

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16642

研究課題名（和文）小児期逆境体験についての包括的指標の開発およびうつ病の脳神経基盤との関連研究

研究課題名（英文）Development of a Comprehensive Scale for Adverse Childhood Experiences and Its Relationship with the Neurobiological Basis of Depression

研究代表者

里村 嘉弘（Satomura, Yoshihiro）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・准教授

研究者番号：40582531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：小児期逆境的体験（ACEs）について、外界の対象や原因と、個人に内面化された経路や様式を考慮した、後方視的調査用の他者評価指標（RC-ACEE）を開発し、信頼性・妥当性を検証した。うつ病、双極性障害、統合失調症のある患者において、疾患に関わらず約半数でACEsが存在し、特に同世代・兄弟から受ける逆境体験が多く、男性に比べて女性において多いことが示された。また、NIRSとMRIを用いた検討により、うつ病と統合失調症のある患者において、ACEsの存在が脳機能や構造の変化に関与しており、逆境体験の様式によりその変化が異な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

本研究で開発したRC-ACEEは、医療情報をもとにACEsを定量化することが可能であり、既存の指標と比較してより高い解像度で評価できるツールである。この指標により、量的・質的に異なるACEsによる精神疾患の発症や経過への影響やその脳基盤についての今後の研究のさらなる発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed a retrospective chart review-based assessment scale for Adverse Childhood Experiences (RC-ACEE: Retrospective chart review-based assessment scale for adverse childhood events and experiences), considering the source of the events of ACEs and the pathways and modalities of their impact on the individual, and verified its reliability and validity. In patients with depression, bipolar disorder, and schizophrenia, ACEs were recognized with high frequency regardless of the disease, particularly noting more adversities received from peers or siblings. It was shown that age, gender, and educational history are associated with the presence of adversities. Furthermore, using NIRS and MRI, it was suggested that the presence of ACEs is involved in changes in brain function and structure in patients with depression and schizophrenia, with the impact varying depending on the type of adverse experience.

研究分野：精神疾患

キーワード：小児期逆境的体験 ACEs ト라우マ 大うつ病性障害 気分障害 統合失調症 NIRS MRI

## 1. 研究開始当初の背景

精神疾患の発症には、遺伝的要因に加え、種々の環境的要因が関与しているとされる。うつ病においては、この環境的要因について、発症直前の時期をターゲットとした数多くの研究が行われ、疾病、離別・死別、慢性的・危機的な健康問題、経済不安、暴力といったストレスイベントが発症を惹起することが報告されてきた。

一方で、1990年代から、人生早期のストレスがうつ病の発症に重大な影響を及ぼすという知見が集積しつつある。小児期の逆境的体験(adverse-childhood experiences: ACEs)による広範かつ長期的な健康への影響についての研究が米国の疾病予防センターにより行われ、ACEsの存在によりうつ病の罹患が4.5倍にも増加することが示された。以降、家庭内暴力への暴露、性的・身体的虐待、ネグレクト、親との離別・死別といったACEsがうつ病の発症に関与することが繰り返し報告されている。また近年では、うつや不安の半数以上がACEsの関与により発生している可能性も指摘されている。

動物を対象とした研究により、発達段階早期に未成熟な脳神経がストレスにさらされることで、ストレス負荷による内分泌反応を調節する視床下部-下垂体-副腎系が活動不全をきたすことが示されている。ヒトを対象としたうつ病のバイオマーカー研究では、ACEsが存在する一群が主要なサブタイプとして同定され、抗うつ薬に対する治療効果が低いことも示されている。これらの知見は、うつ病の発症におけるACEsの関与の背景にある生物学的基盤を示唆するものであるが、その詳細なメカニズムは解明されていない。

現在国際的に用いられているACEs尺度は、いずれも客観的なコンセンサスが得やすいイベントにフォーカスし、これらを並列させたものが多い。疫学的エビデンスや厳密な心的外傷後ストレス障害(PTSD)の診断のためには妥当であるが、イベントの客観的重大性のみならず、それが本人にどのように体験され、影響を及ぼしたかが重要である。ACEsが対人関係の中で生じているのか、それ以外なのか、あるいは、対人関係の中でも親(垂直関係)、同世代の仲間(水平関係)、それ以外の他者といった対象により、脳神経への影響が異なることが想定される。ACEsの数や強度が、後のうつ症状の慢性化・重症度に影響することが示されているが、ACEsを与えた外界の対象や原因、さらに個体に内在化された経路や様式といった質的な差異が、うつ病の臨床像や予後にどのように影響するのか、またその背景となる生物学的基盤にどのような違いが存在するのかは明らかにされておらず、これまで問題設定すらされてこなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、ACEsを与えた対象・原因に加え、個体に内在化された経路や様式の分類を含む包括的かつ精緻な新規ACEs他者評価指標を開発し、うつ病をはじめとした精神疾患のある患者における新規ACEs指標を用いた実態調査、および臨床的特徴との関連を調査する。また、脳画像指標として近赤外線スペクトロスコピー(Near-infrared spectroscopy: NIRS)とMRIを相補的に用いることにより、ACEsの有無や特徴に関連した生物学的基盤についての検討を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 包括的かつ精緻な新規ACEs他者評価指標の開発と信頼性・妥当性の検証

既存のACEsやトラウマ等の尺度を参考に、一定の臨床経験を有する精神科医、心理士、精神科ソーシャルワーカー計4名により、ACEsを与えた外界の対象および原因の分類に加え、個体に内在化された経路や様式の分類を検討したところ、【外界対象】として垂直(親・養育者)、水平(同世代・兄弟)、他者、医療、環境(自然災害)、集団(戦争)の6分類、【個体内在化経路】として心理(愛着)、心理(離別)、心理(侵襲)、心理(目撃)、身体(暴力)、身体(性的)、身体(動作制限)、家族(家族歴)、いじめ(侵襲)、いじめ(暴力)、いじめ(集団)、環境、集団の12分類の合計72の組み合わせのうち、実際に生じうる28の項目が抽出された。これらの項目から構成される他者評価指標(【外界対象】×【個体内在化経路】)を作成する。

信頼性の検討のため、2)の対象者536名のうち、無作為に20名の患者の診療録情報に含まれる退院時サマリーから、作成した新規ACEs他者評価指標を用いて後方視的にACEsを調査し、2名の心理士による評価者間の一致率を算出した。また、評価者内の再現性を確認するため、1名の心理士が1ヶ月後に再評価した。

妥当性の検討のため、2種類の既存のACEs指標(ACE scores 536名; CATS 27名)と、新規ACEs他者評価指標の間の相関分析を行った。

### (2) うつ病、双極性障害、統合失調症のある患者における新規ACEs指標を用いた実態調査、お

## よび臨床的特徴との関連調査

DSM-IV または ICD-10 基準により、大うつ病性障害、特定不能のうつ病性障害、双極性障害、双極性障害、特定不能の双極性障害、統合失調症に該当する者のうち、研究参加への同意が得られた 536 名（うつ病群 356 名、双極性障害群 147 名、統合失調症群 33 名）を対象とした。

各疾患群における ACEs の存在率を調べ比較した。また、ACEs を有する群とそうでない群の間で、臨床的特徴を比較した。

### (3) 新規 ACEs 指標とマルチモダリティ脳画像指標との関連解析

DSM-IV 基準で大うつ病性障害に該当する患者 385 名を対象として、NIRS を用いて言語流暢性課題中の脳機能の賦活反応性を計測し、ACEs 指標との関連について検討した。

DSM-IV 基準で統合失調症に該当する患者 26 名を対象として、構造的 MRI を用いて、ACEs 指標と脳構造的特徴との関連について検討した。

本研究は東京大学医学部倫理委員会に承認され、研究協力者には事前に趣旨を説明し書面にて同意を取得し、診療情報からの ACEs の抽出・解析においてはオプトアウト方式を適用した。

## 4. 研究成果

### (1) 小児逆境的出来事 / 体験評価尺度 (RC-ACEE: Retrospective chart review-based assessment scale for adverse childhood events and experiences) の信頼性・妥当性

新規 ACEs 指標 (RC-ACEE) を用いた 2 名の心理士の評価による評価者間の一致率は 80%であった。また、1 名の心理士による 1 ヶ月後の再テストの一致率は 88%であった。

RC-ACEE と ACE score ( $r = 0.609$ ,  $p < 0.001$ ) および CATS ( $r = 0.563$ ,  $p = 0.002$ ) との間で、有意な正の相関を認めた。

これらの結果より、RC-ACEE が一定の信頼性・妥当性を有することが示された。

### (2) 精神疾患における疾患横断的な ACEs の実態と臨床的特徴との関連

調査対象となった 536 人の患者のうち 246 人 (45.9%) に少なくとも 1 つの ACE が認められ、各疾患群で ACE を 1 つ以上持つ人の数は、うつ病群で 155 人 (43.5%)、双極性障害群で 74 人 (50.3%)、統合失調症群で 17 人 (51.5%) であった。3 つの群間で少なくとも 1 つの ACE を持つ患者の割合に有意差は見られなかった ( $p < 0.30$ )。合計 246 人が少なくとも 1 つの該当する ACE 体験を有していたが、これらの個人の体験がいくつの質問に該当するかを調べたところ、150 人が 1 つ、60 人が 2 つの、19 人が 3 つ、9 人が 4 つ、8 人が 5 つの ACE を有していた。ACEs の発生源と内在化の経路については、すべての疾患群において、[水平的-心理的 (侵襲)] の経路の割合が最も多く、ACE を 1 つ以上有する者のうち、約 60%を占めていた。

1 つ以上の ACE を有する群 (ACE+群) とそうでない群 (ACE-群) の比較では、ACE+群の平均年齢は 37.1 歳、ACE-群は 40.3 歳と有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。性別については、ACE+群では男性 105 人 (42.7%)、女性 141 人 (57.3%)、ACE-群では男性 168 人 (57.9%)、女性 122 人 (42.1%) であり有意差を認めた ( $p < 0.0015$ )。平均教育年数 (ACE+群 14.3 年、ACE-群 15.0 年、 $p < 0.01$ ) と WAIS-FIQ スコア (ACE+群 97.1、ACE-群 101.1、 $p < 0.002$ ) において有意差を認めた。

これらより、ACEs の頻度は精神疾患の診断にかかわらず高く、年齢、性別、教育歴・IQ と関連することが示された。また、水平 (同世代・兄弟) からの ACEs は垂直 (親・養育者) からの ACEs と同様に高頻度で発生していることがわかった。

### (3) 精神疾患における、ACEs と脳機能・構造との関連

大うつ病性障害のある患者 385 名について、NIRS を用いて言語流暢性課題中の脳機能の賦活反応性を計測し、RC-ACEE により評価した ACEs との関連について検討した。385 名中 175 名 (44.2%) で 1 つ以上の ACEs が存在した。ACEs の全項目の該当数と脳機能との関連は認めなかった。一方で、兄弟や同年代の友達からの逆境体験の数が多いほど、内側前頭前皮質領域の賦活反応性が高かった (uncorrected  $p < 0.05$ )。親・養育者からの身体的な逆境体験がある群では、ACEs が存在しない群と比較して、左感覚運動野の賦活反応性が低下していた (FDR corrected  $p < 0.05$ )。

統合失調症のある患者 26 名について、RC-ACEE により ACEs を評価し、MRI を用いて、ACEs との関連が示唆される領域として、扁桃体、海馬、前帯状皮質の体積との関連を検討した。26 名中 17 名 (65.4%) が何らかの ACEs を経験していた。ACEs が存在する群では、ない群と比較して右扁桃体の体積減少 (uncorrected  $p < 0.05$ ) を認めた。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がみられなかった。

以上より、大うつ病性障害や統合失調症のある患者において、ACEs の存在が脳機能や構造の

変化に関与しており、また、逆境体験の様式によりその影響が異なる可能性が示唆された。

## 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 0件/うちオープンアクセス 7件）

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 -
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 -

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 -
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 -

1. 著者名 Matsuoka Jun, Koike Shinsuke, Satomura Yoshihiro, Okada Naohiro, Nishimura Yukika, Sakakibara Eisuke, Sakurada Hanako, Yamagishi Mika, Takahashi Katsuyoshi, Takayanagi Yoichiro, Kasai Kiyoto	4. 巻 6
2. 論文標題 Prefrontal dysfunction associated with a history of suicide attempts among patients with recent onset schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-020-00118-z	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 Kasai Kiyoto, Kumagaya Shin-ichiro, Takahashi Yusuke, Sawai Yutaka, Uno Akito, Kumakura Yousuke, Yamagishi Mika, Kanehara Akiko, Morita Kentaro, Tada Mariko, Satomura Yoshihiro, Okada Naohiro, Koike Shinsuke, Yagishita Sho	4. 巻 54
2. 論文標題 “World-Informed” Neuroscience for Diversity and Inclusion: An Organizational Change in Cognitive Sciences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical EEG and Neuroscience	6. 最初と最後の頁 560 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/15500594221105755	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 Koike Shinsuke, Sakakibara Eisuke, Satomura Yoshihiro, Sakurada Hanako, Yamagishi Mika, Matsuoka Jun, Okada Naohiro, Kasai Kiyoto	4. 巻 52
2. 論文標題 Shared functional impairment in the prefrontal cortex affects symptom severity across psychiatric disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychological Medicine	6. 最初と最後の頁 2661 ~ 2670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0033291720004742	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 Kaji Namiko, Ando Shuntaro, Nishida Atsushi, Yamasaki Syudo, Kuwabara Hitoshi, Kanehara Akiko, Satomura Yoshihiro, Jinde Seiichiro, Kano Yukiko, Hiraiwa Hasegawa Mariko, Igarashi Takashi, Kasai Kiyoto	4. 巻 75
2. 論文標題 Children with special health care needs and mothers' anxiety/depression: Findings from the Tokyo Teen Cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 394 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13301	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 Koike Shinsuke, Fujioka Mao, Satomura Yoshihiro, Koshiyama Daisuke, Tada Mariko, Sakakibara Eisuke, Okada Naohiro, Takano Yosuke, Iwashiro Norichika, Natsubori Tatsunobu, Zhu Yinghan, Abe Osamu, Kirihara Kenji, Yamasue Hidenori, Kasai Kiyoto	4. 巻 7
2. 論文標題 Surface area in the insula was associated with 28-month functional outcome in first-episode psychosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Schizophrenia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-021-00186-9	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 白井 香、笠井 清登、多田 真理子、長谷川 智恵、市橋 香代、森田 健太郎、金生 由紀子、金原 明子、大路 友悳、里村 嘉弘、山口 創生	4. 巻 31
2. 論文標題 精神的不調を抱えるAYA世代に対するリカバリー志向型早期支援プログラムの開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ブリーフサイコセラピー研究	6. 最初と最後の頁 37 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20748/jabp.31.2_37	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 頓所詩文, 山岸美香, 里村嘉弘, 岡田直大, 笠井清登
2. 発表標題 統合失調症患者における後方視的な小児期逆境体験尺度と成人期の脳構造に関する検討
3. 学会等名 第17回日本統合失調症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 笠井清登, 山岸美香, 里村嘉弘, 櫻田華子, 中越清子, 金原明子, 榊原英輔, 岡田直大, 小池進介, 柳下祥, 市橋香代, 近藤伸介, 神出誠一郎, 福田正人
2. 発表標題 後方視的診療録調査用・小児逆境的出来事/体験評価尺度(Retrospective chart review-based assessment scale for adverse childhood events and experiences;RC-ACEE尺度)の作成と検証
3. 学会等名 第17回日本統合失調症学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	山岸 美香  (Yamagishi Mika)		
研究協力者	頓所 詩文  (Tonsho Shimon)		
研究協力者	中越 清子  (Nakakoshi Kiyoko)		

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
---------	---------