

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2009～2011

課題番号：21223002

研究課題名（和文） 社会性とメンタルヘルスの双生児研究—遺伝子と脳活動をつなぐ

研究課題名（英文） A Twin Study on Sociability and Mental Health:
A Bridge between Genes and Brain Activities

研究代表者

安藤 寿康 (ANDO JUKO)

慶應義塾大学・文学部・教授

研究者番号：30193105

研究成果の概要（和文）：本研究は児童期と青年・成人期の2つの双生児コホートによる縦断調査により、社会性とメンタルヘルスの形成・変化の過程におよぼす遺伝と環境の影響の解明を目指した。認知能力の発達や問題行動の発現、メンタルヘルスの変化に遺伝要因のそのものの発現の変化、ならびに遺伝と成育環境や文化環境との間のさまざまな交互作用が関わっていることが見いだされた。また認知機能の個人差に関わる遺伝子とその発現、さらには脳の構造と機能との関係を明らかにするための研究基盤が確立された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research project is to clarify genetic and environmental influences on developmental processes of sociability and mental health conditions by two independent twin cohorts, one for childhood and the other for adolescence and adulthood, in a longitudinal way. The results revealed that development of cognitive abilities, problem behaviors and mental health conditions were influenced by genetic changes as well as various kinds of interaction between genes and family/cultural environment. Scientific foundations to identify genes and their expression and to clarify brain structure and functions related to cognitive functions were established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	57,100,000	17,130,000	74,230,000
2010年度	53,000,000	15,900,000	68,900,000
2011年度	53,200,000	15,960,000	69,160,000
年度			
年度			
総計	163,300,000	48,990,000	212,290,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・教育心理学

キーワード：行動遺伝学 双生児法 児童期 青年期 認知能力 社会性 言語能力 脳機能

1. 研究開始当初の背景

(1)ポストゲノム時代に突入し、遺伝子研究は、医学における疾患の責任遺伝子探求やバイオテクノロジーにおける遺伝子操作などの形で人間生活に入りつつある。しかし人間の正常な心理的機能に関する遺伝子の

果たす具体的な役割の解明は、それが複雑で高次の形質であり、1つの遺伝子が多くの行動に影響を与え(多面発現性)、1つの行動が多くの遺伝子から影響を受けている(多遺伝子性)ため、まだ十分に行われていない。

(2)量的遺伝学に基礎を置く人間行動遺伝学

は、「マクロの遺伝学」として、「ミクロの遺伝学」である分子生物学的アプローチを補完し、単一遺伝子では説明できない多遺伝子性を持つ人間の複雑で高次な行動形質の変異に関わる遺伝子の動的機能を、双生児データの構造方程式モデリングを用いた多変量的統計解析によってモデル化することで、社会・生活環境との相互作用の中で理解する上での重要な知見を提供する。

(3) さらに近年の行動遺伝学では、分子生物学的アプローチを融合させ、マイクロアレイを用いた全ゲノムスキャンによる遺伝子特定を行う研究や遺伝的には同一であるはずの一卵性双生児のきょうだい内の遺伝子発現量の差を用いたエピジェネティクス研究にまで手を伸ばしつつある。

(4) 本研究チームは、これまでも首都圏在住者を対象とした 40,000 組の双生児レジストリを構築し、世界的な業績を上げてきており、2008 年 9 月には、成人期の双生児 1,400 組、幼児期の双生児 1,600 組という大規模な双生児サンプルのデータベースを保有する人間行動遺伝学の先端的な研究拠点として、慶應義塾大学内に「ふたご行動発達研究センター」を設立した。これまでに認知能力、パーソナリティ、精神疾患などの遺伝・環境構造に関する諸研究を実施してきており、その業績は行動遺伝学のみならず、当該の研究領域の理論的な発展に寄与し、それらの研究領域の国際的文献やテキストにも引用されている。また、統計的な方法論開発の分野においても、新たな寄与がなされている。

(5) この双生児プロジェクトの協力者は、幼稚園から小学校、あるいは就職・結婚・出産など生活史の中の新たな局面に直面し、新たな遺伝的・環境的適応のフェーズを迎えることから、これらを継続的に調査することはこの領域にとって極めて意義深い。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、人間の社会的適応の適切な形成に関する遺伝・環境交互作用のメカニズムに焦点を当て、児童期(一部、新生児を含む)と青年・成人期という 2 つの発達段階における社会的適応性の形成及び変化の過程に、遺伝要因と環境要因がどのように相互的に関わり合っているのかについて、3,000 組の双生児を対象とする心理学的・遺伝学的・脳科学的調査を通じて解明することを目的とする。

(2) 児童期では社会性・問題行動・認知能力・言語能力、成人期ではメンタルヘルスと認知能力を中心に、相互に関連しあう多様な社会的・行動的形質を結果変数とし、家庭・地域・学校・職場などの教育・社会環境、それらの環境に適応する agent として個人の心理的過程、そしてその心理的過程をもたらす中間表現型としての脳内神経活動、さらにそれらの個人差の規定要因としての遺伝子発現を説明変数とする、大規模網羅的な行動神経ゲノミクス研究を行い、それらの変数間の相互作用の因果ネットワーク・モデルの構成を行う。これにより、社会性の健全な発育、問題行動への介入の示唆、学習・就労意欲の維持と増大、適応的なメンタルヘルスの保持など、現代社会における社会的適応を維持し高めるための生物・心理・社会・教育的条件に関するエビデンスを提供することが可能となる。

(3) 本研究の研究分担者・戸田達史(神戸大学大学院医学研究科・教授)の研究室で遂行される分子生物学的解析では、社会的適応性の基礎的なプロセスである認知能力やメンタルヘルスに関連する遺伝子の特定を、差の著しい一卵性双生児を対象とした遺伝子発現プロファイリング解析によって行うことを目標としている。単一遺伝子だけで説明可能な特定の遺伝性疾患とは異なり、効果量の小さい多遺伝子に支配される大部分の心理的・行動的形質の量的遺伝子座特定は遺伝統計学上のさまざまな困難を伴う。しかし、本研究で着目している、同一遺伝子を有しながら表現型の差の著しい一卵性双生児のエピジェネティックな遺伝子発現量の差異を手がかりにするという方法は、大規模な双生児サンプルだからこそ可能な効率的かつ強力な手法である。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、双生児法を用いて、児童期(1~6 歳→3~8 歳)・青年・成人期(19~35 歳→21~37 歳)の連結可能匿名化された 2 つの双生児コホートを対象とし、質問紙調査、来校・家庭訪問による行動調査、非侵襲的脳構造・機能調査、遺伝子多型と遺伝子発現の分子生物学的検査など、多面的な方法論を用いたアプローチによる縦断的実験・調査を行う。とくに児童期は双生児の特殊性を評価するために、比較可能な同年齢の単胎児調査も併せて行うとともに、幼稚園から小学校へ進学する移行過程の環境と行動の変化を特に精査するためにこの年齢の双生児を追加した。

(2) 双生児法とは、遺伝的には同一である一卵性双生児と、環境は一卵性と同等でありながら遺伝的には 50% しか類似しない二卵性双

生児の表現型の共変性に関するデータを構造方程式モデリングなどの統計解析手法を用い、表現型データだけでは見ることのできない遺伝要因の影響の構造や発達的变化、遺伝と環境の交互作用などを抽出する方法である。

(3) 児童期の心理・行動・社会データは、各測定時点の総組数が500~1600組、家庭訪問や来校形式による個別検査もそれぞれ約300組(家庭)である。青年・成人期コホートでは新規協力者と母親500組を含む約1000組を対象に、質問紙調査、来校による認知検査とともに、DNAのデータ解析も行う。脳構造と脳画像のデータは、児童期コホートではERP(事象関連電位)とNIRS(近赤外線分光法)、青年・成人期コホートでは表現型の不一致一卵性のMRIによる構造画像と外的刺激に依存しない脳の自発的活動をあらわすresting-state、そしてDIT(拡散テンソル画像)を用いる。

4. 研究成果(主な結果のみ紹介)

(1) 児童期コホート

- ① 6歳時の親のネガティブな養育態度と子どもの問題行動の関連は、子どもが遺伝的に多動傾向がある場合に、それを共有環境が媒介していた。多動な子どもをもった親には、特に養育態度がネガティブにならないような社会的サポートの必要性が示唆させる。
- ② 生後10か月の頭位の発達速度と19か月時の社会認知的能力との間には、遺伝的には有意な負の相関が、また共有環境については逆に有意な正の相関が男女ともに見いだされた。これは脳と社会認知能力との関連性に果たす役割が遺伝と環境で異なることを示し、自閉症の発症過程の解明にも示唆を与える。
- ③ 幼児期の認知能力ならびに「かな」文字の読み能力の関連とその発達におよぼす遺伝と環境の影響を明らかにするために、3歳半および5歳時点でK-ABC、ならびに「かな」の読み能力検査とその下位過程である音韻意識、語彙、視覚処理技能の検査を実施した。K-ABCの測定する経時処理、同時処理、達成間には、いずれの時点でも互いに高い遺伝相関と共有環境相関があるが、達成には相対的に共有環境の効果の方が大きい(図1)。

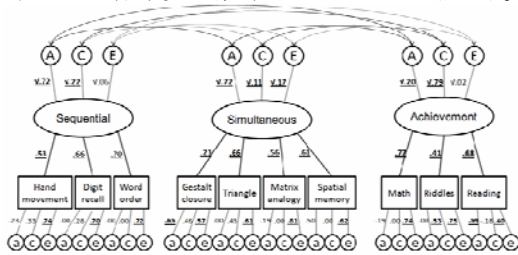


図1 5歳時点のK-ABCの遺伝環境構造
また2時点間の相関は経時処理、同時処理は遺伝要因が、達成は共有環境がその主た

る成分であった。「かな」文字読み能力、音韻意識、非単語復唱など読みの下位能力の個人差は大部分共有環境と非共有環境によって説明される。

- ④ 語彙チェックリストを用いた児童期初期の語彙発達を双生児と単胎と比較した結果、24か月の男児双生児にのみ獲得語彙の遅れが見られた。双生児一般に単胎児に比べ言語発達が遅いことが指摘されるが、それは双生児一般の特異性ではないことが示唆された。
- ⑤ 3,4歳時に視覚刺激(たとえば図3a,b)に対する認知判断(例:aを見て「車」か「ボール」を判断したり、bをみて「ける」か「食べる」かを判断する)を遂行する際の脳神経活動をNIRSによりox Hbの変化量によって計測したところ、脳の特定の部位に一卵性と二卵性の類似性の差の大きい箇所(図3の線で囲まれた部位)があり、部位ごとに遺伝と環境の関わりが異なることが示された。

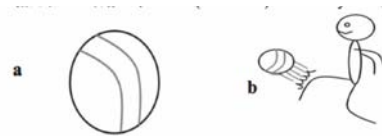


図2 実験に用いた視覚刺激

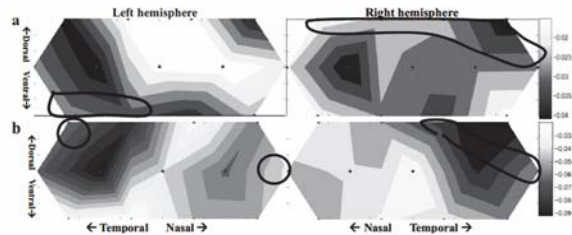


図3 各チャンネルにおける平均ox Hb変化
(a:3歳、b:4歳)

- ⑥ 乳幼児期の利き手の側性(どの程度右(左)利きか)に及ぼす遺伝の影響は、9か月時から36か月時まで10~20%であった。9か月時には物を操作する手と指さしをする手の側性への遺伝的影響はそれぞれ独自で、両者の相関は非共有環境が媒介としていた。しかし12か月以降は遺伝要因は両者に共通する単一のものとなり、非共有環境が差異を説明するようになった。
- ⑦ 幼少時の社会的適応性の発達にかかわる環境指標(Japan Environment and Development Index (JEDI)を開発し、就学前後各約2000名のデータを得た。成果の一つとして、児童の疲労におよぼす幼稚園・保育園の環境要因には、共変する家庭環境を統制したうえで、部屋や庭の広さが、また小学校への不登校には、運動カリキュラムへの適応や幼少連携を行っていたかどうかかわずかだが有意な効果を持つことがわかった。

⑧ きょうだい関係のポジティブさが思いやり行動・攻撃行動に与える影響力はふたごの方が単胎児のきょうだいより大きい。また一卵性双生児でのみ、きょうだい関係がポジティブであるほど仲間関係の問題が増えるけいこうがあり、これは二卵性双生児・単胎児と逆方向であった。

(2) 青年・成人期コホート

① 認知能力の遺伝構造に関連する一連の研究成果を得た。認知構造が多様な内容や形式の能力をまたぐ一因子性のいわゆる「一般知能」を遺伝的に構成するという従来の知見を再確認するとともに、それが三段論法のような論理能力で測定できることを示し、家庭で郵送形式で実施できる短縮版を作成、その信頼性と妥当性を表現型レベルのみならず遺伝と環境の関係のレベルにおいても確認した。またメンタルローテーションの性差、短期記憶課題の事象関連電位に関わる遺伝要因の影響も確認した。

② ささまざまな遺伝×環境交互作用がみいだされた。共感性の個人差におよぼす共有環境の影響が親の情愛の程度が大きいと大きく出ること、公共財ゲームにおいて他者が協力的であると集団への協力の程度に遺伝の要因が大きく出ること(図4)、親の養育態度の個人差が日本では遺伝要因が主に説明するのに対して、スウェーデンでは共有環境で説明できるという遺伝と文化との交互作用が示されたこと、ストレスフルライフイベントが多い環境に育ったほど不安やうつ個人差への遺伝の影響が大きくなること(図5)など、遺伝と環境の社会におけるダイナミズムの詳細を記述できた。

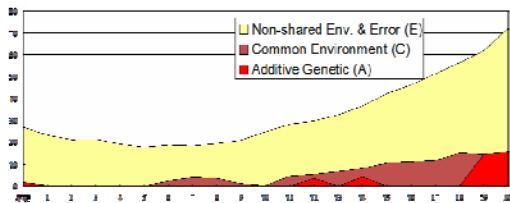


図4 公共財ゲームにおいて集団の協力度の高い(グラフの右ほど高い)と、協力の程度の個人差に遺伝要因(A)が表れる

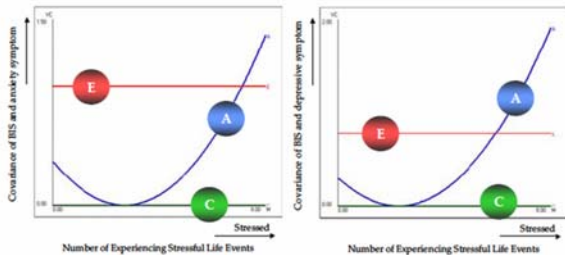


図5 不安(左図)とうつ(右図)の個人差(縦軸)におよぼす遺伝(A)、共有環境(C)、非共有環境(E)の割合がストレスフルライフイベントの数(横軸)に応じてどのように変化するか

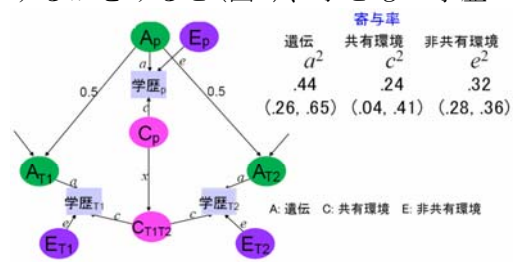
③ 成人期における心理的形質の発達に及ぼす遺伝と環境の影響の安定性と変化がみいだされた。認知能力やパーソナリティ、メンタルヘルスのような心理学的特徴が比較的安定していると考えられるこの時期、過去に得られたデータと再度測定し、約7年間を経た2時点間の縦断分析をおこなったところ、認知能力に関してはこの間に遺伝率は増大し、安定とともに新たな遺伝要因の開花がみいだされた。一方パーソナリティについては遺伝要因がこの時期の安定性に寄与し、変化はもっぱら非共有環境によることが示された。またメンタルヘルスでは安定には共有環境、変化には非共有環境が関わっていた。

④ 個人の学力と教育達成(学歴)が親の教育達成の家庭内における文化伝達(共有環境)によるものか、そこに遺伝要因が関与しているのかを見極めるために、双生児とその親から入手した関連指標を解析した。数学と英語といった伝統的学力には共有環境は関与しておらず、遺伝要因が40~60%を説明した。一方いわゆる「新しい学力」である総合科目では遺伝要因と共有環境要因がそれぞれ20%程度関与していた。このように近年の教育改革の影響は学力におよぼす遺伝と環境の構造の変化として表れている可能性が示唆された。なお勉強時間に関しては遺伝要因40%に対して20%を超す有意な共有環境の影響がみられた。また子どもの学歴を規定する要因(図6)の46%は遺伝要因であり、そのうちIQの遺伝要因が17%(約3分の1)を説明した。



図6 学歴の規定要因

さらに親の学歴が子どもの学歴に遺伝と共有環境それぞれを介してどの程度伝達するかをみると(図7)、子どもの学歴の



父親の共有環境→子どもの共有環境 $x = .59 (.20, 1.00)$
 母親の共有環境→子どもの共有環境 $x = .56 (.09, 1.00)$

図7 学歴の親子間伝達

22%は遺伝を媒介とした親の学歴、12～14%が共有環境を媒介とした親の学歴で説明できる。これらは社会学で通説となっている「文化再生産」という現象が環境ではなく遺伝によって媒介されている可能性を示唆するものである。

- ③ 約240組の双生児を対象に認知能力と社会性のアンケート調査を実施するとともに、爪・毛髪・唾液サンプルを採取し、DNAの抽出とそれによる正確な卵性診断を実施した。
- ④ 認知能力の差の大きい不一致一卵性双生児17ペアの血液由来の細胞の遺伝子とその発現を検討した。遺伝子発現解析では、高IQきょうだいで発現量が比較的多かったのは、タンパク質合成関連遺伝子群、DNA複製関連遺伝子群、インスリン様成長因子遺伝子が見いだされた。また低IQきょうだいで発現量が比較的多かったのは、細胞膜タンパク質関連遺伝子群であった。DNAメチル化解析では、高IQきょうだいでDNAメチル化が比較的高度だったのは低分子量Gタンパク質Rho関連遺伝子であった。
- ⑤ 図8は予備実験でMRI撮像した6組の一卵性双生児ペアの脳画像であり、視覚的にははっきりわかる脳構造の顕著なペア内の類似性とペア間の差異が示唆される。これをふまえ、⑤と同じく認知能力の差の大きい不一致一卵性双生児4ペアについて3.0-TeslaのfMRIによって機能画像(resting state)9分×2回、構造画像8分×2回、拡散テンソル画像(Diffusion Tensor Image; DTI)10分×1回が撮像された。resting state撮像中は、協力者は閉眼し、できる限り静止し、特に何も考えないように指示された。このデータは、先行研究で認知能力との関連性が指摘されている dorsolateral prefrontal cortex(DLFP)のthicknessなどの構造に関連するパラメータが比較される。またresting stateでは、上記の部位を関心領域としてseed based analysisを行い、認知能力の差異と相関する脳活動のさまざまなfunctional connectivityのパラメータの差異を見出す

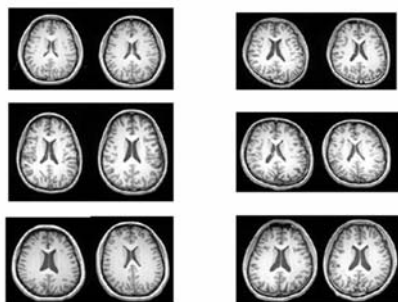


図8 一卵性双生児6ペアの脳構造比較

⑤～⑦の調査は慶應義塾大学文学部倫理委員会の承認のもとに行われた。このうち⑥と⑦はまだ萌芽的な段階であり、今後の解析とサンプルの追加を必要とするが、behavioral genomics研究への途を開いたものとして注目に値するといえよう。

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 20 件)

- ① Fujisawa, K.K., Yamagata, S., Ozaki, K. & Ando, J. (2012) Hyperactivity/inattention problems moderate environmental but not genetic mediation between negative parenting and conduct problems. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(2), 189-200. 査読有
- ② Fujisawa, K., Ozaki, K., Suzuki, K., Yamagata, Y., Kawahashi, I. & Ando, J. (2012) The genetic and environmental relationships between head circumference growth in the first year of life and sociocognitive development in the second year: A longitudinal twin study. *Developmental Science*, 15(1), 99-112. 査読有
- ③ Suzuki, K., Shikishima, C. & Ando, J. (2012) Genetic and environmental sex differences in mental rotation ability: A Japanese twin study. *Twin Research and Human Genetics*, 14(5), 437-443 査読有
- ④ 山形伸二・高橋雄介・木島伸彦・大野 裕・安藤寿康 (2012) Grayの行動抑制系と不安・抑うつ—双生児法による4つの因果モデルの検討 *パーソナリティ研究*, 20, 110-117. 査読有
- ⑤ Arimitsu, T., Uchida-Ota, M., Yagihashi, T., Kojima, S., Watanabe, S., Hokuto, I., Ikeda, K., Takahashi, T., Minagawa-Kawai, Y. (2011.) Functional hemispheric specialization in processing phonemic and prosodic auditory changes in neonates. *Frontiers in Psychology*, 2:202, 査読有
- ⑥ 敷島千鶴・平石 界・山形伸二・安藤寿康 (2011) 共感性形成要因の検討—遺伝—環境交互作用モデルを用いて— *社会心理学研究*, 26(3), 188-201. 査読有 第13回日本社会心理学会奨励論文賞受賞

〔学会発表〕(計 55 件)

- ① Yu, C.C., Furukawa, M., Kobayashi, K., Shikishima, C., Cha, P.C., Sese, J., Sugawara, H., Iwamoto, K., Kato, T., Ando, J. & Toda, T. Genome-Wide DNA Methylation and Gene Expression Analyses of Monozygotic Twins Discordant for Intelligence Levels. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011 年 11 月 12 日, 千葉(幕張メッセ)
- ② Nozaki, M., Fujisawa, K. K., Ando, J., & Hasegawa, T. The Effect of Sibling Relationship on Individual Adjustment in Japanese Twin Children Compared with Singletons. The 15th European Conference on Developmental Psychology, Bergen, Norway, August 26, 2011, Bergen, Norway
- ③ 鈴木国威・安藤寿康 3,4 歳児における言語処理に関連する神経活動の個人差 — 双生児法を用いて — 日本心理学会第 74 回大会, 2010 年 9 月 21 日, 大阪大学
- ④ Ando, J. & Shikishima, C. Genetic stability and change of cognitive abilities in adulthood: A 7-year longitudinal study. The 41st Annual Meeting of the Behavior Genetics Association, June 6-9, 2011, Newport, USA
- ⑤ Kobayashi, K., Furukawa, M., Yu, C.-C., Shikishima, C., Ando, J., & Toda, T. Genetic analysis of monozygotic twins discordant for cognitive abilities. American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, Oct. 22 2009, Honolulu, USA

〔図書〕(計 5 件)

- ① 安藤寿康 (2011) 遺伝マインドー遺伝子が織り成す行動と文化 有斐閣 220p
- ② 安藤寿康 (2012) 遺伝子の不都合な真実ーすべての能力は遺伝である 筑摩書房(ちくま新書) 240p

〔産業財産権〕

特になし

〔その他〕

ホームページ

<http://totcop.keio.ac.jp/>

<http://kts.keio.ac.jp/>

報道関係

- ① ナショナルジオグラフィック日本版「研究室へ行ってみた」で安藤のインタ

ビュー記事が連載される。

<http://nationalgeographic.jp/nng/article/20120117/296498/>

- ② 2011 年 6 月 27 日朝日新聞朝刊に「能力と性格の遺伝子検査」に対する安藤の批判コメントが掲載される
- ③ 2010 年 4 月 22 日読売新聞夕刊に双生児研究と安藤のコメントが掲載される。
- ④ 2010 年 4 月 13 日 NHK 総合「爆笑問題のニッポンの教養～双子だけの秘密」に安藤が出演し双生児研究を紹介する。
- ⑤ ニュートン別冊(ニュートンムック)「知りたい! 遺伝のしくみ」(2010 年 1 月)に安藤の論文とデータが掲載される
- ⑥ (株)創元社から成果をシリーズとして書籍化する計画が進行中

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 寿康 (ANDO JUKO)
慶應義塾大学・文学部・教授
研究者番号: 30193105

(2) 研究分担者

戸田 達史 (TODA TATSUSHI)
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30262025

(3) 連携研究者

河合(皆川) 泰代 (KAWAI MINAGAWA YASUYO)

慶應義塾大学大学院社会学研究科

研究者番号: 90521732

藤澤 啓子 (FUJISAWA KEIKO)

慶應義塾大学文学部助教

研究者番号: 00453530

大野 裕 (ONO YUTAKA)

国立精神・神経医療研究センター認知行

動療法センター所長

研究者番号: 70138098

平石 界 (HIRAISHI KAI)

京都大学こころの未来研究センター助
教

研究者番号: 50343108