

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 9 月 1 日現在

機関番号：34415

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25780413

研究課題名(和文)感情障害における情動制御障害の心理生理学的メカニズムの検討

研究課題名(英文) Psycho-physiological mechanism of dysfunctional emotion regulation in affective disorders

研究代表者

吉村 晋平 (Yoshimura, Shinpei)

追手門学院大学・心理学部・講師

研究者番号：40646767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、うつ病や不安障害などの感情障害における情動制御障害の心理生理学的メカニズムの解明であった。行動レベルでは感情刺激に対する認知処理の制御を媒介として不安や抑うつが感情に及ぼす影響を検討した。また、情動制御に関連した脳活動と認知行動療法による情動に対する制御スキルの獲得に伴う神経活動及び関連する神経ネットワークを検討した。その結果、情動制御には前頭前野の広範な領域の活動上昇と扁桃体の活動低下を伴うこと、認知行動療法によってネガティブな刺激の処理に伴う前頭前野の活動の変化を検出した。また、機械学習を用いて脳活動からうつ病患者を一定の精度で検出可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：Purposes of this study was to investigate psychophysiological dysfunction in affective disorders in context of emotion regulation. I examined how anxiety or depression effects on cognitive processing of emotional stimuli and related brain functions or networks by using fMRI. As a result, I found activities of the lateral and medial prefrontal cortices in context of emotion regulation, and activation changes in these region by cognitive behavioral therapy. In addition, I suggested method which discriminate depression from healthy participant by applying the machine learning algorithm to brain activation data.

研究分野：臨床心理学

キーワード：情動制御 認知行動療法 脳機能イメージング 機械学習

1. 研究開始当初の背景

うつ病や不安障害などの感情障害の背景には、それぞれ異なる病態メカニズムが想定されているが、近年はこれらの疾患の共通点を介入ターゲットとすることで、診断横断的な心理療法が開発されている (Barlow et al 2011)。うつ病や不安障害などの感情障害共通の心理学的メカニズムには2つの要因が症状の生起に関与すると考えられる。一つはネガティブな情動や認知などの異常亢進である。ネガティブな情動や認知の異常亢進は、脳機能画像研究においても数多く検討されており、辺縁系や島等の情動処理に関わる脳領域の機能異常と相関することが明らかになっている (Yoshimura et al 2009; Yoshimura et al 2010)。もう一つは情動制御の機能障害である。ネガティブな情動の亢進は健常な状態であってもストレスイベントに付随して頻繁に生じるが、短期間でネガティブな情動処理が抑制される。これは健常者ではネガティブな情動を制御する機能が保たれているためである。

情動制御の心理学的枠組みは(Gross, 1998, 2002)では、情報が入力され、評価が行われているときの感情制御の方略を“認知的再評価”と定義している。ここでは、入力された情報を再検討し物理的側面などの情動以外の側面に注目することによって情動の制御を行う方略である。認知的再評価は認知行動療法の構成要素として位置づけられており、認知行動療法によって患者が獲得するスキルの一つと考えられている (Hofmann 2005)。本研究ではこの情動制御に関する Gross の体系化に基づき、感情障害における情動制御障害を認知的再評価の文脈で検討する。これにより、認知行動療法の心理生理学的メカニズムを明らかにし、心理療法をより効果的に実践するための基礎検討につながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景に基づいて以下の3点について検討を行った。

認知的再評価と脳機能の関連の検討

ネガティブ感情を伴う刺激に対する認知的再評価に関与する脳機能を検討する。これは健常成人に対して行い、情動制御障害のマーカーとなる神経基盤の同定を試みるためである。

感情障害における認知的再評価の脳機能障害の検討

感情障害の患者を対象にして、認知的再評価と関連した情動制御の障害と関連した脳機能を検討する。

感情障害に対する認知行動療法の作用機序の心理生理学的検討

認知行動療法の作用機序の検討のために、認知行動療法の前後における情動制御と関連した脳機能の変化を検討する。また、心理生理学的データに基づくうつ病と健常者の分類を機械学習を用いて検討する。

3. 研究の方法

各検討点については、以下の方法を用いて研究を行った。

認知的再評価と脳機能の関連の検討

認知的再評価は、感情刺激に対して客観的に様々な観点から評価を行うことで感情刺激のインパクトを低減しようとする適応的な対処行動である。その神経基盤としては、内側及び外側の前頭前野の広範な領域にある。ここでは、不快刺激の到来の予期に伴う不快感情をターゲットとして、それに対して認知的再評価を行う条件(regulation)と認知的再評価を行わない条件(anxiety)を設定して群内比較を行った。この課題は健常成人を対象に、機能的核磁気共鳴画像法(fMRI)の測定を行いながら施行した。fMRIによって得られたデータはStatistical Parametric Mapping(SPM)によって前処理と統計処理を行った。

感情障害における認知的再評価の脳機能

障害の検討

当初の計画では、感情障害と健常者のネガティブ情動への認知的再評価遂行時の脳機能の違いを検討する予定であった

が、方法論上の問題が生じたためアナログ研究を行うこととした。健常成人を対象として、社会的排斥条件と社会的サポート条件に従事させた。社会的サポート条件では排斥に対する受容による情動制御の効果が前頭前野に生じると推測し、その受容による情動制御と関連した前頭前野の活動が、不安の高低によってどのように調整されるかを検討した。

感情障害に対する認知行動療法の作用機序の心理生理学的検討

感情障害の患者としてうつ病の患者を対象とした。認知行動療法前後の情動制御に関わる脳機能の変化を検討した。具体的には、うつ病患者 29 名と健常者 15 名を対象に、うつ病患者に対しては認知行動療法を実施した。認知行動療法の前後に fMRI の測定を行なった。fMRI の測定と平行して、感情課題を実施した。感情課題ではポジティブあるいはネガティブな刺激語を提示し、それらの刺激語の内容についての自己関連性判断を行なった。

また、多次元の心理生理学的データを特徴量として新たな感情障害の分類方法の検討を行った。具体的には、31 名のうつ病患者と 31 名の健常者の脳機能画像データと脳構造データを L1 正則化ロジスティック回帰分析に投入し、さらによりうつ病の分類化に寄与する脳領域の特定を行なうアルゴリズムの検証を行った。

4. 研究成果

認知的再評価と脳機能の関連の検討

結果として、認知的再評価に伴って内側前頭前野、前帯状回皮質、眼窩前頭前野の賦活の上昇が見られることと、扁桃体の賦活低下が見られることが明らかになった(図1)。ま

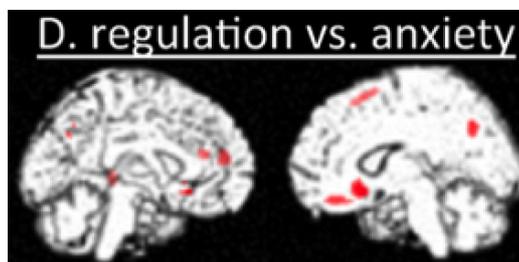


図 1 認知的再評価に伴う脳活動の変化

た、認知的再評価による不快感情の低下は前帯状回皮質と眼窩前頭前野の賦活と有意に相関することが明らかになった。この研究成果によって、ネガティブ感情の制御に關与する前頭前野の機能を詳細に検証できた。

感情障害における認知的再評価の脳機能障害の検討

サイバーボール課題を通して排斥を行なった時、対象者には心理的苦痛の上昇が見られ、社会的サポート時には心理的苦痛の低下が見られた($F(2, 90) = 52.15, p < 0.001, \eta^2 = 0.54$; post hoc comparison (Bonferroni correction) $p < 0.001$)。サイバーボール課題施行中の fMRI によって測定された脳活動を検討したところ、腹側前帯状回皮質や島皮質の賦活上昇が見られた (uncorrected $p < 0.001$)。また、排斥後の社会的サポート時には背内側前頭前野や背外側前頭前野の賦活上昇が見られた (uncorrected $p < 0.001$)。不安傾向 (BFNE) を説明変数として社会的サポート時の背外側前頭前野の賦活を目的変数とした回帰分析を行なったところ、不安傾向と背外側前頭前野の賦活に有意な関連があった (図 2; $p < 0.05$)。この結果から、社会的サポートに伴う情動制御機能が背内側前頭前野及び背外側前頭前野の賦活と関連

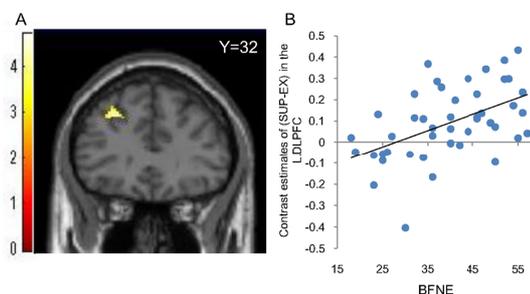


図 2 社会的サポートによる背外側前頭前野の賦活位置と不安傾向との相関関係

しており、不安が高い場合には背外側前頭前野が十分機能せず、情動制御に困難を生じさせることが示された。

感情障害に対する認知行動療法の作用機序の心理生理学的検討

認知行動療法を受けたうつ病患者29名のうつ症状は有意に低下し($F(1, 42) = 12.23, p < 0.001, \eta^2 = 0.27$; post hoc comparison(Bonferroni correction) $p < 0.001$)、15名のうつ病患者には50%以上の症状の改善が見られた。脳機能画像の分析結果では、の結果から示された情動制御に関わる脳領域(内側前頭前野; MPFC)をregion of interestとしたfunctional connectivity analysisをpsycho-physiological interactionによって行った。Psycho-physiological interactionでは、seed regionとしてMPFCを指定した上でネガティブな刺激の自己関連処理条件に限定した時にseed regionの活動と同期するcoupled regionとなる他の脳領域を検討した。検討においては、群間要因(うつ病患者・健常者)と群内要因(認知行動療法前・認知行動療法後)の2要因分散分析を行なった。その結果、seed regionをMPFCとした時に、前帯状回皮質(ACC)に有意な交互作用が見られた(図3; $p < 0.005$ (uncorrected) and a cluster size of more than 5 voxels)。

Post hoc comparisonの結果、うつ病患者の認知行動療法前のMPFCとACCの結合性は、認知行動療法後に有意に低下していた($p < 0.001$)。これにより、認知行動療法に伴う情動制御機能の変化がMPFCとACCの機能的結合性によって調整されることを明らかにした。

また、多次元の心理生理学的データを特徴量として新たな感情障害の分類方法の検討を行なった結果、L1正則化ロジスティック回帰分析(LASSO)のアルゴリズムにうつ病患者及び健常者の脳機能画像データを特徴量として投入し、うつ病患者と健常者の分類及び分類に寄与する脳領域を検討した。アルゴリズムに基づいて分類に寄与するパラメータを推

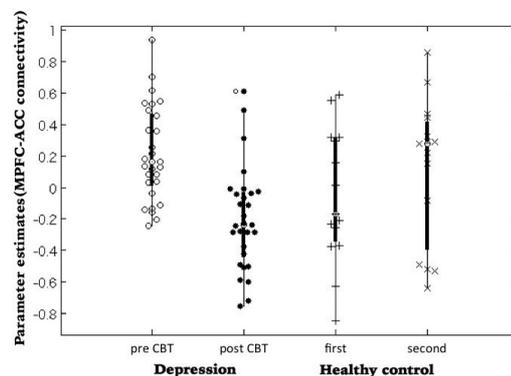


図3 認知行動療法によるMPFCとACCの結合性の変化

定する上で、特徴量のうち90%をtraining dataとして使用し、10%を特定されたパラメータによる分類の交差妥当性の検証に用いた。LASSOと従来のアルゴリズム(Support Vector Machine; SVM)との精度の比較を行なった結果、図4に示すようにLASSOとSVMは90%前後の精度を示し、同等の分類を可能にするアルゴリズムであることを示した。さらに、LASSOとSVMについてそれぞれ分類に寄与する特徴量を算出したところ、SVMと比較してLASSOを用いることで明らかに有意な特徴量を限定できることが示された(図5)。

①～③の検討を通して、

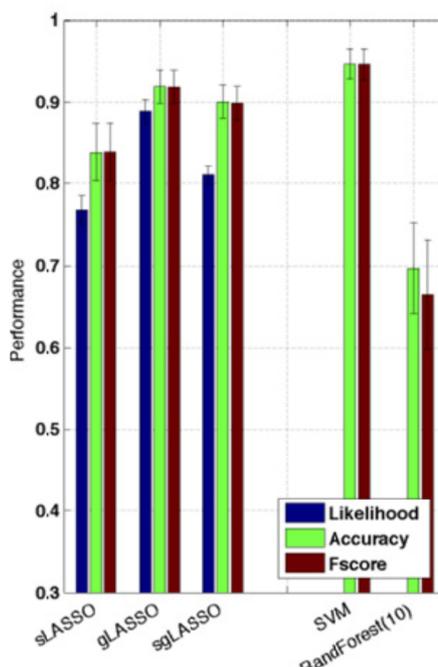


図4 各機械学習アルゴリズムのうつ病分類の精度

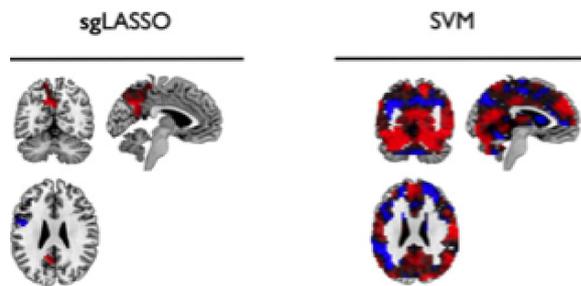


図 5 LASSO と SVM の有意な特徴量の比較

- ・ 情動制御に関わる前頭前野の神経回路が特定された。
- ・ 認知行動療法によって情動制御に関わる神経回路の機能的結合性に変化が見られることが明らかになった

脳機能画像データに基づいて、機械学習アルゴリズムによってうつ病と健常者の分類が高い精度で実現できた。しかしながら、この検討点については、当初の研究計画では機械学習アルゴリズムによって認知行動療法の治療反応性予測を検討する予定であった。

この点については、試行的にLASSOやSVMによる分類を試みたものの、認知行動療法による50%以上の症状半減を予測するパラメータを推定しても60%程度の精度しか得られず、現実的な精度を得るまで精緻な検討を行うことはできなかった。この要因には認知行動療法のように長期間にわたる複雑な介入では、効果の有無の差がそれほど明確でないためにスパースな解が得られにくいと考えている。

5. 主な発表論文等 (研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Yamamoto, T., Toki, S., Siegle, G. J., Takamura, M., Takaishi, Y., Yoshimura, S., ... & Kaseda, Y. (2017). Increased amygdala reactivity following early life stress: a potential resilience enhancer role. *BMC psychiatry*, 17(1), 27.
2. Yoshimura, S., Okamoto, Y., Matsunaga, M., Onoda, K., Okada, G., Kunisato, Y., ... & Yamawaki, S. (2017). Cognitive

behavioral therapy changes functional connectivity between medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *Journal of Affective Disorders*, 208, 610-614.

3. Shimizu, Y., Yoshimoto, J., Toki, S., Takamura, M., Yoshimura, S., Okamoto, Y., ... & Doya, K. (2015). Toward probabilistic diagnosis and understanding of depression based on functional MRI data analysis with logistic group LASSO. *PloS one*, 10(5), e0123524.

4. Nishiyama, Y., Okamoto, Y., Kunisato, Y., Okada, G., Yoshimura, S., Kanai, Y., ... & Onoda, K. (2015). fMRI Study of Social Anxiety during Social Ostracism with and without Emotional Support. *PloS one*, 10(5), e0127426.

5. Yoshino, A., Okamoto, Y., Horikoshi, M., Oshita, K., Nakamura, R., Otsuru, N., Yoshimura, S. ... & Yamashita, H. (2015). Effectiveness of group cognitive behavioral therapy for somatoform pain disorder patients in Japan: A preliminary non-□ case-□ control study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(12), 763-772.

6. Tokuda, T., Yoshimoto, J., Shimizu, Y., Toki, S., Okada, G., Takamura, M., Yamamoto, T., Yoshimura, S., Okamoto, Y., Yamawaki, S. & Doya, K. (2015). Multiple co-clustering based on nonparametric mixture models with heterogeneous marginal distributions. *arXiv preprint arXiv:1510.06138*.

7. 村中誠司 山田紗希 吉村晋平 (2015). 社交不安のサブタイプとビデオフィードバックによる認知機能の変化の検討. *不安症研究*, 6(2), 52-62.

8. Hiramatsu, T., Nakanishi, K., Yoshimura, S., Yoshino, A., Adachi, N., Okamoto, Y., ... & Ochi, M. (2014). The dorsolateral

prefrontal network is involved in pain perception in knee osteoarthritis patients. *Neuroscience letters*, 581, 109-114.

9. Machino, A., Kunisato, Y., Matsumoto, T., Yoshimura, S., Ueda, K., Yamawaki, Y., ... & Yamawaki, S. (2014). Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. *Journal of affective disorders*, 168, 229-235.

10. Yoshimura, S., Okamoto, Y., Yoshino, A., Kobayakawa, M., Machino, A., & Yamawaki, S. (2014). Neural basis of anticipatory anxiety reappraisals. *PLoS one*, 9(7), e102836.

11. Hayashi A, Okamoto Y, Yoshimura S., Yoshino A, Toki A, Yamashita H, Matsuda F, Yamawaki S. (2014). Visual imagery while reading concrete and abstract Japanese kanji words: An fMRI study. *Neuroscience research*, 79, 61-66.

Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Matsumoto T, Yoshimura S., Kunisato Y, Okada G, Shishida K, Kobayakawa M, Fukumoto T, Machino A, Inagaki M, Yamawaki S. (2014). Hippocampal activation during associative encoding of word pairs and its relation to symptomatic improvement in depression: a functional and volumetric MRI study. *Journal of affective disorders*, 152, 462-467.

13. Nakao T, Matsumoto T, Shimizu D, Morita M, Yoshimura S., Northoff G, Morinobu S, Okamoto Y, Yamawaki S. (2013). Resting state low-frequency fluctuations in prefrontal cortex reflect degrees of harm avoidance and novelty

seeking: an exploratory NIRS study. *Frontiers in systems neuroscience*, 7, 115.

14. Yoshino A, Okamoto Y, Yoshimura S., Shishida K, Toki S, Doi M, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yamawaki S. (2013). Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: an fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 2, 782-789.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 吉村晋平 (2015) "認知"は人の心の問題を説明することができるか? 金沢大学第9回人文学類シンポジウム

2. 吉村晋平 岡本泰昌 松永美希 国里愛彦 小野田慶一 鈴木伸一 山脇成人 (2015). うつ病に対する認知行動療法による内側前頭前野—前帯状回間の機能的結合性の変化について. 日本心理学会第79回大会

3. 吉村晋平 (2013). 認知行動療法の脳イメージング研究の成果と今後の展望 第13回日本認知療法学会・日本行動療法学会第39回大会合同企画プログラム

4. Yoshimura S., Shimizu Y, Okamoto Y, Toki S, Takamura M, Yoshimoto J, Doya K, Yamawaki S. (2013). Machine learning of fMRI data predicts treatment response to psychotherapy. 日本神経科学学会

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村晋平 (YOSHIMURA SHINPEI)
追手門学院大学心理学部・講師
研究者番号: 40646767