

総 説

逆境の養育体験の精神疾患に与える影響

戸田裕之

防医大誌 (2025) 50 (1) : 1 – 11

要旨：逆境の養育体験（ACEs）は、様々な精神疾患や身体疾患、健康被害に関連しており、その社会的コストは北米で年間7,580億ドル、ヨーロッパで年間5,810億ドルと試算されている。日本でも児童相談所の虐待相談対応件数が急増しており、ACEsが日本社会に多大な負担をかけることが予想される。本総説では、著者のACEsに関する研究を交え、ACEsが精神疾患に与える影響とそのメカニズムを解説する。ACEsはうつ病や心的外傷後ストレス障害（PTSD）を含む様々な精神疾患のリスクを高める。複数のACEsによってうつ病の発症率が4倍高まるとの報告があり、ACEsはうつ病の再発リスクや治療反応性の低下とも関連している。ACEsは感情気質の変化を介してうつ症状と関連しており、遺伝要因との相互作用によってうつ病やPTSDが発症すると考えられている。ACEsはHPA系の調節不全を引き起こし、DNAメチル化などのエピジェネティクス変化を介して精神疾患に影響を与える。齧歯類を用いた研究では、ACEsのモデルである母子分離ストレスがニューロンの分化に影響を与えること、成体後の不安行動変化に関連することが示されている。FKBP5はHPA系を調節する重要な分子であり、ACEsとFKBP5との相互作用でうつ病やPTSDのリスクが増加する。軍人は一般人よりACEs被害が多いことが報告されている。ACEsによる健康被害を理解し、その対策を講じることは、日本社会における喫緊の課題であり、防衛医学研究としてもACEsに関する研究を発展させることは重要である。

索引用語： 逆境の養育体験 / 遺伝・環境相互作用 / うつ病 / 心的外傷後ストレス障害 / 視床下部・下垂体・副腎系 / エピジェネティクス / FKBP5

緒 言

逆境の養育体験（Adverse Childhood Experiences: ACEs）は、種々の精神疾患のみならず、活動性の低下、体重増加、肥満、糖尿病、喫煙、アルコール摂取量の増加、自己評価の低い健康状態、癌、心疾患、呼吸器疾患、リスクのある性行動、問題のあるアルコール使用など多岐にわたる健康被害と関連する¹⁾。ACEsによる社会的なコストの増加は、北米で年間7,580億ドル、ヨーロッパで年間5,810億ドルと試算されている²⁾。本邦における児童相談所における虐待相談対応件数は急増し、2022年

度で219,170件に上り、1990年の1,101件から約200倍に増加しており、ACEsが引き起す健康被害が、今後、日本社会に長期にわたり多大な負担になることが予想される。本総説では、著者のこれまでのACEsに関する研究を交えながら、ACEsの精神疾患、特に気分障害とPTSDに与える影響とそのメカニズムについて解説する。

ACEsと気分障害の関連について

ACEsは、様々な精神障害のリスクを高めるが、うつ病の発症においても生涯を通じた重要なリスク要因である³⁾。複数のACEsによって

うつ病の発症率が4倍高まるという報告や⁴⁾、ACEsの深刻さが過去1年間のうつエピソードや生涯にわたるうつ病の増加に関連していたとも報告されている⁵⁾。成人期にストレスに晒された場合、ACEs被害者は、うつ病の発症リスクがさらに高まるというsensitization仮説も提唱されている⁶⁾。ACEsがうつ病に与える影響は、遺伝的要因だけでは説明がつかないことが双生児研究で示されている⁷⁾。ACEsは、うつ病の発症率だけでなく、経過にも悪影響を与える。Nanniらのメタ解析では⁸⁾、ACEsがうつ病の再発リスクと関連しており（オッズ比＝2.24）、遷延性のリスクとも関連していた（オッズ比＝2.34）。また、ACEsは治療反応性の低下とも関連しており、精神療法では有意な差は見られないものの、薬物治療では治療反応性の低下と関連していた（オッズ比＝1.26）。双極性障害の発症はうつ病よりも遺伝要因の影響が大きいため⁹⁾、ACEs、ライフストレスなどの環境要因は、双極性障害には無関係と誤解されがちであるが、うつ病と同様に、ACEsは双極性障害の臨床経過を悪化させる。ACEsは、双極性障害の早期発症、急速交代化、自殺関連事象、攻撃性、エピソードの重症度、他の精神疾患の併存に悪影響を与える¹⁰⁾。

ACEsは感情気質の変化を介してうつ症状と関連する

では、ACEsはどのような機序でうつ病を引き起こすのであろうか？我々は、自記式質問紙であるPatient Health Questionnaire-9によってうつ症状、Life Experiences Surveyによって過去一年間のライフイベント、Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A)¹¹⁾によって感情気質、Child Abuse and Trauma Scale (CATS)¹²⁾によってACEsを評価した。感情気質は、遺伝性がある生涯にわたって比較的安定した特性とされている¹³⁾。CATSは虐待を含む養育上の問題を幅広く測定できる尺度である。これらの評価を元に、一般成人、うつ病患者と双極性障害患者を対象とした横断的な疫学研究を実施した¹⁴⁻¹⁷⁾。一般成人、うつ病患者、双極性障害患者において、ACEsはうつ症状／うつ病に対して直接的な影響ではなく、感情気質の変化を介して影響を及ぼすことが共分散構造解析によって示された（図1）。また、治療抵抗性群は寛解群と比較したところ、ACEsが高値であった。感情気質は気分障害の前駆症状もしくは閾値下症状と考えられており、ACEsはうつ病への脆弱性を高めることでうつ病や双極性障害と関連している可能性が考えられる。

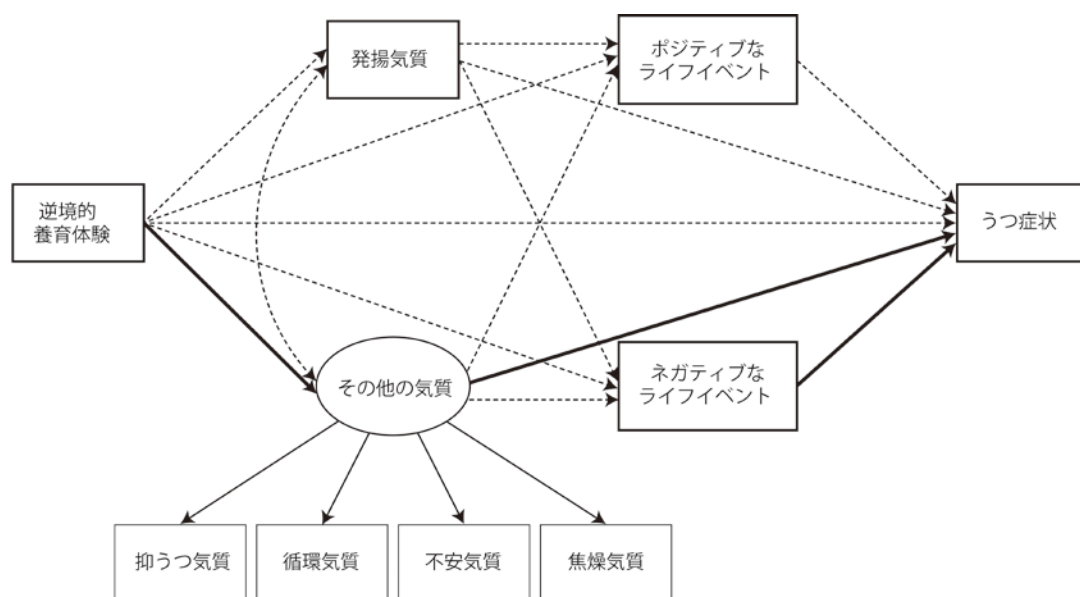


図1. 幼少期ストレスと感情気質、ライフストレスのうつ症状への影響

共分散構造解析の結果を示す。実線は有意であったパス、点線は有意でなかったパスを示す。逆境的養育体験はうつ症状に直接影響を与えないが気質の変化を介して影響を与える。（文献14-17より筆者改変、引用）

うつ病の遺伝-環境相互作用

うつ病は環境要因単独ではなく、遺伝素因との相互作用によって生じることが明らかにされている。つまり、環境要因の効果は遺伝的多様性に影響され、遺伝的多様性から生じる表現系は環境要因によって修飾される（図2）。この遺伝子・環境相互作用の理論によって、精神疾患の研究は単一要因決定理論から多要因解釈理論にパラダイムシフトが生じた^{3,18)}。2003年に Caspiら¹⁹⁾ は、前向きコホート研究により、セロトニントランスポーター遺伝子プロモーター領域（serotonin transporter linked promoter region, *5-HTTLPR*）の遺伝子多型と環境要因（ACEs、ライフストレス）との相互作用が大うつ病性障害の発症に関与していることを報告した。彼らはニュージーランドのDunedinという町の住民を対象とし、出生から26歳までの経過を追跡して遺伝子多型との関連を調査した。*5-HTTLPR*遺伝子多型のs型遺伝子を持つ人は、過去5年間のライフイベントの数により18歳～26歳の間に大うつ病性障害の罹患率が高くなる一方、l型遺伝子を持つ人ではこのような相互作用は観察されなかった。さらに、ACEsとうつ病発症の関連においても、*5-HTTLPR*遺伝子多型のs型では、ACEsが強いほどうつ病エピソードの発症頻度が高くなるが、l型ではそのような相互作用は見られなかった。*5-HTTLPR*遺伝多型とうつ病の発症との直接的な関連性は統計学的には有意ではなく、うつ病の発症にお

いては遺伝要因単独ではなく環境要因との相互作用が重要であることが示された画期的な研究である。

ACEsのエピジェネティクスへの影響 -HPA系-

ACEsの精神疾患を引き起こす重要なメカニズムとして、ACEsによるストレスホルモン（グルココルチコイド, glucocorticoid, GC）の過剰な分泌により、成人後も続くストレス応答回路（視床下部・下垂体・副腎系, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA系）の持続的な障害が知られている²⁰⁾。ストレスにより視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出因子（corticotropin-releasing factor, CRF）が分泌されると、CRFは下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）の放出を促し、さらにACTHは副腎からGCの分泌を促して血中及び髄液中のGC濃度が上昇する。上昇したGCは、海馬のグルココルチコイドレセプター（glucocorticoid receptor, GR）を介してCRFの放出を抑制し、GC濃度は正常なレベルへ戻る。HPA系はこの負のフィードバックによって調節されているが、うつ病や双極性障害などの気分障害ではHPA系の調節不全を呈する²¹⁾。筆者らが行った、ACEsモデルである母子分離ストレスラットを用いた研究でも、成体ラットにHPA系の非抑制パターンを生じることが示されている²²⁾。

エピジェネティクスとは、DNAの塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現を制御・伝達するシステムとその学問領域のことである。エピジェネティクスの代表的なものとして、DNAのメチル化／脱メチル化、ヒストン修飾、microRNAs（miRNA）が挙げられる。エピジェネティクスは腫瘍や発達生物学の領域において特に研究がなされてきたが、精神疾患の生物学的な研究でも注目されるようになってきており、環境要因の生物学的変化として、様々な報告がされている。ACEsが引き起こすHPA系の障害のメカニズムについても、エピジェネティクスが精力的に研究されている。ラットを用いた動物実験では、母ラットの授乳前の低養育が仔ラットの海馬GRの発現に影響し、さらにHPA系の反応に影響を与えることが明らかに

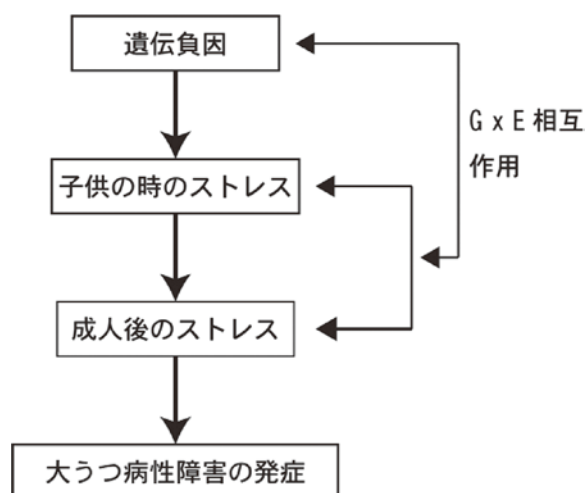


図2. うつ病発症における遺伝（G:Gene）と環境（E:Environment）の相互作用

なっている²³⁾。養育行動が不良な母ラットの仔は、成体後、海馬のGR遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化が亢進し、GRの発現量が低下する。その結果、仔の成体後のHPA系のストレスに対する過大反応が惹起される。

母子分離ストレスを用いた研究

我々は、ACEsの動物モデルとして、生後2日目から14日目までの間、母ラットから仔ラットを分離するという母子分離 (Maternal Separation, MS) ストレスモデルを用いて、成体後に生じる精神行動変化の分子生物学的な機序について検討した²²⁾。MSストレスを負荷したラットは、通常飼育されたラット (Animal Facility Rearing, AFR) と比較して恐怖条件付けられた不安行動が増強していた (図3)。また、MSを負荷されたラットは扁桃体のニューロテンシンレセプター1 (neurotensin receptor 1, *NTSR1*) 遺伝子の発現量が低下しており、同部位の*NTSR1*遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化が亢進していた (図4)。

MSによって扁桃体の*NTSR1*遺伝子のDNAのメチル化が生じ、その影響が成体後まで続いて*NTSR1*遺伝子発現の低下を引き起こしている

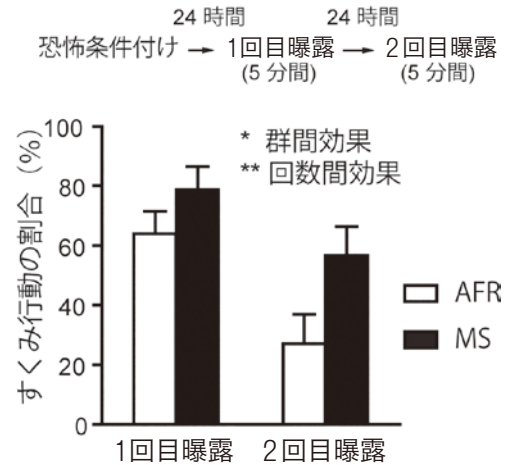


図3. ラットにおける母子分離ストレスの恐怖条件付け不安行動に及ぼす影響
母子分離ストレスを負荷するとすくみ行動 (恐怖条件付け不安行動) が増強する。(文献22より筆者改変, 引用)
MS: Maternal Separation (母子分離), AFR: Animal Facility Rearing (通常飼育)

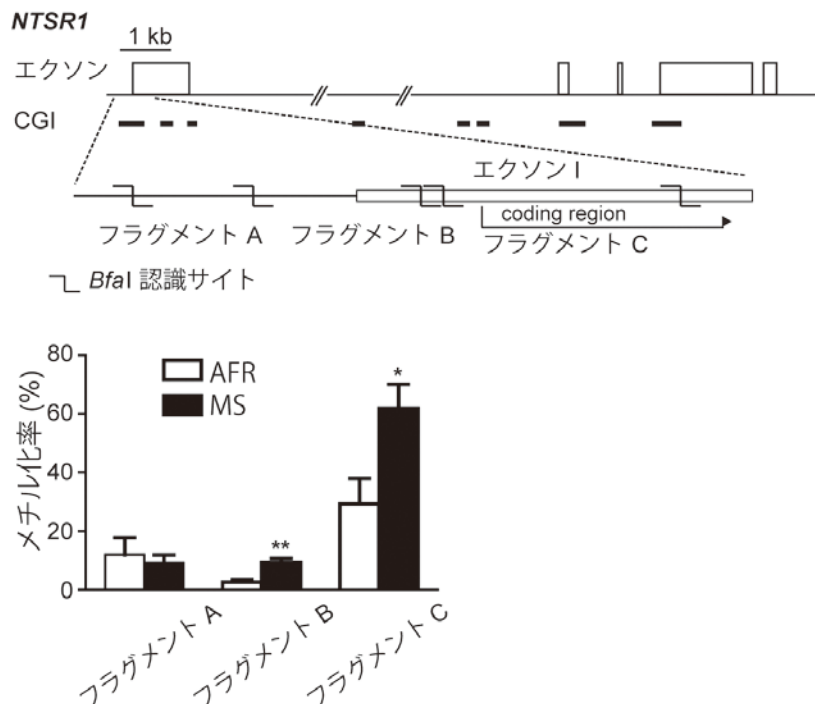


図4. 母子分離ストレスの*NTSR1*遺伝子のメチル化への影響
MSストレスを負荷されたラットは、扁桃体の*NTSR1*遺伝子のプロモーター領域を含むDNA断片 (フラグメント B) のメチル化が亢進しており、同部位の*NTSR1* 遺伝子発現の低下と関連している可能性がある。(文献22より筆者改変, 引用)
MS: Maternal Separation (母子分離), AFR: Animal Facility Rearing (通常飼育), *NTSR1*: Neurotensin Receptor 1

ることが示唆された。ニューロテンシン (Neurotensin, NTS) は、中枢神経においてドパミン神経を調節する役割を担っており、復側被蓋領域から扁桃体に投射しているドパミン神経上にNTSR1が存在しドパミンと共にNTSが放出され、シナプス後のGABA神経上に存在するNTSR1に作用する²⁴⁾。当初はドパミン神経との関連性から統合失調症の治療薬として期待されていたが、中枢神経作用として抗不安効果が存在することがわかってきている²⁵⁾。我々の研究でも、扁桃体にNTSR1アンタゴニストを局所注入すると不安行動が増強し、NTSR1アゴニストを局所注入すると不安行動が軽減した。これらの結果から、MSストレスによる恐怖条件付けられた不安行動の増強はNTSR1プロ

モーター領域のメチル化によるNTSR1の機能低下が関連している可能性が示唆された。

また、同様のMSストレスモデルを用いた研究で、MSを負荷したラットの成体後の海馬歯状回から神経前駆細胞を分離して培養したところ、増殖やアポトーシス、アストロサイトへの分化能への影響はなかったが、ニューロンへの分化能が抑制されていた (図5)。更に、DNA methyltransferase (DNMT) 阻害薬によってMSストレスによる神経前駆細胞からニューロンへの分化抑制が回復し、MSストレスはDNMT1の発現を増加させretinoic acid receptor (RAR) α の発現を減少させた。RAR α アゴニストは神経前駆細胞からニューロンへの分化を促進しRAR α アンタゴニストは逆に抑制した。加え

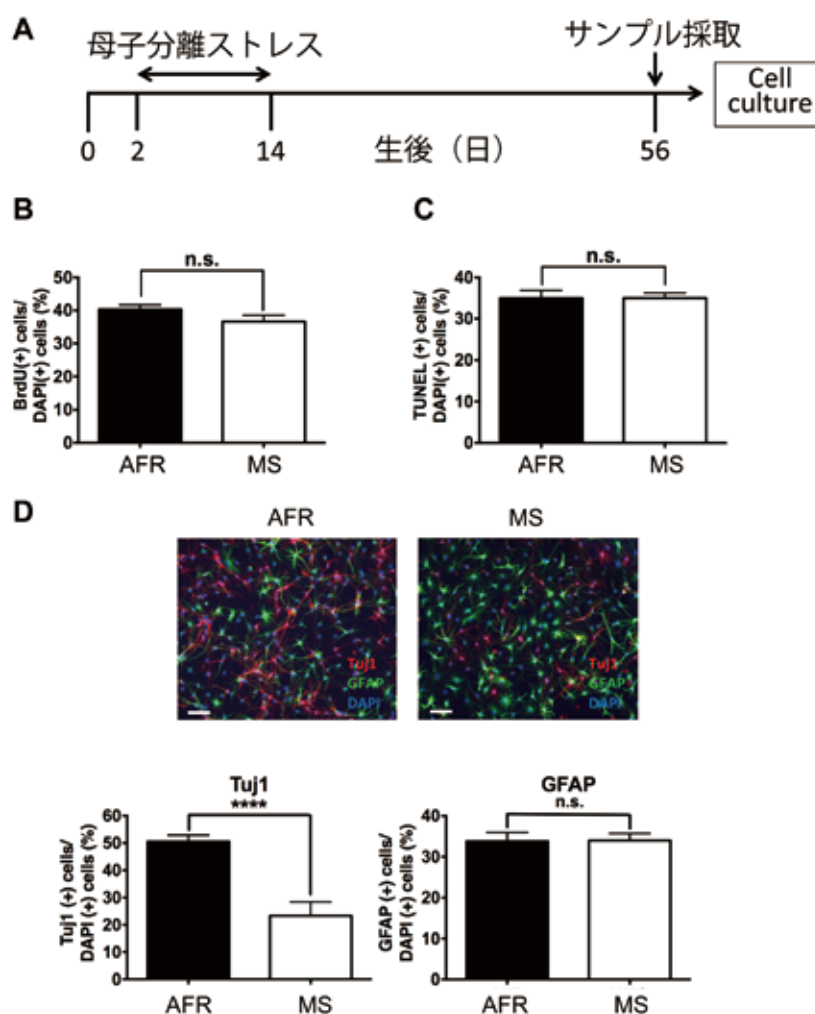


図5. 母子分離ストレスの海馬歯状回由来の神経前駆細胞培養系を用いた研究
ラットは、生後2日目から14日目までの間にMSを負荷され、生後56日目に海馬歯状回から神経前駆細胞を採取した (A)。MSは増殖能 (B)、アポトーシス (C)、グリアへの分化には影響を与えないが、神経への分化が抑制されている (D)。(文献26より筆者改変、引用)
MS: Maternal Separation (母子分離), AFR: Animal Facility Rearing (通常飼育)

て、MSストレスは*RAR α* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が増加しており、DNMT阻害薬によってMSストレスによる*RAR α* のmRNA発現量減少が回復した。以上をまとめると、MSストレスはDNMT1発現増加を介して*RAR α* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化を増加させ、その結果、ニューロンへの分化に必要である*RAR α* の発現量が低下し神経前駆細胞からニューロンへの分化が抑制されると考えられた²⁶⁾。

ACEsとFKBP5の相互作用

FK506 Binding Protein 5 (FKBP5) はheat shock protein 90に結合するGRのコシャペロンであり、GRとGCの親和性を低下させGRの核内移行を妨げることでHPA系を調節する(図6)。GGは細胞質に入りGR複合体を活性化する。この複合体にFKBP5が結合すると、GCのGRへの親和性が低下し、GRの核内への移動が遅延する。一方、FKBP5がFKBP4に置換されると、GRは核内へ移動する。核内に移行したGRはモノマーとして他の転写因子に作用するか、ホモダイマーを形成してDNA上のグルココルチコ

イド応答配列(Glucocorticoid response element, GRE)に結合する。GRは様々な遺伝子の活性化もしくは活性低下をもたらす。*FKBP5*遺伝子はGRに対して高い応答性を示すが、その応答性は*FKBP5*遺伝多型やメチル化状態に依存する。合成された*FKBP5* mRNAは細胞質に移動し、そこでFKBP5タンパク質に翻訳される。翻訳されたFKBP5はGRの活性化を阻害することでGRシグナルの細胞内ウルトラショートネガティブフィードバックを形成するだけでなく、他のいくつかの生物学的経路を調整する²⁷⁾。

*FKBP5*遺伝子のイントロン2のGREの近傍には機能的SNP(rs1360780)が存在する。このSNPは、DNAの3次元構造を変化させることによって、イントロン2のGREと転写開始部位の相互作用を引き起こし、GR活性後の*FKBP5*のmRNAとタンパク質の発現を変化させる。過剰な*FKBP5* mRNAを誘導するリスクアレルはGRの耐性を引き起こし、ストレス後のコルチゾールの反応を遷延させ、扁桃体などの恐怖反応に関与する脳の部位を活性化させる。ACEsとの相互作用を検討した海外の39個のコホート研究中、32個の研究で精神疾患の有病率が高まることが示されており²⁸⁾、*FKBP5*遺伝子のリスクアレルはACEsとの相互作用でうつ病、PTSDはじめとする精神疾患のリスクが増加する。興味深いことに、成人後のストレスと*FKBP5*のリスクアレルとの相互作用を証明した研究はなく、これは、ACEsと*FKBP5*のリスクアレルの相互作用によって*FKBP5*のイントロン7に位置するGREに特異的なメチル化減少が生じて*FKBP5*の転写の活性化がなされるが、成人後のストレスはメチル化に影響を与えないためとされている²⁹⁾。すなわち、HPA系の調節因子である*FKBP5*はACEsに特異的なストレス脆弱性のメカニズムを理解するに重要な分子標的であり、*FKBP5*のリスクアレルや低メチル化は、ACEsとの相互作用でうつ病やPTSDのみならず疾患横断的に精神疾患と関連する²⁸⁾。

我々の双極性障害を対象にした研究では、ACEsのサブタイプである感情的虐待／ネグレクトが、*FKBP5*のrs1360780のリスクアレル(Tアレル)との相互作用で*FKBP5*イントロン7のGREのDNAメチル化レベルの低下と関連し

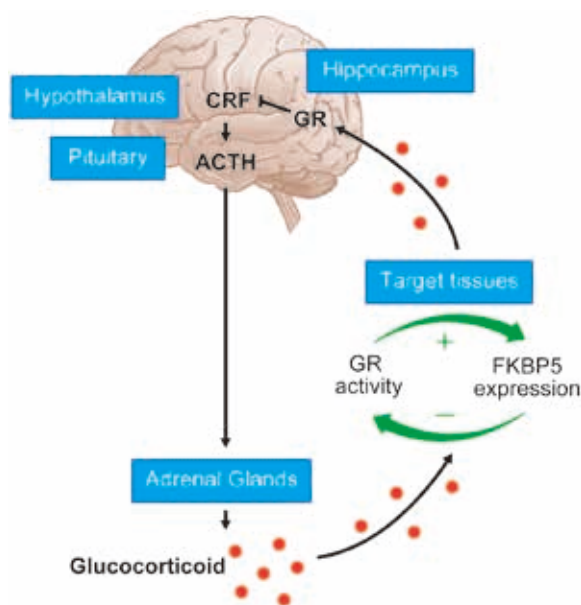


図6. FKBP5のHPA系の調節機構

FKBP5はGR活性を低下させることによって、HPA系のネガティブフィードバックを阻害する。結果、ストレスに対するグルココルチコイド反応性が亢進する。GR: Glucocorticoid Receptor, CRF: Corticotropin-Releasing Factor, ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone

ていた³⁰⁾。この結果により、ACEsの特定のサブタイプがHPA系の調節不全を引き起こし、双極性障害の発症に影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、Tアレルのキャリアでは、感情的虐待／ネグレクトと*FKBP5*イントロン7の平均DNAメチル化レベルの間に負の相関傾向が示されたが、非Tキャリアでは有意な相関傾向は示されず、Tキャリアと非Tキャリアのそれぞれの相関係数の差は有意であった。以上により、*FKBP5*のリスクアレルの有無によって、ACEsが*FKBP5*イントロン7のGREのDNAメチル化に異なった影響を与えることが示唆された。

ACEsによって生じるDNAメチル化の世代間伝播

ACEsはこれまで挙げたような特定の遺伝子だけでなく、海馬や扁桃体の広範囲なDNAのメチル化の変化を引き起こすことも分かっている³¹⁾。さらに、興味深いことに、エピジェネティクスな変化が世代を超えて遺伝されるとの研究報告もされている。発生過程において受精後にゲノム全体で脱メチル化が生じて前世代のエピゲノムの影響がリセットされ、分化全能性を獲得するというのがこれまでの通説であった³²⁾。しかし、ある種のメチル化がこのリプログラミングをすり抜けて、精子を介して次世代、孫世代に引き継がれることが報告されている³³⁾。Franklinらの報告³⁴⁾によると、MSストレスによって生じる不安-抑うつ行動は孫世代まで引き継がれ、母子分離ストレスを受けた雄マウス精子中の特定遺伝子のメチル化とその仔マウスの脳のメチル化の変化が類似していた。精子に存在するmiRNAがACEsによって生じる行動変化の世代間の伝達に重要な役割を果たしているとの指摘もある³⁵⁾。

軍事組織のACEsについて

軍人とACEsは、一見無関係に思えるかもしれないが、実際は多くの点で関連している。一部の個人にとって、軍事組織への入隊が、困難な家庭環境からの独立、逃避という側面を持つことがあり、諸外国の研究では、軍人のACEs被害は民間人よりも高いことが知られている。米国成人の人口ベースサンプルを用いた研究で

は、軍務経験のある男性は軍務経験のない男性よりも全11カテゴリーでACEsの有病率が高く、特に、性的虐待経験はオッズ比2.19倍と高率であった³⁶⁾。カナダ軍人を対象とした研究では、全てのACEsが民間人より高く、ACEsと軍事関連トラウマは自殺関連事情の増加と関係していた。また、ACEsと軍事関連トラウマは自殺関連事象に加算効果があり、ACEsをターゲットにした予防策は自殺関連事象を減弱できる可能性が指摘されている³⁷⁾。同様にカナダ軍人を対象とした研究では、ACEsと軍事関連トラウマは精神疾患の発症と強く関連しており、ACEs被害と軍事トラウマは精神疾患発症に加算効果があった³⁸⁾。精神的健康問題で治療を求めている退役軍人の44%が6つ以上のACEsの被害があり、一般の軍人の24%より高率であった。多くの参加者が薬物およびアルコールの乱用や親間の家庭内暴力を報告し、PTSD、怒り、脳損傷はすべて高いACEsと関連していた³⁹⁾。以上により、軍事組織では、一般人よりもACEs被害者が多く、軍人におけるACEsに着目することで、軍人のメンタルヘルスの向上、精神疾患の予防、自殺の軽減につながる可能性が示唆されるが、自衛隊員を対象としたACEs研究はこれまで実施されていなく、今後の研究が望まれる。

PTSDにおける遺伝環境相互作用

うつ病のみならず、PTSDなどのストレス関連精神障害の病態生理にも、遺伝要因と環境要因の双方が関与しており、さらにはその相互作用によって発症に至るとの考えが一般的である。近年PTSDの遺伝学的研究は、仮説に基づいた候補遺伝子研究から、ゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study, GWAS) へと移行している。PTSDの遺伝研究の課題は、PTSDが極めて多数の遺伝子が関与している疾患であり、個々の遺伝子多型の影響はごく一部に過ぎないことである⁴⁰⁾。すなわち、単独の遺伝子多型では効果量が小さく、PTSDのリスクを予測できないことが示唆される。一方で、SNPアレイを用いた遺伝率分析では、多くの遺伝子多型による小さな効果が蓄積されて、PTSDは中程度の遺伝率 (30%) を持つことが示されている⁴¹⁾。したがって、PTSDの遺伝的

リスクを把握するためには、個々の遺伝子やその変異を個別に検証するのではなく、これら小さいリスクの相加効果を考慮する必要がある。GWASの結果などから得られる対応する効果の大きさを重み付けされたリスク多型の合計が、polygenic risk score (PRS) として知られている。

PTSDの遺伝率は中等度に留まるため、その病態生理には環境要因も重要な役割を担っている。心的外傷体験や重度のストレスによって引き起こされるエピジェネティック修飾は、PTSDなどのストレス関連障害へのリスクとレジリエンスを生じる決定的な要因と考えられている。エピジェネティック制御のうち最も研究されているものはDNAのメチル化であり、動物実験と臨床研究で、心的外傷体験の結果生じるDNAメチル化がPTSDと関連するとの報告が多数なされている。また、ストレスによるDNAメチル化の変化は、遺伝的背景との相互作用により増強することが知られている⁴²⁾。すなわち、PTSDなどのストレス関連障害に至る遺伝・環境相互作用は、PRSで計算される多数の遺伝子のリスクの総和と、ストレス反応などの環境要因との相互作用の結果生じるエピジェネティックな変化で説明可能と考えられる。

ACEsとPTSD、軍人を対象とした研究

メタ解析を用いた総説⁴³⁾によると、認知された心的外傷体験の重症度、特に自分の命が脅かされているという認識が、PTSDの診断およびPTSD症状の重症度の最も強い予測因子の一つである。しかし、心的外傷体験の重症度が予測因子の一つであるものの、PTSD症状とは中程度の相関しかなく、心的外傷体験にさらされた一部の個人が重度のPTSD症状を経験する一方で、他の個人がそうでない理由は依然として明らかでない。一方、ACEs被害が成人期のPTSD診断の可能性を高めるという豊富なエビデンスが存在する⁴⁴⁾。例えば、Schneiderら⁴⁵⁾は、幼少期に広範囲な虐待を経験した個人は、一種類または二種類の虐待しか経験しなかった個人に比べて、後にPTSD診断を受けるリスクが非常に高いことを示した。また、ACEsが成人期に後のトラウマに対して感受性を高め、ACEsを持つ個人は、持たない個人よりも成人

期のトラウマに対する反応が強くなる可能性も指摘されている⁴⁶⁾。ACEsの軍人におけるPTSDへの影響を検証したメタ解析⁴⁶⁾では、ACEsとPTSD症状の重症度の間に中程度の線形関連があり (N > 50,000)、戦闘曝露を制御した後でも、ACEsがPTSD症状の重症度のかかなりの分散を説明することが示された。また、戦闘に派遣されたアメリカの兵士の大規模サンプル (N > 6,000) を用いた検証では、ACEsと派遣関連の心的外傷体験の間に弱い有意な相互作用効果が示された。

結 語

ACEs被害を減じるには、虐待の防止に向けた社会のシステムづくり、サポート体制の充実が最も重要であることは言うまでもない。一方で、不幸にもACEsを受けて育った人達に生じる健康被害をよく理解して、その対策を講じること日本社会における喫緊の課題である。また、軍事組織でACEs被害者が多いという諸外国の研究を鑑みると、防衛医学研究としてもACEsに関する研究を発展させることは重要である。

利 益 相 反

本総説論文に関係する利益相反 (COI) はない。

謝 辞

これまで私の研究の遂行にあたり、多大なご協力をいただいた皆様に深く感謝いたします。特に、熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学講座の朴秀賢先生、東京医科大学精神医学分野の井上猛先生には、ACEs研究の立ち上げから遂行まで共に研究を進め、貴重なご指導とアドバイスをいただきました。また、私の研究活動にご理解とご支援をいただいた、当講座の前々教授の野村総一郎先生、前教授の吉野相英先生、北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野の元教授小山司先生に心より感謝いたします。本総説の内容を発展させるべく、現在、防衛医学基盤研究Bの支援を受けてACEsに関連した研究を継続中です。

文 献

- 1) Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, et al.: The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet public health*. 2: e356-e366, 2017.
- 2) Bellis MA, Hughes K, Ford K, et al.: Life course health consequences and associated annual costs of adverse childhood experiences across Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*. 4: e517-e528, 2019.
- 3) Heim C, Binder EB.: Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*. 233: 102-111, 2012.
- 4) Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al.: Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 14: 245-258, 1998.
- 5) Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, et al.: Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord*. 82: 217-225, 2004.
- 6) Hammen C, Henry R, Daley SE: Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity. *J Consult Clin Psychol*. 68: 782-787, 2000.
- 7) Nelson EC, Heath AC, Madden PA, et al.: Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: results from a twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 59: 139-145, 2002.
- 8) Nanni V, Uher R, Danese A: Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 169: 141-151, 2012.
- 9) Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS: Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 41: 33-40, 2011.
- 10) Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, et al.: Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 124: 427-434, 2011.
- 11) Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, et al.: TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affective Disord*. 85: 3-16, 2005.
- 12) Sanders B, Becker-Laussen E: The measurement of psychological maltreatment: Early data on the child abuse and trauma scale. *Child Abuse Negl*. 19: 315-323, 1995.
- 13) Kawamura Y, Akiyama T, Shimada T, et al.: Six-year stability of affective temperaments as measured by TEMPS-A. *Psychopathology*. 43: 240-247, 2010.
- 14) Toda H, Inoue T, Tanichi M, et al.: Affective temperaments play an important role in the relationship between child abuse and the diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 262: 13-19, 2018.
- 15) Toda H, Inoue T, Tsunoda T, et al.: Affective temperaments play an important role in the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 236: 142-147, 2016.
- 16) Toda H, Inoue T, Tsunoda T, et al.: The structural equation analysis of childhood abuse, adult stressful life events, and temperaments in major depressive disorders and their influence on refractoriness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11: 2079-2090, 2015.
- 17) Nakai Y, Inoue T, Chen C, et al.: The moderator effects of affective temperaments, childhood abuse and adult stressful life events on depressive symptoms in the nonclinical general adult population. *J Affect Disord*. 187: 203-210, 2015.
- 18) Uher R.: The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Mol Psychiatry*. 13: 1070-1078, 2008.
- 19) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al.: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301: 386-389, 2003.
- 20) Van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG: Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Front Cell Neurosci*. 11: 87, 2017.
- 21) Boku S, Nakagawa S, Toda H, et al.: Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 72: 3-12, 2018.
- 22) Toda H, Boku S, Nakagawa S, et al.: Maternal separation enhances conditioned fear and decreases the mRNA levels of the neurotensin receptor 1 gene with hypermethylation of this gene in the rat amygdala. *PLoS One*. 9: e97421, 2014.
- 23) Zhang TY, Meaney MJ.: Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annu Rev Psychol*. 61: 439-466, 2010.
- 24) Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, et al.: Neurotensin and dopamine interactions. *Pharmacol Rev*. 53: 453-486, 2001.
- 25) Prus AJ, Hillhouse TM, LaCrosse AL: Acute, but not repeated, administration of the neurotensin NTS1 receptor agonist PD149163 decreases conditioned footshock-induced ultrasonic vocalizations in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 49: 78-84, 2014.
- 26) Boku S, Toda H, Nakagawa S, et al.: Neonatal maternal separation alters the capacity of adult neural precursor cells to differentiate into neurons via methylation of retinoic acid receptor gene promoter. *Biol Psychiatry*. 77: 335-344, 2015.
- 27) Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, et al.: Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP 5 : clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology*. 41: 261-274, 2016.
- 28) Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB: Understanding the molecular mechanisms underpinning gene by environment interactions in psychiatric disorders: the FKBP5 model. *Biol psychiatry*. 83: 821-830, 2018.
- 29) Halldorsdottir T, Binder EB: Gene $\times$ environment interactions: from molecular mechanisms to behavior. *Annu Rev Psychol*. 68: 215-241, 2017.
- 30) Saito T, Shinozaki G, Koga M, et al.: Effect of interaction between a specific subtype of child abuse

- and the FKBP5 rs1360780 SNP on DNA methylation among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 272: 417-422, 2020.
- 31) Doherty TS, Forster A, Roth TL: Global and gene-specific DNA methylation alterations in the adolescent amygdala and hippocampus in an animal model of caregiver maltreatment. *Behav Brain Res.* 298: 55-61, 2016.
- 32) Dean W, Santos F, Reik W.: Epigenetic reprogramming in early mammalian development and following somatic nuclear transfer. *Semin Cell Dev Biol.* 14: 93-100, 2003.
- 33) Hackett JA, Sengupta R, Zylicz JJ, et al.: Germline DNA demethylation dynamics and imprint erasure through 5-hydroxymethylcytosine. *Science.* 339: 448-452, 2013.
- 34) Franklin TB, Russig H, Weiss IC, et al.: Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry.* 68: 408-415, 2010.
- 35) Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al.: Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci.* 17: 667-669, 2014.
- 36) Blossnich JR, Dichter ME, Cerulli C, et al.: Disparities in Adverse Childhood Experiences Among Individuals With a History of Military Service. *JAMA Psychiatry.* 71: 1041-1048, 2014.
- 37) Afifi TO, Taillieu T, Zamorski MA, et al.: Association of Child Abuse Exposure With Suicidal Ideation, Suicide Plans, and Suicide Attempts in Military Personnel and the General Population in Canada. *JAMA Psychiatry.* 73: 229-38, 2016.
- 38) Taillieu TL, Sareen J, Afifi TO: Associations among child abuse history, deployment-related traumatic events, mental disorders, and suicidal behaviors in Canadian Regular Force personnel. *J Trauma Stress.* 35: 1060-1071, 2022.
- 39) Murphy D, Turgoose D: Childhood adversity and mental health in veterans seeking treatment for mental health difficulties: Comparisons with the general military population. *Psychol Trauma.* 14: 805-811, 2022.
- 40) Misganaw B, Guffanti G, Lori A, et al.: Polygenic risk associated with post-traumatic stress disorder onset and severity. *Transl Psychiatry.* 9: 165, 2019.
- 41) Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE, et al.: Largest GWAS of PTSD (N=20070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry.* 23: 666-673, 2018.
- 42) Morrison FG, Miller MW, Logue MW, et al.: DNA methylation correlates of PTSD: Recent findings and technical challenges. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 90: 223-234, 2019.
- 43) Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, et al.: Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol bull.* 129: 52-73, 2003.
- 44) Messman-Moore TL, Bhuptani PH.: A review of the long-term impact of child maltreatment on posttraumatic stress disorder and its comorbidities: An emotion dysregulation perspective. *Clinical psychology: science and practice.* 24: 154-169, 2017.
- 45) Schneider R, Baumrind N, Kimerling R.: Exposure to Child Abuse and Risk for Mental Health Problems in Women. *Violence Vict.* 22: 620-631.
- 46) Crede M, Tynan M, Harms PD, et al.: Clarifying the association between adverse childhood experiences and postdeployment posttraumatic stress disorder symptom severity: A meta - analysis and large - sample investigation. *J Trauma Stress.* 36: 700-711, 2023.

The impact of adverse childhood experiences on mental disorders

Hiroyuki TODA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2025) **50** (1) : 1 – 11

Abstract: Adverse Childhood Experiences (ACEs) are associated with various mental and physical health issues, with estimated societal costs of \$758 billion annually in North America and \$581 billion in Europe. In Japan, the number of child abuse consultations at child consultation centers has been rapidly increasing, suggesting a significant burden on Japanese society. This review explains the impact of ACEs on mental disorders and their mechanisms, incorporating the author's research on ACEs. ACEs increase the risk of various mental disorders, including depression and post-traumatic stress disorder (PTSD). ACEs are related to depressive symptoms through changes in affective temperament and interact with genetic factors to cause depression and PTSD. ACEs cause dysregulation of the HPA axis and influence mental disorders through epigenetic changes like DNA methylation. Rodent studies show that maternal separation stress, an ACEs model, affects neuron differentiation and is associated with anxiety behavior changes in adulthood. FKBP5, a key molecule regulating the HPA axis, increases the risk of depression and PTSD through its interaction with ACEs. Military personnel report higher ACEs incidence than civilians. Understanding and addressing the health impacts of ACEs is a pressing issue in Japanese society and an important aspect of defense medical research.

Key words: Adverse Childhood Experiences / Gene-Environment Interaction
/ Depression / Post-Traumatic Stress Disorder / Hypothalamic-
Pituitary-Adrenal Axis / Epigenetics / FK506 Binding Protein 5