

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K13363

研究課題名（和文）時間感覚障害に着目した統合失調症の学習デザインの構築

研究課題名（英文）Constructing a Learning Design for Schizophrenia with a Focus on Timing Impairment

研究代表者

上田 奈津貴（Ueda, Natsuki）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 行動医学研究部・リサーチフェロー

研究者番号：50807922

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、統合失調症における時間知覚の変化を明らかにすることを目的とした。本研究ではまず統合失調症やトゥレット症候群等の神経疾患において心理的時間に関連するドーパミン神経の変化がみられることに着目し、それらの疾患による心理的時間の変化を明らかにした。また、精神疾患症状が知覚推論における予測に対する異常な重みづけに関連するという仮説にもとづき、統合失調症患者の知覚推論における方略の変化を行動実験によって明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患における知覚の変化については古くから報告されているものの未だ不明な点が多く、治療標的は未だ不明な点が多い。本研究により、統合失調症の時間知覚における認知的方略の変化を明らかにしたことは精神疾患症状の発生メカニズムの解明に寄与するものであると考える。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify changes in time perception in schizophrenia. First, we focused on dopaminergic changes related to psychological time in neurological disorders such as schizophrenia and Tourette's syndrome, and found the changes in time perception in these disorders. In addition to this, based on a hypothesis that patients with schizophrenia are associated with an abnormal weighting of prior in perceptual inference, we conducted behavioral experiments and found changes in the strategies of perceptual inference in patients with schizophrenia.

研究分野：認知神経科学

キーワード：時間知覚 知覚推論 精神疾患

1. 研究開始当初の背景

ヒトが知覚する時間は心理的時間と呼ばれ、時計によって示される物理的時間とはしばしば差異が生じる。ヒトは五感を感覚器官によって知覚できる一方で、心理的時間を知覚するための感覚器官は存在しない。それにもかかわらず、ヒトは明確に時間を知覚することができる。このように我々が時間を知覚することができるのは、目や耳などの感覚器官からの情報と学習に基づく予測を元に脳内で心理的時間が生成されることによる。心理的時間の速度は脳内の神経伝達物質や脳の機能的結合の変化を反映するため、神経・精神疾患を引き起こす脳内の変化と時間情報処理の関連を解明することで、疾患によって発生する精神病症状の発生機序の解明につながる可能性がある。

神経・精神疾患の中でも特に統合失調症においては、統合失調症症状が心理的時間を知覚する際に予測に異常な重みづけがなされることで引き起こされる可能性があると考えられているが (Friston, 2016)、心理的時間における予測が精神疾患によりどのように変化するかについて行動データで示した研究はこれまでほとんどなかった。このような心理的時間の変化が起こる機序を明らかにすることで、疾患の特性に適した治療法の開発につながる可能性がある。本研究では、その実現のために統合失調症における知覚学習の変化を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

神経・精神疾患における心理的時間の変化を明らかにするため、本研究では以下の2つの目的をもって研究を行った。

- 1) 神経・精神疾患における心理的時間の変化を明らかにする
- 2) 心理的時間に対する予測の影響について、健常者と統合失調症患者の間の違いを明らかにする
- 3) 心理的時間における予測と統合失調症症状等との関連を明らかにする

3. 研究の方法

- 1) 神経・精神疾患における心理的時間の変化の検討

メタアナリシス・文献レビュー・症例研究により、神経・精神疾患における心理的時間の変化を明らかにした。

メタアナリシスでは統合失調症における時間知覚に関連した1980年1月から2017年5月までの論文をMEDLINEとWeb of Scienceを検索した。統合失調症と陽性症状の2つのキーワードと、Interval discrimination, Interval timing, time perceptionのいずれかの用語を組み合わせ使用した。また、同定された研究の参考文献リストは追加の論文を得るために手検索した。Inclusion criteriaは以下の通りである: (1)英語のピアレビュージャーナルから出版されていること (2) ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) または DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) に基づき、統合失調症の一次診断を受けた被験者を含むこと (3) 心理的時間の行動指標を報告していること (4) 行動データと陽性症状の重症度の指標との相関分析が行われていること

- 2) 心理的時間に対する予測の影響についての検討

中心化傾向は、時間再生課題において初めの数回～数十回のトライアルによって形成された一定の予測に重みが置かれることにより再生時間が刺激のセットの平均値に近づくバイアスである。時間再生課題でみられるバイアスは中心化傾向の他に、以前に行った数回の試行における再生時間に現在の試行の再生時間が近づく系列依存 (Serial dependence) があると考えられる。そのため、これらのバイアスに見られる心理的時間における予測の強さについて調べるため、統合失調症患者18名と対照群42名から時間再生課題のデータを取得し、両群のデータを比較した。

- 3) 心理的時間における予測と統合失調症症状等との関連についての検討

2)で得られたデータをもとに、統合失調症患者の中心化傾向、系列依存と症状重篤度の相関を検討した。また、Glasauer & Zhuanghua (2022) による中心化傾向、系列依存の影響を考慮した計算論的モデルに基づき、統合失調症患者と対照群がそれぞれ時間再生を行う際に用いる認知的方略の違いについてシミュレーションを用いて検討した。

4. 研究成果

統合失調症における心理的時間の変化と症状の関連をメタアナリシスにより解析した結果、統合失調症における陽性症状がより重篤であるほど主観的な時間の速度が加速することが明らかとなった (Ueda et al., 2019)。また、トゥレット症候群の症例研究により神経疾患の治療薬を変更することで主観的な時間感覚が変化することを示した (Inagawa, Ueda et al., 2020)。

統合失調症の心理的時間における学習された予測の変化についての検討では、学習された予測の重みづけの変化と統合失調症症状との関連について行動課題を用いて検討した。データ解

析の結果、統合失調症群は対照群と比べて中心化傾向が強いことを明らかにした。これは、統合失調症患者では時間を知覚する際に健常者よりもより経験に基づいた予測に重きが置かれることを示唆している。また、相関解析の結果、統合失調症群において中心化傾向が強い実験参加者ほど意欲喪失 (avolition) の重篤度が高く、会話の貧困 (alogia) が重篤なほど中心化傾向の影響は弱くなることが示された (Ueda et al., 2021)。この結果から、当初予想された通り統合失調症において、心理的時間における予測の強さと症状の関連が示唆された。

その一方で、系列依存の強さに関しては統合失調症と対照群の間で有意な差は見られなかった。Glasauer & Zhuanghua (2022) の計算論的モデルに基づいたシミュレーションの結果、対照群ではこれまでの経験に基づく統計的な予測 (中心化傾向) と、直前に行ったトライアルに基づく予測 (系列依存) を統合した推論を行うのに対し、統合失調症患者ではこれまでの経験に基づく統計的な予測を用いた方略を採用している者が割合としてより多い可能性が示唆された。この結果は 2023 年の国際学会 Timing Research Forum (TRF3) にて発表予定である。

これらの研究により、神経・精神疾患と心理的時間の変化が関連すること、さらに心理的時間においても特に学習に基づく知覚の予測が精神疾患症状と関連することを示した。知覚の予測は短期記憶の減衰によっても変化することから (Ueda et al., 2022)、短期記憶の障害が見られる精神・神経疾患においては記憶障害が知覚・認知に与える影響についても今後明らかにしていく必要があると考える。

<引用文献>

1. Friston K, Brown HR, Siemerku J, Stephan KE. The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophr Res.* 2016 Oct;176(2-3):83-94. doi: 10.1016/j.schres.2016.07.014. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27450778; PMCID: PMC5147460.
2. Roach NW, McGraw PV, Whitaker DJ, Heron J. Generalization of prior information for rapid Bayesian time estimation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Jan 10;114(2):412-417. doi: 10.1073/pnas.1610706114. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28007982; PMCID: PMC5240697.
3. Glasauer, S., Shi, Z. Individual beliefs about temporal continuity explain variation of perceptual biases. *Sci Rep* 12, 10746 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14939-8>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Natsuki Ueda, Kanji Tanaka, Kazushi Maruo, Neil Roach, Tomiki Sumiyoshi, Katsumi Watanabe, Takashi Hanakawa	4. 巻 28
2. 論文標題 Perceptual inference, accuracy, and precision in temporal reproduction in schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research: Cognition	6. 最初と最後の頁 100229 ~ 100229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scog.2021.100229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Natsuki Ueda, Takashi Hanakawa	4. 巻 42
2. 論文標題 Neural correlates of temporal updating and reasoning in association with neuropsychiatric disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Behavioral and Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 e276
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0140525X19000426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takuma Inagawa, Natsuki Ueda, Kazuyuki Nakagome, Tomiki Sumiyoshi	4. 巻 0
2. 論文標題 Time estimation in a case of Tourette's syndrome; Effect of antipsychotic medications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natsuki Ueda, Kazushi Maruo, and Tomiki Sumiyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Positive symptoms and time perception in schizophrenia: A meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research: Cognition	6. 最初と最後の頁 3-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scog.2018.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Natsuki Ueda, Kanji Tanaka, Katsumi Watanabe	4. 巻 13 (6)
2. 論文標題 Memory Decay Enhances Central Bias in Time Perception	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 i-perception	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/20416695221140428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Natsuki Ueda, Kanji Tanaka, Kazushi Maruo, Tomiki Sumiyoshi, Katsumi Watanabee, & Takashi Hanakawa
2. 発表標題 Increased central bias in time reproduction in schizophrenia with predominantly positive symptoms
3. 学会等名 WPA 2019 World Congress of Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsuki Ueda, Kazushi Maruo, Keiji Wada, Tomiki Sumiyoshi
2. 発表標題 Altered time perception is associated with positive symptoms of schizophrenia: A meta-analysis
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsuki Ueda, Neil Roach
2. 発表標題 Interval estimate in Schizophrenia: the effect of central tendency bias and serial dependency
3. 学会等名 International Conference of Timing Research Forum (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	University of Nottingham			