

図2 地域別医療機関有効対象数

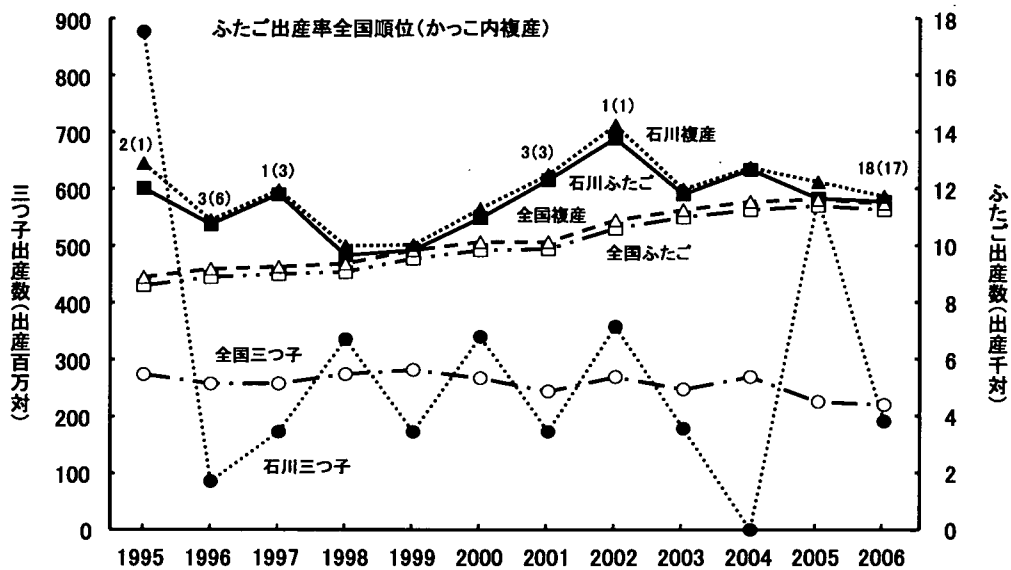


図3 最近12年間の多胎出産率の石川県と全国の比較

表1 多胎児家庭への支援状況調査回収状況

	有効対象数	1回目	2回目	合計	回収率
市町村	38	30	5	35	92.1
保健所・センター	11	8	2	10	90.9
NICU	17	8	3	11	64.7
産科病院	28	12	8	20	71.4
産科診療所	55	22	10	32	58.2
小児科病院	43	12	13	25	58.1
計	192	92	41	133	69.3
小児科診療所	225	77	—	77	34.2
合計	417	169	41	210	50.4

表2 行政・医療機関別の現状の比較

	市町村	保健所 センター	NICU	産科 病院	産科 診療所	小児科 病院	小児科 診療所
回収率	92.1% (35/38)	90.9% (10/11)	64.7% (11/17)	71.4% (20/28)	58.2% (32/55)	58.1% (25/43)	34.2% (77/225)
多胎妊娠・出産、多胎児との関わり	-	-	100% (11/11)	90% (18/20)	25% (8/32)	42% (10/24)	34% (26/77)
多胎妊娠・出産、多胎児への支援・ アドバイス・配慮	-	-	73% (8/11)	85% (17/20)	27% (7/26)	25% (6/24)	11% (8/76)
多胎児の親の会の紹介、活動・育成 に関するアドバイス・支援	9% (3/35)	11% (1/9)	75% (6/8)	59% (10/17)	57% (4/7)	50% (3/6)	0% (0/8)
市町村や保健所に保健師に対する 多胎児家庭への育児支援の連絡	-	-	63% (5/8)	29% (5/17)	57% (4/7)	50% (3/6)	25% (2/8)

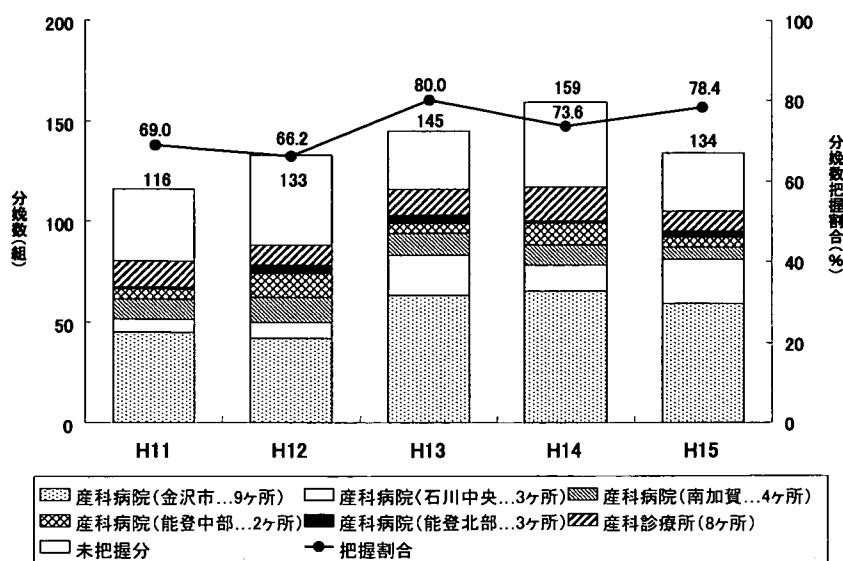


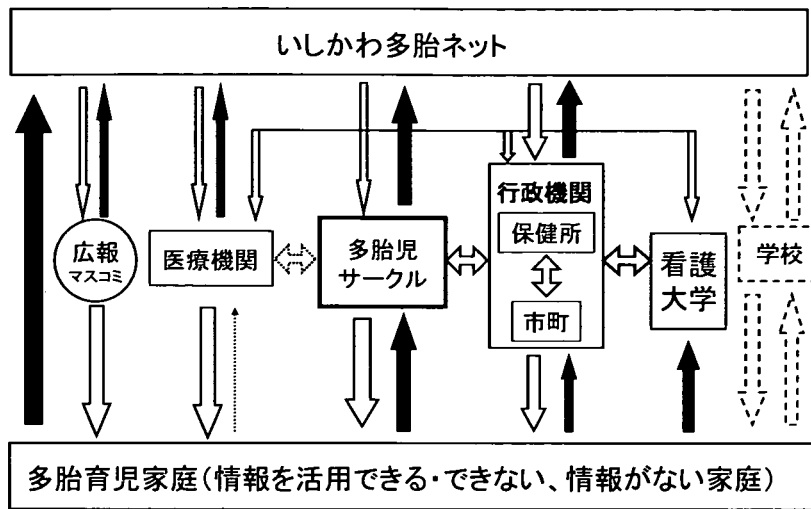
図4 年度別、地区別の多胎出産状況

表3 「いしかわ多胎ネット」設立までの経緯

1995年 (平成7)	多胎児サークル 「風っ子KIDS」設立	多胎児家庭のためのサークルで、金沢市を中心に県内全域で活動する、国内でも有数の規模を持つ。妊婦時からの入会が可能。月1回金沢市で定例会を行う他、イベント・会報発行・リサイクル・育児相談・講演会企画など多胎児家庭のために幅広い活動をしている。現在会員数は200家庭を超える。1998年には『双子育児のQ&A』と言うリーフレットを作成した。
1998年 (平成10) 11月～12月	「多胎児の育児実態調査」実施	石川県厚生部が、多胎育児の支援体制を検討するために、妊娠時や育児の状況、市町村や医療機関の多胎児育児等の支援状況を調査内容とする多胎児の育児実態調査を行った。「乳幼児の育児と母親のニーズの実態調査」は、石川県内において平成8年4月から平成10年7月の間に出生した全多胎児の母親284名と、同期間内に出生した単胎児の母親852名を対象とし、多胎児と単胎児を比較した。「多胎児への支援状況調査」は、多胎妊婦や多胎児を持つ母親等への市町村・医療機関での支援状況の実態を把握することを目的に行った。「市町村」は40市町村及び金沢市3福祉保健センターが対象であり、「医療機関」は県内の産婦人科及び産科を標榜している30医療機関を対象とした。調査結果は平成11年3月に「多胎児の育児実態調査結果」として厚生部健康推進課より冊子が発行された。また、『ふたごの妊娠出産日記』と言うリーフレットが作成され配布された。この時期の活動が行政との関係を円滑なものとし、いしかわ多胎ネット構築の基盤となっている。
2004年 (平成16) 6月～7月	「多胎児をもつ家族への保健サービス等支援状況調査」実施	分担研究者(大木)が石川県における多胎出産の現状、多胎育児家庭への行政・医療機関の支援状況の把握を目的に調査を実施した。この調査は平成10年に県が実施した調査後の支援の動向を検討することも目的に含めている。「行政」は、金沢市を除く38市町村、二次医療圏に置かれている各健康福祉センター・地域センターと金沢市3福祉健康センターの11ヶ所、合計49ヶ所を対象とした。「医療機関」は、県内のNICU、産科病院、産科診療所、小児科病院、小児科診療所の合計426ヶ所を対象とした。
2004年 (平成16) 10月23日	「講演会」開催	「多胎児を産み育てる家庭へのサポート」というタイトルで講演会を開催した。演者がわが国で初めて実施した全国的な行政機関に対する多胎育児支援実態調査の結果や、全国的な多胎育児支援の動向と対比した石川県での特徴をわかりやすく講演した。講演後にはフリーディスカッションもあり、多胎育児支援に関わる関係者の情報交換の場となった。
2005年 (平成17) 1月22日	「日本双生児研究会第19回学術講演会」開催	多胎に関するあらゆることをテーマとし、研究職や多胎児の支援サークル・育児支援者など多分野の会員を持つ学会であり、年1回開催される学術講演会が、金沢市で開催された。多胎児の保護者、多胎児クラブ関係者は参加費を無料としたり、託児を設けたりして、学会員だけでなく一般の方が参加しやすい環境をつくった。石川県で開催される学会として、県内の行政・医療関係者や多胎児サークル会員など多胎関係者が大勢参加した。学会開催に当たって2004年春より組織した準備委員会における定期的な打ち合わせが、いしかわ多胎ネット設立に大きく貢献した。
2005年 (平成17) 1月～		多胎に関するネットワーク組織の立ち上げのため、県内の研究者、行政担当者、多胎児サークルリーダーが会合を重ね、いしかわ多胎ネットの設立の準備を進めてきた。講演会を通して多胎家庭育児支援に関わる多くの方々の「つながり」が確実に広がっていくことから、県全域を網羅する多胎家庭支援のネットワークの必要性が確認された。
2005年 (平成17) 7月23日	設立総会	以上の経緯を経て設立総会が金沢市で開催された。研究分担者(大木)が、「いしかわ多胎ネット設立まで」の報告を行った。「多胎児を産み育てる家庭へのサポート～いしかわ多胎ネット設立を記念して～」という講演会を開催した。公的な多胎家庭支援の流れ、多胎育児の困難さに関する調査報告や行政機関の問題意識に関する全国調査の集計結果などについての講演であった。また、石川県が平成10年度に実施した「多胎児の育児実態調査」の背景についての貴重な解説があった。講演後にフリー討論が行われ、当事者、行政職、医療関係者の中で盛んな情報交換がなされた。

表4 「いしかわ多胎ネット」設立後の活動

2005年 (平成17) 11月26日	「講演会」開催	「多胎児家庭の悩みとサポート」というタイトルの講演会を能登地区で開催した。託児、リサイクルも行った。この講演会は財団法人長寿科学振興財団(厚生労働科学研究推進事業)共催であり、同財団の助成を受けて実施した。
2006年 (平成18) 3月11日	「講演会・交流会」開催	「多胎の妊娠・出産・育児」というタイトルで石川県立中央病院産科部長の講演会を加賀地区で開催した。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をする場を作った。託児、リサイクルも行った。
2006年 (平成18) 5月20日	「記念講演会」開催	いしかわ多胎ネット設立1周年に先立ち、総会と記念講演会を金沢市で行った。「保健師活動としての多胎児家庭支援」というタイトルで地域保健福祉分野の専門家の講演会を開催した。また、行政説明として、「国の子育て支援策と虐待防止」についての講演会を合わせて行った。講演後には分科会・交流会が開かれた。託児も行った。
2006年 (平成18) 8月6日	「講演会・交流会」開催	「ふたごの妊娠・出産・育児を経験して」というタイトルで経験者のリレートークを能登地区で保健所の多胎児教室をサポートする形で開催した。ふたごの育児経験者に妊娠期から幼児期にかけての体験談などがあり、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をする場を作った。託児、リサイクルも行った。
2006年 (平成18) 11月25日	「講演会・交流会」開催	「冬の育児ストレスは、これで解消しよう。皆でゆったり、のんびりリラクゼーション」というタイトルで、参加者がストレッチなどの体験をする講演会を加賀地区で開催した。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をする場を作った。託児、リサイクルも行った。
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ー学齢期と思春期のふたごー」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。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。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、短時間に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。



白矢印は支援提供・情報の流れ、黒矢印はレスポンスの流れ

図5 いしかわ多胎ネットの支援提供とその反応の流れ

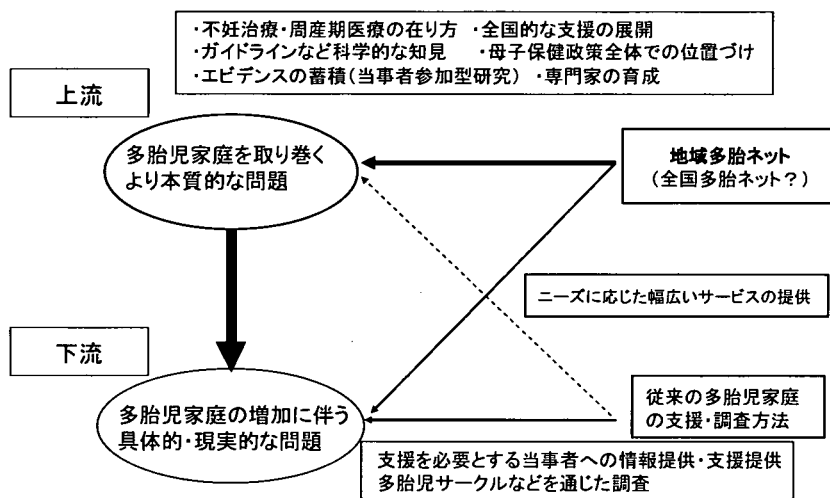


図6 地域多胎ネットの構築と多胎育児家庭支援の新たな方向性

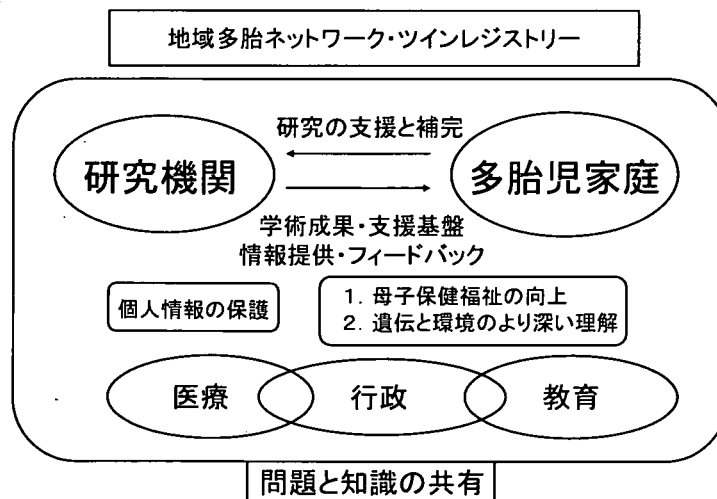


図7 研究機関と多胎児家庭からみた地域多胎ネットワーク・ツインレジストリーの概念

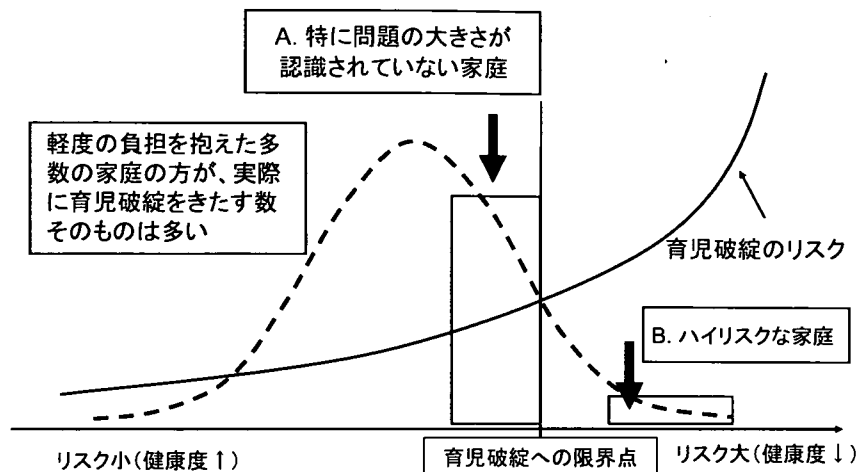


図8 育児破綻をきたす多胎児家庭の数(仮想例)

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
水嶋春樹: 地域診断のすすめ方、医学書院、2006
を参考に作成

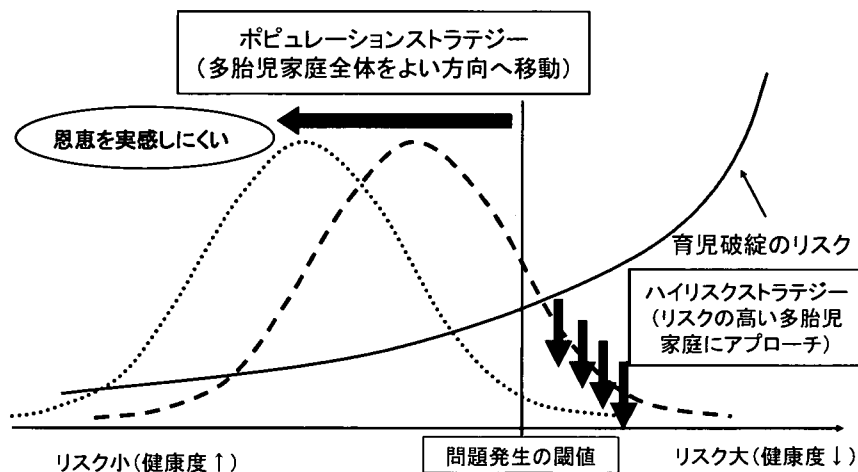


図9 多胎児家庭に対する
ポピュレーションストラテジーとハイリスクストラテジー

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
水嶋春樹: 地域診断のすすめ方、医学書院、2006
を参考に作成

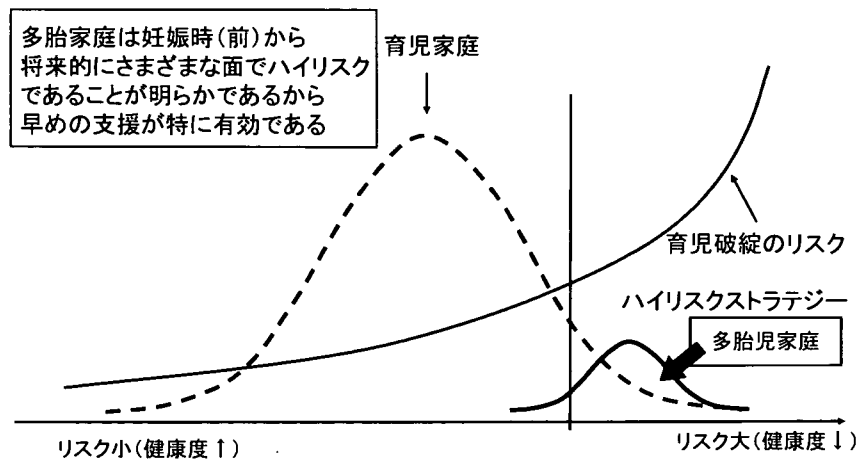


図10 母子保健福祉政策全体における
ハイリスクストラテジーとしての多胎児家庭の支援

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
水嶋春樹: 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）

田島美幸（慶應義塾大学）

研究要旨：

我々は、双生児を対象とした人間行動遺伝学 human behavioral genetics の技法を用いることによって、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検討する次の二つの研究を行った。

（研究1）

うつとパーソナリティの関係を調査した研究1の協力者は、慶應義塾双生児研究プロジェクト(Keio Twin Project: KTP)に参加した東京都内および近郊に在住の15歳から27歳までの双生児432組であり、そのうちわけは一卵性女性(MZf)は197組、二卵性女性(DZf)61組、一卵性男子(MZm)90組、二卵性男子(DZm)34組、異性(DZo)50組である。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けようとする傾向）がうつ状態に関連していると考えられた

（研究2）

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行った研究2の協力者は、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。Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版 (QIDS-J) のデータを解析した結果、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、独立経路モデルが統計的に見て適合度が高いことが示された。

（結論）

以上の研究の結果は、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、ディメンションモデルを視野に入れることが重要であり、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た。

A. 研究目的

気分障害における遺伝要因の影響に関しては、例えばうつ病性障害におけるセロトニン神経系やドーパミン受容体が注目されているし、不安については、セロトニントランスポーターの多型と不安傾向の関連など、様々な遺伝子マーカーを候補遺伝子とした研究が進められている。しかし、こうした精神医学的障害は、多数の遺伝子が関与した多因子ポリジーン遺伝 (multifactorial-polygenic inheritance) 形式を取ることもあって、まだ一定した見解が得られるにはいたっていない。

しかも、不安やうつなどの精神症状の発現には、こうした生物学的要因だけでなく、対人関係などの心理社会的な要因すなわち環境要因が強く関与していることもよく知られているところである。

また、うつ病の遺伝に関しては、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。

こうしたた遺伝要因と環境要因の影響を明らかにするための有力な手法のひとつとして、双生児研究を中心とした人間行動遺伝学的研究がある。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 であることが示されてきている。

こうした研究手法は、1980年代後半から精神医学的障害を対象に積極的に応用されるようになり、不安障害の遺伝寄与率が20~40%、うつ病性障害の遺伝寄与率が40~70%という結果が報告されている。また、症状がより軽度の場合には遺伝率が低くなり、環境要因の影響を受けやすくなることもわかっている。

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。

これまでわが国では、抑うつ症状および不安症状の発現に影響する遺伝要因と環境要因の関連について、このような双生児を対象とした検討は行われてきていなかった。そこで、我々は、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

(研究1)

本研究は、不安症状およびうつ症状に遺伝要因と環境要因が及ぼす影響についてKTP (Keio Twin Project)の調査研究における双生児のデータをもとに検討したものである。不安症状およびうつ症状の尺度としてはHospital Anxiety and Depression Scale(HADS)を用いた。

研究方法

1) 研究協力者の抽出方法

本研究の協力者は首都圏近郊すなわち東京都(港区など13区5市)、神奈川県(川崎市)、埼玉県(川口市など4市)、千葉県(船橋市)の住民基本台帳を元に、KTPによって

環境要因の影響の程度を調べるために人間行動遺伝学的な立場から検討を加えることにした。本研究は、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である。

作成された双生児リスト(Keio Twin Registry: KTR)に登録されている双生児のうち、15歳から32歳の双生児である。上記地域内の人口の総数は674万人で、そのうち女性は335万人、男性は339万人である。上記地域内の双生児数は5205組(10410人)、そのうち15歳から27歳の双生児数は2283組(4566人、女性2284人、男性2268人)である。その中で本研究で施行した質問紙に回答した双生児数は432組(864人、女性566人、男性298人)であった。以上をまとめたものを追加A表に示す。

追加A表 対象地域内の双生児数とその男女の内訳

		組数(人数)	
対象地域内双生児総数	5205組(10410人)		
対象地域内双生児数(15歳から27歳)	2283組(4566人)	女性	2284人(50.0%)
		男性	2268人(49.9%)
質問紙に回答した双生児数	432組(864人)	女性	566人(65.5%)
		男性	298人(34.5%)

2) 研究協力者の特性について

今回の研究協力者の卵性・性別・組数・年齢について以下に表示した。

対象の卵性・性別・組数・年齢の表

卵性	性別	組数(人数)	平均年齢(標準偏差)
----	----	--------	------------

一卵性	女性(MZF)	197 組 (394 人)	22.4 歳 (3.7)
	男性(MZM)	90 組 (180 人)	18.8 歳 (3.5)
二卵性	女性(DZF)	61 組 (122 人)	20.3 歳 (3.5)
	男性(DZM)	34 組 (68 人)	19.9 歳 (3.6)
	異性(DZO)	50 組 (100 人)	19.6 歳 (4.1)
全体		432 組 (864 人)	19.9 歳 (3.7)

- 3)一卵性と二卵性の判別方法について
卵性を判別するに際して、まず異性の双生児(つまり、女性・男性ペア)は二卵性双生児と判断できる
- 続いて同性の双生児について、卵性判別のため以下に挙げる外見的類似性に関するアンケートを実施した。

卵性判別についての質問表(外見的類似性に関するアンケート)

[同性の双子の方のみお答えください]

あなたが小さいころのことを思い出してお答えください。

各質問について、最も適当と思われるものの番号を○で囲んでください。

①双子のきょうだいとは、「うりふたつ」のように似ていましたか

1. 「うりふたつ」のように似ていた
2. 普通のきょうだい程度に似ていた
3. まったく似ていなかった

②双子のきょうだいは当時、間違えられることがありましたか

1. はい、非常にしばしば
2. はい、ときどき
3. いいえ、けっして

③その場合、双子はだれに間違えられましたか

1. 両親
2. 親戚や近所の人たち
3. その他の見知らぬ人たち
4. だれにも間違えられなかった

質問紙の得点は、選択した項目の番号をそのまま得点とし、3点(すべての質問で「1.」を選択した場合)から10点(①、②、

③の質問にそれぞれ3. 3. 4. と答えた場合)までのいずれかの値となる。もう一方の双生児にも同様の質問を行っていることが

ら、両者の得点を合計して一組の双生児について6点～20点までの点数が得られる。その点数のうち、14点以上を二卵性双生児、13点以下を一卵性双生児と判断することになる。この質問紙の卵性識別の精度は約93%とされている。⁵⁻⁷⁾

さらにKTPにおいて並行して行われている遺伝子の多型(ドーパミンDRD4およびセロトニン5HTT)の調査の結果を用いて、本

研究の研究協力者の双生児のうち質問紙で一卵性とされたもののなかで遺伝子型が互いに異なるものを二卵性として分類しなおした。

2) 方法

1) 質問紙 (HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale)

不安症状およびうつ症状の評価は以下に示すHADSを用いた。

Hospital Anxiety and Depression Scale

あなた自身について下記のそれぞれの質問の「1, 2, 3, 4」の中のひとつに○をつけてください。あまりじっくりと考えすぎずに、例えばこの一週間のことを思い起こして選んでください。

- (1) 緊張感を感じるがありますか？
 1. ほとんどいつも緊張している
 2. 緊張していることが多い
 3. 時々緊張する
 4. まったく緊張しない
- (2) 以前楽しんでいたことを現在も楽しめますか？
 1. 以前と同じように楽しめる
 2. 以前ほど楽しめない
 3. ほとんど楽しめない
 4. まったく楽しめない
- (3) 何かひどいことが今にも起こりそうな感じがしますか？
 1. はっきりと強く感じる
 2. ある程度は感じる
 3. 少々感じるが気にならない程度
 4. 全く感じない
- (4) 物事をおもしろく感じたり、笑ったりできますか？
 1. 以前と同じように笑える
 2. 以前ほどには笑えない
 3. たまにしか笑えない
 4. 全く笑えない
- (5) くよくよと考え込みますか？
 1. ほとんどいつも考え込んでいる
 2. 考え込んでいることが多い
 3. 時々考え込む
 4. ごくたまに考え込むことがある
- (6) 機嫌良く過ごせていますか？
 1. いつも機嫌が悪い
 2. 機嫌が悪いことのほうが多い
 3. 機嫌が良いことのほうが多い
 4. ほとんどいつも機嫌が良い
- (7) のんびりと腰を下ろしてくつろぐことができますか？

1. いつもできる
2. できることが多い
3. あまりできない
4. 全くできない

(8) 身体の動きが遅くなったように感じていますか？

1. ほとんどいつも
2. そう感じるが多い
3. ときどき感じる
4. 全く感じない

(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。

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

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年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。

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

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

$$S_x = \sqrt{V_x} \text{ となる。}$$

i) 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 (nonshared 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

に家族の血がつながっていない
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
(nonshared 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
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
を例にとっているが、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
点がこのに相当する)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

$$\bar{A} = \bar{C} = \bar{E} = 0 \quad \text{となり}$$

(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 $S_{ac} = S_{ac} = S_{ce} = 0$ となる。

ここから表現型Pの分散 V_p を計算すると、

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 Σ_{MZ}, Σ_{DZ} と書きます)(2)(3)(4)式より、以下のように表現される。

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

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

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

となる。

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とする)の表現型をP、もう一方の双生児(双生児2とする)の表現型をP'とするとP、P'はそれぞれ

$$P_1 = aA_1 + cC_1 + eE_1$$

$$P_1' = aA_1' + cC_1' + eE_1'$$

の式で表現される。

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。

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、 θ 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 θ を推定する。

ここで、 f_{ML} は θ 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 θ 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 temperament 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(新奇性追求)と PS(固執)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 NS および HA 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が大きければつきがあること、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、性別ごとの双生児内相関

	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(報酬依存),PS(固執)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(新奇性追求)については CE が最適、また HA(損害回避)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