

图 2 Model 2a\_3 The best-fitting Independent Pathway Model

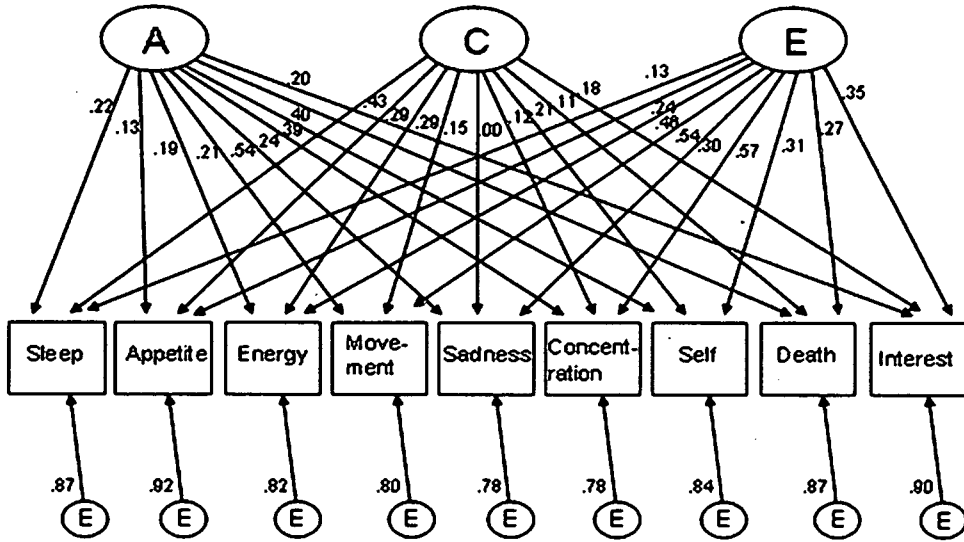
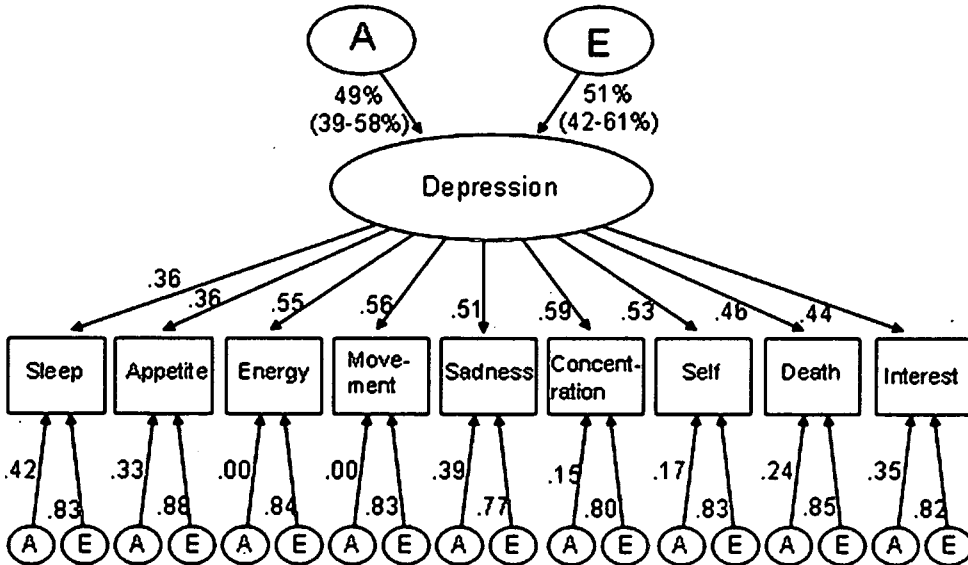


图 3 Model 3b Common Pathway Model



## KTSで用いた「メンタルヘルスに関する 双生児調査」アンケート用紙

### <ご回答いただくにあたってのお願い>

- ・このアンケートにお答えいただきたいのは、宛名のご本人様です。
- ・記入方法にしたがい、質問番号の順番に、鉛筆か、黒または青のボールペンで○をつけてください。
- ・**きょうだいと相談しないで**、あまり深く考えすぎずに回答してください。
- ・黄色の表紙のアンケート用紙、白色の表紙のアンケート用紙とも、**内容は同じですので、きょうだいで1部ずつお答えください。**
- ・2部まとめて返信用封筒に入れ、ご返送ください(切手は不要です)。

### 【同性のふたごの方のみお答えください】

問1 子どもの時に、あなたとあなたのふたごの相手がどのように似ていたかについておたずねします。最もよくあてはまる番号に○をつけてください。

(1) あなたとふたごの相手は「うりふたつ」のように似ていましたか。(○は1つだけ)

- |                   |
|-------------------|
| 1 「うりふたつ」のように似ていた |
| 2 ふつうの兄弟姉妹程度に似ていた |
| 3 全く似ていなかった       |

(2) あなたとふたごの相手は子どものとき間違えられましたか。(○は1つだけ)

- |              |         |           |
|--------------|---------|-----------|
| 1 はい、非常にしばしば | 2 はい、時々 | 3 いいえ、決して |
|--------------|---------|-----------|

(3) その場合、あなたがたは誰に間違えられましたか。(○はいくつでも、(2)の間で「3 いいえ、決して」を選んだ方は、「4 誰にも間違えられなかった」を選んでください。)

- |          |                |
|----------|----------------|
| 1 両親     | 3 その他の人達       |
| 2 学校の先生達 | 4 誰にも間違えられなかった |

★本アンケート調査にご協力いただける場合には、下記にご署名をお願いします。  
このページの以下の個人情報、本アンケート調査ご返送後、シールで密封されたまま個人情報管理責任者の監督のもと事務局スタッフによって切り取られ、管理責任者が保持します。

私は慶應義塾双生児研究が行う「メンタルヘルスに関する双生児調査」に協力することを同意します。なお同意した後も、いつでもこの調査への協力を辞退できる権利を留保します。

\_\_\_\_\_ (自筆署名)

2007年 \_\_ 月 \_\_ 日

性別

1 男

2 女

生年月日

19\_\_年\_\_月\_\_日

問6の性格検査の結果をお知りになりたいですか。

1 はい

2 いいえ

「はい」に○をつけた方で、今回お送りした住所以外へのお届けを希望される方は、その住所をご記入ください。

[ \_\_\_\_\_ ]

【すべての方に】

問2 次の項目それぞれについて、最もよくあてはまる番号に○をつけてください。(それぞれ○は1つずつ)

		全く そう 思わ ない	あ ま り そ う 思 わ な い	少 し そ う 思 わ な い	ど ち ら だ も な い	少 し そ う 思 う	と と も そ う 思 う	完 全 に そ う 思 う
a) 少しの失敗でも、完全な失敗と同じくらいひどいことだ	→	1	2	3	4	5	6	7
b) 他の人に嫌われたら、人は幸せではありえない	→	1	2	3	4	5	6	7
c) 私は、どんな時でも幸せでなければならない	→	1	2	3	4	5	6	7
d) もしミスをしたら、私は人から軽く見られるだろう	→	1	2	3	4	5	6	7
e) 私が幸せになれるかどうかは、私自身よりも他の人にかかっている	→	1	2	3	4	5	6	7
f) 私は、自分の感情をいつでも完全にコントロールしていなければならない	→	1	2	3	4	5	6	7
g) 成功者にならなければ、私の人生は無駄である	→	1	2	3	4	5	6	7
h) 他の人々が私をどう思うかは、とても重要である	→	1	2	3	4	5	6	7
i) 私は、自分の問題を素早く解決できなければいけない	→	1	2	3	4	5	6	7
j) もし自分に最高の水準を追い求めないのなら、私は二流の人間で終わってしまうだろう	→	1	2	3	4	5	6	7
k) 私が愛する人が私を愛してくれなかったら、私には何の価値もない	→	1	2	3	4	5	6	7
l) 人は、自分に起きることをコントロールできなければならない	→	1	2	3	4	5	6	7
m) 価値ある人間であるために、私は、少なくとも何かの点で非常に優れていなければならない	→	1	2	3	4	5	6	7
n) 頼れる人がいなければ、人はきっと悲しい気持ちになるだろう	→	1	2	3	4	5	6	7
o) 叱られても、動揺しない人もいる	→	1	2	3	4	5	6	7
p) 私は、役に立ち、生産的で、創造的でなければならない そうでなければ、人生には何の目的もない	→	1	2	3	4	5	6	7
q) 他の人から愛されなくても、私は幸せを感じられる	→	1	2	3	4	5	6	7
r) 人は、自分が手掛けたことは何でもうまくやらなければならない	→	1	2	3	4	5	6	7
s) どんな時でもうまくやらなければ、人々は私を尊敬しないだろう	→	1	2	3	4	5	6	7
t) 幸せであるためには、他人から認められる必要があるとは思わない	→	1	2	3	4	5	6	7
u) 一生懸命やれば、私は 何でも人よりうまくやれるはずだ	→	1	2	3	4	5	6	7
v) 良いアイデアを持っている人は、そうでない人よりも価値がある	→	1	2	3	4	5	6	7
w) 他人から好かれていなくても、人は幸せでいられる	→	1	2	3	4	5	6	7
x) 思い切って何かをやると、結局 いつでも苦勞することになる	→	1	2	3	4	5	6	7

問3 次の項目のそれぞれについて、あなた自身にあてはまる程度に対応する数字に○をつけてください。

(それぞれ○は1つずつ)

	全くあてはまらない	ほとんどあてはまらない	あまりあてはまらない	どちらでもない	ややあてはまる	かなりあてはまる	よくあてはまる
a) 何に悩み、不安がっているかについては、親しい友だちにもめったに話さない	→ 1	2	3	4	5	6	7
b) 私はまわりの人たちといい関係にある	→ 1	2	3	4	5	6	7
c) 私は人との付き合いがあまりない	→ 1	2	3	4	5	6	7
d) 私には頼りにできる人がだれもない	→ 1	2	3	4	5	6	7
e) 私はひとりぼっちではない	→ 1	2	3	4	5	6	7
f) 私の社会的なつながりはうわべだけのものだ	→ 1	2	3	4	5	6	7
g) 私のことをよく知っている人はだれもない	→ 1	2	3	4	5	6	7
h) 私は他の人たちから孤立している	→ 1	2	3	4	5	6	7
i) 何人かの人、私のことを本当に理解してくれている	→ 1	2	3	4	5	6	7
j) 私には知人はいるが、気心の知れた人はいない	→ 1	2	3	4	5	6	7
k) 私には何人かの頼りにできる人がいる	→ 1	2	3	4	5	6	7

問4 (1)～(16)の項目について、最近7日間のあなたの状態に最も近いものを1つ選び、○をつけてください。

(それぞれ○は1つずつ)

(1)寝つき

- |   |
|---|
| <p>1 寝つくのに30分以上かかったことは一度もない</p> <p>2 寝つくのに30分以上かかったこともあるが、(1週間の)半分以上である</p> <p>3 寝つくのに30分以上かかったことが、(1週間の)半分以上ある</p> <p>4 寝つくのに60分以上かかったことが、(1週間の)半分以上ある</p> |
|---|

(2)夜間の睡眠

- |  |
|--|
| <p>1 夜間に目が覚めたことはない</p> <p>2 落ち着かない、浅い眠りで、何回か短く目が覚めたことがある</p> <p>3 毎晩少なくとも1回は目が覚めるが、難なくまた眠ることができる</p> <p>4 毎晩1回以上目が覚め、そのまま20分以上眠れないことが、(1週間の)半分以上ある</p> |
|--|

(3)早く目が覚めすぎる

- |   |
|---|
| <p>1 ほとんどの場合、目が覚めるのは、起きなくてはいけない時間の、せいぜい30分前である</p> <p>2 週の半分以上、起きなくてはならない時間より30分以上早く目が覚める</p> <p>3 ほとんどいつも、起きなくてはならない時間より1時間以上早く目が覚めてしまうが、最終的にはまた眠ることができる</p> <p>4 起きなくてはならない時間よりも1時間以上早く起きてしまい、もう一度眠ることができない</p> |
|---|

(4)眠りすぎる

- |  |
|--|
| <p>1 夜間7-8時間以上眠ることはなく、日中に昼寝をすることもしない</p> |
|--|

- 2 24時間のうち、眠っている時間は、昼寝を含めて10時間ほどである
- 3 24時間のうち、眠っている時間は、昼寝を含めて12時間ほどである
- 4 24時間のうち、昼寝を含めて12時間以上眠っている

#### (5) 悲しい気持ち

- |                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| 1 悲しいとは思わない            | 3 悲しいと思うことが半分以上の時間ある   |
| 2 悲しいと思うことは、半分以下の時間である | 4 ほとんどすべての時間、悲しいと感じている |

#### (6) 食欲低下

- 1 普段の食欲とかわらない
- 2 普段よりいくぶん食べる回数が少ないか、量が少ない
- 3 普段よりかなり食べる量が少なく、食べるよう努めないといけない
- 4 まる1日(24時間)ほとんどものを食べず、食べるのは、極めて強く食べようと努めたり、誰かに食べるよう説得されたときだけである

#### (7) 食欲増進

- 1 普段の食欲とかわらない
- 2 普段より頻回に食べないといけないように感じる
- 3 普段とくらべて、常に食べる回数が多かったり、量が多かったりする
- 4 食事の時も、食事と食事の間も、食べ過ぎる衝動にかられている

#### (8) 体重減少(最近2週間で)

- |                |            |
|----------------|------------|
| 1 体重は変わっていない   | 3 1キロ以上やせた |
| 2 少し体重が減った気がする | 4 2キロ以上やせた |

#### (9) 体重増加(最近2週間で)

- |                |            |
|----------------|------------|
| 1 体重は変わっていない   | 3 1キロ以上太った |
| 2 少し体重が増えた気がする | 4 2キロ以上太った |

#### (10) 集中力/決断

- 1 集中力や決断力は普段とかわりない
- 2 ときどき決断しづらくなっているように感じたり、注意が散漫になるように感じる
- 3 ほとんどの時間、注意を集中したり、決断を下すのに苦勞する
- 4 ものを読むこともじゅうぶんにできなかつたり、小さなことですら決断できないほど集中力が落ちている

#### (11) 自分についての見方

- 1 自分のことを、他の人と同じくらい価値があつて、援助に値する人間だと思ふ
- 2 普段よりも自分を責めがちである
- 3 自分が他の人に迷惑をかけているとかなり信じている
- 4 自分の大小の欠陥について、ほとんど常に考えている

#### (12) 死や自殺についての考え

- 1 死や自殺について考えることはない
- 2 人生が空っぽに感じ、生きている価値があるかどうか疑問に思ふ
- 3 自殺や死について、1週間に数回、数分間にわたつて考えることがある
- 4 自殺や死について1日に何回か細部にわたつて考える、または、具体的な自殺の計画を立てたり、実際に死のうとしたりしたことがあつた

(13)一般的な興味

- |  |
|--|
| 1 他人のことやいろいろな活動についての興味は普段と変わらない          |
| 2 人々や活動について、普段より興味が薄れていると感じる             |
| 3 以前好んでいた活動のうち、一つか二つのことにしか興味がなくなっていると感じる |
| 4 以前好んでいた活動に、ほとんどまったく興味がなくなっている          |

(14)エネルギーのレベル

- |  |
|--|
| 1 普段のエネルギーのレベルと変わらない                                     |
| 2 普段よりも疲れやすい   |
| 3 普段の日常の活動(例えば、買い物、宿題、料理、出勤など)をやり始めたり、やりとげるのに大きな努力が必要である |
| 4 ただエネルギーがないという理由だけで、日常の活動のほとんどが実行できない                   |

(15)動きが遅くなった気がする

- |                                       |
|---------------------------------------|
| 1 普段どおりの速さで考えたり、話したり、動いたりしている         |
| 2 頭の動きが遅くなっていたり、声が単調で平坦に感じる           |
| 3 ほとんどの質問に答えるのに何秒かかかり、考えが遅くなっているのがわかる |
| 4 最大の努力をしないと、質問に答えられないことがしばしばである      |

(16)落ち着かない

- |                                       |
|---------------------------------------|
| 1 落ち着かない気持ちはない                        |
| 2 しばしばそわそわしていて、手をもんだり、座り直したりせずにはいられない |
| 3 動き回りたい衝動があって、かなり落ち着かない              |
| 4 ときどき、座っていられなくて歩き回らずにはいられないことがある     |

問5 以下の(1)～(14)の質問について、最も近いと思うものの番号に○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お答えください。

(それぞれ○は1つずつ)

(1)緊張を感じるがありますか。

- |                 |            |
|-----------------|------------|
| 1 ほとんどいつも緊張している | 3 ときどき緊張する |
| 2 緊張していることが多い   | 4 全く緊張しない  |

(2)以前楽しんでいたことを現在も楽しめますか。

- |                  |             |
|------------------|-------------|
| 1 以前と全く同じように楽しめる | 3 ほとんど楽しめない |
| 2 以前ほど楽しめない      | 4 全く楽しめない   |

(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 | 3 少々感じるが気にならない程度 |
| 2 ある程度は感じる   | 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 | 3 たまにしか笑えない |
| 2 以前ほどには笑えない  | 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 | 3 ときどき考え込む       |
| 2 考え込んでいることが多い   | 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     | 3  機嫌が良いことの方が多い |
| 2  機嫌が悪いことの方が多い | 4  ほとんどいつも機嫌がよい |

(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   | 3  あまりできない |
| 2  できることが多い | 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  | 3  ときどき感じる |
| 2  そう感じるが多い | 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   | 3  感じるが多い     |
| 2  折に触れて感じる | 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       | 3  以前ほど注意を払っていない  |
| 2  自分の外見に十分な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  | 3  それほどでもない    |
| 2  かなり落ち着かない | 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  | 3  以前と比べると明らかに楽しみでなくなった |
| 2  以前ほどには楽しみにはできない | 4  ほとんど楽しみにすることがない      |

(13) とつぜん不安におそわれることがありますか。

- |            |             |
|------------|-------------|
| 1  ほとんどいつも | 3  それほど多くない |
| 2  しばしば    | 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  | 3  あまり楽しめない      |
| 2  ときどきは楽しめる | 4  ほとんど楽しめることはない |

### 【ゆとりのある方のみご回答ください】

この性格検査の結果をお知りになりたい方は、後日結果を郵送いたします。1 ページの記入欄にご希望をお書きください。

- 問6 各項目を注意深く読んで、あなたの意見や考え方ともっとも一致する答えをひとつ選んで○をつけてください。今現在の気持ちではなく、**普段のあなたの考え**に近い答えをしてください。あなたの意見や考え方が、設問の文章と同じ場合には「あてはまる」ないしは「よくあてはまる」を選び、設問の文章と異なる場合には「ちがう」ないしは「全くちがう」を選びます。(たとえば、1のように否定形の設問では、設問の文章と同じ「心配性ではない」人は「あてはまる」または「よくあてはまる」を選ぶことになります)

		全くちがう	ちがう	どちらともいえない	あてはまる	よくあてはまる
a) 私は心配性ではない	→	1	2	3	4	5
b) 私は自分の周りに大勢の人がいるのが好きだ	→	1	2	3	4	5
c) 空想にふけて無駄に時間を使うのはいやだ	→	1	2	3	4	5
d) 会う人すべてに親切にするように心がけている	→	1	2	3	4	5
e) 自分の持ち物は汚さないようにしてきちんと整頓している	→	1	2	3	4	5
f) 私は劣等感を抱くことが多い	→	1	2	3	4	5
g) 私は笑い上戸(じょうご)である	→	1	2	3	4	5
h) 何かよい方法を一度見つけたら、それをずっと続ける	→	1	2	3	4	5
i) 家族や仕事仲間と論争になることがたびたびある	→	1	2	3	4	5
j) 物事を時間通りに終わらせるようにペースを作るのがかなり得意である	→	1	2	3	4	5
k) 強いストレスを感じると、時々自分が自制心を失ってしまいそうな気がする	→	1	2	3	4	5
l) 私は、自分自身を特に陽気だとは思わない	→	1	2	3	4	5
m) 芸術や自然に見られるパターンに好奇心をそえられる	→	1	2	3	4	5
n) 私のことをわがままで利己的だと思う人もいる	→	1	2	3	4	5
o) 私はあまり几帳面な人間ではない	→	1	2	3	4	5
p) 寂しく感じたり気が滅入ったりすることはめったにない	→	1	2	3	4	5
q) 人と話をするのはとても楽しい	→	1	2	3	4	5
r) 異なった立場の意見を学生に聞かせることは、彼らを混乱させ惑わすだけだと、私は思っている	→	1	2	3	4	5
s) 他人と競争するよりはむしろ協力したい	→	1	2	3	4	5
t) 私は自分に割り当てられた仕事を、全て誠実にを行うように努める	→	1	2	3	4	5
		全くちがう	ちがう	どちらともいえない	あてはまる	よくあてはまる
u) 緊張したり、びくびくしたりすることが多い	→	1	2	3	4	5
v) 私は活動が最も活発なところにいるのが好きだ	→	1	2	3	4	5
w) 詩にはほとんど、またはまったく感動しない	→	1	2	3	4	5
x) 他人の意図を皮肉っぽく受け取ったり、疑ったりする傾向がある	→	1	2	3	4	5
y) はっきりとした目標を持ち、それに向けて順序立てて進んでいく	→	1	2	3	4	5
z) 自分が全く価値のない人間だと思うことが時々ある	→	1	2	3	4	5
aa) たいていは物事を1人でするのが好きだ	→	1	2	3	4	5
bb) 新しい見なれない食べ物を食べてみるがよくある	→	1	2	3	4	5
cc) 大多数の人は好きにさせておくと相手につけ込むものだと、私は思っている	→	1	2	3	4	5
dd) 仕事に身が入るまでにかかなりの時間を無駄に過ごす	→	1	2	3	4	5
ee) 恐怖を感じたり不安になったりすることはほとんどない	→	1	2	3	4	5
ff) 私はあふれんばかりの活力を感じるがよくある	→	1	2	3	4	5
gg) 環境に応じて変化する、自分の気分や気持ちにはめったに気がつかない	→	1	2	3	4	5
hh) ほとんどの知人は私に好意を持っている	→	1	2	3	4	5
ii) 自分の目標を達成するためには努力を惜しまない	→	1	2	3	4	5
jj) 自分に対する他人の態度に腹がたつことがよくある	→	1	2	3	4	5
kk) 私は陽気で非常に元気の良い人間だ	→	1	2	3	4	5
ll) 道徳的なことならについては、宗教的権威に判断を仰ぐべきだと思う	→	1	2	3	4	5



mm)	私を冷たく計算高いと思う人もいる	→	1	2	3	4	5
nn)	何かをやると決めたからには、いつでも必ず最後まで責任を果たすと期待してもらってもかまわない	→	1	2	3	4	5
oo)	物事がうまくいかない時には、がっかりして放り出したくなるが多すぎる	→	1	2	3	4	5
pp)	私は陽気な楽道家ではない	→	1	2	3	4	5
qq)	詩を読んだり芸術作品を見たりしているときに、震えるほど感動したり感情の高まりを感じる事が時々ある	→	1	2	3	4	5
rr)	情に流されない現実的な態度をとる	→	1	2	3	4	5
ss)	頼りがいがあり、信頼される人間になりたいと思っているが、そうでないことが時々ある	→	1	2	3	4	5
tt)	悲しくなったり、落ち込んだりすることはめったにない	→	1	2	3	4	5
uu)	私の生活はテンポが早い	→	1	2	3	4	5
vv)	宇宙の原理や人類について思索することにはほとんど興味がない	→	1	2	3	4	5
ww)	たいてい思慮深く、思いやりのある人間でありたいと心掛けている	→	1	2	3	4	5
xx)	私は仕事をいつも最後までやり遂げる生産的な人間である	→	1	2	3	4	5
yy)	自分の力ではどうすることもできないので、誰か他の人に自分の問題を解決してほしいと思うときがある	→	1	2	3	4	5
zz)	私はとても活動的で積極的である	→	1	2	3	4	5
aaa)	私は知的好奇心が旺盛である	→	1	2	3	4	5
bbb)	私は、好きでない人に対してはそのことを隠さない	→	1	2	3	4	5
ccc)	私は、どうもいつまでたっても、自分のすべきことをきちんとまめできないようだ	→	1	2	3	4	5
ddd)	時には、あまりの恥ずかしさのために、ただひたすら隠れてしまったかったこともある	→	1	2	3	4	5
eee)	リーダーになるよりは、むしろ我が道を行く方を好む	→	1	2	3	4	5
fff)	理論的なことや抽象的な考えにふけて楽しむことがよくある	→	1	2	3	4	5
ggg)	私は、必要なら、欲しいものを得るために人を操るのをいとわない	→	1	2	3	4	5
hhh)	手がけることはすべて素晴らしいものになるように一生懸命努力する	→	1	2	3	4	5

最後に、ご記入もれがないかどうかご確認ください。

1 ページめに忘れずにご署名ください。

問7 今回のアンケートに関するご意見・ご感想、あるいはこのような双生児のみなさまへの学術調査に希望されることなどございましたら、ご自由にお書きください。

お疲れさまでした。ご協力ありがとうございました。

同封のシール2枚を指定の位置に貼り、このアンケート用紙を密封してください。

この調査を受けて気がかりなことがあった方は専門医にご相談ください

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

分担研究者 岡崎祐士 東京都立松沢病院長

**研究要旨**

精神疾患は多因子性 common disease と考えられ、民族差や家系差、遺伝的異質性の存在が確実視されるため、個別性に応える研究方法でなければならない。その要請に応える研究戦略として、遺伝的背景が同一の一卵性双生児を対象に、ゲノム・遺伝子解析技術や精密な脳画像解析技術を適用する方法がある。

本分担研究は、そのような解析に貢献しうる精神疾患不一致一卵性双生児登録を創設すること、及びそのような精神疾患不一致一卵性双生児のゲノムの比較解析を行い、疾患リスク及び防御因子の推定を行おうとするものである。

この3年間に、精神疾患不一致双生児29組(統合失調症15組、パニック障害8組、双極性障害3組、社会不安障害3組)他を見いだした。長崎で見出した30組と合わせて統合失調症不一致双生児は45組となり、一定の規模になった。しかし、目的の一つである、双生児出生時の羊膜・絨毛膜状態による診断一致率の再検討のためには、さらに追加発見が必要である。また、精神疾患双生児全国共同研究組織を再開し、活動を開始している。現時点での発見組数は少ないが、発見が増えることが期待できる。

**A. 研究目的**

本分担研究は、双生児法による精神疾患の成因解明のために必要な、精神疾患不一致一卵性双生児を精神疾患双生児全国共同研究組織の活動によって発見し登録し、発見した精神疾患不一致一卵性双生児の協力を得て、ゲノムの比較解析を行い、疾患リスク及び防御因子の推定を行おうとするものである。さらに他の分担研究者の健常双生児登録とあいまって、精神疾患及び保健研究、あるいは人類遺伝学的研究リソースとしようとするものである。

もう一つの目的は、双生児出生時の羊膜・絨毛膜状態による診断一致率の再検討である。これは、一卵性双生児は、twinning(受精卵が何らかの理由で2つに分かれる)が生じる時期(受精からの期間)によって、羊膜・絨毛膜状態が異なる。つまり、受精後2-3日は、羊膜・絨毛膜は共に2つで、二卵性と同じであるが、以後時間が経つにつれて、2羊膜1絨毛膜、ついで1羊膜1絨毛膜となる。膜を共有すると血管が吻合したり胎盤が重なったりしやすく、両胎児は互いに独立ではなく、互いに影響しあうようになる。共に感染したり、羊膜内の位置によって、不利や有利が生じたりもする。したがって、二卵性双生児の

あちな環境と異なり、二卵性双生児と疾患罹患率(診断一致率)を比較するのが妥当ではなくなる。しかし、双生児診断一致率のほとんどは、すべての一卵性双生児を合わせて診断一致率を計算している。唯一、Davisら(1995;1995)が、間接に羊膜・絨毛膜状態を推定して、診断一致率を計算した。その結果、2羊膜2絨毛膜の一卵性双生児は、1羊膜を含む遅く双生児化した一卵性双生児よりも統合失調症罹患率が低いことがわかった。これは重大な問題である。現在用いられている、一卵性 vs 二卵性の診断一致率の妥当性を疑わしめる知見である。大きな双生児サンプルを用いて、検討する必要がある。この分担研究は、そのことも目的としている。

また、活動が停滞していた精神疾患双生児全国共同研究組織を再開し、再び精神疾患不一致一卵性双生児の発見を強化することと、ビーズアレイによる遺伝子発現差異と、マイクロアレイによるゲノム差異同定を行った。

**B. 研究方法**

課題1 精神疾患不一致一卵性双生児登録

統合失調症をはじめとする精神疾患双生児登録を、全

国共同研究組織によって発見し、予め定めた共同研究テーマのみを全国的合算し、その結果を発表公表する手続きを行う。発見の方法は精神科医療・保健施設ベースである。

## 課題2 ビーズアレイによる遺伝子発現差異と、マイクロアレイによるゲノム差異同定

方法は前年度と同じであるが、前者はパニック障害不一致組に、後者は自閉症不一致組に行った。また、前者のパニック障害不一致組には、近赤外光スペクトロスコピー(NIRS)による神経心理賦活による脳血流動態の計測を行った。

### (倫理面への配慮)

課題2は通常の診療で行われるのと同程度の量の末梢血採血という資料提供、遺伝子発現やゲノム差異解析から遺伝子多型の特定や相関研究にわたる場合がある。また、無侵襲ではあるがMRIとNIRS検査に協力をいただく。課題1は健康者及び精神疾患に罹患している方の個人情報が医学的診断情報あるいは上記検査情報と共に研究者によって把握される。従って、その情報の漏洩による心理的社会的不利益を引き起こす可能性があり、厳重なプライバシーの保護が必要である。本研究は上記のように遺伝子解析研究に及ぶ可能性がある研究であり、全経過を通じて、厚生労働省、文部科学省、経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日)に従って、各研究者の所属する施設の倫理審査委員会において承認を受けて進めた。研究協力者・資料提供者の「参加は自発的なものに限り、協力はいつでもどの段階でも撤回が出来、断っても何ら差別や不利益がない」原則にのっとり、文書による説明と同意により進める。個人情報はと資料及び検査結果は連結可能保存されるが、個人情報管理責任者のもとで厳重に管理される。また、課題1で、複数施設でのデータを合わせる場合には、各施設から外に出るデータは、匿名化を前提にした。

## C. 研究結果

### 課題1 精神疾患双生児全国共同研究組織の再開

わが国では統合失調症に関して井上英二が1950年代から60年代にかけて発見した一卵性58組、二卵性20組が最大の精神疾患双生児である。岡崎は1990年代に長崎県(人口

157万人)で統合失調症双生児一卵性25組、二卵性7組を発見した。本研究はその成果を全国的に拡大しようとするものである。

平成17年度は活動していたが、その後停滞していた「精神疾患双生児全国共同研究」組織を19年度に再開したところである。参加施設は、北海道大学、札幌医科大学、弘前医科大学、東北大学、福島県立医科大学、獨協医科大学、群馬大学、自治医科大学、理化学研究所脳科学総合研究センター、都立松沢病院、東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所、国立精神神経センター武蔵病院、東京医科歯科大学、東邦大学、慶應義塾大学、帝京大学、東京大学、和楽会パニック障害臨床研究センター、浜松医科大学、名古屋大学、三重大学、奈良県立医科大学、京都府立医科大学、大阪大学、岡山大学、山口大学、香川医科大学、島根医科大学、大分医科大学、長崎大学、琉球大学の31施設の研究者である。

今年度は、まだ活動再開した成果の報告は少ないが、19年度に統合失調症不一致例2組、パニック障害不一致例2組、社会不安障害不一致例1組が見出された。その結果、長崎で見出した30組と合わせて統合失調症不一致一卵性双生児は45組となり、一定の規模になった。

### 課題2 精神疾患不一致一卵性双生児の遺伝子発現差異解析とゲノム差異解析、及びMRIとNIRS計測

#### (1) ビーズアレイ法

マイクロビーズアレイ及びマイクロアレイ解析によって、2組のパニック障害不一致一卵性双生児培養リンパ芽球の遺伝子発現解析を行った。1組は、差異を示したクローンは125個見られ、他方は15クラスターであった。パニック障害罹患双生児は、非罹患対偶双生児よりも全般に発現が増加した遺伝子が多かった。

#### (2) マイクロアレイ解析

一方、主任研究者(加藤)らは、パニック障害不一致一卵性双生児2組についてHu133Aチップ(Affymetrix)DNAマイクロアレイにより発現差異を解析(GeneSpring software)、それぞれの組で半分以上presenceの遺伝子を対象とした。統計検定で $p < 0.05$ のものを選択し選ばれた遺伝子リストのうち2組で共通のもの、さらに方向性が同じもの(両ペアともに患者で上昇、あるいはその逆など)を最終的なリストとした。その結果、パニック障害患者で上昇していたのは15遺伝子、低下していたのは28遺伝子であった。マイクロビーズアレイによる遺伝子発現

解析結果との比較照合中である。

長崎で発見した一卵性双生児自閉症不一致例ゲノムのチップによるSNPs解析を行い、copy number variation(CNV)解析ツールキット第3版 (CNAT3.0)を用いて分析したところ、4p16 と9q34の2箇所に、自閉症罹患双生児にCNVを見出した。これは100KSNPsチップ解析で発見されたが、と500KSNPsチップ解析でも再現された。同部位の解析、表現型への影響の有無の検討を予定しているが、DNAの不足のために、とん挫しており、再度サンプリングの努力をしている。

### (3) NIRS計測

一卵性双生児パニック障害不一致男性ペアにNIRS検査を行った。その結果、言語流暢課題による前頭葉内側部の脳血流賦活は2人とも低下していたが、外側部はパニック障害罹患双生児では賦活は低下していたが、非罹患双生児では賦活が認められた。したがって前頭葉内側部はパニック障害のtraitに関係し、外側はstateに関与していると思われる。

## D. 考察

精神疾患双生児登録は、全国共同研究組織が再開され、今後の集積がスピードアップする可能性がある。不一致一卵性双生児法によるゲノム研究は実る可能性があることが示唆された。また、前頭葉内側部がパニック障害の病理に深く関わっている可能性を見いだした。この結果は、現在投稿中(Tanii et al)である。

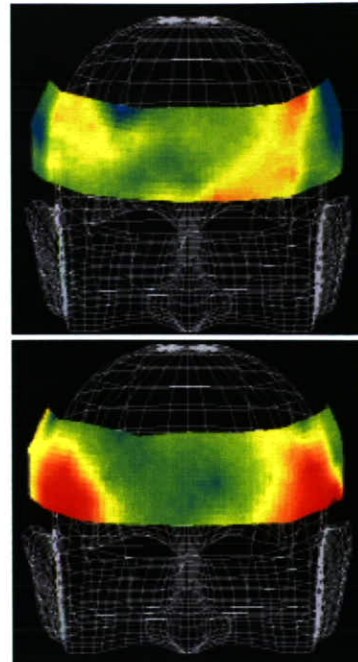
## E. 結論

以上のように不十分ながら、本研究の目的に沿った成果をあげた。引続き本研究は目的を達成される予定である。

## F. 健康危険情報

なし

図 パニック障害不一致一卵性双生児の語流暢課題時の [oxy-Hb]変化量のトポグラフィックマッピング  
(上:パニック障害双生児、下:健常双生児)



## G. 研究発表

### 1. 論文発表(下線は主任・分担研究者及び研究協力者)

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

Nishimura Y, Tanii H, Fukuda M, Kajiki N, Inoue K, Kaiya H, Nishida A, Okada M, and Okazaki Y: Frontal dysfunction during a cognitive task in drug-naïve patients with panic disorders investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging. Neurosci Res 59:107-112, 2007

### 2. 学会発表

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

Okazaki Y, Nishimura Y, Tanii H, Inoue K, Kaiya H, Fukuda M: Association of medial frontal hypoactivation with family history in patients with panic disorder: a NIRS study. XIV World Congress on Psychiatric Genetics, Calgari, Italy, Oct. 28–Nov 2, 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, Calgari, Italy, Oct. 28–Nov 2, 2006

#### 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

#### 研究協力者

佐々木司 (東京大学保健センター・精神科)

今村 明 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・精神神経学分野)

谷井久志(三重大学大学院医学系研究科 精神病態学分野)

西村幸香(三重大学大学院医学系研究科 精神病態学分野)

井上 顕 (名古屋市立大学大学院医学研究科健康科学・環境生態学分野)

貝谷久宣 (和楽会パニック障害臨床研究センター)

厚生科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）  
双生児法による精神疾患の病態解明 分担研究報告書

不一致双生児・同胞対における SNP 及び細胞機能差異の探索

分担研究者 氏名 小澤寛樹 所属 長崎大学

研究要旨 一組の一卵性双生児不一致例に対し、Affymetrix社の GeneChipシステムを用いて(1)SNPsの差異を探索し、(2) Affymetrix社製 GeneChip Human Genome U133 Plus2.0 Array にて発現解析を行った。

さらに症例を追加して四組の不一致例に対し(3)metrix 社製 GeneChip HumanMapping100K Set (50K Xba Array , 50K HindArray)にて CNAT3.0 (Chromosome Copy Number Analysis Tool version 3.0)を用いてコピー数解析を行った。用いてコピー数解析を行った。(1), (2)の結果では、発現変動した遺伝子の 5' 上流域に存在する SNPs(regulatory SNP)または、イントロンに存在する SNPs (intoronic SNP)を探索し、特定の4つの SNPを同定した。また、SNP解析では 116204 中 46SNP でコールの差が見られた。また、(3)において 1p22.1 の領域で CNV を示唆する信号強度の差がみられた。これら(1)-(3)に並行して(4)ヒト鼻粘膜細胞の培養を試みているが、成功に至っていない、条件の更なる検討が必要である。今後鼻粘膜以外の末梢組織からの脱分化による神経細胞の培養も視野にいれる予定である。

#### A 研究目的

一卵性双生児不一致のゲノム・細胞機能の差異を検討することにより、通常の症例対照研究では個人差に埋もれて検出が困難だった病態要因を明らかにする事にある。我々は統合失調症の原因遺伝子を調べるための試みの一つとして、一卵性双生児統合失調症不一致例で(1)遺伝子発現の差異、(2)SNPs の差異、(3) CNV の差異において双生児間の比較を行った。

#### B.研究方法

対象は一卵性双生児精神分裂病不一致例4組(すべて男性、平均年齢48.2歳)である。卵性診断はTogersonら(1979)による質問紙法(浅香訳、1983)、赤血球抗原・酵素型、血清型、計7種及びDNAフィンガープリント法による。診断はDSM-IVを用いて行われた。一卵性双生児の統合失調症不一致の期間は、すべての組で10年以上であった。長崎大学医学部倫理委員会に承認された方法に基づき、対象者に文書及び口頭で研究の趣旨を説明し文書による同意を得た。末梢血より採血しフェノール法にてゲノムDNAを抽出した。その後それぞれ、(1) 1組の不一致例に対してリンパ球から得られたRNA サンプルをAffymetrix社製 GeneChip Human Genome U133 Plus2.0 を用いての遺伝子発現解析、(2) 2組の不一致例に対してAffymetrix 社製 GeneChip HumanMapping100K Set (50K Xba Array , 50K HindArray)を用いて、SNP解析を、(3) 4組の不一致例に対してAffymetrix 社製 GeneChip HumanMapping100K Set (50K Xba Array , 50K HindArray)にてCNAT3.0 (Chromosome Copy Number Analysis Tool version 3.0)を用いてコピー数解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学医学部倫理委員会にて審査・承認を経て、対象者に研究の趣旨を説明し文書による同意を得て実施した。

#### C.研究結果

実験(1)と(2)において SNP 解析では 116204 中 46SNP でコールの差が見られた。発現解析では 12857 の遺伝子の発現を調べた。このうち異なるコールがなされた SNPsのうちで両サンプルでの遺伝子発現の差を引き起こす可能性のあるものとして、発現変動した遺伝子の 5' 上流域に存在する SNPs(regulatory SNP)または、イントロンに存在する SNPs (intoronic SNP)を探索し、4つの SNP を同定した。また、異なるコールがなされた SNPのうち、遺伝子のイントロン、エクソン内に存在する21の SNP を同定した。

実験(3)において 1組の統合失調症不一致一卵性双生児で 1p22.1 の領域で CNV を示唆する信号強度の差がみられた。ヒト鼻粘膜細胞の培養に関しては技術上の困難があり、成功に至っていない。

#### D.考察

一卵性双生児不一致のゲノムの差異を探索した(1)(2)については、現在シーケンスで再現性を確認している。また、コピー数の多型は CNV (copy number variation と呼ばれ、最近特に注目されている。2006 年に7つの研究機関や企業が国際的な共同研究を行い、ヒトゲノム CNV 概要マップを発表した1)。結果として 1447 箇所の

CNV がある領域が見つかり、この領域の大きさは約 360Mbp でヒトゲノムの 12%以上であることが明らかになった。これまで個人の多様性の代表的なマーカーと考えられてきた SNP はゲノム全体の 0.3%程度に過ぎないことから、ゲノムの多様性はこれまでの我々の理解よりもはるかに大きく複雑であることが示唆されている。

近年、精神疾患に対しても様々な形で CNV の解析が行われている。Wilson ら 2) は CGH アレイを用いて、双極性障害や統合失調症の患者の死後脳から抽出された DNA に脳で発現する遺伝子の領域を含む 4 つの新規の CNV を認めたことを報告している。また、Lachman ら 3) は双極性障害で GSK3 $\beta$  遺伝子の領域にある CNV が健常対照群と比較して有意に頻度が高かったことを示している。このように CNV は精神疾患のゲノム解析の領域でも、積極的に検討されている。

我々は 4 組の一卵性双生児統合失調症不一致例に対してコピー数解析を行い、結果としてそのうちの 1 組にコピー数の差を示唆する所見を認めた。この結果は、統合失調症の発症に CNV が関与している可能性を示唆するものと思われる。現在、real-time PCR を行い、この結果を検証している。

(4)に関して上述したようにヒト鼻粘膜細胞の培養を試みているが、成功に至ってなく、条件の更なる検討が必要である。今後鼻粘膜以外の末梢組織からの脱分化による神経細胞の培養も視野に入れる予定である。

#### E. 結論

統合失調症不一致一卵性双生児例の遺伝子発現及び SNPs 解析で、発現に関与しうる SNPs を探索し、現在再確認中である。

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 CNV を示唆する信号強度の差がみられた。

#### (参考文献)

- 1) Redon R, et al., Nature 444: 444-454, 2006
- 2) Wilson GH, et al., Hum Mol Genet 15: 743-749, 2006
- 3) Lachman HM, et al., Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 144: 259-265, 2007

#### G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

・西原浩司、今村明、黒滝直弘、小野慎二、橋田あおい、岡崎祐士、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、岡崎祐士、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～16 日、名古屋)

・S. ONO, N. KUROTAKI, A. IMAMURA, S. TASAKI, K. NISHIHARA, A. HASHIDA, Y. OKAZAKI, H. OZAWA. SNPs detection and expression analysis in discordant twins for schizophrenia (XIV World Congress on PSYCHIATRIC GENETICS, Cagliari, October 28th November 1st, 2006)

・Aoi Hashida, Akira Imamura, Hideji Yamashita, Naohiro Kurotaki, Yuji Okazaki, Hiroki Ozawa. Genomic differences between monozygotic twins discordant for autistic disorder (XIV World Congress on PSYCHIATRIC GENETICS, Cagliari, October 28th November 1st, 2006)

・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)

#### H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他



双生児の脳画像解析による病態解明に関する研究

分担研究者 笠井清登 東京大学医学部附属病院精神神経科

研究要旨 近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)、脳磁図(MEG)、構造 MRI 等の非侵襲脳計測を用いて、精神疾患双生児対、健常双生児の認知機能を検討することにより、精神疾患の原因解明を目指した。健常一卵性・二卵性双生児を対象とした研究から、NIRS による前頭部酸素化ヘモグロビン変化量や MEG による聴覚皮質反応が、高い遺伝性を持つことが明らかとなり、精神疾患の中間表現型として有望であることを示唆した。自閉症(アスペルガー障害)双生児の MRI 研究において、扁桃体体積が遺伝的素因のみによっては説明できない所見であることを明らかにした。PTSD 双生児の MRI 研究において、感情制御に重要な前部帯状回の異常が、PTSD 発症後の脳障害によって後天的に生じるものであることを示した。

A 研究目的

精神疾患双生児対、健常同胞や健常双生児における脳形態・機能画像研究を行うことにより、精神疾患の脳病態における遺伝的要因・非遺伝的要因を同定することにより、精神疾患の原因解明を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

近赤外線スペクトロスコピー、脳磁図、構造 MRI 等の非侵襲脳計測を用いて、精神疾患双生児対、健常双生児の認知機能を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる脳画像計測、遺伝子解析については、すべて東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、全ての被験者にインフォームドコンセントを得た後に実施している。

C. 研究結果

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。アスペルガー障害一卵性双生児一致例の 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

争帰環兵 PTSD 双生児の MRI 研究において、voxel-based morphometry 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\*ベトナム戦争曝露の有意な交互作用を認めた。

D. 考察

健常一卵性・二卵性双生児の研究により、NIRS や MEG 信号が精神疾患の中間表現型として極めて有望であることを示唆している。アスペルガー障害双生児の MRI 研究において、扁桃体体積が遺伝的素因のみによっては説明できない所見であることを明らかにした。また、感情制御に重要な前部帯状回の異常が PTSD 発症後の脳障害によって後天的に生じるものであることを示した。

E. 結論

精神疾患の脳機能・構造異常をマルチモダリティ神経画像によって多面的に捉え、その遺伝・非遺伝要因を双生児法により厳密に同定することによって、エピジェネティクス解析と組み合わせて、精神疾患の原因を分子機序から脳機能異常にいたるまで総合的に解明することが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kasai K\*, Yamasue H\*, Gilbertson MW, Shenton ME, Lasko NB, Rauch SL, Pitman RK (\*equal contribution): 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, Ishijima M, Abe O, Sasaki T, Yamada H,



Suga M, Rogers MA, Minowa I, Someya T, 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、その他英文原著 38 報

## 2. 学会発表

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、その他多数

H 知的財産権の出願・登録状況 なし

### 研究要旨

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

子宮内環境が双生児ペアの発達差及び精神病発症危険因子に影響する双胎間輸血症候群（twin-twin transfusion syndrome, TTTS）の事例に着目し、健常一卵性双生児ペアの出生時体重差がその後の脳発達に及ぼす影響について検討した。VBMを用いた灰白質密度による大脳皮質およびCSF密度による脳室系に関する比較の結果、一卵性双生児において、子宮内環境のペア内差を反映した出生時体重差という初期の非遺伝的要因が、前頭葉特に左前頭極の個体発生過程に影響する可能性が示唆された。前頭葉は、遺伝的要因の関与が優勢な部位と非遺伝的要因の関与が優勢な部位に分かれる可能性が推測された。統合失調症をはじめとする精神疾患の病態と成因の解明には、本研究のような“発達双生児法”による脳画像研究を、縦断的研究も含めて発展させることが重要であると考えられた。

研究協力者：岡本長久、山下典生（国立精神・神経センター武蔵病院）、穴見公隆（高月病院）、立道信宏、大西隆（元国立精神・神経センター武蔵病院放射線科）、今村明（長崎大学医歯学部精神科神経科）、功刀浩（国立精神・神経センター神経研究所）

#### A. 研究目的

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

本研究を通じて、第一に、ヒトの発達、

特に心理発達の基礎となる脳の各構造（形態）の個体発生に遺伝と環境のいずれの要因が優位に関与するかをマッピングすること、第二に、このヒト脳の正常発達マップを対照することで、統合失調症をはじめとする精神疾患で異常が指摘される脳部位について、その発達の臨界期ならびに遺伝と環境のいずれの要因が優位に関与するかを知ることが可能となる。このことは、精神疾患の成因と予防に重要な資料を提供するものと期待される。

子宮内環境が双生児ペアの発達差及び精神病発症危険因子に影響する双胎間輸血症候群（twin-twin transfusion syndrome, TTTS）の事例に着目し、健常一卵性双生児ペアの出生時体重差がその後の脳発達に及

ぼす影響について検討した。

## B. 研究方法

対象：健常一卵性双生児ペア 9 組 (4y1m, F; 5y1m, F; 5y5m, M; 12y1m, F; 16y3m, M; 18y5m, M; 20y5m, F; 22y5m, F; 35y7m, M) を対象とした。卵性診断には質問紙法および DNA 法 (AmpF/STR, Profiler Kit) を用いた。

脳画像撮像法：Siemens 社製 Magnetom Vison Plus を用いて 3 次元脳構造画像 (3D-MRI) を得た。撮像には mpr シーケンスを用いた (設定条件：TR = 11.4 ms ; TE = 4.4 ms ; TI = 61 ms ; flip angle = 15 deg ; No. of partition = 170 ; matrix = 224 x 256 x 256)。

解析方法：双生児ペアを出生時体重のペア内の軽重により 2 群に分け、3 次元脳 MRI 画像について、voxel-based morphometry (VBM) 法を用いた定量的比較を行なった。

まず得られた 3 次元脳 MRI 画像から、SPM5 を用いて、灰白質、白質、脳脊髄液に分離した。次に灰白質および脳室系に対する定量的比較のために、灰白質および脳脊髄液画像を、正常灰白質および脳脊髄液テンプレートターゲットにして解剖学的に標準化し、さらに個人差吸収のためスムージングを行った。その後、双生児ペアを出生時体重のペア内の軽重により 2 群に分け、ボクセルごとの信号値について対応のある t 検定を行った。有意水準は、 $p < 0.001$  を統計学的に有意とした。特に、灰白質信号値については、 $p$  値が 0.1% 以下でかつその条件を満たす voxel 数が 100 個以上連なっている部位というようにクラスターサイズに対する conservative な基準を設定した。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### 1. 灰白質密度 (gray matter density) の比較

灰白質密度 (gray matter density) は、左右の前頭極 (Brodmann の area 10)、左中心前回 (area 9)、右側頭葉 (areas 21, 22) の 4 皮質部位で出生時体重の重い群が軽い群より灰白質密度が高いという有意な群間差を認めた。

次に、これら 4 つの皮質部位の各々について、灰白質密度の差と出生時体重差 (比率) との関連を調べる目的で、前者を縦軸に、後者を横軸にとり、9 組の結果をプロットした結果、左前頭極でのみ、TTTS の診断基準 (Tan et al., 1979) のひとつである出生時体重差が 20% を超えた 2 組のペアで差が最大となり、出生時体重差の大きいペアでは、灰白質密度の差が大きい傾向を認めた。

### 2. 脳室系の CSF 密度の比較

出生時体重の軽重で分けた 2 群について、脳室系に相当する CSF 密度を比較した結果、側脳室のうち左右の前角吻側、ならびに第 3 脳室尾側において、出生時体重の軽い群が重い群に比べて、脳室容積が有意に大きい傾向を認めた。

## D. 考察

### 1. ペアを 2 群に分ける方法について

一般に一卵性双生児のペア内比較を行う場合、各ペアを A、B 2 群に振り分ける方

法が問題となる。しかし、今回の研究の場合、出生時体重の軽重によって重い群と軽い群の2群間比較のために、ペアの群分けは一義的に決まることから、この群分けに伴う問題を回避することができた。

## 2. 前頭葉における群間差について

本研究において、VBMを用いた出生時体重の軽重で分けた2群間比較の結果、灰白質密度に有意差を認めた皮質部位は、左右の前頭極、左中心前回の前頭葉の3部位と右側頭葉の1部位であった。次にCSF密度で有意差を認めたのは側脳室の左右の前角の吻側と第3脳室の尾側であった。

これらの結果は、出生時体重の重い群は軽い群に比べて、前頭葉における灰白質密度が高く、かつ前頭葉の内部構造に相当する側脳室前角の容積が小さいという結果は互いに矛盾せず、むしろ共に出生時体重の重い群の前頭葉体積が大きいことを支持している。すなわち、前頭葉の個体発生には、出生時体重差に示される非遺伝的な子宮内環境が影響している可能性が示唆されたことになる。

以上より、TTTSなど出生時体重差に着目した双生児ペア内比較の結果、大脳の個体発生過程達において、前頭葉の個体発生には、非遺伝的要因が関連する可能性が示唆された。加えて出生時体重差に示される子宮内環境はそうした非遺伝的要因のひとつとなりうる可能性が示されたといえよう。

ところで、双生児法を用いた脳構造画像研究の報告数は未だ少ない(Thompson et al., 2001 *Nat. Neurosci.*)が、前頭葉はむしろ遺伝規定性の高い皮質部位とされ、本研究結果とは一見一致しない。しかし、この報告結果を詳しくみると、前頭葉のうち左前頭極は必ずしも遺伝規定性の高い部位

には含まれていない。また、この報告の対象双生児の平均年齢は48.2歳であり、20歳以下を主な対象とした本研究とは異なっていた。したがって、本研究結果は、前頭葉皮質が、その個体発達において、遺伝的要因の関与が優勢な部位と非遺伝的要因の関与が優勢な部位に分かれる可能性のあることを示す所見と解釈すべきかもしれない。本研究結果で群間差が強く支持された前頭極は、系統発生的にヒトで最も進化したとされる前頭前野の中でも特に霊長類との差が際立つ部位と考えられている。その前頭極が、非遺伝的要因(今回の場合は出生時体重差)の影響をより強く受けて個体差が生ずる部位である可能性が示唆されたことは興味深い。こうした解釈の検証には、本研究のように若年者を対象とした“発達双生児法”による検討を進めることが重要であると考えられる。

ところで、脳の個体発生過程における構造と機能との連関を探る上で、髄鞘構築(myeloarchitecture)の検討は欠かせない。今回のVBM法を用いた双生児脳の検討では、白質はその形態学的特徴から他の構造に比べると比較結果の信頼性が劣ると考え、検討対象から除外した。

分担研究者らは、脳の白質構造に関する個体発達の検討を目指して、双生児ペアを対象に、近年発展しつつあるDTI(Diffusion Tensor Imaging)による脳梁(corpus callosum)を標的としたMRI撮像に着手したところである。

## E. 結論

本研究から、一卵性双生児において、子宮内環境のペア内差を反映した出生時体重差という初期の非遺伝的要因が、系統発生的