

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05828

研究課題名(和文) インドネシアにおける個人主義化がストレスとうつ病発症に及ぼす影響の分子疫学研究

研究課題名(英文) A molecular epidemiological study of the effects of individualization on stress and the development of depression in Indonesia

研究代表者

石田 貴文 (Ishida, Takafumi)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：20184533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者の方が集団主義的気質であること、収入が高いこと、教育レベルが高いことが明らかになった。また、ブギス・マカッサル人は他民族に比べて独立的気質も協調的気質もいずれも高く、民族による気質の違いも示唆された。関連4遺伝子多型について、患者と健常者で頻度分布に違いが見られた。新たなストレスマーカーであるテロメア長は患者群で短く、ストレスに曝されていることが示唆された。過去に収集されたインドネシア7島8民族のDNA試料の整備ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

民族による気質の違いも示唆され、対照研究において、データの一般化には多大な注意を払う必要性を示した。本研究事業が開発したインドネシア語版の尺度は、他の研究でも利用できる高い有効性をもっていた。マカッサル市において、低所得者が精神疾患にかかっても受療できる体制の必要性が提示された。7島8民族にわたるオーストロネシア語民のDNA試料の整備は将来の遺伝疫学的解析の重要な試料となる。インドネシアとの国際共同研究をスマトラ島、ジャワ島、スラウェシ島で展開する基盤が出来た。

研究成果の概要(英文)：It was revealed that people with depression had a collective disposition, higher incomes, and higher education levels. In addition, Bugis-Makassars have higher independent and cooperative temperament than other ethnic groups, suggesting differences in ethnic temperament. Regarding the related four gene polymorphisms, there was a difference in the frequency distribution between patients and healthy subjects. A new stress marker, telomere length, was short in the patient group, suggesting that they are exposed to stress. We have prepared DNA samples of eight ethnic groups from seven islands in Indonesia.

研究分野：人類学

キーワード：個人主義化 ストレス 遺伝環境 うつ インドネシア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 熱帯東南アジア地域では、インフラ整備と市場経済化や社会文化の欧米化にともなって、疾病構造が変化してきた。疫学転換として、主要な疾病が感染症や低栄養から生活習慣病に移っていくことが問題となってきたが、更なる近代化の過程においては、生活習慣病に分類される精神疾患の増加が問題となっている。WHO (世界保健機構) の障害調整生命年 (DALYs) によれば、インドネシアの生活習慣病の DALY は 2002 年の 25,979 千から 2012 年の 47,635 千に増加し、そのうち単極性うつによる DALY は 2002 年の 2,096 千から、2012 年の 2,915 千に大幅増加した。遺伝、環境、生活習慣が複雑に絡み合った疾病であり、早急な対策が求められている。インドネシアは超多民族国家であり、遺伝的違いが疾病の違いと深く関わっているが、分子疫学的研究は極めて限られていた。

(2) 遺伝と環境が相互に関係する疾患は、民族や集団ごとの特徴に応じた解析が重要であり、インドネシア住民のマラリア抵抗性遺伝形質、島嶼部東南アジアから太平洋にかけての肥満リスクとレプチン受容体遺伝子多型、高血圧と熱帯におけるアンジオテンシノーゲン多型の分子疫学研究、ドパミン D4 受容体の VNTR 多型など、数多くの研究がなされていた。また、ヒトを含む霊長類におけるバイオマーカーによる心理ストレス研究が行われてきた。これらを統合する形で、社会文化の変化が集団の遺伝学的特徴と環境変化を通じて起こす、現代の公衆衛生問題の解明に焦点をあてることが求められていた。

(3) ストレスへの感受性や精神疾患の発症と遺伝的多型との間に関連があることが指摘されてきた。セロトニン・トランスポーター遺伝子 (*SLC6A4*)、 μ オピオイド受容体遺伝子多型 (*A118G*)、モノアミン・オキシダーゼ A (*MAOA*)、ドパミン D4 受容体 (*DRD4*) がその代表である。最新の研究によると、これらの多型のうち、リスク型はアジアの集団主義 (Collectivism) 社会に多く、ヨーロッパの個人主義 (Individualism) 社会では少ないという結果が連続して報告されていた。いずれも集団主義社会で充実した人間関係では良好な精神状態を示すが、人間関係の変化や個人主義社会への移住によって、ストレスの顕著な増加やうつ病の発症につながったと報告されている。これらは先進国で行われた研究や、国単位での大規模な研究であり、より詳細な研究デザインによる解明が期待されていた。

2. 研究の目的

セロトニン・トランスポーター遺伝子や μ オピオイド受容体遺伝子等の多型がうつ病やストレスと関係することが知られているが、最近の研究によればこのリスク型はアジアの集団主義的社会に多く、そのような個人が個人主義社会に移住することや、人間関係の急変により疾病を発症する可能性が指摘されている。個人主義化が進むインドネシアにおいて、新たな公衆衛生的課題となっているストレスやうつ病を進化医学的に分析し、リスク要因としての遺伝的多型と、社会の個人主義化の影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

人類遺伝学、公衆衛生学、地域研究による学際融合チームが、中核病院でうつ病と診断された症例群と地域社会住民の対照群との比較分析、およびストレスマーカーを複数の地域社会で測る横断的比較という研究デザインで、説明変数として遺伝的多型、個人主義 / 集団主義の指標、および交絡因子を用いて分析をする。

4. 研究成果

(1) 社会心理学的尺度の分析

地域社会レベルや個人レベルで、個人主義や集団主義の程度を定量的に評価するために、社会心理学の分野で国際的に用いられている3つの尺度のインドネシア語版を開発した。

Singelis's Self-Construal Scale (SCS)はIndependent (独立的)とInterdependent (協調的)の尺度である。Analysis-Holism Scale は包括的認知の尺度である。BIS/BAS Scale はBAS Drive (行動賦活系: 駆動)、BAS Fun Seeking (行動賦活系: 刺激探求)、BAS Reward Responsiveness (行動賦活系: 報酬反応性)、BIS (行動抑制系)の尺度である。

症例161名、対照204名に実施した。クロンバックの係数を算出したところ、SCSは症例0.88、対照0.86、合計0.85、Analysis-Holism Scaleは症例0.90、対照0.91、合計0.91、BIS/BAS Scaleは症例0.92、対照0.81、合計0.88となり、いずれも高い内的整合性を示した。このことから、本研究事業が開発したインドネシア語版の尺度は、高い有効性をもつと考えられた。他の研究でも利用できるよう、汎用化を目指し、インドネシア語版質問票の全文を投稿論文として公開するべく準備をおこなった。

この尺度を用いて、年齢、性別、民族性、宗教、教育、職業を一般化線形モデルの交絡因子として、症例と対照と比較したところ、独立的気質(SCS)は有意な差は見られなかったが、協調的気質は症例群で有意に高かった。このことは、うつ病患者のほうが集団主義的気質であることを示唆している。また交絡因子の中で、プギス・マカッサル人は他民族に比べて独立的気質も協調的気質もいずれも高かったなど、民族による気質の違いも示唆された。

(2) うつ病の社会経済的要因

質問票により、うつ病患者の社会経済的要因についてもデータを収集して分析を行った。

症例160名、対照160名で、両群に性別・年齢構成に有意差が無いようマッチングをして分析をした。

重要な因子である収入などについては、無回答による欠損値が多かったため、多重代入法による推定を行った。結果として、症例群のほうが有意に収入が高く、また症例群のほうに中程度の教育レベルが多いことが明らかになった。なおインドネシアでは大卒以上の高学歴者が稀なことから、ここでいう中程度の教育レベルは調査対象者の中では学歴が高いほうである。

このことの解釈の一つは、マカッサル市においては、社会的に高い地位にあることは、その地位を維持することに心理的圧力を受けていることである。このことは、社会の欧米化・競争化がうつ病を増加させる要因になることを示唆している。また、別の解釈としては、ある程度社会的地位のある人しかうつ病であることを公にできないか、ある程度の収入がないと通院・受療できないということである。インドネシアでも皆保険制度が始まったが、低所得者が精神疾患にかかっても受療できる体制を整える必要がある。

(3) うつ病と分子背景

遺伝子多型

SLC6A4 遺伝子 (セロトニン・トランスポーター遺伝子) の VNTR 多型には多くのアリルがあるが、集団主義社会における遺伝子文化共進化仮説の代表的な遺伝的多型である。MAOA 遺伝子 (モノアミン・オキシダーゼ A 遺伝子) コーディング領域の 1.2 kb 上流に 30 bp を 1 単位とする反復配列 (VNTR 多型) が存在し、転写効率の違いが報告され、L アリルが孤立感に感受性

が高いこと、Hofstede 指標と強い相関を示すとの報告がある。DRD4 遺伝子 (ドパミン D4 受容体遺伝子) のエクソン 3 に 48bp を 1 単位とする 2~11 コピーの反復配列 (VNTR 多型) が存在し、社交性との関連が示唆されている。OPRM1 遺伝子のエクソン 1 に位置する非同義 SNP (rs1799971; A118G; Asn40Asp) の G アリルの方が A アリルよりも、拒否感 (rejection) に感受性が高いことが報告され、G アリルは集団主義の国に多く、交絡因子を除いても Hofstede 指標と強い相関を示すとの報告がある。

インドネシア・マカッサルのハサヌディン大学病院・地域診療所でうつ病と確定した患者 99 名と同地域住民で症状が無い対照 101 名 (計 200 名) を対象とした。被験者の同意のもと、末梢血を採取し DNA を抽出し、PCR 法をベースに上記 4 つの遺伝子多型について遺伝子タイピングを行うことができた。結果については、表 1 に記す。

テロメア長

新たなストレスマーカーの導入を試みる一環として、テロメア長の測定をおこなった。Ct 法で relative telomere length を求めた結果、患者群が 0.2、対照群が 1 と、患者群で短くなっていることが観察され、ストレスに曝されていることが示唆された。

(4) インドネシアは多民族国家であるので、多種多様な遺伝子資源の整備が望まれる。本研究で対象としたスラウエシ島の住民に限らず、過去に収集された 7 島 8 民族の DNA 試料の整備をした (表 2)。

(5) インドネシア研究機関との国際共同研究に関しては、本研究のカウンターパートのハサヌディン大学 (マカッサル市) のみならず、中部ジャワのディポネゴロ大学 (スマラン市)、北部スマトラの北スマトラ大学 (メダン市) とも研究交流の促進を図ることが出来た。

表1 各多型におけるアリル頻度

遺伝子	アリル	患者	対照
SLC6A4	S	0.68	0.61
	L	0.32	0.39
MAOA	L	0.50	0.62
	H	0.50	0.38
DRD4	S	0.33	0.43
	L	0.67	0.57
OPRM1	A	0.45	-
	G	0.55	-

表2 DNA 試料リスト

トラジャ	142
ブギス	127
マドラ	79
ダヤック	48
ジャワ	366
スンバ	447
セラム	53
チモール	149

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Furusawa, T., Naka, I., Yamauchi, T., Natsuhara, K., Eddie, R., Kimura, R., Nakazawa, N., Ishid, T., Ohtsuka, R. and Ohashi, J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Polymorphisms associated with a tropical climate and root crop diet induce susceptibility to metabolic and cardiovascular diseases in Solomon Islands.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0172676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Isshiki, M., Naka, I., Watanabe, Y., Nao Nishida, N., Kimura, R., Furusawa, T., Natsuhara, K., Yamauchi, T., Nakazawa, M., Ishida, T., Eddie, R., Ohtsuka, R. and Ohashi, J.	4. 巻 102
2. 論文標題 Admixture and natural selection shaped genomes of an Austronesian-speaking population in the Solomon Islands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6872
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1038/s41598-020-62866-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 古澤拓郎
2. 発表標題 グローバル化時代のオセアニア地域研究と人類生態学
3. 学会等名 日本オセアニア学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishida, T.
2. 発表標題 Globalization vs Localization in biomedical science: from Asian perspective
3. 学会等名 12nternational conference of Sumatera ' s Local Wisdom（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017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 分担者	古澤 拓郎 (Furusawa Takuro) (50422457)	京都大学・アジア・アフリカ地域研究研究科・准教授 (14301)	
研究 分担者	大橋 順 (Ohashi Jun) (80301141)	東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・准教授 (12601)	
研究 分担者	清水 華 (Shimizu Hana) (80401032)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・上級研究員 (82610)	