

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 4 月 16 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08064

研究課題名(和文) オキシトシンとバゾプレシン機能が愛着様式とパーソナリティ傾向に与える影響

研究課題名(英文) Effects of the function of oxytocin and vasopressin on personality traits of autism spectrum disorder.

研究代表者

大谷 浩一 (Otani, Koichi)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：00194192

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中に計725例の対象が本研究にエントリーした。親子間の愛着関係と人格特徴の評価を行い、オキシトシン受容体遺伝子、バゾプレシン受容体遺伝子、 $\mu$ オピオイド受容体遺伝子、BDNF遺伝子の遺伝子多型を同定した。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.  $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型は両親の養育態度への感受性を調節することにより、自閉症に関連する人格に影響を与える。2. 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。3. 自己に対する否定的の中核信念が、神経症傾向に深く関与する。これらの知見を計5篇の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

これまでの研究においてオキシトシン受容体、バゾプレシン受容体、 $\mu$ オピオイド受容体遺伝子、BDNF遺伝子の多型、自閉スペクトラム症関連人格、親子間の愛着関係を包括的に検討した研究や、これらの要因の相互作用並びに関連作用を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・先進的なものと考えられる。社会的・学術的意義として、本研究により、自閉スペクトラム症の病態解明のみならず、二次的に生ずるうつ病や自殺などの精神疾患の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)：Seven-hundred twenty-five subjects were enrolled in the present study. Parental rearing and personality were evaluated, and the genetic polymorphisms of the oxytocin receptor (OPRM1), vasopressin receptor, mu-opioid receptor, and BDNF were assessed by the PCR methods. The following results were found.

1. In 725 healthy Japanese, the OPRM1 polymorphism contributes to the characterization of personality traits by moderating the sensitivity to parental behaviors. 2. In 90 subjects, sociotropy personality was positively correlated with the BDNF gene methylation levels. 3. In 309 subjects, core beliefs about negative-self are deeply implicated in neuroticism. 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 バゾプレッシン 愛着関係 人格

## 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症(ASD)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、ASD患者においては後年、規則正しい、心配性、冷淡、無目的、非共感的などの特徴的な人格特徴を形成し(Anckarsater et al, 2006)、社会的孤立をきたし2次的にうつ病や自殺などの精神疾患を生ずるリスクが高いと示されている(Hedley et al, 2018)。従って、ASDの中核症状や特徴的な人格特徴の形成に関与する要因を明らかにすることは、種々の精神疾患や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。

神経ペプチドのオキシトシン(OXT)やバソプレシン(AVP)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)、OXTとAVPの投与はマウスの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)と示されている。ヒトにおいては、OXT濃度の上昇が、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受容体やAVP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)。

一方、幼少時期に築かれた親子間の愛着関係は、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、子供の愛情に対しての要求に無関心、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おり、機能不全をきたした養育環境は後年の種々の精神疾患、特にうつ病と自殺行動と関係すると報告されている(Adam et al, 1994; Kitamura et al, 1994; Parker, 1979)。我々も実証的研究において、Parental Bonding Instrument(PBI)により評価された愛着関係が人格形成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)。一方ASDにおいては、社会的コミュニケーションの困難さが両親との不安定な愛着関係を形成すると報告されている(McKenzie and Dallos, 2007)。これらの研究は、OXTやAVP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人格形成に影響を与え、しいては種々の精神疾患発症に寄与すると示唆される。そこで本研究では、OXTとAVP受容体の遺伝型、OXT・AVP血漿濃度、親子間の愛着関係、およびそれらの相互作用が人格特徴に与える影響を検討し、それらの要因がうつ病を含めた精神的健康度に与える影響を明らかにする。

## 2. 研究の目的

自閉スペクトラム症(ASD)はコミュニケーションの障害や限定された興味を中核症状とし、後年特徴的な人格特徴を形成し、2次的にうつ病や自殺などの精神疾患を生ずる危険性が高いと報告されている。神経ペプチドのオキシトシン(OXT)やバソプレシン(AVP)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が、近年の分子生物学的研究において、これらのペプチドの遺伝的要因に基づく機能障害がASDの病因に関与すると示されている。一方、ASDにおいてはコミュニケーションの障害に起因する不安定な親子間の愛着関係をきたすとの報告がある。これらの研究は、OXTやAVP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、後年人格形成に影響を与え、しいては種々の精神疾患発症に寄与すると示唆される。そこで本研究ではOXTとAVP受容体の遺伝型、OXT・AVP血漿濃度、親子間の愛着関係、およびそれらの相互作用が人格特徴に与える影響を検討し、それらの要因がうつ病を含めた精神的健康度に与える影響を明らかにする。

## 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29年7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身体的に健康な男女800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をStructured Clinical Interview for DSM-IVを用いて行う。なお、統計学的に検出力60%以上に必要な症例数は約500人以上であるため、500例を最低人数とする。

16歳までに築かれた親子間の愛着関係、ASD傾向、人格特徴、精神的健康度を、それぞれ日本語版PBI(Ogawa, 1991)、日本語版AQ(Wakabayashi et al, 2004)、日本語版TCI(Kijima et al, 1996)、日本語版GHQ(Nakagawa and Obo, 2013)を用いて評価する。対象にこれらの自己記入式のバッテリーを配布し、約60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EDTA抗凝固剤入りの採血管に5mlと、heparin入

り採血管に10ml採血する。採血後、速やかに血漿を分離する。また、QIAamp Blood Kit(Qiagen, Japan)を用いてDNAを抽出し、解析時まで-80℃で冷凍保存する。

対象のDNAを用いて、Real-time PCR法によりOXT・AVP受容体遺伝形を同定する。ELISA法を用いて、OXT・AVP血漿濃度をduplicateに測定する。

収集したデータを統計ソフト(IBM SPSS Japan)を用いて、下記についてデータ解析を行う。得られた結果より下記について明らかにする。A.OXT・AVP受容体の遺伝型、OXT・AVP血漿濃度がPBI、AQ、TCIに与える影響、B.OXT・AVP受容体遺伝型とAQの相互作用、遺伝型とPBIの相互作用がTCIおよびGHQに与える影響、C. 共分散構造分析を用いてこれらの要因間の包括的な関係の検討、

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 725 例の対象が本研究にエントリーした。親子間の愛着関係と人格特徴の評価を行い、オキシトシン受容体遺伝子、バゾプレシン受容体遺伝子、 $\mu$ オピオイド受容体遺伝子、BDNF 遺伝子の遺伝子多型を同定した。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、これらの知見を計5篇の論文と関連学会にて公表した。

1. 健常日本人 725 例において、 $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型と親子間の愛着関係が自閉症関連人格に与える影響について検討した。 $\mu$ オピオイド受容体の遺伝子多型は両親の養育態度への感受性を調節することにより、自閉症に関連する人格に影響を与えることが示された。
2. 健常日本人 90 例を対象として、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。
3. 309 例の健常日本人を対象として、Brief-Core Schema Scale により評価された自己に対する否定的中核信念と NEO Personality Inventory により評価された神経症傾向の関連を検討した。自己に対する否定的中核信念は、神経症傾向を深く関連することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Keisuke Noto, Akihito Suzuki, Toshinori Shirata, Yoshihiko Matsumoto, Nana Takahashi, Kaoru Goto, Koichi Otani	4. 巻 16
2. 論文標題 Mu-Opioid Receptor Polymorphism Moderates Sensitivity to Parental Behaviors During Characterization of Personality Traits.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat	6. 最初と最後の頁 2161-2167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S265774	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 Toshinori Shirata, Akihito Suzuki, Yoshihiko Matsumoto, Keisuke Noto, Kaoru Goto, Koichi Otani	4. 巻 16
2. 論文標題 Interrelation Between Increased BDNF Gene Methylation and High Sociotropy, a Personality Vulnerability Factor in Cognitive Model of Depression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat	6. 最初と最後の頁 1257-1263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S252177	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 Haruka Muraosa, Akihito Suzuki, Keisuke Noto, Koichi Otani	4. 巻 21
2. 論文標題 Musical Hallucinations Induced by Conventional Doses of Paroxetine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Case Rep	6. 最初と最後の頁 e926735
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12659/AJCR.926735	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, Noto K, Kanno M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Implication of core beliefs about negative-self in neuroticism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Psychiatry Clin Pract	6. 最初と最後の頁 278-283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/13651501.2020.1764586	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 Suzuki A, Kobayashi R, Shirata T, Komoriya H, Kanoto M, Otani K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Case Report: Changes in Regional Cerebral Blood Flow in Chronic Akathisia of a Depressed Patient Before and After Electroconvulsive Therapy Treatment.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 728265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2021.728265.	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 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村長悠, 鈴木昭仁, 松本祥彦, 大谷浩一
2. 発表標題 パロキセチンにより誘発された音楽性幻聴を呈したパニック障害と二次性うつ病の一例
3. 学会等名 第74回東北精神神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小森谷瞳, 鈴木昭仁, 小林良太, 白田稔則, 大谷浩一
2. 発表標題 慢性アカシジアを呈するうつ病患者における電気痙攣療法前後の局所脳血流量の変化.
3. 学会等名 第75回東北精神神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村長悠, 鈴木昭仁, 白田稔則, 小林良太, 森岡大智, 大谷浩一
2. 発表標題 大うつ病性障害の経過中に生じた音楽性幻聴出現前後における局所脳血流の変化.
3. 学会等名 第75回東北精神神経学会
4. 発表年 2021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	鈴木 昭仁  (Suzuki Akihito)		
研究協力者	白田 俊則  (Shirata Toshinori)	山形大学  (11501)	
研究協力者	能登 契介  (Noto Keisuke)	山形大学  (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
---------	---------