

5 行動科学研究部門

教 授 清 水 邦 夫

准教授 長 峯 正 典

平成 26 年度研究報告書

研究部門：行動科学研究部門

○研究の目的

行動科学とは、精神医学や心理学、社会科学等を用いて、人間行動の予測・制御を目指す学問である。よって、当研究部門ではストレス状況下における生体反応を心理学・行動薬理学・精神生理学的な手法を用いて解析し、平時はもとより、大規模災害時等における人間の精神・心理的反応や行動異常等を予測し、それらの予防や対処法に資する研究を行っている。

○研究報告の概要

1 研究課題：「種々のストレス状況下に生ずる精神心理学的諸問題とその対策に関する研究」

（統一研究テーマ：平時（国際貢献時を含む）のための研究）

研究担当者

清水邦夫、長峯正典、上野山真紀、山本泰輔（陸上自衛隊西部方面衛生隊）、徳野慎一（防衛医学講座）、妻鳥元太郎（防衛医学講座）、原田奈穂子（成人看護学講座）、谷知正章（精神科学講座）、丹生谷正史（精神科学講座）、重村淳（精神科学講座）、吉野相英（精神科学講座）

概 要

（1）災害および海外派遣等の活動におけるストレス反応に関する実態調査・研究 ア）UNDOF に関する調査

ゴラン高原国連兵力引き離し監視隊（UNDOF）派遣隊員のメンタルヘルスに関する調査を当研究部門では従来から継続して実施してきた。周辺国の不安定な政治情勢により、UNDOF は第 34 次隊を最後に 16 年 10 ヶ月間継続した活動を撤収したが、これまでに蓄積されたメンタルヘルスに関するデータを再整理し、新たな視点も交えて多方面から調査結果を解析している。

UNDOF 派遣隊員は全体として精神的健康は良好に維持されていることが

確認された。ただし、一部に帰国後6ヵ月目に精神的健康度が低下する者も認められるため、帰国後のフォローアップにも留意する必要があると考えられた。また、留守家族に特有のストレスが認められるため、自衛隊として、メンタル面からの家族支援のあり方にも配慮する必要があるものと思われた。

本調査から得られた各種の知見は、必要に応じて海外に派遣される隊員やその家族に情報提供することで、円滑な任務遂行に寄与するものと考えられる。

イ) 東日本大震災の災害派遣に関する調査

東日本大震災において、自衛隊は史上最大規模となる最大時10万人を超える体制で災害派遣を行った。災害支援活動に従事する者は、様々な精神的不調を引き起こす場合があることが報告されているため、陸上自衛隊は派遣隊員に対してメンタルヘルス調査を実施し、その調査結果を当研究部門が解析した。

本派遣では多くの隊員が遺体関連業務に関わったが、本震災派遣での隊員の心理的反応は全般的に小さいものであった。IES-R (Impact of Event Scale Revised: トラウマ反応の測定スケール) と K10 (Kessler Psychological Distress Scale: 全般的心理的苦悩を測定するスケール) の得点およびこれら双方のハイリスク者の割合は時間経過に伴い有意に低下していた。

ただし、全体の約1%と少数ではあるが、心的外傷反応や心理的苦悩を呈する隊員も存在しており、その一部は派遣6ヶ月後あるいは1年後にピークを示していることから、今後も経過を注意深くフォローする必要があると考えられた。

(2) 自衛隊員のメンタルヘルス全般に関する実態調査・研究

ア) ストレス・バイオマーカーに関する研究

9週間のレンジャー訓練に参加した約60名の男性陸上自衛隊員(20代～30代)を対象とした。質問紙記載(視覚的評価尺度)と血液・唾液採取と腕時計型計測器による睡眠測定を訓練開始直前、訓練中、訓練終了3～5日後の3～4回に渡り実施した。自覚的ストレス負荷度および疲労度は、視覚的評価尺度 Visual Analog Scale (VAS) にて行った。他覚的なストレス負荷度は、「唾液アミラーゼ活性(数分間のストレス負荷度を反映)と唾液 HHV-6 レベル(数日間のストレス負荷度を反映)」および「血中 BDNF (brain-derived neurotrophic factor, 精神的ストレスで減少し、適度な身体

的運動や断眠で増加)と血中 VEGF (vascular endothelial growth factor, 精神的ストレスで減少し、抗うつ的な処置で増加)」の測定により評価した。また、睡眠については腕時計型睡眠計測器を用いて総睡眠時間(睡眠量の評価)と non REM 睡眠時間および深睡眠時間(睡眠の質の評価)を測定した。

結果として、唾液アミラーゼ活性、唾液 HHV-6 レベル、質問紙 VAS による「現在のストレス度および疲労度」、「ここ 1 週間のストレス度および疲労度」、及び「ここ 1 か月間のストレス度および疲労度」が訓練前に比べ訓練中に有意に上昇した。訓練終了後に唾液アミラーゼ活性及び、質問紙 VAS の「現在のストレス度」は基礎値に戻ったが、唾液 HHV-6 レベルは若干減少したものの高値のままであった。

一方、血中の BDNF と VEGF はともに、訓練前と比べて訓練中に有意に低下し、訓練後に基礎値に戻った。また、総睡眠量と non REM 睡眠量および深睡眠量はともに訓練前に比べて訓練中に有意に低下した。

以上より、血中 BDNF や VEGF は唾液アミラーゼ活性と同様にストレス反応の客観的な指標になり得ると考えられ、これらのバイオマーカーは身体及び精神的負荷を同時に伴うミッション(大規模災害派遣等)のストレス評価に有用であることが示唆された。

一方、唾液 HHV-6 のコピー数は、急性期のストレス反応の指標として有用であるばかりでなく、比較的長期間のストレスマネジメントにも応用可能な慢性ストレス蓄積反応の指標となり得る可能性があると思われた。

2 研究課題：「急性ストレス負荷時における異常行動と脳内神経伝達系の関連に関する研究」

(統一研究テーマ：有事・災害時、平時(国際貢献時を含む)ともに有用な研究)

研究担当者

清水邦夫、長峯正典、上野山真紀、高橋知久(精神科学講座)、榎本真悟(精神科学講座)、谷知正章(精神科学講座)、戸田裕之(精神科学講座)、丹生谷正史(精神科学講座)、吉野相英(精神科学講座)

概要

- (1) 動物モデルを用いた心的外傷後ストレス障害(PTSD)の病態解明および対処法に関する研究

ア) 条件付け恐怖ストレス (CFS, conditioned fear stress) と SPS (single prolonged stress) の組み合わせストレス (PTSD モデルの一つ) あるいは電気けいれん処置 (ECS, electro-convulsive shock) がラット海馬のオートファジー機構に与える影響について

脳内オートファジー機構が神経可塑性やシナプス可塑性 (特定の神経伝達物質受容体の変動等) に関与することが近年報告されている。一方、抗うつ効果や抗ストレス効果を有する ECS は、モノアミン受容体の発現低下、BDNF (脳由来神経栄養因子) の発現増加、海馬の神経新生増加等によってその作用を現わしているとの報告は多いが、オートファジーとの関係については示されていない。また、PTSD モデル等でみられるストレス負荷によって脳内のオートファジー・シグナルがどのように変化するかについても報告されていない。

そこで今回われわれは、ラットへの ECS や「CFS と SPS による組み合わせストレス負荷 (PTSD モデル)」によって海馬におけるオートファジーがどのように変化するかをアポトーシス (細胞を自己処分する機構) と併せて調べた。オートファジー経路については cleaved LC3- II を、アポトーシス経路については cleaved caspase-3 を指標にして測定した。また、ECS 処置や combined stress 負荷処置が十分に作用しているか否かを見るために mature BDNF を測定したが、ECS 処置群で有意に BDNF が増加し、combined stress 負荷群で有意に BDNF が減少したことから、両処置はともに十分に作用していることが示された。

実験の結果、ECS 処置によりラット海馬ではオートファジー経路は増強していたが、アポトーシス経路は変化がなかった。逆に combined stress 負荷処置は、アポトーシス経路は増強していたが、オートファジー経路は変化がなかった。

これまでに ECS による神経細胞死は報告されていないため、この所見から、ECS がオートファジーの増強を介する神経およびシナプス可塑性の促進により、その抗うつおよび抗ストレス効果を発揮している可能性が示唆された。また、厳しいストレス負荷がラット海馬を萎縮させることが知られているが、この萎縮の一部にアポトーシスによる細胞死が関与している可能性はあるものの、オートファジーの関与についてははっきりしなかった。

イ) 環境富化処置 (EE) がシャトル箱法による心的外傷後ストレス障害

(PTSD) モデルラットの PTSD 様行動および脳内オートファジー信号に与える影響について

ヒトのトラウマに相当する逃避不能 foot-shock ストレス (IS) を負荷されたラットは、2 週間後 (ヒトの約 2 ヶ月後以上に相当)、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) に類似する「周囲環境への関心の低下や活動量の減少 (PTSD の回避・麻痺症状様)」および「外的刺激への反応性亢進や易刺激性による活動量の増加 (PTSD の過覚醒症状様)」という「相反する 2 方向性の PTSD 様行動変化」を呈すること等から、その動物モデルとなることが示されている。環境富化処置 (environmental enrichment, EE) は、ラットやマウス等の小動物を通常のスペースよりも広く、かつ動物が好む玩具等が置かれた快適な環境下で飼育する処置であるが、この処置は脳由来神経栄養因子 (BDNF) 誘導等の神経保護的・可塑的作用を有し、小動物の不安行動やうつ症状様行動に対しても有意な効果がある。一方、最近の研究で、中枢神経系の可塑性 (レジリエンスの生物学的側面) を維持・増進させる機構として、BDNF を介する系のみならずオートファジー (自食) 系も深く関与することが示されている。そこで、今回 PTSD モデルラットの PTSD 様行動に対する EE の効果を観察するとともに、当該ラット脳を解析し、EE が脳内の BDNF やオートファジー経路に及ぼす影響についても調べた。

EE は PTSD の回避・麻痺症状様の低活動性行動変化を有意に回復させ、過覚醒症状様の過活動性行動変化については回復させなかったが、相反する 2 方向性の PTSD 様行動を一元的に評価できる行動指標については、これを有意に回復させた。一方、EE 処置により、PTSD モデルラットの脳内 BDNF および脳内オートファジー現象の多寡を反映するとされる microtubule-associated protein light chain 3- II (LC3- II) は有意に増加した。

よって、ヒトにおいてもトラウマを伴う出来事に遭遇した場合、直後から小動物の EE に相当するような好ましい環境で一定期間を過ごすことは、その後の PTSD の発症を予防する可能性があると考えられた。EE は、PTSD モデルラット脳において、中枢神経系のスクラップ (オートファジー系) とビルド (BDNF 系) の双方を賦活して、その可塑性を高めることにより、PTSD の発症を抑制している可能性が示唆された。

ウ) シャトル箱法による心的外傷後ストレス障害モデルラットにおける逃避不能ストレス負荷 1 日後と 7 日後と 2 週間後の PTSD 様行動の比較

シャトル箱法による心的外傷後ストレス障害（PTSD）モデルラットでは、トラウマに相当する逃避不能ストレス（IS）から2週間後、PTSDに特徴的である相反する2方向性の「回避・麻痺」および「過覚醒」症状類似の行動変化を認める。この特異なPTSD様の相反する2方向性行動変化がIS負荷直後からの持続的なものか、あるいはISから一定の期間を置いて新たに出現するものかを調べるため、IS負荷1日後と7日後のラットにおいて従来のISから2週間後のモデルと同様の方法で行動を観察した。

IS負荷の翌日、約2割のラットはフットショックからの逃避失敗が有意に多く、うつ病の動物モデルとされる学習性無力状態（LH）を呈したが、残り約8割のラットは従来のPTSDモデルと同様の相反する2方向性行動変化を示した。一方、IS負荷7日後のラットにおいても、IS負荷1日後のラットと同様に、従来のPTSDモデルで特徴的な相反する2方向性の行動変化が確認された。

これらの結果は、ISを負荷されたラットにおいては、IS負荷当初から少なくとも2週間後まで持続するPTSD様の行動変化を呈する可能性を示唆している。ゆえに、われわれのシャトル箱を使用したPTSDパラダイムは、IS負荷後からの時期を選定することにより、急性ストレス障害のような、PTSDよりも急性期のストレス関連障害のモデルとして適用可能と思われた。

3 研究課題：「慢性ストレス負荷が精神活動や生理機能に及ぼす影響に関する研究」

（統一研究テーマ：有事・災害時、平時（国際貢献時を含む）ともに有用な研究）

研究担当者

清水邦夫、長峯正典、角田智哉（精神科学講座）、吉野相英（精神科学講座）

概要

（1）ストレス負荷時の情動反応障害に関する研究

近年発展した学際的研究分野のひとつに社会神経科学がある。これは人間の社会的・情動的行動の基本原理を解明し、社会的交流と脳の関係性の本質に迫る学問である。人間は相手の意図や考えを常時想定しているからこそ、相手の日常生活行動に対して込み入った解釈が可能となる。この能力は心の理論 theory of mind (ToM) とも呼ばれる社会的認知機能の根本であり、

ToMはヒトが複雑な共同社会の中に身を置くことを可能にしている生理学的メカニズムと考えられている。

初年度には、高次の ToM 機能の神経生理学的基盤を明らかにするために、検査方法に関する文献調査を行った。その結果、Moving triangles Task と Reading the Mind in the Eyes Test (RME) が実施可能な高次 ToM 検査として候補に挙げられた。Moving triangles Task は動き回る三角形に意図や欲求を帰属させる（読み取らせる）課題であり、RME では両眼だけを提示し、その人物が考えていることや感じていることを推測させるものである。社会神経科学領域では表情刺激課題の研究方法は確立されているので RME を用いて事象関連電位を測定することにした。

今年度は正常被験者にて事象関連電位を測定し、「表情推察中の事象関連電位の振幅が RME と相関すること」を明らかにし、日本臨床神経生理学会で報告した。来年度は正常被験者におけるこれらの結果を論文にて報告する予定である。また、統合失調症など精神疾患と正常被験者と比較するために、統合失調症者を被験者に高密度脳波計にて研究を進めている。

○ 研究業績等

- 1) 清水邦夫, 高橋知久, 戸田裕之, 長峯正典, 野村総一郎, 吉野相英, 丹生谷正史: シャトル箱法による心的外傷後ストレス障害モデルラットにおける逃避不能ストレス負荷 1 日後からの持続的行動変化—ストレス負荷 1 日後と 7 日後と 2 週間後の比較から—。防衛医科大学校雑誌 39, 260 – 268, 2014
- 2) Tomohisa Takahashi, Kunio Shimizu, Kuniko Shimazaki, Hiroyuki Toda, Masashi Nibuya : Environmental Enrichment Enhances Autophagy Signaling in the Rat Hippocampus. Brain Research 1592, 113-123, 2014
- 3) 丹生谷正史, 高橋知久, 戸田裕之, 鈴木豪, 清水邦夫 : 精神科治療による神経可塑性へのアプローチ—オートファジー概念の導入—。精神神経学雑誌 116, 866 -872, 2014
- 4) Otabe H, Nibuya M, Shimazaki K, Toda H, Suzuki G, Nomura S, Shimizu K : Electroconvulsive seizures enhance autophagy signaling in Rat Hippocampus. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 50, 37-43, 2014

-
- 5) Go Suzuki, Shinichi Tokuno, Masashi Nibuya, Toru Ishida, Tetsuo Yamamoto, Yasuo Mukai, Keiji Mitani, Gentaro Tsumatori, Daniel Scott, Kunio Shimizu: Decreased Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations During Military Training. PLOS ONE 9, 1-7, 2014
 - 6) 鈴木豪, 小原健幸, 三谷圭二, 徳野慎一, 丹生谷正史, 高橋行広, 清水邦夫, 野村総一郎: 唾液アミラーゼ、ヒトヘルペスウイルス6及び視覚的評価尺度を用いた陸上自衛隊の軍事訓練による精神身体的ストレス反応の評価. 防衛衛生 61, 11-18, 2014
 - 7) Kosuke Dobashi, Masanori Nagamine, Jun Shigemura, Tomoya Tsunoda, Kunio Shimizu, Aihide Yoshino, Soichiro Nomura: Psychological effects of disaster relief activities on Japan Ground Self-Defense Force personnel following the 2011 Great East Japan Earthquake. Psychiatry 77, 190-198, 2014
 - 8) 高橋祥友, 高橋晶, 山下吏良, 清水邦夫, 山本泰輔, 長峯正典, 角田智哉 (訳): ストレス軽減ワークブック－認知行動療法理論に基づくストレス緩和自習書－ (高橋祥友監訳), 金剛出版, 東京, 2014 (原著: The stress less workbook -Simple strategies to relieve pressure, manage commitments, and minimize conflicts-. Jonathan S. Abramowitz 著).
 - 9) 山本泰輔, 角田智哉, 山下吏良, 重村淳, 清水邦夫: 自衛隊における惨事ストレス対策－東日本大震災における災害派遣の経験から－. トラウマティック・ストレス 11, 125-132, 2013
 - 10) 高橋祥友, 高橋晶, 池嶋千秋, 清水邦夫, 山本泰輔, 角田智哉, 山下吏良, 菅原摩利子 (訳): リジリエンス－喪失と悲嘆についての新たな視点－ (高橋祥友監訳), 金剛出版, 東京, 2013 (原著: The Other Side of Sadness -What the New Science of Bereavement Tells Us About Life After Loss-. George A. Bonanno 著).