

- (9) 胸騒ぎを感じるがありますか？
1. 全く感じない
  2. 折にふれて感じる
  3. 感じるが多い
  4. ほとんどいつも感じる
- (10) 自分の外見に関心がなくなりましたか？
1. 明らかに関心がなくなった
  2. 自分の外見に十分な注意を払っていない
  3. 以前ほど注意を払っていない
  4. 今まで通りの注意を払っている
- (11) いつも動き回っていなければならないような落ち着かない気持ちですか？
1. 全く落ち着かない
  2. かなり落ち着かない
  3. それほどでもない
  4. きわめて落ち着いている
- (12) これからのことが楽しみですか？
1. 以前と同様に楽しみにしている
  2. 以前ほどは楽しみにはできない
  3. 以前と比べると明らかに楽しみでなくなった
  4. ほとんど楽しみにすることができない
- (13) 突然不安に襲われることがありますか？
1. ほとんどいつも
  2. しばしば
  3. それほど多くない
  4. 全くない
- (14) 良い本やラジオ・テレビの番組を楽しめますか？
1. だいたい楽しめる
  2. ときどきは楽しめる
  3. あまり楽しめない
  4. ほとんど楽しめることはない

奇数番号の項目は不安項目、偶数番号の項目は抑うつ項目で、各項目について0点から3点の4段階評価で不安得点とうつ得点が算出される。

## 2) 双生児法の統計手法

### a) 従来の解析方法

歴史的には、双生児の類似性にもとづいて、疾患や行動特性への遺伝的要因の関与の程度についての検討が行なわれてき

た。

その後、より正確に遺伝要因と環境要因の程度を解明するために 1920 年代より双生児を用いた遺伝率の算出には Falconer の公式などが用いられるようになった。Falconer の公式は、ある形質についてその双生児のペア内の相関係数を算出し、一卵性双生児のペア内相関を  $r_{mz}$ 、二卵性双生児のペア内相関を  $r_{dz}$  としたときに遺伝要因の寄与率  $A$  を

$$A = 2(r_{mz} - r_{dz})$$

という式により算出するものである。<Falconer の公式>

## b) 共分散構造分析

本研究では、1989 ごろより双生児のデータを解析するにあたってしばしば用いられてきた共分散構造分析を採用して解析を

行った。

i) 基本的統計用語の説明(共分散構造分析に用いられるもの)

### ア) 単変数(変数が一つするとき)

n 個のデータ  $x_1, x_2, x_3, x_4, \dots, x_n$  とがある場合のとき、その平均値  $\bar{x}$  は

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{N}$$

となる。

本研究では  $x_1, x_2, x_3, x_4, \dots, x_n$  の各データは、それぞれ個人の HADS 不安得点や HADS 抑うつ得点に相当する。

データのばらつきを示す指標で、各データが平均値からどれだけへだたっているかを示す分散  $V_x$  は

$$V_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

となる。

分散の平方根である標準偏差  $S_x$  は

$$S_x = \sqrt{V_x}$$

となる。

### イ) 二変数(変数が二つのとき)

双生児1の不安得点(またはうつ得点)  $X_1, X_2, X_3, X_4, \dots, X_n$  および双生児2の不安得点(またはうつ得点)  $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \dots, Y_n$  というように、n個のデータがある場合、二つのデータの共変関係についての指標である共分散  $S_{xy}$  は

$$S_{xy} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

となる。共分散構造分析においては、この共分散の値を用いてこの解析を行う。

### ii) 共分散構造分析の説明

共分散構造分析の特長は、直接測定した変数(観測変数)だけでなく、直接測定不能な変数(潜在変数)を複数導入して、それら観測変数、潜在変数間の構造を明らかにできることにある。本研究には潜在変数として遺伝要因と環境要因につき検討した。

### iii) 今回の解析のプロセスについて

#### ア) 要因(潜在変数)の説明

本研究では、直接測定した変数(観測変数)を「HADS 不安得点」と

「HADS 抑うつ得点」とし、[潜在変数]を人間行動遺伝学に基づく

相加的遺伝要因 (Additive genetic factor、略号を「A」とする)

共有環境要因 (common environmental factor、略号「C」)

非共有環境要因 (unshared environmental factor、略号「E」)の各要因として、統計的な解析を行った。

① 相加的遺伝要因 (Additive genetic factor,以下「A」と略す)

相加的遺伝要因とは、ポリジーン遺伝形式に関与している遺伝子がそれぞれに効果を現し、しかもそれらの効果が加算されて影響を現す遺伝要因を指す。この場合、遺伝子が一致する一卵性双生児のペア内相関係数は1.0、理論上遺伝子の半分を共有する二卵性双生児のペア内相関係数は0.5と設定した。

② 共有環境要因 (common environmental factor、以下「C」と略す)

環境要因のうち、親子関係や友人関係などを含み、それらの環境の中で生活している各個体が同じように遭遇する環境を「共有環境」と呼ぶ。また、養子の同胞のように家族の血が繋がってなくても、同じ親のもとで一緒に住むことから類似性が生じ

る場合も共有環境要因が影響していると考えられる。

具体的には両親の一貫した養育態度、教育方針などがこれに相当する。

共有環境に関しては、双生児が同じ影響を受けるので、一卵性双生児および二卵性双生児のペア内相関係数はともに1.0と設定した。

③ 非共有環境要因 (unshared environmental factor,以下「E」と略す)

非共有環境要因とは、個体がそれぞれ個別に遭遇する環境の影響で、同じ家庭内に同居していたとしてもお互いが異なる方向で成長するように作用し、個人差が生じる一因となる。

具体的には、同じ環境に育つ一卵性双生児でも、一方が兄や姉、もう一方が弟や妹として育てられたり、学校でのクラスや友人が異なったり、たまたま一人がいないときにもう一方が何か大きな経験をしたったりするといったことが非共有環境と呼ばれる環境要因である。

この場合はペア内の相関係数はないと考えて、ペア内相関係数はともに0と設定した。

1) モデルの作成

上記3つの潜在変数 A,C,Eの組み合わせで、観測変数である HADS 抑うつ得点および

HADS 不安得点を説明するモデルを作る。組み合わせとして考えるのは

- ① A,C,E すべての要因を含むとする ACE モデル
- ② A,E という2つの要因による AE モデル。
- ③ C,E という2つの要因による CE モデル。

の3種である。

その上でそれぞれの要因の寄与率に男女差があると考えるモデルと、男女差がないと考えるモデルの2つを、各モデルごとに考え、合計で6種のモデルについて検討を加えることになる。

モデルを構成する数式を以下に提示する。

(以下の数式は ACE モデルを例にとっていますが、他のモデルでも同様に計算する)

個人の表現型を P(本研究では HADS 不安得点や抑うつ得点がこれに相当する)とする。これに対して、A, C, E の3つの要因はそれぞれ独立にある一定の重みづけ(ここでは a,c,e)を伴って個人の表現型(P)に寄与するというモデルが、以下の基本的な方程式によって表現される。すなわち

$$P_i = aA_i + cC_i + eE_i \quad (1)$$

となる(ここで i は個人に付与される添え字で、1 から n までの値をとる)。このような方程式を、一般に「測定方程式」という。測定方程式モデルは、予測変数が観測不能な構成概念である場合の回帰モデルであるともいえる。

ここで A,C,E はいずれも標準化された値で、平均が 0, 標準偏差が 1 に固定されているものとする。また互いに相関はなく、したがって共分散も 0 であるものとする。

これを数式によって表現すると

$$\bar{A} = \bar{C} = \bar{E} = 0 \quad \text{となり} \\ (\text{したがって } \bar{P} = 0)$$

A, C, E の分散をそれぞれ  $V_a, V_c, V_e$  とすると

$$S_x = \sqrt{V_x} \text{ なので、} V_a = V_c$$

$= V_e = 1$  である。

また  $S_{ac} = S_{ce} = S_{ae} = 0$  となる。

ここから表現型 P の分散  $V_p$  を計算すると、

$$V_p = a^2 + c^2 + e^2 \quad (2)$$

となる。

次に、双生児ペア内での共分散を考えてみる。双生児の一方(双生児1とします)の表現型を P、もう一方の双生児(双生児2とします)の表現型を P' とすると P, P' はそれぞれ

$$P_i = aA_i + cC_i + eE_i$$

$$P_i' = aA_i' + cC_i' + eE_i'$$

ここで先ほどと同様に計算を行

うが、さらに

・一卵性双生児の場合 A と A'

の相関が 1

・二卵性双生児の場合 A と A'

の相関が 0.5

・一卵性、二卵性いずれの場

合も C と C' の相関は 1 かつ

E と E' の相関は 0

という条件も考慮に入れる  
と

$$S_{pp'} = a^2 + c^2 \text{ (一卵性双生児の  
場合)} \quad (3)$$

$$S_{pp'} = 0.5a^2 + c^2 \text{ (二卵性双生  
児の場合)} \quad (4)$$

が導かれる。

したがって一卵性(MZ)と二卵性(DZ)の双生児きょうだい間の分散共分散行列は(それぞれ  $\Sigma_{MZ}$ 、 $\Sigma_{DZ}$  と書きます) (2) (3) (4) 式より、以下のように表現される。

$$\Sigma_{MZ} = \begin{bmatrix} a^2 + c^2 + e^2 & \\ a^2 + c^2 & a^2 + c^2 + e^2 \end{bmatrix} \quad (5)$$

$$\Sigma_{DZ} = \begin{bmatrix} a^2 + c^2 + e^2 & \\ 0.5a^2 + c^2 & a^2 + c^2 + e^2 \end{bmatrix} \quad (6)$$

このように、共分散を方程式モデルの母数で表現したものを、一般に「共分散構造」という。

なお、双生児研究では、特に共分散の部分(行列の左下の要素)では、遺伝子を 100% 共有する一卵性の場合、相加的遺伝要因つまり A 要因の分散は、いずれもその全てが共有されるのでその寄与の割合は 1 (したがって  $a^2$  の係数は 1) であるのに対して、遺伝子を 50% しか共有しない二卵性双生児の場合、相加的遺伝分散は 0.5 しかその共分散に寄与しないこと(したがって  $a^2$  の係数は 0.5) が表現

されている。一方、共有環境 C はいずれの卵性の場合でも、その定義上、同じように全てが共有されるので、その係数はいずれも 1 となる。

<今回の計算手順>

共分散構造分析ではまず共分散行列を算出する。

DZO (異性二卵性双生児) 以外は、双生児 1 と双生児 2 は交換可能であるため、級内共分散を使う。したがって、双生児 1 の分散=双生児 2 の分散となる。DZO は、双生児 1 は女性、双生児 2 は男性を示し、これは交換不可能なことから、普通の分散を用いる。

上の共分散行列と構造方

程式、および卵性・性別ごとのサンプル数を共分散構造分析ソフトウェア Equations(EQS)に入力する。

#### ウ) モデル適合度判定

##### ①適合度指標(AIC:赤池の情報量基準)

あくまでも先に述べた6種のモデルは仮説に基づいて構成されたものである。したがって、その構成されたモデルが、実際に測定されたデータ(この場合 HADS の得点)に合っていないければ、そのモデルは意味がないことになる。つまり、ここで構成されたこれら6種のモデルのうち、どのモデルが最もデータに適合しているかを調べる必要がある。このことを判別するため、適合している度合いを示す指標を計算する。それが Akaike's information criterion (AIC)である。本研究では代表的な適合度評価の指標である Akaike's information criterion (AIC)を用いて、モデルを評価した。適合度とは、得られたデータに、モデルがどの程度適合しているかの指標である。

AIC は  $\chi^2 - 2df$  と計算される。

AIC が値が小さければ小さい程、そのモデルは実際のデータに良く適合したモデル

ルであることを示す。

また、df(自由度)はデータ数から潜在変数の数を引いたものである。

##### ②最適モデルのもとでの各要因の「寄与率」の計算

まず関数

$$f_{ML} = \text{tr}(\Sigma(\theta)^{-1} S) - \log |\Sigma(\theta)^{-1} S| - n \quad (7)$$

を考える。

ここで、 $\theta$  は母数(この場合 a,c,e であり、推定したい値)、 $\Sigma(\theta)^{-1}$  は推定された共分散行列の理論値の逆行列、S は標本共分散行列(実際のデータにより得られた共分散行列)、n は観測変数の数である。

この式(7)を用いて、実際のデータに良く当てはまるような母数  $\theta$  を推定する。

ここで、 $f_{ML}$  は  $\theta$  の関数になっているといえるが、 $f_{ML}$  を最小化するような母数  $\theta$  が実際のデータにもっともよくあてはまる推定値となる。(このように推定値を求める方法を一般に最尤推定法という。)

$f_{ML}$  を求めるにはソフトウェアの出力を用いる。

#### C. 考察と結果

##### 結果

##### 記述統計量

本研究で得られた TCI の temperaments の各尺度値および HADS の不安と抑うつ尺度の値の男女別及び全体の平均値と標準偏差を

表1に示す。表2にはこれら各尺度の表現型 値の相互相関を示す。

Table 1 Descriptive statistics

	total			male			female		
	n	mean	sd	n	mean	sd	n	mean	sd
ns	864	20.68	5.50	565	20.80	5.52	299	20.45	5.45
ha	864	19.11	6.55	565	19.26	6.62	299	18.81	6.43
rd	864	15.27	3.94	565	15.53	3.95	299	14.77	3.88
p	864	4.62	1.93	565	4.60	1.92	299	4.66	1.95
anxiety	864	7.06	3.18	565	6.93	3.19	299	7.30	3.15
depression	864	4.25	2.64	565	4.17	2.61	299	4.40	2.71

Table 2 Correlation coefficients for Cloninger's temperant and HADS anxiety scales.

	ns	ha	rd	p	anxiety	
ns						
ha		-0.384				
rd		0.164	-0.089			
p		-0.187	-0.199	0.159		
anxiety		-0.114	0.380	-0.008	0.035	
depression		-0.124	0.324	-0.303	-0.136	0.477

Table 3は卵性、性別ごとの双生児間相関を掲げる。男性ではNSとPS以外の次元で一卵性双生児の相関が二卵性双生児のそれを上回り、遺伝的影響のあることを示唆している。NSとPSでは一卵性と二卵性はほぼ等しく共有環境の影響があることを示唆している。女性ではNSsHAにおいて共有環境が、それ以外の次元で遺伝の影響が示唆される。異性双生児はNSで大きな値を示す以外はおおむね同性二卵性と同程度の0.20以下の値である。いずれにせよ、双生児相関はあまり高くなく、遺伝

要因にせよ共有環境要因にせよ、家族的類似性の程度は必ずしも大きくないことがうかがえる。しかしながらサンプルサイズに大きなばらつきがあること、また二卵性双生児のサンプルサイズが必ずしも大きくないことなど、不安定な要素があり、相関係数の値から表面的な判断を下すことは賢明ではない。遺伝と環境のどのような効果が背後にあり得るかを検討するには、最尤推定法による共分散構造分析によって、遺伝と環境のモデルについて最適であるものを比較しながら検討してゆくことが望ましい。

Table 3 卵性、性別ごとの双生児間相関

	MZf	MZm	DZf	DZm	DZo
NS	0.07	0.13	0.11	0.12	0.36
HA	0.16	0.27	0.26	-0.18	0.19
RD	0.21	0.23	0.15	0.03	0.11
PS	0.19	0.22	-0.17	0.24	-0.11
ANX	0.16	0.20	0.11	0.14	-0.13

DEP	0.17	0.30	0.04	0.09	0.01
-----	------	------	------	------	------

### 単変量遺伝分析

気質及び不安症状とうつ症状の各次元が、それぞれどのような遺伝と環境のパラメータから成り立っているかを知るために、単変量遺伝分析を行った。いずれの次元でも ACE, AE, CE の各モデルについて、性差なしモデルと性差ありモデル(sex limitation)の全6モデルを比較したところ(Table 4)、すべての次元について性差なしモデルの方が性差ありモデルよりも適合度が高かった。気質4次元についてみると、RD,PS の2次元についてはAEモデルが最適である。これは気質次元が遺伝由来であるとする Cloninger 理論に適合する。NS にされた。

についてはCEが最適、またHAについてはAEとCEの区別が付かなかった。

表5に最適モデルのもとでの遺伝と環境の各パラメータ寄与率の推定値を示す。AEモデルが最適だったものについてみると、遺伝的寄与はRD22%、PS17%、Anx16%、Dep20%であった。一方CEモデルが最適だったNSでは共有環境の寄与が12%、またAEとCEが区別できないHAでAEモデルのもとでの遺伝的寄与は21%、CEモデルのもとでの共有環境は19%であり、いずれの尺度でも非共有環境の占める割合がおおむね80%以上と大きな割合を占めることが示

Table 4 単変量遺伝分析の結果

		sex_limitaion				no_sex_limitaion				a2	c2	e2
		Chi2	df	p	AIC	Chi2	df	p	AIC			
NS	ACE	6.619	9	0.68	-11.381	7.084	12	0.85	-16.916			
	AE	8.390	10	0.59	-11.610	8.834	13	0.79	-17.166			
	CE	6.619	10	0.76	-13.381	<b>7.084</b>	<b>13</b>	<b>0.90</b>	<b>-18.916</b>		0.12	0.88
HA	ACE	15.781	9	0.07	-2.219	19.769	12	0.07	-4.231			
	AE	16.309	10	0.09	-3.691	<b>20.579</b>	<b>13</b>	<b>0.08</b>	<b>-5.421</b>	0.21		0.79
	CE	16.527	10	0.09	-3.473	<b>19.810</b>	<b>13</b>	<b>0.10</b>	<b>-6.190</b>		0.19	0.81
RD	ACE	9.418	9	0.40	-8.582	9.557	12	0.65	-14.443			
	AE	9.420	10	0.49	-10.581	<b>9.557</b>	<b>13</b>	<b>1.00</b>	<b>-16.443</b>	0.22		0.78
	CE	10.052	10	0.44	-9.948	11.154	13	0.60	-14.846			
PS	ACE	8.857	9	0.45	-9.143	11.679	12	0.47	-12.321			
	AE	9.287	10	0.51	-10.713	<b>11.679</b>	<b>13</b>	<b>1.00</b>	<b>-14.321</b>	0.17		0.83
	CE	8.987	10	0.53	-11.013	15.134	13	0.30	-10.866			
ANX	ACE	3.511	9	0.94	-14.489	6.819	12	0.87	-17.181			
	AE	3.572	10	0.96	-16.428	<b>6.819</b>	<b>13</b>	<b>1.00</b>	<b>-19.181</b>	0.16		0.84
	CE	3.503	10	1.00	-16.497	8.111	13	0.84	-17.889			
DEP	ACE	12.455	9	0.19	-5.545	14.369	12	0.28	-9.631			
	AE	12.766	10	0.24	-7.235	<b>14.369</b>	<b>13</b>	<b>1.00</b>	<b>-11.631</b>	0.20		0.80
	CE	12.956	10	0.23	-7.045	17.257	13	0.19	-8.743			

### 多変量遺伝因子分析

Table 3 に見られるように、不安とうつの間には.48 の比較的高い相関が見いだされることから、この相関が遺伝と環境のどのような構造に由来するかを検討するため、二変量遺伝因子分析を行った。モデルフィッティングを行うと、Figure 1 が最適(AIC=-36.60)であり、a<sub>21</sub> を除

去した遺伝独立モデル(AIC=-32.94)はもとより、Kendler et al()らに示されるうつと不安が共通の遺伝要因からなるとされる a<sub>22</sub> を除去した遺伝一因子モデル(AIC=-32.36)よりも適合度が高かった。



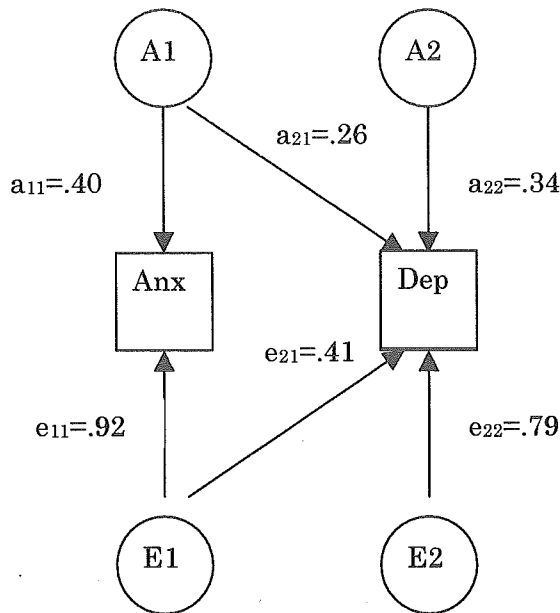


Figure 1. 不安とうつの二変量遺伝因子分析

気質と不安・うつの各次元が、遺伝と環境のどのような構造から生まれたものであるかを検討するため、多変量遺伝因子分析を行った。単変量遺伝分析より、NS には遺伝的寄与がないが、HA には遺伝的寄与の可能性があると、また先行研究より PS の遺伝成分は NS と HA から説明され、独自の遺伝的寄与がないことから、ここでは HA, RD と不安、うつの4変数について、多変量遺伝因子分析を行った。

モデル適合では、コレスキー分解によるフルモデル(Model 1)、先行研究からしめされている HA と RD が遺伝的に独立であることを仮定したモデル(Model 2)、うつに独自の遺伝的寄与はないが不安とうつに共通で気質とは異なる遺伝因子を仮定したモデル(Model 3)、そして不安もうつも気質の遺伝因子に由来することを仮定したモデル(Model 4)を比較する。

Table 5 気質と不安、うつの多変量遺伝因子分析の適合度

	Chi2	def	p	AIC
Model 1	191.713	160	0.044161	-128.287
Model 2	193.138	161	0.042662	-128.862
Model 3	193.559	162	0.045773	-130.441
Model 4	197.628	164	0.037584	-130.372

Table 5 より、AIC の最適モデルは Model 3 であるが、それと適合度が有意に異なる Model 4 のほうがより parsimonious なモデルで

あることから、Model 4 を採択した。これを図示したものが Figure 2 である。

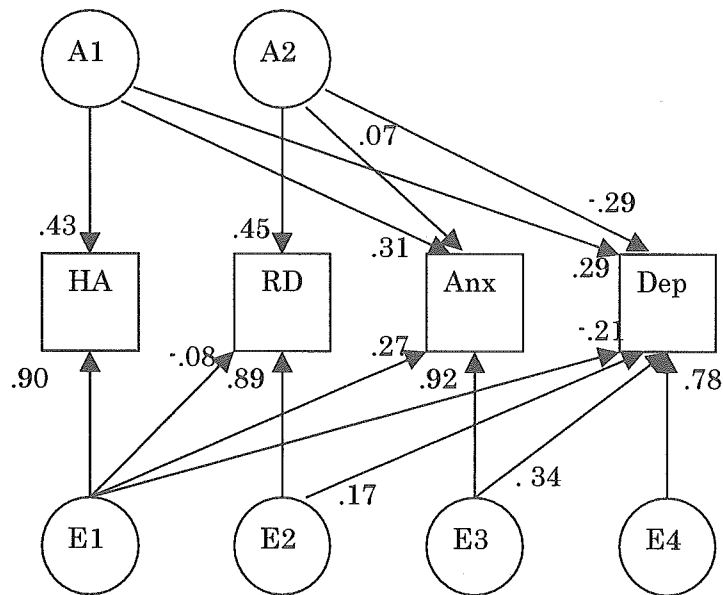


Figure 2 気質(HA, RD)と不安、うつ病の遺伝と環境の関係

Figure 2 から、不安やうつに関わる独自の遺伝因子の存在を仮定せず、一般的な気質にかわる遺伝要因と共通であることが示唆された。不安は損害回避と報酬依存とそれぞれ正の遺伝と環境の相関があり、またうつは損害回避とは正の、また報酬依存とは負の遺伝と環境の相関があることが示される。

#### 考察

うつと不安の症状形成に関する遺伝要因と環境要因の関係に関して、本研究からは、独自に影響を与える特有の遺伝要因というものではなく、「新奇性追求」、「損害回避」、「報酬依存」それぞれに影響を与えている遺伝要因が、うつと不安の症状形成に相加的な影響を与えている可能性が示された。

これまでうつ病もしくは不安障害に関して一卵性と二卵性の双生児を比較した多くの研究では、双生児のどちらか一方がうつ病もしくは不安障害の場合、それぞれにもう一方もうつ病もしくは不安障害になる確率(一致率)は一卵性では二卵性よりも有意に高いことが報告されている。このことは、うつ病および不安障

害に何らかの遺伝的要因が関与していることを示唆するものである。

またうつ病に関してはこれまで、病前性格が存在しているという議論が行われている。とくに、テレンバッハのメランコリー親和性格はよく知られている。このことは、うつ病に関連した何らかのパーソナリティの脆弱性が存在している可能性を示すものである。しかし、うつ病自体が遺伝するのか、パーソナリティなどの脆弱性が遺伝するのかは明らかにされていなかった。

そこで我々は、遺伝的要因の影響が強いとされる気質とうつ状態に注目して、行動遺伝学的解析を行った。我々の研究に参加したのは432組の双生児である。

その結果、軽症から中等症のうつ症状および不安症状に直接影響を及ぼす遺伝的要因は見いだせず、遺伝的要因はパーソナリティ形成に影響してうつ症状および不安症状への脆弱性を形成することが明らかになった。とくに、遺伝的には、高い損害回避傾向(不安が強く危険を避けようとする傾向)と低い報酬依存傾向(他の人との情緒的関係をさげようと

する傾向)がうつ状態に関連していると考えられた (Figure 2)。

一方、うつ症状および不安症状の形成には、内容は明らかではないものの特有の環境要因が影響することも示唆された。しかしこれは、通常言われるような母親由来のものではなく、それぞれの個人が個別に体験するような多様な環境である。

つまり本研究では、共有環境の影響を含めないモデルが採択されたが、これは共有環境の影響を否定するものではなく、その影響が弱いことを示唆するものである。

先行研究では、喪失体験や学業ストレス<sup>5-12)</sup>、小児期の両親の冷たさ<sup>5-13)</sup>が不安や抑うつの発症に共有環境として影響しているということが報告されている。ちなみに、双生児研究を検討してまとめたメタ解析論文<sup>5-14)</sup>によれば、相加的遺伝的要因の影響が 31%~42%で非共有環境の影響が 58%~67%であるのに対して、共有環境の影響は 0%~5%という結果が得られている。このように、共有環境も不安や抑うつの発症に影響を及ぼしている可能性はあるが、対象数の少ない本研究の結果を左右するほどにはその影響力は強くないために、共有環境の影響を受けないモデルが選択されたものと推定される。

これらの所見を、我々は、ある特定のパーソナリティが遺伝的要因と環境要因との影響を受けて形成され、そうしたパーソナリティを有する人がある特有の環境の影響を受けてうつ状態もしくは不安状態に陥るという可能性を強く示唆するものと考えている。この所見はまた、うつ症状や不安症状が不均一な症候群であり、遺伝子研究も症状それ自体ではなくパーソナリティを対象にしたほうが望ましいことを示している。

この所見は治療論的にも重要であり、軽症から中等症のうつ症状および不安症状病の治療では認知療法などの心理社会的治療が

薬物療法に匹敵する効果を及ぼすことを裏付ける基礎的データとして大きな意味を持っている。さらにこれは、現在わが国で大きな問題になっている自殺予防においても、地域における普及啓発活動などの心理社会的関わりが重要な役割を果たすことを示唆するものでもあるといえる(20)。

なお、本研究では、性差を区別しないモデルを最適なものとして採択した。同様の結果は、双生児を対象とした大うつ病性障害に関する種々の先行研究やそれらの研究をまとめたメタ解析論文<sup>5-8)</sup>からも得られているし、養子研究<sup>5-9)</sup>からも男女のオッズ比がほぼ同じであることが示されている。このことから、うつ病の発症に影響する遺伝的要因が男性と女性でほぼ共通している可能性が示唆される。

しかし、その一方で、不安障害やうつ病性障害が男性よりも女性に多いということが疫学的研究<sup>5-10)</sup>や臨床経験から明らかになっている。発症率にこうした男女差が生じる理由に関する知見はまだ限られているが<sup>5-11)</sup>、現時点では、遺伝的要因や女性特有の性ホルモンの変動などの生物学的要因の影響よりも、夫婦間の葛藤や経済的問題、女性の社会的地位の低さなどの心理社会的要因の影響が強いと考えられている。

本研究には、以下に述べるような限界が存在している。

まず第一に対象数が少ないことがあげられる。そのために、共有環境のように影響力の少ない要因がモデルに含まれてこなかった可能性があり、今後なお対象数を積み重ねて詳細な検討する必要があると考える。

第二の限界として、対象の選択に偏りがある可能性がある。すなわち、「地域」が首都圏の一部に限定されており、「年齢」が 15~27 歳と限定されており、しかも対象中の女性が全体の 64.9%を占めていて「性別」での偏りが見られる。

こうした限界があるために今回の結果を安易に一般化することはできないが、本研究で、軽症の抑うつ症状および不安症状の発現に、遺伝要因に加えて非共有環境と呼ばれる環境要因が強く影響することが明らかになったことは重要だと考えられる。著者らは、本研究で得られた所見を精神医学的治療および予防的精神保健活動に反映させて、社会的な側面も含めた患者の個別的な環境を理解しながらストレスを軽減するように働きかけかけていくことが重要であると考えた。

#### 文献

- 1) Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shin JC, Miyasato K, Ohara K: Serotonin 2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 768-773
- 2) Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, Ono Y, Chiba H, Shintani F, Nakamura M, Yagi G, Asai M: Dopamine D2, D3, and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affective Disorders* 1996; 40:7-13
- 3) Lesch P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531
- 4) Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, et al.: *Interpersonal Psychotherapy of Depression*, Basic Books, New York, 1984
- 5) Kendler KS, Myers J, Prescott CA : Parenting and adult mood, anxiety and substance use disorders in female twins: an epidemiological, multi-informant, retrospective study. *Psychol Med.* 2000 Mar;30(2):281-294
- 6) Zuckerman M: *Vulnerability to psychopathology: a biological model.* American Psychiatric Association, Washington, DC, 1999
- 7) 大木修一、山田一郎、浅香明雄 「双生児の母親質問紙による卵性診断」、*小児保健医学*、1991、50、71-76
- 8) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552-1562
- 9) Cadoret RJ, O'Gorman TW, Heywood E, Troughton E: Genetic and environmental factors in major depression. *J Affect Disord* 1985; 9: 15-164
- 10) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition revised).* American Psychiatric Association, Washington, DC 1994 (高橋、大野、染矢訳「DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル」、医学書院、1996)
- 11) Piccinelli M, Wilkinson G: Gender differences in depression: Critical review. *Br J Psychiatry.* 2000 Dec;177(6):486-492
- 12) Eley TC, Stevenson J: Specific life events and chronic experiences differentially associated with depression and anxiety in young twins. *J Abnorm Child Psychol.* 2000; 28: 383-394
- 13) Kendler KS, Myers J, Prescott CA: Parenting and adult mood, anxiety and substance use disorders in female twins: an epidemiological, multi-informant, retrospective study. *Psychol Med.* 2000

- Mar;30(2):281-294
- 14) Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS:  
Genetic epidemiology of major  
depression: review and meta-analysis.  
Am J Psychiatry 2000; 157: 1552-1562
- D. 研究発表
1. 論文発表
- Yamagata S, Takahashi Y, Kijima N,  
Maekawa H, Ono Y, Ando J.  
Genetic and environmental etiology of  
effortful control.  
Twin Res Hum Genet. 2005  
Aug;8(4):300-306.
- Oyama H, Ono Y, Watanabe N, Tanaka E,  
Kudoh S, Sakashita T, Sakamoto  
S, Neichi K, Satoh K, Nakamura K,  
Yoshimura K. Local community  
intervention through depression  
screening and group  
activity for elderly suicide  
prevention. Psychiatry Clin Neurosci.  
2006 Feb;60(1):110-114.
- Fujisawa D, Tanaka E, Sakamoto S,  
Neichi K, Nakagawa A, Ono Y. The  
development of a brief screening  
instrument for depression and  
suicidal ideation for elderly: the  
Depression and Suicide Screen.  
Psychiatry Clin Neurosci. 2005  
Dec;59(6):634-638.
- Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda  
H, Hata Y, Nakane Y, Nakane H,  
Iwata N, Furukawa TA, Kikkawa T.  
Twelve-month prevalence, severity,  
and treatment of common mental  
disorders in communities in Japan:  
preliminary finding from the World  
Mental Health Japan Survey 2002-2003.  
Psychiatry Clin Neurosci. 2005  
Aug;59(4):441-452.
- Oyama H, Watanabe N, Ono Y, Sakashita  
T, Takenoshita Y, Taguchi M,  
Takizawa T, Miura R, Kumagai K.  
Community-based suicide prevention  
through group activity for the  
elderly successfully reduced the high  
suicide rate for females. Psychiatry  
Clin Neurosci. 2005  
Jun;59(3):337-344.

精神疾患不一致一卵性双生児登録の創設とゲノム解析

分担研究者 岡崎祐士

三重大学医学部精神医学教室教授

**研究要旨：**

共同研究の推進を図るため、全国の大学病院精神科との連携により、各大学で把握している一卵性双生児精神疾患不一致例についての匿名化されたデータベース構築を進めた。また、新たに同定された不一致例について、不一致の原因となる遺伝子発現差異についての検討を行った。

**A. 研究目的**

多くの精神疾患では、一卵性双生児における一致率が二卵性双生児に比べて高いことから、遺伝要因の関与が示唆されている。しかし、一卵性双生児の一致率は、高率とはいえ、100%ではなく、同じゲノムを持ちながら、1人のみが精神疾患に罹患したのは、何らかの生物学的要因によるものであると考えられる。こうした不一致の要因は、これまで環境因によるものであるとみなされていた。しかしながら、環境因がゲノム DNA のメチル化修飾に影響を与え、遺伝子発現を長期的に変化させるという、エピジェネティックな現象が報告されるにつれて、こうした環境因の影響も分子レベルで調べられる可能性がでてきた。

本研究では、こうした不一致例に基づく共同研究を促進するためのデータベース構築を目指すと共に、把握できた一卵性双生児精神疾患不一致例のうち、協力の得られる者について、遺伝子発現差異の検討を行うことである。

**B. 研究方法**

本研究への参加について倫理委員会に申請し、承認の得られている共同研究者に本研究目的を告知し、不一致一卵性双生児の紹介を依頼した。

また、紹介が得られた一卵性双生児精神疾患不一致例については、研究内容につき書面にて説明の上同意を得て、採血を行っ

た。末梢血よりリンパ球を分取し、EB ウイルスによりトランスフォームした。これらのサンプルより、DNA を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に際しては、三重大学および参加施設の承認を得た。被験者には書面で説明の上、インフォームドコンセントを得た。

**C. 研究結果**

一卵性双生児パニック障害不一致例を1組発見した。これは世界で初めてのケースである。他に社会不安障害不一致例を1組発見した。

これらの被験者については血液サンプリング、株化保存を行った。このうち、パニック障害不一致例については、RNA を抽出し、各サンプルからそれぞれ蛍光標識プローブを調製し、マイクロビーズアレイ（Megasort）による遺伝子発現解析を実施中である。

**D. 考察**

本年、新たに2ペアを発見し、うち1ペアについては採血を行うことができ、これまで把握した11ペアとあわせて13ペアとなった。

疾患も、双極性障害、統合失調症、身体化障害、パニック障害、社会不安障害、自閉症などについての不一致例が集積された。

今後、これらの症例について不一致の原

因を探求する研究を進めると同時に、平行して症例の探索を進める。

#### E. 結論

不一致例に基づく精神疾患の病因解明のための症例データベース作成を進めると共に、不一致の原因についての検討を行った。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujike H, Tanaka Y, Morita Y, Mineta M, Takeichi M, Yamada S, Imamura A, Ohara K, Shibuya H, Ohara K, Suzuki Y, Muratake T, Kaneko N, Someya T, Inada T, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Kojima T, Takahashi S, Osamu O, Shinkai T, Nakamura M, Fukuzako H, Hashiguchi T, Niwa SI, Ueno T, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Nanko S, Kunugi H, Hashimoto R, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Arai H, Ohnuma T, Kusumi I, Koyama T, Yoneda H, Fukumaki Y, Shibata H, Kaneko S, Higuchi H, Yasui-Furukori N, Numachi Y, Itokawa M, Okazaki Y; Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group. Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet.* 2005 Dec;77(6):937-44. Epub 2005 Oct 12.

Zhang X, Tochigi M, Ohashi J, Maeda K, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Tokunaga K, Sawa A, Sasaki T. Association study of the DISC1/TRAX locus with schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res.* 2005 Nov 15;79(2-3):175-80.

Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y (2005) Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental

disorders. *Molecular Psychiatry* Jul;10(7):622-630.

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

不一致双生児・同胞対における SNP 及び細胞機能差異の探索

分担研究者 小澤寛樹  
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

研究要旨：

Affymetrix 社の GeneChip システムを用いて統合失調症不一致一卵性双生児 2 組に対して罹患者、非罹患者の全 58960 個の SNP を比較検討した。得られたデータは同システムに付属している GeneChip DNA Analysis Software で解析した。全 58960 SNP の約 9 割にコールが得られサンプルにて、計 71 の不一致 SNP を見出した。

A 研究目的

一卵性双生児不一致のゲノム・細胞機能の差異を検討することにより、通常の症例対照研究では個人差に埋もれて検出が困難だった病態要因を明らかにする事にある。このため今年度は一卵性双生児不一致例の SNP を比較検討した。

B. 研究方法

Affymetrix 社の GeneChip システムを用いて統合失調症不一致一卵性双生児 2 組に対して罹患者、非罹患者の全 58960 個の SNP を比較検討した。ゲノム DNA 500ng を制限酵素 XbaI で 2 時間切断した後、XbaI アダプターとライゲーションを行ったものをテンプレートにして PCR にて増幅、断片化しラベリングを行った。次に GeneChip と 16 時間のハイブリダイゼーションを行い、Fluidics 450 で洗浄した後、GeneChip Scanner 3000 でスキャンした。得られたデータは同システムに付属している GeneChip DNA Analysis Software で解析した。

（倫理面への配慮）

長崎大学倫理委員会に承認済みである。

C. 研究結果

1 組目ペア：合計 58960 SNP に対してコールがあったもの双生児 1（罹患）55088 SNP（93.4%）  
双生児 1（健常）57267 SNP（97.1%）  
双方ともコールありが 54062 SNP（91.7%）  
でありそのうち不一致のものが 31 SNP であった。

1 組目ペア：合計 58960 SNP に対してコールがあったもの双生児 1（罹患）55273 SNP（93.7%）  
双生児 1（健常）54995 SNP（93.3%）  
双方ともコールありが 52471 SNP（89.0%）

でありそのうち不一致のものが 40 SNP であった。

D. 考察

これまで統合失調症不一致一卵性双生児における SNP 研究は報告が少ない。今回我々は全 SNP の約 9 割のコールが得られサンプルにて、その不一致する SNP が 2 組合計で 71 SNP が得られた。これを基にその周辺のシーケンスを行い。脳情報伝達および神経幹細胞の増殖・分化に関連する遺伝子・蛋白質を同定することを考えている。

また現在ヒト鼻粘膜細胞の培養を試みているが、成功に至っていない、条件の更なる検討が必要である。今後鼻粘膜以外の末梢組織からの脱分化による神経細胞の培養も視野に入れる予定である。

E. 結論

統合失調症不一致一卵性双生児 2 組に対して罹患者、非罹患者の全 58960 個の SNP を比較検討し、計 71 の不一致 SNP を見出した。

G. 研究発表

1. 論文発表  
未発表
2. 学会発表  
未発表

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他



双生児の脳画像解析による病態解明に関する研究

分担研究者 笠井清登  
東京大学医学部附属病院精神神経科

研究要旨：

神経画像を双生児・健常同胞ペアに適用することによって、広汎性発達障害と心的外傷後ストレス性障害（PTSD）の脳病態における遺伝・環境要因の検討を行った。広汎性発達障害における扁桃体体積や前頭前野機能が非遺伝的要因であること、PTSDにおける前部帯状回体積減少が PTSD 発病後の獲得性因子であることを明らかにした。

A 研究目的

複数の神経画像モダリティを用いて、双生児法・健常同胞対法を用いて、広汎性発達障害と PTSD の脳異常における遺伝・環境要因を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 成人アスペルガー障害一卵性双生児一致例1組を対象として、voxel-based morphometry (VBM) 法により、脳構造異常の共通点・相違点を検討した。
- 2) 自閉症スペクトラム障害小児14名、健常同胞11名、健常対照児15名、成人8名、健常同胞7名、健常対照成人15名の計70名を対象として、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いて語流暢性課題施行中の前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度変化を計測した。
- 3) 米国ハーバード大学医学部 Roger K. Pitman 博士らとの共同研究により、ベトナム戦争帰還兵の一卵性双生児 PTSD 不一致例を対象として、VBM を用いて、PTSD の脳構造異常における脆弱性・環境要因を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、すべての被験者（未成年者の場合は親権者）から文書にてインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

- 1) 成人アスペルガー障害一卵性双生児一致例ペアに共通して体積減少を認めた部位は、前頭前野、紡錘状回、上側頭回灰白質であった。従来自閉症スペクトラム障害で重要とされている扁桃体についてはうつ病を合併している片方でのみ体積減少を示していた。

- 2) 小児の3群ではいずれも賦活が低く、群間で有意な差を認めなかったが、成人の3群では、明瞭な群間差を認め、自閉症スペクトラム障害群では賦活が低いのに対し、健常同胞群および健常対照成人群では大きな前頭前野賦活を認めた。

3) PTSD 診断の主効果は海馬体積・前部帯状回・島回に認められた。一方、PTSD 診断×戦争曝露の交互作用が前部帯状回に認められた。

D. 考察

- 1) 自閉症スペクトラム障害において、社会性回路における脳構造異常が遺伝的素因を反映している一方、扁桃体体積については何らかの非遺伝的環境要因を反映している可能性を示唆している (Yamasue et al., Neurology, 2005)

D. 考察

- 2) 実行機能課題遂行時の前頭前野の有効利用が自閉症スペクトラム障害において、うまく発達しないことを示唆するとともに、その発達の障害が遺伝的素因ではなく、発病自体と関連していることを示唆している。

- 3) 海馬体積は PTSD に至る脆弱性を反映する因子であること、前部帯状回灰白質体積減少については、PTSD に罹患したのちの獲得性因子であることを見出した (Kasai, Yamasue, et al., PNAS, in revision)。

- 3) 海馬体積は PTSD に至る脆弱性を反映する因子であること、前部帯状回灰白質体積減少については、PTSD に罹患したのちの獲得性因子であることを見出した (Kasai, Yamasue, et al., PNAS, in revision)。

E. 結論

広汎性発達障害における扁桃体体積や前頭前野機能が非遺伝的要因であること、PTSD における前部帯状回体積減少が PTSD 発病後の獲得性因子であることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamasue H, et al: Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger's disorder discordant for comorbid depression. *Neurology* 65: 491-492, 2005.

2. 学会発表

笠井清登: PTSD とストレス脆弱性の神経画像解析.  
千里ライフサイエンスセミナー、大阪、2005年10月14日.

脳構造画像を用いたヒト脳の個体発達評価に関する研究

分担研究者 齋藤 治（国立精神・神経センター武蔵病院・第一病棟部長）

研究協力者 岡本長久、穴見公隆、久邇晃子（国立精神・神経センター武蔵病院精神科）

大西隆（同放射線科）

今村明（長崎大学医歯学部附属病院精神科神経科）

研究要旨：

本研究の目的は、双生児法に発達の視点を加え、発達段階の異なる健常一卵性双生児を対象に脳構造画像（structural MRI, sMRI）データを集積し、ヒト脳のマクロ構造の個体発生（発達）に及ぼす遺伝的要因と非遺伝的（環境）要因の影響を評価することである。

本年度は、限られたサンプルサイズにおける voxel-based な定量的比較を可能とするために、解析法として新たに tensor-based morphometry の適用を試みた。

その結果、認知症脳の縦断研究など同一個人の異なる時点におけるサンプル比較を目的に開発された tensor-based morphometry は、一卵性双生児ペアの全脳に対する voxel-based な定量的比較法として有用であり、かつ実用化可能であることが確認された。さらに、予備的であるが、先に報告した側脳室の後角におけるペア内不一致の所見が定量的比較からも支持された。

A. 研究目的

本研究の目的は、双生児法に発達の視点を加え、発達段階の異なる健常一卵性双生児を対象に脳構造画像（structural MRI, sMRI）データを集積し、ヒト脳のマクロ構造の個体発生（発達）に及ぼす遺伝的要因と非遺伝的（環境）要因の影響を評価することである。

本研究を通じて、第一に、ヒトの発達、特に心理発達の基礎となる脳の各構造（形態）の個体発生に遺伝と環境のいずれの要因が優位に関与するかをマッピングすること、第二に、このヒト脳の正常発達マップを対照することで、統合失調症をはじめとする精神疾患で異常が指摘される脳部位について、その発達の臨界期ならびに遺伝と

環境のいずれの要因が優位に関与するかを知ることが可能となる。このことは、精神疾患の成因と予防に重要な資料を提供するものと期待される。

本年度の目標は、新たな解析法として、全脳に対する voxel-based な定量的比較法のひとつである tensor-based morphometry の採用を試みることであった。本方法は、認知症脳の縦断研究など同一個人の異なる時点におけるサンプル比較などを目的に開発された voxel-based な定量的比較法である。したがって、これは、本研究の対象である一卵性双生児ペアのようにサンプル間相違が比較的小さくかつ限られたサンプルサイズにおける定量的比較においても、同様の有用性が期待されると考えた。

## B. 研究方法

対象：5歳から35歳まで発達段階の異なる健常双生児を対象とした。卵性診断には質問紙法およびDNA法（AmpF/STR, Profiler Kit）を用いた。

脳画像法：Siemens社製Magnetom Vision Plusを用いて3次元脳構造画像（3D-MRI）を得た。撮像にはmprシーケンスを用いた（設定条件：TR = 11.4 ms；TE = 4.4 ms；TI = 61 ms；flip angle = 15 deg；No. of partition = 170；matrix = 224 x 256 x 256）。解析法として、全脳に対するvoxel-basedな定量的比較法であるtensor-based morphometryを採用した。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立精神・神経センター倫理委員会武蔵地区部会での承認を得たものである。検査に際しては、対象者ならびに対象者が若年者の場合には保護者から書面で同意を得た。

## C. 研究結果

5歳ペア3組（4歳10月，女；5歳1月，女；5歳5月，男）、10歳ペア2組（12歳1月，女；12歳10月，女）、15歳ペア2組（14歳11月，女；16歳3月，男）、20歳ペア2組（19歳6月，女；22歳5月，女）、35歳ペア1組（35歳7月，男）の計10組（男3組；女7組）のデータを収集した。これらのうち、DNA卵性診断法を用いた判定の結果、2組（12歳10月，女；14歳11月，女）が二卵性であることが判明した。したがって一卵性双生児ペアとして8組のデータを収集したことになる。

図1、図2、図3に、tensor-based morphometryの手続きを示した。

図4に、5組の双生児ペアデータを用いて全脳に対するvoxel-basedな定量的比較の結果を示した。その結果、我々の予備的研究で認められた側脳室後角でのペア内不一致が定量的比較からも支持された。図5に、先のペア内比較と年齢との関連を検討した結果を示した。図4で認めた側脳室後角におけるペア内不一致は年齢による影響を有することが示唆された。

## D. 考察

第1に、今回の研究結果から、卵性診断は両親からの情報ならびに質問紙法のみでは曖昧さがのこり、信頼性の点からDNA診断が不可欠であると考えられた。

第2に、tensor-based morphometryは、認知症の縦断研究など同一個人の異なる時点におけるサンプル比較などを目的に開発されたものであるが、本研究結果から、一卵性双生児脳のvoxel-basedな定量的比較法としても有用かつ実用可能であることが支持された。

第3に、今回のtensor-based morphometryでも、先の我々の研究で得られていた側脳室の後角に関するペア内不一致が再現された。側脳室の後角は、側脳室の発達・形成過程において系統発生上新しくかつ個体発生上最後に形成される部位であることが知られている。さらに最近、統合失調症の双生児MRI研究において発症不一致ペアではペア内で側脳室後角に差異が認められたという報告がある（M. Styner et al., *PNAS*, 2005）。本研究結果は未だ予備的ではあるが、側脳室後角が脳の個体発生上、注目すべき構造であることを示唆するものであった。今後、着実にサンプルを増やしていくことを目指したい。