

機関番号： 15201
 研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2008年度 ~ 2010年度
 課題番号： 20790843
 研究課題名 (和文) うつ病における認知障害メカニズムと認知行動療法に関する脳機能画像研究
 研究課題名 (英文) Brain imaging study of cognitive disorder mechanism and cognitive behavioral therapy in depression
 研究代表者
 小野田 慶一 (ONODA KEIICHI)
 島根大学・医学部・助教
 研究者番号： 60432712

研究成果の概要 (和文)： うつ病患者が悲観的な思考をすることは臨床的によく知られているが、Beck はこれをうつ病に特徴的な認知であるとして抑うつの認知理論を提唱した。本研究では、うつ病に特異的な障害に対応した情動課題を用いて、その認知の神経生理学的基盤の解明、うつ病における認知障害と脳機能の関連の解明、うつ病の治療前後における脳機能の改善の客観的評価を目指した。

研究成果の概要 (英文)： It is well known that depressive patients tend to think negatively. Beck suggested a cognitive theory of depression, which the nature was cognitive impairments. In the current study using functional magnetic resonance imaging (fMRI) under emotional tasks, we have investigated the neurophysiological basis of the cognition, relationship between the cognitive impairment of depression and brain function, and objective/quantitative evaluation of cognitive behavioral therapy effects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野： 認知神経科学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード： うつ病, fMRI, 認知行動療法

1. 研究開始当初の背景

近年の脳画像技術の進歩によりうつ病の解剖学的及び機能的異常が示されている。容積測定により、海馬及び扁桃体を含む内側側頭葉の萎縮がうつ病では数多く報告されている(Saylam et al., 2006)。一方、機能的画像研究において、うつ病患者では安静時の脳血流が、健常者と比較して前頭前野や帯状回前部で低下していることが報告されている(ex. Videbech, 2000)。またうつ病の症状改善後にはこれらの領域の活動が正常化することが報告されている(Mayberg et al., 1997)。

うつ病患者では前頭前野領域の活動が低下しているため、臨床で用いられる前頭葉機能検査遂行中の脳活動の変化も調べられている。言語流暢性課題(Okada et al., 2003)やプランニング機能を診るロンドン塔課題(Elliott et al., 1997)では課題遂行中において、前頭前野の活動低下が報告されている。しかし、ウィスコンシンカードソーティングテストではうつ病患者と健常者に前頭前野の活動に差は認められていない。

2. 研究の目的

このようにうつ病における前頭葉機能に焦点を当て、その脳活動を測定した研究はいくつか存在するものの、研究例が少なく一致した見解が得られていないのが現状である。そのため、うつ病により特異的な認知の歪みに直結する課題を用いて前頭葉機能を評価する必要がある。うつ病にみられる自己・世界・将来にたいする認知の歪みは、前頭前野の機能障害であると推定される。本研究では、この病態仮説を検討するために、fMRIを用いる。通常臨床で用いられている1.5テスラのMRI装置でも測定を行うことができることから、精神疾患の病態解明への貢献が期待されている。

治療前後の比較では、集団認知行動療法を受けた患者を対象とした。うつ病患者に対する認知行動療法は、うつ病エピソードへの治療的介入、慢性期への治療的介入と再発予防に有効であるとされている。集団療法も一般的な個人の認知行動療法と同様に、抑うつ症状の改善に有効である(Seok-Man & Tian, 2003)。集団的認知行動療法の特徴として、患者間におけるサポート機能、教育機能、および強化機能の充実や、治療における効率性の高さなどがあるため、集団的治療を本研究では採用した。

3. 研究の方法

まず、健常者における自己・世界・将来の認知に関する脳機能の検討、及びうつ病患者におけるこれらの認知障害メカニズムの検討を行った。

対象は若年健常者、DSM-IVの大うつ病障害の診断基準を満たすうつ病患者、その対照群となる健常者とした。対照群はうつ病患者群と年齢、性別、利き手、教育暦をマッチングさせた。

課題は以下の3つを設定する。

1) 自己認識課題 この課題では提示された形容詞(ex. "醜い", "明るい")が自分に当てはまるかどうかをYes, Noで答えさせた。うつ病患者では、自己に対する認知がネガティブな方向に歪んでいるので、不快な形容詞に対して自分に当てはまると判断する割合が対照群と比較してより高まると予測された。統制条件として、誰でも知っている他者(ここでは小泉総理大臣を用いた)に提示された形容詞が当てはまるかどうかを答えさせた。この課題により自分に対する評価過程に関する脳機能を明らかにできる。

2) 単語再認課題 この課題では、被験者に漢字で書かれた名詞(ex. "略奪", "寄付")を呈示し、あとで再認を求めた。うつ病患者では、脅威語に対して注意が向けられやすい認知の歪みがあるので、中性語よりも脅威語で再認率は高まると予測された。この課題によりネガティブな事象に対する注意及び記

憶バイアスに関する脳機能を検討できる。

3) 情動予期課題 この課題はS1-S2パラダイムを基本とし、S1によってS2で呈示される画像の情動価が予期できるようになっている。S1で○が呈示された場合にはS2で快画像が、S1が△の場合はS2で中性画像が、S1が×の場合はS2で不快画像が必ず呈示された。情動的事象の予期には、前頭前野及び帯状回前部が関与していると考えられるが、うつ病患者ではその領域の機能不全が観察されると予測された。

これらの課題を遂行中の脳活動を fMRI にて測定した。得られた fMRI 画像は、SPM5 を用いて画像処理及び統計処理を行った。

4. 研究成果

まず、健常者を対象とした実験から以下の知見を得た。ポジティブ或いはネガティブな形容詞が自分に当てはまるかどうかを判断する自己関連づけ課題において、内側前頭前野と前帯状回が重要な働きを担っていることを明らかにした(Yoshimura et al., 2008)。世界に関連する認知機能を調べた実験では、前帯状回が主観的な指標と相関を示しており、この領域の活動の重要性が示された。同様に将来に関する認知機能を、警告刺激によって情動刺激を予期させる課題を遂行中の健常者の脳活動を fMRI にて検討した。その結果、扁桃体や前帯状回を含む辺縁系システム、前頭前野、及び視床-視覚野の知覚領域が賦活することを明らかにした(Onoda et al., 2008)。さらにパス解析により、辺縁系の警告反応を受けて、前頭前野が知覚領域をトップダウン的に制御している可能性を示唆するモデルを得た(小野田ら, 2008)。

次にうつ病患者を対象に、その認知障害メカニズムを検討した。自己関連づけ課題において、内側前頭前野と前帯状回が重要な働きを担っており、うつ病患者ではこの領域に亢進が認められたことから、うつ病患者では自己関連づけの処理に関して障害がみられることを報告した(Yoshimura et al., 2010)。世界に関連する認知機能を調べた実験では、うつ傾向の高い個人は驚異の情報に対して過敏に反応することが主観的にも脳機能的にも示された(小野田, 2010)。

さらに、うつ病に対する集団認知行動療法の実施前後において、認知障害における脳機能の改善の客観的評価を行った。集団認知行動療法により心理社会的な指標には十分な改善が認められた。また、治療前後においてうつ病の認知障害(自己概念に関するバイアス)に特化した課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像(fMRI)にて測定したところ、内側前頭前野において改善がみられた。この知見は、集団認知行動療法の効果を客観的に脳機能的観点から示したといえ、うつ病にお

ける脳機能は適切な治療により十分に回復する可能性を示唆している。

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8件)

- ①Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Yoshimura, S., Yamawaki, S., Yamaguchi, S., Ura, M. (in press). Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Soc Cogn Affect Neurosci*.
- ②小野田慶一 (2010) なぜ心が痛いのかー社会神経科学における排斥研究の現状ー. *生理心理学と精神生理学*, 28(1), 29-44.
- ③Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Ueda, K., Suzuki, S., et al. (2010). Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect Disord*, 122, 76-85.
- ④Onoda, K., Okamoto, Y., Nakashima, K., Nittono, H., Ura, M., & Yamawaki, S. (2009). Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*, 4, 443-454.
- ⑤Yoshimura, S., Ueda, K., Suzuki, S., Onoda, K., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2009). Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain Cogn*, 69, 218-225.
- ⑥Onoda, K., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2009). Neural correlates of associative memory: the effects of negative emotion. *Neurosci Res*, 64, 50-55.
- ⑦小野田慶一・岡本泰昌・国里愛彦・山脇成人 (2008). 情動予期の神経基盤に関するfMRI研究. *生理心理学と精神生理学*, 26(3), 229-235.
- ⑧Onoda, K., Okamoto, Y., Toki, S., Ueda, K., Shishida, K., Kinoshita, A., et al. (2008). Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture. *Neuropsychologia*, 46, 102-110.

[学会発表] (計13件)

- ①小野田慶一 (2010) セロトニン欠乏による安静時脳機能ネットワークの変化. 脳循環代謝学会, 大阪
- ②Onoda K. et al. (2010) Feedback-related negativity is correlated with unplanned impulsivity. *International Congress of Clinical Neurophysiology*, Kobe
- ③小野田慶一 (2010) フィードバック関連陰性電位は無計画的な衝動性と関連する. 認知神経科学会, 松江
- ④小野田慶一 (2010) 衝動性とフィードバック関連陰性電位の関連. 日本生理心理学会, 茨城
- ⑤Onoda K. et al. (2010) Emotional support reduces social pain and anterior cingulate cortex activation during ostracism. *International Congress of Psychology*, Berlin
- ⑥Onoda K. et al. (2010) High/low discounting rates in reward prediction are differentially involved in dorsal/ventral striatum. *International Society of Brain Electromagnetic Topography*, Kyoto.
- ⑦小野田慶一 (2009) 自尊心の高低が排斥による社会的痛みと前帯状回の活動に及ぼす影響. 日本臨床神経生理学会, 北九州
- ⑧小野田慶一 (2009) 報酬予測における割引率と線条体の活動領域の関連. 日本認知神経科学会, 東京
- ⑨小野田慶一 (2009) 報酬価を伴う将来予期の神経機序とうつ病における認知. 日本生理心理学会, 京都
- ⑩小野田慶一 (2008) 脳からみた受容と排斥: 情緒的サポートは心理的痛みと脳の情動反応を低減させる. 日本グループダイナミクス学会, 広島
- ⑪小野田慶一 (2008) 情緒的サポートは社会的痛みと前帯状回の活動を低減させる. 日本生理心理学会, 沖縄
- ⑫小野田慶一 (2008) 情緒的サポートの神経基盤: fMRIによる検討. 日本心理学会, 札幌
- ⑬小野田慶一 (2008) ストレス制御に関する認知神経科学的研究. 日本ストレス学会, 大阪

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

名称:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野田 慶一 (ONODA KEIICHI)
島根大学・医学部・助教
研究者番号：60432712

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし