

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14620

研究課題名(和文)セロトニントランスポーター遺伝子のSアレルを有する日本人の生理人類学的特徴

研究課題名(英文)Characteristics of Japanese with S allele of the serotonin transporter gene from the point of view of physiological anthropology

研究代表者

綿貫 茂喜(Watanuki, Shigeki)

九州大学・芸術工学研究院・教授

研究者番号：00158677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は日本人集団におけるセロトニントランスポーター遺伝子多型(5-HTTLPR)と社会的集団維持に関わる生理心理反応の関連を明らかにすることを目的とし、人物画像の呈示実験における生理反応、性格特性との関連を検討した。その結果ss型は、人物画像により大きな注意反応を示し、lアレル及びオキシトシンレセプター遺伝子多型のAアレルを持つ被験者は、Buss-Perry攻撃性質問紙の「言語的攻撃」「敵意」「短気」得点が有意に高かった。従って社会的集団維持に寄与すると考えられる生理反応や一部の性格特性が5-HTTLPR 遺伝子多型に影響を受けることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aims to clarify the relationship between serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and the physiological and psychological response related to social group maintenance in the Japanese population.
We investigated physiological responses in the presentation of images including people and examined the relationship between personality traits. As a result, the ss type showed the more attentional response in the late component of the event-related potential of the visual stimulus with people. Addition to, subjects with the l allele of 5-HTTLPR and the A allele of the oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) showed significantly higher scores in "Verbal aggression", "hostility", and "Anger" on Buss-Perry Aggression Questionnaire. Therefore, it was suggested that physiological responses to visual stimuli, including people, and some personality traits, which are thought to be involved in social group maintenance, were affected by 5-HTTLPR.

研究分野：生理人類学

キーワード：性格特性 セロトニントランスポーター遺伝子多型 事象関連電位

1. 研究開始当初の背景

近年、一塩基多型と表現型の関連が明らかになりつつある。その中でセロトニントランスポーター遺伝子(5-HTTLPR)は医学的分野から気分障害等精神疾患との関連や、社会認知への関連が示唆されている。この5-HTTLPRには2つの多型があり、セロトニンの発現が少ないために気分障害等のリスクが指摘されるSアレルとリスクの少ないLアレルがある。

類人猿においても同様の高発現、低発現のタイプがあり、これらの研究から厳しい環境では淘汰圧のかかるはずのSアレル(低発現)のタイプが存在するのは、集団内の「協調」や「競争」によりいずれかのタイプにとって有利な状況が短期的に移り変わり、個体数のバランスがとれるためであることが示唆されている。人類においてはこのSアレルを持つタイプの出現頻度は南アフリカが低く東アジアで高く、日本では80%がSアレルである。アフリカから極東へ移動する過程において、環境(食物・疾病・集団維持等)に適応する上で有利なアレル、選択されたアレルとハプロタイプを成すアレルも集団内での頻度が上昇し、少ない世代数で急激に増加し、選択的一掃が生じたのかもしれない。

セロトニンは脳内で重要な神経伝達物質であり、情動・記憶に深く関与する。例えばセロトニンが少ないとあらゆる事象を記憶してしまいパニック障害を起こす。なぜ日本人にsアレルが多いのか、逆に言えば生存に有利なはずであったLアレルがなぜ少ないのか、脳活動等の生理指標の変化や各種心理指標から評価できないかを検討する必要がある。

2. 研究の目的

日本人における5-HTTLPRと集団維持に関わる生理的・心理的特徴を明らかとすることを目的として、以下の実験を行った。

(1) 日本人を対象とした実験では、日本人かつss型の被験者は表情の変化に素早く反応するが、アメリカで育ったss型の日系人では差がない(Ishii et al. 2014)、ストレスを受けた際の顔表情呈示時の脳血流変化が日本人のss型では見られない(Nishikawa et al. 2015)などの独自の知見が報告されつつある。これらは「表情などの非言語刺激を重視する文化的背景によって生まれた、社会的な危機回避に寄与する認知傾向」と仮説が立てられているが、果たしてここで述べられる「社会的な危機」は冒頭で述べた遺伝子頻度の地理的な勾配を生む淘汰圧となりうるだろうか。古来、生存に寄与する情報は他者の表情だけではない。様々な危険・報酬をもたらす刺激の中でどのような刺激に対してより反応するかを知ることが、この遺伝多型が存在する意義について人類学的視点から考察する上で重要であると考えられた。従って、社会的要素の有無や生物・無生物など、

刺激の種類による注意反応の差異を検討した。

(2) ヒトは社会的集団で生活する中で他者から賞賛されたく、拒否されたくない欲求を持つ。小島ら(2003)によると賞賛獲得欲求及び拒否回避欲求の程度により他者から評価を受けた際の情緒的反応に個人差が生じる。先行研究では、賞賛獲得欲求及び拒否回避欲求は対人不安と関連することが報告されている。今までセロトニントランスポーター遺伝子多型と不安傾向の関連は調べられており、セロトニントランスポーター遺伝子多型と賞賛獲得欲求・拒否回避欲求は関連する可能性がある。これらの関係を調べることで他者からの評価に対する情緒的反応の個人差の要因の一つを明らかにすることができ、ヒトが社会集団を維持するために重要な対人関係上の問題を生理人類学的観点から理解する一助となる。そこで本研究では、セロトニントランスポーター遺伝子多型が賞賛獲得欲求・拒否回避欲求に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

(3) ヒトは、外界からの膨大な情報の中から必要な情報に注意を払うことから、「自己」及び「他者」という刺激は注意の認知過程に影響を及ぼす可能性が考えられる。また、性格特性における情緒不安定性、BIS、拒否回避欲求が高い個体は、不安を感じやすい特性を持ち、神経症や抑うつなど各種精神疾患と強い関連がある。従って、各種精神疾患をもたらす要因に「自己」及び「他者」という刺激に対する注意の認知過程の差異が関係する可能性が考えられる。そこで、「自己」及び「他者」という刺激に対する注意の認知過程に着目し、このような「自己」及び「他者」という刺激によってもたらされる注意の認知過程の差異を説明できる要因はどのような性格特性であるのかを検討した。

(4) (3)の結果を受けて、感情調節および共感に影響を及ぼすとされるオキシトシン受容体遺伝子多型(OXTR; rs53576)と5-HTTLPRの相互作用に着目し、社会的行動に関わる性格特性との関連を検討した。

3. 研究の方法

本研究は、被験者には実験の目的、内容、個人情報への配慮等に加えて、遺伝子解析を行うことを十分に説明し、書面にて同意を得た。九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会及び九州大学大学院芸術工学研究院実験倫理審査会の承認のもと実験を行った。

被験者の5-HTTLPR多型の判定は唾液から抽出したDNAを用いた。採取した唾液は、すぐに冷凍庫(-30℃)に保存した。DNAはSaliva DNA Isolation Kit (Cat#45400、

NORGEN, Canada) を使用して抽出した。抽出後 PCR 増幅を Thermalcycler GeneAtlas E (ASTECH, Fukuoka, Japan) によって行った。DNA 増幅後の生成物は 3% のアガロースゲルを用いて 100V で 45 分間電気泳動し、エチジウムブロマイド溶液で染色した。512bp を l アレル、469bp を s アレルとした。本研究対象の集団においては ll 型が非常に少ないため、ss 型と sl+ll 型の 2 群に分けた。

(1) 日本人男子大学生 91 名 (19-23 歳) を対象に、画像呈示時の脳活動 (ERP) 測定を行った。被験者は ss 型 (53 名) と sl+ll 型 (27 名) の 2 群に分けられた。11 名はタイプの判別が出来なかったため、以降の分析から除外した。

情動研究で広く用いられている画像刺激 (International Affective Picture System; IAPS / Lang et al. 2008) を用いて、被写体 (人物・物体・動物) と感情価 (快・中立・不快) の組み合わせによって注意反応に差異が見られるか実験を行った。実験刺激は、まず灰色の画面中央に白色の注視点が 500ms、その後 800ms 画像が呈示され、画像の呈示終了後は灰色の画面が呈示された。画像の呈示順はランダムであった。刺激間は 1250ms ~ 1750ms のランダムであった。画像の被写体・感情価のカテゴリごとに表示される頻度は同じとした。これを 1 セクションにつき 90 回くり返した。脳波測定の後、覚醒度と感情価について 9 件法で主観評価を行った。脳波は 64ch 脳波キャップ (HydroCel Geodesic Sensor net) で採取し、アンプ (NetAmps 200 64channel EEG Amplifier) で増幅した後、脳波計 (Net Station ver4.1.2) により測定した。遺伝子タイプ (ss/sl+ll)・被写体・感情価を要因とした 3 元配置分散分析を行った。p < 0.05 を有意とした。

(2) 若年男性 111 名を対象に性格特性と同遺伝多型の関連を検討した。被験者は、小島ら (2003) の賞賛獲得欲求・拒否回避欲求尺度質問紙に回答した。質問紙は、計 18 項目 (賞賛獲得欲求: 9 項目、拒否回避欲求: 9 項目) の質問で構成されている。賞賛獲得欲求および拒否回避欲求の得点をそれぞれ独立した t 検定を用いて ss 型と sl+ll 型間で比較した。また、ss 型および sl+ll 型における賞賛獲得欲求得点と拒否回避欲求得点の間の相関関係を調べた。

(3) 被験者は男子大学生、大学院生 60 名とした。本研究では、一部修正されたキャッチボール課題を用いた社会的文脈を含むオドボール課題を行った。キャッチボールの相手は、コンピュータープレイヤーであることを示した。実験課題は、左上のコンピュータープレイヤーがボールを投げる方向を決定するま

での時間を 1500ms とした。ボールが投げられる方向が決定し、ボールが移動するまでの時間を 1500ms とした。ボールの移動は、コンピュータープレイヤーである「他者」の方へ移動する場合、参加者である「自己」の方へ移動する場合、白紙画像が提示される場合の 3 通りとした。ボールが飛んでいる時間は 1000ms とした。以上を 1 試行とし、各条件につき 150 試行、計 450 回繰り返した。実験条件は 3 条件とし、ボールが「自己」に 50%、「他者」に 50% 行く場合 (条件 1) とボールが「自己」に 70%、「他者」に 30% 行く場合 (条件 2) とボールが「自己」に 30%、「他者」に 70% 行く場合 (条件 3) とした。「他者」もしくは「自己」の方へ移動中のボールが提示される時点を ERP の加算時点として計測した。事象関連電位の N200 振幅、P300 振幅、LPP 振幅を検討した。性格特性の測定は、Big Five、BIS/BAS、賞賛獲得欲求・拒否回避欲求を用いた。各解析区間において、自他 (ボールが「自己」に来る場合 / ボールが「他者」に行く場合) と割合 (30% / 50% / 70%) を要因とした二元配置分散分析を行った。

(4) (3) で使用した質問紙を用いて男子大学生 113 名の性格特性と遺伝子多型を調査した。統計的解析に二元配置の分散分析を用いた。遺伝子多型の内訳は s + A タイプ 29 名、s + G タイプ 43 名、l + A タイプ 18 名、l + G タイプ 25 名であった。

4. 研究成果

(1) l アレルをもつ被験者は、ERP 初期成分 (N1) で注意の配分が異なることが示された。一方で ss 型は、初期成分には対象による注意の差がないにも関わらず、複雑な認知処理を反映する後期成分において、人物画像に対してより注意反応を示した。なお、主観評価においては遺伝子タイプ間で差は無かった。先行研究より l アレルにはネガティブ刺激の選択的回避と同程度にポジティブ刺激を嗜好するバイアスがあることが示唆されており (Fox et al., 2009) 本研究もそれを支持した。一方で ss 型は、初期成分には対象による注意の差がないにも関わらず、複雑な認知処理を反映する後期成分において、人物画像により注意反応を示した。これらの実験により、特定の刺激に対する注意が高まるタイミングがタイプによって異なることが示唆された。

(2) セロトニントランスポーター遺伝子多型の ss 型と sl+ll 型で賞賛獲得欲求と拒否回避欲求に統計学的な差異はみられないことが分かった。賞賛獲得欲求・拒否回避欲求尺度の相関が ss 型では見られず l アレルを有する被験者群でのみ相関を示した。この性格特性は賞賛や非難に対して生じる感情や

認知方略(問題状況に対処する際の一貫したパターン)に影響するため、これらの個人差に 5-HTTLPR 遺伝子多型が関連する可能性が示唆された。

(3) 「他者」という刺激は、受動的注意を引き起こすことが示唆された。また、「他者」という刺激は、「自己」という刺激よりもより多くの注意が向けられ、その注意は持続されることが示唆された。しかしながら、本実験では 5-HTTLPR 遺伝子多型による反応の違いは検出されなかった。

(4) Big Five 尺度、Buss-Perry 攻撃性質問紙(BAQ)、所属欲求尺度において遺伝子多型との関連があることが分かった。すなわち、OXTR の A アレルを持つ被験者は有意に Big Five 尺度の「調和性」が低く、所属欲求尺度の得点が低かった。さらに、5-HTTLPR の I アレル及び OXTR の A アレルを持つ被験者は、他のタイプよりも BAQ の下位尺度である「言語的攻撃」、「敵意」、「短気」において得点が有意に高かった。この結果から、5-HTTLPR および rs53576 多型の両方が、社会的集団の維持に関連する性格特性に影響を及ぼすことが示唆された。

以上の成果から、社会的な集団維持に関与すると考えられる「人物を含む視覚刺激への生理反応」「賞賛獲得欲求・拒否回避欲求」「攻撃性」の一部が 5-HTTLPR 遺伝子多型に影響を受けることを示した。しかしながら、本研究では、実際の社会集団におけるコミュニケーションを簡易的に模した生理実験(3)においては生理反応の違いが検出できなかった。また、セロトニンレセプターの発現に関連する一塩基多型や、OXTR をはじめとする情動調整や社会性にかかわるとされる遺伝子多型との相互作用についても検討が不十分である。これらを踏まえて、さらに研究を進めていく必要がある。

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 8 件)

- (1) Damee Choi, Haruna Tsuji, Shigeki Watanuki, Association between oxytocin receptor gene rs53576 polymorphism and behavioral inhibition/activation system (BIS/BAS) sensitivity. *Personality and Individual Differences*, Vol.121, 15, p.p223-226, 2018
- (2) Takayuki Nishimura, Takafumi Katsumura, Midori Motoi, Hiroki Oota, Shigeki Watanuki. Experimental evidence reveals the UCP1 genotype

changes the oxygen consumption attributed to non-shivering thermogenesis in humans. *Scientific Reports*, 2017; 7: 5570, 2017

- (3) Damee Choi, Natsumi Minote, Shigeki Watanuki, Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) rs53576 polymorphism and emotional processing of social and nonsocial cues: an event-related potential (ERP) study. *Journal of Physiological Anthropology*, 36:12, 2017
- (4) Hitoshi Wakabayashi, Takayuki Nishimura, Titis Wijayanto, Shigeki Watanuki, Yutaka Tochihara, Effect of repeated forearm muscle cooling on the adaptation of skeletal muscle metabolism in humans. *International Journal of Biometeorology*, DOI: 10.1007/s00484-016-1303-z, 2017
- (5) Damee Choi, Takahiro Sekiya, Natsumi Minote, Shigeki Watanuki, Relative left frontal activity in reappraisal and suppression of negative emotion: Evidence from frontal alpha asymmetry (FAA). *International Journal of Psychophysiology*, 109:37-44. 2016
- (6) 岸田文, 崔多美, 綿貫茂喜, 若年日本人男性におけるセロトニントランスポーター遺伝子多型と賞賛獲得欲求・拒否回避欲求の関連. *日本生理人類学会誌*, 21(3)115-119, 2016
- (7) Damee Choi, Natsumi Minote, Takahiro Sekiya, Shigeki Watanuki, Relationships between trait empathy and psychological well-being in Japanese university students. *Psychology*, 7:1240-1247. 2016
- (8) Midori Motoi, Takayuki Nishimura, Yuka Egashira, Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, Relationship between mitochondrial haplogroup and physiological responses to hypobaric hypoxia. *Journal of Physiological Anthropology*. 35:12, 2016

[学会発表](計 22 件)

- (1) Yuka Egashira, Shigeki Watanuki, Serotonin transporter (5-HTTLPR) and oxytocin receptor (OXTR rs53576) gene polymorphisms related to personality traits and the maintenance of social group. 2017 Symposium of the Society for the Study of Human Biology & International Association of Physiological Anthropology. UK. 2017 年 9 月
- (2) Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, The relation of the effects of others presence stimulus on cognitive

- process of attention with personal traits. 2017 Symposium of the Society for the Study of Human Biology & International Association of Physiological Anthropology. UK. 2017年9月
- (3) 西村貴孝, 大西真由美, 西原三佳, Juan Ugarte, 安河内彦輝, 福田英輝, 安部恵代, 有馬和彦, 富田義人, 本井 碧, 綿貫茂喜, 青柳 潔, ポリピア高地集団における循環動態の適応とその性差について. 日本生理人類学会第 75 回大会, 千葉. 2017年6月
- (4) 岸田 文, 綿貫茂喜, 他者が存在するという刺激が注意の認知過程に及ぼす影響と性格特性の関連. 日本生理人類学会第 75 回大会, 千葉. 2017年6月
- (5) 崔 多美, 綿貫茂喜. 行動活性化システム感受性と異性の顔に対する注意反応との関連: 事象関連電位研究. 第 35 回日本生理心理学会大会, 千葉. 2017年5月
- (6) 蓑手なつ美, 崔 多美, 関谷崇寛, 綿貫茂喜, 情動調節時の脳活動とオキシトシン受容体遺伝子多型 (rs 53576) の関連. 日本生理人類学会第 74 回大会, 石川. 2016年10月
- (7) 辻 春奈, 崔 多美, 蓑手なつ美, 綿貫茂喜. オキシトシン受容体遺伝子多型 (rs53576)による性格特性の違い. 日本生理人類学会第 74 回大会, 石川. 2016年10月
- (8) Damee Choi , Natsumi Minote , Takahiro Sekiya , Shigeki Watanuki, Association between psychological Well-being and subjective valence rating of images. The 6th Asian Congress of Health Psychology (ACHP2016), 横浜. 2016年7月
- (9) 崔 多美 (Damee Choi) , 関谷崇寛 (Takahiro Sekiya) , 蓑手なつ美 (Natsumi Minote) , 綿貫茂喜 (Shigeki Watanuki) , ネガティブな刺激の再評価時の大脳半球優位性の個人差 (Association between habitual use of reappraisal and frontal alpha asymmetry during reappraisal of negative stimuli). 第 39 回日本神経科学大会 (The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society), 横浜. 2016年7月
- (10) 岸田 文, 崔 多美, 綿貫茂喜, セロトニントランスポーター遺伝子多型が賞賛獲得要求・拒否回避欲求に及ぼす影響. 日本生理人類学会第 73 回大会, 大阪. 2016年6月
- (11) Damee Choi, Takahiro Sekiya, Natsumi Minote, Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, Oxytocin receptor gene polymorphism affects processing of gaze direction. 9th Annual Meeting of the Social & Affective Neuroscience, New York, U.S.A. Apr. 2016
- (12) Damee Choi, Natsumi Minote, Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, Oxytocin receptor gene polymorphism and brain activity. The International Conference on Emotion and Sensibility. Jeju Korea. Nov. 2015
- (13) Damee Choi, Natsumi Minote, Takahiro Sekiya, Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, Oxytocin receptor genetic variation modulates brain activity and personality. The 12th International Congress of Physiological Anthropology. Chiba. Oct. 2015
- (14) Midori Motoi, Yuka Egashira, Natsumi Minote, Shigeki Watanuki, The relationship between 5-HTTLPR gene polymorphism and event-related potentials during affective picture processing. The 12th International Congress of Physiological Anthropology. Chiba. Oct. 2015
- (15) Takahiro Sekiya, Damee Choi, Natsumi Minote, Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, Associations between 5-HTTLPR polymorphism and brain activity evoked by reappraisal. The 12th International Congress of Physiological Anthropology. Chiba. Oct. 2015
- (16) Natsumi Minote, Damee Choi, Takahiro Sekiya, Fumi Kishida, Shigeki Watanuki, Association between oxytocin receptor gene polymorphism and ERP responses to reappraisal. The 12th International Congress of Physiological Anthropology. Chiba. Oct. 2015
- (17) Fumi Kishida, Damee Choi, Takahiro Sekiya, Natsumi Minote, Shigeki Watanuki, Association between empathy trait and attention to detection of gaze direction. The 12th International Congress of Physiological Anthropology. Chiba. Oct. 2015
- (18) 西村貴孝, 勝村啓史, 本井 碧, 太田博樹, 綿貫茂喜. 寒冷適応に関わる UCP1 遺伝子型間のヒトにおける熱産生反応の違い. 第 69 回日本人類学会大会, 東京. 2015年10月
- (19) Damee Choi, Natsumi Minote, Shigeki Watanuki, Association between oxytocin receptor gene polymorphism and event-related potential response to emotional pictures. 5th Cambridge Neuroscience Symposium - Imaging the Nervous System. UK. Sep 2015

- (20) 本井 碧, 蓑手なつ美, 江頭優佳, 崔 多美, 西村貴孝, 綿貫茂喜, 画像刺激に対する事象関連電位とセロトニントランスポーター遺伝子多型との関連. 日本生理人類学会第 72 回大会, 北海道. 2015 年 5 月
- (21) 蓑手なつ美, 崔 多美, 本井 碧, 江頭優佳, 綿貫茂喜, 快・不快刺激に対する ERP 反応のオキシトシン受容体遺伝子多型による違い. 日本生理人類学会第 72 回大会, 北海道. 2015 年 5 月
- (22) 元村祐貴, 竹下 晃, 江頭優佳, 西村貴孝, キムヨンキュ, 綿貫茂喜, 正または負の事象への共感に相手との親密性が与える影響. 日本生理人類学会第 72 回大会, 北海道. 2015 年 5 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

綿貫 茂喜 (WATANUKI SHIGEKI)
九州大学・芸術工学研究院・教授
研究者番号: 00158677