

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09833

研究課題名(和文)レジリエンスからみたPTSDの神経基盤：サブリミナル恐怖顔刺激による脳磁図研究

研究課題名(英文)Neural foundation of resilience in PTSD: A MEG study using subliminal fearful face stimulus

研究代表者

前川 敏彦 (Mekawa, Toshihiko)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：40448436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：扁桃体は不安や恐怖により活動する。PTSD、うつ病、ASDでは扁桃体の機能異常が示唆されている。恐怖顔画像を見るとレジリエンスが低下しているPTSDでは扁桃体が過剰に活動し、逆に表情認知障害のあるASDでは扁桃体は活性化しないと考えた。MEGは扁桃体の神経活動をミリ秒単位で追跡できる。うつ病ではレジリエンス尺度は抑うつ症状に感度があり、うつ病の回復過程ではソーシャルサポートを意識することが重要であると考えられた。ASDはサブリミナル実験条件では左扁桃体の反応が弱かったことから左右の扁桃体に機能分化がある可能性がある。ASDは意識化されるまでの間に扁桃体では代償機構が働くのかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Amygdala is activated by anxiety and fear. PTSD, depression and ASD are suggested amygdala dysfunction. We hypothesized that fearful faces cause patients with PTSD who have low resilience overresponses of amygdala and cause persons with ASD low amygdala response. MEG can track the neural activities of amygdala with millisecond order. In depression, the resilience scale was sensitive to the symptom of depression and social support maybe a key role of sick recovery course. Regarding ASD, the responses in the left amygdala was weaker than those in the TD group's amygdala under the subliminal experimental condition. Therefore, there may be functional specialization between left and right amygdala. In the supraliminal experimental condition, there were no difference of amygdala responses between ASD and TD groups. Therefore, compensate mechanism can work during awareness process in the ASD.

研究分野：精神医学

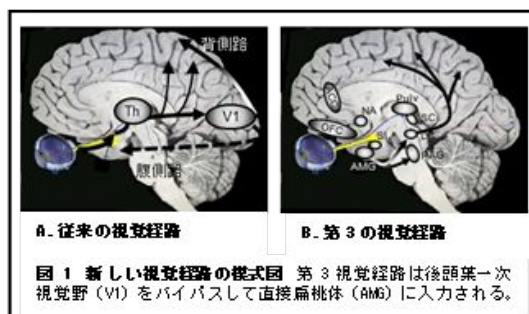
キーワード：レジリエンス PTSD 自閉症スペクトラム障害 うつ病 扁桃体 脳磁図 無意識 顔認知

1. 研究開始当初の背景

扁桃体は側頭葉内側深部に位置するアーモンド型をした神経細胞群であり、大脳辺縁系の情動回路の構成要素である。多くの精神障害(たとえば、PTSD、うつ病、ASD など)では扁桃体の機能異常が示唆されている。

PTSDの恐怖ネットワーク仮説: 心的外傷後ストレス障害(PTSD)は、トラウマ体験(切迫した生命の危機、深刻な怪我の危険、性的侵襲のほか、災害支援者の惨事ストレスなど)のあとにその心的外傷的出来事に関連した再体験症状(例、フラッシュバック)、回避・精神麻痺症状(例、トラウマ体験と結びつく記憶想起の回避)、過覚醒症状(例、過度の警戒心)などが生じる精神障害である。機能的磁気共鳴画像(fMRI)研究によるPTSDの病態仮説では、PTSD患者は扁桃体での情動反応を調整している前部帯状回と島の機能不全が生じ、結果として過剰な恐怖反応が出現している可能性が示唆されている(恐怖ネットワーク仮説)。このネットワークの基本的プロセスにおいて極めて重要な役割を演じているのは、扁桃体である。

第3の視覚経路としての扁桃体: 大脳底部に位置する扁桃体は情動中枢として知られているが、外敵警告シグナルを発信する重要な構造物であり、哺乳類や鳥類では嗅神経-扁桃体経路が発達している。一方、ヒトを含む霊長類では、言語的あるいは非言語的コミュニケーションにより社会集団を構成するようになるとともに、聴覚や視覚が発達するようになった。ヒトの視覚情報処理過程は、まず刺激呈示から約100ミリ秒後に後頭葉一次視覚野(V1)に誘発反応が出現する。その後の大脳皮質内の伝達経路は、頭頂葉に向かう背側路と側頭葉に向かう腹側路の2経路が確認されており(図1A)、視覚的気づきに重要である。近年、第3の経路としてV1を経由しない視神経上丘視床枕扁桃体という気づきを伴わない情動的な処理を素早く行う皮質下経路の存在が示唆されている(図1B)。第3経路の時間的動態は解明されていないが、処理速度から刺激呈示後100ミリ秒以内に反応が出現すると推測できる。



レジリエンスと PTSD: レジリエンスは「こ

ろのしなやかさ」あるいは「自我に内在するこころの回復力」と定義され、ストレスに対する回復能力のことである。また、レジリエンスは性格や気質といった単なる個人の特性だけではなく、経済的条件や社会的サポートなども含まれ、発展可能なものである。レジリエンスを規定する要因は、「資源」と呼ばれ、(1)個人の気質、パーソナリティー、統制の所在などを含む「個人内資源」と(2)家族、友人などからのソーシャルサポート、モデリングの対象となるような人物の存在といった「環境資源」の二つに大別される。さらに、自分や周囲にある「資源」を自分が持っていることを認知し、活用する能力もレジリエンスに含まれる(井隼と中村、パーソナリティー研究、17:39-49、2008)。このように、レジリエンスを規定するのは定性的要因というよりも、ストレスに対する動的な適応過程と考える方が適切であり、レジリエンスが高い人は PTSD を発症しないと言われている。

2. 研究の目的

PTSDでは、扁桃体が過敏状態となっており、弱い情動刺激でも扁桃体が容易に活性化し、その反応の大きさはレジリエンスと逆相関することを明らかにする。

恐怖表情呈示によって扁桃体を活性化できることはよく知られている。申請者は予備実験において、被験者が気づくことはできないほど短時間(17ミリ秒)の恐怖顔サブミナル画像を呈示すると健常者の扁桃体は活性化しないが、PTSD患者の扁桃体は刺激呈示後85ミリ秒に活性化する可能性を見出した(図2)。さらに、先行研究では画像工学的に空間周波数(SF)フィルタを処理して顔画像を未処理(BSF)、輪郭強調画像(HSF)、表情強調画像(LSF)に分けて呈示すると(図3)、LSF恐怖表情画像が特異的に扁桃体を活性化することが報告されており、われわれは、これらの刺激によって視覚経路の腹側路と背側路に分離して解析できることを報告し、慢性期統合失調症ではどちらの経路の反応も低下していることを報告した。本研究ではSFフィルタ処理後の表情(恐怖・中立)画像を刺激呈示時間を変えて(17ミリ秒・300ミリ秒)呈示して PTSD 患者の扁桃体の反応を脳



磁図(MEG)で解析し、その大きさとレジリエンス尺度との相関を解析する。

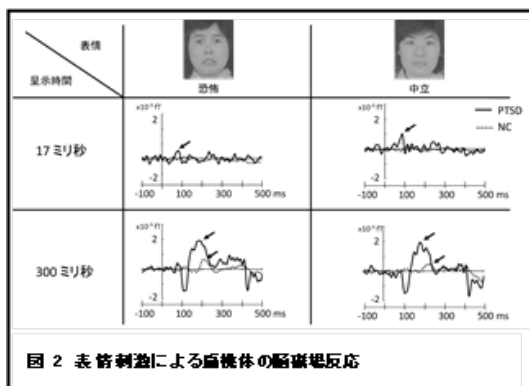


図2 表情刺激による扁桃体の脳磁場反応

### 3. 研究の方法

#### 視覚実験中のMEG記録

被験者には磁気シールドルーム内の安楽椅子に座り、前方のモニタ中心を固視するように指示する。モニタ中央には6種類の白黒顔写真(恐怖顔/中立顔, BSF/HSF/LSF, のすべての組み合わせ)を2種類の呈示時間(17ミリ秒, 300ミリ秒), 刺激間隔 1000~1200ミリ秒でランダムに呈示し(図4), 注意コントロールのために列車の画像(標的刺激)を10%の頻度で呈示しボタンを押すように指示する。刺激の残像が残らないように刺激の前後にはスクランブルマスクング画像を呈示する。行動指標として、ボタン押しの正答率, 反応時間を計測し、実験中はMEGを用いて持続して脳磁場活動を記録する。各刺激の反応が100個以上得られるまで計測を行う。

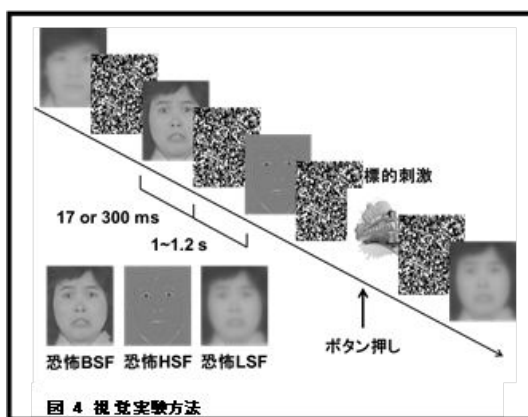


図4 視覚実験方法

#### 3T-MRI撮影

各被験者の扁桃体の位置同定のために、MEG実験とは別の日にデータ解析用3T-MRI撮影を行う。

#### 解析

大脳深部に位置する扁桃体は頭皮上のMEGセンサで検出される信号強度が低いいため、空間フィルタ法の一つであるbeamformer法を用いて信号検出力を上げたのち(図5), それぞれの画像呈示開始を基準に刺激画像ごと

に別々にMEG反応の加算平均を行い、得られた扁桃体の反応の大きさと潜時を計算し、まずPTSD群とNC群の反応を比較する。予備実験結果から、表情に関係なく17ミリ秒呈示ではNC群では反応が誘発されないがPTSD群では刺激呈示85ミリ秒後に誘発反応が生じると予想している(図2)。次にPTSD群・NC群の各人の扁桃体の活動の大きさとSTAI, S-H式レジリエンス尺度スコアとの相関解析を行う。

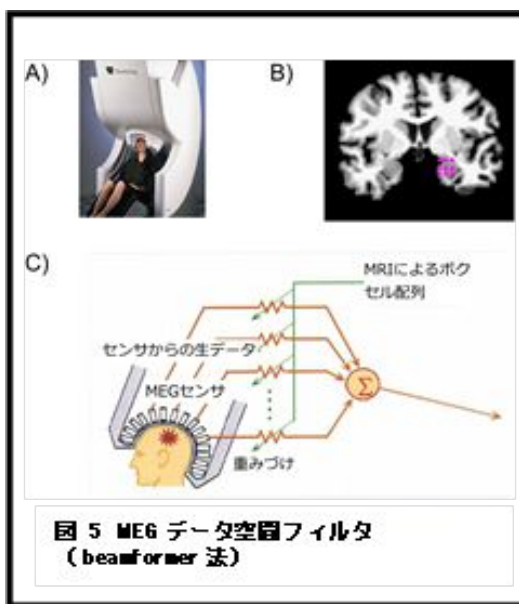


図5 MEGデータ空間フィルタ (beamformer法)

### 4. 研究成果

#### うつ病

研究に参加した患者は12人(女性3人, 男性9人, 年齢31~66(平均48.3))歳であったが、そのうち2人の男性患者は途中で研究を中止した。

#### 1. レジリエンス尺度

うつ病患者群は健常対照者群と比較して有意にA因子( $p < 0.0001$ )、B因子( $P < 0.001$ )、パート1合計点( $P < 0.0001$ )が低下していた。研究開始12週後では、うつ病患者群の因子Aとパート1合計点が有意に上昇していた(図1)。

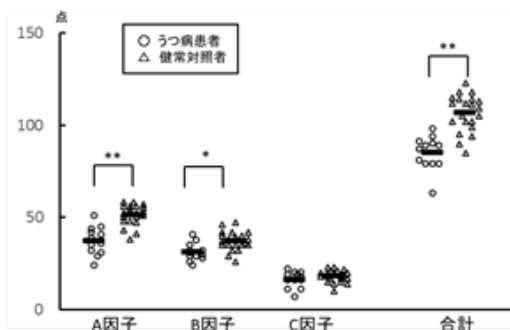


図1 研究開始前レジリエンス検査結果 A因子、B因子、合計点ではうつ病患者の方が健常対照者よりも有意に低下していた。\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.0001$

次に、うつ病患者群内で抑うつ症状改善群 5 人と抑うつ症状残存群 5 人の 2 群に分けて T1 と T2 の Resil を比較したところ、抑うつ症状改善群のパート 1 合計点のみが、T1 より T2 で上昇傾向であった ( $P < 0.2$ ) (図 2)。

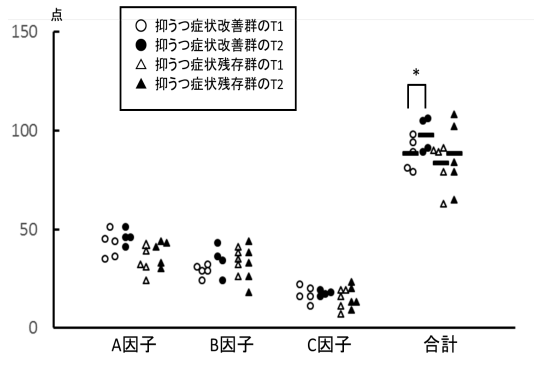


図 2 うつ病患者群のレジリエンス検査結果 抑うつ症状改善群では合計点が研究開始前 (T1) よりも 12 週後 (T2) で上昇傾向であった。\*  $P < 0.2$

## 2. 状態 特性不安検査 (STAI)

研究開始前の状態不安は、健常対照者群と抑うつ症状改善群はほぼ同等で、抑うつ症状残存群は有意に高かった ( $p < 0.001$ )。特性不安は健常対照者群、抑うつ症状改善患者群、抑うつ症状残存群の順に高かった (図 3)。

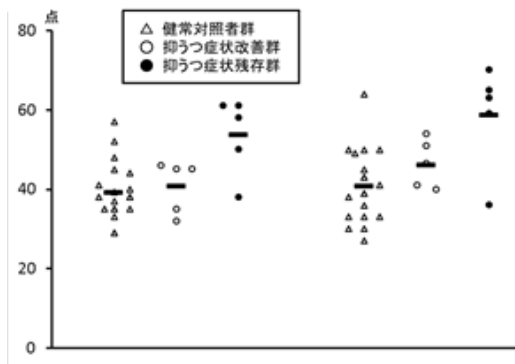


図 3 研究開始前の STAI 特性不安の平均は健常者群、抑うつ症状改善群、抑うつ症状残存群の順で高かった。

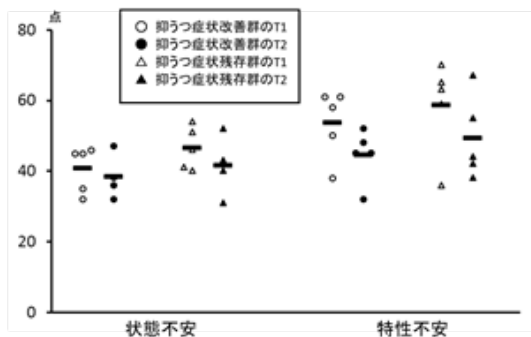


図 4 うつ病患者群の STAI 抑うつ症状改善群、抑うつ症状残存群の両群とも研究開始前より 12 週後の方が状態不安、特性不安とも低下していた。

次に、患者群内で T1 と T2 を比較したところ、

抑うつ症状改善群、抑うつ症状残存群ともに、状態不安・特性不安の両方とも低下していた (図 4)。

## 考察

S-H 式レジリエンス尺度はパート 1 とパート 2 に分かれており、本研究ではパート 1 のみを解析した。パート 1 の検査は 27 個の質問からなり、A 因子 (ソーシャルサポート: 家族、友人、同僚などの周囲の人たちからの支援や協力などの度合いに対する本人の感じ方) B 因子 (自己効力感: 問題解決をどの程度できるかなどの度合いについての本人の感じ方) C 因子 (社会性: 他者との付き合いにおける親和性や協調性の度合いについての本人の感じ方) の 3 因子の構造になっている。

### 1. うつ病患者のレジリエンス

研究開始前は健常対照者群と比較して、うつ病患者群では A 因子、B 因子、合計点で有意に低下していた。このことから、今回のうつ病患者群は周囲からのサポートをうまく利用できなかったり、あるいは自力で問題解決できると感じたりできていなかったと推測できる。一方で、C 因子は健常対照者群と有意差はなかったことから、周囲の者との関係は悪くはないと感じていたかもしれない。

### 2. レジリエンスと抑うつ症状の回復

うつ病患者群内について、抑うつ症状残存群では研究開始前と比較して 12 週後のレジリエンス尺度のすべての因子について有意な変化はなかったが、抑うつ症状改善群では、パート 1 合計点のみが有意に上昇していた。このことから、レジリエンス尺度のパート 1 合計点は抑うつ状態回復指標になる可能性が示唆された。

これまでうつ病のレジリエンス研究はモデル動物を用いたものや健常者を対象としたものが多く、うつ病患者を対象にレジリエンス尺度を用いた研究はほとんどない。城谷ら<sup>4)</sup>は、抑うつを訴える患者 40 人 (うつ病性障害 21 人、双極性障害 6 人、適応障害 5 人、不安障害 3 人、その他 5 人) を対象にレジリエンス尺度とツアンの自己評価式抑うつ尺度 (SDS) を 3~4 か月あけて 2 回調査した。その結果、1 回目の調査では患者群のレジリエンス尺度合計点は健常者同様であった。また、彼らは患者群内において、レジリエンス尺度合計点と SDS は逆相関していることを報告しており、このことも本研究でもレジリエンス合計点と HAM 合計点が逆相関していることに一致していた。さらに、下位項目として、第 3、5、21、22 項目が SDS と逆相関を示したと報告した。本研究で健常者群と

有意差があった A 因子には第 1、2、6、7、11、12、16、17、21、22、26、27 項目が含まれることから、特に第 21 項目（私の人生は意味がある）第 22 項目（一度失敗しても、その次はうまくいくようにしようと工夫する）は抑うつ症状に関連していると考えられた（括弧内はレジリエンス尺度の質問文）。

### 3. レジリエンスと不安

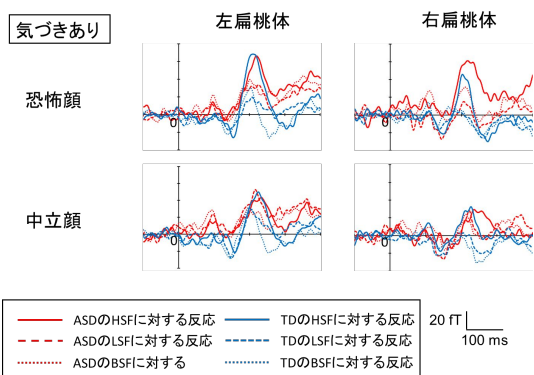
うつ病患者は不安障害を併発しやすく、うつ病の 85% は何らかの不安症状があり、不安障害の 90% はうつ病の一部あるいは全部の症状があると報告されている<sup>5)</sup>。研究開始前では健常対照群と比較すると、うつ病患者群は予想どおり状態不安・特性不安とも高値であった。12 週後の STAI の結果では、抑うつ症状改善群、抑うつ症状残存群ともに状態不安、特性不安とも低下していた。この結果からは不安が改善しても抑うつ症状が残存すると解釈することができる。抑うつ症状と特に相関があると考えられるレジリエンス尺度の A 因子はソーシャルサポートを反映しており、単なる患者自身の心理状態だけではなく、周囲の支援資源も考慮されているために、より抑うつ症状に関連していたと考えられた。

### 結論

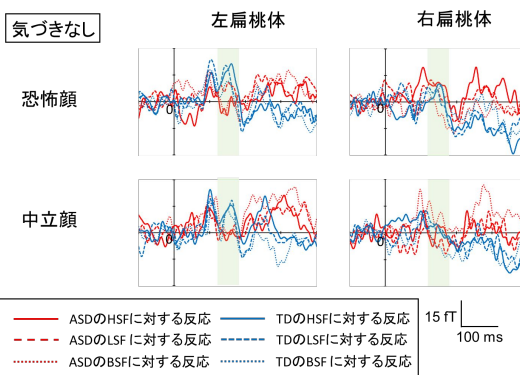
レジリエンス尺度は抑うつ症状に感度があり、うつ病の回復過程ではソーシャルサポートを意識することが重要であると考えられた。したがって、レジリエンス尺度を利用することでうつ病の治療反応予測や治療過程の解明に役立つ可能性が示唆された。

### ASD

対象は、成人高機能自閉症スペクトラム障害（HF-ASD）群 18 人と年齢、性別、利き手、IQ を一致させた定痙癱達成人（TD）群 18 人。表情を読み取れるほど長い刺激呈示時間 300ms では ASD 群と TD 群に反応の差はなかったが、サブリミナル刺激（呈示時間 10ms）では刺激呈示後 200～300ms の時間帯で表情に関係なく左扁桃体の反応が ASD 群は TD 群よりも



優位に弱かった（気づきなしの図の網かけ部分）。



### 考察

ASD は表情認知障害があり、そのことが社会機能障害となっている。今回の被験者では、気づきなしのサブリミナル実験条件では ASD 群が刺激呈示後約 200～300ms という早い時間帯で TD 群よりも左扁桃体の反応が弱かったことから顔認知の自動処理障害が示唆された。しかし、右扁桃体では群間差を認めなかったことから左右の扁桃体では機能分化がある可能性がある。また、気づきあり条件では群間差がなかったことから、ASD 群は顔認知の自動処理異常があっても意識化されるまでの間に扁桃体では代償機構が働くのかもかもしれない（投稿準備中）。

### 引用文献

- Holzschneider & Mulet: Neuroimaging in anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 13:453-461, 2011.
- Tamietto & de Gelder: neural bases of non-conscious perception of emotional signals. *Nat Rev Neurosci*, 11:697-709, 2010.
- Conner & Davidson: Development of a new resilience scale: the Conner-Davidson resilience scale (CD-RISC). *Depress Anxiety*, 18:76-82, 2003.
- Sabatinelli et al: Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage*, 54:2524-2533, 2011.
- Vuilleumier et al: Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat Neurosci* 6:624-631, 2003.
- Nakashima et al: Electrophysiological evidence for sequential discrimination of positive and negative facial expressions. *Clin Neurophysiol* 119:1803-1811, 2008.

Obayashi et al: Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. Clin Neurophysiol 120:1525-1533, 2009.

#### 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 4 件)

Takao Yamasaki, Toshihiko Maekawa, Takako Fujita, Shozo Tobimatsu: Connectopathy in autism spectrum disorders: A review of evidence from visual evoked potentials and diffusion magnetic resonance imaging. Front Neurosci, 2017 Nov 9;11:627. DOI: 10.3389/fnins.2017.00627. eCollection 2017  
査読あり。オープンアクセスとしている。

Yamasaki T, Maekawa T, Miyanaga Y, Takahashi K, Takamiya N, Ogata K, et al. (2017) Enhanced Fine-Form Perception Does Not Contribute to Gestalt Face Perception in Autism Spectrum Disorder. PLoS ONE 12(2): e0170239. DOI:10.1371/journal.pone.0170239  
査読あり。オープンアクセスとしている。

Kume Y, Maekawa T, Urakawa T, Hironaga N, Ogata K, Shigyo M, Tobimatsu S.: Neuromagnetic evidence that the right fusiform face area is essential for human face awareness: An intermittent binocular rivalry study. Neurosci Res. 2016 Aug;109:54-62. DOI: 10.1016/j.neures.2016.02.004.  
査読あり。オープンアクセスとしている。

Toshihiko Maekawa, Shingo Souda, Katsura, Oyakawa, Mutsuhide Tanaka, Takao Yamasaki: Resilience in the first episode of major depressive disorder. Open J Med Psychol. 2017 April; 6:2:115-125. DOI: 10.4236/ojmp.2017.62009  
査読あり。オープンアクセスとしている。

〔学会発表〕(計 3 件)

T. Maekawa, K. Ogata, T. Yamasaki, M. Tanaka, S. Tobimatsu: Amygdala responses to subliminal and supraliminal faces in adults with high function autism spectrum disorder: A MEG study, SFN 2016/11/12-16, San Diego.

Toshihiko Maekawa, Katsuya Ogata, Takao Yamasaki, Akinori Takeda, Emi Yamada, Teppei Matsubara, Shozo Tobimatsu: AMYGDALA RESPONSES TO SUBLIMINAL SPATIAL-FILTERED FACES IN ADULTS WITH HIGH-FUNCTIONING AUTISM SPECTRUM DISORDER: A MEG STUDY. during the 47th European Brain & Behaviour Society Meeting held in Bilbao, Spain from September 8th to 11th, 2017.

Takao Yamasaki, Toshihiko Maekawa, Takako Fujita, Shozo Tobimatsu: Altered visual perception in autism spectrum disorder. The 11th ICME international Conference on Complex Medical Engineering (CME2017), Nov. 22-26, 2017. Shinzen, China.

〔図書〕(計 1 件)

Maekawa T., Oda Y., Tobimatsu S. (2016) Bipolar Disorder. In: Tobimatsu S., Kakigi R. (eds) Clinical Applications of Magnetoencephalography. Springer, Tokyo. DOI: 10.1007/978-4-431-55729-6\_15

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

前川 敏彦(MAEKAWA, Toshihiko)  
九州大学・大学院医学研究院・共同研究員  
研究者番号: 40448436

##### (2)研究分担者

なし

##### (3)連携研究者

なし