

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：32634

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25780428

研究課題名(和文) 気分障害患者の認知的情動制御不全にかかわる認知神経メカニズムの検討

研究課題名(英文) Neural mechanisms of cognitive emotion dysregulation in mood disorders

研究代表者

国里 愛彦 (KUNIASATO, YOSHIHIKO)

専修大学・人間科学部・准教授

研究者番号：30613856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、気分障害の認知的情動制御の神経基盤について検討を行うことであった。研究1では、磁気共鳴画像法を用いて、気分障害患者における反すう的思考と関連する脳構造について検討した。その結果、うつ病患者において、反すう的思考と右上側頭回の体積とは正の相関することが明らかとなった。研究2と3においては、機能的磁気共鳴画像法を用いて、気分障害の認知的情動制御課題時の脳活動について検討した。その結果、ポジティブ感情とネガティブ感情の両方の認知的情動制御に関わる神経メカニズムが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the neural mechanisms of cognitive emotion regulation of mood disorders. In Study 1, we examined the brain structure associated with ruminative thinking in patients with depression using magnetic resonance imaging. Our results showed that the ruminative thinking positively correlated with the volume of superior temporal gyrus in patients with depression. In Study 2 and 3, we examined the brain activity during cognitive emotion regulation task using functional magnetic resonance imaging. Our results showed the neural mechanisms of cognitive emotion regulation in both positive and negative emotions.

研究分野：臨床心理学

キーワード：臨床心理学 気分障害 認知的情動制御 fMRI 脳機能画像 脳構造画像

1. 研究開始当初の背景

気分障害の1つである大うつ病性障害による疾病負担は全疾病中第4位と非常に大きく、2020年には第2位になると予想されている(Ustun et al., 2004)。大うつ病性障害への対策は早急に対応すべき重要な課題であるが、40~50%の患者が初回治療の抗うつ薬に反応せず、10~20%の患者が複数の作用機序の異なる抗うつ薬によって改善しない難治性うつ病であるという現状がある(Little, 2009)。また、気分障害には双極性障害も含まれており、臨床上の経過は大うつ病性障害とは異なるものの、大うつ病エピソードを経験している時の双極性障害と難治性うつ病とを鑑別することは難しいことが報告されている(Correa et al., 2010)。気分障害患者の病態に関する理解はまだ限定的であるのが現状である。

これまで、ネガティブ情動を引き起こすような刺激を呈示した際に、自動的になされる情動処理に関わる脳機能について、気分障害を対象に多くの脳機能画像研究がなされてきている(Fitzgerald et al., 2006)。これらの脳機能画像研究のメタ分析が行われており(Delvecchio et al., 2012)、大うつ病性障害・双極性障害患者ともに健常者に比べて辺縁系(扁桃体を含む)の活動が高く、大うつ病性障害患者は大脳基底核の活動が低下し、双極性障害患者は腹外側前頭前野の活動が低下することが明らかとなった。また、前部帯状回の活動は、双極性障害患者に比べて、大うつ病性障害患者で高いことも明らかになっている。これらの研究知見から、自動的な情動処理時の脳機能画像を気分障害のバイオマーカーに用いる試みも行われてきている。

その一方で、気分障害の病態理解において、ネガティブな情動刺激に対する自動的な情動処理自体が問題なのではなく、認知的・意識的に行われる情動制御に問題が生じているという観点から認知神経科学的研究が近年行われるようになってきている(Aldao et al., 2010)。これまでの研究から、認知的情動制御の観点から検討することの意義を間接的に支持する結果も得られてきている(DeRubeis et al., 2008; Disner et al., 2011)。健常者を対象とした脳機能画像研究から、認知的情動制御には背側前頭前野や上頭頂皮質が関与する事が明らかにされてきている(Kanske et al., 2011)。これらの認知的情動制御にかかわる脳機能の障害が気分障害の情動の問題に関わっていること、大うつ病性障害と双極性障害における認知的情動制御の問題には、異なる神経メカニズムが関与している可能性がある。情動制御課題時の脳活動を双極性障害と大うつ病性障害とで比較することは、両障害のさらなる病態理解に貢献し、機能画像の結果をバイオマーカーとした鑑別診断や治療反応予測などの臨床応用に向けた基礎的な知見を提供できると期待できる。

また、うつ病患者は、ネガティブな情動を

感じた時に認知的な制御だけでなく、反すうのようなネガティブ情動を高め、維持させるような処理をすることも多い。認知的情動制御の検討においては、認知的情動制御とは反対に機能するネガティブな事柄の反すう傾向についても検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、以下の点について検討した。

- (1) 気分障害の認知的情動制御について検討する上で、気分障害患者が普段からよく行う反すう的思考について、その神経基盤を検討する。神経基盤の検討にあたっては、磁気共鳴画像法を用いて、脳構造画像の観点から検討する(研究1)。
- (2) 気分障害の認知的情動制御に関わる認知神経メカニズムを明らかにする。認知神経メカニズムの検討にあたり、機能的磁気共鳴画像法を用いて、認知的情動制御を測定する実験課題の作成と検証を行う(研究2)。次に、気分障害患者を対象に実験を行い、大うつ病性障害や双極性障害などとの比較を行う(研究3)。

3. 研究の方法

(1) 研究1 研究参加の同意がとれたうつ病患者と年齢と性別をマッチングさせた健常参加者を対象に、磁気共鳴画像法による構造画像の撮像と反すう傾向を測定する質問紙への回答を依頼した。実験に際して、実験への参加は任意であること、一旦同意しても撤回できる旨を伝えた。得られた脳構造画像に対して、Voxel-based morphometry (VBM)を用いて、反すうと関連する脳部位を検討した。

(2) 研究2と3 研究参加の同意がとれた健常参加者と気分障害患者を対象に以下の実験を行った。実験に際して、実験への参加は任意であること、一旦同意しても撤回できる旨を伝えた。同意がとれた者に対して、構造化診断面接(Structured Clinical Interview for the DSM)や各種質問紙(症状評価、気分、簡易IQ、普段の情動制御方略など)を実施した。その後、MRI装置内にて、認知的情動制御課題を行う(課題実施と同時に皮膚電位反応も計測する)。

認知的情動制御課題の各試行は、3~5秒間の固視点から始まり、写真刺激が1秒間呈示され、その写真刺激の上に教示を書いた写真刺激が1秒間呈示される。その後は、教示に従って5秒間写真刺激を見る。各試行の最後に、その時の感情の状態を主観的に評定する(4秒間)。写真刺激は、International Affective Picture System (IAPS)の画像を用いた。また、感情評定には、Self Assessment Manikin (SAM:人の顔の絵によって感情状態を表現する尺度)を使用した。なお、IAPSの画像による刺激は、一般的に映画やテレビで経験するものより弱く、その感情喚起効果は一時的なものであり、心理学の実験使用にお

いて問題が生じた事はこれまで一度も報告されていないことから、安全性が確認されている。本課題は、呈示されるネガティブ情動もしくはポジティブ情動刺激に対して、教示に従って注意を向ける(attend)か、再評価する(reappraisal)課題になる。本課題は、情動刺激に対し注意を向ける条件、再評価する条件、中性的な情動刺激に対して注意を向ける条件の3条件からなる。課題の基本的な構造については、Kanske et al. (2011)の研究を元にした。

4. 研究成果

(1)研究1 研究1には29名のうつ病患者が参加した。実験に際して、29名のうつ病患者は、Thase and Rush (1997)の定義による治療抵抗のレベルにおいて、ステージ2が15名、ステージ3が14名であった。年齢と性別をマッチングさせた健常参加者に比べて、うつ病患者は、右腹側前部帯状回、左背側帯状回、小脳、右上前頭回、小脳の脳構造体積が減少していた。しかし、これらの脳領域は、反すう傾向とは関連しなかった。

健常参加者とくらべて体積減少が確認された領域と反すう傾向との関連が認められなかったため、探索的に全脳を対象とした相関解析を行った。その結果、右上側頭回(図1)と反すうとの間に正の相関が確認できた($r = 0.55[0.23\ 0.76]$, $p=0.002$)。

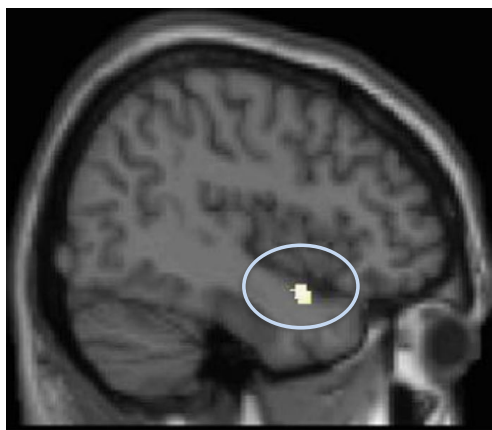


図1 反すうと関連した脳部位

この結果は、右上側頭回が大きいうつ病患者ほど、ネガティブな反すうをする傾向が強いということを意味する。これまでの研究から右上側頭回は、うつ病患者のネガティブ情動処理時に関与する領域とされる(Fitzgerald et al., 2008)。そのため、ネガティブな情動刺激の処理を担う脳部位が大きく、情報処理に割く資源が大きいほど、反すうをしやすいのではないかという示唆が得られた。うつ病患者を対象として、その脳構造と反すうとの関連を検討した研究は少なく、うつ病にみられる反すうの神経基盤を検討する上で、有用な知見を提供することができたといえる。

(2)研究2と3 研究2では実験課題の検討のために健常参加者38名を対象に情動制御課題を行っている時の脳活動を、機能的磁気共鳴画像法を用いて測定した。情動制御課題中は皮膚電位反応も計測して情動的な覚醒状態を測定し、実験の前後で情動制御に関わる心理的変数の測定や神経心理学的検査も行っている。また、安静時の機能的磁気共鳴画像も測定している。研究3において、気分障害患者のデータを収集しているが、解析に耐えうるサンプルサイズに達しておらず、研究3については、さらなるデータの追加を行っている。

研究2の健常参加者38名の情動制御課題時の脳活動を検討した。38名の内、体動などにより8名のデータを除外し、30名のデータを解析した。解析の結果、ネガティブ情動に対する情動制御(ネガティブ情動を低減させる制御)時には、角回、内側前頭前野、背外側前頭前野などの活動が高くなった(図2)。これらの活動は、ネガティブ情動に対する認知的制御を反映していると考えられる。

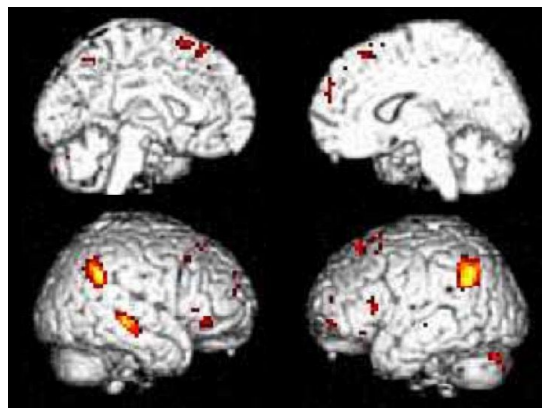


図2 ネガティブ情動の制御

一方、ポジティブ情動に対する情動制御(ポジティブ情動を高める制御)時には、補足運動野や大脳基底核の一部の活動が高くなった(図3)。脳内報酬系にも作用する形でポジティブ感情を高めており、ポジティブ情動に対する認知的制御を反映していると考えられる。

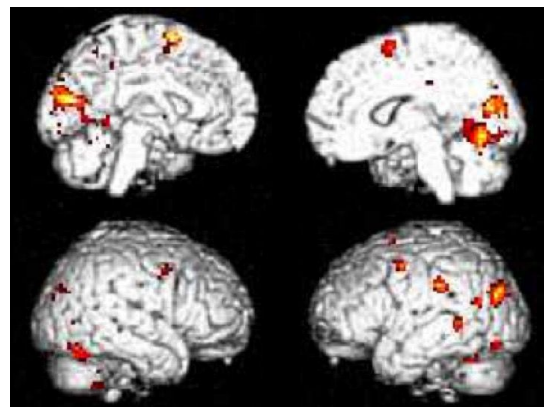


図3 ポジティブ情動の制御

研究2により、本邦におけるネガティブ情動とポジティブ情動の認知的制御にかかわる神経基盤について、明らかになってきた。今後は、機能的結合性や安静時の脳活動との関連などについても考慮しつつ、研究3の気分障害患者のデータについても検討する必要がある。

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5件)

- 国里愛彦 (2015) 系統的展望とメタアナリシスの必須事項 行動療法研究, 41(1), 3-12. 査読有
Machino, A., Kunisato, Y., Matsumoto, T., Yoshimura, S., Ueda, K., Yamawaki, Y., Okada, G., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2014) Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study, *Journal of Affective Disorders*, 168, 229-235 査読有.
DOI:10.1016/j.jad.2014.06.030
国里愛彦・岡本泰昌・吉村晋平・松永美希・岡田剛・吉野敦雄・小野田慶一・上田一貴・鈴木伸一・山脇成人(2014)うつ病における認知行動療法の神経作用メカニズム *ストレス科学*, 29(1), 45-54. 査読無
国里愛彦・岡本泰昌・吉村晋平・松永美希・岡田剛・吉野敦雄・小野田慶一・上田一貴・鈴木伸一・山脇成人(2014)うつ病の認知行動療法の脳内作用メカニズムと今後の展開 *Depression Frontier*, 12(2), 41-45. 査読無
国里愛彦(2013)うつとストレスに対する計算論的アプローチ: 計算論的精神医学入門 *ストレス科学*, 28(2), 101-107. 査読無

[学会発表](計5件)

- 国里愛彦 (2015) うつ病の反すうに関する脳画像研究 日本心理学会第79回大会 2015年9月23日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
国里愛彦・杉取恵太 (2015) 連合学習理論と不安症 第7回日本不安症学会学術大会 2015年2月15日 アステールプラザ(広島県・広島市)
Kunisato, Y., Okamoto Y., Yoshimura S., Ueda K., Matsunaga M., Okada G., Nishiyama Y., Katsuragawa T., Suzuki S., Yamawaki S. (2014) The Volume of Right Superior Temporal Gyrus

Mediated the Affect of Rumination to Treatment Response to CBT in Patients with Depression The European Association for Behavioural and Cognitive Therapies, 2014年9月10-13日, Hague(Netherlands).

国里愛彦(2013)うつ病と認知行動療法の作用機序に関する認知神経科学研究第29回日本ストレス学会学術総会 2013年11月8日 徳島大学(徳島県・徳島市)

国里愛彦(2013)うつ病に対する認知行動療法の神経基盤 日本心理学会第77回大会 2013年9月19日 札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

[図書](計2件)

- 国里愛彦, 培風館, 図説 現在心理学入門(「不応の問題」と「心理的援助」を担当), 2016, p56-65.
国里愛彦, 中外医学社, 行動医学テキスト(「行動医学と生物統計学」を担当), 2015, p73-78.

6. 研究組織

(1)研究代表者

国里愛彦

(KUNISATO YOSHIHIKO)

専修大学人間科学部心理学科・准教授
研究者番号: 30613856