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　５ 年　５ 月 ２９ 日現在

機関番号：１２６０１
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｈ０３５９６

研究課題名（和文）社会構造が個人の精神・脳機能に内在化する過程の理解に基づく精神疾患脳病態の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the brain pathology of mental disorders based on the understanding of the process of internalization of social structure into individual mental and brain functions

研究代表者
笠井　清登（Kasai, Kiyoto）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：８０３２２０５６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,600,000円

研究成果の概要（和文）：思春期・青年期（adolescents and young adults [AYA]世代）における社会環境の個体の精神・脳機能への内在化の影響を、精神疾患患者・健常対照群のデータを相補的に用いて明らかにすることを目的に、個人が受けているトラウマ（adverse childhood experiences [ACEs]）や社会構造を定量化したうえで、脳画像解析（MRI，近赤外線スペクトロスコピー）と組み合わせた解析を行った。その結果、トラウマや社会構造が脳形態・機能に影響を与える可能性が示唆された。また、援助希求態度があることが、トラウマが脳機能に与える影響を緩和する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
従来型の精神疾患の脳病態研究は、遺伝的素因（G）と周産期の環境要因（E1）の相互作用影響をモデル化してきたが、不適切な養育態度など児童期の親子関係（E2）や、AYA世代までの都市居住・マイノリティ状況などの社会環境ストレス（E3）が、精神疾患の発症を含む思春期の脳発達に与える影響はほとんど解明されてこなかった。本研究は、トラウマや社会構造が脳形態・機能に影響を与える可能性を示唆するとともに、援助希求態度があることが、トラウマが脳機能に与える影響を緩和する可能性を明らかにしたことで、高い学術的意義を持つとともに、思春期精神保健施策上も重要な社会的意義を持つと考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate the internalizing effects of the social environment on individual mental and brain functioning in adolescents and young adults [AYA] using complementary data from individuals with psychiatric disorders and healthy controls including adolescents recruited from a population-based cohort. To this end, we quantified the traumas (adverse childhood experiences [ACEs]) and social structures to which individuals are exposed and combined them with brain imaging analysis (MRI, near-infrared spectroscopy). The results suggest that trauma and social structure may influence brain morphology and function. It was also suggested that the presence of a help-seeking attitude may mitigate the effects of trauma on brain functional development.

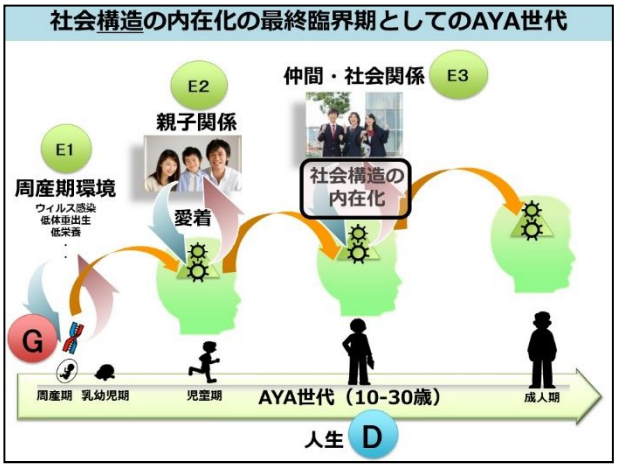
研究分野：精神神経科学

キーワード：社会構造　トラウマ　思春期　脳画像

※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。

１．研究開始当初の背景

従来型の精神疾患の脳病態研究は、遺伝的素因（G）と周産期の環境要因（E1）の相互作用影響をモデル化してきたが、近年は、不適切な養育態度など児童期の親子関係（E2）が脳に与える影響が大きいことがわかり、モデルに組み込まれつつある。一方、精神疾患は、いずれも AYA（adolescents and young adults）世代にもっとも発症しやすいが、その要因は明らかでない。近年、精神疾患の疫学調査から、AYA 世代までの都市居住・マイノリティ状況などの社会環境ストレスが、統合失調症などの精神疾患の発症率を高めるとの可能性が指摘されている。しかしながら、AYA 世代の社会環境要因（E3）をモデルに組み込んだ精神疾患の脳病態解明研究はほとんどなかった。



いうまでもなく、社会は、個人の集合で作られるものである。一方、個人は、自分たちの作った社会からの影響を受ける。その影響の受け方は、文化、制度、現代では都市生活、マイノリティ状況、インターネット環境など、目に見えない抽象化されたルール構造、すなわち社会構造（structure）が、個人の精神機能、そして脳に内在化（internalization）するプロセスが想定される。これまでの脳発達研究に組み入れられてきた母子関係や豊かな環境（社会経済状態；socioeconomic status [SES]）のような社会環境ではなく、この社会構造の内在化が、どのように脳・精神機能の発達に重要で、どのように精神疾患のリスクを上げるかについては、ほとんど明らかとなっていない。思春期・AYA 世代は、周産期や児童期に比べて生物学的なストレスや強い親子関係の影響は受けにくくなるが、第二次性徴によるテストステロンなどの性ホルモンの分泌や、メタ認知をつかさどる前頭極（BA10）などの成熟にともない、社会（特に同世代）の中での自分の位置づけへの感受性が格段に高まる。かつ、脳機能は極めて可塑的で、シナプスの刈込や回路の再編成などがダイナミックに生じている時期である。したがって AYA 世代は社会構造の内在化にもっとも感受性の高い臨界期であり、この過程の如何により、精神疾患の発症に影響を与えうるという仮説を導くことができる。

２．研究の目的

AYA 世代における社会構造という環境の個体の精神・脳機能への内在化の影響を、精神疾患患者・健常対照群のデータを相補的に用いて明らかにする。そのために、個人が受けているトラウマや社会構造を定量化したうえで、脳画像解析と組み合わせた解析を行う。

３．研究の方法

①ACEs(Adverse childhood experiences)尺度開発

社会構造が個人の精神・脳機能に内在化する過程の理解に基づく精神疾患脳病態の解明のために、トラウマ体験に着目した解析を行なった。ACEs を与えた外界の対象および原因、個体に内在化された経路や様式により分類するオリジナル尺度の作成を試みた。

②NIRS 解析

大うつ病性障害における、ACEs による脳機能への影響について、ACEs を与えた原因や体験の内面化の経路別に検討した。MDD のある患者 351 名を対象として、ACEs のオリジナル尺度により診療録を後方視的に調査し、各項目の ACEs の有無と、近赤外線スペクトロスコピー（Near-infrared spectroscopy: NIRS）により測定した認知課題中の賦活反応性の関連を調べた。

③MRI 解析

統合失調症で入院歴がある患者を対象に、退院サマリーのデータベースを用いて後方視的に ACEs の有無を評価し、脳構造との関連を検討することとした。退院時診断が統合失調症であった 26 名について検討を行った。退院サマリーの記述に基づき、当科で作成した後方視的診療録調査用の ACEs 尺度を用いて、対象者の ACEs の有無を評価した。対象患者の T1 強調 MRI 画像をについて、先行研究において関連を認めた、左右の扁桃体、海馬、前帯状皮質に限って解析を行った。

④思春期を対象とした MRI 解析

一般人口集団からリクルートされた思春期児が、3 テスラの MRI スキャナを利用して、関心領域を前部帯状回（ACC）とする MR スペクトロスコピー（MRS）を受けた。MRS により測定された ACC グルタミン酸ーグルタミン（Glx）濃度と閾値下精神病体験（SPE）との縦断的な関連を調べた。また、SPE の危険因子であるいじめ被害（BV）、および、いじめ被害などの逆境体験に対して保護的にはたらきうる援助希求態度（HSI）と、ACC Glx 濃度との関連を調べた。

⑤統合失調症発症率の女性-男性比の都道府県別、時代による変化

統合失調症の発症について社会的要因が与える影響を解析するため、ジェンダー間の発症率の違いに着目した。大規模オープンデータベース（Global Burden of Disease Study 2019 Data Resources）の推定値を用いて、日本国内における精神疾患の発症率の経時変化を解析した。都道府県別に、男女別発症率の平均値、女性-男性比、男女差の変化率を比較した。人口密度など都道府県別の指標を政府統計の e-Stat から得て、ランダムフォレストモデルを用いて発症率や男女差との相関関係を解析した。

⑥22q11.2 欠失症候群における、居住地域と抱える困難性

22q11.2 欠失症候群のある人の障害や疾患の重複が医療上の困難や支援ニーズへ与える影響を検討するため、居住地域の違いによる医療上の課題に着目した解析を行った。政府統計（e-Stat）の人口密度データを用いて、22q11.2 欠失症候群のある人の養育者から得た質問紙の回答を人口密度高群・低群の２群で捉え、医療における困難・支援ニーズについて χ 二乗検定により解析した。

⑦ヤングケアラー尺度開発

社会構造が個人の精神・脳機能に与える影響の解明のために、ヤングケアラー体験に着目した調査を行なった。医療や福祉の社会的課題・社会構造を背景に、本来、大人

が担うような家事や家族のケアを日常的に行う若者のことをヤングケアラーという。日本と他の国の状況を比較することができるように、BBC とノッティンガム大学による調査で使用されたヤングケアラー尺度を、尺度翻訳の手続きを経て日本語に翻訳したのち、信頼性と妥当性を確認した。本尺度の一部を用いて、首都圏の中高生に対し調査を実施し、ヤングケアラーの存在率を調べた。さらに、ヤングケアラーであるかどうかと、不安や抑うつの度合い、向社会性の関係について調べた。

⑧思春期児童における、家族をケアしている状況と MRI との関連

大規模コホート調査である東京ティーンコホート（TTC）を元に、核磁気共鳴画像法（MRI）による脳画像の縦断データ（11、13 歳時）158 例とヤングケアラー状況（10 歳、12 歳、14 歳時）との関連を解析した。ミレニアムコホート研究において用いられた、家族へのケアに関する質問紙の日本語訳を用い、3 時点の合計点よりヤングケアラー状況であるか否かを区分した。

４．研究成果

①ACEs 尺度開発

本尺度は、評価者間信頼性および再テストの一致率、ACE Score との相関解析より、信頼性と妥当性が確認された。本尺度を用いて後方視的に診療録を調査した結果、対象者 536 名中 246 名(45.9%）に１つ以上の ACEs が該当した。対象や経路別で見ると、どの疾患群においても［水平-心理（侵襲）］の割合が最も多く、146 名（27.2%）が該当していた。出来事の客観的重大性のみならず、どのような ACEs の源が本人にどのように体験され、影響を与えたかについて検討できる意義を持つ。

②NIRS 解析

少なくとも一つ以上の ACEs を有する群と ACEs のない群の間では有意な賦活反応性の差異を認めなかった。一方、経路別の検討においては、垂直（世代間）経路の身体的暴力の ACEs を有する群では、そうでない群と比較して、左側感覚運動野における賦活反応性が低下していることがわかった。さらに、垂直（世代間）経路の心理的な逆境体験、水平（同世代内）経路の心理的な逆境体験など、いくつかの項目において、脳局所の賦活反応性の低下と関連している傾向がみられた。これらの結果より、ACEs のサブタイプによって、後の精神疾患の発症や脳発達に異なる影響を及ぼすことが示唆された。

③MRI 解析

退院サマリーの後方視的調査の結果、対象者 26 名中、何らかの ACEs が存在したものは 17 名 (65.4%)であった。ACEs の有無と年齢、性別には相関はみられなかった。重回帰分析の結果、ACEs 存在群において、右扁桃体に体積減少の傾向(p=0.013)を認めたが、左扁桃体および左右の海馬、前帯状皮質においては体積変化を認めなかった。統合失調症患者においても、ACEs による脳構造の変化が生じていることが示唆された。

④思春期を対象とした MRI 解析

ACC Glx 濃度と SPE との負の相関が、Time 1 (平均 11.5 歳) 、Time 2 (平均 13.6 歳)、および縦断的変化の全てにおいて認められた。また、Time 1 の ACC Glx 濃度と Time 2 の SPE との関連も認められた。さらに SPE の縦断的関連が、ACC Glx 濃度の縦断的関連により少なくとも部分的に説明された。最後に、BV ありの群では BV なしの群に比して ACC Glx 濃度は低く、BV ありの群においては HSI ありの群が HSI なしの群

に比して ACC Glx 濃度が高かった。本研究は、一般人口思春期集団における ACC グルタミン酸機能と SPE と関連の縦断的な軌跡を示し、一般的な感情的・社会的ストレスがグルタミン酸機能に与える影響を示した最初の研究である。本研究の結果は、統合失調症のグルタミン仮説の理解を深め、ハイリスクの思春期児の発見や統合失調症の発症予防に役立つ可能性が期待される。

⑤統合失調症発症率の女性-男性比の都道府県別、時代による変化

日本国内で、1990 年から 2019 年の 29 年間で、15-39 歳における統合失調症の発症率は、男性で漸減し、女性で漸増し、男女差が縮小していた。都道府県別に解析すると、統合失調症の男女差の縮小と都道府県レベルの人口密度に関連があることが示唆された。発症率の女性-男性比に関連する指標として、非労働力人口が抽出された。統合失調症の発症における社会文化的要因は、もともとジェンダー間で差があったが、都市部では社会的要因の与える影響が男女間で均等になってきた可能性がある。精神疾患の発症率の時間的・空間的変化に寄与する要因を探索することで、介入すべき社会的要因を同定する手段となりうる。

⑥22q11.2 欠失症候群における、居住地域と抱える困難性

医療における困難及び支援ニーズについて、居住地域の人口密度が低い群では、「22q11.2 欠失症候群に関する情報不足」、「医療スタッフの 22q11.2 欠失症候群に関する知識不足」、「本人が受診できない場合に親だけで相談できる医療機関がない」、「22q11.2 欠失症候群の専門医や医療スタッフ」の項目において、人口密度の高い群と比べて有意に多く選択されていた。疾患や障害の重複があることで医療における支援ニーズが満たされない現状に繋がり、居住地域によって医療の格差が生じている可能性が示唆される。

⑦ヤングケアラー尺度開発

首都圏の 5,000 人の中高生を対象にした調査の結果、ヤングケアラーの存在率が 7.4%と推定された。ヤングケアラーは、そうでない人に比べて不安や抑うつが強いこともわかった。一方で、ヤングケアラーは、そうでない人に比べて、向社会性が高いこともわかった。横断研究のため、本研究結果から因果関係を示すことができないが、ヤングケアラー経験と不安・抑うつ・向社会性に関係があることがわかった。

⑧思春期児童における、家族をケアしている状況と MRI との関連

11 歳時と 13 歳時において、ヤングケアラー状況の群は、そうでない群に比べ、右下前頭回弁蓋部灰白質体積が大きかった。縦断的にみると、双方の群で明らかな差は認められなかった。本研究で初めて、ヤングケアラー状況におかれた児童の脳構造基盤について報告した。右下前頭回弁蓋部は、社会性との関連が指摘される部位である。ヤングケアラーは向社会性が高いことが報告されており、11 歳時に右下前頭回弁蓋部灰白質体積が大きいことが向社会性をもたらしヤングケアラー状況を維持させた、もしくは、11 歳よりも前からヤングケアラー状況に置かれたことで脳構造の変化がもたらされた可能性が示唆される。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計8件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　3件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Kanehara Akiko、Koike Haruna、Fujieda Yumiko、Yajima Sayaka、Kabumoto Asami、Kumakura Yousuke、Morita Kentaro、Miyamoto Yuki、Nochi Masahiro、Kasai Kiyoto	４．巻 Feb
２．論文標題 Culture-dependent and Universal Constructs and Promoting Factors for the Process of Personal Recovery in users of Mental Health Services: Qualitative Findings from Japan	５．発行年 2021年
３．雑誌名 BMC Psychiatry	６．最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21203/rs.3.rs-258956/v1	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 Morishima Ryo、Usami Satoshi、Ando Shuntaro、Kiyono Tomoki、Morita Masaya、Fujikawa Shinya、Araki Tsuyoshi、Kasai Kiyoto	４．巻 46
２．論文標題 Trajectory and course of problematic alcohol use after the Great East Japan Earthquake: Eight‐year follow‐up of the Higashi‐Matsushima cohort study	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Alcoholism: Clinical and Experimental Research	６．最初と最後の頁 570～580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/acer.14787	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 DeVylder Jordan、Endo Kaori、Yamasaki Syudo、Ando Shuntaro、Hiraiwa-Hasegawa Mariko、Kasai Kiyoto、Nishida Atsushi	４．巻 5
２．論文標題 Migration and psychotic experiences in the Tokyo Teen Cohort	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Journal of Migration and Health	６．最初と最後の頁 100078～100078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmh.2022.100078	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 Eriguchi Yosuke、Gu Xiaoxue、Aoki Naoto、Nonaka Maiko、Goto Ryunosuke、Kuwabara Hitoshi、Kano Yukiko、Kasai Kiyoto	４．巻 16
２．論文標題 A 2-year longitudinal follow-up of quantitative assessment neck tics in Tourette’s syndrome	５．発行年 2021年
３．雑誌名 PLOS ONE	６．最初と最後の頁 e0261560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0261560	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 Shi Jifan、Kirihara Kenji、Tada Mariko、Fujioka Mao、Usui Kaori、Koshiyama Daisuke、Araki Tsuyoshi、Chen Luonan、Kasai Kiyoto、Aihara Kazuyuki	4．巻 1
2．論文標題 Criticality in the Healthy Brain	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Frontiers in Network Physiology	6．最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnetp.2021.755685	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 ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group	4．巻 online
2．論文標題 Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis	5．発行年 2021年
3．雑誌名 JAMA Psychiatry	6．最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamapsychiatry.2021.0638	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 Sakakibara Eisuke、Satomura Yoshihiro、Matsuoka Jun、Koike Shinsuke、Okada Naohiro、Sakurada Hanako、Yamagishi Mika、Kawakami Norito、Kasai Kiyoto	4．巻 12
2．論文標題 Abnormality of Resting-State Functional Connectivity in Major Depressive Disorder: A Study With Whole-Head Near-Infrared Spectroscopy	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6．最初と最後の頁 664859
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2021.664859	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 Yamagishi Mika、Satomura Yoshihiro、Sakurada Hanako、Kanehara Akiko、Sakakibara Eisuke、Okada Naohiro、Koike Shinsuke、Yagishita Sho、Ichihashi Kayo、Kondo Shinsuke、Jinde Seiichiro、Fukuda Masato、Kasai Kiyoto	4．巻 1
2．論文標題 Retrospective chart review‐based assessment scale for adverse childhood events and experiences	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports	6．最初と最後の頁 e58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pcn5.58	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 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　1件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 澤井大和、宇野晃人、高橋優輔、柳下祥、笠井清登
２．発表標題 精神疾患の男女別発症率の経時変化と、都市化との相関の解析
３．学会等名 第24回日本精神保健・予防学会
４．発表年 2021年

１．発表者名 Kiyoto Kasai
２．発表標題 “Translatable” neurophysiological & neuroanatomical markers to understand pathophysiology of psychosis onset in adolescence.
３．学会等名 The 5th Japan-US Science Forum in Boston (virtual). November 15, 2020.（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2020年

１．発表者名 笠井清登
２．発表標題 社会神経科学の社会論的転回
３．学会等名 2022年度生理研研究会 第12回社会神経科学研究会「社会神経科学研究の今後の展開に向けて」
４．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東大精神科ホームページ http://npsy.umin.jp/

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
研究協力者	岡田　直大 (Okada Naohiro)		
研究協力者	金原　明子 (Kanehara Akiko)		
研究協力者	里村　嘉弘 (Satomura Yoshihiro)		
研究協力者	山岸　美香 (Yamagishi Mika)		
研究協力者	田中　美歩 (Tanaka Miho)		
研究協力者	澤井　大和 (Sawai Yutaka)		
研究協力者	頓所　詩文 (Tonsho Shimon)		

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0件

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			
米国	Fordham University			
米国	University of Pittsburgh	University of California, San Francisco	Rush University Medical Center	他91機関