

令和 2 年 4 月 21 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10263

研究課題名（和文）養育態度と人格特徴がBDNF遺伝子のエピジェネティクス機構に与える影響

研究課題名（英文）Effects of parental rearing and personality traits on DNA methylation in the BDNF gene.

研究代表者

鈴木 昭仁（Suzuki, Akihito）

山形大学・医学部・講師

研究者番号：10396567

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372例の対象が本研究にエントリーし、幼少時に受けた養育態度と人格特徴の評価とBDNF遺伝子のプロモーター領域のメチル化率の測定を行った。その結果、下記の研究成果が得られた。1. 健常日本人98例において神経症傾向が高いとBDNF遺伝子のメチル化率が上昇するが、その他の人格特徴とBDNF遺伝子のメチル化率は関連しないことが示された。2. 健常日本人90例において母親からの過保護は社交性に関与し、社交性はBDNF遺伝子のメチル化率と関連することが示された。これらの知見を1篇の論文と関連学会にて公表した。また、1篇の論文は投稿中である。

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、幼少時に受けた養育態度、人格特徴、BDNF遺伝子メチル化の関係を包括的に検討した研究は行われていなかった。従って、本研究は、独創的・先進的なものであると考えられる。社会的・学術的意義として、うつ病を主とした精神疾患や自殺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）：Three-hundred seventy-two subjects were enrolled in the present study.

Parental rearing and personality were evaluated, and methylation levels of the BDNF gene were quantified by the bisulfite-pyrosequencing method. The following results were found.

1. In 98 healthy Japanese, the subjects with higher neuroticism scores had higher levels of BDNF gene methylation compared with those with lower neuroticism scores. Meanwhile, other personality traits were not associated with BDNF gene methylation. 2. Positive correlation between the BDNF gene methylation levels and sociotropy scores was found. Sociotropy scores were positively correlated with maternal protection.

These findings were made public in the form of an article and in the scientific meetings. A article is in submission.

研究分野：精神遺伝学

キーワード：エピジェネティクス 養育環境 人格

1. 研究開始当初の背景

脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor、BDNF) は神経細胞の発生や成長、維持、再生、シナプスの可塑性に関与する分泌性タンパクである。BDNF はドパミン系、コリン系、セロトニン系、グルタミン酸系神経を調節して、学習や記憶、感情、摂食行動、糖代謝などにおいて重要な役割を果たすことが示されている (Mitchellmore & Gede, 2014)。BDNF は、うつ病、発達障害、統合失調症などの種々の精神疾患との関連性が示されているが (Zuccato & Cattaneo, 2009) 特に、BDNF 血中濃度がうつ病患者や自殺企図患者において低下するとの報告 (Mitchellmore & Gede, 2014) や、うつ病の重症度と負に相関するとの報告 (Lee et al, 2007) がある。

DNA の配列そのものの変化を伴わずに遺伝子発現状態や DNA 機能を持続的に変化させる現象はエピジェネティクスと呼ばれる。近年、ストレスなどの環境要因や遺伝的変異が DNA のメチル化やヒストンのアセチル化を惹起し細胞や組織の性質を長期的に変化させることが知られている。BDNF に関して、BDNF 遺伝子のメチル化が mRNA 発現量に影響を与えタンパク合成を低下させると報告されている (Martinowich et al, 2003)。うつ病患者や自殺企図患者ではコントロール群と比べて、BDNF 遺伝子のメチル化が上昇していると報告されている (Fuchikami et al, 2011; Mitchellmore & Gede, 2014)。一方、前向き研究において、BDNF 遺伝子の高いメチル化が将来のうつ病発症率とうつ病の重症度と関連することが示されている。従って、BDNF 遺伝子の高いメチル化は BDNF 発現量低下を介してうつ病の発症の準備状態を形成すると推測される。

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。人格特徴全般を評価するための Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger et al, 1993) が開発されている。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。種々の精神疾患には、その発病や治療反応、再発に特徴的な人格特徴が関与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人格は、損害回避が高く、自己志向が低いと報告されている (Grucza et al, 2005; Smith et al, 2005)。更に前向き研究において、これらの病前人格を有する対象はストレス要因をより強く受け易く、うつ病を発症する傾向が高いことが示されている (Kendler et al, 2006)。

双生児・養子研究において、人格の形成には環境的要因と遺伝的な要因、およびそれらの相互作用が関与すると報告されている (Plomin et al, 2008)。遺伝的要因に関して、我々は健常人において monoamine oxidase A 遺伝多型と新奇性追求・報酬依存の関連 (Shiraishi et al, 2006)、cytochrome P450 2C19 遺伝多型と報酬依存・協調・自己超越の関連 (Ishii et al, 2007)、excitatory amino acid transporter-2 遺伝多型と報酬依存の関連 (Matsumoto et al, 2007)、cytochrome P450 17 遺伝多型と新奇性追求・協調・自己超越の関連 (Matsumoto et al, 2008) について報告した。一方、環境要因のうち、幼少時期に受けた養育環境は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、子供の愛情に対する要求に無関心、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。Parker らは両親の養育態度を評価するため、Parental Bonding Instrument (PBI) を開発した (Parker et al, 1979)。PBI は愛情と保護の 2 つの要素から構成され、愛情要素は、子供への愛情・関わり合いを意味し、一方、保護要素は管理・過保護・介入を意味する。愛情が低く保護が高い養育態度は、種々の精神疾患、特にうつ病と自殺行動と関連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 PBI により評価された養育態度が損害回避や自己志向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)。また、我々は、養育態度と BDNF 遺伝形の相互作用が人格に与える影響について報告した (Suzuki et al, 2011; 2012)。これらの報告は、遺伝的要因や養育態度、および、それらの相互作用がうつ病の病前人格を形成することを示している。

以上より、幼少時期に受けた養育態度や遺伝的要因により形成された特徴的な人格特徴は、BDNF 遺伝子のメチル化へ影響を与えることによりうつ病の発症準備状態を形成する可能性を示唆する。しかしながら、養育環境が BDNF 遺伝子のメチル化に影響を与えたとの一報の報告 (Unternaehrer et al, 2015) があるものの、現在のところ人格特徴と BDNF 遺伝子のメチル化との関連、および、これらを包括的に検討した研究はこれまでに行われていない。本点を明らかにするため、我々がこれまで行ってきた人格の成因に関与する遺伝的要因と環境要因についての研究を背景として、健常日本人において幼少時に受けた養育態度と人格特徴をそれぞれ TCI、PBI を用いて評価し、BDNF 遺伝子のメチル化率をパイロシーケンシング法を用いて同定し、それらの関係について検討する。

2. 研究の目的

脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor、BDNF) は神経細胞の発生や成長、維持、再生、シナプスの可塑性に関与する。近年、うつ病患者において BDNF 血中濃度が低下し、BDNF 遺伝子のメチル化が上昇すると報告されている。一方、幼少時に受けた養育環境により形成された特徴的な人格はうつ病の病前人格であることが示されている。

これらの研究結果は、養育態度、特徴的な人格が、BDNF 遺伝子のメチル化へ影響を与えることによりうつ病の発症準備状態を形成する可能性を示唆するが、包括的に検討した研究はこれまでに行われていない。そこで本研究において、健常日本人において幼少時に受けた養育態度と人格特徴が BDNF 遺伝子のエピジェネティクス機構に与える影響を検討する。

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 300 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、PBI、TCI、BDNF 遺伝子メチル化を回帰分析で統計解析を行う場合で、effect size=0.30 (medium effect size)、 $p < 0.05$ 、検出力 70%以上に必要な症例数は 282 例以上であるため、300 例を最低募集人数とする

人格特徴の評価を TCI 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) を対象に配布し、約 30 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 を用いて評価する。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 -20℃ で冷凍保存する。

DNA をバルサルファイト処理した後に、パイロシーケンス法を用いて BDNF 遺伝子のメチル化の解析を行う。

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。1. PBI で評価した養育態度が BDNF 遺伝子のメチル化に与える影響、2. TCI で評価した人格特徴が BDNF 遺伝子のメチル化に与える影響、3. PBI と TCI の両要因が BDNF 遺伝子のメチル化に与える影響。

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 372 例の対象が本研究にエントリーし、幼少時に受けた養育態度と人格特徴の評価と BDNF 遺伝子のプロモーター領域のメチル化率の測定を行った。下記の研究成果が得られた。

1. 健常日本人 98 例において、人格特徴と BDNF 遺伝子のメチル化率の関連について検討した。神経症傾向と BDNF 遺伝子のメチル化率に正の相関が認められた。特に神経症傾向が高い対象は低い対象と比べて BDNF 遺伝子メチル化率が高値であったが、他の人格特徴はメチル化率と関連が認められなかった。本研究より、高い神経症傾向は高いメチル化率と関連することが示された。本結果を論文と学会にて公表した。

2. 健常日本人 90 例において、うつ病親和性人格である社交性・自律性と BDNF 遺伝子のメチル化率との関連を、幼少時期に受けた親からの養育態度を考慮に入れて検討した。その結果、BDNF 遺伝子のメチル化率と社交性は正に相関するが、自律性とは関連しないことが示された。構造化方程式モデリングにおいて、1) BDNF 遺伝子の高いメチル化率と母親からの高い過保護要因それぞれが独立して社交性を上昇させる、2) 母親からの過保護要因が社交性を上昇させ、その結果 BDNF 遺伝子メチル化率が高くなる、との 2 つのモデルが示された。本研究より、BDNF 遺伝子の高いメチル化率と高い社交性との関連が示され、この関係がうつ病の発症要因に少なくとも一部分は関与することが示唆された。本研究結果をまとめて現在論文に投稿中である。また、令和 2 年度に学会にて公表予定である。

3. 355 例の健常人を対象として、幼少時期の養育態度が自己に対する否定的中核信念に与える影響について検討した。自己に対する否定的中核信念は母親からの高い過保護要因と父親からの低い愛情要因により形成されることが示された。本結果を論文にて公表した。

4. 319 例の日本人を対象に、双極性障害の原因遺伝子であるジアシルグリセロールキナーゼ H 遺伝子 (DGKH) の遺伝多型が人格特徴に与える影響について検討した。双極性障害のリスク遺伝形は、高い開放性と関連することが示された。本結果を論文と学会にて公表した。

5. 健常日本人を対象とし、幼少時期の養育態度が神経症傾向に与える影響について検討した。養育態度のうち、愛情なしの過保護は神経症傾向を高めることが示された。本結果を論文にて公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shirata T, Suzuki A, Matsumoto Y, Takahashi N, Noto K, Goto K, Otani K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Relation of high neuroticism with increased methylation of the BDNF gene.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat.	6. 最初と最後の頁 1787-1793
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S169787	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 -
1. 著者名 Takahashi N, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T, Otani K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Perceived parental affectionless control is associated with high neuroticism.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat.	6. 最初と最後の頁 1111-1114.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S132511.	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 -
1. 著者名 Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shirata T.	4. 巻 270
2. 論文標題 Link of negative core beliefs about the self with perceived dysfunctional parenting.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Res	6. 最初と最後の頁 715-719.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2018.10.060.	査読の有無 有
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 Matsumoto Y, Suzuki A, Shirata T, Takahashi N, Noto K, Goto K, Otani K.	4. 巻 238
2. 論文標題 Implication of the DGKH genotype in openness to experience, a premorbid personality trait of bipolar disorder.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Affect Disord	6. 最初と最後の頁 539-541.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2018.06.031.	査読の有無 有
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 白田稔則、鈴木昭仁、松本祥彦、高橋奈那、能登契介、後藤薫、大谷浩一
2. 発表標題 健常人における高神経症傾向とBDNF遺伝子抗メチル化との関係。
3. 学会等名 第48回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumoto Y, Suzuki A, Shirata T, Takahashi N, Noto K, Goto K, Otani K
2. 発表標題 Relation of the DGKH genotype with openness to experience, a premorbid personality trait of bipolar disorder.
3. 学会等名 19th WPA World Congress of Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本祥彦、鈴木昭仁、白田稔則、高橋奈那、能登契介、後藤薫、大谷浩一
2. 発表標題 健常人におけるDGKH遺伝型の双極性障害の病前人格である開放性との関係。
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018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	大谷 浩一 (Otani Koichi)		

6. 研究組織（つづき）

	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	松本 祥彦 (Matsumoto Yoshihiko)		
研究協力者	白田 稔則 (Shirata Toshinori)		