

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 6 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15707

研究課題名（和文）オキシトシン機能と自閉スペクトラム症傾向が愛着関係とうつ病親和性性格に与える影響

研究課題名（英文）Effects of oxytocin function and autism spectrum disorder tendency on attachment relationships and depression affinity personality

研究代表者

白田 稔則（Shirata, Toshinori）

山形大学・医学部・講師

研究者番号：50772943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：研究期間中に計590人の対象が本研究にエントリーした。対象の自閉症スペクトラム傾向、親子間の愛着関係、うつ病に関連する性格傾向の評価を行い、オキシトシン受容体と $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型をPCR法にて同定し、血漿オキシトシン濃度をELISA法を用いて測定した。得られた結果および副次的評価項目より下記の研究成果が得られた。(1)オキシトシン受容体の遺伝子多型(rs53576)は養育態度と相互作用してうつ病に関連する損害回避傾向に影響を与える。(2) $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型(A118G)はうつ病に関連する社会指向性と対人関係過敏性に影響を与える。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

これまでうつ病親和性性格とうつ病、自閉症スペクトラム症と不安定な愛着関係、自閉症スペクトラム症とオキシトシン機能、それぞれの関係を検討した報告はあるが、オキシトシン受容体の遺伝子多型、血漿オキシトシン濃度、自閉スペクトラム症傾向、愛着関係、うつ病親和性の性格傾向を包括的に検討した研究は行われていない。従って、本研究は学術的独自性と創造性が高いものと考えられる。本研究により、オキシトシン受容体の遺伝子多型が養育態度と相互作用してうつ病に関連する性格傾向に影響を与えることが判明したが、この成果が自閉スペクトラム症患者におけるうつ病併発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）：Five-hundred ninety subjects enrolled in the present study. Autism spectrum tendencies, attachment relationships between parent and child, and personality traits related to depression of the subjects were assessed using self-administered questionnaire, genetic polymorphisms of oxytocin receptors and  $\mu$ -opioid receptors were identified by PCR methods, and plasma oxytocin levels were measured using ELISA. The results obtained and secondary endpoints yielded the following research findings. (1) Oxytocin receptor genetic polymorphism (rs53576) influences harm avoidance tendencies associated with depression while interacting with parenting attitudes. (2) A genetic polymorphism of the  $\mu$ -opioid receptor (A118G) affects sociotropy and interpersonal sensitivity associated with depression. These findings were made public in the form of an article and in the scientific meetings.

研究分野：精神遺伝学

キーワード：オキシトシン 自閉スペクトラム症 愛着関係 パーソナリティ

## 1. 研究開始当初の背景

近年、自閉スペクトラム症 (ASD) 患者は 2 次的なうつ病の併発や自殺行動のリスクが高いことが報告されている (Zahid and Upthegrove, 2017)。特に横断的研究において、ASD 患者の約 50% にうつ病の併発が認められ、約 40% に最近の自殺念慮が認められたと示されている (Hedley et al, 2018) が、その機序については明らかにされていない。

種々の精神疾患には、その発病に特徴的な性格特徴が介在することが知られているが、特にうつ病患者や自殺企図を起こした患者の病前性格は対人関係感性が高く、非機能的な認知を有することが示されている (Beck et al, 1983; Clark et al, 1999)。

ASD 患者は、社会的コミュニケーションや対人的相互作用の障害と、限定された反復的な行動や興味を中核症状とする (American Psychiatric Association, 2013) が、社会的コミュニケーションの困難さにより両親との不安定な愛着関係が形成されることが示されている (McKenzie and Dallos, 2007)。さらに性格的には極度に規律的、心配性、冷淡、無目的、非共感的などの特徴を有すると報告されている (Anckarsater et al, 2006)。これらの報告は ASD 患者においては両親との間の不安定な愛着関係を介して、上記のうつ病親和性性格に繋がる可能性を示唆する。

神経ペプチドのオキシトシン (OXT) は報酬、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する。動物モデルにおいて、OXT 受容体をノックアウトしたマウスは ASD 様の異常な社会行動を示し (Ferguson et al, 2000)、反対に OXT の投与は ASD 様症状を軽減し (Sala et al, 2011)、社会認知機能を増加させる (Bielsky et al, 2011) と報告されている。ヒトにおいては、OXT 投与は ASD においてしばしば障害される他者への共感性を改善するとの報告がある (Domes et al, 2007)。さらに、近年の分子遺伝学的研究において、OXT 受容体の遺伝子型が ASD と関連することが示されている (Cataldo et al, 2018)。

以上の研究から、「OXT の機能が ASD の中核症状や愛着関係に直接的または相互的に影響を与えることによりうつ病親和性性格を形成し、うつ病の発症や自殺行動のリスクが上昇する」との仮説が考えられる。そこで本研究では、OXT 遺伝型、OXT 血漿濃度、ASD 傾向、親子間の愛着関係、及びそれらの相互作用がうつ病親和性性格である対人関係感性 (Boyce and Parker, 1989) と認知・態度の歪み (Weissman, 1979) に与える影響を検討する。

## 2. 研究の目的

我々は両親との愛着関係がうつ病親和性性格に影響を与えると報告してきた (Oshino et al, 2007; Otani et al, 2008, 2009)。これまでうつ病親和性性格とうつ病や自殺、ASD と不安定な愛着関係、ASD と OXT 機能、それぞれの関係を検討した報告はあるが、OXT 受容体遺伝型、OXT 血漿濃度、ASD 傾向、愛着関係、対人関係感性と認知・態度の歪みを包括的に検討した研究は行われていない。本研究では OXT 遺伝型、OXT 血漿濃度、自閉症傾向、親子間の愛着関係、およびそれらの相互作用が、うつ病の親和性性格である対人関係感性と認知・態度の歪みに与える影響を検討する。

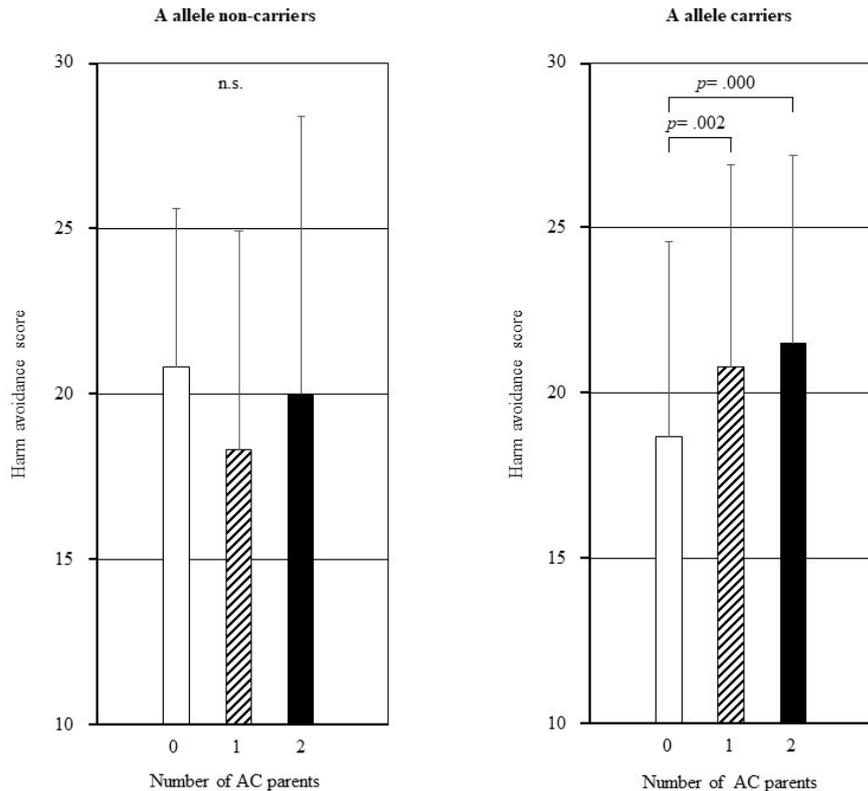
## 3. 研究の方法

3 年間の研究期間内に、500 例を対象とし、幼少時期に築かれた親子間の愛着関係、ASD 傾向、対人関係感性と認知・態度の歪みを、それぞれ Parental Bonding Instrument (PBI) (Bowlby, 1977)、Autism-Spectrum Quotient (AQ) (Baron-Cohen et al, 2001)、Interpersonal Sensitivity Measure (IPSM) (Boyce and Parker, 1989)、Dysfunctional Attitude Scale (DAS) (Weissman, 1979)、Sociotropy-Autonomy Scale (SAS) (Beck et al, 1983)、Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger et al, 1993) を用いて評価する。また、先行研究で機能的と報告のある OXT 受容体遺伝子型、具体的には rs2268498、rs53576、rs2254298、を PCR 法にて同定し、OXT 血漿濃度を ELISA 法で測定する。また、愛着関係と関係があるオピオイド受容体の遺伝子多型 (A118G) を PCR 法にて同定する。得られた結果より、1) OXT 受容体、オピオイド受容体の遺伝型、OXT 血漿濃度が PBI、AQ、IPSM、DAS に与える影響、2) OXT 受容体とオピオイド受容体の遺伝型と AQ の相互作用、遺伝型と PBI の相互作用が IPSM、DAS に与える影響、3) 共分散構造分析を用いたこれらの要因間の包括的な関係、を明らかにする。

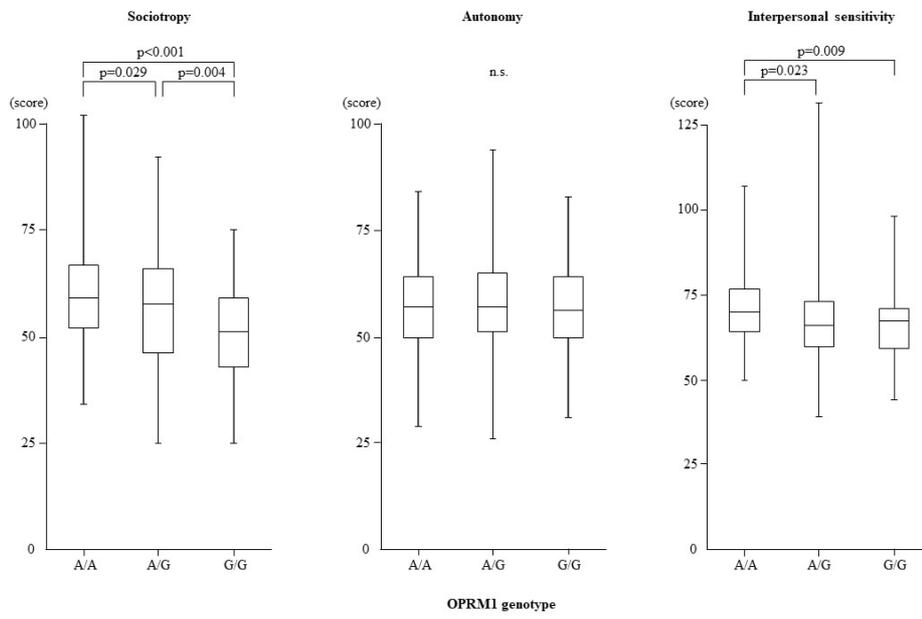
## 4. 研究成果

研究期間中に計 590 人の対象が本研究にエントリーした。対象の自閉症スペクトラム傾向、親子間の愛着関係、うつ病に関連する性格傾向の評価を行い、オキシトシン受容体と  $\mu$  オピオイド受容体の遺伝子多型を PCR 法にて同定し、血漿オキシトシン濃度を ELISA 法を用いて測定した。得られた結果および副次的評価項目より下記の研究成果が得られた。

- (1) 二元配置共分散分析により、損害回避スコアに対するオキシトシン受容体遺伝子多型 (rs53576) と愛情無しの過保護の親の数との間の有意な相互作用効果が明らかになった。また、事後分析により、A アレル保有者における愛情無しの過保護の親の数の増加に関して、損害回避スコアが段階的に増加することが示された。A アレル非保有者では同様の関連性は観察されなかった。結論として、オキシトシン受容体の遺伝子多型 (rs53576) は親の養育態度と相互作用してうつ病に関連する損害回避傾向に影響を与えることが判明した。



- (2) 共分散分析では、 $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型 (A118G) による A/A、A/G、G/G グループにおいて、社会指向性 (未補正  $p < .001$ 、補正  $p < .003$ ) と対人関係過敏性 (未補正  $p = .015$ 、補正  $p = .045$ ) のスコアに差があったものの、自律性のスコアでは差が無かった。事後解析 (LSD 法) では、社会指向性スコアは A/G ( $p = .029$ ) および G/G ( $p < .001$ ) グループよりも A/A グループの方が高く、A/G グループの方が G/G グループ ( $p = 0.004$ ) よりも高いことが示された。対人過敏性スコアは、A/G ( $p = 0.023$ ) および G/G ( $p = 0.009$ ) グループよりも A/A グループの方が高かった。結論として、 $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型 (A118G) はうつ病に関連する社会指向性と対人過敏性に影響を与えることが判明した。



これらの知見を論文と関連学会にて公表した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Noto Keisuke, Suzuki Akihito, Shirata Toshinori, Matsumoto Yoshihiko, Muraosa Haruka, Goto Kaoru, Otani Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Oxytocin receptor polymorphism influences characterization of harm avoidance by moderating susceptibility to affectionless control parenting	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e2393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/brb3.2393	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Akihito, Shirata Toshinori, Noto Keisuke, Matsumoto Yoshihiko, Muraosa Haruka, Abe Mio, Goto Kaoru, Otani Koichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Associations of the A118G OPRM1 polymorphism with sociotropy and interpersonal sensitivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e2674
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/brb3.2674	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirata Toshinori, Yano Shinji, Noto Keisuke, Kanno Muneaki, Suzuki Akihito	4. 巻 43
2. 論文標題 Jitteriness/anxiety syndrome caused by coadministration of celecoxib, a selective <sc>COX</sc> 2 inhibitor, with escitalopram and trazodone in a patient with depression and spondylolisthesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 264 ~ 266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12325	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 白田稔則
2. 発表標題 エスチロプラムとトラゾドンの内服中のうつ病患者の脊椎すべり症に対して、選択的COX-2阻害薬セレコキシブ併用後に生じた jitteriness/anxiety syndrome
3. 学会等名 第33回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	能登 契介 (Noto Keisuke)	山形大学・医学部精神医学講座・助教  (11501)	
研究協力者	村長 悠 (Muraosa Haruka)		
研究協力者	鈴木 昭仁 (Suzuki Akihito)  (10396567)	山形大学・医学部精神医学講座・教授  (11501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------