

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽

研究期間：2011～2012

課題番号：23659558

研究課題名（和文）社会知能の客観的評価を実現する心理検査バッテリーの開発

研究課題名（英文）Developing psychological tests battery to objectively assess human social intelligence

研究代表者 山末英典

(YAMASUE HIDENORI)

東京大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80436493

研究成果の概要（和文）：1) オリジナルの社会知能の検査バッテリー（他者の友好性の判断、共感、こころの理論、不公平性回避、社会的文脈での表情判断）の作成、2) 自閉症スペクトラム障害（ASD）当事者 40 名と定型発達者（TD）40 名からの新旧の社会知能検査バッテリーでのデータ収集、3) 同一の ASD 当事者 40 名と TD 対照者 20 名からのマルチモダリティ MRI データ解析、4) オリジナルの社会知能検査バッテリーおよびその MRI 指標をアウトカム指標としてオキシトシン噴霧剤の単回投与（40 症例）および長期投与（20 症例）の効果を ASD 当事者で検証する臨床試験、について行った。そして、以下の研究成果については結果を確定して論文発表した。TD 群では、表情や声色を主に活用して他者の友好性を判断する場合には後方部の背内側前頭前野をハブとするネットワークが、言葉の内容を主に活用する場合には右半球の腹側の後部下前頭回をハブとする異なるネットワークが賦活された。一方で、前方部の背内側前頭前野はこれらのネットワークを橋渡しし、どちらのハブ領域よりも早く賦活され、この部位がどちらかのネットワークを選択的に動員し、非言語的な情報と言語的な情報が食い違う際の複雑な他者判断を瞬時に効率よく成立させることを示した（SCAN, 2013）。それに対して ASD 当事者では、他者の友好性を判断する際に顔や声の表情を重視することが有意に少なく、その際に内側前頭前野の賦活が有意に弱いことが重要であること、この内側前頭前野の活動が減弱しているほど臨床的に観察されたコミュニケーションの障害が重いことを示した（PLoS ONE, 2012）。さらに、オキシトシンの経鼻単回投与によって、減弱していた内側前頭前野の賦活が回復し、表情や声色を活用して他者の友好性を判断することが増えることを示した（JAMA psychiatry, in press）。

研究成果の概要（英文）：In this study project, an original psychological tests battery was developed to test human social intelligence such as social judgment, empathy, theory of mind, inequality aversion, facial recognition. Then, the battery was applied in clinical and non-clinical population. In addition to performance on the battery, brain activities were examined while the participants conducted the tasks. Furthermore, clinical trials were conducted to test the sensitivity of the battery and fMRI signal during the task for detecting the effect of intranasal oxytocin in the clinical population.

The following findings were established and reported in the published papers. First, in the non-clinical population, we found that the social judgments of other's hostility mainly based on nonverbal communication contents activated the posterior dorsal medial prefrontal cortex (post-dmPFC), bilateral anterior insula, and right dorsal posterior inferior frontal gyrus (pIFG), whereas the judgments biased by the verbal contents activated the bilateral ventral pIFG. In contrast, the anterior dmPFC (ant-dmPFC), bilateral superior temporal sulcus, and fusiform gyrus were commonly involved in both of the judgments. We further found that the post-dmPFC and right ventral pIFG were hub regions in networks underlying the nonverbal- and verbal-content-biased judgments, respectively. In addition, we revealed that these judgments -type-specific networks were bridged by the ant-dmPFC, which was recruited for the judgments earlier than the two hub regions (SCAN 2013). Then, we showed that the autism spectrum disorders (ASD) group made significantly less judgments primarily based on the nonverbal information than the typically-developed (TD) group, and they exhibited significantly less brain activity in the right IFG, bilateral anterior insula, ventral mPFC (vmPFC), and dmPFC than the TD group. Among these five regions, the vmPFC and dmPFC were most involved in nonverbal-information-biased judgments in the TD group. Furthermore, the degree of decrease of the brain activity in these two brain regions predicted the severity of autistic communication deficits (PLoS ONE 2012). Finally, in a randomized, double-blind, placebo-controlled, within-subject crossover trial, we demonstrated behavioral and neural effects of single-dose intranasal oxytocin on socio-communicational deficits of ASD. As direct neurobiological evidence, oxytocin mitigates socio-communicational deficits through recovering originally-diminished brain activity in the medial prefrontal cortex (JAMA psychiatry, in press).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：対人行動、社会認知、社会心理、自閉症、広汎性発達障害、MRI、functional MRI、MR-spectroscopy

1. 研究開始当初の背景

- 1). 社会性の障害の病態・病因解明、治療法開発の機運の高まり (Psychiatry Clin Neurosci 63, 129-40, 2009 で概観)
- 2). 本人に施行可能で経時変化も検出可能な社会知能・認知の客観的な評価指標の欠如

- 3). 知能や学力試験に偏重して対人交渉能力や協調性などを汲み取りにくい能力評価制度

2. 研究の目的

- 1). 社会知能の各成分 (対人知覚 (顔、声、表情) やその記憶、共感、こころの理論、対人かけひきなど) を検討する心理検

査バッテリーを作成する。

- 2). 健常成人の社会性や自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: 以下 ASD) での社会性の障害について評価し、従来の評価指標との比較から妥当性を検証する。
- 3). マルチモダリティMRI 解析を行い、同バッテリーによる脳賦活や評点結果と社会脳領域の機能・形態・代謝との関係を明らかにし、これによって認知神経科学的妥当性を検証する。
- 4). オキシトシン噴霧剤による ASD 当事者での社会認知促進効果を検討するランダム化した偽薬対照で二重盲検の臨床試験の際に用いて、経時変化検出の感受性や繰り返し効果について検証する。

3. 研究の方法

本課題では、1) オリジナルの社会知能の検査バッテリー（他者の友好性の判断、共感、こころの理論、不公平性回避、社会的文脈での表情判断）の作成、2) 自閉症スペクトラム障害 (ASD) 当事者 40 名と定型発達者 (TD) 40 名からの新旧の社会知能検査バッテリーでのデータ収集、3) 同一の ASD 当事者 40 名と TD 対照者 20 名からのマルチモダリティ MRI データ解析、4) オリジナルの社会知能検査バッテリーおよびその MRI 指標をアウトカム指標としてオキシトシン噴霧剤の単回投与（40 症例）および長期投与（20 症例）の効果 ASD 当事者で検証する臨床試験、について行った。以下に上述した 1)-4) の詳細を記載する。

- 1) 俳優の表情等を記録した写真と動画、イラストレーターに描画してもらった 4 コマ漫画などを用いて、他者判断、他者の感情や意図の理解、表情認知、不公平性の回避、などを検討する心理検査を作成した。
- 2) これらのオリジナルの心理課題と Social Responsiveness Scale, Autism Diagnostic Interview Revised, Empathy Quotient, Systemizing

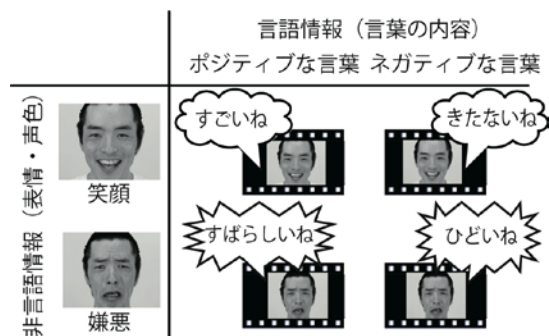
Quotient, Autism Spectrum Quotient などの従来の心理検査や心理評価の両方を知的障害がなく服薬を殆ど行っていない成人男性の ASD 当事者 40 名と背景情報を一致させた TD 対照者 20 名で施行した。

- 3) これらの心理検査を実施した対象者に Structural-MRI, Diffusion tensor imaging, MR-spectroscopy, fMRI を行い、作成した検査バッテリーによる脳賦活および評点結果と社会脳領域の機能・形態・代謝のデータを収集した。
- 4) ASD 当事者を対象にオキシトシン噴霧剤の単回投与（40 症例）および長期 6 週間投与（20 症例）による社会認知促進効果を検討する臨床試験の際に上記で作成した心理検査をアウトカム指標として用い、経時変化検出を検討する臨床試験を計画して東大病院 IRB の承認を得て臨床試験登録して実施した。

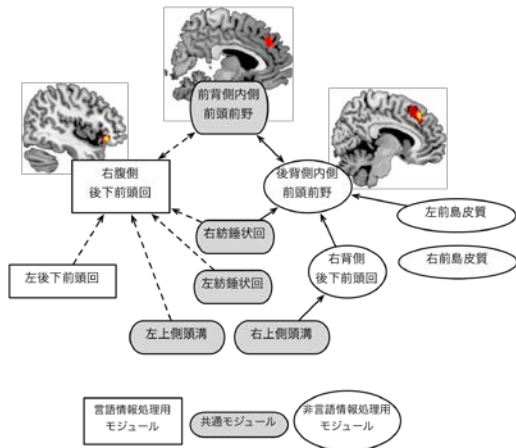
4. 研究成果

以下の結果については、解析結果を確定させて論文発表を行なった。

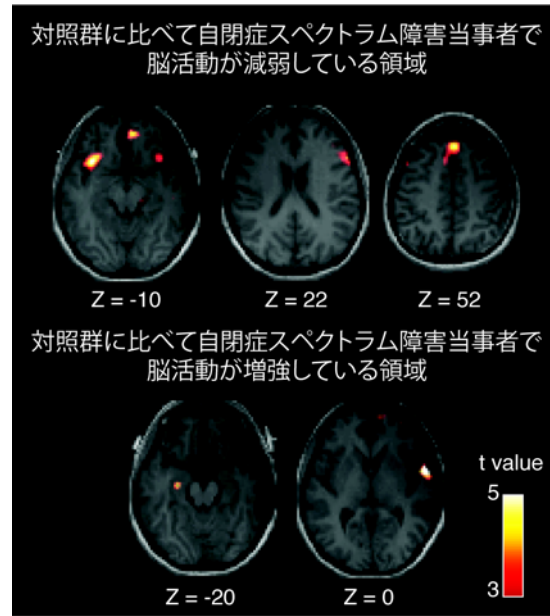
まず TD 群を対象に、オリジナルの社会知能検査の一部を実施中の fMRI を解析し、表情や声色を主に活用して他者の友好性を判断する場合には後方部の背内側前頭前野をハブとするネットワークが、言葉の内容を主に活用する場合には右半球の腹側の後部下前頭回をハブとする異なるネットワークが賦活されることを初めて示した（下図）。



一方で、前方部の背内側前頭前野はこれらのネットワークを橋渡しし、どちらのハブ領域よりも早く賦活され、この部位がどちらかのネットワークを選択的に動員し、非言語的な情報と言語的な情報が食い違う際の複雑な他者判断を瞬時に効率よく成立させることが示唆された（下図: Watanabe et al., SCAN, 2013 より改変。）。

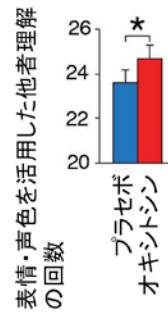


それに対して、ASD 当事者では、他者の友好性を判断する際に顔や声の表情を重視することが有意に少なく、その際に内側前頭前野の賦活が有意に弱いことが重要であることを初めて示した（下図）。さらにこの内側前頭前野の活動が減弱しているほど臨床的に観察されたコミュニケーションの障害が重いことを示した (Watanabe et al., PLoS ONE, 2012)。

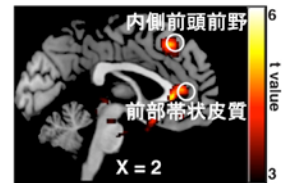


さらに、オキシトシンの単回投与によって、減弱していた内側前頭前野の賦活が回復し、表情や声色を活用して他者の友好性を判断することが増えることを示し、元々の障害が行動と脳活動の両レベルで回復することを示唆した（下図） (Watanabe et al., JAMA psychiatry, in press)。

行動パターンの正常化



脳活動パターンの正常化



○: 自閉症で活動が減弱していた部位が、オキシトシンの経鼻投与で賦活増強。

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 11 件)

1. Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H. Diminished medial prefrontal activity behind

- autistic social judgments of incongruent information. PLoS One. 7: e39561, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0039561
2. Yamasue H*, Yee JR, Hurlmann R, Rilling JK, Chen FS, Meyer-Lindenberg A, Tost H. Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. The Journal of Neuroscience. 32: 14109-14117, 2012. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3327-12.2012
 3. Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. Social Cognitive and Affective Neuroscience. April 2, 2013. published online. DOI: 10.1093/scan/nst046.
 4. Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, and Yamasue H. Oxytocin mitigates socio-communicational deficits of autism with recovery of medial prefrontal activity: a randomized controlled trial. JAMA psychiatry, in press.
 5. 山末英典、加藤進昌「自閉症とオキシトシン」 Clinical Neuroscience 28: 1336-1337, 2011.
 6. 山末英典、加藤進昌【性差からみた精神疾患】「性差と自閉症」臨床精神医学 40: 153-160, 2011.
 7. 山末英典【精神発達遅滞・自閉症の分子医学】発達障害・自閉症のゲノム研究「自閉症のイメージングジェネティクス」医学のあゆみ 第1土曜特集 239: 733-738, 2011.
 8. 山末英典【ニューロペプチド-update】「オキシトシンと神経画像」Clinical Neuroscience 30: 209-211, 2012.
 9. 山末英典 神経精神医学「社会性の障害に対する経鼻オキシトシン療法」医学のあゆみ 241: 604, 2012.
 10. 山末英典「多面的脳MRIによる対人行動の障害の研究」ブレインサイエンス・レビュー 2012: 185-204, 2012.
 11. 山末英典「ヒトの社会行動の脳神経基盤: 自閉症研究への示唆」精神医学 54: 454-464, 2012.
- [学会発表] (計 17 件)
1. 山末英典「自閉症の非定型な社会認知の脳神経基盤」シンポジウム:「子供から成人へ 発達障害の予後、治療効果予測への取り組み」、第33回生物学的精神医学会、2011年5月21日、東京
 2. Yamasue H “Neural basis of oxytocin effect on social deficits in autism spectrum disorders”, Symposium “Oxytocin in the social behavior and its significant roles in autism-spectrum disorders”, 10 th WFSBP Congress, Prague, Czech Republic, May, 30, 2011.
 3. Yamasue H “Genetic social neuroimaging and autism”, Genetic, cellular, and cognitive approaches to understanding social behavior - A joint Tamagawa University-Caltech Lecture Course, The 15th annual meeting of the ASSC, Kyoto, Japan, June, 8, 2011.
 4. 山末英典「脳障害から解く他者への協調や共感の物質機構、社会性の男女差」、セルツァーボディダイナミクスラボ主催 第1回「身心一体科学研究会レクチャーシリーズ」、2011年6月20日、東京
 5. 山末英典「対人交渉の障害を生み出す脳神経基盤の同定と治療法開発の試み ～男女差とオキシトシンに着目して～」、第55回GHP研究会、2011年7月23日、東京
 6. 山末英典「自閉症における非定型な社会認知の神経基盤」、第34回日本神経科学大会シンポジウム:将来計画委員会企画基礎-臨床統合シンポジウム:自閉症スペクトラム障害の神経科学、2011年9月15日、神奈川(横浜)
 7. Yamasue H “ ”, Symposium “Genetics and Neuroimaging of Autism Spectrum Disorders (ASD): Targeting to the Pharmacological Approach.”, 2nd

- Congress of AsCNP, Seoul, South Korea, Sep, 24, 2011.
8. 山末英典「Voxel-based Morphometry を応用した対人行動とその障害の脳神経基盤の研究」、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム:精神疾患における脳 MRI 解析研究、2011 年 9 月 30 日、福岡 (北九州)
 9. 山末英典「自閉症の社会行動障害の脳神経基盤」、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会シンポジウム、2011 年 10 月 27 日、東京
 10. Yamasue H “Oxytocin, Sexually-dimorphic feature of social brain, and autistic social dysfunction”, Session “Neuroimaging”, Exploring Autism Research Collaboration Between Japan and United States Joint Academic Conference on Autism spectrum Disorders, Tokyo, Japan, Dec, 2, 2011.
 11. Yamasue H, Watanabe T, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Inoue H, Takanano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Ando T, Suga M, Matsuzaki H, Tsuchiya K, Kamio Y, Kato N, Kano Y, Miyashita Y, Kasai K. Intranasal administration of oxytocin recovers deficits in social interaction with increase of originally decreased medial prefrontal activity in autism spectrum disorder. Neuroscience 2011, SfN’s 41th annual meeting, Washington, DC, Nov, 15, 2011
 12. Yahata N, Yamasue H, Takano Y, Kawakubo Y, Inoue H, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Katsura M, Murakami M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K. Investigating neural mechanisms that interface between self and others: An fMRI study on the theory of mind and empathy. Neuroscience 2011, SfN’s 41th annual meeting, Washington, DC, Nov, 16, 2011
 13. Yamasue H “Oxytocin, sexually-dimorphic social brain and behavior”, Symposium “SEARCHING INTERMEDIATE PHENOTYPE: NEUROIMAGING STUDIES TO LINK AUTISTIC BEHAVIORAL DEFICITS WITH HERITABLE FACTORS”, 20th WORLD CONGRESS PARIS iacipap 2012, Paris, France, Jul, 24, 2012.
 14. Yamasue H “Neural correlates of autistic social deficits and its association with candidate genotypes”, Symposium “Multimodal neuroimaging studies in autism: Neuroanatomical, chemical, and genetic aspects of social cognition deficits”, Neuroscience 2012 the 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan, Sep, 20, 2012.
 15. Yamasue H “Neurobiological correlates of autistic social behavior” APSN/JSN-JSBP Joint Symposium “広汎性発達障害の過去、現在、未来” 31th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry, Kobe, Japan, Sep, 30, 2012.
 16. Yamasue H “OXTR and neuroanatomy in limbic and paralimbic brain regions: implications for autism research and treatment”, Minisymposium “Integrative Approaches Utilizing Oxytocin To Enhance Prosocial Behavior: From Animal and Human Social Behavior to Autistic Social Dysfunction”, Neuroscience 2012, SfN’s 42nd annual meeting, New Orleans, USA, Oct, 14, 2012.
 17. 山末英典「性差からみた自閉症スペクトラム障害」、シンポジウム脳科学から見た性差医学・医療、第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会「男女共生と性差医学・医療」、2013 年 2 月 1 日、宮城 (仙台)
- 〔図書〕 (計 3 件)
1. 山末英典: 精神医学キーワード事典、12 章脳画像、脳生理学、208「自閉症スペクトラム障害の脳画像研究」、中山書店、2011、pp573-575.
 2. 山末英典: アスペハート、特集 自閉症はどこまでわかってきたのか-生物学的精神医学研究と支援をつなげる、脳の機能・形態の問題として明らかになったこと-MRI 研究が明らかにしたこと、アスペ・ベルデの会、vol. 28、2011、pp40-44.

3. 山末英典：「ブレインサイエンスレビュー2012、多面的脳MRIによる対人行動の障害の研究」、クバプロ、2012、pp185-204.

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山末英典 (YAMASUE HIDENORI)
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：80436493

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：