

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07920

研究課題名（和文）認知機能障害と情動調整障害を同時に回復するうつ病のニューロフィードバック法の開発

研究課題名（英文）development of a neurofeedback method for depression by recovering cognitive and emotional dysfunction

研究代表者

松原 敏郎 (Matsubara, Toshio)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60526896

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では光トポグラフィーにより前頭部血流を測定しているが、うつ病において光トポグラフィーを用いたこれまでの本邦の臨床研究をまとめた（Mood Disorders. Cambridge University Press. 2021）。次に、うつ病の認知機能障害および情動調整障害の脳基盤を明らかにするために、うつ状態の患者群と健常群で光トポグラフィーを用いて、情動語課題と語流暢性課題中の前頭部機能を比較し、うつ病患者群では語流暢課題では、前頭部血流の有意な低下を、情動語課題では前頭部血流の有意な賦活を認めた(Matsubara T et al.: J Affect Disord. 2022)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果の意義は、うつ病患者では健常群に比し、認知課題中は十分に前頭部が賦活されず、情動調整課題中は前頭部が過賦活されるという、うつ病の神経基盤を明らかにしたことである。うつ状態の患者の鑑別補助手法として、認知機能課題や情動調整課題中の脳機能変化の差が役立つ可能性が示唆された。またニューロフィードバックを用いて改善すべきうつ病の前頭部の神経基盤が明らかになり、血流調整課題として認知機能課題を用いるか、情動調整課題を用いるかで異なる脳血流の方向性を被験者に指示する必要があることも明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We summarised previous Japanese clinical studies using functional near-infrared spectroscopy in depression (Mood Disorders. Cambridge University Press. 2021). To clarify the brain basis of cognitive dysfunction or emotional dysregulation in depression, we compared frontal function during emotional words and verbal fluency tasks using functional near-infrared spectroscopy in a group of depressed patients and the healthy controls, and found a significant reduction in frontal blood flow during the verbal fluency task in the patients with depression, while frontal blood flow during the emotional words task was significantly activated (Matsubara T et al.: J Affect Disord. 2022).

研究分野：神経画像

キーワード：うつ病 ニューロフィードバック 情動調整障害 認知機能障害 光トポグラフィー

## 1. 研究開始当初の背景

近年、対人関係や就労・就学といった患者の社会生活における機能面の回復がうつ病治療において求められるようになった。機能面の回復に大きく関わるのが認知機能である。認知機能とは、注意、実行機能、学習と記憶、知覚などの知的能力のことであり、例えば、料理を作るには食材を思い出し、調理の手順の組み立てを行いつつ、最後まで集中して行う、という注意、記憶、実行機能が必要である。うつ病患者ではうつ状態時に認知機能障害が認められるが、軽快後も認知機能障害が残ること (Douglas KM et al. Bipolar Disord.,2018)、認知機能障害の改善が職場でのパフォーマンス向上と関連することが報告されているため (Chokka P et al. CNS Spectr.,2019)、認知機能障害の回復の有無はうつ症状回復後の患者の QOL を大きく左右する。そのため、認知機能の改善を目的とした認知機能リハビリテーションがうつ病患者の治療に導入され始めている。

認知機能に大きく影響するのが、ストレスに対して人で発生する情動である。情動は陽性情動 (幸せ) 陰性情動 (恐怖、怒りなど) に分けられ、情動が持続し、気分となる。情動調整障害はどの精神疾患でも認められるが (Aldao A et al. Clin Psychol Rev.,2010)、特にうつ病においては、陰性情動が長く続くことにより生じる抑うつ気分が主症状であり、情動調整障害の病態および改善方法の解明は重要課題である。

情動は認知機能に大きく影響することが知られており (Pessoa L. Nat Rev Neurosci.,2008)、たとえば、表情認知においては、陰性情動の表情は、陽性情動のそれよりも素早く認知され、うつ状態のうつ病患者ではその傾向が強まる。また、情動調整に関与する脳部位としては、前頭前野、扁桃体、基底核などが挙げられるが、特に前頭前野は認知機能にも関わっている。このように情動と認知機能の相関は良く知られているにもかかわらず、うつ病において、情動調整障害を改善させることで認知機能障害の回復も促進する治療法はない。

近年、人の回復力 (レジリエンス) や well-being に着目するポジティブサイコロジが提唱されているが、その筆頭概念は陽性情動 (positive emotion) である。このような社会的ニーズの高まりの中で、うつ病患者において情動調整障害を改善させることで、認知機能障害の回復も促進できる治療法が期待されている。被験者が神経画像をモニター画面を通じて自らの脳活動を観察し、そのコントロールを学習することがニューロフィードバックであるが、ニューロフィードバックはうつ病の治療法としての可能性が報告されている。

## 2. 研究の目的

前頭葉は情動調整とともに認知機能にも関わっている。本研究では陽性情動刺激課題を用いた前頭部ニューロフィードバックを用いて、うつ病患者のうつ症状を改善するとともに、情動調整障害と認知機能障害も同時に改善できるかどうか明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

**研究 1:** まず、光トポグラフィーを用いて情動調整課題および認知機能課題中の神経基盤を明らかにする。健常群 (34 人) およびうつ状態の患者群 (うつ病 (27 人)、双極性障害 (18 人)、適応障害 (17 人)) を対象とした。

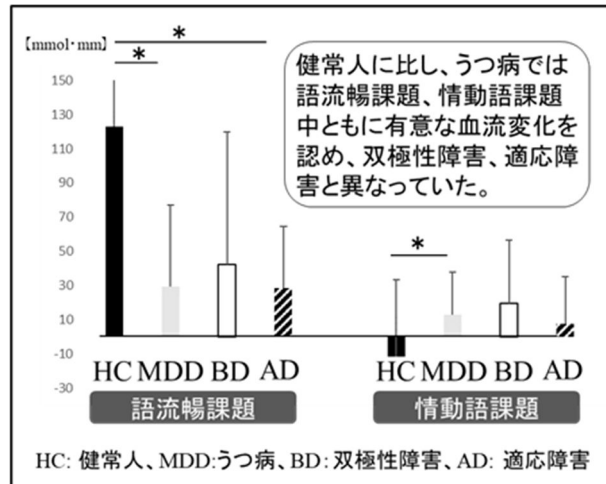
**研究 2:** 陽性情動を用いたニューロフィードバックの開発。健常人 8 人を対象とし、1 週間に 1 回、計 5 回の光トポグラフィー測定 (1 回目はベースライン測定、2 - 4 回目はニューロフィードバック、5 回目はトランスファー) を行った。脳血流調整課題として、3 つの陽性情動刺激課題 ( 自伝的陽性記憶想起課題: 自分が関与した過去のポジティブな記憶を想起すること、セルフコンパッション課題: 被験者の過去のネガティブな記憶を想起し、その際の自身を思いやってもらう、マインドフルネス課題: マインドフルネス治療で用いられる呼吸法を使用し、呼吸法の指示は NF 中に音声で教示した )、そしてコントロールとして中性文課題を用いた。なお、

ニューロフィードバック時は、情動調整に關与する両側前頭眼窩部(チャンネル 45、46、47、48、49、50)、両側下前頭部(チャンネル 24、29、34、40)の血流を画面に表示し、偽のニューロフィードバックには情動調整への關与が少ない頭頂部(チャンネル 1、2、9、10、11、12、20、21)の血流を表示した。

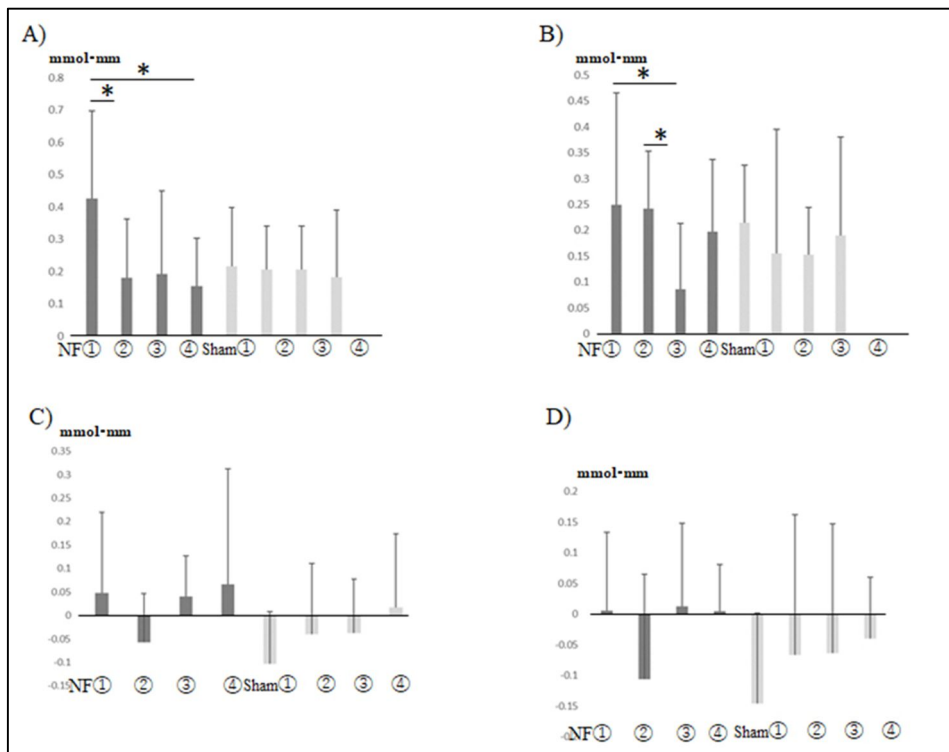
#### 4. 研究成果

**研究1:** 本研究のニューロフィードバックを作成するために必要である、うつ病の認知機能障害および情動調整障害の脳基盤を明らかにした。うつ状態の患者群(うつ病、双極性障害および適応障害)と健常群において、光トポグラフィーを用いて、情動語課題(情動調整課題)と語流暢性課題(認知機能課題)中の前頭部機能を比較した(Matsubara T et al.: J Affect Disord. 2022)。

まず語流暢課題では、健常群に比し、うつ病患者群では前頭部血流の有意な低下を認めた。一方、情動語課題では、健常群に比し、うつ病患者群では前頭部血流の有意な賦活を認めた。双極性障害のうつ状態では、両課題中の脳機能変化は健常群と有意な差を認めなかった。これらの結果は、うつ病患者では、認知課題中は十分に前頭部が賦活されず、情動調整課題中は前頭部が過賦活されるという神経基盤であるという可能性を表しているとともに、気分障害のうつ状態の鑑別補助手法として、認知機能課題や情動調整課題中の脳機能変化の差が役立つ可能性が示唆された。



#### 研究2: 課題ごとの脳血流変化を図に示した(unpublished data)。



課題ごとの脳血流変化・A): 自伝的陽性記憶想起課題、 B): セルフコンパッション課題、 C): マインドフルネス課題、 D): 中性文課題。ニューロフィードバック1回目、ニューロフィードバック2回目、ニューロフィードバック3回目、トランスファー。P<0.05; \* P<0.01; \*\* NF: ニューロフィードバック

自伝的陽性記憶想起課題では、ニューロフィードバック1回目の脳血流上昇が2回目、トランスファーに比し有意に大きかった。セルフコンパッション課題では、ニューロフィードバック1回目と2回目の脳血流上昇が3回目に比べて有意に大きかった。一方、どの課題においても

sham-ニューロフィードバックにおいてニューロフィードバックごとの血流の有意な変化は認めなかった。トランスファー(ニューロフィードバックなし。被験者の学習効果をみる)では脳血流上昇持続を認めなかった。

気分・情動の変化については、baseline とニューロフィードバック後で、自記式のうつ状態評価尺度において得点の改善を認めなかった (unpublished data)。

上記の結果から、自伝的陽性記憶想起課題とセルフコンパッション課題はニューロフィードバックにおいて前頭部血流を上昇させる血流調整課題となりえる可能性が示唆された。しかしニューロフィードバック 2 回目以降は前頭部賦活効果が弱まっていること、またニューロフィードバック(前頭部表示)と sham-ニューロフィードバック(頭頂部表示)間での脳血流変化が認められないことから、課題施行時間を短くし、被験者の疲労を少なくすること、また血流表示の手法を工夫することが今後の研究で必要であると思われた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Lei Huijie, Mochizuki Yasuhiro, Chen Chong, Hagiwara Kosuke, Hirotsu Masako, Matsubara Toshio, Nakagawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 Sex difference in the weighting of expected uncertainty under chronic stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88155-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Aga Kohei, Inamura Masato, Chen Chong, Hagiwara Kosuke, Yamashita Rikuto, Hirotsu Masako, Seki Tomoe, Takao Akiyo, Fujii Yuko, Matsubara Toshio, Nakagawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effect of Acute Aerobic Exercise on Divergent and Convergent Thinking and Its Influence by Mood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 546 ~ 546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/brainsci11050546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita Rikuto, Chen Chong, Matsubara Toshio, Hagiwara Kosuke, Inamura Masato, Aga Kohei, Hirotsu Masako, Seki Tomoe, Takao Akiyo, Nakagawa Erika, Kobayashi Ayumi, Fujii Yuko, Hirata Keiko, Ikei Harumi, Miyazaki Yoshifumi, Nakagawa Shin	4. 巻 18
2. 論文標題 The Mood-Improving Effect of Viewing Images of Nature and Its Neural Substrate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 5500 ~ 5500
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph18105500	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyamoto Seraki, Yamazaki Tadahiro, Shimizu Ken, Matsubara Toshio, Kage Hidenori, Watanabe Kousuke, Kobo Hiroshi, Matsuyama Yutaka, Rodin Gary, Yoshiuchi Kazuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Brief, manualised and semistructured individual psychotherapy programme for patients with advanced cancer in Japan: study protocol for Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) phase 2 trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e056136 ~ e056136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2021-056136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 松原 敏郎、中川 伸	4. 巻 36
2. 論文標題 自殺予防の簡易な介入法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 997-1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koan Ibuki, Nakagawa Takumi, Chen Chong, Matsubara Toshio, Lei Huijie, Hagiwara Kosuke, Hirotsu Masako, Yamagata Hirotaka, Nakagawa Shin	4. 巻 12
2. 論文標題 The Negative Association Between Positive Psychological Wellbeing and Loss Aversion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 641340 ~ 641340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2021.641340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Toshio, Yamamoto Naoki, Chen Chong, Okuya Shigeru, Nakagawa Shin	4. 巻 295
2. 論文標題 A 26-year retrospective survey on suicide cases of students at Yamaguchi University (1992-2017): Risk factors and the role of the health administration center	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 113566 ~ 113566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2020.113566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Takumi, Koan Ibuki, Chen Chong, Matsubara Toshio, Hagiwara Kosuke, Lei Huijie, Hirotsu Masako, Yamagata Hirotaka, Nakagawa Shin	4. 巻 17
2. 論文標題 Regular Moderate- to Vigorous-Intensity Physical Activity Rather Than Walking Is Associated with Enhanced Cognitive Functions and Mental Health in Young Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 614 ~ 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17020614	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Junya Matsumoto, Masaki Fukunaga, Kenichiro Miura, Toshio Matsubara, Ryota Hashimoto et.al
2. 発表標題 Cortical structural mega-analysis across four major psychiatric disorders in 5432 individuals.
3. 学会等名 71th AsCNP (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T Matsubara, C Chen, M Hirotsu, T Watanuki, K Matsuo, Y Watanabe, S Nakagawa
2. 発表標題 Using brain activations during cognitive and emotional tasks for the differential diagnosis of depressive states: A functional near-infrared spectroscopy study.
3. 学会等名 75th Society of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 J Sasaki, T Matsubara, C Chen, Y Fujii, M Hirotsu, M Nakamuta, Y Fujita, T Hashimoto, S Nakagawa
2. 発表標題 Predicting the future relapse with alcohol use disorder using task of working memory and probability-based decision making.
3. 学会等名 75th Society of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Koji Matsuo, Toshio Matsubara.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Cambridge University Press.	5. 総ページ数 282
3. 書名 Mood Disorders: Brain imaging and Therapeutic Implications chapter13. Functional Near-Infrared Spectroscopy studies in Mood Disorders.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	原田 健一郎  (Harada Kenichiro)  (50761011)	山口大学・大学院医学系研究科・助教    (15501)	
研究分担者	中川 伸  (Nakagawa Shin)  (60360905)	山口大学・大学院医学系研究科・教授    (15501)	
研究分担者	陳 冲  (Chen Chon)  (70783067)	山口大学・大学院医学系研究科・助教    (15501)	
研究分担者	藤田 悠介  (Fujita Yusuke)  (40509527)	山口大学・大学院創成科学研究科・准教授    (15501)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関