

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17286

研究課題名(和文) 肥満症患者における食欲制御不全の神経基盤の解明と新しい認知行動療法の開発

研究課題名(英文) The neural substrates of appetite dysregulation in patients with obesity and new cognitive behavioral therapy

研究代表者

村椿 智彦 (Muratsubaki, Tomohiko)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70741007

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：現在、肥満治療は難渋しており効果的な治療法が求められている。本研究では、肥満症患者の食欲制御不全の神経基盤の解明し、マインドフルネスの有効性を検証することを目的にした。肥満患者は健常者とは異なり、即時的な方略では脳内の食欲制御機能が働きにくいこと、内部感覚や情動処理に関わる島皮質と前帯状皮質の変化があることから、食欲調整や感情処理の困難であることが明らかとなった。島皮質と前帯状皮質はマインドフルネスの訓練により容量が増加する領域であり、マインドフルネスが肥満治療に有益であることが示唆された。今後は、本研究で作成したマインドフルネスに基づく介入手法の効果検証を目指していく。

研究成果の概要(英文)：Currently, treatment of obesity is difficult. In this study, we aimed to research the neurological basis of appetite dysregulation of obese patients and the effectiveness of mindfulness. In obese patients, it was difficult to adjust appetite and regulate emotion because there was difficulty in appetite control in the brain by immediate strategy, and there was change in insular cortex and anterior cingulate cortex related to internal sensation and emotion processing. Since insular cortex and anterior cingulate cortex are regions where increases with training of mindfulness, it was suggested that mindfulness is beneficial for treatment of obesity. In future, we will aim to exam the effectiveness of the mindfulness-based intervention created in this research.

研究分野：行動医学

キーワード：肥満 食欲制御 マインドフルネス

1. 研究開始当初の背景

現在、肥満治療は難渋しており効果的な治療法が求められている。肥満者の摂食行動は複雑な様相を示しており、ホメオスタシスに關与する視床下部からの満腹シグナルの障害、情動や記憶に關与する扁桃体や海馬、運動感覚領域の島皮質、中心前回からの空腹シグナルの増強についての報告がある (Carnell et al., 2011)。肥満の病態に關しては、食物への依存の病態が報告されており (Haber et al., 2010)、食物への渴望は肥満症にみられる無制御な食行動と関連し (Cepeda-Benito et al., 2003)、体重増加やリバウンドを予測するため (Gendall et al., 1997)、減量治療では渴望の制御が重要となる。脳イメージング研究では、肥満者はコカイン依存症者と同様に、健常者と比べて報酬の予測に關わる線条体のドーパミン D2 受容体が減少していること、食物刺激に対して脳内報酬系の活動が亢進すること、抑制的な認知コントロールに關わる眼窩前頭皮質や背外側前頭前野の機能不全があることが指摘されている (Volkow et al., 2008)。

これまでに渴望反応や食欲の制御方略として認知的再評価が減量治療に取り入れられてきたが、長期的効果の弱さや抑制の反動としての過食が起ることが指摘されている (Anderson et al., 1999)。この問題に対して近年、マインドフルネスの有効性が報告されてはじめているが (e.g. Alberts et al., 2010)、その渴望制御に關する脳機能と認知的再評価との比較効果については現在知られていない。マインドフルネスは、新世代の認知行動療法の方略の一つとして世界的に注目されているものであり、「今現在」の自分に気づきを向け、あるがままに受け入れるという心理状態である。マインドフルネスは、古典的な認知行動療法よりも治療奏効率が高く、再発率も低いことから、行動変容を要する多くの疾患群に応用されはじめている。

我々の健常者を対象にした functional MRI (fMRI) 研究では、食物画像を見たときは、非食物画像を見たときに比べ、主観的渴望感が有意に高値であるとともに尾状核、視床、後帯状回などの活動が増加した。食物を摂取した後のネガティブな結果 (例えば、太る、血液検査の結果が悪くなる、など) を考える認知的再評価では、食物画像をただ見た条件と比べ、主観的渴望感が有意に低値であるとともに、背外側前頭前野、腹外側前頭前野、補足運動野、前帯状回などの活動が増加した。一方、食物を見て感じたこと、考えたことに気づきを向け、価値判断せずに思考・感情を受け入れるマインドフルネスでは、食物画像をただ見た条件と比べ主観的渴望感が有意に低値であるとともに、島皮質の活動が減弱した (Muratsubaki et al., 2014)。島皮質は依存症のような渴望制御の障害からの回復に重要な役割を担う領域であるた

め (Naqvi et al., 2007)、マインドフルネスは食刺激に対する主観的反應と神経反應を減弱させる有効な方略であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 肥満症患者の食欲制御不全に關わる脳機能を明らかにすること、2) 肥満症患者の食渴望を効果的に制御する新しい治療法を開発すること、である。

肥満症の改善には、代謝・内分泌系の異常への薬物療法のほかに不適切な生活習慣の修正が不可欠である。生活習慣は、個人がこれまで学習してきた不適切な認知・行動様式により大きく影響を受けるため、これを修正することは非常に困難である。本研究により肥満患者の食欲の調整異常の脳内メカニズムが明らかにされ、そしてこれを改善するマインドフルネスのような新たな治療方略が確立されることは、肥満症および2型糖尿病などの食欲異常に關連した疾患群における応用が期待される。

3. 研究の方法

肥満者の食欲調整を検討する脳画像研究として、肥満患者 12 名、健常成人 27 名を対象とした。fMRI 検査は絶食状態で実施した。対象者は撮像中、無作為に提示された食物画像を見て惹起した渴望感を認知的再評価、マインドフルネスにより制御した。また、食物画像と非食物画像を何もしないでみることも併せた施行した。各条件施行毎に画像に対する渴望感を測定した (1: 全く感じない ~ 8: 非常に感じる)。MRI データは Statistical Parametric Mapping (SPM) 8 により全脳解析をした。有意な賦活領域は、クラスターサイズが $k > 20$ 、かつ $P_{\text{uncorrected}} < 0.001$ 未満とした。

次に、肥満者の脳形態と食行動、心理傾向との關係を検討するため、肥満症患者 14 名、健常者 26 名を対象に MRI 検査、心理行動検査 (Dutch Eating Behavior Questionnaire, Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System scales, Barratt Impulsiveness Scale, Toronto Alexithymia Scale) を行った。脳形態解析は voxel-based morphometry により灰白質容量を群間比較した。次に有意差を認めた領域の灰白質量を従属変数、BMI、年齢、性別、心理行動指標を独立変数とした重回帰分析 (強制投入法) を行った。脳画像解析は年齢、性別、総脳容量により補正し、有意水準は $k > 90$ かつ $P_{\text{uncorrected}} < 0.001$ とした。行動データ解析は有意水準を $P < 0.05$ とした。

次に、肥満症患者におけるマインドフルネス特性がどのような心理行動的要因の關連するのか検討するために、肥満症 25 名、健常者 32 名を対象に、質問紙による心理行動検査および身長と体重の計測を実施した。質問紙は Five facet mindfulness

questionnaire(FFMQ, Sugiura et al., 2012), Dutch eating behavior questionnaire(DEBQ, 今田, 1994), Barratt impulsiveness scale (BIS, Someya et al., 2001), Hospital anxiety and depression scale(HADS, 東他, 1996), NEO-Five Factor Inventory(NEO-FFI, 下仲他, 1999), 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS, 小牧他, 2003) を使用した。統計解析は, student's t-test, 相関分析, BMI を従属変数, 年齢, 性別, FFMQ, DEBQ, BIS, HADS, NEO-FFI, TAS を独立変数とした重回帰分析(ステップワイズ法)を実施した。

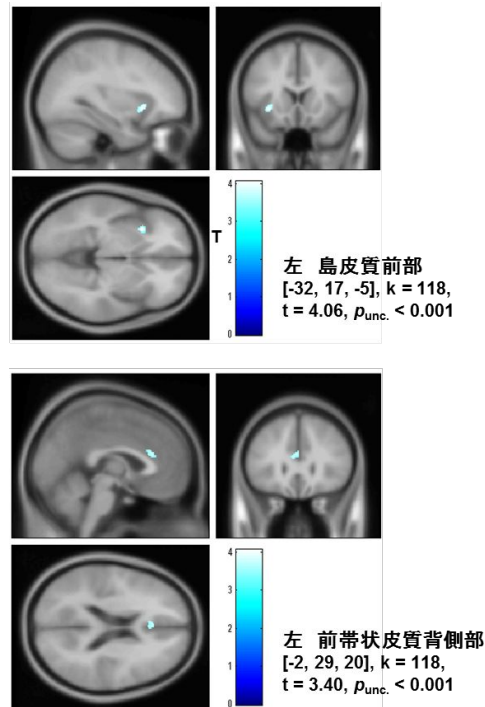
なお, 本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認および対象者の同意を得て実施した。

4. 研究成果

脳機能画像の結果では, 健常群は食物画像に対してマインドフルネスにより認知的再評価と同様に渴望感の有意な減少が認められたが, 肥満群ではそのような減少効果は認められなかった。脳機能画像の結果では, 健常群はマインドフルネスにより島皮質や中心後回などの活動が减弱し, 認知的再評価では腹外側前頭前野や補足運動野などの活動が増加した。一方, 肥満群は認知的再評価により中前頭回の活動増加を認めたが, マインドフルネスによる有意な賦活はなかった。マインドフルネスはトップダウン的な抑制に依存しない渴望の調整が働き, 一方認知的再評価ではトップダウン型の抑制作用により渴望が調整されたと考えられる。肥満患者は健常者とは異なり, 即時的な方略では脳が食渴望を制御するモードに入りにくいことが考えられる。したがって, 肥満患者の治療においては短期的な介入では無く, 認知行動療法やマインドフルネスのプログラムを実施することが必要となることが考えられた。

脳形態画像の結果では, 肥満群は健常群に比べ, 左の島皮質と前帯状回の灰白質量が有意に低値であり, 右の中側頭極と下前頭回眼窩部の灰白質量が有意に高値であった。BMI は肥満群のみで左島皮質の灰白質量が有意な負相関を示した。次に, 心理指標を含めた解析結果では, 左前帯状回の灰白質量は, BMI ($r = -0.61$), 感情表出困難 ($r = -0.56$), 機能的思考 ($r = -0.42$), 外発性摂食 ($r = -0.36$), 認知不安定性 ($r = 0.63$) と有意に関連した ($p = 0.010$)。左島皮質の灰白質量は, BMI ($r = -0.50$), 男性 ($r = -0.40$), 運動性衝動 ($r = 0.59$) と関連する傾向にあった ($p = 0.066$)。肥満患者は, 内部感覚や情動処理に関わる領域の灰白質の変化があり, これらは刺激誘発性の摂食欲求コントロールや感情処理の困難さと関連することが示唆された。肥満患者で島皮質と前帯状皮質はマインドフルネスのトレーニングにより容量が増加する領域であり (Fox, et al., 2014), マインドフルネスが肥満治療に有益

である可能性がある。



質問票の結果では, 肥満症患者は健常者に比べて, 不安, 抑うつ, 神経症傾向, 失感情症傾向, 食行動異常, 注意衝動性が有意に高値であり, 無評価が有意に低値であった。マインドフルネス特性とその他の指標との関連では, 肥満症群において神経症傾向と無評価 ($r = -0.50$, $p = 0.011$), 失感情症傾向と言語化 ($r = -0.57$, $p = 0.003$), 意識的行動 ($r = -0.57$, $p = 0.003$), 感情認識の混乱と意識的行動 ($r = -0.51$, $p = 0.010$), 感情表出の困難と言語化 ($r = -0.64$, $p = 0.001$), 意識的行動 ($r = -0.40$, $p = 0.045$), 機械的思考と言語化 ($r = -0.52$, $p = 0.007$), 抑制的摂食と観察 ($r = 0.46$, $p = 0.024$), 意識的行動 ($r = 0.55$, $p = 0.005$), 情動的摂食と観察 ($r = -0.44$, $p = 0.032$), 注意と言語化 ($r = -0.72$, $p < 0.001$), 意識的行動 ($r = -0.50$, $p = 0.012$), 認知の不安定と観察 ($r = 0.63$, $p = 0.001$), 無評価 ($r = -0.41$, $p = 0.043$) が有意な相関を示した。BMI, 不安, 抑うつとマインドフルネス特性の間に有意な相関は認められなかった。

BMI を従属変数とした重回帰分析の結果, 肥満症群では有意な回帰式を得ることができなかった。全対象の結果では, BMI に対して抑うつ ($r = 0.41$, $p = 0.001$), 無評価 ($r = -0.25$, $p = 0.041$) が有意な関連を示した ($R^2 = 0.244$, $p = 0.001$)。肥満症患者において異常の認められた神経症傾向, 失感情症傾向, 食行動異常, 注意衝動性(注意・認知の不安定性)の高さとマインドフルネス特性の低さの関連が明らかになった。また, 重回帰分析の結果から BMI の高さに対して, 抑うつとマインドフルネス特性の無評価が関連することも明らかとなった。肥満症患者に

認められる精神症状や食行動異常，情動制御の困難さに対する介入方略としてマインドフルネスの意義が示唆された。

これまでの肥満症者と健常者を対象にした認知的再評価，およびマインドフルネスによる食欲調整時の脳機能に関するデータ，肥満者と健常者の脳形態の差異に関するデータ，また食行動と関連する心理行動変数に関するデータの結果と諸外国の先行研究からマインドフルネスに基づくことが肥満者における食欲制御方略として妥当であると考え，マインドフルネスの理論と技法を重視した認知行動療法プログラムを作成した。また，我が国において実施されているマインドフルネスに基づく心理療法と従来の認知行動療法との差異についての考察とマインドフルネス瞑想に関する海外の脳画像研究からマインドフルネスの深さに関する脳科学的な考察をしたレビューし，これらの知見とマインドフルネスストレス低減法などのマインドフルネスに基づくプログラムを参考に，本プログラムの治療コンポーネントを作成した。今後は，作成したプログラムの有効性を検証すすめていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1. 村椿智彦. マインドフルネスの神経基盤：意思作用と行為的直観に対する考察. マインドフルネス精神療法, 3; 3-14. 2017. 査読無.
2. 村椿智彦. マインドフルネス瞑想が化学療法中のコルチゾール反応鈍化を減少する：大腸がん患者における無作為化対照研究(文献紹介). マインドフルネス精神療法, 3; 111. 2017. 査読無.

[学会発表](計10件)

1. 村椿智彦, 築地謙治, 鈴木美野理, 中里信和, 永富良一, 井上ウイマラ, 福土審. マインドフルネス瞑想未経験者における単回の呼吸瞑想に伴う心理行動変化. 第86回日本心身医学会東北地方会, 仙台, 2018.
2. 村椿智彦. 基調講演「マインドフルネスの神経基盤：意志作用と行為的直観の理解に向けて」. マインドフルネス精神療法研究第3回発表大会, 埼玉, 2017.
3. 村椿智彦. パネルディスカッション「心の病気の改善とすべての人の生き方」. マインドフルネス精神療法研究第3回発表大会, 埼玉, 2017.
4. 村椿智彦, 鹿野理子, 石垣泰, 澤田正二郎, 近藤敬一, 佐々木彩加, 森下城, 金澤素, 片桐秀樹, 福土審. 肥満症患者におけるマインドフルネス特性と心理行動的要因の関連. 日本マインドフ

ルネス学会第3回大会, 東京, 2016.

5. 村椿智彦, 鹿野理子, 石垣泰, 関口敦, 澤田正二郎, 近藤敬一, 事崎由佳, 佐々木彩加, 森下城, 金澤素, 片桐秀樹, 川島隆太, 福土審. 肥満症患者の脳形態委縮と心理行動傾向の関連. 第83回日本心身医学会東北地方会, 天童, 2016.
6. 村椿智彦, 鹿野理子, 石垣泰, 関口敦, 澤田正二郎, 近藤敬一, 事崎由佳, 佐々木彩加, 森下城, 金澤素, 片桐秀樹, 川島隆太, 福土審. 肥満症患者の灰白質容量とBMI, 糖代謝指標との関係. 第57回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 仙台, 2016.
7. 村椿智彦. パネルディスカッション「SIMTを体験して・期待と課題」. マインドフルネス精神療法研究第2回発表大会, 埼玉, 2016.
8. 村椿智彦, 鹿野理子, 金澤素, 福土審. 食欲制御へのマインドフルネスの効果—脳機能イメージングから—. In: シンポジウム3「行動医学的新治療を探る」. 第22回日本行動医学会学術総会, 仙台, 2015.
9. 村椿智彦, 鹿野理子, 金澤素, 福土審. 減量治療における認知行動療法とその作用機序—渴望制御と脳機能イメージング—. In: シンポジウム3「新たな健康医療の基盤としての行動医学と認知行動療法」. 日本認知・行動療法学会第41回大会, 仙台, 2015.
10. 村椿智彦, 鹿野理子, 石垣泰, 澤田正二郎, 近藤敬一, 佐々木彩加, 森下城, 金澤素, 片桐秀樹, 福土審. 肥満患者におけるBMIとマインドフルネス特性, 食行動異常, 衝動性の関連性: Preliminary Data. 日本マインドフルネス学会第2回大会, 東京, 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村椿 智彦 (Tomohiko Muratsubaki)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：70741007