

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03745

研究課題名(和文)大規模コホートによる思春期のいじめ被害と幻覚体験を媒介する生理心理学的要因の検討

研究課題名(英文)Biopsychological mediation factor between adolescent bullying victimization and hallucinatory experiences: a large-scale birth cohort study

研究代表者

山崎 修道 (YAMASAKI, Syudo)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：10447401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,470,000円

研究成果の概要(和文)：児童思春期でのいじめ被害は、思春期以降に幻覚様体験を体験するリスクを上昇させる。思春期のいじめ被害は、解離症状を経て、幻覚様体験につながるものが理論的に示唆されているが、実証データは乏しく、生理的基盤も不明である。本研究では、大規模思春期縦断コホートデータ(N=3000超)を用いて、いじめ被害と幻覚様体験の間を、解離症状が媒介すること、解離症状の基盤として、ストレスホルモン代謝と関連の強い代謝産物の存在が見出された。本研究の結果から、思春期のいじめ被害による強いストレスが、トラウマ体験による解離症状を引き起こし、その結果幻覚様体験につながる心理的プロセスと生理的基盤が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、いじめ被害と幻覚様体験の間を、解離が媒介することを、大規模思春期縦断コホートデータから確認した。加えて、解離症状の基盤として、ストレスホルモン代謝と関連の強い代謝産物の存在が見出された。本研究の結果から、いじめ被害などの強いストレスによるトラウマ体験により、解離症状が引き起こされ、その結果幻覚様体験につながる一連の心理的プロセスが示唆された。解離症状の生物学的基盤として、ストレスホルモン代謝の中核である視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA系)が関わる可能性が、本研究のデータからも示唆された。

研究成果の概要(英文)：Child and adolescent bullying victimization increases the risk of experiencing hallucinatory experiences in later life. It is theoretically suggested that bullying victimization leads to hallucinatory experiences through dissociative symptoms. However, the empirical data are scarce and the biological basis is still unclear. In this study, using the large-scale adolescent longitudinal cohort data (N=3000 or more), we investigated (1) dissociation symptoms mediate between bullying victimization and hallucinatory experiences, and (2) stress hormone metabolism as the basis of dissociation symptoms. We confirmed the mediating process of dissociative symptoms between bullying victimization and hallucinatory experiences. We also found the metabolites which related the dissociation. The results of this study suggested that the traumatic stress caused by adolescent bullying would lead dissociation symptoms, and as a result, the bio-psychological basis leading to hallucinatory experiences.

研究分野：臨床心理学

キーワード：精神病症状 思春期 ストレス バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

思春期のいじめ被害は、思春期以降長期に渡ってメンタルヘルスに悪影響を及ぼす (Takizawa 2014 Am J Psychiatry, Lereya 2015 Lancet Psychiatry)。海外の長期縦断コホート研究から、思春期にいじめ被害を受けた人は、成人期以降の抑うつ・不安・自殺関連行動・精神病症状(幻覚様体験・妄想様観念)を経験するリスクが増すことが分かっている。中でも、いじめ被害と精神病症状の関連について、因果関係に踏み込んだ実証が進んでいる。

児童期～思春期前期のいじめ被害体験は、13歳時点で幻覚様体験を体験するリスクを上げ (Schreier 2009 Arch Gen Psychiatry)、精神病症状体験リスクを2倍に上げる (van Dam 2012 Psychol Med; Meta-analysis)。また、思春期にいじめ被害を受けると、精神病体験が増加し、いじめ被害を受けなくなると、精神病体験が減少する (Kelleher 2013 Am J Psychiatry; N=1112 縦断研究) ことが大規模縦断コホート研究から実証されている。しかし、いじめ被害が、思春期にどのようなプロセスを経て、精神病症状につながるのか、その心理的メカニズムはよく分かっていない。

近年の臨床心理学研究から、解離 (dissociation) が、いじめ被害と、精神病症状を媒介すると示唆されている (Longden 2012 Psychol Bull, Varese 2012 Psychol Med)。解離とは、「通常一連の意識や記憶に統合されている思考・感情・経験が統合されない状態」であり、いじめを含むトラウマ被害体験によって生じる (Teicher 2010 Am J Psychiatry)。トラウマ被害による強い情動体験から、自我機能を守るための心理的対処機能でもある (APA 2000)。しかし、持続的なトラウマ被害のため解離症状が続くと、外的刺激よりも内的に生じた思考・記憶に注意が向き過ぎてしまう。解離症状の体験者は、外的刺激への選択的注意課題の成績が悪く、意識的な注意のコントロール機能に障害があり (Freyd 1998)、自己へ向けた内的注意が強い (Perona-Garcelan 2008)。解離症状が持続すると、内的思考をあたかも外的現実と認知してしまい、幻覚体験につながると考えられる。

解離症状は、神経症 (Neurosis) と精神病 (Psychosis) という別々に研究されてきた病理を架橋するプロセスとして、世界的にも注目されている (Bentall 2012 Schizophr Bull, Pilton 2015 Clin Psychol Rev)。しかし、解離の媒介仮説を実証する研究は、端緒についたばかりであり、解離症状の媒介効果を実証した研究は少ない (Varese 2012, Perona-Garcelan 2012, 2014)。小規模臨床研究が2つ (N=45, N=70)、成人期の小規模サンプル (N=300) を対象とした研究が1つあるが、思春期の大規模一般人口を対象とした研究は行われていない。

また、いじめ被害と精神病症状を媒介する生理的基盤についても未だ不明である。思春期のいじめ被害は、ストレスホルモンを制御する視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (HPA 系) から分泌されるストレスホルモン (コルチゾール) の分泌異常につながる (Ouellet-Morin 2011 Biol Psychiatry)。コルチゾール分泌異常は、解離症状の生理学的基盤であること (Simeon 2007 Biol Psychiatry)、選択的注意の障害と関連すること (Ellenbogen 2002 Psychophysiol)、精神病の生理学的基盤でもあること (Walker 2008 Annu Rev Clin Psychol) が示唆されている。～より、HPA axis とストレスホルモン分泌の異常が、思春期におけるいじめ被害体験と精神病症状をつなぐ生理学的基盤として有望だと考えられる。

研究代表者は、2011年より、我が国発の都市型思春期大規模コホート調査である Tokyo TEEN Cohort Project に立ち上げ当初から参画している。Tokyo TEEN Cohort は、第I期調査 (10歳時) を2014年9月に既に終了しており、4478名の10歳児とその主たる養育者 (主に母親) から、認知・行動・身体・社会面の包括的な情報を既に得ている。研究開始時には、Tokyo TEEN Cohort 調査は第II期調査 (12歳時) 調査を継続中 (2014年9月～2017年1月終了) であり、既に1000名以上の縦断調査を完了していた。第II期調査では、対象者の半数以上より唾液と尿の採取を実施しており、現時点で700名以上のバイオサンプルを取得している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、大規模思春期縦断コホートデータを用いて、思春期のいじめ被害が、解離症状を媒介して幻覚様体験につながることを検証する、いじめ被害と幻覚様体験を媒介する生理的基盤を見出すこと、以上の2点である。

本研究により、思春期におけるいじめ被害によるストレスが、ストレスホルモン系の恒常性に影響し、抑うつ・不安にとどまらず、解離症状及び幻覚体験にまで影響することを実証出来る。解離症状とその基盤とされる HPA 系及びストレスホルモン分泌の異常が、いじめ被害と精神病症状をつなぐ要因として明らかになれば、思春期におけるいじめ被害及び精神病発症リスクのバイオマーカーとして、ストレスホルモンを用いることが出来る、HPA 系の安定化を回復の指標として活用でき、生物心理社会モデルに基づく新たなアセスメント法・支援法の開発につながる、これまで了解不能とされてきた精神病体験に対する理解が深まり、新たな心理社会的支援につながる。以上～の臨床心理学的意

義に加え、ストレスホルモン系を軸として神経症と精神病をつなぐ「臨床ストレス心理学」の開拓につながる点、従来の神経症・精神病的枠組みでは捉えることが難しかった境界例・パーソナリティ障害・精神病リスク状態への心理生理学的理解と新たな精神医学・異常心理学理論の構築につながる点、いじめ問題への理解が進み、科学的にいじめ対策が進む点等、学術・隣接領域・社会に与えるインパクトが非常に大きい。

### 3. 研究の方法

研究初年度は、解離症状の媒介効果仮説について、Tokyo TEEN Cohort 調査 10 歳・12 歳データを用いて検証する。加えて、12 歳時に取得したバイオマーカーの解析を進め、データベースを構築する。Tokyo TEEN Cohort 調査に協力した世帯を対象とした追跡調査(14 歳時)を実施する。2 年目から 3 年目にかけて、思春期におけるストレスホルモンに関連するバイオマーカーの異常が、解離症状の生理的基盤となることを確認する。4 年目 ~ で得られた研究成果を、国際学会での発表及び国際誌へ投稿を通じて公表する。

### 4. 研究成果

【初年度】

初年度は、当初計画に基づいて研究を進め、Tokyo TEEN Cohort 10 歳時調査データ(N=4478)を用いて、いじめ被害と幻覚様体験の関連及び解離症状の媒介効果についてパス解析を用いて確認し、10 歳時点におけるいじめ被害体験と精神病体験を解離症状が媒介すること、解離症状の媒介効果が、先行研究(Fisher et al 2013 Schizophr Bull)で指摘されている抑うつ症状の媒介効果よりも大きいことを見出し、国際誌に公表した(Yamasaki et al 2016 Schizophr Res Cogn: 図)。Tokyo TEEN Cohort 10 歳時及び 12 歳時調査データのデータベース整備を実施し、N=3007 の縦断データベース(追跡率 92.5%)の作成が完了した。縦断データベースを用いて、いじめ被害と幻覚様体験の縦断的関連及び解離症状の媒介効果についての解析を開始した。と並行して、12 歳時に取得したバイオマーカーの解析を開始し、複数のバイオマーカーについて解析を進め、1000 検体の解析を終了した。Tokyo TEEN Cohort 調査協力世帯に対し 14 歳時追跡調査を開始した。思春期一般人口における解離症状のバイオマーカーをより詳細かつ多面的に探索するために、Tokyo TEEN Cohort 全体サンプルより、サブサンプル(N=140)を抽出し、集中的にバイオマーカーを取得する研究を開始した。

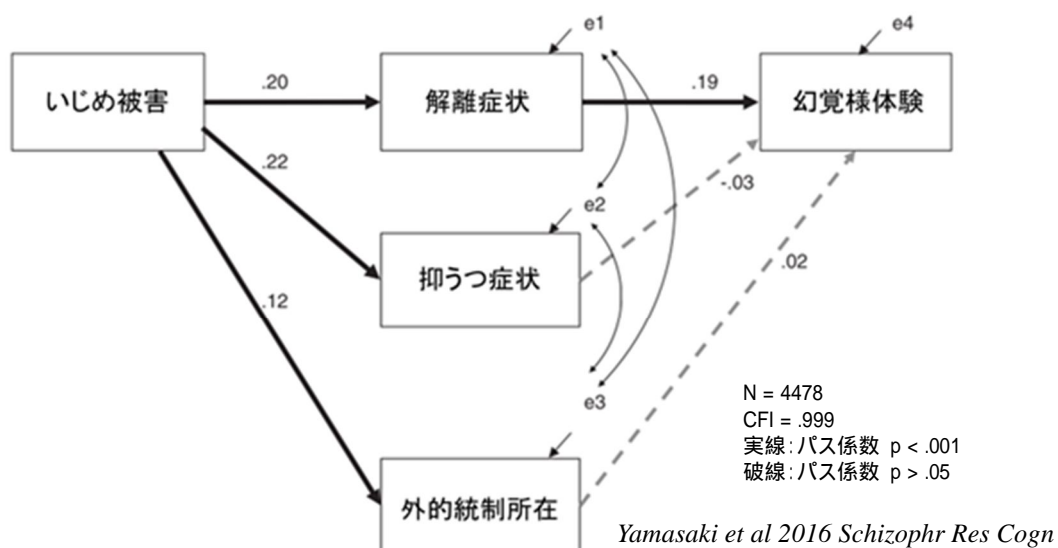


図 1: 10 歳時横断データによるいじめ被害・解離症状・幻覚様体験の媒介モデルの検証

【2 年目】

初年度に引き続き当初計画に基づいて研究を進め、Tokyo TEEN Cohort 10 歳時および 12 歳時調査データの縦断データベース整備を完了し、データセットを作成した上で解析を進めた。12 歳時に取得したバイオマーカーの解析データベース化及び で整備した縦断データベースとの連結を完了し、バイオマーカーといじめ被害・解離症状・幻覚様体験の関連について関連解析を進めた。Tokyo TEEN Cohort 調査に協力した世帯を対象とした追跡調査を実施し、14 歳時本調査(N=3000)の 3 分の 2 を完了した。また、コホート本体より、幻覚体験を経験している対象者を中心としたサブサンプル(N=300: 14 歳時点)を抽出し、尿検体等よりバイオマーカーを取得した。予備的解析において、解析したバイオマーカーの一部の指標と、解離症状との関連を見出した。

### [3年目]

引き続き当初計画に基づいて研究を進め、昨年度までに構築を完了した、Tokyo TEEN Cohort10歳時・12歳児調査データ及びバイオマーカー解析データを統合したデータベースを用いて、論文化を進めた。コホートサブサンプル(N=300)に対して来所型の集中的な追加調査を実施し、2時点縦断データに生理指標を組み合わせ、より因果関係・メカニズムに踏み込んだ解析を行い、代謝関連物質と思春期幻覚体験の関連を見出した。本結果については現在国際誌に投稿準備中である。初年度より着手した14歳時本調査を完了し、データベースの構築に着手した。更に、昨年度より開始したコホート本体からのサブサンプル抽出と詳細なバイオマーカー取得及び精神医学的診断面接の実施を完了(N=300)し、1年後縦断調査(14歳時)も完了した。13歳時ベースラインのバイオマーカー解析を完了、データベースの構築を進め、論文化に着手した。

### [4年目]

引き続き当初計画に基づいて研究を進め、2018年度までに構築を完了した、Tokyo TEEN Cohort10歳時・12歳児調査データ及びバイオマーカー解析データを統合したデータベースを用いて、論文化を進めた。コホートサブサンプル(N=300)に対して行った来所型の集中的な追加調査を完了し、12歳-13歳時の2時点縦断データに生理指標を組み合わせ、より因果関係・メカニズムに踏み込んだ解析を行い、代謝関連物質と思春期幻覚体験の関連を見出した。本研究は、データ解析を完了し、間もなく論文化を完了する。10歳・12歳・14歳3時点データの解析を実施し、いじめ被害・解離症状・幻覚様体験の媒介モデルを縦断データを用いて確認した(図2)。コホート本体調査にて取得した12歳時・14歳時バイオマーカー(N=1500超)の解析及びデータベース構築を完了し、ストレスホルモン代謝と関連の強い代謝産物と解離症状との関連を確認した。コホートサブサンプル(N=300)の1年後縦断調査(14歳時)のデータベース化を完了した。精神科医による確度の高い診断に基づいて精神病症状体験の縦断経過を評価し、生理指標との関連を見出した。現在国際誌に論文を投稿中である。

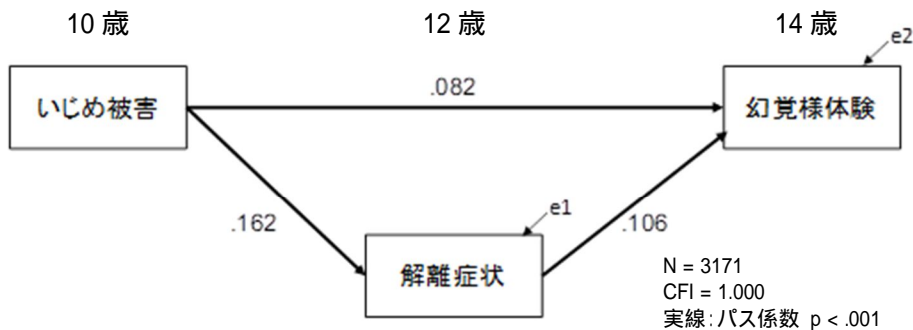


図2:3時点縦断データによるいじめ被害・解離症状・幻覚様体験の媒介モデルの検証

### 考察と今後の展望

本研究を通じて、いじめ被害と幻覚様体験の間を、解離が媒介することを、大規模思春期縦断コホートデータから確認した。加えて、解離症状の基盤として、ストレスホルモン代謝と関連の強い代謝産物の存在が見出された。本研究の結果から、いじめ被害などの強いストレスによるトラウマ体験により、解離症状が引き起こされ、その結果幻覚様体験につながる心理的プロセスが示唆された。解離症状の背景には、ストレスホルモン代謝の中核である視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系(HPA系)が生理的基盤である可能性が思春期一般人口において得られた結果からも改めて示唆された。今後は、いじめ以外のトラウマ体験(事故・虐待等)が、いじめ被害と同様のプロセスを経て幻覚様体験につながるのか、思春期前期・中期・後期を通じて、このプロセスが普遍的に確認できるのか、それとも時期によってプロセスに差が出てくるのか、解離症状を持つ思春期児童に対して、トラウマへの心理的支援を早期に行うことが幻覚様体験の抑制やその後の統合失調症及び精神疾患の発症予防に効果があるのか、ストレス関連代謝物質を抑制するための薬理的・行動的介入の効果があるのか等を検証していく必要がある。これらの仮説について、本研究により構築した大規模思春期縦断データベースを用いて、今後さらに検証していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamasaki S, Usami S, Sasaki R, Koike S, Ando S, Kitagawa Y, Matamura M, Fukushima M, Yonehara H, Foo JC, Nishida A, Sasaki T	4. 巻 195
2. 論文標題 The association between changes in depression/anxiety and trajectories of psychotic-like experiences over a year in adolescence	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 149 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.019">http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.019</a>	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 Yamasaki Syudo, Ando Shuntaro, Richards Marcus, Hatch Stephani L., Koike Shinsuke, Fujikawa Shinya, Kanata Sho, Endo Kaori, Morimoto Yuko, Arai Makoto, Okado Haruo, Usami Satoshi, Furukawa Toshiaki A., Hiraiwa-Hasegawa Mariko, Kasai Kiyoto, Nishida Atsushi	4. 巻 206
2. 論文標題 Maternal diabetes in early pregnancy, and psychotic experiences and depressive symptoms in 10-year-old offspring: A population-based birth cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 52 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.016">http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.016</a>	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 Morokuma Yoko, Endo Kaori, Nishida Atushi, Yamasaki Syudo, Ando Shuntaro, Morimoto Yuko, Nakanishi Miharuru, Okazaki Yuji, Furukawa Toshi A, Morinobu Shigeru, Shimodera Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 Sex differences in auditory verbal hallucinations in early, middle and late adolescence: results from a survey of 17 451 Japanese students aged 12?18 years	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e015239 ~ e015239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2016-015239	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 -
1. 著者名 Yamasaki S, Ando S, Koike S, Usami S, Endo K, French P, Sasaki T, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A	4. 巻 4
2. 論文標題 Dissociation mediates the relationship between peer victimization and hallucinatory experiences among early adolescents.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Schizophr Res Cogn	6. 最初と最後の頁 18-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2016.04.001">http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2016.04.001</a>	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 Endo Kaori, Yamasaki Syudo, Ando Shuntaro, Kikusui Takefumi, Mogi Kazutaka, Nagasawa Miho, Kamimura Itsuka, Ishihara Junko, Nakanishi Miharuru, Usami Satoshi, Hiraiwa-Hasegawa Mariko, Kasai Kiyoto, Nishida Atsushi	4. 巻 17
2. 論文標題 Dog and Cat Ownership Predicts Adolescents' Mental Well-Being: A Population-Based Longitudinal Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 884 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17030884	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4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yamasaki S, Ando S, Koike S, Usami S, Endo K, French P, Sasaki T, Furukawa TA, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A
2. 発表標題 Dissociation mediates the relationship between peer victimization and hallucinatory experiences among early adolescents
3. 学会等名 20th International Congress of International Society for Psychological and Social Approaches to Psychosis (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎修道
2. 発表標題 思春期のこころの健康を支える周産期要因：母子手帳研究から。
3. 学会等名 第21回日本精神保健・予防学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎修道・安藤俊太郎・小池進介・藤川慎也・金田渉・遠藤香織・森本裕子・宇佐美慧・長谷川真理子・笠井清登・西田淳志
2. 発表標題 母体の妊娠早期糖尿病罹患と10歳児の精神病症状体験・抑うつとの縦断的関連
3. 学会等名 第12回日本統合失調症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎修道・安藤俊太郎・遠藤香織・小池進介・長谷川真理子・笠井清登・西田淳志
2. 発表標題 思春期発来前後での思春期精神病症状体験と自殺関連行動・抑うつ症状の関係～思春期出生コホートによるエビデンス
3. 学会等名 第14回日本統合失調症学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人 東京都医学総合研究所 社会健康医学研究センター 心の健康ユニット ウェブサイト <a href="https://mentalhealth-unit.jp/">https://mentalhealth-unit.jp/</a>
---

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
連携研究者	西田 淳志 (NISHIDA Atsushi) (20510598)	公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・プロジェクトリーダー  (82609)	
連携研究者	安藤 俊太郎 (ANDO Shuntaro) (20616784)	東京大学・医学部附属病院・講師  (12601)	
連携研究者	佐々木 司 (SASAKI Tsukasa) (50235256)	東京大学・教育学研究科・教授  (12601)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	丹野 義彦 (TANNO Yoshihiko)  (60179926)	東京大学・総合文化研究科・教授  (12601)	
連携研究者	石垣 琢磨 (ISHIGAKI Takuma)  (70323920)	東京大学・総合文化研究科・教授  (12601)	
連携研究者	宇佐美 慧 (USAMI Satoshi)  (20735394)	東京大学・高大接続研究開発センター・准教授  (12601)	
連携研究者	笠井 清登 (KASAI Kiyoto)  (80322056)	東京大学・医学部附属病院・教授  (12601)	
連携研究者	新井 誠 (ARAI Makoto)  (80356253)	公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・プロジェクトリーダー  (82609)	
連携研究者	菊池 安希子 (KIKUCHI Akiko)  (60392445)	国立研究開発法人国立精神・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・室長  (82611)	