

国立大学法人 福井大学
福井県福井市文京 3 丁目 9 番 1 号
TEL : 0776-27-9733 (広報センター)
URL : _____

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
東京都千代田区大手町1-7-1読売新聞ビル
URL : <https://www.amed.go.jp/>

マルトリートメント児に多く見られるオキシトシン遺伝子のDNAのメチル化は
対人関係に関わる脳ネットワークに関与

本研究成果のポイント :

- ◆虐待などの不適切な養育「マルトリートメント」を受けた子どもは、一般の同年代の子どもに比べて、オキシトシン遺伝子の一部に、化学修飾「DNAメチル化」が多くみられました。
- ◆DNAメチル化が多いほど、脳注意ネットワーク内の容積の低下、報酬系ネットワーク内の脳活動の低下が見られました。
- ◆DNAメチル化は、マルトリートメントを受けていた子どもの中では、特に5-8歳時にマルトリートメントを受けていたことや、身体的虐待を受けていたことにも関係がありました。
- ◆マルトリートメント児における後天的なオキシトシン遺伝子の変化に着眼した新しい治療法の開発が期待されます。

本研究結果は、英国科学誌Nature (ネイチャー) 系「Translational Psychiatry (トランスレーショナルサイキアトリー)」に2021年11月18日付けで掲載されます。

<研究概要>

福井大学子どもこころの発達研究センター発達支援研究部門の西谷正太特命助教と友田明美教授らの研究グループは、米国・エモリー大学医学部産婦人科学教室のアリーシャ・スミス准教授との共同研究から、マルトリートメント^{※1} (不適切な養育、虐待など) を受けて育った子どもでは、オキシトシン^{※2}ペプチドの設計図となる遺伝子 (DNA) 配列の一部領域が、一般の同年代の子どもに比べて、より化学修飾 (DNAメチル化^{※3}) され、オキシトシンの働き方が異なっている可能性があることを解明しました。

エピジェネティック※4な遺伝修飾の1つであるDNAメチル化は、後天的に遺伝子の働きを変えうること、可逆性があることから、遺伝子の働き方を切り替えるスイッチのような役割を担っており、近年、環境からの影響によって遺伝子の働きを制御する新たなメカニズムとして注目されています。

本研究は、マルトリートメントという後天的な環境影響によって子どものオキシトシン遺伝子配列の一部にDNAメチル化が増えていたことがわかりました。DNAメチル化が多いほど、他者の視線認知と自身の眼球運動との連携に重要とされる背側注意ネットワーク内の左上頭頂葉の容積が低下していること、報酬系ネットワーク内の右被殻の脳活動が低下していること、5-8歳時にマルトリートメントを受けていたこと、身体的虐待を受けていたことに関係していることを突き止めました。また、マルトリートメント児の中でも身体的虐待を受けてきたほどの重症例では、右被殻と左上頭頂葉との機能的結合が強いことも明らかになりました。本研究成果は、マルトリートメント児の遺伝子上に後天的に生じた分子変化を捉えたもので、将来的には、エピジェネティックな機構にターゲットを絞った全く新しい治療法への道が期待されます。

本研究結果は、英国科学誌Nature（ネイチャー）系「Translational Psychiatry（トランスレーショナルサイキアトリー）」に2021年11月18日付けで掲載されます。

<研究の背景と経緯>

マルトリートメント（不適切な養育）とは、子どもが親から殴る、蹴るといった身体的虐待や性的虐待など直接的に被害を被る虐待だけでなく、不適切な養育環境、暴言、家庭内暴力の目撃などを含むより広い概念です。マルトリートメントを経験した子どもは生命の危機に至らなくても、「うつ病」を始めとする重い精神症状を患うことが多くあります。将来的に高い衝動性、薬物依存とも関係しています。愛着（アタッチメント）は、「子どもと特定の母性的人物との間に形成される強い情緒的な結びつき」ですが、マルトリートメントを経験した子どもは、安定した愛着がうまく形成されず、他者に対する社会的または感情的な反応性に問題を抱えるため、彼（彼女）らの社会不適応が深刻化しています。医療現場では、同様に対人関係・社会性に問題がある発達障害との混同などが起きていることも指摘されており、マルトリートメントが引き起こす多様な病態の理解を深め、治療・支援方法の開発につながるためには、その社会的・感情的な問題に関与する神経生物学的な基盤を明らかにすることが必要です。

本研究では、マルトリートメントという「育ち」の影響が、「生まれ」を規定するDNAのスイッチの「オン・オフ」の程度とどのように関連し、それが子どもの脳構造・機能に対してどのような影響を及ぼすのかについて明らかにすることを目的としました。そこで対人関係の形成・維持にとって重要とされているホルモンである「オキシトシン」に着目し、その合成に関わるDNAにおいてどの程度スイッチがオフとなっているかを示す「DNAメチル化率」を解析し、子どもの脳の容積や活動、虐待を受けてきた時期や種類との関連性を調べました。

<研究の内容>

過去にマルトリートメントを経験した児童（以下、マルトリ児）24名（平均12.6歳）と一般の児童（以下、非マルトリ児）31名（平均14.9歳）を対象に唾液を採取し、唾液中DNAからマイクロアレイ※5という方法でゲノム全体のDNAメチル化を網羅的に解析しました。本研究では、この内、オキシトシン遺伝子に注目し、その15ヶ所のDNAメチル化の群間差を調べました。その結果、マルトリ児では非マルトリ児に比べ、オキシトシン遺伝子のメチル化率が高いことがわかりました（図1）。さらに、磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imagin

g: MRI) を用いた脳形態・機能画像データ解析により、この領域のメチル化が多いほど、他者の視線認知と自身の眼球運動との連携に重要とされる背側注意ネットワーク内の左上頭頂葉容積の低下(図2)、報酬系ネットワーク内の右被殻の脳活動の低下が見られました。

また、このDNAメチル化は、マルトリートメントを受けていた子どもの中では、特に5-8歳時にマルトリートメントを受けていたことや、身体的虐待を受けていたことにも関連がありました。

さらにマルトリ児の中でも身体的虐待を受けてきた程の重症例では、右被殻と左上頭頂葉との機能的結合が強いことも明らかになりました。このことは、人の顔が視野に入ると罰を受けるかもしれないという嫌悪学習が行われ、それがこの機能的結合の過剰な興奮につながっているのではないかと考えられます。

これらの結果から、マルトリートメントの経験がオキシトシン遺伝子のDNAメチル化を誘導し、それが脳構造・機能の非定型化と結びつくことで、マルトリ児に見られるトラウマ症状などを生じさせている可能性があることがわかりました。

<今後の展開>

本研究成果は、マルトリ児の遺伝子上に後天的に生じた分子変化を捉えたもので、今後の応用への道が期待されます。これまで、マルトリ児の予後QOL改善のために、心理治療や環境調整、薬剤投与など、様々な取り組みがされていますが、これらの効果を評価するための生物学的な指標はなく、また治療のための標的分子も定まっていませんでした。DNAメチル化には、可逆的な性質があるため、同領域の脱メチル化を促進する手段や介入法が開発され、それが脳機能やトラウマ症状をも戻す効果を持つことが実証されれば、マルトリ児の脳の非定型発達の予防や予後精神疾患罹患リスクを低下するなど、QOLの向上のための全く新しい治療法が望めるかもしれません。

<解説図>

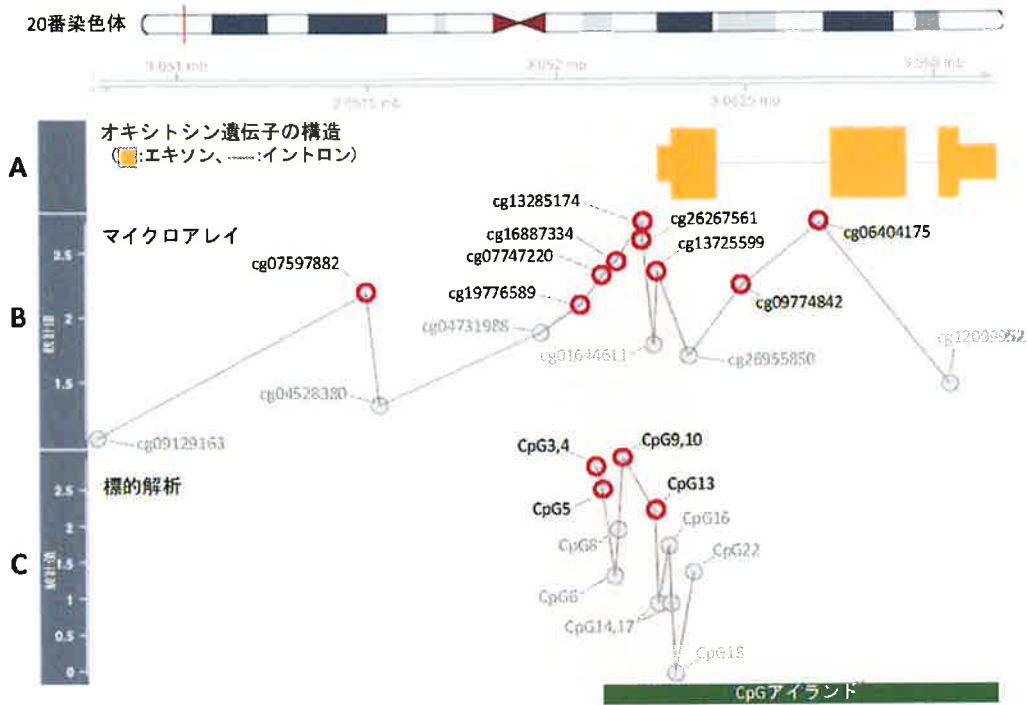


図1 マルトリ児と非マルトリ児におけるオキシトシン遺伝子のDNAメチル化率の違い
A: オキシトシン遺伝子の構造、BおよびC: マルトリ児と非マルトリ児のメチル化を統計的に比較した結果 (B: マイクロアレイ、C: 標的解析)
縦軸の数値が高い程、マルトリ児のメチル化が非マルトリ児に比べて高かったことを反映
赤○: マルトリ児が非マルトリ児よりもメチル化が多く見られた箇所
薄桃色: 赤○が特に密集していた領域。この領域のメチル化に注目し、後の解析に使用。

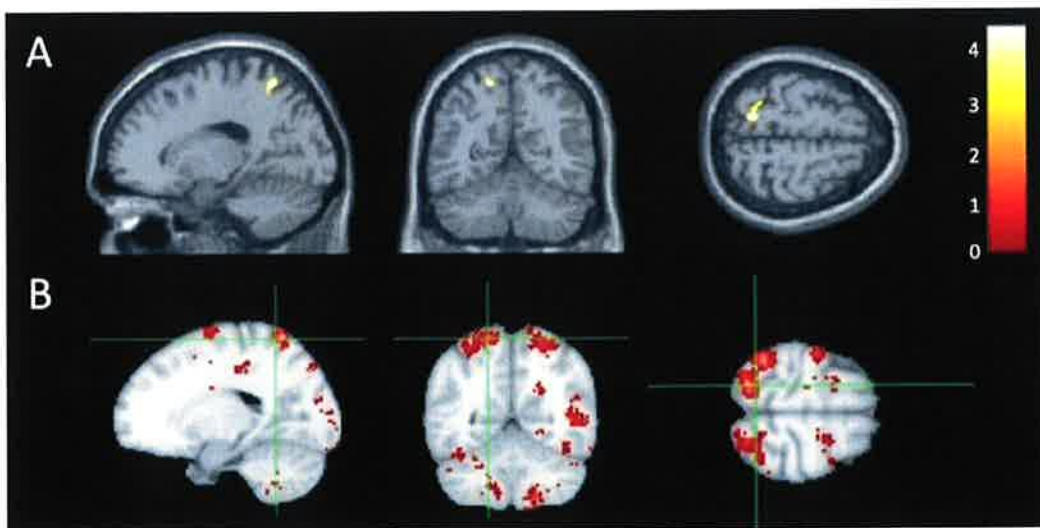


図2 A. オキシトシン遺伝子のDNAメチル化率と左上頭頂葉容積との関連性、B. 他者の視線認知と自身の眼球運動との連携に関連する脳部位

- A. マルトリ児（24名）と非マルトリ児（31名）の全MRIを比較した場合に、マルトリ児で有意に灰白質容積の低下が見られた部位（左上頭頂葉）。
- B. Aで見つかった脳領域が、どのような脳機能と関連しているのかを示した図。“他者の視線認知と自身の眼球運動との連携”という機能に関連する脳部位を、多くの研究からの蓄積結果を基にメタ解析したデータベースから調べると、赤い色がついた脳領域であった。Aで示した領域は、Bの赤い色の領域に含まれていたため、“他者の視線認知と自身の眼球運動との連携”に関連していることが示唆される。

<用語解説>

（※1）マルトリートメント

不適切なかかわり。特に、大人の子どもに対する不適切な養育や関わり方をいい、身体的・性的・心理的虐待とネグレクトを包括的に指します。

（※2）オキシトシン

オキシトシンは、視床下部の室傍核と視索上核の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉から血中に分泌されるペプチドホルモン。妊娠時の子宮収縮や出産後の乳汁分泌を促進するため、女性特有のホルモンと考えられていた時代もありましたが、オキシトシンは男性にも存在し、近年の研究より、中枢作用として社会行動（信頼・愛情の形成、表情の認知）に関与し社会性の獲得形成に重要な役割を果たすことがわかってきました。

（※3）DNAメチル化

遺伝子の発現を調節するエピジェネティックな機構の一つ。DNAメチル化とは、DNAを構成する4つの塩基（A、T、G、C）の中のC（シトシン）についている水素がメチル基（CH₃）に変化することを指します。塩基配列のある部分がメチル化すると、遺伝子の働きが制御されません。

（※4）エピジェネティック

遺伝子配列は変えずに、後天的に施される化学修飾によって遺伝子の働きを調節する機構。DNAをメチル化するDNAメチル化と、DNAが巻き付くヒストンというタンパク質のヒストン修飾がありますが、今回は前者の解析でした。

（※5）DNAメチル化のマイクロアレイ解析

遺伝子発現の解析などに利用されてきたマイクロアレイをDNAメチル化の解析に応用したものの。マイクロアレイ解析は、微小な（マイクロ）チップ上に既知の配列の一本鎖DNAを何十万種類も配列（アレイ）したチップ上で、測定をする検体由来のDNAと反応させ、その反応率に応じた蛍光色素を専用のスキャナーで測定することにより、DNAメチル化をゲノムワイドに測定する。

<論文タイトル>

“A multi-modal MRI analysis of brain structure and function in relation to OXT methylation in maltreated children and adolescents”

（日本語タイトル：「マルトリートメント児におけるオキシトシン遺伝子のDNAメチル化とマルチモーダル脳MRI解析」）

<著者>

Shota Nishitani, Takashi X Fujisawa, Daiki Hiraoka, Kai Makita, Shinichiro Takiguchi, Shoko Hamamura, Akiko Yao, Koji Shimada, Alicia K. Smith, Akemi Tomoda

<発表雑誌>

「Translational Psychiatry」(トランスレーショナルサイキアトリー)

DOI番号10.1038/s41398-021-01714-y

英国時間:2021年11月18日 午前1時 電子版に掲載予定

本研究は下記事業等の採択を受け実施しました。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業「被虐待児の脳・エピゲノムに刻まれた傷跡解析による子ども虐待予防・介入法開発」(課題番号: 20gk0110052h0001)

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (A) 「愛着障害の新たな客観的診断・支援法の開発—少子化社会を克服するための戦略—」(課題番号: 19H00617)

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 (C) 「マルトリートメント児の脳画像エピゲノムワイド解析によるバイオマーカーの同定」(課題番号: 20K02700)

科学技術振興機構 (JST) / 社会技術研究開発センター (RISTEX) 「養育者支援によって子どもの虐待を低減するシステムの構築」プロジェクト

日米科学技術協力事業「脳研究」分野グループ共同研究助成 (課題番号: 2017-19AT)

令和元年度および2年度 福井大学 次世代卓越研究者に対する支援「子どもMaltreatmentエピジェネティック療法の創薬開発に資するエピゲノム・マーカーの同定」

令和2年度 福井大学 ライフサイエンスイノベーションセンター トランスレーショナル・リサーチ「子ども虐待エピゲノム・マーカー同定の為のトランスレーショナル研究」

令和元年度 福井大学医学部 ライフサイクル医学「Maltreatment児エピジェネティック療法の創薬開発に資するエピゲノム・マーカーの同定」

<お問い合わせ先>

(研究に関すること)

西谷 正太 (にしたに しょうた)

友田 明美 (ともだ あけみ)

国立大学法人 福井大学

子どものこころの発達研究センター発達支援研究部門

〒910-1193 吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

(報道に関すること)

国立大学法人 福井大学 広報センター

林 美果 (はやし みか)

〒910-8507 福井県福井市文京3-9-1

TEL: 0776-27-9733 E-mail: sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp

(AMED事業に関すること)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

ゲノム・データ基盤事業部医療技術研究開発課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル

TEL: 03-6870-2221 E-mail: birthday-ask@amed.go.jp