

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K13950

研究課題名(和文)脳機能特性およびDNAメチル化を用いた愛着関連障害の生物学的診断の確立

研究課題名(英文)Relationship of RAD/DSED symptoms to brain networks and DNA methylation in youth with childhood adversity.

研究代表者

濱村 尚子(Hamamura, Shoko)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・特命助教

研究者番号：20869945

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では9-18歳の施設養育群28名と非施設養育群33名を対象に機能的MRIを用いて脳画像データを収集し、安静時機能的結合(RSFC)の解析を行った。扁桃体と海馬を基点としたSeed-to-Voxel解析を行った。また、両群それぞれの主養育者に対し、RAD/DSED症状に関する半構造化面接を施行し、得点化した。施設養育の有無を主効果とした場合、有意な群間差のある結合部位は認めなかった。RAD症状の中でも対人関係や情動の不安定さの項目(RADb症状)を主効果とした場合、左側の海馬を基点としたところ、右側の島皮質などを含むクラスターとの間に有意差のある結合を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼少期の逆境体験のある子どもに対するRADの過剰診断およびDSEDの過少診断が問題となっている(Allen & Schuengel, 2020)。子どもが幼少期の逆境体験に曝されることの影響と、それを背景にRAD/DSED症状を呈することを適切に区別し、評価を行う必要がある。適切な治療に繋げるためにも、本研究課題では、幼少期の逆境体験によって引き起こされる変化とRAD/DSED症状に関するメカニズムについて、生物学的な視点から評価可能とすることを目標としている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined RAD symptoms-related differences in resting-state functional connectivity (RSFC) between youth (9-18 years) raised in residential care (RC group) following childhood adversity and those without childhood adversity raised in their birth families (Comparison group). The RSFC analyses were performed using a seed-to-voxel approach based on the amygdala and hippocampus included in the limbic system. To assess the RAD (and DSED) symptoms, a semi-structured interview (RAD and DSED assessment [RADA] interview) was administered to the primary caregivers of the youth. As results, regarding the hippocampus seed, there was a main effect of the factor "RAD symptoms" (specifically, low social-emotional responsiveness/emotion dysregulation). Therefore, regardless the factor "Group" (RC and Comparison groups), youth with RAD symptoms relative to those without RAD symptoms exhibited increased RSFC between the left hippocampus seed and right insular cortex.

研究分野：精神神経科学

キーワード：児童虐待 不適切養育 児童養護施設 脳イメージング

1. 研究開始当初の背景

(1) 幼少期の逆境的体験と精神疾患

児童虐待などの幼少期の逆境的体験は子どもの発達に影響を与え、生涯にわたって負の影響を及ぼす。さらに、成人期にはうつ病や物質使用障害など多くの精神疾患の発症リスクになるため、被虐待児に対する適切な介入は必要不可欠である。精神科系の臨床で診断基準として用いられる DSM-5 (精神疾患の分類と診断の手引き 第5版: APA, 2013) に基づくと、幼少期の逆境的体験と精神疾患との関連性として、心的外傷及びストレスが原因となって発症すると定義されている障害が5つある。特に、反応性アタッチメント障害 (RAD: Reactive Attachment Disorder) と脱抑制型対人交流障害 (DSED: Disinhibited Social Engagement Disorder) は、ストレス因の中でも「不十分な養育の極端な様式 (小児期の適切な養育の欠如)」が原因となって引き起こされる病態と定義されている。RAD および DSED は神経基盤が十分に分かっておらず、臨床診断が可能な客観的な診断法も未だ確立されていない。

(2) 逆境的体験と脳神経基盤

幼少期の逆境的体験のある児童青年期の子どもの神経構造および機能を評価した論文 109 本がまとめられているレビュー (McLaughlin et al., 2019) によれば、逆境的体験は脅威と剥奪の2つの次元モデルとして分類される。逆境的体験の中でも、虐待などの脅威 (ヒトの発達上で期待されない環境刺激の存在) に曝された子どもは、扁桃体 (Amygdala)、内側前頭前野 (mPFC)、海馬 (Hippocampus) の体積が減少し、脅威に対する Amygdala の活性が亢進していることが報告されてきた。一方で、ネグレクトなどの剥奪 (ヒトの発達上で期待される環境刺激の不在) に曝された子どもは、前頭領域の容積の減少や機能変化が確認されてきた。逆境的体験の次元モデルの脅威と剥奪に応じて神経基盤への影響が異なることが考えられている。特に、神経回路・ネットワークの発達の変化を調べるためには、安静時状態の脳活動領域間における機能的結合が有用である (Fox et al., 2010; Kelly et al., 2012)。逆境的体験のある児童青年期の子どもを対象とした研究では、逆境的体験と安静時機能的結合との関連性を調べた研究は限られているが、Amygdala や Hippocampus を基点とした安静時機能的結合の非定型性が報告されている。

(3) DNA メチル化と脳機能特性

幼少期の逆境的体験のある子どもを対象とした研究において、虐待を受けた経験のある子どもでは、その経験がない子どもと比べて、思春期発来の加速や、DNA メチル化に基づく生物学的年齢の加速が報告されてきた (Colich et al., 2020; Smith, et al., 2017)。また、虐待などの逆境的体験によって、子どものオキシトシン受容体遺伝子配列の一部 (CpG5, 6) に DNA メチル化が増加し、その増加が他者との愛着形成に重要とされる前頭前野眼窩部の灰白質容積の低下と関係していることが報告されている (Fujisawa et al., 2019)。

2. 研究の目的

(1) 本研究課題の目的は、虐待やネグレクトなどの逆境的体験のある子どもとその体験のない子どもを対象にして、RAD/DSED 症状と安静時機能的結合や DNA メチル化との間における関連性を明らかにすることであった。

(2) 幼少期の逆境的体験のある子どもに対する RAD の過剰診断および DSED の過少診断が問題となっている (Allen & Schuengel, 2020)。子どもが幼少期の逆境的体験に曝されることの影響と、それを背景に RAD/DSED 症状を呈することを適切に区別し、評価を行う必要がある。適切な治療に繋げるためにも、本研究課題では、幼少期の逆境的体験によって引き起こされる変化と RAD/DSED 症状に関するメカニズムについて、生物学的な視点から評価可能とすることを目標としている。

3. 研究の方法

(1) 参加者

9歳から18歳 (平均年齢 13.08 ± 2.82 歳) までの61人の子どもを対象とした。そのうち、虐待やネグレクトなどの逆境的体験を理由に児童相談所が介入し、児童養護施設に入所中の子ども28名を施設養育群とした。対照群として、神経発達症を含め精神科疾患の診断がなく、児童相談所の介入歴のない子ども33名を非施設養育群とした。除外基準は全検査知能指数 (FIQ) < 70とした。男女比および年齢に関して、群間差は認めなかったが、FIQに関しては、非施設養育群 (平均 = 104.44, 標準偏差 = 6.24) に比べて、施設養育群 (平均 = 93.43, 標準偏差 = 8.02) では有意に低かった。

(2) RAD/DSED 症状の評価

RAD/DSED 症状の評価のために半構造化面接の RAD and DSED Assessment (RADA:

Lehmann et al., 2018) を用いた。この評価指標は臨床家が主養育者に直接面接を行い、子どもの RAD/DSED 症状を点数化するものである。RADA を構成する主な項目は 20 項目あり、そのうち DSED 症状は 9 項目、RAD 症状は 11 項目で構成されている。RAD 症状を評価する 11 項目の中でもさらに RADa 症状は 2 項目、RADb 症状は 9 項目に分類されている。RADa 項目は養育者との愛着の有無を評価するもので、養育者に対するアタッチメントの欠如を評価するものであるが、これは一般的に極めて稀な症状である。RADb 項目は対人関係や情動の不安定さについて評価するものであり、PTSD 症状との関連することが報告されている (Lehmann et al., 2020)。

(3) 安静時機能的結合

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて安静時状態の脳機能画像の時系列データを収集した。安静時機能的結合の解析には汎用ソフトウェアの 1 つの CONN を用いた。機能的結合とは「脳領域間の神経活動の時間的同期」と定義される。時間的に同期している 2 領域の神経活動の時系列間では相関係数が高くなるため、機能的結合はこの係数をもとに算出される。本研究課題の Seed to Voxel 解析では先行研究に基づき、左右それぞれの Amygdala と Hippocampus を基点 (Seed) にして、全脳のボクセル (Voxel) をターゲットとした。

(4) DNA メチル化

DNA 採取キット Oragene を用いて、参加者の唾液 2ml を採取した。唾液中 DNA からマイクロアレイを用いてゲノム全体の DNA メチル化を網羅的に解析する。特に、オキシトシン受容体関連遺伝子(CpG5, 6)の DNA メチル化に着目している。

(5) 解析

要因として施設養育 (逆境体験) の有無、要因として RAD/DSED 症状 (RADa 症状、RADb 症状、DSED 症状) の有無を設定して、施設養育の主効果と RAD/DSED 症状の主効果などについて解析を行った。年齢、性別、FIQ を交絡因子とした。

4. 研究成果

(1) 参加者 (群) 特性

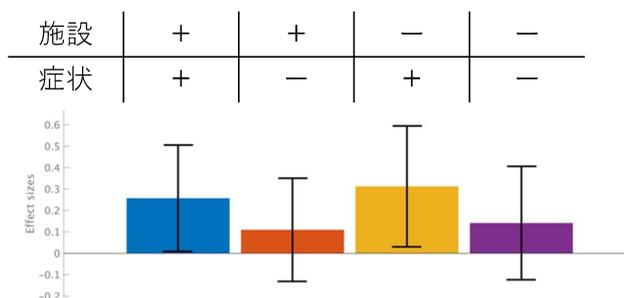
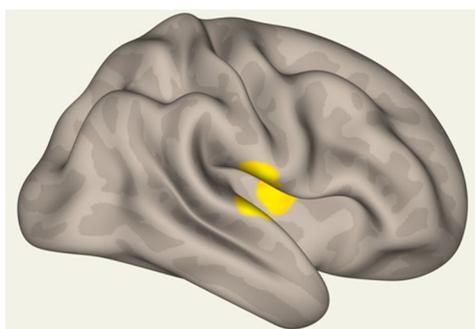
施設養育 (逆境体験) の有無 (要因) と RAD/DSED 症状 (RADa 症状、RADb 症状、DSED 症状) の有無 (要因) の分布を解析したところ、施設養育群と非施設養育群の間で RADb 症状の有無の分布は同等であったが、RADa 症状の有無や DSED 症状の有無の分布は異なった (非施設養育群において RADa 症状や DSED 症状を呈する人が非常に限られていた)。そこで、RAD/DSED 症状の有無 (要因) においては RAD/DSED 症状の中でも RADb 症状に限定して解析を行った。以下に要因と要因についての解析結果についてそれぞれ記載する。

(2) 要因 : 施設養育の有無 (逆境体験の有無) の主効果

施設養育の有無の主効果を解析したところ、安静時機能的結合に関して、左右それぞれの Amygdala と Hippocampus を Seed にした場合、有意な主効果のある部位 (ボクセル) は認めなかった。

(3) 要因 : RADb 症状の有無の主効果

RADb 症状の有無の主効果を解析したところ、安静時機能的結合に関して、左右それぞれの Amygdala と Hippocampus を Seed にした場合、左側の Hippocampus の Seed と、右側の島皮質などを含むクラスターとの間に有意な主効果を認めた。つまり、施設養育の有無に関わらず、RADb 症状が有る群では、RADb 症状が無い群に比べて、左側の Hippocampus と右側のクラスターとの間の安静時機能的結合が増加していた (下図)。また、RADb 症状に関連する Hippocampus を基点とした脳領域間の安静時機能的結合と DNA メチル化の関連性解析に関しては、オキシトシン受容体関連遺伝子(CpG5, 6)の DNA メチル化や、DNA メチル化に基づく生物学的年齢との関連性について現在解析に取り組んでいるところである。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishitani Shota, Fujisawa Takashi X., Hiraoka Daiki, Makita Kai, Takiguchi Shinichiro, Hamamura Shoko, Yao Akiko, Shimada Koji, Smith Alicia K., Tomoda Akemi	4. 巻 11
2. 論文標題 A multi-modal MRI analysis of brain structure and function in relation to OXT methylation in maltreated children and adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-021-01714-y	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa Takashi X., Nishitani Shota, Makita Kai, Yao Akiko, Takiguchi Shinichiro, Hamamura Shoko, Shimada Koji, Okazawa Hidehiko, Matsuzaki Hideo, Tomoda Akemi	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of Epigenetic Differences Screened in a Few Cases of Monozygotic Twins Discordant for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder With Brain Structures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.799761	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 濱村尚子、友田明美	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 8
3. 書名 不安または恐怖関連症群 強迫症 ストレス関連症群 パーソナリティ症（三村将編）	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------