



Title	Behavioral and emotional difficulties in maltreated children ;Associations with epigenetic clock changes and visual attention to social cues
Author(s)	落合, 恵子
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/103117">https://doi.org/10.18910/103117</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 （ 落 合 恵 子 ）	
論文題名	Behavioral and emotional difficulties in maltreated children ;Associations with epigenetic clock changes and visual attention to social cues (マルトリートメントを受けた子の行動・情緒の困難さとエピジェネティッククロックの変化、 および社会的視線注視との関連)
論文内容の要旨	
<p>子どもの頃の虐待を含む不適切な養育（マルトリートメント）が、その後の人生でさまざまな健康問題を引き起こすことがわかっている。また、近年の研究からDNAメチル化が様々な環境の影響を受けて変化し、それががんなどのバイオマーカーとなることが明らかになっている。しかし子ども時代の生物学的なメチル化年齢の加速と養育環境との関連を調べた研究はほとんどない。本研究はケースコントロール研究として、子どものマルトリートメントがDNAメチル化年齢（mAge）の加速に与える影響と、マルトリートメントの子ども（CM）の視覚的注視や行動・情緒的な困難さとの関連を調べることを目的とした。</p> <p>本研究では、虐待やマルトリートメントにより児童相談所で保護され、乳児院・児童養護施設に入所中の36人（CM）と60人のCM経験のない定型発達児（TD）を対象とした。頬のDNAサンプルを採取し、mAgeを比較した。加えて、様々な社会的な刺激に対する認知機能の評価を、GazeFinder®を用いて、計測した。行動と情緒は子どもの強さと困難さに関する質問紙（SDQ）を用いて評価した。</p> <p>その結果、CMは有意に高いmAgeの加速を示し、また、顔刺激に対し目の領域を注視する時間が有意に短いことが示された。これらとSDQとは有意な関連が認められたが、大局的なパス分析により、mAgeの加速と視線注視を媒介としたグループからSDQ総スコアへのパスには有意な間接効果は見られなかった。つまりマルトリートメントを受けた子どものmAgeの加速と社会的視線注視は、行動および情緒の問題に間接的な影響を与えていたことを明らかにした。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 落 合 恵 子 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	土屋 賢治
	副 査	教授	木村 亮
	副 査	准教授	堀家 慎一

## 論文審査の結果の要旨

学位論文は、小児期の虐待を含む不適切養育（Child maltreatment, 以下CM）が生体のDNAメチル化を促進し、その生物学的メカニズムを一部介してメンタルヘルスを悪化させることを明らかにすることをめざしたものである。

CMはヒトの身体に生物学的な変化をもたらす。友田らの研究グループはCMの中枢神経系の構造への影響があること、ならびに、DNAのメチル化を促進することを報告した。近年では「DNAメチル化年齢」というバイオマーカーが開発され、DNAのメチル化を定量化する新しいイノベーションとして注目されており、著者をふくむ友田らのグループがこの開発に関与している。一方、CMは子どもの視線パターンから明らかとなる社会的注意機能にも影響を与え、さらには、メンタルヘルス低下のリスクを高める。したがって、CMを正しく評価し、CMの影響下にある子どもに可及的速やかな保護や介入を提供することは喫緊の課題である。この現状を鑑み著者は①CMをうけた子どもはメチル化年齢が上昇しており、これが社会的注意機能を変化させ、メンタルヘルスの低下をもたらす可能性、②CMがもたらすメンタルヘルス低下の程度がDNAメチル化年齢の加速によって説明される可能性、の2点を検討した。

対象者は児童相談所を経由して乳児院や児童養護施設に保護された9歳以下の小児36名およびCMの既往のない9歳以下の定型発達児60名であった。年齢、性別、全般的認知機能（IQまたはDQ）などの基本的情報収集に加え、CMを反映するAdverse Child Experience尺度、メンタルヘルスを反映するStrength and Difficulties Questionnaire (SDQ)、自動的視線計測機器Gazefinder®を用いた視線データを直接的に収集した。頬粘膜細胞および唾液検体を採取し、IlluminaEPICアレイによってDNAメチル化を定量化した。解析においては、SDQ困難スコアを従属変数、群（CM群vs定型発達群）を独立変数、DNAメチル化年齢と視線データを媒介変数とする統計モデルを作成し、共変量を統制した解析を行った。

結果は4点に集約される。1）CM群においてCMの種類が多いほどSDQ困難スコアが高かった。2）CM群は定型発達群に比べて視線データ（刺激画像＝ひとの顔）に特徴的な所見、すなわち「目を見ず口を見る」傾向が見られた。

3）CM群は定型発達群に比べてDNAメチル化年齢が加速していた（それぞれ約10％程度）。4）群（CM群vs定型発達群）はSDQ困難スコアと関連し、この関連を一部DNAメチル化年齢および視線データが媒介した。ただし、DNAメチル化年齢から視線データに向かうパスは有意ではなかった。

これらの結果は当初に設定された研究課題①、②を支持した。すなわち、CMによって生ずるSDQ困難スコアの上昇、すなわちメンタルヘルスの低下は、その大部分が直接的な影響と判断された一方、DNAメチル化年齢の加速および視線データから明らかにされた社会認知の非定型性によっても一部説明された。CMを発達途上の小児において侵襲性なく客観的に評価することは容易でない。本論文はCMがヒトにもたらす影響の生物学的基盤を明らかにするとともに、頬粘膜細胞由来のDNAメチル化年齢や視線データの利用を通じてCMの新しい評価系の確立に道を開いた。

質疑応答において、研究対象者の代表性と結果の一般化可能性、CMがDNAメチル化を促進するメカニズム、本論文におけるDNAメチル化の計測法の特徴および先行研究における方法との違い、およびそれに基づく結果の相違への解釈、本論文のnoveltyと今後の研究の展開などについて審査員より問われ、簡潔かつ十分に回答した。

以上を踏まえ、本研究の成果は博士（小児発達学）の学位授与に値すると判断した。