

平成 31 年 4 月 23 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10204

研究課題名(和文)オピオイド・オキシトシン受容体の遺伝型と養育態度が衝動性・情動欠如に与える影響

研究課題名(英文) Effects of the polymorphisms of opioid and oxytocin receptor genes and parental rearing on impulsivity and psychopathy

研究代表者

大谷 浩一 (Otani, Koichi)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：00194192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中に計818例の対象が本研究にエントリーし、下記の研究成果が得られた。
 1．自己に対する負の中核信念は非機能的態度と関連し、自己に対する正の中核信念は達成と自己制御に関する非機能的態度と関連する、2．対人関係感受性は自己に対する負の中核信念と関連する、3．非機能的態度は負の自己モデルと関連する、4．愛情なしの過保護の養育態度は正のワーキングモデルを障害する、5．社交性は負の自己モデルと相関し、自律性は正の自己モデルと相関する、6．Mu-オピオイド遺伝子多型は、養育態度と相互作用を示して協調性と自己志向に影響を与える。これらの知見を論文と関連学会にて公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究においてOPRM1遺伝多型、オキシトシン受容体遺伝多形、幼少時期の養育態度、衝動性・情動欠如の関連を包括的に検討した研究や、これらの要因の相互作用並びに関連作用を検討した研究は行われていなかった。得られた研究成果により、自己愛性、反社会性、境界性パーソナリティ障害などの精神疾患や薬物依存、自殺、性的逸脱、暴力行為、賭け事などの問題行動の病態解明や予防につながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：818 subjects were enrolled in the present study. Following results were obtained; 1. Negative core beliefs about the self underlie all types of dysfunctional attitudes while positive core beliefs about the self have some connections with dysfunctional attitudes related to achievement and self-control, 2. Interpersonal sensitivity is closely related to negative core beliefs about the self, 3. Dysfunctional attitudes are linked with the negative self-model built, 4. The affectionless control parenting impairs the formation of positive working models of the self and other, 5. Sociotropy scores were correlated with negative-self scores, while autonomy scores were correlated with positive-self scores and negative-other scores, 6. The OPRM1 polymorphism contributes to the characterization of personality traits by moderating the sensitivity to parental behaviors, especially maternal protection. These findings were made public in the form of an article and in the scientific meetings.

研究分野：精神病理学

キーワード：精神病理学 オピオイド受容体 養育態度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人間の言動を規定する大きな要因である人格の様式は、認知、感情、対人関係機能、衝動制御などに現れる。人格特徴のうち衝動性や情動欠如は自己愛性、反社会性、境界性パーソナリティ障害と関係し、また、薬物依存、自殺、性的逸脱、暴力行為、賭け事などの問題行動とも関連することが示されている (Bezdjian et al, 2011)。従って、衝動性や情動欠如の形成に関与する要因を明らかにすることは、これらの精神疾患や問題行動の病態解明や予防につながるものと考えられる。

双生児・養子研究において、衝動性・情動欠如は、環境的要因と遺伝的な要因、およびそれらの相互作用により形成されると報告されている (Bezdjian et al, 2011)。遺伝的要因に関して、monoamine oxidase A 遺伝子 (Shih and Thompson, 1999) や serotonin transporter 遺伝子 (Pavlov et al, 2012) がこれらの人格に関与すると報告されており、我々も健常人において、monoamine oxidase A 遺伝多型 (Shiraishi et al, 2006)、cytochrome P450 2C19 遺伝多型 (Ishii et al, 2007)、excitatory amino acid transporter-2 遺伝多型 (Matsumoto et al, 2007)、cytochrome P450 17 遺伝多型 (Matsumoto et al, 2008) について報告してきた。しかしながら、衝動性や情動欠如と遺伝多型の関連研究の多くは再現研究により一致した見解が得られていない (Savitz & Ramesar, 2004)。

一方、環境要因のうち、幼少時期に受けた養育環境は衝動性や情動欠如などの人格形成に重要な役割を果たすことが知られている。Bowlby (1977) は愛着理論において、子供の愛情に対しての要求に無関心、あるいは、子供の自立を妨げる病的な親の養育は、その子供に不安定な愛着を作り出すと提案している。機能不全をきたした養育環境は後年の種々の精神疾患、特にうつ病と自殺行動と関係すると報告されている (Adam et al, 1994; Kitamura et al, 1994; Parker, 1979)。また、我々は以前の報告で Parental Bonding Instrument (PBI) により評価された養育態度が衝動性や情動欠如などの人格に与える影響について報告した (Oshino et al, 2007; Otani et al, 2008; 2009; 2011; 2012; 2012)。これらの報告により、両親からの機能不全の養育態度は、子供の人格形成に影響を与えることにより、後年、様々な精神疾患を発症させると推測される。しかしながら、虐待を受けるなどある特定の養育環境を受けた個人が将来特徴的な人格を有し精神疾患を発症するとは必ずしも言い切れず、養育環境のみで人格の形成や精神疾患の発症を説明することはできない。

従って、衝動性・情動欠如の形成は、遺伝的要因もしくは環境的要因それぞれ単独の影響のみでは説明することができず、ある環境の元で初めて遺伝子が呼び起こされ、反対に生まれもった遺伝的要因が養育環境を変えていく (Plomin et al, 2008; Belsky et al, 2009) との遺伝的要因と環境要因の両者を包括した関係、すなわち遺伝子 - 環境の相互作用並びに関連作用の影響の関与が示唆される。

オピオイド系は内因性オピオイドファミリーと μ 、 δ 、 κ 受容体から成り立ち、鎮痛のみならず、報酬や動機付けなど広範な生理機能の調節に関与している。マウスを用いた研究において、オピオイド μ 受容体 (OPRM1) をノックアウトしたマウスは、母親との分離期の反応が著明に低下し、成長した後も社会的行動の欠陥や著明な衝動性が生ずると報告されている (Moles et al, 2004)。また健常人を対象とした Positron emission tomography を用いた研究において、OPRM1 密度は衝動性と正の相関がみられたと報告されている (Love et al, 2009)。一方、神経ペプチドであるオキシトシンの受容体機能は出産、授乳の他、社会認知や親子間の愛着関係の確立に関与することが示されている。特に、ラットを用いた研究において末梢オキシトシン濃度と毛繕いなど母親の行動に相関がみられたとの報告 (Maestripietri et al, 2009) や、髄液中のオキシトシン濃度が低い女性は子供の虐待歴の多さと関連するとの報告 (Heim et al, 2009) がある。

これらの研究は、オピオイド受容体機能およびオキシトシン受容体機能と幼少時期の親子関係の相互作用が、後年の衝動性・情動欠如の形成に影響を与える可能性を示唆するが、これまでヒトを用いて包括的に検討した研究は行われていない。そこで本研究においては、オピオイド受容体・オキシトシン受容体の遺伝多形と幼少時期の養育態度の相互作用が衝動性・情動欠如に与える影響について検討ため、健常日本人において衝動性と情動欠如、幼少時期に受けた養育態度を Temperament and Character Inventory (TCI)、revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R)、PBI を用いて評価し、OPRM1 遺伝多形、オキシトシン受容体遺伝多形を同定して、それらの関係について検討する。

2. 研究の目的

衝動性や情動欠如はパーソナリティ障害や様々な問題行動と関連し、これらの人格特徴は環境的要因と遺伝的要因およびそれらの相互作用により形成されると報告されている。一方、脳内オピオイド系と神経ペプチドのオキシトシンは、鎮痛、報酬、動機付け、社会認知、親子間の愛着関係など広範な生理機能の調節に関与している。これまでの基礎研究において、衝動性・情動欠如の形成にオピオイド受容体機能、オキシトシン機能、幼少時期の養育環境が関与することが示唆されているが、ヒトにおいて包括的に検討した研究はこれまでに行われていない。そこで、本研究では健常人を対象としてオピオイド受容体・オキシトシン受容体の遺伝多形と幼少時期の養育態度の相互作用が衝動性・情動欠如に与える影響について検討する。

3. 研究の方法

山形大学医学部倫理委員会より本研究について承認を受ける（平成19年10月承認済み）。山形大学の学生、および、関連病院のスタッフより精神的および身体的に健康な男女1,000例を募集し、研究参加について文書で同意を得る。精神疾患の有無のスクリーニングはStructured Clinical Interview for DSM-IVを用いて行う。なお、統計学的に、男女に分け、TCI、NEO-PI-Rを従属変数とし、PBIの父親・母親における愛情と保護の計4要因、OPRM1遺伝型、年齢を独立変数とした重回帰分析を行う場合でeffect size=0.15、 $\alpha=0.05$ 、検出力60%以上に必要な症例数は約800例以上であるため、800例を最低募集人数とする

衝動性・情動欠如の評価をTCI、NEO-PI-Rにて行う。具体的には自己記入式テストである日本語版TCI (Kijima et al, 1996) と日本語版NEO-PI-R (Shimonaka et al, 1998) を対象に配布し、約60分間で記載してもらう。16歳までに両親から受けた養育態度をPBIを用い評価する。対象に自己記入式テストである日本語版PBI (Ogawa, 1991) を配布し、約5分間で記載してもらう。

熟練した医師が、対象の前正中静脈から2Na-EDTA抗凝固剤入りの採血管に5ml採血する。採血後、速やかにQIAamp Blood Kit (Qiagen, Japan) を用いてDNAを抽出し、DNA解析時まで-80℃で冷凍保存する。

本研究に必要な文献の収集を行う。また、学会に参加し、情報交換を行う。

PCR-RFLP法を用いて、OPRM1遺伝多形、オキシトシン受容体遺伝多形を同定する。

収集したデータを統計ソフト (IBM SPSS Japan) の重回帰分析を用いて、下記についてデータ解析を行う。A. 遺伝多形がPBIで評価した養育態度に与える影響、B. 遺伝多形がTCI、NEO-PI-Rで評価した衝動性と情動欠如に与える影響、C. 遺伝多形とPBIの相互作用がTCI、NEO-PI-Rに与える影響。

データ解析後、速やかに論文、または、学会にてデータを公表する。

4. 研究成果

研究期間中に計 818 名の対象が本研究にエントリーし、下記の研究成果が得られた。

(1) 311 名の健常日本人を対象として、非機能的態度と自己・他者に対するの正・負の中核信念との関連を検討した。その結果、自己に対する負の中核信念は非機能的態度と関連し、自己に対する正の中核信念は達成と自己制御に関する非機能的態度と関連することが示され、本結果を論文にて公表した。(2) 335 名の健常日本人を対象に、対人関係敏感性と自己・他者に対するの正・負の中核信念との関係を検討した。その結果、対人関係敏感性は自己に対する負の中核信念と関連することが示され、本結果を論文にて公表した。(3) 591 名の健常日本人を対象として、非機能的態度と自己・他者に対するの正・負の中核信念との関係を検討した。非機能的態度は負の自己モデルと関連することが示され、本結果を論文にて公表した。(4) 691 名の健常人を対象として、幼少時の養育態度が自己・他者に対するの正・負の中核信念に与える影響について検討した。愛情なしの過保護の養育態度は自己・他者の正のワーキングモデルを障害することが示され、本結果を論文にて公表した。(5) 321 名の健常日本人を対象に、うつ病の認知理論に基づく社交性・自立性と、自己・他者に対するの正・負の中核信念との関係を検討した。その結果、社交性は負の自己モデルと相関し、自律性は正の自己モデルと相関するとの結果が得られ、本結果を論文にて公表した。(6) 725 名の日本人を対象として、mu-オピオイド遺伝子の機能的遺伝多型、幼少時に受けた養育態度が、衝動性・情動欠如を含む人格特徴に与える影響について検討した。Mu-オピオイド遺伝子多型は、養育態度と相互作用を示して協調性と自己志向に影響を与えることが示された。本研究をまとめて学会にて公表し、現在論文に投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

(1) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T. Interrelations among negative core beliefs, attachment anxiety and low self-directedness, putative central constructs of depression vulnerabilities in cognitive, attachment and psychobiological personality theories. *Psychiatry Res* 2018, 268, 34-36. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.065. (査読有)

(2) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T. Strong correlation between the self-model/other-model system and the anxiety/avoidance system assessing basic attachment dimensions. *J Affect Disord* 2018, 237, 35-36. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.112. (査読有)

(3) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T. Marked differences in core beliefs about self and others, between sociotropy and autonomy: personality vulnerabilities in the cognitive model of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14, 863-866. doi: 10.2147/NDT.S161541. (査読有)

(4) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T. Close relation of interpersonal sensitivity with negative core beliefs about the self, the central construct of cognitive vulnerability to depression. *Psychiatry Res* 2018, 263, 162-165. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.015. (査読有)

- (5) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T. Relationship of negative and positive core beliefs about the self with dysfunctional attitudes in three aspects of life. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13, 2585-2588. doi: 10.2147/NDT.S150537. (査読有)
- (6) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Enokido M, Shirata T. Effects of perceived affectionless control parenting on working models of the self and other. *Psychiatry Res* 2016, 242, 315-318. doi: 10.1016/j.psychres.2016.05.018. (査読有)
- (7) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Enokido M. Link of dysfunctional attitudes with the negative self-model. *Ann Gen Psychiatry* 2016, 15, 11. doi: 10.1186/s12991-016-0098-y. (査読有)

〔学会発表〕(計4件)

- (1) 大谷浩一 . うつ病の愛着モデル: 脆弱性の形成機序を中心に . 荘内精神疾患セミナー , 2018年 (招待講演) .
- (2) 大谷浩一 . 愛着理論とうつ病 . 天童市医師会講演会 , 2018年 (招待講演) .
- (3) 大谷浩一 . 愛着理論から見たうつ病脆弱性 . 福島学術講演会 , 2018年 (招待講演) .
- (4) 大谷浩一 . 否定的自己中核信念とうつ病脆弱性 . 新庄地区学術講演会 , 2018年 (招待講演) .

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
取得状況 (計0件)

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1) 研究分担者
なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 鈴木昭仁

ローマ字氏名 : Suzuki Akihito

研究協力者氏名 : 松本祥彦

ローマ字氏名 : Matsumoto Yoshihiko

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。