

201317103A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

震災後精神症状の脆弱性因子・獲得因子・回復過程の心理・神経基盤を解明し、

早期発見・予防・治療のターゲットを特定するための研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 関口 敦

平成26年 5月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

震災後精神症状の脆弱性因子・獲得因子・回復過程の心理・神経基盤を解明し、
早期発見・予防・治療のターゲットを特定するための研究

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 関口 敦

平成26年 5月

目 次

I. 総括研究報告

震災後精神症状の脆弱性因子・獲得因子・回復過程の心理・神経基盤を解明し、
早期発見・予防・治療のターゲットを特定するための研究

----- 1

研究代表者 関口 敦

----- 18

研究分担者 事崎 由佳

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 31

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 33

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
総括研究報告書

震災後精神症状の脆弱性因子・獲得因子・回復過程の心理・神経基盤を解明し、
早期発見・予防・治療のターゲットを特定するための研究

研究代表者 関口 敦

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
地域医療支援部門 脳画像解析医学分野 講師

研究要旨

東日本大震災では、内陸部の被災程度は比較的軽度とはいえ、被災者は多大なストレスに晒されている。過去の研究ではストレス暴露後の脳画像評価が主であり、精神症状（不安、うつなど）の脆弱性/獲得因子の弁別および、精神症状からの回復を予測する諸因子は未解明であった。

我々の研究室では、宮城県在住の学生・小児を対象とした脳画像研究を行っており、震災前の脳画像データを多数保有しており、これらデータベース内の被験者を再募集し、縦断的に震災前後の脳形態画像および震災後の精神症状を評価することで、震災後に発現した精神症状の脆弱性/獲得因子および回復過程の心理・神経基盤を解明することができた。平成25年度には、震災前の脳画像データのある大学生32名、健常小児229名の縦断データを取得した。更に、対照群を設定するために、震災経験を挟まない健常大学生の1年間の縦断追跡データ37名分を撮像した。加えて、震災未経験の対照群を設定するために、震災前のデータベースから震災経験を挟まない被験者を再検索し、300日以上あけて2回以上のMRI実験に参加していた大学生11人の縦断データを抽出した。

大学生被験者の震災1年後の追跡調査の結果、PTSDを発症した者はいなかった。脳画像解析の結果、海馬の萎縮、眼窩前頭皮質量の増大を認め、後者は自尊心の強さと正相関していた。また、右帯状束の白質統合性の一時的な増加、左鉤状束の白質統合性の減少を認めた。これら脳形態変化は、PTSD症状、不安症状など心理指標との相関も認められたことから、一時的な震災後精神症状の増減に従って、白質統合性が動的に変化したことが読み取れる。回復過程の予測因子として、自尊心の強さ、帯状束/鉤状束の動的変化が示唆された。

小児被験者の心理データ解析の結果、234名中、14名で有意な震災ストレス反応が認められた。また、12歳以上の青年層166名における震災ストレス反応と脳灰白質量変化を検証したところ、右外側前頭皮質の萎縮および左海馬の増大が震災ストレス反応を予測し、震災前後で右小脳の減少および背側前帯状皮質の増加が震災ストレス反応の結果として認められた。

これら因子は、災害後精神障害の早期発見、予防、治療への寄与が考えられる。具体的には、災害直後に把握すべき心理特性や神経学的変化についての情報を提示し、これらは、精神療法のターゲットになると考えられる。

A. 研究目的

東日本大震災による家屋の倒壊や津波の被害などは、東北大学の周辺の内陸地域では沿岸部と比して少なかった。しかし、ライフラインの寸断、度重なる余震、原発事故などの多大なストレスに晒され、心的外傷後ストレス障害（PTSD）に限らず、幅広い心理的ケアの必要性が叫ばれている（Furukawa 2011）。

ストレスに起因する脳形態の変化は、PTSD 患者（Karl 2006, Lanius 2006, Pitman 2012）のみならず、ストレス暴露後の健常者（Papagni 2011）、回復過程（Ganzel 2008）に焦点を当てた研究も存在し、脳灰白質においては、海馬、扁桃体、前帯状皮質、眼窩前頭皮質の減少、脳白質においては帯状束での白質統合性の低下が指摘されていた。更に、一卵性双生児を用いた PTSD の脆弱性因子の研究もおこなわれており、海馬/前帯状皮質の萎縮が PTSD の脆弱性/獲得因子であるとされていた（Gilbertson 2002, Kasai 2008）。しかし、トラウマ研究における前向き研究の困難さから（Pitman 2006）、これら先行知見はストレス暴露後の脳画像評価が主であり、個人内での精神症状（不安、うつなど）の脆弱性/獲得因子の弁別および、精神症状からの回復を予測する神経基盤も未解明であった。

我々の研究室では、主に東北大学の学生を対象とした脳画像研究を行っており、震災前の脳画像のデータ（数百名/年）を保有している。我々は、これらデータベ

ースを活用し、震災経験を挟んだ縦断研究を行い、震災ストレス反応と脳形態の因果関係を評価することができる。本研究の目的は、震災前後の脳画像を用いて震災後に発現した精神症状の脆弱性/獲得因子および回復過程の心理・神経基盤を解明することである。

本研究計画に関して、上述のデータベースから 42 例に対して、震災後 3~4 か月時点での脳形態画像と精神症状の予備調査を行っており、震災後早期のストレス反応の脆弱性/獲得因子として前帯状皮質/眼窩前頭皮質の減少が示唆されている。本研究計画では、3 年間の研究期間内に、震災前の脳画像データベースから、小児~大学生を募り、震災約 1 年後（平成 24 年度）~2 年後（平成 25 年度）における脳画像、精神症状、心理状態・心理特性の評価を行い、震災後の精神症状の脆弱性/獲得因子、およびその回復過程の心理・神経基盤を解明することを目指している。

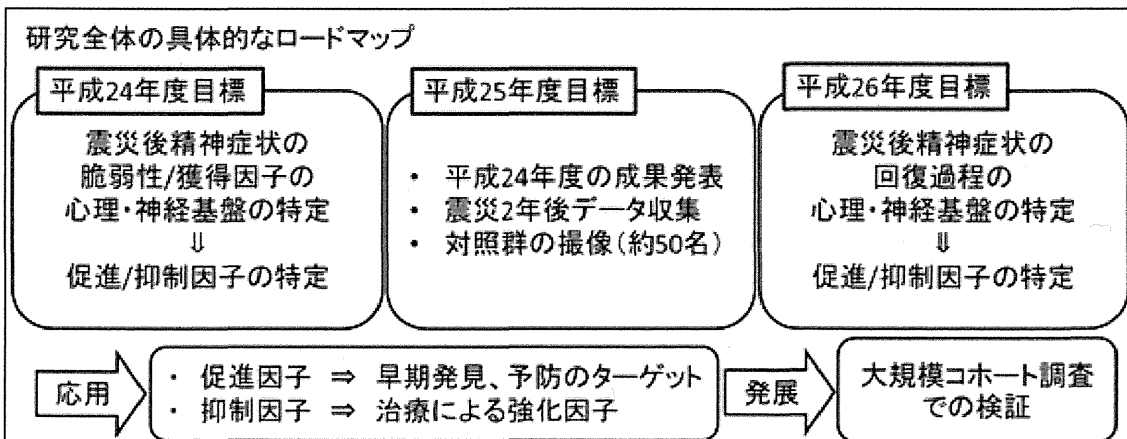
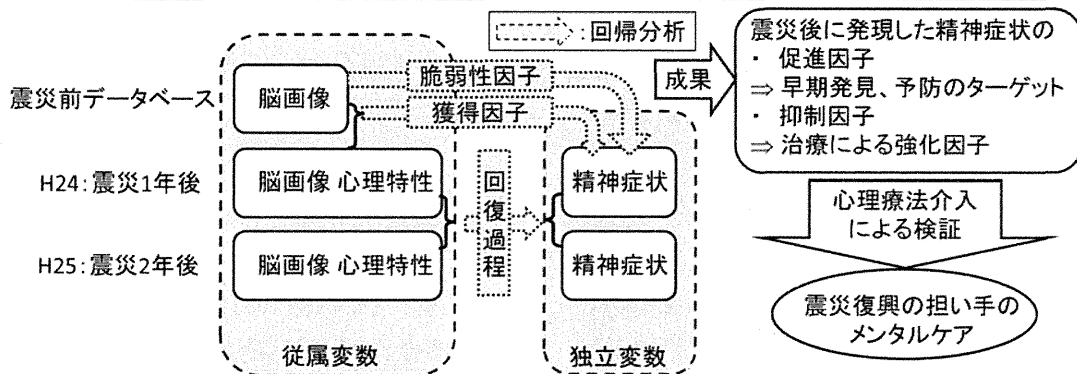
更に、予備調査の段階では収集が困難であった対照群を設定するために、震災経験を挟まない健常大学生の約 1 年間の脳画像および心理状態・心理特性の変化について縦断データを収集する。平成 24~25 年度にかけて、ベースラインから 1 年後にあたる縦断データを 37 名分収集することができた。加えて、震災未経験の対照群を設定するために、震災前のデータベースから震災経験を挟まない被験者を改めて検索し、300 日以上あけて 2 回以

上のMRI 実験に参加していた大学生 11 人分の縦断データを抽出に成功した。

当初計画に追加する形で、東北大学・加齢医学研究所・認知機能発達寄附研究部門の協力を得ることで、小児被験者に関しても、震災経験を挟んだ脳画像の縦断データ収集を行った。同研究部門では、2008 年より宮城県在住の 6 歳～18 歳の子ども約 300 名を対象に、正常小児の認知発達を調査する目的で、生活習慣、認知機能、脳形態画像を用いた縦断調査がおこなわれていた。縦断調査の後記調査の開始直前に東日本大震災が発災し、後期調査に、従来予定されていなかった震災ストレス反応を改訂出来事インパクト尺度（IES-R）にて評価した。

本研究事業は、被災地の精神医療において、PTSD の影で見落とされていた軽度だがより広範な影響に対して光を当てることになり、より広範囲の被災者に対する精神障害の早期発見・予防に資する研究と考える。現在研究代表者は、震災後に東北大学に新設された東北メディカル・メガバンク機構において、宮城県沿岸部および内陸部の住民を対象とした大規模なゲノムコホート調査に参加しており、一部対象者から脳 MR 画像および認知心理データを収集する計画の立ち上げに従事している。本コホート調査を通して、近い将来には、脳形態、認知機能、心理状態、遺伝要因、生活習慣との関連が明らかとなり、災害ストレス曝露後の精神症状の増悪に対する個別化予防、個別化医療が可能になると期待している。

（研究目的） 震災後に発現した精神症状の脆弱性/獲得因子および回復過程の心理・神経基盤の解明



B. 研究方法

【大学生被験者】

震災前の脳形態画像 (T1 強調画像) が存在する被験者に連絡を取り、42 名 (男/女: 33/9 人, 年齢, 21.7 ± 1.7 歳) を再募集することができた。これら被験者に対して、震災後 3~4 か月の時点で T1 強調像を撮像した。また 42 名のうち、震災前の拡散強調画像が存在した 30 名 (男/女: 24/6 人, 年齢, 21.0 ± 1.6 歳) に対して、拡散強調画像を撮像した。更に、震災約 1 年後にこれら被験者の追跡調査も行い、震災 3~4 か月後のデータを取得できた被験者 42 名のうち、37 名 (男: 女 = 28: 9) が 1 年後、32 名が震災 2 年後の追跡調査に参加した。更に、対照群として、震災前データベースから震災未経験の 11 人 (男/女: 7/4 人, 年齢, 20.2 ± 1.0 歳) のデータを抽出した。平成 25 年度は、震災前、震災 3~4 か月後、震災 1 年後の T1 強調画像 30 名、拡散強調画像 25 名分のデータセットに関して解析および、成果発表を行った。

MRI撮像はPhilips社の 3.0 テスラ・インテラ・アチーバにて行った。MPRAGE (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo) シーケンス (240 × 240 matrix, repetition time = 6.5 ms, echo time = 3 ms, field of view = 24 cm, 162 slices, 1.0 mm slice thickness) によるT1 強調画像, およびスピ・エコーEPIシーケンス (TE = 55 ms, FOV = 22.4 cm, 2 × 2 × 2 mm³ voxels,

60 slices) による拡散強調画像 (32 軸, b value = 1,000 s/mm²) を用いて、脳白質統合性の指標となる拡散異方性 (fractional anisotropy; FA) を算出した。

心理尺度として PTSD 臨床診断面接尺度 (CAPS) (Asukai and Nishizono-Maher 1998) にて PTSD 症状を, State trait anxiety inventory (STAI) (Nakazato and Mizuguchi 1982) を用いて状態/特性不安を評価した。更に、ストレス負荷からの回復を規定する因子の候補として、自尊心尺度 (Yamamoto 1982) および外傷後成長尺度 (Taku 2007) を評価した。

T1 強調画像の前処理には、VBM2 (Gaser, 2007) を使用し、脳画像統計解析には統計画像解析ソフト SPM5 を使用した。前処理では、脳灰白質、脳白質、脳脊髄液腔の各分面を作成し、脳灰白質量を算出した。更に、空間的標準化、半値幅 8 mm で画像平滑化を行った。震災前/震災 3~4 ヶ月後の脳灰白質量と震災 1 年後の脳灰白質量の間で有意な変化が認められた脳部位を特定するために、共分散分析モデルを用いた Conjunction 解析 (震災前 > 震災 1 年後 & 震災 3~4 ヶ月後 > 震災 1 年後、震災前 < 震災 1 年後 & 震災 3~4 ヶ月後 < 震災 1 年後) を行った。共変量として、被験者の性別、震災前後の撮像間隔 (日) を補正した。脳画像解析は各関心領域内 (海馬、扁桃体、前帯状皮質、眼窩前頭皮質) での多重比較補正 (スモール・ポリューム・コレクション; SVC) (Worsley

1996)を行い、統計閾値は $p = 0.05$ とした。更に、脳灰白質量変化と回復過程との関連性を確認するために、自尊感情尺度および外傷後成長尺度と脳灰白質量変化量との相関解析を行った。

拡散強調画像により算出したFAに関しても、SPM5を用いた脳画像統計解析を行った。空間的標準化、半値幅10mmで画像平滑化を行った。震災前/震災3~4ヶ月後/震災1年後の脳白質統合性の間で有意な変化が認められた脳部位を特定するために、共分散分析を行った。共変量として、被験者の性別、震災前後の撮像間隔(日)を補正した。脳画像解析は、全脳での検定を行い、多重比較補正はクラスターサイズによる補正を行い(Friston 1996)、統計閾値は $p = 0.05$ とした。更に、脳白質統合性の変化量と心理スコアとの関連性を確認するために、CAPSスコア、うつ、不安の尺度と脳白質統合性の変化量との相関解析を行った。

【小児被験者】

小児被験者については、東北大学・加齢医学研究所・認知機能発達寄附研究部門の協力を得てデータ収集を行った。同研究部門では、2008年より宮城県在住の6歳~18歳の子ども約300名を対象に、正常小児の認知発達を調査する目的で、生活習慣、認知機能、脳形態画像を用いた縦断調査がおこなわれていた。縦断調査の後記調査の開始直前に東日本大震災が発災し、後期調査に、従来予定されていなかった震災ストレス反応を改訂出来

事インパクト尺度(IESR)にて評価した。平成24年度までに234名(男/女:122/112人、年齢、 14.2 ± 3.1 歳)の小児の生活習慣、認知機能、脳形態画像データと共に震災ストレス反応のデータを収集した。

脳画像解析は、IESR施行時の好奇の時点での年齢が12歳以上の小児166名(男/女:92/74人、年齢、 15.6 ± 2.4 歳)を対象とした。T1強調画像の前処理、脳画像統計解析には統計画像解析ソフトSPM8を使用した。前処理では、脳灰白質、脳白質、脳脊髄液腔の各分面を作成し、脳灰白質量を算出した。更に、空間的標準化、半値幅8mmで画像平滑化を行った。IESRスコアを従属変数えと、震災前の脳灰白質量および震災前後の脳灰白質量変化量を独立変数とした重回帰分析解析を行った。共変量として、被験者の年齢、性別、全脳体積、震災前後の撮像間隔(日)を補正した。震災前の脳灰白質量と震災後のIESRスコアが相関を示す脳部位を震災後ストレス反応の脆弱性因子の神経基盤として、震災前後の脳灰白質量の変化量と震災後のIESRスコアが相関を示す脳部位を震災後ストレス反応の獲得因子として評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て行われている。また、ヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言に則り、口頭および書面により実験の必要性、安全性について説明を行い、全被験者から書面による同意書を得た。小児被験者に関しては、本人及び保護者に口頭および文書にて説

明し、本人及び保護者の両者から同意を得ている。同意を得た後も、同意の撤回の自由、研究参加を取りやめても何ら不利益を受けないことを文書と口頭にて説明した。また、震災前のデータの再利用に関しても、書面による同意を得ていた。個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管しパスワード管理をしたPCおよび鍵のかかる部屋の鍵のかかる棚に保管している。

MRI 撮像における安全確保のために、日本神経科学会倫理指針「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理的問題などに関する指針」に従って実験を実施し安全を確保している。偶発所見についても、実験説明時にあくまで研究目的のMRI 撮像であり、脳画像の診断精度が劣ることを説明し、偶発所見が発見された場合に、告知を希望するか否かの意思を確認している。

C. 研究結果

【大学生被験者】

震災後 3~4 か月 (Post) および震災 1 年後 (Follow) の心理データの結果を示す。CAPS の総スコアは震災 3~4 か月後 : 5.7 ± 10.0 に対し、震災 1 年後 : 1.6 ± 2.9 と有意に低下しており ($p < 0.05$, two sample t-test)、PTSD を発症した被験者はいなかった。一方で、状態/特性不安は震災 3~4 か月後 : $41.6 \pm 11.4/43.0 \pm 10.0$ に対し、震災 1 年後 : $39.9 \pm 11.7/43.8 \pm 12.0$ と有意な改善は認めなかった (表 1)。

脳形態画像解析の結果、脳形態画像解析の結果、震災前/3、4 ヶ月後~震災 1 年後にかけて、両側および内側の眼窩前頭皮質の灰白質量が有意に増加し、右海馬の灰白質量が有意に減少していた (図 1ab)。これら変化は、震災未経験の対照群 11 名には認めなかった。更に、左眼窩前頭皮質の増加量と自尊心尺度が有意な正相関を認めた (図 1c)。

また、脳白質統合性における検討では、震災前/3~4 ヶ月後/震災 1 年後の 3 点間の脳白質統合性の変化を検証したところ、右帯状束、左鉤状束において有意な変化を認めた (図 2)。事後検定により、右帯状束の変化は、震災 3~4 ヶ月後にかけて増加し、1 年後に減少するという、白質統合性の一時的な増加として認められた。また、左鉤状束の白質統合性の減少は、震災前から震災 3~4 ヶ月後にかけて減少し、この現象が 1 年後まで持続している

ことが明らかになった。更に、心理スコアとの相関解析の結果、右帯状束の震災前から震災 1 年後までの白質統合性増加量と、震災 3~4 ヶ月後の CAPS スコアとの間に有意な正相関を認め、左鉤状束の震災 3~4 ヶ月後から 1 年後までの白質統合性の増加量と震災 3~4 ヶ月後の状態不安スコアとの間に有意な負相関を認めた (図 2)。

震災経験を挟まない対照群だが、ほぼすべての被験者が震災当時に東日本に在住していたため、外傷体験や PTSD 症状は認めないものの、震災ストレスは経験しており、震災 3~4 ヶ月後~震災 1 年後の変化を特定するために有効な対照群として機能するかの疑問が残ったため、今回の解析には用いなかった。

【小児被験者】

宮城県在住の小児を対象に震災ストレス反応を IESR で評価した結果、 7.49 ± 9.18 であり、234 名中 14 名 (6%) がカットオフ値である 25 点を超えていた。また、166 名の 12 歳以上の青年層における震災ストレス反応と脳灰白質量変化の相関解析の結果、震災後の IESR スコアと震災前の左海馬の灰白質量と有意な正相関が、震災前の右背外側前頭皮質の灰白質量と有意な負相関が認められた (図 3a)。同様に、IESR スコアと震災前後の右背側前帯状皮質の脳灰白質増加量との間に有意な正相関が、震災前後の右小脳の脳灰白質変化量との間に有意な負相関が認め

られた (図 3b)。これら結果から、右外側前頭皮質の萎縮および左海馬の増大が震災ストレス反応を予測し、震災前後での右小脳の減少および背側前帯状皮質の増加が震災ストレス反応の結果として現れることが明らかになった。

表 1：大学生被験者の心理データ結果

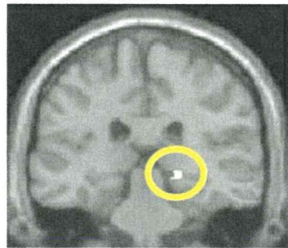
		Post (n = 42)	Follow Up (n = 37)
CAPS	Total	5.7 ± 10.0	1.6 ± 2.9 *
CESD		11.6 ± 10.2	11.8 ± 10.6
STAI	State	41.6 ± 11.4	39.9 ± 11.7
	Trait	43.0 ± 10.0	43.8 ± 12.0
PTGI-J	Relating to others	14.0 ± 7.4	13.3 ± 7.5
	New possibilities	8.2 ± 4.7	7.8 ± 5.5
	Personal strength	7.6 ± 4.2	7.1 ± 5.2
	Spiritual change and appreciation of life	6.2 ± 3.6	5.7 ± 3.5

* $p < 0.05$, two sample t-test (Mean ± SD)

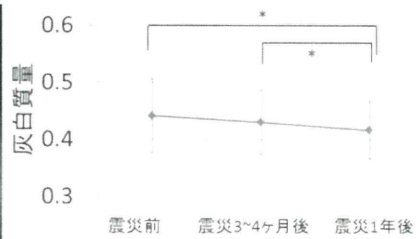
震災後 3~4 か月 (Post) および震災 1 年後 (Follow) の心理データの結果を示す。CAPS の総スコアは震災 3~4 か月後から、震災 1 年後にかけて有意に低下しており、($p < 0.05$, two sample t-test), PTSD を発症した者はいなかった。一方で、状態/特性不安は震災 3~4 か月後に対し、震災 1 年後にかけて有意な改善は認めなかった。外傷後成長の尺度も、震災 3~4 か月後から震災 1 年後にかけて有意な変化は認めなかった。

図 1： 震災 1 年後までの脳灰白質変化

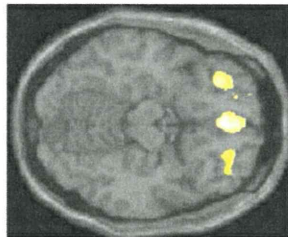
a) 右海馬



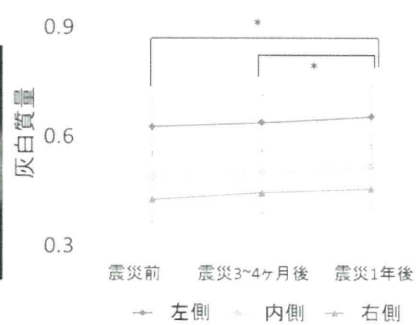
$p < 0.05, \text{svc}$



b) 眼窩前頭前皮質

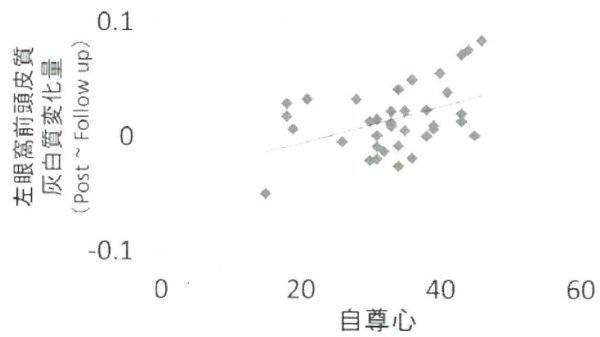


$p < 0.05, \text{svc}$



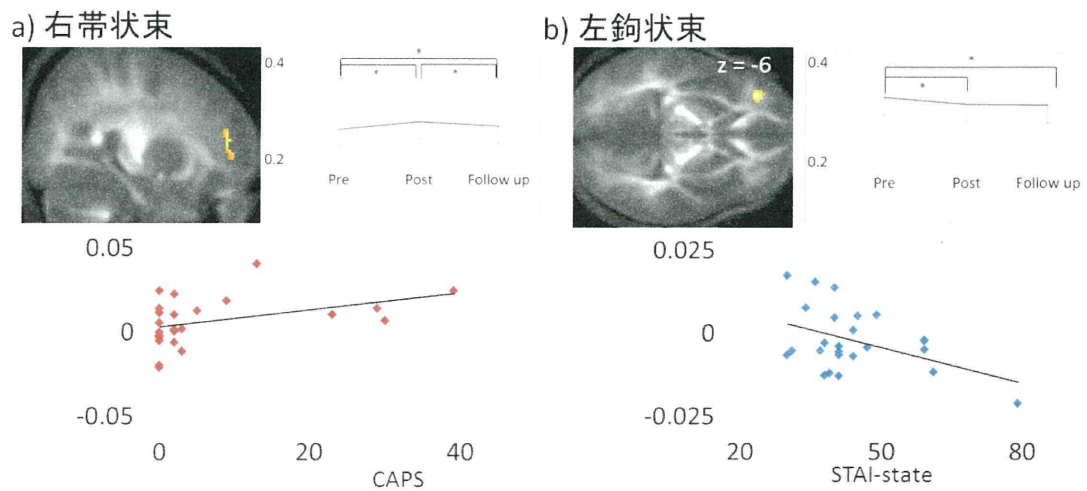
脳灰白質画像解析の結果、震災前/3,4 ヶ月後～震災 1 年後にかけて、a) 右海馬の灰白質量が減少し、b) 眼窩前頭皮質の灰白質量が増加していた。

c) 左眼窩前頭皮質体積変化量と自尊心の関連



c) 更に、左眼窩前頭皮質の体積増加量と自尊心尺度が有意な正相関を示した ($r = 0.43, P = 0.007$)。

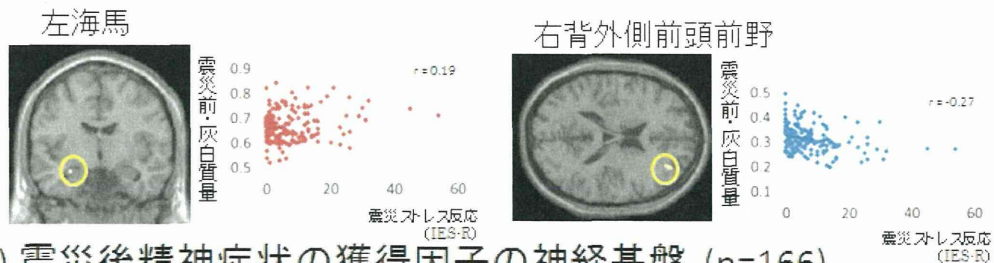
図 2：震災 1 年後までの脳白質統合性の変化



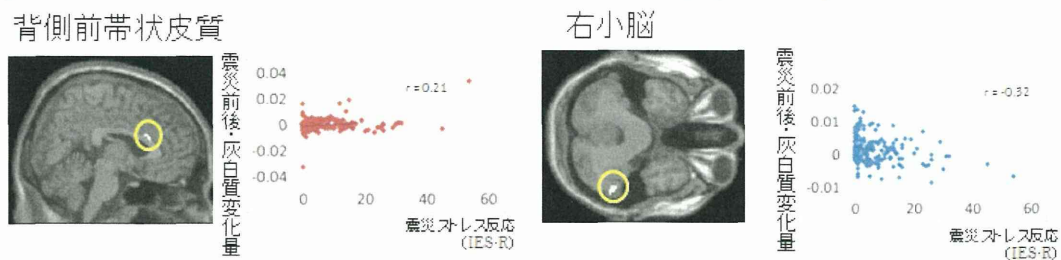
脳白質統合性の震災 1 年後までの変化を検討したところ、a) 右帯状束において有意な変化を認め、事後検定により、右帯状束の変化は、震災 3~4 ヶ月後にかけて増加し、1 年後に減少するという、白質統合性の一時的な増加として認められた。更に、心理スコアとの相関解析の結果、右帯状束の震災前から震災 1 年後までの白質統合性増加量と、震災 3~4 ヶ月後の CAPS スコアとの間に有意な正相関を認めた (Spearman' s Rho = 0.414, $P = 0.039$)。b) 左鉤状束において有意な変化を認め、事後検定により、左鉤状束の白質統合性の変化は、震災前から震災 3~4 ヶ月後にかけて減少し、この現象が 1 年後まで持続していることが明らかになった。更に、心理スコアとの相関解析の結果、左鉤状束の震災 3~4 ヶ月後から 1 年後までの白質統合性の増加量と震災 3~4 ヶ月後の状態不安スコアとの間に有意な負相関を認めた ($r = -0.440$, $P = 0.028$)。

図 3 : 小児被験者～震災ストレス反応と脳灰白質変化

a) 震災後精神症状の脆弱性因子の神経基盤 (n=166)



b) 震災後精神症状の獲得因子の神経基盤 (n=166)



a) 震災後の IESR スコアと震災前の左海馬の灰白質量と有意な正相関が、震災前の右背外側前頭皮質の灰白質量と有意な負相関が認められた。同様に、b) IESR スコアと震災前後の右背側前帯状皮質の脳灰白質増加量との間に有意な正相関が、震災前後の右小脳の脳灰白質変化量との間に有意な負相関が認められた。

これら結果から、右外側前頭皮質の萎縮および左海馬の増大が震災ストレス反応を予測し、震災前後での右小脳の減少および背側前帯状皮質の増加が震災ストレス反応の結果として現れることが明らかになった。

D. 考察

震災 1 年後までの調査結果により、平成 24 年度までの本研究事業で明らかになった震災 3~4 ヶ月後の脳形態変化の長期的な変化が明らかになった。

心理尺度の評価の結果、PTSD を発症したものは認めなかった。一方で、うつ、不安の尺度に関しては震災直後に比して 1 年後に改善を認めたわけではなく、長期的なストレス負荷の存在を示唆していた。

震災 1 年後までの脳灰白質量の変化の調査の結果、平均して眼窩前頭皮質の灰白質量が増加し、自尊心の強い人ほど左眼窩前頭皮質の体積増加が大きいこと、平均して右海馬の灰白質量が減少していること、が明らかになった。左眼窩前頭皮質の減少は、震災直後に PTSD 症状の獲得因子として特定されており、1 年後の追跡調査で灰白質量の増加が認められたことから、眼窩前頭皮質の体積増加が震災ストレス反応からの回復を規定する因子である可能性が示唆された。また、自尊感情尺度に相関して体積増加が認められていることから、自尊感情の強さが震災ストレスからの回復を予想する因子として示唆された。自尊感情は、PTSD の予防的因子であることが知られており (Rutter 1985)、今回の結果からストレス負荷後の脳灰白質量を増大させる因子として特定されたことから、過去の研究を指示する結果であると考えられる。一方で、右海馬の体積減少に関しては、震災未経験の対照群には認めておらず、震

災ストレス反応が影響したものと推測される。海馬体積は 10 代後半にピークがあり、その後緩やかに減少し、老年期に急速に萎縮が進むことが知られており (Giedd 1999)、今回の結果は、震災ストレスが青年層における海馬体積の加齢性の変化を促進してしまった可能性を示唆している。

震災 1 年後までの脳白質統合性変化の調査の結果、右帯状束の白質統合性の一時的な増加、左鉤状束の白質統合性の減少を認めた。これら脳形態変化は、PTSD 症状、不安症状など心理指標との相関も認められたことから、一時的な震災後精神症状の増減に従って、白質統合性が動的に変化したことが読み取れる。これら一時的な変化が観測された脳部位は不安障害や PTSD などの疾患群において認められる変化とも一致しており、一時的な変化に留まらず固定化されてしまうことが、各種精神疾患へと発展する要因であると推測される。

今回の被験者は、すべて PTSD を発症しないレベルの被験者であることから、これら脳形態変化は震災ストレスを受けながらも PTSD へは至らない群の継時的な脳形態変化が観察されたと考えられる。眼窩前頭皮質は、隣接する鉤状束を介して情動処理に関与する扁桃体の活動と協調し (Gottfried and Dolan 2004)、情動制御に重要な役割を果たしている (Ochsner and Gross 2005)。PTSD 患者においても恐怖記憶の消去 (Bremner 2005) や情動制御 (New 2009) の際に眼窩前頭皮質の活動が

低下しているとの報告もある。震災直後の PTSD 症状や不安症状に伴い眼窩前頭皮質の体積、帯状束/鉤状束の白質統合性の増加が観測されていたが、震災 1 年後にかけてこれら変化は収束していたと読み取れる。震災直後にこれら脳部位の担う機能（情動抑制など）の需要の高まりに即して脳形態の変化が観測されていたこと考えられる。更に、震災 1 年後までにこれら機能の需要は収束し、PTSD 症状を発症せずに経過したことがうかがえる。以上の考察から、今回の震災 11 年後までの脳形態画像変化の結果から、PTSD の予防因子および回復過程の予測因子として、眼窩前頭皮質の増加、自尊心の強さ、帯状束/鉤状束の一時的な動的变化が示唆されたと考えている。

次いで、小児被験者の結果についての考察を加える。宮城県内在住の 6 歳～18 歳の小児 234 名において、約 6% の被験者に有意な外傷後ストレス反応が認められた。特に強い反応を示していた児は沿岸部に在住する小児であり、より強い震災ストレス曝露があったことが推測できる。

脳灰白質量の検討の結果、右外側前頭皮質の萎縮および左海馬の増大が震災ストレス反応の脆弱性因子であり、震災前後での右小脳の減少および背側前帯状皮質の増加が震災ストレス反応の結果として現れる獲得因子であることが明らかになった。小児の結果は、昨年度までに明らかになった成人の結果とは異なるパターンを示していた。成人の結果との相違は、発達過程の相違に起因するものと考

えられる。一般に小児の脳発達においては、頭蓋骨の容積の増大に伴う成長と、後頭葉から前頭葉にかけて進む成熟の少なくとも 2 要因を考慮する必要がある。これら要因は、脳灰白質量としては成長に伴う灰白質量の増大と、成熟（刈り込み）に伴う灰白質量の減少の相反する方向性を有している。異常を勘案するに、海馬体積の増大が、震災ストレス反応の脆弱性因子であることは、海馬領域の成熟の遅れがストレス反応を惹起しやすい環境を作り出している可能性が考えられる。また、背側前帯状皮質の増大が震災ストレス反応の獲得因子であることも、当該領域の成熟の遅れに伴い震災ストレス反応が出現していると解釈することが出来る。

小児の脳画像データ解析は、平成 25 年度時点では予備的な結果であり、次年度以降脳画像データはもとより、生活習慣、認知機能、遺伝的背景などを含めた解析を行い、震災ストレス反応の危険因子、防御因子を特定していく予定である。

E. 結論

今回紹介した脳画像研究は、昨年度紹介した大規模災害直後の脳灰白質量、白質統合性の形態変化の長期予後を報告した世界で初めての研究である。災害ストレスへの長期的な適応過程に対する理解を深め、災害後精神症状の早期発見、予防に資する基礎研究として意義深いものとする。一方で、これらは比較的軽度な被災をした健常レベルの大学生・小児の結果であり、より強烈なトラウマ体験

をした被災者への応用は慎重を期する必要がある。しかし、比較的軽度の被災をした若者ですら様々な脳形態変化を来していることが明らかになったわけであり、より強烈な被災体験をした被災者においては、より強く長期にわたる変化が観測されることが推測される。今後、より広い世代に渡る、様々なレベルのトラウマ体験をした被災者を対象とした検証が待たれるところである。

現在研究代表者は、震災後に東北大学に新設された東北メディカル・メガバンク機構において、宮城県沿岸部および内陸部の住民を対象とした大規模なゲノムコホート調査に従事しており、一部対象者から脳形態画像および認知機能データを収集する計画の立ち上げに主に携わっている。本コホート調査を通して、近い将来には、脳形態、認知機能、遺伝要因、生活習慣との関連が明らかとなり、災害ストレス曝露後の精神症状の増悪に対するゲノム医療が可能になると期待している。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Sekiguchi A, Kotozaki Y, Sugiura M, Nouchi R, Takeuchi H, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Araki T, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R. "Resilience after 3/11: Structural brain changes 1 year after the Japanese Earthquake" *Molecular Psychiatry*, in press

② Nakagawa S, Sugiura M, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Miyauchi CM, Sakuma A, Kawashima R. "Fatigue and relating to others 3 months after the 2011 Great East Japan Earthquake" *Psychiatric Research*, in press

③ Sekiguchi A, Kotozaki Y, Sugiura M, Nouchi R, Takeuchi H, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Araki T, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R. "Long-term effects of post-earthquake distress on brain microstructural changes." *BioMed Research International*, 2014, 180468, 2014.

④ Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sakuma A, Kawashima R. "White matter microstructural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake distress" *PLoS ONE*, 9(1): e83967, 2014.

⑤ Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sakuma A, Kawashima R. "Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress" *Molecular Psychiatry*, Vol 18(5), 618-623, 2013

⑥ 関口敦 "PTSDにおける扁桃体" *Clinical Neuroscience*, 32(6), 印刷中

⑦ 関口敦, 杉浦元亮, 事崎由佳, 佐久間篤, 瀧靖之, 川島隆太 "震災後精神症状の脆弱性・獲得因子の神経基盤の解明" *トラウマティック・ストレス*, 2013: 11(1): 63-67.

2. 学会発表

- ① 事崎由佳, 竹内光, 関口敦, 荒木剛, 山本悠貴, 品田貴光, Daniele Magistro, 十亀彩, 瀧靖之, 川島隆太. “沿岸部被災地在住の高齢女性たちに対する園芸療法介入の効果の検証” 第 78 回日本心身医学会東北地方会, 仙台, 2014, 2.
- ② Kotozaki Y, Takeuchi H, Sekiguchi A, Araki T, Yamamoto Y, Shinada T, Daniele Magistro, Taki Y, Sugiura M, Kawashima R. “Effects on cognitive function of horticultural intervention for elderly women who live in the coastal disaster areas” 東北大学研究所連携プロジェクト第 4 期 平成 25 年度研究成果報告会「ヒューマンサイエンス&テクノロジー」プログラム, 仙台, 2014. 2.
- ③ 中川誠秀, 杉浦元亮, 関口敦, 事崎由佳, 宮内誠カルロス, 塙杉子, 荒木剛, 竹内光, 佐久間篤, 瀧靖之, 川島隆太. “带状回の灰白質量変化と東日本大震災後の慢性疲労” 東北大学研究所連携プロジェクト第 4 期 平成 25 年度研究成果報告会「ヒューマンサイエンス&テクノロジー」プログラム, 仙台, 2014. 2.
- ④ Sugiura M, Kotozaki Y, Sekiguchi A, Miyauchi CM, Hanawa S, Nakagawa S, Araki T, Kawashima R. “Individual difference in sensory-motor processing and social self-concept in the aftermath of the Tohoku Earthquake” Society for Neuroscience 43th Annual Meeting, San Diego, USA, Nov. 2013.
- ⑤ Sekiguchi A, Kotozaki Y, Thyreau B, Yokota S, Asano M, Asano K, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Nouchi R, Taki, Kawashima R. “Neural underpinnings of posttraumatic stress responses (PTSR) after the Japanese Earthquake in children” International Symposium: New Horizon on Neuroscience of Development and Developmental Disorders, Sendai, Nov 2013.
- ⑥ 事崎由佳, 竹内光, 関口敦, 荒木剛, 川島隆太. “東日本大震災被災地在住の震災ストレスを有する成人女性に対する園芸療法介入-脳形態・心理指標・生化学的指標の結果から-” 第 6 回日本園芸療法学会, 広島, 2013. 10.
- ⑦ Sekiguchi A, Sugiura M, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R. “Resilience after 3/11: white matter microstructural changes one-year after the Japanese Earthquake” The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Seattle, WA, USA, June 2013
- ⑧ Sugiura M, Kotozaki Y, Sekiguchi A, Miyauchi CM, Hanawa S, Nakagawa S, Araki T, Kawashima R. “Individual difference in self-concept and pro-social behavior in the disaster aftermath” The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Seattle, WA, USA, June 20, 2013
- ⑨ 関口敦, 事崎由佳, 杉浦元亮, 塙杉子, 中川誠秀, 宮内誠カルロス, 佐久間篤, 瀧靖之, 川島隆太 “震災前後に認められた脳形態変化の追跡調査” 第 12 回日本トラウマティック・ストレス学会, 東京, 2013. 5
- ⑩ 事崎由佳, 竹内光, 関口敦, 荒木剛, 山本悠貴, 品田貴光, Daniele Magistro, 十亀彩, 瀧靖之, 川島隆太. “東日本大震災被災地在住の軽度 PTSD 症状の高齢女性たちに対する園芸療法介入” 第 12 回日本トラウマティック・ストレス学会, 東京, 2013. 5
- ⑪ 事崎由佳. “東日本大震災で被災した沿岸部在住成人女性に対する園芸療法介入とフォローアップ” 東北心理学会 第 67 回大会, 仙台, 2013. 5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし