

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15708

研究課題名（和文）思春期心身機能の健やかな発達を評価する集約的ゲノム指標の開発

研究課題名（英文）An integrated genomic index for evaluating healthy psychosomatic development during adolescence.

研究代表者

池亀 天平（Ikegame, Tempei）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00836736

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）：東京ティーンコホート(TTC)に参加した思春期児童は精神病理学的/行動学的問題に基づき5群に分類された。これに基づきTTCから抽出した縦断的唾液122サンプルにおけるCpG3/4のDNAメチル化率を測定し、CpG部位と性別で標準化した主成分スコアに対し線形混合モデル解析を行なった。結果、いずれの解析においても注意欠陥・多動や行為問題の症状を特徴とする外在化群に属する男性は非影響群の男性に比べて有意に低メチル化率を示し、思春期におけるSLC6A4の低メチル化と外在化特性の関連性が示唆された。また、ADHD_GWASによるPRSはpn-TTC検体の行為問題や注意欠陥・多動と有意な関連を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患の発症におけるセロトニン系の機能とDNAメチル化との関連は多くの先行研究で示唆されているが、精神疾患発症リスクの高い思春期における関連については十分な解析がされていない。本研究の結果は思春期発達における精神病理学的/行動学的問題に着目し、外在化特性と低メチル化の関連を見出したことにより、思春期の健全な心身の発達評価および必要な早期介入手段を提供できる医療の実現に貢献する。本研究はゲノム科学、脳科学、発達心理学、精神医学などを融合した学際的研究であり、思春期に形成される脳と行動の多様性の基盤解明により、新たな総合人間科学の創出が期待される。

研究成果の概要（英文）：Analysis by the research group at the applicant's institution categorized adolescent children participating in the Tokyo Teen Cohort (TTC) into five groups based on psychopathological/behavioral problems. Based on this, DNA methylation rates of CpG3 and CpG4 were measured in 122 longitudinal saliva samples (ages 11, 13, and 15) extracted from TTC subjects. Linear mixed model analyses, with average methylation rates and principal component scores standardized for each CpG site and by gender as the dependent variables, showed that males in the externalizing cluster, characterized by symptoms of hyperactivity/inattention and conduct problems, had significantly lower methylation rates compared to unaffected males in both analyses. Furthermore, a significant decrease in methylation rates over time was also observed only in males. These findings suggest an association between altered methylation of SLC6A4 in males with time during adolescence and externalizing characteristics.

研究分野：分子精神医学

キーワード：セロトニントランスポーター エピゲノム DNAメチル化 思春期コホート

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

精神疾患の初回発症年齢は人生早期の思春期に集中しており、思春期における早期診断・早期支援の必要性は非常に高い。本邦では、初の大規模思春期コホートとして申請者所属機関が中心となり Tokyo TEEN Cohort (TTC) が開始されている。TTC は地域代表標本である 10 歳児童を対象に初回調査が行われ、幅広いコホート情報の収集を行っている。また、一部をサブサンプル (Population Neuroscience TTC : pn-TTC) としてグループ化し、ゲノム情報の縦断的収集を行っている。本計画では、TTC での収集試料やデータを最大限活用し、思春期の健全な心身の発達評価法をゲノム・エピゲノム情報から確立する。

2. 研究の目的

近年、ゲノム・エピゲノム情報に基づき様々な疾患の発症リスク評価が行われているが、精神疾患発症リスクが最も高い思春期における体系的な評価は行われていない。本研究では大規模思春期コホートで取得された多様な思春期発達情報を評価するため、網羅的ゲノム・エピゲノム解析から得られたゲノム情報を用い新規ゲノム指標の開発を行う。これにより、思春期の健全な心身の発達評価に加え精神疾患リスク評価も可能となり、将来の疾患発症予防、予後予測、ライフスタイルの改善に繋がる医療的介入の実現が本研究の最終目標である。

3. 研究の方法

1) pn-TTC サンプルにおける DNA メチル化解析

第 1 期から第 3 期 (11, 13, 15 歳) の pn-TTC 唾液由来ゲノムより、縦断で取得できた各 122 検体について申請者が過去に統合失調症患者および双極性障害患者のセロトニントランスポーター遺伝子 (*SLC6A4*) 内に見出した、2 つの特定の DNA メチル化変化部位 (CpG3 および CpG4) に対して、パイロシークエンシング法によりメチル化率を測定する。

2) TTC サンプルにおける PRS 解析

網羅的 SNP 解析はジャポニカアレイ NEO を利用し、約 1,000 検体の SNP データを取得する。得られた SNP データは、東北大学東北メディカル・メガバンク機構との共同研究により全ゲノムインピュテーションを行い、6 千万規模の SNP データを取得する。PGC の精神疾患 GWAS を元に、PRS 予測モデルを構築し思春期コホートにおける PRS 算出を行う。

4. 研究成果

1) 申請者所属機関の研究グループが行った解析より、東京ティーンコホート (TTC) に参加した思春期児童が精神病理学的/行動学的問題に基づき 5 群に分類されることが見出された。これに基づき TTC から抽出した縦断的唾液各 122 サンプル (11, 13, 15 歳) における CpG3 と CpG4 の DNA メチル化率を測定し、CpG 部位と性別で標準化した主成分スコアを目的変数として線形混合モデル解析を行なった。結果、いずれの解析においても行為問題の症状や注意欠陥・多動を特徴とする外在化群に属する男性は非影響群の男性に比べて有意に低メチル化率を示し、思春期における *SLC6A4* の低メチル化と外在化特性の関連性が示唆された (図 1)。

2) 約 1,000 検体より得られたインピュテーション済み SNP に対して、Psychiatric Genomics Consortium (PGC) より公表されている ADHD_GWAS データをもとに、PLINK および PRSice2 を用

いて PRS を算出し、pn-TTC 検体の注意欠陥・多動や行為問題の症状との関連を検証した結果、有意な相関を認めた。これより、ADHD_PRS は診断閾値以下の思春期における外在化特性予想しえることが示唆された(図2)。

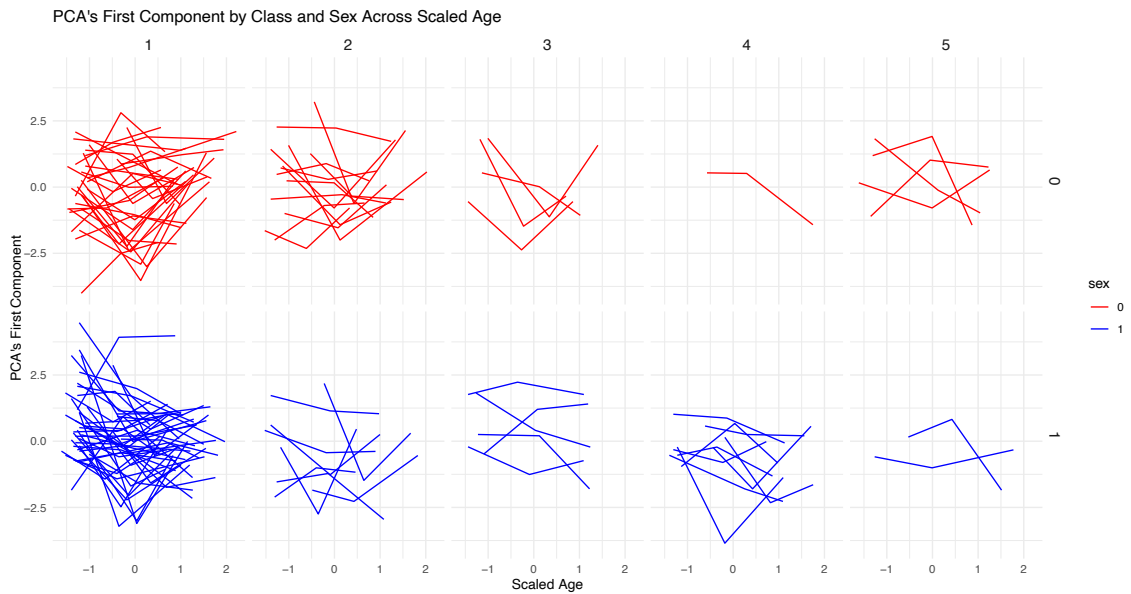


図1：上段の1～5は、1：非影響群 2：内在化群 3：乖離群 4：外在化群 5：重度群を示す。赤線は女性、青線は男性。男性の外在化群が男性の非影響群と比較して有意に *SLC6A4* のメチル化率が低い(線形混合モデル解析による)。

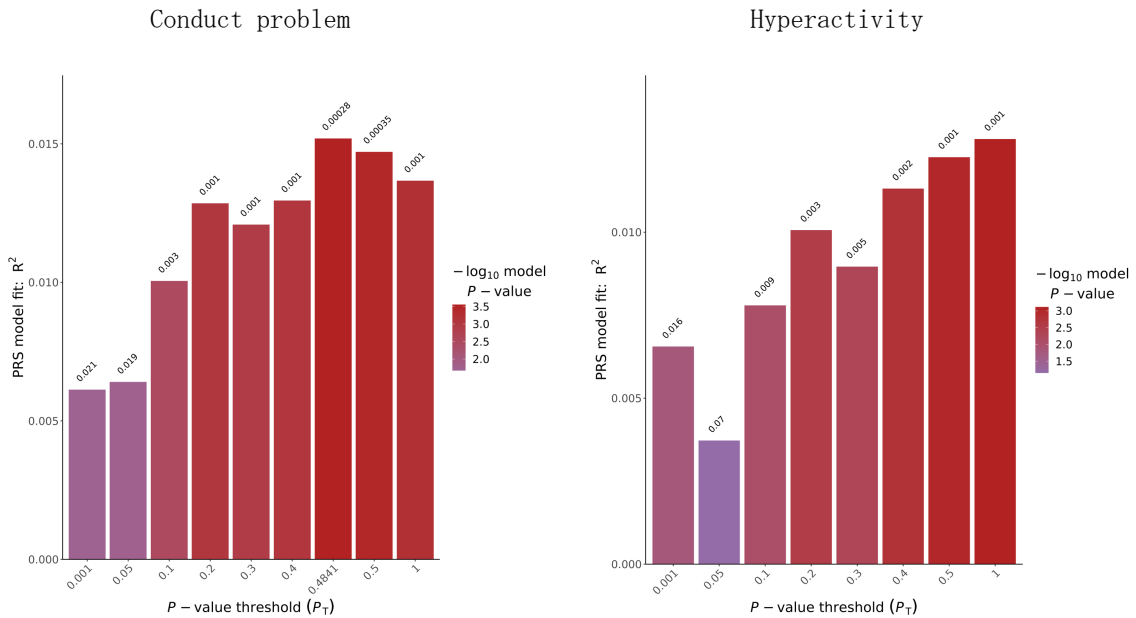


図2：ADHD_GWASによるPRSスコアはpn-TTC検体の行為問題の症状や注意欠陥・多動と有意な関連を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池亀天平
2. 発表標題 精神疾患におけるエピジェネティクス解析の進展
3. 学会等名 第45回日本生物学的精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

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

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
---------	---------