

研究計画書

1. 課題名：精神疾患における感情制御障害のメカニズム

2. 研究の概要・目的・意義

本研究では、統合失調症、双極性感情障害（双極性障害）、大うつ病（うつ病）の患者において、陰性感情制御の特性および知覚情報処理、反応抑制、作業記憶、実行機能、社会認知など認知機能の各ドメインにおける能力を、臨床尺度およびコンピュータを用いた検査により定量化し、感情制御と関係のある認知機能ドメインを同定する。本研究により、陰性感情の制御に最も影響を与える認知機能ドメインが同定されれば、対応した脳内部位の解析につなげることで、陰性感情制御障害の脳内機構の理解や、それを標的にした認知機能トレーニングの開発に役立つ可能性がある。

3. 研究の科学的合理性と根拠

日常生活における様々な刺激により生じる感情を適切なレベルに調節する感情制御は健康な精神状態や社会適応の維持に欠かすことはできない。しかし、代表的な精神疾患である統合失調症、双極性障害、うつ病では、怒りや不安などの感情制御の障害が、陽性症状あるは気分エピソードが顕著でない寛解期間においても持続し、慢性的な社会的機能の低下や症状の易再燃性につながり、長期予後に大きな影響を及ぼしている (Phillips et al. *Biol Psychiatry* 2003; DeRubeis et al. *Nat Rev Neurosci* 2008; Townsend and Altshuler, *Bipolar Dis* 2012)。

霊長類において様々な刺激による陰性感情の生成を担う扁桃体は、背外側前頭前野、前帯状回、腹外側前頭前野、眼窩前頭皮質などの大脳皮質前頭前野の諸領域による制御を受ける (Ghashghaei and Barbas, *Neurosci* 2002; Kohn et al. *NeuroImage* 2014)。一方、前頭前野は、知覚情報処理、反応抑制、作業記憶、実行機能、社会認知などのドメインから成る認知機能も司っており、統合失調症、双極性障害、うつ病では、認知機能にも慢性的な低下が存在することが知られている (Kahn and Keef, *JAMA Psychiatry* 2013; Bortolato et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; Semkowska et al. *Lancet Psychiatry* 2019)。すなわち、これらの3精神疾患では、陰性感情制御の障害と認知機能障害の間に関係があることが想定される。

4. 研究対象者の選定方針

(1) 適格基準

国立病院機構北陸病院精神科を受診中あるいは入院中の患者より、Diagnostic and

Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition (DSM-5) にて統合失調症または気分障害と診断される 20-60 歳までの患者を対象とする。研究内容を十分に説明した上で、文書により本人から同意の得られた者のみを対象とする。同意能力については、Brief Psychiatric Rating Scale にて最重度（7点）と判断される項目が存在しないことを基準とし、精神保健福祉法指定医および日本精神神経学会認定精神科専門医の資格を有する精神科医師が評価を行う。

（2）除外基準

除外基準は同意能力のない者、てんかんを含む神経疾患、物質依存、注意欠陥多動性障害、反抗挑戦性障害、行為障害、チック、精神遅滞、あるいは意識消失を伴う頭部外傷の既往を有する者、検査施行困難な身体疾患を有する者である。

5. 目標数と研究実施期間

（1）目標数

統合失調症患者 30 名、双極性障害患者 30 名、うつ病患者 30 名の計 90 名を目標症例数とする。

（2）研究実施期間

本研究は承認日から 2027 年 12 月 31 日までの予定で実施する。

6. 研究方法

1) 診断

症例の診断は、日本精神神経学会による認定を受けた精神科専門医が Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition (DSM-5) に基づいて行う。

2) 陰性感情評価尺度

状態-特性-怒り表出インヴェントリ-日本語版 (STAXI) を用い、怒りやすさ、怒りを外部に向ける傾向、怒りを内にためる傾向、怒りの表出を制御する傾向について、それぞれの特性を反映する設問の合計点を算出する。状態-特性-不安インヴェントリ-日本語版 (STAI) を用い、状態不安、不安になりやすい傾向、Buss-Perry Aggression Questionnaire を用い、攻撃性について定量化する。これらの評価は、外来および病棟の診察室において、対面で行う。所要時間は各被験者につき約 30 分である。

3) 認知機能評価

認知機能のドメインである処理速度、持続性注意、視覚記憶、言語記憶と学習、作業記憶、実行機能、感情認知などの各機能を、Cambridge Neuropsychological Test

Automated Battery により定量化する。評価は、外来および病棟の診察室において、タブレット端末を用いて、対面で行う。所要時間は、各被験者につき、各種認知機能を2回のセッションに分けて（それぞれ約30分）計測するので、計約1時間である。

7. 観察・検査・報告項目

1) 年齢、性別、教育年数、利き手、診断、診断日、罹病期間、服薬内容

2) 陰性感情制御評価尺度

状態-特性-怒り表出インベントリ-日本語版 (STAXI)

評価時点での怒りの強さ (設問 I 合計点)

怒りやすさの指標 (設問 II 合計点)

怒りを外部に向ける傾向 (設問 III : 2, 5, 7, 9, 12, 14, 19, 22, 23 項目の合計)

怒りを内にためる傾向 (設問 III : 1, 3, 6, 10, 13, 16, 17, 21 項目の合計)

怒りの表出を制御する傾向 (設問 III : 8, 11, 15, 18, 20, 24 項目の合計)

状態-特性-不安インベントリ-日本語版 (STAI)

状態不安指数

特性不安指数

Buss-Perry Aggression Questionnaire 日本語版

短気、敵意、身体的攻撃、言語的攻撃の点数

3) 認知機能

以下の各認知機能ドメインについて Cambridge Neuropsychological Test Automated Batteries (CANTAB) に含まれるコンピュータ制御された以下の課題を行い、成績を点数化する。

セッション1 27分

処理速度 : Reaction Time Five Choice (4分)

持続性注意 : Rapid Visual Information Processing 3 Targets (9分)

視覚エピソード記憶 : Paired Associate Learning (8分)

作業記憶 : Spatial Working Memory Recommended Standard 2.0 Extended (6分)

セッション2 29分

言語学習と記憶 (即時) : Verbal Recognition Memory Recommended Standard (6分)

実行機能 : One Touch Stocking of Cambridge Standard (10分)

感情認知 : Emotion Recognition Task Short (6 分)

言語学習と記憶 (遅延再生) : Verbal Recognition Memory Recommended Standard (3 分)

感情認知 : Emotion Bias Task Happy-Angry (4 分)

8. 有害事象の評価と報告

(1) 有害事象の定義と報告方法

該当なし

該当あり

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、本研究による新たな侵襲はなく、研究に伴う有害事象の発生の可能性はない。

(2) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

① 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は治療法の新たな開発に有益となる可能性がある。

② 予測されるリスクと不利益

本研究で行う症状評価と認知機能の計測では、有害事象が発生する可能性は極めて低い。しかし、被験者は、症状や認知機能の評価のための知的活動に従事するので、精神的な負担が生じる。よって、被験者の状態をよく観察し、不調や疲労の訴えがある場合はそれ以降の検査は中止する。

9. 評価項目

(1) 主要評価項目 :

陰性感情制御尺度

状態-特性-怒り表出インヴェントリー日本語版 (STAXI)

設問 I (10 項目)、設問 II (10 項目)、設問 III (24 項目)

状態-特性不安インヴェントリー日本語版 (STAI)

状態 STAI Y-1, 特性 STAI Y-2 各 20 項目

Buss-Perry Aggression Questionnaire 攻撃性評価尺度 24 項目

認知機能

Cambridge Neuropsychological Test Automated Batteries (CANTAB) でお、以下のテストの成績 :

Reaction Time, Rapid Visual Information Processing, Paired Associate

Learning, Spatial Working Memory, Verbal Recognition memory, One Touch Stocking of Cambridge, Emotion Recognition Task, Emotion Bias Task

(2) 副次評価項目：なし

10. 統計的事項

各認知機能のスコアは、性別、年齢、教育年数がマッチした健常例データを基に、Z 値に標準化し、健常例の平均値との比較を T 検定により行う。各疾患群において、各認知機能スコアと感情制御の指標との相関を、Pearson 積率相関係数により評価する。多重比較の補正は、False Discovery Rate (0.05)により行う。

11. 症例報告書の記入と報告

該当なし

12. 倫理的配慮

(1) 遵守する倫理指針や法令

本研究に携わるすべての者は、人を対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）の内容を熟読し理解した上で遵守し、研究を施行する。

(2) 個人情報の保護の方法

研究に関わる関係者は、研究対象者の個人情報保護について、適用される法令、条例を遵守する。また関係者は、研究対象者の個人情報およびプライバシー保護に最大限の努力を払い、本研究を行う上で知り得た個人情報を正当な理由なく漏らしてはいけない。関係者がその職を退いた後も同様とする。

研究実施に係る資料等を取り扱う際は、被験者の個人情報等は無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。個人情報および匿名化した場合の対応表はパスワードロックした USB メモリーに記録し、別に保管し、それぞれ施錠されたキャビネットに保管し、漏洩・盗難・紛失等が起こらないように厳重に管理する。個人情報管理者として、研究代表者として当院副院長橋本隆紀を置く。

学会などで研究結果を公表する際には個人が特定できないように配慮し、匿名性を守る。

研究の中止又は終了後、学会発表、論文発表のうち、最も遅い時期から、研究に関する電子データ及び実験・観察ノートは 10 年、その他研究データ等は 5 年保存する。

13. インフォームド・コンセントを受けるための手続きについて

研究責任者は、事前に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を、研究対象者

に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究に参加するかどうかについて、研究対象者の自由意思による研究参加の同意を文書で得る。

14. 研究対象者に生じる費用負担について

研究対象者には費用負担は生じない。

15. 本研究に係る資金ならびに利益相反について

本研究は、研究責任者である橋本が研究代表者を務める日本学術振興会科学研究費助成金基盤研究 (B)「統合失調症と気分障害における感情制御ネットワーク障害のニューロンメカニズム」(B)22H02996(2022 年度-2025 年度)を充てる。本研究において利益相反はない。

16. 実施計画の変更について

研究の進捗にともない、研究内容及び研究組織・期間などに計画の変更の必要が生じた場合は、医学倫理審査委員会の承認を得て、変更を行う。

17. 試料・情報について

A. 人体から取得した試料

- 該当なし
- 該当あり

B. 情報

- 該当なし
- 該当あり

情報の種類:

被験者の一般的属性：性別、年齢、教育年数、利き手

通常の診療において取得された診療情報：診断、発症年齢、服薬内容

本研究で得られた情報：症状スケール、認知機能スコア

保存・破棄について:

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究分担者等が適切に保管するよう指導し、情報の漏えい、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。電子データ及び実験・観察ノートは研究終了若しくは中断または、論文等が発表されてから遅い時期から 10 年間、その他の研究データ等は 5 年間保存した後、破棄する。

試料及び情報の二次利用について:

本研究で得られた研究対象者の試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない

将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、新たな研究計画について倫理審査委員会の審査を受けたうえで、別途研究対象者に説明した上で実施する。

保存の責任者について:情報は研究責任者橋本隆紀が保管する。

(2) 試料・情報の他機関との授受の記録について

【他機関に試料・情報を提供する場合(業務の一部委託による提供を含む)】

該当なし

該当あり

18. 部局長への報告

- ・倫理的妥当性・科学的合理性を損なう事実に関する報告(随時)
- ・研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なう恐れのある情報を得た場合の報告(随時)
- ・研究の進捗状況及び有害事象発生状況の報告(年1回)※
- ・人体から取得された試料及び情報等の管理状況に関する報告(年1回)※
- ・研究終了及び研究結果概要の報告(研究終了時)※

※『研究の進捗状況等に関する報告書』は、資料・情報等の管理状況及び研究終了の報告を兼ねる。

19. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究の結果として知的財産権が生じる可能性がある。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者などに属し、試料提供者にはこの知的財産権は属さない。

20. 研究実施体制

(1) 当院における研究責任者及び研究分担者

研究責任者 橋本隆紀 (副院長)
研究分担者 白石潤 (統括診療部長)
研究分担者 細川宗仁 (精神科医長)
研究分担者 湯浅慧吾 (精神科医師)
研究分担者 川尻良太 (精神科医師)
研究分担者 芹山尚子 (臨床心理士)
研究分担者 荒井宏文 (臨床心理士)
研究分担者 深瀬亜矢 (臨床心理士)

(2) 共同研究機関と研究責任者

国立大学法人 金沢大学大学院 医学系 精神行動科学

研究責任者 菊知充（教授）

「精神疾患の病態理解のための脳科学」試験番号 2016-215（819）

(3) 既存試料・情報の提供のみを行う機関 なし

21. 文献

Phillips et al. Neurobiology of Emotion Perception II: Implications for Major Psychiatric Disorders *Biol Psychiatry* 54:515-528, 2003

DeRubeis et al. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms *Nat Rev Neurosci* 9:788-796, 2008

Townsend and Altshuler, Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disorder* 14:326-339, 2012

Ghashghaei and Barbas, Pathways for Emotion: Interactions of Prefrontal and Anterior Temporal Pathways in the Amygdala of the Rhesus Monkey *Neurosci* 115:1261-1279, 2002

Kohn et al. Neural network of cognitive emotion regulation: An ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage* 87:345-355, 2014

Kahn and Keef, Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70:1107-1112, 2013

Bortolato et al. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:3111-31125, 2015

Semkowska et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 6:851-861, 2019

22. 研究に関する業務の一部を委託する場合の、当該業務内容及び委託先の監督方法

委託しない

委託する

23. モニタリングについて

該当なし

該当あり

24. 監査について

該当なし

該当あり

25. 相談窓口

研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応窓口として、研究責任者が対応する。

〒939-1893 富山県南砺市信末 担当 橋本隆紀

電話：0763-62-1340

FAX：0763-62-3460