

衝動性に関する遺伝環境交互作用

——動物研究の応用可能性——

修士課程 1 年	上	田	翠
博士課程 1 年	浜	村	俊 傑
修士課程 2 年	中	村	杏 奈
教授	下	山	晴 彦

1. はじめに

乱暴な運転や性的逸脱、薬物使用、過剰な飲酒等の高リスク行動の背景には衝動性があると言われ、近年研究対象として衝動性 (Impulsivity) への注目が集まっている (Bezdjian, Baker, & Tuvblad, 2011)。衝動性は、ネガティブな結果が起こりうる可能性を適切に考慮せず、意思決定または行動を行うことと定義され (Winstanley, 2011)、行為的抑制不全 (Motor Disinhibition) および衝動的意思決定 (Impulsive Decision-Making) から構成される (Jupp, Caprioli, & Dalley, 2013)。また、病因学的にも衝動性には複数の側面があり、①行動抑制が出来ないこと、辛抱のなさ (Lack of Perseverance)、②後先考えない無計画性、高リスク行動をとること (Lack of Premeditation)、③焦っている感覚 (Urgency)、④刺激を求めるパーソナリティー (Sensation-Seeking) の 4 側面が存在する (Whiteside & Lynam, 2001)。衝動性それ自体は危機回避や好機への迅速な反応といった点では適応的な意味をもつものであるが、それが適応的な域を超えて害をもたらす場合、衝動性は問題として捉えられる。不適切な衝動性は、注意欠陥・多動性障害 (ADHD)、パーソナリティー障害、気分障害、飲酒、物質使用等の依存行動、強迫性障害 (OCD) などの背景にもあることが指摘されてきている (Jupp et al., 2013; Whiteside & Lynam, 2001)。

臨床的な需要から、衝動性の形成において遺伝要因と環境要因がどのように影響するかは動物研究とヒト研究の双方の領域で長く議論の対象となってきた。しかし、人間を対象とした研究では、ADHD や依存といった個別の症状が従属変数として扱われてきており、衝動性というより一般的な心理的概念を直接扱った研究は数が多い。本稿では、動物研究とヒト研究の双方で得られてきた衝動性の形成についての知見を概観し、ヒト研究の

限界や今後の発展可能性を指摘することを目的とする。

以下ではこれまで行われてきた動物とヒトにおける衝動性研究について、遺伝要因と環境要因に着目してレビューを行う。

2. 衝動性の形成に関する先行研究の概観

本節では、衝動性の形成における遺伝要因と環境要因の影響について、動物研究とヒト研究の先行研究の知見をまとめる。研究法、遺伝要因の影響、環境要因の影響、遺伝環境交互作用 (後述する、遺伝要因と環境要因の相互作用の一種) の 4 つの項目に分けて議論を進める。

2.1. 研究法

動物研究とヒト研究では、対象の違いから研究デザインにも差異が見られる。本項では動物研究とヒト研究における衝動性の測定の方法、遺伝要因と環境要因の操作方法、加えて、それぞれの研究法の長所短所について述べる。

動物 研究対象として、主にラットが対象とされてきている。以下では Jupp et al. (2013) からラットにおける衝動性の測定法を紹介する。ラットにおける衝動性の測定には、オペラント条件付けを基にした 3 つのパラダイムが標準的に用いられている。まず、選択における衝動性を測る課題として、衝動的選択パラダイムがある。衝動的選択パラダイムでは、すぐに手に入る小さな報酬 (SS) と少し時間が経ってから手に入る大きな報酬 (LL) のうちどちらかを選択させた時、衝動性が低い個体は LL を選択するのに対し、衝動性が高い個体は SS を選択するとされる。次に、行為的抑制不全を測定する課題として Go/No-go パラダイムがある。Go/No-go 課題では、課題に先立って反応すべき Go 手がかりと反応を制御すべき No-go 手がかりが条件付けされる。Go

手がかりと No-go 手がかりは提示時間や属性が同種の刺激であり、個体の適切な行為がそれぞれの手がかりによって反応と反応制御というように恣意的に定められている以外には違いがない。課題では Go 手がかりと No-go 手がかりをランダムに提示し、個体の反応と反応制御を測定する。反応を制御するよう教示された No-go 手がかりに対して反応を制御できない傾向が強いラットは衝動性が高く、No-go 課題で正しく反応を制御できる場合には衝動性が低いとみなす。ラットの衝動性を測定するパラダイムの 3 つ目としては、Stop-signal reaction time task がある。この課題では、レバー押しオペラント条件付けした後、特定の条件下 (e.g., ブザー音が鳴らない) ではレバー押しをしないことを条件付けする。特定の条件下での反応を制御できる場合は衝動性が低く、制御できない場合は衝動性が高いとされる。以上の標準的な 3 つの課題以外にも、5 CSRTT (five-choice serial reaction time task)、Porteus Maze Test が衝動性の尺度として使用されている。5 CSRTT では、自動エサやり機のついたケージにおいて、エサが出てくることの予期信号として光が点灯することを条件付けする。次の光が点灯するまで待つことのできるラットは衝動性が低く、点灯する前にエサの出口を鼻でつつくなどの反応を示した個体は衝動性が高いとされる。Porteus Maze Test では、迷路にラットを入れ、目的地にたどり着くことができるラットは計画的であり、衝動性が低いとされる。一方で、目的地にたどり着くことができない、もしくは着くまでに長い時間がかかるラットは非計画的であり、衝動性が高いと考えられる。

Jupp et al. (2013) によればラットの研究では、遺伝要因の操作の例として、遺伝子配列を操作したモデルラット (e.g., Spontaneously hypertensive rats, Roman high avoidance) があり、これらは ADHD のモデルラットとしても使用されている。擬似的な遺伝子操作として、ドーパミン受容体やセロトニン受容体に対して薬物を与えることで衝動性を誘発するといった手法も取られている。遺伝情報の操作はせず、先天的に衝動性の高いラットを抽出して被験体とすることもある。一方で、環境要因は、ラットを母と分離させるかどうか (後述する Maternal Separation)、ラットを他のラットと同じケージで生育するかどうか (後述する Rearing Paradigm) といった簡単な方法によって操作が可能である。

動物研究においては遺伝要因・環境要因の操作が容易であり、実験デザインを単純化することが可能であることから、衝動性研究においては動物研究が中心に行われて来ている。ただし、げっ歯類と人間は確かに構造的に

類似している一方で、社会的交流や感受性の違いが存在する (Ellenbroek & Youn, 2016) ことから、ヒトへの適用には慎重になる必要がある。

[ヒト] ヒトを対象とした研究において、衝動性は認知課題、質問紙、行動観察の 3 種類の方法によって測定される。認知課題としては、衝動性は認知機能の行為的、選択、意思決定の 3 つの側面に現れることから (Bari & Robbins, 2013; Sharma, Markon, & Clark, 2014)、3 側面のそれぞれにおける衝動性を測る認知課題が作成されている。行為的抑制不全を測る課題としては、Go/No-go 課題と Stop-Signal 課題が標準的である。Go/No-go 課題は動物研究の Go/No-go パラダイム、Stop-Signal 課題は Stop Signal Reaction Time Task をそれぞれヒト研究に応用したものである。選択における衝動性を測る認知課題としては、衝動性選択パラダイムをヒトに応用した報酬遅延課題が使用されている。意思決定の衝動性を測る指標としては Iowa Gambling 課題が使用されてきている。Iowa Gambling 課題では、カードを用いて報酬金を獲得する内容で意思決定及び感情体験に関わる前頭前皮質 (Prefrontal Cortex) の活動を調べることができる (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994)。認知課題を用いることで、認知機能のどの側面において衝動性が特徴的に現れているかを理解することが可能である。質問紙では、主に Behavioral Inhibition Scale、Barratt Impulsiveness Scale が用いられる。これらの尺度では項目に分けて衝動性の高さが測定されている。そのため、衝動性の複数の側面が測定される。実際に測定を行うと、精神障害者は複数の衝動性を有していると言われている (Solanto et al., 2001)。一方で、衝動性の特定の側面においてコントロールが欠如しているケースもあり、衝動性の高い側面によって薬物療法の効果が異なることも指摘されている (Sonuga-Barke, 2003)。質問紙では主観的に感じられている衝動性の高さを測定することができ、本人の困り感を捉えることができるという特徴がある。最後に、行動観察では、実験者の評定と並んで教師や養育者による他者評定が行われている。行動観察には、幼児にも適用しやすいという利点があり、幼児では遊び行動を衝動性の指標として測定する (e.g., Fox et al., 2005)。

ヒトを対象とする場合、動物研究よりも遺伝要因、環境要因共に、直接的な操作が難しいという問題がある。この問題の克服のため、分子遺伝学を用いて遺伝子配列を測る研究と、行動遺伝学を用いて遺伝要因と環境要因の切り分けを行う研究、主には双生児法が行われて来ている (以下 Rutter (2006) 参照)。分子遺伝学の研究は、

衝動性に関わる遺伝子配列を直接的に特定する手法である。衝動性に関わる特定の機能を有した遺伝子配列の一部分、すなわち一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNPs) の遺伝子型を調べる候補遺伝子アプローチと、ゲノムのほぼ全体の遺伝子型を調べて解析するゲノムワイド関連アプローチ (Genome Wide Association Study; GWAS) の2種類がある。遺伝子型を直接解析するこれらの方法に対して、双生児法は間接的に遺伝要因を想定する方法である。双生児法とは、ある心理的特質がどの程度遺伝要因また環境要因によって形成されているのかを明らかにするための方法である。この方法においては、一卵性双生児 (Monozygotic Twins、以下MZ) と二卵性双生児 (Dizygotic Twins、以下DZ) の両群に対してある心理的特質を測り、計測した特質のMZ群とDZ群それぞれの群における分散を比較することで、その特質の分散の何%を遺伝要因によって説明でき、何%を環境要因によって説明できるのかを計算によって求める。確率的にMZは遺伝情報が全く同一であり、DZは遺伝情報が半分共通しているという仮定を置くことによって、間接的に遺伝要因の割合を算出できるという寸法である。双生児法をはじめとする行動遺伝学研究においては、遺伝要因と環境要因を考える際、相加的遺伝要因・非相加的遺伝要因・共有環境要因・非共有環境要因の4つの要因を想定する。前半の2つが遺伝要因、後半の2つが環境要因に相当する。相加的遺伝要因とは、対立遺伝子 (同一の遺伝子座に属しながらDNA塩基配列に差の生じた変異体。例えば、対立遺伝子の違いは遺伝子が発現した時にはいわゆる優性形質と劣性形質の違いとなる) が単独で心理的特質に及ぼす効果であり、対立遺伝子の数によって線形的に加算される。非相加的遺伝要因とは、相加的遺伝要因では説明できない、複数の対立遺伝子の組み合わせが独自に及ぼす遺伝の効果のことを指している。一方、環境要因は共有環境要因と非共有環境要因に分けられる。共有環境要因とは、各家庭内でどの子にも一定の環境の効果であり、例えば親の教育方針などが挙げられるであろう。非共有環境要因とは、同一家庭内であっても異なってくる環境要因のことで、具体的には学校など家庭外での環境が主なものとなる。ただ家庭内でも兄弟によって養育者の態度が異なる場合、こういった養育者の異なった態度も非共有環境に加算される。

直接的な条件操作ができないヒト研究には、動物研究に比べて研究のデザインを単純化できないという短所がある一方で、動物研究の結果を人間に当てはめるよりも妥当性が高いという長所もあると言える。

2.2. 衝動性の形成における遺伝要因

以下では、動物研究とヒト研究で得られてきた遺伝要因と環境要因の影響の結果について述べる。

[動物] ラットを使用した研究 (本項目はJupp et al. (2013) 参照) では、遺伝要因が主効果を持つという結果が得られている。具体的な結果としては、遺伝子操作によってラットの衝動性を高めることができるという結果や、遺伝的に酷似している個体同士では衝動的行動が似通ってくること、近い遺伝子を共有するラットは衝動性も近い傾向があるという結果が報告されている。

[ヒト] ヒトにおいても遺伝要因が衝動性に主効果を持っていることが双生児研究によって示されている (Bezdjian et al., 2011)。分子遺伝学の研究では、ドーパミン関連遺伝子 (e.g., DRD4) やセロトニン関連遺伝子 (e.g., 5-HTTLPR) といった遺伝子多型が衝動性に関係しているものとして代表的であるとされる (e.g., ドーパミン関連遺伝子; Thibodeau, Cichetti & Rogosch 2015, セロトニン関連遺伝子; Stoltenberg, Christ & Highland, 2012)。この結果は、先に研究法の項で述べたように、ラットの神経伝達物質の受容体に対して働きかけることで衝動性を誘発できるという動物研究の結果と一貫するものである。また、ヒトにおいて、ドーパミン系は報酬依存傾向や報酬感受性、報酬を手に入れる動機付けに関連し (Chiara & Bassareo 2007)、セロトニン系は刺激追求傾向や攻撃性と関連する (Highley & Linnoila, 1997) ことが明らかになっており、これらの神経伝達物質が衝動性を特徴づける心理的特質を司っていることが明らかになっている。

2.3. 衝動性の形成における環境要因

[動物] ラットにおける環境要因としては、Maternal Separation と Rearing Paradigm の主に2要素が取り上げられてきている (Kirkpatrick, Marshall, Clarke, & Cain 2013)。Maternal Separation (e.g., Sterley, Howells, & Russell (2011)) は母との分離を指し分離期間や1日の分離時間は様々である。Sterley, Howells, & Russell (2011) は生後2週間の間1日あたり3時間母親と分離して育てる条件でラットを育て、この条件で育てたラットの衝動性が高まることを指摘している。Rearing Paradigm とは、主に Environmental Enrichment 条件と Social Isolation にわかれる (Kirkpatrick, Marshall, Clarke, & Cain 2013)。前者の Environmental Enrichment 条件とは、大きなケージで真新しい物体と、他個体のいる環境で生育することで、衝動性は低下するという条件である (e.g., Wood, Siegel, & Rebec, 2006)。

後者の Social Isolation に関しては、ある一匹のみを、他の個体と別、かつ何も物体のないケージで育てることで、衝動性は高くなることが示されている (Kirkpatrick, Marshall, Clarke, & Cain 2013)。

[ヒト] ヒトを対象とした研究においては、Parenting と Peer Relationship が主な環境要因として想定されており (以下 Yamagata et al., 2013 より)、Parenting は動物でいう Maternal Separation、Peer Relationship は動物でいう Rearing Paradigm に対応すると考えられる。Parenting の要素としては、養育者の態度における権威性、温かさ、母性の子の衝動性に影響することが報告されてきている。Peer Relationship は年齢に応じて異なり、学童期はクラス、思春期には部活や学外の同年代の集団での対人関係が主に相当する。ヒトにおける Peer Relationship の要素としては、仲間関係におけるいじめや疎外、友人がいないなどの対人関係形成上の問題の有無 (Peer Problems)、反社会的集団との関係の有無 (Deviant Peer Affiliation) が挙げられ、これらは後の衝動性に影響を与える (Kurtz & Zavala, 2016)。

2.4. 衝動性の形成における遺伝環境交互作用

前項までは遺伝要因と環境要因が単体において衝動性に対して与える影響について議論してきた。しかし、衝動性の形成には遺伝要因と環境要因の交互作用、すなわち、遺伝環境交互作用があることが指摘されてきている (Manuck & McCaffery, 2014)。遺伝環境交互作用とは、遺伝要因の主効果、環境要因の主効果とは区別される、遺伝と環境の組み合わせによって生じる独自の効果のことである。遺伝環境交互作用がある場合、ある環境では A 遺伝子が衝動性を発現させやすく、B 遺伝子を持つ個体は衝動性が低くなるのに対し、別の環境においては A よりも B の遺伝子をもつ個体が衝動性が高いといった可能性が考えられる。以下では、動物とヒトにおいて遺伝環境交互作用を検討した先行研究の知見をまとめる。

[動物] 環境要因として Maternal Separation を設定すると、セロトニン系に欠陥のあるマウスや ADHD の一モデルの Spontaneously hypertensive rats ラットにおいては、より衝動性が高くなる (Sachs et al., 2013; Womersley, Dimatelis, & Russell, 2015)。この結果は、Maternal Separation に関して遺伝環境交互作用が見られることを示している。また、Rearing Paradigm においても同様で Social Isolation 条件で遺伝環境交互作用が見られる (Jupp et al., 2013)。以上のように、動物研究においては、いずれの環境要因を想定しても遺伝環境交

互作用が見られるという立場が強いと言える。

[ヒト] 行動遺伝学の分野では研究が少なく、分子遺伝学研究がほぼ全てである (Horwitz, Briana N., Neiderhiser, Jenae M, 2015)。Parenting についてはその受容性、具体的には温かさや養育者の感受性という側面が取り上げられてきた。これに関して分子遺伝学研究で、幼少期 (e.g., Fox et al., 2005)、思春期 (e.g., Paaver, Kurrikoff, Nordquist, Orelund, & Harro, 2008)、成人期 (e.g., Nishikawa et al., 2012) において、遺伝子配列の条件と Parenting の受容性が低い条件 (温かさが低い、養育者の感受性が低い、子どもが養育者から主観的拒絶感を感じているなど) に遺伝環境交互作用があり、衝動性のリスクが高い遺伝子配列を持つ群において Parenting の受容性が低い場合に、より遺伝的にリスクが高い群のリスクが高くなることが報告されている。

一方で、Peer Relationship を環境要因とした遺伝環境交互作用の検討は行われていない。

3. 考察

3.1. 先行研究の課題

前章では、衝動性の形成における遺伝要因と環境要因の与える影響およびその交互作用について先行研究を概観した。本章では、一連の研究を踏まえた上で、その問題点や今後の展望について考察を行う。最初に研究デザインについて、次に技術的な問題について述べる。

まず、先行研究の研究デザインの問題点を指摘する。人間を対象とした衝動性の形成の研究における問題として、まず Peer Relationship が扱われている研究がほばないということが挙げられる。従来の研究では環境要因として、Peer Relationship と双対して捉えられる Parenting に関する研究が主流で、Peer Relationship に関する研究は行われてこなかった。Parenting のみが研究されてきた理由として考えられるのは、衝動性を従属変数とする研究が行いづらい、ということがある。実際、衝動性そのものではなく、衝動性が基盤となつてはいるが、衝動性とは別の表面化している問題が従属変数として扱われがちである。表面化している問題としては、序論で述べたように、主に ADHD や依存症、OCD といった衝動性関連疾患や非行などの反社会的行動が挙げられる。このような現状になってしまっているのはなぜなのだろうか。それには、2 点の事柄が関連している。まず、こういった表面化した問題を扱うことは、直接的に介入への示唆が得られるという意味で、衝動性そのものを扱うよりも短期的有用性が高いということがあろう。これ

は、衝動性は具体的な行動ではなく、最終的な行動や症状の形成過程の構成概念であることによる。このために、衝動性それ自体を明らかにするだけでは現時点では高い意義が見出されづらくなっていると推察される。そして、2点目として、こういった分子遺伝学や行動遺伝学の研究分野はそもそも年数が浅く現在進行形で研究方法が模索されている (e.g., Manuck & McCaffey, 2014) 分野であるということも挙げられるだろう。以上2点の理由により、この研究分野においては、まず短期的に有用性が高い表面化した問題を従属変数としてとる研究から行われており、そういった問題の背景に当たる衝動性そのものの研究まではまだ行われていないのではないかと考えられる。

ただ、中には表面化した問題ではなくて衝動性そのものが変数として扱われている研究もある。しかし、そのような研究では衝動性は調整変数として扱われがちであり、従属変数として扱われづらい。実際、Peer Relationship を環境要因として想定した衝動性の遺伝環境交互作用の研究においては、Peer Relationship がのちの非行を予測し、その際の調整変数を衝動性とする、という研究が主たるものである (e.g., Vitulano, Fite, Rathert, 2010; Zhu et al., 2016)。

また研究デザイン上の別の問題として、サンプルの年齢が統一されていないことがある。先行研究では幼児 (e.g., Fox et al., 2005) から成人 (e.g., Nishikawa et al., 2012) まで多岐にわたる年齢層が対象となっている。これは、まだ環境要因の影響や遺伝環境交互作用の存在を明らかにするといった現象を発見する段階に留まっているためであろう。しかし、Bezdjian et al. (2011) も言及しているように、年齢というのは、衝動性に遺伝要因と環境要因が与える影響の大きさやその影響の与え方を調整する重要な変数である。共有環境の影響は発達とともに減少する一方で、遺伝要因と非共有環境の影響は発達とともに大きくなる。衝動性を形成する遺伝要因と環境要因の占める割合が発達によって大きく変化する理由としては、年齢を経るにつれ人は環境を自由に選べるようになるので、環境から受ける影響が相対的に小さくなるからだと考えられている (Rutter, 2006)。遺伝要因と環境要因の影響の割合が大きく変わるポイントとなる年齢は複数あるが、そのうちの大きなものとして、思春期が重要 (Takahashi et al., 2007) である。それに加えて、思春期には、養育者の影響に加えクラスメイト等同年代との交流が増えるので、この重要性が増してくる年齢でもある。よって、年齢を思春期など特定の年代に限定し、Peer Relationship の影響についてはその年

齢における遺伝環境交互作用のメカニズムについて、研究を行っていくことが必要であろう。

次に、先行研究の技術的な問題に関して考察する。これに関しては、主に2点の問題が挙げられる。衝動性の定義や測定方法が統一されていないこと、及び Peer Relationship という曖昧な概念の測定方法の適正さである。以下これらに関して考察を加える。

技術的な問題の1点目として、研究によって衝動性の定義や測定方法が異なっていることが挙げられる。衝動性の定義が統一されていないというのは、計測対象が異なっているということである。Bari & Robbins (2013) によれば計測の対象としては、衝動性そのものの他に、衝動性の下位概念が挙げられるとのことだ。衝動性の下位概念とは、序論で述べた病因学的定義 (辛抱のなさ、無計画性、高リスク行動、焦っている感覚、刺激を求めるパーソナリティー) や認知機能的定義 (Sharma, Markon, & Clark, 2014) に代表される、衝動性の下位の構成概念のことを指す。また、衝動性の測定方法が異なっているというのは、質問紙・行動観察・認知課題のいずれの方法をとるのかが研究によって異なっているということを示す。いずれの計測方法にもそれぞれ特徴と限界がある。質問紙は、扱うことができるのが主観報告なので、良くも悪くも主観に留まってしまい、客観的な行動は測れない。行動観察は、他者が行う観察なので、質問紙とは逆に客観に止まってしまう。また、研究者が観察主体の場合実験室の中で観察を行い、教師が観察主体の場合教室の中で観察を行うことになるため、こういった特定の場面に限定された観察になるので、外的妥当性については言及することが難しい。更に、衝動性を行動観察する際の問題点として、そもそも衝動的行動は多岐にわたりすぎるという問題も出てくる。衝動性と衝動的行動は異なった概念であり、衝動的行動は衝動性が高いと起こると想定される種々の行動の概念で、衝動性はそれらの行動を起こしてしまう傾向や心理の状態の概念である。よって、衝動的行動といった際の行動には、想定する精神疾患や問題行動の種類に応じて、衝動性自体に比較してはるかに多くの種類の行動が当てはまるということになり、測定対象が異なってくる可能性が存在する。そして最後に、認知課題は実行機能の一部を計測できるという特徴があり、実行機能は神経生物学的メカニズムと密接に関連するので、こういったメカニズムを検討できるという利点がある。一方で、外的妥当性と生態学的妥当性が低いという限界がある。

技術的な問題の2点目として、Peer Relationship の中の Peer Problems の測定の適正さが問題となってくる。

先行研究 (Yamagata et al., 2013) では Strengths and Difficulties Questionnaire という問題行動を測る質問紙の一因子として計測が行なわれている。しかし、Peer Problems はそもそも複数の下位概念(いじめ、疎外、友人関係形成上の困難)から成っている複雑な概念である。しかし、Strengths and Difficulties Questionnaire では詳細に Peer Problems の下位構成概念を計測しているわけではないので、下位概念の詳細な検討を行うということが難しく、どの要素が影響を与えているのかといった、詳細な検討が現状の計測方法では困難である。

3.2. 臨床心理学的意義

衝動性は臨床心理学的に重要な概念である。序論で既に述べたように、衝動性は ADHD、パーソナリティ障害、気分障害、飲酒、物質使用等の依存行動、OCD (Jupp et al., 2013) など、様々な問題の基盤となる、これらを特徴付ける状態であるという事実があることによる。

その衝動性の形成について研究していく際には、遺伝要因と環境要因の影響を検討することが重要である。各要因が単独で衝動性に与える影響もさることながら、今後はこれらの交互作用を取り上げることが益々重要になってくると考える。遺伝環境交互作用を研究することの臨床的意義としては、より現実 に即した形で衝動性の発達過程を把握することができることが最大のものであろう。現状のより正確な把握のためには、遺伝要因と環境要因の個別の検討では足りず、遺伝環境交互作用を検討することで、環境に応じた遺伝リスクの個人内変動を明らかにする際の手がかりを得ることができると共に、同一環境内で個人差が生じる理由とそのメカニズムを明らかにする際の知見を得ることもできる。

さらに考察で述べたように、衝動性の遺伝環境交互作用について研究していく際に、従来思春期の衝動性の発達過程の研究において扱われていなかった Peer Relationship を新たに環境要因として設定すると、Parenting という要因のみを扱ってきた研究に比べ現状の理解がより進むであろう。それに加え、Parenting 以外の環境要因を考慮することで、Parenting の影響を正しく把握できるようにもなるだろう。また、複数の環境要因を捉えることで、Parenting と Peer Relationship という複数の環境要因同士が相互に与える影響 (Yamagata, et al., 2013) も検討が可能になる。そうすれば、より多角的に環境要因が与える影響について、ひいてはその環境要因間のダイナミクスについての理解が進むであろう。

ここまで述べてきたように、現実の正確な把握が進めば、高衝動性を未然に防ぐための早期介入への示唆も得

られてくるであろう。具体的には、衝動性が高くなりやすい特定の high risk 環境の中で、とりわけ遺伝リスクが高い個人を特定できたら、その環境で率先して介入すべき high risk の個人が明らかになり、介入効果が高まるであろう。また、元々遺伝リスクの高い個人が、どの環境だとしてその遺伝リスクが強く出るのが明らかになれば、個々人の持つリスクに関する自己理解が進み、個人にとって自身が所属する環境を選択する際の有用な基準になるであろう。

以上をまとめると、衝動性は臨床的に重要な概念である。また、その衝動性の発達過程における遺伝要因の影響、環境要因の影響、そして遺伝環境交互作用を検討することは、現状のより正確な理解につながると考えられる。そのため、それらの検討、特に遺伝環境交互作用の検討を進めることは今後の早期介入への示唆を得る上で重要である。よって、今後の研究の発展が望まれる。

引用文献

- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in neurobiology*, **108**, 44-79.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, **50**, 7-15.
- Bezdjian, S., Baker, L. A., & Tuvblad, C. (2011). Genetic and environmental influences on impulsivity: A meta-analysis of twin, family and adoption studies. *Clinical Psychology Review*, **31**, 1209-1223.
- Brenes, J. C., & Fornaguera, J. (2008). Effects of environmental enrichment and Social Isolation on sucrose consumption and preference: associations with depressive-like behavior and ventral striatum dopamine. *Neuroscience letters*, **436**, 278-282.
- Chiara, G. D. & Bassareo, V. (2006). Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Current Opinion in Pharmacology*, **7**, 69-76.
- Ellenbroek, B., & Youn, J. (2016). Rodent models in neuroscience research: is it a rat race?. *Disease Models & Mechanisms*, **9**, 1079-1087.
- Fox, N. A., Nichols, K. E., Henderson, H. A., Rubin, K., Schmidt, L., Hamer, D., ... & Pine, D. S. (2005). Evidence for a gene-environment interaction in predicting behavioral inhibition in middle childhood.

- Psychological Science*, **16**, 921–926.
- Highley J. D., & Linnoila M. (1997). Low Central Nervous System Serotonergic Activity Is Traitlike and Correlates with Impulsive Behavior. *Annals New York Academy of Sciences*, **836**, 39–56.
- Horwitz, Briana N., Neiderhiser, Jenae M. (2015). *Gene-Environment Interplay in Interpersonal Relationships across the Lifespan*. Springer-Verlag New York.
- Jupp, B., Caprioli, D., & Dalley, J. W. (2013). Highly impulsive rats: modelling an endophenotype to determine the neurobiological, genetic and environmental mechanisms of addiction. *Disease models & mechanisms*, **6**, 302–311.
- Kirkpatrick, K., Marshall, A T., Clarke, J. & Cain, M. E. (2013). Environmental Rearing Effects on Impulsivity and Reward Sensitivity. *Behavioral Neuroscience*, **127**(5), 712–724.
- Kurtz, D. L., & Zavala, E. (2016). The Importance of Social Support and Coercion to Risk of Impulsivity and Juvenile Offending. *Crime & Delinquency*, 1–24.
- Manuck, S. B., & McCaffery, J. M. (2014). Gene-Environment Interaction. *Annual Review of Psychology*, **65**, 41–70.
- Nishikawa, S., Toshima, T., & Kobayashi, M. (2015). Perceived Parenting mediates serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and neural system function during facial recognition: A pilot study. *Plos ONE*, **10**, 1–15.
- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., & Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **32**, 1263–1268.
- Rutter, M. (2006). *Genes and behavior: Nature-nurture interplay explained*. Wiley-Blackwell. (ラッター. M. 安藤寿康 (翻訳) (2009) . 遺伝子は行動をいかに語るか 培風館)
- Sachs, B. D., Rodriguiz, R. M., Siesser, W. B., Kenan, A., Royer, E. L., Jacobsen, J. P., ... & Caron, M. G. (2013). The effects of brain serotonin deficiency on behavioural disinhibition and anxiety-like behaviour following mild early life stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **16**, 2081–2094.
- Sharma, L., Markon, K. E., & Clark, L. A. (2014). Toward a theory of distinct types of ‘impulsive’ behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological Bulletin*, **140**, 374–408.
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., ... & Turkel, E. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of abnormal child psychology*, **29**, 215–228.
- Sonuga-Barke, E. J. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **27**, 593–604.
- Sterley, T-L., Howells, F M., & Russell, V A. (2011). Effects of early life trauma are dependent on genetic predisposition: a rat study. *Behavioral and Brain Functions*, **7**, 1–14.
- Stoltenberg, S. F., Christ, C. C., & Highland, K. B. (2013). Serotonin system gene polymorphisms are associated with impulsivity in a context dependent manner. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **39**, 182–191.
- Takahashi, Y., Yamagata, S., Kijima, N., Shigemasa, K., Ono, Y., & Ando, J. (2007). Continuity and change in behavioral inhibition and activation systems: A longitudinal behavioral genetic study. *Personality and Individual Differences*, **43**, 1616–1625.
- Vitulano, M. L., Fite, P. J., & Rathert, J. L. (2010). Delinquent Peer influence on childhood delinquency: The moderating effect of impulsivity. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, **32**, 315–322.
- Winstanley, C. A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *British journal of pharmacology*, **164**, 1301–1321.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and individual differences*, **30**, 669–689.
- Womersley, J. S., Dimatelis, J. J., & Russell, V. A. (2015). Proteomic analysis of Maternal Separation-

- induced striatal changes in a rat model of ADHD: The spontaneously hypertensive rat. *Journal of Neuroscience Methods*, **252**, 64-74.
- Wood, D. A., Siegel, A. K., & Rebec, G. V. (2006). Environmental enrichment reduces impulsivity during appetitive conditioning. *Psychology & Behavior*, **88**, 132-137.
- Yamagata, S., Takahashi, Y., Ozaki, K., Fujisawa, K. K., Nonaka, K., & Ando, J. (2013). Bidirectional influences between Maternal Parenting and children's Peer Problems: a longitudinal monozygotic twin difference study. *Developmental science*, **16**, 249-259.
- Zhu, J., Yu, C., Zhang, W., Bao, Z., Jiang, Y., Chen, Y., & Zhen, S. (2016). Peer victimization, deviant Peer affiliation and impulsivity: Predicting adolescent Problems behaviors. *Child Abuse & Neglect*, **58**, 39-50.

(指導教員 下山晴彦教授)

追記

本研究は、文部科学省科学研究費の基盤研究A（課題番号 16 H 02056）の助成を得て行われた。