

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

令和 3 年度 研究報告会

(第 33 回)

プログラム・抄録集

令和 4 年 3 月 28 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2年度 精神保健研究所 報告会 受賞者名

青申賞（優秀発表賞）

- 船田 正彦（薬物依存研究部）
「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」

若手奨励賞

- 國石 洋（精神薬理研究部）
「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」

令和3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 4 年 3 月 28 日（月）

会 場：オンライン開催

9:15	開場
9:30	開会の辞（理事長 中込和幸、ご挨拶 金 吉晴）
9:40	精神薬理研究部（座長 山田光彦） 演者 小林桃子 演者 古家宏樹
10:10	児童・予防精神医学研究部（座長 住吉太幹） 演者 飯島和樹 演者 藤里紘子
10:40	休憩
10:50	睡眠・覚醒障害研究部（座長 栗山健一） 演者 北村真吾 演者 河村葵
11:20	知的・発達障害研究部（座長 岡田 俊） 演者 石井礼花 演者 請園正敏
11:50	昼食
12:50	地域・司法精神医療研究部（座長 藤井千代） 演者 山口創生 演者 塩澤拓亮
13:20	行動医学研究部（座長 金 吉晴） 演者 関口 敦 演者 河西ひとみ
13:50	ストレス・災害時こころの情報支援センター（座長 金 吉晴） 演者 成田 瑞
14:05	休憩
14:20	薬物依存研究部（座長 松本俊彦） 演者 嶋根卓也 演者 喜多村真紀
14:50	公共精神健康医療研究部（座長 西 大輔） 演者 西 大輔 演者 羽澄 恵
15:20	精神疾患病態研究部（座長 橋本亮太） 演者 三浦健一郎 演者 松本純弥
15:50	閉会の辞（所長 金 吉晴）
16:00	

令和3年度 精神保健研究所リサーチ委員会
岡田俊 小川眞太朗 曾雌崇弘 羽澄恵 松元まどか

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14分（発表10分、質疑応答4分）です。発表者の交替を含め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

Power Point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お願いします。ファイル名は、研究部名_発表者名.pptxとしてください。

3月22日(火)までにリサーチ委員会（tokada@ncnp.go.jp）までメール添付で送付してください。あわせて緊急連絡先（内線番号など）もお知らせください。

4. 通信状況の確認

当日の通信状況やZoom操作に不安がある場合には、事前に試写等の機会を設けますので、上記アドレスよりご依頼ください。

5. お願い

当日は、少なくともひとつ前の回に行われている発表から参加してお待ちください。発表時間はタイマーを掲示しますので、それを参考に発表時間を遵守してください。

<座長へのお願い>

1. 座長は各部長をお願いします。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までには参加してお待ちください。

<すべての参加者の皆様へ>

1. セッションの参加に当たっては【事前登録】が必要です。QRコード（または以下のURL）より登録してください。リサーチ委員会（tokada@ncnp.go.jp）までメールをいただければ、下記のURLをお送りすることも可能です。
https://zoom.us/meeting/register/tJUpcOqrpj8rE9I80zMBM_xuWe88DBgDEXje
2. すべてのセッションにご参加いただいた先生には、若手発表奨励賞の投票をいただきます。投票方法は当日にご案内を申し上げます。
3. 各部長は、若手奨励賞とともに青申賞の投票をお願い申し上げます。投票方法につきましては別途ご案内を申し上げます。



プログラム

【開会】 9:30 ～ 9:40

開会の辞 国立精神・神経医療研究センター 理事長 中込和幸

ご挨拶 精神保健研究所 所長 金 吉晴

【報告1】 9:40 ～ 10:10 精神薬理研究部 座長 山田 光彦

***統合失調症関連遺伝子WDR3の中枢神経系における発現と機能の検討**

○小林桃子, 古家宏樹, 山田美佐, 山田光彦

NMDA受容体NR2Aサブユニットの新生仔期における機能阻害は空間作業記憶の発達を障害する

○古家宏樹, 山田光彦

【報告2】 10:10 ～ 10:40 児童・予防精神医学研究部 座長 住吉 太幹

***遠心性コピーの皮質ダイナミクス：マーモセット発声中の大規模皮質脳波**

○飯島和樹, 小松三佐子, 鈴木航, 山森哲雄, 一戸紀孝, 松元まどか

***青年のうつ・不安に対する診断横断的認知行動療法— パイロット試験の経過報告 —**

○藤里紘子, 伊藤正哉, 堀越勝, 金子響介, 竹林由武, 高橋りや, 生田目光, 加藤典子, 久我弘典, 住吉太幹

(休憩)

【報告3】 10:50 ～ 11:20 睡眠・覚醒障害研究部 座長 栗山 健一

学童の年齢と生体リズム・体温調節・睡眠の関連

○北村真吾, 榎本みのり, 中崎恭子, 肥田昌子, 三島和夫

***携帯型1-channel脳波計による睡眠評価システムの有用性検証**

○河村葵, 吉池卓也, 松尾雅博, 角谷寛, 尾池祐輝, 川崎翠, 車井祐一, 長尾賢太郎, 鷹見将規, 山田尚登, 栗山健一

【報告4】 11:20 ～ 11:50 知的・発達障害研究部

座長 岡田 俊

成育環境が注意欠如・多動症児の愛着に関連する神経基盤に与える影響

○石井礼花, 鈴木茜音, 眞神花帆, 金生由紀子, 岡田俊

*バルプロ酸自閉症モデルマウスにおける新規社会性の検討

○請園正敏, 岡田俊

(昼食)

【報告5】 12:50 ～ 13:20 地域・司法精神医療研究部

座長 藤井 千代

研究における患者・市民参画についての当事者・家族・支援者・行政職員・研究者の見解：テーマ分析

○山口創生, 阿部真貴子, 川口敬之, 五十嵐百花, 塩澤拓亮, 小川亮, 安間尚徳, 佐藤さやか, 宮本有紀, 藤井千代

*精神疾患当事者や多様な関係者が地域精神保健研究において重要と考える評価項目枠組みの開発：デルファイ法による検討

○塩澤拓亮, 小川亮, 川口敬之, 五十嵐百花, 阿部真貴子, 安間尚徳, 山口創生, 藤井千代

【報告6】 13:20 ～ 13:50 行動医学研究部

座長 金 吉晴

摂食障害脳画像データベースの構築と脳画像診断マーカーの解明

○関口敦, 高村恒人, 菅原彩子, 船場美佐子, 佐藤康弘, 平野好幸, 吉内一浩, 野原伸展, 磯部昌憲, 戸瀬景菜, 兒玉直樹, 吉原一文, 権藤元治, 小原千郷, 井野敬子, 小川眞太郎, 堀弘明, 守口善也, 金吉晴

*PTSD女性患者における自殺リスク：幼少期被虐待体験、炎症マーカー、炎症系遺伝子多型との関連

○河西ひとみ, 堀弘明, 吉田冬子, 伊藤真利子, 林明明, 丹羽まどか, 井野敬子, 今井理紗, 関口敦, 加茂登志子, 功刀浩, 金吉晴

【報告7】 13:50 ～ 14:05

ストレス・災害時こころの情報支援センター 座長 金 吉晴

*東日本大震災後のメディア曝露が親子のメンタルヘルスに与える長期的な影響：縦断的解析
大沼麻実, ○成田瑞, 立森久照, 住吉太幹, 白間綾, 菅知絵美, 神尾陽子, 金吉晴

(休憩)

【報告8】 14:20 ～ 14:50 薬物依存研究部

座長 松本 俊彦

覚醒剤事犯者の理解とサポート：法務総合研究所との共同研究

○嶋根卓也，高橋哲，小林美智子，高岸百合子，竹下賀子，近藤あゆみ，大宮宗一郎，高野洋一，山木麻由子，服部真人，松本俊彦

***月経前症状が薬物使用のトリガーとなる女性の特徴について—全国の刑務所における「薬物事犯者に関する研究」より**

○喜多村真紀，嶋根卓也，近藤あゆみ，服部真人，高橋哲，竹下賀子，小林美智子，松本俊彦

【報告9】 14:50 ～ 15:20 公共精神健康医療研究部

座長 西 大輔

心のサポーター養成事業 NIPPON COCORO ACTION

○西大輔，羽澄恵，臼田謙太郎，岡崎絵美，小倉加奈子，片岡真由美，小塩靖崇，松長麻美，梅本育恵，久我弘典，藤井千代

***COVID-19感染後の精神症状の関連要因の検討**

○羽澄恵，臼田謙太郎，岡崎絵美，片岡真由美，西大輔

【報告10】 15:20 ～ 15:50 精神疾患病態研究部

座長 橋本 亮太

統合失調症の客観的診断マーカーの探索と医療機器プログラムの開発

○三浦健一郎，岡崎康輔，松本純弥，長谷川尚美，藤本美智子，山森英長，安田由華，牧之段学，橋本亮太

多施設共同研究による統合失調症・双極性障害・うつ病・自閉スペクトラム症の疾患横断的大脑皮質構造画像解析

○松本純弥，福永雅喜，三浦健一郎，根本清貴，岡田直大，橋本直樹，森田健太郎，越山太輔，大井一高，高橋努，肥田道彦，山森英長，藤本美智子，安田由華，長谷川尚美，成田尚，横山仁史，三嶋亮，河島孝彦，小林祐子，笹林大樹，原田健一郎，山本真江里，平野羊嗣，板橋貴史，中瀧理仁，橋本龍一郎，タ キンキン，小池進介，松原敏郎，岡田剛，吉村玲児，阿部修，鬼塚俊明，渡邊嘉之，松尾幸治，山末英典，岡本泰昌，鈴木道雄，尾崎紀夫，笠井清登，橋本亮太

【閉会】 15:50～ 16:00

閉会の辞

精神保健研究所

所長 金 吉晴

<凡例> * 若手奨励賞選考対象演題 ○ 発表者

抄 録

統合失調症関連遺伝子 WDR3 の 中枢神経系における発現と機能の検討

○ 小林桃子, 古家宏樹, 山田美佐, 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

我々は、NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬である phencyclidine およびドーパミン作動薬である methamphetamine の双方に応答して、ラット脳内で WDR3 遺伝子の発現量が増加することを発見した。WDR3 は、多様な機能を持つ WD repeat ファミリーのの一つとして細胞周期進行やシグナル伝達、アポトーシス、遺伝子発現制御などへの関与が推測されるものの、中枢神経系における機能は不明である。興味深いことに、日本人統合失調症患者のゲノムを用いて、WDR3 の遺伝子領域および調節領域に座位する一塩基多型 (SNP) の解析を行ったところ、WDR3 遺伝子と女性の統合失調症との関連が示唆された (Kobayashi et al., PLoS One, 2018)。そこで本研究では、WDR3 ノックアウトマウスおよび抗 WDR3 抗体を新たに作成し、分子生物学的・免疫組織化学的・行動学的解析を行うことにより、WDR3 の中枢神経系における役割を検討することを試みた。はじめに、C57BL/6N 系を背景とする雄性 WDR3 ヘテロノックアウト (WDR3-HKO) マウスを作成し、生後 10 週齢の成体期に解析を行った。WDR3-HKO マウスは、同腹仔の野生型マウスと比較して、成体期における体重に遺伝子型間で差はなかった。免疫組織化学的解析において WDR3 は脳に広く発現していることが明らかとなったが、WDR3-HKO マウスにおいて大脳皮質の層構造に異常は認められなかった。行動学的解析では、活動性および不安様行動を評価するためのオープンフィールド試験、作業記憶を評価するための Y 字型迷路試験、長期記憶を評価するための新奇物体認識試験を実施した。その結果、オープンフィールド試験において、WDR3-HKO マウスで有意に自発運動量が亢進していることが明らかになった ($P=0.0402$, Student's t-test)。Y 字型迷路試験および新奇物体認識試験においては、群間で統計的有意差は認められず、記憶の障害は検出されなかった。さらに、統合失調症関連分子 (NR1, NR2A, NR2B, Gria1-4, Parvalbumin, GAD67, Reelin, CNPase, MBP, Calretinin, Calbindin) の発現を real-time PCR 法を用いて解析したが、WDR3-HKO マウスで有意な変化は認められなかった。本研究は、統合失調症関連遺伝子 WDR3 のマウス中枢神経系における発現と機能の検討を世界で初めて行ったものである。WDR3-HKO マウスにおいて顕著な表現系の変化は観察されなかったが、自発運動量の亢進は中枢神経系発達における役割を示唆しているかもしれない。

NMDA 受容体 NR2A サブユニットの新生仔期における 機能障害は空間作業記憶の発達を障害する

○古家宏樹, 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】空間記憶は、空間参照記憶と空間作業記憶に分類される。統合失調症患者では、効率よく目的行動を行うために欠かせない脳機能である空間作業記憶が障害されている。これまでに、空間作業記憶は海馬依存性であり、齧歯類ではイオンチャンネル型グルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体の関与が報告されている。興味深いことに、NMDA 受容体は脳の発達においても重要な役割を果たしている。そこで、本研究では空間作業記憶の発達における NMDA 受容体の関与について検討した。

【方法】生後 7-20 日の Wistar 系雄性ラットに、非選択的 NMDA 受容体拮抗薬 MK-801、NR2A サブユニット選択的拮抗薬 PEAQX、NR2B サブユニット選択的拮抗薬 ifenprodil を投与し、9 週齢以降に Y 字型迷路試験、プレパルス抑制試験、社会的相互作用試験、MK-801 感受性試験を実施した。また、新生仔期薬物投与の組織学的影響を調べるため、生後 7-13 日に PEAQX あるいは ifenprodil を投与したのち脳を灌流固定し、空間記憶との関係が注目されている海馬の形態学的解析を行った。

【結果】新生仔期に MK-801 あるいは PEAQX を投与されたラットは、Y 字型迷路試験において空間的作業記憶の障害を示した。また、PEAQX を投与されたラットは聴覚刺激に対する反応性の増大と MK-801 投与に対する感受性の亢進を示した。一方、ifenprodil 投与はこれらの行動学的変化を生じなかった。また、組織学的検討の結果、海馬の細胞密度に群間で差は認められなかったが、PEAQX 投与群において CA1 領域の厚さの有意な減少が観察された。Ifenprodil 投与群においては CA1 の形態学的変化は見られなかった。

【考察】本研究の結果、NR2A 含有 NMDA 受容体はラットの適正な脳発達に不可欠であり、このサブユニットの新生仔期における機能障害は成体期に海馬依存性の空間的作業記憶を障害することが明らかとなった。さらに、NR2B ではなく、新生仔期の NR2A の機能障害により、認知機能の低下、感覚ゲーティングの障害、幻覚剤への過感受性及び脳の形態学的異常が生じることが明らかとなったことから、生後初期の脳発達における NR2A サブユニットの機能低下が統合失調症の発症リスクに関与している可能性が示唆された。

遠心性コピーの皮質ダイナミクス： マーモセット発声中の大規模皮質脳波

○飯島和樹¹⁾²⁾³⁾，小松三佐子²⁾³⁾，鈴木航²⁾，山森哲雄²⁾³⁾，一戸紀孝²⁾
松元まどか¹⁾²⁾³⁾

1)国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部 精神疾患早期支援・予防研究室 2)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 微細構造研究部
3)理化学研究所 脳科学総合研究センター 高次脳機能分子解析チーム

自らの動きに伴って生じる感覚は、運動指令や結果の予測から得られる遠心性コピーによって抑制される (von Holst and Mittelstaedt 1950, Sperry 1950)。統合失調症における幻聴は、発声の遠心性コピーの異常によって生じる可能性が指摘されてきた。しかし、発声の遠心性コピーの神経動態は十分に解明されていない。本研究では、マーモセット (*Callithrix jacchus*) の一次聴覚野を含む側頭葉、前頭葉、頭頂葉、後頭葉をカバーするように設計された 96 ch の ECoG (皮質脳波) 電極アレイを 2 匹のマーモセットの硬膜上に設置した。各電極の正確な位置は、コンピュータ断層撮影に基づいて特定され、標準脳座標へと変換された。マーモセットの特徴である交互の鳴き交わし行動を利用し、あらかじめ録音しておいた他個体の鳴き声に応答してマーモセットが「フィー」と呼ばれる鳴き声を発声している間（「発声条件」）と、発声条件で録音された自らの音声を聞いている間（「聴取条件」）に ECoG を記録した。運動指令とその遠心性コピーが存在する場合に、発声に伴う感覚反応がどのように抑制されるかを調べるために、各電極から記録された脳活動を二つの条件で比較した。脳活動の統計検定においては、時空間領域での多重比較補正を行なった。

その結果、発声条件では、側頭葉を中心に頭頂葉・前頭葉にも及ぶ複数の電極でハイガンマ周波数帯 (80-200 Hz) における脳活動の大きな抑制が観察された。発声条件におけるハイガンマ周波数帯の抑制は発声のタイミングのおよそ 500 ms 前から始まっていた。一方で、聴取条件では、声刺激の提示後に、側頭葉を中心にした複数の電極でハイガンマ周波数帯における増大が観察された。両条件を比較すると、側頭葉を中心とした複数の電極で有意な差が得られた。両条件の有意差は聴覚皮質の電極では発声オンセット後の 0-30 ms という早いタイミングから観察された。これらの結果は 2 個体で一貫したものであった。

これらの結果は、マーモセットが自発的に発声する際に運動前野が聴覚野に抑制信号を送り、自らの発声と他個体の発声とを区別しているという仮説と整合的である。統合失調症患者では、陽性症状および重度の幻聴がある場合、発声時の聴覚野の活動抑制が低下していることが知られている (Ford et al. 2002, Ford et al. 2010)。これらのことから、本研究は統合失調症の動物モデルにおいて、神経ダイナミクスの異常をスクリーニングするためのプロトタイプの実験系を提供するものである。今後は、前頭葉と側頭葉の神経活動間の情報の因果的な方向性などについて更なる検討を進める。

青年のうつ・不安に対する診断横断的認知行動療法 — パイロット試験の経過報告 —

○藤里紘子¹⁾, 伊藤正哉²⁾, 堀越勝²⁾, 金子響介²⁾, 竹林由武²⁾
高橋りや²⁾, 生田目光²⁾, 加藤典子²⁾, 久我弘典²⁾, 住吉太幹¹⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部
- 2) 国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター

米国で行われた大規模調査では、青年期（13～18歳）における不安症（心的外傷後ストレス障害および強迫症を含む）の生涯有病率は32.4%、うつ病の生涯有病率は10.6%であると報告されている(Kessler et al., 2012)。不安症やうつ病をはじめとした“感情障害 (Emotional Disorders)”は、対人関係や学業上の問題につながるだけでなく、将来の精神疾患のリスク要因にもなる。そのため、成長過程における一時的な状態として見逃すことなく、適切な治療を提供することが重要である。

青年期の感情障害に対しては、認知行動療法 (Cognitive Behavior Therapies: CBT) の有効性が確立されている(Dorsey et al., 2017; Freeman et al., 2018; Higa-McMillan et al., 2016; Weersing et al., 2017)。しかし、これまで開発・効果検証がなされてきた治療プログラムの多くは、単一の診断あるいは領域（例：不安症のみ）をターゲットとしたものであった。実際には、うつ病を持つ児童青年の不安症の併存率は15～75%、不安症を持つ児童青年のうつ病の併存率は10～15%と報告されており (Cummings et al., 2014)、感情障害は高率で併存する。また、上述のように、青年期の感情障害が後の精神疾患のリスク要因となることから、予防のためにも感情障害を幅広く標的とする治療が必要とされている。

“青年の感情障害の診断横断的治療のための統一プロトコル (Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders in adolescents: UP-A)”は、診断横断的 CBT であり、感情障害の根底にある共通のリスク要因である不適応的な感情調整方略（例：回避）を標的とする。UP-A は、その有効性に関する知見が蓄積されつつあるが (Carlucci et al., 2021)、我が国では検討されていない。UP-A は感情障害に幅広く適用可能であるため、ひとつの治療法で複数の疾患に対応でき、青年の学校適応や対人関係上の問題、将来の精神疾患のリスク軽減につながるだけでなく、治療コストや治療者養成コストの軽減に貢献すると考えられ、臨床現場では有用な治療となることが期待される。

本発表では、UP-A の概要と、現在進行中の無作為化多層ベースラインデザインによる予備的研究について報告する。

学童の年齢と生体リズム・体温調節・睡眠の関連

○北村真吾，榎本みのり，中崎恭子，肥田昌子，三島和夫

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

【背景】近年の研究で児童は成人と比較してメラトニン分泌開始時刻と睡眠との位相角が小さく、また光の非視覚作用をより強く受けることが報告されているが、児童の年齢による影響は明らかでない。また、第二性徴前後で急速な夜型化がみられるが、睡眠傾向を高める放熱反応と年齢との関連は検討されていない。本研究では、児童における概日リズム位相、睡眠のタイミング、夜間の光曝露（照明環境、メディア使用）、就床前の放熱反応と年齢との関連を実験的に評価した。

【方法】（末梢体幹皮膚温度勾配）

研究協力者は47名（平均年齢 10.1 ± 2.9 歳、範囲6～15歳、男女比53%:47%）及び40名の男女児童である（平均年齢 10.4 ± 2.6 歳、範囲6～15歳、男女比55%:45%）。児童及び養育者は在宅で7日間にわたり児童の活動量計・睡眠日誌の記録を行った。また、子どもの朝型－夜型質問票日本語版（CCTQ-J）と自宅の照明環境及び就寝時のメディア使用に関する質問紙に回答した。在宅での記録ののち、児童は、習慣的な睡眠習慣から決定されたスケジュールに従い、隔離実験施設での低照度環境で唾液採取（2実験共通）・皮膚温測定（第2実験のみ）がなされ、メラトニン分泌開始時刻（DLMO）が決定された。習慣的就床時刻とDLMOとの時間差を位相角差として、末梢皮膚温と体幹皮膚温の差を末梢体幹皮膚温度勾配（DPG）として算出した。

【結果】就床時刻は年齢とともに後退を示したが（ $r=.717, p<.001$ ）、DLMOは相関せず（ $r=-.028, p=.866$ ）、結果的に位相角差は年齢が上がるほど増大する関係を示した（ $r=.631, p<.001$ ）。低年齢の児童（6～11歳）でのみ、DLMOとクロノタイプ（休日の睡眠中央時刻）に相関が認められた（ $r=.411, p=.046$ ）。多変量解析の結果、低年齢群では入眠時刻の決定要因としてDLMO（ $\beta=.538, p<.001$ ）と就寝前のメディア使用時間（ $\beta=.203, p=.036$ ）が抽出されたが、高年齢群では認められなかった。また、放熱の指標であるDPGは就床前100分で年齢との相関がみられ（ $r=-0.359, p=0.047$ ）、低年齢ほど放熱が高い関係がみられたが、就床前100分の中央値を超えるDPGの時刻とDLMOに相関が認められ（ $r=0.594, p<0.01$ ）、両者の時間差には年齢との相関がみられなかったことから、放熱反応のリズム性はメラトニンにみられる中枢時計のリズム性と一致していることが示唆された。

【結論】本研究の結果から、低年齢の児童は高年齢の児童と比較して体内時計と睡眠の結びつきが強く就寝時のメディア使用の影響を受けやすいことが示された。児童の適切な睡眠衛生確立には年齢ごとの考慮が重要となる。

携帯型 1-channel 脳波計による睡眠評価システムの有用性検証

○河村 葵¹⁾, 吉池 卓也¹⁾, 松尾 雅博²⁾, 角谷 寛²⁾, 尾池 祐輝²⁾, 川崎 翠²⁾
車井 祐一²⁾, 長尾 賢太朗¹⁾, 鷹見 将規²⁾, 山田 尚登²⁾, 栗山 健一¹⁾²⁾

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) 滋賀医科大学精神医学講座

【背景】 臨床評価および科学・疫学調査において、信頼性の高い睡眠の客観的評価には、一夜の入院環境下で施行される終夜睡眠ポリグラフ（PSG）が求められる。しかし、睡眠構造の評価は、専門家による目視判定に頼るため、検査・判定に要する時間的・経済的負担と共に、客観性の担保に限界が存在する。睡眠・覚醒障害診断だけでなく、睡眠研究の効率化と科学的質を担保するために、簡便かつ実用的な睡眠構造評価方法の開発が求められている。

【目的】 携帯用 1-channel 脳波計（1CH）専用の睡眠構造自動判定システムによる評価と、従来の PSG を用いた専門家による睡眠構造目視判定結果を比較し、1CH 解析システムの有用性を評価する。

【方法】 26 名の睡眠障害患者および 14 名の健常成人を対象に、PSG と 1CH 計測を同時に実施し、各々の計測データを基に判定された睡眠構造の一致率を検証した。3 名の日本睡眠学会認定検査技師が PSG データの判定を行い、1CH は専用に開発された最新の睡眠構造自動判定システムを用い、評価した。睡眠構造を把握する上で指標となる睡眠情報（total sleep time (TST)、sleep latency (SL)、wake after sleep onset (WASO) 及び sleep efficiency (SE)）で 1CH と PSG における検査上の系統誤差を確認後、5 段階の睡眠段階（覚醒、レム睡眠、段階 N1、段階 N2 及び 段階 N3）に分類された epoch 毎の一致率を評価した。

【結果・考察】 Bland-Altman 分析において、1CH と PSG 間の TST、WASO と SE で明らかな系統誤差は認めず、SL は PSG より 1CH で 3 分程度過剰評価される傾向が示された。epoch 毎の一致率は、検査技師間の κ 係数の範囲が 0.66 -0.75 であるのに対し、1CH と PSG 間の一致 κ 係数は 0.62-0.67 の範囲にあり、Landis and Koch による判定基準では高い一致率と評価された。

【結論】 1CH と PSG の高い一致率は、1CH の臨床的・科学的有用性を示唆する。1CH は自宅で簡便に計測可能であるとともに、自動判定システムにより手動誤差が解消できることから、睡眠医療の均質化及び大規模コホート調査に基づく睡眠科学の発展が期待できる。

成育環境が注意欠如・多動症児の愛着に関連する 神経基盤に与える影響

○石井礼花¹⁾、鈴木茜音¹⁾、眞神花帆¹⁾、金生由紀子²⁾、岡田俊¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 知的・発達障害研究部

2) 東京大学医学部附属病院 こころの発達診療部

【目的】 成育環境は、社会サポートや養育者の養育行動、また COVID-19 感染拡大等の社会状況などによって形成されるが、中でも児の愛着の質の果たす役割は大きいと考えられる。愛着は、重要な他者との相互作用を通して構築される基本的信頼感であり、他者との社会的関係性を築く基盤となる。本研究は、成育環境として、社会サポート、親の養育行動が、注意欠如・多動症 (ADHD) の児の愛着に関連する神経基盤に与える影響を明らかにする目的で行った。

【方法】 ADHD 児: 33 名(男児 23 名、平均年齢 9.24 歳)、定型発達児: 28 名 (男児 10 名、平均年齢 9.57 歳) に対し、コンボイ法を用いた面接法で、児と母への社会サポートネットワークを定量化し、また、児の情動、児による母のネガティブな養育行動、および児の母と父への愛着の安定性を測定した。磁気共鳴画像にて T1 画像を撮像し、脳体積はジョーンズホプキンス大学が提供する MRICloud の小児アトラスを用い parcellation を自動で行い、学童期の愛着に関連する脳部位を関連領域として設定し体積を算出した。また、R package の mediation を用いて、媒介解析を行った。

【結果】 母のネガティブな養育行動が多いと左被殻の体積が有意に高くなるという関連が認められ ($P<0.001$)、母のネガティブな養育行動が多いと児の家族以外の情緒的社会サポート人数が多くなるという結果を得た ($p=0.001$)。媒介モデルでは母親のネガティブな養育の程度が、児への情緒的社会サポート人数を介した、左被殻の体積の有意な完全媒介効果が認められた ($B=10.61$, $p=0.032$)。また、母と父への愛着の安定性の児のネガティブ情動への両側脳弓/分界条体積を介した有意な間接効果を認めた (母; 左: $B=-0.11$, $p=0.032$ 、右: $B=-0.17$, $p=0.004$ 、父; 右: $B=-0.16$, $p<0.001$)。また、病気に関する社会サポート人数の、左側脳弓/分界条体積を介し児のネガティブな情動への有意な完全媒介効果を認めた ($B=-0.35$, $p=0.014$)。

【考察】 母のネガティブな養育行動が多いと、ADHD 児は情緒的な社会サポートを多くの他者に求め、被殻体積増加をもたらしている可能性が示唆された。また父と母への愛着の不安定性や病気時の社会サポート人数の少なさは、脳弓/分界条体積の増加を介し、児のネガティブ情動の表出頻度の増加に影響を及ぼすことが示された。社会サポートを ADHD 児に提供し続けていくことの重要性が示唆された。

バルプロ酸自閉症モデルマウスにおける新規社会性の検討

○請園正敏, 岡田俊

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 知的・発達障害研究部

【背景】バルプロ酸（VPA）は抗てんかん薬および気分安定剤として広く使われており、ヒトおよび齧歯類の妊婦が摂取することで、生まれてくる子が自閉スペクトラム症（以下、ASD）様行動を示すことが知られている。齧歯類における ASD 様行動とは、伝統的に 3 チャンバー社会的アプローチ試験における、健常個体と比較した際の、社会的行動の異常を指す。この試験では、他個体は檻に入れられており、檻への接近行動が主な社会的行動として計測されるが、生態学的妥当性が高いとは言い難い。そのため、本研究では、自然な 2 個体間のインタラクションについてオープンフィールドにて検討した。さらに、リーチング行動を応用した行動試験を実施した。リーチングとは、食べ物を手で掴み、口に運ぶまでの一連の動作のことである。リーチング行動試験にて、健常個体は、他個体の運動に対して注視することなどがすでに示されている。このリーチング課題を用いて、接近行動とは異なる他個体への興味関心の度合いを検討した。

【方法】C57BL6/J マウスに対して、妊娠 12.5 日目に VPA 600mg/kg（実験群：VPA モデル）または生理食塩水（統制群）を皮下投与し、ASD モデルを作製した。3 チャンバー社会的アプローチ試験を実施し先行研究と同様の結果を得た。モデル確立後、社会性を検討するためのパートナー（ナイーヴ）を用意し、実験群および統制群のマウスが 4 週齢時および 8~10 週齢時に、パートナーとのオープンフィールドにおける自由活動をビデオカメラにて記録した（n=18）。オープンフィールドにおける社会性行動の時間をストップウォッチにて計測した。加えて、別コホートの実験群、統制群、同数のナイーヴ個体を用意し、リーチングを学習させた。学習完了後、ナイーヴ個体がリーチング行動を行い、両群はその行動を観察させられた。その際の、ナイーヴ個体への注視行動などを計測した（n=16）。

【結果・考察】オープンフィールドでは、これまでの先行研究と異なり、実験群は統制群と比較して、有意に長く社会行動を行っていた。ナイーヴ個体、実験群、統制群の社会性行動時間を分けて計測したところ、ナイーヴ個体が、実験群のパートナーの時に、統制群のときと比較して、有意に長く社会性行動を実施していた。そのため、VPA モデル動物の社会性が高いわけではなく、ナイーヴ個体がよく接近することが理由であることが示唆された。

リーチング行動試験では、実験群は統制群と比較して、有意に少なく他個体の運動を注視していた。VPA モデル動物は、他個体の行動にあまり注意を払わないことが示唆された。さらに、ナイーヴ個体すら、実験群の行動には、統制群の行動の時と比べ、有意に短く注意を払うことがわかった。今後、ASD のメカニズム解明のために、行動特性をしっかりと検討し、様々な社会性行動を検討していくことが、重要であると思われる。

研究における患者・市民参画についての当事者・家族・支援者・行政職員・研究者の見解：テーマ分析

○山口創生¹⁾, 阿部真貴子¹⁾, 川口敬之¹⁾, 五十嵐百花¹⁾, 塩澤拓亮¹⁾
小川亮¹⁾, 安間尚徳¹⁾, 佐藤さやか¹⁾, 宮本有紀²⁾, 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) 東京大学大学院医学系研究科 精神看護学分野

【背景】近年、精神保健福祉サービスに関する研究では、当事者と研究者が協働して研究に取り組むことが推奨されている。このような研究活動は、患者・市民参画（Patient and Public Involvement : PPI）として国際的な広がりを見せている。しかし、日本の精神保健福祉サービスに関する研究においては PPI に取り組んだ研究は少ないため、当部は TOGETEHR プロジェクトを立ち上げた。本研究では、当事者・家族・支援者・行政職員・研究者を対象として、①参加者の PPI に対する考え、②PPI の実装に関する課題や工夫について問う、インタビュー調査を実施し、その内容について質的に分析することを目的とした。

【方法】本研究は、関連団体や原著論文などから、当事者・家族・支援者・行政職員・研究者の立場の参加者を募集した。インタビュー調査の参加者は①「当事者と研究者が共同して研究をすることをどう思うか?」、②「実際に、当事者と研究者が共同して研究するとしたら、課題や工夫はあるか?」のテーマに沿って議論した。分析は、Braun & Clarke (2006)を基にテーマ分析を実施した。録音データの逐語録から①②に合致する語りを抜き出し、コードを作成した。次に、抽象度を上げるため、関連のあるコードを集め、サブテーマを作成した。同じ要領でサブテーマからテーマを、テーマから領域（ドメイン）を作成した。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会から承認を得て実施された（No. A2019-021）

【結果】最終的に 37 名が参加し、6 つのグループでインタビューが実施された。テーマ分析の結果、124 コードから、43 のサブテーマ、16 のテーマ、4 つの領域が抽出・カテゴリー化された。第 1 領域【肯定的な見解・期待】では、精神科や研究という場面での PPI の容易性や研究の質の向上などに関する意見があった。第 2 領域【全般的な不安】は、PPI が全ての解決策とならないこと、PPI をアリバイ的に使う研究、協働することに対する的負担についての懸念などを含む領域となった。第 3 領域【実施に向けた具体的な課題】では、大学・学会システムや代表性の問題などが語られた。最後に、第 4 領域【実施に向けたアプローチ】では、意見の言いやすい環境の設定、人材マッチング、ガイドラインなどのシステムの構築、当事者・家族団体のネットワークや発信力の強化についての意見が挙げられた。

【結論】研究の結果から、各立場の参加者は、PPI の普及に期待を持っていたと考えられる。他方、PPI の実装には、学術環境・システムなど整備すべき課題も多いことが示唆された。

精神疾患当事者や多様な関係者が地域精神保健研究において重要と考える評価項目枠組みの開発：デルファイ法による検討

○塩澤拓亮，小川亮，川口敬之，五十嵐百花，阿部真貴子，
安間尚徳，山口創生，藤井千代

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

【背景】 研究間のアウトカム選択の不均一性の改善や実臨床において意味のあるアウトカム領域の設定は、近年の臨床研究における大きな国際的な課題となっている。そこで、臨床研究における評価項目の枠組みを作成する動きが活発になっており、そこに精神障害当事者（以下、当事者）を含め様々な関係者の意見を考慮することの重要性が指摘されている。しかし、地域精神保健サービスの評価項目の枠組みは国際的に未だに整備されておらず、未着手である。そこで、重要度の高い評価項目に関するコンセンサスを得ることを目的とし、5 属性（当事者、家族、支援者、行政職員、研究者）を対象とした合意形成研究を実施した。

【方法】 本研究は 3 段階のプロセスで実施された。第一に文献検討、地域精神保健領域の主要な関係者に対するグループインタビュー、アンケート調査から合意形成調査の参加者が判定するための評価項目リストを作成した。第二に予備調査を実施し作成した評価項目リストの文言や調査プロセスの確認・修正を行った。第三に、5 属性の参加者を対象にデルファイ法に基づく 3 回の合意形成調査を実施した。調査において各項目は 1-7 点で評価され、参加者の〇〇%以上の人が必要と評価した項目（6, 7 点）を合意項目として抽出した。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会（A2021-005）の承認を得て実施された。

【結果】 第 1 段階の項目抽出作業の結果、94 項目の評価項目案が作成された。第 2 段階の予備調査では、各属性から合計 13 名が参加し、調査用サイトの仕様や各項目の文言や内容について修正・追加を行い、2 項目を追加した 96 項目が本調査に用いる項目として作成された。第 3 段階のデルファイ調査には 297 名が同意し、278 名（93.6%）が 3 回すべての調査に参加した。3 回の調査から、合計 24 項目（例：「居場所がある」、「社会とのつながり」、「生活の満足度」、「自己肯定感」、「家族の精神健康」、「有害事象・副作用」）が地域精神保健研究において重要度の高い評価項目として選出された。

【結論】 デルファイ調査では、3 回すべてへの回答率が 93.6%と非常に高い結果となった。当事者や家族、その他地域精神保健の関係者から合意が得られた項目は、臨床評価的な項目も含まれるものの、これまで用いられてきた病状・治療の評価に関する項目や入院の有無という視点以上に、【地域で当事者自身がどう生活したいか、生活して行く為に必要なスキルはなにか】という視点の評価が重要視された結果となった。

摂食障害脳画像データベースの構築と 脳画像診断マーカーの解明

○関口敦¹⁾, 高村恒人¹⁾, 菅原彩子¹⁾, 船場美佐子¹⁾, 佐藤康弘²⁾
平野好幸³⁾, 吉内一浩⁴⁾, 野原伸展⁴⁾, 磯部昌憲⁵⁾, 戸瀬景茉⁵⁾
兒玉直樹⁶⁾, 吉原一文⁷⁾, 権藤元治⁷⁾, 小原千郷¹⁾, 井野敬子¹⁾
小川眞太朗¹⁾, 堀弘明¹⁾, 守口善也¹⁾, 金吉晴¹⁾

- 1) 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
2) 東北大学病院 心療内科 3) 千葉大学 子どものこころの発達教育研究センター
4) 東京大学 医学部附属病院 心療内科 5) 京都大学 医学研究科 精神医学
6) 産業医科大学 医学部 脳神経内科 心療内科 7) 九州大学 大学院医学研究院 心身医学

摂食障害（ED）は、発達期～成人期に好発する精神疾患で、本邦の調査で16～23歳女性の有病率は12.7%と報告されている（Nakai 2014）。特に神経性やせ症（AN）は精神疾患の中で均一性が高い疾患とも考えられており（Kaye 2009）、脳画像などのバイオマーカーの解明への期待が高まっており、これまでのAN脳画像研究では、報酬系の異常をはじめ（Chen 2016）、帯状回や小脳（King 2018, Zhang 2018）など様々な脳部位の灰白質の減少が報告されている。しかし、単一施設の20～30例の小規模な研究ばかりであり、結果の再現性や妥当性に疑問が残っており、多施設共同研究によるデータベース構築が待たれていた。

我々は、2014年より多施設共同でED患者の脳MR画像等を収集しており、健常対照（HC）群を含め延べ411例のデータを有している。今回報告では、AN102例のT1強調画像を用いた解析研究によるANの診断マーカーの特定を試みた。T1強調画像より脳灰白質量を算出し、施設間要因をCombatで補正したのちに、年齢を統制したHC群との比較を行った。AN群ではHC群に比して、視床、小脳、前帯状皮質、眼窩前頭皮質、島皮質、頭頂葉等様々な脳部位での有意な灰白質量の減少が認められた。さらに、AN群で症状尺度との関連を検証したところ、食事制限の重症度と眼窩前頭皮質との正相関を認めた。

これら脳領域は、先行研究でもAN群での体積減少が認められている部位であり、低体重、食行動異常、Body imageの障害、内受容知覚異常との関連が指摘されている。また眼窩前島皮質は情動抑制機能を担っており、ANの過度な食欲の制御の神経基盤であることが示唆される。今後は、治療前後の縦断研究へと発展させ、これら診断マーカーの治療による変化を検証することにより、治療マーカーや脆弱性マーカー、治療反応性予測マーカーとして臨床での活用の道を開いていく予定である。

PTSD 女性患者における自殺リスク： 幼少期被虐待体験、炎症マーカー、炎症系遺伝子多型との関連

○河西ひとみ¹⁾, 堀 弘明¹⁾, 吉田冬子¹⁾, 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)}, 関口 敦¹⁾, 加茂登志子⁴⁾
功刀 浩²⁾, 金 吉晴¹⁾

1) 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

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) 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 (PTSD) の患者は自殺リスクが高いことが報告されている。自殺リスクの生物学的指標は未だ存在せず、現状では自殺リスクを客観的に把握することは困難である。一方、うつ病や統合失調症などの患者において自殺と炎症の関連を示唆する知見が増えている。しかしながら、PTSD において自殺と炎症の関連を検討した研究は乏しい。また、PTSD の発症リスク要因である幼少期被虐待体験は、炎症系の変化に関連することや、自殺リスクを高めることが示されている。加えて、PTSD および自殺、さらに炎症には遺伝的基盤が存在する。本研究は、PTSD における自殺リスクについて、炎症に着目した検討を行い、同時に幼少期被虐待体験や炎症系遺伝子の影響についても検討することを目的として行った。

【方法】 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。PTSD 患者 91 名と健常対照者 119 名 (すべて女性、平均年齢: 30 代後半) を対象に、Beck Depression Inventory-II (BDI-II) の項目 9 により自殺念慮を評価するとともに、患者群において Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) の自殺リスク評価モジュール 6 項目により広範な自殺リスクを評価した。幼少期被虐待体験は Childhood Trauma Questionnaire を用いて評価した。各被験者から採血を行い、血液中炎症マーカー (IL-6, 高感度 TNF α , 高感度 CRP) 濃度を測定し、さらに血液から DNA を抽出し IL6 遺伝子と CRP 遺伝子の多型を解析した。

【結果】 患者群は健常対照群に比べ、自殺念慮 (BDI-II で評価) が有意に強く ($p < 0.001$)、「自殺したい」「機会があれば自殺するだろう」と回答した者は患者群では 33 名 (36.2%) であったのに対し、健常群は 0 名であった。患者における自殺念慮・自殺リスクは被虐待体験と有意に関連していた (すべて $p < 0.05$)。患者群において、自殺念慮は高感度 CRP 濃度 ($p = 0.33$, $p = 0.002$ 、IL-6 濃度 ($p = 0.27$, $p = 0.015$) と、自殺リスクは高感度 CRP 濃度 ($p = 0.29$, $p = 0.016$) とそれぞれ有意な正の相関を示した。一方、過去の自殺企図歴の有無については、炎症マーカーとの有意な関連はみられなかった。IL6 遺伝子と CRP 遺伝子の多型は患者群の自殺リスクに有意に関連していた。

【考察】 PTSD 患者では自殺リスクが高く、幼少期に虐待を受けた患者ではよりハイリスクであることが確認された。炎症マーカー、とくに血中 CRP 濃度は、PTSD における自殺リスクの state marker になりうる可能性が示された。炎症系遺伝子の多型と PTSD の自殺リスクの関連が見出されたことから、自殺の個別化予防へとつながる可能性が考えられる。

東日本大震災後のメディア曝露が親子のメンタルヘルスに 与える長期的な影響：縦断的解析

大沼麻実^{1,2)}, ○成田瑞^{1,2)}, 立森久照³⁾, 住吉太幹⁴⁾, 白間綾⁴⁾
菅知絵美⁵⁾, 神尾陽子⁴⁾, 金吉晴^{1,2)}

- 1)国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 ストレス・災害時こころの情報
支援センター 2) 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
3) 国立精神・神経医療研究センター 臨床研究・教育研修部門
4) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部
5)労働安全衛生総合研究所

背景：自然災害のメディア報道はメンタルヘルスの問題に関連するが、長期的な影響は知られていない。加えて、このようなイベントに敏感な小児における影響を調べた研究はない。

目的：2011 年の東日本大震災後に報道されたテレビの被災者映像に曝露することが、親子のメンタルヘルスに与える 2 年後の影響を調べる。

方法：159 組の親子を調査した。子どもは SDQ、親は K6 でメンタルヘルスを評価した。2011 年におけるテレビの被災者映像と 2013 年のメンタルヘルスの関連を、各種交絡因子を含め多変量解析しブートストラップ 95%信頼区間 (Bias-corrected and accelerated method) を求めた。曝露直後の反応が DSM-5 で PTSD の診断基準から除外されたことを鑑み、曝露直後の症状による交互作用も調べた。

結果：テレビの被災者映像に曝露することは、2 年後における子どもの精神病理 (β 1.51; 95% 信頼区間, 0.07 to 2.96) と大人のストレス (β 1.49; 95%信頼区間, 0.28 to 2.70) に影響を与えた。この効果に対して、曝露直後の不眠と聴覚過敏は交互作用を持たなかった。

結論：テレビの被災者映像に曝露することは、急性期症状の有無に関わらず親子のメンタルヘルスに長期的な影響を与える。災害後はこのような映像に曝露する時間を減らすことが臨床的に勧められる。

覚醒剤事犯者の理解とサポート：法務総合研究所との共同研究

○嶋根卓也¹⁾、高橋哲^{1,2)}、小林美智子³⁾、高岸百合子^{1,4)}、竹下賀子⁵⁾
近藤あゆみ¹⁾、大宮 宗一郎^{1,6)}、高野洋一⁷⁾、山木麻由子⁸⁾
服部真人⁹⁾、松本俊彦¹⁾

- 1) 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
2) お茶の水女子大学 生活科学部 心理学科 3) 法務省名古屋矯正管区
4) 駿河台大学心理学部 5) 川越少年刑務所 6) 上越教育大学大学院臨床・健康教育学系
7) 法務省高松矯正管区 8) 横浜少年鑑別所 9) 法務省法務総合研究所

【背景と目的】覚醒剤等の違法薬物の使用は犯罪行為ではあるが、同時に薬物依存を含む健康問題を引き起こす可能性がある。2016 年「再犯防止推進法」が施行され、犯罪をした者が矯正施設に収容されている間のみならず、社会復帰後も途切れることなく必要な指導や支援をシームレスで受けられるようにするなどの基本理念が明記された。この法律に基づき法務省では「再犯防止推進計画」では、「薬物依存症の治療・支援機関の整備など」を重点課題のひとつに位置づけている。薬物依存研究部では、2016 年より法務省法務総合研究所との共同研究を進めており、覚醒剤事犯者 699 名（男性 462 名、女性 237 名）を対象とした全国調査を通じて、覚醒剤事犯者の実態把握や課題抽出に資する研究を実施してきた。本報告では、これらの研究で得られた知見の一部を紹介するとともに、研究成果の活用について報告する。

【結果と考察】ここでは主として薬物事犯者の性差に関する結果を示す。女性受刑者は、男性受刑者に比べて、年齢が若い上に（男性 44.5 歳、女性 41.7 歳、 $p<0.001$ ）、覚醒剤の使用頻度が高く（男性 8.0 日/月、女性 9.7 日/月、 $p=0.040$ ）、薬物関連問題の重症度（DAST-20）がより重篤であった（男性 9.3 点、女性 10.3 点、 $p=0.003$ ）。一方、覚醒剤の開始年齢や、使用期間は有意差が認められなかった。これらの結果は、女性がより短期間に集中的に覚醒剤を使い、薬物問題を引き起こしていることを示唆している。また、覚醒剤使用に対する効果にも性差が認められ、男性では「性的な快感や興奮が得られる」「集中力が増す」といった回答が多い一方で、女性においては「現実逃避ができる」「やせられる」といった回答が多かった。これらの結果から、男性は覚醒剤を主としてセックスドラッグとして使用しているのに対し、女性では自ら抱えるネガティブな感情への対処として覚醒剤を使用していると考えられた。

【研究成果の活用】得られた研究成果は、学術論文（Journal of Psychoactive Drugs など）および専門学会（日本アルコール・アディクション医学会など）でのシンポジウムにおいて発表するとともに、国の検討会（法務省：薬物事犯者の再犯防止対策の在り方に関する検討会、厚生労働省：大麻等の薬物対策のあり方検討会）での参考資料として活用されてきた。また、薬物事犯者の処遇・治療・支援に携わる関係者向けに、研究成果を平易な言葉でまとめたパンフレット「覚醒剤事犯者の理解とサポート 2018」を作成し、全国の刑事施設、少年院、少年鑑別所、保護観察所、専門医療機関、民間回復支援施設などに配布するとともに、インターネットで公開している。

月経前症状が薬物使用のトリガーとなる女性の特徴について —全国の刑務所における「薬物事犯者に関する研究」より

○喜多村真紀¹⁾，嶋根卓也¹⁾，近藤あゆみ¹⁾，服部真人²⁾，高橋哲³⁾
竹下賀子⁴⁾，小林美智子⁵⁾，松本俊彦¹⁾

1) 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

2) 法務省法務総合研究所 3) お茶の水女子大学 4) 川越少年刑務所

5) 法務省名古屋矯正管区

【背景と目的】女性の約8割が月経前に何らかの心身症状やそれに伴う不調を体験しているという。刑務所内での調査では、約3割の女性の覚醒剤事犯者が月経前症状への対処を目的に薬物を使用したくなった（以下、薬物使用の引き金をトリガーとする）経験を持つことが明らかにされている。月経前症状がトリガーとなる背景要因は未だ不明な点が多く、本研究では、月経前症状がトリガーとなる女性の特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】法務省法務総合研究所は全国78庁の刑事施設を対象に「薬物事犯者に関する研究」を実施した。調査期間は2017年7月から同年11月、期間中に対象となった覚醒剤取締法違反による受刑者（自己使用歴がある者に限る。）は806名であった。このうち同意（回収率86.7%）を得た699名（男性462名，女性237名）のデータを国立精神・神経医療研究センターが譲り受けた。本研究では、女性受刑者のデータを用いて二次分析を行った。「精神症状」、「疲労感」、「食欲」および「睡眠（過眠，不眠）」に関する4つの月経前症状がトリガーとなった経験の有無を従属変数とし、調査時年齢，就労状況，婚姻状況，薬物事犯による刑務所入所度数，覚醒剤の初使用年齢，月間使用日数および使用年数，過去1年間に使用した薬物の種類数，DAST-20スコア，依存症以外の精神障害および慢性疾患の診断の有無を共変量として二項ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】「精神症状」では未婚（AOR：4.36，95%CI：1.50-12.66），DAST-20スコア（AOR：1.20，95%CI：1.08-1.34），慢性疾患の診断有り（AOR：0.22，95%CI：0.06-0.81）のオッズ比が有意であった。「疲労感」では未婚（AOR：4.46，95%CI：1.53-13.04），月間使用日数（AOR：1.04，95%CI：1.00-1.08），DAST-20スコア（AOR：1.20，95%CI：1.08-1.35），慢性疾患の診断有り（AOR：0.21，95%CI：0.05-0.86）のオッズ比が有意であった。「食欲」では未婚（AOR：3.32，95%CI：1.00-12.48：），月間使用日数（AOR：1.06，95%CI：1.01-1.12），DAST-20スコア（AOR：1.33，95%CI：1.09-1.61）のオッズ比が有意であった。「睡眠（過眠，不眠）」はオッズ比が有意な変数は認められなかった。

【考察】女性の覚醒剤事犯者では、婚姻状況が未婚であること，薬物使用頻度が多いこと，薬物問題が重症であることは、月経前症状がトリガーとなるリスクを高め、慢性疾患の診断を受けていることは、そのリスクを軽減することが示唆された。今後はこのような特徴を持つ女性の薬物事犯者に有用な治療・回復支援について検証が必要である。

心のサポーター養成事業 NIPPON COCORO ACTION

○西大輔, 羽澄恵, 臼田謙太郎, 岡崎絵美, 小倉加奈子, 片岡真由美
小塩靖崇, 松長麻美, 梅本育恵, 久我弘典, 藤井千代

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 公共精神健康医療研究部

1. 背景と目的

2021年度から、厚生労働省は精神疾患や精神障害に対する普及啓発を推進するために「心のサポーター養成事業（通称：NIPPON COCORO ACTION）」を開始した。心のサポーター（通称：こころサポーター）とは、メンタルヘルスや精神疾患への正しい知識と理解を持ち、地域や職域でメンタルヘルスの問題を抱える人や家族等に対してできる範囲で手助けをする人のことを指し、各地域でこころサポーターが養成されていくことで、メンタルヘルス不調等の予防や早期介入につながることを期待されている。さらに、本事業の最終的な到達点は「精神障害にも対応した地域包括ケアシステム構築」のための基盤となる、地域住民のメンタルヘルス不調等への理解促進と、精神疾患に対する差別や偏見、スティグマの低減である。本事業が、精神障害の有無や程度にかかわらず誰もが安心して自分らしく暮らすことができる地域づくりにつながっていくことが期待されている。

本事業は厚生労働省からNCNPに委託され、地域・司法精神医療研究部、認知行動療法センター、および厚生労働省と緊密に連携しつつ、当部が中心となって実施している。今年度は、こころサポーター養成研修および指導者研修の内容を開発し、研修受講がスティグマ軽減に有効かどうかを検討することとした。

2. 方法

2021年7月から9月にかけて、当部、地域・司法精神医療研究部、認知行動療法センター、および外部の有識者で構成される評価委員会、厚生労働省と合議の上、研修内容を確定した。9月に研修講師を養成する指導者研修を実施した後、11月29日から全国8つの自治体で研修を開始した。研修受講者に、研修前後のアンケート調査への協力を依頼し、同意が得られた者から回答を得ることとした。人口統計学的背景に加えて、スティグマやメンタルヘルスリテラシーについて測定する the Reported and Intended Behaviour Scale 日本語版、Mental Health Literacy Scale 日本語版のスティグマに関する下位尺度（Attitudes that promote recognition or appropriate help seeking behaviour (stigma)）の研修前後での変化を検討することとした。また、社会実装について Implementation outcome scale for Digital Mental Health (iOSDMH)を今回の研修に合わせて改変したものを測定することとした。なお、本調査はNCNP倫理委員会の承認を経て行った。

3. 結果

2021年11月から2022年2月にかけて全国8つの自治体で20回程度の研修が予定されており、当日は結果について報告する予定である。

COVID-19 感染後の精神症状の関連要因の検討

○羽澄恵, 臼田謙太郎, 岡崎絵美, 片岡真由美, 西大輔

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 公共精神健康医療研究部

1. 背景と目的

COVID-19 感染後の後遺症 (post/long COVID) のひとつに抑うつ不安等の精神症状がみられ、他の感染症と比較してもその割合は多い。関連要因としては急性期症状の重症度や入院経験、女性、高齢、感染後経過期間などが指摘されているものの、日本における報告はない。また、感染後経過期間による精神症状の変化については研究ごとに結果が一貫しておらず、さらなる研究が必要と考えられる。

こうした背景を踏まえ、本研究では COVID-19 感染後の後遺症である精神症状に関連する要因、および精神症状の経過に関連する要因について検討することとした。

2. 方法

2021 年 7 月～9 月に、COVID-19 への感染経験があると自己報告した者を調査対象とした横断のオンライン調査を実施した。調査対象のうち、途中で回答を中断した者、および除外基準（ダミー質問に誤答・未感染であることを明記・COVID-19 感染関連症状の報告内容に矛盾・感染後経過月数が 0～20 か月の範囲外・教育歴で「その他」を選択）に合致した者を除外したデータを、本調査の解析対象とした。

精神症状を測定するアウトカムとして、精神健康度の測定尺度である日本語版 Kessler-6 (K-6)、抑うつ症状重症度の測定尺度である日本語版 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)、不安症状重症度の測定尺度である日本語版 Generalized anxiety Disorder-7 (GAD-7)、を用いた。独立変数は、精神科既往有無、感染後経過日数（感染後 1 か月未満・1～3 か月・3～6 か月・6 か月以上）に加え、COVID-19 の急性期症状、治療や措置、感染経路、感染による対人関係や社会生活の変化、感染に関連する自身の認識、調査時点の症状、などだった。共変量は、性別、年齢層、教育歴、世帯年収、仕事の有無、同居者の有無、身体疾患既往とした。

分析方法に関し、解析対象の特徴を把握するため記述統計をおこなったうえで、精神症状に寄与する要因を検討するため、各種精神症状を従属変数、上記を独立変数とした重回帰分析を行った。さらに、精神科既往歴有無による感染後経過月数ごとの精神症状の相違を検討するため、各種精神症状を従属変数として、感染後経過日数と精神科既往歴有無を独立変数とした二要因共分散分析をおこなった。

なお、本調査は当該倫理委員会の承認を経て行った。

3. 結果

9505 人の回答者のうち、途中で回答を中断した 1745 人および除外基準に合致した 1643 人を除外した、6017 人(男性 57.2%)が解析対象となった。感染後経過期間は平均 4.5 ± 4.4 か月であった。精神症状については、K6 は平均 4.5 ± 5.3 点、PHQ-9 は平均 5.2 ± 5.9 点、GAD-7 は 3.30 ± 4.7 点であった。

解析結果の詳細は当日に報告する予定である。

統合失調症の客観的診断マーカーの探索と 医療機器プログラムの開発

○三浦健一郎¹⁾、岡崎康輔²⁾、松本純弥¹⁾、長谷川尚美¹⁾
藤本美智子^{1,3)}、山森英長^{1,4)}、安田由華^{1,5)}、牧之段学²⁾、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)奈良県立医科大学精神医学講座 3)大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

4)地域医療機能推進機構大阪病院 5)医療法人フォスター

精神疾患の診断においては医師の問診に基づく主観的評価が主体であり、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、診断や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、身体および視線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。代表的な精神疾患である統合失調症は早期治療によりその予後が改善することが知られていることから、発症早期における診断は特に重要である。しかし、発症の早期においては症状がはっきりせず、その経過も短いため診断が困難である。当研究部では、統合失調症の客観的かつ科学的なマーカーを探索し、さらに実際の診療現場における測定が可能で、医師の診断を早めることのできる医療機器プログラムの研究開発を推進している。本報告では、そのような取り組みについて現在までの進捗を報告する。

診断マーカーの探索においては、臨床の現場において非侵襲かつ簡便に計測することのできる視線と認知機能に着目している。統合失調症では、古くから視線の制御における異常が指摘されており、その特徴を指標として用いることで、健常者と統合失調症を比較的高い正答率で判別できることが知られている。一方、認知機能の低下も統合失調症の代表的な特徴の一つであり、健常者と統合失調症の判別にも寄与することがこれまでに報告されている。本研究では、スムーズパシュート検査やフリービューイング課題などを用いた視線検査のスコア、ウェクスラー成人知能検査、ウェクスラー記憶検査の下位検査スコアのそれぞれについて、健常者と統合失調症の差異における効果量及び判別能を調べ、さらに診断の精度を高めるマーカーになり得る眼球運動と認知機能の特徴量の組み合わせを検討した。その結果、視線検査及び認知機能検査のスコアの中に効果量が比較的大きく、かつ判別能が高い特徴量があること、それらの特徴量は発症早期から既に効果量が高いことがわかった。さらに、例えばフリービューイング課題のスキャンパス長とウェクスラー知能検査の符号検査の評価点の組み合わせなど、高い判別能(Area under the curve > 0.9)を持つ視線と認知機能の特徴量の組み合わせがあることを示す所見を得ている。医療機器プログラムの開発研究においては、視線検査と認知機能検査を利用した医療機器プログラム開発を進めており、フリービューイング検査などのタブレットへの実装が概ね完了しつつある。

多施設共同研究による統合失調症・双極性障害・うつ病・ 自閉スペクトラム症の疾患横断的大脳皮質構造画像解析

○松本純弥¹, 福永雅喜², 三浦健一郎¹, 根本清貴³, 岡田直大^{4,5},
橋本直樹⁶, 森田健太郎⁷, 越山太輔⁴, 大井一高^{8,9}, 高橋努^{10,11},
肥田道彦¹², 山森英長^{1,13,14}, 藤本美智子^{1,13}, 安田由華^{1,15}, 長谷川尚美¹,
成田尚⁶, 横山仁史¹⁶, 三嶋亮¹⁷, 河島孝彦¹⁷, 小林祐子¹⁷, 笹林大樹^{10,11},
原田健一郎¹⁸, 山本真江里¹⁹, 平野羊嗣²⁰, 板橋貴史²¹, 中瀧理仁²²,
橋本龍一郎^{21,23}, タ キンキン²⁴, 小池進介^{5,25,26,27}, 松原敏郎¹⁸, 岡田剛¹⁶,
吉村玲児²⁸, 阿部修²⁹, 鬼塚俊明³⁰, 渡邊嘉之³¹, 松尾幸治³²,
山末英典³³, 岡本泰昌¹⁶, 鈴木道雄^{10,11}, 尾崎紀夫¹⁹, 笠井清登^{4,5,25,26},
橋本亮太^{1,13}

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 生理学研究所システム脳科学研究領域心理生理学部門, ³ 筑波大学医学医療系精神医学, ⁴ 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野, ⁵ 東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構, ⁶ 北海道大学大学院医学研究院精神医学教室, ⁷ 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部, ⁸ 岐阜大学医学部附属病院精神科, ⁹ 金沢医科大学総合内科, ¹⁰ 富山大学学術研究部医学系神経精神医学講座, ¹¹ 富山大学研究推進機構アイドリッグ脳科学研究センター, ¹² 日本医科大学医学部大学院精神・行動医学分野, ¹³ 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室, ¹⁴ 地域医療機能推進機構大阪病院, ¹⁵ 医療法人フォスター, ¹⁶ 広島大学大学院医学系科学研究科精神神経医科学, ¹⁷ 京都大学大学院医学研究科精神医学教室, ¹⁸ 山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座, ¹⁹ 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野, ²⁰ 九州大学大学院医学研究院精神病態医学, ²¹ 昭和大学発達障害医療研究所, ²² 徳島大学病院精神科神経科, ²³ 首都大学東京人文科学研究科言語科学教室, ²⁴ 北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野, ²⁵ 東京大学心の多様性と適応の連携研究機構, ²⁶ 東京大学人間行動科学研究拠点, ²⁷ 東京大学大学院総合文化研究科進化認知科学研究センター, ²⁸ 産業医科大学医学部精神医学, ²⁹ 東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座, ³⁰ 九州大学大学院医学研究院神経画像解析学講座, ³¹ 滋賀医科大学放射線医学講座, ³² 埼玉医科大学医学部精神医学, ³³ 浜松医科大学精神医学講座

統合失調症(SC), 双極性障害(BD), うつ病(MD), 自閉スペクトラム症(ASD)といった主要な精神疾患における大脳皮質の神経解剖学的な異常は、個々の疾患別には様々な脳構造画像研究の報告があるが、統一した手法で疾患横断的な解析がなされた研究はない。我々は日本の多施設共同研究により SC, BD, MD, ASD の大脳皮質厚と大脳皮質面積の大脳皮質構造についてメタ解析を実施し、各疾患の共通性と特異性を検討した。

認知ゲノム共同研究機構(COCORO)から、SC 群は 1450 例対健常(HC)群 2583 例を、BD 群は 235 例対 HC 群 1057 例を、MD 群は 565 例対 HC 群 1671 例を、ASD 群は 195 例対 HC 群 1403 例を症例対照解析に組み込んだ。各被験者の T1 強調核磁気共鳴画像を得て FreeSurfer により大脳皮質厚と大脳皮質面積を算出した。撮像プロトコル別のコホートで各領域の平均値の群間差の効果量 Hedge's *d* を年齢及び性別を共変量として算出してメタ解析した。

SC 群では健常群と比較して大脳皮質厚が全般的な菲薄化を認め全脳平均皮質厚(GT)における *d* = -0.48 であった。同様に大脳皮質面積も全般的に減少しており全脳皮質面積(TS)では *d* = -0.35 であった。BD 群では大脳皮質厚については健常群と比較して 68 領域中 34 領域で有意に菲薄化しており GT における *d* = -0.39 であった。BD 群の大脳皮質面積については健常群と比較して有意な減少は見られず TS で *d* = 0.0080 であった。MD 群では大脳皮質の菲薄化が 68 領域中 28 領域で認められ、大脳皮質面積減少は 3 領域で認められた。ASD 群では大脳皮質厚も大脳皮質面積も有意差がなかった。

各疾患別の研究では国際的なコンソーシアムである ENIGMA の研究報告が参考になる。SC と BD で共に大脳皮質厚菲薄化が認められ、大脳皮質面積減少は SC のみで認められ BD では認められなかった点は ENIGMA の疾患別研究の結果がそれぞれ再現されていた。一方で、MD で大脳皮質厚菲薄化と大脳皮質面積減少を認めた今回の結果は ENIGMA の MD の結果よりも効果量が大きく、国際的コンソーシアムと日本の多施設共同研究とでは MD の病態や診断が異なっているのかもしれない。ASD においては ENIGMA では大脳皮質厚が前頭葉領域で増加、側頭葉領域で菲薄化していて、今回の結果とは効果量も合わないうえ、統計的有意差もなかったことから、我々の研究では検出力も不足していて違いが再現されなかったと考えられる。国際的コンソーシアムと日本の多施設共同研究では SC と BD では疾患特徴が共通しているものの、MD については病態が異なるなど、精神疾患の中でも国内外で特徴の違いがあることが示唆された。

Memo

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
令和3年度 研究報告会
(第33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

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。

©2022, All rights reserved, Printed in Japan