

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された。

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、 $a_{21}$ を

除去した遺伝独立モデル(AIC=-32.94)はもとより、Kendler et al(2000)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  $a_{22}$ 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。

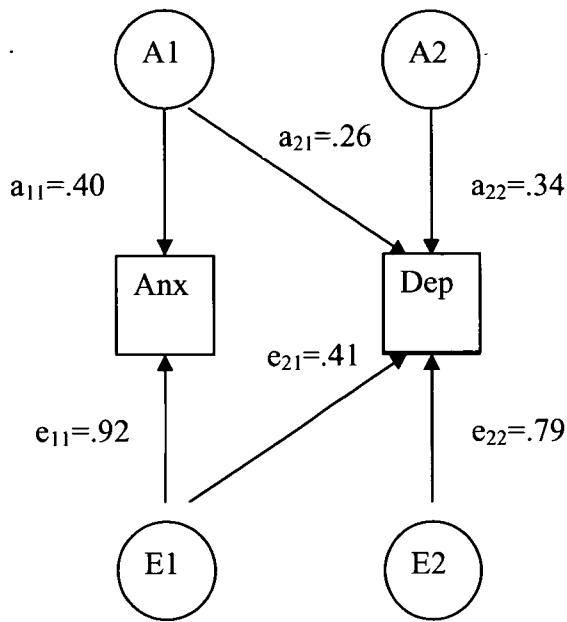


Figure 1. 不安とうつの二変量遺伝因子分析

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	df	p	AIC
<b>Model 1</b>	<b>191.713</b>	<b>160</b>	<b>0.044161</b>	<b>-128.287</b>
<b>Model 2</b>	<b>193.138</b>	<b>161</b>	<b>0.042662</b>	<b>-128.862</b>
<b>Model 3</b>	<b>193.559</b>	<b>162</b>	<b>0.045773</b>	<b>-130.441</b>
<b>Model 4</b>	<b>197.628</b>	<b>164</b>	<b>0.037584</b>	<b>-130.372</b>

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。

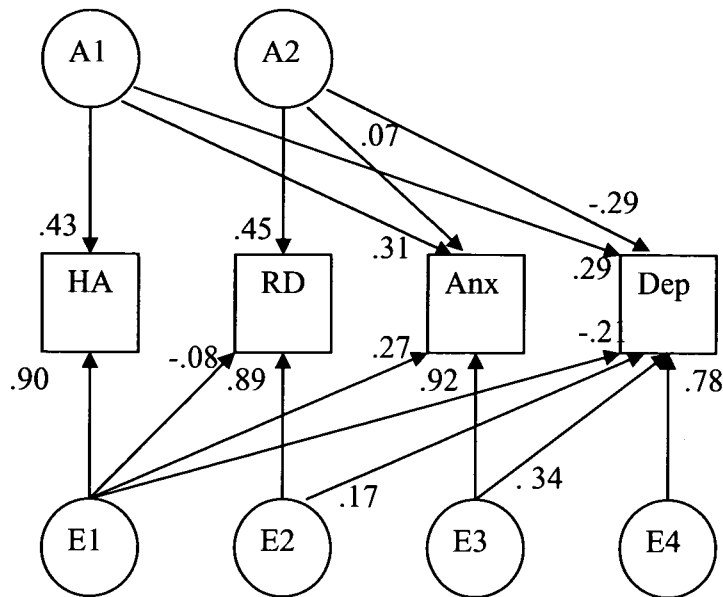


Figure 2 気質(HA, RD)と不安、うつとの遺伝と環境の関係

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。

まず第一に研究協力者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、今後なお研究協力者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、研究協力者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、しかも研究協力者中の女性が全体の 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。

## (研究2)

### 研究方法

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 연구를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)を通し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)が協力を同意した(表1)。平均年齢は、21.91歳(±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

Zygosity	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

本研究で使用した尺度は以下のようなものであり、実際の調査票を付録として添付した。

- I. 主として外見的類似性に基づく双生児卵性診断用質問紙 3項目
- II. 非機能的態度尺度(The Dysfunctional Attitude Scale: DAS) 24項目
- III. 孤独感尺度 11項目
- IV. Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR) 日本語版 16項目
- V. The Hospital Anxiety and Depression Scale. (HADS) 日本語版 14項目
- VI. NEOFFI 日本語版 60項目

#### b. データ解析

今回の解析では、SPSS15.0を用いて、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)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。QIDS-J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)。

我々は、このQIDS-Jのデータを用いて、まず単変量遺伝分析を行った。ここでは、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。相加的遺伝とは表現型に対して数多くの遺伝子がそれぞれ独立にわずかつ量的寄与を加算的にもたらすというポリジーンモデルに従う遺伝要因、非相加的遺伝とは遺伝子間に相加的ではなく交互作用の効果があるとする遺伝要因であり、ここでは特に1遺伝子座内の優性(dominance)の効果を目指す。また共有環境とは環境を共有する家族の成員を類似させるように働く環境の効果、そして非共有環境とは家族の成員も類似させなくさせる個人に独自の環境要因(測定誤差を含む)を意味する。

この4要因はそれぞれ独立にある一定の重みづけを伴って個人の表現型(P)に寄与するというモデルが、以下の基本的な構造方程式モデルによって表現される。すなわち

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

となる。ここでP, A, D, 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。またiは個人に付与される添え字である。ここから表現型の分散は、

$$V_p = V_a + V_d + V_c + V_e = a^2 + d^2 + c^2 + e^2 \quad (2)$$

となる。また一卵性と二卵性の双生児きょうだい間の分散共分散行列の最も完全な一般的表現は

$$\Sigma_{MZ} = \begin{matrix} a^2 + d^2 + c^2 + e^2 & \\ & a^2 + d^2 + c^2 + e^2 \end{matrix} \quad (3)$$

$$\Sigma_{DZ} = \begin{matrix} a^2 + d^2 + c^2 + e^2 & \\ 0.5a^2 + 0.25d^2 + c^2 & a^2 + d^2 + c^2 + e^2 \end{matrix} \quad (4)$$

となる。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、相加的遺伝分散、非相加的遺伝分散は、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(1a<sup>2</sup>, 1d<sup>2</sup>)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、1遺伝子座の対立遺伝子の組み合わせから説明される非相加的遺伝(優性)の分散は0.25しかその共分散に寄与しないこと(0.5a<sup>2</sup>, 0.25d<sup>2</sup>)が表現されている。一方、共有環境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。

構造の検討にあたっては、上述の遺伝と環境の諸要因を系統的に組み合わせた4種類のモデルを比較する。すなわち相加的遺伝(A)と共有環境(C)と非共有環境(E)から説明されるACEモデル、同様にAと非相加的遺伝(D)とEから説明されるADEモデル、共有環境も非相加的遺伝もないとするAEモデル、遺伝の影響がないとするCEモデルの4モデルである。双生児モデルでは、方程式の数より解の数は3つまでとなるため、ADCEを同時に分析することはできない。したがってACDEモデルは考えない。また量的遺伝のモデルからいって、Aのない単独のD効果は生物学的に意味をなさないのでDCEモデルやDEモデルも扱わない。さらに全てが非共有環境であるとするEモデルは、何の系統的な説明もされないことを意味するカオス状態を意味し、ナンセンスであるのでこれも扱わない。Eはあらゆる誤差を含むので、全てのモデルの中に必ず入らなければならない。こうして検討される4種類のそれぞれについて解を求め、モデル適合度が最もよいものを選ぶ。

構造方程式モデリングの計算に用いたプログラムはMxである。また適合度の指標にはAIC(Akaike's information criterion)とBIC(the Bayesian information criterion)を用いた。

うつ病エピソードの診断基準に含まれる9つの症状の基底にある遺伝と環境の構造を検討するために行うのが、多変量遺伝分析である。この分析の目的は、異なる表現型の背後に遺伝的な媒介や環境



表6 双生児級内相関係数

Pearson Correlations

	MZall	N	DZall	N	DZs	N	MZm	N	MZf	N	DZm	N	DZf	N	DZo	N
QIDS_Sleep	.26	444	.20	226	.24	123	.25	167	.26	277	.07	41	.31	82	.14	103
QIDS_Sadness	.29	443	.15	225	.12	123	.34	167	.24	276	.01	41	.20	82	.17	102
QIDS_Appetite	.17	435	.15	223	.09	120	.17	165	.16	270	.13	40	.05	80	.22	103
QIDS_Concentration	.17	433	.15	223	.19	120	.24	164	.13	269	.23	40	.17	80	.10	103
QIDS_Self	.21	430	.16	221	.09	119	.17	165	.23	265	.08	40	.08	79	.25	102
QIDS_Death	.19	435	-.08	223	-.04	120	.19	165	.19	270	-.04	40	-.04	80	-.14	103
QIDS_Interest	.18	433	.23	223	.33	120	.06	164	.25	269	-.04	40	.54	80	.14	103
QIDS_Energy	.12	434	.07	223	-.03	120	.01	165	.19	269	-.03	40	-.08	80	.20	103
QIDS_Movement	.12	435	.01	224	-.01	121	.10	165	.14	270	-.03	41	.00	80	.04	103
QIDS_Total	.40	435	.27	223	.19	120	.41	165	.40	270	.02	40	.23	80	.37	103

のオーバーラップがあるかどうかを検討することである。ここでの分析では、1) 各変量の背後すべてに ACE, AE, CE の 3 モデルのパラメータが Cholesky decomposition の形式で構造化されている Cholesky モデル、2) 各変数に共通した ACE, AE, CE の寄与と、独自の ACE, AE, CE の寄与を分割して表現した Independent Pathway Model、3) 各変数に共通した ACE, AE, CE の寄与を、各変数の上位概念となる潜在変数を仮定することにより表現し、残差を独自の ACE, AE, CE の寄与で説明する Common Pathway Model との間で比較検討した。こうして、より適合性の高いモデルを探索する。

### c. 結果

#### 記述統計量

QIDS-J の点数に基づいて判断すると、本研究の協力者のうち、正常範囲内 851 名 (63, 98%)、軽度のうつ 377 名 (28.35%)、中等度のうつ 87 名 (6.54%)、重度のうつ 14 名 (1.05%)、極めて重度の

うつ 1 名 (0.08%) であった (表 4、図 1)。

表 5 に示すように、QIDS-J の結果の因子分析からは QIDS-J によって評価されるうつ病症状の表現型一因子性が確認された。各項目の寄与は 0.36~0.59 であった。信頼性係数 (Cronbach's  $\alpha$ ) は 0.72 であった。

表 6 は、卵性、性別ごとの双生児間相関を示したものである。本研究では、再回収をしても男性ペア数が十分でなかったこと、また、一貫した性差が観察されなかったことより、性別の分析は行わず、二卵性には同性ペアの他、異性ペアも含めることにした。

これによれば、一般的な興味を除く QIDS-J のすべての項目において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。次に、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ために、単変量および多変量遺伝分析を行うことにする。

表4 Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版(QIDS-J)

QIDS\_total score

	度数	有効パーセント	累積パーセント
有効	0	74	5.56
	1	109	8.20
	2	129	9.70
	3	135	10.15
	4	141	10.60
	5	135	10.15
	6	128	9.62
	7	104	7.82

	8	79	5.94	77.74
	9	84	6.32	84.06
	10	58	4.36	88.42
	11	52	3.91	92.33
	12	26	1.95	94.29
	13	22	1.65	95.94
	14	19	1.43	97.37
	15	10	0.75	98.12
	16	10	0.75	98.87
	17	6	0.45	99.32
	19	2	0.15	99.77
	21	2	0.15	99.92
	24	1	0.08	100
	合計	1330	100	
欠損値	システム欠損値	14		
合計		1344		

表5 尺度の信頼性分析

Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版(QIDS-J)

		Cronbach $\alpha$	因子負荷量(最尤法)
睡眠	Sleep		.38
悲しい気持ち	Sadness		.52
食欲	Appetite		.36
集中力・決断	Concentration		.59
自分についての見方	Self	.72	.52
死や自殺についての考え	Death		.47
一般的な興味	Interest		.44
エネルギーのレベル	Energy		.55
精神運動状態	Movement		.57

説明率 24%

表8 変数間相関

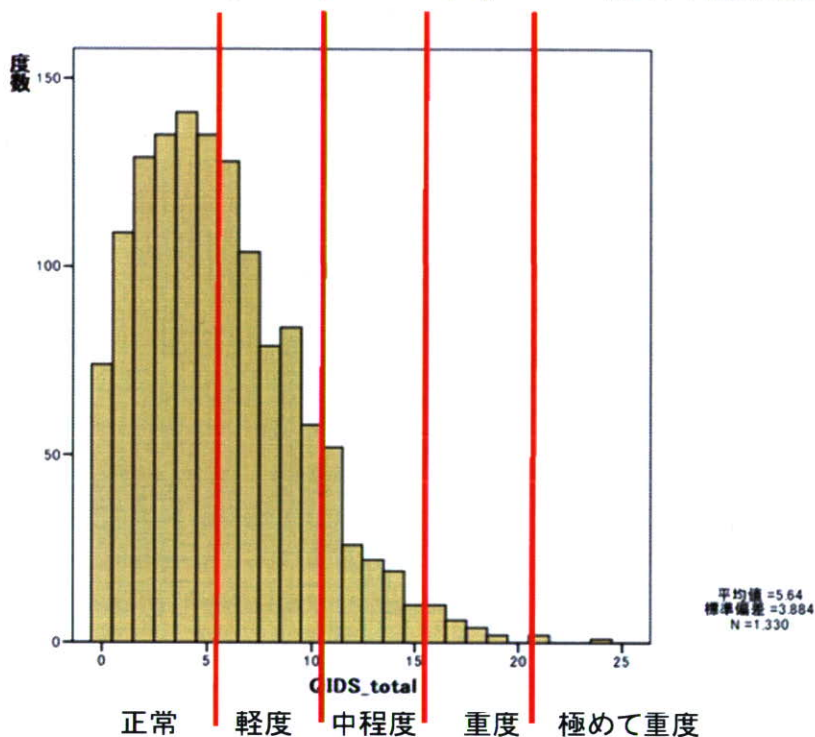
表現型相関 (r)	N	E	O	A	C	D_A	D_S	D_D	L	H_A	H_D	Q_SI	Q_Sa	Q_A	Q_C	Q_Se	Q_D	Q_J	Q_E	Q_M	Q_T	Sex	
NEO_Neuroticism																							
NEO_Extraversion		-.40																					
NEO_Openness		-.04	.10																				
NEO_Agreeableness		-.29	.28	.13																			
NEO_Conscientiousness		-.37	.41	.03	.19																		
DAS_Achievement		.42	-.14	-.07	-.26	-.05																	
DAS_SelfControl		.14	.04	-.04	-.17	.13	.66																
DAS_Dependency		.29	.05	-.09	.09	-.03	.41	.28															
Loneliness		.38	-.56	-.14	-.41	-.35	.36	.18	-.05														
HADS_Anxiety		.68	-.26	.00	-.25	-.20	.39	.19	.18	.31													
HADS_Depression		.50	-.44	-.14	-.32	-.30	.30	.16	.08	.47	.58												
QIDS_Sleep		.22	-.16	.01	-.16	-.13	.17	.11	.06	.21	.24	.25											
QIDS_Sadness		.51	-.23	.04	-.15	-.19	.24	.08	.16	.27	.54	.37	.17										
QIDS_Appetite		.23	-.04	.04	-.10	-.12	.17	.09	.10	.11	.21	.20	.21	.15									
QIDS_Concentration		.42	-.20	-.02	-.13	-.25	.28	.12	.16	.25	.43	.39	.15	.30	.19								
QIDS_Self		.47	-.25	.01	-.17	-.22	.27	.10	.11	.32	.44	.35	.19	.33	.21	.29							
QIDS_Death		.34	-.24	.09	-.23	-.18	.22	.06	.05	.33	.36	.36	.20	.32	.10	.23	.26						
QIDS_Interest		.27	-.22	-.06	-.19	-.15	.17	.07	.03	.24	.29	.46	.12	.21	.16	.29	.23	.22					
QIDS_Energy		.37	-.26	-.04	-.23	-.16	.19	.08	.11	.21	.37	.45	.23	.24	.19	.33	.28	.24	.29				
QIDS_Movement		.34	-.17	.01	-.17	-.20	.21	.10	.05	.22	.45	.40	.21	.25	.23	.40	.25	.26	.21	.33			
QIDS_Total		.62	-.34	.02	-.30	-.31	.37	.16	.16	.42	.64	.61	.52	.56	.53	.59	.65	.53	.50	.59	.60		
Sex(male:1/female:2)		.14	-.03	.05	.06	-.04	-.12	-.16	.08	-.09	.01	-.05	-.06	.06	.10	.01	.01	.01	.03	.06	-.03	.04	
Age		-.04	-.06	.05	.03	.04	-.12	-.06	-.08	.00	-.03	.03	-.07	-.02	-.05	-.05	-.02	-.01	-.01	.02	-.04	-.06	.04

表現型相関 (rP)	N	D_A	L	H_A	H_D	遺伝相関 (rG)	N	D_A	L	H_A	H_D	非共有環境相関 (rE)	N	D_A	L	H_A	H_D	
NEO_Neuroticism																		
DAS_Achievement		.42				.52						.31						
Loneliness		.38	.36			.40	.55					.27	.42					
HADS_Anxiety		.68	.39	.31		.63	.62	.68				.50	.45	.53				
HADS_Depression		.50	.30	.47	.58	.42	.58	.78	.85			.36	.45	.54	.67			
QIDS_Total		.62	.37	.42	.64	.61	.62	.67	.87	.88		.42	.41	.48	.62	.67		

表9 QIDS-J 9変数の多変量遺伝分析

Model		$\chi^2$	df	AIC	N of paran	BIC
Model 1a	Cholesky	254.709	207	-159.291	135	-330.556
Model 1b	ACE full	263.258	252	-240.742	90	-449.239
Model 1c	CE full	263.807	252	-240.193	90	-448.690
Model 2a	Independent Pathway	348.816	288	-227.184	54	-465.466
Model 2a_1		351.010	297	-242.990	45	-488.719
Model 2a_2	specific As dropped	351.906	297	-242.094	45	-487.823
Model 2a_3	specific Cs dropped	371.671	306	-240.329	36	-493.504
Model 2b	specific As & Cs dropped	393.130	306	-218.870	36	-472.045
Model 2b_1	AE full	439.092	315	-190.908	27	-451.529
Model 2c	CE full	401.860	306	-210.140	36	-463.315
Model 2c_1	specific Cs dropped	447.623	315	-182.377	27	-442.998
Model 3a	Common Pathway	421.143	304	-186.857	39	-438.377
Model 3b	AE full	426.195	314	-201.805	29	-461.599
Model 3c	CE full	428.593	314	-199.407	29	-459.201

図 1 Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版(QIDS-J)



単変量遺伝分析

表 7 は、ACE, ADE, AE, CE の各モデルについて解を求めたときの適合度指標 (AIC および BIC) である。この結果からは、個人差を遺伝と非共有環境で説明する AE モデルが最適であることが示された。

表 7 単変量遺伝分析

Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版(QIDS-J)

	model	-2LL	df	AIC	BIC	a2	c2	e2	d2
QIDS_Total	ADE	7288.69	1323	4642.69	3548.08				
	ACE	7287.23	1323	4641.23	3546.62				
	<b>AE</b>	<b>7288.69</b>	<b>1324</b>	<b>4640.69</b>	<b>3545.25</b>	.41	-	.59	-
	CE	7290.33	1324	4642.33	3546.89				

多変量遺伝分析

表 8 は、今回調査した各項目の相関を見たものであるが、それによれば、QIDS-J の

総合得点で示されるうつ症状は、神経質さ (NEO 尺度)、達成動機の不機能 (DAS 尺度)、孤独感 (loneliness 尺度)、不安

とうつ (HADS 尺度) と高い表現型相関を示した。しかも、背後にある遺伝と環境の両者とも相関が高いことが示された。なお、年齢や性別の効果はほとんど見られなかった。

表 9 は、考えられるモデルを比較検討したものである。つまり、QIDS-J の 9 変数について、全変数に遺伝 (A)、共有環境 (C)、非共有環境 (E) それぞれの要因 (各 9 個) を置き、それぞれが相関していることを示す ACE Cholesky Model (Model 1a) と各サブモデル (Model 1b, Model 1c)、9 変数に共通した ACE が寄与するが、上位概念は仮定しない ACE Independent Pathway Model (Model 2a) と各サブモデル (Model 2a\_1~Model 2C\_1)、9 変数の上位概念 (うつ) を潜在変数として想定する ACE Common Pathway Model (Model 3a) と各サブモデル (Model 3b, Model 3c) をモデル比較した。

モデル適合度 AIC (Akaike's information criterion) は、いくつかのモデルにおいて同等の適合のよさを示したが、BIC (the Bayesian information criterion) は、Model 2a\_3 を最適としたため、これを最適モデルと判断した。AIC は標本数が多いと、母数の多い (自由度の小さい) モデルをよいモデルと判定する欠点が指摘されている。

この ACE Independent Pathway Model から変数独自の A と C の寄与を除外した最適モデル (図 2) は、9 症状が遺伝、共有環境、非共有環境それぞれにおいて、重なり合うことを示しており、それらを支配する上位概念 (うつ) が実体として存在するモデル (図 3) よりも適合度が高い。遺伝の影響に関しては、それらに共通の要因ですべて説明され、症状独自の遺伝の寄与は想定さ

れない。なお、本モデル適合では、簡略化のため共通する ACE それぞれの要因を 1 つずつ仮定したが、さらに細かく見れば、これらの共通する ACE が複数潜在する可能性も考えられる。

## 6. 考察：遺伝と環境がパーソナリティ形成に及ぼす影響

大うつ病性エピソードに関して、それ自体が遺伝するのか、それとも個々の症状が遺伝するのかに関する議論は、大うつ病性障害の診断分類を考える上で重要である。とくに、近年は、従来のカテゴリーモデルに対して、ディメンジョンモデルの有用性が主張されていることもあって、うつ症状について行動遺伝学的立場から検討し、その表現型と素因 (遺伝) との関連を考えることはきわめて重要である。

そこで我々は、東京都内およびその近郊の双生児の協力を得て、うつ病の症状形成に遺伝要因と環境要因が及ぼす影響に関する研究を行い、症状として現れる表現型とその基底に存在して影響を及ぼしていると考えられる遺伝子群との関連について検討を加えた。

もし、大うつ病エピソードが遺伝するのであれば、9 つの症状の組織図は共通経路モデルとしてそのまま認識でき、図 4 のようになると考えられる。このモデルでは、すべての症状が共通の病因的基盤をもつということが仮定されている。つまり、大うつ病エピソードの診断には遺伝的な実体性があり、この障害のすべての症状が主要な高次の構成概念の単なる現れにすぎないということになる。

このモデルは、カテゴリーに基づく現在の診断体系で採用されている考え方で、個々の症状の組み合わせがどのようなものであっても、診断基準を構成する症状の数が揃えば、おなじ「大うつ病エピソード」と診断できることを示すものである。つまり「抑うつ感」「興味や喜びの低下」「著しい体重の減少」「無価値感と罪責感」「死についての反復思考」という5つの症状の組み合わせと、「不眠あるいは過眠」「抑うつ感」「集中困難」「死についての反復思考」「著しい体重の減少」という5つの症状の組み合わせとが、病因論的には同じで、共通の遺伝子群によって引き起こされていると考えることができる。

しかし、本研究のデータからは、上記のモデルではなく、図3で示したような独立経路モデルを指示する結果が得られた。つまり、すべての症状と関連しているような高次の変数は存在せず、すべての症状に共通する遺伝要因と共有および非共有環境要因が個々の症状に直接的に影響を与え、さらに特異的な非共有環境が個々の症状の発現に影響していると考えられる。言葉を変えれば、「大うつ病エピソード」というカテゴリーの障害は実体としては存在せず、症状間の多面発現性の関係を名づけるのに使うラベルでしかないと考えられる。この結果は、うつをディメンジョンで考える方が、実態に即していることを示すものである。

現在の分子遺伝学的研究は、図4で示す共通経路モデルに基づいているが、今回の結果は、むしろ独立経路モデルに基づいて個々の症状に焦点を当てた分子遺伝学的研究を行う必要があることを示している。

(研究協力者の声)

参考までに、研究協力者の、調査に対する反応をあげておく。調査を依頼した双生児の反応はおおむね良好であったが、一部疑問の声も出たために、研究グループで検討して次のような返答を作成して直接返事をするとともに、双生児研究の理解度を高める目的でホームページ上にも公開した。

Q1. 「メンタルヘルス」のような非常にナイーブな領域について、こうした質問をされることに抵抗を感じる。

A1. ご不快を抱かせることになり、誠に申し訳ございません。こうしたご批判を受けることを承知しつつも、あえて調査をさせていただいた理由は、このような科学研究が、私たちのメンタルヘルスの向上に寄与すると考えるからです。ナイーブであるために、これまで真正面から科学研究が充分になされてこなかったことが、かえって問題の解決を阻んできたと思われま。どうしてもご不快とお感じになられた場合は、もちろんご回答いただくには及びませんが、もしご理解いただけますようでしたら、ご回答をお願い申し上げます。

Q2. 二卵性双生児は一卵性に比べ遺伝的影響力は弱いので、参加する意義が分からない。

A2. 遺伝と環境の影響は、一卵性双生児のデータだけでは明らかにすることができません。一卵性双生児が似ていない部分は環境によることが推察されますが、似ている理由が遺伝によるのか、それともいっしょに育ったことによるのかを区別することができないからです。しかしここで遺伝的類



似性は一卵性の半分程度なのにもかかわらず育った環境が一卵性とほぼ同じ条件である二卵性双生児と比較することで、はじめてより正確に遺伝と環境の影響、とりわけ家庭の環境の影響を明らかにすることができます。残念ながら、このご質問のようにお考えになる二卵性の方が多いいせいか、二卵性の協力者の方が少ないのが、わが国の双生児研究の大きな問題となっています。二卵性双生児の方のご協力を切に願っています。

Q3. ふたごはすでに社会人として独立して同居していない。

本研究のデータベースは、住民基本台帳を2004年12月から2006年3月までの間に閲覧し、同世帯にすむ同生年月日の方を抽出させていただきましたが、閲覧の時期によっては、その後、別居されたふたごさんのご家庭も含まれている可能性がございます。もし調査票をお渡しいただける機会がございましたら、ご協力いただければ幸いです。

Q4. 学術情報として正式な手続きを経たとはいえ、個人情報をも本人の了解なしに、このような形で利用されるのは大変不快である。

A4. ご不快を抱かせることになり、誠に申し訳ございません。住民基本台帳の情報は、原則としてご本人の許可を経ることなく、利用することが可能であり、今回の調査用紙をお送りすることにより、その使用のご了解を確認させていただいているとお考えいただければ幸いです。もし今後、このような利用をされることを望まれない場合は、お手数ですが調査用紙にその旨をお書き添

えの上ご返却いただければ、今後一切、このような使用はいたしません。

Q5. 「生得的属性」をスクリーニングしたサンプリングについては、よほどの配慮が必要ではないか。

A5. ご指摘ありがとうございます。本研究の個人情報管理については、慶應義塾大学文学部が設置する研究倫理委員会でその手続きを詳細に検討し、計画の改善を施した上で承認を得ており、その管理には厳重な注意を払う所存です。なお本研究は、直接個人の遺伝情報を扱うのではなく、集団の統計量として遺伝要因の影響を明らかにしようとするものです。双生児の方を特に選んでの調査ではありますが、それはけっして何か特定の生得的属性をスクリーニングしたわけではございませんので、ご理解のほどお願い申し上げます。

コメント

C1. アンケートの質問がわかりにくかった。／アンケートの質問の意味がよく理解できないものが多数あった。

R1. 大変申し訳ございません。一つのおおきな理由は、採用した質問項目が、すでに他の研究者が作成したり翻訳してあるものを使っているためです。そのようにすでに使われているものを使って研究する場合、それまでの研究とちゃんと比較できるようにするために、それが上手に作られていなくても、そのまま使わなければならないのです。どうかご理解の上ご協力いただければ幸いです。

C2. 全体的にネガティブな質問が多い。

R2. 大変申し訳ございません。うつとメンタルヘルスに関する調査のために、全体的にネガティブな質問が多くなってしまいました。回答していく中でご不快に思われた方も多かったかと思います。なかには「メンタルヘルスだけで判断して欲しくない」という厳しいコメントもありました。これはあくまで研究上の目的のためですが、ここで改めてお詫びと共にご理解を賜りたくお願い申し上げます。

C3. 謝礼があればなら、きっぱり、ない方が潔いです。／ロゴはいらない。／図書券の方がよかった。

R3. すみません、限られた予算の中でご提供できる謝礼品をいろいろと探した結果、最も日常生活でも役立つような品物が、ロゴ入りのクリアシートでした。どうぞご理解下さい。

#### 励ましの言葉

- ・ 双子を対象としたアンケートは初めてだったので新鮮でした。どんなことが分かるのかが楽しみだしとても興味があります。
- ・ 現在、うつや心の病で悩んでいる人が増えていると聞いたことがあり、知人でも何人かいます。この双子児調査がうつや心の病で悩んでいる人の力になりますように期待しております。
- ・ 今後もこういった学術調査に協力していただけたらよいと思う。
- ・ 問題量もそこまで多くなく、番号を塗りつぶすのではなく、丸で囲むだけだったので行いやすかったです。

・ アンケート自体久しぶりだったので楽しくできた。ぜひ「うつ」の人々のために役立てて欲しいと思います。

・ ふたごはふつうのきょうだいと違う感覚だから、こういったアンケートなど、もっとやって欲しい。

#### 7. 研究のまとめ

近年発展している人間行動遺伝学 human behavioral genetics は、血縁の近さの程度を遺伝の変数とみなすことによって精神症状や性格、知能といった人間の複雑な心理形質の形成に影響する遺伝要因と環境要因関係を統計的に推定するという手法である。

今回我々は、双子児の協力を得て人間行動遺伝学の技法を用いることによって、うつ症状の形成における遺伝と環境の関係について検討した。対象は、東京都内および近郊に在住の19歳から26歳までの双子児1344名(672組)である。これは慶應義塾双子児研究(Keio Twin Study: KTS)に参加した研究協力者であり、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組である。この研究のなかで、我々は、population-baseの双子児サンプルを得るために、東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県のごくほとんどの区・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歳までの青少年双子児8945組から40%を無作為抽出した3578組(7156名)に調査票を郵送した。

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。

(参考文献)

- 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)
- Cadore RJ, O'Gorman TW, Heywood E, Troughton E: Genetic and environmental factors in major depression. *J Affect Disord* 1985; 9: 15-164
- Costa, P.T. & McCrae, R.R., 1992, Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- 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
- Jang KL: The behavioral genetics of psychopathology. Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 2005 (安藤寿康、大野監裕監訳:精神疾患の行動遺伝学、何が遺伝するのか、有斐閣、2007)
- Keller, K.E., 1983, Dysfunctional attitudes and the cognitive therapy for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 7, 437-444.
- Keller, M.B., 2003, The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological Psychiatry*, 54(5), 573-583
- 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
- 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
- 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

Ooki, S., Yamada, K., Asaka, A., Hayamawa, K., 1990, Zygosity diagnosis of twins by questionnaire, *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 39, 109-115.

大木秀一・山田一朗・浅香昭雄, 1991, 双生児の母親用質問紙による卵性診断『小児保健研究』50, 71-76.

Piccinelli M, Wilkinson G: Gender differences in depression: Critical review. *Br J Psychiatry*. 2000 Dec;177(6):486-492

Silverstein, B., 2002, Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry*, 159(6), 1051-1052

Rush, A.J., Trivedi, M.H, Ibrahim, H.M., Carmody, T.J., Arnow, B, Klein, D.N., Markowitz, J.C., Ninan, P.T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M.E., Kocsis, J.H., Weissman, A. N., 1979, The Dysfunctional Attitude Scale: A Validation study, *Dissertation Abstracts International*, 40(3-B), 1389-1390

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M., 2006, Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 163(11), 1905-1917

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552-1562

Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shin JC, Miyasato K, Ohara K: Serotonine 2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 768-773

Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983, The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-370.

Zigmond, A.S., Snaith, R.P, 北村俊則, 1993, Hospital anxiety and depression scale (HAD 尺度). 季刊 精神科診断学, 4(3), 371-372

Zuckerman M: Vulnerability to psychopathology: a biological model. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1999

#### 8. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

#### 9. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし