

研究開発項目

# 1. 子どもの被虐待/自殺傾性の末梢試料エピゲノム・シングルセル遺伝子発現データの構築・解析

## これまでの進捗状況

### 1. 概要

10代の被虐待歴のある子ども（自殺念慮/行動歴なし・自殺念慮/行動歴あり）および対照群の子どもについて、末梢試料より網羅的DNAメチル化データを取得し、私たちが若年自殺者の方の末梢試料において発見した「エピゲノム年齢老齢化・テロメア短縮・NK細胞増加」といった所見が、①健常な子どもに比して被虐待歴のある子どもで、②さらに被虐待歴のある子どもの中でも、自殺念慮/行動歴を有する群で、それぞれ有意に生じているかを検討します。さらに被虐待歴のある子どもの中でも特に強い自殺念慮/行動歴を有する子どもの一部の血液検体（及び一部の対照群）については同時にシングルセルRNAシーケンスを行い、細胞種ごとの遺伝子発現や、シングルセルレベル解像度での細胞構成比率を測定します。

#### 研究開発項目1:

子どもの被虐待/自殺傾性の末梢試料エピゲノム・シングルセル遺伝子発現データの構築・解析

#### 10歳代の対象者

虐待歴	+	+	-
自殺念慮・行動	+	-	-

#### 網羅的DNAメチル化データ

- ・約90万CpGサイトのメチル化変化
- ・エピゲノム年齢・テロメア長・各種血球細胞量の変化

#### シングルセルRNAシーケンスデータ

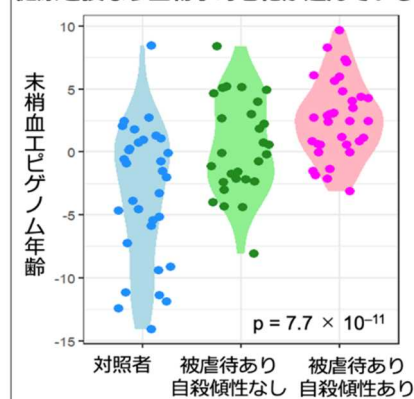
- ・細胞種ごとの遺伝子発現変化
- ・シングルセル解像度の細胞比率変化

### 2. これまでの主な成果

被虐待歴のある子どもおよび対照群の子どもの血液試料を用いた中間解析では、健常対照群に比して、被虐待歴ありの子どものエピゲノム年齢が老齢化し、中でも、自殺念慮・行動のある子どもほど、エピゲノム年齢の老齢化が著しいことが確認されています。（エピゲノム年齢を示す指標の中でも、特に健康寿命を鋭敏に予測するよう設計された指標であるGrimAgeを採用しています。）

私たちはさらに、今後の展望に関わる新規の知見として「若年うつ病者への治療介入により、血液中のエピゲノム年齢が数ヶ月程度の短期間で顕著に若返りの方向へ変化する」ことも見出しています。これは、中間解析で認めら

被虐待・自殺傾性ありの子どもほど健康を損なう生物学的老化が進んでいる

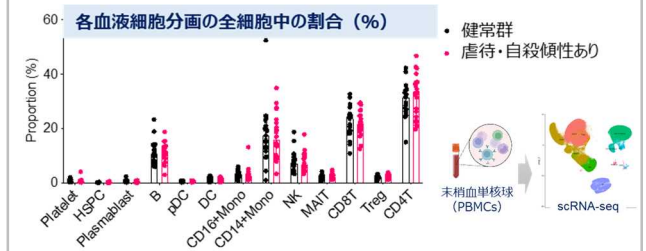


れた「被虐待～自殺傾性のある子どもにおける健康を損なうような生物学的老化」が、ケア介入により「回復可能である」というメッセージの証左となりうる重要な知見と考えています。また、網羅的DNAメチル化データの一部の情報を厳選して、高い感度・特異度を有して若年自殺リスクを推定できるような機械学習モデルの検討も進めています。

また被虐待歴のある子どもの中でも特に強い自殺念慮/行動歴を有する対象者（及び対照群）の血液試料についてのシングルセルRNAシーケンスも実施しています。これまでの解析で、被虐待歴・強い自殺傾性を有する群の血液にて、免疫系細胞数の変化や、複数の特定細胞種での遺伝

子発現変動が生じている可能性を見出しています。

被虐待歴・自殺傾性のある子ども・若者に特徴的な細胞集団を同定



### 3. 今後の展開

#### アジア最大の Epigenomic Stress Database の構築

多施設での症例同意および試料取得環境を整備し、想定を超える規模で、子ども・若者の被虐待～自殺傾性の症例のエピゲノム・シングルセル解析を行いこれによって蓄積したデータベースは、アジアおよび日本で最大かつ初めてとなる見込みです。

#### エピゲノム年齢を基とした独自指標の確立

これまでの成果を踏まえ、末梢試料の網羅的DNAメチル化データを用いて、10～30歳代の若年者に特化した「生物学的老化の指標」や「こころの健康状態を精確に反映するマーカー」の開発を目指します。企業との共同開発も行い、当事者や現場が少ない検体を使った方法も模索しています。

#### 指標実装にむけて課題の整理/適切な介入法の検討

デジタルコンテンツ開発および萌芽的科学技术の倫理的・法的・社会的課題（ELSI）の専門家と密に連携して、苛烈なストレスに曝されている子どもをバイオマーカーで探知した場合のベネフィットとリスクを考慮した情報提示システムの開発や環境整備も行っています。

（大塚 郁夫：神戸大学、古屋敷 智之：神戸大学）

## 2. 若年成人の被虐待/自殺傾性の脳内 AMPA-PET・末梢血エピゲノムデータの構築・解析

### これまでの進捗状況

#### 1. 概要

私たちが世界で初めて開発したヒト生体脳内 AMPA 受容体可視化陽電子断層撮影(Positron Emission Tomography: PET)用トレーサー技術(Miyazaki ら, *Nature Medicine* 2020)を用いて、幼少期に虐待歴のある若年成人の対象者に対し AMPA-PET 撮像を施行し、脳内 AMPA 受容体密度を測定します。これを同年齢の健常者の AMPA-PET データ(構築済)と比較し、被虐待歴と自殺行動歴に関連して AMPA 受容体密度が変化する脳領域を特定します。これにより、過去の虐待歴がもたらす自殺に至る情動不安定性の脳基盤を明らかにしたいと考えます。上記対象者については網羅的 DNA メチル化データも同時取得し、後天的なストレス負荷蓄積の反映であるエピゲノムデータと脳内 AMPA 受容体変化の関連についても検討します。

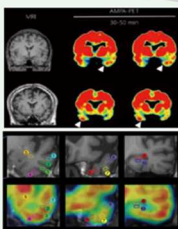
#### 2. これまでの主な成果

##### 研究開発項目2:

##### 若年成人の被虐待/自殺傾性の脳内 AMPA-PET・末梢血エピゲノムデータの構築・解析

20歳代の対象者

虐待歴	+	+	-
自殺行動	+	-	-



世界初の脳内 AMPA 受容体可視化 PET 技術による脳内 AMPA 受容体密度測定

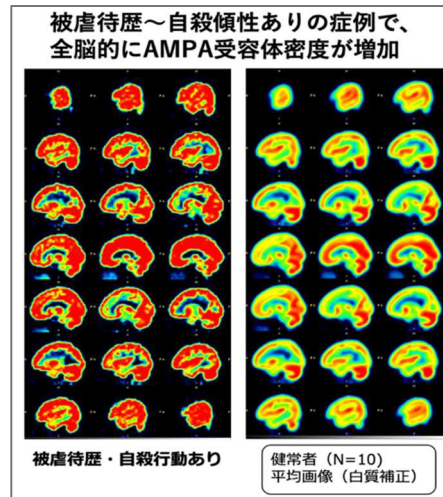
- ・脳内 AMPA 受容体密度の測定
- ・末梢血網羅的 DNA メチル化データとの相関

横浜市立大学臨床研究審査委員会にて、特定臨床研究の承認手続きが完了し、対象者の AMPA-PET データ及び網羅的 DNA メチル化データ取得を開始しました。

これまでに苛烈な虐待経験があり、強い自殺傾性を示している3名の若者を対象に AMPA-PET 検査を行ったところ、いずれのケースでも脳全体で AMPA 受容体の密度が増加していることが確認されました。特に、

幼少期の逆境体験が最も深刻であったケースで、その増加はより顕著でした。このような変化は、これまで私たちがうつ病など他の精神疾患や身体疾患の患者で見てきた結果とは異なっており、虐待経験と自殺傾向をもつ若者に特有の脳の変化である可能性があります。今後、同様の傾向が他のケースでも見られれば、「若者の虐待経験や自殺リスクには、特別な脳の変化が関わっている」という新たな発見につながるかもしれません。

この仕組みの詳細はまだ研究中ですが、幼少期のつらい体験が脳と身体へのストレス反応をつかさどる生体システム(HPA 軸)に影響を与え、その後の成長にも長く影響を及ぼしている可能性があります。虐待の内容や心の症状は、人によってさまざまであるため、今後はさらに多くのデータを集め、AMPA-PET 以外の脳機能データ、エピゲノム(遺伝子の働きを調節する仕組み)との関連や、動物を使った



実験などを通じて、詳しい仕組みや指標としての有用性を明らかにする必要があります。

#### 3. 今後の展開

##### 脳・こころの「見える化」と分類手法の開発

(エピゲノム、脳波、脳画像等の関連解析を含む)

被虐待歴や自殺傾向のある若者を対象に、AMPA-PET を用いた脳画像解析を進めており、特有の脳変化を明らかにする世界的にも先進的な研究です。

今後は、エピゲノムや脳波・MRI との関連解析を通じて、虐待による抑うつ・自殺リスクのメカニズム解明と、それに基づく新規治療開発につながると期待されます。

##### 対象者基準の変更/症例リクルート強化

これまで対象としていた症例は、直近に自殺企図歴があり、パニック障害などの診断で通院している方が中心でした。これらの方への調査は、医師との信頼関係が不可欠である一方、実用化に向けた十分な症例数の確保が困難であるという課題がありました。

今後はスクリーニング基準を見直すことで、より多様な症例の収集と AMPA-PET による指標開発を推進し、医療現場での応用につなげていきます。

##### 学術的信頼性の確認および手法の最適化

(動物モデルでの機序確認、専門家での議論)

本研究で使用している PET 用トレーサー<sup>11</sup>C-K2 は、AMPA 受容体の分布と密度を脳内で可視化するために開発された先進的な手法です。この技術の精度・安全性や、逆境体験を持つ若者に見られた変化の科学的意義を検証するために、ラットを用いた動物モデルの導入を検討しています。

また、海外を含む専門家との議論の場を設け、多角的な視点からの評価と知見の統合を図りながら、手法の妥当性や汎用性を高めていきます。

(宮崎 智之：横浜市立大学、大塚 郁夫：神戸大学)