

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 17 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2016

課題番号：24683025

研究課題名(和文)「注意バイアス調整治療法」の効果評価研究 神経科学的作用機序に着目して

研究課題名(英文) A randomized controlled trial of the attention bias modification (ABM): towards understanding of the neural mechanism of ABM

研究代表者

袴田 優子 (Hakamata, Yuko)

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・日本学術振興会・特別研究員RPD

研究者番号：30450612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、注意バイアス緩和アプローチ(ABM)という不安や抑うつに対する新しい予防・介入法の効果評価を行った。結果としてABM実施群は、コントロール群と比べて、ストレス関連症状が有意に低下していた。また小脳における灰白質体積の増加が認められた。ABMを受けた人のなかでは、介入前時点で注意バイアスが強いが実行機能が高かった人ほど、また海馬体積が大きかった人ほど、介入後にストレス関連精神症状がより多く低下していた。ABMを含め、一定の脆弱性を有する人々に対しても有効な認知介入プログラムを開発・発展させることが今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of Japanese version of attention bias modification (ABM) on stress-related symptoms. Highly anxious participants were randomly assigned to either of ABM or control group (double-blind). As a result, ABM group showed a significant reduction of depression symptoms and increased gray matter volume in the cerebellum, as compared to control group. Within ABM group, individuals with larger gray matter volume of the hippocampus and higher executive functions benefited the most from ABM. Further refinement of ABM as a comprehensive cognitive training program is imperative in the future.

研究分野：臨床神経科学

キーワード：注意バイアス緩和アプローチ ランダム化比較対照試験 不安 抑うつ ストレス 注意 核磁気共鳴画像(MRI) コルチゾール

1. 研究開始当初の背景

注意バイアスとは、不安や抑うつが強い者が情報処理の過程で示す特定の偏りである。たとえば高不安・抑うつ者は、複数の競合する刺激の中から情動的にネガティブな刺激を迅速に検出し、そこから注意を解放し難いという傾向を示す。こうした注意バイアスはうつ病や不安障害の発症や維持・増悪に関与することが知られる。新規心理介入法「注意バイアス調整治療 (ABMT)」は、この注意バイアスの緩和を図るコンピュータ・プログラムである。

海外では既に ABMT がストレス関連精神症状を改善することが確認されているものの、ABMT の日本語版は存在せず、日本人における ABMT の効果については明らかでない。加えて、ABMT は不安・恐怖の中核である扁桃体に直接働きかけ、その過剰活動を沈静化させる可能性が示唆されているものの、ABMT の神経作用機序について検証した研究は未だ無い。

2. 研究の目的

そこで本研究では、研究代表者らが作成した日本語版 ABMT プログラムを用いて、うつ病・不安障害に対して高リスクを有する健常者を対象として、二重盲検ランダム化比較対照試験 (RCT) を行い、その効果および神経生物学的機序について神経画像や内分泌指標を用いて多角的に評価する。

3. 研究の方法

本研究は、北里大学病院・医学部倫理委員会の承認を受け、厚生労働省・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言に基づき実施された。RCT は大学病院医療情報ネットワーク臨床試験レジストリに登録済である (No. UMIN000007007)。

不安関連パーソナリティ特性が強い健常者 50 名を対象として、二重盲検ランダム化により参加者を ABMT ないしコントロールプログラムに割り付けた。そしてプログラムの実施前後に、不安や抑うつ、ストレス反応に関わる内分泌指標、全般的注意機能、注意バイアス、扁桃体を中心とする皮質下経路の活動を核磁気共鳴画像 (MRI) により測定し、ABMT がもたらす効果や神経生物学的変化について検討した。

4. 研究成果

研究期間全体で計 222 名にベースライン調査を行った。そのうち適格基準を満たした 63 名が RCT に参加した。

4-1. 注意バイアスの神経生物学的基盤

まずベースライン調査に参加した対象者より集積したデータを用いて注意バイアスと核磁気共鳴画像 (MRI) およびストレスホルモン・コルチゾールとの関連について検討し、注意バイアスの神経生物学的基盤の同定を試みた。

4-1-1. 注意バイアスと神経認知機能

ベースライン調査に参加した 102 名を対象に神経認知機能検査を行った。注意バイアス

との関連を検討した結果、即時記憶、視空間構成、言語、注意、そして遅延記憶の 5 領域の中で、注意領域における成績のみが注意バイアスと有意に負の相関を示した (雑誌論文²⁾)。

本研究は、一般的な注意能力が脅威に対する注意バイアスに影響することを国際的に初めて示した研究である。この成果は *Frontiers in Psychology* 誌に掲載された。

4-1-2. 注意バイアスとコルチゾール

ベースライン調査に参加した 88 名において、1 日 3 時点、連続 2 日間にわたり、唾液由来のコルチゾールを収集した。解析の結果、不安関連パーソナリティ特性だけでなく就寝前のコルチゾールが有意に注意バイアスを予測することが見出された。また通常コルチゾールは起床直後から数十分にかけて大量に分泌され日中を経て緩やかに低下し就寝前には分泌量が最も少なくなるが、こうした日内変動リズムが平板化している人ほど注意バイアスおよび抑うつ症状が有意に強いことも見出された (雑誌論文³⁾, 図 1)。

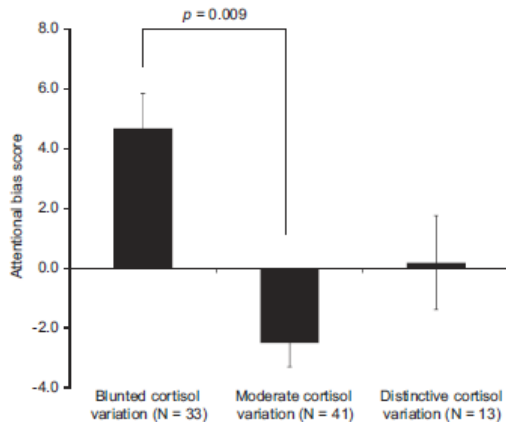


図 1. コルチゾールの日内変動パターンと注意バイアス

注意バイアスとコルチゾールとの関連について検証した研究は国際的にも本研究が初めてであり、この点が評価され *Journal of Affective Disorders* 誌に掲載された。

4-1-3. 注意バイアスと神経ネットワーク

ベースライン調査に参加した 41 名において、ヒトの顔表情を用いた情動課題を行っている最中の機能的 MRI (fMRI) 撮像を行った。解析の結果、注意バイアスが強いほどネガティブな刺激出現時において扁桃体ではなく視床枕の活動が有意に高まり、また視床枕から背外側前頭前皮質 (DLPFC) を含む前頭-頭頂ネットワーク (FPN) との間の機能的連結が有意に強まることが見出された (雑誌論文¹⁾, 図 2)。

したがって注意バイアスが扁桃体活動に関連するという当初の予測に反し、注意バイアスはむしろ、情報処理の初期段階で選択的注意制御を担い高次注意機能ネットワークの賦活に関わるとされる視床枕 FPN という神経経路を経て、実行機能に関わる DLPFC

と密接に関連する可能性が示唆された。

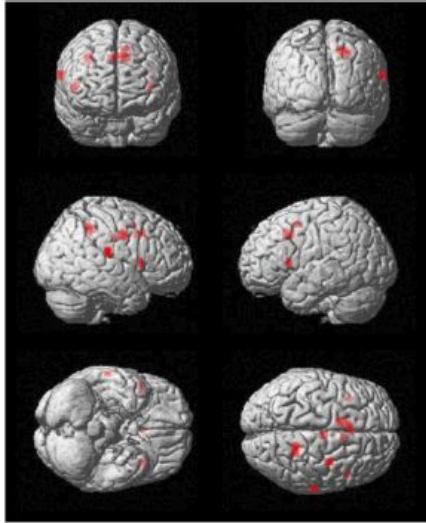


図2. 注意バイアスと関連する視床核を基底領域とした機能神経ネットワーク

本研究は注意バイアスが視床核 FPN に関与することを国際的にも初めて見出した研究であり、その成果は自然科学の総合雑誌である Scientific Reports 誌に掲載された。

以上の知見から、注意バイアスは心理指標のみならず神経生物学的な指標と強く関連しており、ABMT がこうした神経生物学的な基盤に働きかけ、ストレス関連精神症状の変化をもたらす可能性が示唆された。

この他、関連論文投稿済、現在査読中。

4-2. 注意バイアス緩和治療の効果

計 63 名が RCT に参加した (ABMT 群 : 30 名、コントロール群 : 33 名) 。

両群を比較したところ、ABMT 実施群は、コントロール群と比べて、抑うつや不安といったストレス関連症状が有意に低下していた。効果サイズは、従来の薬物療法と同程度であった (学会発表⁷⁾) 。

また ABM を受けた人のうち、介入前時点で注意バイアスは強いが実行機能が高く、海馬体積が大きかった人ほど、介入後にストレス関連精神症状がより多く低下していた (図 3, 論文執筆中) 。

以上から、もともと海馬体積や実行機能に一定の脆弱性を持つ人に対しても効果的に働きかける CBM の拡充・発展の必要性が示唆された。

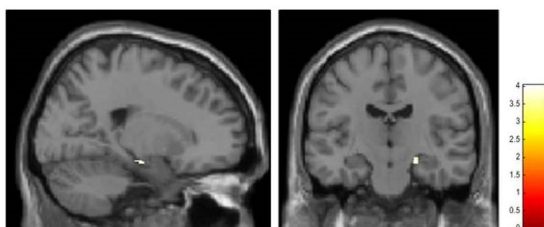


図3. ABM により抑うつ症状が低下した人ほど海馬灰白質体積が大きかった

4-3. 注意バイアス緩和治療の神経作用機序

ABM が脳の形態にもたらす影響としては、ABM 群はコントロール群よりも、当初の予想に反して、小脳や橋において灰白質体積の増加が認められた。小脳は運動制御に関与するが、最近の研究では情動的な連合学習にも関与することが明らかにされている。ただし、参加者の中にはインプラントや歯科矯正器具着用等で MRI 撮像禁忌の人が含まれており、MRI 画像解析対象となったのは 45 名であったことに注意する必要がある。

一連の研究結果から、実行機能や海馬領域の脆弱性を考慮し、注意だけでなく記憶など他領域におけるバイアスも含めた複合的な認知バイアスの緩和を目指した新しい CBM プログラムを拡充・発展させることが今後の課題である。

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 22 件)

- 1) Hakamata Y, Sato E, Komi S, Moriguchi Y, Izawa S, Murayama N, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H (2016). The functional activity and effective connectivity of pulvinar are modulated by individual differences in threat-related attentional bias. *Scientific Reports*, 6:34777. (査読有)
- 2) Hakamata Y, Matsui M, Tagaya H. Does neurocognitive function affect cognitive bias toward an emotional stimulus? Association between general attentional ability and attentional bias toward threat. *Frontiers in psychology*, 5 881, 2014. (査読あり)
- 3) Hakamata Y, Izawa S, Sato E, Komi S, Murayama N, Moriguchi Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Higher cortisol levels at diurnal trough predict greater attentional bias towards threat in healthy young adults. *Journal of Affective Disorders*, vol.151, pp775-779, 2013. (査読あり)
- 4) Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Senda K, Inada T. The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. *PLoS One*, vol. 8, e75526, 2013. (査読あり)
- 5) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子 (2014). 概日リズム睡眠障害-患者背景・合併症に応じた薬の使い方, 月刊薬事, 56(4) 562-564. (査読なし)
- 6) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子 (2014). 睡眠障害の評価尺度と検査方法 - ESS, SMH, PSQI, 月刊薬事, 56(4) 571-578. (査読なし)
- 7) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子 (2014). 生活習慣病と認知機能 予防と治療-睡眠障害, 日本臨床, 72(4) 739-743. (査読なし)

- し)
- 8) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子(2014). 概日リズム睡眠障害, 睡眠医療, 8(2) 173-180. (査読なし)
 - 9) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男 (2014) 睡眠薬の適切な使用方法, Modern Physician, 34(6), 710-713. (査読なし)
 - 10) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子(2014). 睡眠呼吸障害と社会的問題, JOHNS 30(4), 507-510. (査読なし)
 - 11) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男, 致死性家族性不眠症(プリオン病), 臨床神経科学, vol 31: 218-219, 2013. (査読なし)
 - 12) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子, 知っておきたい高齢者の睡眠障害 総説 3. 高齢者に対する睡眠薬の使い方, Geriatr Med, 51(11) 1143-1146, 2013年11月. (査読なし)
 - 13) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男, 睡眠・覚醒の評価「一般医療機関における睡眠障害スクリーニングガイドライン」の要点, 日本臨床, 71 199-204, 2013年10月. (査読なし)
 - 14) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男, 孤発性の諸症状, 正常範囲と思われる異型症状, 未解決の諸問題 寝言, 日本臨床, 71 522-525, 2013年10月. (査読なし)
 - 15) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子, 概日リズム睡眠障害群「概日リズム睡眠障害(CRSD)の診断・治療・医療連携ガイドライン」の要点, 日本臨床, 71 425-429, 2013年10月. (査読なし)
 - 16) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男, 基礎研究 睡眠覚醒調節の液性機構 ニューロアクティブ・ステロイド(ニューロステロイド), 日本臨床, 71 127-134, 2013年10月. (査読なし)
 - 17) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子, 孤発性の諸症状, 正常範囲と思われる異型症状, 未解決の諸問題 長時間睡眠者と短時間睡眠者, 日本臨床, 71 513-516, 2013年10月. (査読なし)
 - 18) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子, 神経・精神症候からのアプローチ 睡眠障害(眠れないなどの訴え), 日本医師会雑誌, 142 S132-S133, 2013年10月. (査読なし)
 - 19) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男, 軽症例に対する精神科薬物療法のあり方 不眠と睡眠障害, 精神科治療学, 28(7) 885-891, 2013年7月. (査読なし)
 - 20) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子, 不眠症治療を考える 診断と治療 問診時に注意すべき点, Clinician, 60(619) 505-511, 2013年6月. (査読なし)
 - 21) 田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子, 交代勤務における不眠の問題, 精神科治療学, vol. 27(9), 1189-1195, 2012年9月. (査読なし)
 - 22) 田ヶ谷浩邦, 袴田優子, 村山憲男, 過眠症(ナルコレプシーなど), Medical Technology, vo.40 (9), 954-958, 2012年9月. (査読なし)
- [学会発表](計 10 件)
- 1) Komi S, Sato E, Hakamata Y, Hata H, Tagaya H, Inoue Y. Preliminary investigation of the optimal slice angle for measuring amygdala activity in fMRI. The 23rd The Section for Magnetic Resonance Technologists (SMRT), Milano, Italy, May 2014 (査読あり・ポスター・学会賞受賞)
 - 2) Komi S, Sato E, Hakamata Y, Mizuno K, Hata H, Tagaya H, Inoue Y. Study to find a slice angle that minimizes the signal loss of the amygdala in the BOLD image of fMRI with 3T- MRI scanner. The 14th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (AOCMP), Ho Chi Minh, Vietnam, October 2014. (査読あり・ポスター)
 - 3) 田ヶ谷浩邦, 熊谷雄治, 黒山政一, 村山憲男, 袴田優子. 超短時間型睡眠薬による急性徐波睡眠増強は健常若年男子の耐糖能には影響しなかったが, インスリン分泌能は徐波睡眠量と正の相関を示した. 第39回日本睡眠学会定期学術集会、徳島、2014年7月. (査読あり・ポスター)
 - 4) 袴田優子・井澤修平・佐藤英介・小見正太郎・村山憲男・守口善也・花川隆・井上優介・田ヶ谷浩邦. 認知バイアスの神経生物学的基盤に関する包括的検討: 日本語版注意バイアス測定課題による予備的データから. 第34回日本生物学的精神医学会、神戸、2012年9月.
 - 5) Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Inada T. Anxiety-proneness and interpersonal-dependency are negatively associated with the ventromedial prefrontal cortex: implications from a PET study of personality traits, The 67th Society of Biological Psychiatry, Pennsylvania: May 2012.
 - 6) 袴田優子, 心理療法に関連する神経基盤, 第5回東北脳科学ウィンタースクール, 仙台, 2016年2月.(査読なし・招待講演)
 - 7) 袴田優子, 臨床に活かせる基礎研究の成果: 注意バイアス緩和アプローチの現在と今後の展開, 第8回日本不安症学会学術大会, 千葉, 2016年2月.(査読なし・シンポジウム)
 - 8) 袴田優子, 認知・意思決定における心理生物学的アプローチ -神経内分泌に注目した研究-: 情動関連神経回路と起床時コルチゾール反応との関連, 第79回日本心

理学会学術大会,名古屋,2015年10月.
(査読あり・シンポジウム)

- 9) 袴田優子, 行動医学に活かす基礎研究の最前線 - 生物学的アプローチを用いた研究 - : 脅威刺激に対する注意バイアスの神経基盤—核磁気共鳴画像 (MRI) および機能的 MRI (fMRI) を用いた検討, 第21回日本行動医学会学術総会 埼玉 2014年11月. (査読なし・シンポジウム)
- 10) 袴田優子・井澤修平・佐藤英介・小見正太郎・村山憲男・守口善也・花川隆・井上優介・田ヶ谷浩邦. 認知バイアスの神経生物学的基盤に関する包括的検討: 日本語版注意バイアス測定課題による予備的データから, 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012年9月. (査読あり・ポスター)

〔図書〕(計 3 件)

- 1) 下山晴彦・中嶋義文(編)『公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法』医学書院、東京、2016.
- 2) 金吉晴(監訳)、『PTSDハンドブック』、金剛出版、東京、2014. (Matthew J. Friedman, Terence Martin. Keane, and Patricia A Resick, Handbook of PTSD, Guilford Press).
- 3) 下山晴彦(監訳)、『認知行動療法臨床ガイド』、金剛出版、東京、2012. (David Westbrook, Helen Kennerley, and Joan Kirk, An Introduction to Cognitive Behaviour Therapy: Skills And Applications, Sage Publications)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

ABMT ウェブプログラム:

<http://cbm.sakura.ne.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

袴田 優子 (HAKAMATA, Yuko)
国立精神・神経医療研究センター精神保健
研究所・外来研究員
(日本学術振興会・特別研究員 RPD)
研究者番号: 30450612

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

田ヶ谷 浩邦 (TAGAYA, Hirokuni)
北里大学医療衛生学部・教授
研究者番号: 50342928

井上 優介 (INOUE, Yusuke)

北里大学医学部・教授
研究者番号: 40232566

花川 隆 (HANAKAWA, Takashi)

国立精神・神経医療研究センター脳病態統
合イメージングセンター・部長
研究者番号: 30359830

守口 善也 (MORIGUCHI, Yoshiya)

国立精神・神経医療研究センター脳病態統
合イメージングセンター・客員研究員
研究者番号: 40392477

金 吉晴 (KIM, Yoshiharu)

国立精神・神経医療研究センター精神保健
研究所・部長
研究者番号: 60225117

松井 三枝 (MATSUI Mie)

富山大学医学薬学研究部・准教授
研究者番号: 70209485

村山 憲男 (MURAYAMA, Norio)

北里大学医療衛生学部・准教授
研究者番号: 00617243

井澤 修平 (IZAWA, Shuhei)

独立行政法人労働安全衛生総合研究所・主
任研究員
研究者番号: 00409757

佐藤 英介 (SATO, Eisuke)

杏林大学保健学部・助教
研究者番号: 00439150

水上 慎也 (MIZUKAMI, Shinya)

北里大学医療衛生学部・助教
研究者番号：80759340

(4)研究協力者

小見 正太郎 (KOMI, Shotaro)
北里大学病院放射線科・放射線技師
研究者番号：なし