

小児期逆境体験と神経生物学 ——心的外傷後ストレス障害との関連——

堀 弘明✉

幼少期の虐待やネグレクト、いじめ、親との離別・死別などの小児期逆境体験（ACEs）は、以降の人生における種々の精神・身体疾患の発症リスクを高め、なかでも心的外傷後ストレス障害（PTSD）の発症に密接に関連する。ACEsを経験すると種々の神経生物学的異常が生じ、それが成人期にもわたって持続しうることが明らかにされてきている。重要なことに、ACEsを有する者とPTSD患者に共通して、視床下部-下垂体-副腎（HPA）系の機能異常、炎症の亢進、扁桃体の過活動、海馬の体積減少が示されている。HPA系制御や炎症に関与する遺伝子の特定の多型を有しACEsを受けた者においてPTSD発症・重症化リスクがより高まることや、ACEsによってHPA系制御に関与する遺伝子のDNAメチル化が変化することも報告されている。これらからACEsは、遺伝要因との相互作用により、ストレス応答システムや脳形態・機能の変化を惹起し、それが成人期にまで持続することでPTSDの脆弱性が形成される、という可能性が想定される。一方、PTSD患者やACEsを有する者におけるそのような神経生物学的所見は、いずれも回復可能性があり、治療標的となる可能性がある、という点も重要である。心理社会的研究とともに神経生物学的研究が進展することにより、ACEsを基軸としたPTSDの病因病態解明が促進され、効果的な予防法や治療法の開発へとつながることが期待される。

索引用語

小児期逆境体験、心的外傷後ストレス障害、炎症、視床下部-下垂体-副腎系、遺伝要因

はじめに

幼少期の虐待やネグレクト、親との離別・死別、いじめなどの小児期逆境体験ないし逆境的小児期体験（adverse childhood experiences：ACEs）は、以降の人生において、

心的外傷後ストレス障害（posttraumatic stress disorder：PTSD）、うつ病、統合失調症、不安障害などの精神疾患、心疾患や癌などの身体疾患、さらには自殺リスクに関連することが多くの疫学研究により明らかにされている^{10,28)}。ACEsに含まれる出来事はしばしばトラウマ的体験であり、そのため、とりわけPTSDおよび複雑性PTSDの発症

著者所属：国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所行動医学研究部

編 注：本特集は第121回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに竹内 崇（東京科学大学教育研究組織大学院医歯学専攻・認知行動医学講座精神行動医科学分野）を代表として企画された。

✉ E mail：hori@ncnp.go.jp

受 付 日：2025年11月26日

受 理 日：2026年5月8日

doi：10.57369/pnj.26-126

に密接に関連しうる。なお複雑性 PTSD は、実際には幼少期虐待や戦争などといった長期にわたり持続・反復するトラウマとの関連が強い疾患であるが、ICD-11 でのトラウマの出来事基準は PTSD のものと同じである。

近年、ACEs を有する者を対象とした生物学的研究が盛んに行われ、ACEs を経験すると種々の神経生物学的異常が生じ、それが成人期にもわたって持続しうるということが明らかになってきている。重要なことに、同様の所見は PTSD 患者においても認められており、そういった ACEs 経験者と PTSD 患者に共通の生物学的異常として、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA) 系の機能異常、炎症の亢進、扁桃体の過活動、海馬の体積減少が示されている¹²⁾。以下ではそのような生物学的所見を概観し、ACEs がどのように PTSD の脆弱性を形成しうるのかについて考察する。

1. PTSD の疫学とリスク要因

PTSD は、トラウマ体験という発症の契機となるイベントの存在が診断の前提条件になっている点で、精神疾患のなかでもユニークな疾患である。一方で、トラウマを経験しても PTSD を発症しない者もあり、例えば、日本の複数の地域での一般人口を対象とした調査では、およそ 60% の者がトラウマの経験を報告したのに対し、PTSD を発症した者は 1.6% であった¹⁹⁾。こういった知見から、発症には個人の脆弱性が関係しており、この脆弱性には遺伝要因と環境要因（ここでは、発症の直接的契機となるトラウマに加え、それに先行する種々の環境要因を指す）の複雑な相互作用が関与しているものと想定される。例えば、PTSD の遺伝率（疾患の原因のうち遺伝要因によって説明できる割合）は 30~45% 程度と推定されており^{27,29)}、これは裏を返せば環境要因が占める割合は 55~70% ということである。したがって PTSD の病因を明らかにするためには、遺伝要因と環境要因の両方、さらにその相互作用も含めた理解が重要になると考えられる。

PTSD の発症リスクとなる環境要因には種々のものが知られており、幼少期から成人期に至るまでの多様な要因が脆弱性の形成に寄与する可能性がある。そのなかでも特に重要なものが ACEs であり、上述の通り ACEs を有する者では PTSD の発症率が高いことに加え、幼少期にトラウマ的出来事を経験すると、成人期以降に経験した場合に比べても、より重症の PTSD に至るという報告も存在する²³⁾。

II. ACEs が PTSD の発症に関与するメカニズム

ACEs と PTSD はいずれも強度のストレスに関連することから、ストレス反応の中心的役割を担う HPA 系と免疫炎症系に関する研究が多数行われている。また、脳画像や認知科学の手法により、PTSD の中核症状である再体験や認知の変化について検討されている。

1. 視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系

HPA 系の模式図を図 1 の中央~左に示す。種々のストレスラーやトラウマが誘因となって、視床下部室傍核におけるコルチコトロピン遊離促進ホルモン (corticotropin-releasing hormone : CRH) とアルギニン・バゾプレシン (arginine vasopressin : AVP) の産生が増加する。CRH と AVP は門脈系を通過して下垂体前葉に達し、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) の分泌を促進する。ACTH は体内循環を経て副腎皮質からのグルココルチコイド (ヒトでは主としてコルチゾール) の放出を促す。グルココルチコイドは代表的なストレスホルモンであり、下垂体や視床下部において、その受容体であるグルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor : GR) を介した負のフィードバック抑制機構によって自らの産生を調節している。海馬では、GR に加え、ミネラルコルチコイド受容体を介したフィードバックも存在する。HPA 系機能は環境要因に加え遺伝的な影響を受けており、例えば、基礎コルチゾール濃度の 60% 程度は遺伝的に規定されることが示されている³⁾。

ストレス状態やうつ病においては、典型的にはコルチゾール分泌が増加する。ところが ACEs を有する者や PTSD 患者では、健常対照者と比較してコルチゾールが低値を呈するという報告が多い¹³⁾。PTSD では GR の感受性が過剰亢進することも示されている³⁴⁾。ACEs・PTSD とコルチゾール低値の関連の背景にあるメカニズムは明らかになっていないが、1つの可能性として、幼少期にストレス・トラウマを経験した初期にはコルチゾールが増加していたものの、長期・反復性のストレスによって身体が新たな適応状態 (恒常性) を獲得しようとするなかで減少に転じる、ということがあるのかもしれない。また、コルチゾール低値が PTSD 発症リスクになることを示した縦断研究も存在する³³⁾。これは、トラウマに曝露された際にコルチゾールが十分に分泌されないと、糖代謝や脂質代謝など

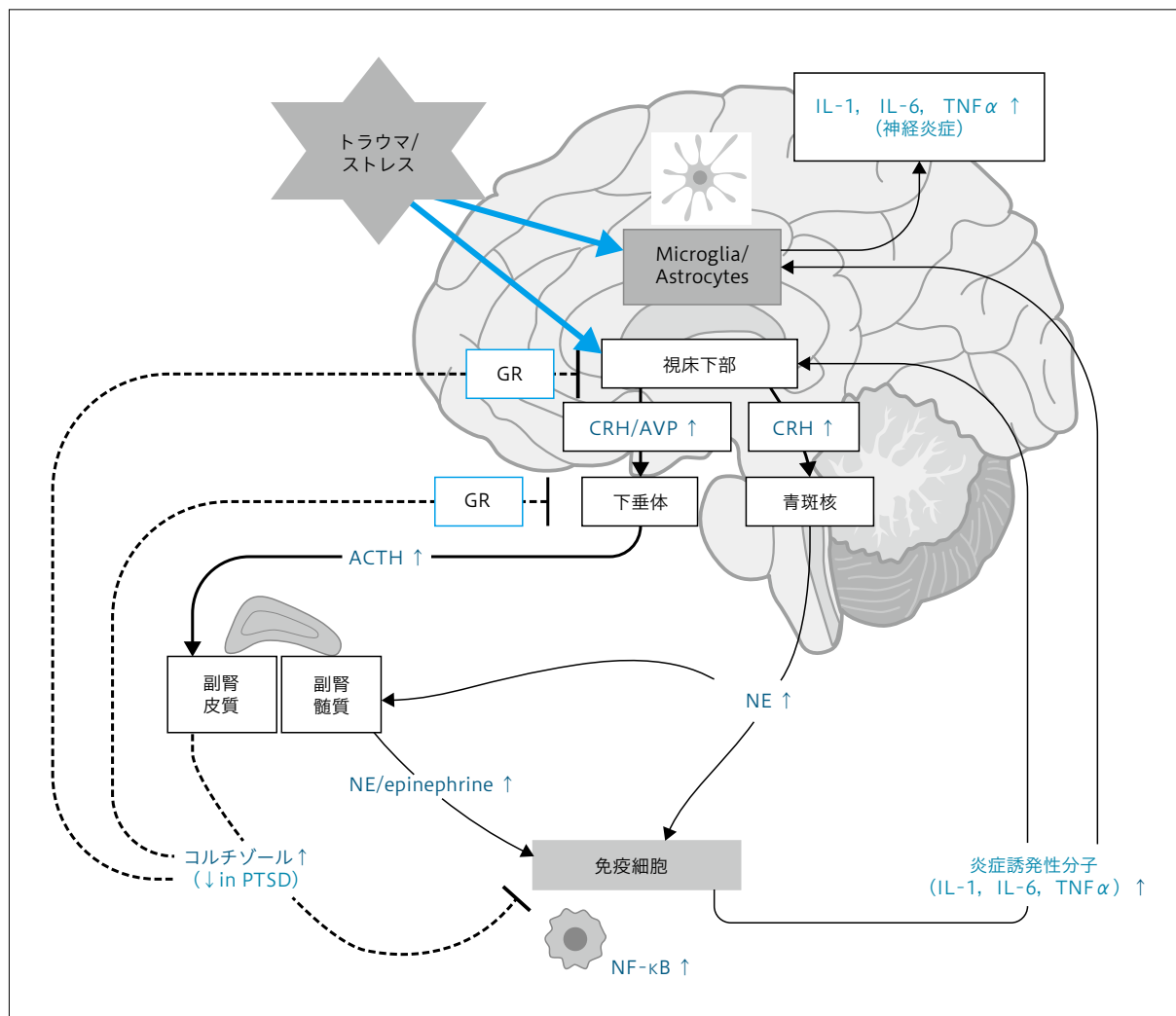


図1 ストレス・トラウマが誘因となって惹起される視床下部-下垂体-副腎（HPA）系と炎症系の動態

ACTH : adrenocorticotrophic hormone, AVP : arginine vasopressin, CRH : corticotropin-releasing hormone, GR : glucocorticoid receptor, NE : norepinephrine, NF- κ B : nuclear factor- κ B, IL : interleukin, TNF α : tumor necrosis factor α

(文献 13 より改変引用)

の身体のエネギーを動員してストレスに適切に応答することができず、その結果 PTSD を発症しやすくなる、という可能性を示唆している。これを支持する知見として、グルココルチコイドは嫌悪記憶の想起を抑制し恐怖消去を促進することが基礎研究によって見出されている⁷⁾。脳画像研究からは、グルココルチコイドは恐怖刺激や情動刺激に対する扁桃体の反応および扁桃体-前頭皮質の機能結合を時間依存的に変化させることが示されている¹⁸⁾。

ACEs によって HPA 系機能の持続的変化がもたらされる要因についても研究が行われており、その 1 つに DNA メチル化に関するものがある。2004 年に発表された研究において、母ラットから十分な養育を受けなかった仔ラッ

トの海馬では GR 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化率が増加しており、それがストレス脆弱性に関連していることが報告された³²⁾。その後、ヒトでも ACEs を有する者や PTSD 患者では GR 遺伝子の同じ領域の DNA メチル化率が高いことが報告されている³¹⁾。これらから、ACEs によって GR 遺伝子の特定の領域の DNA メチル化が変化することで HPA 系機能変化が生じ、それが成人期にまで持続して PTSD 発症の脆弱性が生じる、という可能性が考えられる。

HPA 系の制御にかかわる遺伝子と ACEs の相互作用によって PTSD の発症や重症化がもたらされるという研究結果もある。例えば、FKBP prolyl isomerase 5 (FKBP5) を

コードする遺伝子 *FKBP5* (*FKBP5* は GR のシャペロン補助因子として GR の機能調節に関与する) の精神疾患リスクを上昇させる一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) を有し、かつ幼少期に複数の種類の虐待を受けた者では、PTSD 症状が強くなること、また、このメカニズムに HPA 系機能が関与することが報告されている⁴⁾。さらに、*FKBP5* の同じ SNP のリスクアレル (「アレル」は「対立遺伝子」とも呼ばれる) を有し幼少期トラウマを受けた者において *FKBP5* のイントロン領域に存在する機能的グルココルチコイド応答要素の DNA 脱メチル化が生じること、また、そのような DNA メチル化の変化はコルチゾール反応性に影響することも明らかにされている²⁰⁾。これらの所見は、*FKBP5* の SNP と ACEs が相互作用することで、ストレス反応性の長期的変化が惹起され、それによって PTSD への脆弱性が形成される、という可能性を示唆している。

2. 炎症

近年、ACEs や PTSD において免疫炎症系の異常がみられることを示す研究結果が相次いで報告されており、トラウマ・PTSD と炎症の関連が注目されている^{12,13)}。その1つに、PTSD の患者は動脈硬化性心血管疾患や自己免疫疾患の合併リスクが高いという疫学研究の知見がある^{21,22)}。血液中の炎症関連分子を測定した研究により、ACEs を有する者や PTSD 患者では interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α などの炎症性サイトカインや C-reactive protein (CRP) が高値を呈することが見出されている¹³⁾。PTSD 患者のゲノム³⁰⁾やトランスクリプトーム⁵⁾を網羅的に解析したデータ駆動型の研究においても、炎症に関与する遺伝子 (群) が最も強く関連することが報告されている。さらに、炎症の亢進は PTSD 発症に先行するという研究結果も存在する⁹⁾。炎症亢進は恐怖刺激に対する扁桃体の活性化を増大させるという報告や¹⁷⁾、動物モデルにおいて炎症亢進は恐怖記憶消去を阻害するという報告から³⁵⁾、PTSD の再体験症状に炎症が関与する可能性が示唆される。さらに、IL-6 の分泌には生理的な日内変動が存在することが知られているが、ACEs を有する者¹⁶⁾および PTSD 患者¹⁾ではこの IL-6 の日内変動が平坦化していることが報告されている。

以前は、血液脳関門などによって脳は末梢の免疫系から隔離されており、特定の疾患や外傷などの場合を除いて免疫系の細胞が脳に入ることはないと考えられていたが、近

年では末梢の炎症性サイトカインは複数のメカニズムによって脳に影響を及ぼすことが示されるなど、脳と免疫系の密接なクロストークの存在が明らかになってきた⁶⁾。したがって、ストレスによって末梢での炎症系が亢進すると、脳のミクログリアやアストロサイトの活性化を介した神経炎症が惹起される可能性がある。ACEs や PTSD にみられる炎症は、心理的ストレスに関連した「慢性の低レベル炎症 (chronic low-grade inflammation)」であると考えられている¹³⁾。すなわち、これらの病態における炎症系亢進は、生体のストレス反応の一部として HPA 系や自律神経系の反応と相まって生じていると想定される。HPA 系と免疫・炎症系の間には密接な相互作用があり、通常、コルチゾールは炎症を抑制する方向に働く (他方、炎症性サイトカインはコルチゾール分泌を促進する) (図1)。したがって ACEs や PTSD では、抗炎症作用を有するコルチゾールが低値を示す傾向があるため、炎症が抑制されず亢進する、という状況が生じているのかもしれない。

炎症の一部は遺伝的な影響を受けており、例えば、血中 CRP 濃度の 40% 程度は遺伝的に規定されていることが示されている²⁵⁾。CRP をコードする遺伝子である *CRP* の SNP が PTSD の症状や認知機能に関与することや、この SNP の特定の遺伝子型を有し幼少期に虐待を受けた患者では PTSD 症状が強くなることが、著者らの研究などで見出されている²⁴⁾。こういった知見から、HPA 系同様、炎症系についても、遺伝要因に ACEs が加わることで慢性低レベル炎症が生じ、それにより PTSD の重症化がもたらされる、という可能性が示唆される。

3. 認知神経科学

ACEs や PTSD を有する者を対象とした脳機能画像研究からは、情動刺激や恐怖刺激に対する扁桃体の過活動およびそれを抑制する内側前頭前野の低活動が示されており²⁶⁾、扁桃体の過活性化によるノルアドレナリン神経伝達の亢進は交感神経系の過活動を生じる。このような神経生物学的変化は、トラウマ記憶の過剰活性化や過覚醒症状に対応すると考えられている。ACEs と PTSD の脳構造画像研究では、いずれも海馬の低体積の所見が報告されている^{12,26)}。海馬の低体積は PTSD 発症に先行し、発症を予測するという有名な研究結果も存在する¹¹⁾。HPA 系機能異常や炎症は海馬を傷害しうることを考えると、ACEs や PTSD における海馬低体積はそのような生化学的要因が媒介している可能性が想定される。

PTSD の主要症状の 1 つに認知のネガティブな変化があり、そういった認知の特徴を実験的に測定する方法として、注意バイアスや記憶バイアスをはじめとする認知バイアスの検討がある。注意バイアスとは感情的に中立な情報に比べてネガティブ（ないしポジティブ）な情報に選択的に注意を向けるという偏りのことであり、記憶バイアスは感情的に中立な情報に比べてネガティブ（ないしポジティブ）な情報をよりよく記憶しているという偏りのことをいう。PTSD の候補遺伝子の 1 つに、脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor : BDNF）（BDNF は神経細胞の成長や生存、シナプス機能、学習・記憶に関与する）をコードする遺伝子 *BDNF* があり、*BDNF* の機能 SNP である Val66Met 多型の Met アレルは BDNF 分泌低下につながることを示されている⁸⁾。著者らの検討では、この SNP の Met アレルが PTSD 患者のネガティブ記憶バイアスに関連することや¹⁴⁾、Met アレルを有し幼少期虐待を受けた健常者は注意バイアス変動性（ネガティブな情報に対して、ある時は過度に注意を向け、またある時は過度に注意を逸らすという、個人内での揺らぎを反映する指標）が大きくなること¹⁵⁾が見出された。これらの結果から、*BDNF* の Val66Met 多型と ACEs の相互作用により、認知の偏りが大きくなり、それが PTSD の発症リスクとなる可能性が示唆される。

おわりに

ACEs と PTSD についての生物学的研究の知見が蓄積されてくるにつれ、ACEs によって惹起される異常と PTSD 患者に認められる異常には、HPA 系機能異常、炎症亢進、扁桃体過活動、海馬体積減少など共通点が多いことが明らかになってきている。さらに、これらの所見の少なくとも一部は、遺伝要因と ACEs の相互作用によって生じる（ないし、より顕著になる）ことも示されている。具体的には、上述のように、HPA 系制御や炎症に関与する遺伝子の特定の多型（または変異）を有し ACEs を受けた者において PTSD 発症・重症化リスクが増大することや、ACEs によって HPA 系に関与する遺伝子の DNA メチル化が変化することも報告されている。これらの知見は、ACEs から PTSD へと至る生物学的経路を示唆しており、PTSD の病因や病態を理解するうえで重要な手がかりになる可能性がある。また、HPA 系、炎症系、認知・脳機能という異なる生物学的システム・階層の間には相互に密接な関連が存在

し、これらの協働的な変化がストレスやトラウマに対する生体の反応の惹起や維持の基盤であると想定される。これらを総合すると、遺伝要因が ACEs との相互作用を通じて複数の生物学的システム・階層に作用し、統合的に脆弱性形成に関与する、ということになる。これをふまえた、ACEs が脆弱性を形成して PTSD の発症へと至る経路（あるいはメカニズム）についての仮説モデルを図 2 に示す。このモデルでは、遺伝子・DNA レベルでの要因がまず存在し、幼少期に逆境体験を経験すると DNA メチル化などのエピジェネティックな機構によってゲノムの修飾が起き、遺伝子発現に変化が生じることになる。それには遺伝-環境相互作用も関与しうる。さらに、その後の人生におけるさまざまなストレスも相まって、HPA 系や炎症系の異常が生じ、脳構造や脳機能、認知に影響が及ぶ。これらの総体として各個人の脆弱性が形成され、脆弱性の大きな者ではトラウマ体験後に PTSD を発症するのに対し、レジリエントな者は同じトラウマ体験をしても PTSD を発症しない、ということになる。

他方、ACEs を有する者や PTSD 患者における生物学的変化についての知見は、大部分が横断研究によって得られたものであることに注意が必要である。上述のように HPA 系異常や炎症、海馬低体積が PTSD 発症に先行することを示唆した縦断研究も一部に存在するとはいえ、トラウマ受傷や PTSD 発症による強いストレスによってそれらの変化が生じる（ないし大きくなる）可能性もあり、因果関係に関する結論は出ていない。さらに、遺伝要因が ACEs 曝露に影響することが示唆されていることから²⁾、ACEs と PTSD の背景に遺伝要因という第三の因子が存在する可能性も否定できない。また、本稿で取り上げた ACEs や PTSD の神経生物学的所見はいずれも回復可能性があり、治療介入の標的となりうるという点は重要である。図 2 の仮説に基づく、PTSD 発症予防のためには、レジリエンスを高めるような介入も有用であるということになる。そういったアプローチの代表例として、ソーシャルサポートをはじめとする適応的コーピング方略の利用が挙げられる。HPA 系や炎症、認知を標的とした治療や介入も有益である可能性がある。心理社会的研究とともに神経生物学的研究が進展することにより、ACEs を基軸とした PTSD の病因病態解明が促進され、効果的な予防法や治療法の開発へとつながることが期待される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

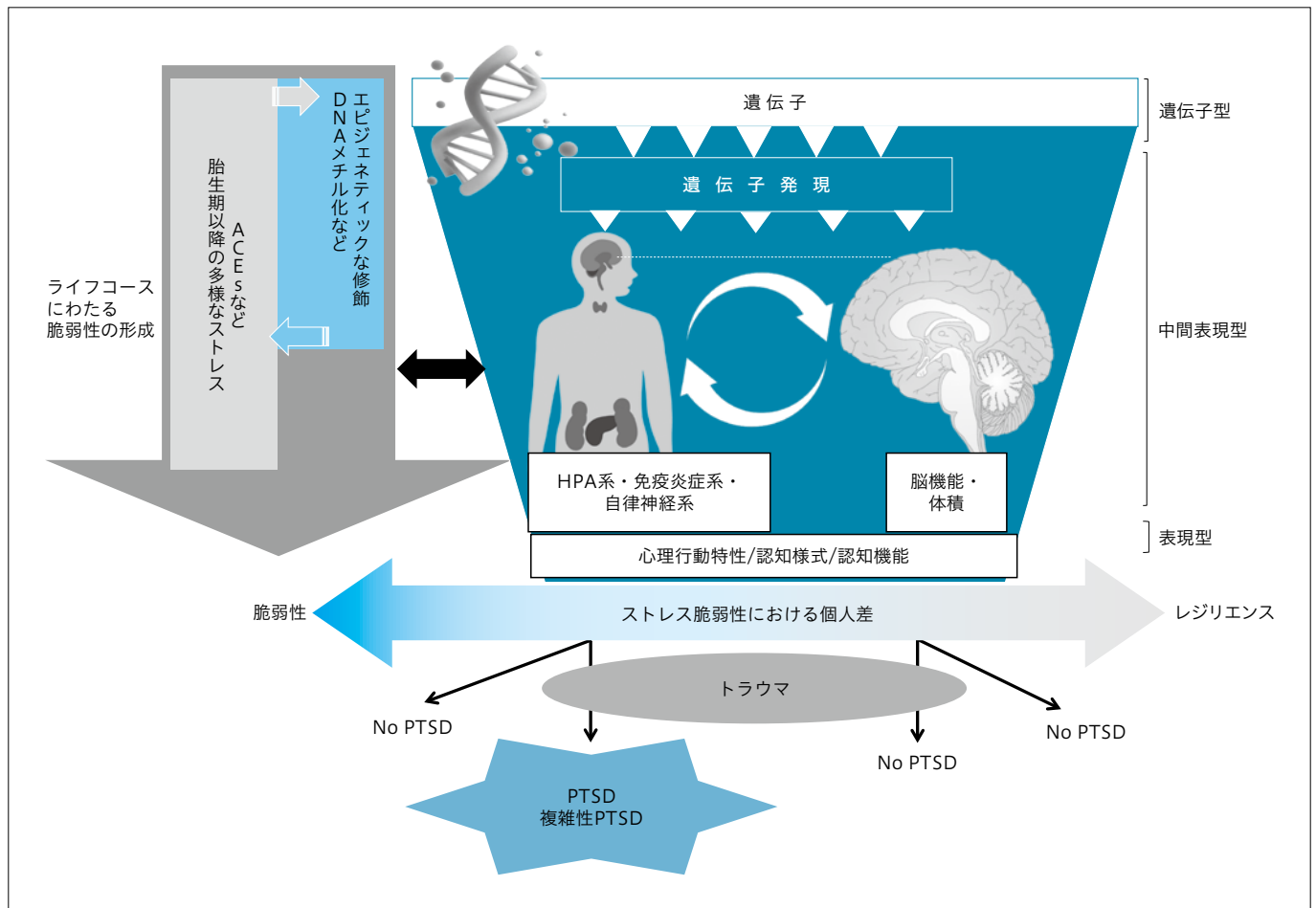


図2 脆弱性-レジリエンスモデルに基づく PTSD の病因仮説
(著者作成)

文献

- 1) Agorastos, A., Hauger, R. L., Barkauskas, D. A., et al. : Relations of combat stress and posttraumatic stress disorder to 24-h plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 levels and circadian rhythmicity. *Psychoneuroendocrinology*, 100 ; 237-245, 2019
- 2) Baldwin, J. R., Sallis, H. M., Schoeler, T., et al. : A genetically informed Registered Report on adverse childhood experiences and mental health. *Nat Hum Behav*, 7 (2) ; 269-290, 2023
- 3) Bartels, M., Van den Berg, M., Sluyter, F., et al. : Heritability of cortisol levels : review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (2) ; 121-137, 2003
- 4) Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., et al. : Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of post-traumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, 299 (11) ; 1291-1305, 2008
- 5) Breen, M. S., Tylee, D. S., Maihofer, A. X., et al. : PTSD blood transcriptome mega-analysis : shared inflammatory pathways across biological sex and modes of trauma. *Neuropsychopharmacology*, 43 (3) ; 469-481, 2018
- 6) Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., et al. : From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9 (1) ; 46-56, 2008
- 7) de Quervain, D., Schwabe, L., Roozendaal, B. : Stress, glucocorticoids and memory : implications for treating fear-related disorders. *Nat Rev Neurosci*, 18 (1) ; 7-19, 2017
- 8) Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., et al. : The BDNF val-66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112 (2) ; 257-269, 2003
- 9) Eraly, S. A., Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., et al. : Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry*, 71 (4) ; 423-431, 2014
- 10) Felitti, V. J., Anda, R. F., 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 (4) ; 245-258, 1998
- 11) Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., et al. : Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*, 5 (11) ; 1242-1247, 2002
- 12) Hakamata, Y., Suzuki, Y., Kobashikawa, H., et al. : Neurobiology of early life adversity : a systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories

- to mental disorders. *Front Neuroendocrinol*, 65 ; 100994, 2022
- 13) Hori, H., Kim, Y. : Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (4) ; 143–153, 2019
 - 14) Hori, H., Itoh, M., Yoshida, F., et al. : The BDNF Val66Met polymorphism affects negative memory bias in civilian women with PTSD. *Sci Rep*, 10 (1) ; 3151, 2020
 - 15) Hori, H., Itoh, M., Lin, M., et al. : Childhood maltreatment history and attention bias variability in healthy adult women : role of inflammation and the BDNF Val66Met genotype. *Transl Psychiatry*, 11 (1) ; 122, 2021
 - 16) Hori, H., Izawa, S., Yoshida, F., et al. : Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain Behav Immun*, 101 ; 377–382, 2022
 - 17) Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., Irwin, M. R., et al. : Inflammation selectively enhances amygdala activity to socially threatening images. *Neuroimage*, 59 (4) ; 3222–3226, 2012
 - 18) Joëls, M., Fernandez, G., Roozendaal, B. : Stress and emotional memory : a matter of timing. *Trends Cogn Sci*, 15 (6) ; 280–288, 2011
 - 19) Kawakami, N., Tsuchiya, M., Umeda, M., et al. : Trauma and posttraumatic stress disorder in Japan : results from the World Mental Health Japan Survey. *J Psychiatr Res*, 53 ; 157–165, 2014
 - 20) Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., et al. : Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*, 16 (1) ; 33–41, 2013
 - 21) Mellon, S. H., Gautam, A., Hammamieh, R., et al. : Metabolism, metabolomics, and inflammation in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 83 (10) ; 866–875, 2018
 - 22) O'Donovan, A., Cohen, B. E., Seal, K. H., et al. : Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 77 (4) ; 365–374, 2015
 - 23) Ogle, C. M., Rubin, D. C., Berntsen, D., et al. : The frequency and impact of exposure to potentially traumatic events over the life course. *Clin Psychol Sci*, 1 (4) ; 426–434, 2013
 - 24) Otsuka, T., Hori, H., Yoshida, F., et al. : Association of CRP genetic variation with symptomatology, cognitive function, and circulating proinflammatory markers in civilian women with PTSD. *J Affect Disord*, 279 ; 640–649, 2021
 - 25) Pankow, J. S., Folsom, A. R., Cushman, M., et al. : Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation : the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*, 154 (3) ; 681–689, 2001
 - 26) Ressler, K. J., Berretta, S., Bolshakov, V. Y., et al. : Post-traumatic stress disorder : clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*, 18 (5) ; 273–288, 2022
 - 27) Sartor, C. E., Grant, J. D., Lynskey, M. T., et al. : Common heritable contributions to low-risk trauma, high-risk trauma, posttraumatic stress disorder, and major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (3) ; 293–299, 2012
 - 28) Scott, K. M., Smith, D. R., Ellis, P. M. : Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (7) ; 712–719, 2010
 - 29) Stein, M. B., Jang, K. L., Taylor, S., et al. : Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms : a twin study. *Am J Psychiatry*, 159 (10) ; 1675–1681, 2002
 - 30) Stein, M. B., Chen, C. Y., Ursano, R. J., et al. : Genome-wide association studies of posttraumatic stress disorder in 2 cohorts of US Army soldiers. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) ; 695–704, 2016
 - 31) Watkeys, O. J., Kremerskothen, K., Quidé, Y., et al. : Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation : a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 95 ; 85–122, 2018
 - 32) Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., et al. : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7 (8) ; 847–854, 2004
 - 33) Yehuda, R., McFarlane, A. C., Shalev, A. Y. : Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry*, 44 (12) ; 1305–1313, 1998
 - 34) Yehuda, R., Golier, J. A., Yang, R. K., et al. : Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 55 (11) ; 1110–1116, 2004
 - 35) Yu, Z., Fukushima, H., Ono, C., et al. : Microglial production of TNF- α is a key element of sustained fear memory. *Brain Behav Immun*, 59 ; 313–321, 2017

Adverse Childhood Experiences and Neurobiology :

Association with PTSD

Hiroaki HORI

Department of Behavioral Medicine, National Institute of
Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

Adverse childhood experiences (ACEs) such as childhood abuse, neglect, bullying, and parental separation or death increase the risk of developing various mental and physical illnesses later in life, and are particularly closely associated with the development of posttraumatic stress disorder (PTSD). It has become clear that experiencing ACEs induces various neurobiological abnormalities that can persist into adulthood. Importantly, both individuals with ACEs and patients with PTSD commonly exhibit dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, heightened inflammation, amygdala hyperactivity, and reduced hippocampal volume. Studies have also reported that individuals with specific polymorphisms in genes involved in HPA axis regulation and inflammation who experience ACEs are at a higher risk of developing PTSD and having greater severity, and that ACEs alter DNA methylation in genes involved in HPA axis regulation. These findings suggest the possibility that the interaction between genetic factors and ACEs may induce alterations in stress response systems and brain morphology/function and that the persistence of these changes into adulthood could contribute to the development of PTSD vulnerability. On the other hand, it is crucial to note that such neurobiological findings in PTSD patients and individuals with ACEs are reversible and may represent therapeutic targets. Advances in neurobiological research, alongside psychosocial studies, are expected to accelerate the understanding of PTSD pathogenesis centered on ACEs, opening the avenue for the development of effective preventions and treatments.

Author's abstract

Keywords

adverse childhood experiences (ACEs), posttraumatic stress disorder (PTSD), inflammation, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, genetic factors