

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

# 双生児法による精神疾患の病態解明

(課題番号 H17-こころ-009)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤忠史

(独立行政法人理化学研究所 老化・精神疾患研究グループ)

平成20(2008)年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

「双生児法による精神疾患の病態解明に関する研究」

独立行政法人理化学研究所 老化・精神疾患研究グループ 加藤忠史

### II. 分担研究報告書

1. 「統合失調症不一致双生児におけるバイオマーカーの探索」

独立行政法人理化学研究所 老化・精神疾患研究グループ 加藤忠史

2. 「地域で一定期間に出生した双生児に関するコホート研究」

石川県立看護大学 健康科学講座 大木秀一

3. 「うつ病の多様性～行動遺伝学的視点から～」

慶應義塾大学 保健管理センター 大野 裕

4. 「精神疾患不一致一卵性双生児登録の創設とゲノム解析に関する研究」

東京都立松沢病院 岡崎祐士

5. 「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」

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 小澤寛樹

6. 「双生児の脳画像解析による病態解明に関する研究」

東京大学医学部附属病院 精神神経科 笠井清登

7. 「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」

国立精神・神経センター 武蔵病院 斎藤 治

8. 「精神疾患における内因性レトロウイルスの関与についての検討」

琉球大学大学院医学研究科・生命統御 医科学分野 陣野吉広

### III. 研究成果の刊行一覧表

### IV. 資料

厚生科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

双生児法による精神疾患の病態解明に関する研究

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 加藤忠史  
独立行政法人理化学研究所 老化・精神疾患研究グループ グループディレクター

平成 20 (2008) 年 3 月

研究要旨：

1 人のみが統合失調症に罹患した統合失調症一卵性双生児不一致例 2 ペアにおいて、培養リンパ芽球における遺伝子発現差異を DNA マイクロアレイにより探索した結果、SEPX1 と ADM という、既に統合失調症において発現低下が知られている遺伝子が見出され、バイオマーカーとしての有用性が期待された。また、統合失調症不一致例 4 組の解析により、うち一組でコピー数が異なる遺伝子を見出した。また、画像解析では、近赤外スペクトロスコピーによる酸素化ヘモグロビン変化曲線や脳磁図で計測した聴覚皮質反応が一卵性で二卵性よりも一致率が高いことを示し、統合失調症の中間表現型としての有用性を示した。中でも、左右前頭葉における近赤外スペクトロスコピーによる酸素化ヘモグロビン変化曲線は、一卵性双生児における級内相関係数が 0.87~0.90 と二卵性 (0.40~0.60) よりはるかに高く、高い遺伝率を示した。また、672 組の双生児の解析から、うつ病自体が遺伝するというよりも、個々の症状に関する遺伝の寄与が高いことがわかり、うつ病の症状をディメンジョンとして捉えることの重要性が示唆された。また、不一致双生児データベースに、新たな症例を登録した。

分担研究者

加藤忠史	独立行政法人理化学研究所 老化・精神疾患研究グループ
大木秀一	石川県立看護大学 看護学部
大野 裕	慶應義塾大学 保健管理センター
岡崎祐士	都立松沢病院
小澤寛樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析制御学講座精神病態制御学
笠井清登	東京大学医学部附属病院精神神経科
斎藤 治	国立精神神経センター武蔵病院
陣野吉廣	琉球大学大学院 医学研究科

A 研究目的

多くの研究により精神疾患の病態解明が試みられているが、未だ根本的治療の手がかりは得られていない。これは、精神疾患が多数の遺伝要因と環境要因の相互作用により発症する疾患であるためと考えられる。双生児研究では、遺伝と環境を分離して研究することができ、疾患の原因解明の

ために多くの情報が得られる。更に最近の双生児研究では、不一致双生児を主として解析するという、新たな方法が導入されている。本研究では特に、精神疾患に関して不一致な一卵性双生児に着目し、

- 1) 不一致を起こす環境因の解明
- 2) 不一致に伴う中間表現型の同定

3) 不一致を起こすゲノム要因の同定を行う。

そのため、本研究では、地域における双生児登録を創設すると共に、精神疾患不一致双生児データベースを構築し、脳画像解析研究グループ、分子細胞生物学研究グループと協力体制を築くことにより、最新の画像技術、分子生物学技術により、双生児間で精神疾患が不一致となる要因を解明する。

## B.研究方法

### 双生児登録グループ

地域で一定期間に出生した児に関するコホート研究、住民基本台帳を元に作成した慶応大学双生児登録などをベースとして、精神症状における遺伝・環境相互作用について検討を行う。

また、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を構築し、共同研究の推進を図る。

### 脳画像解析研究グループ

近赤外線スペクトロスコピー、構造MRI、および拡散テンソル画像などの非侵襲的脳計測を用いて、健常一卵性および二卵性双生児を比較することによって、脳機能計測所見における遺伝の関与を明らかにする。

### 分子生物学的研究グループ

一卵性双生児不一致例より採血を行い、GeneChip法を用いて、双生児間の遺伝子発現差異およびゲノム差異の探索を行う。

また、ヒトゲノム中に存在する、転写活性を持つ内因性レトロウイルス(HERV)を網羅的に探索する。

### (倫理面への配慮)

被験者に対して十分に研究内容について説明し、同意を得た上で研究を行う。これらの研究課題については、各施設で倫理審査により承認され、研究が行われている。

## C.研究結果

統合失調症に関して不一致な一卵性双生児間で遺伝子発現に差異があるプローブを検討した結果、既に統合失調症患者のリンパ球ないし培養リンパ芽球において低下が報告されている、SEPX1およびADXを見出した。これらの遺伝子近傍の一塩基多型(SNP)を、ADMについては5個、SEPX1については3個調べ、関連研究により、統合失調症との関連を調べたが、有意な関連は見られなかった。また、これらの遺伝子にはコピー数変動は

見られなかった。これらのことから、これらの遺伝子の発現量変化は、統合失調症のバイオマーカーとなりうると考えられた。

遺伝子コピー数変動については、一卵性双生児精神分裂病不一致例4組を対象として、末梢血より得たゲノムDNAを用いて、Affymetrix社製GeneChip Human Mapping100K Set (50K Xba Array, 50K HindArray)にて、CNAT3.0 (Chromosome Copy Number Analysis Tool version 3.0)を用いて行った。その結果、4組中1組の統合失調症不一致一卵性双生児で、1p22.1の領域でコピー数変動を示唆する信号強度の差がみられた。

また、新聞広告により健常双生児を公募し、以前に測定した症例を含め、これまでに成人26組53名(うち1組は三つ子)、小児22組44名、合計48組97名の近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)及び脳磁図(MEG)の計測を行った結果、NIRSで計測した前頭部酸素化ヘモグロビン変化曲線が、高い遺伝率(級内相関係数:左前頭部:一卵性0.87>二卵性0.40;右前頭部:一卵性0.90>二卵性0.60)を示すことを見出した。

また、MEGで計測した聴覚皮質反応についても、級内相関係数が一卵性0.68>二卵性0.35であることを示した。

東京都内および近郊に在住の慶應義塾双生児研究(Keio Twin Study: KTS)に参加した19歳から26歳までの双生児1344名(672組)において、Quick Inventory of Depressive Symptomatology日本語版(QIDS-J)を解析した結果、共通経路モデルではなく、独立経路モデルの方が適合度が高いことが示された。今後の診断分類では、カテゴリーモデルではなく、ディメンジョンモデルを視野に入れることが重要であることが示唆された。

## D.考察

既に統合失調症のマーカーとして報告されているADXおよびSEPX1の発現変化が一卵性双生児不一致例より見出されたことは、これらの遺伝子発現の統合失調症のバイオマーカーとしての有用性を示唆する。また、これらの結果から、精神疾患に関して不一致な一卵性双生児を用いた研究の有効性が示された。近年、海外でも同種の研究が多く報告されており、我々の提案した方法の有効性が世界的にも認められたものと言えよう。

また、一卵性双生児の研究を通して、近赤外線スペクトロスコピーによる酸素化ヘモグロビン変化が遺伝率の高い統合失調症の中間表現型として利用可能である可能性が示唆された。この方法は既に測定法の標準化が行われ、統合失調症における

多くの知見が蓄積している中、今回、高い遺伝率が示されたことから、遺伝的素因を反映する中間表現型の検査法としての意味がより明確となった。

本検査は、精神疾患患者でも比較的容易に使用することができ、簡便であることから、既に検査法としての保険適応の要望が出されているが、今回のデータはその有用性を裏づけるものであり、検査法としての採用が望まれる。

#### E. 結論

精神疾患に関して不一致な一卵性双生児を研究することによる更なるバイオマーカーの検索、病因関連遺伝子の探索を行い、新たな知見を得た。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T. Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Dec 14

Kato T, Kakiuchi C, Iwamoto K. Comprehensive gene expression analysis in bipolar disorder. *Can J Psychiatry.* 2007 Dec;52(12):763-71.

Kasai K\*, Yamasue H\*, Gilbertson MW, Shenton ME, Lasko NB, Rauch SL, Pitman RK: Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 63: 550-558, 2008

Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Tochigi M, Rogers MA, Aoki S, Kato N, Kasai K: Gender-common and -specific neuroanatomical basis of human anxiety-related personality traits. *Cereb Cortex*, 2008 Jan;18(1):46-52.

McGowan PO, Kato T. Epigenetics in mood disorders. *Environmental Health and Preventive Medicine* (in press)

加藤忠史 気分障害のエピジェネティクス. *分子精神医学* 8: 38-44, 2008

太木秀一: 多胎児家庭支援の地域保健アプローチ. ビネバル出版、東京、2008、p183-225

岡崎祐士: 臨床遺伝学における双生児法の問

題点. *精神医学の方位* (坂口正道、岡崎祐士、池田和彦ほか編) 中山書店, pp.96-100, 2007

谷井久志、西村幸香、音羽健司、佐々木司、貝谷久宣、岡崎祐士: 精神疾患の分子病態: パニック障害研究の現状と展望. *実験医学増刊「脳神経疾患の分子病態と治療への展開」* (貫名信行、西川徹編) 25 (13) 2061-2066, 2007

谷井久志、井上顕、西村幸香、梶木直美、貝谷久宣、佐々木司、岡崎祐士: パニック障害の遺伝子探索. *脳と精神の医学* 18(1):1-7, 2007

齋藤治, 臺弘: 統合失調症の瞬間意識仮説. *Schizophrenia Frontier*, Vol.8 No.4; 257-261, 2008

##### 2. 学会発表

Ooki S: Population-Based Database of Multiples in Childhood of Ishikawa Prefecture, Japan. 12th International Congress on Twin Studies, Ghent, Belgium, 2007.6.7-10.

谷井久志、井上顕、西村幸香、横山知加、加藤忠史、岡田元宏、貝谷久宣、岡崎祐士: パニック障害に関する一卵性双生児不一致ペアに関する検討. 第29回日本生物学的精神医学会・第37回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2007年7月11-13日

笠井清登、川久保友紀、桑原斉、山末英典: 自閉症スペクトラム障害の神経画像. 第30回日本神経科学大会、シンポジウム、横浜、2007年9月12日

神山聡子、陣野吉廣 他: ゲノム解析による活性LINE1の同定と機能性精神疾患とのかかわり. 第15回日本精神・行動遺伝医学会, 2007, 東京. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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

統合失調症不一致双生児におけるバイオマーカーの探索

分担研究者 加藤忠史

独立行政法人理化学研究所 老化・精神疾患研究グループ グループディレクター

研究要旨：

1 人のみが統合失調症に罹患した統合失調症一卵性双生児不一致例 2 ペアにおいて、培養リンパ芽球における遺伝子発現差異を DNA マイクロアレイにより探索した。各ペアにおいて、各々 5 回の独立な実験を行い、統計学的な検討を行って絞り込んだ結果、遺伝子発現が上昇している遺伝子が 4 個、低下している遺伝子が 1 個見出された。

このうち、SEPX1 と ADM は、既に統合失調症において発現低下が知られている遺伝子であった。これらの遺伝子に関して遺伝子関連研究を行ったところ、有意な関連は認められなかったことから、これらの遺伝子の発現低下は、遺伝的要因ではなく、疾患の結果によるものである可能性が考えられ、バイオマーカーとしての有用性が期待された。

A. 研究目的

統合失調症における一卵性双生児の一致率は、高率とはいえ、100%ではない。不一致の原因は双生児間の環境因によるものと考えられるが、環境因がゲノム DNA のメチル化修飾等を介して、エピジェネティックに影響を与え、遺伝子発現を長期的に変化させている可能性が考えられる。

本研究では、統合失調症のバイオマーカーを探索する目的で、一卵性双生児統合失調症不一致例において、遺伝子発現解析を行った。

B. 研究方法

対象は、研究内容につき書面にて説明の上同意が得られた一卵性双生児統合失調症不一致例 2 ペアである。被験者は、書面により同意を得て採血した。

被験者の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。これらのサンプルをいったん凍結した後、再融解して、5 本のフラスコに分け、それぞれ独立に RNA を抽出し、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ (Affymetrix 社 GeneChip Hui133A) を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。

また、同じリンパ芽球よりゲノム DNA を抽出した。SEPX および ADX 近傍の一塩基多型の中から、日本人において minor allele frequency が高い多型を選択して、市販の TaqMan プローブを用いて、遺伝子型の判定を行った。

遺伝子コピー数の定量は、TaqMan 法により、ABI 7900 HT を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に際しては、理化学研究所倫理委員会の承認を得た。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

双生児間で遺伝子発現に差異があるプロローブを検討した結果、L06101、SEPX1、ADM、Z00008 の 4 遺伝子が両ペアで共通に上昇しており、CD200 が両ペアで上昇していた。このうち、SEPX1 (Glatt et al, 2005)、および ADX (Huang et al, 2004) については、統合失調症患者のリンパ球ないし培養リンパ芽球において低下が報告されていたことから、これらの遺伝子に着目した。

これらの遺伝子近傍の一塩基多型

(SNP)を、ADMについては5個、SEPX1については3個調べ、関連研究により、統合失調症との関連を調べたが、有意な関連は見られなかった。また、これらの遺伝子にはコピー数変動は見られなかった。

#### D. 考察

本研究の結果から、SEPX1およびADMの遺伝子発現量低下が、統合失調症のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。遺伝子関連研究、およびコピー数変動の検討で、関連が見られなかったところから、これらの変化は遺伝的な脆弱性を反映するというよりも、疾患の結果として生じている可能性が考えられた。

今回の所見がより多数の患者で確認できれば、SEPX1およびADMの遺伝子発現変化は、統合失調症の診断マーカーとなる可能性が考えられた。

#### E. 結論

双極性障害一卵性双生児不一致例間で、PPIELのDNAメチル化差異を見出した。この所見が、診断マーカー開発および原因解明の手がかりにつながると期待される。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Ozaki N, Iwata N, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Imamura A, Okazaki Y, Kato T. Up-regulation of ADM and SEPX1 in the lymphoblastoid cells of patients in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Dec 14

Kato T, Kakiuchi C, Iwamoto K. Comprehensive gene expression analysis in bipolar disorder. *Can J Psychiatry.* 2007 Dec;52(12):763-71.

McGowan PO, Kato T. Epigenetics in mood disorders. *Environmental Health and Preventive Medicine (in press)*

加藤忠史 気分障害のエピジェネティクス. *分子精神医学* 8: 38-44, 2008

##### 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

双生児法による精神疾患の病態解明  
〔分担研究課題〕 地域で一定期間に出生した双生児に関するコホート研究

分担研究者 大木秀一  
石川県立看護大学健康科学講座

研究要旨：

身体的、精神的、経済的に負担が大きい小児期双生児を養育する家庭を疫学調査の対象にした場合、「遺伝学的研究に対する一方的な協力依頼」だけでは協力に対するインセンティブが高まらないことは明らかである。この点を考慮し、これまでになかった新たな方法で疫学的に代表性の高い双生児レジストリーの構築を進めてきた。県全体を対象に多胎児出産と多胎児家庭の現状の把握を行ったうえで、多胎児家庭支援ネットワークを構築してきた。その一方で、調査・研究の推進にあたっては参加者のニーズにこたえる成果の還元をも念頭に入れレジストリーの構築を企画した。多胎児サークル、行政機関、医療機関、研究機関などが相互に連携を取ることで、より包括的な多胎児レジストリーを構築できると考える。

具体的には、1. 県内多胎関連情報データベースの構築、2. 人的ネットワークの構築、3. 多胎児家庭支援講演会の定期的な開催、4. これまでの研究成果の積極的な還元、5. 双生児レジストリーの母体となる組織の構築を継続的に進めた。

以上の多面的なアプローチとステップを経て、2005年7月に国内初の全県レベルでの多胎児家庭支援ネットワークである「いしかわ多胎ネット」が構築された。その活動内容には、「研修会や講演会の開催」、「施策などの検討」、「情報および意見の交換」に加えて「調査や研究」を盛り込んでいる。「支援と研究」は分断されたものではなく相互作用しながら発展していくという視点が重要である。ネットワーク構築後も引き続き、母子保健福祉の向上を念頭におき、遺伝疫学的な双生児研究のためのデータベースの基盤整備の充実を図っている。

A. 研究目的

双生児研究には「双生児そのものの研究」と言う側面と「双生児による遺伝と環境の研究」と言う側面がある。以下では、便宜的に多胎児全体を含めて双生児と呼ぶ場合がある。

双生児「による」研究は、古くから人類遺伝学で利用されてきた。いわゆる双生児研究法（一卵性と二卵性の類似度の比較による遺伝率の推定など）である。研究対象は双生児に限定しなくても遺伝的類似度が判明しているペア（親子、同胞、配偶者間など）であればかまわない。双生児を対象とすると種々の利点があるためにこれまで汎用されている。

双生児「の」研究は、双生児そのものの生物学的な研究（発生機序、リスク管理、出産率など）である。当然、双生児（あるいは多胎児）以外を対象になり得ない。

双生児「のための」研究は、協力者である双生児（多胎児）ないし双生児家庭に直接役立つ成果を還元できる研究であり、実践的な側面が強い。

本来これらの研究は同一平面上で互いに有機的に連動してしかるべきものであるはずだが、その連動の必要性が認識されてきたのは近年のことである。双生児当事者、特に身体的、精神的、経済的に負担が大きな小児期双生児を養育する家庭にとっては、「遺伝学的研究に対する一方的な協力依頼」だけではインセンティブが高まらないことは明らかである。研究参加者にも利益を還元できるという視点が重要である。

一般的に双生児レジストリーの構築には年齢層により異なる方法を用いる。わが国では出生登録を直接利用することが困難であるため、養育者と同居している小児の場合は、住民基本台帳、多胎児サークルなどから情報を入手することになる。住民基本台帳を用いれば理屈的には代表性の高いサンプリングが可能であるが現状では、1. 倫理的問題、2. 双生児の同定可能性、3. 閲覧条件（制限、費用など）の問題があるために悉皆的な把握は制限されてくる。特にコストの問題は無視し得ない。既存の多胎児サークルなどの協力では、



予備的に、しかも短期間で重要な項目を調査することが可能であるが対象の選択バイアスが大きい可能性がある。投じるコストと選択バイアスの少なさの兼ね合いを考慮し今回の研究では、県全体を対象にまず多胎児家庭の支援ネットワークを構築し、多胎児家庭の悉皆的把握を試みた上で調査・研究への参加依頼を推進する戦略を試みる。この場合に、多胎児サークル、一般の育児サークル、行政機関、医療機関、教育機関などと相互に連携を取ることで、より包括的な双生児レジストリーが構築しうると考えられる。

今回の研究目的は、過去2年間の研究成果を踏まえた上で、石川県において代表性が高く継続性のある小児期双生児レジストリーを構築・拡充することである。特に、多胎児家庭支援・母子保健福祉の向上を目的の一つとして、遺伝疫学的な双生児レジストリーを作る試みはこれまでに存在しない。また、全県レベルでのツインレジストリーも未だ存在しない。レジストリー構築の方法論を整理し、理論化することは今後の大きな参考になると思われる。

## B. 研究方法

以上の背景を踏まえ、今年度も引き続き以下の2つの方法を実施する。

### 1. 県内全域を対象とした多方面からの調査研究事業・支援活動の展開

これは初年度から継続しているものである。内容をより積極的に推進していく。具体的な戦略として以下の6点を実施する。

#### 1) 県内多胎関連情報データベースの構築

県内全域を範囲として、多胎に関わるあらゆるマクロな情報を引き続き網羅的に収集・蓄積していく。

##### (1) 人口動態統計出生票に基づく石川県における多胎出産動向の把握

これにより育児支援・レジストリーの対象となる母数の概要を把握する。県別の集計に関しては、同一スタイルで厚生労働省から公表されてきた1995年以降のデータを採用した。多胎に関する出産率の定義は存在しないため、今泉・野中（多胎妊娠の疫学—本邦における卵性別ふたごと多胎出産率の年次推移と地域格差—、厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」平成8年度研究報告書、70-92, 1997）と比較するため「多胎出産率＝多胎の種類別分娩件数（出生と死産を含む）／単胎と多胎の全出産数（出生数と死産数の合計）」で算出した。

##### (2) 多胎児家庭支援に関する行政機関・医療機関

## の動向把握

支援の概要調査は既に実施済みであるので、より細部におけるネットワーク構築を展開する。

### (3) 県内全ての多胎児家庭育児支援サークルとその活動状況の把握

(2)とも連動させ、県の母子保健情報や多胎児家庭当事者からの情報等を網羅的に収集する。

### (4) その他の関連情報の収集

他県における多胎児家庭支援情報等を収集する。

## 2) 人的ネットワークの構築

関係者（多胎児家庭、保健師、医療職等）との情報提供、情報交換、問題意識の共有をはかるために定期的に勉強会を開催し保健師、看護系学校教員、臨床系看護師、助産師、多胎児家庭などの間にネットワークを形成する。また、郵送、行政からの配布、広報、マスメディアなどを通じて県内全域に積極的に情報発信を行う。

### 3) 多胎児家庭支援講演会の定期的な開催

年に2～3回実施する。その際、大都市部での開催に偏り過ぎないように配慮する。情報不足や移動手段の困難な地域に対しては、対象家庭が少なく参加者を多く見込めない場合でも、積極的な開催を実施する。また、講演会においては講師の専門的な立場からの話だけではなく、必ず意見交換・情報交換・交流の場さらには託児を設けるなど当事者の立場を重視し今後の協力依頼へとつなげていく。「支援と研究」は分断されたものではなく相互作用しながら発展していくことを踏まえたものとする。

### 4) これまでの研究成果の積極的な還元

研究成果を分かりやすくまとめ、多胎児家庭、関係機関にリーフレットとして配布する。学術的に裏づけされたエビデンスを提供することで多胎児家庭や医療・行政関係者の調査・研究に対する参加・協力のインセンティブを高める。

### 5) 双生児レジストリーの構築を円滑化するネットワークの推進

諸機関と連携をとりながら双生児レジストリーの構築を目指す。その際、一方的な情報提供を求めるのではなく、当事者参加型の研究・研究結果の効果的な還元を目指す。

### 6) より効果的なネットワーク普及の促進

多胎児家庭を把握しうる有効な窓口として、母子健康手帳配布時、産科医療機関、行政機関を通しての普及、乳幼児定期健康診断の活用、既存の多胎児サークル、育児サークルおよび関連事業を通じた普及を目指す。

以上の戦略により、これまでにない高い疫学的代表性を有する population-based な双生児レジス

トリーを構築し、高い調査研究参加率を有する双生児研究、当事者参加型の研究を目指す。

## 2. 活動展開を推進するための公衆衛生学的課題の整理とネットワーク／レジストリー構築の理論的基盤の構築

多胎出産増加とそれともなう公衆衛生学的課題を整理し、多胎育児支援が必要となる根拠の明確化を目指す。また、支援と研究の相互発展の方向性も検討する。具体的には国内外の現状を文献や公的資料等で把握・整理する。

### (倫理面への配慮)

今年度は具体的に個人を対象にした調査研究は実施していないのでその点での倫理的問題は生じていない。行政機関・医療機関・関係諸団体から入手する資料に関しては、事前に先方と情報公開の範囲を確認した上で、それ以上の情報公開は原則として行わない。講演会等の参加者名簿は個人情報となるため、その取り扱いには十分に注意し、内容が流出することが無いように配慮している。また、今後活動案内等で連絡することを伝えた上で参加者名簿に連絡先等を任意に記入してもらっている。

既存の多胎児サークルの会員をネットワーク参加に呼びかける場合、サークル代表者と協議を行い、育児支援事業を展開している。その際、原則として会員名簿の管理そのものは各サークルが行い、研究者はサークルの代表を通じて呼びかけを行っている。

## C. 研究結果

### 1. 県内全域を対象とした多方面からの調査研究事業・支援活動の展開

#### 1) 県内多胎関連情報データベースの構築

##### (1) 人口動態統計出生票に基づく石川県における多胎出産動向の把握

石川県の多胎出産率と全国が多胎出産率の動向を図1に示した。都道府県別に見ると石川県は最近12年間(1995～2006年)のうち5回に渡り、全複産出産率およびふたご出産率で全国6位以内となっていた。それ以外の年においても常に全国平均を上回る出産率であった。

多胎分娩実数で見ると、1995年以降では年間116～159件で推移しており悉皆に近い把握が不可能な数値ではないと考えられる。

##### (2) 県内多胎児家庭支援サークル

石川県内には現在全部で10の多胎児家庭支援サークルがあり前年度と大きな違いはない。また、

多胎児限定でないが、2つの育児支援サークルも多胎児家庭の支援に協力的である。

#### 2) 人的ネットワークの構築

数回にわたり、関係者との情報提供、情報交換、問題意識の共有を小規模・集中的に行った。これにより保健師、看護系学校教員、臨床系看護師、助産師、多胎児家庭などの間のネットワークの繋がりが強いものになった。また、積極的に情報発信を行ってきたために、報道関係者からも健全な関心と問題意識・賛同を引き出すことができた。

#### 3) 多胎児家庭支援講演会・交流会の開催

金沢市(5月)、能登地区(8月)、加賀地区(12月)、でそれぞれ1回ずつ講演会・交流会を開催した。また、保健所主催の多胎児家庭教室(3月河北地区)をサポートした。このうち、8月の講演会は財団法人精神・神経科学振興財団(厚生労働科学研究・研究成果等普及啓発事業)の助成金によるものである。参加者(当事者を中心に母子保健福祉関係の行政職・医療職等)に研究の意義、適切な情報収集と情報提供のあり方、具体的な情報を分かりやすく説明した。科学的な根拠に基づいた育児支援には大規模な多胎児レジストリーをベースとした多胎児に関するさまざまな調査研究が必要であり、そのためには当事者と研究者の相互理解による研究推進が重要であることを訴えた。

#### 4) これまでの研究成果の積極的な還元

既に作成済みの「多胎児を産み育てる家庭の育児支援に役立つ図と表」という専門職向けのリーフレットのデータを最新値に更新し随時配布した(分量はA4で18枚、36頁分)。内容としては、多胎出産の動向、多胎発生の生物学、卵性診断、成長と発達(出生体重、乳幼児期体重・身長・カウプ指数パーセントイル曲線、運動発達・言語発達通過率曲線など)、母乳育児割合などを含んでいる。育児当事者用にはA3で1枚(4頁分)の簡易版ファクトシートを作成した。

#### 5) 双生児レジストリーの構築を円滑化するネットワークの推進と普及の促進

2005年7月に多胎育児家庭、多胎児サークル、医療機関、行政、研究機関などを構成組織とする「いしかわ多胎ネット」が設立された。その設立経緯や活動内容は昨年度の報告書で述べているので今年度の活動を概説する(表1)。

現在の情報提供数(潜在的調査対象数)は約500家庭である。講演会・交流会に参加できない家庭のためにニュースレターを発刊し、講演会の様子やピアサポートと活動、県内におけるさまざまな多胎支援活動などを紹介した。発行したNo1～3(2月、6月、10月)は、個人への郵送とともに市町

や保健センターなど行政からの配布を行い情報が多くの家庭に届くようにした。

## 2. 活動展開を推進するための公衆衛生学的課題の整理とネットワーク／レジストリー構築の理論的基盤の構築

### 1) 多胎育児家庭に関わる課題

多胎育児当事者の実態や負担に対する実態調査は国内外でも非常に多い。その一方で、きちんとした科学的な研究デザインに基づく研究が少ないことも事実である。今後は、調査結果の質を選別し、経験談レベルの知見をいかに科学的な内容で確認、裏付けしていくかが重要な課題である。

多胎育児支援にかかわる課題を包括的に整理すると以下のとおりであった。

#### (1) 情報の不足

あらゆる面で多胎育児に関する情報が不足している。客観的データとしては、不妊治療、多胎児の長期予後、医療経済に関するデータの不足が大きい。また当事者の質的データ（育児経験者の語り）も十分に整理されていない。

#### (2) 情報の分断と格差

当事者・医療・行政・公衆衛生などの連携・情報交換が不足しているため情報の流れは円滑ではない。また、多胎児家庭間においても情報格差が生じている。

#### (3) 法律、ガイドライン、学会会告の整備の遅れ

諸外国と異なり、日本においては不妊治療、多胎育児に関する法的整備、ガイドライン、学会会告などが非常に不足しているため、行政あるいは専門家集団の多胎育児支援に対する考え方と将来的な方向性がほとんど分からない状態にある。

#### (4) 多胎に関する専門家の不足

多胎育児支援は多胎育児家庭が集まり多胎児サークルを作るだけでは解決しない多くの課題を併せ持っている。しかし、現状では多胎児・多胎育児家庭について熟知した専門家は非常に少ない。

#### (5) インフラ整備・社会資源の不足

多胎育児家庭に対する社会的なサポートは限られている（その理由の一端には多胎育児家庭の現状と課題が広く伝わっていないこともある）。また、必ずしも利用しやすいものとはなっていない。

#### (6) メンタルケアの不足・当事者の意思決定能力支援の遅れ

多胎育児家庭（特に、妊婦・母親）では精神的な負担が大きいとされるが、専門的な取り組みは十分ではない。また、多胎育児家庭では様々な面で意思決定を必要とする状況が多いことは海外のガイドラインでも指摘するところである。しかし、

情報提供に基づく意思決定を支援するサポートは非常に不足しているのが現状である。

これらの課題を便宜的に、職種分野別に整理すると以下のとおりであった。

#### (1) 産科的な課題（医療）

＜医師、助産師、看護師など医療職＞

##### ①不妊科

②周産期科 \*小児科・小児精神科

#### (2) 母子保健福祉の課題（行政・民間）

＜保健師・育児支援者・政策立案者＞

#### (3) 多胎妊娠・育児の課題（当事者）

＜多胎児サークルメンバー・多胎育児家庭＞

#### (4) 就学後の課題（教育）＜教育職＞

#### (5) 理論的基盤の提示・調査研究によるエビデンスの構築（研究）＜研究職＞

こうした多職種が一同に会することができれば有益な議論、情報交換・提供、連携が生まれるのではないかという考え方が、地域多胎ネットワークを構築する際の基本的な発想と言える。

#### 2) 地域多胎ネットの構築と多胎児家庭への支援・調査研究の新たな方向性

多胎児家庭の場合には、妊娠の時点でかなりの把握が可能であり、しかも妊娠から育児期にかけてあらゆる面でハイリスクであることがほぼ確実であるから早期介入の効果が期待できる。

図2に、地域多胎ネットの構築と多胎育児家庭支援の新たな方向性を示した。これまでの多胎児家庭への育児支援は、主として支援を必要とする当事者に向けられている。これは、多胎児家庭の育児などに伴う具体的・現実的な問題そのものを何とか解決しようとする、いわば対症療法に近いアプローチである。多胎児家庭に関わる様々な課題の下流部分に焦点を当てたアプローチとも言える。しかし、多胎児家庭全体を取り巻くより大きな背景要因がある。例えば、不妊治療・周産期医療のあり方についての検討、全国的・包括的な多胎育児支援の展開と言った戦略、ガイドラインやマニュアルなど科学的な知見に裏付けされた専門的な支援、そのために必要な専門家の育成や関連する諸機関の連携、さらには母子保健政策の中で多胎児家庭支援の位置付けなどと言った課題である。多胎児家庭に関わる様々な課題のより上流部分に焦点を当てたアプローチである。地域多胎ネットという考え方あるいは組織はその際に有効な手段の一つと考えられる。

図3に研究機関と多胎児家庭からみた地域多胎ネットワーク・ツインレジストリーの概念を示した。地域多胎ネットを基盤として調査研究を推進し、多胎児家庭の母子保健福祉に関するさまざま

なエビデンスを蓄積する。これらを多胎児家庭にフィードバックする。こうした調査結果を調査参加者あるいは多胎児家庭全般に適切にフィードバックすることが日常的に進んでいけば、支援と研究の相互的発展のために大きなメリットになる。それと同時に広く社会に情報発信し、母子保健福祉の向上、遺伝と環境のより深い理解を浸透させていくべきであろう。また、具体的な事業や施策として提言し、支援活動を実施していけば、多胎児家庭を含めて広く社会の保健医療福祉の向上につながると思われる。

### 3) 地域多胎ネットが有効と考えられる理論的背景

#### (1) 多胎児家庭の健康度

社会的な孤立がたびたび指摘されていた多胎児家庭全般において健康度あるいは QOL の低下が生じていることは容易に想像される。社会的な孤立は母親に限った話ではなく、子どもにとってもマイナス面がある。一般に、多胎児に関する情報は単胎児に関する情報に比べてはるかに少ない。こうした情報不足、言い換えれば情報の不平等が多胎児家庭全体で見れば精神的なストレスにつながり、その後の様々な健康上のリスクを高める可能性がある。

多胎育児中の母親の健康度には個人的な問題だけではなく、それを広く取り巻く国や都道府県など集団レベルでの多胎児家庭そのものに対する社会的な環境(育児や教育の環境、情報の提供など)、経済的な環境(公的な支援や補助など)、文化的な環境(多胎児や不妊治療に対する考え方などの多胎児観)なども影響する。そのため、一母親あるいは一多胎児あるいは一多胎児家庭のレベルでの支援だけでは不十分であり、予め集団全体を見据えた対応が有効であると言える。地域多胎ネットの基本的な考え方はこうした背景に合致する。

#### (2) ハイリスクストラテジーとポピュレーションストラテジー

健康度や QOL と言ったものは量的・連続的に把握されるものである。このような場合、理論的には一般に小さなリスクを持った多数の集団からの問題発生数は、大きなリスクをもった少数のハイリスク集団からの問題発生数よりもはるかに多い。図4は、育児破綻をきたす多胎児家庭の数を仮想例として考えたものである。リスクを多数抱えた家庭では育児破綻をきたす可能性が大きいたろうが、多胎児家庭全体からすれば少数である。その一方で、今は特にリスクの大きさが認識されていない大多数の家庭が何らかのきっかけで育児破綻をきたす数の方がはるかに多いと思われる。

一般に、リスクを多数抱えた多胎児家庭は健康度や QOL が著しく下がっているが、多胎児家庭全体から見れば数は少数である。それよりも、中程度のリスクを抱えた多胎児家庭の方がはるかに多い。多胎児家庭が児童虐待のハイリスク要因であることは国内外を問わず共通している。多胎児家庭全体に対する育児支援を通じて虐待の様な極端な状況でなく、その前段階である愛情の偏り、さらには一人の児に対する育て難さ、育児に対する困難や不安のようなより軽度なリスクの段階も含めて適切に支援することが有効と考えられる。図5に示すように多胎児家庭全体を視野に入れたポピュレーションストラテジーが必須になる。少なくとも、全ての多胎児家庭に育児負担を軽減するような政策なり社会資源を幅広く提供していけば、特定のリスクを抱えた多胎児家庭に特化したサポートや家庭訪問をしていくよりも、全体としてみればより多数に効果をもたらすと考えられる。地域多胎ネットを構築する意義はこの点が大きい。ポピュレーションストラテジーの場合にも、集団を構成する個人(この場合個々の多胎児家庭)に対する恩恵は実感しにくいと言う難点がある。多くの多胎児家庭がほんの少しでもリスクを減らし、育児負担を軽減していけば、全体としては多大な恩恵があることを意識づけしていくことが大事である。

#### (3) ハイリスクストラテジーとしての多胎児家庭の支援

図6に示したように多胎児家庭自体が妊娠、出産、育児のあらゆる面で大きなリスクを抱えており、多胎児家庭に特化したアプローチ自体は母子保健福祉対策全体で言えばハイリスクストラテジーと言える。多胎児家庭の場合には妊娠した段階でハイリスクであることがほぼ確定するので、きちんとした対応策(ガイドラインなど)が確立していれば、余裕を持って対応できる。そうだとすれば、多胎妊娠・出産・育児、すなわち多胎児家庭に特化した支援も多方面で大きな効果がある。

多胎児家庭に関して言えば、ハイリスク者(家庭)はあらかじめ確定されており、早期に適切な介入がなされれば、効果が持続することが期待できると思われる。

#### (4) 多胎児家庭への周知

多胎児家庭への情報提供・周知とは、多胎児家庭の把握に他ならない。具体的に様々な方法が考えられる。市町村で母子健康手帳を交付する際に情報提供してもらおう。参加率が高いとされる乳幼児健診の機会を利用する。学童期であれば学校を通じて情報を提供してもらおう。保健所や市町村が

独自に把握している多胎児家庭の情報を利用して情報提供してもらおう。多胎出産を多く扱っている医療機関を通じて多胎妊婦に情報を提供してもらおう。マスコミ、広報などを通じて情報を浸透させる。インターネットの活用も有効である。これらは、どれか一つを選ぶのではなく、現状で可能な様々な方法を組み合わせていくのがベストである。

まずはこうして多胎育児支援活動を幅広く知ってもらうことが必要である。

情報周知に当たっては、当然のことであるが個人情報保護に反することがないように十分な確認と配慮が必要である。

#### 4) 地域多胎ネットの効果

##### (1) ネットワーク/レジストリー構築の効果

幅広く情報発信・情報提供することで多胎育児家庭間での情報の偏りが解消される方向に進み、情報交換などの多様性を持つことになる。

これまでは、都市部と比較して過疎地では多胎育児家庭の数そのものが少ないことや、移動手段の不便さ、保健所の人材不足などで、明らかに都市部と比較して支援の地域格差がみられていた。

地域ネットを構築することの最大の意義は、多胎育児支援・調査研究が自己完結するのではなく、さまざまな将来性・発展性・可能性を見出せるようになることである。

地域多胎ネットの成果を数量的に把握することは容易ではない。今後、例えば地域ネットに関わることで初めて支援を受けた家庭と従来から支援を受けていた家庭が、それ以前と比較してどの程度健康度が変化したかなどを比較・検討することもできるであろう。

多胎児家庭支援においてネットワークを構築する意味を以下にまとめた。

##### ①全国各地への刺激

ネットワークの構築を考えている地域のよい刺激になる。こうしたネットワークが次々と誕生していけば、さらなる連携が生じる可能性が広がる。

##### ②方法論の整理

ネットワークの設立経過、運営方法、失敗事例を検証することで、多胎育児支援の方法論をより体系的に考え直す機会が増える。

##### ③既存の方法論の適応

多胎児家庭に特化しなければ、集団レベルでの健康を扱う研究分野（疫学、公衆衛生学、地域看護学、人類生態学、文化人類学など）や方法論（ヘルスプロモーション、ポピュレーションストラテジー、マーケティング戦略など）は多数存在する。こうした既存の学問体系の知見や方法論を応用できる可能性が広がる。

#### ④育児支援活動の円滑化

同じ支援活動をする場合でも、一多胎児サークルの力に比べて、ネットワークとしての活動をとる場合の方が有効な場合が多い。特に、行政機関、県内医療関係職の団体、あるいは研究機関との協働活動と言う体裁をとることで信頼性を保障できる。また、マスコミなどに取り上げられる機会が増えることで、活動もより周知され浸透していくと思われる。

#### ⑤組織内での新たな連携の強化

ネットワークを構築していくことで、個人や一多胎児サークルだけでは入手しにくい情報や人間関係をさらに広げていくことが可能である。

#### ⑥地域貢献

大学の場合には現在、研究・教育と並んで地域貢献や社会貢献の重要性が強調されている。また、保健・医療・看護・保育系大学では教育・研究などに波及する効果も大きい。行政や医療機関にとってもプラスの評価をもたらす可能性がある。

##### (2) いしかわ多胎ネットの拡充・発展

可能なあらゆる方法を試み、拡充・発展を図っている。

具体的には、①既存の多胎児サークルを通じての協力依頼、②保健所・市町村を通じての協力依頼、③医療機関を通じての協力依頼、④マスメディアを通じての情報発信、⑤周知パンフレット、ポスターを通じての会員募集、⑥講演会、交流会を通じての会員募集などである。小学校を通じての情報提供は現段階では実施していない。

##### (3) 今後の課題

##### ①コアになる人材の発掘・育成

熱心な当事者を中心に、活動を多方面からサポートする専門職種の存在が必須である。

##### ②財政的な基盤の確保・事務局機能の充実

地域多胎ネットの活動の周知・運営にはそれなりの予算が必要になる。これが積極的に確保できない場合には継続的な活動は不可能と思われる。

##### ③ネットワークの拡大

全県レベルの活動は日本の保健医療行政システムを考えた場合、条件さえ整えば比較的速やかに進む可能性がある。これを、県間レベルにする場合には、行政・医療分野の連携は困難が予想される。また、各地域多胎ネット・レジストリーを連携させる上位組織の存在が必須と思われる。欧米での取り組みが参考になると思われた。

#### D. 考察

今年度は全県レベルでの双生児レジストリーの基盤となる情報収集、ネットワークの充実をさら

に前進させた。また、ネットワーク／レジストリー構築の理論的な検討を進めた。

21世紀初頭における母子保健の国民運動計画として「健やか親子21」で課題としている項目には、多胎に特化していなくても多胎の妊娠・出産・育児において特に顕著な問題となっている項目が多い。この中には、「不妊治療」「低出生体重」「産後うつ」「母乳育児」「育児不安」「児童虐待」などが挙げられる。こうした点に注目して、多胎児家庭支援をトータルに考える必要がある。

多胎児家庭に対する育児支援の必要性を訴える記述は近年増加しているが、幅広い視点から多胎児家庭急増の背景と問題点を適切に評価しておかないと効果的な対策・施策あるいはネットワークの構築は必ずしも樹立できない。

大規模な遺伝疫学調査の推進に当たっては、従来のように、多胎児（家庭）を単なるデータ提供者としてとらえるのではなく、積極的な研究参加者さらには研究に自らのニーズを反映させる立場になることを目指すべきであろう。多胎支援組織のエンパワーメントの一部として、研究者・協力者の相互の目標を勘案した場合に必然的な流れであろう。

以上を踏まえた上で、ツインレジストリーの構築とその後の研究を推進していく必要があると言える。

#### E. 結論

一県レベルを対象として多胎児家庭の母子保健福祉と遺伝疫学的研究を同時に念頭に入れた、ツインレジストリーの構築を目指した活動を実施した。この種の試みはこれまでに見られないが、その成果は着実に現れている。当事者と研究者の問題意識の接近、支援を通じた研究の質の向上が重要であると言える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

大木秀一：多胎児家庭支援の地域保健アプローチ、ビネバル出版、東京、2008、p183-225

#### 2. 学会発表

Syuichi Ooki：Population-Based Database of Multiples in Childhood of Ishikawa Prefecture, Japan. 12th International Congress on Twin Studies, Ghent, Belgium, 2007.6.7-10.

大木秀一、志村 恵、服部律子、大岸弘子、田中輝子：多胎育児支援地域ネットワーク構築事業 その1 「地域多胎ネットワークの有用性」 第66回日本公衆衛生学会、愛媛、2007.10.24.

大木秀一、志村 恵、服部律子、大岸弘子、田中輝子、山中典夫、橘 薫、玄田朋恵、天羽千恵子、藤本佳子、糸井川誠子、田口章子：多胎育児支援 地域ネットワーク構築事業 第2報 その1 「多胎出産の現状と多胎育児支援が必要な背景」 第22回日本双生児研究学会学術講演会、大阪、2008.1.27

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 謝辞

「いしかわ多胎ネット」の活動推進は、金沢大学志村恵先生（同ネットワーク代表）、多胎児サークル風っ子キッズ代表橘薫氏、その他複数の幹事及び多胎児サークルとの協力で行われています。また、全般にわたって石川県健康福祉部の多大な御支援を賜りました。

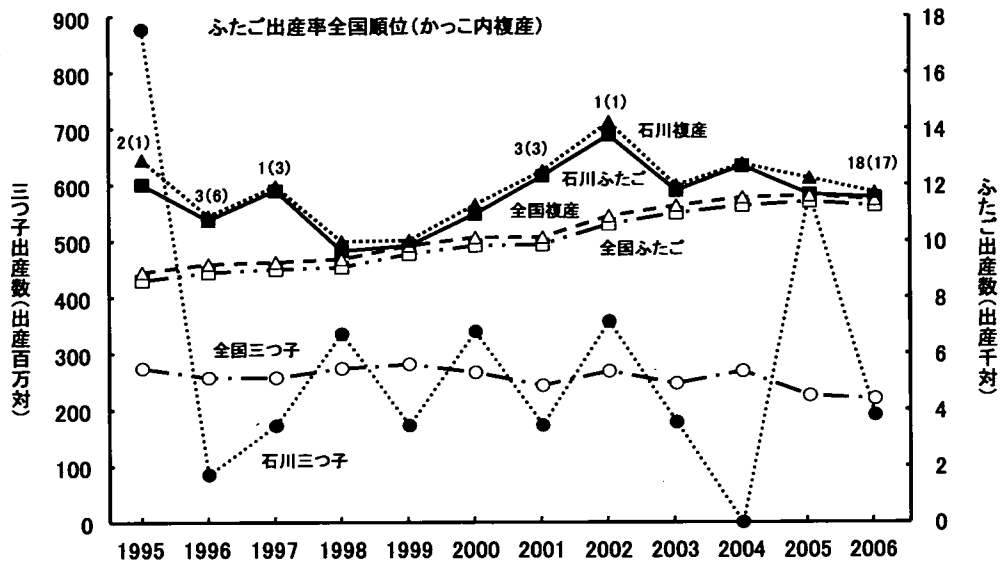


図1 最近12年間の多胎出産率の石川県と全国の比較

表1 「いしかわ多胎ネット」平成19年度の活動

2007年 (平成19) 5月13日	「総会・講演会・交流会」開催	「二組のふたごを育てて ～学齢期と思春期のふたご～」というタイトルで18歳(女女)と12歳(男男)の二組のふたごのお母様にご講演いただいた。会場は石川県立生涯学習センターで行い、3年目を迎えるいしかわ多胎ネットの総会を講演前に行った。講演後は年齢別グループに分かれ、交流会を行い、同じ年のお子さんを持つ家族が話しをする場を作った。託児も行った。
2007年 (平成19) 8月25日	「講演会・交流会」開催	「ふたご・みつご集まれ!!」というタイトルで「ふたごの絵本、ふたごの気持ち」、「ふたごの健康管理 ～多胎育児サポート研究者からのアドバイス」、「先輩ママの体験談 ～ふたご育児のヒント～」の講演を行った。講演後は「仲間と語ろう ～悩みや楽しみを話しましょう～」というタイトルで交流会を行った。会場は能登空港ターミナルビル4F生涯学習センターで行い、場所を金沢市内ではなく輪島市にしたことで、能登地域の方々にも講演に参加していただく機会を設けた。託児、リサイクルも行った。この講演会は財団法人精神・神経科学振興財団(厚生労働科学研究・研究成果等普及啓発事業)共催であり、同財団の助成を受けて実施した。
2007年 (平成19) 12月1日	「講演会・交流会」開催	「多胎ママの簡単!ヘルシークッキング教室」というタイトルで県内助産院の管理栄養士を講師に迎え、健康的な食事を簡単、短時間で作る方法を紹介していただき、参加者も一緒に調理・試食を行った。その後交流会を行った。会場は白山市健康センター松任で行い、石川中央地域の方々に講演に参加していただく機会を設けた。託児も行った。開催には白山市健康増進課、石川中央保健福祉センターに協力をいただいた。

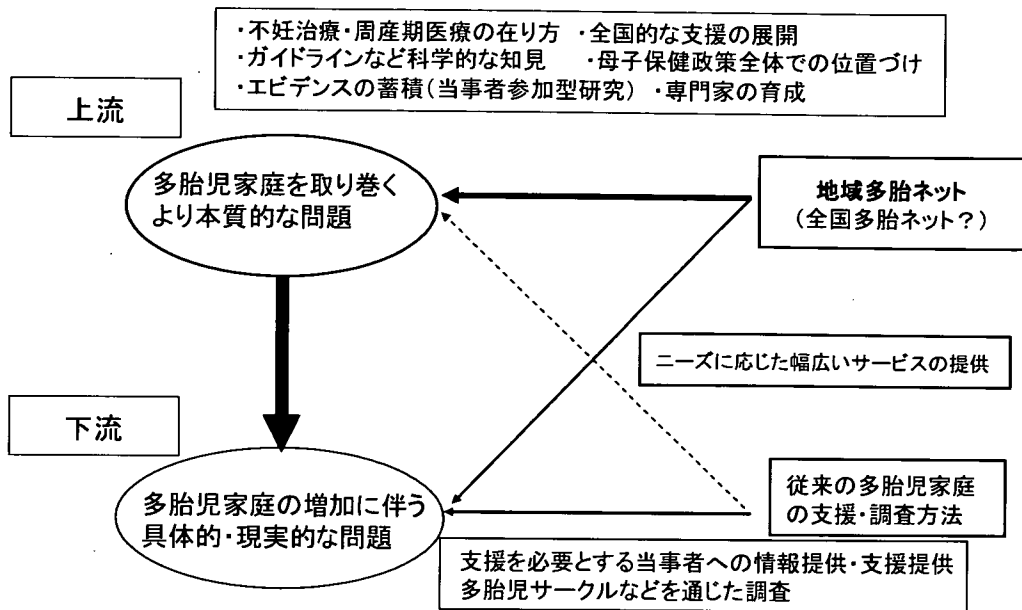


図2 地域多胎ネットの構築と多胎育児家庭支援の新たな方向性

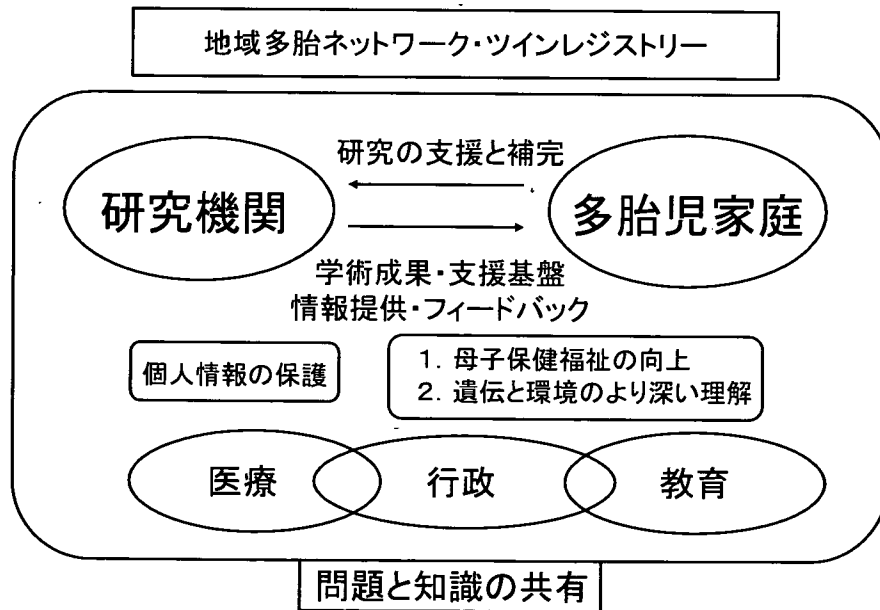


図3 研究機関と多胎児家庭からみた地域多胎ネットワーク・ツインレジストリーの概念



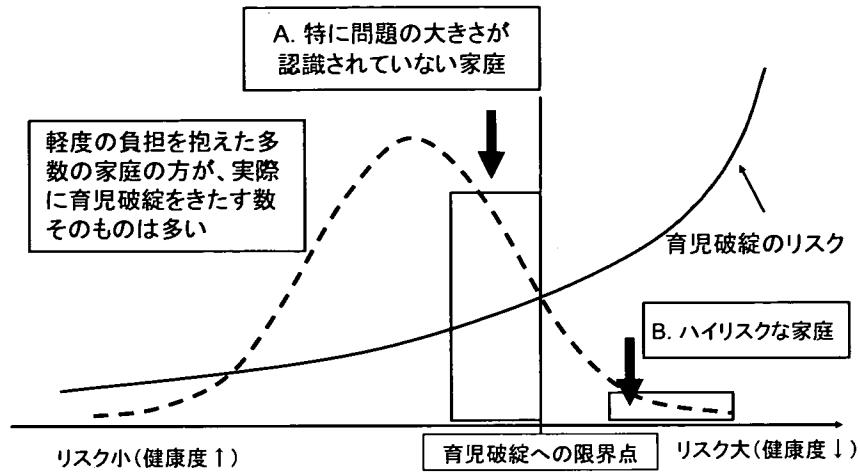


図4 育児破綻をきたす多胎児家庭の数(仮想例)

Rose R(曾田研二、田中平三 監訳): 予防医学のストラテジー、医学書院、1998  
水嶋春男: 地域診断のすすめ方、医学書院、2006  
を参考に作成

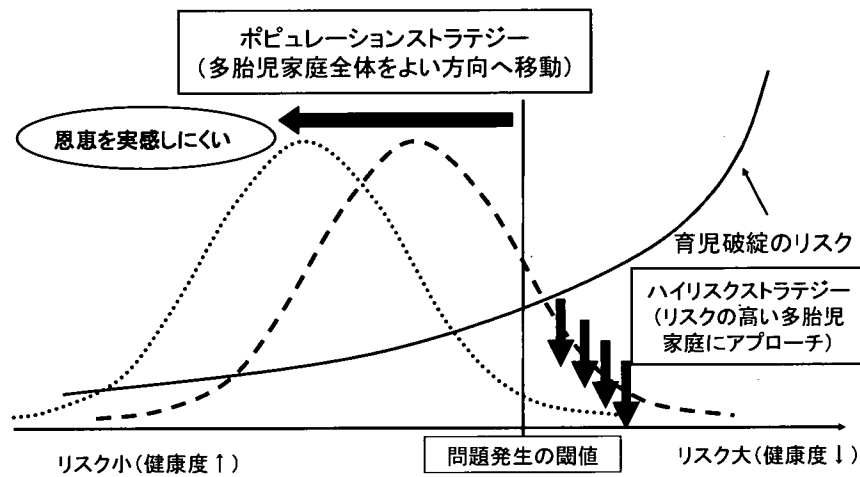


図5 多胎児家庭に対する  
ポピュレーションストラテジーとハイリスクストラテジー

Rose R(曾田研二、田中平三 監訳): 予防医学のストラテジー、医学書院、1998  
水嶋春男: 地域診断のすすめ方、医学書院、2006  
を参考に作成

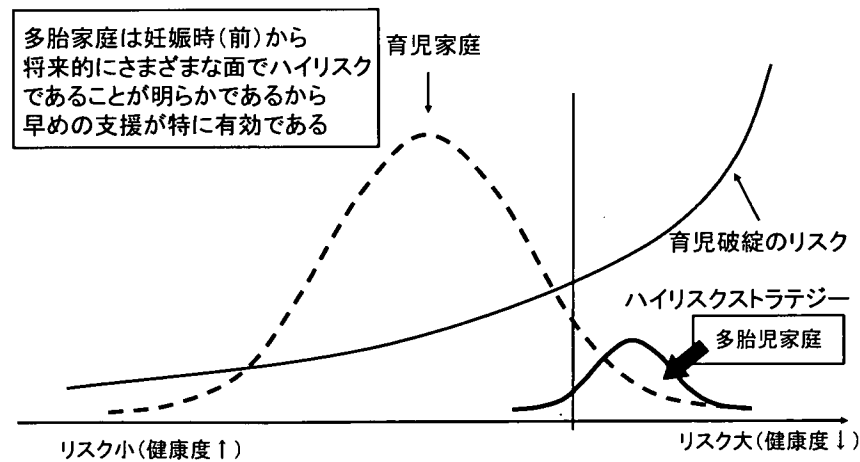


図6 母子保健福祉政策全体における  
ハイリスクストラテジーとしての多胎児家庭の支援

Rose R(曾田研二、田中平三 監訳): 予防医学のストラテジー、医学書院、1998  
水嶋春男: 地域診断のすすめ方、医学書院、2006  
を参考に作成

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学事業）  
分担研究報告書

双生児法による精神疾患の病態解明に関する研究  
うつ病の多様性～行動遺伝学的視点から～

分担研究者

大野裕 慶應義塾大学保健管理センター

研究協力者

安藤寿康 慶應義塾大学文学部

敷島千鶴 慶應義塾大学大学院社会学研究科博士課程

藤澤大介 慶應義塾大学医学部精神・神経科

研究要旨

うつ病の症状レベルにおける症状発現に対する遺伝要因と環境要因の影響の程度を調べるために双生児の協力を得て行った調査のなかから、QIDSのデータを用いて、大うつ病診断が遺伝するのか、それともこの症状が遺伝するのかについて行動遺伝学的な立場から検討を加えた。

研究協力者は、東京都内および近郊に在住の慶應義塾双生児研究(Keio Twin Study: KTS)に参加した19歳から26歳までの双生児1344名(672組)である。そのうちわけは一卵性女性(MZf)は278組、二卵性女性(DZf)82組、一卵性男子(MZm)168組、二卵性男子(DZm)41組、異性(DZo)103組であった。

今回解析したのは、Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版 (QIDS-J)であるが、その結果、現在の診断分類で用いられている共通経路モデルではなく、独立経路モデルが適合度が高いことが示された。これは、今後の診断分類を考える際に、カテゴリーモデルではなく、ディメンジョンモデルを視野に入れることが重要であることを意味するものである。また、分子遺伝学的研究も、診断カテゴリーとしての大うつ病性障害ではなく、個々のうつ症状を対象に行うべきであることを示していると考えられる。

1. はじめに

うつ病の遺伝に関しては、様々な報告が行われているが、睡眠障害や快感消失などの個々の症状が遺伝をするのか、その行動を起こす症候群、つまり大うつエピソードが遺伝的であるのかについては、議論が分かれている。すくなくとも、DSMやICDなど、カテゴリー分類を採用している現在のノソ

ロジーは、症候群が存在するという前提に立っているが、それに対する疑問も多く出されている。

そこで、本年度は、うつ病の症状レベルにおける症状発現に対する遺伝要因と環境要因の影響の程度を調べるために双生児の協力を得て行った調査のなかから、QIDSのデータを用いて、大うつ病診断が遺伝

するのか、それともここの症状が遺伝するののかについて人間行動遺伝学的な立場から検討を加えた。

人間行動遺伝学というのは、血縁の近さの程度を遺伝の変数とみなして、それとの関係から精神疾患や性格、知能といった人間の複雑な心理形質への遺伝の影響を間接的に推定するという手法であり、これまでの研究からは、一般的あるいは特殊な知的能力、認知障害、精神病理など、人間の心的・行動的形質の多くの側面の個人差に遺伝的影響が無視できない substantial ことが示されてきている (Plomin, 1994; 1997)。

しかしながらこのような研究は、そのほとんどが西欧の集団に対して行われたものであり、東洋人を対象にしてなされたものはほとんどない。人種が異なれば、文化的なバリエーションが異なるのみならず、遺伝子プール間にさまざまな遺伝子型の頻度の差異があることが知られており、心理的形質に及ぼす遺伝と環境の影響力は異なる可能性がある。すなわち遺伝率の大きさや遺伝的影響力の性差が異なったり、遺伝構造に違いが見られることが考えられる。

このことを考えると、異なる遺伝子プールにおける人間行動遺伝学的な比較研究は意義深い。また仮に異なる人種間でも一貫した結果が得られれば、人間の心的・行動的形質に関する生物学的普遍性のあるモデルを示唆するものとなる。そうした背景を踏まえた上で、本研究では、うつ症状に関して日本人を対象としてなされた最新かつ最大の双生児研究の結果を報告する。

研究方法

研究協力者 Subjects

被験者は、うつ症状のみならずパーソナリティや認知機能などの人間行動遺伝学研究を日本において体系的に行うことを目指して組織した慶應義塾双生児 (KTS) を通じて協力を依頼した双生児である。研究の詳細は、昨年度の研究報告書に記載している。

KTS では、東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県のごとくすべての区・市・郡・町・村の住民基本台帳から悉皆的に抽出した 18 歳から 26 歳までの双生児とみなされる同家庭に居住する青少年男女 8945 組の住所リストを作成している。この住民リストは、各市役所や区役所で一般に有料で閲覧されている住民基本台帳から、同世帯に同居する誕生日を同じくする 2 人以上の個人の氏名と住所、生年月日を書き写したものである。

本研究では、このうち 40% を無作為抽出した双生児 7156 名 (3578 組) に手紙を送付して協力を依頼した。その結果、再依頼して協力することになった 83 名を含む 1344 名 (672 組) が協力に同意した (表 1)。平均年齢は、21.91 歳 ( $\pm 2.16$ ) であった (表 2)。卵性は身体的類似性と主に小さい頃の見間違いやすさの評定に基づく質問紙による卵性診断方法 (大木ら, 1991) を用いた (表 3)。

## Mental Health 調査 2007 基礎集計

表 1 協力者数

Number of cases	度数 (名)	パーセント
Male	521	39
Female	823	61
合計	1344	100

表2 協力者年齢

Age	度数(名)	パーセント
19	226	17
20	178	13
21	240	18
22	192	14
23	170	13
24	130	10
25	106	8
26	102	8
合計	1344	100
平均	21.91	
標準偏差	2.16	

表3 卵性診断結果

Zygoty	度数(ペア)	
MZmale	168	446
MZfemale	278	
DZmale	41	123
DZfemale	82	
DZopposite	103	
合計	672	

本研究に参加した双生児ペアは、母集団 3578組に対して返答率が18.8%の偏ったサンプルである。しかも卵性と性別には数の偏りが見られる。すなわち最も多いのが女性の一卵性双生児であるのに対して、最も少ないのが男性の二卵性双生児であった。このような調査に対して女性より男性の方が非協力的であるのは欧米でも同じ傾向が見られるが、日本では少なくとも本調査で対象とした年齢群では、依然として二卵性の出生率が少ないため、このような下位サンプルの偏りが見られることになった。したがって以下の分析に際しても、こ

の偏りに注意を配った分析が必要とされる。

#### 尺度 Measures

本研究では、日本語版自己記入式・簡易抑うつ症状尺度 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology: QIDS -J) を中心に解析した。解析は、質問紙によって得られたデータを前述した共分散構造分析を用いて行い、うつ症状の形成に遺伝要因と環境要因が及ぼす影響について検討した。

日本語版 QIDS は、16 項目の簡単な評価尺度であり、うつ病の重症度を評価できるほか、アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-IV の大うつ病の診断基準に対応しているという特長を持っている。

QIDS は J. Rush らによって開発されたもので、世界 10 カ国以上で使用されており、日本語版 QIDS も先行研究で、高い信頼性 (Cronbach の  $\alpha = 0.831$ ) と、HAM-D や BDI-II と強い相関 (Pearson 相関係数がそれぞれ  $r = 0.641$ 、 $r = 0.842$ ) を持つことが確認されている (Fujisawa et al. Psychiatry and Clinical Neuroscience, in press)。

#### b. データ解析

データ解析では、統計ソフト SPSS15.0 を用いて、QIDS-J の各項目についての記述統計量の算出と表現型の相関分析を行った後、次のような遺伝分析を行った。まず単変量遺伝分析では、双生児の表現型の共分散を、行動遺伝学における量的遺伝学のスタンダードなモデルに従い、相加的遺伝 (A)、非相加的遺伝 (D)、共有環境 (C)、非共有環境 (E) の 4 つの要因の適切な組み合わせによって説明するモデルを立てる。相加