慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	パーソナリティと神経伝達物質の関係に関する研究 : Cloningerの理論における最近の研究傾向
Sub Title	The study of personality and genetic polymorphisms related to neurotransmitter : the trend of recent works based on Cloninger's model
Author	木島, 伸彦(Kijima, Nobuhiko)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2000
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 No.28 (2000. 9) ,p.1- 10
JaLC DOI	
Abstract	The biosocial model of Cloninger postulates that personality iscomprised of two broad domains：temperament， which is largely due to inheritedvariations in specific monoamine neurotransmitter systems；and character， whicharises from socioculturally learned differences in values， goals， and self-concepts.The model also proposes that temperament have three dimensions， novelty seek-ing， harm avoidance， and reward dependence， which are thought to be related todopamine， serotonin， and norepinephrine function， respectively. Two studies havedescribed significant associations between a dopamine D4 receptor(D4DR)exonIII polymorphism and novelty seeking[Benjamin et al.(1996)：Nat Genet 1281-84；Ebstein et al.(1996)：Nat Genet 12：78-80].This short report review thefollowing research and future directions to advance the field is discussed.
Notes	
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20000930-0001

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Hiyoshi Review of Natural Science
Keio University No. 28, 1-11 (2000)

パーソナリティと神経伝達物質の関係に関する研究
: Cloninger の理論における最近の研究動向

木 島 伸 彦

The Study of Personality and Genetic Polymorphisms Related to Neurotransmitter : the Trend of Recent Works Based on Cloninger's Model.

Nobuhiko KIJIMA

Summary——The biosocial model of Cloninger postulates that personality is comprised of two broad domains : temperament, which is largely due to inherited variations in specific monoamine neurotransmitter systems ; and character, which arises from socioculturally learned differences in values, goals, and self-concepts. The model also proposes that temperament have three dimensions, novelty seeking, harm avoidance, and reward dependence, which are thought to be related to dopamine, serotonin, and norepinephrine function, respectively. Two studies have described significant associations between a dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking [Benjamin et al. (1996) : Nat Genet 12 : 81-84 ; Ebstein et al. (1996) : Nat Genet 12 : 78-80]. This short report review the following research and future directions to advance the field is discussed.
Key term : personality ; Cloninger ; temperament ; dopamine ; serotonin ; polymorphism

0 背景

2000年4月7日，アメリカ合衆国の民間企業によるヒトゲノムの解析が終了したとの発表があった。これから，人の様々な病気やその治療法などについても盛んに研究が進み，発症そのものの予防や，発症した場合の個々人の遺伝子情報にあわせたテーラーメードの投薬治療が徐々に可能になっていくものと思われる。

人の遺伝子情報が解析されると人の病気だけでなく，人の個人差についても遺伝子レベルで研究を行うことができるようになる。実際，人のパーソナリティの遺伝子規定性について，

慶應義塾大学心理学教室（〒223-8521 横浜市港北区日吉4-1-1）: Psychology Laboratory, Keio Univ., Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama 223-8521, Japan. [Received Apr. 10, 2000]

1996年に同時に二つの独立した研究が報告されている。Ebstein ら（1996）と Benjamin ら（1996）とによる研究がそれである。これらは単一遺伝子の個人差とパーソナリティとの関連を初めて実証したものであり，非常に重要な報告であるといえる。彼らは，それぞれ独立にアメリカ合衆国の被験者とイスラエルの被験者を用いて，Cloninger のパーソナリティ理論における気質の一つの構成概念である「新規性追求」と dopamine 受容体を決定する遺伝子多型との関連性を研究した。研究に用いられた遺伝子多型は，dopamine D4 receptor（D4DR）のものであり，11p15.5に存在し，その第 3 exon には，48塩基対からなる繰り返し配列がある。この繰り返しが，人によっては，2 回だったり，多い人は 7 回だったりと異なっている。日本人では，2 回か 5 回の繰り返しが多いが，欧米人では 4 回か 7 回の繰り返しを持つ人が多い（Ono ら，1997）。

Ebstein ら（1996）は，Cloninger の理論に基づいてパーソナリティを自己記入式で測定する Tridimensional Personality Questionnaire（TPQ ; Cloninger, 1987）を用いて，新規性追求得点の高いものは，D4DR の繰り返し配列の数が有意に多いことを示した。また，Benjamin ら（1996）は，D4DR の繰り返し配列が長い人と短い人の TPQ で測定された新規性追求得点を比較したところ，有意な正の相関があったことを示した。

これら二つの革命的な研究が発表されて以来，相次いでこの研究結果を追随できるかどうかパーソナリティと遺伝子多型との関連性についての研究が非常に盛んに行われるようになった。当初は dopamine の遺伝子多型のみであったが，次第に serotonin の遺伝子多型とパーソナリティとの関連性の研究もみられるようになってきた。いずれも，パーソナリティと遺伝子多型との関連性の研究では，Cloninger のパーソナリティ理論が用いられることが多い。現在のパーソナリティの尺度としては，所謂パーソナリティの Big Five 理論を基にした NEO（Costa & McCrae, 1988, 1992）が用いられることが多いが，遺伝子多型との関連性と研究したものでは，NEO よりも TPQ あるいはその改定バージョンの Temperament and Character Inventory（TCI ; Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1993）が用いられることが多い。

これは，Cloninger のパーソナリティ理論において，元々パーソナリティの一部は，dopamine や serotonin と関連すると考えられており，その理論と研究結果が一致していること，また，Cloninger のパーソナリティ理論が多くの精神疾患と関連性があり，さらに，精神疾患の薬物治療との関連性においても，知見が一致することがあることなどが考えられる。

本稿では，Ebstein ら（1996）と Benjamin ら（1996）の研究の後に続けて行われたパーソナリティと遺伝子多型との関連性の研究において，Cloninger のパーソナリティ理論と関連付けて研究されたものを概観し，それらの研究における問題を明らかにし，今後のこの方面での研究の課題を検討する。

1　Cloninger のパーソナリティ理論

まず，Cloninger のパーソナリティ理論と遺伝子多型との関連性の研究の概観に入る前に，

Cloningerによる新しいパーソナリティ理論の展開をここで改めて確認しておくことは有益であろう。元々，Cloningerのパーソナリティ理論では，遺伝性の生理的基礎を伴う「気質；temperament」を中心に据え，物質依存，摂食障害，気分障害，不安障害，パーソナリティ障害などの精神疾患との関連性をその理論の基盤としていた。そして，この気質を測定する測定尺度としてTPQが作成されたのである。しかし，遺伝性の生理的基礎のみでパーソナリティを構成するのでは，パーソナリティ障害などの精神疾患を十分にうまく記述できないことから，自己概念について洞察学習することで成熟する「性格；character」を理論に加えた。従って，Cloningerのパーソナリティ理論では，二層構造になっており，遺伝性の「気質」と後天性の「性格」から構成されている。

Cloningerにおける気質には，4次元あり，行動の（1）触発，（2）抑制，（3）維持，（4）固着であり，それぞれ，新奇性追求，損害回避，報酬依存，固執の尺度によって測定されるものである。これらの気質はそれぞれ，中枢神経内の神経伝達物質であるdopamine, serotonin, norepinephrineの神経伝達物質の分泌と代謝に依存しているものであると想定されている。

これに対して，Cloningerの理論における性格とは，自己概念について洞察学習することによって，成人期に成熟するもので，自己洞察は，知覚の認知的組織化を伴い，関係性を理解することとも定義できる（Cloningerら，1993）。

人は経験を概念的に再組織化し，新しい適応的な反応を学習することによって成長し，特定のパーソナリティを形成すると考えられる。気質が新規性追求の行動の触発によって，自己洞察学習行動，つまりは性格の発達を動機づけるが，それによって性格が変容し，今度は逆に，性格が気質を調節すると考えるのである。このように，Cloningerの理論では，パーソナリティは気質と性格が相互に影響しあい発達すると考えられるのである。

性格の3次元は，自己を同定する次元によって異なる。すなわち，自己を（1）自律的個人，あるいは（2）人類社会の統合的部分，または（3）全体としての宇宙の統合的部分に，それぞれ同定する度合いによって性格が特徴づけられ，自己志向，協調，自己超越の尺度によって測定される。これらの3つの次元は，それぞれ自己概念についての洞察によって成熟していくものと考えられているので，理論上は気質の影響を直接は受けないと想定している。よって，本稿では，性格の次元の詳細については割愛する（木島ら，1996；木島，2000を参照されたい）。

2　Cloninger理論における気質と神経伝達物質の関連性に関する研究

Cloningerの理論における気質と神経伝達物質との関連性の研究は，Ebsteinら（1996）とBenjaminら（1996）より以前より行われていたが，それぞれの神経伝達物質の測定値が必ずしも安定しないことなどから，あまり注目は集めなていなかった。例えば，dopamineと新規性追求，serotoninと損害回避，norepinephrineと報酬依存についても研究が散見されるが，

例えば，Curtin ら（1997）は，dopamine, serotonin, norepinephrine だけでなく，パーソナリティと様々な生理指標（例えばmepinephrine, normetanephrine, metanephrine, vanilmandelic acid, homovanilic acid, prolactin, growth hormone, cortisol, monoamine oxidase (MAO), gamma-aminobutyric acid (GABA) など）との関連性の研究も数多くなされている。

このような特定の神経伝達物質の代謝物の指標を用いた研究は元々あったものの，気質と遺伝子多型との関連性を扱った Ebstein ら（1996）と Benjamin ら（1996）の研究のインパクトは非常に強いものがあった。以来，急速に遺伝子多型とパーソナリティとの関連性に関する研究が増えてきている。

表1．には，dopamine の遺伝子多型と新規性追求，表2. には，serotonin と損害回避，報酬依存，固執との関連性に関する研究における簡単な研究結果が示されている。これらの研究結果をみると，dopamine と遺伝子多型との関連性が，必ずしも Ebstein ら（1996）と Benjamin ら（1996）に則した結果ばかりではなくことが分かる。何故このように，結果が一見して，一貫していないのか，考慮にいれなければならない点を2点挙げる。

A　被験者の不適切性

それぞれの研究において，研究に用いられている被験者がバラバラである。もともと，パーソナリティを自己記入式で測定する場合，精神疾患がその時点であったり，過去に経験していたりすると得点に影響を与えてしまうことが報告されている（例えば，Hirschfeld ら，1983；Lranger ら，1991)。従って，物質依存や気分障害の患者では，元々のパーソナリティをきちんと測定されていない可能性が高いので，潜在的にあった神経伝達物質の遺伝子多型と気質との関連性が失われてしまうことはむしろ当然であり，そうした臨床サンプルでも有意な関連性がみられたことが偶然であると言えるであろう。このような指摘を避けるために，例えば，Benjamin ら（1996）のように，集まった被験者に対して，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM ; American Pstchiatric Association, 1987) に基づく，精神疾患の現時点での有無や過去の経験についても確認し，必要があれば研究サンプルから除外したり，別のグループとして解析するなどの対応が必要である。

このような精神疾患や身体疾患に対する対応をして「healthy」なサンプルを用いて関連性を確認した研究でポジティブ・データが多いことは注目に値する。

B　単一遺伝子の影響度の少なさ

dopamine や serotonin の遺伝子多型と気質との関連性を考えるときに，単純に単一の遺伝子が気質を確定すると考えるのは浅薄であろう。後にも触れるが，双生児研究や養子研究などの結果によって，パーソナリティの遺伝から受ける影響は30～60%とも言われている（Bouchard, 1994)。しかし，本稿で取り上げた神経伝達物質の遺伝子多型とパーソナリティの関連性は，3%～5%ほどと非常に小さな関連性しか見出されていない。しかし，例えば，Noble

表1　TCI の下位尺度とドーパミンの遺伝子多型との関連性

研究	下位尺度	遺伝子多型	対象	結果
Bau ら（1999）	新規性追求	D4DR	male alcoholics	×
Benjamin ら（1997）	新規性追求	D4DR	normal volunteers	○
Ebstein ら（1997b）	新規性追求	D4DR	normal volunteers	○
Ekelund ら（1999）	新規性追求	D4DR	国民台帳から1966年生まれの人を抽出	○
Garpenstrand ら（1997）	新規性追求	D4DR	psychiatric patients	○
Gelernter ら（1997）	新規性追求	D4DR	物質依存障碍のある人 人格障碍のある人 精神疾患のない人	×*1
Hansenne ら（1998）	新規性追求	D4DR	major depressive patients	×
Kühn ら（1999）	新規性追求	D4DR	healthy male students	交互作用*2
Ono ら（1997）ら	新規性追求	D4DR	normal female students	△*3
Pogue ら（1998）	新規性追求	D4DR	young adult	×
Sander ら（1997）	新規性追求	D4DR	alcohol-dependent males	×
Strobel ら（1999）	新規性追求	D4DR	healthy, young volunteers	○
Sullivan ら（1998）	新規性追求	D4DR	depression patients patients with alcoholism	× ×
Tomitaka ら（1999）	新規性追求	D4DR	Japanese women	×
Vandenbergh ら（1997）	新規性追求	D4DR	middle-aged subjects	×
Ebstein ら（1997c）	新規性追求	D3DR	normal volunteers	×
Staner ら（1998）ら	新規性追求	D3DR D4DR	bipolar patients bipolar patients	○ ×
Thome ら（1999）	新規性追求	D3DR	patients with alcoholism	×
Noble ら（1998）	新規性追求 新規性追求 報酬依存	D4DR D2DR D2DR	healthy boys not yet alcohol healthy boys not yet alcohol healthy boys not yet alcohol	○*4 ○ ○

注
*1：3つの群内それぞれで関連性はみられなかった。しかし，人種や性別にグループ分けすると関連性がみられる場合もあった
*2：5HTR2c との間に交互作用がみられた
*3：新規性追求の下位尺度の一部に関連性が確認された
*4：D4DR と D2DR の両方の遺伝子多型を組み合わせるとより強い関連性がみられた

表 2　TCI の下位尺度とセロトニンの遺伝子多型との関連性

研究	下位尺度	遺伝子多型	対象	結果
Benjamin ら（1997）	報酬依存	5HTR2c	normal volunteers	交互作用*1
Ebstein ら（1997c）	報酬依存・固執 報酬依存	5HTR2c 5HTR2c	normal volunteers normal volunteers	○ 交互作用*1
Kühn ら（1999）	報酬依存	5HTR2c	healthy male students	交互作用*1
Staner ら（1998）	損害回避	5HTR2a	bipolar patients	×
Ebstein ら（1997a）	損害回避	5HTTLPR	normal volunteers	×
Gelernter ら（1998）	損害回避	5HTSTPR	normal volunteers*2	×
Katsuragi ら（1999）	損害回避	5HTSTPR	healthy subjects	○
Ricketts ら（1998）	損害回避	5HTTLPR	Parkinson's disease patients controls*3	○ ○
Mazzanti ら（1998）	損害回避	SLC6A4*C	alcoholic criminal offenders unrelated population controls	○ ×
Kumakiri ら（1999）	協調性	5HTTLPR	medical staff and students	○

注
*1：D4DR との間に交互作用がみられた
*2：構造化面接によってパーソナリティ障碍と物質依存のある被験者を特定し，それらのない被験者とグループ分けして解析しているが，グループ間での損害回避得点の差もなかった。
*3：二つの群間での相違は無く，それぞれの群において遺伝子多型と損害回避得点の関連性がみられた

ら（1998）の研究にみられるように同じ dopamine でも異なる receptor の遺伝子多型であれば，それぞれは独立して気質の形成に影響を与えると考えられるので，より説明できる分散は大きくなっていくであろう。また，Kühn ら（1999）の研究にもあるとおり，一つの神経伝達物質の遺伝子多型によって気質を形成するのではなく，やはり複数の遺伝要因が関係してくると考えられるので，norepinephrine をも含めたより多くの神経伝達物質の遺伝子多型との関連性を今後研究できるようになればより関連性が明らかになっていくとも考えられる。

3　Cloninger の理論における気質と神経伝達物質の関連性に関する研究の今後の課題

上述したように，神経生物学の今後の進展により，より多くの神経伝達物質の遺伝子多型について，パーソナリティとの関連性を研究することによって，パーソナリティ形成にあたっての遺伝の影響の仕方がより詳細に精緻に検討していくことが出来るようになるであろう。しかしながら，そのような進展を待つ前に，パーソナリティ測定にあたって注意しなければなら名点も 2 点挙げておく。

A　パーソナリティ測定における環境要因の排除

Ebsteinら（1998）は，パーソナリティ形成における環境要因を排除するために，生後2週間の新生児を対象に新生児の行動から気質を測定するBrazelton neonatal assessment scale（NBAS）を用いて遺伝子多型との関連性について報告している。Ebsteinら（1998）によると，成人の自己記入式尺度による気質の測定値と遺伝子多型との関連性よりも，新生児の行動観察による気質の測定値の方が，より関係性が強かったことを示している。この研究の成果は重大で，パーソナリティの形成の際には環境要因や発達要因などの要因が遺伝要因と交互作用して影響を与えると考えられるが，新生児の行動観察による研究では，胎内あるいは生後の環境の影響が新生児にもあるとはいっても，成人のパーソナリティに対する環境要因と比べると遙かに少ないと考えられる。

また，パーソナリティ測定においては，その時点での気分に影響を受けるが，その気分は環境にも影響を受けている。従って，本来はパーソナリティ測定をする際に，気分に影響を与える外的環境要因を極力排除するよう工夫するべきであるが，そのような工夫がなされている研究は今のところ無い。例えば，測定時点より前のライフ・イベントを確認したり，統制したりすることによっても多少は外的環境要因を排除できるであろう。他にも様々な方法を用いて，外的な環境要因を排除して，パーソナリティと遺伝の関係を明らかにしていくことが，逆説的だが，どのようにして環境がパーソナリティに影響を与えていくのかをより明確にしていくことになる。どのように環境要因を排除して研究すればよいのかを検討していくことも今後の課題であろう。

B　パーソナリティ測定の精緻化

Jönssonら（Jönssonら，1997，1998）は，Karolinska Scales of Personality（KSP；Schallingら，1987）を用いて，dopamine receptorの遺伝子多型（DRD4）とKSPで測定された新規性追求との関連性を調べ，関連性がないことを示している。しかし，同じ新規性追求という名称の測定尺度であってもKSPで測定されたものとTCIで測定されたものは異なることに注意しなければならない。

また，dopamineと新規性追求との関連性を確認している多くの研究で，新規性追及の下位尺度－探究心，衝動，浪費，無秩序－の全ての下位尺度と関連性があったのではなく，その一部の下位尺度との関連性をのみ確認している（例えば，Benjaminら（1996）は，衝動性とD4DRとか関連性がみられなかったと報告している）。

かつては，理論のみに頼ってパーソナリティ尺度を作成していたが，遺伝子情報と関連しやすい測定尺度項目を集めてパーソナリティ尺度を作成するというエビデンスに基づいた手法を採り入れることによって解決が可能であると思われる。例えば，TCI，NEO，KSPの尺度を同時に用いて，それぞれの尺度で用いられている個々の項目の中で特定の神経伝達物質の機能に影響を与える遺伝子多型と関連性がみられるものを抽出し，その抽出された項目群を気質の何らかの側面を測定する特性として措定することも今後の課題の一つとして挙げられる。

4　今後の研究の進展と倫理

今後とも，本稿で見てきたような神経伝達物質の遺伝子多型とパーソナリティの関連性の研究も盛んに行われていくものと思われるが，ここでも注意が必要であろう。

一つは，パーソナリティと遺伝との関連性があまりに還元主義的で，これとこれとこれの組み合わせで，これこれの気質が出来上がる，と考えるのはあまりに拙速といえるであろう。神経伝達物質の遺伝子多型とパーソナリティの関連性の研究には，そのような単純な考え方が散見されるが，パーソナリティの実態は決してそのような単純なものではなく，遺伝子情報と環境要因の複雑な絡み合いによって，気質が形成されていくものと考えられる。

そこで，遺伝子を直接扱うのではなく，環境と遺伝の両方の影響を同時に解析しうる，人間行動遺伝学的手法も今後ますます必要となっていくことは間違いがない（例えば，安藤，1999)。

しかしながら，パーソナリティに対する遺伝の影響が明らかになっていくことによって，将来，人がその人が有する遺伝子情報によって不利を被ることが無いよう細心の注意を払っていくことが非常に重要になってくる。遺伝子によってどのようにパーソナリティが形成されていくのかを確認していく作業と同時に，その知見によって不利を被ることがありうるかどうかを確認しつづけていくことが大切である。

参考文献

American Pstchiatric Association (1987). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition, Revised. American Psychiatric Association : Washington, D. C.

安藤寿康. (1999). 人格の行動遺伝学—遺伝と環境—. 脳の科学, **21**, 1043-1048.

Bau, C.H., Roman, T., Almeida, S. & Hutz, M.H. (1999). Dopamine D4 receptor gene and personality dimensions in Brazilian male alcoholics. Psychiatric Genetics, **9** , 139-143.

Benjamin, J., Ebstein, R.P. & Belmaker, R.H. (1997). Personality genetics. Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences, **34**, 270-280.

Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L. & Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. Nature Genetics, **12**, 81-84.

Benjamin, J., Ebstein, R.P. & Belmaker, R.H. (1997). Personality genetics. Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences, **34**, 270-280.

Bouchard, T. J. J. (1994). Genes, environmental, and personality. Science, **264**, 1700-1701.

Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Archives of General Psychiatry **44**, 573-88.

Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. Archives of General Psychiatry **50**, 975-90.

Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1988). Personality in adulthood : A six-year longitudinal study of self-reports and spouse ratings on the NEO personality inventory. Journal of Personality and Social Psychology, **54**, 853-863.

Costa, P. T., Jr., & McCrae, R. R. (1992). Four ways five factors are basic. Personality and Individual Differences, **13**, 653-665.

Curtin, F., Walker, J.P., Peyrin, L., Soulier, V., Badan, M. & Schulz, P. (1997). Reward dependence is positively related to urinary monoamines in normal men. Biological Psychiatry, **42**, 275-281.

Ebstein, R.P., Gritsenko, I., Nemanov, L., Frisch, A., Osher, Y. & Belmaker, R.H. (1997a). No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. Molecular Psychiatry, **2**, 224-226.

Ebstein, R.P., Nemanov, L., Klotz, I., Gritsenko, I. & Belmaker, R.H. (1997b). Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. Molecular Psychiatry, **2**, 472-477.

Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Kats, M. & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 recepter (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. Nature Genetics, **12**, 78-80.

Ebstein, R.P., Levine, J., Geller, V., Auerbach, J., Gritsenko, I. & Belmaker, R.H. (1998). Dopamine D4 receptor and serotonin transporter promoter in the determination of neonatal temperament. Molecular Psychiatry, **3**, 238-246.

Ebstein, R.P., Segman, R., Benjamin, J., Osher, Y., Nemanov, L. & Belmaker, R.H. (1997 c). 5-HT2C (HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence : interaction with dopamine D4 receptor (D4DR) and dopamine D3 receptor (D3DR) polymorphisms. American Journal of Medical Genetics, **74**, 65-72.

Ekelund, J., Lichtermann, D., Järvelin, M.R. & Peltonen, L. (1999). Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. American Journal of Psychiatry, **156**, 1453-1455.

Garpenstrand, H., Ekblom, J., Hallman, J. & Oreland, L. (1997). Platelet monoamine oxidase activity in relation to alleles of dopamine D4 receptor and tyrosine hydroxylase genes. Acta Psychiatrica Scandinavica, **96**, 295-300.

Garvey, M.J., Noyes Jr, R., Cook, B. & Blum, N. (1996). Preliminary confirmation of the proposed link between reward-dependence traits and norepinephrine. Psychiatry Research, **65**, 61-64.

Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E., Siever, L., New, A. & Mulgrew, C.L. (1997). D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. American Journal of Human Genetics, **61**, 1144-1152.

Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E.F., Siever, L.J. & New, A.S. (1998). Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects. American Journal of Psychiatry, **155**, 1332-1338.

Hansenne, M. & Ansseau, M. (1998). Catecholaminergic function and temperament in

major depressive disorder : a negative report. Psychoneuroendocrinology, **23**, 477-483.

Jönsson, E.G., Nöthen, M.M., Gustavsson, J.P., Neidt, H., Brené, S., Tylec, A., Propping, P. & Sedvall, G.C. (1997). Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms. American Journal of Psychiatry, **154**, 697-699.

Jönsson, E.G., Nöthen, M.M., Gustavsson, J.P., Neidt, H., Forslund, K., Mattila Evenden, M., Rylander, G., Propping, P. & Asberg, M. (1998). Lack of association between dopamine D4 receptor gene and personality traits. Psychological Medicine, **28**, 985-989.

Katsuragi, S., Kunugi, H., Sano, A., Tsutsumi, T., Isogawa, K., Nanko, S. & Akiyoshi, J. (1999). Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety -related traits. Biological Psychiatry, 45, 368-370.

木島伸彦，斎藤令衣，竹内美香，吉野相英，大野　裕，加藤元一郎 & 北村俊則 (1996). Cloningerの気質と性格の7因子モデルおよび日本語版 Temperament and Character Inventory (TCI). 精神科診断学, **7**, 379-399.

木島伸彦 (2000).クロニンジャーの理論と人格障害. 丹野義彦編　現代のエスプリ　認知行動アプローチ：臨床心理学のニューウェーブ　至文堂

Kotler, M., Cohen, H., Segman, R., Gritsenko, I., Nemanov, L., Lerer, B., Kramer, I., Zer Zion, M., Kletz, I. & Ebstein, R.P. (1997). Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. Molecular Psychiatry, **2**, 251-254.

Kühn, K.U., Meyer, K., Nöthen, M.M., Gänsicke, M., Papassotiropoulos, A. & Maier, W. (1999). Allelic variants of dopamine receptor D4 (DRD4) and serotonin receptor 5 HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. American Journal of Medical Genetics, **88**, 168-172.

Kumakiri, C., Kodama, K., Shimizu, E., Yamanouchi, N., Okada, S., Noda, S., Okamoto, H., Sato, T. & Shirasawa, H. (1999). Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. Neuroscience Letters, **263**, 205-207.

Mazzanti, C.M., Lappalainen, J., Long, J.C., Bengel, D., Naukkarinen, H., Eggert, M., Virkkunen, M., Linnoila, M. & Goldman, D. (1998). Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. Archives of General Psychiatry, **55**, 936-940.

Noble, E.P., Ozkaragoz, T.Z., Ritchie, T.L., Zhang, X., Belin, T.R. & Sparkes, R.S. (1998). D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. American Journal of Medical Genetics, **81**, 257-267.

Ono, Y., Manki, H., Yoshimura, K., Muramatsu, T., Mizushima, H., Higuchi, S., Yagi, G., Kanba, S. & Asai, M. (1997). Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. American Journal of Medical Genetics, **74**, 501-503.

Pogue Geile, M., Ferrell, R., Deka, R., Debski, T. & Manuck, S. (1998). Human novelty -seeking personality traits and dopamine D4 receptor polymorphisms: a twin and genetic association study. American Journal of Medical Genetics, **81**, 44-48.

Ricketts, M.H., Hamer, R.M., Sage, J.I., Manowitz, P., Feng, F. & Menza, M.A. (1998). Association of a serotonin transporter gene promoter polymorphism with harm avoidance behaviour in an elderly population. Psychiatric Genetics, **8**, 41-44.

Sander, T., Harms, H., Dufeu, P., Kuhn, S., Rommelspacher, H. & Schmidt, L.G. (1997).

Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. American Journal of Medical Genetics, **74**, 483-487.

Staner, L., Hilger, C., Hentges, F., Monreal, J., Hoffmann, A., Couturier, M., Le Bon, O., Stefos, G., Souery, D. & Mendlewicz, J. (1998). Association between novelty-seeking and the dopamine D3 receptor gene in bipolar patients : a preliminary report. American Journal of Medical Genetics, **81**, 192-194.

Strobel, A., Wehr, A., Michel, A. & Brocke, B. (1999). Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. Molecular Psychiatry, **4**, 378-384.

Sullivan, P.F., Fifield, W.J., Kennedy, M.A., Mulder, R.T., Sellman, J.D. & Joyce, P.R. (1998). No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. American Journal of Psychiatry, **155**, 98-101.

Svrakic, D. M., Whitehead, C., Przybeck, T. R. & Cloninger, C. R. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. Archives of General Psychiatry, **50**, 991-9.

竹内美香，吉野相英，大野　裕，加藤元一郎 & 北村俊則 (1992). Cloniger の 3 次元 (TDP) 理論および日本語版 Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ). 精神科診断学，**3**, 491-505.

Thome, J., Weijers, H.G., Wiesbeck, G.A., Sian, J., Nara, K., Bning, J. & Riederer, P. (1999).Dopamine D3 receptor gene polymorphism and alcohol dependence : relation to personality rating. Psychiatric Genetics, **9**, 17-21.

Tomitaka, M., Tomitaka, S., Otuka, Y., Kim, K., Matuki, H., Sakamoto, K. & Tanaka, A. (1999). Association between novelty seeking and dopamine receptor D4 (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. American Journal of Medical Genetics, **88**, 469-471.

Vandenbergh, D.J., Zonderman, A.B., Wang, J., Uhl, G.R. & Costa Jr, P.T. (1997). No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging participants. Molecular Psychiatry, **2**, 417-419.