

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591283

研究課題名(和文) ヒトの社会行動に辺縁系が果たす役割

研究課題名(英文) Social cognitive function and limbic system

研究代表者

河村 満 (Mitsuru, Kawamura)

昭和大学・医学部・客員教授

研究者番号：20161375

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病は運動症状を主症状とするが、認知機能障害も早期みられることを明らかにした。認知機能障害の中で、表情認知・意思決定をはじめとする、社会的認知障害がみられることを各種の臨床神経心理学的検討から示した。

さらに、社会的認知障害は、扁桃体をはじめとする辺縁系の障害で生じることを示し、辺縁系に障害がある様々な疾患で表情認知・意思決定障害などの社会的認知障害がみられることを明らかにし、ヒトの社会行動における辺縁系が果たす役割が重要であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Social cognitive function has been reported to be impaired in Parkinson's disease(PD). Recent studies have revealed that social cognition tasks, such as facial expression recognition, mind-reading, and decision making, are impaired in PD. PD patients show deficits in recognizing negative facial emotions, such as fear and disgust. Theory of mind ability measured by the "reading mind in the eyes" test is impaired in PD patients, and this finding is attributable to the visual processing of faces or the verbal comprehension of emotional adjectives. They also show a disadvantageous decision-making, related to decreased emotional responses, as measured by skin conductance responses. Caution should be exercised because the social cognitive dysfunction is mainly nonverbal and seems to affect at a level below patient's awareness.

研究分野：臨床神経学

キーワード：パーキンソン病 認知障害 社会的認知 辺縁系 表情認知 意思決定 心の理論

1. 研究開始当初の背景

大脳辺縁系は扁桃体、海馬、眼窩前頭皮質、側頭極などを含むシステムである。一括りに大脳辺縁系といっても、情動、記憶、自律神経系など活動の重要な機能を担っているとされている。だが、ヒトの行動において辺縁系がどのように機能しているのかは未だ不明な部分も多い。この原因として、ヒトの行動が複雑で多くの要因を含み、定量的かつ客観的に測定する方法が確立されていなかったことが挙げられる。申請者はこれまで、心理物理学者、心理統計学者の協力のもと、ヒトの社会的活動を支える脳内機構に関して、臨床神経心理学と非侵襲脳活動計測の統合的アプローチを用いた総合的な研究を行ってきた (Kan, Kawamura et al., 2002, 2004; Yoshimura, Kawamura et al., 2005; Suzuki, Kawamura et al., 2006; Mimura, Kawamura et al. 2006)。具体的には、「扁桃体病変」患者 (菅・石原・河村ら, 2003)、「うつ病」患者 (Kan, Kawamura et al. 2004)、健常高齢者 (Suzuki, Kawamura et al. 2007) などを対象に、神経・精神病理に伴う感情認知障害や行動障害を包括的かつ正確に評価するための研究を進めてきた。本研究ではこうした確立された評価法とノウハウを用いて、ヒトの行動の基底にある辺縁系機能について解明する。

辺縁系機能を理解する上でのもう1つの課題は、辺縁系のネットワークとしての機能を解明することである。扁桃体や海馬、前頭眼窩皮質や側頭極は相互に結合を持ち、複雑なネットワークを形成している。つまり、辺縁系の機能を理解するためには、単一の脳部位の機能を理解するだけでは不十分であり、複数の部位間の関連を明らかにすることが重要といえる。こうした問題点を解決するために、変性疾患を対象とした研究が有用といえる。例えばパーキンソン病ではドパミン投射系が障害されるが、こうした障害は中脳や辺縁系、そして前頭葉へと投射するシステムの機能不全をもたらす。また、前頭側頭葉型認知症では、前頭前野や側頭葉などの萎縮により様々な行動異常をもたらす。さらに、筆者らの近年の検討では筋強直性ジストロフィーにおいても側頭極や前頭前野、島などに異常が見られることが明らかになっている。こうした変性疾患を対象とした検討により、辺縁系システムの異常が行動にもたらす影響が明らかになると考えられる。申請者はこれまでも、こうした神経変性疾患を対象とした検討を行って来ており、このフィールドを活かして検討を広げてゆく。

2. 研究の目的

本研究では大脳辺縁系の機能とヒトの社会行動との関連について、臨床神経心理学的に検討する。扁桃体、海馬、眼窩前頭皮質、側頭極などを含む大脳辺縁系は、情動、記憶、自律神経機能などに関連することが示唆されているが、それらがヒトの社会行動におい

てどのように統合的に機能しているかは不明である。そこで本研究では、辺縁系に病変を有する疾患 (前頭側頭葉型認知症、辺縁系脳炎、パーキンソン病、筋強直性ジストロフィー) を対象として、辺縁系機能を検討する。これらの症例を対象として、表情認知や意思決定などの情動機能、嗅覚、睡眠、発汗などの自律神経機能を検討し、voxel-based morphometry や PET イメージング、事象関連電位などを用いて関連する脳部位を探る。

3. 研究の方法

本研究では大脳辺縁系病変がヒトの社会行動に及ぼす影響について調べる。この目的を達成するため、神経疾患例を対象として情動、記憶、自律神経系の機能を測定し、日常行動との関連を探る。対象疾患は、前頭側頭葉型認知症、辺縁系脳炎、パーキンソン病、筋強直性ジストロフィー症例である。また、これら機能の神経基盤を検討することを目的として voxel-based morphometry、PET イメージング、事象関連電位を用いた検討を行う。

各疾患に共通した研究方法

以下に示す検討を、前頭側頭葉型認知症を中心とした認知症例の他、辺縁系脳炎、筋萎縮性側索硬化症例、パーキンソン病、筋強直性ジストロフィー例を対象として行う。これら症例では他者とのコミュニケーションの様々な側面に問題が生じる可能性があるため、これら症例の社会行動について評価を行う。これと並行して情動機能、記憶機能、自律神経機能を測定することで、社会行動の変容に関連する因子を特定する。

研究1) 神経疾患における社会行動機能の評価

日常的な社会行動機能を測定するために、質問紙および社会的認知課題を用いた検討を行う。社会性に関する質問紙としては、性格質問紙である TCI や、自閉症スペクトラム症例において用いられている AQ の下位項目を利用する。TCI では報酬依存性や損害回避性に加えて協調性などについて測定が可能であり、AQ では社会的スキルやコミュニケーション能力についての測定が可能である。また、社会的認知課題ではアイオワギャンプリング課題や失言課題を用いた検討を行う。アイオワギャンプリング課題では損失や報酬のバランスをとりながら行動を選択することが必要であり、日常生活における意思決定能力を測定することができる。失言課題では他者とのコミュニケーションにおいてどのように振舞うべきかを測定可能であり、特に他者心理の推測能力について測定することができる。これらの課題は国際的にも広く使用されている課題であるが、既に我々のグループにおいて日本語版を開発し、実用化している。課題の負荷によっては実施が困難な場合が想定されるが、上述の複数の方法のうち、各疾患に最も適したものを選択して使用する。

研究2) 辺縁系関連機能の評価

辺縁系に関連する機能として、情動、記憶、自律神経機能の評価を行う。各種評価で得られたデータを用いて、上述の社会行動評価との関連があるか否かを分析する。

情動機能に関しては、我々が過去の研究から開発した独自の表情認知課題を用いて検討を行う。表情認知課題は2種類あり、1つは動画を用いた表情認知課題、もう1つはモーフィングを用いた曖昧表情による表情認知課題である。前者は表情の動き情報を含めた形式で妥当性の高い検討が可能であり、後者は各種情動に対する感度を測定できるという点で利点がある。また、言葉のプロソディや文章を刺激とした情動評定課題も並行して行う。さらに、IAPSと呼ばれる情動を喚起する写真刺激(例・ヘビの写真や注射をしている写真など)を用いて情動価の認知および情動的な覚醒度を測定する。いずれかの課題の遂行が困難な場合には、より負荷の低い課題、あるいはその患者に適した課題を用いることで対応する。

記憶機能に関しては、既に標準化されたWMS-Rと呼ばれる記憶バッテリーを用いて検討する。このバッテリーはやや負荷が高いため、遂行が困難な患者についてはRBMTと呼ばれる課題を用いて検討を行う。

自律神経機能に関しては、嗅覚、睡眠、便秘、発汗について検討を行う。便秘や睡眠障害などの自律神経障害については問診による聞き取り調査を実施する他、嗅覚については市販のテストバッテリーを用いて検討を行う。発汗については、皮膚電位活動などの指標を用いて生理的に測定する。発汗活動は情動の生成状態とも密接に関連しているため、情動認知課題やギャンブル課題を行っている最中の発汗活動を測定し、関連を調べる。

研究3) 脳画像データの解析

対象疾患例において3テスラ構造MRIを昭和大学病院において撮像し、このデータを元にvoxel-based morphometryを行う。この手法を用いることにより、脳内の部位ごとの体積変化を定量的に分析することが可能である。これにより、健常者と神経疾患例でどの部位に体積の違いがあるかを特定し、さらに、上述の各種検査における成績と関連する脳部位を特定することが可能である。顔刺激を呈示している間の事象関連電位を記録し、双極子追跡法を用いた発生源解析によって、表情認知・心理推測能力認知に関わる脳機能を検討する。我々は既にパーキンソン病を対象とした検討から恐怖表情認知と扁桃体との関連を報告しており、手法も確立されている(Yoshimura et al., 2005)。またPETイメージングを用い、脳血流および代謝異常と辺縁系機能障害との関連を検討する。本研究には昭和大学神経内科研究員の小早川睦貴がデータ取得・分析に関して研究協力者として参加する。

4. 研究成果

パーキンソン病、筋強直性ジストロフィー、辺縁系脳炎、認知症例などを対象とした検討で、次の5に示すような成果を上げることができた。

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 17 件)

国際学術雑誌

- (1)Mori Y, Futamura A, Murakami H, Kohashi K, Hirano T, Kawamura M. Increased detection of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus using the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment: A pilot study. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2015.3;3:89-93. 査読有
- (2)Imaizumi S, Asai T, Kanayama N, Kawamura M, Koyama S. Agency over a phantom limb and electromyographic activity on the stump depend on visuomotor synchrony: a case study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. 8(545):1-8. 査読有
- (3)Ishii M, Katoh H, Takagi M, Kawamura M, Shimizu S. Influence of the Tohoku-Pacific Ocean Earthquake and Its Aftershocks on the Response to Prophylactic Therapy with Lomerizine in Patients with Migraine in Tokyo: A Retrospective Study. *European Neurology*. 2014. 71:154-160. 査読有
- (4)Ishii M, Yahara M, Katoh H, Kawamura M, Shimizu S. Polymorphisms of nitric oxide synthase and GTP cyclohydrolase I genes in Japanese patients with medication overuse headaches. *Neurology Asia*. 2014. 19(3):277-281. 査読有
- (5)Midorikawa A, Itoi C, Kawamura M.

- Detection of residual cognitive function through non-spontaneous eye movement in a patient with advanced frontotemporal dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. 8(334):1-5. 査読有
- (6)Midorikawa A, Kawamura M. The emergence of artistic ability following traumatic brain injury. *Neurocase*. 2014, 21:90-94. 査読有
- (7)Murakami H, Ichikawa H, Sugimoto A, Futamura A, Shimizu Y, Sugie M, Miller M, Kawamura M. Perceiving "ghost" images: a unique case of visual allesthesia with hemianopsia in mitochondrial disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10: 999-1002. 査読有
- (8)Sugita T, Kanamaru M, Iizuka M, Sato K, Tsukada S, Kawamura M, Homma I, Izumizaki M. Breathing is affected by dopamine D2-like receptors in the basolateral amygdala. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2015. 209, 23-27. 査読有
- (9)Tanaka A, Akamatsu N, Yamano M, Nakagawa M, Kawamura M, Tsuji S. A more realistic approach, using dynamic stimuli, to test facial emotion recognition impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013;28:12-6. 査読有
- (10)Sugimoto A, Futamura A, Ishigaki S, Hieda S, Miller M, Kawamura M. Successful use of anti-epileptic drugs in three cases of epilepsy with higher brain dysfunction. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2013;1:18-23. 査読有
- (11)Murakami H, Fujita K, Futamura A, Sugimoto A, Kobayakawa M, Kezuka M, Midorikawa A, Kawamura M. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Neurobehavioral Cognitive Status Examination (COGNISTAT) are useful for screening mild cognitive impairment in Japanese patients with Parkinson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2013;1(3):103-8. 査読有
- (12)Masaoka Y, Christos P, Anthony P, Kawamura M, Mimura M, Minegishi G, Homma I. Markers of brain illness may be hidden in your olfactory ability: A Japanese perspective. *Neuroscience Letters*. 2013;549:182-5. 査読有
- (13)Koyama S, Midorikawa A, Suzuki A, Hibino H, Sugimoto A, Futamura A, Kawamura M. Selective impairment of race perception following bilateral damage in the fusiform and parahippocampal gyri. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2013;1(3):96-102. 査読有
- (14)Kawai Y, Midorikawa A, Sugimoto A, Futamura A, Sobue G, Kawamura M. A new disorder of praxis in neurodegenerative disease that may be part of Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2013;19(4):408-15. 査読有
- (15)Ishii M, Katoh H, Kurihara T, Kawamura M, Shimizu S. Characteristics of inconsistent responders to prophylaxis therapy with lomerizine in patients with migraine: A retrospective study in Japan. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;335:118-23. 査読有
- (16)Ishihara K, Araki S, Ihori N, Suzuki Y, Shiota J, Arai N, Nakano I, Kawamura M. Pseudobulbar Dysarthria in the

Initial Stage of Motor Neuron Disease with Dementia - a Clinicopathological Report of two Autopsied Cases.

European Neurology. 2013;69:270-4.

査読有

- (17)Ichikawa H, Ohno H, Murakami H, Ishigaki S, Ohnaka Y, Kawamura M. Self-Rated Anosognosia Score May Be a Sensitive and Predictive Indicator for Progressive Brain Atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: An X-Ray Computed Tomographic Study. European Neurology. 2013;69:158-65.

査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

国際学会発表

- (1)Honma M, Kuroda T, Futamura A, Sugimoto A, Murakami H, Kawamura M. Dysfunctional processing of time in Parkinson's disease. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Nice Acropolis. 2015.3.
- (2)Murakami H, Owan Y, Mori Y, Futamura A, Saito Y, Yano S, Ishigaki S, Kato H, Kezuka M, Kawamura M. Effects of dopaminergic medication on cognitive function. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Nice Acropolis. 2015.3.
- (3)Kuroda T, Honma M, Futamura A, Sugimoto A, Kawamura M. A case study of Autobiographical amnesia: subjective memory versus public memory. Conscious Experience of Time Conference. Berlin University. 2014.9.
- (4)Murakami H, Owan Y, Yamagishi K, Mori Y, Watanabe D, Mizuma K, Sugimoto A, Futamura A, Kuriki A,

Ishigaki S, Kezuka M, Kawamura M.

Executive function which correlates with motor symptoms in Parkinson's disease without dementia -using BADS. 18th International congress of Parkinson's disease and movement disorders. Stockholm, Sweden. 2014.6.

- (5)Murakami H, Futamura A, Sugimoto A, Kobayakawa M, Kezuka M, Midorikawa A, Kawamura M. The montreal cognitive assessment (MOCA) is a useful means of identifying mild cognitive impairment in Japanese patients with parkinson's disease. The 11th International Conference On Alzheimer's & Parkinson's Disease; Mar 6-10; Florence2013.

- (6)Murakami H, Futamura A, Sugimoto A, Kobayakawa M, Kezuka M, Midorikawa A, Kawamura M. Mild cognitive impairment in parkinson's disease evaluated by the cognistat. MDPD 2013; Apr 18-21; Seoul2013.

- (7)Murakami H, Sugimoto A, Futamura A, Fujita K, Saito Y, Kuriki A, Ishigaki S, Kobayakawa M, Kato H, Midorikawa A, Kezuka M, Kawamura M. Correlation between cognitive function and motor symptoms in parkinson's disease. WCN 2013; Sep 21-26; Vienna2013.

〔図書〕(計 2 件)

- (1)河村満 . 神経内科診療のギモン (Modern Physician) . 新興医学出版社. 2015.
- (2)河村満 . こころのメモ帳 . 新興医学出版社.2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称 :

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6．研究組織

(1)研究代表者

河村 満 (KAWAMURA Mitsuru)
昭和大学・医学部・客員教授
研究者番号：20161375

(2)研究分担者

小早川睦隆 (KOBAYAKAWA Mutsutaka)
東京情報大学・総合情報学部・助教
研究者番号：80445600

金野竜太 (KINNO Ryuta)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：70439397

(3)連携研究者