

令和 2 年 5 月 2 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09266

研究課題名(和文) 長期成人虐待の法医病理学的診断法の確立—帯状回に着目した慢性ストレス暴露の証明—

研究課題名(英文) Establishment of forensic pathological diagnosis for long-term adult abuse-Proof of chronic stress exposure focusing on ACCX

研究代表者

山下 裕美 (YAMASHITA, Hiromi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：50706174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、高齢者虐待や中高年層の自殺者の増加、ドメスティック・バイオレンス等の「長期ストレス」が新たな社会問題となっており、法医解剖でも遭遇する。この「長期ストレス」に曝露されたか否かの診断の指標として、児童虐待のような子どもでは、「胸腺の萎縮」が用いられる。しかし、成人は加齢変化により胸腺が脂肪織化するため用いることができず診断に苦慮している。そこで、これまでの研究で「長期ストレス」への関与が疑われた帯状回に着目し遺伝子解析を行った。ストレス特異的反応遺伝子のキー遺伝子を同定するために、現在、解析の途中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

児童虐待と並んで高齢者虐待や中高年層の自殺者の増加、ドメスティック・バイオレンスは重大な社会問題であり、最悪の場合、死に至る。これらは「長期ストレス」に曝露されていた可能性が高く、診断の指標として子どもの場合、「胸腺の萎縮」を汎用しているが、大人は胸腺の加齢変化により使用できず診断に苦慮している。そこで、これまでの研究でストレスや侵害刺激への関与が証明された前帯状回の遺伝子解析を行い、いくつかの候補が見つかった。今後はさらに「ストレス特異的反応遺伝子」の同定へ向けて検討を行い、法医分子病理学的診断法の確立を目指していく。

研究成果の概要(英文)： Recently, "long-term stress" such as abuse of the elderly, increase of middle-aged suicides, domestic violence, etc. has become a new social problem, which is also encountered in forensic autopsy. As an index for diagnosing exposure to this "long-term stress", "thymus atrophy" is used in children such as child abuse. However, adults have difficulty in using it because the thymus becomes fatty tissue due to aging. Therefore, we conducted a gene analysis focusing on the anterior cingulate cortex, which was suspected to be involved in "long-term stress" in previous studies. We are currently analyzing to identify key genes for stress-specific response genes.

研究分野：歯科法医学

キーワード：長期ストレス 虐待 前帯状回 ストレス特異的反応遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 児童虐待と並んで高齢者虐待や中高年層の自殺者数の増加、ドメスティックバイオレンス等の「長期ストレス」が新たな社会問題として注目されている。このような成人虐待は、マスメディアの報道では児童虐待と比較してはるかに少ないが、潜在的なケースはかなりの件数にのぼると推定される。厚生労働省の報告によると 2007 年のわが国の高齢化率は 21.5%であり超高齢社会に突入している。今後、「高齢者虐待防止法」による社会的な意識の高まりもうけて法医学実務で取り扱われる「成人虐待」症例数が著明に増加することは確実である。

法医学実務で取り扱う成人虐待は、ある一定期間(長期間)「身体的虐待」や「ネグレクト」を受けていたと考えられる。長期間虐待を受けた児童の剖検例では、福永らが報告した「胸腺の萎縮」が診断基準として汎用されているが、成人虐待の症例では、そのような特異的な法医学病理学的診断マーカーは特定されておらず診断に苦慮している。従って、「成人虐待」においても「児童虐待における胸腺の萎縮」のような、長期にわたるストレス曝露に対する生体の反応を剖検後の検査で捉えることができる法医学分子病理学的診断法の確立が渴望されている。

(2) 申請者らは、予てから「痛み」と「情動系」に着目し、パベッツの情動回路の一部であり、大脳辺縁系のひとつである帯状回を中心に電気生理学的手法を用いてストレス反応を検証してきた。帯状回は、侵害受容性応答や下行性鎮痛系に関与し、侵害刺激によって引き起こされるストレスに対する情動性応答や下行性鎮痛系に関与する重要な部位と考えられている(Toda, 1992 等)。申請者は既に情動性侵害応答を目的に持続的拘束ストレス負荷(1日6時間の拘束を付与。拘束期間は3日間、7日間の2種類。)をラットに与え、更に侵害刺激を加え前帯状回での電気生理学的変動を検討した。具体的には、ラットを脳定位装置に固定しタングステン微小電極を用いて単一細胞レベルで前帯状回ニューロン活動を測定するものである。この研究によって、前帯状回ニューロン応答には、侵害刺激(ピンチ刺激)に対して Type E (興奮性の応答)、Type I (抑制性の応答)、変化が生じないものの3つの電気生理学的変化が存在することが明らかとなったが分子メカニズムは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

社会的に問題化されつつある成人虐待に対する「長期ストレス」曝露を証明する指標となる法医学分子病理学的診断マーカーを見出すこと。

3. 研究の方法

(1) 過去の研究で用いた、ラットモデル(1日6時間の拘束を付与。拘束期間は3日間、7日間の2種類。)を使用する。1日6時間の拘束を継続することを「長期ストレス」と仮定する。次世代シーケンスによる RNA-Seq 解析を用いて、ラットモデルの前帯状回で特異的に発現する遺伝子(ストレス特異的反応遺伝子)の各サンプル間の分子生物学的状態の比較検討を行う。

(2) 遺伝子発現カスケード解析により、この遺伝子群の発現を惹起する「キー遺伝子」を探索する。

(3) ストレス特異的反応遺伝子・キー遺伝子がコードする蛋白質のストレス負荷時の動態について Western Blotting 等の手法を用いて明確にし、これら遺伝子産物について免疫組織学的手法を用いて、法医学剖検例(ヒトサンプル)の帯状回での発現の検討を行い、ヒト症例での「長期ストレス」負荷の存在を明らかにする。

4. 研究成果

RNA-Seq 解析により、ラットモデル前帯状回において、*Cholinergic Receptor Muscarinic 5*

(*CHRM5*)に変動が認められた。*CHRM5*は、ムスカリン性コリン作動性受容体でG蛋白質共役受容体ファミリーに属しており、シナプス伝達に関与することが疑われている遺伝子である。また、G蛋白質に共役する *Galanin Receptor 1* や *Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 10*、*Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Epsilon Subunit* 等 (*GABAE*) 等の電位変化に関連する mRNA が同定された。これら遺伝子の変動と前帯状回の神経細胞の発火頻度の変化との関連性を強く疑い、カスケード解析、ヒトサンプルでの検討へ向けて更に検証を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	池松 和哉 (IKEMATSU Kazuya) (80332857)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	
研究分担者	梅原 敬弘 (UMEHARA Takahiro) (60617421)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	村瀬 壮彦 (MURASE Takehiko) (40823315)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	