

機関番号：15401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390313

研究課題名（和文） 情動－認知機能制御の脳内基盤とその障害に関する脳機能画像解析研究

研究課題名（英文） Neuroimaging studies to investigate brain mechanisms of cognitive emotional interaction and the effects of abnormal interactions on psychiatric disorders

研究代表者

山脇 成人（YAMAWAKI SHIGETO）

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：40230601

研究成果の概要（和文）：

情動－認知機能制御の脳内基盤および、うつ病や摂食障害などのストレス関連精神疾患でのその障害を明らかにするための脳画像解析研究を行った。様々な情動認知賦活課題と機能的磁気共鳴画像法を用いた検討から、扁桃体の賦活により誘発される情動反応に対して前頭前野や前帯状回などが認知的制御を担っていること、およびこれらの領域の機能的変化がストレス関連疾患の脳内基盤として重要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We conducted neuroimaging studies to investigate specific patterns of cognitive-emotional interaction and the underlying neurocircuitry in healthy controls and stress-related psychiatric disorders like depression and eating-disorders. The findings of our studies using various cognitive-emotional tasks and functional magnetic resonance imaging suggest that prefrontal and anterior cingulate cortex cognitively modulate emotional responses mediated by amygdala, and functional changes of these regions are present in stress-related psychiatric disorders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2009年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2010年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：情動制御，認知機能，うつ病，摂食障害，扁桃体，前頭前野，前帯状回

1. 研究開始当初の背景

ヒトは、様々な行動学習（知）を繰り返し、それらの学習知識を基に、将来の報酬を予測しながら、その時点での意思決定（意）を行っている。そして、予測した報酬が得られると喜びや楽しみなどの情動（情）が、逆にそれに失敗すると怒りや悲しみなどの情

動が惹起される。ヒトはこの知・情・意の試行錯誤を繰り返し、精神的に成長する。現代社会を俯瞰すると、児童期ではいじめ・虐待・発達障害、青年期では薬物依存・摂食障害・人格障害、中高年ではうつ病・自殺などが急増し、社会問題化しており、これらの問題に共通の脳内基盤として情動

制御の障害が存在すると考えられる。情動制御には認知機能が密接に関与することは明白であるが、これらの相互関係はまだ不明な点が多く、十分に解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らが開発した情動認知課題を健常者およびうつ病や摂食障害などのストレス関連性精神疾患において実施し、課題遂行中の脳活動を総合的に解析することにより、情動-認知機能制御の脳内機構を解明するとともに、ストレス関連性精神疾患の病態解明、予防、治療法開発の新たな糸口を見出すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 情動予期の脳内基盤に関する研究

健常者を対象に2つ1組の刺激（警告音と情動スライド）を一定の刺激間隔で提示し、警告音の種類と情動スライド（ネガティブかポジティブか）が100パーセント対応している予期可能条件（4000Hzがネガティブ、1000Hzがポジティブ）と、警告音（2000Hz）の後50%の確立でネガティブあるいはポジティブな情動スライドが提示される予期不可能条件における脳活動をfMRIで測定した（図1）。

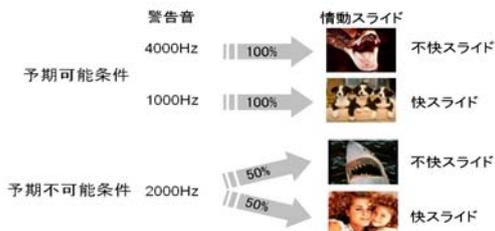


図1 情動事象の予期に関する実験パラダイム

(2) 情動と自己認知の相互作用の脳内基盤とうつ病でのその障害に関する研究

まず健常者を対象に自己関連づけ課題遂行時の脳活動をfMRIによって測定した。具体的には、“明るい”といったポジティブな形容詞と“無知な”といったネガティブな形容詞をMRI装置内のディスプレイに提示し、その形容詞が自分の性格や能力、振る舞いにあてはまるかどうかを判断してもらい、形容詞が他者にあてはまるかどうかを判断する他者関連付け条件、および言語処理の統制条件と比較した。さらに、同様の課題を用いて、うつ病患者の脳活動をfMRIで測定した。

(3) 情動と痛みの相互作用の脳内基盤に関する研究

健常者を対象に、3種類の顔表情（悲しみ、中性、幸せ）を5秒間呈示し、呈示開始1~3秒後ランダムに単発の電気刺激を与えその間の脳活動をfMRIで測定した（図2）。

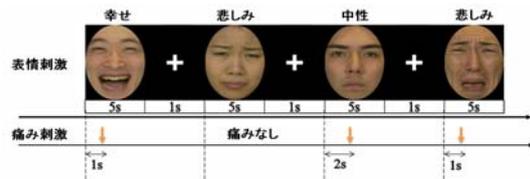


図2 情動と痛みの相互作用に関する実験パラダイム

(4) 摂食障害患者の認知-情動機能障害の脳内基盤に関する研究

健常者および摂食障害患者（神経性食欲不振症-制限型、神経性食欲不振症-過食・排出型、神経性過食症）を対象に、身体イメージと関連した不快な単語や歪められた自己の身体写真を用いた課題を遂行中の脳活動をfMRIで検討した。

(5) 自尊心と認知-情動制御機能に関する研究

自尊心と社会的場面における心理的痛みに対する認知-情動制御機能との関連を検討するため、社会的排斥課題遂行中の脳活動をfMRIで測定し、自尊心と心理的痛みおよび脳活動との関連を検討した。

(6) 安静時脳活動と神経伝達物質、性格特性に関する研究

fMRIを用いて、安静時の脳活動と神経伝達物質や気分の変化との関連を検討した。具体的には、トリプトファン欠乏食により一時的に脳内セロトニンが低下した状態での脳活動を安静時fMRIで測定するとともに、セロトニン低下と関連した気分の変化と脳活動の変化との対応を検討した。また、これとは別に情動-認知制御の特徴と関連の深い性格傾向と安静時fMRIで測定される脳活動の関連を検討した。

4. 研究成果

(1) 予期区間（警告刺激から情動スライド提示まで）における脳活動を条件間で比較したところ、前帯状回において予期可能・不快条件で予期可能・快条件および予期不可能条件と比較して賦活が大きくなっており、前帯状回が不快刺激の予測に関与していることが示唆された（図3）。

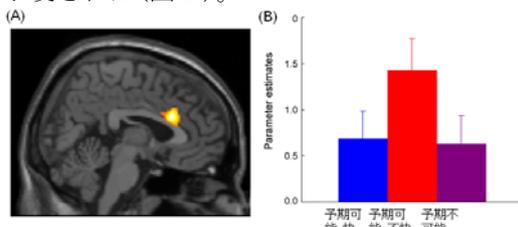


図3 ANOVAにおいて条件間で有意な差が認められた領域(A)および、その領域における各条件での脳賦活(B)。

さらに、不快刺激を予期中に前帯状回は両側

の前頭前野、左島皮質、そして後頭葉と、腹外側前頭前野は後頭葉と、扁桃体は内側前頭前野との機能的結合が強まることが明らかになった。これらの結果から、前頭前野などの前方の領域が、扁桃体などを含む辺縁系からの警告反応をうけて、トップダウン的に入力系である視覚野の準備状態を制御している可能性が考えられた。

(2) ポジティブな形容詞とネガティブな形容詞ともに自己関連付け条件では内側前頭前野の活動亢進がみられた。加えて、ネガティブな形容詞の自己関連付け条件では腹側前帯状回の賦活もみられた。また、うつ病患者は健常対照者と比較して、ネガティブな形容詞が自分にあてはまるかどうか判断している際に内側前頭前野、腹側前帯状回の脳領域の賦活が有意に亢進していた(図4)。

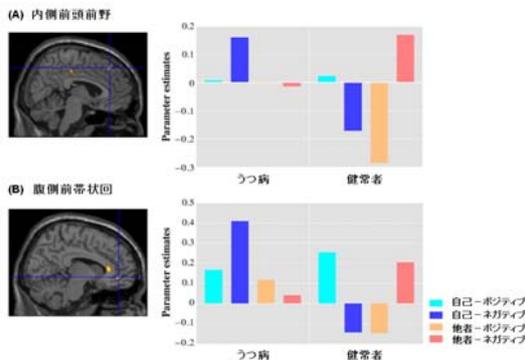


図4 内側前頭前野 (A) および腹側前帯状回 (B) における脳賦活。うつ病では自己と関連したネガティブな単語に対する反応が亢進している。

3) 3条件(悲しい, 中性, 幸せ)の情動誘発時における主観的な痛みの評価は、悲しい時の痛み評価が幸せな時の痛み評価より有意に高く、fMRIで測定した脳活動は、前帯状回において悲しい時の痛み刺激による活動が他の2条件と比べて有意に強かった(図5)。さらに、悲しい時の痛み刺激による前帯状回の活動と機能的に関連して活動する脳領域を調べると、右扁桃体の活動と強く関連していた。悲しみが扁桃体を介して前帯状回の賦活を増加させることで、主観的な痛みを増強することが示唆された。

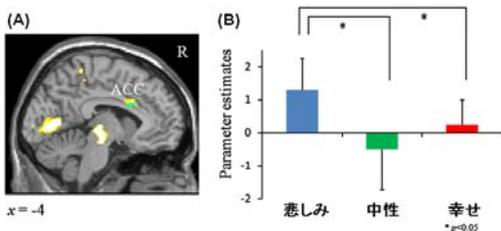


図5 表情刺激が痛みと関連した脳活動に与える影響。(A) 痛みに関連した脳活動(黄)と、表情刺激の主効果を認めた前帯状回の領域(緑)。(B) 各表情刺激提示時の前帯状回における脳賦活。

4) 3つのサブタイプ(神経性食欲不振症 - 制限型, 神経性食欲不振症 - 過食・排出型, 神経性過食症)毎に扁桃体や前頭前野の脳活動パターンが異なることが明らかとなった。例えば身体イメージと関連した不快な単語刺激に対して、神経性無食欲症の制限型およびむちゃ食い/排出型では神経性大食症や健常者と比較して、右扁桃体の賦活が有意に大きく、過食症状を有する神経性無食欲症の無茶食い/排出型および神経性大食症では、左内側前頭前野の賦活が健常者と比較して有意に大きかった(図6)。

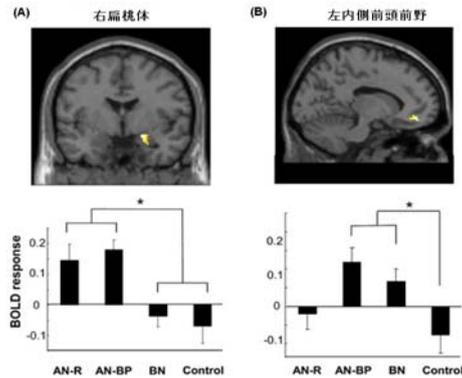


図6 身体イメージと関連した不快な単語に対する脳賦活。神経性無食欲症の制限型(AN-R)およびむちゃ食い/排出型(AN-BP)では右扁桃体の賦活が大きく(A)、過食症状を有するAN-BPおよび神経性大食症(BN)では、左内側前頭前野の賦活が大きい(B)。

摂食障害の症状形成と関連した心理学的特徴は、身体イメージに対する脳の反応パターンと関連していることが示唆された。

5) 低い自尊心が前帯状回の賦活を増加させ、排斥に伴う心理的痛みを増強することなど、自尊心の低下が、心理的痛みを増幅する神経メカニズムが明らかとなった。

6) セロトニン低下時には、安静時fMRIで測定される楔前部および左中前頭眼窩野の活動が低下し、左上頭頂葉、左中心傍小葉、右中心前回の活動が亢進すること(図7)、およびセロトニン低下時の左中前頭眼窩野の活動低下は、POMSで測定した抑うつ-落胆スコアの増加と相関することが明らかとなった。また、神経症傾向が高い個人ほど右中前頭回および楔前部の活動が低い(図8)など、安静時fMRIで測定された脳活動は個人の性格特性と相関することも明らかとなった。

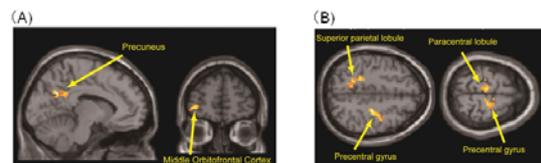


図7 セロトニン欠乏時に安静時の活動が低下(A) および上昇(B) する領域

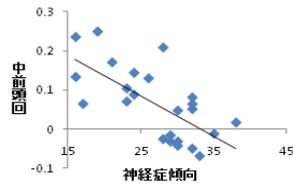
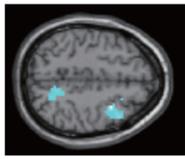


図8 性格特性と安静時脳活動. 神経症傾向が高いほど、右中前頭回および楔前部の活動が低い。

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 12 件)

1. Kunisato Yoshihiko, Okamoto Yasumasa, Okada Go, Aoyama Shiori, Nishiyama Yoshiko, Onoda Keiichi, Yamawaki Shigeto, Personality traits and the amplitude of spontaneous low-frequency oscillations during resting state, *Neuroscience Letters*, 査読あり, 492, 2011, 109-113.
2. Kunisato Yoshihiko, Okamoto Yasumasa, Okada Go, Aoyama Shiori, Demoto Yoshihiko, Munakata Ayumi, Nomura Michio, Onoda Keiichi, Yamawaki Shigeto, Modulation of default-mode network activity by acute tryptophan depletion is associated with mood change: a resting state functional magnetic resonance imaging study, *Neuroscience Research*, 査読あり, 69, 2011 129-134.
3. Miyake Yoshie, Okamoto Yasumasa, Onoda Keiichi, Kurosaki Mitsuhaya, Shirao Naoko, Okamoto Yuri, Yamawaki Shigeto. Brain activation during the perception of distorted body images in eating disorders, *Psychiatry Research*, 査読あり, 30, 2010, 183-192.
4. Onoda Keiichi, Okamoto Yasumasa, Nakashima Kenichiro, Nittono Hiroshi, Yoshimura Shinpei, Yamawaki Shigeto, Yamaguchi Shuhei, Ura Mitsuhiro, Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism, *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 査読あり, 5, 2010, 385-391.
5. Miyake Yoshie, Okamoto Yasumasa, Onoda Keiichi, Shirao Naoko, Okamoto Yuri, Otagaki Yoko, Yamawaki Shigeto, Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: an fMRI study, *Neuroimage*, 査読あり, 50, 2010, 1333-1339
6. Yoshino Atsuo, Okamoto Yasumasa, Onoda Keiichi, Yoshimura Shinpei, Kunisato Yoshihiko, Demoto Yoshihiko, Okada Go, Yamawaki Shigeto, Sadness enhances the experience of pain via neural activation in the anterior cingulate cortex and amygdala: an fMRI study, *Neuroimage*, 査読あり, 50, 2010, 1194-1201.
7. Yoshimura Shinpei, Okamoto Yasumasa, Onoda Keiichi, Matsunaga Miki, Ueda Kazutaka, Suzuki Shinichi, Yamawaki Shigeto, Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity, *Journal of Affect Disorder*, 査読あり, 122, 2010, 76-85.
8. 三宅典恵, 岡本泰昌, 山脇成人, やせの病態生理 摂食障害の高次脳機能 身体イメージの認知基盤, *Pharma Medica*, 査読あり, 27, 2009, 25-28.
9. 岡本泰昌, 小野田慶一, 吉野敦雄, 岡田剛, 山脇成人, 共感的態度は“こころの痛み”を緩和する 精神療法の神経科学的基盤に関する一考察, 査読あり, 62, 2009, 437-438.
10. Yoshimura Shinpei, Ueda Kazutaka, Suzuki Shinichi, Onoda Keiichi, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto, Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala, *Brain and Cognition*, 査読あり, 69, 2009, 218-225.
11. Onoda Keiichi, Okamoto Yasumasa, Toki Shigeru, Ueda Kazutaka, Shishida Kazuhiro, Kinoshita Akiko, Yoshimura Shinpei, Yamashita Hidehisa, Yamawaki Shigeto, Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture, *Neuropsychologia*, 査読あり, 46, 2008, 102-110.
12. 岡本泰昌, 小野田慶一, 三宅典恵, 吉村晋平, 吉野 敦, 黒崎充勇, 世木田幹, 岡田剛, 山下英尚, 山脇成人, ストレス適応の神経生理学的基盤, *日本薬理学雑誌*, 査読あり, 131, 2008, 5-10.

[学会発表] (計 8 件)

1. 国里愛彦, 右上側頭回体積が集団認知行動療法への治療反応性を予測する Voxel

based morphometry を用いた検討, 日本行動療法学会第 36 回大会, 2010 年 12 月 5 日, 名古屋

2. 吉村晋平, 不安に対する認知的再評価に関する心理生理学的検討, 日本行動療法学会第 36 回大会, 2010 年 12 月 5 日, 名古屋

3. Yamawaki Shigeto, Mood dysregulation and stabilization: Perspectives from emotional cognitive neuroscience, Plenary Lecture, 2010 World Congress of the International College of Neuropsychopharmacology (CINP), 9 June 2010, 中華人民共和国 (香港)

4. 吉村晋平, 情動処理と関連する脳機能と認知行動療法の影響について: うつ病患者を対象にした fMRI 研究, 第 6 回日本うつ病学会, 2009 年 7 月 31 日, 東京

5. Yoshino Atsuo, Emotional regulation of cortical activations evoked by pain perception—an MEG study, The 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 16 November 2008, Washington DC, USA.

6. 小野田慶一, ストレス制御に関する認知神経科学的研究, 第 24 回ストレス学会, 2008 年 10 月 30 日, 大阪

7. 吉村晋平, 認知行動療法は自己関連付けに関連して脳活動を改善する, 第 5 回日本うつ病学会, 2008 年 7 月 25 日, 福岡

8. Onoda Keiichi, Emotional support reduces social pain and anterior cingulate cortex activation during ostracism, The 29th International Congress of Psychology, 20 July 2008, Berlin, Germany.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山脇 成人 (YAMAWAKI SHIGETO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 40230601

(2) 研究分担者

岡本 泰昌 (OKAMOTO YASUMASA)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号: 70314763

山下 英尚 (YAMASHITA HIDEHISA)

広島大学・病院・講師

研究者番号: 50294591

岡田 剛 (OKADA GO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・特任助教

研究者番号: 10457286

萬谷 智之 (MANTANI TOMOYUKI)

広島大学・病院・講師

研究者番号: 70325174

(H21→H22 年度 連携研究者)

(3) 連携研究者

()

研究者番号: