である血中

IL-6 濃度が有意に高いことが見いだされている。一方、PTSD 症状や認知機能障害の程度は患者ごとに異なるが、このような個人差の原因の一部に遺伝要因が関与している可能性が考えられる。また、最近の米国の研究によって CRP 遺伝子の SNP が PTSD 症状に関連することが報告されている。そこで本研究では、日本人 PTSD 患者において血中 CRP 濃度に影響することが知られる CRP 遺伝子の SNP が PTSD 症状や認知機能と関連するかどうかについて検討している。

57 名の PTSD 女性患者および 73 名の健常対象女性を対象とし、PTSD の症状 (PTSD 診断尺度, PDS) および認知機能検査 (RBANS) をおこなった。同時に採血を行って血液中の DNA を抽出し、CRP 遺伝子 rs2794520 多型を PCR 法により決定した。また、血液中の炎症マーカーである高感度 CRP (hsCRP)、高感度 TNF- α (hsTNF- α)、IL-6 の濃度を測定した。

PTSD 患者群において、rs2794520 多型の CC/CT 群は TT 群と比較して、有意に PTSD 症状が強く認知機能が低いことが示された。さらに、PTSD 患者の CC/CT 群は TT 群と比較して血中の hsCRP 濃度、hsTNF- α 濃度が有意に高いことが見いだされた。健常群ではそのような関係は認められなかった。さらに、PTSD 患者で児童期の虐待の程度 (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) が高い群では、CC/CT 群は TT 群と比較して PTSD の回避症状が有意に大きいことが分かった。以上の結果から、CRP 遺伝子の rs2794520 多型は、PTSD における症状および認知機能、炎症に関連することが示された。

本研究により、炎症に関連する CRP 遺伝子の SNP が PTSD の症状及び認知機能に関連することが明らかとなったことから、今後、炎症系に関与する他の遺伝子についての検討や男性における検討を進めることで、PTSD の病因解明や個別化治療法開発に貢献できる可能性があり、学術的意義および社会的意義が高い。

研究は、実施機関の倫理委員会の承認を得た後に、ヘルシンキ宣言に則って行われている。すべての検査や統計検定は信頼できる一般的な方法で進められており、データに捏造や改ざんの痕跡は認められなかった。本論文の内容は、国際精神医学誌「Journal of Affective Disorders」に掲載されている。Otsuka T et al. (2020) doi:10.1016/j/jad.2020.10.045

以上のことから、本審査委員会は本論文が博士の学位の授与に値すると判断した。