（ 続紙 １ ）

京都大学	博士（　人間・環境学　）	氏名	藤林　真美
論文題目	**THE EFFECTS OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY ON MENTAL ILLNESSES** （自律神経活動が精神障害に及ぼす影響）		

（論文内容の要旨）

精神障害は、長期間にわたって社会生活上さまざまなレベルで大きな支障をきたす、罹患率の高い疾患であり、いまだ根本的な原因は明らかではない。精神障害は、精神症状のみならず、二次障害として肥満や心臓循環器系障害を高率に合併する。実際に、精神障害者の死亡原因は、冠動脈障害など心臓循環器系障害であることが多く、それらに対する予防・改善策も重要課題とされている。一方で、健常者における先行研究より、自律神経活動は肥満や心臓循環器系障害と強く関連することが明らかになっている。このため、精神障害者における自律神経活動動態を明らかにすることは非常に意義深いと考えられる。本学位申請論文は、精神障害者における自律神経活動について精神症状との関連および加齢の観点から明らかにすること、さらに精神障害者で高率に合併する肥満対策として食事摂取が自律神経活動に及ぼす影響について詳細に検討することを目的とした。

まず、精神障害者における精神症状の重症度と自律神経活動との関連について検討した。本研究では、精神障害のなかでも気分障害と並んで罹患者数の多い統合失調症患者を対象とした。統合失調症患者71名、対照として一般健常者72名の安静時心電図を測定し、得られたデータから心拍変動パワースペクトル解析法を用いて自律神経活動を交感神経と副交感神経活動に分離・定量化した。統合失調症患者では、健常者と比較して交感神経・副交感神経ともに顕著な低下（$p<0.01$）を認めた。自律神経活動は、健常者における先行研究より加齢や性差、肥満により低下することが明らかとなっているため、これらの要素を統計学的に除去すべく共分散分析を用いて比較してもなお著しい低下を認めた。次に、統合失調症患者のみを対象とし、アメリカ精神医学会における機能の全体的評定（GAF）尺度を用いて、精神症状の重症度による自律神経活動の比較を実施した。その結果、精神症状がより重症な群では、自律神経活動が有意に低下していた。さらに自律神経活動は、糖尿病や脂質異常症など生活習慣病の罹患によっても低下するとされている。このため、血糖値、血清脂質プロフィール値および向精神病薬投与の影響を統計学的に補正した結果、精神症状の悪化している群に有意な自律神経活動の低下を認めた。これらの結果より、統合失調症患者における自律神経活動は健常者と比較して有意に低下しており、その要因として精神症状の重症度が影響している可能性が示唆された。

次に、統合失調症における自律神経活動を、加齢との関連から着目して検討した。統合失調症患者47名、対照として一般健常者51名を被験者とした。一般健常者における自律神経活動は、先行研究結果とよく一致し、加齢による緩やかな減衰を認めた。しかしながら、統合失調症患者の自律神経活動は年代に関係なく有意に低下していることを明らかにした。副交感神経活動の低下は心臓の電気的安定性を弱化し、心室細動など心臓循環器系障害に関連するとされている。本研究により、統合失調症患者若年層における副交感神経活動は、顕著な低下を示すことが明らかになった。本疾患は２０代・３０代での発症が多いことを鑑みると、統合失調症の発症や進行に自律神経活動

が密接に関連している可能性が示唆された。この低下の原因について解析した結果、向精神病薬投与量と負相関を認めた。向精神病薬は、重篤かつ多岐に渡る副作用を有するため、副作用が軽少である薬物の開発が求められている。心拍変動パワースペクトル解析を用いることにより、自律神経への影響の少ない薬物の開発にも貢献できる可能性も併せて示唆された。

さらに、中度肥満の健常女性28名を対象に、8週間にわたり、栄養バランスの整った低エネルギー食を夕食に代替させ、ウエスト周囲径などメタボリック症候群関連因子と自律神経活動の変動について検討した。代替食介入の結果、体重やウエスト周囲径、血清脂質プロフィールなどに有意な改善作用を認めた。さらに、自律神経のうち、熱産生に関与する交感神経活動を反映するVery Low Frequency (VLF) 成分の変化率とウエスト周囲径および動脈硬化指数、遊離脂肪酸など血清脂質プロフィールの変化率に有意な相関を認めた。これらの結果より、栄養バランスの整った低エネルギー代替食の摂取は、脂質代謝や自律神経機能を改善し、内臓脂肪やメタボリック症候群に対する有効なストラテジーとなる可能性が示唆された。精神障害者は、その精神症状や向精神病薬の副作用により、身体活動の低下や食欲の亢進を惹起し、肥満や心臓循環器系障害を高率に合併する。また、精神障害者は認知の低下などの特徴を持ちながらも生活の自立を求められている。このため、本実験で用いた代替食を取り入れることにより、栄養バランスの過不足について憂慮することなく、効果的な肥満対策を実施できる可能性も示唆された。

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

精神障害者は、精神症状やそれに伴う肥満や心血管系障害の合併などにより、健康な社会生活を享受し難いのが現状である。肥満や生活習慣病の罹患は、寿命と生活の質（QOL）にかかわることが知られている。精神障害者における薬理実験などにより、精神症状や向精神病薬がこれらの発症を惹起することが示唆されているが、肥満や心血管系障害へ密接に関与する自律神経活動動態については解明されていないのが現状である。

このような研究背景を基に、申請者は、精神障害者の自律神経活動に着目し、精神症状の重症度や加齢による変化、および肥満対策として代替食の介入による自律神経活動の変動について詳細に検討している。本学位申請論文は、1）精神障害者における精神症状と自律神経活動動態との関連性、2）統合失調症患者における加齢による自律神経活動動態、および3）低エネルギー代替食摂取による自律神経活動の役割を明らかにした。

第一の実験では、健常者72名の自律神経活動測定および統合失調症患者71名の自律神経活動測定、アメリカ精神医学会における機能の全体的評価、クロルプロマジン換算した向精神病薬投与量を算出し、自律神経活動動態と精神症状の重症度および投薬量との関連性について検討した。その結果、統合失調症患者は健常者よりも交感神経・副交感神経活動ともに低く、その原因として精神症状の関与を示唆した。健常者における先行研究より、自律神経活動は、性差、加齢や肥満などにより低下することが明らかになっているため、本研究結果をより精確に解析した。性別、年齢、血糖値、血清脂質プロフィールなどの影響を補正した共分散分析を実施してもなお精神症状のより重症な患者の自律神経活動は有意に低下していることが明らかとなった。

第二の実験では、統合失調症患者の自律神経活動を加齢の観点に着目し比較・検討した。その結果、統合失調症患者では、年齢とは独立して総自律神経活動、交感神経活動、副交感神経活動が圧倒的な低下を示した。とりわけ、統合失調症が好発する若年層における自律神経活動が低下していた結果は、疾患の発症あるいは進行に自律神経活動が関与している可能性を示すものである。認知機能の低下した精神障害者を対象とした研究は大変な困難を伴う。世界的にみても精神障害者を対象とした同様の研究はごく少なく、これら一連の知見は統合失調症における神経に関連する国内外の学会において高く評価され、*Psychiatry and Clinical Neurosciences*（2009）、*精神医学*（2009）に掲載された。

第三の実験は、中度肥満の健常女性28名を対象に、低エネルギーかつ栄養バランスの整った代替食を夕食に置換させ、自律神経活動およびメタボリック症候群関連因子について検討したものである。Body Mass Index 25以上の中度肥満女性に8週間に渡り、上述の代替食を摂取させ、介入前後の自律神経活動、体格指数、血糖値、血清脂質プロフィールなどを測定して、それらの変動について詳細に検討した。介入後の体重、体脂肪率、血圧、血糖値、血清脂質プロフィールは有意な改善作用を認めた。また、自律神経活動のなかでも熱産生に関与する交感神経活動を反映するVery Low Frequency(VLF)成分と、ウエスト周囲径、動脈硬化指数などの変化率に有意な関連を示した。VLF成分は、先行研究より寒冷暴露や辛味成分の摂取などにより急性改善作用があることが報告されているが、本研究により、望ましい食事の摂取により、安静時のVLF成分と脂質代謝の変動との間に有意な関連性があることが

明らかとなった。この新たな知見は肥満機序解明に重要な示唆を与え、肥満対策を急務としている精神科への応用も期待されるものである。この内容は、*American Journal of Human Biology* (2009) に掲載済みである。

本学位申請論文は、統合失調症患者において、加齢や肥満関連因子の影響を統計的に処理しても、有意に自律神経活動が低下していることを明らかにしたものであり、その原因として精神症状の重症度および向精神病薬の投与が影響していることを明らかにした。また、代替食介入実験の結果は、自律神経活動の低下した精神障害者に対する肥満改善策としての可能性を示唆するもので、精神障害者における肥満・心臓循環器系障害の発症機序解明および対策への貢献度は高いと考えられる。これら一連の研究は、精神障害を罹患した人間がどのような基本的機能を持つかを解明し、その人間が共同体をなして共生を目指す存在であることを究明する共生人間学専攻の目的にふさわしい内容を備えたものと言える。

よって、本学位申請論文は、博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また平成22年1月8日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日以降