様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ５ 月 ３１ 日現在

機関番号：１７１０２
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2019～2020
課題番号：１９Ｋ２１５９１

研究課題名（和文）中高齢者の社会的孤立に関連する血中バイオマーカー探索のための予備的前向き研究

研究課題名（英文）A preliminary prospective study to explore blood biomarkers associated with social isolation in middle aged and elderly people

研究代表者
加藤　隆弘（kato, takahiro）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：７０５４６４６５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、中高齢のボランティア（主に健常者）および中高齢のうつ病患者を対象に、精神医学的評価、社会的孤立・孤独に関連した検査、血液検査、PC版「信頼ゲーム」など多軸的データを取得し、相関解析等を実施し、中高齢の社会的孤立に関連する因子を探る前向きパイロット研究を実施した。コロナ禍により、一部オンライン調査へ変更したが、社会的孤立に関連する因子に関してコロナ禍の影響にも鑑みて予備的同定に成功した。
今回得られた結果が、社会的孤立・孤独対策のための将来の国家プロジェクト立案の礎になることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義
社会的孤立は孤独死や社会的ひきこもりなどの社会問題に直結し、喫緊の課題であるが、打開策は見出されていない。本研究では中高齢ボランティア（健常者）および中高齢のうつ病患者を対象に、精神医学的評価、社会的孤立・孤独に関連した検査、血液検査、PC版「信頼ゲーム」など多軸的データを取得し、相関解析等を実施し、中高齢の社会的孤立に関連する因子を探る前向きパイロット研究を実施した。コロナ禍により一部オンライン調査へ変更したが、社会的孤立に関連する因子に関してコロナ禍の影響にも鑑みて予備的同定に成功した。今回の結果が、社会的孤立対策のための将来の国家プロジェクト立案の礎になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted a prospective pilot study to find out the factors related to social isolation in middle-aged and elderly volunteers (mainly healthy people) and middle-aged and elderly depressed patients by obtaining multiaxial data such as psychiatric evaluation, questionnaires related to social isolation and loneliness, blood tests, and PC version of "trust game" and conducting correlation analysis. Due to the COVID-19 pandemic, we had to change some of our protocols to online surveys. We succeeded in preliminary identification of factors related to social isolation, by considering the impact of the COVID-19 pandemic. We hope that our results obtained in this study will shed new lights on planning future national projects to combat social isolation and loneliness.

研究分野：精神医学

キーワード：社会的孤立　ひきこもり　血液バイオマーカー　信頼ゲーム　アセチルコリン　ニコチン酸

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

超高齢社会を迎える現代、「社会的孤立」「孤独」は、自殺に並ぶ世界的最重点課題である。日本では思春期青年期に様々な契機で学校や仕事に行けず 6 ヶ月以上家庭内に留まる「社会的ひきこもり」の長期化・慢性化に伴い、中高齢のひきこもり者の増加が新たな社会問題と化している。我々は、これまで若年成人のひきこもり者および大学生を対象とした血液バイオマーカー研究を主宰し、「社交回避傾向」「信頼感」「孤独感」に関連する血液マーカーの予備的同定を行ってきた。

２．研究の目的

本研究では、中高齢の健常者および中高齢うつ病患者を対象に、前向きパイロット研究として、精神医学的構造化面接、社会的孤立・孤独に関連した心理検査、各種血液検査（炎症系・代謝物など）、PC 版「信頼ゲーム」など多軸的データを取得し、相関解析等により、中高齢者における社会的孤立・孤独の病態基盤、特に生物学的基盤を萌芽的に見出し、孤独対策のための将来の国家プロジェクト立案のために必要な基礎データを取得することとした。そして、こうして得られた結果を社会的孤立・孤独対策のための将来の国家プロジェクト立案の礎にすることとした。

３．研究の方法

【A 健常ボランティア研究】
身体疾患・精神疾患を持たない健常ボランティア（社会的孤立状況にある者もエントリーさせる）30 名（中高年齢層の男女）を当初の対象とした。働いている者に加えて、失業中の方や主婦など無職の者も均等になるように新聞チラシ・広告・ハローワークのポスターなどで広く募集することとした。

【B うつ病患者】
効率よく仮説検証するために社会的孤立・孤独に陥りやすい疾患であるうつ病の患者を対象とした。九州大学病院精神科および関連病院を受診し診断が確定したうつ病患者の中で、研究同意が得られた者を 30 名（中高年齢層の男女）エントリーすることとした。
A・B とも被験者は、文書による同意取得後、九州大学病院精神科神経科において、精神疾患構造化診断面接、研究代表者が独自開発したひきこもり構造化診断面接（ひきこもり診断に加えて、社会的孤立傾向・孤独に関する詳細な評価可能）、ひきこもり尺度(HS-25;Teo et al. 2018)・UCLA 孤独感尺度を含む心理社会的側面を測定しうる自記式質問票、社会回避傾向を測定可能な独自開発したＰＣ版信頼ゲームに加えて、採血によるメタボローム解析（瀬戸山大樹 分担研究者担当）・一般生化学検査・サイトカイン測定等を行うこととした。
初年度調査には、被験者としてすでに社会的孤立状況にある者および予備軍が含まれるため、まったく社会的孤立状況にない者との比較検証を行い、1 年後に追跡調査として被験者に同様の評価を行うこととした。追跡調査により、少なくとも数名は新たに社会的孤立状況（あるいは予備軍）に陥ることが予測され、万が一、厳密な社会的孤立状態になる者が発生しなくても、様々な社会的孤立傾向に関するパラメーターを測定することで、社会的孤立的傾向（数日の回避行動エピソードを含む）を来す者は少なくとも 2～3 割は発生することをこれまでの疫学研究などの知見に基づき見積もった。
1 年後に新たに発生する、社会的孤立傾向増悪に関与する因子（孤立リスク要因）や孤立改善因子を初年度のベースラインデータを元にして同定することとした。

４．研究成果

初年度（2019 年度）は、健常者ボランティア対象のリクルートおよび調査を実施した。数名のエントリーがあり、構造化面接、各自記式質問票の実施、PC 版信頼ゲーム、血液検体の取得といった多軸的データを取得した。うつ病患者対象の調査についても数名のエントリーを実施し、同様にデータ取得を完了した。第 2 年度（2020 年度）にフォローアップのデータ取得を予定していたが、コロナ禍による被験者のリクルートおよびフォローアップの実施が難航し、少数のフォローアップしか実施出来ない状況となった。すでに取得した多軸的データについてはメタボローム解析をはじめとしたバイオマーカー解析を完了しており、今後エントリー数のさらなる確保および論文化を計画している。

コロナ禍による被験者エントリーの限界を補うために、急遽オンラインによるデータ取得を実施することとした。コロナ禍のために外出や人づきあいといった社会生活が大きく制限され、社会的孤立やひきこもり状況におかれてしまう人が急速に増加したことが想定された。特に、中高年など安定した社会的立場にある人々はコロナ禍以降の急速な生活状況の変化がもたらす苦痛や喪失体験のインパクトが若年者よりも高くなることが予想された。コロナ禍による社会的孤立に加えて、中高年を取り巻く社会的背景やメンタルヘルスの変化といった多様なデータを同時に検討することが重要であると考えられ、我々はオンラインを用いたコロナ禍による社会的孤立に関する調査を立ち上げた。調査は中高年を含む 1000 名以上のボランティアを対象に全国からエントリーを実施した。2020 年 6 月にベースラインデータを取得し、コロナ禍以前と 6 月時点の生活状況の変化（職業生活や外出、対人交流、余暇活動を含む）に加えて、我々が開発したひきこもり傾向を測定する尺度を含む社会的孤立の程度、メンタルヘルスの変化（特に抑うつや社交不安、インターネット依存傾向など）、ストレスフルな状況や環境の変化に対して持ち堪えることができるレジリエンス、感染状況に対する不安といったコロナ禍における社会的孤立傾向の促進因子および抑制因子を含む幅広いデータを取得した。オンライン調査のためバイオマーカーのデータ等の取得は実施できなかったが、このオンライン調査によって調査時点で流行地域において外出を避けるようになるなど、社会的孤立が高まる傾向が見出された。また、自粛するなどの自己隔離的行動と抑うつ傾向の高まりとの関連も示唆され、コロナ禍によって社会的孤立の高まりとメンタルヘルスの悪化を見出すことに成功した。この結果は現在論文投稿を行っているところである。

この 2020 年 6 月時点の調査データをもとに、外出や対人交流を含む生活状況や社会的孤立の変化、社会的孤立の促進因子および抑制因子が将来的な社会的孤立をどの程度予測するかについて半年後の 2020 年 12 月に再びオンライン調査を実施した。この前向きデータを用いてコロナ禍が中高年の社会的孤立に及ぼす影響について現在解析を実施しており、このオンライン調査により、社会的孤立における心理社会的影響が明らかになることが期待される。

また、中高年に限らずうつ病患者を対象として症例対照研究を実施した。うつ病および健常対照群に対して信頼ゲームを実施するとともに、自記式質問票と血液バイオマーカーの測定を行った。信頼ゲームでは、社会的認知バイアスの指標として他者に対する信頼感や魅力度の評定を求めた。その結果、うつ病患者は他者への信頼感が低いことが見出された。特に、男性うつ病患者において社会的認知バイアスの高さと血中アセチルコリンや血中ニコチン酸が関与することが明らかになり、Scientific Reports に発表した（Kubo, Setoyama, Kato et al. 2021）。この結果はうつ病の性差について新たな知見を示すものである。男性の抑うつと社会的認知の関連が明らかになれば、我が国で課題ではあるが未だ抜本的な解決策が示されていない中高年の男性のうつ病や社会的孤立の解決に役立つと考えられることから、引き続き、信頼ゲーム等を用いた多軸的手法を用いて社会的孤立の病態基盤や生物学的基盤を探索していきたい。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計12件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　4件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Kato Takahiro A.、Shinfuku Naotaka、Tateno Masaru	４．巻 33
２．論文標題 Internet society, internet addiction, and pathological social withdrawal	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Current Opinion in Psychiatry	６．最初と最後の頁 264～270
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/YCO.0000000000000601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Teo Alan R.、Nelson Sarah、Strange Wynn、Kubo Hiroaki、Katsuki Ryoko、Kurahara Keita、Kanba Shigenobu、Kato Takahiro A.	４．巻 274
２．論文標題 Social withdrawal in major depressive disorder: a case-control study of hikikomori in japan	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Journal of Affective Disorders	６．最初と最後の頁 1142～1146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2020.06.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

１．著者名 Katsuki Ryoko、Tateno Masaru、Kubo Hiroaki、Kurahara Keita、Hayakawa Kohei、Kuwano Nobuki、Kanba Shigenobu、Kato Takahiro A.	４．巻 74
２．論文標題 Autism spectrum conditions in hikikomori : A pilot case?control study	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	６．最初と最後の頁 652～658
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.13154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Setoyama Daiki、Yoshino Atsuo、Takamura Masahiro、Okada Go、Iwata Masaaki、Tsunetomi Kyohei、Ohgidani Masahiro、Kuwano Nobuki、Yoshimoto Junichiro、Okamoto Yasumasa、Yamawaki Shigeto、Kanba Shigenobu、Kang Dongchon、Kato Takahiro A.	４．巻 279
２．論文標題 Personality classification enhances blood metabolome analysis and biotyping for major depressive disorders: two-species investigation	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Journal of Affective Disorders	６．最初と最後の頁 20～30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2020.09.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Kubo Hiroaki、Setoyama Daiki、Watabe Motoki、Ohgidani Masahiro、Hayakawa Kohei、Kuwano Nobuki、Sato-Kasai Mina、Katsuki Ryoko、Kanba Shigenobu、Kang Dongchon、Kato Takahiro A.	4．巻 11
2．論文標題 Plasma acetylcholine and nicotinic acid are correlated with focused preference for photographed females in depressed males: an economic game study	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Scientific Reports	6．最初と最後の頁 2199～2199
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-75115-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 加藤隆弘	4．巻 31
2．論文標題 精神疾患におけるミクログリア活性化制御をターゲットとした創薬への期待	5．発行年 2020年
3．雑誌名 老年精神医学雑誌	6．最初と最後の頁 700～710
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 加藤隆弘，扇谷昌宏，神庭重信	4．巻 78
2．論文標題 精神疾患ミクログリア仮説からみた双極性障害とその橋渡し研究	5．発行年 2020年
3．雑誌名 日本臨牀	6．最初と最後の頁 1654～1661
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Enomoto Shingo、Kato Takahiro A.	4．巻 142
2．論文標題 Involvement of microglia in disturbed fear memory regulation: Possible microglial contribution to the pathophysiology of posttraumatic stress disorder	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Neurochemistry International	6．最初と最後の頁 104921～104921
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2020.104921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Kato Takahiro A.、Kanba Shigenobu、Teo Alan R.	4．巻 19
2．論文標題 Defining pathological social withdrawal: proposed diagnostic criteria for hikikomori	5．発行年 2020年
3．雑誌名 World Psychiatry	6．最初と最後の頁 116～117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/wps.20705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Kato Takahiro A.、Kanba Shigenobu、Teo Alan R.	4．巻 73(8)
2．論文標題 Hikikomori: Multidimensional understanding, assessment and future international perspectives	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6．最初と最後の頁 427-440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 加藤隆弘	4．巻 209
2．論文標題 連載「精神分析と脳科学が出会ったら？」第2回】現代の多層化・複雑化した脳科学研究と精神分析の居場所	5．発行年 2020年
3．雑誌名 こころの科学	6．最初と最後の頁 128-131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 加藤 隆弘，香月 亮子	4．巻 49(2)
2．論文標題 【精神医学における平成時代の変化と新時代への展望】現代社会における抑うつ症候群としての新型/現代型うつ	5．発行年 2020年
3．雑誌名 臨床精神医学	6．最初と最後の頁 219-230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　1件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 加藤隆弘
2．発表標題 ひきこもり治療にロボットをどう活かすか？ドラえもんがのび太を救う
3．学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4．発表年 2019年

1．発表者名 加藤隆弘
2．発表標題 国際調査で見えてきた「ひきこもり」の課題－なぜひきこもりは日本に多いのか？
3．学会等名 熊本学園大学水俣学研究センター 第16期公開講座「『ひきこもり』を知る・考える－『個人の問題』で片づけてしまわないために」（招待講演）
4．発表年 2019年

1．発表者名 加藤隆弘
2．発表標題 発達障害とひきこもり－大学病院ひきこもり外来での取り組み
3．学会等名 第7回成人発達障害支援学会
4．発表年 2019年

〔図書〕　計4件

1．著者名 加藤隆弘	4．発行年 2019年
2．出版社 岩崎学術出版社	5．総ページ数 181
3．書名 書評「青年のひきこもり・その後－包括的アセスメントと支援の方法論」(近藤 直司 著	

1．著者名 加藤隆弘	4．発行年 2019年
2．出版社 岩崎学術出版社	5．総ページ数 544
3．書名 訳『精神力動的精神医学 第5版』第12章	

1．著者名 加藤隆弘	4．発行年 2019年
2．出版社 岩崎学術出版社	5．総ページ数 544
3．書名 訳『精神力動的精神医学 第5版』第13章	

1．著者名 加藤隆弘	4．発行年 2019年
2．出版社 岩崎学術出版社	5．総ページ数 76
3．書名 ひきこもり　文化横断的討論　引きこもりへの多元的アプローチ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	瀬戸山　大樹 (setoyama daiki) (30550850)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計1件

国際研究集会	開催年
Online Symposium of The International Hikikomori Research Consortium	2021年～2021年

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関