

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17年度～19年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告書

「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. 「不一致双生児間のエピジェネティック差異の検出」

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 17～19 年度 総合研究報告書

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：

精神疾患はその大きな社会負担にもかかわらず原因解明が遅れており、ゲノム研究でも、大きな影響を持つ遺伝的危険因子は未だに明らかにされていない。ゲノム DNA 塩基配列のほとんどが同じであるにもかかわらず、精神疾患に関して不一致な一卵性双生児を探索することで、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、精神疾患にかかわるエピジェネティック要因、ゲノム要因、環境因、脳形態変化など、精神疾患の発症にかかわる要因の同定が容易になる。これらを明らかにすることで、新規治療法の手がかりが得られ、診断法の開発にもつながると期待される。

本研究では、双生児登録および全国の大学病院との共同研究を介して精神疾患不一致双生児および健常双生児を同定し、脳画像法および分子生物学的手法を用いることにより、双生児間の差異を通して、精神疾患の病態を明らかにすることを目指した。

3 年間の研究により、双生児登録および大学病院間の連携を通して、精神疾患不一致一卵性双生児および健常双生児合計 88 組以上を把握し、順次構成面接等による精神医学的面接、採血、MRI 測定、およびリンパ芽球の株化を行った。

研究の結果、双極性障害に関して不一致な一卵性双生児間で DNA メチル化が異なる遺伝子として、新たな遺伝子を同定し、PPEIL と命名した。PPEIL の DNA メチル化は、症例対照研究においても、双極 II 型障害患者で低下していた。双極 II 型障害患者における PPEIL の低下は、独立サンプルでも確認された。

また、統合失調症に関して不一致な一卵性双生児より得た培養リンパ芽球を用いた遺伝子発現解析から、ADX (アドレノメデュリン) および SEPX の増加を見出し、バイオマーカーとしての可能性が期待された。

また、脳画像解析では、PTSD、あるいはアスペルガー障害に伴う気分障害に関して不一致な双生児の研究から、PTSD と前部帯状回の体積低下、および気分障害と扁桃体体積減少の関連が見出された。また、近赤外スペクトロスコーピーによる酸素化ヘモグロビン変化曲線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ー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ションとして捉えることの重要性が示唆された。

これらの研究から、精神疾患に関して不一致な一卵性双生児による研究の有効性が示されると共に、精神疾患に伴った脳形態、DNA メチル化、および遺伝子発現の差異を同定することに成功した。これらの所見は、精神疾患の生物学的マーカーとなる可能性が示唆された。

## 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

精神疾患はその大きな社会負担にもかかわらず、原因解明が遅れている。精神疾患のゲノム研究でも、大きな影響を持つ遺伝的危険因子は未だに明らかにされていない。

近年、精神疾患のような複雑疾患では、遺伝因子と環境因子の相互作用によって生じるエピジェネティックな要因（DNAメチル化、内因性レトロウイルス、トランスポゾンなど）が発症に関与している可能性が示唆されている。双生児は、ゲノムDNA塩基配列がほとんど全く同じであることから、エピジェネティック要因の研究に適しており、一卵性双生児にも関わらず、一方のみが精神疾患を発症した、不一致例を探求することで、精神疾患の発症にかかわるエピジェネティック要因の同定が可能になると期待される。

また、近年、両親が有していないコピー数変異が子世代にみられる現象（*de novo copy number variation*, CNV）が知られるようになり、一卵性双生児の間でもCNVに違いがある場合が知られている。不一致例においてCNVの差異を見出すことができれば、精神疾患の原因特定に有力な手がかりが得られると期待される。

また、一卵性双生児では遺伝的背景が々であることから、脳画像研究においても、多くの攪乱因子を統制した上で、脳形態及び脳機能を比較することが可能となるため、精神疾患と関連する脳形態変化および脳機能変化を確実に同定することが可能となる。

本研究では、石川県及び首都圏における双生児登録、および全国の大学病院との共同研究を介して、精神疾患不一致双生児を同定し、これらのリソースを元に、不一致双生児由来のリンパ球、培養リンパ芽球等を用いて、分子生物学的手法により、DNAメチル化、コピー数変動、内因性レトロウイルスなど、一卵性双生児間での表現型差異の原因となりうるエピジェネティック差異、ゲノム差異について明らかにする。更に、MRIおよび近赤外分光鏡法などの脳画像法を用い

て、精神疾患不一致双生児および健常双生児間での脳形態および脳機能差異を調べる。

これらの不一致双生児より得られた所見については、その一般性について確認するため、症例対照研究を行う。

本研究により精神疾患の原因が解明されれば、新たな治療法開発につながり、社会負担の軽減につながる。さらに、精神疾患をバイオマーカーにより診断できるようになれば、精神疾患に対する偏見も次第に解消し、心のバリアフリー化の実現が期待できる。

## B.研究方法

双生児登録グループは、石川県のコホート研究（大木）、首都圏の住民基本台帳に基づく双生児登録（大野）、および全国の大学病院精神科との連携による精神疾患不一致双生児登録（岡崎）である。脳画像解析研究グループは、精神疾患不一致双生児における脳画像研究（笠井）および健常双生児における心理発達と脳形態の関連（斎藤）からなる。分子生物学的研究グループは、不一致双生児間におけるゲノム差異およびエピジェネティック差異（加藤、小澤）、精神疾患における内因性レトロウイルスの関与（陣野）の各テーマにより構成した。

脳画像研究では、PTSD不一致例において撮像されたMRIデータをVBM(*voxel based morphometry*)法により解析し、PTSDと関連して体積が変化している脳部位を網羅的に探索した。また、気分障害において不一致なアスペルガー障害一致例において、気分障害の有無に関連して体積が変化している脳部位を探索した。

また、健常双生児において、低出生体重を伴う例と伴わない例とでMRIを比較することによって、脳発達における遺伝要因と非遺伝要因とを検討した。

更に、健常双生児において、近赤外分光鏡法および脳磁図測定を行い、一卵性双生児と二卵性双生児を比較することによって、これら

の所見における遺伝要因の関与について検討を行った。

双極性障害不一致双生児間で発現差異の見られたXBP1遺伝子に関しては、神経芽細胞腫細胞に活性型XBP1遺伝子を導入し、DNAマイクロアレイ解析を行うと共に、プロモーター領域の配列を検討することにより、神経系細胞におけるXBP1の標的遺伝子を探索した。

更に、双極性障害不一致双生児間のエピジェネティック差異を明らかにするため、MS-RDA (Methylation-Sensitive Representational Differential Analysis)法により、メチル化に差異のある部分を探索した。

また、統合失調症不一致例2ペア間における遺伝子発現差異を探索するため、DNAマイクロアレイ法により、各双生児において、独立に培養した5サンプル間で発現差異を認める遺伝子を探索した。

#### 倫理面への配慮

各施設で倫理委員会に申請し、承認を受けた上で研究を実施し、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った。なお、個人情報保護法の施行に伴い、予定していた石川県における住民基本台帳を使用した調査は中止した。

#### C.研究結果

2 地域の双生児登録および大学病院間のネットワークを通して、60組以上の精神疾患不一致一卵性双生児を把握できた。そのうち13ペアについては、採血およびリンパ芽球の株化を行った。更に、健常双生児28ペアを対象として、MRI測定を行い、うち11組では採血、リンパ芽球の株化を行った。

双極性障害に関して不一致な1ペアの一卵性双生児において、DNAメチル化差異を示す遺伝子を、牛島らの開発したMS-RDA法により探索した。その結果、得られた92クローンのうち、10クローンがCpGアイランド近傍と考えられ、うち4クローンがsodium bisulfite法により確認された。更に、症例対照研究の結果から、PPIEL (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase E)に焦点を当てた。この遺伝子の培養リンパ芽球におけるDNAメチル化状態は、mRNA発現量とよく相関しており、双極II型障害の患者で、DNAメチル化が低下していた。培養リンパ芽球のメチル化状態は、末梢血リンパ球のメチル化状態と相関していた。PPIELは齧歯類には存在せず、ヒト脳では黒質や下垂体に多く発現していることから、ドー

パミン神経との関係が推測された。

一方、統合失調症に関して不一致な一卵性双生児2ペア間で遺伝子発現に差異があるプ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。

双極性障害に関して不一致な一卵性双生児で発現が低下していた遺伝子であるXBP1については、この遺伝子が転写因子をコードしていることから、その標的遺伝子を探索した。その結果、WFS1が標的遺伝子であることを見出した。WFS1は、遺伝病であるWolfram病の原因遺伝子であるが、同疾患が気分障害を高頻度に伴うことから、以前よりWFS1と気分障害の関連が指摘されていた。気分障害におけるWFS1の役割を更に明らかにするため、米国マサチューセッツ医科大学との共同研究により、気分安定薬がWFS1蛋白質に与える影響についての検討を進めた。

また、統合失調症に関して不一致な双生児間でSNPおよびコピー数の際を探索し、不一致を示すSNPおよび1p22.1の領域のCNVを見出した。

新聞広告により健常双生児を公募し、成人26組53名、小児22組44名、合計48組97名の近赤外線スペクトロスコーピー及び脳磁図の計測を行った。その結果、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。

気分障害に関して不一致で、アスペルガー障害に関して一致している一卵性双生児のMRI研究から、前頭前野、上側頭溝、紡錘状回などの社会認知に重要な部位の灰白質体積は一致度が高かったが、扁桃体に関しては、うつ状態を合併する例のみ体積減少を認めた。

米国との共同研究によるベトナム戦争帰還兵PTSD双生児のMRI研究において、voxel-based morphometry (VBM)を用いた検討により、前部帯状回の灰白質体積において、PTSD診断とベトナム

ム戦争曝露の有意な交互作用を認めた。

地域双生児コホートにおいて、うつとパーソナリティの関係を調査した研究では、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

また、うつ病の症状レベルにおける症状発現に対する遺伝的要因と環境的要因の影響の程度を調べた研究からは、現在の診断分類で用いられているカテゴリーモデルではなく、ディメンジョンモデルの方が妥当である可能性が考えられた。

#### D. 考察

精神疾患に関して不一致な一卵性双生児を用いた病態研究によって、双極性障害における PPIEL の DNA メチル化変化が見出された。また、統合失調症に関して不一致な一卵性双生児では、既に統合失調症における発現変化が報告されている、ADX および SPEX1 の遺伝子発現変化が見出された。また、以前双極性障害に関して不一致な一卵性双生児で発現変化が認められた遺伝子、XBP1 については、その標的遺伝子を探索した結果、WFS1 が標的遺伝子の一つであることが見出された。

このように、多くの有力な関連分子が見出され、一卵性双生児不一致例による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るようになっており、我々の提案した方法の有効性が世界的にも認められたと考えられる。

また、一卵性双生児不一致例の脳画像解析から、PTSD に前部帯状回が関連していること、およびこれまでに報告されているアスペルガー障害と扁桃体の関連は支持されず、むしろ気分障害と扁桃体の関連が支持された。

また、健常一卵性双生児の研究を通して、近赤外スペクトロスコピーによる酸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。精神疾患患者でも比較的容易に使用することができ、簡便である本検査は、既に検査法としての保険適応の要望が出されている。今回のデータはその有用性を裏づけるものであり、近い将来、検査法として採用されることが望まれる。

#### 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。

精神疾患に関して不一致な一卵性双生児を研究するという新たな方法が有効であることが示されると共に、今回見出された、あるいは既に報告され、今回関連が確認されたバイオマーカーの利用可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(平成 17 年度)

Yamagata S, Takahashi Y, Kijima N, Maekawa H, Ono Y, Ando J. Genetic and environmental etiology of effortful control. *Twin Res. Hum. Genet.* 2005, 8(4):300-6

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, 59(6):634-8.

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, 59(4):441-52.

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, 59(3):337-44.

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.

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, 79(2-3):175-80.

Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y. Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry.* 2005, 10(7):622-30.

Yamasue H, Ishijima M, Abe O, Sasaki T, Yamada H, Suga M, Rogers M, Minowa I, Someya R, Kurita H, Aoki S, Kato N, Kasai K. Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger's disorder discordant for comorbid depression. *Neurology* 65: 491-492, 2005.

大木秀一：臨床遺伝子学 '05 多因子遺伝病研究の手法 双生児研究法, 最新医学, 60 卷 9 月増刊号 (通巻 750 号) 2005, 1986-1992,

(平成 18 年度)

大木秀一:多胎出産の現状と公衆衛生学的課題, 北陸公衆衛生学会誌, 33 (1), 1-8, 2006.

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):110-4.

Ooki S: Population-Based Database of Multiples in Childhood of Ishikawa Prefecture, Japan. *Twin Research and Human Genetics*, 9(6), 832-837, 2006.

Kakiuchi C, Ishiwata M, Hayashi A, Kato T: XBP1 induces WFS1 through an endoplasmic reticulum stress response element-like motif in SH-SY5Y cells. *J Neurochem* 2006; 97(2):545-55

Iwamoto K, Kato T. Gene expression profiling in schizophrenia and related mental disorders. *Neuroscientist* 2006, 12:349-361

Shen H, Nakamura A, Sugimoto J, Sakumoto N, Oda T, Jinno Y, Okazaki Y. Tissue-specificity in methylation and expression of human genes coding for neuro-peptides and their receptors and a human endogenous retrovirus K family. *J Hum Genet* 51(5):440-450, 2006

Shimabukuro M, Jinno Y, Fuke C, Okazaki Y. Haloperidol treatment induces tissue- and sex-specific changes in DNA methylation: a control study using rats. *Behavioral and Brain Functions* 2:37, 2006

Okamoto N, Saitoh O, Yamashita F, Tatemichi N, Imamura A, Ohnishi T, and Anami K: An MRI study of neurodevelopmental risk factors for psychosis: a relationship between discordant birth weight and morphological brain development in healthy monozygotic twins. *Schizophrenia Res*, 86 (2006) S77-8.

(平成 19 年度)

Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Molecular Psychiatry*, May 1; [Epub ahead of print]

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; [Epub ahead of print]

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Association analysis of ATF4 and ATF5, genes for interacting-proteins of DISC1, in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2007 May 7;417(3):316-21.

Kato T (2007) Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61:1:3-19

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.

Shimabukuro M, Sasaki T, Imamura A, Tsujita T, Fuke C, Umekage T, Tochigi M, Hiramatsu K, Miyazaki T, Oda T, Sugimoto J, Jinno Y, Okazaki Y. Global hypomethylation of peripheral leukocyte DNA in male patients with schizophrenia: a potential link between epigenetics and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41: 1042-6, 2007.

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

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

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*(メディカルレビュー社), Vol.8 No.4: 257-261, 2008

## 2. 学会発表

(平成 17 年度)

志村恵、大木秀一、橘 薫、石原雅子、玄田朋恵、河原広子、山岸和美: 「いしかわ多胎ネット」の設立とその課題、第 20 回日本双生児研究学会学術講演会、2006

大木秀一: 石川県における多胎家庭育児支援の現状、第 19 回日本双生児研究学会学術講演会、2005

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.

小田高也、杉本 潤、陣野吉廣、岡崎祐士: 脳での発現能を有するヒト内在性レトロウイルス関連遺伝子の探索. 第 13 回日本精神・行動遺伝医学会 (2005 年、福岡)

申紅梅、中村明文、佐久本昇、杉本潤、小田高也、陣野吉廣、岡崎祐士: 精神疾患/機能関連遺伝子のメチル化および発現解析. 第 13 回日本精神・行動遺伝医学会 (2005 年、福岡)

(平成 18 年度)

大木秀一: 双生児の卵性診断・成長・発達 ー根拠に基づいた育児支援の必要性ー. 第 65 回日本



公衆衛生学会自由集会 第 15 回多胎児を産み育てる家庭への保健サービスのあり方を考える集会 (於：富山商工会議所)，2006.10.25.

笠井清登：神経画像を中間表現型とした認知機能と遺伝子多型の関連. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「こころ、高次脳機能、疾病と遺伝子」、シンポジウム、大阪、2006年11月16日

西原浩司、今村明、黒滝直弘、小野慎二、橋田あおい、岡崎祐土、小澤寛樹：一卵性双生児統合失調症不一致例の SNP 解析と発現解析. 第 102 回日本精神医学会総会 (2006年5月11-13日、福岡)

田崎真也、黒滝直弘、今村明、小野慎治、西原浩司、橋田あおい、岡崎祐土、小澤寛樹。一卵性双生児統合失調症不一致例におけるゲノム差異の検出～一塩基多型 (SNPs) の比較～. 第 28 回日本生物学的精神医学会、第 36 回日本神経精神薬理学会、第 49 回日本神経化学会大会 合同年会 (2006年9月14日(木)～16日(土)、名古屋)

Ono S, Kurotaki N, Imamura A, Tasaki S, Nishihara K., Hashida A, Okazaki Y, Ozawa H. SNPs detection and expression analysis in discordant twins for schizophrenia (XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, October 28th November 1st, 2006)

Hashida A, Imamura A, Yamashita H, Kurotaki N, Okazaki Y, Ozawa H. Genomic differences between monozygotic twins discordant for autistic disorder (XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, October 28th November 1st, 2006)

(平成 19 年度)

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.

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

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、岡崎祐土：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

J.Bartl , E.Grunblatt, M.Gerlach, P.Riederer, T.Mori, H.Ozawa: Methylphenidate effects on cell growth and maturation in neuronal stem cells (1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease , 2007)

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

Okamoto N, Saitoh O, Yamashita F, Tatemichi N, Imamura A, Ohnishi T, and Anami K: An MRI study of neurodevelopmental risk factors for psychosis: a relationship between discordant birth weight and morphological brain development in healthy monozygotic twins. 5th International Conference on Early Psychosis, Birmingham, UK, October 4-6, 2006

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.

G.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

不一致双生児間のエピジェネティック差異の検出

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人のみが躁うつ病に罹患した一卵性双生児不一致ペアにおいて、培養リンパ芽球における DNA メチル化差異を探索し、患者でメチル化が低下している遺伝子を発見し、この遺伝子を PPIEL (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase E) と命名した。症例対照研究でも、双極 II 型障害において PPIEL のメチル化低下が認められ、低メチル化は発現量が高いこととよく相関していた。PPIEL はヒト死後脳では下垂体、黒質に高く発現しており、ドーパミンニューロンとの関連が示唆された。また、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、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、SEPX1 と ADM を見出し、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

双極性障害および統合失調症では、一卵性双生児における一致率が高いことから遺伝要因の関与が示唆されている。しかし、こうした事実に基づいた分子遺伝学研究的の進歩にもかかわらず、病因遺伝子は同定されていない。

双極性障害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。視点を変えると、同じゲノムを持ちながら、1人のみが双極性障害を発症している場合、何らかの非遺伝的要因が不一致を引き起こしているとも考えられる。

これまで、不一致の原因は双生児間の環境因によるものと漠然と考えられてきた。しかし、昨今のエピジェネティクス研究の進歩に伴い、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現象が明らかになった。

従って、一卵性双生児不一致例において、1人のみが発症した原因も、それがたとえ何らかの環境因によるものであったとしても、DNA メチル化という形で、エピジェネティックな変化を伴っている可能性が考えられる。

本研究では、一卵性双生児精神疾患不一致例において遺伝子発現差異を探索すると共に、その要因としてのメチル化修飾の差異を探索した。

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不一致例である。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。これらのサンプルより、DNA を抽出した。

遺伝子発現解析は、Affymetrix 社の Hu133A を用いた。双生児間におけるメチル化差異の検索には、牛島らの開発したメチル化感受性 Representational Differential Analysis (MS-RDA) 法を用いた。ゲノム DNA をメチル化感受性制限酵素 (Hpa II) で切断したサンプルと切断しないサンプルを用いて、競合的 DNA Hybridization によるサブトラクションを 2 回行った後、PCR 法により 2 ゲノム間のメチル化差異を検索した。

mRNA レベルの定量は、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

双極性障害に関して不一致な 1 ペアの一卵性双生児において、DNA メチル化差異を示す遺伝子を、牛島らの開発した MS-RDA 法により探索した。その結果得られた 92 クロンのうち、10 クロンの CpG アイランド近傍と考えられ、うち 4 クロンの sodium bisulfite 法により確認された。更に、症例対照研究の結果から、PPIEL (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase E) に焦点を当てた。この遺伝子の培養リンパ芽球における DNA メチル化状態は、mRNA 発現量とよく相関しており、双極 II 型障害の患者で、DNA メチル化が低下していた。培養リンパ芽球のメチル化状態は、末梢血リンパ球のメチル化状態と相関していた。PPIEL は齧歯類には存在せず、ヒト脳では黒質や下垂体に多く発現していることから、ドーパ

ミン神経との関係が推測された。

一方、統合失調症に関して不一致な一卵性双生児 2 ペア間で遺伝子発現に差異があるプローブを検討した結果、LO6101、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) のうち、ADM は 5 個、SEPX1 は 3 個の SNP を調べ、関連研究を行ったが、統合失調症との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

本研究の結果により、一卵性双生児間における DNA メチル化差異が疾患の不一致を起こす可能性が考えられた。これまで、既知の原因遺伝子の DNA メチル化差異を調べ、差異が見出されたとの報告はあるが、DNA メチル化差異を元に疾患関連遺伝子を特定した例はなく、今後の更なる研究が期待される。

また、SEPX1 および ADM の遺伝子発現量低下は、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。今回の所見がより多数の患者で確認できれば、SEPX1 および ADX 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

今回の結果から、一卵性双生児不一致例の研究により得られた所見が多数例で確認され、あるいは多数例で確認されていた所見が不一致例で確認された。これらのことから、一卵性双生児不一致例に基づいた精神疾患研究という新たな手法の有用性が立証されると共に、新たな病因への手がかりが得られた。また、既に提案されているバイオマーカーの有用性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kakiuchi C, Ishiwata M, Hayashi A, Kato T: XBP1 induces WFS1 through an endoplasmic reticulum stress response element-like motif in SH-SY5Y cells. *J Neurochem* 2006; 97(2):545-55

Iwamoto K, Kato T. Gene expression profiling in schizophrenia and related mental disorders. *Neuroscientist* 2006, 12:349-361

Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N, Kato T. Aberrant DNA

methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Molecular Psychiatry*, May 1; [Epub ahead of print]

Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C, Kuratomi G, Okazaki Y. Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*. 2005 Jul;10(7):622-30.

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.

Kato T (2007) Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61:1:3-19

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

倉富剛、岩本和也、垣内千尋、文東美紀、石渡みずほ、久住一郎、加藤進昌、加藤忠史 (2005) 一卵性双生児双極性障害不一致例における DNA メチル化差異の検索 第 27 回日本生物学的精神医学会/第 35 回日本神経精神薬理学会 大阪 2005 年 7 月 6 日

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）  
総合研究報告書

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。現在、定期的に情報提供をしている家庭は県内500家庭に及ぶ。

A. 研究目的

双生児研究はマクロな統計遺伝学・遺伝疫学研究だけでなく、ミクロなゲノム疫学・分子遺伝学研究に高い妥当性を持って応用可能であり、多因子性疾患の病因解明に重要な役割を果たす。精神疾患だけでなく正常範囲での精神発達や行動上の特徴については問題行動などの多くが多因子性形質に分類される。

さらに、近年の生殖補助医療の普及による多胎児出産の急増は先進国に共通した出来事であり、わが国でも既に全出産の1%以上が多胎出産となっており、現在も増加傾向にある。その結果、種々の医学的・社会的・倫理的・法的問題を招き、多胎児家庭への支援を初めとする母子保健福祉の向上は、公衆衛生学的にもニーズが高く、地域における厚生労働行政上の課題となっている。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。

双生児研究には「双生児そのものの研究」という側面と「双生児を対象とした遺伝と環境の研究」

という側面がある。

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）や文化的な研究などである。当然、双生児（あるいは多胎児）以外は対象になり得ない。

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（図1）。

例えば、双生児の卵性が判明していれば、双生児を対象として発育・発達調査を行うことは「双生児の研究」であると同時に「双生児による遺伝と環境の研究」でもある。これまでの調査結果から、双生児の親が育児場面において二人の差異あるいは類似度に強い関心を寄せていることは明らかであり、研究結果の適切な還元は「双生児家庭のための研究」となる。

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遺伝疫学的調査を実施する場合には、如何にその価値や重要性を強調しても「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。研究参加者とともに課題を考え、利益を還元するという視点が必要と思われる。

世界には50-60のpopulation-basedな双生児コホートが存在し、主として人類遺伝学・母子保健学の調査研究目的で活用されている。遺伝学分野における近年の双生児研究は、population-basedな代表性の高い双生児コホートを確立して統計的に検出力の高い結果を見出すこと、同時に可能な限りDNAデータを獲得することが主流となっている。わが国は、先進国の中でもpopulation-basedな双生児レジストリーを有さない例外的な国である。

わが国において、代表性の高い双生児レジストリーを構築する場合に、国情の異なる海外と同様な方法が必ずしも有効とは言えない。特に、一方的な「登録」と言う方法では参加率は非常に低いことが予想される。

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。また、標本の代表性がある（標本抽出バイアスが少ない）ことと、実際の調査研究参加者（観察集団）に選択バイアスがないことは全くの別問題である。いかに、サンプリングが適切に行われたとしても、調査参加割合が低ければ内的妥当性が高まることはない。そのためにも、コホート研究などの疫学調査においては調査参加者のインセンティブを高めることが重要となる。

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の問題が生じる。

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、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。

本研究の目的は、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家庭レジストリーを構築する基盤を整備することである。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の構築も未だ存在しない。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と思われる。

## B. 研究方法

以上の背景を踏まえ、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

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

県内全域の多胎に関わるあらゆるマクロな情報を網羅的に収集・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）と比較可能性を保つため「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。こうした人口動態の把握は経年的に実施する。

##### (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

平成16年度に実施済みである調査結果の再集計と情報更新と報告書配布を実施した。調査対象

数は、行政機関が金沢市を除く石川県内全市町村（38ヶ所）、保健福祉センター（4ヶ所）・地域センター（4ヶ所）および金沢市福祉保健センター（3ヶ所）の合計49ヶ所である。現在、町村合併により町村の数が大幅に減少しているが、保健所管轄区域の変更はない。医療機関としては、県の医療機関台帳等を参考に確定した産科病院（29ヶ所）、産科診療所（57ヶ所）、NICU（19ヶ所）、小児科病院（45ヶ所）、小児科診療所（227ヶ所）の合計377ヶ所である。以上合計426ヶ所に対して初回発送は平成16年6月に実施し、小児科診療所以外の未回収分に対しては同年7月に再依頼を実施した。医療機関で廃院等の理由が明らかになった9ヶ所を対象から除外し、有効対象数は417ヶ所となった（図2）。

(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元に網羅的に収集した。

(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新しいネットワークを形成する。また、県内全域に郵送、行政からの配布、広報、マスメディアなどを通じて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。

## 4) これまでの研究成果の積極的な還元

研究成果は、専門的な学術発表をするだけでなく、多胎児家庭、関係機関に配布できるようにわかりやすくまとめたおし、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・協力に対する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。具体的には、育児支援に寄与する研究成果、ネットワークの提供を研究成果の一環に含めることである。

## 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。

## 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)

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把握した（図3）。石川県における多胎出産率は全国平均よりも高い傾向にあった。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思われた。

#### (2) 行政機関・医療機関に対する多胎児家庭支援状況質問紙調査

回収状況は、行政機関では 90%を超える回収率であった。医療機関に関しては小児科診療所を除けば 6 割～7 割程度の回収率であった。最終的な回収率は全体で 5 割、小児科診療所を除くと 7 割であった（表 1）。主要な質問項目に対する回答結果（表 2）では、多胎妊娠・出産、多胎児との関わりは主として産科病院、NICU で高く、ついで小児科病院となっていた。多胎妊娠・出産、多胎児への支援・アドバイス・配慮に関しては NICU と産科病院で高い値であった。こうした支援などの中で多胎児の親の会の紹介、活動、育成に関するアドバイスや支援は医療機関と比較して行政機関で低い値であった。また、医療機関と行政機関の連携は NICU と産科診療所で若干高い割合であった。ただし、行政機関と医療機関で回収率の大きな差が有る点を考慮する必要がある。

この 5 年間（平成 11～15 年）に県内医療機関で出生した双生児のおよそ 75%（506/687）が把握可能であった（図 4）。

#### (3) 県内多胎児家庭支援サークル

石川県内には調査時に全部で 11（現在 10）の多胎児家庭支援サークルがあり、6 歳未満の乳幼児に限った場合に、全体のおよそ 4 割（300/780）が何らかの形で加入していると推定された。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に新しいネットワークが広がりを見せてきた。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、その後の活動に大きく貢献した。

#### 3) 多胎児家庭支援講演会・交流会の開催

本研究実施の初年度に下記 5) の「いしかわ多胎児ネット」が設立したので、以後の講演会・交流会はこのネットワークの項にまとめる。

#### 4) これまでの研究成果の積極的な還元

「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毎年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

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「いしかわ多胎児ネット」が設立された。その設立経緯と活動内容を表 3, 4 にまとめた。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。「いしかわ多胎児ネット」設立後、活動の周知のために、目的・構成組織・活動などをわかりやすくまとめた三折パンフレットを作成した。このパンフレットと周知ポスターを、各市町村・保健所・産科・小児科等医療機関などに配布している。講演会などの案内は、これまでの講演会参加者名簿や多胎児サークル、行政機関、医療機関、マスコミ、広報等を通じて幅広く行っている。案内を医療機関・行政機関に直接持参する場合もある。県内の主要な新聞では「いしかわ多胎児ネット」の活動や多胎児家庭支援の現状について度々取り上げられている。

都市部と過疎化問題を抱える市町では、多胎児家庭、多胎児サークル、医療機関の偏在だけでなく、育児に対する考え方自体にも県内で地域差がある。こうした点まで配慮したきめ細かな対応が重要であった。

多胎児家庭に対する支援をより継続的なものにするために、当事者に目に見える形での支援（講演会、交流会、情報提供など）と行政施策に反映させるための客観的な調査結果の蓄積などを組み合わせて活動した。

講演会・交流会に参加できない会員のため、また、活動の報告や情報の提示を通して会員との連携を深めるために、2007 年よりニュースレター発行を開始した。

#### 6) より効果的なネットワーク普及の促進

講演会などに医療機関、行政機関の関係者の参加を求めることにより、多胎児家庭を把握しうる立場の人達の意識を高める努力をした。

図5に現在の情報・サポートの流れとそのレスポンスを示した。行政機関、医療機関、既存の多胎児サークルなどとの連携、あるいはマスコミ・広報誌などを通じて、より網羅的に情報提供ができるようにしている。組織立っているように見えるが、現状ではあらゆる可能な方法を試し、少しずつ浸透させている段階である。そのプロセスを通じて、多胎児家庭への情報周知のさまざまな方法論は population-based twin registry の構築に共通する部分が多いことを再確認した。また、個人情報保護に対するより一層の適切な相互理解が必須であると言える。

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（ダイレクトな協力依頼は現段階では行っていない）、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。

いしかわ多胎ネット設立後の会員数は年々増加しており、現在の情報提供数（潜在的調査対象数）は約500家庭である。

## 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

多胎出産の増加により今後より一層の社会的な問題になると思われる課題を大別・整理すれば以下の通りである。

### 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考える方が、いしかわ多胎ネット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6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の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7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考えられた。

### 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8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だろうが、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9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10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と課題

### (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す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・検討することなどもできるであろう。

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) 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

石川県は、多胎出産率が高率であることもさることながら、1998年に県の厚生部（現、県健康福祉部）が、全国に先駆けて多胎児家庭および行政・医療機関の両面から支援の現状を調査している。その成果として『ふたごの妊娠出産日記』を作成・更新、配布するなど、多胎児家庭に対する取り組みは他県より進んでいると言える。また、全国的にも大規模な多胎児サークルが存在していたことも情報の把握をきめ細かくしていた。今回の研究の推進に当たってはそのような背景に負う部分も大であったと言える。こうした資源を有機的に連結していくことが重要である。

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、ネットワークの構築を目指した。分娩取扱い医療機関、多胎児サークル、多胎家庭支援状況などの全体的な概要が数値的にも人的にも浮かび上がってきた。分娩施設、多胎児サークルなどの多くは極端に地域差があり、大都市部に偏在していた。この種の地域差の考慮は今後の検討事項である。

この基盤をより確実なものとするためには情報データベースの整備、講演会・交流会、人的ネットワークの維持・拡大、成果の還元を継続する必要がある。ネットワークの浸透、充実は短期間で達成できるものではなく、今後の活動の継続が重要となる。これまでの、支援の多くは継続性という面で課題が残ることが指摘されている。

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有る。

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と言える。

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。

## E. 結論

県全体を対象として双生児育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調査研究と実践活動を実施した。この種の試みは全国初であり、その成果は着実に現れてきたと言える。多胎児家庭の支援と研究の質を相補的に発展させていくことが重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

大木秀一：臨床遺伝子学 '05 - 多因子遺伝病研究の手法 - 双生児研究法, 最新医学, 60巻9月増刊号（通巻750号）, 1986-1992, 2005

大木秀一：多胎出産の現状と公衆衛生学的課題, 北陸公衆衛生学会誌, 33(1), 1-8, 2006

Syuichi Ooki: Population-Based Database of Multiples in Childhood of Ishikawa Prefecture, Japan. Twin Research and Human Genetics, 9(6), 832-837, 2006

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, p183-225, 2008

### 2. 学会発表

志村恵、大木秀一、橘 薫、石原雅子、玄田朋恵、河原広子、山岸和美：「いしかわ多胎ネット」の設立とその課題. 第20回日本双生児研究学会学術講演会、東京、2006.1.28

大木秀一：双生児の卵性診断・成長・発達 - 根拠に基づいた育児支援の必要性 - 第65回日本公衆衛生学会自由集会 第15回多胎児を産み育てる家庭への保健サービスのあり方を考える集会、富山、2006.10.25

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、橋 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

G. 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橋薫氏、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。

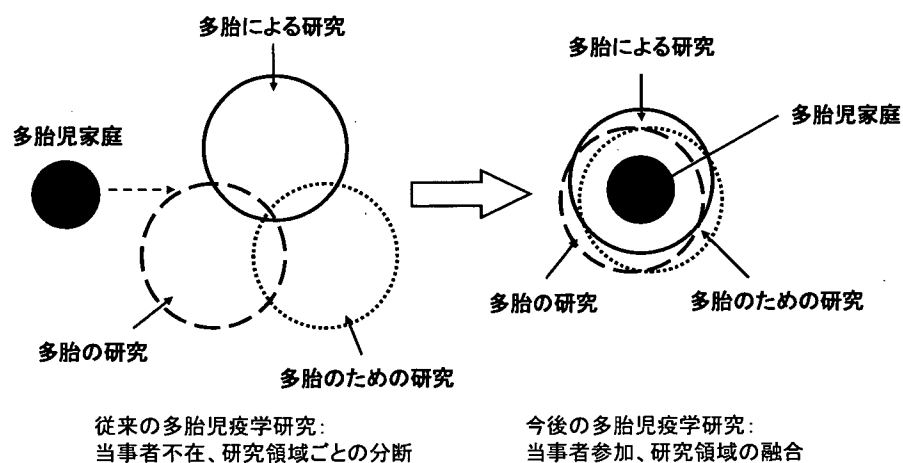


図1 多胎児に関する包括的な研究の必要性