

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791306
 研究課題名（和文） 統合失調症とアスペルガー障害の社会認知障害に関する認知神経科学的研究
 研究課題名（英文） Cognitive neuroscience approach to social cognition in schizophrenia and Asperger disorder
 研究代表者
 豊巻 敦人（TOYOMAKI ATSUSHITO）
 北海道大学・大学院医学研究科・特任助教
 研究者番号：70515494

研究成果の概要（和文）：統合失調症とアスペルガー障害で観察される認知機能障害の異同について、行動レベルから神経機能のレベルまで明らかにすることを目的とした。①運動視知覚、②生物知覚、③共感化能力について行動課題の成績を比較した。生物知覚について、統合失調症患者群で低下していることが分かった。共感化能力については統合失調症、アスペルガー障害群とも健常者群よりも成績が低下するが、これら二群では成績低下に相違は見られなかった。これらのことから、社会認知機能は、統合失調症、アスペルガー群は低下が観察されたが、社会知覚は統合失調症でより不良であることが示された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of present study was to investigate the difference of social cognitive dysfunction between schizophrenia and Asperger syndrome. We measured three cognitive domains: motor perception, biological motion and mentalizing ability. The results indicated that schizophrenia patients showed worse performance in biological motion and mentalizing tasks than normal controls and patients with Asperger syndrome. Patients with Asperger syndrome showed worse performance in mentalizing task than normal controls. Biological motion perception, a kind of social perception, and mentalizing ability might be sensitive indicator of social cognitive dysfunction in schizophrenia and Asperger syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,800,00 | 840,000 | 3,640,000 |

研究分野：医歯薬学

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：統合失調症 アスペルガー障害 社会認知

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は妄想・幻覚などの陽性症状、意欲・動機付けの低下などの陰性症状、そして認知機能障害が複合的に現れる疾患である。平成 17 年度の厚労省の一般診療医療費

の傷病分類別の統計によると、精神疾患は全体の 7.6%を占め、精神科における入院・外来患者の疾病分類調査では入院患者の約 60%、外来患者の約 25%が統合失調症とその近縁の疾患で占められており、現在におい

でも十分な治療法が確立しているとはいえない疾患である。この理由として、陽性症状・陰性症状のような精神症状よりも、社会的コミュニケーションの障害を含む認知機能障害が統合失調症の中核的障害であり、長期的な予後と社会生活機能を規定する要因であると考えられている(Harvey, 2002)。

他方、アスペルガー障害は自閉症スペクトラム(自閉症と連続性を有する)の1つに位置づけられ、言語発達や認知発達の遅れはないが、社会性の発達や対人コミュニケーションの障害と限局された興味・関心を特徴とする障害である。近年、アスペルガー障害を含めた広汎性発達障害の有病率は海外では約1%であると報告され、さらに自閉症スペクトラム指数を定量的に評価する自記式質問紙 Autism-Spectrum Quotient (以下AQ)を多数の健常者で計測すると得点分布が正規分布を描き、アスペルガー症候群の得点分布と重複することから、自閉症スペクトラムは健常者から自閉症まで連続性が形成され、アスペルガー症候群はその中間に位置づけられることが示されている(Baron-Cohen et al, 1991; 若林, 2003)。

統合失調症とアスペルガー症候群は、それぞれ臨床的に観察される状態像は異なっており一般的には診断を確定させることは困難ではない。しかし統合失調症とアスペルガー症候群と鑑別が困難、もしくは合併しているという症例も報告され、近年、統合失調症とアスペルガー症候群の共通した精神病理学的特徴について論じられることが多くなってきた(精神科治療学 2008年23巻の特集記事)。精神病理学的視点からは、妄想に関連する被害的、強迫的思考傾向や、自閉的・回避的な行動傾向、社会的コミュニケーションの障害などの共通性などが論じられている。そして幻覚が顕在化していないため統合失調症の診断には至らないが、上記の傾向を統合失調症スペクトラムと捉えてそれを自記式質問紙 Schizotypal Personality Questionnaire (以下SPQ)で評価して、健常者と統合失調症の間に連続性(スペクトラム)が形成されることが示されている(Raine & Benishay, 1995)。そして近年の自閉症スペクトラム指数を評価するAQと統合失調症スペクトラムを評価するSPQを用いて多数の健常者で評価した報告では、両者の質問紙得点に正の相関が見られ、特に社会的コミュニケーションの障害を評価する項目で強い相関が見られた(Hurst et al, 2007)。さらに行動科学的、神経科学的な手法を用いた研究からは、統合失調症とアスペルガー症候群共に非言語的コミュニケーションの理解に関わる社会知覚の障害、他者の表情の認知の障害が報告されている(Kim et al, 2003, 2005; Herrington et al, 2006)。

他方で、社会認知障害とは別に、統合失調症と自閉症スペクトラム障害を対象にした神経生理学的手法を用いた研究から運動視の障害が報告されている。そもそも視覚情報は網膜から由来する2種類の視神経である大細胞(magnocellular)系経路と小細胞(parvocellular)系経路を経て後頭皮質に伝達されて、後頭皮質で初期の処理がなされ、その後さらに高次の処理を経て視覚的認知が成立する。特に大細胞系は、小細胞系と異なって情報伝達速度が速く、視覚像の高速な変化に対する感度が高い。そのため運動する対象の検出や輝度のコントラストに優れている。大細胞系は中側頭回(middle temporal gyrus;以下MT野)を經由して前頭葉や上側頭領域に信号を伝達するが、MT野はこうした運動視や高時間解像度処理に寄与していることが知られている。

さらに、視線や顔の表情、生物の動作といった非言語的な社会的意味を持った刺激に対して、MT野近傍の上側頭領域(上側頭回・上側頭溝)が特異的に寄与することが知られ、上側頭領域は社会知覚に寄与すると考えられる(Allison et al, 2000)。上側頭領域はさらに扁桃体と前頭前野と神経結合があり、扁桃体は身振り手振りなどの非言語的コミュニケーションの知覚、顔を表情の認知に伴う情動の生起に寄与し、前頭前野と協調して最終的な社会認知の成立に寄与する。このようにして、社会認知過程は非言語的なコミュニケーションを示す身体的動作に対して、大細胞系が寄与する運動視、高時間分解能処理、上側頭領域が寄与する社会知覚、扁桃体が寄与する情動的評価という情報の段階的な精緻化過程を経て成立するといえる。

これまでの報告から統合失調症とアスペルガー症候群は、上記の社会認知処理過程の低次から高次過程までのいずれかで障害されていることが示唆されるが、①統合失調症、アスペルガー症候群のそれぞれ単独で、大細胞系視知覚、社会知覚、情動的評価の全過程を包括的に検討した研究は無い。②また統合失調症とアスペルガー症候群の社会認知障害の共通性、差異性について同一施設で同一の手続きで両群を対象に検討した研究は無い。③神経生理学的手法(脳波の事象関連電位)による大細胞系視知覚(運動視、高時間分解能処理)の検討は統合失調症では報告されているがアスペルガー症候群を対象とした研究は無い。

2. 研究の目的

本研究の目的は上記の①～③に関する検討を通して統合失調症とアスペルガー症候群における社会認知障害の共通性、差異性を明らかにすることである。臨床的に顕在化している社会認知障害がそれぞれの疾患でど

の処理レベルの障害によってその後の処理の律速因子になっているのかを明らかにする。申請者は既に統合失調症患者を対象に上側頭領域が寄与する社会知覚処理について健常者群よりも神経活動が低下することを機能的 MRI を用いて明らかにしてきた。本研究はそうした研究の経緯に基づき主に行動的手法と脳波の事象関連電位を用いて大細胞系視知覚、社会知覚、情動的評価の諸過程をそれぞれ評価する。

3. 研究の方法

【行動実験】

(1) Motion detection (運動検出) 課題

後頭頂領域の MT 野が寄与する運動検出機能を定量的に評価することを目的とする。コンピュータのディスプレイを通して灰色背景に複数の白色光点を呈示し、一定方向（左または右）に同期して動く複数の光点（coherent motion）とランダム方向に移動する複数の光点（random motion）を混合させる。同期する光点とランダム方向に移動する光点の量を操作して、同期して動く光点の移動方向を実験参加者に判断させる（図 3 左参照）。ランダムに動く光点の割合が多くなるに従って、同期して移動する光点の方向検出が困難になるので、この割合を運動検出能力の閾値として用いる。なお本課題は Newsome and Pare (1988) の手続きを参考にし、研究協力者の片桐正敏が健常大学生を対象に自閉症スペクトラム傾向を評価する質問紙 (AQ-J) 得点と運動検出閾値との相関を見いだしており、本課題の妥当性は高いといえる。

(2) Biological motion (社会知覚) 課題

上側頭領域が特異的に寄与する社会知覚、すなわち社会的意味を持つ情報の検出機能を定量的に評価することを目的とする。コンピュータのディスプレイを通して十数個の光点からなる歩行やジャンプなどの人間の特定の運動行動を表現する運動 (biological motion) に、ランダムに動く光点を混合させる。ランダム方向に移動する光点の量を操作して、人間の行動を表現する光点の動きの内容を実験参加者に判断させる（図 2 中央参照。人の歩行を示している）。ランダムに動く光点が多くなるに従って、人間の行動を表現する光点の動きの検出が困難になるので、このランダムに動く光点の量を biological motion 検出能力の閾値として用いる。Kim et al (2006) は統合失調症患者を対象にして検出能力が健常対象者よりも低下しているこ

とを報告しており、本課題の妥当性は高いといえる。

(3) 共感性・視点取得課題

情動が喚起される社会的文脈を提示し、それが自分が置かれた場合と共感できる他者の場合のそれぞれの感情について想像させ、その後の感情刺激に対して一致・不一致を判断させる。自己条件と他者条件での評価時間の差と想起感情の一般的傾向との乖離を評価した。

他者の意図を推測する心の理論や、共感性は統合失調症やアスペルガー障害で困難であることが繰り返し報告されている。本検討では社会経験のある成人を対象とするため、子供を対象とした先行研究で用いられている行動課題では不適切と考え、日本の文化的状況も踏まえ独自に課題を作成した。

【脳波実験】

大細胞系視知覚の神経基盤を評価するために、白黒の格子状の刺激をガボール関数状に加工した刺激を用いて、①白黒の輝度のコントラスト、②白黒の格子の反転の速度（時間解像度）、③白黒の格子の太さによる空間解像度を操作して、それぞれの刺激を呈示する。そして特定の標的刺激に対して反応させることで、呈示される刺激全てに対して安定して注意を定位させることができる。特に①輝度のコントラスト、②格子の反転速度は、コントラストと刺激の変化の時間分解能処理に優れる大細胞系処理が優位になり、一連の視覚誘発電位 (P1 成分)、事象関連電位 (P300 成分) の増強効果が見られるので、これを指標にする。これらを指標にして、アスペルガー症候群、統合失調症群、健常対照者群と比較検討を行う。

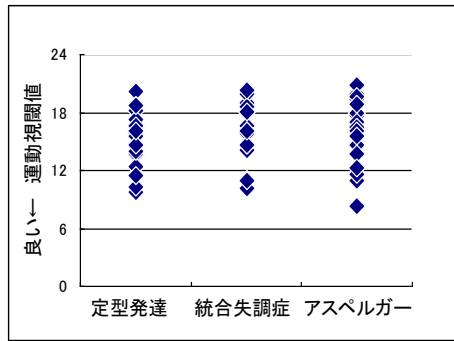
4. 研究成果

【対象】 健常者 30 名（男性 19 名、女性 11 名）、平均年齢 30.1 歳 (SD=12.1)。統合失調症 20 名（男性 9 名、女性 11 名）、平均年齢 32.3 歳 (SD=8.1) アスペルガー障害 16 名（男性 14 名、女性 2 名）、平均年齢 30.0 歳 (SD=8.0)

【行動実験】

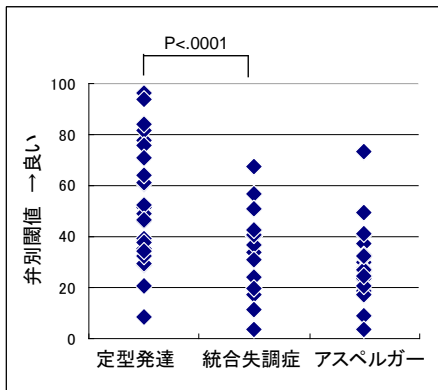
(1) Motion detection (運動検出) 課題

3 群いずれの間で有意差は見られなかった（下図参照）。同課題では統合失調症、アスペルガー症候群で低下する知見があるがそれとは異なる結果であった。本検討では、比較的機能レベルを高い臨床群を集めたため、大細胞系視知覚は保たれている可能性がある。



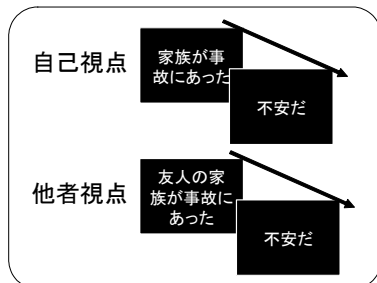
(2) Biological motion (社会知覚) 課題

統合失調症患者群は、健常者群（定型発達者）よりも弁別閾値が不良だった。アスペルガー群は抄録作成時よりも例数が増えたところ、健常者群と比べて有意な低下傾向が観察された (p=0.08)。統合失調症での生物知覚の障害が観察された。健常者群でも分散が大きい点で課題の改良が望まれるが、biological motion 弁別は社会知覚課題として適した課題であると考えた。



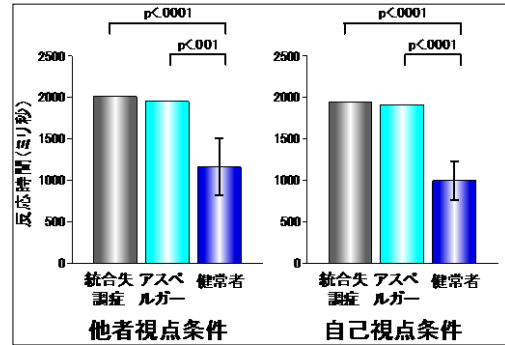
(3) 共感性・視点取得課題

情動が喚起される社会的文脈を提示し、それが自分が置かれた場合と共感できる他者の場合のそれぞれの感情について想像させ、その後の感情刺激に対して一致・不一致を判断させる。自己条件と他者条件での評価時間の差と想起感情の一般的傾向との乖離を評価した (下図参照)。



・ 反応時間について

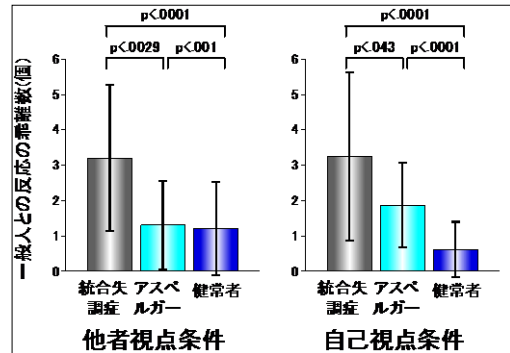
提示された情動刺激に対する判断を反映する反応時間は、健常者群に比して、統合失調症群、アスペルガー群で有意に遅延していた。自己の立場、共感できる立場のいずれでも判断に時間を要することから、直ちに共感性の異常というよりも、一般的な判断処理に関わる情報处理的認知機能の発揮が困難であること示していると思われる。



・ 乖離数について

提示された情動刺激が想起した感情と一致するかどうかの判断を事前調査した一般人の傾向との乖離の個数を求めた。健常者群よりも、統合失調症群、アスペルガー群は有意に乖離しており、さらに統合失調症群はアスペルガー群よりも有意な相違が見られた。他方で、自己条件、他者条件では差が無かった。

統合失調症はアスペルガー障害以上に、一般とは異なる状況で感情を生起する傾向があり、共感性の発揮困難に寄与する傾向があると思われる。



【脳波実験】

脳波の事象関連電位、事象関連同期・脱同期の計測に適した大細胞系視覚課題を作成しており、現在検討中である。

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 3 件)

① A Toyomaki、H Murohashi、"Salience

network" dysfunction hypothesis in autism spectrum disorders、Japanese Psychological Research、査読有、55 巻、2013、175-185、10.1111/jpr.12012

②豊巻敦人、久住一郎、小山司、認知機能改善薬の開発を促進する米国のプロジェクトについて、Schizophrenia Frontier、査読無し、13 巻、2012、19-23

③M Miyajima、A Toyomaki、I Kusumi、H Murohashi、T Koyama、Discrepancy of neural response between exogenous and endogenous task switching: an event-related potentials study、Neuroreport、査読有、23 巻、2012、642-646、10.1097/WNR.0b013e328354b066

〔学会発表〕(計 2 件)

①豊巻敦人、発達性ディスレクシアに対する生理心理学的アプローチ、第 30 回日本生理心理学会、2012 年 5 月 3 日、北海道大学(札幌)

②A Toyomaki、The influence of abnormal sensation on social cognition in Asperger syndrome、20th IACAPAP World Congress、2012 年 7 月 24 日、パレ・デ・コングレ・ド・パリ(フランス)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊巻 敦人 (TOYOMAKI ATSUHITO)
北海道大学・大学院医学研究科・特任助教
研究者番号：70515494

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：