

平成21年 4月30日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18500203

研究課題名（和文） 情動とストレス反応性の脳科学

研究課題名（英文） Brain science of emotion and stress response

研究代表者

飯高 哲也 (IIDAKA TETSUYA)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：70324366

研究成果の概要：健常者におけるストレス刺激への反応性を、機能的磁気共鳴画像（fMRI）と脳賦活検査を用いて研究した。顔刺激と不快な音声刺激を組み合わせ、新奇な嫌悪条件づけ課題を作成してfMRI実験を行った。学習に伴う扁桃体の反応が、一過性に上昇することが分かった。この結果は日常的な視覚と聴覚刺激によって、扁桃体を介した嫌悪条件づけが行われることを示している。日本人が日本人の笑顔を見ている時の脳活動を計測し、後部帯状回が同じ人種の表情認知に関わっていることを発表した。その他にMRIによって計測された扁桃体の体積と、気質の1つである損害回避傾向が関連していることを示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	630,000	4,230,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・認知科学

キーワード：顔認知、遺伝子多型、セロトニン、灰白質、多文化研究、拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

各種報道で知られているように、本邦では過去数年にわたり年間の自殺者が3万人を超えるという異常事態が続いている。その死亡率は世界的に見ても、先進7カ国中では男女とも最も高くなっている。本邦におけるこのような自殺死亡率の上昇は、世界的にも極めて特異な現象である。また市民を対象とした意識調査でも、日本人は他人種と比べて将来に関する悲観的見方を持ちやすいことも知

られている。従って不安や抑うつになりやすい性格傾向や心理的・社会的ストレスに対する脆弱性が、どのような脳内メカニズムに基づいているのか脳科学的に解明する必要がある。

2. 研究の目的

情動とストレス反応性に関する生物学的なメカニズムをヒトの脳において、多角的かつ非侵襲的に研究することが本課題の目的

である。心理的・社会的ストレスに対する脆弱性が、どのような脳内機構に基づいているのかを解明する。それにより抑うつや不安の早期発見、予防に関する基礎的知見を得る。また個人間のストレス反応性の相違や、日本人と他人種の相違なども重要な課題と考えられる。

ストレスや情動の fMRI 実験では、扁桃体・海馬・帯状回などを含む辺縁系と前頭前野との相互作用が重要であることが示唆されている。また脳構造画像では、うつ病の初期において扁桃体の容積が健常者よりも増加しているという報告もある。従って脳の機能的、構造的計測が情動とストレス反応性を研究する上で重要である。

同じ心理・社会的ストレスを受けながら、それを苦とする人と苦としない人がいることは日常的に観察される。このようなストレスに対する耐性の違いは、性格傾向や対処法の違いによるとされている。性格傾向の中でも不安や抑うつに関連する損害回避傾向は、脳内のセロトニン系の活動と関わっている。またセロトニントランスポーター遺伝子多型 (5-HTTLPR) と性格傾向・抑うつとの関連を指摘した研究も多い。

本研究では機能的 MRI、構造的 MRI、性格傾向に関する質問紙などを応用することにより情動とストレス反応性の脳内機構について研究する。まず情動やストレスが脳内にどのような反応を惹起するのか、fMRI を用いて計測する。さらにどのような遺伝的素因が脳内の反応性に影響を及ぼし、最終的に性格傾向や対処法などといった行動レベルの違いに現れるのかを探る。将来的には日本人と他人種で、脳の反応性が異なるかどうかを検討する共同研究へ発展させる。そのために、以下の3つの実験を行うことを目的とした。

(1) 顔と不快な音声刺激を用いた嫌悪条件づけの fMRI 実験 (投稿中)

日常環境に存在する顔と不快な音声刺激を用いて、健常男性における嫌悪条件づけ実験を行う。扁桃体や前頭葉の活動が、嫌悪学習に伴いどのように変化するかを検討する。

(2) 同じ人種の笑顔を認識した場合の脳内反応 (Journal of Psychophysiology 22, 91-99, 2008)

情動の中でも幸福(笑顔)の認識は、他の表情よりも確実かつ迅速に行われる。ここでは日本人被験者を対象として、同じ日本人の表情認知に関わる脳領域を検討する。

(3) 脳灰白質体積と性格傾向の関係について (Brain Research 1125, 85-93, 2006)

高解像度頭部 MRI と画像解析を用いて、健

常者の脳体積と気質の関係を調べる。中でも抑うつや不安になりやすい損害回避と、扁桃体の体積に注目する。

3. 研究の方法

(1) 顔と不快な音声刺激を用いた嫌悪条件づけの fMRI 実験

18名の健常男性被験者(平均年齢21歳)が fMRI 実験に参加した。Conditioned stimulus (CS) として顔写真を、Unconditioned stimulus (US) として「ばかやろう」という不快な音声(約83dB)を用いた。最初に馴化相として、2種類の顔写真(CS+とCS-)を10回ずつランダムに呈示した。嫌悪条件づけの学習相ではCS+は50回呈示され、その半分でUSと同時に呈示された(CS+p)。もう半分では、USは呈示されなかった(CS+up)。音声刺激が呈示されない顔であるCS-も、同様に50回呈示された。これによりCS+の顔に関して嫌悪条件づけが行われたことになる。

続いて消去相では条件づけされた顔(CS+)と、されなかった顔(CS-)がランダムに呈示された。消去相では音声刺激は一切呈示されなかった。fMRIは生理学研究所の3テスラ装置を用い、解析にはSPM2とrandom-effects-modelを採用した。

統計解析は主に扁桃体の活動が、嫌悪条件づけに伴ってどのように変化するかを中心とした解析を行った。また時間経過にかかわらず、一定の脳賦活を示す領域も検討した。顔刺激に対する音声刺激の有無により、扁桃体と内側膝状体の結合性が異なるかどうかを心理生理学的交互作用で検討した。消去相では条件づけされた顔(CS+)とされていない顔(CS-)の比較を行った。

(2) 同じ人種の笑顔を認識した場合の脳内反応

12名の健常日本人被験者(男/女、6/6、平均年齢21歳)が実験に参加した。刺激として日本人、アジア人(中国人)、白人(米国人)の真顔と笑顔を用いた。これらの顔刺激が fMRI 実験の間にランダムに呈示され、被験者は表情の判断(真顔または笑顔)を行った。fMRIは生理学研究所の3テスラ装置を用い、解析にはSPM2とrandom-effects-modelを採用した。

統計解析は最初に、笑顔または真顔で日本人の写真に対して活動が上昇している領域を検討した。次いで笑顔で真顔よりも有意に活動が上昇している領域の中で、特に日本人の顔を見ている場合に強く活動する領域を検討した。さらに日本人とアジア人の顔写真

に対して、その顔がどの程度日本人らしいかを評定 (1-7 点) した。白人の顔については 0 点とした。この値を変量として用い、日本人らしさの評定と相関する脳領域を調べた。

(3) 脳灰白質体積と性格傾向の関係について

56 人の健常被験者 (男/女、30/26、平均年齢 22 歳) が実験に参加した。生理学研究所の 3 テスラ装置を用いて、高解像度 T1 強調画像 (voxel size = 0.75×0.75×1 mm) を撮像した。同時に性格傾向の質問紙である、Temperament and Character Inventory (TCI) 日本語版 125 項目と抑うつの評価尺度である Beck Depression Inventory (BDI) を行った。

MRI 画像の処理は、SPM2 と Voxel-based-morphometry (VBM2) を用いて行った。VBM2 により各被験者の MRI から灰白質領域を抽出し、標準脳座標に変換した。得られた画像の平滑化処理 (FWHM = 12 mm) を行い、統計処理に用いた。

TCI からは損害回避、新奇性追及、報酬依存、固執の 4 種類の気質に対する得点が得られた。統計処理では、TCI で得られた各被験者の気質得点、年齢、性別、BDI 得点、全脳灰白質体積を独立変数とした。従属変数は各被験者の灰白質画像を用い、4 つの気質得点に関してそれぞれ独立した重回帰分析を行った。

4. 研究成果

(1) 顔と不快な音声刺激を用いた嫌悪条件づけの fMRI 実験

不快な音声刺激で嫌悪条件づけが行われた場合には、顔に対する右扁桃体の反応 (CS+up 対 CS-) は 5 つの連続したセッションの中でも第 2 セッションで最大になった。さらに扁桃体活動は、第 3 セッション以降は急速に低下することが分かった。一方右紡錘状回の活動は、セッションを重ねるにつれて次第に低下していった (図 1)。扁桃体と紡錘状回は、いずれも顔認知に重要な領域である。領域により活動の変化に相違が認められることは、ストレス反応における両者の機能に違いがあるからであろう。即ち扁桃体は刺激の情動的処理が行われ、内側前頭葉からの抑制性の投射がある。また紡錘状回は情動よりも顔認識そのものが重要な機能であり、前頭葉からの投射は少ない。

一方で背外側前頭葉の活動は、セッションの時間経過とは無関係に条件づけに伴い継続的に上昇していた。この前頭葉の反応は、条件づけに伴う予期や不安と関連していると考えられた。また上側頭回の活動も、条件

づけに伴い継続的に上昇していた。この領域は聴覚と視覚という、異なったモダリティーの統合を行っていることが従来の研究で報告されている。従って本研究でも、顔刺激と音声刺激の統合に関与している可能性がある。

学習が行われる前の馴化相では、海馬・扁桃体領域において CS+と CS-に対する反応に有意差は認められなかった。しかし学習がすんだ消去相では、CS+は CS-に比較して海馬・扁桃体領域の活動が高かった。これは学習前には CS+と CS-には刺激としての差はないが、学習後には脳内の反応性に違いが認められるということである。ここでは学習時のコンテキストを想起することにより、エピソード記憶の機構が働いたと推察される。

心理生理学的交互作用の解析では、学習相において音声刺激が付与された場合にはそうでない場合よりも扁桃体と内側膝状体の機能的結合性が上昇していた。内側膝状体は、内耳から入力した聴覚刺激の中継点である。従って扁桃体との結合性が音声刺激によって上昇していたことは、条件づけでは皮質聴覚野を介さない皮質下ルートが優勢になっている可能性を示している。

本研究の特徴は、一般社会で誰もが遭遇する可能性のある顔刺激と不快な音声刺激を用いた点にある。このような刺激に対しても、扁桃体や前頭葉が反応を示していることが fMRI で確認された。従って日常生活の中で生じるさまざまなストレス刺激がわれわれの脳の中で条件づけされ、不安や抑うつなどを惹起する誘因となる可能性を示している。現在は被験者から採取した血液サンプルを用いて、セロトニントランスポーター多型 (5-HTTLPR) を調べている。この多型はストレス脆弱性に関わっていることが報告されていることから、本研究で認められた脳領域の活動を調節している可能性がある。多型間で脳活動を比較検討することで、遺伝子多型と脳機能、ストレス脆弱性の関係を明らかにできると考えている。

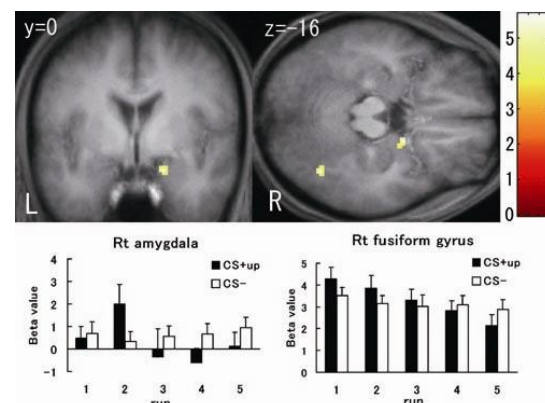


図 1

図1は扁桃体（左）と紡錘状回（右）の活動が嫌悪条件づけに関係しており、かつ学習の時間経過によっても調節されていることを示している。扁桃体は第2セッションで一過性に活動が上昇しているが、紡錘状回は活動が逓減する様子が棒グラフで示されている。

(2) 同じ人種の笑顔を認識した場合の脳内反応

真顔または笑顔の条件で人種により脳活動が異なる領域は、それぞれ下前頭回と扁桃体に認められた。中でも笑顔に対する扁桃体の活動は、日本人顔に対して最大であり白人、アジア人の順であった。一方で被験者から得られた笑顔の評定値（1-7点）に関しても人種差があり、日本人顔—白人—アジア人の順であった。ここで笑顔に対する扁桃体活動と笑顔の評定値の相関を見ると、有意な正の相関を認めた（ $r = 0.56, p < 0.01$ ）。従ってここで見られた扁桃体の活動は、人種差よりもむしろ笑顔の評定に関する人種差を反映した結果であると解釈された。

次いで笑顔で真顔よりも活動が高く、また人種間で有意に賦活が異なる領域を検討した。ここでは被験者の笑顔の評定値を共変量として用い、その影響を排除する ANCOVA を行った。その結果、笑顔の認知の人種差に関係する領域として後部帯状回に有意差を認めた（図2）。この領域の活動は、日本人が日本人の表情を判断している時のみ上昇していた。

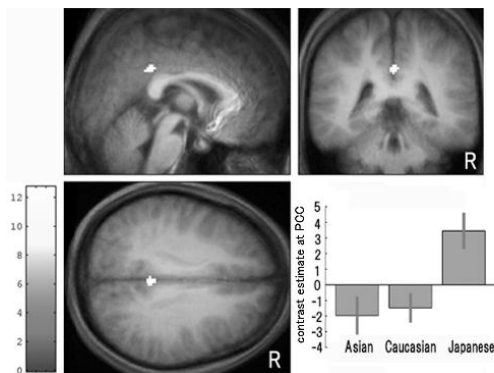


図2

さらに日本人とアジア人顔に対して、日本人らしさの評定を行った得点と相関する領域を検討した。その結果では後部帯状回の一部と上側頭回が、日本人らしさの得点と正の相関を示した。これらの結果は、後部帯状回が、同じ人種の笑顔の認知に深くかかわっていることを示している。後部帯状回はエピソード記憶の想起に関係していることが、従来の fMRI 研究では報告されている。本研究で

も、同じ人種の表情や日本人らしさの判断にエピソード記憶の想起が関わっている可能性が示唆された。

この結果は顔認知課題の fMRI 実験を行う上で、刺激として呈示される顔が被験者と同一人種であるかどうかで結果が異なることを示唆している。将来的なストレス反応性の人種・文化差研究では、このような点を統制する必要があると考えられる。

図2は日本人被験者が、日本人、白人、アジア人の笑顔と真顔の判断を行っている時に後部帯状回に人種差があることを示している。日本人被験者は、日本人顔に対してのみ高い反応を呈している。

(3) 脳灰白質体積と性格傾向の関係について

4種類の気質の中でも損害回避得点は、左扁桃体の体積と有意な正の相関を示した（図3）。損害回避の気質を持つ者は、抑うつや不安などになりやすいとされている。また扁桃体は、情動ストレス反応に密接に関係している脳領域である。従って健常被験者においては、扁桃体の体積が大きいほど不安抑うつになりやすい傾向が強いことが推察される。

この相関関係を男女別に見ると、女性では有意であったが男性では有意ではなかった。相関係数の男女差を検定すると、女性で有意に相関係数が高かった。一般的に女性においては、うつ病の発症が男性よりも高いことが知られている。その原因は心理社会的ストレスが女性において高いことや、遺伝子、ホルモンの影響などが考えられている。本研究結果は女性において、気質の違いが脳形態の違いとして現れやすいことを示している。

うつ病患者のMRI研究では、扁桃体体積が減少しているという報告と増大しているという報告がある。病歴の長い患者を用いた研究では減少しており、発病初期の女性では増大している傾向がある。従って本研究で見られた健常成人女性における扁桃体体積と損害回避得点の相関は、性別、不安抑うつ、扁桃体の相互作用の存在を示唆している。

その他の気質と灰白質体積の関係では、新奇性追求と左前頭前野領域に正の相関を認めた。前頭葉は作動記憶や意思判断、発動性などに関わっていることが知られている。従って前頭葉体積と新奇刺激に対する反応性の相関は、これらの前頭葉機能との関連性が示唆される。また報酬依存は、尾状核領域の体積と正の相関があった。基底核はドーパミンとの関連から、動物実験で報酬との結びつきが強い領域である。固執については、どの脳領域も有意な相関を示さなかった。

本研究は健常者の頭部MRIで計測される微

細な脳構造の変化が、性格傾向の個人差と関連していることを明らかにした。このような個人差がどのような過程で形成されるかについては、まだ推測の域を出ない。考えられることは、遺伝的要因によって幼若期に形成されるか、もしくは遺伝と環境要因の相互作用により思春期前後になって形成されるかであろう。

図 3

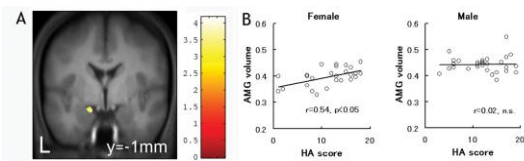


図 3 は損害回避得点と左扁桃体の体積に有意な相関があることを示している (左)。この相関関係を男女別に見ると、女性では有意であるが男性ではそうではない。また相関係数の男女差も有意であった。

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 4 件)

① Iidaka T, Nogawa J, Kansaku K, Sadato N, Neural correlates involved in processing happy affect on same race faces. *Journal of Psychophysiology* 22, 91-99, 2008 査読有

② 飯高哲也. 特集/fMRI と精神医学 fMRI でみる精神疾患の中間表現型 臨床精神医学 37, 805-810, 2008 査読無

③ 飯高哲也. 扁桃体—情動脳と社会脳 扁桃体のニューロイメージング *Clinical Neuroscience* 26, 431-434, 2008 査読無

④ Iidaka T, Matsumoto A, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N, Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Research* 1125, 85-93, 2006 査読有

[学会発表] (計 2 件)

① Iidaka T, Saito D, Komeda H, Mano Y, Ozaki N, Sadato N. Neural responses in the amygdala and hippocampus relate with extinction of aversive face and voice

stimuli. 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 18, 2008, Melbourne, Australia

② Takahashi M, Iidaka T, Iwamoto K, Fukatsu H, Naganawa S, Ozaki N. Integrity of the right cingulum is related to sustained attention as measured by Diffusion Tensor Imaging and Continuous Performance Test in normal subjects. 13th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 13, 2007, Chicago, USA

[図書] (計 1 件)

① 飯高哲也. 「精神疾患の脳画像解析・診断学」Ⅱ 脳画像検査から病態を探る B. 機能的変化が表すもの 編集 平安良雄, 笠井清澄, pp 81-87, 南山堂, 2008

[その他] (計 2 件)

① フジテレビ アンビリバーボー 顔認知メカニズム 2008年4月24日放映

② 朝日新聞 心をのぞく「性格の遺伝 要因複雑」 2008年4月10日版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯高 哲也 (IIDAKA TETSUYA)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70324366

(2) 研究分担者

定藤 規弘 (SADATO NORIHIRO)
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・教授
研究者番号：00273003