

# CHRNA4 遺伝子と空間的注意機能の関連の課題特異性

菊野 雄一郎

京都大学大学院 人間・環境学研究科

松永 哲郎

京都大学大学院 農学研究科食の未来戦略講座(味の素寄付講座)

齋木 潤

京都大学大学院 人間・環境学研究科

Parasuraman et al. (2005) suggested that CC genotype of CHRNA4 gene is associated with greater benefits of selective attention compared with CT / TT genotype. However, our previous study showed opposite genetic trends using an alternate attention task. In the current study, replication of Parasuraman et al. (2005) was operated to investigate whether the opposite genetic trend was due to task difference or not. Task was to judge whether a target stimulus (alphabet) was vowel or consonant as quickly and accurately as possible after an arrow cue was displayed. The results showed greater benefits by CT and greater costs by CC genotype. The genetic trend was opposite to Parasuraman et al. (2005). Therefore, present research suggests that task specificity of selective attention may not cause the trend of CHRNA4 polymorphisms.

Keywords: Selective attention, Individual Difference, CHRNA4 gene

## 問題・目的

さまざまな注意・認知課題では、課題成績の個人差を誤差と見なすことが多い。だが、我々はこの個人差を単なる誤差と見なしていいのだろうか。近年、この個人差へのアプローチのひとつとして、遺伝的アプローチが注目されている。先行研究では、伝統的な Posner の選択的注意課題成績の個人差と CHRNA4 遺伝子の関連が報告されている(Parasuraman, Greenwood, Kumar & Fossella, 2005)。Parasuraman らは、全参加者を3種類の CHRNA4 遺伝子のサブタイプ(多型: TT / CT / CC)に分類し、多型間で課題成績を比較した。その結果、CC 多型は、CT / TT 多型に比べて高い Benefits (手がかりによるターゲット刺激への反応時間の促進)を示した。

一方、菊野・松永・齋木(2010)は、別の注意課題の Attention Network Test を用いて、Parasuraman らと同様に CHRNA4 遺伝子多型間で Benefits を比較した。しかし、Parasuraman らと逆の多型の効果が観察された。それでは、なぜ課題を変えることで逆の多型効果が観察されたのだろうか。そこで我々は、可能性のひとつとして、課題の違いに着目した。つまり、両課題間には、“手がかり刺激の種類”、“手がかりの validity”、“ターゲット刺激の種類”など、課題間に違いがあることから、多型の効果が課題に依存するのではないかと考えた。従って、本研究では、CHRNA4 遺伝子多型の効果が課題の違いによって逆転するのかを検討することを目的とした。そのため、Parasuraman ら(2005)の追試実験を行った。また、追試実験によって、彼らの結果の一般性を吟味することをもうひとつの目的とした。

## 方法

### 実験参加者

18歳から26歳(平均22.7歳)の大学生・大学院生60名(男性36名、女性24名)が参加した。全員が正常な視力を持つ日本人であった。

### 刺激と実験デザイン

Parasuraman ら(2005)と同様の刺激および実験デザインを用いた。

手がかり刺激として、右、左、両向きの3種類の矢印を用意し、CRT画面中央に呈示した。ターゲット刺激として、アルファベットの母音5種類(“A”, “I”, “U”, “E”, “O”)と子音5種類(“K”, “S”, “T”, “N”, “H”)を用意し、画面中央の注視点に対して視角6.7度左 / 右いずれかに1文字呈示した。

手がかりの validity は3条件(valid / neutral / invalid)であった。全試行の62.5%が valid 条件(矢印が指した位置にターゲット)、18.75%が neutral 条件(両向き矢印後にターゲット)、18.75%が invalid 条件(矢印が指した位置と逆の位置にターゲット)だった。矢印の呈示時間の SOA は2条件(500ms / 2000ms)であった。

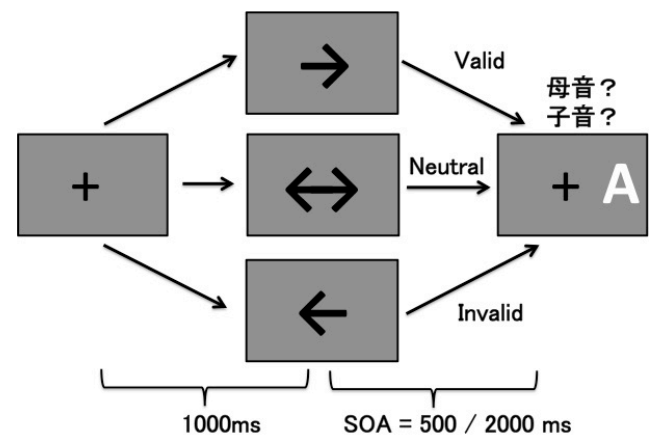


Figure 1: Timeline of visuospatial attention task 手続き

Figure 1に実験の流れを示す。課題は、注視点の左か右に呈示されるターゲット刺激が母音か子音かを弁別することだった。各試行では、最初に十字の注視点1000ms呈示された。その後、矢印が500msか2000ms呈示された。最後に、ターゲット刺激が注視点の右か左に1文字呈示された。ターゲット画面は、参加者がキーを押すまで呈示された。反応キー配置は参加者間で

カウンターバランスされた。参加者には、反応をできるだけ速くかつ正確に95%の正答率を切らないように教示した。また、全試行通して注視点から目を離さないように教示した。フィードバックは練習時のみ与えられた。行動実験後、口腔粘膜から遺伝子採取した。

## 結果

### 行動実験

反応時間を指標とした、手がかりの validity(valid, neutral, invalid) × SOA (500ms / 2000 ms)の2要因分散分析の結果、両要因の交互作用が有意であった ( $F(2,118)=11.91, p<.001$ )。また、両 SOA 条件において、valid 条件は neutral と invalid 条件に比べて有意に速い反応時間( $p<.05$ )、invalid 条件は valid と neutral 条件に比べて有意に遅い反応時間を示した( $p<.001$ )。また、全参加者の平均正答率は 98%だった。すなわち、行動実験の追試ができていたと言える。

### 遺伝子多型解析

Polymer Chain Reaction (PCR)法により、全参加者を rs1044396CHRNA4遺伝子多型に分類した。CC多型は35名、CT多型は23名、TT多型は2名だった。遺伝子多型の分布頻度が世代を重ねても一定の値が保たれていることを証明できるHardy-Weinberg's平衡は成立していた( $p<.5$ )。この検定結果は、本研究の遺伝子多型の分類が正確に行われたということを示す。

### CHRNA4と選択的注意課題

本研究では、TT多型の人数が2名と少なかったため、CC多型とCT多型の間で分析を行った。

反応時間を指標とした、CHRNA4 遺伝子多型 (CC / CT) × 手がかりの validity (valid / neutral / invalid) × SOA(500ms / 2000ms)の3要因分散分析の結果、手がかりの validity と SOA の交互作用が有意であった ( $F(2,80)=9.31, p<.001$ )。しかし、CHRNA4 遺伝子多型では、主効果および交互作用も見られなかった。

Benefits(RT(neutral-valid))を指標とした CHRNA4 遺伝子多型(CC / CT) × SOA (500ms / 2000ms)の2要因の分散分析の結果、CHRNA4 遺伝子多型の主効果が有意であった( $F(1, 56)=3.25, p<.05$ )。また、SOAが500msにおいて、CC多型はCT多型に比べて低いBenefitsが見受けられた( $p<.05$ )(Figure2)。しかし、2000msのSOA条件では有意差は見られなかった。

Costs(RT(invalid-neutral))を指標とした CHRNA4 遺伝子多型(CC / CT) × SOA (500ms / 2000ms)の2要因の

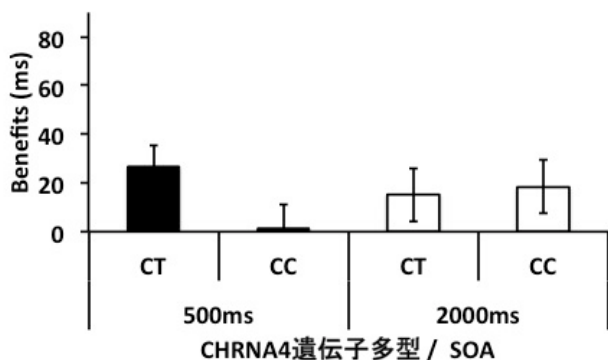


Figure 2 : Effects of CHRNA4 for benefits (error bar=SE)

分散分析の結果、CHRNA4 遺伝子多型の主効果が有意であった( $F(1, 56)=5.96, p<.05$ )。また、SOAが2000msにおいて、CT多型はCC多型に比べて低いCostsが見受けられた( $p<.05$ )(Figure3)。しかし、500msのSOA条件では有意差は見られなかった。

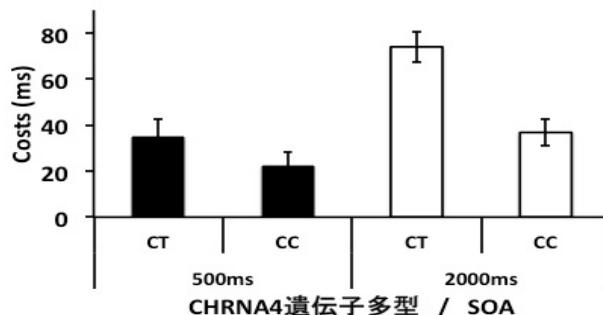


Figure 3: Effects of CHRNA4 for costs (error bar =SE)

### 考察

本研究では、CHRNA4 遺伝子多型の効果が選択的注意課題に依存するのかを検討した。その結果、サンプル数が60名の段階では、課題に依存しないことがわかった。具体的には、CC多型に比べてCT多型のBenefitsが低かった。また、Benefitsに限らずCT多型に比べてCC多型のCostsが低かった。これらは、Parasuramanら(2005)の結果と逆の傾向である。この差異の原因には、複数遺伝子や環境要因の交互作用などいくつかの可能性が考えられるが、現段階では不明であり、今後更なる検討が必要である。

本研究の結果では、もうひとつの特色が見受けられた。それは、多型間の有意差がSOA500msのBenefitsのみで観察されたことである。つまり、SOA2000msでは、多くの参加者のBenefitsがCT/CC多型の平均値に近く、データのばらつきが小さかった可能性が考えられる。実際、SOA2000msでの全参加者分のBenefitsの平均は14.9ms(SE=8.0ms)でCT/CC多型の平均値と近い値だった。このように多型間で比較できない個人差へのアプローチも今後の着眼点のひとつである。

最後に、追試実験結果の差異は、本研究のもうひとつの目的である、認知遺伝学的研究の追試実験の重要性を示唆している。だが、近年の認知遺伝学的研究では約250名のサンプル数が最低基準とされている。本研究のサンプル数はこの基準に比べて極めて小さいため、今後サンプル数を増やして再検討する。

### 引用文献

Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Kumar, R., & Fossella, J. (2005). Beyond heritability: Neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. *Psychological Science, 16* (3), 200-207.

菊野・松永・齋木(2010).課題間相関と遺伝子多型解析を用いた視覚的注意機能の個人差に関する認知遺伝学的研究. *Technical Report on Attention and Cognition. 18*.