

令和元年 5 月 23 日

国立大学法人 福井大学

エモリー大学医学部産婦人科学教室

マルトリートメント児の愛着不安には オキシトシン受容体の DNA スイッチが関与している

本研究成果のポイント：

- ◆虐待などの不適切な養育「マルトリートメント」を受けた子どもは、オキシトシン（愛情ホルモンともよばれる）受容体の DNA の一部が、通常の同年代の子どもに比べてより化学修飾（DNA メチル化）され、オキシトシンの働き方が異なっている可能性があることを解明しました。
- ◆「DNA メチル化率の大きさ」は、他者との愛着形成に重要とされる「左前頭眼窩皮質の容積の小ささ」と関連しており、さらにその容積の小ささは子どもが他者に示す「愛着不安の高さ」とも関連していることが明らかになりました。

福井大学子どもまごころの発達研究センター発達支援部門の藤澤隆史講師と友田明美教授らの研究グループは、米国・エモリー大学医学部産婦人科学教室の西谷正太客員助教と Alicia K. Smith 准教授との共同研究から、マルトリートメント（不適切な養育、虐待など）^(注1)を受けて育った子どもでは、オキシトシン^(注2)受容体の設計図となる遺伝子（DNA）配列の一部が、同年代の子どもに比べてより修飾（DNA メチル化^(注3)）されていることが明らかになりました。DNA メチル化に代表される、エピジェネティックな機構^(注4)は、後天的に遺伝子の働きを変えうること、可逆性があることから、遺伝子の働き方を切り替えるスイッチのような役割を担っており、近年、環境からの影響によって遺伝子の働きを制御する新たなメカニズムとして注目されています。本研究は、マルトリートメントという環境影響によって子どものオキシトシン受容体遺伝子配列の一部に DNA メチル化が増えていることがわかり、それが他者との愛着形成に重要とされる脳の左前頭眼窩皮質の容積低下と関係していることを突き止めました。また、マルトリートメント児は、同年代の子どもよりも重要他者（親、恋人）や一般的な他者と親密な関係を築くことへの不安が高いといった愛着特性（愛着不安）を持つことが分かっており、それが先の脳容積低下が媒介して生じていることもわかりました。

本研究成果は、マルトリートメント児の遺伝子上に後天的に生じた分子変化を捉えたもので、今後はエピジェネティックな機構にターゲットを絞った全く新しい治療法への道が期待されます。

本研究結果は、英国科学誌 Nature（ネイチャー）系「Neuropsychopharmacology（ニューロサイコファーマコロジー）」に2019年5月9日付けで掲載されました。

〈研究の背景と経緯〉

マルトリートメント（不適切な養育）とは、子どもが親から殴る、蹴るといった身体的虐待や性的虐待など直接的に被害を被る虐待だけでなく、不適切な養育環境、暴言、家庭内暴力の目撃などを含むより広い概念です。マルトリートメントを経験した子どもは生命の危機に至らなくても、「うつ病」を始めとする重い精神症状を患うことが多くあります。将来的には衝動的になったり薬物依存といった社会問題とも関係しています。愛着（アタッチメント）は、「子どもと特定の母性的人物との間に形成される強い情緒的な結びつき」ですが、マルトリートメントを経験した子どもは、安定した愛着がうまく形成されず、他者に対する社会的または感情的な反応性に問題を抱えるため、彼（彼女）らの社会不適応が深刻化しています。医療現場では、同様に対人関係・社会性に問題がある発達障害との混同などが起きていることも指摘されており、マルトリートメントが引き起こす多様な病態の理解を深め、治療・支援方法の開発につなげるためには、その社会的・感情的な問題に関与する神経生物学的な基盤を明らかにすることが必要です。

本研究では、マルトリートメントという「育ち」の影響が、「生まれ」を規定するDNAのスイッチの「オン・オフ」の程度とどのように関連し、それが子どもの愛着不安に対してどのような影響を及ぼすのかについて明らかにすることを目的としました。そこで対人関係の形成・維持にとって重要とされているホルモンである「オキシトシン」に着目し、その受容体の合成に関わるDNAにおいてどの程度スイッチがオフとなっているかを示す「DNAメチル化率」を解析し、子どもの脳の容積や愛着不安の程度との関連性を調べました。

〈研究の内容〉

過去にマルトリートメントを経験した児童（以下、マルトリ児）44名（平均年齢：約11.4歳）と経験していない児童（以下、非マルトリ児）41名（平均年齢：約14.5歳）を対象に唾液を採取し、唾液中DNAからオキシトシン受容体における20ヶ所のDNAメチル化領域について群間差を調べました。その結果、ある特定の領域（CpG 5, 6）において有意差を認め（図1）、マルトリ児では非マルトリ児に比べ、メチル化率が1.4倍高いことが分かりました。さらに、磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging: MRI）を用いた脳形態画像の撮影に協力を得たマルトリ児24名、非マルトリ児31名について、MRI脳形態画像データ解析により局所灰白質の容積とメチル化率との関係を調べたところ、オキシトシン受容体のメチル化率が高いほど、他者との愛着形成に重要とされる左前頭眼窩皮質において局所灰白質の容積が小さいことが分かりました（図2）。さらに左前頭眼窩皮質容積の小ささは子どもが抱える愛着不安の程度とも相関していました（図3）。この結果は、マルトリートメント経験がオキシトシン受容体のDNAメチル化を誘導し、子どもの愛着不安に直接影響は及ぼさないものの、左前頭眼窩皮質の容積低下を介して愛着不安を高めている可能性を示唆しています。

〈今後の展開〉

本研究成果は、マルトリ児の遺伝子上に後天的に生じた分子変化を捉えたもので、今後の応用への道が期待されます。これまで、マルトリ児の予後QOL改善のために、心理治療や環境調整、薬剤投与など様々な取り組みがされていますが、これらの効果を評価するための生物学的な指標はなく、また治療のための標的分子も定まっていませんでした。DNAメチル化には、可逆的な性質があるため、同領域の脱メチル化を促進する手段や介入法が開発され、それが脳機能や愛着特性をも戻す効果を持つことが実証されれば、マルトリ児の脳の非定型発達の予防や予後精神疾患罹患リスクを低下するなど、QOLの向上のための全く新しい治療法が望めるかもしれません。

本研究は、以下の事業・研究課題による支援を受けて行われました。

科学技術振興機構（JST）／社会技術研究開発センター（RISTEX）「養育者支援によって子どもの虐待を低減するシステムの構築」プロジェクト

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究（B）「これまでの研究の総力を結集させた愛着障害の早期診断・病態解析システムの開発・治療」（課題番号：15H03106）

日本学術振興会 科学研究費助成事業 挑戦的萌芽研究「自閉症スペクトラム障害の早期診断のためのオミックス解析と発達コホート研究」（課題番号：15K12720）

日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究（C）「社会性発達とオキシトシン動態の関連性に関する追跡的研究」（課題番号：15K01753）

日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手研究（B）「脳機能イメージングによる小児愛着障害の病態解明と生理学的指標の確立」（課題番号：15K21026）

武田科学技術振興財団 特定研究助成「トラウマ関連障害の病態解明および診断・回復技術の開発」

日米科学技術協力事業「児童青年期のヒト脳発達に及ぼす影響に関する研究」

〈用語解説〉

（注1）マルトリートメント

不適切なかかわり。特に、大人の子どもに対する不適切な養育や関わり方をいい、身体的・性的・心理的虐待とネグレクトを包括的に指す。

（注2）オキシトシン

オキシトシンは、視床下部の室傍核と視索上核の神経分泌細胞で合成され、下垂体後葉から血中に分泌されるペプチドホルモン。妊娠時の子宮収縮や出産後の乳汁分泌を促進するため、女性特有のホルモンと考えられていた時代もあったが、オキシトシンは男性にも存在し、近年の研究より中枢作用として社会行動（信頼・愛情の形成、表情の認知）に関与し社会性の獲得形成に重要な役割を果たすことがわかってきた。

（注3）DNAメチル化

遺伝子の発現を調節するエピジェネティックな機構^{（注4）}の一つ。DNAメチル化とは、DNAを構成する4つの塩基（A、T、G、C）の中のC（シトシン）についている水素がメチル基（CH₃）に変化することを指す。塩基配列のある部分がメチル化すると、遺伝子の働きが制御される。

（注4）エピジェネティックな機構

遺伝子そのものではなく、遺伝子の発現を調節する機構。エピジェネティクス制御には2種類あるが、DNAをメチル化することによって目印をつける場合（DNAメチル化）と、DNAを核の中に巻き取っているヒストンというタンパク質に目印をつける場合（ヒストン修飾）がある。

〈参考図〉

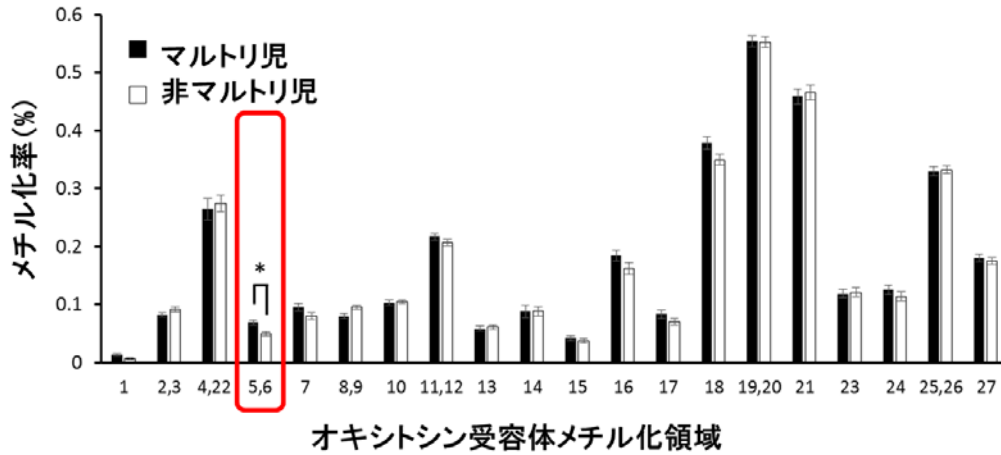


図1 マルトリ児と非マルトリ児におけるオキシトシン受容体の DNA メチル化率の違い

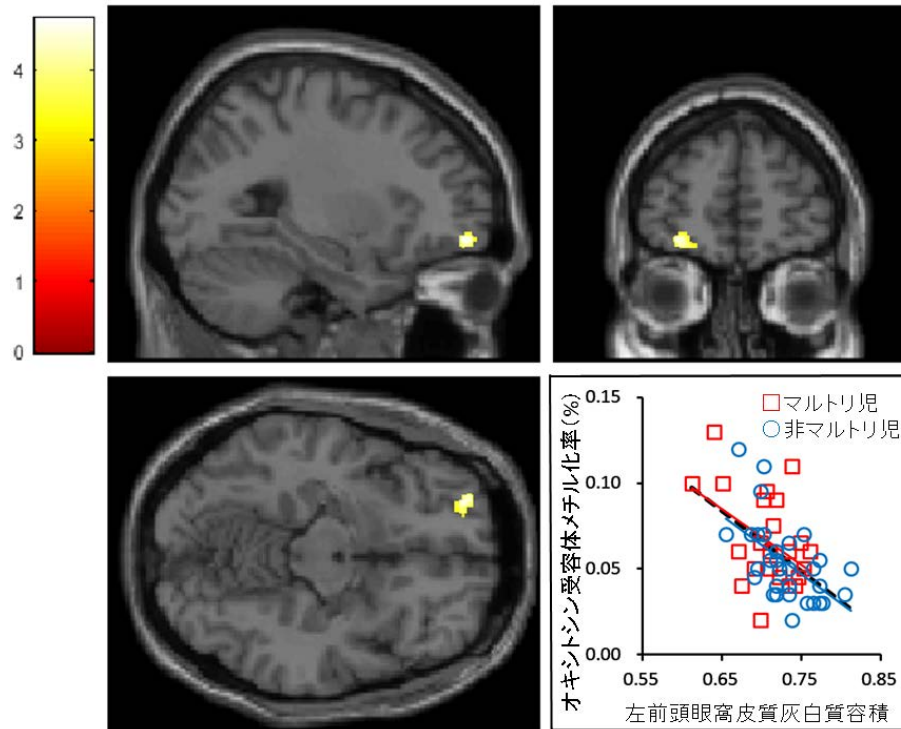


図2 オキシトシン受容体の DNA メチル化率と左前頭眼窩皮質の容積の関連性

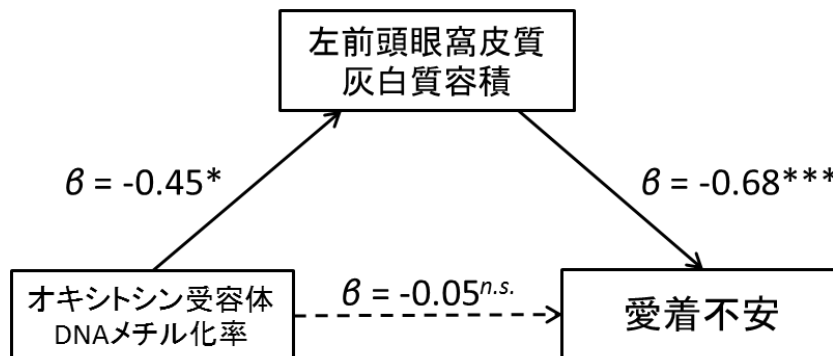


図3 オキシトシン受容体の DNA メチル化率は左前頭眼窩皮質の容積の小ささを介して子どもが抱える愛着不安に関与している

〈論文タイトル〉

“Oxytocin receptor DNA methylation and alterations of brain volumes in maltreated children”

(日本語タイトル:「マルトリートメント児におけるオキシトシン受容体の DNA メチル化と脳容積変異の関連性」)

〈著者〉

Takashi X. Fujisawa, Shota Nishitani, Shinichiro Takiguchi, Koji Shimada, Alicia K. Smith and Akemi Tomoda

藤澤 隆史 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 講師)

西谷 正太 (エモリー大学 医学部産婦人科学 客員助教)

滝口 慎一郎 (福井大学 子どものこころ診療部 特命助教)

島田 浩二 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 助教)

アリーシャ・スミス (エモリー大学 医学部産婦人科学 准教授)

友田 明美 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授)

〈発表雑誌〉

「Neuropsychopharmacology」(ニューロサイコファーマコロジー)

2019年5月9日付け電子版掲載

ウェブサイト: <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0414-8>

DOI 番号: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0414-8>

〈お問い合わせ先〉

(研究に関すること)

藤澤 隆史 (ふじさわ たかし)

友田 明美 (ともだ あけみ)

国立大学法人 福井大学子どものこころの発達研究センター 発達支援研究部門
〒910-1193 吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

(報道担当)

高田史朗 (たかたしろう)、山岸理恵 (やまぎしりえ)

国立大学法人 福井大学 総合戦略部門 広報課

〒910-8507 福井市文京 3 丁目 9 番 1 号

TEL : 0776-27-9994 E-mail : sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp