

新型コロナウイルス感染症による社会環境—脳—精神—行動の階層的变化の解明

蔡 林

東京大学 大学院総合文化研究科 進化認知科学研究センター

【研究の背景】

2020年3月にCOVID-19パンデミックが宣言されて以来、多くの国々はロックダウンを実施することで感染率を効果的に低減させてきた。しかし、ロックダウンや関連する措置は、一般の人々、特に子供や思春期の者たちのメンタルヘル스에甚大な影響を与えた¹⁾。思春期は脳発達で重要な時期であるだけでなく精神疾患の好発時期である²⁾。ストレス体験が思春期の脳、特に高い可塑性とストレス体験に対する感受性がある海馬に与える影響を理解することが重要である³⁾。しかし、思春期の海馬にストレス体験がどのように影響するかを調査するのは、実験的なストレス環境を加えることが難しく、介入研究の実施は困難である。今回、COVID-19パンデミックとロックダウンが非常にストレスフルな生活イベントの1つであったことに着目して、ストレスが思春期の海馬に与える影響を調査することができた。

【目 的】

COVID-19パンデミックに起因する初の緊急事態宣言が日本で発令されたことによって、海馬の発達中のマクロおよびミクロ構造が変化したかどうかを調査する。

【方 法】

本研究のデータサンプルは、縦断的コホート研究プロジェクト (population-neuroscience Tokyo TEEN Cohort, pn-TTC)⁴⁾ から取得されたものである。2013年10月から2021年11月まで、東京都心部の3つの自治体から、479人の参加者から1,149のMRIスキャンを収集した。そのうち、459人(214人が女性)からの1,060のスキャンがクオリティコントロールされて、さらなる解析が行われた。第1、2期のデータにはT1強調画像が取得されたが、第3、4期のデータにはT1強調、T2強調、および拡散画像が取得された。T1およびT2画像は、まずHCPパイプラインを使用して前処理された。次に、FreeSurferのaseg.statsファイルからの左右脳の海馬体積が抽出された。さらに、第3、4期のデータに対して、T1およびT2画像からFreeSurferでの海馬亜領域分割アルゴリズム⁵⁾を使用して、12個の海馬亜領域の体積(CA1, CA2/3, CA4, subiculum, GC-ML-DG, HATA, hippocampal tail, hippocampal fissure, molecular layer, presubiculum, parasubiculum, and fimbria)が取得された。拡散データはHCP前処理パイプラインで処理されて、拡散強度イメージング(DKI)モデル⁶⁾を使用して7つの微細構造指標(e.g., FA等)を推定した。海馬および海馬亜領域の体積、および海馬の微細構造指標を左右で平均して、統計モデルに入れた。

緊急事態宣言に関連する脳構造の変化の程度が時間の経過とともに減少すると仮定して、緊急事態宣言終了後を起点としていた365日について、ロジスティックSカーブに従う対数モデルを仮定した。その後、対数モデルに従って計算された修正日数を一般化加法混合モデルまた一般化線形混合モデルに入れた。一般化加法混合モデル(GAMM)には、被験者をランダム変数とし、年齢、性別、社会経済状況、IQ、および脳サイズを交絡変数として含めた。海馬亜領域の体積およびDKI指標について、一般化線形混合モデル(GLMM)を使用して、多重補正を行った。

【結 果】

GAMM は、緊急事態宣言が平均海馬体積に対して有意な主効果を示した ($B = 102.19$, $SE = 51.73$, $t = 1.98$, $p = 0.049$)。GLMM には、GC-ML-DG、CA4 及び HATA というの 3 つの海馬亜領域の平均体積に対する緊急事態宣言の主効果が示された (GC-ML-DG: $B = 18.19$, $SE = 7.74$, $t = 2.35$, 未補正 $p = 0.02$; CA4: $B = 12.75$, $SE = 6.29$, $t = 2.03$, 未補正 $p = 0.04$; HATA: $B = 5.67$, $SE = 2.28$, $t = 2.48$, 未補正 $p = 0.01$)。また、平均海馬の FA 値に対する緊急事態宣言の主効果が見られた ($B = 0.03$, $SE = 0.02$, $t = 2.09$, 未補正 $p = 0.04$)。

【考 察】

現在の研究は、COVID-19 パンデミック後の思春期の海馬でのマクロおよびマイクロ構造の変化を示唆した。具体的には、緊急事態宣言は思春期の発達過程で海馬の体積が増加する結果となった。GC-ML-DG、CA4、および HATA という海馬の亜領域の体積が増加し、海馬のマイクロ構造の統合も増加した。これらのすべての発見は、海馬構造の発達が重大な生活イベントに影響を受ける可能性があり、思春期の海馬の可塑性と脆弱性を示唆する。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

COVID-19 は、環境—脳—精神—行動といったヒトの精神活動に関与する様々なレベルに影響を与えた。その発端は COVID-19 という突然の外的環境要因であり、COVID-19 前の状況から現在に至るまでのダイナミックな変化を多階層のデータを用いた検討はされていない。この時系列変化や因果関係を明らかにすることで、今後も起こりうる自然災害や社会的危機に人間の精神機能がどう影響しあい、精神症状の悪化にどう対策して回復に繋げるか、重要な示唆が得られるはずである。

【参考・引用文献】

- [1] Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, et al. Rapid systematic review: the impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2020;59(11):1218-1239. e1213.
- [2] Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore S-J. Adolescence as a sensitive period of brain development. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(10):558-566.
- [3] Eiland L, Romeo RD. Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience*. 2013;249:162-171.
- [4] Okada N, Ando S, Sanada M, et al. Population-neuroscience study of the Tokyo TEEN Cohort (pn-TTC): Cohort longitudinal study to explore the neurobiological substrates of adolescent psychological and behavioral development. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019;73(5):231-242.
- [5] Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*. 2015;115:117-137.
- [6] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;53(6):1432-1440.