

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461710

研究課題名(和文) 心理学的要因がテロメア長に与える影響

研究課題名(英文) Effects of psychological factors on telomere length

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中に計1070例の対象が本研究にエントリーし、心理学的要因の評価と末梢白血球のテロメア長を測定した。その結果、下記の研究成果が得られた。

1. 健常日本人における白血球テロメア長はNEO-PI-Rの神経質と良心、およびTCIの損害回避と報酬依存と関連する、2. 幼少時期に受けた養育態度の愛情は性特異的にテロメア長に影響を与える、3. Bowlbyの愛着理論における自己モデルはTCIの自己志向と損害回避と関連し、他者モデルは協調と報酬依存と関連する、4. 対人関係過敏性はテロメア長に影響を与える、との結果が得られた。これらの知見を論文にて公表した。

研究成果の概要(英文)：One thousand-seventy subjects were enrolled in the present study. Various psychological factors and leukocyte telomere length were assessed in the subjects, I found the following result; 1. leukocyte telomere length is related to Neuroticism and Conscientiousness of the NEO-PI-R and Harm avoidance and reward dependence of the TCI, 2. parental care influences leukocyte telomere length with gender specificity in parents and offsprings, 3. Self-model of the Bowlby's attachment theory is related to self-directedness and harm avoidance, while other model is associated with cooperativeness and reward dependence, 4. interpersonal sensitivity affects leukocyte telomere length.

These findings were made public in the form of an article.

研究分野：精神遺伝学

キーワード：テロメア長 人格 養育態度 対人関係過敏性

1. 研究開始当初の背景

人格特徴や幼少時期の養育環境などの心理的要因が、寿命や様々な身体疾患の発症および予後に影響を与えることが示されている。特に、誠実で良心的、楽天的な人格を有する対象は寿命が長く虚血性心疾患に罹患しにくいと縦断研究で報告されており、この所見は meta-analysis により確認されている (Bogg & Roberts, 2004; Smith & MacKenzie, 2006)。また、幼少時期に両親から暖かい態度で養育を受けた対象は、虚血性心疾患や高血圧、十二指腸潰瘍に罹患しにくいとも報告されている (Almeida et al, 2010; Russek & Schwartz, 1997)。しかしながら、これら心理的要因と寿命や身体疾患の発症との関連に関して生物学的な機序は明らかにされていない。

テロメアはゲノム末端に存在する (TTAGGG) の繰り返し配列であり、染色体の分解阻害やゲノムの安定性維持に重要な役割を担っている (Blackburn et al, 2001)。テロメアは細胞分裂による DNA 複製が行われるたびに短縮し、テロメアが一定の長さ以下になると細胞は分裂を停止する (Blackburn et al, 2001)。縦断研究において、テロメアの短縮は寿命と関連すると報告 (Cawthon et al, 2003) されており、また、テロメアの短縮は、虚血性心疾患 (Brouillette et al, 2007)、癌 (Ma et al, 2011)、脳梗塞後の認知症 (Martin-Ruiz et al, 2006) などの疾患の発症や糖尿病性腎症の進行 (Fyhrquist et al, 2010) の予測因子であることが示されている。従って、テロメア長は「分裂時計」あるいは「細胞分裂数の回数券」とも呼ばれ、細胞の老化の指標とされている。

テロメア長は遺伝的要因や年齢、性別、人種により影響を受けることが知られている (Mather et al, 2011)。また、喫煙、肥満、過飲酒などの外的要因がテロメアを短縮させることが報告されている。近年、心理的要因がテロメア長に与える影響について注目されており、高齢の親の介護による心理的ストレス (Epel et al, 2004) や、幼少時期に受けた虐待 (Tyrka et al, 2010) や不幸な出来事 (O' Donovan et al, 2011) がテロメア短縮と関連すると報告されている。また、悲観的 (O' Donovan et al, 2009) で他者に敵意を持ちやすい (Brydon et al, 2012) などの人格傾向を有する対象はテロメアが短縮していることが示されている。しかしながら、これらの先行研究は対象数が 20 - 300 と比較的少なく、限定された心理的要因のみに焦点を当てており、上述の心理的要因と寿命や身体疾患の発症の機序の関連を説明することはできない。そのため、より多数の対象を用いて、心理的要因を包括的に評価した研究が必要とされる。

研究代表者は、これまで心理的要因に關与する遺伝的要因、養育的要因、および、それらの相互作用について検討してきた

(Kamata et al, 2009; Otani et al, 2009; 2009; 2011; 2012; 2012; Matsumoto et al, 2009; 2012; Sadahiro et al, 2009; 2011; Shibuya et al, 2009; 2010, Suzuki et al, 2011; 2012)。これらの研究において、包括的な人格特徴の評価のために、Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger et al, 1993) と revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) (Costa & McCrae, 1992) を用いた。TCI は 7 因子 (新奇性追求、損害回避、報酬依存、持続、自己志向、協調、自己超越) より構成され、NEO-PI-R は神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性の 5 因子より構成される。また、対人関係敏感性と認知・態度の歪みは、それぞれ、他者の行動や感情に対する過度な意識や過敏性、および、うつ病患者における独特な認知機能と定義される (Boyce and Parker, 1989; Weissman, 1979) が、これら対人関係敏感性と認知・態度の歪みを評価するために、それぞれ、Interpersonal Sensitivity Measure (IPSM) (Boyce and Parker, 1989)、および、Dysfunctional Attitude Scale (DAS) (Weissman, 1979) を用いた。一方、幼少時期に受けた両親の養育態度を評価するため、子供への愛情・関わり合いを意味する愛情と、管理・過保護・介入を意味する保護の 2 つの因子から構成される Parental Bonding Instrument (PBI) (Parker et al, 1979) を用いた。研究代表者は、これらの研究を通して、TCI、NEO-PI-R、IPSM、DAS、PBI の妥当性と信頼性を確認しており、これらの評価スケールが包括的な心理的要因の評価のために適切であることを確かめてきた。

以上より、本研究では 1,000 例の健常日本人を対象として TCI、NEO-PI-R、IPSM、DAS、PBI で評価した心理的要因がテロメア長に与える影響について検討する。

2. 研究の目的

人格特徴や幼少時期の養育環境などの心理的要因が寿命や様々な身体疾患の発症と予後に影響を与えると示されているが、その生物学的な機序は明らかではない。テロメアはゲノム末端に存在する (TTAGGG) の繰り返し配列であり、テロメア長の短縮は寿命や様々な身体疾患発症に關与すると示されている。従って、心理的要因がテロメア長を介して寿命や様々な身体疾患発症に影響を与えるとの可能性が示唆される。そこで本研究では、健常日本人を対象とし、人格特徴、対人関係敏感性、認知・態度の歪み、幼少時期の両親の養育態度がテロメア長に与える影響について検討する。

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、テロメア長を従属変数とし、年齢、性別、およびTCIの7因子、NEO-PI-Rの5因子、IPSM、DAS、PBIの2因子を独立変数とした重回帰分析を行う場合でeffect side=0.15、

=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

下記の信頼性・妥当性が確認されている自己記入式テストを対象に配布し、約60分間で記載してもらい、包括的な心理学的要因を評価する。TCI：日本語版TCI (Kijima et al, 1996)、NEO-PI-R：日本語版NEO-PI-R (Shimonaka et al, 1998)、IPSM：日本語版IPSM (Kuwabara et al, 1999)、DAS：日本語版DAS(Tajima et al, 2007)、PBI：日本語版PBI (Ogawa, 1991)。

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-80 で冷凍保存する。

本研究に必要な文献の収集を行う。また、学会に参加し、情報交換を行う。

Cawthonの定量的real-time PCR法 (2002) を用いて、白血球のテロメア長を同定する。

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) テロメア長を従属変数、TCIにより評価した7因子の人格特徴、年齢、性別、喫煙の有無、飲酒量を独立変数として、TCIの7因子の人格特徴がテロメア長に与える影響、2) テロメア長を従属変数、NEO-PI-Rにより評価した5因子の人格特徴、年齢、性別、喫煙の有無、飲酒量を独立変数として、NEO-PI-Rの5因子の人格特徴がテロメア長に与える影響、3) テロメア長を従属変数、IPSMにより評価した対人関係感性、年齢、性別、喫煙の有無、飲酒量を独立変数として、対人関係感性がテロメア長に与える影響、4) テロメア長を従属変数、DASにより評価した認知・態度の歪み、年齢、性別、喫煙の有無、飲酒量を独立変数として、認知・態度の歪みがテロメア長に与える影響、5) 男性・女性に分けて、テロメア長を従属変数、PBIにより評価した父親・母親それぞれ2因子の養育態度、年齢、喫煙の有無、飲酒量を独立変数として、幼少時期に受けた養育態度がテロメア長に与える影響。

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 1070 例の対象が本研究にエントリーした。心理学的要因の評価と末梢白血球のテロメア長を測定した。その結果、下記の研究成果が得られた。

(1) 209 例の健常日本人のいて、白血球テロメア長は NEO-PI-R の神経質と良心、およびTCIの損害回避と報酬依存と負の相関が認めらると示され、本結果は人格特徴と寿命との関連に關与することが示唆された。本結果を論文にて公表した。

(2) 581 例の健常日本人を対象に、幼少時期に受けた養育態度が白血球テロメア長に与える影響について検討した。高い愛情はテロメア長と正に相関し、この関係には親と子供で性特異性が認められることを示した。本結果を論文にて公表した。

(3) 542 例の健常日本人を対象に、Bowlbyの愛着理論における自己-他者モデルとTCIの7因子との関係を検討し、自己モデルはTCIの自己志向と損害回避と関連し、他者モデルは協調と報酬依存と関連すると示した。本結果を論文にて公表した。

(4) 対人関係感性と白血球テロメア長との関係を159例の健常日本人を対象に検討した。対人関係感性が高い対象のテロメア長は短いことが示された。本結果は、論文にまとめ現在投稿中である。

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4件)

1) Suzuki A, Matsumoto Y, Enokido M, Shirata T, Goto K, Otani K. Relationship between Interpersonal Sensitivity and Leukocyte Telomere Length. BMC Medical Genet, (in submission) (査読有)

2) Otani K, Suzuki A, Matsumoto Y, Enokido M, Kuwahata F, Takahashi N. Associations of working models of the self and other with Cloninger's personality dimensions. Comprehensive Psychiatry 2015, 56, 175-178. (査読有)

3) Enokido M, Suzuki A, Sadahiro R, Matsumoto Y, Kuwahata F, Takahashi N, Goto K, Otani K. Parental care influences leukocyte telomere length with gender specificity in parents and offsprings. BMC Psychiatry 14, 2014, 277. (査読有)

4) Sadahiro R, Suzuki A, Enokido M, Matsumoto Y, Shibuya N, Kamata M, Goto K, Otani K. Relationship between leukocyte telomere length and personality traits in healthy subjects Eur Psychiatry 2014, 30, 291-295. (査読有)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)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

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

大谷 浩一（OTANI KOICHI）

貞廣 良一（SADAHIRO RYOICHI）

渋谷 直史（SIBUYA NAOSHI）