

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月6日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659209

研究課題名（和文） 対人行動についての *in situ* 脳機能画像検査法の確立と  
精神疾患への応用研究課題名（英文） Establishment of *in situ* functional neuroimaging for social  
Behavior and its application to psychiatry

研究代表者

福田 正人 (FUKUDA MASATO)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20221533

研究成果の概要（和文）：人間の対人行動の脳基盤を明らかにすることを目的に、会話の最中の脳機能を近赤外線スペクトロスコピィ NIRS を用いて検討した。会話に伴って前頭・側頭の賦活を認め、健常者における賦活は NEO-PI-R で評価した性格傾向の協調性が高いほど前頭部で小さく、AQ で評価した自閉症傾向が強いほど左側頭部で小さかった。統合失調症における賦活は、陰性症状が強いほど小さかった。このように、性格傾向や精神疾患の脳基盤を対人行動の最中のデータとして検討する方法論を確立することができた。

研究成果の概要（英文）：Brain substrates of social behavior were investigated using near-infrared spectroscopy (NIRS) just during the conversation. Frontal and temporal activations during the conversation were correlated positively with cooperativeness assessed with the NEO-PI-R and negatively with autistic trait assessed with the autism quotient (AQ) in healthy subjects, and were also negatively correlated with negative symptoms assessed with the PANSS in schizophrenia patients. These results demonstrate successful establishment of functional neuroimaging examination just during social behaviors, which can be called as “*in situ* neuroimaging”.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	0	1,100,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	480,000	3,180,000

研究分野：精神医学

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：統合失調症 気分障害 対人関係 近赤外線スペクトロスコピィ 前頭極

## 1. 研究開始当初の背景

多くの精神疾患において、病因・病態・臨床症状のいずれにおいても対人関係が重要な位置を占める。対人関係は、相手の意図や

感情についての認知（「社会的認知」＝入力過程）と、認知にもとづく行動（「対人行動」＝出力過程）の、2つの過程に分かれる。精神疾患では、この両者に障害があり、日常生活や社会生活における障害の主要な原因とな

っている。

従来、対人関係の脳基盤についての研究は、おもに入力過程である社会的認知について行われてきており、出力過程である対人行動についての脳研究は乏しい。また入力過程である社会的認知についての研究も、日常とは異なる状況での検討しか行なわれていない。これは、fMRI・SPECT・PET いずれの方法論でも、検査中の被検者が仰臥位でガントリーに頭を固定され無動の状態を保たなければならないという不自然な姿勢と状態を保たなければならないためである。

## 2. 研究の目的

精神疾患において重要な対人関係についての従来の研究は、入力過程である社会的認知についてのものがほとんどである。これは、出力過程である対人行動について検討できる脳機能画像法が存在しなかったためである。そこで本研究では、座位で手の動作や会話を行ないながら自然な状態で脳機能が測定できるという近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS) の利点を生かし、実際に対人行動を行なっている最中の (in situ) 脳機能画像検査法を確立し、それを精神疾患における対人行動障害の基盤をなす脳機能障害の解明とその改善に応用することを目的とした。

## 3. 研究の方法

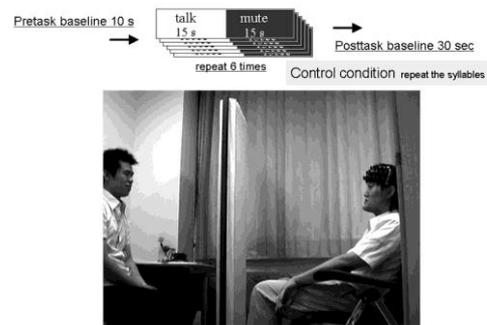
研究は3年間計画で行った。第1年度は、それまでに実施してきた予備的な検討の結果をもとに、NIRS に適した対人行動の標準的課題の確立をめざした。第2年度は、健常者を対象として第1年度に確立した課題を用いた検査を行い、そこで得られるデータと臨床的な指標の関連を検討した。第3年度は、統合失調症を始めとする精神疾患患者を対象として NIRS 検査を実施し、精神疾患における対人行動特徴と脳機能の関連を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 健常者を対象とした検討

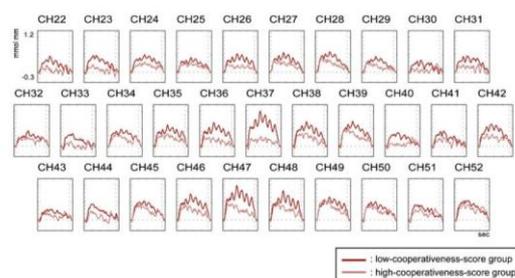
初対面の検査者との会話のやりとりを

秒交代で180秒間行なう課題の最中の脳活動を NIRS で検討した (Suda ら 2010)。対人関係のひとつの典型としての会話の脳基盤を検討する試みである。



### ① 性格傾向との関連についての検討 (TCI)

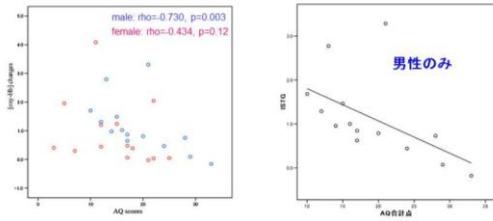
健常者においては、会話の180秒間に応じて前頭極を中心とした酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 濃度の全体的な賦活を認め、さらに発話相に増加し聴取相に減少する賦活がそれに重畳した。こうした前頭葉賦活には個人差があり、the Temperament and Character Inventory (TCI) で評価した協調性 cooperativeness が低い被検者ほど賦活が大きかった。性格としての協調性が低い被検者は、初対面の相手との会話に努力を要したことを反映した結果と考えられた。この差は、自我機能との関連が指摘されている前頭葉内側面に近い正中のチャンネルで顕著であった。



### ② 対人関係との関連についての検討 (AQ)

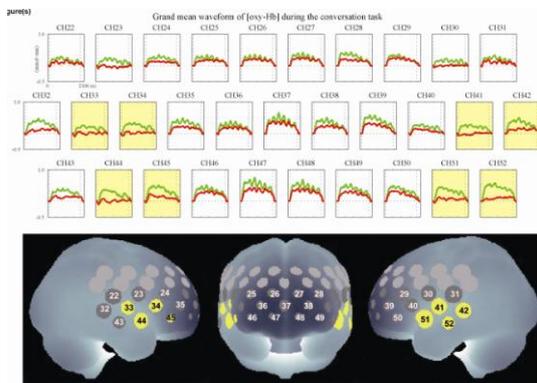
Autism-spectrum Quotient を用いて評価した自閉症的な傾向 (AQ 得点) は左上側頭溝付近のチャンネルの脳賦活と負の相関を示し、相関は男性の被検者でより顕著であった。この結果は、対人関係を苦手とする (AQ 得点が高い) な被検者では、社会性脳領域のひとつである左上側頭溝付近が担う他者の視線や表情についての処理が不良であることを

反映する所見と推測できた (Suda ら 2011)。

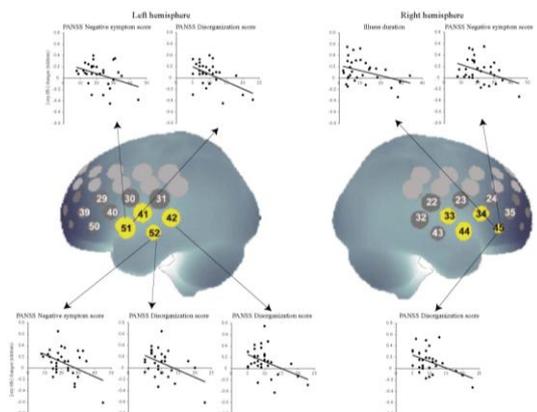


## (2) 統合失調症を対象とした検討

この会話課題を用いて、統合失調症 (男性 20 例・女性 11 例, 35.1±12.4 歳, 罹病期間 11.2±8.7 年) を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較すると、会話による脳機能の賦活は背外側前頭前野においては健常者と差を認めず、腹外側前頭前野において賦活が減衰を示すという結果であった。

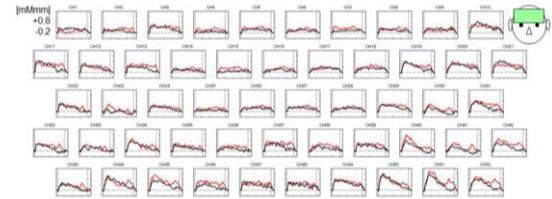


統合失調症における実行機能の低下と、自我機能の過敏に対応する可能性が考えられた。また、発話／聴取相に応じた賦活の変動が明瞭でなく、情報の受信・送信の切替機能が十分でない可能性が考えられた。この会話による NIRS データは、ほとんどのチャンネルにおいて言語流暢性課題における NIRS データとは相関を示さなかった。



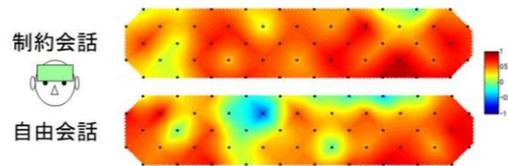
統合失調症群において、この会話による賦活は課題における会話の量や質、抗精神病薬服用量とは関係せず、PANSS で評価した陰性症状 (N 得点) と右半球の下前頭部と左半球の上中側頭部において負の相関を認めた。

## (3) 自由な会話における対人関係の脳機能



上記の検討を発展させ、会話を行っている 2 名の脳機能を同時に測定し、その関係を検討する試みを行った。初対面の被検者ペア 7 組について、上記と同じ 15 秒交代の 180 秒間の会話課題 (制約会話) と、そうした制約のない自由な会話 (自由会話) の 2 課題を実施し、その最中の脳活動を NIRS で検討した。

いずれの課題においても、前頭部から側頭部にかけての広い範囲で賦活が認められたが、自由会話 (黒線) では 180 秒の課題区間の後半で賦活が小さくなっていくのに対して、制約会話 (赤線) ではそうした傾向が目立たなかった。これは、制約会話において 15 秒交代という不自然な会話を継続するために、意識的な努力を必要としたことを反映した結果と考えられた。



会話を行った 2 名のペアの脳賦活の関係を波形相関として検討すると、制約会話では広い範囲で正の相関を認めたのに対して、自由会話ではそうした正の相関のなかで右半球の背外側前頭前野では相関は負であった。制約会話における広い範囲の正の相関は、不自然な会話を継続するために 2 名の被検者の脳賦活が同期していたことを示唆すると考えられる。これに対して自由会話での負の相関は、場の雰囲気にもとづいて自然に話し手と聞き手という役割分担とその交代ができたこと、そうした場の雰囲気や役割分担を右背外側前頭前野が担っていることを示唆すると考えられた。

このようにして、自然な姿勢で会話を行っている最中の脳活動を捉え、しかも2名の脳機能の関連を検討することで、対人関係の脳機能を明らかにすることができることが示唆された。

#### 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] (英文原著のみ) (計 10 件)

- [1] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (in press) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage*, in press [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050]. [査読有]
- [2] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x] [査読有]
- [3] Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2012) Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. *Hum Brain Mapp* 33:2211-2223. [DOI: 10.1002/hbm.21354] [査読有]
- [4] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE* 6:e20021. [DOI: 10.1371/journal.pone.0020021] [査読有]
- [5] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 132:54-61. [DOI: 10.1016/j.schres.

2011.07.014] [査読有]

- [6] Narita K, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Majima T, Kameyama M, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2011) Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 35:439-445. [DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.030] [査読有]
- [7] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sato T, Fukuda M, Mikuni M (2010) Frontopolar activation during face-to-face conversation: an in situ study using near-infrared spectroscopy. *Neuropsychologia* 48:441-447. [査読有]
- [8] Suda M, Uehara T, Fukuda M, Sato T, Kameyama M, Mikuni M (2010) Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 44:547-555. [査読有]
- [9] Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2010) Relationship of parental bonding styles with gray matter volume of the dorsolateral prefrontal cortex in young adults. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 34:624-631. [査読有]
- [10] Takei Y, Kumano S, Maki Y, Hattori S, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M (2010) Preattentive dysfunction in bipolar disorder: MEG study using auditory mismatch negativity. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 34:903-912. [査読有]

[学会発表] (国際学会のみ) (計 5 件)

- [1] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Noriko S, Fukuda M, Mikuni M: Near-infrared spectroscopy study on frontal and temporal lobe activation in bipolar disorder patients during a face-to-face conversation task. *European Brain and Behavior Society 43rd Meeting*, Barcelona, 2011.9.9-12
- [2] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Sato T, Sakurai N, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Mikuni M: Near-infrared spectroscopy in psychiatry (Symposium 2 :

Use of near-infrared spectroscopy (NIRS)).  
*The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology*, Kobe, 2010.10.28.-11.1.

- [3] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M : Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatric disorders (Symposium 12 : Physiological abnormalities in psychiatric disease). *The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology*, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [4] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Sato T, Sakurai N, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Mikuni M : Approval of NIRS as the advanced medical technology in psychiatry (Symposium 52 : NIRS application in clinical psychiatry). *The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology*, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [5] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M : NIRS application to psychiatric diagnosis and clinical evaluation (Symposium 52 : NIRS application in clinical psychiatry). *The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology*, Kobe, 2010.10.28.-11.1.

〔図書〕 (計 14 件)

- [1] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2012) 精神疾患・心理現象への応用とうつ症状の先進医療. In : 酒谷薫 監修・岡田英史, 星詳子, 宮井一郎, 渡辺英寿 編集『NIRS－基礎と臨床』, 新興医学出版社, 東京, pp.148-160.
- [2] 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 (2012) 『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, 東京, pp.230.
- [3] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 光トポグラフィ検査によるうつ状態の鑑別. In : 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.34-45.
- [4] 武井雄一, 管心, 栗田澄江, 笠井清登, 福田正人, 三國雅彦 (2012) 脳磁図 (MEG) の精神疾患診断への応用. In : 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.161-174.
- [5] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2012) 精神疾患・心理現象への応用とうつ症状の先進医療. In : 酒谷薫 監修・岡田英史, 星詳子, 宮井一郎, 渡辺英寿 編集『NIRS－基礎と臨床』, 新興医

学出版社, 東京, pp.148-160.

- [6] 福田正人 (2012) 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復. In : 宇田川健, 寺尾直尚, 高・清久 監修『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』, 精神・神経科学振興財団, pp.44-65, 111-116, 127-128, 138-141.
- [7] 福田正人 (2012) 『精神科の専門家をめざす』 (改訂新版). 星和書店, 東京, pp.301.
- [8] 福田正人, 滝沢龍 (2011) 気分障害の診断・治療に近赤外線スペクトロスコピィは有力か? 上島国利・三村将・中込和幸・平島奈津子 編『EBM 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社, 東京, p.114-121.
- [9] 福田正人 (2011) 『NIRS 波形の臨床判読－先進医療「うつ症状の光トポグラフィ検査」ガイドブック』, 中山書店, 東京, pp.116.
- [10] 福田正人 (2011) 光トポグラフィ. 笠井清登, 村井俊哉, 三村将, 岡本泰昌, 大島紀人『精神科研修ノート』, 診断と治療社, 東京, pp.170-172.
- [11] 福田正人, 三國雅彦 (2010) うつ病の NIRS 研究. 樋口輝彦編『最新うつ病のすべて』, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp.201-207.
- [12] 福田正人, 亀山正樹 (2010) NIRS による精神疾患の診断. 神庭重信・加藤忠史 編『脳科学エッセンシャル－精神疾患の生物学的理解のために』 (専門医のための精神科臨床リュミエール 16), 中山書店, 東京, pp.263-264.
- [13] 福田正人, 鹿島晴雄 (2010) 『前頭葉でわかる精神疾患の臨床』, 中山書店, 東京.
- [14] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2010) NIRS で捉える自然な状態の前頭葉機能. 福田正人『前頭葉でわかる精神疾患の臨床』, 中山書店, 東京, pp.241-253.

〔産業財産権〕 出願・取得ともなし

〔その他〕 (メディアでの報道)

- [1] 信濃毎日新聞 : 問診主体の診断を補助－前頭葉の血流量を調べる検査 (シリーズ : 現代を映すところの病 第2章「従来型」うつ病の今⑦) 2012.6.8.

- [2] NHK 総合放送：番組・NHK スペシャル  
「ここまで来た！ うつ病治療」  
2012.2.12.
- [3] 日本経済新聞：協調性のない人は「努力  
して」会話一脳の血液量変化で推測。  
2011.2.9.朝刊.
- [4] Nature (This Week Editorial) : First do no  
harm: Simple tools to diagnose mental  
illness should not be offered without sound  
supporting evidence. *Nature* 469: 132, 2011.
- [5] Nature (Feature News) : Thought  
experiment: Japanese hospitals are using  
near-infrared imaging to help diagnose  
psychiatric disorders. But critics are not sure  
the technique is ready for the clinic. *Nature*  
469:148-149 (by David Cyranoski, Nature's  
Asia-Pacific correspondent).

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

福田 正人 (FUKUDA MASATO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：20221533

### (2)研究分担者

三國 雅彦 (MIKUNI MASAHIKO)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：00125353

亀山 正樹 (KAMEYAMA MASAKI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：00455982

武井 雄一 (TAKEI YUICHI)  
群馬大学・医学部・助教

研究者番号：30455985

上原 徹 (UEHARA TORU)  
群馬大学・健康支援総合センター・准教授  
研究者番号：60303145

成田 耕介 (NARITA KOSUKE)  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号：70345677