

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670509

研究課題名(和文)Two-person neuroscienceの確立と精神疾患への応用

研究課題名(英文)Establishment of two-person neuroscience and its application to psychiatry

研究代表者

福田 正人(Fukuda, Masato)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20221533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：社会的な存在である人間にとって基本的な生活要素である対人関係について、実際に会話を行っている最中に近赤外線分光鏡NIRSを用いた記録を行うことで、その脳基盤を検討した。健常者や精神疾患の会話における脳機能が、性格特徴や臨床症状と関連していることが明らかとなり、実世界脳画像real-world neuroimagingを用いた複数個体神経科学two-person neuroscienceという新しい学問分野を提唱することができた。

研究成果の概要(英文)：Interpersonal relationship is one of the fundamental daily activities of human beings as social entities. Brain substrates of such interpersonal relationship were investigated by recording brain functions just during real conversations between two persons. Obtained brain activities corresponded to personality features in healthy subjects and clinical symptoms in psychiatric disorders. These findings lead to a pioneering science field “two-person neuroscience” through “real-world neuroimaging”.

研究分野：精神医学

キーワード：脳 精神 精神疾患 脳機能画像 近赤外線分光鏡 NIRS 実世界 複数個体 対人関係

1. 研究開始当初の背景

社会的な存在である人間にとって、対人関係は基本的な生活要素である。この対人関係の脳基盤は「社会脳」として研究が行われているが、そのほとんどは1人で行う対人課題についてのもので、2人の人間が実際に対人関係を行っている際の脳機能を検討しているわけではない。これは、社会脳研究に用いられるfMRIにおいて、被検者は仰臥位でガントリーに頭を固定された無動の状態という不動の姿勢を保たなければならないためである。

しかし最近サルについては、実際に個体間行動を行っている2頭の神経細胞活動を同時に記録する試みが始まり、これまでまったく知られていなかった知見が報告されている(藤井直敬『つながる脳』)。人間についても、実際に対人行動を行っている最中の脳機能を2人同時に明らかにする(“two-person neuroscience”)ことが求められているが、脳機能画像計測の技術的な制約のためにこれまではほとんど報告がない現状にある。

2. 研究の目的

本研究では、NIRSを用いて実際に対人行動を行なっている最中の脳機能を2人同時に測定する方法を確立し(two-person neuroscience)そこで開発した方法を精神疾患における対人行動障害の脳基盤の解明とその改善に応用することを目的とする。これは、対面座位という自然な状況で脳機能が測定できるNIRSの利点を生かしたものである。具体的には、2人同時計測に適した対人行動の標準課題の確立、健常者における対人行動の脳基盤の解明、精神疾患における日常生活場面での対人行動特徴と脳機能の関連の解明、の3点を目的とした。

3. 研究の方法

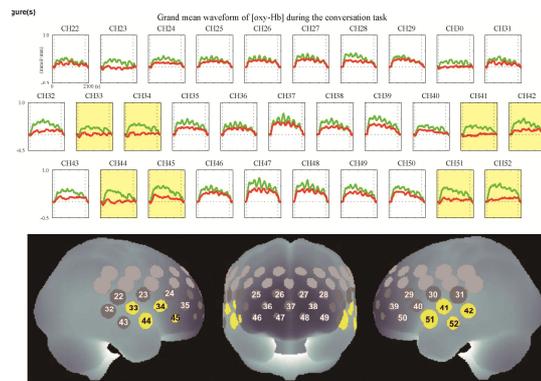
研究は全体として3年間計画で行った。第1年度は、これまでに実施してきた予備的な検討の結果をもとに、「NIRSでの2人同時測定に適した対人関係課題の確立」を目指した。第2年度は、健常者を対象として上記課題のNIRS検査を実施し、2人のデータを統合的に解析する方法を確立することで、「健常者における対人行動と脳機能の関連の解明」を行った。第3年度は、統合失調症・気分障害・不安障害などの精神疾患患者を対象として上記課題のNIRS検査を実施して健常者の結果と比較した。

4. 研究成果

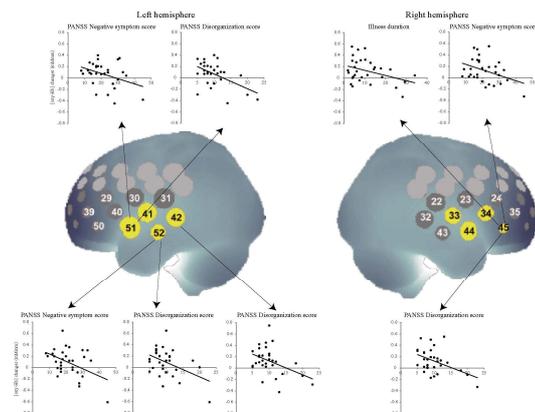
(1) 統合失調症を対象とした検討

(J Psychiat Res 47:1581-9, 2013)

この会話課題を用いて、統合失調症(男性20例・女性11例, 35.1±12.4歳, 罹病期間11.2±8.7年)を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較すると、会話による脳機能の賦活は背外側前頭前野においては健常者と差を認めず、腹外側前頭前野において賦活が減衰を示すという結果であった。



統合失調症における実行機能の低下と、自我機能の過敏に対応する可能性が考えられた。また、発話/聴取相に応じた賦活の変動が明瞭でなく、情報の受信・送信の切替機能が十分でない可能性が考えられた。この会話によるNIRSデータは、ほとんどのチャンネルにおいて言語流暢性課題におけるNIRSデータとは相関を示さなかった。



統合失調症群において、この会話による賦活は課題における会話の量や質、抗精神病薬服用量とは関係せず、PANSSで評価した陰性症状(N得点)と右半球の下前頭部と左半球の上中側頭部において負の相関を認めた。

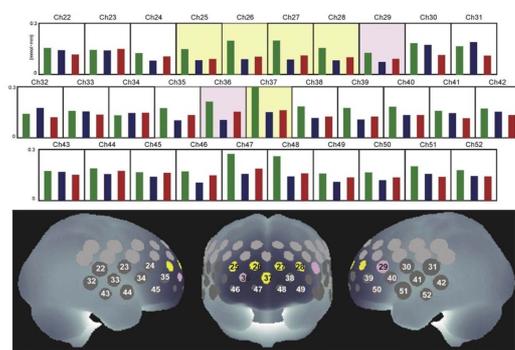
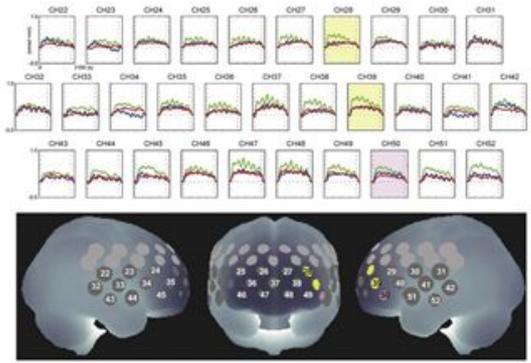
(2) 気分障害を対象とした検討

(J Psychiatr Res 57:74-83, 2014)

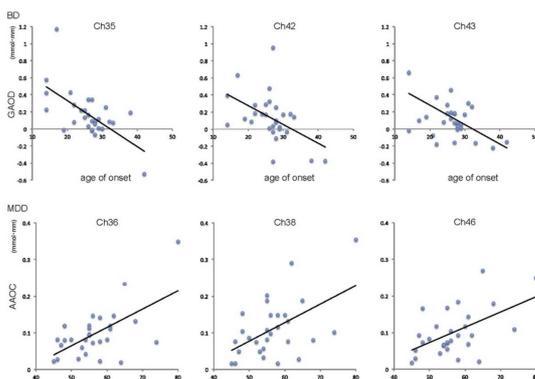
双うつ病性障害(男性14例・女性15例, 34.5±9.0歳, 罹病期間4.1±3.6年) 双極性障害(男性14例・女性17例, 34.9±6.6歳, 罹病期間9.7±7.0年)を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較した。

双うつ病性障害と双極性障害のいずれに

ついても、会話による脳機能の全体的な賦活は左半球の背外側前頭前野から前頭極にかけて低下を示し、また発話相による賦活は前頭極で低下を示した。



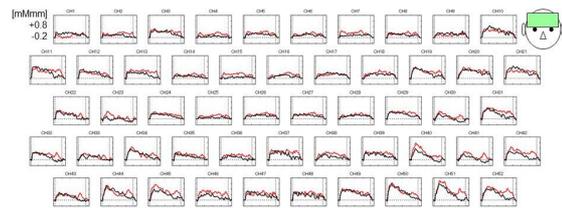
大うつ病性障害群においては、全体的な賦活が GAF 得点と正の相関を、双極性障害群においては発話相による賦活が発症年齢と負の相関を示した。



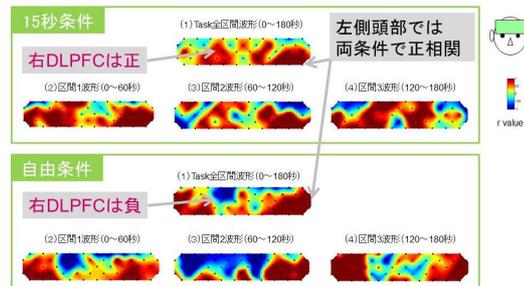
(3) 会話における 2 人の脳機能

上記の検討を発展させ、会話を行っている 2 名の脳機能を同時に測定し、その関係を検討する試みを行った。初対面の被検者ペア 7 組について、上記と同じ 15 秒交代の 180 秒間の会話課題 (15 秒条件) と、そうした制約のない自由な会話 (自由条件) の 2 課題を実施し、その最中の脳活動を NIRS で検討した。いずれの課題においても、前頭部から側頭部にかけての広い範囲で賦活が認められたが、自由会話 (黒線) では 180 秒の課題区間

の後半で賦活が小さくなっていくのに対して、制約会話 (赤線) ではそうした傾向が目立たなかった。これは、制約会話において 15 秒交代という不自然な会話を継続するために、意識的な努力を必要としたことを反映した結果と考えられた。



会話を行った 2 名のペアの脳賦活の関係波形相関として検討すると、15 秒条件では広い範囲で正の相関を認めたのに対して、自由条件ではそうした正の相関のなかで右半球の背外側前頭前野では相関は負であった。制約会話における広い範囲の正の相関は、不自然な会話を継続するために 2 名の被検者の脳賦活が同期していたことを示唆すると考えられる。これに対して自由会話での負の相関は、場の雰囲気にもとづいて自然に話し手と聞き手という役割分担とその交代ができたこと、そうした場の雰囲気や役割分担を右背外側前頭前野が担っていることを示唆すると考えられた。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- [1] Araki T, Kirihara K, Koshiyama D, Nagai T, Tada M, Fukuda M, Kasai K (in press) Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, in press. 査読あり
- [2] Kurita S, Takei Y, Maki Y, Hattori S, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2016) A magnetoencephalography study of the effect of attention modulation on somatosensory processing in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 70:116-125 [DOI:10.1111/pcn.12361]. 査読あり
- [3] Takei Y, Fujihara K, Tagawa M, Hironaga N, Near J, Kasagi M, Takahashi Y, Motegi T,

- Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Tobimatsu S, Ujita K, Tsushima Y, Narita K, Fukuda M (2016) The inhibition/excitation ratio related to task-induced oscillatory modulations during a working memory task: a multimodal-imaging study using MEG and MRS. *NeuroImage* 128:302-315 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.057] 査読あり
- [4] Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, Fukuda M, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M (2015) Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistance optodes. *Neurophotonics* 2:015003. [DOI: 10.1117/1.NPh.2.1.015003] 査読あり
- [5] Kasai K, Fukuda M, Yahata N, Morita K, Fujii N (2015) The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci Res* 90:65-71 [DOI: 10.1016/j.neures.2014.11.007] 査読あり
- [6] Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, Fukuda M (2015) Relationship of γ -aminobutyric acid and glutamate + glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge gambling task. *NeuroImage* 109:102-108 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.014] 査読あり
- [7] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050]. 査読あり
- [8] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126] 査読あり
- [9] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M (2014) Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 57:74-83 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.06.009] 査読あり
- [10] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K (2013) A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043] 査読あり
- [11] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9. [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029] 査読あり
- [12] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2013) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res* 150:459-467 [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026] 査読あり
- (学会発表(国際学会と招待演題 計15件))
- [1] 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 廣永成人, 笠木真人, 高橋由美子, 茂木智和, 鈴木雄介, 青山義之, 櫻井敬子, 山口実穂, 飛松省三, 氏田浩一, 対馬義人, 成田耕介, 福田正人: 興奮-抑制バランスはワーキングメモリー課題におけるオシレーション変化を予測する. 第44回日本臨床神経生理学会, 福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2015. 11. 7.
- [2] Tagawa M, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Sakurai N, Kasagi M, Yamaguchi M, Motegi T, Aoyama Y, Narita K, Hironaga N, Ujita K, Tobimatsu S, Near J, Fukuda M: The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during resting state: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th*

International Conference on Biomagnetism, World Trade & Convention Centre(Halifax, Canada), 2014.8.24-28.

- [3] Motegi T, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Yamaguchi M, Narita K, Hironaga S, Tobimatsu S, Near J, Fukuda M : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during working memory task: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, World Trade & Convention Centre(Halifax, Canada), 2014.8.24-28.
- [4] Fukuda M, Takei Y, Suda M : Interactive brains in real-world: near-infrared studies of conversation (Session: Real-world application). *BESETO 2014*, 東京大学(東京都), 2014.7.25.
- [5] 武井雄一, 藤原和之, 田川みなみ, 笠木真人, 茂木智和, 高橋由美子, 鈴木雄介, 山口実穂, 廣永成人, 飛松省三, 成田耕介, 福田正人 : クロスフリークエンシーカップリングの精神疾患への応用と最近の話題. 第 29 回日本生体磁気学会, 大阪大学(大阪府), 2014.5.30.
- [6] 須田真史, 武井雄一, 青山義之, 桜井敬子, 成田耕介, 福田正人 : NIRS を用いた対人会話場面中の脳機能モニタリング(シンポジウム 3). 第 43 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知県立県民文化ホール(高知県), 2013.11.8.
- [7] 福田正人 : Real-world neuroimaging しての NIRS の意義 (教育講演 12・後半). 第 43 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 高知県立県民文化ホール(高知県), 2013.11.8.
- [8] Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M : Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. *International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation*, 東京大学(東京都), 2013.10.27.
- [9] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). *The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research "New Horizons of Schizophrenia"*, Seoul, Korea, 2013.10.25.
- [10] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介 : 精神疾患についての臨床応用の現状 (シンポジウム 2 : NIRS の最前線). 第 15 回 日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京大学(東京都), 2013.7.5.
- [11] Sato T, Narita H, Takei Y, Suda M, Sakurai N, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in pervasive developmental disorder revealed by multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) (P-26-016). *The 11th World Congress of Psychiatry*, 京都国際会館(京都府), 2013.6.27.
- [12] Suda M, Takei Y, Kawasaki S, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Two brain coherence during face-to-face conversation: near infrared spectroscopy study (P-26-017). *The 11th World Congress of Psychiatry*, 京都国際会館(京都府), 2013.6.27.
- [13] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Yamaguchi M, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M : Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation (P-26-010). *The 11th World Congress of Psychiatry*, 京都国際会館(京都府), 2013.6.27.
- [14] Fukuda M : Real-world neuroimaging in psychiatry using near-infrared spectroscopy (Satellite Symposium SA-05: Schizophrenia as a disorder of adolescent mind and self-regulation). *The 11th World Congress of Psychiatry*, 京都国際会館(京都府), 2013.6.25.
- [15] 武井雄一, 廣永成人, 山口実穂, 成田耕介, 藤原和之, 鈴木雄介, 須田真史, 飛松省三, 福田正人 : ワーキングメモリーとオシレーション解析. 第 28 回日本生体磁気学会 (シンポジウム), 朱鷺メッセ(新潟県新潟市), 2013.6.7.

{ 図書 } (計 10 件)

- [1] 福田正人 (2016) 統合失調症. 日本神経科学学会 『脳科学辞典』
[DOI: 10.14931/bsd.6907]
- [2] 福田正人 (2015) 統合失調症の薬物療法の精神病理学的意義. In: 石郷岡純・加藤敏編 『薬物療法を精神病理学的視点から考える』 (精神医学の基盤 1), pp95-103.

- [3] 長谷川寿一 監修・笠井清登, 藤井直敬, 福田正人, 長谷川真理子 編 (2015) 『思春期学』, 東京大学出版会, 東京, pp.353
- [4] 福田正人 (2015) 思春期における自我の確立とその脳基盤. In: 長谷川寿一 監修・笠井清登, 藤井直敬, 福田正人, 長谷川真理子 編 (2015) 『思春期学』, 東京大学出版会, 東京, pp.159-172.
- [5] 福田正人, 高橋啓介, 武井雄一 (2015) 統合失調症. In: 山脇成人, 西条寿夫 編 『情動の仕組みとその異常』, 朝倉書店, 東京, pp.114-128.
- [6] 福田正人 (2015) 臨床検査の有用性の現状とその意味. In: 水野雅文 編 『外来で診る統合失調症』(精神科臨床エキスパート), 医学書院, 東京, pp.48-57.
- [7] 福田正人 [監修], 笠井清登・鈴木道雄・三村将・村井俊哉 [編集] (2014) 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ』, 中山書店, 東京, pp.348
- [8] 福田正人, 青山義之 (2014) 診断概念の変遷 - DSM-III 以降 (統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害). In: 村井俊哉・宮田久嗣 編 『DSM-5 を読み解く: 伝統的精神病理, DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断 - 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害, 物質関連障害および嗜癖性障害群』, 中山書店, 東京, pp.20-29.
- [9] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS. In: 山内俊雄・松田博史 『脳画像でみる精神疾患』, 新興医学出版社, 東京, pp. 91-110.
- [10] 福田正人 (2013) 発達精神病理としての統合失調症 - 脳と生活と言葉. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.59-66.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

メディア報道

- [1] メディカル朝日: 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める. 2014年2月号: 22-23.

- [2] サイエンスチャンネル (科学技術振興機構 JST): 脳の疾患を可視化する. 2014年1月31日.
- [3] 日経メディカル: 精神疾患を客観的に評価 - NIRS でうつ症状を鑑別. 2013年10月号・特別編集版.
- [4] 読売新聞: 光トポグラフィー検査 - 精神疾患 血液量で診断. 2013年9月5日・夕刊.
- [5] 日経産業新聞: うつ症状、高精度で特定 - 群馬大など 光トポグラフィーで. 2013.6.21.

6. 研究組織

(1)研究代表者

福田 正人 (FUKUDA, Masato)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 20221533

(2)研究分担者

高橋 啓介 (TAKAHASHI, Keisuke)
当時: 群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 20455984

武井 雄一 (TAKEI, Yuichi)
群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 30455985

成田 耕介 (NARITA, Kosuke)
群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 70345677

青山 義之 (AOYAMA, Yoshiyuki)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 60568351

須田 真史 (SUDA, Masashi)
当時: 群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 30553747

藤平 和吉 (FUJIHARA, Kazuyoshi)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 70625582

服部 卓 (HATTORI, Suguru)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 30241897

藤原 和之 (FUJIHARA, Kazuyuki)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 20735154