

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 事崎由佳

東北大学 加齢医学研究所  
応用脳科学分野 教育研究支援者/非常勤講師

研究要旨

東日本大震災では、巨大地震と津波によって沿岸部では特に甚大な被害を受け、そこに  
住む地域住民もこれまでにない経験によって、心身の不調を訴える人も少なくなかった。

我々の研究室では、震災前後の縦断研究による震災後精神症状の脆弱性/獲得因  
子、回復過程の心理・神経基盤の解明の他に、震災直後から被災者に対する中長期  
的な心理的ケアとして園芸療法を用いたメンタルケアに関する研究に取り組んでい  
る。これまでに、宮城県沿岸部在住で東日本大震災の被害を受けた女性を対象とし  
た生活介入として園芸療法を実施し、介入前後の PTSD 重症度、心理状態、唾液スト  
レスマーカーの変化について評価を行い、軽度 PTSD 症状における園芸療法の効果  
を検証している。平成 26 年度は、前年度までの検証結果を足掛かりに、新たな地域コ  
ミュニティ再生におけるコミュニティ活性のツールとしての園芸療法の有効性の検  
証するため、被災地（宮城県沿岸部）でのフィールドワークとして園芸療法を実施  
し、実施前後での心理状態について評価した。

その結果、介入群において、対照群と比べて介入後の CAPS 得点、自尊感情尺度、  
GHQ 得点、CES-D 得点、コミュニティ尺度のコミュニティ感覚合計得点、  
ニーズの強化得点、影響力得点、情緒的つながりの共有得点が顕著に改善していた。

これらの結果から、被災者のストレス症状や心理状態の改善、およびコミュニテ  
ィ意識の向上が確認され、園芸療法の効果が実証された。大震災から 4 年が過ぎ、  
被災者が抱える心身のストレスは改善されてきているが、植物を介在させることで  
よりストレスを改善させる効果が得られやすくなり、また、被災地の地域コミュニ  
ティ再生の円滑なツールになりうるのではないかと期待できる。

## A. 研究目的

東日本大震災では、沿岸部では巨大地震と津波によって甚大な被害を受け、多くの被災者はこれまでにない経験に心身にストレスを抱えることも少なくなかった。大震災から4年が過ぎた今、時間を経るごとに心身ストレスは改善されつつあるが、症状に未だ悩む人も少なからず存在する。

我々の研究室では、震災前後の縦断研究 (Sekiguchi et al., 2013a; 2013b; 2014a; 2014b) による震災後精神症状の脆弱性/獲得因子、回復過程の心理・神経基盤の解明の他に、震災直後から被災者に対する中長期的な心理的ケアとして園芸療法を用いたメンタルケアに関する研究に取り組んでいる。

園芸療法とは「医療や福祉の領域で、支援を必要とする人たちの幸福を園芸を通して支援する活動」と定義されており (園芸療法学会, 2008)、これまでの研究によって、身体面 (筋力・筋持久力の向上、心肺機能の向上等)、心理面 (自信、達成感、満足感、ストレス解消等) への効果だけではなく、社会面 (協調性、対人関係の改善)、認知面 (想像力や記憶力の向上) への効果がある事が報告されている (Relf & Dorn, 1995; Ulrich, 1981; Ulrich & Simons, 1986)。しかし、これまで、震災ストレスに対する園芸療法の効果については科学的な検証は行われてこなかった。

本研究の目的は、沿岸部被災地在住の軽度 PTSD 症状を有する住民に対して園

芸療法を用いた生活介入を実施し、軽度 PTSD 症状における園芸療法の効果を実証することである。

本研究計画では、3年間の研究機関内に宮城県沿岸部在住で東日本大震災の被害を受けた地域住民に対して、生活介入として園芸療法を実施し、介入前後の脳画像 (脳形態)、PTSD 重症度、心理状態、唾液ストレスマーカーの変化について評価を行い、軽度 PTSD 症状における園芸療法の効果を実証することを目指してきた。

昨年度までの我々の研究によって、ストレス症状やストレスマーカーの改善や社会面への効果があることが本研究期間中に確認されている (Kotozaki, 2013, Kotozaki, 2014; Kotozaki, 2015; Kotozaki et al, 2015)。

本年度は、被災者の中長期的な心のケアを含めた「地域支援」としての園芸療法の有効性に着目しており、新たな地域コミュニティ再生におけるコミュニティ活性のツールとしての園芸療法の有効性の検証に取り組んできた。本研究によって、地域コミュニティ支援としての園芸療法の体系の確立させることで、学術研究領域への知見提供だけでなく、被災地の地域コミュニティ再生を加速化させるシステムを構築するなど、更なる被災地・被災者復興への貢献が可能となると期待している。

## B. 研究方法

宮城県沿岸部 A 地区在住で、2011年3

月 11 日に東日本大震災を経験した 20 歳から 60 歳までの成人女性 85 名（平均年齢：46.15±8.26 歳）が研究に参加した。85 名の研究協力者は、実験者によって介入群（42 名）と対照群（43 名）に無作為に抽出・割付され、園芸療法の生活介入に参加した。本研究はランダム化比較試験（RCT）で実施した（The University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN000011398)）。

介入群に割り当てられた研究協力者は、介入前半（4 か月間）は、2 週間に 1 回、2 時間、A 地区の公民館で実践者（園芸療法士ら）の指導の下で園芸療法のプログラムで構成された授業に参加した。1 回目の介入日に渡される植物を自宅に持ち帰り、自宅での園芸活動を 1 日 15 分前後毎日行った。

一方、対照群に割り当てられた研究協力者は、介入前半（4 か月間）は、特に生活の制限はなく、普段通りの生活を過ごしてもらった。

介入の評価として、介入前後で心理検査を実施した。

統計は PASW Statistics 18 for Win を使用し、園芸療法の効果が有効であるかをエンドポイントとして定めたので片側検定を採用した。統計的有意水準は、危険率 5%未満を採用した。

以上から、園芸介入前後での心身面の変化の検討、ならびに介入群における介入後の効果の影響を追跡・検討することによって、ストレス症状に対する園芸療法の効果、

および、地域コミュニティ構築のためのツールとしての園芸療法の効果を評価した。

（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実施している。また、ヒトを対象とした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・安全性についての説明の場を事前に設け、参加予定である全ての研究協力者から書面による同意書を得た。個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」に基づいて安全に保管し、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。

### C. 研究結果

介入群において、対照群と比べて介入後の CAPS 得点、自尊感情尺度、GHQ 得点、CES-D 得点、コミュニティ尺度のコミュニティ感覚合計得点、ニーズの強化得点、影響力得点、情緒的つながりの共有得点が顕著に改善していた（いずれも  $p<0.01$ ）

表 1 : 介入前後の心理データ結果

	介入群(42名)		対照群(43名)		P値
	介入前	介入後	介入前	介入後	
CAPS得点	2.71±5.38	0.26±0.91	2.14±5.10	1.53±4.23	0.01
自尊感情尺度	31.29±3.72	33.38±3.79	31.74±3.39	31.60±3.46	0.01
GHQ	4.29±4.13	1.48±2.72	4.95±5.70	3.42±5.37	0.01
CES-D	8.45±5.85	3.17±3.64	10.81±7.01	6.51±6.62	0.01
コミュニティ尺度					
コミュニティ感覚合計	48.55±12.34	55.69±8.36	54.07±15.28	50.42±15.25	0.01
ニーズの強化	13.62±3.52	16.24±3.62	15.09±4.01	14.51±3.78	0.01
メンバーシップ	11.17±3.76	13.71±2.66	13.44±3.87	13.02±4.13	0.07
影響力	12.02±3.51	14.64±3.51	12.63±3.51	12.02±3.46	0.01
情緒的つながりの共有	13.60±4.41	15.52±4.42	13.56±4.84	13.09±4.46	0.01

介入群と対照群の介入前後の心理データの結果を示す。PTSD 重症度を評価するCAPS 総得点の介入後の得点は、介入群、対照群ともに低下しているが、園芸介入を受けた介入群の方がより有意に低下していた ( $p<0.01$ )。また、介入群は、自尊感情得点、CES-D 得点、コミュニティ尺度のコミュニティ感覚合計得点、ニーズの強化得点、影響力得点、情緒的つながりの共有得点も有意に改善していた ( $p<0.01$ )。

#### D. 考察

新たな地域コミュニティ再生におけるコミュニティ活性のツールとしての園芸療法の有効性について生活介入により検討した結果、介入群は、PTSD 症状の程度を表す CAPS 得点、自尊感情尺度、健康状態を表す GHQ 得点、うつ状態を示す CES-D 得点、コミュニティ意識を示すコミュニティ尺度のコミュニティ感覚合計得点、ニーズの強化得点、影響力得点、情緒的つながりの共有得点が改善していた。

園芸療法によって PTSD 症状が改善されるという知見は、重度の PTSD 症状を有する退役軍人の男性を対象とした研究などで報告されており (Vaccaro et al., 1995; Clatworthy et al., 2013)、被災者を対象とした我々の研究でも報告されている (Kotozaki, 2013; Kotozaki, 2014; Kotozaki, 2015; Kotozaki et al., 2015)。今回の結果も、これまでの結果と同様の結果を示しており、従来の結果を補完するものであると考える。

また、園芸活動は自尊心に影響を与えることが報告されており (Williams and Mattson, 1988; Mattson et al., 2004; Um et al., 2002; Clatworthy et al., 2013)、今回の我々の結果でも同様の結果が得られた。園芸活動を通じて、個々人の成長と植物の成長が重なって感じることで、自分自身の自信と植物を育てる・世話することに対する達成感が得られ、結果として自尊心の向上につながったのではないかと

考えられる。

うつ症状の改善については、園芸療法でうつ症状が改善したという先行研究の報告があり (Matsuo, 2008; Barnicle et al., 2003; Waliczek et al., 1996)、園芸療法によって被災者のうつ症状が軽減した結果も我々の研究によって報告されている (Kotozaki, 2013; Kotozaki, 2014; Kotozaki, 2015; Kotozaki et al., 2015)。

さらに、園芸活動はコミュニティベースのプログラムのために有用なツールであり得ることが報告されている (Chalker-Scott and Collman, 2006; Hayashi et al., 2008)。また、園芸活動によって感情的知性が改善されることも報告されている (Kim and Park, 2010; Park and Huh, 2010; Kotozaki, 2014)。今回の我々の園芸活動では、参加者の人たちが一緒に活動する期間が長期に渡ったので、その中で彼女たちは園芸を通して新たなコミュニケーションスキルと対人関係のスキルを向上させることができたのではないかと考える。

本研究から、被災者のストレス症状やうつ症状など心理状態の回復が見られ、かつ、コミュニティ意識の改善が確認され、新たな地域コミュニティ再生におけるコミュニティ活性のツールとしての園芸療法の有効性が認められた。このことから、新たな地域コミュニティ再生におけるコミュニティ活性のツールの一つとして、および被災者のストレス状態に対する中長期的な心理的支援の方法の一つの可能性としての園芸療法の有効性を示

唆できるものと考えられる。

## E. 結論

本心理研究は、東日本大震災によって特に甚大な被害を受けた地域での新たな地域コミュニティ再生におけるコミュニティ活性のツールとしての園芸療法の有効性の結果を報告した世界で初めての研究である。これは、災害後の精神症状に対する中長期的なメンタルケア、および心理支援に関する基礎研究として意味のある研究であると考えられる。

しかしながら、実施予定であった脳画像データ解析や心理データやストレスマーカーとの相関、心理療法の効果とストレスマーカーの関係性、および、治療反応性の予測について、実施者の産休・育休により実施が遅れている状態であるため、早急に検討を進め、学会発表や論文など情報公開を目指す。

本研究を通じて、地域コミュニティ支援としての園芸療法の効果も確認できたことで、学術研究領域への知見提供だけでなく、将来的には、自治体と協働して活動に取り組むことで、被災地の地域コミュニティ再生を加速化させるシステムを構築するなど被災地・被災者復興への貢献が可能となると期待している。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Kotozaki Y., Takeuchi H, Sekiguchi A., Araki T, Takahashi K, Yamamoto Y, Nozawa T, Taki Y, Kawashima R

"Positive effects of the victim by the growing of plants after great east japan earthquake" International Journal of Recent Scientific Research, 2015: Vol. 6, Issue, 2, pp. 2850-2858.

- ② Kotozaki Y. "Effects of horticultural intervention on cognitive function in elderly women of mild PTSD two years after the East Japan Great Earthquake" International Journal of Recent Scientific Research, 2015: Vol. 6, Issue, 2, pp.2833-2836.

- ③ Kotozaki Y. "The nutritional status of women of the coastal region of the Great East Japan Earthquake disaster area: Three years after." Integrative Molecular Medicine,2015:DOI:10.15761/IMM.1000120

- ④ Kotozaki Y. "Horticultural therapy as a measure for recovery support of regional community in the disaster area: Result of preliminary experiment" International Journal of Emergency Mental Health, 2014;16(2):284-7.

- ⑤ Kotozaki Y., Shishido T. "Horticultural Therapy as a Means of Psychological support using the horticultural therapy for persons with intellectual disabilities who lives in the disaster area." Journal of Trauma & Treatment, 2014: 3: 200. doi: 10.4172/2167-1222.1000200

- ⑥ 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*, 2014; 218(3):324-8.
- ⑦ 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*, 2014: doi: 10.1038/mp.2014.28
- ⑧ Kotozaki Y "The comparison of the effects of individual intervention and group intervention in horticulture intervention" *Health Care: Current Reviews*, 2014: 2:120. doi: 10.4172/hccr.1000120
- ⑨ Kotozaki Y. "Medium- to long-term psychological support for women living in areas affected by the Great East Japan Earthquake: Empirical studies on the impact of horticultural therapy" *Journal of Trauma & Treatment*, 2014: 3:187. doi: 10.4172/2167-1222.1000187
- ⑩ Kotozaki Y "The comparison of the effects of individual intervention and group intervention in horticulture intervention." *Health Care Current Reviews*, 2014: 2: 120. doi: 10.4172/hccr.1000120.
- ⑪ Kotozaki Y "Medium- to long-term psychological support for women living in areas affected by the Great East Japan Earthquake: Empirical studies on the impact of horticultural therapy" *Journal of Trauma & Treatment*, 2014: 3: 187. doi:10.4172/2167-1222.1000187.
- ⑫ 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.
- ⑬ 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*, 2014: 9(1): e83967.
- ⑭ Kotozaki Y "The psychological changes of horticultural therapy intervention for elderly women of earthquake-related areas" *Journal of Trauma & Treatment*, 2013; 3: 184. doi:10.4172/2167-1222.1000184.
- ⑮ Kotozaki Y "The Psychological Effect of Horticultural Therapy Intervention on Earthquake-Related Stress in Women of Earthquake-Related Areas." *Journal of Translational Medicine & Epidemiology*, 2013: 1(2): 1008.
- ⑯ 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." *Mol Psychiatry* 2013; 18: 618–623.

- ⑰ Kotozaki Y, Takeuchi H, Sekiguchi A, Araki T, Yamamoto Y, Takahashi K, Nozawa T, Taki Y, Shinada T, Sugiura M, Tomita H, Kawashima R. "Psychological Effects of the Great East Japan Earthquake: Posttraumatic Stress, Psychological Effects and the Cortisol Levels in Women Who Live in the Coastal Disaster Areas" *Human Science & Technology*, 2013: 10: 38-45.
- ⑱ Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sakuma A, Kawashima R "Causal Relationship Between Psychological Distress After a Severe Earthquake and Brain Structural Changes" *Human Science & Technology*, 2013: 10: 31-37.
- ⑲ Kotozaki Y, Kawashima R. "Effects of the Higashi-Nihon Earthquake: posttraumatic stress, psychological changes, and cortisol levels of survivors." *PLoS ONE*. 2012: 7(4): e34612.doi:10.1371/journal.pone.0024612.
- ⑳ 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 Sekiguchi A, Kotozaki Y, Thyreau B, Yokota S, Asano M, Asano K, Hashizume H, Sassa Y, Takeuchi H, Nouchi R, Taki Y, Kawashima R. "Pre-existing vulnerability factors of posttraumatic stress responses (PTSR) after the Japanese Earthquake in children." The 73rd Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, Savannah, GA, USA, Mar.21 2015.
- ② 事崎由佳 "被災地域での園芸療法介入によるストレス状態の変化について" 第30回日本ストレス学会学術総会, 東京, 2014.11.
- ③ Sekiguchi A, Kotozaki Y, Thyreau B, Takeuchi H, Taki Y, Kawashima R. "Neural Underpinnings of Post-Traumatic Stress Responses (PTSR) after the Japanese Earthquake in Children" The ISTSS 30th Annual Meeting, Miami, FL, USA, November 7, 2014.
- ④ 事崎由佳 "被災地における地域コミュニティ再生のための園芸療法介入" 日本心理学会第78回大会, 京都, 2014.9.
- ⑤ 事崎由佳, 竹内光, 関口敦, 瀧靖之, 川島隆太. "被災地在住高齢女性への園芸介入による認知機能への影響" 第13回トラウマティックストレス学会, 福島, 2014.5.
- ⑥ 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.
- ⑦ 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.
- ⑧ 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. "帯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.
- ⑨ 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.
- ⑩ 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.
- ⑪ 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.
- ⑫ 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.
- ⑬ 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 2013.
- ⑭ 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.
- ⑮ 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.

- ①⑥ 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.
- ①⑦ Sekiguchi A, Sugiura M, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi CM, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R. "Resilience after 3/11: Brain structural changes one-year after the Great East Japan Earthquake" 71st Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, Miami, FL, USA, Mar 2013.
- ①⑧ 事崎由佳 “Psychological Effects of the Great East Japan Earthquake: Posttraumatic Stress, Psychological Effects and the Cortisol Levels in 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 24 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、2013.2
- ①⑨ 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 distress" Society for Neuroscience 42nd Annual Meeting, New Orleans, USA, October 2012.
- ②⑩ 事崎由佳, 荒木剛, 川島隆太 “被災地在住の軽度PTSD症状の女性達に対する園芸療法介入” 日本心理学会第 76 回大会、東京、2012.9.
- ②⑪ 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Mild-PTSD症状の女性たちに対する園芸療法介入” 第 11 回日本トラウマティック・ストレス学会、福岡、2012.6
- ②⑫ 関口敦, 杉浦元亮, 事崎由佳, 佐久間篤, 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" 第 11 回日本トラウマティック・ストレス学会, 福岡, 2012.6.
- ②⑬ Sekiguchi A, Sugiura M, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi MC, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R "Decreased regional gray matter volume in the prefrontal cortices predicts a tendency for PTSD symptoms in healthy survivors of the Great East Japan Earthquake" 70th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, Athens, Greece, Mar 2012
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sekiguchi, A et al.	Resilience after 3/11: Structural brain changes 1 year after the Japanese Earthquake	Molecular Psychiatry	20	552-554	2015
関口敦	PTSDにおける扁桃体	Clinical Neuroscience	32(6)	686-689	2014

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kotozaki Y et. al.	Positive effects of the growing of plants after great east japan earthquake	International Journal of Recent Scientific Research	6(2)	2850-2858	2015
Kotozaki Y	Effects of horticultural intervention on cognitive function in elderly women of mild PTSD two years after the East Japan Great Earthquake	International Journal of Recent Scientific Research	6(2)	2833-2836	2015
Kotozaki Y	The nutritional status of women of the coastal region of the Great East Japan Earthquake disaster area: Three years after.	Integrative Molecular Medicine	2(1)	106-108	2015
Kotozaki Y	Horticultural therapy as a measure for recovery support of regional community in the disaster area: Result of preliminary experiment	International Journal of Emergency Mental Health	16(2)	284-287	2014
Kotozaki Y et. al.	Horticultural Therapy as a Means of Psychological Support for Persons with Intellectual Disabilities Living in Disaster Areas	Journal of Trauma & Treatment	3.3		2014

### III. 研究成果の刊行物・別刷

clearly distinguished from the other samples analyzed, and displayed a 1.5–2-fold greater increase in cell number, mainly at the later time points of the curve (Figure 1b, Supplementary Figure 1b), and reduced response to the antiproliferative effect of rapamycin, a specific mTOR inhibitor (Figure 1c, Supplementary Figure 1c). Curiously, whereas dual PI3K-mTOR inhibition (wortmannin+rapamycin treatment) continued to be less effective in reducing to a similar extent the proliferation of ASD1–2 and control cells, it was able to restore the enhanced proliferation of ASD3 cells (Figure 1c, Supplementary Figure 1c), suggesting a possible different regulatory mechanism in ASD3 cells. Knockout mouse models of both syndromic and nonsyndromic ASD with disinhibited mTOR signaling and dysregulated protein synthesis present dysplastic and enlarged neurons with increased spine density in several brain regions.<sup>5,7,8</sup> Although we did not notice increased ASD1–3 SHED volumes, it will now be important to determine and explore further whether the altered proliferative phenotype observed in these cells may also be observed in neuronal cell types, which could be a potential additional mechanism whereby disrupted mTORC1 signaling contributes to ASD neuropathology.

Conventional karyotyping and analysis of copy number variations at 15q11–q13, 16p11 and 22q13, found to occur more often in ASD, did not reveal any genomic aberrations in all patients except ASD3, who presents an inverted duplication of 15q11–q13. It is possible that genes located at this region may contribute to the aberrant molecular and cellular phenotypes observed in ASD3 cells. In addition, *TSC1/2*, *FMR1*, *PTEN*, *NF1* and *MeCP2* genes (ASD-associated genes known to be negative regulators of PI3K-mTOR signaling pathway) were screened for coding and splice-site mutations in ASD1–13 patients and no potentially deleterious variants were identified. Therefore, the causative genetic architecture underlying mTORC1 overactivity in ASD1–3 cells remains to be determined. It is also noteworthy that patients ASD1–3, who seem to some extent share overlapping pathophysiological mechanisms, show different degree of cognitive and social impairments: ASD1 was diagnosed with Asperger syndrome and ASD2–3 with low-functioning autism (Supplementary Table S1), suggesting that other genetic and environmental modifier factors may also have a role in cognitive development in these patients.

In conclusion, our results suggest that dysregulation of mTORC1 signaling has an important role in the pathogenesis of a subgroup of nonsyndromic ASD, and that mTOR pathway components might be promising therapeutic targets for these patients. Importantly, during the revision process of this manuscript, it was reported hyperactivated mTOR signaling in postmortem brain tissue from both adolescent patients with idiopathic ASD<sup>9</sup> and 15q11–q13 duplication patients with ASD,<sup>10</sup> which provide further strong support for this hypothesis. Finally, our results suggest that SHEDs are an alternative and more readily accessible source of patient material to study disease pathophysiology and to refine treatment approaches for individual patients.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

AM Suzuki<sup>1</sup>, K Griesi-Oliveira<sup>1,2</sup>, C de Oliveira Freitas Machado<sup>2</sup>, E Vadasz<sup>3</sup>, EC Zachi<sup>1</sup>, MR Passos-Bueno<sup>1</sup> and AL Sertie<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil;

<sup>2</sup>Hospital Israelita Albert Einstein, Centro de Pesquisa Experimental, São Paulo, Brasil and

<sup>3</sup>Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil  
E-mail: andrea.sertie@einstein.br or sertiea@gmail.com

#### REFERENCES

- 1 Kelleher RJ 3rd, Bear MF. *Cell* 2008; **135**: 401–406.
- 2 Ebert DH, Greenberg ME. *Nature* 2013; **493**: 327–337.
- 3 Auerbac BD, Osterweil EK, Bear MF. *Nature* 2011; **480**: 63–68.
- 4 Hoeffler CA, Sanchez E, Hagerman RJ, Mu Y, Nguyen DV, Wong H et al. *Genes Brain Behav* 2012; **11**: 332–341.
- 5 Gkogkas CCG, Khoutorsky A, Ran I, Rampakakis E, Nevarko T, Weatherill DB et al. *Nature* 2013; **493**: 371–377.
- 6 Griesi-Oliveira K, Sunaga DY, Alvizi L, Vadsz E, Passos-Bueno MR. *Autism Res* 2013; **6**: 354–361.
- 7 Meikle L, Talos DM, Onda H, Polizzi K, Rotenberg A, Sahin M et al. *J Neurosci* 2007; **27**: 5546–5558.
- 8 Zhou J, Blundell J, Ogawa S, Kwon CH, Zhang W, Sinton C et al. *J Neurosci* 2009; **29**: 1773–1783.
- 9 Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A et al. *Neuron* 2014; **83**: 1–13.
- 10 Oguro-Ando A, Rosensweig C, Herman E, Nishimura Y, Werling D, Bill BR et al. *Mol Psychiatry*. advance online publication, 14 October 2014; doi:10.1038/mp.2014.124 (e-pub ahead of print).

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)

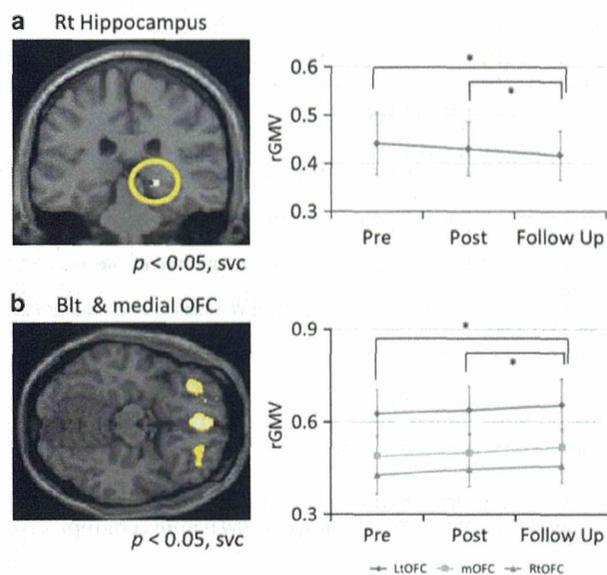
OPEN

## Resilience after 3/11: structural brain changes 1 year after the Japanese earthquake

*Molecular Psychiatry* (2015) **20**, 552–554; doi:10.1038/mp.2014.28; published online 29 April 2014

Stressful events can have both short- and long-term effects on the brain.<sup>1,2</sup> A recent investigation by our lab identified regional grey matter volume (rGMV) changes in people in the months following the Japanese earthquake.<sup>3</sup> These findings indicated that smaller anterior cingulate cortex volume was a preexisting vulnerability factor for posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms and that decreased volume of the orbitofrontal cortex (OFC) was a result of these acquired symptoms.<sup>3</sup> These types of symptoms were regarded as manifestations of the short-term effects of post-earthquake stress. However, the long-lasting effects of stressful events on brain structures remain unclear. Thus, this study examined the 1-year prognoses of subjects after a stressful event to clarify the long-term effects of stress on structural brain changes.

Of the 42 subjects included in our previous study,<sup>3</sup> 37 subjects (male/female (M/F) = 28/9, age = 21.0 ± 1.6 years) were recruited for a third time, and their structural magnetic resonance imaging (MRI) scans were evaluated 1 year after the earthquake. The optimized voxel-based morphometry (VBM) method for a brain structural data set (for greater detail, see Sekiguchi et al.<sup>3</sup>) was applied, and rGMVs from before (Pre), soon after (Post) and at the 1-year follow-up (Follow-up) of the earthquake were compared using conjunction analyses. In addition, we also assessed the subjects' psychological characteristics, including anxiety, depression, posttraumatic growth and self-esteem. Furthermore, we



**Figure 1.** (a) Right hippocampal volumes significantly decreased from Pre to Post and from Post to Follow-up and (b) bilateral and medial orbitofrontal cortex (OFC) volumes significantly increased from Pre to Post and from Post to Follow-up. These regional grey matter volume (rGMV) changes are illustrated by the plots on the right side, where vertical axes represent rGMV at peak voxels in each cluster, and horizontal axes indicate time periods. Error bars represent s.d. values. Blt, bilateral; Lt, left; Rt, right.

collected longitudinal brain structural MRI data from 11 normal controls ( $M/F = 7/4$ , age =  $20.2 \pm 1.0$  years) obtained on at least two occasions before the earthquake (see Supplementary Methods for additional details).

At 1 year after the earthquake, none of the subjects in this study had developed clinical PTSD, whereas other psychological measures did not significantly change from Post to Follow-up (see Supplementary Table S1). In terms of rGMV, bilateral and medial OFC volumes significantly increased ( $P < 0.05$ ; small-volume correction, SVC), and right hippocampal volumes significantly decreased ( $P < 0.05$ , SVC) from Pre and Post to Follow-up (Figure 1; Supplementary Table S2), whereas the control subjects did not show above-mentioned rGMV changes between two time points. *Post hoc* correlation analyses revealed that the increase in the volume of the left OFC from Post to Follow-up was significantly correlated with self-esteem scores at Post ( $r = 0.43$ ,  $P = 0.007$ ; Supplementary Table S3).

The increase in OFC volume identified in some subjects who reported stress indicates that recovery from emotional distress is possible following a stressful event. Previous neuroimaging findings have shown that a reduction in OFC volume is a sign of emotional distress following stressor,<sup>3</sup> but stress-induced structural and functional alterations in the OFC are reversible.<sup>4</sup> Although the left OFC volume in our subjects experiencing PTSD symptoms soon after the earthquake decreased in the short term,<sup>3</sup> the mean OFC volumes increased during this period (Figure 1b), which is consistent with previous findings soon after a disaster.<sup>5</sup> Moreover, the results provide an initial indication that the increased left OFC volume was caused by higher self-esteem. Given that higher self-esteem is one of the most important traits of resilience in the context of stressful life events,<sup>6</sup> it is possible that self-esteem is a predictor of increased OFC volume, representing the successful regulation of emotional distress after the earthquake by healthy survivors.

In contrast, stress related to the earthquake may persist even after 1 year. Psychological evaluations at 1 year revealed that even subclinical levels of depression and anxiety levels had not improved from soon after the earthquake. Hippocampal volume reduction is a robust finding in traumatized subjects,<sup>7</sup> and is observed even in subjects with subclinical depression after a disaster.<sup>5</sup> Even if the hippocampal volume of young healthy adults were not significantly but slightly reduced as a function of aging (see Supplementary Discussion), post-earthquake stress would accelerate the hippocampal volume reduction because age-related reduction is modified by PTSD and depression.<sup>8</sup> Together, these findings led us to hypothesize that both prolonged stress and aging affect a reduction in hippocampal volume over time, whereas short-term stress does not reduce hippocampal volume in the period immediately following stressful events such as earthquakes<sup>3</sup> (see Supplementary Discussion).

The limitations of this study included the absence of psychological assessments and incomplete profiles for the control subjects (see Supplementary Discussion).

Despite these limitations, the present follow-up VBM study found that stressful events had long-lasting effects on various brain structures, suggesting that such changes are influenced by prolonged stress and self-esteem characteristics. Here, it was assumed that structural changes in the brain following stressful life events are not static, but dynamic, throughout one's lifetime. Recently, altered functional and structural connectivity, including in regions adjacent to the OFC and hippocampus as well as in the insula, basal ganglia and parietal lobe,<sup>9,10</sup> have been reported soon after a disaster. Therefore, further longitudinal investigations using multimodal approaches are necessary to examine whether the stress-induced alterations in brain structure are reversible (see Supplementary Discussion).

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the concept and design of the study. AS, YK, MS, TA, SH, SN, and CMM contributed to data acquisition. AS, MS, YK, RN, HT, TA, YT and RK contributed to the data analysis and interpretation. AS, MS, RN, HT, TA, YT and RK provided statistical expertise. AS wrote the manuscript. MS, RN, HT, YT and RK reviewed/revised the manuscript. All authors discussed the results and commented on the manuscript. All authors gave their final approval for the manuscript to be submitted.

A Sekiguchi<sup>1,2</sup>, Y Kotozaki<sup>3</sup>, M Sugiura<sup>2,4</sup>, R Nouchi<sup>3,4</sup>, H Takeuchi<sup>5</sup>, S Hanawa<sup>2</sup>, S Nakagawa<sup>2</sup>, CM Miyachi<sup>2,6</sup>, T Araki<sup>3</sup>, A Sakuma<sup>2,7</sup>, Y Taki<sup>1,5,8</sup> and R Kawashima<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Neuroimage Analysis, Department of Community Medical Supports, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Japan;

<sup>2</sup>Department of Functional Brain Imaging, Institute of Development, Aging and Cancer (IDAC), Tohoku University, Sendai, Japan;

<sup>3</sup>Department of Advanced Brain Science, Smart Ageing International Research Center, IDAC, Tohoku University, Sendai, Japan;

<sup>4</sup>International Research Institute of Disaster Science, Tohoku University, Sendai, Japan;

<sup>5</sup>Division of Developmental Cognitive Neuroscience, IDAC, Tohoku University, Sendai, Japan;

<sup>6</sup>Graduate Schools for Law and Politics, The University of Tokyo, Tokyo, Japan;

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan and

<sup>8</sup>Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan  
E-mail: asekiguchi@idac.tohoku.ac.jp

**REFERENCES**

- 1 van Wingen GA, Geuze E, Vermetten E, Fernandez G. *Mol Psychiatry* 2011; **16**: 664–671.
- 2 van Wingen GA, Geuze E, Vermetten E, Fernandez G. *Mol Psychiatry* 2012; **17**: 116–118.
- 3 Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H *et al.* *Mol Psychiatry* 2013; **18**: 618–623.
- 4 Liston C, McEwen BS, Casey BJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106**: 912–917.
- 5 Lui S, Chen L, Yao L, Xiao Y, Wu QZ, Zhang JR *et al.* *J Psychiatry Neurosci* 2013; **38**: 120244.
- 6 Rutter M. *Br J Psychiatry* 1985; **147**: 598–611.
- 7 Woon FL, Sood S, Hedges DW. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; **34**: 1181–1188.
- 8 Fotuhi M, Do D, Jack C. *Nat Reviews Neurology* 2012; **8**: 189–202.
- 9 Lui S, Huang X, Chen L, Tang H, Zhang T, Li X *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106**: 15412–15417.
- 10 Chen L, Lui S, Wu QZ, Zhang W, Zhou D, Chen HF *et al.* *Hum Brain Mapp* 2013; **34**: 367–373.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)

## PTSDにおける扁桃体

関口 敦

## はじめに

外傷後ストレス障害(post-traumatic stress disorder ; PTSD)は、外傷的出来事によって引き起こされる精神障害であり、アメリカ精神医学会が定めた診断基準(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition ; DSM-IV)では不安障害に分類されており、1ヵ月以上続く再体験、回避/麻痺、過覚醒が主たる3因子として特徴づけられている(表)。PTSDの臨床症状を形成するには、恐怖反応、情動記憶の形成などの情動・認知処理が必須であると考えられ、扁桃体はこれら情動・認知処理の首座である。

せきぐち あつし 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

更に、扁桃体は視床下部を介して自律神経系の反応を司っており、PTSDの精神症状のみならず随伴する身体症状(自律神経系の過剰亢進)の病態においても重要な役割を担っている。近年、急速な発展をみせている脳画像研究の手法により、これら扁桃体を介したPTSDの病態生理が明らかになってきている。

本稿では、PTSD患者における扁桃体の脳形態・脳機能の異常を報告した脳画像研究を紹介し、更にこれら脳画像研究を基に提唱されているPTSDの病態モデル内での扁桃体の役割について解説する。

なお、2013年に発表されたDSM-Vでは、PTSDは新設された疾患カテゴリーである「トラウマとストレスに関連

## PTSDの診断基準(DSM-IV)

- A (外傷体験)。その人は、以下の2つが共に認められる外傷的な出来事に暴露されたことがある。
- 1) 実際にまたは危うく死ぬまたは重症を負うような出来事を、1度または数度、または自分または他人の身体の保全に迫る危険を、その人が体験し、目撃し、または直面した。
  - 2) その人の反応は強い恐怖、無力感または戦慄に関するものである。
- B (再体験)。外傷的な出来事が、以下の1つ(またはそれ以上)の形で再体験され続けている。
- 1) 出来事の反復的で侵入的で苦痛な想起で、それは心像、思考、または知覚を含む。
  - 2) 出来事についての反復的で苦痛な夢。
  - 3) 外傷的な出来事が再びおこっているかのように行動したり、感じたりする(その体験を再体験する感覚、錯覚、幻覚、および解離性フラッシュバックのエピソードを含む。また、覚醒時または中毒時に起こるものを含む)。
  - 4) 外傷時出来事の1つの側面を象徴し、または類似している内的または外的きっかけに暴露された場合に生じる、強い心理的苦痛。
  - 5) 外傷時出来事の1つの側面を象徴し、または類似している内的または外的きっかけに暴露された場合の生理学的反応性。
- C (回避/麻痺)。以下の3つ(またはそれ以上)によって示される。(外傷以前には存在していなかった)外傷と関連した刺激の持続的回避と、全般的反応性の麻痺。
- 1) 外傷と関連した思考、感情、または会話を回避しようとする努力。
  - 2) 外傷を想起させる活動、場所、または人物を避けようとする努力。
  - 3) 外傷の重要な側面の想起不能。
  - 4) 重要な活動への関心または参加の著しい減退。
  - 5) 他の人から孤立している、または疎遠になっているという感覚。
  - 6) 感情の範囲の縮小(例：愛の感情を持つことができない)。
  - 7) 未来が短縮した感覚(例：仕事、結婚、子供、または正常な一生を期待しない)。
- D (過覚醒)。(外傷以前には存在していなかった)持続的な覚醒亢進症状で、以下の2つ(またはそれ以上)によって示される。
- 1) 入眠、または睡眠持続の困難。
  - 2) 易刺激性または怒りの爆発。
  - 3) 集中困難。
  - 4) 過度の警戒心。
  - 5) 過剰な驚愕反応。

した障害 (Trauma and stressor related disorder)』に分類され、その主症状も、侵入症状 (Intrusion symptoms)、回避行動 (Persistent avoidance of stimuli associated with the trauma)、認知と気分の否定的変化 (Negative alterations in cognitions and mood that are associated with the traumatic event)、覚醒と反応性の変化 (Alterations in arousal and reactivity that are associated with the traumatic event) の4因子に改編されている。しかし、現時点で日本語版 DSM-V の出版を待つ状況であり邦訳語が確定していないこと、加えて本稿で扱っている PTSD 研究は主に DSM-IV 診断基準に則り実施されていることを鑑み、本稿では DSM-IV 基準に則った記載を採用することとした。

### 脳形態画像研究

画像解析技術の進歩に伴い、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI) を利用した voxel-based morphometry (VBM) 法により脳灰白質/白質の体積を直接測定する手法が確立され、PTSD 患者を対象とした脳形態画像研究が多数報告されている。VBM とは、各個人の T1 強調 MR 画像を用いて灰白質/白質/脳脊髄液の成分に分離し、標準脳座標上に空間的標準化をする手法であり、脳形態の個人差の影響を除外した上で、局所の脳領域の灰白質/白質密度および灰白質/白質体積を比較検討することができる。VBM 法は従前に行われていた徒手的な脳局所体積の同定と異なり、コンピューターベースでほぼ自動化されたプロセスの中で大量の被験者のデータを処理することができることも大きな特長である。

Karl らのメタアナリシスによると、PTSD 患者群では健常群に比して海馬、前帯状皮質、扁桃体において局所灰白質量が減少していることが明らかにされている<sup>1)</sup>。これら脳部位は恐怖の学習や消去、情動制御に関わるネットワークを構成していることから、PTSD の病態はこれら情動・認知処理の異常であることを指示している<sup>2)</sup>。一方で、扁桃体の灰白質量の減少を認めないというメタアナリシスの結果も散見されるが<sup>3)</sup>、近年発表された退役軍人を対象とした大規模な横断研究により PTSD 群の扁桃体体積の減少が示されたことで、一定の見解が示されたものと評価できる<sup>4)</sup>。局所灰白質量の減少のメカニズムは、海馬や前帯

状皮質においてはストレスホルモンであるコルチゾールの過分泌状態の持続による神経細胞の減少や樹状突起の萎縮が原因と考えられているが<sup>5)</sup>、扁桃体の体積減少については一定の見解は得られていない。

VBM と同様の手法は T1 強調画像以外の画像データにも適用することができる。近年は、拡散強調画像 (diffusion tensor imaging; DTI) から算出される拡散異方性 (fractional anisotropy; FA) を用いた、脳白質統合性の評価が多用されている。脳白質統合性は脳白質線維束の結合性の強さを表象するとされ、脳の構造的な結合性 (structural connectivity) の指標として用いられている。本手法を用いた PTSD 患者研究では、PTSD 群における帯状束の白質統合性の低下が報告されている<sup>6)</sup>。帯状束は辺縁系の一部を構成し情動抑制処理の一端を担うことから、PTSD の情動抑制処理の障害を指示する結果と解釈できる。

### 脳機能画像研究

PTSD 患者を対象とした脳機能画像研究は、1990 年代の Rauch らのポジトロン断層法 (positron emission tomography; PET) 研究が端緒を開いた。彼らは PTSD 患者にトラウマに関連する記述を見せた時の局所脳血流を H<sub>2</sub>O PET を用いて計測し、扁桃体と共に眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex; OFC)、島皮質、前側頭葉の活動亢進を報告した<sup>7)</sup>。その後も多数の PET、機能的 MRI (functional MRI; fMRI) 研究が行われ、Etkin らのメタアナリシスの結果、PTSD 患者においてはトラウマに関連した刺激のみならずトラウマとは無関係な不快情動刺激に対しても、扁桃体および島皮質の活動が亢進し、腹内側前頭前皮質、背側前帯状皮質などの脳活動が低下すると報告されている。扁桃体や島皮質の活動亢進は、PTSD 以外にも社会不安障害や単一恐怖症などの他の不安障害患者にも認められる一方で、PTSD 群のみが腹内側前頭前皮質や前帯状皮質の活動低下をしているとされ、恐怖刺激に対する情動抑制処理の障害という、不安障害の中でも PTSD に特異的な病態を示唆するものであった<sup>8)</sup>。更に近年、fMRI の手法を用いた脳の機能的結合 (functional connectivity) を検証する研究が盛んであり、扁桃体と背側前帯状皮質との領域間機能的結合の低下が安静時<sup>9)</sup>および情動刺激処理時<sup>10)</sup>において報告されており、PTSD の情動抑制処理の障害を指示する結

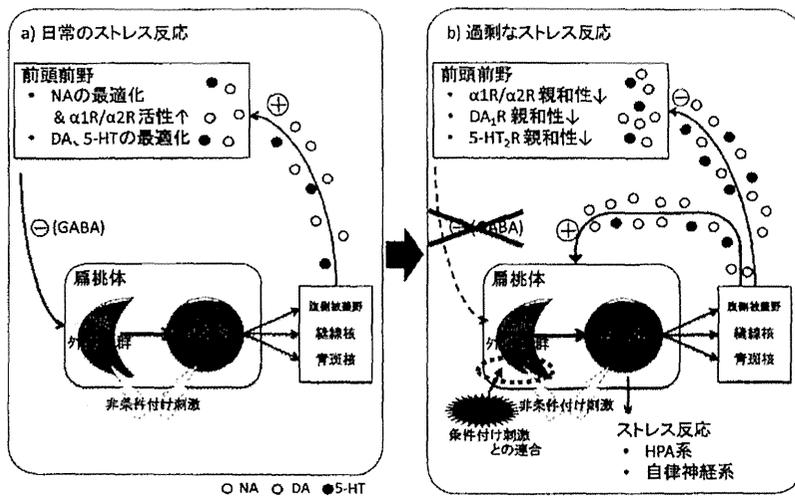


図1 PTSD病態の神経修飾モデル(Pitmanら<sup>15)</sup>より改変)

a) 日常のストレス反応: 非条件付けストレス刺激が入力されると、扁桃体中心核を介して、脳幹の腹側被蓋野、青斑核、縫線核に投射し、各々ドーパミン(dopamine; DA)、ノルアドレナリン(noradrenaline; NA)、セロトニン(5-hydroxytryptamine; 5-HT)などのモノアミン系神経伝達物質の分泌を促す。これら神経伝達物質は前頭前野に作用し、GABA 作動性介在ニューロンを介して扁桃体の基底外側核群の活動を抑制する。これらの機序により扁桃体の活動が制御されている。b) 過剰なストレス反応: PTSD 患者では非条件付けストレス刺激が入力されると、扁桃体への GABA ニューロンの抑制系入力が減弱しているため扁桃体の活動が過剰に亢進する。その結果、脳幹のモノアミン作動性ニューロンが過剰に興奮し、NA, DA, 5-HT の前頭前野への過剰な分泌が誘発される。前頭前野ではシナプス間のモノアミンレベルが上昇し、各モノアミン受容体への親和性が低下し、前頭前野を介した GABA ニューロンの抑制系入力が減弱する。更に、脳幹からのモノアミンの過剰分泌も直接的に扁桃体の活動を亢進する。更に、非条件付け刺激と過去の外傷体験で条件付けされた刺激との連合がおり、自律神経システムと視床下部-下垂体-副腎皮質(hypothalamus-pituitary-adrenal; HPA)系を介して、再発的なストレス反応(再体験)や自律神経系の過剰興奮(過覚醒)などの PTSD 症状を誘発する。(グレー矢印は動作性の入力、黒矢印は抑制性の入力を示す)

果と解釈できる。

PET を用いたレセプターイメージングでは、神経伝達物質の PTSD の病態に迫る研究が報告されている。Murrough らは、PTSD 患者における扁桃体におけるセロトニントランスポーター結合能の低下<sup>11)</sup>、およびセロトニン受容体の発現量の低下<sup>12)</sup>を報告している。Pitman らは、これら神経伝達物質の振る舞いを基に、動物実験で得られた条件付け恐怖の獲得と消去における γ-アミノ酪酸(gamma-aminobutyric acid; GABA)およびモノアミン系の神経伝達物質の知見<sup>13,14)</sup>を併せて、PTSD の病態モデルとして扁桃体の機能的変化を中心に据えた“神経修飾モデル”を提唱している(図1)<sup>15)</sup>。

### 脳形態・脳機能変化と PTSD 症状との因果関係

数々の研究成果により、PTSD 患者における脳形態・脳機能変化の解明は進んでいるが、これらは主に横断的な研究デザインであり PTSD 症状との因果関係については未解明であった。つまり、こ

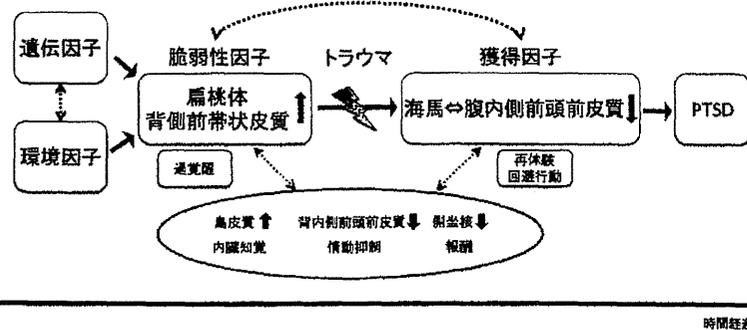


図2 PTSDと脳形態・脳機能変化の因果モデル(Admonら<sup>20)</sup>より改変)

Admon らが提唱する因果モデルでは、扁桃体・背側前帯状皮質の脳活動亢進・体積増加が PTSD の脆弱性因子であり、腹内側前頭前皮質量の減少と海馬との機能的結合の減弱が PTSD の獲得因子であるとしている。扁桃体・背側前帯状皮質の変化が情動表出の亢進を来し、PTSD の主症状である過覚醒の要因となり、これら変化は遺伝的因子・環境因子(過去の外傷体験、不遇な成育歴など)、およびこれら相互作用の影響を受ける。腹内側前頭前皮質と海馬の変化は恐怖反応の抑制に障害を来し、PTSD の主症状である回避行動と再体験の要因となる。脆弱性因子と獲得因子およびこれらの相互作用によって、PTSD の診断基準を満たす病態が完成する。更に、島皮質の機能亢進、背内側前頭前皮質および側坐核の機能低下に寄与し、各々内臓知覚の亢進、情動抑制機能の低下、報酬処理機能の低下など、PTSD 患者に認められる種々の認知機能変化を来すとしている。(実線矢印は因果関係を、破線矢印は相互作用を示す)

れら脳形態・脳機能の変化がPTSDに罹患する以前から存在する脆弱性因子であるのか、それともPTSDに罹患した結果としておきた変化としての獲得因子であるのかについての議論が残っていた。近年、脆弱性因子を特定する研究デザインとしては、脳形態・脳機能変化と遺伝子多型<sup>16)</sup>や成育環境<sup>17)</sup>などとの関連を調べる研究が、脆弱性因子と獲得因子との弁別をするための研究デザインとして、PTSDの同胞を含む一卵性双生児を対象とした研究<sup>18)</sup>や、外傷体験前後の縦断研究<sup>19)</sup>などが行われている。Admonらはこれら研究からPTSDと脳形態・脳機能変化の因果関係についてモデル化を試み、PTSD症状の脆弱性因子として扁桃体および背側前帯状皮質の脳活動亢進、獲得因子として腹内側前頭前皮質の機能低下および海馬との機能的結合の低下を特定し、前者がPTSD症状の過覚醒、後者が再体験と

回避行動に関連するとの見解を示している(図2)<sup>20)</sup>。

## むすび

ヒトを対象としたPTSDの脳画像研究が盛んになり、その病態解明が進んできたなかで、扁桃体がPTSDの病態の中核にあることは確実視されている。他の脳部位における結果は一定しない知見も散見されるが、これらは遺伝的背景の違いや環境因子、外傷体験の性質(戦争体験、テロ、自然災害、事件・事故など)による個人差を反映しているのではないかと考えられる。これら要因を統制することで、より詳細なPTSDの病態解明が進み、将来的には個々の性質や病態に沿った予防・治療方法、すなわちオーダーメイド医療の開発へと発展していくものと期待される。

## 文献

- 1) Karl A, Schaefer M, Malta LS, et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30: 1004-31.
- 2) Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res.* 2008; 167: 151-69.
- 3) Woon FL, Hedges DW. Amygdala volume in adults with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009; 21: 5-12.
- 4) Morey RA, Gold AL, LaBar KS, et al. Amygdala volume changes in posttraumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69: 1169-78.
- 5) Popoli M, Yan Z, McEwen BS, et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 22-37.
- 6) Kim SJ, Jeong DU, Sim ME, et al. Asymmetrically altered integrity of cingulum bundle in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology.* 2006; 54: 120-5.
- 7) Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53: 380-7.
- 8) Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1476-88.
- 9) Sripada RK, King AP, Garfinkel SN, et al. Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2012; 37: 241-9.
- 10) Fonzo GA, Simmons AN, Thorp SR, et al. Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2010; 68: 433-41.
- 11) Murrrough JW, Huang Y, Hu J, et al. Reduced amygdala serotonin transporter binding in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2011; 70: 1033-8.
- 12) Murrrough JW, Czermak C, Henry S, et al. The effect of early trauma exposure on serotonin type 1B receptor expression revealed by reduced selective radioligand binding. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 892-900.
- 13) Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, et al. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci.* 1996; 16: 4787-98.
- 14) Chhatwal JP, Myers KM, Ressler KJ, et al. Regulation of gephyrin and GABAA receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction. *J Neurosci.* 2005; 25: 502-6.
- 15) Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 769-87.
- 16) Schulz-Heik RJ, Schaefer M, Eliez S, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism moderates anterior cingulate volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2011; 70: 1091-6.
- 17) Lupien SJ, Parent S, Evans AC, et al. Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 14324-9.
- 18) Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, et al. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 63: 550-6.
- 19) Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, et al. Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress. *Mol Psychiatry.* 2013; 18: 618-23.
- 20) Admon R, Milad MR, Hendler T. A causal model of post-traumatic stress disorder: disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends Cogn Sci.* 2013; 17: 337-47.