

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

令和4年度 研究報告会

(第34回)

プログラム・抄録集

令和5年3月20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3年度 精神保健研究所 報告会 受賞者名

### 青申賞（優秀発表賞）

- 古家 宏樹（精神薬理研究部）

「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」

### 若手奨励賞

- 小林 桃子（精神薬理研究部）

「統合失調症関連遺伝子WDR3の中樞神経系における発現と機能の検討」

令和4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 5 年 3 月 20 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（所長 金 吉晴）
9:40	睡眠・覚醒障害研究部（座長 栗山健一） 演者 長尾賢太郎 演者 吉池卓也
10:10	知的・発達障害研究部（座長 岡田 俊） 演者 林 小百合 演者 魚野翔太
10:40	休憩
10:50	地域精神保健・法制度研究部（座長 藤井千代） 演者 佐藤さやか 演者 川口敬之
11:20	行動医学研究部（座長 金 吉晴） 演者 筧 亮子 演者 丹羽まどか
11:50	昼食
12:50	薬物依存研究部（座長 松本俊彦） 演者 堤 史織 演者 富山健一
13:20	公共精神健康医療研究部（座長 西 大輔） 演者 片岡真由美 演者 三宅美智
13:50	休憩
14:00	精神疾患病態研究部（座長 橋本亮太） 演者 松本純弥 演者 長谷川尚美
14:30	精神薬理研究部（座長 山田光彦） 演者 三輪秀樹 演者 上條諭志
15:00	児童・予防精神医学研究部（座長 住吉太幹） 演者 Andrew Stickley 演者 山田理沙
15:30	閉会の辞（所長 金 吉晴）
15:40	

令和4年度 精神保健研究所リサーチ委員会  
岡田俊 魚野翔太 小川真太郎 小塩靖崇 三浦健一郎

## 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

Zoomの画面共有で発表してください。

#### 3. 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、次のアドレスへご依頼ください。（tokada@ncnp.go.jp）

#### 4. 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。下記のURLはデスクネッツにも掲載しています。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://us06web.zoom.us/meeting/register/tZMrceirrz4qGtP7yFVrF1CIEUDOActPpQfA>

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 睡眠・覚醒障害研究部 座長 栗山 健一

**\*COVID-19パンデミック下における健康不安と感染予防行動の関連**

○長尾賢太郎, 吉池卓也, 松井健太郎, 河村葵, 大久保亮, 金吉晴, 三山健司, 中込和幸,  
栗山健一

**死別に対する悲嘆反応の遷延における共感性の役割**

○吉池卓也, 守口善也, 浅野敬子, 矢嵩智貴, 金吉晴, 中島聡美, 栗山健一

---

【報告2】 10:10 ～ 10:40 知的・発達障害研究部 座長 岡田 俊

**\*社会的報酬は注意欠如・多動症の成人における実行機能を改善するか**

○林小百合, 江頭優佳, 魚野翔太, 高田美希, 請園正敏, 岡田俊

**注意欠如・多動症のある成人において他者の視線方向への反射的な注意シフトが生じるか**

○魚野翔太, 江頭優佳, 林小百合, 高田美希, 請園正敏, 岡田俊

---

(休憩)

---

【報告3】 10:50 ～ 11:20 地域精神保健・法制度研究部 座長 藤井 千代

**自治体によるアウトリーチ支援 所沢市における未治療ケースへの支援実態を中心に**

○佐藤さやか, 岩永麻衣, 山口創生, 中西清晃, 西内絵里沙, 下平美智代, 曹由寛, 臼井香,  
藤井千代

**\*災害関連調査を通じた当事者主導型研究のプロトコル作成および記録 –DIARYプロジェクトの実践に基づく検討–**

○川口敬之, 山田悠平, 相良真央, 山口創生, 小池純子, 塩澤拓亮, 岩永麻衣, 五十嵐百花,  
臼井香, 安間尚徳, 山田裕貴, 佐藤さやか, 藤井千代

---

**【報告4】** 11:20 ~ 11:50 行動医学研究部

座長 金 吉晴

\*Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system in adulthood PTSD and childhood maltreatment history

○笥亮子, 堀弘明, 吉田冬子, 伊藤真利子, 林明明, 丹羽まどか, 成田恵, 井野敬子,  
今井理紗, 篠山大明, 加茂登志子, 功刀浩, 金吉晴

\*児童期虐待に関連した複雑性PTSDに対するSTAIR Narrative Therapyの前後比較試験の成果

○丹羽まどか, 加藤知子, 大滝涼子, 大友理恵子, 須賀楓介, 菅原まゆみ, 成田瑞, 堀弘明,  
加茂登志子, 金吉晴

---

(昼食)

---

**【報告5】** 12:50 ~ 13:20 薬物依存研究部

座長 松本 俊彦

\*薬物犯罪による保護観察対象者の地域支援からの脱落：保護観察から地域精神保健的支援への架け橋「Voice Bridges Project」

○堤史織, 宇佐美貴士, 高野歩, 熊倉陽介, 金澤由佳, 松本俊彦

新規合成オピオイドによる薬物依存性の解析

○富山健一, 船田正彦, 松本俊彦

---

**【報告6】** 13:20 ~ 13:50 公共精神健康医療研究部

座長 西 大輔

\*Association between COVID-19 infection and severe psychological distress in Japanese population: A Cross-Sectional Study

○Mayumi Kataoka, Megumi Hazumi, Kentaro Usuda, Emi Okazaki, Zui Narita,  
Takahiro Tabuchi, Daisuke Nishi

\*トラウマインフォームドケアの行動制限最小化に対する有効性の検討

○三宅美智, 白田健太郎, 羽澄恵, 川島貴大, 立森久照, 西大輔

---

(休憩)

---

【報告7】 14:00 ~ 14:30 精神疾患病態研究部

座長 橋本 亮太

**4大精神疾患の脳構造の類似度の解析：脳皮質厚と脳皮質表面積の多施設共同疾患横断解析**

○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, 伊藤颯姫, 山崎龍一, 長谷川尚美, 成田尚, 横山仁史, 三嶋亮, 宮田淳, 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

**\*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, 安田由華, 古郡規雄, 市橋香代, 小高文聰, 堀輝, 飯田仁志, 村岡寛之, 高江洲義和, 三浦健一郎, 松本純弥, 稲田健, 渡邊衡一郎, 橋本亮太

---

【報告8】 14:30 ~ 15:00 精神薬理研究部

座長 山田 光彦

**ZBTB18/RP58 ハプロ不全による知的障害モデルマウスはシナプス機能不全を伴う認知機能障害を示す**

○三輪秀樹, 平井清華, 新保裕子, 中島啓介, 近藤真啓, 田中智子, 丸山千秋, 平井志伸, 岡戸晴生

**\*マウス発達期小脳プルキンエ細胞の活動抑制による自閉症スペクトラム障害様表現型の探索**

○上條諭志, 山田光彦, 三輪秀樹

---

【報告9】 15:00 ~ 15:30 児童・予防精神医学研究部

座長 住吉 太幹

**\*Perceived discrimination and mental health in the Japanese general population**

○Andrew Stickley, Aya Shirama, Tomiki Sumiyoshi

**\*統合失調症の精神病症状に対するセロトニン1A受容体部分作動薬の増強療法に関するメタ解析**

○山田理沙, 和田歩, Andrew Stickley, 横井優磨, 住吉太幹

---

【閉会】 15:30 ~ 15:40

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

## COVID-19 パンデミック下における 健康不安と感染予防行動の関連

○長尾賢太郎<sup>1,2</sup>, 吉池卓也<sup>1</sup>, 松井健太郎<sup>2</sup>, 河村葵<sup>1</sup>, 大久保亮<sup>2</sup>,  
金吉晴<sup>3</sup>, 三山健司<sup>2</sup>, 中込和幸<sup>2</sup>, 栗山健一<sup>1</sup>,

NCNP-COVID-19 観察研究グループ

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) 国立精神・神経医療研究センター病院, 3) 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

【目的】致死率、感染力ともに高く、多様な後遺症が報告されている新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行により、広く身体健康への不安が増大している。個人が実践可能な感染予防策の有効性が明らかになった現況下では、健康不安は感染予防行動の促進因子となることが予想されるが、両者の関係性は明らかにされていない。

【方法】当倫理委員会の承認を得て2021年2月に実施した「国立精神・神経医療研究センター職員における新型コロナウイルス感染症の実態と要因に関する観察研究」の調査データを解析した。当センター職員の健康不安、感染予防行動、濃厚接触の有無、精神機能障害、睡眠障害、年齢、性別、喫煙・飲酒習慣等を自記式質問紙により調査した。健康不安の評価には、疾患罹患への不安、および罹患後の不良な転帰への不安の2つの下位尺度から構成される Short Health Anxiety Inventory を用い、感染予防行動を、三密（密集、密接、密閉）回避、対人距離確保、マスク着用、手洗い・手指消毒の日常的な遵守性により評価した。健康不安と感染予防行動の関連を、一般化線形モデルを用いて検討した。

【結果】全職員のうち657名（45.7%）が本研究に参加し、未回答項目のない560例を解析対象とした。参加者の約1割（ $n=51$ , 9.1%）に重度の健康不安が認められ、約3分の2に中等度（ $n=192$ , 34.3%）もしくは重度（ $n=211$ , 37.7%）の精神機能障害、約3分の1に睡眠障害（ $n=211$ , 37.7%）が認められた。多変量解析の結果、罹患後の不良な転帰への不安が増すほど感染予防行動が損なわれた（調整オッズ比 = 0.993, 95%信頼区間: 0.989, 0.998,  $p=0.003$ ）。他方で、疾患罹患への不安（調整オッズ比 = 1.000, 95%信頼区間: 0.999, 1.002,  $p=0.534$ ）、精神機能障害（調整オッズ比 = 1.000, 95%信頼区間: 0.998, 1.002,  $p=0.802$ ）、睡眠障害（調整オッズ比 = 1.000, 95%信頼区間: 0.987, 1.004,  $p=0.800$ ）はいずれも予防行動と有意に関連しなかった。

【考察】本結果は、重篤な疾患への罹患がもたらす不良な転帰に対する不安が増すと、適切な予防行動がむしろ損なわれることを示唆する。COVID-19等の致死性転帰をとりうるパンデミック下において、健康不安は感染拡大リスクを予測する重要な精神健康指標であるとともに、健康不安のケアが感染拡大防止に重要な役割を担うことが示唆された。

## 死別に対する悲嘆反応の遷延における共感性の役割

○吉池卓也<sup>1</sup>, 守口善也<sup>1</sup>, 浅野敬子<sup>2</sup>, 矢野智貴<sup>1</sup>, 金吉晴<sup>3</sup>, 中島聡美<sup>2</sup>,  
栗山健一<sup>1</sup>

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) 武蔵野大学 人間学部人間科学科, 3) 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

**【背景】**親子、パートナー、グループメンバー等の個体間において形成・維持される愛着や絆はヒトを含む哺乳類の社会行動の最たる特徴であり、生涯にわたり個体の適応に著しい影響を及ぼす。死別は社会的絆の破綻を意味し、長期にわたり遺族に心理学的、精神医学的影響をもたらす。死別に対する悲嘆反応は抑うつ反応とは異なる神経基盤を有すると推測されるが、その認知構造や背景生理機構は明らかにされていない。他者の感情や認知の状態を理解する社会行動を表す共感性は、愛着や絆の形成・維持に密接にかかわることから、遷延性悲嘆症の病態生理において重要な役割を担うことが示唆される。

**【方法】**近親者との死別から1年以上経過した成人を対象とし、磁気共鳴画像撮像中に故人、存命家族、もしくは他人の顔写真を認知閾値下で提示し、その直後に呈示した他者の痛みを表す画像に意識下で関連づけ、共感性指標として痛み強度の評定を求めた。痛み強度および関連脳活動と、質問票を用いて測定した日常生活における悲嘆重症度の関連を検討した。

**【結果】**痛み強度に対する悲嘆重症度と顔条件の交互作用が認められ ( $F=4.11, p=0.022$ )、悲嘆重症度が強いほど、故人の想起刺激と関連づけられた痛み刺激に対してのみ共感性が促進された。他方で悲嘆重症度は、故人ではなく存命家族もしくは他人に関連づけられた痛み刺激に対する脳活動と負の相関を示し、悲嘆重症度が強いほど、内側前頭皮質（例：前帯状皮質、補足運動野）における脳活動が低下した ( $T>4.13$ 、多重比較補正  $p<0.021$ )。これらは外傷後ストレス症状、うつ症状と独立した関連であった。また、痛み評定と関連脳活動のいずれでも、存命家族と他人の2条件間で中等度以上の相関が認められた ( $r>.58, p<0.001$ )。

**【考察】**本結果は、死別後の悲嘆反応と共感性の制御基盤の密接な関連を示唆する。遺族において悲嘆症状が共感行動に及ぼす影響は先行する社会的な手がかり刺激の種類により異なり、故人と社会的背景が類似した存命家族への共感行動は、故人よりもむしろ他人への共感行動に類似していた。さらに、悲嘆症状が強く残存するほど、存命家族や他人に関連した手がかり刺激が共感回路による行動調節を強く妨げることで、遺族の生活再建において社会的絆の形成・維持障害をもたらすことが示唆された。

## 社会的報酬は注意欠如・多動症の成人における

### 実行機能を改善するか

○林小百合, 江頭優佳, 魚野翔太, 高田美希, 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】注意欠如・多動症（以下 ADHD）の児童に対する行動療法において賞賛を適切に与えることが望ましい行動を増やしたり、ADHD 症状を改善するうえで有用であることが明らかにされてきたが、ADHD 成人における有効性は確認されていない。本研究では、成人 ADHD における笑顔フィードバックが実行機能課題の成績に影響を及ぼすか検討した。

【方法】対象は 18 歳以上の ADHD 診断を有する 39 名（以下 ADHD 群）、ADHD 群と年齢・性別・知能をマッチングした定型発達者 39 名（以下定型群）であった。笑顔フィードバック確率の異なる 3 条件（なし：正誤に関わらず笑顔フィードバックなし/確実：正答には必ず笑顔をフィードバックする/不確実：87.5%の確率で正答に笑顔、12.5%の確率で無表情をフィードバックする）下で、実行機能課題（go/no-go 課題）を実施した。課題成績（no-go 正答率）を算出し、群（ADHD 群・定型群）×フィードバック条件（なし・確実・不確実）を要因とする 2 元配置分散分析により、その効果を検討した。

【結果】群 ( $F_{(1,76)} = 11.1, p = .001$ ) の主効果があり、ADHD 群の課題成績は定型群よりも低かった。フィードバック効果の主効果 ( $F_{(1.9, 143.4)} = 4.1, p = .02$ ) も有意であり、確実・不確実条件はなし条件より課題成績が高かった。群とフィードバック条件の交互作用は有意でなかったが ( $F_{(1.9, 143.4)} = 1.3, p = .26$ )、各群でのフィードバック効果の確認のため、両群にてフィードバック条件を要因とする 1 元配置分散分析を追加で実施した。定型群では、フィードバックの主効果を確認したが ( $F_{(2,76)} = 6.2, p = .003$ )、ADHD 群ではフィードバックの主効果は有意でなかった ( $F_{(2,76)} = 0.66, p = .52$ )。また、ADHD 群を対象に ADHD 特性の高さと笑顔フィードバックの効果を相関分析により探索的に検討したところ、不注意特性の高い ADHD 者ほど不確実条件の課題成績が低い傾向が見られた ( $r = 0.31, p = .06$ )。

【考察】成人 ADHD における笑顔フィードバック効果を支持する明瞭な結果は得られなかった。また、特に不注意特性の高い場合には、不確実なフィードバックが成績を下げる可能性が示された。これは社会的報酬の有効性を示す小児期の ADHD を対象とした先行研究とは異なる結果である。社会的報酬と実行機能のインタラクションを担う神経基盤は 20 代前半頃まで発達し続けることが知られており、神経学的な発達が小児期との違いをもたらした可能性がある。また、成人期には社会的な報酬の有無に依らず、課題成績を保つ戦略（自発的な動機付けなど）を獲得できている可能性も考えられた。これらは発達に伴う笑顔フィードバック効果の変化や、ADHD のサブグループによる効果の違いを示唆する結果であり、脳機能を含めた検討が求められる。

## 注意欠如・多動症のある成人において

### 他者の視線方向への反射的な注意シフトが生じるか

○魚野翔太, 江頭優佳, 林小百合, 高田美希, 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

【目的】注意欠如・多動症 (ADHD) は発達に不適切なレベルの不注意や多動性、衝動性を持つ神経発達症である。ADHD のある子どもは、仲間からの拒絶など精神病症状のリスクとなる社会的な困難さを示し、心の理論や表情認識の障害もみられることから、社会的情報の処理に困難さを持つことが示唆される。しかし、診断基準に注意の問題が含まれるにも関わらず、社会認知機能の発達に重要な役割を果たす共同注意や視線追従といった機能に障害があるかについてのエビデンスは少ない。本研究では、ADHD のある成人が定型発達者と同様に他者の視線の方向に反射的に注意を向けるかについて検討した。

【方法】参加者：ADHD 群 45 名 (男性 9 名、年齢：32.3±8.6、FSIQ：107.8±10.0) と年齢・性別・知能指数をマッチした定型発達(TD)群 45 名 (男性 11 名、年齢：29.8±11.1、FSIQ：108.5±9.6) が実験に参加した。自閉スペクトラム症、知的障害のある参加者は除外した。刺激：視線が直視から左右いずれかに変化する中性表情、視線とともに表情が中性から恐怖、幸福、もしくは怒りに変化する情動表情を手がかり刺激として使用した。デザイン：視線方向とターゲット位置の一致性 (一致・不一致)、表情 (中性・恐怖・幸福・怒り) を参加者内要因、群 (ADHD・TD) を参加者間要因とする混合要因計画であった。手続き：注視点 (600ms)、直視の中性表情 (300ms)、中性もしくは情動表情の手がかり刺激を呈示した (132ms)。視線が左右を向いてから、83ms 後に左右いずれかにターゲット刺激 (T) を呈示した。参加者は手がかり刺激を注視しながらターゲットが出たらできるだけ早くボタンを押すこと、手がかり刺激の向きとターゲットの位置に関係がないことが教示されていた。

【結果】反応時間についての 3 要因分散分析の結果、一致性の主効果( $F[1, 88] = 216.40, p < .001$ ) および群と一致性の交互作用( $F[1, 88] = 4.85, p = .03$ )が有意であった。視線手がかりの効果 (不一致と一致条件の反応時間差) は ADHD 群でもみられたが( $F[1, 88] = 95.52, p < .001$ )、TD 群よりも小さかった (ADHD: 12.8 ms ± 8.8; TD: 17.3 ms ± 10.6)。また、ADHD 群では CAARS の不注意症状が強い人ほど視線手がかりの効果が大きかった (Spearman's  $\rho = .34, p = .02$ )。

【考察】ADHD 群では視線手がかりの効果が小さかったが、不注意の症状が強い人ほどその効果が大きかった。視線手がかり効果が生じるまでの処理は、手がかり刺激への注意の維持、視線方向の検出と処理、反射的な注意シフト、視線の情報を抑制しターゲットの検出に分けられる。本研究の結果からは ADHD には視線方向の処理に困難さがあるが、不注意症状が手がかり刺激への注意の維持やその情報の抑制の難しさをもたらした結果、不注意症状の強い人で視線手がかり効果が大きくなった可能性が考えられる。

## 自治体によるアウトリーチ支援 所沢市における未治療ケースへの支援実態を中心に

○佐藤さやか<sup>1</sup>, 岩永麻衣<sup>1</sup>, 山口創生<sup>1</sup>, 中西清晃<sup>2</sup>, 西内絵里沙<sup>2</sup>, 下平美智代<sup>2</sup>, 曹由寛<sup>2</sup>, 臼井香<sup>1</sup>, 藤井千代<sup>1</sup>

1. 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 地域精神保健・法制度研究部
2. 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 地域精神保健・法制度研究部  
所沢市アウトリーチ支援チーム

**【背景】** 地域部では2018年10月より埼玉県所沢市「精神障害者アウトリーチ支援事業」を受託し、未治療者を含む全市民を対象としたアウトリーチ支援を展開している。本発表では地域部が支援に関わる前後の対象者の臨床像や支援の変化（調査1）および支援開始時に未治療であった者への支援の特徴（調査2）について報告する。

### 【方法】

**調査1：** 訪問看護ステーションを母体とする前支援チーム（第一期）の2015年10月から2018年9月までの対象者とNCNPチーム（第二期）の2018年10月から2020年3月までの対象者について、患者属性、治療・支援歴、相談経路、アウトリーチチーム以外の支援リソース、支援開始後のコンタクト状況、支援開始後12カ月時点の転帰等について調査を行った。

**調査2：** 2015年10月から2020年3月に支援を対象とした精神障害者アウトリーチ支援事業の全対象者のうち、電子カルテ上にサービス記録の残っているものが受けた支援内容を後ろ向きに調査し、支援開始時点で未治療であったものとそうでないものでサービスの強度がどのように異なるか回帰分析を実施した。

### 【結果】

**調査1：** 第一期（n=90）と第二期（n=23）の対象者の臨床像を比較すると、第二期のほうが平均年齢が若く、統合失調症よりもうつ病圏、神経症圏の診断をもつ人が多く、生活保護を受給している人が多い傾向であった。また未診断ケースも含まれていた。支援に登録される理由として「生活上の問題に加えて、治療中断」が該当する人が少なかった。支援プロセスでは支援開始後12カ月時点で電話による支援よりも訪問や通所による支援が多い傾向があった。12カ月時点の転帰では、精神科への入院や福祉サービス利用が多い傾向があった。統計的に有意差のある変数はなかった。

**調査2：** サービス記録が確認できた89人中、37人（42%）が未治療者であった。未治療群は治療群に比べ、保健所でのサービス提供時間が長く（ $b=0.311$ ,  $p<0.001$ ）。日常生活課題支援（ $b=0.224$ ,  $p<0.001$ ）、家族支援（ $b=0.818$ ,  $p<0.001$ ）、精神症状（ $b=0.270$ ,  $p<0.001$ ）、危機（ $b=1.081$ ,  $p<0.001$ ）についてより強いサービスを受けていた。また家族がサービスの受け手となる傾向が強かった（ $b=0.707$ ,  $p<0.001$ ）。サービス開始12カ月後に未治療群の少なくとも11%が入院し、35%が外来患者であった。

### 【考察】

前チームと比べて、NCNPチームによるアウトリーチ支援は多様な疾患や課題をもつ人に提供されており、統合失調症中心だった従来の精神科医療の枠を超えた新たな地域精神保健サービスのひな形となりうる可能性が示唆された。特に未治療のメンタルヘルス不調者は医療制度では対応しづらく、これらの人々に対する支援の特徴が明らかになったことは意義あることと考えられた。

## 災害関連調査を通じた当事者主導型研究の Protokol 作成 および記録 —DIARY プロジェクトの実践に基づく検討—

○川口敬之<sup>1</sup>, 山田悠平<sup>2</sup>, 相良真央<sup>2,3</sup>, 山口創生<sup>1</sup>, 小池純子<sup>1</sup>, 塩澤拓亮<sup>1</sup>, 岩永麻衣<sup>1</sup>, 五十嵐百花<sup>1</sup>, 臼井香<sup>1</sup>, 安間尚徳<sup>1</sup>, 山田裕貴<sup>1</sup>, 佐藤さやか<sup>1</sup>, 藤井千代<sup>1</sup>

1. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 地域精神保健・法制度研究部
2. 一般社団法人精神障害当事者会ポルケ
3. 特定非営利活動法人凸凹ライフデザイン

**【背景】**近年、障害福祉政策や支援サービスに障害当事者や家族の意見を直接的に反映させたいとする機運の高まりから当事者主導型研究が注目されている。当事者主導型研究とは、患者や市民が研究に参加するあり方を示す「患者市民参画 (Patient and public involvement: PPI)」における類型の 1 つであり、当事者が研究を行う主体として、研究プロセスのあらゆる段階に影響を及ぼしながら実施する研究を指す。当事者主導型研究の論説は国際的には 2000 年頃から見られるようになった。本邦においても精神障害当事者や家族の団体による調査が行われており、研究者が持ち合わせていない精神保健福祉の利用経験に基づいた豊かな研究知見をもたらす好例もみられる。他方、調査目的に応じた研究計画立案や研究倫理審査における諸課題を抱えており、当事者主導型研究の実施プロセスや共同する研究者の役割の明確化は精神保健福祉の発展のために重要である。本研究の目的は、当事者主導型研究の実践事例となる「DIARY プロジェクト」を記録することにより、当事者主導型研究の実施プロセスおよび研究者の役割を記述的に検討することである。

**【DIARY プロジェクト】**プロジェクトの目標およびテーマは、「精神障害当事者が被災時に抱える困難に対する支援策が提示された災害時精神保健福祉体制に関わるガイダンスの開発」である。研究体制はコアメンバー3名（精神障害当事者2名，研究者1名）に、研究者10名を加えた13名で構成され、概ね週1回の研究会議をもとに研究を遂行している。

**【研究計画】**研究期間は2022年4月～2025年3月である。2022年度は被災経験のある精神障害当事者へのインタビュー調査、2023年度は災害時避難生活における精神保健福祉として必要な体制に関するアンケート調査を実施する計画である。

**【実施経過】**2022年7月に熊本県、同年10月に福島県において精神障害当事者（23名）および支援者・行政職員（15名）を対象としたインタビュー調査を実施した。インタビューテーマは、精神障害当事者が困難を抱えることが想定される内服薬や医療的支援の確保を中心とし、被災時に経験した困難感や防災対策について広く聴取した。インタビューの音声データは逐語録に起こし、質的記述的分析を実施中である。研究者は、研究倫理審査申請書類やインタビューガイド作成、インタビュー実施、分析方法の提案において役割をもちながら、協働的に参加している。

**【展望】**プロジェクトの実践事例をもとに、当事者主導型研究による調査結果と専門家が行った先行研究との相違点や、当事者主導であり続けるための研究者の関与について検討する。

## Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system in adulthood PTSD and childhood maltreatment history

○ 笥亮子<sup>1)</sup>, 堀弘明<sup>1)</sup>, 吉田冬子<sup>1) 2)</sup>, 伊藤真利子<sup>1) 3)</sup>, 林明明<sup>1)</sup>, 丹羽まどか<sup>1)</sup>, 成田恵<sup>1)</sup>, 井野敬子<sup>1) 4)</sup>, 今井理紗<sup>5)</sup>, 篠山大明<sup>6)</sup>, 加茂登志子<sup>7)</sup>, 功刀浩<sup>2) 8)</sup>, 金吉晴<sup>1)</sup>

- 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) 北海道大学 環境健康科学研究教育センター
- 4) 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
- 5) りさ栞中こころのクリニック
- 6) 信州大学医学部精神医学教室
- 7) 若松町こころとひふのクリニック
- 8) 帝京大学医学部 精神神経科学講座

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は、重度のトラウマ性ストレスを契機として発症する疾患であり、ストレス反応システムの変化を伴う可能性が指摘されている。視床下部—下垂体—副腎系 (HPA 系) は、ストレス応答と恒常性維持に関与していることが知られているが、PTSD に関してはこれまで一貫した結果が得られていない。また、最近の研究結果では、レニン—アンジオテンシン—アルドステロン系 (RAA 系) と遺伝的要因がトラウマ・PTSD および HPA 系調節に関与する可能性が示されている。本研究では、RAA 系と候補遺伝子の SNP を同時に調べることで PTSD における HPA 系機能を詳細に検討することを目的とした。対象者は PTSD 女性患者 69 名およびトラウマ体験のない健常対照女性 107 名であり、自記式質問紙による心理社会的評価と、採血によるホルモン測定および遺伝子解析を行った。PTSD 重症度は心的外傷後診断尺度 (PDS)、小児虐待歴は幼少期トラウマ質問紙 (CTQ)、機能障害は Sheehan 機能障害尺度 (SDISS) を用いて評価した。血液中の Cortisol、ACTH、DHEA-S、Renin、Aldosterone 濃度を測定し、また *FKBP5* rs1360780 および *CACNA1C* rs1006737 の遺伝子型を決定した。5 つのホルモン濃度について患者群と健常群との間に有意な差は見られなかった。一方、患者群の DHEA-S 濃度は PTSD 重症度 (PDS 合計得点) ( $p=0.003$ ) および機能障害 (SDISS) ( $p=0.008$ ) と有意な負の相関を示した。さらに、rs1006737 A 対立遺伝子をもつ患者は、GG 遺伝子型をもつ患者 ( $p=0.002$ ) および A 対立遺伝子をもつ健常対照者 ( $p=0.006$ ) よりも有意に低い DHEA-S 濃度を示した。これらの結果から、DHEA-S 低値は PTSD 患者の重症化に関連しうること、またその関連は *CACNA1C* rs1006737 によって修飾される可能性が示唆された。



## 児童期虐待に関連した複雑性 PTSD に対する STAIR Narrative Therapy の前後比較試験の成果

○丹羽まどか<sup>1)</sup>, 加藤知子<sup>2)</sup>, 大滝涼子<sup>1)</sup>, 大友理恵子<sup>3)</sup>, 須賀楓介<sup>4)</sup>,  
菅原まゆみ<sup>1)</sup>, 成田瑞<sup>1)</sup>, 堀弘明<sup>1)</sup>, 加茂登志子<sup>5)</sup>, 金吉晴<sup>1)</sup>

- 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) かとうメンタルクリニック, 3) 黒崎中央医院,  
4) 兵庫県こころのケアセンター, 5) 若松町こころとひふのクリニック

**【背景】**虐待関連の PTSD に対する複数の無作為化比較試験によって、Skills Training in Affective and Interpersonal Regulation (STAIR) Narrative Therapy が、PTSD 症状に加えて感情調整と対人関係の問題の改善に有効であることが報告されている。しかしながら、ICD-11 の複雑性 PTSD を対象とした検証や欧米以外の文化圏での検証は行われていない。本研究は、日本の臨床現場において、ICD-11 の複雑性 PTSD に対する治療の実施可能性、安全性、潜在的有効性を検討することを目的とした。

**【方法】**18歳以前に身体的／性的虐待を経験し、ICD-11 に基づいて複雑性 PTSD と診断された成人女性患者を対象として、STAIR Narrative Therapy の前後比較試験を実施した。10名(21-54歳)が登録され、国立精神・神経医療研究センターまたは共同研究機関にて治療を受けた。治療はマニュアルに基づきながらも、個々の患者のニーズに合わせた柔軟な適用を許容し、マニュアル遵守度やセッション数、修正内容等を記録した。主要評価項目は、国際トラウマ面接 (ITI) で評価された治療後および治療終了3か月後の複雑性 PTSD 診断と重症度であった。副次評価項目として、うつ、不安、解離などの精神症状、感情調整や対人関係の問題、生活の質、否定的認知を治療前、中間、治療後、治療終了3ヶ月後に評価した。

**【結果】**治療完遂者7名のうち、6名は治療終了時に複雑性 PTSD の診断を満たさなくなり、治療終了3ヶ月後には7名全員が複雑性 PTSD の診断を満たさなくなった。複雑性 PTSD の重症度得点は、治療前と比べて治療後および治療終了3か月後に有意な改善が認められ、いずれも大きな効果量が示された(治療後  $d=1.69$ 、3か月後  $d=2.14$ )。同様に、うつ症状をはじめとした様々な評価項目でも治療前後で有意な改善が認められ、これらの改善は3ヶ月後も維持された。治療を中断した3名(1名は COVID-19 の影響)のうち、中間評価を受けた2名にも複雑性 PTSD 症状の改善が認められた。また重篤な有害事象は発生していない。

**【考察】**本研究の参加者は、長期にわたる持続的虐待を経験し、7名は1つ以上の併存疾患、8名は重度のうつ症状、6名は自殺企図歴を有していたが、安全を保ちながら治療を進めることができ、複雑性 PTSD をはじめ、様々な精神症状や機能の改善が認められた。本研究の結果から、STAIR Narrative Therapy は複雑性 PTSD 患者にも適用可能であり、少数例の結果ではあるが、日本でも海外の先行研究と同等の効果が期待できることが示唆された。今後は無作為化比較試験や日本での治療の実装普及に取り組む予定である。

## 薬物犯罪による保護観察対象者の地域支援からの脱落：保護観察から地域精神保健的支援への架け橋「Voice Bridges Project」

○堤 史織, 宇佐美 貴士, 高野 歩, 熊倉 陽介, 金澤 由佳, 松本 俊彦

【背景】物質使用障害における治療・支援の脱落率は非常に高く、脱落者の傾向や脱落の関連因子等は先行研究で示されているが、地域支援の文脈における脱落者研究はない。我々は、保護観察と地域支援をつなぐシステムの構築と共に、地域の精神保健福祉センターからの「おせっかい」な電話によって、保護観察の対象となった薬物依事犯者のコホート調査を行う、Voice Bridges Project; 「声」の架け橋プロジェクト(以下VBP)を2017年3月より開始した。本研究では、電話による「ゆるやかな見守り」の地域支援から1年以内に早期脱落し支援が途切れてしまう層を分析し、地域支援を継続的に受けることができない人の特徴と、早期脱落の関連因子を検討した。

【方法】2017年3月～2022年9月にVBPへ参加同意した保護観察の対象となる成人した薬物事犯者724名のデータを用いて解析を行った。1年間の追跡完了者と1年以内の早期脱落者の2群に分類し、初回調査時の基本属性、健康状態、薬物関連事項、処遇・処罰関連事項、治療・支援関連事項に関して、カイ二乗検定、T検定にて比較した。次に、脱落の有無をエンドポイントとしたCox回帰分析により、早期脱落の危険因子・保護因子を解析した。

【結果】脱落群は、追跡完了群に比べ、女性、最終学歴が中学以下、家族との同居はなく、特に更生保護施設在住の人が多かった。また、物質使用障害以外の精神疾患をもち、過去一年の自殺企図がある傾向にあり、健康満足度が有意に低かった。さらに、脱落群では刑務所服役歴が2回以上あり、執行猶予がつかない仮釈放の人で、保護観察中のアルコールに関する遵守事項が定められている人が多くみられた。Cox回帰分析の結果、女性、家族と同居がないこと、過去一年の自殺企図があることが脱落のリスクを高める因子であった。一方で、過去一年の自殺念慮・企図がないこと、保護観察中のアルコールに関する遵守事項ないこと、全部執行猶予と一部執行猶予がつくことが脱落の保護因子として特定された。

【結論】VBPは薬物依存者にとって受動的な支援であり、本研究における脱落者は、そのゆるやかな見守りからをも自ら途絶えてしまう、治療・支援からより脱落しやすい人々である。本研究ではその脱落者の特徴と、脱落に関連する危険因子や保護因子を明らかにした。女性、身寄りがいない者、過去一年の自殺企図経験がある者は、脱落のリスクが高く、また、保護観察中のアルコールに関する遵守事項がないことや刑の執行猶予がつくことが脱落の保護因子となることが示唆された。今後継続的な地域支援を考える上で、これらの危険因子に該当する者には特に注意をしてサポートしていく必要があると考えられる。また、本研究結果で得られた保護因子に関しては、薬物依存者の地域支援の文脈で、我が国の薬物事犯に対する執行猶予制度や保護観察制度を検討する上で、貴重な結果が得られたといえる。

## 新規合成オピオイドによる薬物依存性の解析

○富山健一, 船田正彦, 松本俊彦

### 【背景】

強力な鎮痛・鎮静作用があるモルヒネなどのオピエートやモルヒネ様の薬理作用を有するフェンタニルなどの合成化合物(オピオイド)は、医学的な有用性が認められる一方で、乱用による薬物依存の危険性や過剰摂取による死亡事故も発生している。さらに海外では、デザイナーズドラッグ(危険ドラッグ)として、フェンタニル骨格を有する多数の化合物が合成され、乱用されているが、近年従来の合成オピオイドとは構造の異なるニタゼン系化合物が登場し、我が国を含め世界的に流通が拡大しつつある。ニタゼン系化合物は、フェンタニルなどと同様にオピオイド受容体に作用すると考えられるが、その薬理作用や薬物依存性の発現についてはほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、ニタゼン系化合物の薬理学的特性および薬物依存性の解析を行った。

### 【方法】

#### (1) Isotonitazene の薬理作用

ニタゼン系化合物として最初に流通が確認された isotonitazene を試験薬として使用した。本研究では、 $\mu$ -オピオイド受容体を発現する細胞を作成し、 $\text{Ca}^{2+}$ 蛍光指示薬 FLIPR Calcium 4 Assay kit (Molecular Devices, LLC.)による受容体機能の解析を行った。

#### (2)条件付け場所嗜好性試験による isotonitazene の薬物依存性評価

薬物依存形成の評価には、conditioned place preference (CPP) 法を用いた。白黒2区画の CPP 装置 (ENS-CPP, Neuroscience 社) を用いて、1日に午前と午後の合計2回条件付けを4日間にわたって行った。午前に isotonitazene または生理食塩液(SAL)を投与し、30分間装置内に閉じ込め、午後(6時間後)に午前に薬物を経験した動物は SAL を、そうでない動物は薬物を投与し30分間装置内に閉じ込めた。テストセッションは、5日目に薬物および溶媒ともに投与せず、15分間の白区画および黒区画の滞在時間を測定した。

#### (2) マイクロダイアリシス法によるドパミン遊離作用の解析

ドパミンの遊離について、中脳辺縁ドパミン神経系の主要投射先である側坐核 (from bregma: anterior, +15 mm; lateral, -0.9 mm; ventral, -4.9 mm) をターゲットとして、微量生体試料分析システム HTEC 500 (Eicom, Co., Kyoto, Japan) を用いて解析した。

### 【結果】

オピオイド受容体を発現する CHO 細胞を利用して、isotonitazene のオピオイド受容体作用を解析した。その結果 CHO- $\mu$  細胞において isotonitazene の刺激により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  の有意な増加が確認された。マウスを使用し CPP 法による薬物依存性の評価を行った。Isotonitazene (0.025, 0.05 mg/kg) の条件付けによって、有意な CPP の発現、すなわち報酬効果の発現が認められた。マイクロダイアリシス法を実施したところ isotonitazene (0.05 mg/kg) によって、側坐核内で有意なドパミン量の増加が確認された。

### 【考察】

本研究では、isotonitazene の  $\mu$ -オピオイド受容体に対する薬理作用及び薬物依存形成能について検討した。その結果、isotonitazene は fentanyl や morphine よりも強力なアゴニスト活性を有していることが確認された。さらに isotonitazene は、CPP 法によって薬物依存形成能を有することも明らかとなった。マウスの側坐核内では、ドパミンの有意な上昇が確認され、ドパミン拮抗薬 SCH23390 などによって CPP 発現が抑制されることから、依存形成にはドパミンの関与が示唆された。以上の結果により新規オピオイド化合物 isotonitazene は強力な中枢作用と薬物依存形成能を有することから、その乱用拡大には特に注意を要すると考えられる。

Department of Public Mental Health Research

## Association between COVID-19 infection and severe psychological distress in Japanese population: A Cross-Sectional Study

○Mayumi Kataoka<sup>1)</sup>, Megumi Hazumi<sup>1,2)</sup>, Kentaro Usuda<sup>1)</sup>, Emi Okazaki<sup>1)</sup>,  
Zui Narita<sup>3)</sup>, Takahiro Tabuchi<sup>4)</sup>, Daisuke Nishi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Public Mental Health Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Sleep-Wake Disorder, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

<sup>3)</sup>Department of Behavioral Medicine, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

<sup>4)</sup>Cancer Control Center, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan

### Objective

Comparing the risk of psychiatric symptoms between individuals infected with COVID-19 and those not infected is important. People infected with COVID-19 had a greater risk of depression and anxiety than those non-infected in the Western country. However, it is unclear whether the result applies to other countries. We aimed to examine whether a COVID-19 infection is associated with severe psychological distress (SPD) in the Japanese population.

### Methods

This study was conducted using panels of an internet research agency in Japan with a web-based self-report questionnaire. 4856 infected and 26282 non-infected were involved. The risk ratio (RR) of the association of COVID-19 infection and SPD as the average treatment effect through Poisson regression analysis with a robust error variance using the stabilized inverse probability weighting of the propensity score. We performed a sensitivity analysis to estimate the E-value to test the robustness of the result. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all patients to be included in the study. The study was approved by the Ethical Board of the National Center of Neurology and Psychiatry in Japan (A2021-34).

### Results

The number of participants who applied for SPD was 448 (9.2%) in the people infected with COVID-19 and 2,212 (7.2%) in the non-infected people. The RR of SPD of the COVID-19-infected people was 0.85 (95% CI: 0.75–0.96,  $P < 0.01$ ). The e-values were 1.63 and 1.91 when the set of RRs were 1.0 and 1.1, respectively.

### Conclusions

We confirmed that in the Japanese population, people infected with COVID-19 had a significantly lower RR of SPD than non-infected people. The result was inconsistent with a previous study conducted in the Western country. While COVID-19 infection affects the mental health of individuals through various mechanisms, including biological aspects, the results of this study likely highlight that we should not underestimate the exposure of non-infected individuals to various stressors. Further research is needed to confirm the association with a representative sample and adjusting for adequate confounders.

## トラウマインフォームドケアの 行動制限最小化に対する有効性の検討

○三宅美智<sup>1)</sup>, 臼田健太郎<sup>1)</sup>, 羽澄恵<sup>1)</sup>, 川島貴大<sup>2)</sup>,  
立森久照<sup>2)</sup>, 西大輔<sup>1)</sup>

1) 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

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門 情報管理・解析部

### 1. 背景と目的

トラウマを含む子ども期の逆境体験（ACEs）の頻度は高く、米国では研究参加者の 52.1% が 18 歳以前に 1 つ以上の、6.2% は 4 つ以上の逆境体験を経験していることが疫学調査によって明らかになっている。またその影響はその後のメンタルヘルスのみならず身体疾患への影響も指摘されるなど広範かつ長期におよぶことが示されてきた。さらに重症精神疾患（統合失調症を含む精神病性障害等）患者の方が一般住民よりもトラウマ体験の経験率が高いことが指摘されている。ACEs の頻度の高さと影響の大きさが明らかになったこと等から、近年「トラウマインフォームドケア（以下 TIC）」が注目されている。TIC は PTSD に特化した治療ではなく、トラウマ体験の影響を理解し、当事者がトラウマを体験したことが明らかではなくともその可能性を念頭に置き、それを踏まえた対応を通常の医療やサービスの中に組み込んでいくことである。アメリカでは、精神保健施設における隔離・身体拘束の最小化を目的とした戦略を示した「Six Core Strategies」が開発されている。その基礎理論の 1 つに TIC が含まれており、先行研究では隔離・身体拘束施行数や時間の減少との関連が示されている。そこで本研究では、非ランダム化比較試験によって、TIC の動画研修の行動制限最小化に対する効果を検討することとした。

### 2. 方法

データ収集システム（RESCOPE）を使用している精神科医療機関に研究参加を依頼し、同意が得られた 11 の医療機関を TIC 研修を希望する群と希望しない群に分けた。2021 年 11 月～2022 年 1 月の 3 ヶ月を介入群における介入期間とし、2019 年 4 月～2022 年 4 月に研究参加機関に入院した患者を対象に、入院患者の処遇状況に関するデータを収集した。収集したデータは、施設属性として、病棟数、病床数、病棟入院料、看護職・看護補助者の配置数、患者属性として、主診断、性別、年齢、入院形態、隔離・拘束時間であった。介入前の 2020 年 4 月～2021 年 10 月ベースライン期、介入期間終了後 2022 年 2 月～4 月の 3 ヶ月をフォローアップ期とした。主要アウトカムは、在院患者延べ日数に対する隔離、身体拘束時間割合とし、差分の差分法（DID）を行った。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

参加医療機関は、介入群（6 施設 33 病棟）と対照群（5 施設 27 病棟）に分類された。解析結果の詳細については、当日報告する予定である。

## 4 大精神疾患の脳構造の類似度の解析： 大脳皮質厚と大脳皮質表面積の多施設共同疾患横断解析

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

<sup>1</sup>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，<sup>2</sup>生理学研究所システム脳科学研究領域心理生理学研究部門，<sup>3</sup>筑波大学医学医療系精神医学，<sup>4</sup>東京大学大学院医学系研究科精神医学分野，<sup>5</sup>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，<sup>6</sup>北海道大学大学院医学研究科精神医学教室，<sup>7</sup>東京大学医学部附属病院リハビリテーション部，<sup>8</sup>岐阜大学医学部附属病院精神科，<sup>9</sup>金沢医科大学総合内科，<sup>10</sup>富山大学学術研究部医学系神経精神医学講座，<sup>11</sup>富山大学研究推進機構アイドリング脳科学研究センター，<sup>12</sup>日本医科大学医学部大学院精神・行動医学分野，<sup>13</sup>大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室，<sup>14</sup>地域医療機能推進機構大阪病院，<sup>15</sup>医療法人フオスター，<sup>16</sup>広島大学大学院医系科学研究科精神神経医科学，<sup>17</sup>京都大学大学院医学研究科精神医学教室，<sup>18</sup>山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座，<sup>19</sup>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，<sup>20</sup>九州大学大学院医学研究科精神病態医学，<sup>21</sup>東京大学生産技術研究所，<sup>22</sup>昭和大学発達障害医療研究所，<sup>23</sup>徳島大学病院精神科神経科，<sup>24</sup>首都大学東京人文科学研究科言語科学教室，<sup>25</sup>北海道大学大学院医理工学グローバルセンター，<sup>26</sup>東京大学心の多様性と適応の連携研究機構，<sup>27</sup>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，<sup>28</sup>産業医科大学医学部精神医学，<sup>29</sup>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，<sup>30</sup>九州大学大学院医学研究科神経画像解析学講座，<sup>31</sup>滋賀医科大学放射線医学講座，<sup>32</sup>埼玉医科大学医学部精神医学，<sup>33</sup>浜松医科大学精神医学講座

主要な精神疾患である統合失調症(SZ)，双極性障害(BD)，うつ病(MDD)，自閉スペクトラム症(ASD)における大脳皮質構造異常は疾患別には多くの報告があるが統一した手法でこれら4大精神疾患の疾患横断解析がなされた研究はなかった。我々は昨年度に認知ゲノム共同研究機構(COCORO)によるSZ 1426名，BD 230名，MDD 570名，ASD 206名，健常 3068名の合計5500名による症例対照研究を進めSZで皮質の厚と表面積の全般的な菲薄化と減少，BDで68領域中34領域での厚の菲薄化，MDDでの30領域の厚の菲薄化と11領域の面積減少を見出した。今回我々はこれら疾患別領域別結果の類似度を定量的に解析した。

T1強調MRI画像のFreeSurfer解析で施設及び撮像プロトコル別に68の皮質領域の厚と表面積の平均値の群間差の効果量を年齢及び性別を共変量として算出してメタ解析した結果得られた68の効果量を68次元のベクトルとした。その内積の大きさを-1から1に調整するコサイン類似度を測定した。これは1であればベクトルは同じ向きで各脳領域のパターンが同じであることを示し0であればベクトルが直行して全く類似せず-1の場合はパターンが真逆と判断される。

大脳皮質厚のパターンはSZ，BD，MDDでコサイン類似度が0.922~0.960と類似していた。しかしASDはどの疾患群との組み合わせもコサイン類似度が-0.002~0.005で類似しなかった。大脳皮質表面積のパターンはSZ，MDD，ASDでコサイン類似度が0.811~0.945と類似していたがBDはどの疾患群との組み合わせもコサイン類似度が-0.098~0.005で類似しなかった。

単一研究での大脳皮質構造の4大精神疾患の類似度の定量化は今回のCOCOROの取り組みが初めてでありコサイン類似度によって大脳皮質厚/表面積の類似度の定量的解析に成功した。皮質厚はSZ，BD，MDDの3疾患で，表面積はSZ，MDD，ASDの3疾患でパターンが類似していた。ところが大脳白質の4大精神疾患COCORO横断研究(Koshiyama, et al, Mol Psychiatry, 2019)ではMDD以外のSZ，BD，ASDの3疾患で白質微細構造異常が強く今回の大脳灰白質とはまた異なるパターンであった。またSZの効果サイズが最も大きいことは皮質の菲薄化，表面積減少，白質微細構造異常の何れでも4大精神疾患の中で共通しておりSZは灰白質と白質の何れでも最も大きな障害を持ち脳病態が最も重い可能性が示唆された。BD，MDD，ASDでは皮質厚，皮質表面積，白質のそれぞれで効果量の大きさの順序が異なり，この3疾患の脳病態は皮質厚，皮質表面積，白質に其々異なる効果を及ぼすことが示唆された。

## 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<sup>1)</sup>、安田 由華<sup>1)2)</sup>、古郡 規雄<sup>3)</sup>、市橋 香代<sup>4)</sup>、小高 文聰<sup>5)</sup>、堀 輝<sup>6)</sup>、飯田 仁志<sup>6)</sup>、村岡 寛之<sup>7)</sup>、高江洲 義和<sup>8)</sup>、三浦 健一郎<sup>1)</sup>、松本 純弥<sup>1)</sup>、稲田 健<sup>7)</sup>、渡邊 衡一郎<sup>9)</sup>、橋本 亮太<sup>1)</sup>

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) 医療法人フオスター、3) 獨協医科大学 精神神経医学講座、4) 東京大学医学部附属病院精神神経科、5) 東京慈恵会医科大学精神医学講座、6) 福岡大学医学部精神医学教室、7) 北里大学医学部精神科学、8) 琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座、9) 杏林大学医学部精神神経科学教室

診療ガイドラインは、エビデンスに基づいて作成され、患者と医療者の意思決定に用いられる。しかし、臨床現場において必ずしも採用されておらず、エビデンス・プラクティス・ギャップの存在が指摘されている。このギャップを解消し、診療ガイドラインを社会実装するために、「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。同プロジェクトは、全国の精神科医を対象としたガイドライン講習会を開催し、受講者の治療行動変化を検証している。受講者の治療行動評価は、所属施設入院患者の退院時処方におけるガイドライン推奨治療の実施率とし、これまでに 2016～2018 年に収集したデータにおいて、EGUIDE プロジェクト講習会により抗精神病薬単剤治療をはじめとするガイドライン推奨治療の実施率が向上したことを報告した。今回はその際に課題とされた、患者背景などの交絡因子も考慮し、さらに新たに 2019 年に収集したデータも追加して再検討を行ったので報告する。本研究は国立精神神経医療研究センター倫理委員会にて承認 (承認番号 B2022-004) を受けている。

解析対象は 2016～2019 年度に収集した統合失調症患者 7405 名と大うつ病性障害 (以下うつ病) 患者 3794 名の退院時処方データとした。統合失調症、うつ病それぞれについて、EGUIDE 講習未受講医師が担当した患者と、受講済み医師が担当した患者の退院時処方を比較し、ガイドライン推奨治療の実施率に対する EGUIDE の効果を検討した。統計手法は、ロジスティック回帰分析を用いた。

解析の結果、ガイドライン推奨治療のうち、統合失調症においては抗精神病薬単剤治療率、他の向精神薬を含まない抗精神病薬単剤治療率、抗不安薬・睡眠薬の非処方率が、うつ病においても、他の向精神薬を含まない抗うつ薬単剤治療率、抗不安薬・睡眠薬の非処方率が、EGUIDE 受講者群が EGUIDE 未受講者群より高い実施率であった。

以上より、EGUIDE プロジェクト受講者の方がガイドライン推奨治療の実施率が高く、ガイドラインの講習は、精神科医の治療行動を変化させ、エビデンス・プラクティス・ギャップを解消し、診療ガイドラインの社会実装に貢献できることが示唆された。

## ZBTB18/RP58 ハプロ不全による知的障害モデルマウスは シナプス機能不全を伴う認知機能障害を示す

○三輪秀樹<sup>1,2</sup>, 平井清華<sup>2</sup>, 新保裕子<sup>2</sup>, 中島啓介<sup>2</sup>, 近藤真啓<sup>2</sup>,  
田中智子<sup>2</sup>, 丸山千秋<sup>2</sup>, 平井志伸<sup>2</sup>, 岡戸晴生<sup>2</sup>

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. 東京都医学総合研究所 神経細胞分化プロジェクト

**【背景】**ZBTB18/RP58 (OMIM \*608433) は、1q43q44 微小欠失症候群 (OMIM #612337) の原因遺伝子の一つであり、そのハプロ不全は知的障害を引き起こすとされている。しかし、これらの病態基盤については不明な点が多い。

**【方法】**ZBTB18/RP58 ヘテロ接合体マウスを作製し、生化学的解析・組織形態学的解析・行動学的解析・電気生理学的解析を用いた包括的な表現型解析により、RP58 の遺伝子異常が引き起こす病態メカニズムの検証を行った。

**【結果】**ZBTB18/RP58 ヘテロ接合体マウスは、生化学的解析:グルタミン酸受容体サブユニットの発現低下、組織形態学的解析:大脳皮質層構造に重大な異常は見られないが脳梁の異形成およびスパイン密度分布の変化、行動学的解析:オープンフィールド試験における過活動、明暗箱試験における明箱滞在時間の減少、ロタロッドにおける運動学習障害、Y字迷路試験での交替行動率の低下、水迷路試験における逆転学習障害など複数の行動異常を示し、電気生理学的解析:NMDA 受容体を介したシナプス応答特性の変化および興奮性シナプス伝達の長期増強の飽和レベルの低下、などを示すことが明らかとなった。

**【考察】**ヘテロ接合体マウスでは、興奮性シナプスの成熟が損なわれ、その結果、シナプス可塑性特性の異常が生じ、それを基盤とした認知機能障害が引き起こされることを示唆された。さらに、脳梁異形成が生じることが明らかになり、ZBTB18/RP58 ハプロ不全を持つ患者や1q43q44 微小欠失症候群で報告されている脳梁異形成を再現することができた。したがって、本研究結果により、ZBTB18/RP58 ヘテロ接合体マウスは、ZBTB18/RP58 ハプロ不全の新規モデルとして樹立し、病態解明に有用となることを示した。



## マウス発達期小脳プルキンエ細胞の活動抑制による 自閉症スペクトラム障害様表現型の探索

○上條諭志, 山田光彦, 三輪秀樹

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】** 自閉症スペクトラム障害 (ASD) は有病率が数%に達する社会的なインパクトの大きい疾患であるが、その病態形成メカニズムには不明な点が多い。ASD 患者の剖検データでは小脳プルキンエ細胞密度の減少が一貫して報告されており、周産期に小脳を損傷した群では ASD の発症確率が数十倍にもなることから、ASD の病因の 1 つとして小脳機能の異常が注目を集めているが、その神経基盤は不明な点が多い。

**【目的】** 発達期の一過性の小脳活動異常が、将来の個体の行動に永続的な影響を与えるかについて、主に ASD と関連する指標に着目し、行動試験を用いて調べる。

**【方法】** 小脳プルキンエ細胞特異的に組み換え酵素 Cre を発現する L7-Cre マウスと Cre 依存的に抑制性 DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) を発現する LSL-hM4Di マウスを交配し、小脳プルキンエ細胞特異的に DREADD を発現する仔マウスとその同腹コントロール仔マウスを得た。生後 11-15 日の 5 日間、マイクロピペットを用いて clozapine N-oxide (CNO; 5mg/kg) を一日一回経口投与し、プルキンエ細胞の活動を抑制した。その後は 8 週齢まで通常飼育し、行動実験バッテリーおよび組織解析を行った。

**【結果】** マウスの社会性を定量的に評価できる 3 チャンバー試験において、オスのみで Social preference index の低下が見られた。常同行動のモデルと考えられているグルーミング試験では、オス・メスマウスともにグルーミング時間の異常を認めなかった。他の基本的な行動試験には概ね差がなかった。

**【考察】** 発達期のプルキンエ細胞の活動を一過性に障害する操作で、プルキンエ細胞脱落マウスと同様の社会性異常を惹起できたことから、この表現型には発達期の小脳活動が関係していることがわかった。一方で、同マウスで見られていた他の ASD 様表現型については再現できず、①活動の抑制期間が短い、②活動抑制後の飼育期間に代償が起きた、③表現型が行動試験中のプルキンエ細胞活動異常に依存している、等の理由が考えられた。また、同じ薬理的な操作により雌雄で異なる表現型を得ていることから、発達期の小脳活動異常に対する脆弱性が脳の性別により異なっており、それが ASD の有病率の男女差の原因である可能性が示唆された。

Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders

## Perceived discrimination and mental health in the Japanese general population

○Andrew Stickley, Aya Shirama, Tomiki Sumiyoshi

Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders

**Background:** Research has shown that discrimination is prevalent in many countries and associated with poorer mental health. However, little is known about discrimination and its effects in Japan.

**Aims:** To address this deficit this study examined the association between perceived discrimination and mental health in the Japanese general population and the role of general stress in these associations.

**Method:** Data were analyzed from 1245 individuals (age 18-89) that were collected in an online survey in 2021. Perceived discrimination was assessed with a single-item measure as was lifetime suicidal ideation. Depressive and anxiety symptoms were respectively measured with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7). General stress was assessed with the Perceived Stress Scale (PSS-14). Logistic regression was used to assess associations.

**Results:** Perceived discrimination was prevalent (31.7%) in the study sample. In fully adjusted analyses discrimination was associated with all of the mental health outcomes/general stress with odds ratios (ORs) ranging from 2.78 (suicidal ideation) to 6.09 (general stress) among individuals with a high level of discrimination. When the analyses were adjusted for general stress (as a continuous score) there was a large reduction in the ORs although high discrimination continued to be significantly associated with anxiety (OR: 2.21), while a mid level of discrimination was related to depressive symptoms (OR: 1.87) and had a borderline association with suicidal ideation.

**Conclusion:** Perceived discrimination is common in the Japanese general population and associated with worse mental health, with general stress playing an important role in this association.

## 統合失調症の精神病症状に対するセロトニン 1A 受容体部分作動薬の増強療法に関するメタ解析

○山田理沙<sup>1,2)</sup>, 和田歩<sup>1,2)</sup>, Andrew Stickley<sup>1)</sup>, 横井優磨<sup>3)</sup>, 住吉太幹<sup>1,2)</sup>

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病院 精神診療部

3) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究・教育研修部門 教育研修部

【背景】統合失調症患者の治療において、既存の抗精神病薬の効果は充分でない場合があり、さらなる治療法の開発が望まれる。こうした中、セロトニン 1A (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体部分作動薬 (5-HT<sub>1A</sub>-PA; buspirone、タンドスピロンなど) による増強療法が、統合失調症の症状を軽減することが示唆されてきた。そこで本研究では、5-HT<sub>1A</sub>-PA による増強療法が、統合失調症患者の精神病症状を改善するかをメタ解析により検討した。

【方法】対象研究の選択基準は、1. ランダム化比較試験、2. 統合失調症または統合失調感情障害患者、3. 精神病症状をアウトカムに使用、4. 効果量評価が可能な情報を有する、5. 査読の有の英語論文として公表、6. 4 週間以上の 5-HT<sub>1A</sub>-PA 投与期間とした。検索は PubMed、Cochrane Library、PsycINFO の 3 つのデータベースを利用し、2022 年 2 月までに公表された文献を対象とした。異質性の確認後、固定効果または変量効果モデルを用いてオッズ比を統合し、95%信頼区間 (CI) および標準化平均差 (SMD) を算出した。

【結果】上記の基準を満たす 7 つの研究 (被験者数合計 435 人) が抽出された。いずれも、buspirone あるいはタンドスピロンが用いられていた。これらの 5-HT<sub>1A</sub>-PA による増強療法は、精神病症状全般 (SMD = -1.13, 95% CI = -1.98 ~ -0.27)、および陽性症状 (SMD = -0.72, 95% CI = -1.31 ~ -0.12) 軽減において有意な効果を示した。一方、陰性症状に対する効果は有意ではなかった (SMD = -0.93, 95% CI = -1.90 ~ 0.04 )。

【結論】5-HT<sub>1A</sub>-PA による増強療法は、特に陽性症状の改善に有効であることが示唆された。以上の知見は、抗精神病薬の効果が限定的、あるいは忍容性が低い患者の治療法の開発を促進すると期待される。

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所  
令和4年度 研究報告会  
(第34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。

©2023, All rights reserved, Printed in Japan