第23回日本精神科診断学会にて2題（宇都宮　2003 10 30-31）

[16] 山岸裕，亀山正樹，伊藤誠，須藤友博，上原徹，井田逸朗，福田正人，三國雅彦　統合失調症患者における局所脳血液量の変化ー多チャンネル近赤外線スペクトロスコピィによる検討

[17] 亀山正樹，山岸裕，伊藤誠，須藤友博，上原徹，井田逸朗，福田正人，三國雅彦　単極性うつ病と双極性障害の脳血液量変化と診断ー多チャンネル近赤外線スペクトロスコピィを用いた検討

文部科学省科学技術振興調整費産学官共同研究の効果的推進事業・公開シンポジウム「こころを映し出すDNAチップの開発と実用化」にて招待講演（徳島 2003 11 7）

[18] 福田正人　近赤外分光法による精神疾患の診療支援技術

第24回 日本レーザー医学会総会にて教育講演（岐阜　2003 11 15）

[19] 福田正人　近赤外線スペクトロスコピーNIRSによる脳機能計測

光トポグラフィ・ユーザー研究会にて招待講演（東京　2003 12 19）

[20] 福田正人　NIRSによる精神疾患診療支援システムの構築

第2回北関東甲信越精神医学懇話会にて招待講演（東京　2004 1 24）

[21] 福田正人　統合失調症における薬物治療と認知機能

International Congress of Biological Psychiatry, Official Pre Congress Meeting にて招待講演（Cairns, 2004 2 6）

[22] Fukuda M, Ito M, Suto T, Kameyama M Yamagishi Y, Uehara T, Ida I, Mikuni M　A Multichannel Near-Infrared Spectroscopy Study of Frontal Lobe Function in Schizophrenia and Mood Disorders

第1回 光脳機能イメーシング研究会にて招待講演（東京　2004 3 20）

[23] 福田正人　精神疾患における光脳機能イメーシンクの可能性

第6回日本ヒト脳機能マッピング学会大会にて4題（東京　2004 3 21-22）

[24] 伊藤誠，須藤友博，亀山正樹，山岸裕，上原徹，福田正人，三國雅彦　認知課題遂行時の脳血流量変化に対する性 年齢の影響ー多チャンネルNIRS装置による検討

[25] 山岸裕，亀山正樹，伊藤誠，須藤友博，上原徹，井田逸朗，福田正人，三國雅彦　うつ病患者の認知課題遂行時の脳血流量変化ー近赤外線スペクトロスコピーを用いた検討

[26] 須藤友博，伊藤誠，亀山正樹，山岸裕，上原徹，井田逸朗，福田正人，三國雅彦　統合失調症における課題遂行時の局所脳血流量変化ー多チャンネル近赤外線スペクトロスコピィての検討

[27] 亀山正樹，山岸裕，須藤友博，伊藤誠，上原徹，井田逸朗，福田正人，

三國雅彦　双極性障害の局所脳血流量変化－多チャンネル近赤外線スペクトロスコピィによる検討

3 その他

(1)国際学会へのシンポシウム提案

2005年6月にウイーンで開催される第8回世界生物学的精神医学会に、NIRSの精神疾患への臨床応用についてシンポンウムを提案している　"Near-infrared Spectroscopy in Psychiatry – A New Noninvasive Technology to Monitor Brain Function in Bedside Settings"

(2)マスメティア報道

本研究と関連した成果か、以下のように報道された。

NHK総合放送（2004年3月31日）番組 ためしてカノテン「脳を元気に①－ゆううつ最新対策　脳の活動低下の有無」

(3)実用化に向けた医工連携研究の実施

本研究を推進するために、群馬大学と日立製作所基礎研究所 日立メディコ社技術研究所との間て、以下にあげた医工連携の共同研究契約を締結し実施した。

福田正人，三國雅彦，上原徹「光トポクラフィー装置を用いた脳機能計測による精神疾患の診断支援方法の開発」（2003年度）

H 知的財産権の出願・登録状況

本研究により直接得られたものてはないか、本研究課題と関連する研究から、以下の特許を出願した。

生体光計測装置を用いた疾患判定装置（特願2003-319502号　2003 9 11 出願）

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
平成15年度分担研究報告書

双生児法による脳とこころの発達過程及び精神疾患成因の解明（H14-こころ-011）
〔分担研究課題〕脳形態・脳機能発達と関連して発達する心理機能の測定と同定

分担研究者　丹野義彦　（東京大学大学院総合文化研究科・助教授）

研究要旨

本研究は、双生児を対象として、MRIと光トポクラフィーを用いて同定された発達脳部位と，心理機能の対応を調べるものである。MRIと光トポグラフィーによって同定された発達脳部位と、心理機能の相関関係を解析することによって，脳の発達と関連する心理機能と，関連しない心理機能を同定することを目的とする。

平成15年度は、測定ハッテリーを確立し、実際に双生児を対象として測定をおこなった。とくに妄想的観念を調べる質問紙であるＰＤＩを中心に、健常者群と統合失調症患者群に実施し、その信頼性と妥当性を検討し、さらに、双生児ペアを対象として施行し、その有用性を検討した。その結果、ＰＤＩの内的整合性と再検査信頼性は高い値を示し、PANSSとの相関を用いた併存的妥当性も比較的高いことが確認された。健常な双生児ペアの結果をみると、抑うつはその時の状態によって左右されるのに対し、妄想的観念はその時の状態に左右されにくい人格特性的な面が強いことが推測された。双生児ペアにおけるＰＤＩの一致度は高く、ＰＤＩを双生児に実施するに当たっての実用性を確認することができた。こうした課題を用いて研究することにより、脳とこころの発達過程および精神疾患の成因を解明していくうえで、脳の構造と機能の発達を測定していくことが可能かつ有用であることが明らかにできた。

A　研究目的

本研究の目的は、双生児における精神発達に伴って発達する脳部位の構造と機能を同定することである。とくに、脳形態・脳機能発達と関連して発達する心理機能を測定し同定することをめざしている。脳の発達と心理機能の関連を同定することができれば，発達の過程から，精神疾患の発生メカニズムの解明なども期待できる。そのために、われわれは双生児を対象として、fMRIや光トポクラフィーを用いて同定された発達脳部位と，心理機能の対応を調べたいと考えている。心理機能の評価を確実かつ安定しておこなうためには、検査課題のハッテリー化と標準化、信頼性　妥当性の検討を欠かすことはできない。

平成14年度は、双生児を対象に心理学的課題を用いている先行研究について、データベースを用いて網羅的に検索したところ、先行研究で用いられた心理テストは以下の３つ課題に分けられた。

1　知能や認知の発達を調べる認知心理学的課題（知能検査および認知機能テストハッテリー），

2　社会性や情緒の発達を調べる課題（T

ＣＩ、性格５因子検査、攻撃性など，パーソナリティや社会性のアセスメント)，

３　精神疾患の症状の有無や神経発達障害を調べる課題（病前性格や症状についてのアセスメント)。

これらの課題を、多数の健常大学生を対象として実施し、テストバッテリの標準化をおこなった。その結果、測定に用いるテストバッテリの基本統計量を得ることができた。

平成15年度は、とくに精神疾患の有無を調べる課題を中心として、測定バッテリの更なる確立をめざし、双生児ペアを対象として施行し、その有用性を確かめた。

B　研究方法

精神疾患のうち妄想的観念を測定する尺度として注目されているＰＤＩ（Peters Delusions Inventory）を用いた。ＰＤＩは、現在症診察表（PSE）の妄想の項目を元に作成された 40 項目からなる（Peters, Joseph and Garety, 1999)。妄想的観念の頻度とともに、苦痛度（思い浮かんだときにとのくらい苦しいか)、心的占有度（とのくらい頻繁に思い浮かべるか)、確信度（その考えをとのくらい本当だと思うか）を評定する。本研究では、ＰＤＩを日本語訳し，健常者、統合失調症患者、健常な双生児ペアを対象として施行し、その信頼性と妥当性を確かめた。

統合失調症患者については，DSM Ⅳの基準を用いて精神科医により統合失調症と診断された患者 30 名（男性 19 名，女性 11 名）を対象とした。調査にあたっては，研究に関する説明を十分に行い，患者本人の同意を得た上で調査を行った。平均年齢は 28.2（18～43）歳であった。入院患者が 9 名，外来患者は 11 名であった。亜型診断は，妄想型 6 名，解体型 2 名　緊張型 3 名　残遺型 9 名，鑑別不能型 6 名，不明 5 名であった。服薬量はクロルプロマジン換算で平均 536.3（23～1127，SD 302.5）mg であった。ＰＤＩを個別に施行し、さらに妥当性を調べるために、PANSS を用いた。PANSS は，評定法に習熟した医師が評定し、陽性症状　陰性症状・総合精神病理の得点を求めた。

健常者については，大学生を対象として質問紙調査を実施した。有効回答の得られた 604 名（男性 430 名，女性 174 名）について分析を行った。平均年齢は 19.1（18～38）歳であった。

健常な双生児ペアは、24 歳女性の一卵性双生児を対象とした。姉はエンジニアであり、入社２年目であり、現在ストレスは少ない。妹は医学部の学生であり、医師国家試験を前にしてストレスが大きいと報告していた。ＰＤＩとともに、SDS（自己記入式抑うつ質問紙）を実施した。

C　研究結果

１）ＰＤＩの信頼性

ＰＤＩのα係数を調べると、健常大学生群で 0.88～0.91 であり、統合失調症患者では 0.88～0.92 であり、いずれも高かった。また、健常者において 2 週間～1 ヵ月後に再調査をおこなったところ、再検査信頼性は r=0.81～0.85 という高い値を示した。したがって，ＰＤＩの内的整合性と再検査信頼性は十分高いことがわかった。

２）ＰＤＩの妥当性

ＰＤＩの頻度と、PANSS の陽性症状尺度

得点との間には、有意な相関(r=0 40～0 47 p< 05) か得られた。ＰＤＩの苦痛度と確信度以外の得点は，陽性症状尺度得点と有意な相関かみられた。

３）健常者と統合失調症患者の比較

ＰＤＩて測定された妄想的観念の頻度と確信度については，健常者と統合失調症患者の間に有意な差は見られなかった。一方、苦痛度と心的占有度については，統合失調症患者の方か有意に高かった。

４）双生児におけるＰＤＩとＳＤＳ

ＰＤＩの４つの指標について、双生児ペアの相関係数を求めたところ、妄想的観念の頻度は０54てあり、苦痛度は０42、心的占有度は０46、確信度は０46という比較的高い正の値か得られた。これに対して、ＳＤＳては－０55という負の値か得られた。このように、妄想的観念は比較的一致とか高く、抑うつは一致度か低かった。

D　考察

ＰＤＩの内的整合性は健常者・患者ともに十分に高いことか示された。再検査信頼性も高い値を示した。また、ＰＤＩの妥当性は, PANSS との相関から併存的妥当性か確認された。

健常者と統合失調症患者の間て，妄想的観念の頻度については有意差か見られなかった。一方，統合失調症患者ては，苦痛度か強く，心的占有度か高かった。この結果は，先行研究（Peters, Day, McKenna and Orbach, 1999）の結果とも一致している。この結果から，妄想は「ある－なし」て側定てきるような単純な現象というよりは，多次元的な現象てあり、頻度・確信度という次元と、苦痛度・心的占有度という次元かあることか示唆された。

健常な双生児ペアの結果をみると、抑うつはその時の状態によって左右されるのに対し、妄想的観念はその時の状態に左右されにくい人格特性的な面か強いことか推測される。いすれにしても、双生児ペアにおけるＰＤＩの一致度は高く、ＰＤＩを双生児に実施するに当たっての実用性を確認することかてきた。

E　結論

妄想的観念を調へる質問紙てあるＰＤＩを中心に、その信頼性と妥当性を検討し、さらに、双生児ペアを対象として施行し、その有用性を検討した。その結果、ＰＤＩの内的整合性と再検査信頼性は高い値を示し、PANSS との相関を用いた併存的妥当性も比較的高いことか確認された。健常な双生児ペアの結果をみると、ＰＤＩの一致度は高く、ＰＤＩを双生児に実施するに当たっての実用性を確認することかてきた。

F　健康危険情報　なし

G　研究発表

1　論文発表

森本幸子・丹野義彦　健常者の妄想的観念への多次元的アプローチ－被害妄想的観念と庇護妄想的観念の比較を通して　心理学研究, 74, 552 555, 2004

丹野義彦・森脇愛子　心理学からみた妄想　臨床心理学，3，758-760 2003

佐々木停　丹野義彦　自我崩壊感を体験する状況の構造　性格心理学研究, 11, 99 109 2003

伊藤由美・丹野義彦　対人不安についての素因ストレスモデルの検証　公的自己意識は対人不安の発生にとう関与するのか　性格心理学研究, 12, 32-33 2003

2　学会発表

Morimoto, S　& Tanno, Y　Paranoid Ideation in College Students -The Prediction of Development- World Federation for Mental Health Biennial Congress, 82 2003

Yamasaki, S , Takahashi, Y , Kobori, O , Kijima, N , Ando, J , Yamagata, Y, Maekawa, H , Hakamada, Y, Matsuura, M and Tanno, Y 2003 The relationship between delusional ideation and temperament and character in college students The 31st British Association for Behavioral and Cognitive Psychotherapies Annual Conference York UK

Ito, Y & Tanno, Y 2003 The dimensional structure of fears hierarchic factor analysis of Fear Survey Schedule-Ⅲ XXXⅢ Annual Congress of the European Association for Behavioral and Cognitive Therapies, Book of abstracts, 91, September, Prague

Sato, K & Tanno, Y 2003 Self-focused attention and social anxiety in japanese college students 33rd Annual Congress of the EABCT, Prague

Sasaki, J , and Tanno, Y 2004 Development of the egorrhea symptoms scale corresponding to eliciting situations International Conference on Schizophrenia (ICONS of SCARF), INDIA

Yamasaki, S Arakawa, H and Tanno Y 2004 Jumping to Conclusion bias in patients with schizophrenia and in delusion-prone college students International Conference on Schizophrenia Chennai India

Sasaki, J , Sugawara, K , and Tanno, Y 2004 The motivation of self-presentation on social anxiety International Workshop of 21st century COE Program

Arakawa H , Yamasaki, S & Tanno, Y 2004 Delusional Ideation and Reasoning 5th Tsukuba International Conference on Memory

森本幸子・丹野義彦　大学生における被害妄想観念に関する研究ー素因ストレスモデルを用いてー　日本心理学会第６７回大会論文集 262 2003

荒川裕美　山崎修道・丹野義彦　妄想様観念に関連する心理学的要因の検討　日本心理学会第６７回大会論文集 616 2003

坂東奈緒子・毛利伊吹・下山真希・高祖歩美・丹野義彦　健常者における Schizotypal Personality Questionnaire の因子構造 統合失調症と統合失調症型人格障害の連続性　日本性格心理学会第１２回大会論文集 98-99 2003

森本幸子・丹野義彦　大学生における被害妄想的観念の発生　日本健康心理学会第 16 回大会発表論文集, 10　2003

3　著書

丹野義彦（共編著）統合失調症の臨床心理学　p 175-193 東京大学出版会　2003

丹野義彦（編）臨床心理学全書　5　臨床心理学研究法　誠信書房　2004

丹野義彦　性格の心理　ヒノクファイフと臨床からみたパーソナリティ　サイエンス社　2003

H　知的財産権の出願　登録状況　なし

事例研究

24歳　女性　　一卵性双生児

	姉	妹	一致率
職業	システムエンジニア	医学部学生	
現在の状況	就職後2年目 ストレス小	医師国家試験前 ストレス大	
抑うつ	34	60	−0.55
妄想的観念	4	3	0.54

⇒抑うつは、ストレスの影響が大きく、一致度が低い

⇒妄想的観念は，一致度が高い

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
平成 15 年度分担研究報告書

双生児法による脳とこころの発達過程及び精神疾患成因の解明（H14-こころ-011）
〔分担研究課題〕精神疾患双生児登録の全国的拡大

分担研究者　岡崎祐士　三重大学医学部教授

研 究 要 旨

脳とこころの発達過程を解明し、その成果を精神疾患の治療と予防へと生かすための研究リソースとして、精神疾患双生児登録を全国的に確立することを目的として取り組んだ。

分担研究者は、既に長崎県において統合失調症双生児39組（一卵性25組、二卵性14組）を発見している。その経験を生かし、地域と精神疾患を拡け、全国的に精神疾患双生児を発見し、疾患診断一致率の他、疾患のリスクファクターや神経心理・脳画像研究などの共同研究の実施も視野に入れて、平成14年度に「精神疾患双生児全国共同研究」組織を提唱し発足させた。14年度に28施設の参加を得たが、平成15年度（平成16年3月末日現在）には、30研究施設（27大学、3研究施設）の参加を得るに至った。全般的な研究計画について、研究代表者の所属施設（三重大学医学部）研究倫理委員会の承認を得た（平成15年6月6日付）。参加施設において倫理委員会の承認を得た施設から順に、対象発見を開始し、登録を拡大している。平成16年1月末日現在、59組の各種精神疾患双生児か発見された。

A 研究目的

脳とこころの発達過程を解明し、その成果を精神疾患の治療・予防へと生かすためには、課題1や課題2に掲げるような研究による成因と病態の解明か必要てある。そのためには、大きな精神疾患と健常の双生児標本か必要てある。

本研究は、分担研究者か長崎て実施した双生児研究を対象疾患を拡げ地域的にも全国的に拡大し、①精神疾患双生児標本の確立、②その標本から可能な遺伝疫学研究、③さらに神経心理 脳画像、及びゲノム解析研究（つまり課題1と2）への協力を得る、ことを目標に、本年度は精神疾患双生児全国共同研究組織の拡大と精神疾患双生児の発見登録に取り組んだ。

B 研究方法

まず、研究代表者（岡崎祐士）の所属施設て研究計画全体を研究倫理審査委員会て承認を受け、それに従って、精神疾患双生児全国共同研究組織参加施設の倫理委員会の承認を受け、精神疾患双生児の発見と登録を行う（倫理審査申請書、説明文と同意書、検体の授受覚書き、施設庁からの承認書、発見報告 登録用紙なとは添付資料を参照）。発見した精神疾患双生児の個人情報は各施設にとどめ、共同研究て合意した事項のみの全国的な合算にととめ、発表公表もその範囲のみて実施する。研究に当たっては「ケノム解析 遺伝子解析研究に関する倫理指針」（厚生労働省）、文部科学省、経済産業省）に従い、文書による説明と同意を得て実施する。

C 研究結果

1 精神疾患双生児全国共同研究組織

平成14年12月に全国の大学及び研究組織の精神医学研究者に共同研究の呼ひかけを実施、多くの賛同が得られ、平成14年度に28施設の参加て発足したか、本年度（平成16年度3月末日）には、30施設の参加へと拡大した（○か15年度新規参加）。

「精神疾患双生児全国共同研究」組織
参加施設・職・代表者

北海道大学 講師 久住一郎

札幌医科大学・助手・吉田　拓
弘前医科大学・講師　栗林理人
東北大学大学　教授　曽良一郎
福島県立医大　教授・丹羽真一○
獨協医科大学　教授　秋山一文
群馬大学・助教授　福田正人
自治医科大学・教授　加藤　敏
理化学研究所・チームリーダー　加藤忠史
国立精神神経センター武蔵病院　部長・斎藤　治
東京医科歯科大学　助教授・松島英介
東邦大学・助教授　中村道子
慶應義塾大学　助手　水野雅文
帝京大学・教授・南光進一郎
東京大学　助教授　佐々木司
パニック障害研究センター　所長　貝谷久宣
山梨医科大学　教授・神庭重信
浜松医科大学　助教授・武井教使
名古屋大学・助教授・稲田俊也
三重大学　講師・谷井久志
奈良県立医科大学　教授・岸本年史
京都府立医科大学　教授・福居顕二○
大阪大学大学・教授・武田雅俊
岡山大学　助教授　氏家　寛
香川医科大学　助手　宮武良輔
島根医科大学・助手　宮岡　剛
山口大学　教授　渡辺義文
大分医科大学・助教授　穐吉條太郎
長崎大学　講師　今村　明
琉球大学　助教授　平松謙一

2　精神疾患双生児

平成16年1月末現在、一卵性52組、2卵性7組、計59組が確認されている。統合失調症か40組て最大、他双極性障害4組、パニック障害5組、自閉症4組、ナルコレプシー2組、その他4組てある。まだ発見 登録を開始した施設数か少ないので、次年度は爆発的に増加すると期待される。

D　考察

わが国ては精神疾患双生児の登録は、井上英二が 1950-60 年代に全国の入院患者から見出した統合失調症双生児一卵性58組、二卵性20組が最高てある。分担研究者か長崎て見出した一卵性25組、二卵性14組かそれに次く。

今回確立した共同研究組織は世界的にも例がない多数の施設からなる施設であり、背景人口は数千万人に及ぶので、長崎県(157万人)から推算すると極めて大きな標本を発見てきる条件かある。共同研究組織がいよいよ稼動し始めたので、平成16年度には発見か加速され、大きな標本となる可能性か極めて高い。

E　結論

国際的にも珍しい大きな精神疾患全国共同研究組織が稼動し始めた。倫理委員会の承認を得た施設から順に、対象双生児の発見を開始している。次年度にはおそらく、井上の標本を大きく上回る登録か実現することか十分期待される。

F　健康危険情報

なし

G　研究発表

1　論文発表

岡崎祐士・辻田高宏　加藤忠史　双生児　同胞研究が明らかにした統合失調症の成因　臨床精神医学 32 1315-1321 2003

今村明、秋月誠一、橋田あおい、藤丸浩輔、辻田高宏、林田雅希、岡崎祐士　双生児　家系(同胞)研究によるパニック障害の成因についての検討　臨床精神医学 32 1349-1352 2003

岡崎祐士　浅香昭雄　大野　裕　加藤忠史・阿部和彦　座談会「精神疾患の双生児　同胞例・家族内多発例」 臨床精神医学 32 1269-1287 2003

(参考論文)

Kakiuchi C Iwamoto K Ishiwata M Bundo M, Kasahara T Kusumi I Tsujita T Okazaki Y, Nanko S Kunugi H, Sasaki T Kato T Related Articles Links Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder NatureGenet 35 171-175 2003 (Epub 2003 Aug 31)

2　学会発表

岡崎祐士・池村寛之　西村幸香　谷井久志　今村　明　秋月誠一・藤丸浩輔　梅景　正　佐々木司　パニック障害の脳画像とゲノム研究 第4回パニック障害研究会 2003 年9月7日, 東京

田崎真也、古賀利香、橋田あおい、菊池妙子、与那城竹亮、藤丸浩輔、、今村明、辻田高宏、岡崎祐士　CA リピートマーカーを用いた一卵性双生児統合失調症不一致例の差異の検討ー第2報ー　第 56 回九州精神神経学会、2003 年 11 月 6 日ー7 日、久留米

岡本長久　斎藤治　松田博史　穴見公隆　森健之　阿部修　増谷佳孝　青木茂樹　湯本真人　原田誠一　清水康夫　岡崎祐士　MRI 脳画像 SPM 処理による発達脳部位の同定　第 11 回日本精神 行動遺伝医学会　長崎　2003 10 25

岡崎祐士　池村寛之　西村幸香　谷井久志　今村明　秋月誠一　藤丸浩輔　梅景　正　佐々木司　パニック障害の生物学的研究の現状　第 19 回日本ストレス学会　2003 年 11 月 28 日 東京

大木秀一　佐々木司・岡崎祐士　浅香昭雄　過去3回の東大附属高校卒業生追跡調査から見た双生児の研究参加にかかわる要因の分析　第 18 回日本双生児研究学会、2004 年 1 月 24 日 東京

H　知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
平成15年度分担研究報告書

双生児法による脳とこころの発達過程及び精神疾患成因の解明
〔分担研究課題〕健常双生児登録の創設に関する研究

分担研究者　浅香昭雄（慶友会城東病院長），
佐々木　司（東京大学保健管理センター助教授）

研究要旨

小児期双生児コホート構築後の重要課題の一つである卵性診断法の精度向上を試みた。従来使用してきた双生児母親用卵性診断質問紙票に身体的類似に関する項目を追加することて、感度・特異度・精度ともに95%程度の実用上問題のない卵性診断法を確立した。成人双生児コホートに関しては東大附属高校卒業生双生児コホートの現状把握を行い、次年度の追跡調査の実施の準備を整えた。

A　研究目的

昨年度の調査の結果、双生児コホートの確立における種々の戦略が明らかにされた。この実績を踏まえて、今年度は具体的な双生児コホートの構築に着手した。

小児期双生児に対しては母親の会や産科施設等へのコンタクトにより効率的に把握する事が可能てあると判断された。具体的なコホート構築は次年度ても可能てあると考えて、今年度は実際のコホート構築後の重要課題の一つとなる卵性診断の精度の向上を試みた。一般に正確な卵性診断を実施するためにはDNA/遺伝マーカーの検査が最適てある。しかし、遺伝疫学的研究においては経済性、簡便性、被験者に対する侵襲などを考慮した場合に、必ずしも最適な方法となり得ない。欧米の大規模双生児レジストリーては主として卵性診断用質問紙票か採用されている。これまての研究により、養育者の回答により精度の高い卵性診断が可能てある事か知られている。我々は既に養育者用の卵性診断用質問紙票を開発してきたが今回、質問項目を追加する事て精度の改良を試みた。

成人双生児のコホート構築に関しては、双生児の把握を一から開始する事は時間的にも経済的にも非効率的てあると判断し、今回は我々かこれまてに構築してきた東大附属高校卒業生コホートの現状評価を行い、次年度の追跡調査に向けての整備を試みた。

B　研究方法

1、小児期双生児用の卵性診断用質問紙票の改良

対象は、1985年度から2003年度までに東京大学教育学部附属中等教育学校に入学志願ないし入学した同性双生児224組てある。児の年齢は11歳ないし12歳てある。同校入学志願時に提出される双生児調査票の中に今回の分析に利用した卵性診断用質問紙票が含まれている。対象の卵性はDNA/遺伝マーカーにより決定している。分析対象の卵性の内訳は一卵性159組、二卵性65組てある。以上の検査は一連の入試の経過て実施され、書面による同意のもとに実施されている。

(1)卵性診断用質問紙票

母親用質問紙票は双生児がおよそ1歳のころの全体的な類似度に関する3つの質問項目と、身体的類似に関する16の質問項目からなる。3つの質問項目は、「二人は瓜二つのように似ていたか」、「ふたりはしばしは間違えられたか」、「誰に間違えられたか」てある。身体的な類似に関する質問項目は、「顔のかたち」、「耳のかたち」、「眉のかたち」、「指のかたち」、「寝かお」、「寝そう」などてある。それぞれの質問に対する回答には類似の程度によって1点から3点（「誰に間違えられたか」のみ1点から4点）か与えられる。点数が低い程類似度か高い。この回答結果を基に卵性を判定する。

(2)統計解析

遺伝マーカーによる卵性と質問紙による卵性の診断結果を比較し質問紙票の有効性を検討した。診断の正確度判定に当たっては遺伝マーカーにより決定した卵性を従属変数、質問紙票の各項目を説明変数とする、変数選択法多重ロジスティック分析を実施した。

2、成人双生児コホートの整備

東京大学教育学部附属中等教育学校は昭和23年に開設され、一般児枠とは別に双生児入学者枠を設けてきた。毎年、50組程度の入学志願者かあり、このうち10～20組が入

学する。同校卒業生に対しては、主として生活習慣病の遺伝学的研究などを目的としてこれまでに3回の大規模な追跡調査がなされている(1985 年、1989 年、1999 年)。今回は卒業生の現状把握を行った。出生年度別、卵性別組数の推移と研究へのコンタクトの可能性。これまてに実施されてきた3回の追跡調査への参加率と参加を規定した要因の分析を行った。

C　研究結果

1、小児期双生児用の卵性診断用質問紙票の改良

母親用質問紙における身体的類似度 全体的類似度に関する全 19 項目を用いた場合の診断の正確度は 95 1%てあり、一卵性の 96 2%、二卵性の 92 3%が正しく判定された。この場合「二人が間違えられた頻度」、「指のかたち」、「眉のかたち」か有意な項目として採択された。従来の単純和による卵性の判定でも遜色のない結果が得られた。

2、成人双生児コホートの構築

動向を卒業した双生児ペアは 721 組であった。卵性の内訳は一卵性男男 282 組、一卵性女女 303 組、二卵性男男 44 組、二卵性女女 41 組、二卵性異性 51 組であり卵性比(一卵性/二卵性)は 4 30 てあった。年齢は 18 歳から 65 歳までに満遍なく分布していた。このうちコンタクトが可能なペアはおよそ 80～85%てあり、これは卵性および性の組み合わせによらず一定していた。追跡調査参加に寄与した要因は単独の調査て見れば性別(女子の参加率か高い)てあるが、縦断調査として捕らえると、前回調査への参加が最も寄与していた。複数回の追跡調査のペアでの参加は明らかに一卵性て参加率が高く卵性差が認められた。

D　考察

1、小児期双生児用の卵性診断用質問紙票の改良

いかに多数の双生児資料を集めても客観的な卵性診断がなされなければ遺伝学的な研究の対象としては価値が無い。従って、双生児コホートの構築にあたって卵性診断法の確立は必須事項てある。今回我々か改良した卵性診断法は、その簡便性、客観性からも非常に有用である。卵性診断用質問紙票による判定保留群に対してのみ DNA/遺伝マーカー検査を実施することも一つの方法てある。

卵性診断用の質問紙は主として、大規模な遺伝疫学的双生児研究の目的て開発されており、これまてに世界におよそ 25 の報告かある。質問項目、判定基準は報告によりかなりの差が有るが、判定の正確度およそ 95%前後に収束している。

今回の対象は全て日本人双生児てあるため諸外国では有用とされる質問項目(例えは「髪の色」、「眼の色」など)が必ずしも有用てない。分析の結果、小児期における「指のかたち」、「眉のかたち」の類似に関する情報も卵性診断に有用てある事が明らかとなった。卵性診断用質問紙は二つの側面、即ち、「身体的な類似度」、「間違えられた頻度(全体的な類似)」から発展してきた。われわれが初期に開発してきた質問紙は、「間違えられた頻度」の項目のみを扱っていた。今回の分析の結果、この項目のみては必ずしも満足のいく判定か出来ない事が確認された。「間違えられた頻度」のみを用いると、一般には二卵性を正しく二卵性と判定する正確度が低くなる。この理由は、二卵性は遺伝学的には同胞程度の類似度であるため類似するものから類似しないものまでの変異か大きいためと考えられる。今回、母親用質問紙票に「身体的な類似度」の項目を追加することで、正確度の上昇を試みた。多重ロジスティック分析の結果、最適モデルては一卵性を正しく一卵性と判定した割合は 96 2%てあり、二卵性を正しく二卵性と判定し得た割合は 92 3%てあり、共に 90%を超えた。全体として 95%程度の正確度を実現した。

今回の研究の制限は以下の通りてある。母親用質問紙票ては双生児がおよそ1歳のころの類似を質問しているために、10年近く前の記憶になる。このため、双生児の類似以外の要因の影響を受けている可能性がある。

2、成人双生児コホートの整備

東大附属高校卒業生双生児コホートは 50 年以上の歴史をもち、これまてにもわが国における双生児研究に多大な貢献を果たしてきた。たたし、その成立に伴う種々バイアスを念頭に入れる必要がある。

わが国における一卵性と二卵性の比はほぼ 21 から 11 へと推移しているのてこのコホートは明らかに二卵性が少ない。追跡調査に対する参加率は卵性によらず女性て高かった。また、複数回の追跡調査として考えた場合に、参加者が固定する傾向か見られた。ペアでの参加は一卵性か二卵性を大きく上回り、二卵性データの不足か顕著てあった。以上を知った上て、このコホートの有用性を列記する。1、既に正確な卵性診断がなされている。2、縦断的なデータの収集が可能てある。3、各個人に割り当てられた卵性番号を用いて 周産期 在学時 成人以降のすべてのデータがリンクてきる。4、一部ては双生児のみてなくその近親に対するデータも収集されている。こうした点を利用すれば、新たな成人双生児コホートの構築と並行して重要な情報源となることか期待てきる。特に、一卵性双生児における種々のレヘルての差異の観察は今後も重要な知見をもたらすことか期待される。

E　結論

次年度はより具体的な形で双生児コホート

が確立する予定である。その準備状況は順調に進んでいると結論できる。

なお、本研究には下記研究者の協力を得た。
研究協力者 大木秀一
石川県立看護大学健康科学講座助教授

F 健康危険情報 なし

G 研究発表
1 論文発表
S Ooki and A Asaka Zygosity Diagnosis in Young Twins by Questionnaire for Twins' Mothers and Twins' Self-reports Twin Research 7(1) 5-12, 2004
Kato C Petronis A, Okazaki Y Tochigi M, Umekage T Sasaki T Molecular genetic studies of schizophrenia challenges and insights Neurosci Res 43 295-304 2002
Tochigi M Okazaki Y Kato N Sasaki T What causes seasonality of birth in schizophrenia? Neurosci Res 48 1-11 2004
佐々木司、岡崎祐士 分裂病成因の多様性と疾患過程のダイナミズム 新世紀の精神科治療第一巻 中山書店・東京 pp17-29 2002

2 学会発表
第 18 回日本双生児研究学会(2004 1 24 東京) 過去3回の東大附属高校卒業生追跡調査から見た双生児の研究参加にかかわる要因の分析 大木秀一(東京大学大学院医学系研究科)・佐々木司(東京大学保健管理センター) 浅香昭雄(山梨県慶友会城東病院)

H 知的財産権の出願・登録状況 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡崎祐士 三好　修 佐々木司	精神病-統合失調症、双極性気分障害	一瀬白帝 鈴木宏冶	図説　分子病態学	中外医学社	東京	2003	P372-377
辻田高宏	統合失調症のエピシェネティックス	樋口輝彦 神庭重信 染谷俊幸 宮岡　等	KEY WORD　精神　第３版	先端医学社	東京	2003	202-203
岡崎祐士	先天性脆弱性素因と獲得性脆弱性素因	樋口輝彦 神庭重信 染谷俊幸 宮岡　等	KEY WORD　精神　第３版	先端医学社	東京	2003	110-111

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kakiuchi C Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T Kusumi I Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T	Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder	Nature Genetics	35	171-175	2003
垣内千尋、加藤忠史	XBP1ループの機能低下か躁うつ病のリスクとなる	実験医学別冊	18	2549-2552	2003
加藤忠史、垣内千尋	躁うつ病関連遺伝子	医学のあゆみ	207	1010-1011	2003
加藤忠史、垣内千尋	小胞体ストレス反応の異常と躁うつ病	蛋白質核酸酵素	23		2003 (印刷中)
Yokota H Tsujita T, Okazaki Y, Kikuya E, Oishi M	Polymorphism 33-bp repeats with promoter-like activity in synaptotagmin 11 gene	DNA Research	10	287-289	2003

今村明、秋月誠一、橋田あおい、藤丸浩輔、辻田高宏、林田雅希、岡崎祐士	双生児・家系(同胞)研究によるパニック障害の成因についての検討	臨床精神医学	32	1349-1352	2003
今村明、秋月誠一、橋田あおい、藤丸浩輔、辻田高宏、林田雅希、岡崎祐士	双生児・家系(同胞)研究によるパニック障害の成因についての検討	臨床精神医学	32	1349-1352	2003
Yotsutsuji T Saitoh O, Suzuki M, Hagino H Mori K, Takahashi T Kurokawa K Matsui M Seto, H, Kurachi M	Quantification of lateral ventricular subdivisions in schizophrenia by high-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging	Psychiatry Research	122	1-12	2003
福田正人，三國雅彦	光で見る心	心と社会	111	49-58	2003
福田正人，伊藤誠，須藤友博 亀山正樹，山岸裕，上原徹，井田逸朗 三國雅彦	精神医学における近赤外線スペクトロスコピーNIRS測定の意義－精神疾患の臨床検査としての可能性	脳と精神の医学	14	155-171	2003
福田正人 上原徹，井田逸朗 三國雅彦	うつ病の新しい診断法の開発－NIRSとPETを中心として	日本臨牀	61	1667-1682	2003
福田正人	精神疾患の診断 治療のための臨床検査としてのNIRS測定	MEDIX	39	4-10	2003
福田正人，須藤友博 伊藤誠，亀山正樹，山岸裕，上原徹 井田逸朗，三國雅彦	近赤外線スペクトロスコピーNIRSの臨床応用	分子精神医学	3	295-308	2003
福田正人，伊藤誠 須藤友博，亀山正樹，山岸裕，上原徹 井田逸朗，三國雅彦	新しい脳画像診断法の精神疾患への臨床応用－近赤外線スペクトロスコピーNIRS	精神科	3	478-487	2003
福田正人 上原徹，井田逸朗，三國雅彦	うつ病の脳画像 近赤外線検査	Clinical Neuroscience	22	161-165	2004

Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T Mikuni M	Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia cognitive brain activation study	*Biol Psychiatry*	55	501-511	2004
Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Mikuni M	Sex and Age Dependencies of Cerebral Blood Volume Changes during Cognitive Activation A Multichannel Near-Infrared Spectroscopy Study	*NeuroImage*			2004 (in press)
森本幸子・丹野義彦	健常者の妄想的観念への多次元的アプローチ－被害妄想的観念と庇護妄想的観念の比較を通して	心理学研究	74	552-555	2004
丹野義彦・森脇愛子	心理学からみた妄想	臨床心理学	3	758-760	2003
佐々木淳・丹野義彦	自我扁曳感を体験する状況の構造	性格心理学研究	11	99-109	2003
伊藤由美・丹野義彦	対人不安についての素因ストレスモデルの検証 公的自己意識は対人不安の発生にとう関与するのか	性格心理学研究	12	32-33	2003
岡崎祐士・辻田高宏・加藤忠史	双生児 同胞研究が明らかにした統合失調症の成因	臨床精神医学	32	1315-1321	2003
岡崎祐士・浅香昭雄・大野 裕・加藤忠史 阿部和彦	座談会「精神疾患の双生児 同胞例 家族内多発例」	臨床精神医学	32	1269-1287	2003
Ooki S Asaka A	Zygosity Diagnosis in Young Twins by Questionnaire for Twins' Mothers and Twins' Self-reports	Twin Research	7	5-12	2004
Tochigi M Okazaki Y Kato N, Sasaki T	What causes seasonality of birth in schizophrenia?	Neurosci Res	48	1-11	2004

Tochigi M Xuan Zhang, Umekage T, Ohashi J, Kato C, Marui T Otowa T, Hibino H, Otani T, Kohda K, Liu S, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T	Association of six polymorphism of the NOTCH4 gene with schizophrenia in the Japanese population	Neuropsychiatric Genetics			2004 (in press)
大木秀一 佐々木 司, 浅香昭雄	海外諸国における双生児登録の実態	民族衛生	69	90-104	2003
Fuke C Shimabukuro M Petronis A Sugimoto J, Oda T Miura K Miyazaki T Ogura C, Okazaki Y, Jinno Y	Age related changes in 5-methylcytosine content in human peripheral leukocytes and placentas an HPLC study	Annals of Human Genetics			2004 (in press)
Nakamura A Okazaki Y, Sugimoto J, Oda T, Jinno Y	Human endogenous retroviruses with transcriptional potential in the brain	J Hum Genet	48	575-581	2003

20030729

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

マスコミ報道

2003年（平成15年）9月1日（月曜日）

毎日新聞　2

そううつ病発症の仕組み

「遺伝子レベルで解明」

理化学研

うつ状態とそう状態が繰り返されるそううつ病の発症の仕組みを遺伝子レベルで解明することに、理化学研究所の坂内千尋研究員と加藤忠史チーム・リーダーらが世界で初めて成功した。新しい治療法の開発や、患者の体質に応じた「オーダーメード医療」の実現につながる成果という。30日付の米科学誌「テクニカル・ノートティクス」電子版に発表した。

100人に1人が発症するそううつ病は、うつ病と並んで自殺の主な原因と言われ、発症の解明と治療法開発が急がれる。

研究グループは、遺伝子がほとんど同じ一卵性双生児に注目。わずかな違いがあれば、その遺伝子が発症と深くかかわると考え、1人だけそううつ病になった2組の一卵性双生児で、約1万2000種類の遺伝子の働きの違いを調べた。その結果、細胞内のたんぱく質を修復する機能を持つ遺伝子「NBP1」の働きが、患者では健康な人に比べて顕著に低いことが分かった。

これを踏まえ、健康な人45人とそううつ病患者197人で、NBP1の塩基配列を比較。1カ所の塩基配列の違いで、その機能がほぼ半分に低下し、この配列を持つことで4・5倍も病気になりやすいことが判明した。【田中泰義】