

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月22日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009年度～2011年度

課題番号：21591480

研究課題名（和文） 日本人の性格傾向に及ぼすドパミントランスポーター・DBH 遺伝多型の影響について

研究課題名（英文） Association study of promoter polymorphisms in the dopamine-beta-hydroxylase gene and the dopamine transporter gene with personality traits in healthy subjects

研究代表者 鎌田 光宏 (KAMATA MITSUHIRO)

山形大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：40282173

研究成果の概要（和文）：ドパミントランスポーター(DAT)の-67A/T gene polymorphism および Intron 8 VNTR の遺伝子多型、およびドパミン β 水酸化酵素 (DBH) の-1021C/T 遺伝子多型のそれぞれが健常人の人格特徴に与える影響を多人数の健常人の対象として、Temperament Character Inventory (TCI)を用いて評価して包括的に検討した。その結果、DATでは Intron 8 VNTRはTCIのいずれの項目にも関与を示さなかったが、-67A/T多型において女性群においてのみA alleleを持たない対象が有意に低い自己指向性と低い協調性を有することが示された。また、DBHの-1021C/T多型においては、女性群においてのみT alleleを有する対象が有意に高い損害回避傾向と関与することが示された。これらの結果から、この二つの遺伝多型が日本人の性格傾向に関与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the association of polymorphisms of the dopamine-beta-hydroxylase (DBH) and the dopamine transporter (DAT) with personality traits in healthy Japanese. Personality traits were assessed by Temperament and Character Inventory (TCI), and PCR-RFLP method was used. With regard to the DAT, the females without the A allele of the -67A/T promoter polymorphism had lower scores of self-directedness and cooperativeness than those with the A allele. The intron VNTR polymorphism did not affect any TCI score. Regarding the DBH, the females with the T allele of the -1021C/T promoter polymorphism had higher scores of harm avoidance than those without T allele. The present results suggest that those polymorphisms of the DAT and DBH genes affect personality traits in healthy subjects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成21年度	900,000	270,000	1,170,000
平成22年度	500,000	150,000	650,000
平成23年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：性格傾向、ドパミントランスポーター、ドパミン β 水酸化酵素 (DBH)、TCI

1. 研究開始当初の背景研究

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。人格研究に使用する目的では、人格特徴全般を評価するための Temperament Character Inventory (TCI) (Cloninger et al, 1994) が開発され、広く用いられている。TCI は4つの気質（新奇性追求、損害回避、報酬依存、持続）と3つの性格（自己志向、協調、自己超越）より構成される。このなかで、気質は自動的な感情反応・習性であり遺伝の影響が高く、生涯を通して変化しないものとされ、一方、性格は目標や価値についての自己概念であり、遺伝の影響は低く社会学習に影響されるものとされている。一般に、人格形成には遺伝的要因と環境的要因が関わりと推測されている。またうつ病を含む種々の精神疾患の発現には、人格特性が影響することがこの TCI を用いた Cloninger ら (1996) の研究によって示されている。

ヒト脳のドパミン機能はうつ病や統合失調症などの多くに精神疾患に関与することが報告されている。また、ドパミン系脳神経系の機能がヒトの人格特性ことに衝動性や新規追求に及ぼす影響があるとの報告がある。この点に関しては、ドパミン受容体に関する研究が比較的多く行われているが、ドパミントランスポーターや合成・代謝酵素などが人格特性に及ぼす影響についての研究は未だ少ない。近年、ドパミントランスポーター (DAT) の-67A/T 遺伝多型 および Intron 8 VNTR の遺伝多型によって同トランスポーター活性に大きな差異が生じることが報告されているが、これらの遺伝多型が人格特徴に与える影響について検討した研究は今までのところ行われていない。さらにはドパミンをノルアドレナリンに変換する重要な代謝酵素であるドパミンβ水酸化酵素 (DBH) の-1021C/T 遺伝多型が DBH 活性の 35-52% にまで影響することが報告されているもの、その遺伝多型がヒトの人格特性に及ぼす影響についての研究は数少なく、健常人を対象とした研究は Turakolov ら (2004) による報告のみである。しかし、この研究においては男女別に結果を検討していない等の問題点があり、十分な検討は研究開始に時点においてはまだ行われていなかった。

このため、これらの遺伝多型と人格特性との関連性を研究し、健常日本人の認知行動様式を解明することとした。この研究が発展することによって、うつ病をはじめとする精神

疾患の病態解明や治療効果の差異の解明などに寄与することが推測された。

2. 研究の目的

これまで DAT においては、この遺伝子におけるプロモーター領域に存在する-A/T gene polymorphism が報告されており、A 対立遺伝子が存在すると T 対立遺伝子を有する場合よりも 50% も活性が低下すると報告がなされている。また、DAT 遺伝子のイントロン 8 部位における繰り返し配列のコピー数である variable number of tandem repeat (VNTR) の相違である遺伝子多型 (Intron 8 VNTR) についても、5回の繰り返しは6回の繰り返しよりも 20% 遺伝子発現が現弱すると報告されるなど、DAT 遺伝子の発現に影響することが報告されている。さらには-67A/T 遺伝子多型および Intron 8 VNTR 双方ともに、いくつかの精神疾患に関与する可能性が近年になって示唆されてきている。しかし、これらの遺伝多型が実際の人における人格特徴に与える影響について検討した研究は全く行われていない。

また、DBH 遺伝子における-1021C/T 多型は生体内における DBH 活性に対する影響が最も大きいとされている。その T/T の形で多型が存在する個人と C/C の形で遺伝子多型を有する場合は DBH の活性に 10 倍近い差が生じることがヒトにおいて示されている。DBH-1021C/T 多型がヒトにおける精神機能に及ぼす影響について調べた研究は未だ少ないが、動物実験の結果からは生体の行動面に変化を及ぼすことが既に示されている。2・3の研究において、DBH 遺伝子多型が人格特徴に与える影響について調べているものの、前述のように男女差を考慮に入れていないといった問題点が存在しているため、未だ詳細な研究報告はなされていないのが現状である。

そこで本研究においては、人格形成・認知行動様式に影響を与える要因を明らかにする目的で、ドパミントランスポーターの-67A/T gene polymorphism および Intron 8 VNTR の遺伝子多型、および DBH の-1021C/T 遺伝子多型のそれぞれが健常人の人格特徴に与える影響を多数の健常人の対象を用いて包括的に検討することとした。ドパミン系についてもその機能面変化がうつ病の病態生理と関与していることが指摘されてきていることから、本研究の研究結果ならびに発展によってうつ病の病前性格などで論じられているように、各種の精神疾患の発現に

関与するとされる人格特徴とドパミン神経系の遺伝子多型の関連性が解明される糸口となることが期待される。

3. 研究の方法

ドパミントランスポーターの-67A/T gene polymorphism および Intron 8 VNTR の遺伝子多型、および DBH の-1021C/T 遺伝子多型のそれぞれが健常人の人格特徴に与える影響を多人数の健常人の対象を用いて Temperament Character Inventory (TCI) を用いて評価して包括的に検討した。

研究施設は山形大学医学部にて、職員と学生を対象として行い、収集されたデータやDNAサンプルは山形大学医学部精神医学講座にて管理し、解析を行った。

DNAサンプルについては、ドパミントランスポーター、DBHの遺伝子領域をPCR法により増幅し、増幅産物を制限酵素で切断した。切断した増幅産物をアガロースゲルまたは、核酸キャピラリー電気泳動装置 (HAD-GT12 system, eGene社) により電気泳動を行い、遺伝子多型を決定した。

遺伝子多型と TCI の各項目の関連性については、SPSS14.0J (IBM Japan) を用いて統計学的に解析を行った。解析開始に際しては TCI の特性には性差や年齢が影響することが以前の我々の行った研究結果によって明らかにされていることから、男性・女性の各群に分け、年齢の影響を排除する形で解析を行っている。

なお、研究の開始に際して、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ている。

4. 研究成果

①DATに関する研究においては、654人の健常日本人を対象として研究を行い、男女群に分けて解析することができた。DATにおける遺伝子多型に関しては、Intron 8 VNTRはTCIのいずれの項目にも関与を示さなかったが、-67A/T多型において女性群においてのみA対立遺伝子を有しない対象が同対立遺伝子を有する対象に比較して有意に低い自己指向性 ($p=0.005$) と低い協調性 ($p=0.038$) を有することが示された。これまでにうつ病患者において発症前の病前性格を検討した研究においては、コントロール群に比較してうつ病患者群で上記2つのTCI項目の点数が有意に低いという傾向がみられていたと報告されている。うつ病患者においてはコントロール群に比較してDATの活動性が線条体において高かったこと、他にもDATの生体内での密度 (線条体) とうつ病症状の度合いが正の相関を示していた

とする報告がなされている。A対立遺伝子の存在は低いDAT活性と関係しているとされてこことからあわせて考えると、DATの-67A/T多型でA対立遺伝子を有しない対象はDAT活性が高い傾向にあり、このことがうつ病の病前性格と関連し、さらにはうつ病の発症に関与するとの可能性が考えられた。

② DBH遺伝子のプロモーター領域の

-1021C/T遺伝子多型については、対象となった例数は627例の健常日本人であり、この対象者から男女別に分ける形でTCIに及ぼす-1021C/T遺伝子多型の影響を検討した。その結果、男性群においてはDBH遺伝子多型の人格特性に及ぼす影響は有意なものではなかったが、女性群においてはDBH遺伝子多型のT対立遺伝子を有する対象はこれを有さない対象と比較して有意にTCIの損害回避の得点が高値であった ($p=0.006$)。以上より、DBHの-1021C/T遺伝子多型は健常女性の損害回避に影響を与えることが示された。これまで、うつ病を発症した患者の病前性格において 損害回避が有意に高い傾向にあることがすでに多くの研究において示されている。加えて男性よりも女性においてうつ病は多く発現している。(男女比は全世界各国で共通で女性に多く、その比率はおおよそ2倍とされている)。このような報告と、今回の我々の研究結果をあわせて考えると、うつ病の発現に関して遺伝的背景を考慮する際には、DBHの遺伝子多型が人格特性への影響を介して関連している可能性を考慮する必要があると考えられた。また、損害回避は生体内でのセロトニンとの関連を指摘する研究がこれまでに多く存在している。DATの遺伝子多型である-1021C/T遺伝子多型が損害回避に影響した理由としては、まずはDAT-1021C/TのT対立遺伝子が存在する対象群ではセロトニン系がもっとも脳内で増加するとのJönssonら(2000)から報告がなされており、彼らはドパミン・ノルアドレナリンの代謝に関わるモノアミン水酸化酵素 (MAO) の機能が変化することでこのような変化が生じるのではないかと推察している。このことから、我々の研究対象でもT対立遺伝子を有する群においてはこのような脳内モノアミンの変化が生じ、セロトニン系の機能亢進から損害回避の有意な変化につながった可能性があるのではないかと考えられた。

③上記の研究結果に加えて、今後、脳内でのドパミン系統の働きに関与する遺伝子多型が人格特徴に与えている影響を詳細に検討するために、ドパミン生合成に関与する可能性が高

い代謝酵素系やストレスに関する生体反応に密接に関わるとされる視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) に影響が大きいとされているglucocorticoid 受容体などの遺伝多型の人格への影響を検討する予備的研究を行った。なかでもglucocorticoid 受容体について、この受容体の遺伝子発現に関与するとの報告が近年になってなされているイントロン2に存在する*BclI*遺伝多型 (G対立遺伝子とC対立遺伝子) とエクソン部位に存在すると9β遺伝多型 (A対立遺伝子とG対立遺伝子) の2つの遺伝多型が人格特徴に及ぼす影響についてTCIを用いて評価する形で予備的研究を行っている。その結果では、我々の当初の予測に反して、健常人の人格特性にはこの遺伝多型は有意な差異をもたらさないことが示された。ことに、9β遺伝多型のなかでG遺伝多型を有する対象が880人の対象者数で一例のみ (女性) であることが示すように、この対立遺伝子の保有者数が極端に少ないといった点もあったことから、この遺伝多型の存在が人格特性への影響という側面からは実際上の問題とはなりにくい点も示唆されていた。今後はさらに研究対象者数を増やすことや、HPA axisに関わる他の遺伝子多型やドパミンを含むモノアミン系の代謝に大きく関係するとされているtyrosine hydroxylase やGTP cyclohydrolase1などの研究も行い、ドパミン系を中心に他のモノアミンも含めた遺伝多型が日本人の人格特性に及ぼす影響を詳細に検討していきたい。

④今回の研究結果から、この DAT および DBH の遺伝多型が日本人の性格傾向に関与しており、それらはうつ病患者の病前性格に特徴的とされる損害回避・自己指向性・協調性といったTCIの項目に有意に影響することが示された。今後、さらに研究を進め、ドパミンの生合成や代謝、受容体に作用した後の細胞膜内での信号伝達、および他のモノアミンに関わる遺伝多型や HPA axis に関わる経路の遺伝子多型の影響を検討していくことで、日本人の人格特性に関する各種の遺伝多型の関与がより明らかとなり、うつ病をはじめとした種々の精神疾患発現に関わる病前性格などの各種の要因が明らかにされていくことが期待されるものと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

① Matsumoto Y, Suzuki A, Shibuya A, Sadahiro R, Kamata M, Goto K, Otani K. Association study between glucocorticoid receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy Japanese subjects. *Psychiatric Genetics* 2012: in press.

② Kamata M, Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N, Togashi H, Goto K, Otani K. Association study between the -102C/T polymorphism of the dopamine-β-hydroxylase gene promoter and personality traits in healthy subjects. *Neuroscience Letters* 2009: 462; 54-57.

③ Shibuya N, Kamata M, Suzuki A, Matsumoto Y, Goto K, Otani K. The -67 A/T promoter polymorphism in the dopamine transporter gene affects personality traits of Japanese females. *Behavioural Brain Research* 2009: 203; 23-26.

[学会発表] (計1件)

Kamata M, Suzuki A, Sibuya N, Matsumoto Y, Togashi H, Otani K. The -1021C/T polymorphism of the dopamine-β-hydroxylase (DBH) gene promoter affects personality traits in healthy subjects. 第19回欧州精神医学会議 2011年3月14日、ウイーン (オーストリア)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌田 光宏 (KAMATA MITSUHIRO)
山形大学・保健管理センター・准教授
研究者番号: 40282173

(2) 研究分担者

大谷 浩一 (Otani Koichi)
山形大学・医学部・教授
研究者番号: 00194192