

平成30年9月3日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26280050

研究課題名(和文) HD-DOTとfMRIを用いた社会脳における感情の生成・制御の神経メカニズム解明

研究課題名(英文) Elucidation of neural mechanisms of emotion generation and emotion regulation in the social brain with HD-DOT and fMRI

研究代表者

星 詳子 (Hoshi, Yoko)

浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授

研究者番号：50332383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：社会脳とは、空気を読んだり、がまんしたりなど、人間関係や社会の営みの中で必要とされる脳機能を意味している。人と付き合う中で感情が生じ、その感情を制御することも社会脳とみなすことができる。ひきこもりなどでは、社会脳に不調があると思われるが、その脳内メカニズムは不明である。本研究では、機能的核磁気共鳴画像法を用いて対人関係から生じる負の感情の生成・制御の神経メカニズムを明らかにした。また、このような感情研究に近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)は有望なアプローチであるが、従来のNIRSが抱える頭皮血流影響の問題を解決するために、高密度拡散光トモグラフィ(HD-DOT)システムを構築した。

研究成果の概要(英文)：The social brain refers to brain functions that are required for social interactions, such as reading between the lines and being patient. Social interactions often elicit emotions, and emotion regulation is involved in the social brain. Various mental disorders are thought to be attributed to social brain dysfunctions, whereas neural mechanisms of the social brain remain to be elucidated. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a useful approach to emotion studies; however, NIRS signals are inherently subjected to contamination by signals arising from extracerebral tissue, mainly skin blood flows. The present study with functional magnetic resonance imaging (fMRI) revealed the neural mechanisms behind generation and regulation of negative emotions in interpersonal relationships. In addition, to overcome the issue of skin blood flow contaminations, we developed the high-density diffuse optical tomography (HD-DOT).

研究分野：認知脳科学、生体医用光学

キーワード：感情制御 神経メカニズム 拡散光トモグラフィ 対人関係 社会脳

1. 研究開始当初の背景

近年、うつ病などの「メンタルヘルス不全」の増加、ひきこもりや虐待など「非社会的・反社会的問題行動」の増加が深刻な社会問題となっている。これらの問題は、いずれも生物・心理・社会的次元の複数の要因が関わるとはいえ、その背景には、社会の営みの中での行動を決定している知覚・認知・感情の複合プロセス(社会脳)の不調が存在していると考えられる。特に感情は意思決定に大きく作用して出力系を制御しているが、ヒトの感情生成・制御メカニズムについてはまだ不明な点が多く、問題解決のための有効な介入法はまだ確立していない。

非社会的・反社会的問題行動の背景には、持続する不快感情(怒り、悲しみ、不安など)とその制御不全が存在すると考えられ、感情制御の神経メカニズム解明が必要である。感情制御には reappraisal や suppression などの能動的な方法だけではなく、habituation のような他動的(非意識的)な制御も存在する。実際、日常生活では不快感情が次に生じる好ましい事象によって消退していくことはしばしば認められる。問題行動をもつ人に意識的に負の感情を変えさせることは難しいが、そもそも社会脳の機能不全では、不快感情から中性・快感情への switching がスムーズに生じない状態が存在すると思われ、この神経メカニズムを解明することが治療法開発の鍵を握ると考え、本研究を行うことにした。

2. 研究の目的

本研究では、NIRS と fMRI を用いて、まず健康者を対象とし、次にひきこもりなど社会脳に障害があると思われる人を対象に感情生成・制御機能不全の神経メカニズムを明らかにして、社会脳の機能不全に対して脳科学の視点に基づくより有効な治療法の開発につなげることを目標とした。また、NIRS 計測では以前から頭皮血流の影響が指摘されており、感情研究では無視することができない問題であり、その問題解決のために High-density diffuse optical tomography (HD-DOT) の開発も目的とした。

3. 研究の方法

他人の自己に対するコメントは、強い感情誘発刺激になり、扁桃体を賦活化することが報告されていることから、申請者らは実社会の中で不快感情を生じさせる状況を計測室で再現し(他者による自己に対するコメント)、その後快感情を誘発するコメントによって不快感情から脱却していく過程における脳活動を fMRI と NIRS 計測によって解析した。

他者からの評価によって生じる不快感情生成と制御の神経メカニズム (fMRI)

対象は21名の右利き健康成人(男性4名、女性17名)で、事前調査として将来つきたい職業など「将来の夢」についてのアンケート

に答えてもらった。アンケートに対するコメントを感情誘発刺激として、3T MRI を用いて、否定・肯定コメントをランダムに受けている時(ブロック1)と連続的に否定的コメントを受けている時(ブロック2)の脳活動領域を SPM によるデータ処理で同定し、領域間における機能連関を、Psychophysiological interactions (PPI) analysis を用いて解析をした。また、質問紙による自尊感情やパーソナリティなどの評価も行い、ブロックごとに感情価を評価した。

他者からの評価によって生じる不快感情生成と制御の神経メカニズム (NIRS)

fMRI 計測とは異なる健康成人15名(男性13名、女性2名)を対象に同様の実験デザインを用いて、マルチチャンネル NIRS 装置で前頭部(前頭極、外側前頭前野)を計測した。

NIRS 信号に対する皮膚血流の影響

HD-DOT 開発に先んじて、健康成人16名(男性9名、女性7名)を対象に、認知課題(言語流暢性課題)遂行中の皮膚血流の影響について検討するために、照射-受光間隔(SD)5mm(皮膚血流計測)と40mm(皮膚と脳血流)で前頭部(前頭極、前外側前頭前野)の複数の領域を計測した

HD-DOT 開発

HD-DOT に関しては、倍密度用光ファイバホルダーを用いて、3名の健康成人(男性3名)を対象に、フィンガータッピング遂行時に同側、対側の手指運動知覚野付近で計測を行い、通常密度(SD=3cm)並びに倍密度の時のトポグラフィとトモグラフィの結果を比較した。

4. 研究成果

他者からの評価によって生じる不快感情生成と制御の神経メカニズム (fMRI)

ランダムに否定的コメントを受けた場合と比較して、不快感情生成に関連する両側の扁桃体(Amy)と self-reflection に関与する背内側前頭前野(DMPFC)などが抑制され、他者からの否定的な評価に対する社会情緒的反応の抑制が生じていると考えられた。

一方、感情コントロールに関与する左腹外側前頭前野(VLPFC)や右前頭極(FPC)、実行機能に関連する背外側前頭前野(DLPFC)、自己中心的感情の制御に関与する縁上回(SMG)、内省的認知活動に関連する後帯状回(PCC)などは賦活し、自己に目を向けて状況を判断し、感情をコントロールしていることが示唆された。

連続的に否定的コメントを受けた前半では、ランダムにコメントを受けた時と比較して、左 Amy が抑制され、後半は両側 Amy が抑制された。後半には、ランダムと比較して social pain を感じる前帯状回(ACC)、社会脳

に関わる左側頭頭頂接合部 (TPJ) の賦活が認められた。

以上の所見から、社会生活の中で生じる不快感情からの脱却には、賦活した Amy の抑制と、FPC, DLPFC, TPJ, SMG, ACC, PCC の賦活が関連することが示唆されたが、これらの脳領域がどのように Amy の抑制に関わっているのかを PPI を用いて解析した。

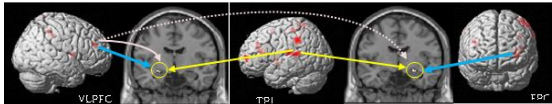


図 1. 連続して否定的コメントを受けた時に扁桃体を抑制する脳領域 (ランダムとの比較) 青線: 連続コメント全体; 黄色線、連続コメント前半; ピンク線、連続コメント後半

右 VLPFC は左 Amy を、左 FPC は右 Amy を抑制していたが、連続否定的コメントの前半と後半に分けて解析を行うと、前半は左 TPJ が両側 Amy を、後半では右 VLPFC が左 Amy を抑制し、右 Amy に対しても弱い抑制効果があることが明らかにされた (図 1)。従って、Amy の抑制は複数の脳領域からの入力と Amy 自体の habituation の相互作用の結果と考えられた。

他者からの評価によって生じる不快感情生成と制御の神経メカニズム (NIRS)

皮膚血流の影響を軽減するために統計的仮説検定を行い、肯定的評価で生じる正の感情に前頭極 (図 2 A) が、否定的評価で生じる負の感情に腹外側前頭前野が関与していることが示唆された (図 2 B)。



図 2 A 正の感情での脳賦活領域



図 2 B. 負の感情での賦活領域

NIRS 信号と皮膚血流

SD = 40 mm で計測した NIRS 信号は、複数の SD = 5 mm で計測して得られた信号と相関があり、一般的な NIRS 信号には皮膚血流の影響があることが確認された。しかし、SD = 5 mm の信号間では、相関係数の分布パターンは被検者により異なり、15 mm しか離れていない場合でも相関が認められない場合があった。従って、現在よく用いられている、一か所だけの皮膚血流データを基盤にして superficial regression method で皮膚血流の影響を取り除くのは不可能であることが判明した。

HD-DOT 開発

同側、対側の運動知覚野でフィンガータッピングによる血流増加を観察したが、トポグラフィでは、皮膚血流増加の影響があり、計測部位のほぼ全域にわたって、変化が認められた (図 3 A)。一方、トモグラフィでは変化領域はより限局していたが、正則化パラメータの値により、結果は大きく変化した (図 3 B)。また、今回は、脳組織と脳外組織に分けずに感度分布をシミュレーションで求めたため、皮膚血流の分離は不完全であっ

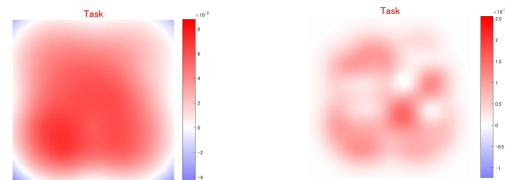


図 3 酸素化ヘモグロビンの分布
A, トポグラフィ; B, トモグラフィ

以上の研究は、東京都医学総合研究所 (研究代表者の前所属機関) と浜松医科大学の倫理委員会承認のもとに行われた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

Kohno S, Noriuchi M, Iguchi Y, Kikuchi Y, Hoshi Y. Emotional discrimination during viewing unpleasant pictures: timing in human anterior ventrolateral prefrontal cortex and amygdala. *Front. Hum. Neurosci.*, 査読有, 9, 2015, 1-7
DOI: 10.3389/fnhum.2015.0051

Fujii H, Okawa S, Yamada Y, Hoshi Y. Hybrid model of light propagation in random media based on the radiative transfer and diffusion equation. *JQSRT*, 査読有, 147, 2014, 145-154
DOI: 10.1016/j.jqsrt.2014.05.026

星 詳子. 今後の研究の方向性. 精神科特集 1. 光トポグラフィ 検査をどう使いこなすか, 精神科, 査読無 25, 2014, 294-301

Yoshida M, Origuchi M, Takatsujki A, Kan S, Aso T, Shiose T, Sawamoto S, Miyauchi S, Fukuyama H, Seiyama A. fMRI evidence of improved visual function in patients with progressive retinitis pigmentosa by eye-moving training. *NeuroImage Clin.*, 査読有, 5, 2014, 161-168
DOI: 10.1016/j.nicl.2014.02.007

Kida I, Hoshi Y. Right ventrolateral prefrontal cortex involvement in the integration of emotional processing: Parametric mediation analysis of fMRI. *Neurosci. Lett.*, 査読有, 615, 2016, 92-97
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.009>

星 詳子. NIRS と脳機能イメージング, 小

児神経学の進歩, 査読有, 44, 2015, 51-63
Hoshi Y. Near-infrared spectroscopy for brain imaging. J. Opt., 査読有, 2016, 093007

DOI: 10.1088/2040-8978/18/9/093007

星詳子, 藤井宏之, 橋本康. 拡散光トモグラフィ : 現状と展望, レーザー研究, 査読有, 44, 2016, 230-234

Kohno S, Hoshi Y. Spatial distributions of hemoglobin signals from superficial layers in the forehead during a verbal-fluency task. J. Biomed. Opt., 査読有, 21, 2016, 66009

DOI: 10.1117/1.JBO.21.6.066009

Hoshi Y, Yamada Y. Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications. J. Biomed. Opt. 査読有, 21, 2016, 91312

DOI: 10.1117/1.JBO.21.9.091312

Nakamura K, Kurihara K, Kawaguchi H, Obata T, Ito H, Okada E. Estimation of partial optical path length in the brain in subject-specific head models for near-infrared spectroscopy. Opt. Rev., 査読有, 21, 2016, 316-322

DOI: 10.1007/s10043-016-0179-9

Fujii H, Yamada Y, Hoshi Y, Oksawa S, Kobayashi K, Watanabe M. Light propagation model of titanium dioxide suspensions in water using the radiative transfer equation. React. Kinet. Mech. Cat., 査読有, 123, 2017, 439-453

<https://doi.org/10.1107/s11144-017-1328-2>

大川晋平, 石原美弥, 西村吾朗, 星詳子. 近赤外光を用いた次世代生体イメージング : 拡散光・蛍光・光音響トモグラフィ -, 計測と制御, 査読有, 56, 2017, 863-868

Hori S, Mori K, Mashimo T, Seiyama A. Effects of light and sound on the prefrontal cortex activation and emotional function: S functional near-infrared spectroscopy study. Front. Neurosci., 査読有, 11, 2017, 321

DOI: 10.3389/fnirs.2017.00321

星詳子. 光脳機能イメージング, 高次脳機能障害の rehabilitation, 2018 (in press)

[学会発表](計 36 件)

Kohno S, Hoshi Y. Spatial distribution of task-evoked superficial signals in functional near-infrared spectroscopy. 20th Annual Meeting of the organization for Human Brain Mapping. Hamburg, Germany [2014/06/08-12]

Hoshi Y, Okada E, Okawa S, Tanikawa Y, Fujii H, Fujimoto K, Hashimoto K, Kohno S. Development of time-domain diffuse optical tomography based on a radiative transfer equation and diffusion approximation hybrid. fNIRS 2014, Montreal, Canada [2014/10/10-12]

Hoshi Y. Near-infrared optical brain imaging -State of the art and future potential. CME 2014, Taipei, Taiwan [2014/06/26-29]

Kohno S, Hoshi Y. Temporal-spatial distribution of skin hemoglobin signals on the forehead during a verbal fluency task. fNIRS 2014, Montreal, Canada [2014/10/10-12]

Hoshi Y. Diffuse optical tomography. How to improve image quality? 11th Igakuken International Symposium, Tokyo, Japan [2015/02/20]

Seiyama A. Implication of output signal from functional NIRD and MRI. The 10th World Automation Congress, Kona, USA [2014/08/03-07]

Seiyama A, Higaki K, Takeuchi N, Takayama N. Estimation of skin blood flow artefacts on NIRD signals during a verbal fluency task. ISOTT 2014, London, UK [2014/06/28-07/02]

Yoshida M, Origuchi M, Urayama S, Fukuyama H, Seiyama A. Improved visual function of tunnel vision patients by eye-movement training: fMRI study.

Hoshi Y, Okada E, Okawa S, Tanikawa Y, Yoshinaga T, Fujii H, Fujimoto K, Hashimoto K, Kohno S. Diffuse optical tomography: how to improve image quality? CME2015, Okayama, Japan [2015/06/18-21]

Wabnitz H, Mazurenaka M, Fucks K, Di Sieno L, Boso G, Contini D, Mora AD, Tosi A, Hoshi Y, Pifferi A, Macdonald R. Non-contact scanning time-domain functional optical imaging of adult human brain. ECBO 2015, Munich, Germany [2015/06/21-25]

Kohno S, Hoshi Y. Brain activity elicited by positive and negative comments as to dream jobs of university students. OHBM 2015, Honolulu, USA [2015/06/14-21]

Hoshi Y. Mechanisms of emotion generation and emotion regulation in social life. The 16th Conference of Peace through Mind/Brain Science, Hamamatsu, Japan [2016/02/23-25]

河野理, 星詳子. 他者からの肯定的評価及び否定的評価による脳賦活部位. 第18回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都 [2016/-3/07-08]

Hoshi Y. Overview of near-infrared optical imaging and its clinical applications. Inverse problems and medical imaging. Inverse problems and medical imaging. Tokyo, Japan [2017/02/13-17]

Hoshi Y, Tanikawa Y, Okada E, Machida M, Kawaguchi H, Nemoto M, Kodama T, Watanabe M. Estimation of optical properties of the cerebral tissue using time-resolved spectroscopy of femtosecond

- laser pulses. fNIRS2016, Paris, France [2016/10/13-16]
- Okada E, Kurihara K, Kawaguchi H, Obata T. Computational analysis of light propagation in the head for diffuse optical imaging of brain function. OSJ-OSA Joint Symposia on Plasmonics and Digital Photonics. Tokyo, Japan [2016/10/30-31]
- 星詳子. 光画像診断学の創出～光 CT. 第 109 回日本小児科学会秋田地方会. 秋田 [2016/07/16]
- 谷川ゆかり, 星詳子, 岡田英史, 川口拓之, 町田学, 根本正史, 児玉亨, 渡邊正孝. 反射型時間分解計測法を用いた生体組織の光学特性計測. 日本光学会年次学術講演会. 東京 [2016/10-31-11/03]
- 谷川ゆかり. 近赤外光脳機能計測装置の信頼性担保のための標準化とファントムの開発. レーザー学会学術講演会第 37 回年次大会. 徳島 [2017/01/07-09]
- Taniguchi K, Shimouchi A, Jinno N, Seiyama A. Depression affects the coordination between heart rate variability and physical activity. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Hamamatsu [2017/03/28-30]
- ②① Hoshi Y. Time-domain diffuse optical tomography based on the radiative transfer equation. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Hamamatsu, Japan [2017/03/28-30]
- ②② Taniguchi M, Mori K, Mashimo T, Mori S, Seiyama A. Colr-induced neuronal activation in humans studied by EEG. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. Hamamatsu, Japan [2017/03/28-30]
- ②③ Hoshi Y. Optical CT: an old and new diagnostic optical imaging technique. The 18th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium. Hamamatsu [2016/11/15-26]
- ②④ Hoshi Y. Diffuse optical tomography: an old and new biomedical optical imaging technique. Physikalisch-Technische Bundesanstalt Division Seminar. Berlin, Germany [2016/10/17]
- ②⑤ Wabnitz H, Mazurenka M, Di Sieno L, Contini D, Dalla Mora, Farina A, Hoshi Y, Kirillina F, Macdonald R, Pifferi A. Non-contact time-domain imaging of functional brain activation and heterogeneity of superficial signals. ECBO 2017, Munich, Germany [2017/06/26-29]
- ②⑥ Hoshi Y. Time-domain diffuse optical tomography of thyroid gland. The 14th International Conference on Photonics and Imaging in Biology and Medicine. Suzhou, China [2017/09/26-28]
- ②⑦ Hoshi Y, Tanikawa Y, Kawaguchi H, Machida M, Okada E. Estimation of optical properties of biological tissues: a critical factor for quality of reconstructed DOT images. CME 2017, Shenzhen, China [2017/11/22-26]
- ②⑧ Kawaguchi H, Tanikawa Y, Okada E, Hoshi Y. A tailor-made probe holder to fix the posture of the anterior neck in diffuse optical tomography. ICO-24, Tokyo, Japan [2017/08/21-25]
- ②⑨ Tanikawa Y, Hoshi Y, Okada E, Machida M, Kawaguchi H, Nemoto M, Kodanyma T, Watanabe M. Time-resolved measurement for the estimating of optical properties of cerebral tissue and tissue-like phantom. ICO-24, Tokyo Japan [2017/08/21-25]
- ③⑩ Hoshi Y, Tanikawa Y, Kawaguchi H, Machida M, Okada E. Estimation of optical properties of rat and minkey brains from in situ femtosecond time-resolved measurements. A3 workshop on Applied Inverse Problems and Related Topics. Tokyo, Japan [2017/11/28-30]
- ③⑪ 星詳子. fNIRS 信号の生理学的・物理的意味. 日本心理学会第 81 回大会, 久留米 [2017/09/20-22]
- ③⑫ Hoshi Y. What is the primary bottle neck in developing diffuse optical tomography? Inverse Problems and Medical Imaging 2018, Tokyo, Japan 2018/02/13-16]
- ③⑬ Hoshi Y. Estimation of optical properties of the cerebral tissue by femtosecond time-resolved spectroscopy. The 17th Conference on Peace through Mind/Brain Science. Hamamatsu, Japan [2018/02/20-22]
- ③⑭ 星詳子. ヒト生体光イメージング. 第 11 回超領域研究会. 浜松 [2017/12/08]
- ③⑮ 川口拓之, 谷川ゆかり, 岡田英史, 星詳子. 頭頸部における拡散光トモグラフィのためのテイラーメイドファイバホルダ. 第 56 回日本生体医工学大会. 仙台 [2017/05/03-05]
- ③⑯ 精山明敏. 情動計測とバイオフィードバック. 第 45 回日本バイオフィードバック学会 学術総会 技術師資格認定講習会. 大阪 [2017/06/10-11]
- 〔図書〕(計 4 件)
- 星詳子. 光トポグラフィ原理と基礎. 飛松省三編. ここが知りたい!! 中外医学社, 臨床神経生理, 2016, 198-200
- 宮内哲, 星詳子, 菅野巖, 栗城真也. 共立出版, 脳のイメージング, 2016, 256
- Hoshi Y. Hemodynamic signals of fNIRS. In: new Horizons in Neurovascular Coupling: A Bridge between Brain Circulation and Neural Plasticity. PBR volume 225, Elsevier, 2016, 306
- 精山明敏, 山田圭二郎. 感性と景観 「感性都市工学」への挑戦. 安寧の都市 医

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 詳子 (HOSHI Yoko)
浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授
研究者番号：50332383

(2) 研究分担者

精山 明敏 (SEIYAMA Akitoshi)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：70206605

(3) 研究分担者

谷川 ゆかり (TANIKAWA Yukari)
国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究グループ長
研究者番号：20344202

(4) 研究分担者

川口 拓之 (KAWAGUCHI Hiroyuki)
国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究員
研究者番号：60510394

(5) 研究協力者

河野 理 (KOHNO Satoru)