

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 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：32639

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791143

研究課題名（和文）fMRI を用いた統合失調症の思考メカニズムの障害に関する研究

研究課題名（英文）Thought disorder in schizophrenia on functional MRI study

研究代表者

松田 哲也 (MATSUDA TETSUYA)

玉川大学・脳科学研究所・准教授

研究者番号：30384720

研究成果の概要（和文）：

統合失調症のセルフリフレクション機能異常を明らかにする為に functional MRI を用いて、関連する脳活動を計測することで検討した。その結果、統合失調症は他人からの働きかけにより、自身の思考について顧みただけの場合でも、自分ではなく他人の思考、行動に対する顧みをする時に高くなる PCC の活動が健常者に比較し有意に高かった。この結果は、統合失調症の sense of agency のような症状を反映していると考えられ、自己に対して他者へのリフレクションが働いてしまうことが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

Efforts to localize neural activity associated with self- and other-referential processing have described the activity in the medial prefrontal cortex (mPFC), the anterior cingulate cortex (ACC), and the anterior insula for self- versus other-referencing and activity in the precuneus for other- versus self-referencing. We therefore explored differences in brain activity between patients with schizophrenia and normal controls using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Normal controls showed higher activation of the anterior insula, which is associated with self-reflection, whereas patients with schizophrenia showed higher activation of the precuneus, an area associated with other-reflection, even though they were contemplating the correctness of their own answers. These results indicate that patients with schizophrenia may perceive themselves not as self but as other, even during tasks requiring them to reflect on themselves.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：統合失調症、fMRI、思考障害、自動処理、大脳基底核

1. 研究開始当初の背景

通常、我々がまだ慣れていないことを実行するときには、それをトライ・アンド・エラーで修正していく。つまり、前頭葉において文脈(context)を作成し、それを正解との誤差(error)をもって洗練させていく。慣れていない時は前頭葉中心に働き、意識的によく考えながら行動し(熟慮的判断)、それが慣れてくると大脳基底核が中心に働くようになり自動的に行動できるようになる(習慣的・反射的判断)。しかし、統合失調症は、繰り返し実行してもいつまでも慣れることなく全力で実行しているような傾向を示す。つまり、統合失調症はこの熟慮型判断から習慣的・反射的判断に切り替えることができないために、皮質(特に前頭葉)の活動が健常者に比べ強くこのような傾向を示すのではないかと考えられる。

このように、思考メカニズムとして、熟慮的意思決定システムと反射的・自動的意思決定システムの2つがあり、前者は大脳皮質の前頭葉など高次機能を司るところが主に関係して、アルゴリズムによる意図的ないし熟慮的な意思決定が行われる。後者では、脳の中でも本能的な部分を司る大脳基底核などが主に関係して、反射的、自動的な意思決定が行われる。構えは繰り返し課題を行う中で整理され、単純化されていく。

これには、自己認知(セルフリフレクション)による、自分の思考、行動に対する評価からの正確なフィードバック信号が必要である。思考には、これらの機能が正確に働くことが必要であるが、統合失調症は、これら一連の思考過程の何らかの異常があることで思考障害が引き起こされている可能性があるのではないかと考えられる。

2. 研究の目的

自己認知に関連する神経基盤については、近年多く報告されている。自己や他者の認知には、medial prefrontal cortex (MPFC), precuneus(PCC), insula, temporal-parietal junction (TPJ)などが関わっている。自己認知における insula の働きとして、特に anterior insula は自己自伝的エピソード記憶、自己生成動作と関連すると報告されており、他者ではなく自分に関係、つまり自己に対して意識するとき強い活動を示す。一方 PCC は自己よりむしろ他者に対する意識で有意に高い活動を示すことが報告されている。これまでの統合失調症のセルフリフレクション機能を検討した研究では、自分が生成した単語と、予め用意されていた単語の比較を行っているためリフレクション機能は非常に弱い。統合失調症では、sense of agency といった症状、つまり自分で行った行動につ

いても自分で行ったという感覚が薄いという症状を呈する。そこで、本研究では、自分で判断した結果について他人からのほたつきかけにより、その回答が本当に正しいかを見直すという課題を用いて、統合失調症のセルフリフレクション機能異常を明らかにする為に functional MRI を用いて、関連する脳活動を計測することで検討した。健常者と統合失調症において、セルフリフレクションに関連する anterior insula と他者リフレクションに関連する precuneus の活動のパターンについても検討し、リフレクション異常の詳細についても検討を行った。

3. 研究の方法

課題は小島らの横S字を用いた探索眼球運動課題を部分的に改変し、視覚的教示を用いてかつ繰り返し実験を行えるようにした。1課題は、「記銘」、「遅延」、「照合」、「回答」から構成され、15回繰り返し行った。被験者に慣れを与えず、タスクへの注意を維持するために探索眼球運動課題の反応的探索スコアに相当する「念押し」を15回中10回のみに加えた。

課題構成ならびに時間

- ① 課題番号が提示され中心固視 (6秒)
- ② 「次に出てくる課題を覚えてください」 (4秒)
- ③ 提示されたS字図版の記銘 (10秒)
- ④ 「今の絵とこれから出てくる絵に違いがあるかみてください」 (4秒)
- ⑤ 「□の部分で違いはありますか」 (6秒)
6つの区画から構成される横S字図版の中で、黄色線で囲まれた1区画について第一照合課題を行う。
- ⑥ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。
- ⑦ 「他の部分で違いありますか」 (6秒)
黄色線枠外にあたる残り5区画の図版全体について照合をするよう求められる。
- ⑧ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。
- ⑨ 「本当にその答えでいいですか」 (6秒)
- ⑩ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。

fMRI 撮像中の課題の遂行度については、正否確認のボタン押しにより正解率、反応時間を計測した。

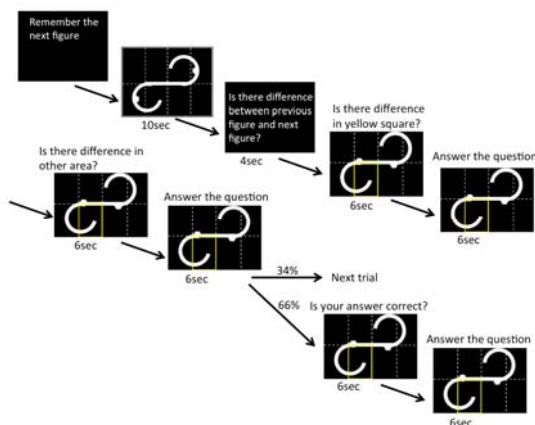
fMRI 撮像は Echo planner Imaging (EPI) 法で行い、撮像条件は repetition time (TR) = 2000ms、echo time (TE) = 50ms、flip angle

(FA) = 90deg、field of view (FOV) = 192mm、Matrix=64×64 とし、AC-PC line に平行な角度でスライス厚 6mm の計 20 枚のマルチスライスを撮像し、ほぼ全脳を観察した。

MRI データの解析には SPM8 を使用し、前処理と統計解析を行った。前処理は動きの補正のため、各画像をセッション最初のスキヤンの画像に位置合わせ (realign) をし、次に全スキヤンの平均画像を SPM8 のテンプレート EPI 画像に標準化 (normalize) させるパラメータを求め、そのパラメータを使用し全画像の標準化を行い、最後に標準化した画像を 3次元 Gaussian フィルター (FWHM 8mm) による平滑化 (smoothing) を行った。統計解析は血行動態反応関数 (hemodynamic response function: HRF) を convolve した box-car 関数によって、一般線形モデルに基づく統計的推定を行った。統計的推定の際には、低周波成分を取り除くための high-pass フィルター、および自己相関除去のための AR1 による low-pass フィルターを用いた。賦活画像は「念押し」中、なお集団解析には Random effect analysis を用いた。

各被験者の脳活動は、(1) □で囲まれた部分で違いはありますか? と質問している時、(2) それ以外の部分で違いはありますか? と質問している時、(3) (1) と (2) の質問の後にその答えは正しいですか? という念押しの質問をしている時の脳活動を求めた。セルフリフレクションに特異的に活動している脳部位を求めるために、(3) の活動から (1) と (2) の活動を差し引いた。

(1) (2) については、他人からの働きかけにより図形の相違を確認している機能を反映している。一方、(3) については、他人からの働きかけにより、自分が判断した回答について見直すということをしているためセルフリフレクション機能が働いていると考えられる。



4. 研究成果

セルフリフレクションに関連する脳活動を検討するために、念押し時の活動から黄色い四角で囲まれた領域、ならびにそれ以外の

部分で初めに提示された画像と 2 番目に提示された画像の違いの有無の判断をしている時の活動を差分した。健常者では、insula、PCC、ACC、STG の活動が認められた。一方統合失調症では、insula、PCC、ACC、STG、MTG の活動が認められた。健常者と統合失調症の活動の差を確認するために、健常者と統合失調症の差分画像を求めた結果、健常者は統合失調症に比べ anterior insula の活動が高く、統合失調症は健常者に比べ PCC の活動が高かった。ROI 解析を行い、被験者毎の Anterior insula と PCC の活動を求め、anterior insula と PCC の活動パターンの検討を行った。その結果、統合失調症では anterior insula の活動は PCC に比べ有意に低く、健常者では逆に anterior insula の活動は PCC に比べ有意に高かった。また、PCC の活動は、統合失調症が健常者に比べ有意に高く、anterior insula の活動は、健常者が統合失調症に比べ有意に高かった。本研究では、統合失調症のセルフリフレクション異常を明らかにすることを目的に、図形照合課題を用いて検討した。まず、被験者の回答に対し念押しした場合に健常者、統合失調症ともにセルフリフレクションに関連する ACC、PCC、insula の活動がみられた。これらの結果からは、統合失調症も念押しした場合に自分の回答に対し顧みていることがうかがえる。

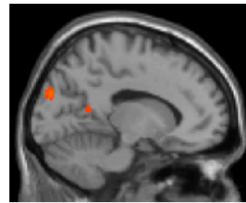
その後健常者と統合失調症との活動の違いを検討した結果、健常者は統合失調症と比較し anterior insula の活動が有意に高く、統合失調症は健常者と PCC の活動が有意に高かった。さらにこの領域の ROI 解析を行った結果、統合失調症では anterior insula の活動が低い PCC の活動は強く、健常者では反対に anterior insula の活動が強く、PCC の活動が強かった。リフレクションには自身に対するセルフリフレクションと他人に対するリフレクションがある。セルフリフレクションには anterior insula、ACC が強く活動し、other reflection では PCC が強く活動することが報告されている。つまり、今回の我々の結果では、自分の回答に対し念押しにより顧みるためセルフリフレクションがおこるはずであるが、統合失調症では他者へのリフレクションで活動が高くなる PCC の活動が有意に高いことから、統合失調症は自分の思考に対し、自分のことと思えない異常があると推測される。

本研究では、図形照合課題を用いて統合失調症のセルフリフレクション異常を明らかにすることを目的とした。その結果、統合失調症は他人からの働きかけにより、自身の思考について顧みた場合でも、自分ではなく他人の思考、行動に対する顧みをする時に高くなる PCC の活動が健常者に比較し有意に高かった。この結果は、統合失調症の sense of

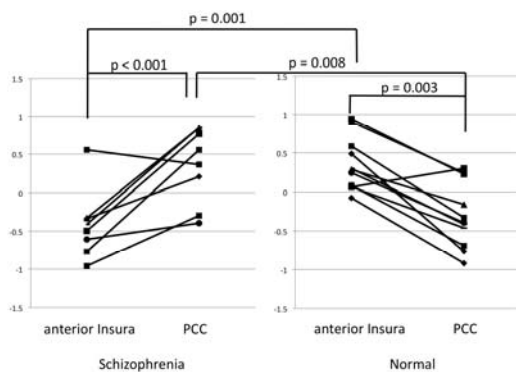
agencyのような症状を反映していると考えられ、自己に対して他者へのリフレクションが働いてしまうことが明らかになった。統合失調症はこのような異常により、自身の思考、行動の洗練化がされにくいのではないかと考えられる。



Normal > Sz



Sz > Normal



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. Nature Communications. 査読有り、2012, 3, 759
DOI: 10.1038/ncomms1757
- ② Watanabe K, Matsuda T, Nishioka T, Namatame M. Eye gaze during observation of static faces in deaf people. PloS ONE. 査読有り、2011、6(2)、216919
DOI:10.1371/journal.pone.0016919
- ③ Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T. Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity.

Psychiatry and Clin. Neurosci. 査読有り、2011、65(2)、191-198
DOI: 10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x

- ④ 松田哲也、伊藤岳人、鈴木春香、丸谷俊之、松島英介、小島卓也。統合失調症の意思決定障害。日本生物学的精神医学会誌、査読無し、2011、22(4): 257-261

[学会発表] (計 2 件)

- ① 松田哲也。統合失調症のセルフリフレクション障害。第33回日本生物学的精神医学会 シンポジウム「神経経済学と生物学的精神医学の融合」(東京)。2011年5月22日
- ② Matsuda T, Takahashi S, Nemoto Y, Suzuki M, Ito T, Yamamoto M, Marutani T, Takahashi H, Matsuura M, Matsushima E, Uchiyama M, Kojima T. Dysfunction of self-reflection in schizophrenia: A functional MRI study. American Psychiatric Association 2011(Hawaii). 2011 May. 16

[その他]

ホームページ等

<http://web.me.com/matspsyc/HOME.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 哲也 (MATSUDA TETSUYA)
玉川大学・脳科学研究所・准教授
研究者番号：30384720