

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05956

研究課題名（和文）遺伝子多型と社会環境の相互作用が子どもの実行機能の発達とその脳内機構に及ぼす影響

研究課題名（英文）Gene-environmental interaction in the development of executive function and brain function

研究代表者

森口 佑介 (Moriguchi, Yusuke)

京都大学・教育学研究科・准教授

研究者番号：80546581

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 9,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、遺伝子多型と社会環境、およびその相互作用に焦点を当て、子ども期における実行機能の発達の個人差を生み出す機序を明らかにした。研究1では、COMT（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ）遺伝子とDRD4（ドーパミンD4受容体）遺伝子多型、前頭前野、実行機能の関係と、その発達の变化を検討した。その結果、COMT遺伝子多型が実行機能と前頭前野の発達の個人差に影響を及ぼすことが示された。研究2では、遺伝子多型が社会環境と相互作用して、実行機能の発達の個人差に与える影響を検討した。その結果、社会環境の効果は見られたが、遺伝子多型と社会環境の相互作用の効果は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実行機能は、目標到達のために行動を制御する能力であり、子どもは、算数の問題を解いたり、教育者の指示に従ったり、活動を切り替えたりするために、実行機能を必要とする。しかし、実行機能の発達には無視できない個人差が存在し、子ども期の実行機能の低さは、後の学力や友人関係、社会的成功に負の影響を与えてしまう。だが、その個人差を生み出す機序はこれまで明らかではなかった。本研究では、遺伝子多型と社会環境が実行機能の発達とその脳内基盤の個人差を生み出すメカニズムを明らかにした。このような研究成果は、特に貧困などの不利な社会環境で育つ子どもへの支援につながる可能性があり、社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：This study examined an interaction between gene polymorphism and social environment in the development of executive function and prefrontal function. In Study 1, we assessed whether a common functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (COMT) and dopamine receptor D4 (DRD4) gene was associated with executive function and the prefrontal activations in young children. Results revealed that COMT gene, but not DRD4 gene, was associated with executive function and the prefrontal activations. In Study 2, we examined an interaction between COMT gene and social environment in the development of executive function and prefrontal activations. Results revealed a main effect of social environment, but not an interaction between COMT gene and social environment.

研究分野：発達心理学

キーワード：実行機能 遺伝と環境の相互作用 乳幼児 前頭前野

## 1. 研究開始当初の背景

実行機能は、目標到達のために行動を制御する能力であり、具体的には、行動を抑制する能力（抑制機能）や認知的柔軟性などの下位要素を含む(Garon et al, 2008)。この能力は幼児期に急激に発達し、児童期を通じて発達が続く(Zelazo & Muller, 2002)。子どもは、算数の問題を解いたり、教育者の指示に従ったり、活動を切り替えたりするために、実行機能を必要とする(Blair & Razza, 2007)。しかし、実行機能の発達には無視できない個人差が存在し、子ども期の実行機能の低さは、後の学力や友人関係、社会的成功に負の影響を与えてしまう(Moffitt et al., 2011)。

では、子ども期における実行機能の発達の個人差はいかに生じるのか。これまでの研究は社会環境の影響を示してきた。特に、家庭の社会経済的地位の影響が示され、社会経済的地位が低い家庭で育った子どもは実行機能の発達に問題を抱えやすい (Noble, et al., 2007)。さらに、申請者らは、社会的相互作用と実行機能の関係を検討し、養育者の子どもの自律性を尊重するような関わりや、子どもの仲間とのやりとりが、実行機能の発達を促進することを示した(Moriguchi, 2014)。

だが、これまでの研究は遺伝的要因にはほとんど注目できていない。そこで、本研究は、遺伝的要因と社会環境およびその相互作用に着目する。成人の研究から、実行機能に関わる遺伝子多型が報告されている。遺伝子多型とは、DNA 配列の個人差を指し、ある多型を持つ人は、別の多型を持つ人よりも、脳神経基盤である前頭前野を強く活動させるため、実行機能課題の成績が良い(Malhotra et al., 2002)。さらに、ある遺伝子多型を持つ人は、別の多型を持つ人よりも、社会環境の影響を受けやすく、遺伝子多型と社会環境が相互作用して前頭前野や実行機能に影響を与えることも示されている(Goldberg et al., 2013)。

これらの知見を考慮して、本研究は、遺伝子多型と社会環境、およびその相互作用に焦点を当て、子ども期における実行機能の発達の個人差を生み出す機序を明らかにした(図1)。

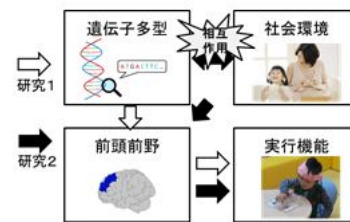


図1 研究の概要

## 2. 研究の目的

本研究では、幼児期の子どもを対象に、研究1では、遺伝子多型、前頭前野、実行機能の関係と、その発達の变化を検討した。さらに、研究2では、遺伝子多型が社会環境と相互作用して、実行機能の発達の個人差に与える影響を検討した。

### 【研究1】

先行研究から、実行機能に関わるものとして、前頭前野でやりとりをされるドーパミンに関わる遺伝子多型が報告されている(Heinzel et al., 2012)。その中でも、COMT (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ) 遺伝子と DRD4 (ドーパミン D4 受容体) 遺伝子に焦点を当てる。

COMT 遺伝子はドーパミン作用を不活性化する COMT という酵素をコードする。この遺伝子において、Met-Met 多型 (以下、Met 多型) を持つ成人は COMT の働きが遅く、ドーパミン伝達がスムーズであり、外側前頭前野を持続的に活動させることができる。その結果として、ワーキングメモリなどの成績は良いが、柔軟性にかけるため、認知的柔軟性の成績は悪い。抑制機能については結果が一貫していない。本研究では、子どもの COMT 遺伝子多型と実行機能課題の成績、課題時の外側前頭前野の活動 (近赤外分光法(NIRS)で計測) の関係、およびその発達の变化を検討した。

DRD4 遺伝子は、ドーパミン受容体の1つである D4 受容体をコードする。この遺伝子の第3エクソンにおいて48塩基対の反復多型があり、2回や4回繰り返し多型を持つ人は、7回繰り返し多型を持つ人よりも、抑制機能課題の成績が良い(Lackner et al., 2012)。これは、前者の D4 受容体の発現が多いためである。本研究では、子どもの DRD4 遺伝子多型と実行機能課題の成績、課題時の外側前頭前野の活動の関係、およびその発達の变化を検討した。

本研究では、研究1-1として認知的柔軟性課題を、研究1-2として抑制機能課題を用いた。

### 【研究2】

COMT 遺伝子多型では、Met 多型が環境の影響を受けやすい。Met 多型の成人が子ども期にストレスのある社会環境で育つ場合には、そうでない場合よりも、実行機能課題の成績が悪い(Goldberg et al., 2013)。この知見を受け、本研究では、子どもの COMT 遺伝子多型と社会環境の相互作用が外側前頭前野の活動や実行機能に与える影響を検討した。

社会環境要因として、社会経済的地位に焦点を当てる。社会経済的地位が低い家庭では、高い家庭よりも、実行機能の発達が促進されにくい(Hackman et al., 2015)。そこで、遺伝子多型と社会経済的地位に相互作用がみられるかを検討した。

DRD4 遺伝子に関しては、後述のように、7回反復多型を持つ子どもの数が少なく、交互作用を見ることが困難であったため、実施しなかった。

## 3. 研究の方法

## 【研究 1】

対象は研究 1 - 1 が 3 - 6 歳児 81 名, 研究 1 - 2 が 3-6 歳児 52 名であった。対象は保育園を通じてリクルートした。保育園園長および対象児の保護者から研究の同意を得た。

DNA は, 参加児および養育者の許諾を得た上で口腔細胞を取得し, 専門の業者に解析を委託した。COMT 遺伝子多型については, 参加児が Met 多型を持つか Val 多型を持つかを同定した。DRD4 遺伝子多型については, 参加児が 2 回や 4 回繰り返してあるか, 7 回繰り返してあるかを同定した。

課題は, 研究 1 - 1 では, 子ども向け認知的柔軟性課題である Dimensional Change Card Sort(DCCS, Zelazo, 2006)を用いた。DCCS 課題では, 標的に対して分類カードを分類した(図 2)。その際, 実験者の教示に従ってルール(色や形)を柔軟に切り替える必要があった。この課題には, 課題負荷に応じて 3 つのレベルがあり, 課題の成績と外側前頭前野の活動との関係が示されている(Moriguchi et al., 2014)。



図 2 DCCS 課題

脳活動は, Spectratech 社の近赤外分光装置 OEG-SpO2 を用いて測定した。対象の領域は, 両側の外側前頭前野であった(図 3)。課題時と, 課題をしていないレスト時の脳活動を比較した。近赤外分光装置には, 脳活動の他に, 皮膚血流などを含めたノイズが乗りやすいため, Yamada et al. (2012)の手法を用いて, 脳活動と系統的なノイズを分離し, 前者のみを分析に使用した。

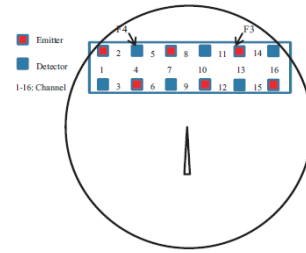


図 3 脳計測位置

本研究では, COMT 遺伝子多型と, DCCS 課題の成績および外側前頭前野の関係を検討した。また, その関係の発達の 変化も検討した。

研究 1 - 2 では, 抑制機能課題(白黒課題, Moriguchi, 2012)を用いた。白黒課題では, 参加時に白か黒のカードを提示し, 白いカードには黒, 黒いカードには白と反応するように教示された(不一致条件)。この条件と, 白いカードに対して白, 黒いカードに対して黒という条件(一致条件)を比較検討した。研究 1-2 では, 脳活動を取得せず, 行動課題のみ実施した。

## 【研究 2】

研究 2 では, 研究 1 - 1 に加えて, 子どもの社会環境要因を取得した。具体的には, 家庭の世帯年収と養育態度などについての情報を取得した。年収については, OECD 基準に基づき, 等価可処分所得が 130 万以下の家庭で育った子どもを貧困グループ, それ以上を非貧困グループに分類した。養育態度は, Baumrind(1967)に基づき, 支援的な子育てと管理的な子育てを質問紙で調べた。

研究 2 では, まず, 社会環境的な要因と実行機能および脳活動の関係を検討し, そのあとに遺伝子多型と社会環境の相互作用について検討した。

## 4. 研究成果

### 【研究 1】

まず 研究 1 - 1 の DNA の分析についてだが, COMT 遺伝子多型は Met/Met 型が 6 人, Met/Val 型が 37 人, Val/Val 型が 38 人であった。この結果はハーディー・ワインベルグ平衡に準じる。Met/Met 型と Met/Val 型を Met 群, Val/Val 型を Val 群とした。

DRD4 遺伝子多型については, 7 回反復の多型を持つ幼児は 3 名しか見つからなかった。この結果は, 東アジアには 7 回反復を持つ人はほとんどいないという成人の研究と一致する。分析のために, 本研究では 5 回反復以上の子どもとそうではない子どもで分類した。その結果, 前者は 10 名, 後者は 71 名であった。

研究 1 - 2 では, サンプル数が少ないため, DRD4 遺伝子多型は分析せず, COMT 遺伝子多型のみ分析を実施した。

研究 1 - 1 では, DCCS 課題の成績および課題中の外側前頭前野の活動について, COMT 遺伝子多型(Met 型 vs. Val 型)と年齢(年少児 vs 年長児)の 2 要因の分散分析を実施した(図 4)。その結果, 課題の成績については, 遺伝子多型と年齢の交互作用が有意であった。下位分析の結果, 年少児においては遺伝子多型の効果が見られなかったのに対して, 年長児においては Val 型の子どもは Met 型の子どもよりも成績が良かった。脳活動については, 遺伝子多型の主効果のみ認められ, Val 多型の子どもは, Met 多型の子どもよりも前頭前野を強く活動させた。DRD4 遺伝子の効果は見られなかった。

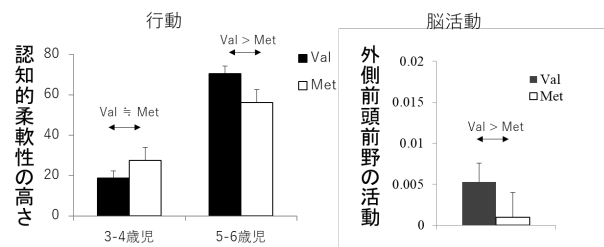


図 4 研究 1 - 1 の結果

研究 1 - 2 では ,COMT 遺伝子多型は Met/Met 型が 2 人 ,Met/Val 型が 25 人 ,Val/Val 型が 24 人であった。この結果は ,ハーディー・ワインベルグ平衡に準じる。白黒課題の成績について ,COMT 遺伝子多型(Met 型 vs. Val 型)と条件 (一致 vs 不一致) の 2 要因の分散分析を実施した。サンプルが少ないため ,年齢要因は含めなかった。その結果 ,交互作用が有意であった。下位分析の結果 ,Met 多型の子どもは一致条件よりも不一致条件で成績が悪かったのに対して ,Val 多型の子どもは条件間の違いが見られなかった。

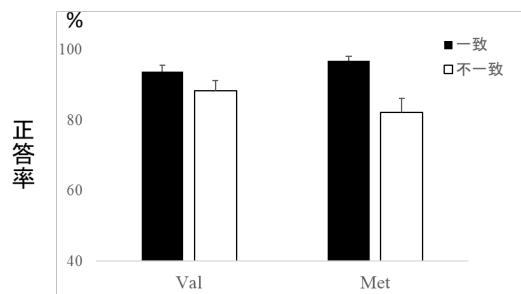


図 5 研究 1-2 の結果

以上の研究 1 - 1 および研究 1 - 2 の結果から ,幼児期においても遺伝子多型の効果がみられること ,年齢と共にその効果が強くなること ,前頭前野の活動にも遺伝子多型の効果がみられること ,認知的柔軟性課題および抑制機能課題の両方で遺伝子多型の効果がみられることが示された。

【研究 2】

研究 2 では ,まず ,社会環境的要因と実行機能および前頭前野の活動を調べた。貧困グループと非貧困グループの間に ,DCCS 課題の成績および課題中の脳活動に違いがあるかを検討した。その結果 ,DCCS 課題の成績には差が見られなかったが ,脳活動には差が見られた。貧困グループの脳活動は ,非貧困グループの脳活動よりも ,弱いことが明らかになった (図 6)。

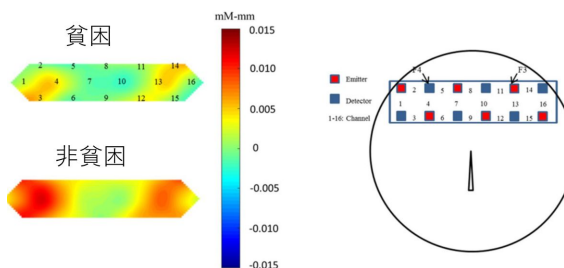


図 6 研究 2 の結果

また ,養育態度については ,支援的な子育ては ,実行機能および脳活動との関連は認められなかった。一方 ,管理的な子育てと実行機能の成績には正の相関関係が認められた。脳活動との関連は認められなかった。

この結果に基づき ,遺伝子多型と家庭の経済状態の間の相互作用を調べた。具体的には ,DCCS 課題の成績および課題中の外側前頭前野の活動について ,COMT 遺伝子多型(Met 型 vs. Val 型)と家庭の経済状態 (貧困 vs 非貧困) の 2 要因の分散分析を実施した。その結果 ,遺伝子多型と家庭の経済状態の間に有意な交互作用は認められなかった。

【まとめ】

以上の結果から ,本研究では以下のことが明らかになった。

5 歳頃から ,COMT 遺伝子多型が実行機能課題の成績に影響を与える

COMT 遺伝子多型は ,行動レベルよりも早く ,3 歳頃から前頭前野の活動に影響を与える

DRD4 遺伝子多型は ,日本人幼児ではバラツキが小さく ,効果をとらせない

社会環境要因についても ,行動レベルよりも脳活動レベルへの影響が大きい

今回の研究では ,遺伝と環境の交互作用は認められなかった。もう少し年齢を挙げるとより効果がみられるかもしれない

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Ishibashi, M., & Moriguchi, Y. (2017). Understanding why children commit scale errors: scale error and its relation to action planning and inhibitory control, and the concept of size. *Frontiers in Psychology*, 8:826, 1-7.
2. Moriguchi, Y., & Shinohara, I. (2018). Effect of the COMT Val158Met genotype on lateral prefrontal activations in young children. *Developmental Science*, 1-9. e12649.
3. Moriguchi, Y., Shinohara, I., & Yanaoka, K. (2018). Neural correlates of delay of gratification choice in young children: Near infrared spectroscopy studies. *Developmental Psychobiology*, 60, 989-998.
4. Moriguchi, Y., & Shinohara, I. (2019). Socioeconomic disparity in prefrontal development during early childhood. *Scientific Reports*, 9, 2585. 1-8.
5. Moriguchi, Y., & Shinohara, I. (2019). Less Is More Activation: The Involvement of the Lateral Prefrontal Regions in a “Less Is More” Task. *Developmental Neuropsychology*, 1-9.

### 〔学会発表〕(計 7 件)

1. 森口佑介 (2016). Gene-environment interaction in the development of executive function. 関西心理学会大会企画シンポジウム.
2. 森口佑介 (2017). 実行機能の発達と脳内機構、およびその支援. 日本発達心理学会第 28 回大会シンポジウム
3. 森口佑介 (2017). 乳幼児期の実行機能の発達に影響を与える遺伝的・環境的要因. 日本心理学会第 81 回大会シンポジウム
4. Moriguchi, Y., & Shinohara, I. (2017). Controlling parenting may facilitate Japanese children’s executive function. Poster presented at the Biennial meeting of the Society for Research in Child Development.
5. 森口佑介 (2018). 実行機能の発達の脳内機構. 日本発達心理学会第 29 回大会シンポジウム
6. 森口佑介 (2018). リズムと実行機能の発達. 日本心理学会第 82 回大会シンポジウム
7. 森口佑介 (2018). 子どもを対象とした実行機能トレーニングの限界と可能性. 日本心理学会第 82 回大会シンポジウム

### 〔図書〕(計 5 件)

1. Moriguchi, Y. (2017). Neural mechanisms of executive function development during early childhood. In S. A. Wiebe, & J. Karch (Eds.), *Executive function: Development across the life span*. New York, NY: Taylor & Francis
2. 森口佑介. (2018). 自己制御の発達と支援 (シリーズ 支援のための発達心理学). 108 頁, 金子書房.
3. 尾崎 康子・森口佑介. (2018). 社会的認知の発達科学 (発達科学ハンドブック 第 9 巻).

297 頁, 新曜社

4. 森口佑介 (2018). 乳幼児期における前頭葉機能の発達. 室橋春光・苧阪満里子 (編集) 生理心理学と精神生理学第 3 巻 (展開), 117-130. 東京: 東京大学出版会.
5. 森口佑介 (2018). 自己と感情の発達. 開一夫・齋藤慈子 (編集) ベーシック発達心理学, 121-130. 京都: 北大路書房

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<https://sites.google.com/site/moriguchichildlab/home>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8 桁):

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 篠原郁子 (国立教育政策研究所)

ローマ字氏名: Shinohara Ikuko

研究協力者氏名: 登藤直弥 (筑波大学)

ローマ字氏名: Todo Naoya

研究協力者氏名: Nicolas Chevalier (University of Edinburgh)

ローマ字氏名: Nicolas Chevalier

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。