

1. 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

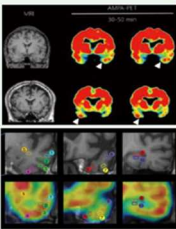
私たちが世界で初めて開発したヒト生体脳内 AMPA 受容体可視化陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography: PET) 用トレーサー技術 (Miyazaki ら, *Nature Medicine* 2020) を用いて、幼少期に虐待歴のある若年成人の対象者に対し AMPA-PET 撮像を施行し、脳内 AMPA 受容体密度を測定します。これを同年齢の健常者の AMPA-PET データ (構築済) と比較し、被虐待歴と自殺行動歴に関連して AMPA 受容体量が変化する脳領域を特定します。これにより、過去の虐待歴がもたらす自殺に至る情動不安定性の脳基盤を明らかにしたいと考えます。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	+	-	-



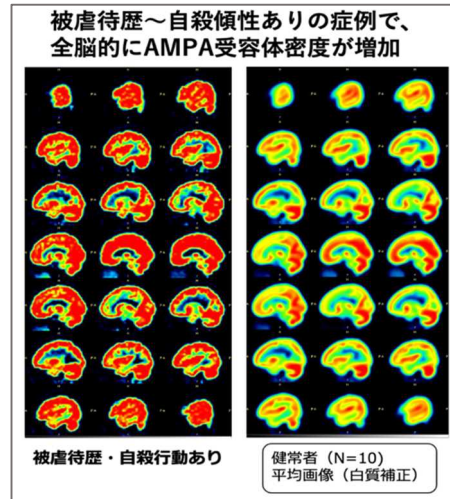
世界初の脳内 AMPA 受容体可視化 PET 技術による脳内 AMPA 受容体密度測定

- 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。

中間解析結果として、過去に苛烈な被虐待歴及び現在の自殺傾性を有する症例 3 例全例の AMPA-PET において、健常群に比して「全脳的に AMPA 受容体密度が増加している」ことが確認されました (中でも逆境体験スコアが最も高い症例で、AMPA 受容体密度増加が最も顕著でした)。

これは私たちがこれまで他の精神～身体疾患患者の AMPA-PET 研究で認めてきた所見とはまったく異なる AMPA 受容体変化であり、今後、他の被虐待歴・自殺傾性の症例でも同様の変化が確認された場合、「若者の被虐待～自殺傾性の生物学的基盤には、他の精神疾患等の影響から独立した全脳レベルの AMPA 受容体増加が関与している」という新規的知見の獲得に至る可能性があります。



3. 今後の展開

被虐待歴/自殺傾性にフォーカスした若年者コホートの AMPA-PET 撮像という、世界的にも類を見ない先進的な研究内容であり、若者の被虐待～自殺傾性に特有の中枢神経系変化を世界に先駆けて見出せる可能性があると考えます。下記のような募集要項を掲示するなどして、リクルートの

促進を徹底し、さらなるデータの蓄積を目指します (今後、多施設共同研究も計画中です)。また同時に取得した末梢エピゲノムデータとの相関解析を実施し、脳内 AMPA 受容体変化の末梢マーカーとしてのエピゲノムデータの有用性についても検討していきます。

(宮崎 智之: 横浜市立大学、大塚 郁夫: 神戸大学)

横浜市大精神科では 研究に参加いただける方を募集しています。

AMPA 受容体密度に基づき心のレジリエンス獲得に資する脳領域を特定する ¹¹C]K-2 を用いた探索的試験

- 脳内の情報伝達で重要な役割を担う AMPA 受容体と未成年者の逆境体験 (虐待・いじめなど) および自殺行動との関係を探る研究です。
- 逆境体験を経て強い自殺念慮が生じた方と生じなかった方の受容体分布をくらべて、レジリエンス (ストレスを跳ね返す力) に関する脳領域の解明を目指します。

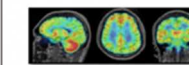
下記の①～③に当てはまる方を募集しています。

- 20～29歳で、精神科・心療内科に入院中
- 18歳未満での逆境体験 (虐待、ネグレクト、いじめなど) があり、
(1) 死のうと思った/死のうとしたことが直近2年以内にある
または
(2) 自傷や自殺企図をしたことがなく、直近2年間は死にたい気持ちが高まらず経過している
- 次の診断を受けていない
統合失調症群、神経発達症群 (発達障害)、神経性やせ症、依存症、てんかん
※これらの疾患自体が AMPA 受容体分布に影響すると考えられるため

妊娠/授乳中、アルコール過剰 (かぶれ)、身体の病気を治療中など、参加をお断りする条件もあります。

場所 | 横浜市立大学附属病院 シーサイドライン市大医学部駅すぐ
日時 | 平日11～17時頃 通常、来院頂くのは1～2回 (合計で約6時間) です

研究に関心のある方は、QRコードからアクセスいただき募集フォームの質問に回答をお願いします。



この研究は、厚生労働大臣が認定した臨床研究審査委員会により審査・承認され病院長の承認を得て実施しています。

問い合わせ先
横浜市立大学附属病院精神科
研究責任医師 浅見 剛
電話 045-787-2800



<https://forms.office.com/r/dGRUX9FWL>

研究開発項目

2. 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健康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

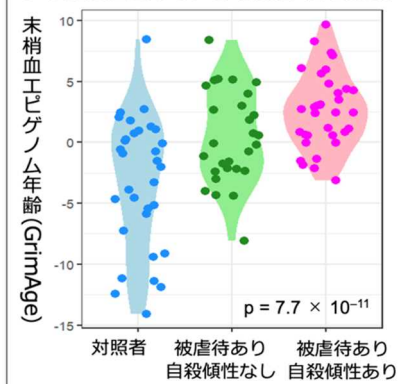
2. これまでの主な成果

被虐待歴のある子どもおよび対照群の子ども血液試料を用いた中間解析では、健康対照群に比して、被虐待歴ありの子ども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見聞として「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も見出せる可能性があります。費用削減とバッチ効果軽減を目的としたマルチプレックス法によるシングルセルRNAシーケンス実験系を確立し、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

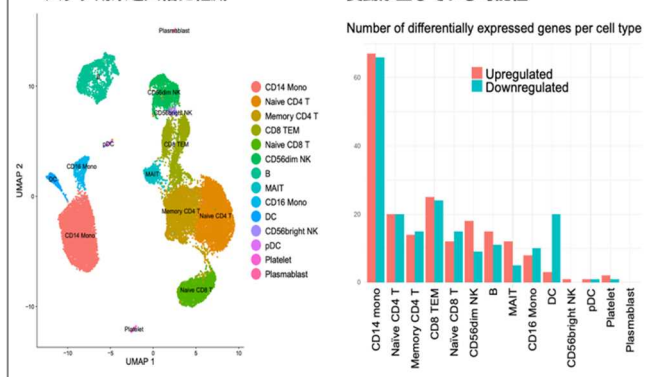
被虐待・自殺傾性ありの子どもほど生物学的老化が進んでいる可能性（中間解析）



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シーケンスも実施中です。中間結果として、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。

子ども末梢血を対象としたマルチプレックス法を確立し、解析コスト・バッチ効果を大幅に軽減

被虐待歴あり/自殺傾性の強い子どもで、複数細胞種において、様々な遺伝子発現変動が生じている可能性



3. 今後の展開

当初の想定を超える規模で、子どもの被虐待～自殺傾性のエピゲノム～シングルセル解析を実施する予定です。また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。

一方で、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、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精緻に描出・議論しています。

(大塚 郁夫：神戸大学、古屋敷 智之：神戸大学)