

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

令和2年度 研究報告会

(第32回)

プログラム・抄録集

令和3年3月15日(月)

国立精神・神経医療研究センター

オンライン開催

令和元年度 精神保健研究所報告会 受賞者名

青申賞（優秀発表賞）

- 近藤 あゆみ（薬物依存研究部）
「全国刑事施設調査からみた覚せい剤事犯者の性差」

若手奨励賞

- 中武 優子（精神薬理研究部）
「心理的ストレスに焦点を当てた新規慢性ストレスモデルの確立とその評価」

令和2年度 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 研究報告会

会 期：令和 3 年 3 月 15 日（月）

会 場：オンライン開催

【開会】	9:30 ~ 9:40	開会の辞 ご挨拶	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所	理事長 所長	水澤 英洋 金 吉晴
【セッションⅠ】	9:40 ~ 10:10	報告1	精神疾患病態研究部	座長	橋本 亮太
	10:10 ~ 10:40	報告2	精神薬理研究部	座長	山田 光彦
	10:40 ~ 10:55	休憩			
【セッションⅡ】	10:55 ~ 11:25	報告3	児童・予防精神医学研究部	座長	住吉 太幹
	11:25 ~ 11:55	報告4	睡眠・覚醒障害研究部	座長	栗山 健一
	11:55 ~ 13:15	昼食			
【セッションⅢ】	13:15 ~ 13:45	報告5	知的・発達障害研究部	座長	岡田 俊
	13:45 ~ 14:15	報告6	地域・司法精神医療研究部	座長	藤井 千代
	14:15 ~ 14:30	休憩			
【セッションⅣ】	14:30 ~ 15:00	報告7	行動医学研究部	座長	金 吉晴
	15:00 ~ 15:30	報告8	薬物依存研究部	座長	松本 俊彦
【閉会】	15:30 ~ 15:35	閉会の辞 〈 後片付け・評価検討 〉	精神保健研究所	所長	金 吉晴

令和2年度 精神保健研究所リサーチ委員会
住吉太幹 熊崎博一 松本純弥 大沼麻実 羽澄恵

お知らせとお願い

〈発表者の皆様へ〉

1. 発表時間

発表時間は1演題につき13分（発表9分、質疑応答4分）です。発表者の交替などのため1演題15分の時間を確保してありますので、時間を厳守して下さい。

2. 発表形式および発表用ファイルの仕様

PowerPointでの発表用ファイル作成をお願いします。

3. 発表用ファイルの提出

Zoomによる開催ではありますが、発表中の不測の事態の回避やバックアップのため、発表用ファイルの提出を引き続きお願いしております。

発表用ファイルを各部1ファイルにまとめ、ファイル名は「01 薬物依存研究部.pptx（もしくは.ppt）」のように、報告番号（前頁参照）および研究部名としてください。

3月8日(月)までに児童・予防精神医学研究部 (dcrp@ncnp.go.jp) までメール添付で送付してください。

〈リモートでの発表にともなう動作確認のお願い〉

発表者全員に、事前のZoom発表にあたっての動作確認をお願いします。**3月5日(金) 13時～15時(時間厳守)**に、Zoom上で行います。URLについては、別途該当者にご連絡させていただきます。

〈座長・発表者へのお願い〉

1. 座長は各部長にお願いします。タイトなスケジュールですので、発表時間を厳守して進行をお願いします。
2. 次の座長と発表者は、ひとつ前の回に行われている発表に参加してお待ちください。

抄 録

人工知能技術を活用した精神疾患の層別化 —病態の理解と新たな診断体系の構築に向けて—

○三浦健一郎¹、松本純弥¹、長谷川尚美¹、藤本美智子^{1,2}、山森英長^{1,3}
安田由華^{1,4}、橋本亮太¹

¹国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・精神疾患病態研究部、²大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、³地域医療機能推進機構大阪病院、⁴医療法人フォスター

精神疾患の診療においては、客観的な計測と分析によって得られる指標が未だ確立しておらず、診断と治療の一致率は必ずしも十分ではない。このため、血液や脳神経画像などの医学的検査から得られるデータや、デジタルフェノタイプと呼ばれる診察や検査の際の発話や音声、身体および目の動きのデータなどを分析して得られる客観的な情報の利用が検討されている。一般に、これらの検査や記録から得られるデータは膨大な量となる。人工知能技術は、そのような大量のデータの分析とその結果に基づく包括的な推論を可能とする、医学のみならず様々な分野における応用が期待される情報技術である。その人工知能技術の中でもとりわけ機械学習の技術は、統合失調症をはじめとする精神疾患の病態の理解と新たな診断体系の構築に向けた強力な方法論を提供する。当研究部では、医学を専門とする研究者と情報工学を専門とする研究者からなる研究体制を部内で実現し、日々の診療に応用することができる、実装可能な人工知能技術の活用について検討を行っている。本報告では、そのような取り組みの一つとして行われている、目の動きの情報を利用した統合失調症の層別化に関する研究を紹介する。

現在の精神疾患の診断基準によれば、統合失調症は精神症状によって分類される一つの疾患カテゴリであるが、その中には病態が異なるいくつかのサブタイプが含まれると考えられている。したがって、効果的な層別化を行うことが統合失調症の病態メカニズムの理解および新たな診断体系の構築に必須と考えられる。統合失調症では目の動きに特徴的な異常が認められることが良く知られている。目の動きは脳の感覚運動機能の一つであり、その異常のパターンは脳の病態を反映する指標と考えられる。本研究では、注視課題、スムーズパシュート課題、フリービューイング課題からなる複数の眼球運動課題で得られた眼球運動特徴の多次元データを用い、ニューラルネットワークを用いた機械学習一つである自己組織化マップを構成し、眼球運動パターンによる統合失調症の層別化を試みた。九つに層別化された各群にはそれぞれには課題遂行パフォーマンスのパターンが似た被験者群が含まれる。統合失調症の患者は九つの群に分かれて属したが、健常被験者に比べて何れかの課題におけるパフォーマンスが低い群に属する傾向が高かった。また、異なるパフォーマンスパターンに対応する群に属する患者の社会機能のスコアの間には統計的に有意な違いが認められた。これらの結果は、統合失調症には脳機能病態の異なるサブタイプがあること、人工知能技術がそれらの層別化に有効であることを示唆する。

統合失調症とうつ病の治療に対する

EGUIDE プロジェクトの効果

○長谷川 尚美、松本 純弥、三浦 健一郎、橋本 亮太、
EGUIDE プロジェクトメンバーズ

【目的】精神科領域において統合失調症薬物治療ガイドラインとうつ病治療ガイドラインが発表され数年が経過したが、未だガイドラインで推奨する治療の実施率は低く、さらに施設ごとのばらつきが大きい。このような現状から、実臨床へのガイドラインの十分な普及が課題となっている。そこで、標準化された精神科治療の均てん化を目標に、治療ガイドラインの社会実装を目的とした「精神科医療の普及と教育に対するガイドラインの効果に関する研究（EGUIDE プロジェクト）」が2016年に開始された。EGUIDE プロジェクトは、現在44大学と215医療機関が参加する全国的なプロジェクトであり、治療ガイドラインの実装戦略として精神科医に対し講習を行っている。また、実装アウトカムの1つとして処方行動を医療の質（Quality Indicator、以下QI）として評価し、参加施設へフィードバックを行っている。本研究はEGUIDE プロジェクトにより収集された処方データを元に、処方行動に対する効果を評価すべく担当医の受講状況に沿って症例を比較し、EGUIDE 講習受講前後で処方行動のQIが変化しているかどうか検討を行った。

【方法】対象は2016年度～2018年度の期間、プロジェクトに参加している125施設から退院した統合失調症4840症例、うつ病2363症例とした。EGUIDE 受講歴が無い医師が担当していた症例と、EGUIDE 受講者が受講する前に担当していた症例を併せて「未受講」群、EGUIDE 受講者が受講後に担当した症例を「受講」群とし各群における退院時処方のQIについて比較した。

【結果】統合失調症において受講群の方が未受講と比べ高かったQIは、抗精神病薬単剤治療率（受講59.8%、未受講55.9%、 $p<0.05$ ）、他の向精神薬との併用もない抗精神病薬単剤治療率（受講19.6%、未受講15.8%、 $p<0.01$ ）、抗不安薬・睡眠薬の処方されていない割合（受講35.7%、未受講31.9%、 $p<0.05$ ）、クロザピン治療率（受講8.0%、未受講6.3%、 $p<0.05$ ）であった。うつ病においては両群の抗うつ薬単剤治療率に差は見られなかったが（受講60.7%、未受講57.7%）、受講群の方が未受講と比べ高かったQIは、抗不安薬・睡眠薬の処方されていない割合（受講31.5%、未受講23.8%、 $p<0.001$ ）、他の向精神薬との併用もない抗うつ薬単剤治療率（受講9.2%、未受講6.5%、 $p<0.05$ ）であった。

【考察】これらのことからEGUIDE 講習の受講により、治療ガイドラインで推奨している薬物治療のQIが向上する可能性が示唆された。EGUIDE 講習以外の交絡因子が関与している可能性もあるため、今後も再現性を確認すべく継続的な調査を行う必要があると考えている。また、向上しなかったQIについて阻害要因を、向上したQIについては促進要因を探索し実装戦略の適応性を高めていく。

GABA 仮説に基づく統合失調症モデルマウスにおける海馬歯状回顆粒細胞の未成熟化について

○三輪秀樹、山田光彦

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部

[背景と目的] 近年、統合失調症患者死後脳の解析により、大脳皮質や海馬のパーバアルブミン(PV)陽性GABA作動性神経におけるGABA合成酵素GAD67の発現低下が報告されている。興味深いことに、複数の統合失調症モデル動物においても共通してGAD67の発現低下が観察されている。そこで、GABA神経の障害が統合失調症の病態に関与している可能性が強く指摘されている。これらの報告をもとに、本研究ではGABA仮説に基づく統合失調症モデルマウスを開発し、海馬歯状回顆粒細胞に関する組織学的解析および電気生理学的解析を行った。

[方法] Cre/loxPシステムを用い、PV-Creマウスあるいはソマトスタチン(SOM)-CreマウスとGAD67 floxマウスを交配させることで、PV陽性あるいはSOM陽性GABA作動性神経特異的にGAD67遺伝子をホモ欠損している2種類のマウス(PV-GAD67ホモKO、SOM-GAD67ホモKO)を作製し、神経解剖学的、神経生理学的な手法を用いて解析した。

[結果] PV-GAD67ホモKOマウスは、海馬歯状回顆粒細胞に関して、成熟顆粒細胞のマーカーであるカルビンジン陽性シグナルが減弱し、逆に未成熟顆粒細胞のマーカーであるダブルコルチン陽性細胞やカルレチニン陽性細胞が観察された。また、SOM-GAD67ホモマウスではそのような細胞組織構造は観察されなかった。さらに、急性海馬スライス標本を用いて、電気生理学的解析を行ったところ、PV-GAD67ホモKOマウスでは、コントロール群と比較して、微小抑制性シナプス電流(mIPSCs)の振幅および頻度の減弱が観察された。

[考察] 本研究により、我々がGABA仮説に基づいた開発したPV-GAD67ホモKOマウスでは、海馬歯状回顆粒細胞の未成熟化が観察され、海馬歯状回を含む海馬神経回路の機能異常が示唆される。海馬歯状回顆粒細胞の未成熟化は、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病やてんかんなど様々な神経疾患および精神疾患モデルマウスに観察されているだけでなく、統合失調症死後脳解析でも報告されている。本研究の成果は、統合失調症のみならず上記の疾患における海馬歯状回神経回路に関する病態解明に資するものであり、さらなる病態生理学的解析を行うことで、GABA仮説に基づく新規治療法開発のための基盤となるものと考えられる。また、この研究成果を発展させることで、統合失調症と海馬が関連する認知機能との新たな関係についても明らかとなることが期待される。

幼少期の社会隔離ストレスはマウスの情動行動と 眼窩前頭皮質-扁桃体経路のシナプス伝達の異常を引き起こす

○國石洋^{1),2)}、関口正幸²⁾、山田光彦¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部

2) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

“三つ子の魂百まで”ということわざの通り、幼少期の経験は脳機能の発達に重要である。特に、幼少期の過剰なストレス経験は情動制御に重要な神経回路発達に悪影響を与え、種々の精神症状を引き起こす。しかし、その詳細なメカニズムについては不明な点が多い。我々は情動処理に重要かつストレス感受性の高い脳領域として、前頭葉腹側部に位置する眼窩前頭皮質(OFC: Orbitofrontal cortex)に注目している。OFCの内側部は報酬などの正の感情価に関与する一方で、外側部は罰などの負の感情価に関与すると報告されている。そのため、幼少期のストレス経験がOFCを中心とした情動処理回路に影響を及ぼすことで、精神症状を引き起こすことが推測される。そこで本研究では、マウスの内側/外側OFCから扁桃体外側基底核(BLA: basolateral amygdala)への神経投射回路に焦点を当て、幼少期ストレスが情動行動とシナプス伝達に与える影響を、光遺伝学とパッチクランプ法を用いて検討した。

マウスを思春期から成熟期にかけて隔離飼育し、他個体とのコミュニケーションを剥奪した(社会的隔離ストレス)。成熟後に行動試験を行った結果、隔離群では、社会行動の低下や尾懸垂試験の無動増加などの情動行動異常が観察された。次に、光遺伝学とパッチクランプ記録を利用して内側/外側OFC-BLA回路の興奮性シナプス伝達を単離計測し、隔離ストレスの影響を調べた。後シナプス可塑性の指標の一つであるAMPA/NMDA電流比を計測した結果、隔離群では内側OFC-BLA投射経路のAMPA/NMDA電流比の低下が観察された。一方、外側OFC-BLA投射経路ではAMPA/NMDA電流比の増大が観察された。これらの結果は、幼少期の隔離飼育によって、内側OFC-BLA経路ではシナプス伝達効率が低下し、外側OFC-BLA経路では逆に増加する可能性を示唆している。最後に、これらのシナプス変化と情動行動異常の因果関係を明らかにするため、ストレスを受けていないマウスの神経伝達を覚醒下において人工的に操作し、その影響を検討した。内側OFC-BLA経路の神経伝達を抑制した結果、社会性の低下が観察された。一方、外側OFC-BLA経路を活性化したところ、尾懸垂試験における無動増加が観察され、隔離マウスの情動行動異常が再現された。

本研究により、幼少期の隔離飼育ストレスはマウスの内側/外側OFC-BLA投射回路のシナプス機能を変化させ、情動行動の異常を招く可能性が強く示唆された。我々の結果は、ストレス関連精神疾患の病態解明に資するものであり、新規治療法開発のための基盤となるものと考えられる。

児童・予防精神医学研究部

統合失調症の高次認知機能に対する経頭蓋直流電気刺激の効果

○住吉太幹¹⁾、山田悠至²⁾、稲川拓磨³⁾、白間綾¹⁾、末吉一貴¹⁾、長谷川由美¹⁾、
和田 歩^{1,3)}、住吉チカ^{1,4)}、成田 瑞^{1,5)}

1)児童・予防精神医学研究部、2)第二精神診療部、3) 第一精神診療部、
4)福島大学、5) Stanford University

【はじめに】

経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) とは、頭皮上に置いた電極から 1-2mA 程度の微弱な電流を流すことで脳の神経活動を修飾する、簡便で低侵襲な電気刺激法である。主として左前頭部への陽性刺激でうつ病や統合失調症の幻聴・陰性症状に対する改善効果が報告されている。演者らのグループはこれまで、統合失調症の認知障害に対する左前頭部への tDCS が、陽性症状、運動機能、言語記憶、言語流暢性などを改善することを確認した。また、これらの認知機能と直結する日常生活技能が tDCS による改善することを、世界に先駆けて明らかにした。さらに、最近行ったメタ解析の結果から、複数回の tDCS 施行が統合失調症のワーキング・メモリーを中等度の効果量で改善することを示した。一方、より高次の認知機能への tDCS の影響に関する知見は乏しい。今回われわれは、簡便に測定できる語流暢性課題における発話データを解析することにより、統合失調症患者の記憶の組織化への tDCS の効果を検討した。

【方法】

国立精神・神経医療研究所センター (当センター) 病院を受診した統合失調症患者 28 名 (男/女 =16/12, 年齢=21.0 [9.8]) を対象とした。本研究は、当センターの倫理委員会で承認され、参加被検者全員から書面による同意を得て行った。tDCS 施行は既報 (Narita et al, 2018) に準じた。認知機能の評価は Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia を用い、同バッテリーに含まれるカテゴリ (動物) 流暢性課題のデータを得た。そして、これらの発話データに対してテキストマイニング分析を行い、tDCS 施行前後における記憶の組織化 (意味記憶構造) を比較した。

【結果・考察】

統合失調症患者におけるドウブツの生態や属性 (捕食性や家畜、ペットなど) に基づくクラスターが、ベースライン時に比べ tDCS 施行後に明確となった。この結果は、tDCS が統合失調症患者の意味記憶構造記憶の組織化などの高次認知機能を改善する可能性を示唆する。発表当日には、対照となる健常者データを含めた、より精緻な解析結果を提示する。

発達性強調運動障害特性をもつ子どもの情緒と行動の問題：

自閉的行動特性の影響

○白間綾¹⁾， Andrew Stickley¹⁾， 中井昭夫³⁾， 神尾陽子¹⁾²⁾，

高橋秀俊¹⁾⁴⁾， 齊藤彩¹⁾²⁾， 原口英之¹⁾， 熊崎博一¹⁾， 住吉太幹¹⁾

1) 児童・予防精神医学研究部， 2)お茶の水女子大学， 3)武庫川女子大学， 4)高知大学

【はじめに】従来から神経発達障害に協調運動の問題がある例が多く存在することが臨床的によく知られている。なかでも発達性協調運動障害(DCD)と自閉スペクトラム症(ASD)はDSM-5において区別されるが，社会コミュニケーションの障害といった特徴を共有する。さらにDCDとASDの多くは青年期・成人期にまで症状が継続し，うつ病や不安障害といったメンタル・ヘルスのリスクが高い。しかしDCD特性を持った子どものメンタル・ヘルスのリスク要因について，ASD症状の有無などを考慮して検討した研究は限られている。そこで本研究ではDCD特性をもった子どもの情緒と行動の問題に，自閉的行動特性が及ぼす影響を検討した。

【方法】多摩地域の子どもたちを対象として行われている多摩コホート調査のデータ(N=1042，年齢 58-71 ヶ月)を分析した。DCD特性についてはLittle DCDQ(the Little Developmental Coordination Disorder Questionnaire)日本語版，情緒と行動の問題についてはSDQ(the Strength and Difficulties Questionnaire)日本語版，そして自閉的行動特性についてはSRS-2(the Social Responsiveness Scale-2)日本語版を用いて測定した。LDCDQ得点に基づいて，子どもたちをDCD特性が高い群(上位15%)と低い群(その他85%)に分け，ロジスティック回帰分析によりDCD特性の高低と情緒と行動の問題の関連を検討した。

【結果】子の性別や月齢，世帯収入や親の教育歴といった社会・人口統計学的要因を調整したモデルにおいて，DCD特性が高い群では有意に臨床閾を超える情緒と行動の問題(情緒の問題，行為の問題，多動と不注意，仲間関係の問題，向社会性行動の減少，総合得点)を示す子どもが多かった。しかしながら，この連関は自閉的行動特性を調整した場合に，弱化するいは，有意差がみられなくなった。追加的な分析から，DCD特性と自閉的行動特性が共に高い子供は，DCD特性のみが高い子どもよりも，情緒の問題(odds ratio [OR]: 4.47, 95% confidence interval [CI]: 1.52-13.19)，多動・不注意 (OR: 3.74, 95% CI: 1.45-9.64)，仲間関係の問題 (OR: 15.81, 95% CI: 5.96-41.99)，総合得点 (OR: 28.78, 95% CI: 7.23-114.57)において有意に高いオッズ比を示した。また，DCD特性と自閉的行動特性が共に高い群では，DCD特性のみが高い群に比べ，LDCDQで推定されたさまざまな運動スキルが有意に低かった。

【考察】これらの結果から，DCD特性をもつ子どもの情緒と行動の問題は，自閉的行動特性に媒介されることが示唆される。さらにDCD特性と自閉的行動特性の併存は，協調運動の発達にネガティブな影響を及ぼす可能性が考えられる。

一般高齢男性における不眠、睡眠時間の誤認、およびレム睡眠出現率と総死亡リスクの関連

○内海智博^{1,2)}, 吉池卓也¹⁾, 有竹清夏³⁾, 松井健太郎¹⁾, 長尾賢太郎¹⁾,
都留あゆみ¹⁾, 大槻怜^{1,4)}, 福水道郎¹⁾, 山元健太郎¹⁾, 綾部直子¹⁾,
羽澄恵¹⁾, 斎藤かおり⁴⁾, 鈴木正泰⁴⁾, 栗山健一¹⁾

1)国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部

2)東京慈恵会医科大学 精神医学講座

3)埼玉県立大学 大学院保健医療福祉学研究科/保健医療福祉学部健康開発学科

4)日本大学医学部精神医学系 精神医学分野

【目的】睡眠時間の短縮誤認は、睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) やアクチグラフで測定される客観的睡眠時間に対し、主観的睡眠時間が相対的に短縮する、不眠症に特徴的な認知特性である。睡眠時間認知はレム睡眠出現量と関連することが示唆されているが、不眠症ではレム睡眠の調節に生理学的変化が生じ、睡眠時間の短縮誤認に関わることが推測される。近年、米国地域住民においてレム睡眠出現率 (レム率) の減少が総死亡リスク増加に関連することが示された。不眠症は様々な身体疾患の素地を形成することから、不眠症にみられる睡眠時間の短縮誤認がレム率の変化とともに総死亡リスクを高める可能性を検討した。

【方法】米国多施設コホート研究である MrOS Sleep Study に参加した一般高齢男性のうち、在宅 PSG による客観的睡眠時間、および翌朝に主観的睡眠時間の評価を行った 2674 名 (平均 76.3 歳) を対象とした。睡眠時間誤認の程度指標となる、客観的睡眠時間に対する主観的睡眠時間の比 (主客比)、およびレム率の総死亡に与える影響を Cox 回帰分析により検討した。本研究は NCNP 倫理審査委員会の承認を得て行われた。

【結果】平均 10.8 年の追跡中に 1597 名 (59.7%) が死亡した。不眠群では高齢者全体に比べ主客比が低く、短縮誤認者の割合が多かった。他方で、全群では延長誤認者の割合が多く、主客比の増大が不眠群の総死亡リスク増加と関連した。主客比増大の有害な影響は不眠群よりも全群でより強く、レム率減少は全群における総死亡の独立した危険因子であった。主客比増大とレム率減少の併存は総死亡を 42% 増加させた (95% CI: 1.17-1.72)。

【考察】仮説に反し、睡眠時間の短縮誤認でなく、延長誤認が総死亡の強い危険因子であった。さらに、睡眠時間誤認とレム率は独立して総死亡リスクを高めることが示唆された。本結果は、一般高齢男性において睡眠時間の延長誤認が不良な健康転帰の予測指標となるのみならず、レム睡眠評価がハイリスク集団の同定に寄与する可能性を示唆する。

中年群における短時間睡眠に伴う非休養感、および高齢群における長時間臥床に伴う非休養感と総死亡リスクの関連

○吉池卓也¹⁾、内海智博^{1,2)}、松井健太郎¹⁾、長尾賢太郎¹⁾、都留あゆみ¹⁾、大槻怜^{1,3)}、福水道郎¹⁾、山元健太郎¹⁾、綾部直子¹⁾、羽澄恵¹⁾、齋藤かおり³⁾、北村真吾¹⁾、有竹清夏⁴⁾、鈴木正泰³⁾、栗山健一¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部、
2) 東京慈恵会医科大学 精神医学講座、3) 日本大学医学部精神医学系 精神医学分野、
4) 埼玉県立大学 大学院保健医療福祉学研究科/保健医療福祉学部健康開発学科

【背景】睡眠は休養における中核過程であり、睡眠による休養感を高める事が健康寿命の延伸に寄与することが示唆される。睡眠時間と床上時間は相互に関連するが、前者は生理的休養欲求、後者は心理行動的休養欲求を反映する。臨床的には、中年群では睡眠時間の不足、高齢群では床上時間の過剰が問題となりやすい。睡眠時間および床上時間、さらに睡眠による休養感の差異が総死亡リスクに及ぼす影響が、年齢層（中年群と高齢群）ごとに異なる可能性が示唆される。

【方法】米国多施設地域コホート研究に参加した40歳以上の参加者（6441名）のうち、在宅睡眠ポリグラフによる客観的な睡眠時間、床上時間、および翌朝に睡眠による休養感の主観的評価を行った5535名を対象とした。睡眠時間もしくは床上時間の長短、および睡眠による休養感の有無の総死亡リスクへの影響を中年群（64歳以下）と高齢群（65歳以上）において検討した。

【結果】平均11.8年の追跡期間中に中年群の7.4%（223名）、高齢群の39.3%（991名）が死亡した。中年群では総睡眠時間が短く（<5時間）かつ休養感の乏しい者は、中時間（5~7時間）かつ休養感の高い者に比べ、高い総死亡リスクを有した（調整ハザード比1.84; 95%信頼区間1.10-3.08）。高齢群において、床上時間が長く（>8時間）かつ休養感の乏しい者は、床上時間が中間（6~8時間）かつ休養感の高い者に比べ、高い総死亡リスクを有した（調整ハザード比1.51; 95%信頼区間1.16-1.98）。これらの結果は、不眠症状、眠気、抗うつ薬・ベンゾジアゼピン使用を調整後も有意であり、寿命末期者を除いた感度分析でも有意性が保たれた。

【考察】中年群では客観的に短い睡眠時間、かつ主観的な睡眠休養性の欠如が総死亡リスクを高めるのに対し、高齢群では過度に長い床上時間、かつ睡眠休養性の欠如が寿命を短縮することが示唆された。本結果は、中年以降の一般成人において休養感の欠如が不眠症状とは異なる睡眠体験を反映し、健康転帰と密接に関わることのみならず、年代に応じた適切な睡眠休養行動の見直しの必要性を示唆する。

自閉スペクトラム症を持つ成人の多感覚統合と時間分解能

○魚野翔太¹⁾、川上澄香²⁾、大塚貞男³⁾、趙朔⁴⁾、義村さや香³⁾、十一元三³⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター、2) 労働安全衛生総合研究所、3) 京都大学、4) 深圳大学

【背景】複数の感覚モダリティの情報を統合することは効率的に社会的情報を処理する際に役立っており、複数の情報が時間的に近いタイミングであったかどうかは統合されるかどうかの基準の一つとなる。我々の先行研究では、感覚モダリティ間の時間分解能が高いほど視聴覚統合が起こりにくく、自閉スペクトラム症(ASD)傾向が高いことが示された。このことから、対人相互作用の障害と非定型な感覚処理を示す ASD 者においては、時間分解能が高いため、多感覚統合が起こりにくく、社会的情報の効率的な処理が阻害されている可能性が考えられる。本研究では ASD の中核症状の背景にある基礎的特徴についての手掛かりを得るため、ASD 者における多感覚刺激の統合と時間分解能との関係性について検討した。

【方法】ASD 者 21 名、年齢・性別・知能を合わせた定型発達者 21 名を対象に、時間分解能と多感覚統合能力を評価した。時間分解能を測定する視聴覚刺激の順序判断課題では、フラッシュ(光)とビーブ音(音)のタイミングをずらして呈示した。参加者は音の呈示順序が光より先だったか後だったかを判断し、光と音の順序が正確に判断できない時間窓を個人ごとに算出した。視聴覚統合能力の測定には、1 回の光に複数回の音が同期することで複数回の光を知覚する聴覚誘導性フラッシュ錯覚現象(SIFI)を利用し、視聴覚統合の起こりやすさを評価した。参加者はさまざまな光と音の提示条件で光を知覚した回数を回答した。光 1 回・音 2 回条件における錯覚の生起頻度(2 回と回答した数)を指標として用いた。

【結果】時間窓を算出できなかった参加者を除外し、聴覚誘導性フラッシュ錯視の起こりやすさについて分散分析をおこなったところ、定型発達群と比べて ASD 群で錯覚が起こりにくかった($F[1, 31] = 6.106, p = .019$)。時間順序判断課題についても同様の分析をおこなったが、群間に有意差は認められなかった。また、ASD 群において時間窓の大きさと聴覚誘導性フラッシュ錯視が起こりやすさに正の相関関係がみられた($r = .663, p = .008$)。

【考察】ASD 者では多感覚統合が起こりにくく、時間窓が小さい人ほどそれが顕著であることが示唆された。このことは、ASD を持つ人では社会的な情報を効率的に処理するために多感覚情報を利用することが難しく、時間分解能の高さによってこの個人差を部分的に説明できると考えられる。時間窓には群間差はみられなかったが、定型発達者と ASD を持つ人の時間分解能が高くなる年齢のずれが影響した可能性が考えられる。

漢字熟語逸脱検出時の脳磁図活動の検討

○江頭優佳¹⁾、加賀佳美¹⁾²⁾、軍司敦子¹⁾³⁾、北 洋輔⁴⁾⁵⁾、木村元洋⁶⁾、
廣永成人⁷⁾、竹市博臣¹⁾⁸⁾、林小百合¹⁾、金子 裕¹⁾、高橋秀俊¹⁾⁹⁾、
花川 隆¹⁾¹⁰⁾、岡田 俊¹⁾、稲垣真澄¹⁾¹¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター、2) 山梨大学、3) 横浜国立大学、4) University of Helsinki、5) 一橋大学、6) 産業技術総合研究所、7) 九州大学、8) 理化学研究所、9) 高知大学、10) 京都大学、11) 鳥取県立鳥取療育園

【背景】本研究では漢字読字・書字障害病態に関わる認知神経基盤解明を目標として、まず定型発達群での自動的な漢字熟語逸脱検出の特徴と関係する脳部位を明らかにすることを目的とし、非注意条件下での漢字熟語逸脱検出時の脳磁図を計測した。長期学習された文字記憶の参照に関わる左紡錘状回や、視覚刺激の自動的な逸脱検出に関わる一次視覚野の関与が予想される。

【方法】22名の健常日本語母語話者(右利き、20-25歳、女性16名)に対しElekta-Neuromag社製306チャンネル全頭型脳磁計を用いて脳磁図を計測した。脳構造画像の撮像にはSiemens社製3T MAGNETOM Verioを用いた。刺激として20%の逸脱刺激を含む文字刺激の系列を被験者の右視野1.5~3.6度に、同時にdistractorとして無音動画を中心視野に呈示した。刺激系列の条件は(1)フォントが異なる同一熟語、(2)正誤熟語、(3)(2)から作成した2文字の非文字とし、各々について逸脱・標準刺激を設けた。脳磁図の解析には最小ノルム法を用い、解析部位は左後頭部の16か所のROIとした。本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受け、承認事項に則って実施した(承認番号A2018-031)。

【結果】後頭極で、フォントが異なる同一熟語の逸脱刺激に対する活動が標準刺激よりも大きかった。左紡錘状回において正誤熟語・非文字の逸脱刺激に対する活動は標準刺激よりも小さかった。他の条件・ROIでは頻度の影響による違いはなかった。加えて後側副裂溝(紡錘状回近傍領域)において正熟語に対する活動が非文字よりも大きかった。

【考察】自動的な逸脱検出反応が得られた場合、逸脱刺激に対する活動が標準刺激よりも大きくなるため、熟達した日本語母語話者は同一熟語のフォントの違いによる逸脱を自動検出できるが、熟語の正誤による逸脱は自動検出できなかったことが分かった。処理する脳部位は後頭極であった。また、左紡錘状回近傍において正熟語と非文字が弁別された可能性がある。自動的な逸脱検出は感覚記憶痕跡、文字の判別は長期学習による文字記憶を参照して生じた可能性がある。疾患群ではまともな知覚や文字記憶の形成が不十分である可能性があり、今後、関与する脳部位や活動パターンの定型発達群との違いを検討する必要がある。

情報曖昧性と時間的圧迫状況における 意思決定パターンと自律系生理活動のモデリング

○曾雌崇弘¹、永岑光恵²、福田恵美子³、竹内あい⁴

1 地域・司法精神医療研究部、2 東京工業大学リベラルアーツ研究教育院、
3 東京工業大学工学院、4 立命館大学経済学部

【背景】日常生活における意思決定は、必ずしも、判断材料の情報がはっきりした、時間的に余裕がある状況において起こるわけではない。情報があいまいであり、時間的に切迫した状況における意思決定は、不安状態が喚起しやすい人ほど中リスク選択が増えることを先行研究は示した。一方で、中リスク選択時の自律系生理活動の時間的変化が、どのように不安と関係するかは明らかになっていない。皮膚電気抵抗（SCR）は、不安状態などを反映した自律系生理指標としてよく使われるが、汗腺の開閉により緩やかに変化するため、早い意思決定過程を調べるためには加算平均法などは適してない。そこで、本研究では、SCRの時間的変化モデルを作成することで方法的課題に対処し、自律系生理反応と不安指標、ならびに意思決定の行動パターンとのかかわりを調べた。

【方法】参加者は平均年齢21歳の若年男女33名であった。意思決定課題としてアイオワギャングリング課題を用いた。情報曖昧性は報酬額を最大にする課題目的だけを教示することにより設定した。時間的圧迫は、試行間隔を0.5秒にし、カードの選択を急かす教示を毎回提示することにより設定した。不安指標は課題実施前にSTAI尺度を用いて記録した。SCRは、異なる被験者16名を用いて実験を行い、カード選択時の反応テンプレートとしてSCR関数を事前に作成した。本研究では、各被験者のデッキ選択時点にSCR関数を重ね合わせて時間的変化モデルを作成し、実際のSCR変化にフィッティングすることで近似係数を算出した。最後に、近似係数と不安指標、中リスク選択の行動指標との関係を重回帰分析により調べた。

【結果】時間的圧迫条件において不安尺度と近似係数に有意な関係性が見られ（Adjusted $R^2=0.279$, $F=5.121$, $p=0.006$ ）、不安状態が高い参加者ほどSCRのモデル近似が高く（ $\beta=0.502$, $p=0.006$ ）、不安特性が高い参加者ほどモデル近似が低くなっていた（ $\beta=-0.405$, $p=0.024$ ）。また、罰則が大きいイベントの発生後に、中リスク選択を高頻度で連続的に行う参加者ほどモデル近似が高くなっていた（Adjusted $R^2=0.208$, $F=9.396$, $p=0.004$; $\beta=0.482$, $p=0.004$ ）。

【考察】本研究の結果は、情報曖昧性と時間的圧迫状況を解消し、不安状態を軽減する社会システムを工夫することが、中リスク選択に伴う特殊詐欺被害などの負の帰結を避けるための一助となることを示唆している。

日本ラグビートップリーグ選手における メンタルヘルスに関する知識、態度、援助希求行動の関係 —アスリートのメンタルヘルス支援策の開発に向けて—

○小塩靖崇¹, 松長麻美¹, 山口創生¹, 畠山健介², 川村慎², 吉谷吾郎²,

堀口雅則², 中島俊³, 蟹江絢子³, 堀越勝³, 藤井千代¹

1. 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 地域・司法精神医療研究部
2. 日本ラグビーフットボール選手会
3. 国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター

【背景】近年、アスリート（運動競技者）のメンタルヘルス支援に関する研究や臨床実践に注目が集まっている。この背景には、欧米諸国や豪国での実態調査から、強靱な精神を備えると信じられているアスリートにおいても、一般人と同様に、精神不調や障害を経験することが報告されている。他方、彼/彼女らのメンタルヘルス支援策のあり方に具体的な示唆を与える研究は国内外でほとんど行われていない。そこで本研究では、効果的なアスリートのメンタルヘルス支援策のあり方を検討するため、日本ラグビートップリーグの選手を対象に、メンタルヘルスに関する援助希求行動と、知識、態度、抑うつとの程度との関係を調べた。

【方法】2019年12月～2020年1月、日本ラグビーフットボール選手会から各選手に、webアンケート調査が配布され、説明に同意した選手から回答を得た。回答を得た251名（回収率：41.8%）のうち、日本人選手233名のデータを分析した。基本属性、メンタルヘルスの状況（知識、態度、行動）等の調査項目のうち、知識（クイズ6問）、スティグマ（Reported and Intended Behavior Scale）、援助希求行動に関する考え、うつ症状の程度（Baron Depression Screener for Athletes）の関係性を、構造方程式モデリングを用いて分析した。

【結果】メンタルヘルスに関する援助希求行動とうつ症状の程度で有意な関係が見られ（ $\beta = -0.20$, $p = 0.03$ ）、うつ症状が強い選手ほど助けを求めようとしなことが示された。また、メンタルヘルスに関する知識が豊富な選手ほど、メンタルヘルス上の問題を抱える他者への偏見は小さい傾向にあったが（ $\beta = 0.13$, $p = 0.049$ ）、自身のメンタルヘルスの問題に関する援助希求行動との有意な関連は見られなかった。

【考察】日本のラグビー選手においても、一般人や海外アスリートと同様にメンタルヘルスの問題を経験しているものの、支援を要する選手ほど相談行動がとれていない可能性が示された。また、支援策のあり方として、ラグビー選手を含めたアスリートには、従来、援助希求を促すと考えられてきた知識向上による教育的アプローチとは別のアプローチが有効である可能性が示唆された。

炎症と記憶に着目した PTSD の遺伝学的検討

○堀 弘明¹⁾, 吉田冬子²⁾, 伊藤真利子¹⁾, 林 明明¹⁾, 丹羽まどか¹⁾, 井野敬子^{1,3)},
今井理紗^{1,3)}, 小川 成⁴⁾, 関口 敦¹⁾, 加茂登志子⁵⁾, 功刀 浩²⁾, 金 吉晴¹⁾

1) 行動医学研究部, 2) 神経研究所疾病研究第三部, 3) 名古屋市立大学大学院医学研究科精神認知行動医学分野, 4) 名古屋市立大学大学院人間文化研究科, 5) 若松町こころとひふのクリニック

【背景】心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) は、トラウマ体験後に発症することのある精神疾患であり、しばしば慢性化し深刻な機能障害をもたらす。PTSD の中核的特徴は、フラッシュバックなどの再体験症状に代表される記憶の異常である。PTSD の生物学的特徴として炎症系の亢進が近年注目されている。日本人サンプルにおけるわれわれの検討でも、PTSD 患者は記憶の異常 (Narita-Ohtaki et al., 2018; Itoh et al., 2019) や炎症の亢進 (Imai et al., 2018) を呈することが示された。一方、本疾患の発症には遺伝的要因が関与することが示されており、また、記憶や炎症にも遺伝的基盤が存在する。そこで本研究では、PTSD 患者における炎症や記憶の異常の基礎にある遺伝的要因を検討することにより、病因・病態解明に資する知見を得るとともに、バイオマーカー候補を探索することを目的とした。

【方法】本研究は、当センターが主幹研究機関となり、共同研究機関とともに実施しているゲノム・バイオマーカー・心理臨床指標を包含した PTSD 研究プロジェクトにおいて収集中のデータ・サンプルの一部を用いて行ったものである。トラウマ体験の判定および精神疾患の診断は DSM-IV に基づき行っている。現在までの被験者の大部分が女性であるため、今回の検討では女性に限定した解析を行った。各被験者の末梢血から DNA と RNA を抽出し、遺伝子解析・発現解析を実施した。RNA サンプルを用いて Agilent 社のマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行い、遺伝子発現プロファイリングを行った。その際、われわれの PTSD 患者の約半数で血清中 IL-6 高値が認められるという知見 (Imai et al., 2018) に基づき、IL-6 濃度が高値の患者と正常値の患者で層別化し、各患者群の遺伝子発現プロファイルを健常者のプロフィールと比較した。さらに、PTSD 患者内での炎症や記憶の個人差の要因を検討するために、CRP 遺伝子と BDNF 遺伝子の多型が炎症や認知に及ぼす影響を検討した。

【結果】トランスクリプトームデータに対して Gene Ontology 解析やパスウェイ・ネットワーク解析を適用することで、IL-6 高値の PTSD 患者において発現が変動する遺伝子群には免疫・炎症系に関与する分子が多く含まれ、他方、IL-6 正常値の PTSD 患者で発現が変動する遺伝子群には神経系機能に関わる複数の分子が含まれることを見出した。これらの結果は、約半数の PTSD 患者の病態には主として免疫炎症系異常が関与し、残りの約半数の患者の病態には主に神経系機能異常が関与することを示すものである。遺伝子多型の検討により、CRP 遺伝子多型 (rs2794520) は血中炎症マーカー濃度に加え PTSD 症状や認知機能に有意に影響し、BDNF 遺伝子 Val66Met 多型は PTSD の記憶バイアスに有意に影響することが見出された。

【考察】本研究の結果から、PTSD には炎症系亢進の有無に基づく生物学的亜型が存在し、血中 IL-6 濃度がその亜型分類のバイオマーカーとして有用である可能性が示唆される。PTSD 患者におけるこのような病態の異種性や個人差には、CRP や BDNF のような炎症や認知に影響する遺伝子の多型が関与している可能性が考えられる。

摂食障害治療支援センター設置運営事業の成果と課題

○安藤哲也、関口 敦、小原千郷、菅原彩子

【背景】 摂食障害対策に資する目的で平成 26 年度から厚生労働省による摂食障害治療支援センター設置運営事業がモデル事業として開始された。

【方法】 **対象：**①摂食障害治療支援センター（支援センター）は精神科又は心療内科外来を有する救急医療体制が整備された総合病院箇所に設置される。②支援センターを統括する全国拠点機関（基幹センター）は 1 箇所に設置される。**実施内容：**支援センター：①ED に関する専門的な相談支援、②急性期における ED 患者への適切な対応、③医療機関等への助言・指導、④関係機関等との連携・調整、⑤ED 患者やその家族、地域住民等への普及啓発活動等、基幹センター：①支援センターで得られた知見の収集、②ED 治療プログラム、支援ガイドラインの開発、③ED 治療支援体制モデルの確立等。

【経過】 平成 27 年 2 月 5 日に基幹センターが NCNP に設置、平成 27 年度は 10 月に宮城県（東北大学病院心療内科）、静岡県（浜松医科大学医学部附属病院精神科神経科）に、12 月に福岡県（九州大学病院心療内科）、平成 29 年 10 月に千葉県支援センター（国立国際医療研究センター国府台病院心療内科）が開設された。H30 年度からモデル事業ではなくなり基幹センターは NCNP が指定され支援センターは地方自治体向け事業として継続された。

【結果】 基幹センター：①全国摂食障害対策連絡協議会開催を各年度 2 回ずつ開催した。②支援センターとのミーティングを年 2 回から 3 回開催し事業の計画や摂食障害対策を協議した。③支援センターでの相談・支援事例を収集 H27-29 年度述べ 1833 件、H30 年度 1155 件、R1 年度 1085 件であった。相談の約 4 割が本人、約半数が家族から、ED で通院または入院中は約 5 割であった。相談患者平均年齢が開始から 6 ヶ月の 31.4 才から 13~18 カ月 28.8 才、19~23 ヶ月 27.5 才と有意に低下した。④摂食障害情報ポータルサイトを開設しアクセス数（ページビュー）H27 年度 44,875、H28 年度 92,223、H29 年度 380,674、H30 年度 1,513,256、R1 年度 1,777,016。支援センター：対策推進協議会の設置、相談支援コーディネーターを置いての相談支援、県内医療機関、医療関係者への研修、HP や講演会、公開市民講座開催、印刷物配布などの普及啓発活動を行った。平成 30 年度からの第 7 次医療計画では、向こう 5 年以内に ED の都道府県拠点機能を担う医療機関（拠点病院）を明記することが定められ、本事業の取り組みが参考にされることと記載された。

【考察】 支援センターの相談窓口の開設が若い患者（より早期の）患者の相談につながった可能性がある。支援センター開設前後の設置医療機関の ED 初診患者数の推移をみると宮城県（東北大学病院）はほとんど変わらず、静岡県（浜松医科大学）は支援センターの翌年度から ED 初診患者数は減少、福岡県（九州大学病院）と千葉県（国府台病院）は、翌年度は初診患者数が急増したが、翌々年度には元の水準に戻った。静岡県は開設前、福岡県と千葉県は開設後に、他の医療機関と連携を強化し紹介できる施設を増やすことで、自施設の患者の集中を抑制できた可能性がある。課題として、支援センターの数が 4 箇所から増えなかったことがあり、厚労省からの自治体へのアンケート調査を行った結果、財源の確保の問題や、引き受けてくれる医療機関がないこと、摂食障害に対する対応のノウハウがないとの回答があったため、基幹センターによる研修などにより効果的な治療方法の普及を優先することとなった。

大麻と危険ドラッグの有害性評価：アルコール併用の危険性

○船田正彦， 富山健一， 松本俊彦

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部

【はじめに】危険ドラッグが流通し、その乱用による交通事故の多発などの社会不安を招いたことは記憶に新しい。危険ドラッグについては、緊急の規制対策により流通が抑止され、関連の事件や事故は激減した。一方、ポスト危険ドラッグとして、大麻の乱用問題が表面化している。米国などでは大麻規制緩和に伴い、大麻自体の使用に加え、大麻とアルコールの併用時の交通事故の発生が社会問題となっている。本研究では、大麻および危険ドラッグ有害作用の評価研究の一環として、大麻成分で中枢神経作用を有する Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(THC)および危険ドラッグである合成カンナビノイドによる運動機能に与える影響について検討した。また、大麻成分もしくは危険ドラッグとアルコールの併用による効果についても検討し、乱用危険性について考察した。

【方 法】ロータロッド試験による運動機能解析：ICR 系雄性マウス（4週齢）を使用した。ロータロッド装置(UGO 社, Italy)を使用して、回転する円筒ローラー(直径 5cm、高さ 25cm)上に、加速回転条件(300秒間で5~40rpmへ加速)で300秒間落下せずに歩行できるように訓練を実施した。訓練終了24時間後、大麻成分 THC、合成カンナビノイド JWH-018、AB-CHMINACA(ABC)およびエタノールを腹腔内投与し、15分ごとに円筒ローラー(定速20rpm)に乗せ、落下するまでの時間(カットオフ時間：180秒間)を測定した。グルタミン酸遊離：運動機能調節に重要な機能を担う小脳内のグルタミン酸量を測定した。小脳をターゲットにガイドカニューレを留置し、24時間後、グルタミン酸用バイオセンサー(#7004, Pinnacle Technology, USA)を挿入し、グルタミン酸量を測定した。

【結 果】ロータロッド試験：THC、JWH-018 および ABC 投与の15分後、円筒ローラー上の歩行時間は短縮し、180秒以内で落下が確認された。この効果は、カンナビノイド CB1 受容体拮抗薬 AM251 の前処置によって抑制され、カンナビノイド CB2 受容体拮抗薬 AM630 では影響を受けなかった。同様に、エタノールの投与によっても、歩行時間の短縮および落下が認められた。一方、エタノール単独(2g/kg)で運動抑制が発現する条件で、単独では運動抑制効果を示さない THC、JWH-018 および ABC を併用したところ、エタノールの運動抑制効果は有意に増強された。この増強効果は、AM251 の前処置によって抑制され、AM630 では影響を受けなかった。また、小脳内のグルタミン酸量を測定したところ、運動抑制効果を示したエタノール (2 g/kg) 投与15分後において、グルタミン酸量は有意に減少していた。一方、エタノール(2 g/kg)と JWH-018 を併用したところ、グルタミン酸量の減少は有意に増強された。

【考 察】本研究において、大麻成分である THC、合成カンナビノイドである JWH-018 および ABC による運動抑制作用は、カンナビノイド CB1 受容体を介して出現することが明らかになった。また、エタノールの運動抑制作用は、THC および合成カンナビノイドの併用により増強され、小脳でのグルタミン酸遊離の減少が関与すると考えられる。エタノールによる運動抑制効果は、大麻成分や危険ドラッグ併用により増強されることから、お酒と薬物の併用は著しい運動機能障害を引き起こす危険性があり、事故等の発生に関わる可能性が示唆された。

合成カンナビノイドによる骨格筋細胞障害誘発機序の解析

○富山健一, 船田正彦, 松本俊彦

【背景】

危険ドラッグとして、大麻の精神活性物質である Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) と類似の作用を示す合成カンナビノイドが流通している。近年、合成カンナビノイドの乱用によって、横紋筋融解症を発症するケースが報告されている。しかしながら、合成カンナビノイドが骨格筋細胞に対して直接に細胞毒性を示すか不明であった。我々はこれまでに危険ドラッグによるヒト骨格筋細胞障害の評価モデルを確立した。そこで本研究では、すでに確立した本モデルを用いて、合成カンナビノイドによる骨格筋細胞の細胞毒性発現機序について細胞内 Ca^{2+} 動態に着目して詳細な解析を行なった。

【方法】

(1) 合成カンナビノイドの細胞毒性

骨格筋細胞モデルとしてヒト胎児横紋筋肉腫(RD)細胞を使用した。CB₁ と CB₂ の二つの受容体に作用する合成カンナビノイド CP-55,940 添加後の細胞生存率を Celltiter-Glo™ Assay (Promega)を用いて解析した。CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 (30 μM)、CB₂ 受容体拮抗薬 AM630 (30 μM)、L 型 Ca^{2+} チャネルブロッカー verapamil (5.0 μM)、diltiazem (5.0 μM)、 Ca^{2+} キレーター EGTA (2.5 mM) または BAPTA-AM (20 μM) は CP-55,940 処理の 30 分前に培地に添加した。筋障害マーカーの一つである Creatine Kinase (CK) は、Creatine Kinase Activity Assay Kit (Abcam) を使用して解析した。

(2) ミトコンドリア障害の解析

ミトコンドリア機能評価として、ミトコンドリア膜電位測定蛍光試薬 JC1 (MarkerGene™ Technology) および酸素消費量測定試薬 Oxygen Consumption Assay (Abcam) による解析を実施した。アポトーシスの評価として Caspase-9, -3-Glo® Assay kit (Promega) を用いてそれぞれの活性を測定した。

【結果】

CP-55,940 は、時間・濃度依存的に RD 細胞の細胞生存率を減少させた。同時に、筋障害マーカーである CK の遊離も認められた。一方で、AM251 の前処置によって CP-55,940 による細胞生存率の低下および CK 遊離は有意に抑制された。AM630 の前処置では細胞生存率の低下を抑制することはできなかった。CP-55,940 の処置によって、ミトコンドリアの膜電位低下と細胞内酸素消費量の低下が認められた。さらにアポトーシス誘導マーカーである caspase-9, -3 の活性化も認められた。また、CP-55,940 は RD 細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度を有意に増加させ、L 型 Ca^{2+} チャネルブロッカーである verapamil や diltiazem または Ca^{2+} キレーター EGTA や BAPTA-AM によって細胞死は抑制された。以上の結果から、CP-55,940 による細胞死(アポトーシス)の誘導には、細胞内 Ca^{2+} の増加が必要な役割を果たしていると考えられた。さらに L 型 Ca^{2+} チャネルを介した細胞内 Ca^{2+} の増加はミトコンドリアの機能障害を誘発し、caspase の活性化を伴うアポトーシスを誘導すると考えられた。

【考察】

本研究では、CB₁ と CB₂ 受容体を発現する RD 細胞を用いて、合成カンナビノイドの細胞毒性発現について検討した。その結果、CP-55,940 は CB₁ 受容体を介して細胞死(アポトーシス)を誘導し、この機序には L 型 Ca^{2+} チャネルからのカルシウム流入およびミトコンドリアの機能障害が重要であることが示唆された。本研究結果から、合成カンナビノイドは、骨格筋細胞において CB₁ 受容体を介して細胞毒性を発現することが明らかとなった。合成カンナビノイドを含む製品を乱用することで、横紋筋融解症の原因となる骨格筋細胞の細胞毒性を誘発する可能性が示唆された。

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
令和2年度 研究報告会
(第32回)

プログラム・抄録集

©発行者 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
印刷 株式会社アトミ

本書の内容の一部または全体の複写・引用については事前にご一報下さい。無断での複写・転載を固く禁じます。

©2021, All rights reserved, Printed in Japan