

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

令和5年度 研究報告会

(第35回)

プログラム・抄録集

令和6年3月18日(月)

国立精神・神経医療研究センター

教育研修棟 ユニバーサルホール

令和4年度 精神保健研究所 報告会 受賞者名

青申賞（優秀発表賞）

- 上條 諭志（精神薬理研究部）

「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」

若手奨励賞

- 林 小百合（知的・発達障害研究部）

「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」

若手奨励賞

- 川口 敬之（地域精神保健・法制度研究部）

「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–」

令和5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 6 年 3 月 18 日（月）

会 場：教育研修棟 ユニバーサルホール

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	行動医学研究部（座長 金 吉晴） 演者 井野敬子 演者 堀 弘明
10:10	地域精神保健・法制度研究部（座長 藤井千代） 演者 黒田直明 演者 白井 香
10:40	休憩
10:50	知的・発達障害研究部（座長 岡田 俊） 演者 請園正敏 演者 江頭優佳
11:20	薬物依存研究部（座長 松本俊彦） 演者 高野 歩 演者 水野聡美
11:50	昼食
12:50	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 羽澄 恵
13:20	精神疾患病態研究部（座長 橋本亮太） 演者 橋本亮太 演者 三浦健一郎
13:50	休憩
14:00	精神薬理研究部（座長 金 吉晴） 演者 中武優子 演者 古家宏樹
14:30	児童・予防精神医学研究部（座長 住吉太幹） 演者 長谷川由美 演者 末吉一貴
15:00	睡眠・覚醒障害研究部（座長 栗山健一） 演者 伊豆原宗人 演者 羽澄 恵
15:30	閉会の辞（所長 金 吉晴）
15:40	

令和5年度 精神保健研究所リサーチ委員会
岡田俊 三浦健一郎 小池純子 白間綾 小塩靖崇

お知らせとお願い

〈発表者の皆様へのお願い〉

1. 発表時間について

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 分の時間内でおさめて下さい。

2. 発表形式および発表用ファイルの仕様

発表は、Power Point で作成したファイルを投影して発表して下さい。発表スライドは当日に USB で持参し、開始前や休憩時間に発表用 PC(Windows)のデスクトップにコピーして下さい。発表後のファイルは事務局が責任を持って削除します。持ち込み PC の利用も可能ですが、ご自身で接続して下さい（Macintosh の場合、コネクターをご持参ください）。

3. 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までには待機して下さい。発表時間の経過時間に合わせて、卓上ベルを鳴らして合図いたします。発表時間終了時（10 分）にベルを 1 回、質疑応答の終了時（4 分）に 2 回ならします。時間の遵守をお願いします。

〈座長の方へのお願い〉

1. 座長について

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、発表スケジュールの厳守にご協力をお願いいたします。

2. お願い

座長も発表者と同様に、ひとつ前の発表までには待機をお願いいたします。

〈すべての参加者の皆様へ〉

1. 対面開催で、オンラインあるいはハイブリッドでの配信はありません。

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当日にご案内を申し上げます。

4. 研究報告会終了後に参加者全員で集合写真を撮影する予定です。

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 行動医学研究部 座長 金 吉晴

心的外傷後ストレス障害に対するメマンチンの有効性 と血液バイオマーカーとしての卵巣ホルモンの予備的検討

○井野敬子, 堀弘明, 成田恵, 伊藤真利子, 喜田聡, 加茂登志子, 西松能子, 鬼頭諭, 齊藤卓弥, 金吉晴

心的外傷後ストレス障害における再体験症状の指標としてのcAMPシグナル伝達経路による恐怖記憶制御

○堀 弘明, 福島穂高, 長葭大海, 石川理絵, Min Zhuo, 吉田冬子, 功刀 浩, 岡本賢一, 金 吉晴, 喜田 聡

【報告2】 10:10 ～ 10:40 地域精神保健・法制度研究部 座長 藤井千代

精神科・身体科で同定された精神疾患を有する人の超過死亡：つくば市国民健康保険被保険者コホートをを用いた推定

○黒田直明, 田宮菜奈子

*地域における精神障害者多職種アウトリーチ支援利用者の逆境的小児期体験に関する実態調査

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

(休憩)

【報告3】 10:50 ～ 11:20 知的・発達障害研究部 座長 岡田 俊

*ACC破壊ラットにおける社会的促進の検討

○請園正敏, 江頭優佳, 林小百合, 魚野翔太, 高田美希, 岡田俊

*注意欠如・多動症の病態解明のための時間知覚課題の検討

○江頭優佳, 林小百合, 魚野翔太, 請園正敏, 高田美希, 岡田俊

【報告4】 11:20 ~ 11:50 薬物依存研究部

座長 松本俊彦

覚醒剤使用が心拍数・睡眠に与える影響：ウェアラブル活動量計とスマホアプリを用いた計測

○高野歩, 大野昂紀, 梅村二葉, 松本俊彦, 佐藤牧人, 奥田華代, 瀬々潤

*睡眠薬を常用する一般住民の心理社会的特徴に関する研究：薬物使用に関する全国住民調査の結果より

○水野聡美, 嶋根卓也, 猪浦智史, 松本俊彦

(昼食)

【報告5】 12:50 ~ 13:20 公共精神健康医療研究部

座長 西 大輔

*新型コロナウイルス感染者における子ども期逆境体験と感染経験によるストレスイベントと抑うつと不安の関連

○片岡真由美, 羽澄恵, 臼田謙太郎, 岡崎絵美, 西大輔

*COVID-19感染拡大初期と後期の感染者における被差別体験と精神的苦痛の関連の相違

○羽澄恵, 片岡真由美, 臼田謙太郎, 成田瑞, 岡崎絵美, 西大輔

【報告6】 13:20 ~ 13:50 精神疾患病態研究部

座長 橋本亮太

脳画像のデータ駆動型スクリーニングによる側脳室拡大と認知機能障害をもつ新たな診断分類の提案

安田由華, 伊藤颯姫, 松本純弥, 岡田直大, 福永雅喜, 根本清貴, 三浦健一郎, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 肥田道彦, 山森英長, 藤本美智子, 長谷川尚美, 小池進介, 中村元昭, 岡田剛, 宮田淳, 沼田周助, 鬼塚俊明, 吉村玲児, 中川伸, 渡邊嘉之, 尾崎紀夫, ○橋本亮太

精神疾患における視覚サリエンス処理の異常—計算論的モデルを用いた解析による疾患間の比較—

○三浦健一郎, 吉田正俊, 森田健太郎, 藤本美智子, 安田由華, 山森英長, 高橋潤一, 宮田聖子, 岡崎康輔, 松本純弥, 豊巻敦人, 牧之段学, 橋本直樹, 鬼塚俊明, 笠井清登, 尾崎紀夫, 橋本亮太

(休憩)

【報告7】 14:00 ～ 14:30 精神薬理研究部 座長 金 吉晴

***島皮質内オキシトシンシグナルは心理的ストレスの伝達を仲介する**

○中武優子, 古家宏樹, 山田光彦

アミノ酸神経伝達とラットの行動調節における硫化水素およびポリサルファイドの機能の検討

○古家宏樹, 木村由佳, 山田美佐, 山田光彦, 木村英雄

【報告8】 14:30 ～ 15:00 児童・予防精神医学研究部 座長 住吉太幹

***The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) 日本語版の信頼性・妥当性に関する研究**

○長谷川由美, 末吉一貴, 松尾幸治, 住吉太幹

***The Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A) 日本語版の信頼性・妥当性に関する研究**

○末吉一貴, 長谷川由美, 松尾幸治, 住吉太幹

【報告9】 15:00 ～ 15:30 睡眠・覚醒障害研究部 座長 栗山健一

***SARS-CoV-2 mRNAワクチンによる抗体価と睡眠時間の関連**

○伊豆原宗人, 松井健太郎, 吉池卓也, 河村葵, 内海智博, 長尾賢太郎, 都留あゆみ, 大槻怜, 北村真吾, 栗山健一

***日本語版Bedtime Procrastination Scaleの開発**

○羽澄恵, 河村葵, 吉池卓也, 松井健太郎, 北村真吾, 都留あゆみ, 長尾賢太郎, 内海智博, 伊豆原宗人, 高橋恵理矢, 伏見もも, 岡部聡美, 江藤太亮, 西大輔, 栗山健一

【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

心的外傷後ストレス障害に対するメマンチンの有効性と血液バイオマーカーとしての卵巣ホルモンの予備的検討

○井野敬子¹⁾, 堀 弘明¹⁾, 成田 恵¹⁾, 伊藤真利子²⁾, 喜田 聡³⁾,
加茂登志子⁴⁾, 西松能子⁵⁾, 鬼頭 諭⁶⁾, 齊藤卓弥⁶⁾, 金 吉晴¹⁾

1) 行動医学研究部, 2) 北海道大学環境健康科学研究教育センター, 3) 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻, 4) 若松町こころとひふのクリニック, 5) 金沢大学国際基幹教育院臨床認知科学研究室, 6) あいクリニック神田

【背景】 PTSD は、トラウマ体験をきっかけとして発症し、再体験症状・回避などの症状のために日常生活に支障を来す精神疾患である。PTSD の治療選択肢は少なく、新しい薬物療法の開発は喫緊の課題である。NMDA 受容体アンタゴニストであるメマンチンは、神経保護作用と認知機能改善効果に加え、海馬神経新生促進による恐怖記憶忘却作用 (Ishikawa et al., 2016) が報告されている。最近の研究ではメマンチンが、PTSD 治療において有望な薬剤であることが示唆されている (Ramaswamy et al, 2014, Hori et al., 2021, Fatemeh, et al. 2023)。一方、estrogen と progesterone は恐怖記憶に関与すること (Olga et al. 2021; Hsu et al. 2021) が示されている。

【目的】 単群オープンラベル臨床試験により PTSD に対するメマンチンの有効性を検討する。また血液中の卵巣ホルモン濃度が治療効果の予測因子となるか、また治療効果に関連して変化するかを検討する。

【方法】 本研究は NCNP 臨床研究審査委員会の承認を受け、各被験者から IC を得た。20 名の PTSD 成人女性患者が研究にエントリーした。NCNP 病院または共同研究機関の外来で、患者は服用中の薬に追加する形で 12 週間にわたりメマンチンを投与された。メマンチンは 5mg/日から開始し、20mg/日を超えない範囲で漸増した。主要アウトカム指標は、PTSD 診断尺度 (PDS) で評価された PTSD 診断および重症度とした。治療前後で採血を行い、estrogen と progesterone の血清中濃度を測定した。

【結果】 介入を受けた 20 例のうち、フォローアップデータの得られた 17 例について分析した。PDS 合計得点の平均値は、ベースラインの 33.6 ± 9.7 からエンドポイントの 17.9 ± 13.2 へと有意に減少し、効果量も大きなものであった ($t = 4.9, p < 0.01, d = 1.16$)。また 17 名のうち 8 名が治療後に PTSD 診断を満たさなくなった。Progesterone のベースライン値が高いほど、PTSD 症状、とりわけ再体験症状が大きく改善した (PTSD 症状 $r = 0.607, p < 0.01$, 再体験症状 $r = 0.727, p < 0.01$)。また治療前後での progesterone 値の低下が大きいほど、再体験症状が大きく改善した ($r = 0.615, p < 0.01$)。

【考察】 メマンチンの PTSD に対する有効性が確認された。小さなサンプル数での予備的検討ではあるものの、治療前の progesterone が高値であるほどメマンチンによる効果改善が大きい、という有意な関連が認められたことから、progesterone はメマンチンの効果メカニズムを反映した効果予測マーカーとなる可能性が示唆された。

心的外傷後ストレス障害における再体験症状の指標としての cAMP シグナル伝達経路による恐怖記憶制御

○堀 弘明¹⁾, 福島穂高²⁾, 長葭大海³⁾, 石川理絵³⁾, Min Zhuo⁴⁾,
吉田冬子¹⁾⁵⁾, 功刀 浩⁵⁾⁶⁾, 岡本賢一⁷⁾⁸⁾, 金 吉晴¹⁾, 喜田 聡³⁾

1) 行動医学研究部, 2) 東京農業大学生命科学部バイオサイエンス学科, 3) 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻, 4) Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Toronto, 5) 神経研究所疾病研究第三部, 6) 帝京大学医学部精神神経科学講座, 7) Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, 8) Department of Molecular Genetics, Faculty of Medicine, University of Toronto

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は、トラウマ記憶に関連する精神疾患であるが、その病因は未だ不明である。中核症状である再体験症状は、ストレス関連精神疾患や不安関連疾患の中でも、PTSD に特有である。重要なことに再体験症状は、トラウマ記憶の動物モデルにおいて、恐怖記憶の想起に関連した出来事によって模倣することが可能である。最近の研究において、PTSD 候補遺伝子として環状アデノシンリン酸 (cAMP) シグナル伝達経路に関連する遺伝子が見出されている。本研究では、恐怖記憶活性化マウスおよび再体験症状を有する PTSD 女性患者においてトランスクリプトームを分析し、さらにマウスの恐怖記憶に対する cAMP シグナル伝達の喪失および獲得の効果を解析することにより、cAMP シグナル伝達促進と PTSD との密接な関連を検討する。PTSD 患者の再体験症状に関連する末梢血トランスクリプトームおよび恐怖記憶想起後のマウス海馬トランスクリプトームを統合的に解析したところ、これらのヒト・マウス病態に共通して cAMP の分解酵素である phosphodiesterase 4B (PDE4B) の mRNA 発現が低下していることが明らかになった。同じ PTSD 患者において、より重度の再体験症状および低い PDE4B mRNA 発現はいずれも PDE4B の遺伝子座の DNA メチル化の減少と相関していたことから、PTSD のメカニズムにおける DNA メチル化の関与が示唆された。さらに、cAMP シグナル伝達の薬理的および光遺伝学的 up-regulation または down-regulation は、マウスにおける恐怖記憶の回復とその後の維持をそれぞれ増強または阻害した。これらの結果は、PDE4B 発現の down-regulation を介する cAMP シグナル伝達促進がトラウマ記憶を強化し、それによって PTSD 患者の再体験症状に重要な役割を果たす、という可能性を示唆するものである。

精神科・身体科で同定された精神疾患を有する人の超過死亡： つくば市国民健康保険被保険者コホートをを用いた推定

○黒田直明¹⁾²⁾³⁾，田宮菜奈子³⁾⁴⁾

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) つくば市保健部、3) 筑波大学ヘルスサービス研究開発センター、4) 筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野

【背景】 精神疾患を有する人は合併する心血管系疾患等の身体疾患に起因する死亡リスクが高いことが指摘されている。しかしながら、超過死亡のエビデンスの多くが欧米からの報告であり、日本において地域住民全体を代表する研究はこれまで行われていない。また先行研究の多くが精神医療サービスを受療中の *serious mental illnesses* の患者のみを対象としており、プライマリケアで把握される *common mental disorders* の患者まで含めた研究が不足している。

【目的】 本研究は *serious mental illnesses* から *common mental disorders* まで全て包含した精神疾患全体の超過死亡リスクを日本の地域レベルで推定することを目的とした。

【方法】 茨城県つくば市の2014年度から2019年度の医療レセプト及び被保険者台帳の匿名データベースを用いた。2015年4月時点で国民健康保険または後期高齢者医療保険に12ヵ月以上加入している20~74歳の被保険者を研究対象者とし ($n=41,618$ 、20~74歳の市人口の29%)、2014年4月から2015年3月のベースライン期間中(12ヵ月)に1回でも精神疾患(ICD-10コード:F00~F99)の傷病名記録があった者を精神疾患有病者、それ以外を一般住民対照群とした。2015年4月から2019年3月の48ヶ月間の全死亡を被保険者台帳から同定し、対照群に対する精神疾患有病者全体の *age/sex-adjusted all-cause mortality rate ratios (aMRRs)* を算出した。次に精神疾患有病者を以下のグループに分けて *aMRRs* を推定した。(1) 治療場所ごと：精神科外来群(ベースライン期間中に1回以上精神科専門療法の算定があり精神科入院がなかったもの)、精神科入院群、身体科群(精神科専門療法の算定がなかった者)、(2) ICD-10のFコードによる診断グループごと：*serious mental illnesses* 群(統合失調症、双極性障害)、*common mental disorders* 群(うつ病、不安障害)、物質関連障害群、その他の精神疾患群

【結果】 研究対象者の12.0%が精神疾患有病者(身体科群：7.2%、精神科群：4.8%)であった。精神疾患有病者全体の *aMRR* は1.98 (95%CI：1.70-2.29) で、精神科群が身体科群より高値であった(2.64 [2.12-3.29] vs. 1.70 [1.42-2.04])。 *serious mental illnesses* 群全体の *aMRR* は3.57 (2.71-4.70) で、入院患者群では外来患者群より高値であった(5.74 [3.76-8.78] vs. 2.84 [2.00-4.04])。 *common mental disorders* 群全体の *aMRR* は1.53 (1.27-1.84) であった。

【結論】 精神疾患で受療中の人は精神科においても身体科においても、同地域の一般住民と比べて死亡率の上昇を認め、特に精神科受診者、中でも入院歴のある人で死亡率比が高かった。医療レセプトと死亡記録をリンクしたデータベースを整備し、精神疾患と関連する潜在的な健康不平等の要因を特定する研究の推進が必要である。

地域における精神障害者多職種アウトリーチ支援利用者の 逆境的小児期体験に関する実態調査

○臼井香¹⁾，糸繰朝美¹⁾，岩永麻衣¹⁾，中西清晃¹⁾，西内絵里沙¹⁾，
下平美智代¹⁾，曹由寛²⁾，山口創生¹⁾，佐藤さやか¹⁾，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 地域精神保健・法制度研究部，

2) 明星大学大学院人文学研究科

【背景】 逆境的小児期体験 (adverse childhood experiences, ACEs) の生涯にわたる心身の健康への影響は甚大である。精神疾患をもつ人では ACEs の頻度が高いことが報告され、ACEs が重なると対人関係における不安定さ、認知機能の低下など、日常のあらゆる面へ影響を及ぼす。自治体が行う精神障害者多職種アウトリーチ支援事業では、未受診・未治療やひきこもりの状態にある人といった多様なニーズをもつ人が対象に生活圏へ赴いて柔軟で包括的な支援を提供する。このような利用者の背景には ACEs があり、トラウマケアのニーズを要する可能性があるが、実態は明らかではない。

【目的】 本研究は、自治体が行う地域の精神障害者アウトリーチ支援事業の利用者における ACEs の実態を後方視的に調査することを目的とした。

【方法】 埼玉県所沢市精神障害者アウトリーチ支援事業において 2015 年から 2022 年までに本事業を利用開始したサービス利用者の支援記録を用いて後方視的調査を実施した。参加者の人口統計学的特徴および臨床的特徴は支援開始時の臨床記録から取得した。ACEs の評価は「小児逆境の出来事／体験評価尺度 (Yamagishi et al., 2022)」を用い、本事業利用者への支援経過の各時期 (支援開始前の情報、支援開始後半年、1・2・3・4 年間) における 18 歳未満の ACEs の個数・種類を支援記録から調べた。さらに、統計的分析により ACEs と対象者の特徴との関連、支援経過による ACEs の個数の変化も調べた。なお、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得て実施した (No. A2020-081, A2023-024)。

【結果】 対象者の特徴として、診断は統合失調症が最も多く (143 名中 57 名 ; 39.9%)、平均年齢は 40.4 歳であった。ACEs の該当者を調査した結果、78 名 (54.5%) に 1 つ以上の ACEs が該当した。また、ACEs の該当する群は非該当の群に比べて年齢が有意に低く ($t_{141} = 7.60$, $p < 0.001$)、生活保護を受けている人の割合が多かった ($\chi^2 = 3.97$, $p < 0.05$)。さらに、支援経過における ACEs の個数の変化を比較したところ、支援開始前から開始後 2 年間に有意に増加し、その後、水平になるという軌跡がみられた ($F = 19.88$, $p < 0.001$)。

【結論】 結論として、地域のアウトリーチ支援利用者は、半数以上の高い割合で ACEs を体験し、トラウマケアに関する潜在的なニーズがあることが考えられた。また、利用者が支援者に ACEs を報告するには 2 年程の長い期間が必要になる可能性があり、過去のトラウマ体験の評価をするには、包括的な支援で関係性を深めていく中で継続的に評価するという長期的な視点が必要であることが考えられる。

ACC 破壊ラットにおける社会的促進の検討

○請園正敏¹⁾, 江頭優佳¹⁾, 林小百合¹⁾,

魚野翔太¹⁾²⁾, 高田美希¹⁾³⁾, 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) 筑波大学, 3) 千葉大学

【背景】他個体が存在する時は、単独で行うときと比べ、自身の課題遂行量が増加することを社会的促進と呼ぶ。社会的促進は、他個体が観察者として存在する際に起きる「観察効果」と、他者が共に課題を行う共行為者として存在する際に起きる「共行動効果」と二つに大別されている。自閉スペクトラム症の成人では、非典型的に社会的促進が生じることが報告されている。しかしながら、その神経基盤についてはこれまで検討されてこなかった。そこで本研究ではラットを対象に広く脳部位を破壊し検討した。着目した部位は、すでにげっ歯類において、前部帯状回（ACC）にミラーニューロン様の活動があることが報告されているACCに着目した。本研究は、ラットにおけるACC破壊による、観察効果と共行動効果への影響を検討した。

【方法】Long-evans ラットを120匹用意した。ラットは破壊群（60匹）と偽手術群（60匹）に分けた。破壊群のラットはACCに電氣的破壊を受けた。偽手術群のラットは、破壊群と同様に麻酔下で頭皮切開と頭蓋骨穴あけを受けたが、電極は挿入されなかった。行動試験は飲水行動と摂食行動とした。隣接する2つの透明の箱を用意し、一つの箱にラットを入れ、隣の箱が空箱（単独条件）、他個体（観察条件）、同じ課題に取り組む他個体（共行動条件）の3つの条件下で検討した。飲水量および摂食量を指標とし、一匹単独での摂取量と比較して、観察条件および共行動条件における摂取量を検討した。本研究の実施には国立精神・神経医療研究センター動物実験倫理委員会の承認を受けた（承認番号2023009R1）。

【結果・考察】ACC破壊群では、飲水および摂食行動において、単独条件と比較して観察条件との間に有意な差は生じなかった。一方、単独条件よりも共行動条件では、有意に多く飲水および摂食行動がみられた。偽手術群では、単独条件と比較して、観察条件、共行動条件ともに有意な差がみられた。これらの結果から、ACCが他個体から観察され、行動促進が生じるのに重要な役割を果たしている可能性が示唆された。共行動効果が生じることを説明するのは、本研究結果からでは困難である。アリやショウジョウバエでは、観察効果は生じず、共行動効果のみが生じることがすでに報告されていることから、ACCの活動が観察効果には必要であり、より深部の脳機能が共行動効果に必要な可能性がある。ヒヨコを対象に、線条体破壊による共行動効果消失が報告されていることから、今後ラットを対象に線条体のD1とD2受容体をそれぞれブロックし、共行動効果への影響を検討する。

利益相反の開示：本発表に関して、開示すべき利益相反はない。

注意欠如・多動症の病態解明のための時間知覚課題の検討

○江頭優佳¹⁾、林小百合¹⁾、魚野翔太¹⁾²⁾、

請園正敏¹⁾、高田美希¹⁾³⁾、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) 2) 筑波大学, 3) 千葉大学

【背景と目的】注意欠如・多動症（ADHD）は時間知覚機能不全を有することが報告されているが、検討に用いられる課題は反応抑制、持続的注意やワーキングメモリなど、ADHDの機能不全とも関連する。課題成績には時間知覚機能と共にこれらの認知機能が反映されると考えられるが、程度は不明である。更に時間知覚には運動タイミング、知覚タイミングといった複数の側面があるが、各課題が時間知覚機能の同一の側面を反映しているかは不明である。本研究ではADHDの時間知覚機能計測において多く用いられる3種類の課題と、反応抑制・持続的注意課題の課題成績、総合知能、ワーキングメモリのそれぞれの関連を検討し、各課題の認知的共通点を明らかにすることを目的とした。

【方法】日本人成人71名（平均年齢：24.8歳、SD：10.1、男性：19名）を研究対象とした。時間知覚課題は時間長再生（TR）、時間長識別（DD）、タッピング（同期・非同期）を用いた。TRでは視覚的に提示される先行刺激（5000ms）の時間長を目指してボタン押しを持続した。DDでは連続して提示される3つの純音に1つ含まれる刺激音を識別した（基準音：1200ms、刺激音：400、700、800、900、1000、1100ms）。タッピングでは刺激間隔450msで呈示される50msの音刺激に同期したボタン押し（同期）に続いて手掛かりなしのボタン押し（非同期）を行った。この他に反応抑制・持続的注意課題として Sustained Attention to Response Task（SART）を実施した。総合知能およびワーキングメモリの指標はWAIS-IVのFSIQとWMIを用いた。本研究の実施には国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受けた（承認番号A2020-125）。

【結果と考察】ピアソンの積率相関係数を用いて各課題間の相関を調べた結果、時間知覚課題間に有意な相関はなく、それぞれが異なる認知機能を反映していると考えられた。各時間知覚課題と他の各指標との関連では、TRにおいて課題精度は反応抑制・持続的注意、ワーキングメモリ指標が高いほど高く、再生時間の安定性は持続的注意が保たれたほど高かった。DDおよびタッピングは持続的注意が保たれたほど時間長弁別力が鋭敏で、リズム運動の安定性が高かったが、総合知能、ワーキングメモリとの関連は見られなかった。従って、特にTRの低成績には時間知覚機能以外の機能低下が関連する可能性がある。ADHD病態と時間知覚機能不全の関連を詳細に検討するには、ADHDの認知機能不全と時間知覚機能の複数の側面を反映する課題を同時に計測する必要があると考えられた。

利益相反の開示：本発表に関して、開示すべき利益相反はない。

覚醒剤使用が心拍数・睡眠に与える影響：

ウェアラブル活動量計とスマホアプリを用いた計測

○高野 歩¹⁾, 大野 昂紀¹⁾, 梅村 二葉¹⁾, 松本俊彦¹⁾,
佐藤 牧人²⁾, 奥田 華代²⁾, 瀬々 潤²⁾

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) 株式会社ヒューマノーム研究所

【目的】モバイルアプリやデバイスは、日常生活における物質使用の予測や健康被害を調査するための有望なアプローチの1つである。本研究は、日々の薬物使用状況を記録するセルフモニタリング・スマホアプリとウェアラブル活動量計 (Fitbit) を用いて、日常生活における覚醒剤使用の状態や覚醒剤使用前後の心拍数や睡眠状態を明らかにすることを目的とした。

【方法】研究参加者は、覚醒剤使用障害を有する20歳以上の通院患者で、研究期間8週間にわたり、日々の薬物使用と薬物使用に関連する要因 (薬物使用の欲求の程度や引き金など) をセルフモニタリングアプリに記録し、Fitbitを24時間装着した。Fitbitにより1分あたりの心拍数、1日当たりの睡眠時間や睡眠の質、1日あたりの歩数などを収集した。研究参加者ごとに日ごとのFitbitデータとセルフモニタリングデータを同期させ、覚醒剤使用前後の心拍数と睡眠状態を可視化し、覚醒剤使用時の心拍数と睡眠状態の傾向を確認した。本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会による承認を得て実施した。

【結果】研究参加者は計13名で、多くが男性 (n=12, 92.3%) であり、平均年齢は46.9歳 (SD: 9.0) であった。研究期間中 (56日間) の覚醒剤使用日数は、10.4日 (SD: 14.9)、安静時心拍数は72.6回/分 (SD: 8.0)、1日当たりの睡眠時間は408.3分 (SD: 192.8) であった。ほとんどの参加者において、覚醒剤使用直後に心拍数が急激に上昇していた。運動時の心拍数上昇をコントロールした場合でも、覚醒剤使用直後は数時間~数日間にわたり高い心拍数が維持されていた。また、覚醒剤使用後数日間は、不眠や断眠が持続し、睡眠の質の低下が観察された。さらに、研究期間中の睡眠時間のばらつきが大きく、睡眠リズムの乱れが日常的に観察された。

【考察】覚醒剤使用が心臓血管系と睡眠状態に及ぼす悪影響が明らかになった。これらのデータを詳細に解析し、覚醒剤使用の予測や個々のパターンを特定することで、覚醒剤使用による健康被害を低減する予防行動を促す個別介入の開発につなげたいと考えている。

睡眠薬を常用する一般住民の心理社会的特徴に関する研究：

薬物使用に関する全国住民調査の結果より

○水野 聡美, 嶋根 卓也, 猪浦 智史, 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

【背景】睡眠薬服用は不眠症に対する一般的な治療の一つであるが、睡眠薬の過剰服用や長期服用は、運動機能や認知機能の低下、気分障害を引き起こす。日本では、使用障害を引き起こすベンゾジアゼピン受容体作動薬が諸外国に比べて多く処方されており問題となっている。このような日本の臨床状況を受け、睡眠薬の適切な処方に関する政策が検討されており、その中でも、睡眠薬常用者の特徴は、ガイドライン作成に必要な情報として注目されている。診療報酬情報を用いて実施された先行研究では、睡眠薬を処方された患者の特徴を報告しており、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の処方が多く、そのほとんどが精神科で処方されており、平均処方期間は約3ヵ月で、12ヵ月以上睡眠薬を処方された患者が全体の11%を占めることを明らかにした。これらの先行研究は、睡眠薬を処方された患者の特徴を理解する上では非常に有用であるが、研究結果が診療報酬請求データのみ依存していることを考えると、患者個人の実際の服薬行動を忠実に反映しておらず、患者の社会的背景や服薬状況を含む生活習慣についての情報も得られていなかった。さらに、睡眠薬服用に対する患者の意識に関しても不明である。本研究では、全国住民調査から得られたデータをもとに、処方された睡眠薬の常用者と非常用者と比較することで、睡眠薬常用者の特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】本調査は、自記式質問票による全国住民を対象とした横断観察研究である。データは2015年から2021年に実施された4回分の全国調査から抽出した。本研究の参加者は、過去1年以内に、処方睡眠薬を服用した経験がある、または全く服用しなかった日本人である。参加者13,396人を、過去1年間で、睡眠薬を週3日以上毎日使用し続けていた人（常用者：Habitual user [HU]）、週1・2回もしくは数か月に数回程度使用した人（使用者：Occasional user [OU]）、全く使用しなかった人（非使用者：Non user [NU]）の3群に分け、社会的背景、抗不安薬や鎮痛薬の服薬状況、飲酒、喫煙、規制薬物使用状況、睡眠薬使用に対する意識を独立変数として3群比較した。

【結果】HUはNUより年齢が高く（ $HU > NU/OU$, $p < 0.001$, $p = 1.000$ ）、女性（ $HU > NU/OU$, $p = 0.039$, $p = 0.308$ ）、失業（ $HU > OU > NU$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ ）、抗不安薬常用（ $HU > OU > NU$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ ）、鎮痛薬常用（ $HU > OU > NU$, $p = 0.049$, $p < 0.001$ ）だった。さらに、HUはOUより常用喫煙者で（ $HU > OU/NU$, $p = 0.001$, $p = 0.091$ ）、副作用を心配しながらも睡眠薬を使用する人が多かった。飲酒と規制薬物使用状況は3群間で差はなかった。

【結論】本研究結果から、睡眠薬の非常用者と比較した常用者の特徴は、高齢、女性、失業、抗不安薬・鎮痛薬の常用、常用喫煙者であることが示唆された。これらの情報は睡眠薬の適切な使用を促すのに役立つであろう。

公共精神健康医療研究部

新型コロナウイルス感染者における子ども期逆境体験と 感染経験によるストレスイベントと抑うつと不安の関連

○片岡真由美, 羽澄恵, 臼田謙太郎, 岡崎絵美, 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

【目的】

新型コロナウイルス感染者は感染後に心理的苦痛や精神症状を悪化、遷延させうることで新たな公衆衛生問題となっており、リスクのある人々への早期対応が重要である。心理的苦痛や精神症状と関連する要因として感染経験によるストレスイベントが挙げられる。特に感染者に子ども期逆境体験がある場合、ストレスへの感受性が高く心理的苦痛や精神症状を悪化させやすい可能性がある。本研究では感染経験によるストレスイベントと抑うつや不安の関連を子ども期逆境体験が修飾するか検討した。

【方法】

調査会社パネルを利用した Web ベースの自記式質問紙調査によってデータを収集した。研究参加者は PCR 検査による新型コロナウイルス陽性経験を自己報告した 20 歳以上を対象とした。2021 年 7 月から 9 月の T1 調査と、2022 年 7 月から 9 月の T2 調査で得られた縦断データを分析に使用した。従属変数には T2 調査における Patient Health Questionnaire-9 と Generalized Anxiety Disorder-7 のスコアを用い、それぞれ 10 点以上を抑うつ、不安があったとした。暴露変数の感染経験によるストレスイベントは、先行研究に基づき T1 調査で報告された感染経験による就業状況、収入、仕事や私生活における人間関係のトラブルなど 16 項目の合計値を用いた。子ども期逆境体験は Adverse Childhood Experience in Japan の 14 項目の合計値を用いた。T1 調査の感染経験によるストレスイベント数と子ども期逆境体験数の交互作用項をモデルに加え、ストレスイベントと抑うつと不安の関連に対する子ども期逆境体験による効果修飾を修正ポアソン回帰分析を用いて解析した。本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て行われた (A2021-34)。

【結果】

解析対象者は 2168 人であった。T1 の感染経験によるストレスイベント数が同じでも、子ども期逆境体験数が多いと T2 での抑うつのリスクが高く、ストレスイベント数と抑うつの関連を子ども期逆境体験数が効果修飾する傾向が見られた。不安については子ども期逆境体験数が一定数以上の場合、ストレスイベント数と不安の関連を効果修飾する傾向が見られた。

【結論】

新型コロナウイルス感染者では、子ども期逆境体験がある場合、そのような体験がない場合と感染経験によるストレスイベント数が同じでも、抑うつや不安のリスクが高くなる可能性が示唆された。

COVID-19 感染拡大初期と後期の感染者における 被差別体験と精神的苦痛の関連の相違

○羽澄恵¹⁾、片岡真由美¹⁾²⁾、臼田謙太郎¹⁾、
成田瑞³⁾、岡崎絵美¹⁾、西大輔¹⁾²⁾

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⁾ 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 精神保健学分野

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】COVID-19 感染拡大禍では、感染者に対する差別やそれに伴う精神的苦痛が問題視されてきた。一方、社会的風潮の変化や社会全体の COVID-19 に対する理解促進に伴い、感染拡大当初と感染拡大後期とでは、こうした傾向に相違がみられると推測される。そこで、本研究では、感染拡大当初と感染拡大後期における、COVID-19 感染者の被差別体験と精神的苦痛の関連の相違を検討した。

【方法】横断デザインにて、COVID-19 感染者を対象に 2021 年 7~9 月および 2022 年 9 月にオンライン調査を実施した。選択基準は、20 歳以上かつ PCR 検査で COVID-19 陽性になった経験があると自己報告した者とした。ただし、2022 年の対象者は、2022 年 2 月以降に初めて感染した者、との基準も追加した。前者を感染拡大初期の感染者、後者を感染拡大後期の感染者と定義した。測定指標に関し、アウトカムには Kessler 心理的苦痛尺度を用い、5 点以上を精神的苦痛があると判断した。暴露変数として、感染に伴う各被差別体験の有無（感染に伴って周囲に責められた、何らかの差別を受けたと感じた、自分や家族が悪口を言われた）、および感染時期（感染拡大初期/後期）も用いた。解析にあたっては、 $p=0.05$ を有意水準とし、ロバストな標準誤差による修正ポアソン回帰分析を行った。最初に、各被差別体験を従属変数、感染時期を独立変数とした解析を行った。その後、精神的苦痛を従属変数、感染に伴う被差別体験、感染時期、両変数の交互作用を独立変数とした解析を行った。有意な交互作用がみられた場合は、時期ごとに被差別体験と精神的苦痛の関連の強さを検討するサブグループ解析を行った。本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て行われた（A2021-34）。

【結果】感染拡大初期 6010 人および感染拡大後期 5344 人が解析対象となった。各被差別体験を従属変数とした修正ポアソン回帰分析の結果、感染拡大当初の感染者であることと各被差別体験が有ることに有意な関連がみられた。精神的苦痛を従属変数とした修正ポアソン回帰分析の結果、感染拡大後期の感染者であること、各被差別体験があることに加え、被差別体験のうち周囲に責められた体験と感染時期の交互作用が、有意な関連を示した。サブグループ解析の結果、感染拡大後期の感染者のほうが、周囲に責められた体験と精神的苦痛との関連が高かった。

【結論】感染拡大当初の感染者に比べて感染拡大後期の感染者のほうが、感染に伴って差別される経験をする事自体は少ない一方、感染拡大後期のほうが差別を受けた場合に精神的苦痛が生じやすい可能性が示唆された。

脳画像のデータ駆動型スクリーニングによる側脳室拡大と認知機能障害をもつ新たな診断分類の提案

安田由華, 伊藤颯姫, 松本純弥, 岡田直大, 福永雅喜,
根本清貴, 三浦健一郎, 橋本直樹, 大井一高, 高橋努, 肥田道彦,
山森英長, 藤本美智子, 長谷川尚美, 小池進介, 中村元昭,
岡田剛, 宮田淳, 沼田周助, 鬼塚俊明, 吉村玲児, 中川伸,
渡邊嘉之, 尾崎紀夫, ○橋本亮太

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

精神疾患の診断と治療の課題の一つは、病態を考慮しない、症状に基づく診断に依る。近年、診断カテゴリーにとらわれず、生物学的視点や疾患横断的視点を取り入れたデータ駆動型解析が提案されている。我々はこれまでに14施設の健常者3,077人、統合失調症1,499人、双極性障害234人、大うつ病性障害598人、自閉症スペクトラム障害189人、その他の精神疾患5人の合計5,602例が皮質下容積に基づく4つの脳バイオタイプ(BB1-4)・クラスターに分類されることを報告した。そして、この4つの分類は認知機能及び社会機能と関連していた。本研究では、これらの4つのバイオタイプのうち、大脳辺縁系が非常に小さく、認知社会機能障害が重度であるバイオタイプ1に関しての生物学的及び臨床的特徴の詳細な検証を行った。尚、本研究は国立精神・神経医療研究センター及び各施設の倫理委員会の承認を得ており、各被験者からは書面による同意を得て実施した。

ブレインバイオタイプ1は側脳室の両側合計体積が健常者の3標準偏差以上であることより、感度99.1%、特異度98.1%で判別できた。よってブレインバイオタイプ1を側脳室体積3標準偏差以上の脳構造特徴にて再定義した。再定義した被験者のうち詳細なデータを有する33例を、中等度以上の認知機能障害のある9例と軽度以下の24例の2群に層別化し比較した。前者では後者と比較し、脳波異常、統合失調症の診断、知能の低さが高率に認められた。更に、前者のみに稀な病的CNV(22q11.21 deletion, 7q11.23 duplication, DPP6 deletion)を高率に認められた。

我々は、統合失調症を中心とする精神疾患に側脳室体積3標準偏差以上と認知機能障害中等度以上が認められる患者群において、脳波異常、精神病症状、病的レアバリエントが高率に認められる新規の精神疾患分類候補を見出した。以上の様に、大規模のデータ駆動型解析のスクリーニングから個々の患者の詳細な臨床症状に立ち戻り新規精神疾患を提案し、その概念と精神疾患を客観的指標により見出す方法論を初めて提案した。

精神疾患における視覚サリエンス処理の異常 —計算論的モデルを用いた解析による疾患間の比較—

○三浦健一郎¹⁾、吉田正俊²⁾、森田健太郎³⁾、藤本美智子¹⁾⁴⁾、安田由華¹⁾⁵⁾、
山森英長¹⁾⁶⁾、高橋潤一⁷⁾、宮田聖子⁸⁾、岡崎康輔⁹⁾、松本純弥¹⁾、
豊巻敦人¹⁰⁾、牧之段学⁹⁾、橋本直樹¹⁰⁾、鬼塚俊明¹¹⁾、
笠井清登¹²⁾¹³⁾、尾崎紀夫¹⁴⁾、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⁾ 北海道大学人間知・脳・AI研究教育センター、³⁾ 東京大学医学部付属病院リハビリテーション部精神科デイホスピタル、⁴⁾ 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室、⁵⁾ 医療法人フオスター、⁶⁾ 地域医療機能推進機構大阪病院、⁷⁾ 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野、⁸⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科精神医療学寄附講座精神医学分野、⁹⁾ 奈良県立医科大学精神医学講座、¹⁰⁾ 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野精神医学教室、¹¹⁾ 国立病院機構榊原病院、¹²⁾ 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、¹³⁾ 東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構、¹⁴⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科精神疾患病態解明学

画面に提示される絵や写真を自由に見る際には、画面上のある場所から次の場所へと視線を移す様子が観察される。統合失調症では、この時の視線シフトの様子に健常者と異なる性質が見られることが多い。健常者に比べて視線シフトの数が少なく、シフト量も小さい傾向が見られ、スキャンパス長が健常者に比べて短い。スキャンパス長はケースコントロール比較における効果量が大きく、統合失調症と健常者を判別する際の有効な指標として知られる。一方で、その異常の背後にあるメカニズムはまだ良くわかっていない。

目の前に提示される画像上の特徴的な部分は観察者の興味を惹きやすい。Itti と Koch は明るさや色、形状などといった画像特徴に基づく視覚的目立ちやすさを計算論的に定義するサリエンスマップモデルを提案している。このモデルはボトムアップ的な視覚情報による脳の視覚サリエンス処理のモデルとして広く受け入れられている。われわれはこれまでの研究で、統合失調症群と健常群の間で、フリービューイング課題遂行中の視覚サリエンス処理が異なる可能性を示唆する所見を得ている。

本研究では、統合失調症におけるフリービューイングの際の視線シフトの異常の再現性の確認および、精神疾患間の類似点と相違点を明らかにすることを目的とし、主要な4つの疾患群と健常群の視線データを解析した。国内の7施設において収集された1012症例（健常群550名、統合失調症群238名、双極性障害群41名、大うつ病性障害群50名、自閉スペクトラム症群133名）のフリービューイング時の眼球運動を調べた。尚、本研究は国立精神・神経医療研究センター及び各施設の倫理委員会の承認を得て参加者からは書面による同意を得て実施した。Itti と Koch のサリエンスマップモデルを用い、被験者が16枚の画像をそれぞれ8秒間自由に見ている際の、視線の先の平均視覚サリエンスを計算した。その結果、統合失調症と健常者の間の視覚サリエンスの差異が再現された。精神疾患間の比較では、統合失調症群においてサリエンスが高い所を見る傾向が強く、次いで双極性障害、大うつ病性障害、自閉スペクトラム症の順であり、統合失調症群とその他に有意な違いが認められた。本結果は、統合失調症において視覚サリエンス処理の異常が最も顕著であることを示唆する。

島皮質内オキシトシンシグナルは 心理的ストレスの伝達を仲介する

○中武優子¹⁾、古家宏樹¹⁾、山田光彦¹⁾²⁾

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) 東京家政学院大学人間栄養学部病態生理学研究室

【背景】過度な心理的ストレスはうつ病の発症要因の一つである。我々はこれまでに、マウスに同種他個体が攻撃的な別種マウスから攻撃される社会的敗北場面を目撃させることで心理的ストレスを負荷するストレスモデルを確立し、心理的ストレスが身体的ストレスとは一部異なる脳部位の活性化・免疫系の変化・顕著なうつ様行動を引き起こすことを見出した。本研究では、社会行動や情動伝染に関わるオキシトシンに着目し、社会的敗北の目撃により心理的ストレスが伝達され情動変容が生じる神経基盤の解明を目標とし、行動神経科学的手法を用いて検討を行った。

【方法】被験体には、オキシトシン受容体に蛍光蛋白質 tdTomato を発現する O_{xtr}-PA-T2A-tdTomato、組換え酵素 Cre を発現する O_{xtr}-PA-T2A-iCre マウスを用いた。これらのマウスに社会的敗北場面を目撃させ心理的ストレスを負荷した。ストレス負荷後、免疫組織化学染色を用いて活性化した脳部位を調べ、ELISA により血中コルチコステロン値を測定した。また、アデノ随伴ウイルスベクターの局所投与と黄色光照射によりストレス負荷時のオキシトシン受容体発現細胞の活動を抑制し、その後、社会的相互作用試験とスクロース嗜好性試験にてうつ様行動を評価した。

【結果】島皮質では社会的敗北の目撃時にのみ c-Fos 発現が増加し、オキシトシン受容体発現細胞の活性化が観察された。島皮質へオキシトシン受容体拮抗薬を投与すると、目撃によるすくみ反応と血中コルチコステロン値の上昇が抑制された。一方、社会的敗北を経験した個体では拮抗薬の効果は観察されなかった。島皮質内のオキシトシン受容体発現細胞は側坐核への神経投射を持ち、この経路を社会的敗北の目撃中に抑制すると、後の社会性の低下や報酬感受性の低下が抑制された。

【考察】島皮質におけるオキシトシンシグナルは社会的敗北の目撃によるストレス伝達を担う一方、身体的ストレスの処理には関与しないことが示唆された。また、島皮質のオキシトシン受容体を発現する神経細胞から側坐核への神経投射が、ストレスの伝達から抑うつ状態への移行に関与している可能性が示された。

アミノ酸神経伝達とラットの行動調節における 硫化水素およびポリサルファイドの機能の検討

○古家宏樹¹⁾, 木村由佳¹⁾²⁾, 山田美佐¹⁾, 山田光彦¹⁾³⁾, 木村英雄¹⁾²⁾

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) 山口東京理科大学薬学部, 3) 東京家政学院大学人間栄養学部病態生理学研究室

【背景】 一般に有毒ガスとして知られる硫化水素 (H_2S) とポリサルファイド (H_2S_n) は、人体内でも生合成され生理活性物質として作用することがわかっている。硫化水素およびポリサルファイドは中枢神経系にも存在し、神経伝達調節物質として機能している可能性が示唆されているものの、その詳細は明らかとなっていない。本研究では、アミノ酸神経伝達の調節における H_2S と H_2S_n の機能を明らかにすることを目的とし、 H_2S と H_2S_n の海馬内投与によるアミノ酸放出量の変化を *in vivo* マイクロダイアリシス法により検討した。また、精神機能における H_2S と H_2S_n の役割を明らかにするため、脳内の H_2S/H_2S_n の主要な合成酵素である 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) とその作用標的と考えられる transient receptor ankyrin 1 (TRPA1) チャネルを欠損したラットを用いて行動解析を行い、野生型ラットと比較した。

【方法】 H_2S と H_2S_n がアミノ酸放出に及ぼす効果を調べるため、F344系ラットの海馬にカニューレを留置する手術を行った。回復期間の後、カニューレに透析プローブを差し込みリンゲル液を灌流し、細胞外液を回収した。60分のベースライン測定の後、 H_2S あるいは H_2S_2 (1, 3, 10 mM) を灌流させ投与した。回収後、サンプル中のグルタミン、グルタミン酸、GABA、D/L-serine、glycine の量を HPLC により測定した。また精神機能における H_2S/H_2S_n の機能を調べるため、野生型ラット (F344)、3MST 欠損ラット、TRPA1 欠損ラットを用いてオープンフィールド、Y字型迷路、プレパルス抑制、MK-801 誘発性過活動試験を行った。

【結果・考察】 マイクロダイアリシスの結果、 H_2S と H_2S_n の灌流により海馬のグルタミン酸、D/L-serine、glycine、GABA の放出量がベースラインと比較して有意に増加した。また行動試験の結果、3MST-KO および TRPA1-KO の活動性の低下が観察されたほか、3MST-KO ラットにおいて MK-801 の移動活動量亢進作用に対する感受性が有意に増加していることが示された。本研究より、 H_2S/H_2S_n が脳における主要な神経伝達物質であるグルタミン酸と GABA に加え、NMDA 受容体内在性コアゴニストである D-serine と glycine の放出を制御していることが明らかとなった。また、 H_2S/H_2S_n の不足は興奮性および抑制性神経伝達の不均衡をもたらすことで統合失調症関連行動を生じさせることが示唆された。今後、 H_2S/H_2S_n とその生合成酵素および標的分子が新たな創薬開発に繋がることが期待される。

The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry(SCIP)日本語版の

信頼性・妥当性に関する研究

○長谷川由美¹⁾，末吉一貴¹⁾，松尾幸治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) 埼玉医科大学 医学部 神経精神科・心療内科

【背景・目的】

精神疾患患者の社会復帰を左右する要因として、記憶、実行機能、注意、処理速度、語流暢性など、認知機能の障害が注目されている。気分障害における認知機能障害は統合失調症よりも軽微であるが、影響を受ける認知機能領域や相対的な障害の程度、および機能的転機への影響は共通する。国際双極症学会（ISBD）は、気分障害における認知機能障害をターゲットとした治療法の開発や日常診療における認知機能の評価を奨励しており、短時間で簡便に認知機能を測定できる評価バッテリーScreen for Cognitive Impairment in Psychiatry（SCIP）を開発した。SCIPは認知機能障害のスクリーニングツールであり、記録用紙1枚と筆記具だけで約15分で実施可能であるが、日本語版の信頼性・妥当性の検討および標準化は実施されていない。今回、SCIP日本語版の信頼性・妥当性を明らかにする調査研究の予備的解析の結果を報告する。

【対象・方法】

本研究は、健常者50名、双極性障害患者40名、大うつ病性障害患者40名を目標症例数とした。疾患群は外来通院中で検査実施が可能である、症状が軽度以下の患者を対象とした。SCIPおよび基準連関妥当性の検討のためMATRICS Consensus Cognitive Battery（MCCB）、主観的認知機能障害評価尺度（COBRA）を実施した。

【結果】

2023年12月時点で、健常者38名、うつ病患者27名、双極性障害患者27名の検査が完了した。クロンバックの α 係数は.660であった。SCIPの合計得点とMCCBのコンポジットスコアの間には有意な相関を認めた（ $r=.716$, $p<.01$ ）。また、SCIPの下位検査とMCCBの対応する下位検査との間に低～中等度の有意な相関が示された（ $r=.263\sim.694$, $p<.05$ ）。SCIPの合計得点とCOBRAとの間に有意な負の相関が示された（ $r=-.275$, $p<.01$ ）。健常者と気分障害患者群のSCIPの得点を比較した結果、有意な差はなかった。

【考察】

現時点までの予備的データから、SCIPは良好な基準連関妥当性があること、および主観的な認知機能とも関連があることが示唆された。現在、データ収集を継続して行っている。

The Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A)

日本語版の信頼性・妥当性に関する研究

○末吉一貴¹⁾，長谷川由美¹⁾，松尾幸治²⁾，住吉太幹¹⁾

2) 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

3) 埼玉医科大学 医学部

【背景・目的】

認知機能障害は気分障害患者の社会的転帰を左右する。一方、気分症状の背景には、ネガティブな感情価をもつ情報を選択的に符号化する情報処理バイアスが存在する。同バイアスの影響を踏まえた認知機能を測定するために、Keefeら（2014）は Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A)を開発した。このように BAC-A は感情干渉検査と情動抑制検査を取り入れることで、気分障害患者の認知機能低下のみならず、情動刺激が認知処理へ与える影響も評価しうる。今回、BAC-A 日本語版の妥当性を明らかにする調査研究の予備的解析の結果を報告する。

【対象・方法】

本研究は、健常者 50 名，双極性障害患者 40 名，大うつ病性障害患者 40 名を目標症例数とした。BAC-A の利用場面を想定して疾患群は症状が軽度（Hamilton Rating Scale for Depression ; HAM-D 得点 14 点以下、Young Mania Rating Scale: ; YMRS 得点 14 点以下）の患者を対象とした。認知機能評価には BAC-A，および基準連関妥当性の検討のため MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)、主観的認知機能障害評価尺度を実施した。診断は精神疾患簡易構造化面接法（Mini-International Neuropsychiatric Interview）を用いておこない、臨床症状の評価には HAM-D や YMRS、ベック抑うつ質問票を使用した。また、人口統計学的特徴や機能水準など背景情報を得た。

【結果】

2023 年 12 月時点で、健常者 38 名，うつ病患者 27 名，双極性障害患者 27 名の検査が完了した。うつ病と双極性障害患者を併せた患者を対象とした解析において、BAC-A の認知機能下位検査成績と MCCB の対応する下位検査成績との間に、低～中等度の有意な相関を認めた ($r=.39\sim.64$, $p<.05$)。健常者と患者群全体（うつ病群＋双極性障害群）の BAC-A 成績を比較した結果、情動抑制検査、運動機能、および情報処理速度を反映する下位検査において、患者群の成績が有意に低かった($p<.05$)。

【考察】

BAC-A 日本語版は良好な基準連関妥当性を有することが示唆された。また、疾患群の判別には、情報処理バイアスの測定が有用である可能性が示された。

SARS-CoV-2 mRNA ワクチンによる抗体価と睡眠時間の関連

○伊豆原 宗人¹⁾²⁾³⁾, 松井 健太郎¹⁾²⁾, 吉池 卓也¹⁾, 河村 葵¹⁾,
内海 智博¹⁾⁴⁾, 長尾 賢太郎¹⁾⁵⁾, 都留 あゆみ¹⁾²⁾, 大槻 怜⁶⁾,
北村 真吾¹⁾, 栗山 健一¹⁾

¹ 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部, ² センター病院 臨床検査部, ³ 国立療養所多磨全生園, ⁴ 東京慈恵会医科大学 精神医学講座, ⁵ センター病院 精神診療部, ⁶ 日本大学医学部 精神医学系精神医学分野

睡眠制御系と免疫応答系は相互に影響を及ぼし機能することが知られている。不活化ワクチンを用いた先行研究では、ワクチン接種前後の睡眠時間が長いほどワクチンによる抗体価が上昇することが示されている。しかし、近年開発された mRNA ワクチンは従来の不活化ワクチンと異なり、比較的長期に抗原に曝露される性質を有するため、ワクチンによる抗体獲得に睡眠がおよぼす影響も異なる可能性がある。

本研究では、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種による抗体の獲得とワクチン接種前後の睡眠時間との関係を、活動量計（アクチグラフ）と睡眠日誌を用いて前方視的に評価した。2021年6月から2022年1月までにホームページなどを通じて募集した20歳から60歳の基礎疾患のない一般地域住民48人（BNT-162b2, n=34; mRNA-1273, n=14; 女性, n=30, 62.5%; 年齢中央値, 39.5歳）を対象に、初回ワクチン接種前から2回目ワクチン接種2週間後まで観察を行った（観察期間中央値43日, 四分位範囲42-49日）。抗体価の最高値が見込まれる2回目ワクチン接種2週間後にSARS-CoV-2抗体価を計測した。

2回目のワクチン接種後3日間及び7日間の活動量計で評価した平均睡眠時間と、ワクチン抗体価が正の相関を示した。年齢、性別、ワクチン種別、副反応を共変量として調整した後も、この相関関係は維持された。一方で、睡眠日誌で評価した平均睡眠時間とワクチン抗体価との関連は認めなかった。

mRNA ワクチンであっても、長時間の（十分な）睡眠がより高い抗体価獲得に貢献する可能性が示された。さらに、不活化ワクチンとは異なり、ワクチン接種後の比較的長期にわたり、睡眠時間が抗体価獲得に影響を及ぼす可能性が示された。

日本語版 Bedtime Procrastination Scale の開発 および信頼性・妥当性の検討

○羽澄恵¹⁾²⁾、河村葵¹⁾、吉池卓也¹⁾、松井健太郎¹⁾³⁾、北村真吾¹⁾、
都留あゆみ¹⁾³⁾、長尾賢太郎¹⁾⁴⁾、内海智博¹⁾、伊豆原宗人¹⁾³⁾、
高橋恵理矢¹⁾³⁾、伏見もも¹⁾、岡部聡美¹⁾、江藤太亮¹⁾、西大輔²⁾、栗山健一¹⁾⁴⁾

¹睡眠・覚醒障害研究部,²公共精神健康医療研究部,³国立精神・神経医療研究センター病院
臨床検査部,⁴国立精神・神経医療研究センター病院 第一診療部

【目的】 特段の用事がないにもかかわらず、就寝すべき時刻になっても床に就かず夜更かしする行動を就寝先延ばし行動と呼び、睡眠不足や睡眠相後退などの心理的機序として重視されている。本研究では、睡眠時間が特に短くなりやすい就労者を対象に、就寝先延ばし傾向を測定する尺度 Bedtime Procrastination Scale (Kroese ら, 2014) の日本語版 (BPS-J) を開発し、信頼性・妥当性および、睡眠スケジュールとの関連を検討した。

【方法】 Kroese らが開発した尺度の翻訳、逆翻訳、睡眠不足を自己申告した 100 名を対象とした紙面による認知的インタビュー、専門家による精査を経て BPS-J を開発した。その後、20~65 歳の日勤労働者を対象にオンライン調査を行い、BPS-J の信頼性と妥当性を評価した。再検査信頼性の検討のため、一部回答者に対し 14 日後に再度 BPS-J への回答を求めた。各指標の基準関連妥当性を検討するため、Brief Self-Control Scale (BSCS)、General Procrastination Scale (GPS)、原版尺度の開発で用いられた倦怠感を感じる日数、睡眠不足と感ずる日数、就寝先延ばしを問題視する程度を問う質問項目を収集した。さらに、BPS-J と睡眠スケジュールとの関連を検討するため、ミュンヘンクロノタイプ質問紙 (MCTQ) のうち平日の睡眠中央時刻、休日の睡眠中央時刻、睡眠不足度、社会的ジェットラグ、平日の睡眠時間、休日の睡眠時間も収集した。

【結果】 データ収集の結果 574 人が解析対象となり、うち 280 人が再検査信頼性の解析対象となった。構造的妥当性を検討する確認的因子分析の結果、原版尺度から 1 項目を除外した二因子モデルが BPS-J に適していることが確認された。信頼性指標 (Cronbach's α 、McDonald's ω 、再検査信頼性を示す Interclass correlation coefficient) はいずれも十分に高い値を示した。基準関連妥当性を評価するため、BPS-J と上記指標の相関分析を行ったところ、就寝先延ばしを問題視する程度を問う質問項目以外の全ての指標において有意な相関が示された。さらに、BPS-J が睡眠スケジュールと関連する程度を、性別と年齢を共変量としてロジスティックまたは線形による回帰分析にて検討し、BPS-J の高さは、平日および休日の睡眠時間の長さ、平日および休日の睡眠中央時刻の遅さ、睡眠不足の程度と有意な関連を示した。また、BPS-J と就寝先延ばしを問題視する程度の関連を検討するロジスティック回帰分析も行ったところ、BPS-J が高い群で問題視する傾向が有意に低かった。

【結論】 BPS-J は日本の日勤労働者を対象とした測定において十分な妥当性と信頼性が示された。さらに就寝を先延ばしする傾向が強いほど、睡眠時間が短く、就床・起床時刻が遅く、睡眠不足になりやすい一方、こうした傾向への問題意識が低い可能性が示された。本尺度を疫学調査に活用することで、睡眠不足、遅寝遅起き傾向の強い労働者や若年者の睡眠衛生改善に貢献しうる。

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

令和5年度 研究報告会

(第35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。

©2024, All rights reserved, Printed in Japan