

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461749

研究課題名(和文) ヒトはなぜあがるか? - 社交不安障害における対人認知処理の脳機能・形態研究 -

研究課題名(英文) Why do people get stage fright? Brain functional and morphological study of interpersonal cognitive processing in social anxiety disorder.

研究代表者

平野 好幸 (Hirano, Yoshiyuki)

千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・特任准教授

研究者番号：50386843

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)：対人関係や社交場面における強い不安や緊張を主な症状とする社交不安症患者に対し、社会脅威に応じた対人認知回路の異常を特定することで、社交不安症の神経基盤を解明し、認知行動療法の治療計画の設計に役立てることを目的とした。4種の顔表情画像(中立、怒り、恐れ、微笑み)を提示した時の扁桃体活動をfunctional MRI (fMRI)により評価した。その結果、健常対照者では、「怒り」の表情に対してのみ強い活動が認められるのに対して、社交不安症の方では、すべての表情に対して強い活動が認められたことから、中立という曖昧な表情に対してバイアスのかかった解釈を行っていることを反映している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We aimed to clarify the neuronal substrates in patients with social anxiety disorder whose main symptoms are strong anxiety and tension in interpersonal relationships and social situations by identifying abnormalities in interpersonal cognitive circuits corresponding to social threats for helping to design a treatment plan of cognitive behavioral therapy. Amygdaloid activities were evaluated by functional MRI (fMRI) when our types of facial expression images (neutral, angry, fear, and smile) were presented. As a result, robust activities were observed only for “anger” facial expression in healthy controls, whereas they were found for all facial expressions, even “smile,” in social anxiety disorder. It is suggested that the interpretation is biased against ambiguous facial expressions such as “neutral.”

研究分野：精神神経科学

キーワード：社交不安症 対人不安 対人恐怖 fMRI 拡散テンソル画像 MRI

### 1. 研究開始当初の背景

社交不安症は、対人関係や社交場面における強い不安や緊張を主な症状とし、さらには社交的状況を回避することで、日常生活に多大な支障をきたす精神疾患である。長期化によりうつ病やアルコール依存を併発する割合が高いことに加え、引きこもりの大きな原因となっていることから、我が国でも近年重要視されている疾患であり、適切な診断のみならず、その病態解明が急務となっている。選択的セロトニン再取込阻害薬を用いた薬物療法は、国内外を問わず社交不安症治療の第一選択肢として推奨されているが SSRI による薬物治療に顕著な改善を示さない患者に対しては、次の選択肢として認知行動療法が実施される。認知行動療法は不安と結びつく不合理な認知解釈を、機能的または適切な解釈に修正することにより症状の改善を図る精神療法である。

これまでに、社交不安障害における情動処理に関する神経基盤の解明には、顔画像の提示に対する扁桃体や前帯状皮質などの辺縁系の活動を、機能的 MRI (functional MRI: fMRI) や PET による脳機能イメージングにより評価する研究が広く行われている。メタ解析により、扁桃体とともに島皮質の活動も、社交不安症における否定的情動応答と関連していることが報告されている (Etkin and Wager, 2007)。扁桃体とそれに密接な神経連絡のある島皮質は心的外傷後ストレス障害、特定の不安症および恐怖条件付けにおいても共通して活動が上昇していることから、恐怖の情動処理に関する神経回路が過剰に活動していることを反映していると考えられる。

しかしながら、認知行動療法の治療にあたり、個々の社交不安症患者の社会的脅威に合わせた曝露や認知再構成のための治療計画を設計する必要があるが、各患者の社会的脅威に応じた対人認知神経回路の異常はあまり調べられていなかった。

### 2. 研究の目的

社会的脅威に応じた対人認知回路の異常を、顔表情画像を提示した時の扁桃体活動を fMRI により評価することで、社交不安症の脳神経基盤を解明し、社交不安症における情動処理に関する神経基盤を解明する。

### 3. 研究の方法

健常者における対人認知処理に対する fMRI 課題の検討

対人認知課題により扁桃体などの辺縁系を含む活動を賦活させることにより、社交不安症の対人認知処理を調べるため、健常者において強い脳活動を惹起させる課題を検討した。健常者 11 名を対象に、以下の 5 種類の課題を行い、放射線医学総合研究所の 3T

高磁場 MRI を用いて fMRI 撮像を実施した。

- (1) 顔表情画像課題 (ブロックデザイン)
- (2) 顔表情画像課題 (事象関連デザイン)
- (3) 注視動画課題 (男女 5 名、ブロックデザイン)
- (4) 注視動画課題 (男女 5 名、事象関連デザイン)
- (5) 注視動画課題 (男性 1 名)

顔表情課題は日本人の顔表情データベース (ATR-Promotions DB99) に収録されている 8 人の男女からそれぞれ 4 種の表情 (中立、怒り、恐れ、微笑み) に画像処理を施し、髪を除く顔面のみを楕円形に切り抜き、グレースケールに変換した画像を提示した (図 1)。被検者には各顔画像に用いた人物の性別を判定させ、対照は注視点の凝視とした。ブロックデザインと事象関連デザインの顔提示時間と安静時の時間の比率は同じとした。注視動画課題は中立の表情をした 5 名の男女に前方から注視される課題と、1 名の男性に上方から注視される課題をブロックデザインと事象関連デザインで作成した。撮像された functional MRI データを SPM8 により解析し、扁桃体活動を評価した。



中立 怒り 恐れ 微笑み

図1. functional MRI課題に使用した顔表情画像

社交不安症患者における顔表情課題に対する脳画像研究

選択的セロトニン再取込阻害薬に抵抗性を認め、中等度以上の症状 (Liebowitz 社交不安障害評価尺度; LSAS 50) を有する社交不安症患者と健常対照者を対象として研究参加者を募集した。fMRI 課題として用いた顔表情課題は前述の顔表情画像課題 (ブロックデザイン) の対照を、顔画像から作成したモザイク画像を作成し、中央の矢印の左右を判定させるように変更した。撮像された functional MRI データを SPM (statistical parametric mapping) 8 により解析し、扁桃体活動を評価した。また、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) と安静時 fMRI も撮像し、FSL (FMRIB Software Library) を用いそれぞれ独立成分分析と TBSS (Tract-based spatial statistics) で解析した。

### 4. 研究成果

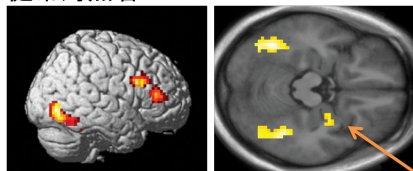
健常者における対人認知処理に対する fMRI 課題の検討

課題に対する脳活動を、扁桃体、尾状核、紡錘状回、下頭頂皮質、島、被殻、視床、背外側前頭前皮質、下前頭回眼窩部において比較した。その結果、全体的に注視動画課題よりも顔表情課題の方が強い活動を惹起させた。また、扁桃体の活動では顔表情画像課題（ブロックデザイン）の方が強い活動を示した。また、社交不安症の重症度を反映する LSAS 得点と相関する部位を探索したところ、左扁桃体と両側島皮質が社交不安症の重症度と相関することが示唆された。

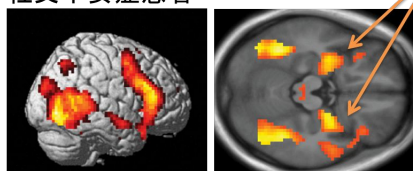
社交不安症患者における顔表情課題に対する脳画像研究

健常対照者 19 例、選択的セロトニン再取込阻害薬抵抗性社交不安症患者 34 例に対して、functional MRI を実施した。表情を特定せず顔表情に対して応答する部位を比較したところ、扁桃体をはじめとして、背外側前頭前皮質、紡錘状回等において社交不安症患者で健常者より強い活動が認められた(図2)

健常対照者



社交不安症患者



扁桃体

図2. 顔表情課題実施時の脳活動

次に各表情で解析したところ、健常対照者では、「怒り」に対してのみ強い活動が認められるのに対して、社交不安症の方では、中立の表情を含むすべての表情に対して扁桃体の強い活動が認められた(図3、 $p < 0.05$ 、多重比較補正あり)。DTI の解析では、有意な差は検出できなかったが、安静時 fMRI の解析では、眼窩前頭前皮質と扁桃体をつなぐ連絡が健常者よりも社交不安症患者で強いことが示唆された。

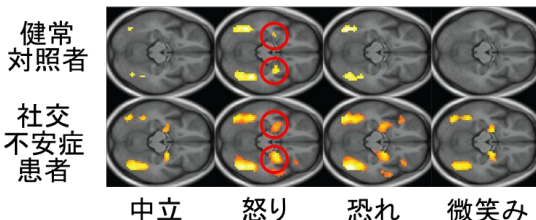


図3. 顔表情課題実施時の扁桃体活動

扁桃体は情動を反映する脳部位であることから、社交不安症患者では、怒りや恐れだけでなく、微笑み、中立という曖昧な表情

に対してバイアスのかかった解釈を行っていることを反映している可能性が示唆された。これらの結果は認知行動療法を実施する際の治療計画の設計に役立つことが期待される。

## 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 6件)

Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, Sato Y, Tanaka M, Ibuki H, Takanashi R, Ohshiro K, Ohshima F, Asano K, Kobori O, Yoshimura K, Hirano Y, Sawaguchi K, Koshizaka M, Hanaoka H, Nakagawa A, Nakazato M, Iyo M, Shimizu E. Treating antidepressant-resistant social anxiety disorder with cognitive behavioral therapy: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom.* 2016;85:208-1 (査読有)

DOI: 10.1159/000444221

平野好幸、小島隆行、中川彰子、吉永尚紀、須藤千尋、松澤大輔、シュデシナ チャクラボルティ、伊藤浩、辻比呂志、清水栄司．社交不安障害の神経基盤と認知行動療法の作用メカニズムの解明(第3報)．メンタルヘルス岡本記念財団研究助成報告集 2016;27:95-100 (査読無)

平野好幸、小島隆行、中川彰子、吉永尚紀、須藤千尋、松澤大輔、シュデシナ チャクラボルティ、伊藤浩、辻比呂志、清水栄司．社交不安障害の神経基盤と認知行動療法の作用メカニズムの解明(第2報)．メンタルヘルス岡本記念財団研究助成報告集 2015;26:89-94 (査読無)

平野好幸、小島隆行、中川彰子、吉永尚紀、須藤千尋、松澤大輔、シュデシナ・チャクラボルティ、伊藤浩、辻比呂志、清水栄司．社交不安障害の神経基盤と認知行動療法の作用メカニズムの解明(第1報)．メンタルヘルス岡本記念財団研究助成報告集 2014;25:95-100 (査読無)

平野好幸．社交不安症(社交不安障害)と脳画像研究．*認知療法研究* 8 巻 2 号 147-157 (2015)(査読無)

平野好幸、中川彰子、須藤千尋、松澤大輔、小島隆行、中里道子、清水栄司．*認知行動療法と脳画像．子どものこころと脳の発達* 5 巻 1 号 45-50(2014)(査読無)

[学会発表](計 7件)

Hirano Y, Obata T, Sutoh C, Matsuzawa D, Yoshinaga N, Ito H, Tsuji H, Shimizu E. Decreased BOLD responses to the neutral faces after CBT in social anxiety disorder. 124th Annual Convention of the American Psychological Association (APA), Denver, USA (2016.8.4-7)

Hirano Y, Obata T, Sutoh C, Matsuzawa D, Yoshinaga N, Ito H, Tsuji H, Shimizu E. fMRI responses to the facial expression images in amygdala after CBT in social anxiety disorder. 22nd annual meeting of the organization for human brain mapping (OHBM), Geneva, Switzerland (2016.6.26-30)

Yoshinaga N, Hirano Y, Shimizu E. Effectiveness of cognitive therapy and neuronal alterations in medication-resistant social anxiety disorder. 8th International Congress of Cognitive Psychotherapy. Hong Kong, China (2014.6.24-27)

Hirano Y, Obata T, Sutoh C, Matsuzawa D, Yoshinaga N, Liu Z, Ito H, Tsuji H, Shimizu E. Functional and structural alterations induced by cognitive behavioral therapy in social anxiety disorder. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014. Milan, Italy (2014.5.10-16)

Hirano Y, Obata T, Sutoh C, Matsuzawa D, Liu Z, Ito H, Tsuji H, Shimizu E. Emotional facial processing in SSRI resistant social anxiety disorder. 7th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies. Lima, Peru (2013.7.22-25)

平野好幸. 社交不安症(社交不安障害)と脳画像研究. 第14回日本認知療法学会、第18回日本摂食障害学会学術集会合同大会. 大阪国際会議場. 大阪府大阪市 (2014.9.12-14)

吉永尚紀, 平野好幸, 清水栄司. 治療抵抗性社交不安障害に対する認知行動療法の効果と機能的MRIを用いた作用機序の解明. 第6回日本不安障害学会学術大会. 東京大学伊藤謝恩ホール・山上会館. 東京都文京区 (2014.2.1-2)

〔図書〕(計 0件)  
該当なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)  
該当なし

取得状況(計 0件)  
該当なし

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/rccmd/researcher/result.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平野 好幸 (HIRANO, Yoshiyuki)  
千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・特任准教授  
研究者番号: 50386843

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

須藤 千尋 (SUTOH, Chihiro)  
千葉大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号: 30612650

松澤 大輔 (MATSUZAWA, Daisuke)  
千葉大学・大学院医学研究院・講師  
研究者番号: 10447302

### (4) 研究協力者

清水 栄司 (SHIMIZU, Eiji)  
千葉大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号: 00292699

中里 道子 (NAKAZATO, Michiko)  
千葉大学・大学院医学研究院・特任教授  
研究者番号: 10334195

吉永 尚紀 (YOSHINAGA, Naoki)  
宮崎大学・テニユアトラック推進機構・講師  
研究者番号: 80633635

小畠 隆行 (OBATA, Takayuki)  
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・次長  
研究者番号: 00285107

中川 彰子 (NAKAGAWA, Akiko)  
千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・特任教授  
研究者番号: 70253424