



ムーンショット目標 9

2050 年までに、こころの安らぎや活力を増大することで、
精神的に豊かで躍動的な社会を実現

実施状況報告書

2024 年度版

子どもの虐待・自殺ゼロ化社会

菱本 明豊

神戸大学 大学院医学研究科精神医学分野



1. 当該年度における研究開発プロジェクトの実施概要

(1) 研究開発プロジェクトの概要

私たちが独自に見出した、虐待を受けた子どもや若年自殺者の生物学的老化の先進的知見と、新規の脳内 AMPA 受容体認識技術や情報提示技術を基盤に、①子ども・若者の被虐待・抑うつ・自殺リスクとそれらの回復までを可視化する生物学的指標の開発、②逆境体験によるストレスとレジリエンスを規定する生物学的機序の解明、③科学的根拠・指標に基づいて子どもや若者の心の不調を健常・ポジティブに調整する介入・サポートシステムの開発、④本先端技術を社会実装するための倫理的・法的・社会的障壁の精緻な描出を通して、子どもの虐待・抑うつ・自殺がゼロになる社会の実現に貢献する。

(2) 研究開発プロジェクトの実施状況

約 150 名の 11～17 歳の被虐待歴のある子どもおよび対照群の子どもの生体試料(主に血液)より抽出した DNA について、Infinium MethylationEPIC array を用いて網羅的 DNA メチル化データを取得した。約 150 名の網羅的 DNA メチル化データを用いた解析では、健常対照群に比して、被虐待歴ありかつ、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かった($p<0.0001$)。また被虐待歴のある子どもにおいて、複数の CpG サイトが異常な高メチル化していることを見出した。LASSO 回帰を用いて数千の CpG 部位の DNA メチル化率(%)を厳選し、被虐待や自殺リスクという表現型を予測するモデルを構築し、被虐待・自殺リスクを AUC>0.9 の高精度で予測するモデルを見出した。そのうち、自殺傾性の強い子ども 22 名・健常対照者 21 名についてはシングルセル RNA シークエンスを実施し、各細胞の遺伝子発現パターンに基づいた末梢血単核細胞の各細胞分画間における遺伝子発現の差異を解析し、全被虐待歴や自殺傾性を有する群の NK 細胞、単球、T 細胞、B 細胞において発現に有意な差異を示す多数の遺伝子群が検出された。

また、自殺企図歴のある 3 症例の AMPA 受容体密度を測定し、全例において全脳的な AMPA 受容体密度の増加が起こっていることを発見した。特に、逆境的小児期体験(ACEs)スコアが最も高かった被験者では、これらの所見は症例数が限られているものの、逆境体験(虐待やいじめ等)および自殺傾向が脳機能に及ぼす深刻な影響を、AMPA 受容体を介した脳機能の可視化を通じて明らかにした初めての報告といえる。

今後、対象者リクルート・データ収集・解析をさらに進め、虐待・抑うつ・自殺のリスク検出・予防につながるバイオマーカーとしての確立・実装を図る。

(3) プロジェクトマネジメントの実施状況

虐待・自殺についての社会現状を踏まえ、対象者の年齢(子ども・若者～34 歳まで)と対象とする課題(ストレスによる精神疾患罹患(特に抑うつ))についての機序全般を明らかにすべく、研究プロジェクト名称変更を行うと共に、研究開発課題および課題推進者の追加を行った。研究プロジェクトの拡充により、全体及び個別課題の進捗の把握・活性化を促す対話や情報共有の場を頻繁に設定し、PM 及び各課題推進者で密な連携を行っている。また、多施設での症例サンプル・データ取得連携:神戸大学医学部附属病院、横浜市大医学部附属病院、藤田医科大学精神・神経病態解明センター)も進めている。特に、神戸大学医学部附属病院(児童思春期・AYA 世代こころの総合医療センター外来)を介した地域の医療機関や自治体と連携した診療体制の整備が、想定以上の試料・デ

ータ取得の加速に繋がっているため、この仕組みを複数の拠点で整備していく。

さらに、PM および課題推進者は、当該プロジェクトの研究テーマに関連する学術発表および講演を積極的に実施している(会議発表数:国内 41 件、海外 4 件)。また、当該プロジェクトでは、自殺・遺伝子など社会課題や科学技術に対するセンシティブな情報を取り扱うため、情報発信についても当事者に対する悪影響がない法的・倫理的な配慮を行うこととしている。2024 年度では、プロジェクト名変更・課題構成・推進体制強化を通して、社会・技術課題の体系的な整理や当事者・関係者への情報提示のあり方の検討を始め、2025 年度以降は、プロジェクトホームページやアニュアルレポートなど持続的・継続的な広報やアウトリーチ活動を行う基盤を整備して、情報発信体制を強化する。

2. 当該年度の研究開発プロジェクトの実施内容

(1) 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

研究開発課題1:子どもの虐待・自殺リスクの早期把握を可能にする初のバイオマーカー確立

当該年度実施内容:神戸大学医学部附属病院 児童思春期 AYA 世代こころの総合診療センター(課題推進者の大塚は副センター長)での精力的なサンプリングにより、当初の 105 名を超える、約 150 名の 11~17 歳の被虐待歴のある子どもおよび対照群の子どもの生体試料(主に血液)から抽出した DNA について、Infinium MethylationEPIC array を用いて網羅的 DNA メチル化データを取得した。約 150 例の網羅的 DNA メチル化データを用いた解析では、健常対照群に比して、被虐待歴ありかつ、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かった($p<0.0001$)。また被虐待歴のある子どもにおいて、複数の CpG サイトが異常な高メチル化していることを見出した。LASSO 回帰を用いて数千の CpG 部位の DNA メチル化率(%)を厳選し、被虐待や自殺リスクという表現型を予測するモデルを構築し、被虐待・自殺リスクを AUC >0.9 の高精度で予測するモデルを見出した。被虐待歴がある子どものうち、自殺傾性の有無による比較においても複数の CpG サイトの DNA メチル化異常を同定しており、これがレジリエンスやストレス耐性の生物学的機序に関わる可能性がある。これらエピゲノム年齢や特定の CpG サイトのメチル化異常は、対象者の抑うつ尺度等心理学的スコアとの相関は有意ではなく、被虐待歴や自殺行動と独自に結びついている可能性が高いと考えられた。R7 年度以降、MS9 コア研究(菱本 PM)課題 2-1 として本研究を継続することが可能となったため、他施設でのサンプリング含め、さらにサンプルサイズを増やし、本成果の再現性検証を徹底し、子ども・若者のストレス・抑うつ・自殺リスク及びレジリエンス強度を把握するためのアルゴリズムを独自に開発して、実装する予定である。また、海外の論文やヘルスケア企業の動向を鑑みて、口腔粘膜試料を用いた現場に実装しやすい検査手法の開発を進めていく予定である。開発では、MethylationEPIC Array のデータや解析実績を豊富に持つ国内企業と連携して行う予定としており、既に議論を進めている。

課題推進者:大塚郁夫(神戸大学)

研究開発課題2:被虐待～自殺傾性のエピゲノム異常・シングルセル遺伝子発現異常の同定

当該年度実施内容:2023 年度における費用削減とバッチ効果軽減を狙ったマルチプレックス法によるシングルセル RNA シークエンスの実験系の確立を達成した上で、2024 年度は神戸大学医学部附属病院 児童思春期 AYA 世代こころの総合診療センター(課題 1-1 の課題推進者の大塚が副センター長)との連携による精力的なサンプリングを実施でき、研究期間全体

(～2024 年度)の当初の目標サンプル数を超える、150 例の網羅的 DNA メチル化データ、及び特に自殺傾性の強い対象者 22 名と健常対照者 21 名について、シングルセル RNA シークエンスデータを構築できた。また、2025 年 5 月時点で自殺傾性の強い対象者 3 名についての症例サンプルを取得しており、シングルセル解析で論文として公表できる十分な検体数を確保している。150 例の網羅的 DNA メチル化データ、及び特に自殺傾性の強い対象者 22 名と健常対照者 21 名について、シングルセル RNA シークエンスデータを構築できた。また、2025 年 5 月時点で自殺傾性の強い対象者 3 名についての症例サンプルを取得しており、シングルセル解析で論文として公表できる十分な検体数を確保している。シングルセル RNA シークエンス解析では、各細胞の遺伝子発現パターンに基づき、単球、樹状細胞、T 細胞、B 細胞、NK 細胞などの末梢血単核細胞の各細胞分画をバイアスなく分離し、さらに各細胞分画間における遺伝子発現の差異を解析した。その結果、全細胞に占める各細胞分画の割合に群間差は認められなかったが、被虐待歴や自殺傾性を有する群の NK 細胞、単球、T 細胞、B 細胞において、発現に有意な差異を示す多数の遺伝子群が検出された。これらの遺伝子群と被虐待歴・自殺傾性あるいはレジリエンスとの関連性を検証するため、被虐待歴がありながら自殺傾性が高い子どもと、そうでない子どもとの間で、これら遺伝子群の発現パターンがどのように異なるかを明らかにするための検体収集計画を現在進めている。また、シングルセル解析キットの更新に備え、費用対効果の最大化を図るため、マルチプレックス解析の最適化の準備も進めている。

課題推進者: 古屋敷智之(神戸大学)

(2) 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解析

研究開発課題1: 被虐待～自殺傾性の AMPA 受容体異常の同定

当該年度実施内容: 横浜市立大学医学部附属病院 人を対象とする生命科学・医学系研究倫理委員会にて承認された研究計画書をもとに、自殺企図歴のある 3 名の被験者をリクルートし、各種心理検査と、AMPA-PET、構造 MRI (T1 強調画像)、および安静時 fMRI の撮像を実施した。自殺企図歴を有する 3 名の被験者において AMPA 受容体密度を測定し、健常対照群と比較した結果、全例において全脳的な AMPA 受容体密度の増加が認められた。特に、逆境的小児期体験 (ACEs) スコアが最も高かった被験者では、AMPA 受容体の発現亢進が顕著であった。これらの所見は症例数が限られているものの、逆境体験 (虐待やいじめ等) および自殺傾向が脳機能に及ぼす深刻な影響を、AMPA 受容体を介した脳機能の可視化を通じて明らかにした初めての報告といえる。本研究は、R7 年度以降、MS9 コア研究 (菱本 PM) 課題 2-2 として本研究を継続できるため、さらに症例を増やし、脳波やエピゲノムなどの新たなデータを取

得することによって、虐待・抑うつ・自殺における AMPA 受容体の生物学的意義と指標開発をさらにすすめる。当初の計画よりリクルートが遅延していることから、スクリーニング基準を一部変更し、過去 1 年以内に自殺未遂歴のない患者も対象に含めるとともに、年齢上限を従来の 29 歳から 34 歳へ引き上げた。これにより、現時点で被験者候補となる症例が 15 名確認できており、今後さらなるデータ収集の加速が見込まれる。また、現在の主な協力機関である横浜市立大学の 2 病院(附属病院および市民総合医療センター)に加えて、研究分担医師が直接診療を行っているクリニックの通院患者も対象とする予定である。

課題推進者:宮崎智之(横浜市立大学)

研究開発課題:AMPA-PET データと網羅的 DNA メチル化データの相関の同定

当該年度実施内容:横浜市立大学医学部附属病院 人を対象とする生命科学・医学系研究倫理委員会にて承認された研究計画をもとに、対象者の AMPA-PET データ及び関連データを取得中である。当初の計画よりリクルートが遅延していることから、スクリーニング基準を一部変更し、過去 1 年以内に自殺未遂歴のない患者も対象に含めるとともに、年齢上限を従来の 29 歳から 34 歳へ引き上げた。これにより、現時点で被験者候補となる症例が 15 名確認できており、今後さらなるデータ収集の加速を行う。

課題推進者:大塚郁夫(神戸大学)

3. 当該年度のプロジェクトマネジメント実施内容

(1) 研究開発プロジェクトのガバナンス

進捗状況の把握

- ・ 医学部研究支援課担当者1名および学術研究推進機構学術研究推進室生命・医学系 URA2名、外部委託機関 1 名から成る代表機関 PM 支援体制チームを構築し、プロジェクトガバナンスを強化している。
- ・ PM、課題推進者で構成される運営会議(班全体会議)を設置し、2 か月に 1 回の頻度にて開催している。当該会議においては、本プロジェクト全体の進捗状況の確認、推進上の課題その他プロジェクト全体に関わる重要事項に関して連絡、議論し方針を決定している。
- ・ 運営会議とは別途、個別課題の研究進捗について報告、確認し議論する場として、PM および各課題推進者から成る課題推進者会議(月 2 回程度)をオンラインで開催している。メールでの討議も頻繁に実施して、研究推進上の課題や状況を効率的・即時的に共有し、適宜対応策を検討している。
- ・ 必要に応じて、PM は学外、学内の課題推進者ラボをサイトビジットし、実地で研究進捗を把握している。

研究開発プロジェクトの展開

- ・ 本プロジェクトの確実な目標達成のため、PM は運営会議、課題推進者会議およびサイトビジットを通じて研究推進のための適切な助言を行うと共に、必要に応じて適時にプロジェクト全体の方向性を見直しを行うこととしている。
- ・ その他、外的要因や科学技術の進歩を踏まえ、時期を逸さずPMはプロジェクトの方向性や注力テーマ等を調整している。
- ・ また、PM は必要に応じて、個々の研究開発課題の修正、追加を行っている。R6 年度には、生物学的機序解明および独自指標の実装・普及に関する 3 つの課題を新たに追加し、藤田医科大学精神・神経病態解明センターの牧之段学、神戸大学工学研究科の寺田努、慶應義塾大学大学院メディアデザイン科の標葉隆馬の 3 名を新たに課題推進者として体制に加えた。
- ・ 異なる地域に立地する多施設の医療機関で連携して症例試料取得およびデータ収集を行う体制を構築し、研究を加速している。既に、エピゲノムデータ収集・解析については、神戸大学医学部附属病院、横浜市大医学部附属病院、藤田医科大学精神・神経病態解明センターで連携する体制やフローの検討・実証に着手している。

(2) 研究成果の展開

- ・ 被虐待に苦しむ若者、またその中でも自殺傾性の高まっている若者について、末梢試料のエピゲノム年齢老化や免疫細胞数異常を早期に把握し、さらには機械学習的手法にて厳選した数千箇所の DNA メチル化状態から客観的に予測するリスクスコアモデルを開発することにより、介入を必要とする者に適切な介入が行われる社会を目指している。エピゲノムデータを用いた新たな心のストレス指標の開発および現場での実装をテーマに企業との共同研究を開始している。
- ・ 医学部研究支援官学連携本部および(株)神戸大学イノベーションとの連携をとりながら、予想されるビジネスモデルも踏まえた知財戦略を立案している。R6 年度には、被虐待および自殺に関連するエピゲノムの状態変化および関連領域 AMPA 受容体発現変化、シングルセル解析による関連免疫細胞などの新規知見が得られた。これらの結果

は症例追加と詳細解析、シーズの活用用途(サービスとしての具体的な活用方法等)の検討を経て、知財としての価値をもつ可能性があり、特許専門家による簡易調査などを通して都度確認している。今後、特許申請の可能性が生じた場合は、論文・学会発表による成果公表や企業との権利交渉なども含めて、戦略的に対応する。

プロジェクトに関連する技術動向、市場動向については、課題推進者およびプロジェクトに参加する研究者の情報共有や PM 支援体制チームのリサーチ等をもとに、重要な内容は都度共有している。必要に応じて、産官学連携本部および(株)神戸大学イノベーションとも連携している。

(3) 広報、アウトリーチ

- PM および課題推進者は、当該プロジェクトの研究テーマに関連する学術発表および講演を積極的に実施している(会議発表数:国内 41 件、海外 4 件)。R7 年度以降は MS9 および PI が関連する産学連携プロジェクト(COI-NEXT 横浜市立大学拠点等)との連携で市民公開講座やワークショップなど、情報発信や対話をすすめる。

- 令和 6 年 4 月 7 日には MS9 要素研究 PJ(内匠透先生)と連携し、神戸大学楠キャンパス福利厚生施設にて一般市民向け公開講座「子どもの SOS を察知する生物学的マーカー開発に挑む！」を開催し、参加者が 100 名を超える盛況の中、本研究内容の紹介や市民対話を行った。

- 令和 6 年 4 月 23 日の「MS9 オランダアムステルダム自由大学との合同ワークショップ」にて、菱本 PM が本研究内容を発表し、各研究者・参加者と今後の共同研究等についてのディスカッションを行った。

- 当該プロジェクトでは、自殺・遺伝子など社会課題や科学技術に対するセンシティブな情報を取り扱うため、情報発信についても当事者に対する悪影響がない法的・倫理的な配慮を行うこととしている。2024 年度では、プロジェクト名変更・課題構成・推進体制強化を通して、社会・技術課題の体系的な整理や当事者・関係者への情報提示のあり方の検討を始めている。現時点では神戸大学大学院医学研究科精神医学分野のホームページにて当該プログラムやイベント等の宣伝を行っているが、2025 年度以降は、プロジェクトホームページやアニュアルレポートなど持続的・継続的な広報やアウトリーチ活動を行う基盤を整備して、情報発信体制を強化する。

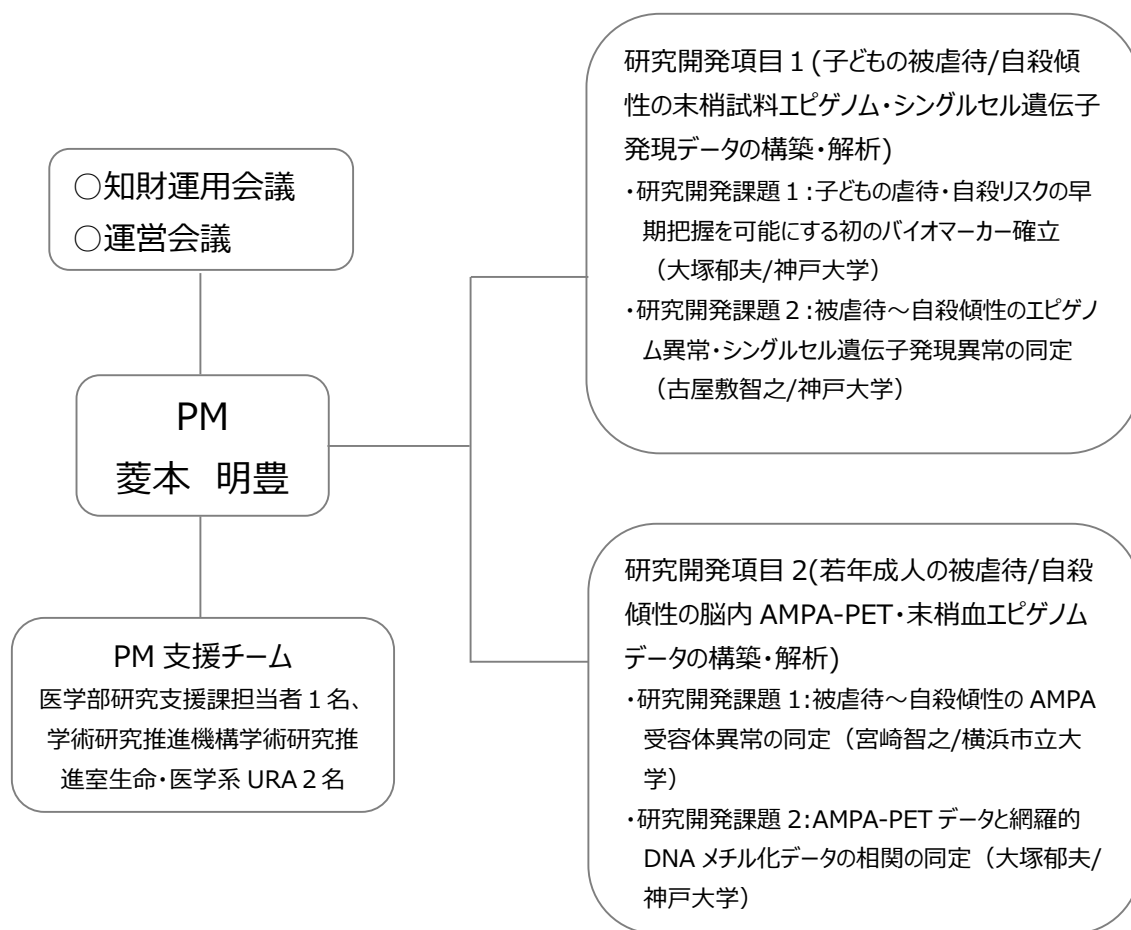
(4) データマネジメントに関する取り組み

本研究開発にて実施するヒト臨床検体・画像データ・臨床情報の取得や使用に際しては神戸大学大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理委員会/神戸大学大学院医学研究科医学倫理委員会/横浜市立大学附属病院認定倫理委員会の承認を受け、その規約を順守し、実施した。また、上記取得に際しては倫理委員会で承認された説明文書及び同意文書を使用し説明の上、本人・家族の自由意思での同意取得と自筆での署名を取得した。研究協力への同意後も任意の時期に撤回できることも文書と口頭で説明し、遵守した。提供を受けた試料については、特定の個人を識別しうる記述等を削除し、匿名化を行い、研究対象者識別番号を用いて管理した。研究対象者識別番号等は決して外部に漏れることのないよう厳重に保管・管理した。試料を用いて得られた研究成果についても個人情報情報を公開していない。よって、本研究計画を遂行するにあたって、人権の保護及び法令等の遵守への対応は問題ない。

本研究で構築した EWAS データセットは、上記「b. 国際連携による効果的かつ効率的な

推進」のためにも、本研究データを世界の虐待や自殺傾性領域の生物学的研究者たちに広く活用してもらうことを想定している。R7 年度からは、複数の機関でのデータ収集・解析体制を強化し、データを用いたデジタル介入技術開発も行う予定であるため、各機関の試験に関する倫理規程やデータ利用に関する法規制およびガイドラインに則ったデータ収集・管理・活用を行うこととしている。

4. 当該年度の研究開発プロジェクト推進体制図



知財運用会議 構成機関と実施内容

- ・産官学連携本部および（株）神戸大学イノベーションとの連携をとりながら、予想されるビジネスモデルも踏まえた知財戦略を立案する。
- ・プロジェクトに関連する技術動向調査、市場調査については、産官学連携本部および（株）神戸大学イノベーションに依頼実施する。

運営会議等の実施内容

- ・PM、課題推進者で構成される運営会議を設置し、2 か月に 1 回の頻度にて開催する。当該会議においては、本プロジェクト全体の進捗状況の確認、推進上の課題その他プロジェクト全体に関わる重要事項に関して連絡、議論し方針を決定する。
- ・運営会議には、必要に応じて PM 支援体制チームメンバーが陪席する。
- ・運営会議とは別途、個別課題の研究進捗について報告、確認し議論する場として、PM および各課題推進者から成る課題推進者会議（会期は 2 週間に 1 回を目標）をオンライン開催する。
- ・必要に応じ、PM は学外、学内の課題推進者ラボをサイトビジットし、実地で研究進捗を把握する。

5. 当該年度の成果データ集計

知的財産権件数				
	特許		その他産業財産権	
	国内	国際(PCT 含む)	国内	国際
未登録件数	0	0	0	0
登録件数	0	0	0	0
合計(出願件数)	0	0	0	0

会議発表数			
	国内	国際	総数
招待講演	24	3	27
口頭発表	11	1	12
ポスター発表	6	1	7
合計	41	5	46

原著論文数(※proceedings を含む)			
	国内	国際	総数
件数	0	4	4
(うち、査読有)	0	4	4

その他著作物数(総説、書籍など)			
	国内	国際	総数
総説	0	1	1
書籍	0	0	0
その他	0	0	0
合計	0	1	1

受賞件数		
国内	国際	総数
0	1	1

プレスリリース件数
0

報道件数
0

ワークショップ等、アウトリーチ件数
4