

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 16 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591693

研究課題名(和文) 環境と遺伝子の相互作用が人格形成に与える影響

研究課題名(英文) The effects of the gene-environmental interaction on the formation of personality traits

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) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：767例の健常人において、Monoamine oxidase A遺伝多型は新奇性追求に有意な主効果を与え、報酬依存における遺伝型と母親からの愛情要素の交互作用は報酬依存に有意な影響を与えていた。また、590例の健常人において、serotonin transporter遺伝形と母親からの過保護要素の交互作用が報酬依存に有意な影響を与えていた。現在これらの結果の公表の準備中である。

また、本研究の一環として行った研究において、養育環境、対人関係過敏性、社交性・自律性、認知・態度の歪みの関係を包括的に検討した。これらの結果を計5編の論文にて公表した。

研究成果の概要(英文)：The present study showed that there was significant main effect of the monoamine oxidase A polymorphism on novelty seeking, while significant interaction effect between the polymorphism and maternal care on reward dependence was found in 767 healthy subjects. Meanwhile, there was significant interaction effect between the serotonin transporter polymorphism and maternal protection on reward dependence in 590 healthy subjects. I am going to publish these findings. As part of the present study, we examined the comprehensive relationships among parental rearing, interpersonal sensitivity, sociotropy-autonomy, and dysfunctional attitudes. These findings were made public in the form of 5 articles.

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科

キーワード：精神病理学 養育環境 遺伝 環境相互作用

1. 研究開始当初の背景

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。人格研究に使用する目的で、人格特徴全般を評価するための Temperament 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。気質は自動的な感情反応・習性であり遺伝の影響が高く、生涯を通して変化しないものとされ、性格は目標や価値についての自己概念であり、遺伝の影響は低く社会学習に影響されるものとされている。種々の精神疾患には、その発病に特徴的な人格特徴が介在することが知られているが、とくに、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 (Gruca et al, 2005; Smith et al, 2005)。従って、人格の成因を明らかにすることは、それらの疾患の病態解明、しいては、予防・治療につながるものと考えられる。

双生児・養子研究において、人格は環境的要因と遺伝的な要因、およびそれらの相互作用により形成されると報告されている (Plomin et al, 2008)。人格形成の遺伝的要因に関しては serotonin transporter 遺伝子と神経質の関連 (Lesch et al, 1996)、dopamine D4 受容体遺伝子多型と新奇性追求との関連 (Benjamin et al, 1996) に関する報告以来、様々な遺伝多型と人格特徴の関係について検討されてきた (Reif & Lesch, 2003)。我々も健常人において 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。しかしながら、遺伝多型と人格との関連研究の多くは再現研究により一致した見解が得られていない (Savitz & Ramesar, 2004)。

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。その後、種々の精神疾患、特にうつ病と自殺行動は、機能不全をきたした養育環境と関係があると報告されている (Adam et al, 1994; Kitamura et al, 1994; Parker, 1979)。一方、うつ病患者や自殺行動を起こした患者は、特徴的な病前人格を有すると報告されている (Gruca et al, 2005; Smith et al, 2005)。これらの報告に

より、両親からの機能不全の養育態度は、子供の人格特徴に影響を与えることにより、後年、様々な精神疾患を発症させると推測される。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。我々は以前の報告で PBI により評価された養育態度が人格特徴に与える影響について報告した (Oshino et al, 2007; Otani et al, 2008; 2009)。しかしながら、虐待を受けるなどある特定の養育環境を受けた個人が将来特徴的な人格を有し精神疾患を発症するとは必ずしも言い切れず、養育環境のみで人格の形成や精神疾患の発症を説明することはできない。

そのため、近年では人格形成においては生まれ (遺伝) が大事か、育ち (環境) が大切かの研究は過去のものとなりつつあり、ある環境の元で初めて遺伝子が呼び起こされ、反対に生まれもった遺伝的要因が養育環境を変えていく (Plomin et al, 2008; Belsky et al, 2009) との遺伝的要因と環境要因の両者を包括した研究へ移行しつつある。すなわち、人格形成における遺伝子と環境の相互作用並びに相関作用の研究である。しかしながら、現在のところ人格形成における遺伝子と環境の相互作用並びに相関作用を検討した研究はわずかである (Caspi et al, 2002; Gunthert et al, 2007; Stein et al, 2008; Gatt et al, 2009; Vinberg et al, 2010)。また、環境要因として、養育環境に焦点を当てた研究はみられない。そこで本研究においては、人格形成における遺伝的要因と養育環境の相互・相関作用を検討するため、健常日本人において人格と幼少時期に受けた養育態度をそれぞれ TCI、PBI を用いて評価し、遺伝的要因として monoamine oxidase A 遺伝形と serotonin transporter 遺伝形を同定し、それらの関係について検討する。

2. 研究の目的

うつ病を主として多くの精神疾患には特徴的な病前人格が介在することが明らかにされている。そのため人格の成因を明らかにすることにより、それらの疾患の病態解明、予防・治療につながるものと考えられる。双生児・養子研究において、人格は環境的要因と遺伝的な要因およびそれらの相互作用により形成されると報告されている。以前の研究において遺伝的要因または養育的要因それぞれ単独が人格形成に与える影響について報告されているが、遺伝的要因と養育的要因の相互作用に関して検討した研究は殆どみられない。そこで、本研究では健常人を対象として環境と遺伝子の相互作用が人格形成に与える影響について検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象の募集

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1,000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、男女に分け、TCIを従属変数とし、PBIの父親・母親における愛情と保護の計4要因、年齢、Monoamine oxidase A遺伝形とserotonin transporter遺伝形を独立変数とした銃回帰分析を行う場合でeffect size=0.15、 $\alpha=0.05$ 、検出力60%以上に必要な症例数は約600例以上であるため、600例を最低募集人数とする

(2) 人格の評価

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。

(3) 養育環境の評価

16歳までに両親から受けた養育態度をPBIを用い評価する。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。

(4) 静脈血採血・DNA抽出

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。

(5) 学会参加

学会に参加し、資料収集・情報交換を行う。

(6) データ解析

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; Monoamine oxidase A遺伝多型とPBIの相互作用がTCIに与える影響について、Serotonin transporter遺伝多型とPBIの相互作用がTCIに与える影響について、Monoamine oxidase A遺伝多型がPBIに与える影響について、Serotonin transporter遺伝多型がPBIに与える影響について

(7) 公表

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

平成26年3月現在で計1710例が本研究にエントリーした。下記の研究成果が得られた。

(1) 767例の健常人を対象とし、Monoamine oxidase A遺伝多型とPBIの相互作用がTCIに与える影響について検討した。Monoamine oxidase A遺伝多型は新奇性追求に有意な主効果を与えていた。また、報酬依存における遺伝型とPBIの母親からの愛情要素の相互作用が有意であった。本結果の公表を準備中

ある。

(2) 590例の健常人を対象とし、serotonin transporter遺伝形とPBIの相互作用がTCIに与える影響について検討した。serotonin transporter遺伝形はTCIに有意な主効果を与えていなかったが、遺伝型と母親からの過保護要素の交互作用が報酬依存に有意な影響を与えていた。本結果の公表を準備中である。

(3) 416例の健常人を対象とし、両親の養育態度がうつ病の脆弱要因とされる社交性-自律性に与える影響を検討した。その結果、両親の過保護要素は両親と子供間で性特異性を持って社交性に影響を与えることが示された。本結果は論文にて公表した。

(4) 362例の健常人を対象とし、対人関係過敏性と社交性-自律性との関連を検討したところ、対人関係過敏性は社交性のみと関連することが示された。本結果は論文にて公表した。

(5) 528例の健常人を対象とし、うつ病の認知理論における認知・態度の歪みとTCIの関連を検討した。その結果、認知・態度の歪みはTCIの自己志向と負に相関することが示された。本結果は論文にて公表した。

(6) 665例の健常人を対象とし、両親の養育態度が認知・態度の歪みに与える影響を検討し、両親の過保護要素が性特異性を持って認知・態度の歪み、特に、達成と依存、に影響を与えることが示された。本結果は論文にて公表した。

(7) 301例の健常人を対象とし、対人関係過敏性と自己モデル-他者モデルから構成される成人愛着スタイルの関連を検討し、対人関係過敏性は自己モデルと負に相関することが示された。本結果は論文にて公表した。

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 5件)

1. Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R, Enokido M: Correlations of interpersonal sensitivity with negative working models of the self and other: evidence for link with attachment insecurity. Ann Gen Psychiatry 13 (2014)

5. 査読有

2. Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R, Enokido M: Parental overprotection engenders dysfunctional attitudes about achievement and dependency in a gender-specific manner. BMC Psychiatry 13 (2013) 345. 査読有

3. Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R, Enokido M, Kamata M: Relationship of the 24-item dysfunctional

attitude scale with the temperament and character inventory in healthy subjects. Nord J Psychiatry 67 (2013) 388-392. 査読有

4. Otani K, Suzuki A, Kamata M, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R: Interpersonal sensitivity is correlated with sociotropy but not with autonomy in healthy subjects. J Nerv Ment Dis 200 (2012) 153-155. 査読有

5. Otani K, Suzuki A, Kamata M, Matsumoto Y, Shibuya N, Sadahiro R, Enokido M: Parental overprotection increases sociotropy with gender specificity in parents and recipients. J Affect Disord 136 (2012) 824-827. 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 大谷浩一：愛着理論とうつ病．第 20 回日本精神科看護学術集会ランチョンセミナー、2013 年 11 月 2 日、山形、山形テルサ．

2. 大谷浩一：うつ病親和性について - 認知理論と愛着理論を中心に - . 平成 25 年度山形鵬櫻会総会、2013 年 8 月 17 日、山形、メトロポリタン山形．

3. 大谷浩一：うつ病親和性について - 認知理論と愛着理論を中心に - . 第 13 回阪神不安気分障害研究会、2013 年 2 月 7 日、大阪、ホテルグランディア大阪．

4. 大谷浩一：うつ病と現在社会．第 32 回心のフェスティバル、2012 年 11 月 7 日、山形、霞城セントラル．

5. 大谷浩一：愛着理論とうつ病．旭川学術講演会、2012 年 9 月 28 日、旭川、旭川グランドホテル．

6. 大谷浩一：うつ病の心理社会的側面．新庄最上地区学術講演会、2012 年 9 月 3 日、新庄、県立新庄病院．

7. 大谷浩一：うつ病親和性について - 認知理論と愛着理論を中心に - . 福岡県精神科病院協会学術講演会、2012 年 7 月 17 日、福岡、西鉄グランドホテル．

8. 大谷浩一：うつ病の心理学：認知療法を中心に．置賜精神科セミナー、2012 年 6 月 1 日、米沢、東京第一ホテル米沢．

9. 大谷浩一：愛着の精神病理．荘内精神科セミナー、2012 年 4 月 18 日、鶴岡、東京第一ホテル鶴岡．

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

なし

取得状況 (計 0 件)

なし

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

大谷浩一 (OTANI KOICHI)

研究者番号 : 00194192

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし