

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750405

研究課題名(和文) ヒト思春期の社会行動とその逸脱に関する神経・内分泌基盤の解明

研究課題名(英文) Investigations of neural correlates in social behavior and the deviations during adolescence

研究代表者

藤澤 隆史 (Fujisawa, Takashi)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号：90434894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、思春期の社会行動とその逸脱行動に関して、「衝動性」と「社会的ストレス耐性」の2軸の行動特性を元に、その逸脱をもたらす脳機能特性に關与する内分泌機能を明らかにすることを目的とした。思春期・青年期児童を対象にした大規模調査によって社会的ストレス耐性や脆弱性に関するストレスモデルを構築し、その妥当性と有効性を検証した。思春期児童36名、成人33名を対象に社会的ストレスに関する脳イメージングおよびホルモン測定を行った。その結果、思春期群ではサブクリニカル群において報酬系の機能低下が示唆された。また成人では社会的ストレス耐性と吻側前頭前野および上頭頂小葉の賦活の關連性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the neural mechanism underlying development of tolerance for social stress or enhancement of impulsive behavior during adolescence and the deviant behavior. As a result, 1) we developed a model of the tolerance for social stress by conducting large-scale survey, and examined the validity. 2) In a brain imaging study for adolescents with adverse experiences, they have decreased striatal activity during reward processing. The results suggested that dopaminergic dysfunction occurred in the striatum in children and adolescents with adversity, potentially leading to a future risk of psychiatric disorders, such as dependence. 3) In a brain imaging study for adults, we found that individuals with higher tolerance for social stress demonstrated stronger connectivity within executive functional network.

研究分野：社会脳科学

キーワード：思春期 青年期 衝動性 実行機能

1. 研究開始当初の背景

近年、いじめやひきこもり、衝動的暴力といった思春期に特有のサブクリニカルな問題行動(医学的には正常範囲と判断される僅かな異常)が顕著に増加している。しかしながら、客観的行動評価法の確立が不十分なため「思春期特有の社会行動特性」自体が明らかにされておらず、「逸脱行動」が社会問題として捉えられるのみで、生物学的原因究明がなされていないのが現状である。

思春期・青年期における問題行動は、大きく分類すると(1)「社会的ストレス耐性の低下」による不登校、引きこもりなどの問題と、(2)「衝動性の亢進」による暴力、窃盗、嗜癖、摂食障害などの問題とに分けて考えることができる。思春期において、「社会的ストレス耐性の低下」と「衝動性の亢進」が同時に進行するという、一見相矛盾する現象の原因を解明することは、思春期の問題行動の原因を解明する上で重要であると考えられる。

成人における研究では、「衝動性の亢進」は、報酬に反応して快い情動を生み出す報酬系の活動亢進によりもたらされることが知られている(Somerville & Casey, 2010)。また、「社会的ストレス耐性の低下」は、扁桃体の過活動により、他者への恐怖心が増大することが要因となることが知られている(Coccaro et al., 2006)。さらに、最近の研究によれば、これら扁桃体を含む皮質下構造における「動機系」の活動は、前頭前野等の「実行機能系」により適正な範囲に制御されていることが明らかになっている(Phillips et al., 2008)。

一方で、「実行機能系」である前頭皮質は、「動機系」である皮質下構造と比べて発達速度が遅く、思春期には未成熟な状態に留まっていることが知られている(Sowell et al., 1999)。さらに、思春期・青年期に急増する性腺ホルモンは、「動機系」の活動を亢進させる働きがあることが明らかにされている(Zdeňka et al., 2011; Guyer et al., 2008)。すなわち、思春期・青年期の脳内では、未成熟な制御系と、性腺ホルモン分泌により活動が亢進した動機系が同時に存在するという、『脳機能のアンバランス』が生じている。

2. 研究の目的

本研究課題は、ヒト思春期特有の社会行動とその逸脱に関わる神経・内分泌基盤を解明することを目的とする。「思春期男女の社会行動は、性腺ホルモン増加によって生じる脳の構造的・機能的再編の過程で出現する『脳機能のアンバランス』によってもたらされ、その脳の脆弱性は何らかの要因(遺伝、環境)が加わると逸脱行動をもたらす」との仮説を立て、その検証を行う。具体的には、思春期男女、思春期後の成人を、「衝動性」の軸と「社会的ストレス耐性」の軸で比較し、「思春期特有の社会行動とその逸脱に至る要因」について、脳機能、ホルモン機能、遺伝子多型を併せた生物学的観点から説明すること

を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、被験者には書面による説明と同意を得た上で、以下の方法を用いた(1)および(2)の研究を行った。

(1) 社会的ストレス耐性に関する研究

思春期・青年期における社会的ストレス耐性に関する大規模調査

高校1、2年生を対象として、ネガティブライフイベントから受けたストレス強度とその後の心的外傷後成長(PTG)やエゴ・レジリエンス、および抑うつと心的外傷後ストレス(PTSD)症状について、自己記入式質問紙を用いた調査が実施された。回答に不備のない938名のデータについて共分散構造分析(Structural Equation Modeling: SEM)を行った。

成人期における社会的ストレス耐性に関する調査

思春期・青年期と同様に、成人37名を対象に社会的ストレスおよびその耐性に関する調査を行い、ストレスモデルの妥当性と有効性について検証した。また、ストレスと内分泌の関連を明らかにするために、唾液を採取し、社会的ストレスとの関連性について検討した。

成人期における社会的ストレス耐性に関する脳イメージング

これまでの先行研究において、逆境経験による社会的ストレスがもたらす影響の個人差やポジティブな影響(精神的成長)に関する神経基盤は明らかでない。本研究では、健康な成人33名(男子12名、女子21名)を対象に、3TのMRスキャナを用いて、安静時fMRIを実施し、逆境経験の個人差に関連する脳機能部位について検討した。安静時脳活動から、独立成分分析(ICA)を用いて、8つの安静時ネットワーク(RSN)を特定し、社会的ストレスやストレス後成長に関わる神経活動を探索した。

思春期サブクリニカル群を対象とした脳イメージング

思春期群では、社会的ストレスを経験したサブクリニカル群児童16名(12.6±2.0歳)と対照となる定型発達児20名(12.7±1.8歳)に、動機系に關与する報酬課題を行い、fMRIで神経賦活度とVBMによる神経構造について脳イメージングを行った。

(2) 衝動性に関する研究

思春期を対象とした行動実験

12~18の思春期児童(男児:50名、女児:60名)を対象に衝動性および実行機能に關する行動課題(ANT課題、Stop-Signal課題、

Driving 課題)を実施した。また内分泌との関連性を検討するために唾液を採取し、性腺ホルモンとの関連性について検討した。

思春期クリニカル群を対象とした脳イメージング

摂食障害は、衝動性が症状の特徴とされながらも、発症には生物学的・心理的・社会的要因が複雑に影響し、発症メカニズムが十分に解明されていない疾患である。本研究では、脳イメージングを用いて摂食障害の脳形態の解析を行い、疾患の成立機序を探究した。方法としては、外来受診し、摂食障害制限型と診断された未投薬患児のうち同意を得られた女兒 22 名を対象に、MRI 及び知能検査(WISC)を施行。対照群として利き手・年齢をマッチさせた 12 名の定型発達女兒に同様の検査を行い、両群を比較した。

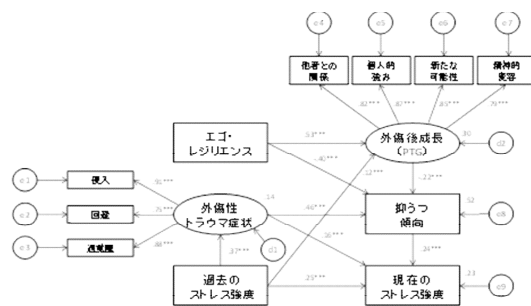
4. 研究成果

(1) 社会的ストレス耐性に関する研究

青年期における社会的ストレス耐性に関する大規模調査

抑うつ傾向とレジリエンス、及び PTG の間に有意な負の関連性がみとめられた。同様に、レジリエンスと PTG の間には有意な正の関連性がみとめられた。PTSD 症状は、いずれの尺度とも有意な関連性がみとめられなかった。これは、思春期におけるレジリエンスが現在の抑うつや PTG と関連している一方で、PTSD 症状は、それらとは比較的独立して生じていることを示唆している。

SEMによるモデリングの最終結果を図1に示す。最終的なモデルの適合度指標は、GFI = .958, AGFI = .928, CFI = .965, RMSEA = .072 であり、概ね良好とされる値を示した。



*** p < .001
GFI = .958; AGFI = .928; CFI = .965; RMSEA = .072

図 1. 共分散構造分析による思春期の精神的成長発達モデル

分析の結果、以下の7点が明らかとなった。
1) 「過去のある出来事」に対するストレス強度が強いほど、トラウマ兆候が生じやすい($\beta = .37, p < .001$)。2) トラウマ兆候の強さは、「現在」の抑うつ兆候の強さに関連する($\beta = .46, p < .001$)。3) レジリエンスの強さは、「現在」の抑うつ兆候の強さを弱体化させる($\beta = -.40, p < .001$)。4) レジリエンスの強さは、「過去のある出来事」からのトラウマ後

成長を生じさせる($\beta = .53, p < .001$)。5) 「過去のある出来事」からのトラウマ後成長は、「現在」の抑うつ兆候の強さを弱体化させる($\beta = -.22, p < .001$)。6) 「現在」の抑うつ兆候の強さが強いほど、「現在のある出来事」に対するストレス強度が強い($\beta = .37, p < .001$)。7) 「過去のある出来事」に対するストレス強度が強いほど、「現在のある出来事」に対するストレス強度が強い($\beta = .25, p < .001$)。

成人期における社会的ストレス耐性に関する調査

思春期における結果と同様に、抑うつ傾向とレジリエンス、及びPTGの間に有意な負の関連性がみとめられた。しかしながら、思春期とは異なり、抑うつ傾向とPTSD傾向の間に正の関連性が認められた。次にレジリエンスについては、PTGの間に有意な正の関連性がみとめられ、この傾向は思春期におけるものと同様であった。最後に、ストレスホルモンであるコルチゾール値については、どの尺度とも関連性が示されなかった。

以上の結果より、成人期においては、レジリエンスが現在の抑うつやPTGと関連している点においては、思春期と一致していたが、PTSD症状との関連では、思春期では抑うつ傾向と比較的独立して生じていたのに対し、成人期では抑うつ傾向とポジティブに関連していることが明らかとなった。これは、PTSD傾向と抑うつ症状の関連性が発達段階において異なることを示唆しており、成人期では、過去のNLEによるPTSD傾向が時間をかけて、現在の抑うつ傾向をもたらししている可能性が推察される。

成人期における社会的ストレス耐性に関する脳イメージング

その結果、実行機能ネットワークにおける吻側前頭前野 (rPFC) と上頭頂小葉 (SPL) との間に正の関連性が見られた (図2)。また SPL と後部中側頭回との間に有意な結合の増加が観察された。rPFC および SPL は展望的記憶や記憶に基づいた認知操作に関連する部位であり、社会的ストレスを受けた過去の記憶が、現在の実行機能ネットワークに影響を及ぼしていることを示唆している。また、後部中側頭回 (溝) は、MPFC と並んで、他者の心の推測やメンタライジングに関わる脳部位であり、自閉症スペクトラム障害者では、この結合が低下していることが示唆されていることから (Jung et al., 2014) 精神的成長により、他人の立場になって考える能力が増加した可能性が示唆される。

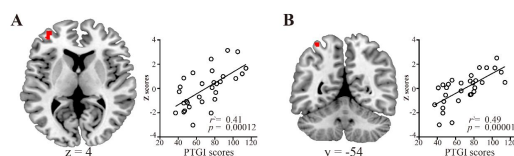


図 2. 社会的ストレス耐性との関連部位

思春期サブクリニカル群を対象とした脳イメージング

報酬課題を用いた fMRI による神経賦活度の測定では、サブクリニカル群では定型発達群と比べて、金銭報酬の高低にかかわらず、金銭報酬獲得時の右側線条体(被殻・尾状核)の賦活度が低下していた ($p < 0.05$, FEW corrected)。すなわちサブクリニカル群の報酬への感受性低下が示唆され、線条体経路のドーパミン機能不全の関連が示唆された。また、脳活動と SDQ 全体スコアに負の相関がみられ、情緒・行動の困難さが強いほど脳賦活値が低かった ($r = -0.53$, $p = 0.03$)。

次に、思春期特有の性腺ホルモン分泌による脳への影響を見るために、血漿中のテストステロンおよびエストラジオールを分析し、脳イメージングデータとの関連を検討したところ、定型群とサブクリニカル群との間に有意差は見られなかったが、共通して内側中前頭回の灰白質容量との間に相関が見られた ($p = .07$, FDR corrected、図 3)。これは、思春期の性腺ホルモン分泌による脳への局所的作用として、内側中前頭回が影響をうけることを示唆している。

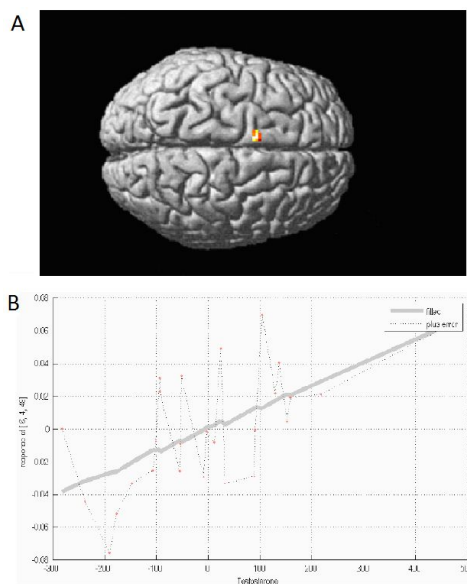


図 3. テストステロンとの関連部位

(2) 衝動性に関する研究

思春期を対象とした行動実験

性別ごとに、性腺ホルモンと各行動課題の結果について検討した結果、男児では、テストステロン濃度と注意覚醒機能との間に正の関連性が、注意解放機能との間に負の関連性が示され、またエストラジオール濃度と注意葛藤機能との間に負の関連性が示された。Stop-Signal 課題や Driving 課題では、両性腺ホルモン濃度との間に有意な関連性は示されなかった。この結果は、思春期における性腺ホルモン濃度の上昇は、衝動性制御に関わる実行機能のうち、注意機能の発達に影響を及ぼしていることを示唆している。

次に、女兒について検討したところ、テ

ストロン濃度との関連では、注意実行機能、Stop-Signal 課題、Driving 課題のいずれにおいても有意な関連性は示されなかった。またエストラジオール濃度との関連では、男児におけるテストステロン濃度との関連と同様に、注意覚醒機能との間に正の関連性が示された。これは女兒では、男児とは異なり、テストステロン濃度が実行機能に及ぼす影響は小さいものの、性別ごとの性腺ホルモンが共通して注意覚醒機能を有することを示唆している。

最後に年齢が性腺ホルモン濃度に及ぼす影響について制御するために年齢を制御変数として、性別ごとに性腺ホルモン濃度と各行動課題の関連性について検討したところ、女兒にのみ、テストステロン濃度と Driving 課題との正の関連性が見られた。これは女兒における衝動性の個人差にテストステロン濃度が関与していることを示唆しており、思春期における女兒の衝動性にテストステロンが関与するという我々の先行研究と一致する結果であった (Fujisawa et al., 2011)。

思春期クリニカル群を対象とした脳イメージング

結果は、摂食障害患者群において、全脳における灰白質の容積低下(9%)および、両側の下前頭回(Brodmann45 野・46 野)の容積低下を認めた(BA45:16.1%, BA46:16.4%) (図 4)。

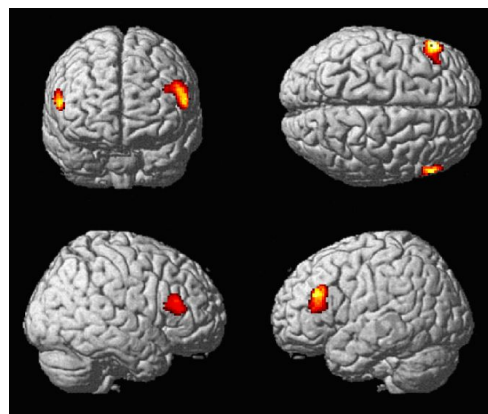


図 4. 思春期女兒の摂食障害患者における両側下前頭回の灰白質容積低下

さらに、容積低下は患者群において年齢と逆相関を示した(BA45; $\beta = -.61$, $P < .005$, BA46; $\beta = -.71$, $P < .0001$)。本研究で容積低下が認められた下前頭回は、実行機能における認知的制御に関わる部位とされており、fMRI 既報告において神経活動が高いと反応抑制が鈍く、衝動的行動が増加することが指摘されている部位である。また、強迫性障害やうつ病患者においては容積低下が認められる部分であり、症状の近似性を考えると興味深い。また、灰白質容量と年齢との逆相関については、脳灰白質は年齢とともに形態を変化させ、シナプス刈り込みを経て成熟すると言われていたことから、このシナプス刈り込みの異常

が摂食障害の病態の一端を担っている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

1. T.X.Fujisawa, C.Yatsuga, H.Mabe, E.Yamada, M.Masuda, A.Tomoda Anorexia nervosa during adolescence is associated with decreased gray matter volume in the inferior frontal gyrus Plos One, (in press) 査読有
2. 小島雅彦, 藤澤隆史, 小泉径子, 青井 利哉, 水島栄, 友田明美. 青年期のメンタルヘルスに関する調査(2) 子どものこころと脳の発達 2015.05 査読有
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/shosai/o0308-vol6-1.html>
3. 小島雅彦, 藤澤隆史, 小泉径子, 青井 利哉, 水島栄, 友田明美. 青年期のメンタルヘルスに関する調査(1) 子どものこころと脳の発達 2015.05 査読有
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/shosai/o0308-vol6-1.html>
4. H.Kumazaki, T.Muramatsu, H.Kosaka, T.X.Fujisawa, K.Iwata, A.Tomoda, K.Tuchiya, M.Mimura Sex differences in cognitive and symptom profiles in children with high functioning autism spectrum disorders. Research in Autism Spectrum Disorders 2015.05 査読有
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2014.12.011>
5. 友田明美, 藤澤隆史, ハツ賀千穂, 安田久美, 田仲志保, 熊崎博一, 山崎未花, 日下幸則, 佐藤真. 福井 Age2 企画 ~ 福井県永平寺町小規模集団での発達コホート研究 ~. 日本社会精神医学会雑誌 2014.11. 査読有
<http://ci.nii.ac.jp/naid/120005518035>
6. T.X.Fujisawa, S.Tanaka, D.N.Saito, H.Kosaka, A.Tomoda. Visual attention for social information and salivary oxytocin levels in preschool children with autism spectrum disorders: An eye-tracking study. Front Neurosci 2014.09. 査読有
<http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2014.00295>
7. C.Yatsuga, D.Toyohisa, T.X.Fujisawa, S.Nishitani, K.Shinohara, N.Matsuura, S.Ikeda, M.Muramatsu, A.Hamada, A.Tomoda. No association between Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children Brain & Development 2014.06. 査読有
doi: 10.1016/j.braindev.2013.08.006.
8. S.Liang, X.Wang, M.Zoua, H.Wanga, C.Suna, W.Xia, L.Wu, T.X.Fujisawa, A.Tomoda. Family based association study of ZNF533, DOCK4 and IMMP2L gene polymorphisms linked to Autism in a Han population in northeastern China

Biomedicine & Biotechnology. 2014.03 査読有 doi: 10.1631/jzus.B1300133.

9. 白岩史, 飛谷謙介, 下斗米貴之, 猪目博也, 藤澤隆史, 饗庭絵里子, 長田典子, 北村泰彦. LED 警光灯の視認性向上のための感性指標に基づく点滅パターン解析. 精密工学会誌 2013.09 査読有
<http://ci.nii.ac.jp/naid/130003384948>
10. 小杉考司, 藤澤隆史, 清水裕士, 石盛真徳, 渡邊太, 藤澤等 (2013). 家族関係データに対する非対称 MDS の応用, 日本行動計量学会第 44 回大会抄録集, 390-393. 査読無
<http://ci.nii.ac.jp/naid/110008067595>
11. 片平建史, 小西正人, 飛谷謙介, 東泰宏, 藤澤隆史, 長田典子. 主観年齢推定における自己若年視要因の検討 - 旧知の顔に見られる蓄積記憶の牽引効果 -. 日本顔学会論文誌 2013.07 査読有
<http://www.jface.jp/kao-013.html>
12. A.Tomoda, S.Nishitani, N.Matsuura, T.X.Fujisawa, J.Kawatani, T.Toyohisa, M.Ono, K.Shinohara. No interaction between serotonin transporter polymorphism gene (5-HTTLPR) and adversity on depression among Japanese children and adolescents. BMC Psychiatry. 2013.05 査読有 doi: 10.1186/1471-244X-13-134.

〔学会発表〕(計15件)

1. 藤澤隆史, 田仲志保, 熊崎博一, 小坂浩隆, 友田明美 (2014) 自閉症児における社会的情報に対する視線注視パターンと唾液中オキシトシン濃度. 第 55 回日本児童青年精神医学会総会, アクトシティ浜松 (浜松市), 2014.10.
2. 石盛真徳, 小杉考司, 清水裕士, 藤澤隆史, 渡邊太 (2014) 家族システムの発達と移行に関する研究(3)-家族システムの発達と移行に関する研究(3) - 夫婦ペアデータのマルチレベル相関分析 -. 日本グループ・ダイナミックス学会第 61 回大会, 東洋大学 (文京区), 2014.09.
3. 小杉考司, 藤澤隆史, 藤澤等 (2014) 認知的経済性に基づく集団内クラスタリング. 日本心理学会第 78 回大会, 同志社大学 (京都市), 2014.09.
4. 藤澤隆史, 小杉考司, 藤澤等 (2014) 認知的経済性の個人差とメンタルヘルス - 予備的検討 -. 日本心理学会第 78 回大会, 同志社大学 (京都市), 2014.09.
5. Takiguchi S, Fujisawa TX, Saito DN, Mizushima S, Kumazaki H, Koizumi M, Jung M, Kosaka H, Tomoda A. (2014) Preliminary fMRI study during the reward task in children and adolescents with Reactive Attachment Disorder. XXth ISPCAN International Congress, Nagoya Congress Center (Nagoya), Sep. 2014.

6. Fujisawa TX, Tomoda A. (2014) Task-based fMRI in ADHD. The 2nd Asian Congress on ADHD. Tokyo Medical University Hospital (Shinjuku-ku), Mar. 2014.
7. Naruse H, Fujisawa TX, Tomoda A. (2014) Gait Differences in Children with and Without ADHD, A Quantitative Analysis. The 2nd Asian Congress on ADHD. Tokyo Medical University Hospital (Shinjuku-ku), Mar. 2014.
8. 升谷泰裕, 藤澤隆史, 浅野みずき, 石飛信, 丁ミンヨン, 新井清義, 後藤嵩志, 石川俊介, 松村由紀子, 小坂浩隆 (2013) 血液検体と唾液検体によるオキシトシン濃度測定値の相関性について. 第54回日本児童青年精神医学会総会, 札幌コンベンションセンター(札幌市), 2013.10
9. 石盛真徳, 小杉考司, 清水裕士, 藤澤隆史, 渡邊太 (2013) 家族システムの発達と移行に関する研究(1)-父親と母親のネット利用の積極性と夫婦間・家族内コミュニケーションおよび地域コミュニティでの参加・交流との関連-, 日本心理学会第77回大会, 北海道医療大学(札幌市), 2013.09.
10. 小杉考司, 石盛真徳, 清水裕士, 藤澤隆史, 渡邊太 (2013) 家族システムの発達と移行に関する研究(2), 日本心理学会第77回大会, 北海道医療大学(札幌市), 2013.09.
11. 藤澤隆史, 浅野みずき, 小坂浩隆, 友田明美 (2013) 唾液中オキシトシン濃度と対人関係の関連性. 日本心理学会第77回大会, 北海道医療大学(札幌市), 2013.09.
12. Cook ND, Kitamura A, Fujisawa TX. (2013) Visual display of the acoustical properties of harmony. CogMIR 2013 Seminar, Ryerson University (Toronto), Aug. 2013.
13. Fujisawa TX, Cook ND, Kitamura A. (2013) Harmonic Tension. CogMIR 2013 Seminar, Ryerson University (Toronto), Aug. 2013.
14. Doi H, Nishitani S, Nagai T, Fujisawa TX, Kakeyama M, Maeda T, Shinohara K. (2013) Prenatal exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congener impairs socio-cognitive ability in human four-month-olds. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto International Conference Center (Kyoto), Jun. 2013.
15. Fujisawa TX, Nishitani S, Iwanaga R, Matsuzaki J, Kawasaki C, Tochigi M, Sasaki T, Kato N, Shinohara K. (2013) Genetic variants of the estrogen receptor affected the severity of autism spectrum disorders. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto International Conference Center (Kyoto), Jun. 2013.

〔図書〕(計2件)

1. 藤澤隆史：子どものトラウマがその後の

発達に及ぼす影響 - 内分泌の視点から - . 友田・杉山・谷池(編)子どものPTSD . Pp.141-148.

2. デボラ・ブラム(著)藤澤隆史・藤澤玲子(訳)愛を科学で測った男. 白揚社

〔その他〕

福井大学・子どものこころの発達研究センター・ホームページ

<http://www.med.u-fukui.ac.jp/cdrc/faculty.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤澤 隆史 (FUJISAWA, TAKASHI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号：90434894