

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390284

研究課題名(和文) 情動制御の脳内機構とその障害の修復機序に関する研究

研究課題名(英文) A study on brain mechanisms of emotional control and restoring mechanisms to their disturbance

研究代表者

山脇 成人 (Shigeto, Yamawaki)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：40230601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は情動の制御機構とその障害の修復機序を脳機能レベルから解明することを目的とした。健常者、疼痛性障害患者に対して様々な情動認知賦活課題と機能的磁気共鳴画像法を用い、またうつ病患者に対しては認知行動療法前後における脳活動の比較検討を行った。それらの結果からうつ病や疼痛性障害の病態やうつ病に対する認知行動療法による修復機序について、内側前頭部、腹側前帯状回、島など情動制御に関わる特定の脳領域との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the brain mechanisms of emotional control and restoring mechanisms to their disturbance in healthy controls, depression, and pain disorder. We conducted various cognitive-emotional tasks and functional magnetic resonance imaging in healthy controls or pain disorder, and examined the comparison of brain activities between pre and post cognitive behavior therapy (CBT) in patients with depression. These studies have shown that the pathology of depression and pain disorder or the restoring brain mechanism of depression modulated by CBT might be associated with the specific brain regions such as medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, and insula.

研究分野：精神医学

キーワード：精神生理学

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトは様々な行動学習(知)を繰り返し、それらの学習知識を基に、将来の報酬を予測しながら、その時点での意思決定(意)を行っている。予測した報酬が得られると喜びや楽しみが、得られないと怒りや悲しみなどの情動が惹起される。ヒトはこの知・情・意の試行錯誤を繰り返し、挫折感や充実感を体験しながら情動の制御機能を確立する。情動はストレスに対する短時間の生理反応で、大脳辺縁系が主役を担うとされるが、情動の制御機構やその障害の修復機序については未だ不明な部分が多い。

また情動は疼痛の制御に密接に結びついていることが、心理社会的、生化学的観点から明らかになっている。しかし情動が疼痛の脳内機構にいかんして影響を与えるかはほとんど調べられていない。

以上より健常人における情動の制御機構、ならびにうつ病、疼痛性障害におけるその障害や修復機序については未だ不明な部分が多くみられている。

### 2. 研究の目的

本研究では、情動の制御機構とその障害の修復機序を脳機能レベルから解明することを目的とする。

#### **認知行動療法(CBT)によるうつ病の情動制御に関する脳機能画像解析**

健常人において情動制御に関連する神経回路を明らかにするとともに、うつ病患者におけるその障害および認知行動療法(以下CBT)等の治療によるその修復機序の脳内メカニズムを明らかにする。

#### **情動による痛みの制御機序に関する脳機能画像解析**

健常人において痛みの認知的プロセスを情動が制御する神経回路を明らかにするとともに、疼痛性障害患者におけるその障害およびCBT等の治療によるその修復機序の脳内メカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

健常人、大うつ病、疼痛性障害患者を対象として情動ストレス課題、認知的再評価課題、自己関連付け課題などを用いてfMRIによる脳機能解析を行い、情動反応およびその制御機構の解明および認知行動療法による治療過程における修復機構の解析を行う。

### 4. 研究成果

健常人を対象に自己関連付け課題(Self-Referential Task)遂行時と安静時の脳血流の変化を測定し、情動制御に関わる前頭側頭部位の脳機能を検討した。解析の結果、幼若期ストレスが高いほど、うつ傾向が高く、内側前頭部におけるSelf-Referential Task及び安静時の脳活動が低下することが明らかとなった。これらの結果は、うつと情動制御に関わる神経、心理的機序についての

示唆及び、CBTを用いた検討への基礎を与えるものである。

また、うつ病患者に対してCBTの治療前後でSelf-Referential Task中の脳活動の測定し、健常者も含め比較検討を行った。ポジティブ刺激呈示時に活動低下がみられていた内側前頭部、腹側前帯状回で、CBT治療後では活動増加がみられ、ネガティブ刺激呈示時ではCBT治療後で活動低下が認められた。特に腹側前帯状回の活動では抑うつ症状の改善と負の相関が認められた。これらの結果は、うつ病に対するCBTの治療効果が内側前頭部、腹側前帯状回といった情動制御に関わる特定の脳領域との関連が示唆され、うつ病の治療機序の理解につながるものである。本研究の目的である治療過程における修復機構の解明に関して一定の成果を上げることができた。

さらに健常者に対して疼痛刺激を用いた情動ストレス課題をMRI、MEG(脳磁図)で行い、疼痛刺激時における脳活動のうち、前帯状回、扁桃体、一次体性感覚野の脳領域で悲しみを感じているときにより強い活動がみられていた。健常者で行った実験課題を疼痛性障害に対してMRIで行い、疼痛刺激時における脳活動のうち、島皮質の脳領域で悲しみを感じているときに健常者と比較してより強い活動がみられていた。これらの結果は、疼痛と情動に関わる神経、心理的機序についての示唆及び、疼痛性障害の病態理解に対して一定の成果を上げることができた。

これらの成果については査読付きの国際誌に投稿しすでに数多く出版されている。今後の展望として、さらなるうつ病や疼痛性障害への病態理解やCBTを用いた治療過程における修復機構の解析を行い、新たなコントロール法・予防法の開発につながる知見が期待される。

### 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 14 件)

1. Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto, Yoshihiko Kunisato, Shinpei Yoshimura, Ran Jinnin, Yumi Hayashi, Makoto Kobayakawa, Mitsuru Doi, Kyoko Oshita, Ryuji Nakamura, Keisuke Tanaka, Hidehisa Yamashita, Masashi Kawamoto, and Shigeto Yamawaki, *Distinctive spontaneous regional neural activity in patients with somatoform pain disorder: A preliminary resting-state fMRI study*, **Psychiatry Research: Neuroimaging**, 査読有, 221, 2014, 246-248, 10.1016/j.pscychresns.2013.12.006

2. Shinpei Yoshimura, Yasumasa Okamoto, Keiichi Onoda, Miki Matsunaga, Go Okada,

Yoshihiko Kunisato, Atsuo Yoshino, Kazutaka Ueda, Shin-ichi Suzuki and Shigeto Yamawaki, *Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing*, **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, 査読有, 9, 2014, 487-493, 10.1093/scan/nst009

3. Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto, Shinpei Yoshimura, Kazuhiro Shishida, Shigeru Toki, Mitsuru Doi, Akihiko Machino, Takuji Fukumoto, Hidehisa Yamashita, and Shigeto Yamawaki, *Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study*, **NeuroImage: Clinical**, 査読有, 2, 2013, 782-789, 10.1016/j.nicl.2013.06.001

4. Takashi Nakao, Tomoya Matsumoto, Machiko Morita, Daisuke Shimizu, Shinpei Yoshimura, Georg Northoff, Shigeru Morinobu, Yasumasa Okamoto and Shigeto Yamawaki, *The degree of early life stress predicts decreased medial prefrontal activations and the shift from internally to externally guided decision making: An exploratory NIRS study during resting state and self-oriented task*. **Frontiers in Human Neuroscience**, 査読有, 7, 2013, 1-13, 10.3389/fnhum.2013.00339

5. Takashi Nakao, Tomoya Matsumoto, Daisuke Shimizu, Machiko Morita, Shinpei Yoshimura, Georg Northoff, Shigeru Morinobu, Yasumasa Okamoto and Shigeto Yamawaki, *Resting state low-frequency fluctuations in prefrontal cortex reflect degrees of harm avoidance and novelty seeking: an exploratory NIRS study*, **Frontiers in System Neuroscience**, 査読有, 7, 2013, 1-9, 10.3389/fnsys.2013.00115

6. Masayo Sawa, Hidehisa Yamashita, Koichiro Fujimaki, Go Okada, Terumichi Takahashi and Shigeto Yamawaki, *Negative Correlation between Affective Symptoms and Prefrontal Activation during a Verbal Fluency Task: A Near-Infrared Spectroscopy Study*, **Neuropsychobiology**, 査読有, 67, 2013, 103-110, 10.1159/000345161

7. Taro Murakami, Seiji Hama, Hidehisa Yamashita, Keiichi Onoda, Masuki Kobayashi, Junichi Kanazawa, Shigeto

Yamawaki, Kaoru Kurisu, *Neuroanatomic Pathways Associated with Poststroke Affective and Apathetic Depression*, **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, 査読有, 21, 2013, 840-847, 10.1016/j.jagp.2013.01.057

8. Akiko Kinoshita, Yasumasa Okamoto, Go Okada, Yoshihiko Demoto, Yoshihiko Kunisato, Shinpei Yoshimura, Keiichi Onoda, Miyuki Kamachi and Shigeto Yamawaki, *Sex differences in neural activation to ambiguous facial expression in happy and sad context*, **Perceptual and Motor Skills**, 査読有, 115, 2012, 349-359, 10.2466/22.24.PMS.115.5

9. Shigeto Yamawaki, Go Okada, Yasumasa Okamoto and Israel Liberzon, *Mood dysregulation and stabilization: perspectives from emotional cognitive neuroscience*, **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, 査読有, 15, 2012, 681-694, 10.1017/S1461145711000757

10. Yoshihiko Kunisato, Yasumasa Okamoto, Kazutaka Ueda, Keiichi Onoda, Go Okada, Shinpei Yoshimura, Shin-ichi Suzuki, Kazuyuki Samejima and Shigeto Yamawaki, *Effects of depression on reward-based decision making and variability of action in probabilistic learning*, **Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry**, 査読有, 43, 2012, 1088-1094, 10.1016/j.jbtep.2012.05.007

11. Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto, Keiichi Onoda, Kazuhiro Shishida, Shinpei Yoshimura, Yoshihiko Kunisato, Yoshihiko Demoto, Go Okada, Shigeru Toki, Hidehisa Yamashita and Shigeto Yamawaki, *Sadness enhances the experience of pain and affects pain-evoked cortical activities: An MEG study*, **The Journal of Pain**, 査読有, 13, 2012, 628-635, 10.1016/j.jpain.2011.12.005

12. Masayo Sawa, Hidehisa Yamashita, Koichiro Fujimaki, Go Okada, Terumichi Takahashi and Shigeto Yamawaki, *Depressive symptoms and apathy are associated with psychomotor slowness and frontal activation*, **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, 査読有, 262, 2012, 493-499, 10.1007/s00406-012-0296-9

13. Yoshie Miyake, Yasumasa Okamoto, Keiichi Onoda, Naoko Shirao, Yuri Okamoto and Shigeto Yamawaki, *Brain activation*

during the perception of stressful word stimuli concerning interpersonal relationships in anorexia nervosa patients with high degrees of alexithymia in an fMRI paradigm, **Psychiatry Research: Neuroimaging**, 査読有, 201, 2012, 113-119, 10.1016/j.pscychresns.2011.07.014

14. Yoshihiko Demoto Y, Go Okada, Yasumasa Okamoto, Yoshihiko Kunisato, Shiori Aoyama, Keiichi Onoda, Ayum Munakata, Michio Nomura, Saori C. Tanaka, Nicolas Schweighofer, Kenji Doya and Shigeto Yamawaki, *Neural and Personality Correlates of Individual Differences Related to the Effects of Acute Tryptophan Depletion on Future Reward Evaluation*, **Neuropsychobiology**, 査読有, 65 2012, 55-64, 10.1159/000328990

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto, Yoshihiko Kunisato, Mitsuru Doi, Shinpei Yoshimura, Naofumi Otsuru and Shigeto Yamawaki, *Distinctive spontaneous neural activity in patients with somatoform pain disorder: A resting state fMRI study*, **CINP**, 23 June 2014, Vancouver, Canada

2. 吉野敦雄 岡本泰昌 吉村晋平 土井充大鶴直史 田中圭介 山脇成人, *疼痛性障害の情動によって修飾される痛み刺激時の脳活動; fMRI 研究*, **第 36 回生物学的精神医学会**, 2014 年 9 月 29 日, 奈良県文化会館(奈良県・奈良市)

3. 中尾敬 松本知也 森田真智子 清水大輔 吉村晋平 Georg Northoff 森信繁 岡本泰昌 山脇成人, *幼若期ストレスと内側前頭の活動及び意思決定スタイルとの関連*, **日本認知心理学会第 12 回大会**, 2014 年 6 月 28-29 日, 仙台国際センター(宮城県・仙台市)

4. 中尾敬 *正答のある意思決定と正答のない意思決定の違い: 脳画像研究のメタ分析、脳波、及び NIRS による検討(シンポジウム 4 「心理生理学による人間の探求」)*, **第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会**, 2014 年 11 月 19-21 日, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

5. Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto, Shinpei Yoshimura, Mitsuru Doi, and Shigeto Yamawaki, *Neural responses to low-pain stimuli during sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study*, **WFSBP**, 25 June 2013, Kyoto, Japan

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山脇 成人 (Shigeto Yamawaki)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授  
研究者番号: 40230601

### (2) 研究分担者

岡本 泰昌 (Yasumasa Okamoto)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授  
研究者番号: 70314763

吉野 敦雄 (Atsuo Yoshino)  
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教  
研究者番号: 90633727

中尾 敬 (Takashi Nakao)  
広島大学・大学院教育学研究科・准教授・研究者番号: 40432702

森信 繁 (Shigeru Morinobu)  
高知大学・医学部・教授  
研究者番号: 30191042  
(平成 25 年度まで研究分担者)

山下 英尚 (Hidehisa Yamasahita)  
広島大学病院・講師  
研究者番号: 50294591  
(平成 24 年度のみ研究分担者)