

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461767

研究課題名(和文) 認知的バイアス課題、行動薬理学的手法、脳領域間結合解析による妄想の形成基盤の解明

研究課題名(英文) Delusional cognitive bias and connectivity study for delusion

研究代表者

宮田 淳 (Miyata, Jun)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90549099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：妄想すなわち誤った信念の形成には「結論への飛躍バイアス」と呼ばれる認知的バイアスが関わり、これは健常者にみられる「保守性バイアス」の裏返しと推定されるが、その神経基盤はよく分かっていない。本研究では、妄想の形成機序およびその神経基盤を、認知的バイアス課題および構造的・機能的な脳領域間結合解析を用いて解明することを目指した。結果、健常者における脳白質の統合性(構造的結合性)と保守性バイアスが正の相関を示した。また統合失調症において、脳の機能的結合性と結論への飛躍バイアスとが負の相関を示した。これらの結果により、妄想に関わる認知的バイアスの神経基盤が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Cognitive bias called "jumping to conclusions" in delusional patients are thought to underlie delusion formation, and correlated with "conservatism bias" in healthy people, but their neural underpinnings were unknown. Here we combined cognitive task and functional and structural connectivity analysis and revealed that structural connectivity of white matter was positively correlated with conservatism bias in healthy people. We also found that functional connectivity of schizophrenia patients were negatively correlated with jumping to conclusions bias. These results indicated structural and functional basis of these cognitive biases.

研究分野：神経画像学

キーワード：妄想 認知的バイアス 結論への飛躍 保守性バイアス 結合性解析 統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

人は日常生活の中で様々な信念 (Belief) を形成するが、このような信念が必ずしも合理的ではなく、しばしば特定の方向への偏り (バイアス) を伴うことが知られている。これらは認知的バイアスと呼ばれ、例えば保守性バイアス (確率的な判断をする際、合理的と考えられるよりも多くの情報量を要求する) 自信過剰バイアス (自分の信念や判断に客観的な証拠が示す以上の自信を抱く) 等がある。人の信念にこのようなバイアスが存在することは、その異常により容易に「異常な信念」すなわち妄想が形成されうることが示唆される。

妄想の定義には諸説あるが、Jaspers (1913) による定義以来、確信性、訂正不能性、誤った信念であること、の3要素がほぼ共通している。一方、妄想に関連すると考えられる認知的バイアスがいくつか知られている: Jumping to Conclusions (JTC) (Garety et al, 1991) は、妄想を持つ患者では健常者に比べ、より少ない情報にもとづいて「結論に飛びつく」というもので、健常者で見られる保守性バイアスの消失とも解釈される。また妄想患者では、健常者に比べて自信過剰バイアスが強いこと (Moritz et al, 2006) や、一度形成された信念に対する反証に対して抵抗するというバイアス (bias against disconfirmatory evidence: BADE) (Woodward et al, 2008) も報告されている。これらはそれぞれ誤った信念の生成、確信性の付与、訂正不能性 = 妄想の維持という、妄想形成の異なる段階に対応すると考えられるが、妄想の形成機序およびその神経基盤をこのような多段階モデルにもとづいて検証している研究はない。

これまでの画像研究から、統合失調症の病態は、灰白質とそれを結ぶ白質線維からなるネットワークにおける、脳領域間の connectivity (結合性) の異常により引き起

こされると考えられている。申請者らは、灰白質構造を定量できる三次元 Magnetic Resonance Imaging (MRI)、白質の微細構造異常を検出できる拡散テンソル画像 (DTI)、安静時および認知課題施行中の機能的 MRI (fMRI) による脳領域間結合解析など、モダリティの異なる神経画像法の組み合わせにより、統合失調症を含む精神疾患の病態を、脳領域間の構造的・機能的結合性の異常の観点から明らかにしてきた (Kubota et al, 2013; Miyata et al, 2009; Sakai et al, 2011; Sasamoto et al, 2013; Sato et al, 2013)。

## 2. 研究の目的

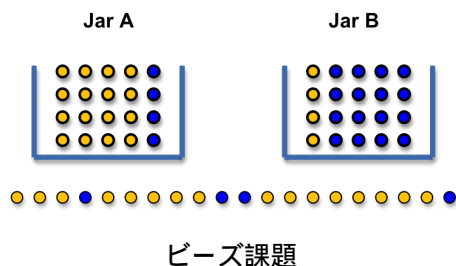
上記の背景及びこれまでの研究成果をもとに、本研究では、妄想の形成機序およびその神経基盤を、認知的バイアス課題および脳領域間結合解析を用いて解明することを目指した。

## 3. 研究の方法

[臨床評価] 全被験者に対し、構造化診断面接マニュアル (SCID) を用いて診断および除外診断を行った。患者群の精神症状評価のため、研究代表者がインストラクター免許を取得している Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を施行した。全被験者に対し、正常～妄想までの信念を評価できる Peters et al Delusional Inventory (PDI) を施行した。

[認知的バイアス課題] 全被験者について、妄想の生成段階に関連すると考えられる認知的バイアス課題 (ビーズ課題) を施行した。これは確率的推論課題の一つであり、被験者には二色のビーズが反対の割合で入った二つの壺 (Jar) A と B を提示する。A、B のどちらかからビーズを繰り返し取りだし、その結果を見て被験者はどちらの壺から取り出

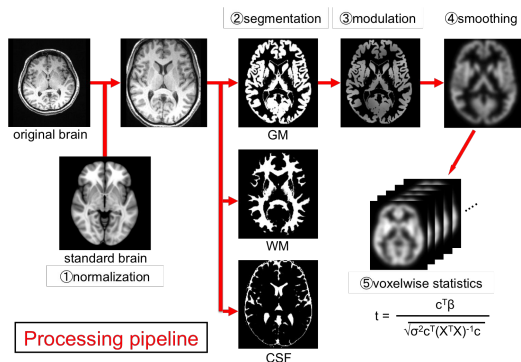
されているかを答える。答えられるまでに要したピースの数が少ないほど、結論への飛躍 (Jumping to Conclusions : JTC) バイアスがあり、多いほど保守的な確率判断をしているということになる (保守性バイアス)。先行研究で、妄想患者では JTC バイアスがあり、一方健常者では保守性バイアスがあることが知られている。



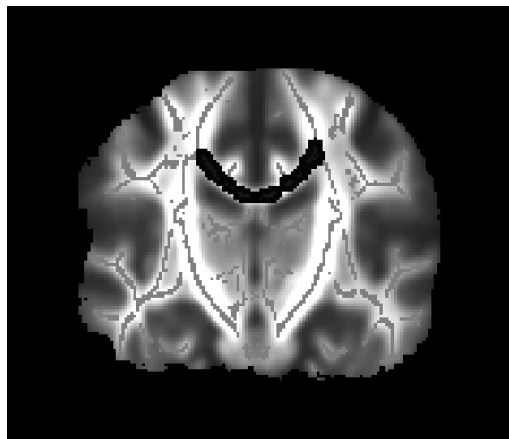
[MRI 撮像] 全被験者について、3 テスラの磁場強度の MRI により、三次元 MRI 画像、81 方向の拡散強調傾斜地場 (MPG) による精細な DTI 画像、および安静時 fMRI 画像を撮像した。

[画像解析]

(1) 三次元 MRI 画像を用いた灰白質の形態学的解析では、全脳に渡り局所脳体積を測定することが出来る Voxel-based morphometry (VBM) を用いて、灰白質の局所脳体積の異常を検討し、群間比較および認知的バイアス課題との相関解析を行い、妄想形成の各段階に関連する灰白質異常を検出することを試みた。



(2) DTI を用いた白質の全脳的解析法では、画像解析ソフト FSL による Tract-based spatial statistics 法 (TBSS) を用いた。



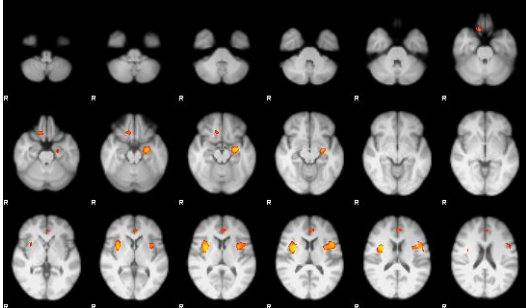
TBSS

これは白質線維のうち各被験者に共通する中心部分に焦点を絞って解析を行うことで、解析精度と妥当性を向上させている。これを用いて Fractional Anisotropy (FA) などの白質微細構造の指標の全脳的統計解析を行い、上述の認知的バイアス課題と構造的な脳領域間結合性異常との関係を探的に検出することを試みた。

(3) 安静時 fMRI 画像解析では、上述の FSL を用いた独立成分分析により、各脳領域間の活動の機能的結合性を解析した。これは fMRI 画像を、互いに独立した空間的マップとその Time course との線形結合で表すことにより、のうの機能的ネットワークを明らかにすることが出来る。また、この空間的マップと Time course とを各被験者において同定することで、特定のネットワーク内、およびネットワーク間の結合性の異常を検討することが出来る。これにより、妄想患者におけるベースラインの機能的結合性異常を全脳的に探索し、各認知的バイアス課題との関係を明らかにすることを目指した。

#### 4. 研究成果

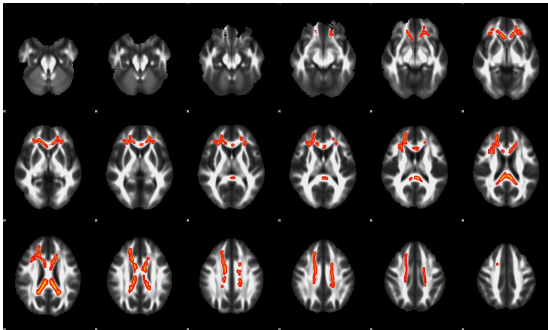
VBM を用いた灰白質体積の検討では、前部帯状回や両側島皮質で統合失調症患者における体積低下を認めた。



VBM による統合失調症の体積減少

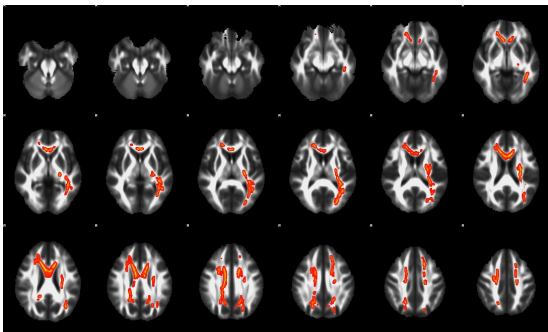
一方、JTC バイアスおよび保守性バイアスとの関連解析では、明らかな相関を認めなかった。

TBSS を用いた白質の解析では、広範囲において統合失調症における白質の FA 低下を認めた。



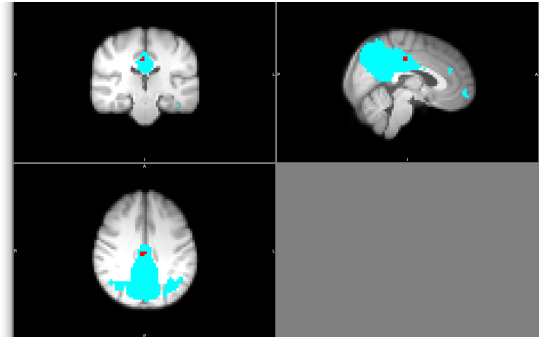
TBSS における統合失調症の白質 FA 低下

また健常者において、保守性バイアスが強いほど白質の FA 値が高い（統合性が高い）ことが示された。



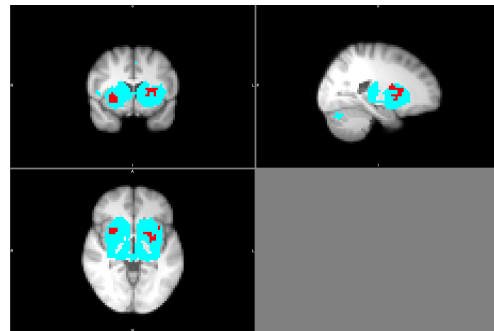
健常者における FA 高値と保守性バイアス

安静時 fMRI の独立成分分析では、Posterior Default mode network (pDMN) において、健常者に比べて患者で機能的結合性が低下していた。

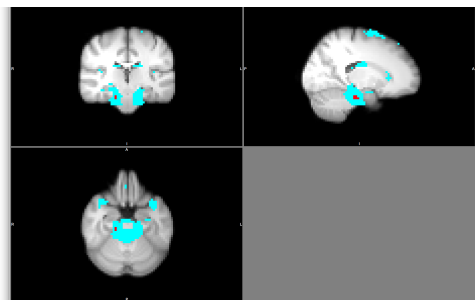


pDMN (健常者 > 患者)

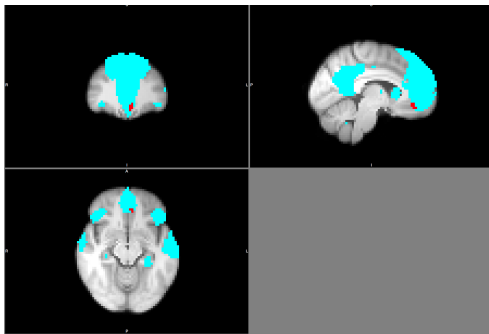
一方、Basal ganglia network (BGN)、Medial temporal lobe network (MTLN)、Anterior DMN では、患者において、JTC バイアスが強いと機能的結合性も強いという結果であった。



BGN

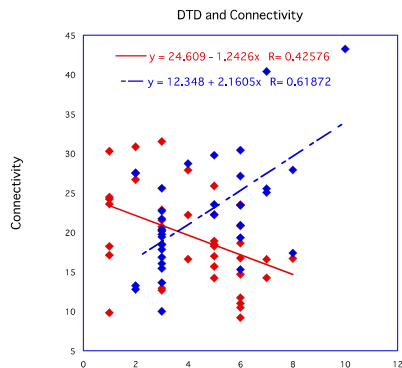


MTLN



aDMN

また、aDMN では、機能的結合性が高いと健常者では保守性バイアスが強く、一方患者では JTC バイアスが強いという交互作用が認められた。



aDMN における交互作用

これらの結果から、保守性バイアスと JTC バイアスとは表裏一体であり、構造的・機能的結合性と結びついていることが示された。またとくに aDMN が健常者における保守性バイアスと、患者における JTC バイアスとを分ける大きな役割を果たしていることが示された。

## 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 3 件)

Son S, Miyata J, Mori Y, Isobe M, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H: Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging 2017; 260:23-28 DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.007  
Fujino J, Hirose K, Tei S, Kawada R,

Tsurumi K, Matsukawa N, Miyata J, Sugihara G, Yoshihara Y, Ideno T, Aso T, Takemura K, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H: Ambiguity aversion in schizophrenia: An fMRI study of decision-making under risk and ambiguity. Schizophrenia Research 2016; 178:94-101 DOI: 10.1016/j.schres.2016.09.006

Son S, Kubota M, Miyata J, Fukuyama H, Aso T, Urayama S, Murai T, Takahashi H: Creativity and positive symptoms in schizophrenia revisited: Structural connectivity analysis with diffusion tensor imaging. Schizophrenia Research 2015; 164:221-226 DOI:10.1016/j.schres.2015.03.009

〔学会発表〕(計 4 件)

Jun Miyata. Structural and Functional Connectivity and Delusional Cognitive Bias: A Multiscale-Modal Magnetic Resonance Imaging Study on Schizophrenia. 16th International Congress on Schizophrenia Research, San Diego, USA, March 24-28, 2017.

Jun Miyata, Akihiko Sasamoto, Yasuo Mori, Masanori Isobe, Yuki Sakai, Takanori Kochiyama, Shinichi Urayama, Toshihiko Aso, Hidenao Fukuyama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi. Structural Connectivity and Delusional Cognitive Bias. Organization for Human Brain Mapping, Geneva, Switzerland, June 26-30, 2016.

Jun Miyata, Akihiko Sasamoto, Nobukatsu Sawamoto, Yasuo Mori, Masanori Isobe, Shinichi Urayama, Toshihiko Aso, Hidenao Fukuyama, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi. Functional Connectivity and Delusional Cognitive Bias: A Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Study on Schizophrenia. Schizophrenia International Research Society, Florence, Italy, April 2-6, 2016.

宮田淳. 統合失調症と健常者における妄想の認知バイアスと機能的コネクティビティ. 第 39 回日本神経科学大会, 2016 年 7 月 20-22 日.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1)研究代表者

宮田 淳 (Miyata, Jun)  
京都大学・医学研究科・講師  
研究者番号：90549099

(2)研究分担者

酒井 雄希 (Sakai, Yuki)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究  
院)・特任講師  
研究者番号：60714475

(3)連携研究者

河内山 隆紀 (Kochiyama, Takanori)  
株式会社国際電気通信基礎技術研究所・脳情  
報通信総合研究所・研究員  
研究者番号：90380146