

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10340

研究課題名（和文）幼少期トラウマ体験と遺伝子相互作用が神経ネットワークに与える影響

研究課題名（英文）Childhood trauma experiences and genetic interactions effect on neural networks

研究代表者

福本 健太郎（FUKUMOTO, Kentaro）

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：00514407

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では児童精神科に通院する児童を対象に、拡散尖度画像（DKI）を撮像し、トラウマ体験の有無が白質神経線維走行変化に影響するか検証した。しかし研究期間を通して参加者を募集したが、トラウマ体験がない健常群の登録が難航したため、解析方法を再検討し、トラウマ体験がある児童に実施した認知療法開始前後での変化を検証することにした。研究期間内にトラウマ体験がある17名の児童（男児7名、女子10名、年齢の中央値14歳）より研究参加同意が得られた。解析した結果、治療前に比べ治療後にて、MK（mean kurtosis）、KR（radial kurtosis）値が有意に増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症を一例に挙げると、治療介入時期が早期であるほど、予後が良好であることが知られている。早期介入に際し、発症脆弱性獲得のメカニズムやそのエンドフェノタイプを同定する必要があるが、いまだ研究途上である。本研究のテーマであるトラウマ体験が神経ネットワーク形成へ与える影響が明らかになり、バイオマーカーとして応用できるようになれば、今後の早期介入戦略において有益であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, diffusion kurtosis imaging (DKI) was performed on children attending a child psychiatric clinic to test whether the presence or absence of a traumatic experience affects the changes in white matter axonal organization. However, we recruited participants throughout the research period, but had difficulty enrolling a healthy group of children who had not experienced trauma, so we decided to reexamine the analysis and examine the changes before and after cognitive therapy was administered to children who had experienced trauma. Consent to participate in the study was obtained from 17 children (7 boys and 10 girls with a median age of 14 years) who had experienced trauma. Analysis showed a significant increase in MK (mean kurtosis) and KR (radial kurtosis) values after treatment compared to before and after treatment.

研究分野：精神医学

キーワード：トラウマ体験 拡散尖度画像 神経発達障害仮説

1. 研究開始当初の背景

精神疾患発症を包括的に説明する仮説として神経発達障害仮説が提唱されている。これは胎児期の脳発達異常、特に神経ネットワーク形成異常が精神疾患発症の脆弱性を形成し、疾患発症リスクを高めるという仮説である。これまで脆弱性形成に関与する遺伝的要因、環境要因の研究が行われてきたが、現在ではこれら要因の相互作用が重要と考えられている。

環境曝露は成人期よりも神経発達期である胎生期から思春期までの時期が重要である。遺伝的要因としては、遺伝子配列によらない遺伝子発現制御機構であるエピジェネティクスが注目されている。エピジェネティクス制御機構の一つとして DNA メチル化があるが、このメチル化変化は成人期よりも幼年期から思春期までの時期に環境に応じて変化をきたしやすいことが知られている。



図 1: 研究背景

2. 研究の目的

本研究における具体的な検証項目は、児童精神科に通院する児童を対象に、拡散尖度画像 (DKI) を撮像し、トラウマ体験の有無が白質神経線維走行変化に影響するか検証する。対象児童よりゲノムを採取し、精神疾患と関連が考えられている遺伝子の DNA メチル化を解析し、トラウマ体験とメチル化変化の相互作用が白質神経線維走行変化に影響するか検証する。以上の 2 点を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

研究参加者の登録ならびに臨床症状評価

いわてこどもケアセンターに通院している患者を対象とし、本研究参加者を募集した。対象は 7 歳から 18 歳までとした。なお向精神薬の服用が解析結果に与える可能性が高いため、向精神薬服用患者は対象から除外している。

登録後、幼年期トラウマ体験と DNA メチル化変化が神経ネットワーク構造、特に白質神経線維走行へ及ぼす影響を検証した。カルテ情報の他に UCLA 心的外傷後ストレス障害インデックス (UPID) 第 4 版、子ども用トラウマ症状チェックリスト (TSCC) の 2 種類の評価尺度を用いて、トラウマ体験の有り/無しの 2 群に分類した。併せて、知的能力を評価する Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) 第 4 版日本語版、行動上の問題を評価する Child Behavior Checklist (CBCL: 保護者用、教師用 TRF) による評価も実施した。

3 テスラ MRI による白質神経線維走行の評価

白質神経線維走行を評価するため、3 テスラ MRI による拡散テンソル画像 (DTI) ならびに拡散尖度画像 (DKI) 撮像を実施した。なお、白質神経線維走行の異方性の評価は DTI が一般的なであるが、中枢神経系は細胞間隙 (細胞外腔) が極端に狭いことが知られており、確率密度関数としてのガウス分布を仮定とする拡散テンソル画像

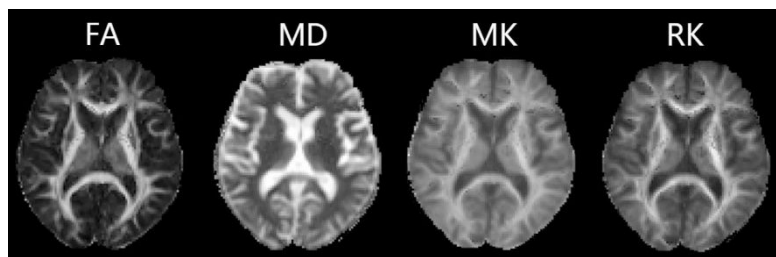


図 2: FA, MD, MK, KR 画像¹⁾

像では、拡散異方性評価に限界があることが以前より指摘されている。その問題を解決するため、ガウス分布に依存しない撮像法である拡散尖度画像 (Diffusion Kurtosis Imaging; DKI) による解析も実施した。画像解析は、日立中央研究所と申請者の所属機関が共同開発した独自のソフトウェアを用いて²⁾、DKI より MK (mean kurtosis)、KR (radial kurtosis) 画像を、DTI より FA (Fractional anisotropy)、MD (Mean diffusivity) 画像を作成した。また FSL の TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) を用いて、FA 画像の解剖学的標準化を行い、作成した平均 FA スケルトン画像を用いて個々の症例の MK, FA, MD 画像を投影した。また特定領域での比較を目的で、ANTs (Advanced Normalization Tools) による FA 画像と b0 画像を用いた画像の解剖学的標準化の逆変換を利用し、公開アトラスを用いて個々の脳空間上で大脳基底核の平均 MK、KR、FA、MD 値を自動計測した。その後、大脳白質 (スケルトン領域) と大脳基底核の ROI 解析における各拡散指標に対し、Wilcoxon signed rank test を用いて差異を検討した。

トラウマによる DNA メチル化変化の解析

最後にゲノム解析を行うため、児童の唾液検体より専用のキットを用いて DNA を回収し、パイロシーケンス法による特定遺伝子 CpG 領域における DNA メチル化解析を計画した。

得られたデータを元にトラウマ体験の有無で 2 群に分類し、白質神経線維走行の差異を検証し、特定領域のメチル化率と白質神経線維走行の異方性との相関性を検証する計画とした。2 群間解析における統計学的閾値は、共変量を年齢および性別とした。Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE)法を用いて算出し、FWE 補正後に、 $P < 0.05$ を有意とした。なお本研究は、岩手医科大学倫理委員会内にて検討され承認された計画である。

4. 研究成果

研究参加者について

平成 29 年度から令和元年にかけて、本研究参加者を募集した。研究期間内にトラウマ体験がある 17 名の児童（男児 7 名、女子 10 名、年齢の中央値 14 歳）より研究参加同意が得られた。

臨床情報および臨床評価尺度の評価を実施した。またこれら対象児童からのゲノム回収および画像撮像を実施した。研究期間を通して参加者を募集したが、トラウマ体験がない健常群の参加者登録が難航し、2 群間検討が可能な人数を集めることができなかった。そこで解析方法を再検討し、トラウマ体験がある児童に実施した認知療法開始前後での変化を検証することにした。

トラウマ体験を有する 17 名の治療前後での比較検討を行う方針となった。体動があった 3 名を除いた 14 名の画像データより、独自の解析ソフトを用いて、MKI より MK, KR 画像を、DTI より FA, MD 画像を作成し、解剖学的標準化を行ったのち治療前後での平均値を比較した。加えて、大脳白質（スケルトン領域）と大脳基底核の ROI 解析を実施した。

白質神経線維走行の評価

解析した結果、治療前に比べ治療後にて、MK、KR 値が有意に増加していた（図 3、4）。一方で DTI から得られる FA、MD 値は治療前後での差を認めなかった。また大脳白質、大脳基底核での ROI 解析では、大脳白質の MK のみ、治療前より治療後で値が有意に増加していた。なお KR、FA、MD では有意差をもって変化を認める領域は見られなかった。

DNA メチル化解析

なお画像撮像に平行して、登録者全例からゲノム採取を実施した。しかしながら、特定領域でのメチル化解析を可能母数が少ないことより、関連性の解析は達成できなかった。

今後の展望

本研究期間では、トラウマ体験を有さない研究参加者を十分数確保することが出来なかったため、トラウマ体験を有する参加者における認知療法治療前後での白質神経線維走行変化を検証した。治療前後において、MK、KR の有意な変化を認めただが、この解析は治療前後での臨床症状改善効果の程度を考慮した解析ではないためさらなる検証が必要である。今後も研究を継続し、さらに研究参加者を加えることで詳細な解析を行う予定である。

< 引用文献 >

1. Chen Y et al. Psychiatry Res Neuroimaging 2017;264:35-45.
2. Yokosawa S et al. Magn Reson Med Sci 2016;15:41-48.

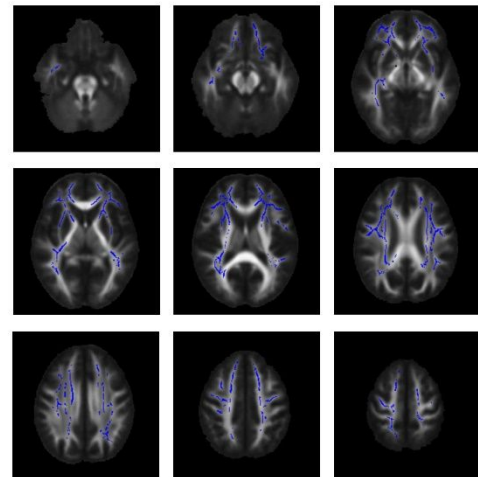


図 3 : 治療前後での MK ($p < 0.05$)

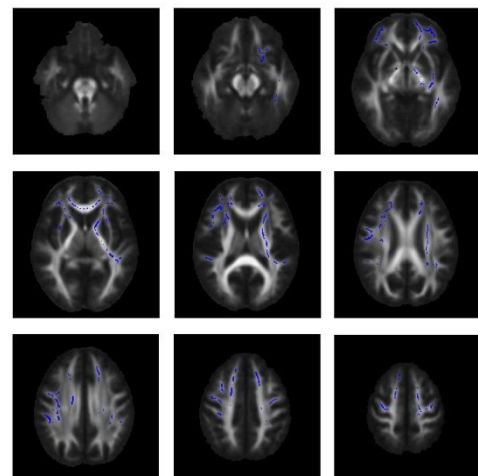


図 4 : 治療前後での KR ($p < 0.05$)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2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 Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, Fukumoto K, Sasaki M, Yamamoto M, Tsugane S, Wakai K, Suzuki S, et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm the influence of ALDH2 on sleep duration in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/sleep/zsz046	査読の有無 有
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 Sasaki Yuri, Baba Tsukasa, Oyama Rie, Fukumoto Kentaro, Haba Gen, Sasaki Makoto	4. 巻 45
2. 論文標題 Re evaluation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale as screening for post partum depression in Iwate Prefecture, Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1876 ~ 1883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14042	査読の有無 有
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 福本健太郎、祖父江憲治	4. 巻 36
2. 論文標題 妊娠期の母胎ストレス曝露と出生児の認知機能	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本精神科病院協会雑誌	6. 最初と最後の頁 27-32
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 大塚耕太郎, 関合征子, 福本健太郎, 小泉範高, 赤平美津子, 三田俊成, 松下祐, 山岡春花, 神先真, 岡田依知奈, 松村トモエ, 竹花美津子, 酒井明夫.	4. 巻 38
2. 論文標題 産後うつ病の地域での予防活動.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本精神科病院協会雑誌	6. 最初と最後の頁 60-64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋雄太, 植木優夫, 田宮元, 荻島創一, 福本健太郎, 大塚耕太郎, 富田博秋
2. 発表標題 ゲノムワイド遺伝子多型データを用いた機械学習によるうつ病脆弱性の予測
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋淳子, 阿部貴弥, 小原航, 福本健太郎, 大塚耕太郎, 佐々木成幸, 高澤由美子, 八幡初美, 加藤哲夫
2. 発表標題 血液透析患者における心理状態に及ぼす影響因子についての研究
3. 学会等名 第52回岩手腎不全研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 事崎由佳, 丹野高三, 大塚耕太郎, 福本健太郎, 佐藤衛, 坂田清美, 佐々木真理
2. 発表標題 岩手県における東日本大震災後のメンタルヘルスハイリスク者の経時的変化-東北メディカル・メガバンク計画地域住民コホート調査-
3. 学会等名 第18回日本トラウマティック・ストレス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福本健太郎, 八木淳子, 大塚耕太郎
2. 発表標題 東日本大震災後の子どものトラウマ関連障害に対する ト라우マフォーカスト認知行動療法の効果検証研究の紹介
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多笑奈, 福本健太郎, 三條克巳, 岩城忍, 小泉文人, 小泉範高, 遠藤仁, 山家健仁, 大塚耕太郎
2. 発表標題 臨床経過中うつ病から双極性障害へ診断変更になった患者の転帰調査
3. 学会等名 第16回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野加奈子, 大桃秀樹, 福本健太郎, 小巻翔平, 事崎由佳, 八谷剛史, 大友亮, 篠崎夏子, 志波優, 古川亮平, 須藤洋一, 大塚耕太郎, 佐々木真理, 清水厚志
2. 発表標題 抑うつ症状の指標と関連するDNAメチル化マーカーのキャプチャ法による探索
3. 学会等名 第43回 日本遺伝カウンセリング学会学術集会・第26回日本遺伝子診療学会大会 合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木由梨, 小山理恵, 伊藤賢司, 福本健太郎, 佐々木真理, 大塚耕太郎, 菊池昭彦, 馬場 長
2. 発表標題 拡散尖度画像を用いた産後うつ病の脳内イメージング
3. 学会等名 第71回日本産婦人科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木由梨, 福本健太郎, 寺田幸, 川村花恵, 畑山伸弥, 千葉淳美, 岩動ちず子, 小山理恵, 馬場 長
2. 発表標題 現代に見合った日本版エジンバラ産後うつ病自己評価表のカットオフ値の検討
3. 学会等名 第34回女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019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
研究 分担 者	八木 淳子 (YAGI Junko) (80636035)	岩手医科大学・医学部・講師 (31201)	