

第102回日本精神神経学会総会

シンポジウム

うつ病の病前性格と発症脆弱性 ——行動遺伝学からの提案——

大野 裕 (慶應義塾大学保健管理センター)

はじめに

病前性格論は、精神疾患の発症が性格と環境の相互作用から生じるとする理解に基づくものであり、とくにストレス脆弱性モデルもしくは素因-ストレス (diathesis-stress) モデルがその基礎になっている。これは、性格ないしは素因の脆弱性がある種の環境下でストレスを受けて精神症状群が発症するという考えであるが、これには2つの前提が存在している。

それは、まず第一に、性格をカテゴリーとしてとらえるというものであり、双極性障害の病前性格としてわが国でよく引用される下田の執着気質や、うつ病性障害との関係が指摘されるテレンバッハのメランコリー親和型気質がその例である。しかし、後で論じるように、性格ないしはパーソナリティは必ずしもカテゴリーで規定されうるものではなく、むしろディメンショナルに評価する方が現実的であると筆者は考えている。

第二の前提は、性格やパーソナリティを決まったものとしてとらえ、そこに何らかのストレスが加わることで症状が発現するという、どちらかというとも方向的なモデルである。しかし、性格やパーソナリティはある種の傾向はあるにしてもその現れ方は環境のなかで変動するものであり、一方、環境も性格やパーソナリティの影響を受けて変化するものである。これは、社会的学習理論では相互決定論と呼ばれており、個人と環境は相互作用と言うよりも相互交流的なひとつのシステムのなかで動いていると考える立場である。

本稿では、こうした相互交流的モデルにたつてうつ病とパーソナリティの関係を論じることにはしたい。

なお筆者は、うつ病自体がディメンショナルな視点から理解できると考えている。この考え方はすでに、第2回日本うつ病学会(2005)で坂本真士らとともに、「Taxometric analysisを用いたうつ症状の連続性の検討」という演題で報告した。これは、旧厚生省が平成12年に32,022名を対象に実施した保健福祉動向調査で得られた20,987名(男性10,194,女性10,793名)の自記式尺度CES-Dのデータに対して taxometric analysis を行ったところ、うつの潜在構造が連続的であり、うつ病と非うつ病の明確な分離点が存在しないことを示唆する結果が得られたことなどに基づいている。

パーソナリティのディメンション的理解

歴史的に見れば、ディメンション・モデルは、DSM-III第2軸の作成の基礎となった Millon のモデル (Millon, T: Disorders of personality. New York, Wiley, 1981) や、パーソナリティを psychoticism (P), extraversion-introversion (E), neuroticism (N) の3軸から考えていくディメンション論を提唱した Eysenck⁷⁾ のモデルがあるが、近年は Costa & McCrae の5因子モデルと Cloninger の7因子モデルが注目を集めている。

a) Costa & McCrae の 5 因子モデル

これは、パーソナリティの特性を表す言葉をすべて抽出して分類し、それを統計学的に検証して作り上げられたもので、パーソナリティの特徴を神経質 Neuroticism, 外向性 Extraversion, 開拓性 Openness, 愛想の良さ Agreeableness, 誠実さ Conscientiousness の 5 つの軸で表現するものである^{5,6)}。

b) Cloninger の 7 因子モデル

Cloninger は、刺激-反応行動モデルと神経化学的行動モデルを取り入れ、さらには発達研究や家族研究の結果も考慮に入れて、独自の生物社会学的ディメンション・モデルを提唱した。

彼はまず、新奇性追求 Novelty Seeking, 損害回避 Harm Avoidance, 報酬依存 Reward Dependence の 3 軸からなるモデルを提唱した³⁾。新奇性追求の軸は、脳の賦活系、つまり中脳から前脳へと放射されるドーパミン経路に基礎を持つ行動系であり、一方の極に興奮しやすく衝動的な行動が、他方の極には禁欲的で融通性のない行動が位置する。損害回避の軸は、脳の抑制系、つまり脳幹部からのセロトニン放射系等を基礎にした行動系で、一方の極に抑制的で警戒的な行動が、他方の極に自信過剰で向こう見ずな行動が位置する。報酬依存の軸は、懲罰を避け報酬を求める行動系、つまり橋から上昇し視床下部や辺縁系へと放射するノルエピネフリン系に基礎を持つ行動系で、学習とも密接な関係を持っている。そしてこの軸は、一方の極に感情的で野心的な行動が、他方の極に現実的で冷淡で頑固な行動が位置する。

その後彼は、双生児研究や一般人口を対象にした研究の所見をもとに、4 つの因子を新たに加え、生物学的、遺伝的な要因が強く関与していると考えられる気質 temperament の 4 因子と、環境の影響が強いと考えられる性格 character の 3 因子からなる 7 因子でパーソナリティの特徴を表現することを提唱した⁴⁾。

うつ病とパーソナリティ：行動遺伝学の立場から

パーソナリティ形成が遺伝的影響を受けていることは、養子研究や双生児研究などの行動遺伝学的研究から明らかにされていたことである。行動遺伝学では、血縁の近さの程度を遺伝の変数とみなしてパーソナリティや知能などの人間の複雑な心理形質への遺伝の影響を間接的に推定する手法が用いられる。つまり、一緒に育てられた一卵性双生児と二卵性双生児といった遺伝的類似が異なる個体の組の相関を比較検討することによって遺伝要因と環境要因の影響を推測するのである。これによって、家族性類似のうち共有される遺伝要因もしくは環境要因の影響を受ける程度を解明することができる。こうした双生児研究法は、比較的サンプルが得やすいこと、環境の影響をコントロールしやすいことなどの利点もあり、多くの行動遺伝学的研究で用いられている^{1,11)}。

双生児研究法では、一卵性双生児 (monozygotic : MZ) と二卵性双生児 (dizygotic : DZ) の相関を比較する。一卵性双生児は遺伝学的には同一であり、一方二卵性双生児は遺伝学的な類似は 50 % である。しかし一卵性双生児も二卵性双生児も同一の子宮内環境を有しており、同時に生まれ、同一の家庭で育っている。したがって、もしある形質が遺伝的影響を受けていなければ、遺伝的には 2 倍の差があっても、一卵性双生児は二卵性双生児と同程度に類似しているはずである。逆に、もし遺伝が重要であれば、一卵性双生児は二卵性双生児よりもはるかに類似しているはずである。

双生児研究で遺伝率を推定するには、一卵性双生児の相関と、二卵性双生児の相関の差を 2 倍するとよい。なぜなら、一卵性双生児の遺伝学的類似度は 100 %、二卵性双生児の遺伝学的類似度は 50 % であるため、一卵性双生児と二卵性双生児の相関の差は、遺伝的な効果の半分しか含んでいないからである。

養子研究法では選択的配置が問題となるが、双生児研究法では等環境仮説が問題となる。すなわち、もし一卵性双生児が、二卵性双生児よりも、

表1 気質とうつの genetic structure models の比較

Model	χ^2	df	P	AIC
Base (Cholesky)	267.397	245	0.156	-222.603
4G	267.420	246	0.166	-224.600
3G	269.984	248	0.161	-226.000
3 Specific G	271.589	251	0.178	-230.000

AIC: Akaike's Information Criteria

Ono, et al, Molecular Psychiatry, 2002

より同じように扱われるのであれば、一卵性双生児の行動の類似が大ききことは、遺伝というよりもむしろ環境に起因することになるのである。

双生児の協力を得て行われた行動遺伝学的研究からは、パーソナリティは(1)遺伝率が40~50%程度と、認知能力に匹敵する高い遺伝規定性を示すこと、(2)若年の認知能力では共有環境の影響が効いているのに比較して、パーソナリティでは共有環境の効果はほとんど全く見られず、影響する環境の効果はもっぱら非共有環境の影響であること、(3)パーソナリティに及ぼす遺伝の効果には相加的效果だけでなく非相加的遺伝効果が見られることがあること、(4)遺伝率の増加傾向を示す認知能力と比較して、パーソナリティでは遺伝率の増加傾向は見られないこと、などが明らかになっている。

今回報告しているのは、慶應双生児研究グループが行動遺伝学的手法を用いて、遺伝的要因と環境的要因がパーソナリティ傾向やうつ状態の発現にどのような影響を及ぼすかについて検討した結果である。我々の研究は、東京近郊の双生児の協力を得て行ったものである。

それによれば、Cloningerの7因子モデルの解析⁹⁾では、Cloningerが提唱しているように、「新奇性追求」、「損害回避」、「報酬依存」はお互いに遺伝的には独立である可能性が示されている。しかし、「固執」は、独立の遺伝要因を持たず、「損害回避」と「報酬依存」を規定している遺伝要因の影響を受けていることが示された。また、「新奇性追求」と「損害回避」の、表現型の相関は、遺伝的な相関から来るものではなく、環境要

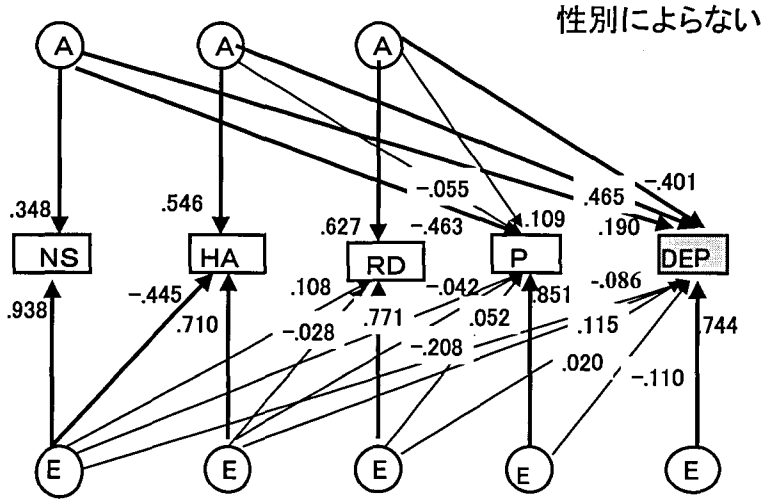
因、なかでも個人が個別に遭遇する非共有環境要因の相関から来るものである可能性も示唆された。

さらに、気質の4因子と性格の「自己志向」、「協調」の2因子は、相加的遺伝要因と非共有環境要因の影響が強いこと、その遺伝率は「新奇性追求」が29%、「損害回避」が20%、「報酬依存」が11%、「固執」が20%、「自己志向」が39%、「協調」が16%であった。性格の1因子である「自己超越」に関しては環境要因の影響が強く、遺伝的要因はほとんど認められないことが示されている。

一方、5因子モデルに関しては、それぞれのパーソナリティ特徴に独立した遺伝要因は関与しておらず、あるひとつの共通する遺伝子群が存在していることがない可能性が示唆された⁸⁾。これはまた、表現型が必ずしも基底にある生物学的要因と対応しないことを示すものである。

次に、うつ症状の遺伝要因であるが、我々の研究では、抑うつ気分独自に影響を与える特有の遺伝要因というものはなく、「新奇性追求」、「損害回避」、「報酬依存」それぞれに影響を与えている遺伝要因が、抑うつ気分に加的に影響を与えている、という可能性が示されている。

我々は、遺伝的要因の影響が強いとされる気質とうつ状態に注目し、201組の双生児の協力を得て、行動遺伝学的解析を行った⁹⁾。その結果を表1および図1に示すが、ここからわかるように軽症から中等症のうつ病に直接影響を及ぼす遺伝的要因は見いだせず、遺伝的要因はパーソナリティ形成に影響してうつ病への脆弱性を形成することが明らかになった。とくに、遺伝的には、高い損



Ono, et al, Molecular Psychiatry, 2002

図1 うつとパーソナリティ：遺伝と環境

A：相加的遺伝要因，E：非共有環境要因，NS：新奇性追究，HA：損害回避，RD：報酬依存，P：持続，DEP：うつ症状

害回避傾向（不安が強く危険を避けようとする傾向）と低い報酬依存傾向（他の人との情緒的関係を避けようとする傾向）がうつ状態に関連していると考えられた。

一方、うつ病の発症には、内容は明らかではないものの特有の環境要因が影響することも示唆された。しかしこれは、通常言われるような母親など共有環境由来のものではなく、それぞれの個人が個別に体験するような多様な環境である。

これらの所見を、我々は、ある特定のパーソナリティが遺伝的要因と環境要因との影響を受けて形成され、そうしたパーソナリティを有する人がある特有の環境の影響を受けてうつ状態に陥るという可能性を強く示唆するものと考えている。この所見はまた、うつ病が不均一な症候群であり、遺伝子研究もうつ病それ自体ではなくパーソナリティを対象にしたほうが望ましいことを示している。

この所見は治療論的にも重要であり、軽症から中等症のうつ病の治療では認知療法などの心理社会的治療が薬物療法に匹敵する効果を及ぼすこと

を裏付ける基礎的データとして意味を持っている。さらにこれは、地域におけるうつ病対策で普及啓発活動などの心理社会的関わりが重要な役割を果たすことを示唆するものでもあるといえる¹⁰⁾。

おわりに

本稿ではうつ病とパーソナリティの関係について相互交流モデルとディメンション・モデルを準拠枠として議論した。筆者は、ある特定のパーソナリティが遺伝的要因と環境要因との影響を受けて形成され、そうしたパーソナリティを有する人がある特有の環境の影響を受けてうつ状態に陥ると考えている。なお、パーソナリティ特性は、基本的傾向は一定であるにしても、その現れは必ずしも一定したものではなく、環境との相互交流的なかで変化するものであることも念頭に置いて病前性格を考えていく必要がある。

文 献

1) 安藤寿康：行動遺伝学と性格。行動科学, 38; 97-105, 1999

- 2) Ando, J., Ono, Y., Yoshimura, K., et al. : The Genetic Structure of Cloninger's Seven-Factor model of temperament and character in a Japanese sample. *J Pers*, 70 (5) ; 583-609 2002
 - 3) Cloninger, C.R. : A systematic method for clinical description and classification of personality variants : A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44 ; 573-588, 1987
 - 4) Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R. : A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50 ; 975-990, 1993
 - 5) Costa, P.T., McCrae, R.R. : The five-factor model of personality and its relevance to personality disorders. *Journal of Personality Disorders*, 6 ; 343-359, 1992
 - 6) Costa, P.T., McCrae, R.R. : Personality disorders and the five-factor model of personality. *Journal of Personality Disorders*, 4 ; 362-371, 1990
 - 7) Eysenk, H.J. : Normality-abnormality and the three-factor model of personality. *Differentiating Normal and Abnormal Personality* (ed. by Strack, S., Lorr, M.). Springer, New York, 1994
 - 8) Ono, Y., Ando J., Onoda, et al. : Genetic structure of the five-factor model of personality in a Japanese population. *Keio Journal of Medicine*, 49 (4) ; 152-157, 2000
 - 9) Ono, Y., Ando, J., Onoda, N., et al. : Dimensions of temperament as vulnerability factors in depression. *Molecular Psychiatry*, 7 (9) ; 948-953, 2002
 - 10) Ono, Y., Tanaka, E., Oyama, H., et al. : Epidemiology of suicidal ideation and help-seeking behaviors among the elderly in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55 (6) ; 605-610, 2001
 - 11) プロミン, R. : 遺伝と環境—人間行動遺伝学入門—. 培風館, 東京, 1994
-