

19. Fusar-Poli, P., et al., *Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies*. J Psychiatry Neurosci, 2009. **34**(6): p. 418-32.
20. Murphy, F.C., I. Nimmo-Smith, and A.D. Lawrence, *Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2003. **3**(3): p. 207-33.
21. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. Neuroimage, 2002. **15**(1): p. 273-89.
22. Maldjian, J.A., P.J. Laurienti, and J.H. Burdette, *Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas*. Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 450-5.
23. Maldjian, J.A., et al., *An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets*. Neuroimage, 2003. **19**(3): p. 1233-9.
24. Ledesma, D. and H. Kumano, *Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis*. Psychooncology, 2009. **18**(6): p. 571-9.
25. Chiesa, A. and A. Serretti, *Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: a review and meta-analysis*. J Altern Complement Med, 2009. **15**(5): p. 593-600.
26. Ott, M.J., R.L. Norris, and S.M. Bauer-Wu, *Mindfulness meditation for oncology patients: a discussion and critical review*. Integr Cancer Ther, 2006. **5**(2): p. 98-108.
27. Grossman, P., et al., *Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis*. J Psychosom Res, 2004. **57**(1): p. 35-43.
28. Parsons, T.D. and A.A. Rizzo, *Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: a meta-analysis*. J Behav Ther Exp Psychiatry, 2008. **39**(3): p. 250-61.
29. Hofmann, S.G., *Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy of anxiety disorders*. Clin Psychol Rev, 2008. **28**(2): p. 199-210.
30. McNally, R.J., *Mechanisms of exposure therapy: how neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders*. Clin Psychol Rev, 2007. **27**(6): p. 750-9.
31. Hofmann, S.G., *Enhancing exposure-based therapy from a translational research perspective*. Behav Res Ther, 2007. **45**(9): p. 1987-2001.
32. Rothbaum, B.O. and A.C. Schwartz, *Exposure therapy for posttraumatic stress disorder*. Am J Psychother, 2002. **56**(1): p. 59-75.
33. Zinbarg, R.E., *Information processing and classical conditioning: implications for exposure therapy and the integration of cognitive therapy and behavior therapy*. J Behav Ther Exp Psychiatry, 1993. **24**(2): p. 129-39.

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
守口善也	II 精神疾患における前頭葉の構造と機能 7. 心身症心身症	福田正人. 鹿島晴雄	専門医のための精神科臨床レビュー 21. 精神疾患の臨床と前頭葉	中山書店	東京	2010年	150-160

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Moriguchi, Y et.al.,	Differential Hemodynamic Response in Affective Circuitry with Aging: An fMRI Study of Novelty, Valence, and Arousal	Journal of Cognitive Neuroscience	Vol 23, No. 5	1027-1041	2011年

### III. 研究成果の刊行物・別刷

## 7. 心身症

#### Key words

心身医学 (psychosomatic medicine)

心身医学とは、心身相関を軸に、こころとからだはつながっている、という統合的な観点から人間をとらえ、そのシステムを科学的に解明し、さらにその知見をもとに、心身両面から全人的に、心身症を含む医学の諸問題に対処する領域の総称である。

### はじめに

#### 心身症とは

「心身症」という言葉は、医療の領域のみならず、現代のストレス社会でのキーワードの一つとなっている。一般にマスコミなどを通じて流布している心身症のイメージは「こころの病<sup>やまい</sup>」といったものであろうが、日本心身医学会は1991年に「心身医学の新しい診療指針」をまとめており、心身症を「身体疾患の中で、その発症や経過に心理社会的な因子が密接に関与し、器質的ないし機能的障害が認められる病態をいう。ただし、神経症やうつ病など、他の精神障害に伴う身体症状は除外する」と規定している。すなわち、心身症とは、こころの病ではなく、何かの病名でもなく、さまざまな身体疾患の病態を説明する概念の一つである。

そのキーワードの一つは「心身相関」——つまり、身体疾患の発症や経過には心理・社会的要因が強く関係するということであり、身体のみならず心理・社会的要因をも含めた、文字通り「こころ(心)」と「からだ(身)」の両方を、その相互作用に着目しながら治療の対象として扱うことが必要である、ということを表している。たとえば、気管支喘息は、「こころの病」といったイメージからは一見かけ離れているが、代表的な心身症であり、心理・社会的要因がその疾患の発症・増悪に深くかかわっていることが知られている。表1は「心身医学的な配慮が特に必要な疾患(いわゆる心身症とその周辺疾患)」としてあげられているものであるが、非常に広範な身体症状を呈する疾患が心身症の枠組みでとらえられることがわかる。

#### 心身症の病態仮説

心身症の病態の多くにかかわっているメカニズムと考えられるのは、人体におけるストレス状態から、大脳辺縁系・視床を中心とした情動の変化がもたらされ、そこを起点として、自律神経、ホルモン、免疫系を介した身体症状の出現をもたらす、というものである。つまり、心理・社会的ストレスが、大脳辺縁系・視床への脳内ネットワークの機能的・器質的変容をもたらし、心身症を出現させたり、あるいは既存の症状を維持・増悪させると考えられる。ここで、大脳皮質、とりわけ前頭葉は、このネットワー

表 1 心身医学的な配慮が特に必要な疾患 (いわゆる心身症とその周辺疾患)

呼吸器系	気管支喘息, 過換気症候群, 神経性咳嗽, 慢性閉塞性肺疾患など
循環器系	本態性高血圧症, 本態性低血圧症, 起立性低血圧症, 冠動脈疾患, 一部の不整脈, 神経循環無力症, Raynaud 病など
消化器系	胃・十二指腸潰瘍, 急性胃粘膜病変, 慢性胃炎, non-ulcer dyspepsia, 過敏性腸症候群, 潰瘍性大腸炎, 胆道ジスキネジー, 慢性肝炎, 慢性膵炎, 心因性嘔吐, 反芻, びまん性食道痙攣, 食道アカラシア, 呑気症およびガス貯留症候群, 発作性非ガス性腹部膨満症, 神経性腹部緊満症など
内分泌・代謝系	神経性食欲不振症, 過食症, pseudo-Bartter 症候群, 愛情遮断性小人症, 単純性肥満症, 糖尿病, 腎性糖尿, 反応性低血糖症など
神経・筋肉系	筋収縮性頭痛, 片頭痛, その他の慢性疼痛, 痙攣性斜頸, 書痙, 自律神経失調症, めまい, 冷え症, しびれ感, 異常覚, 運動麻痺, 失立失歩, 失声, 味覚脱失, 舌の異常運動, 振戦, チック, 舞蹈病様運動, ジストニア, 失神, 痙攣など
小児科領域	気管支喘息, 過換気症候群, 憤怒痙攣, 消化性潰瘍, 過敏性腸症候群, 反復性腹痛, 神経性食欲不振症, 過食症, 周期性嘔吐症, 呑気症, 遺糞症, 嘔吐, 下痢, 便秘, 異食症, 起立性調節障害, 心悸亢進, 情動性不整脈, 神経性頻尿, 夜尿症, 遺尿症, 頭痛, 片頭痛, めまい, 乗り物酔い, チック, 心因性痙攣, 意識障害, 視力障害, 聴力障害, 運動麻痺, Basedow 病, 糖尿病, 愛情遮断性小人症, 肥満症, アトピー性皮膚炎, 慢性蕁麻疹, 円形脱毛症, 抜毛, 夜尿症, 吃音, 心因性発熱など
皮膚科領域	蕁麻疹, アトピー性皮膚炎, 円形脱毛症, 汎発性脱毛症, 多汗症, 接触皮膚炎, 日光皮膚炎, 湿疹, 皮膚癢痒症, 血管神経性浮腫, 尋常性白斑, 扁平および尋常性疣贅など
外科領域	腹部手術後愁訴, 頻回手術症, 形成術後神経症など
整形外科領域	関節リウマチ, 全身性筋痛症, 結合織炎, 腰痛症, 背痛, 多発関節痛, 肩こり, 頸腕症候群, 外傷性頸部症候群, 痛風, 他の慢性疼痛性疾患など
泌尿・生殖器系	夜尿症, 遺尿症, 神経性頻尿, 心因性閉尿, 逃走腎, 心因性インポテンス, 前立腺症, 尿道症候群など
産婦人科領域	更年期障害, 機能性子宮出血, 婦人自律神経失調症, 術後不定愁訴, 月経痛, 月経前症候群, 月経異常, 続発性無月経, 卵巣欠落症候群, 卵巣機能低下, 老人性膣炎, 慢性付属器炎, 痙攣性パラメトロバシー, 骨盤うっ血, 不妊症, 外陰潰瘍, 外陰瘙痒症, 性交痛, 性交不能, 膣痛, 外陰部痛, 外陰部異常感, 帯下, 不感症, 膣痙攣, 流産, 早産, 妊娠悪阻, 微弱陣痛, 過強陣痛, 産痛, 軟産道強靱, 乳汁分泌不全, マタニティーブルーなど
眼科領域	中心性漿液性脈絡網膜症, 原発性緑内障, 眼精疲労, 本態性眼瞼痙攣, 視力低下, 視野狭窄, 飛蚊症, 眼痛など
耳鼻咽喉科領域	耳鳴, 眩暈症, 心因性難聴, アレルギー性鼻炎, 慢性副鼻腔炎, 嗅覚障害, 頭重, 頭痛, 口内炎, 咽喉頭異常感, 嚔声, 心因性失声症, 吃音など
歯科・口腔外科領域	顎関節症, 牙関緊急症, 口腔乾燥症, 三叉神経痛, 舌咽神経痛, ある種の口内炎, 突発性舌痛症, 義歯不適応症, 補綴後神経症, 口腔・咽頭過敏症, 頻回手術症など

(日本心身医学会教育研修委員会〈編〉, 心身医学 1991; 31: 537-576)

クに介在し, 心身症の病態に重要な役割を担っていることがわかってきている。つまり, 心身症に重要な前頭葉機能としては, 辺縁系あるいは視床と密接な関連をもちながら, ストレスによって引き起こされる情動のコントロールにかかわる領域群の働きが考えられている。

### 心身症と脳科学

ニューロイメージング技術の発達に伴って, PET や脳波などの脳機能を反映する測定が広く行われるようになった。特に 1992 年に機能的 MRI

(fMRI) がヒトの脳機能を非侵襲的に測定できることが発表されてからは、短期間のうちに数え切れないほどの報告がなされるようになった。心身医学研究についていえば、従来難しかったヒトでの身体と脳との関連—特に自律神経系、内分泌系、または免疫系などの末梢の指標と、脳との関連も探ることができるようになった。また、さまざまに工夫された心理課題などにより脳機能を測定することによって、動物実験では難しい「社会性」にまつわる脳機能画像研究なども行われるようになり、社会神経科学 (social neuroscience) という分野も最近では脚光を浴びている。

この、心身医学における社会性の問題も興味深い。たとえば、神経学者 Antonio R. Damasio らは、辺縁系損傷患者や、前頭前野のなかで感情を処理する部位に損傷があると、日常的な意思決定すらできないことを発見した。つまり、感情をなくせば理性的な意思決定ができるのではなく、逆に感情は意思決定に重要な影響を与えており、心身の問題は、そのまま社会性の問題でもあり、やはりそこにも前頭葉が深くかかわっている。

以下では、これまで心身医学領域で脳科学的なアプローチが行われてきたものから、いくつかトピックになってきたものを取り上げてレビューし、最終的に前頭葉がどのような役割を果たしているのかまとめてみたい。なお、気分障害\*1、PTSD\*2、パニック障害\*3などにおいても興味ある知見があるが、他項に譲りたい。

\* 1  
本巻「気分障害」(p.112)  
参照。

\* 2  
本巻「PTSD」(p.120) 参照。

\* 3  
本巻「パニック障害」(p.141)  
参照。

## 心身症と前頭葉

### 心血管系疾患と脳機能

心血管系動態と脳機能の関連については、脳が自律神経系のコントロールを介して末梢の生理動態を制御する系として、最もよく研究されているものの一つである。脳機能画像研究により、情動に関連した心血管系の変化は、交感神経・副交感神経系を介して扁桃体の活動と関連しており、心臓の収縮性は、不安による扁桃体の活動によって予見されるとする報告がある<sup>1)</sup>。さらに大脳皮質のレベルでもその自律神経系の活動は調節されており、特に腹側の前頭葉領域 (前部帯状回膝周囲 (perigenual anterior cingulate cortex : pACC) および内側眼窩前頭野) は、副交感神経活動を反映する心拍変動と相関することが知られている。この pACC は組織学的には、より尾側の膝上部 (caudal ACC : cACC) とより吻側の膝下部 (subgenual ACC : sACC) に分けられる (図 1)<sup>2)</sup>。哺乳類の研究から、sACC は扁桃体から投射を受け、内側の前頭前野とともに抑制的に働き、cACC からは扁桃体へ投射が返されるというフィードバックのサーキットが存在し、扁桃体の活動のコントロールにかかわっていると考えられている。最近の情動ストレス課題による fMRI 研究では、pACC のより背側の

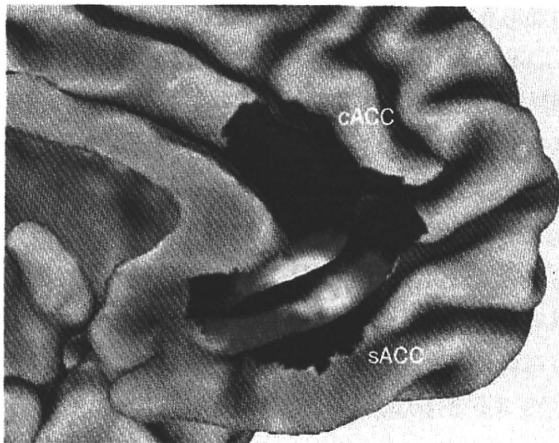


図1 前部帯状回膝周囲 (pACC) の扁桃体との機能的結合

赤は正の相関, 青は負の相関を示す部位.

cACC: 前部帯状回尾側膝上部, sACC: 前部帯状回膝下部.

(Pezawas L, et al. *Nat Neurosci* 2005<sup>2)</sup>)

前部帯状回 (cACC) と扁桃体との機能的結合は、心血管系疾患の重要なリスクファクターである内頸動脈内膜中膜厚と相関することが報告されている<sup>3)</sup>。この内側の前頭葉近辺の領域は、自律神経系を介してストレス制御に重要な役割を担っており、この内側前頭前野・pACC - 扁桃体のネットワークの機能的変容によってストレス制御の不全が起こり、心血管系疾患を引き起こす可能性が示唆される。このpACCを含むサーキットの異常は、心血管系疾患のきわめて大きい社会的リスクファクターである、パートナーや家族の死に遭遇した後の遺族の脳活動でも認められている<sup>4)</sup>。

### 機能的腸過敏症と体性疼痛

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は、大腸 (もしくは小腸) の運動および分泌機能の異常で起こる病気の総称で、検査を行っても炎症や潰瘍など目に見える異常が認められないにもかかわらず、下痢や便秘、ガス過多による下腹部の張り、痛みなどの症状が起こる。人口の10人に1人、消化器科受診患者の半数ほどを占めるともいわれるほど多い疾患であるが、しばしば慢性化・難治化する疾患で適切な対処が難しく、心理社会的なストレスなどの関与が大きいことが知られ、心身医学的なアプローチが重要な疾患の一つである。

消化管は、独自の消化管ホルモンや自動能、そして独自の神経ネットワーク (enteric nervous system: ENS) といった自律的なシステムを有する臓器であることが知られているが、最近では脳と消化管の機能的関連 (脳腸相関) が注目を集め、特に上記の IBS およびそれを含む類縁疾患群 (functional gastrointestinal disorder: FGID) においてその研究意義がクローズアップされている。焦点の一つは、「内臓知覚過敏」という概念で、内臓を主とした内的感覚がどのように脳で処理されるのかということである。Damasio らが唱えたソマティックマーカー (somatic marker) 仮説によれば、「情動」とは、ある状況に陥ったときに身体全体の状態を脳が



モニターすることにより生じ、人間の「理性」的な判断は、この「情動」を土台にしてなされる。このときの情動の土台になる身体の状態として、特に internal milieu と呼ばれる細胞内のホメオスターシスの状態や、内臓の状態が、情動にストレートに反映するとされる。消化管は、そのなかの重要なファクターの一つと考えられ、脳-腸相関を介して特に情動状態に影響を与えていると思われる。

脳の構造的には、IBS 患者では灰白質濃度が、内側前頭前野、腹外側前頭前野、後部頭頂葉といった広範な領域で減少しているとする報告がある<sup>5)</sup>。また、腸管をバルーンで拡張したときの脳血流の検討では、健常群や器質的な腸の炎症性疾患（潰瘍性大腸炎）と比べても、背内側前頭前野から前部帯状回（ACC）の膝前部・膝下部にかけて扁桃体などの情動関連領域が活性化していたのに対し、右の外側前頭葉や背側橋・中脳水道周囲灰白質など、内生的な痛みの抑制に重要なサーキットでは活動が減少していた<sup>6)</sup>。IBS 患者では、内臓感覚入力に対して、扁桃体などの情動系のネットワークの反応が亢進し、疼痛コントロールにかかわる外側前頭前野などのネットワークの機能不全がある可能性がある。

### 慢性疼痛

日常生活に支障をきたすような疼痛が、6か月以上続くような状態を慢性疼痛と称する。身体表現性疼痛障害（ICD-10）・疼痛性障害（DSM）と呼ばれるものでは、その痛みを引き起こしている器質的病理的变化があるとは限らず、精密検査によって器質的原因が明らかにならないことがきわめて多い。機能的な慢性疼痛には、線維筋痛症、持続性特発性顔面痛、非特異的腰痛などがある。こうした機能的慢性疼痛はきわめて多い<sup>\*4</sup>疾患であるが、しばしば重篤化し QOL や生産性を著しく低下させる。ここでの「痛み」はより意識的・主観的な体験として考えられ、情動と知覚システムの双方によって影響されるものであり、当然脳内のメカニズムと身体感覚の関連についての解明が必要となり、機能画像などを用いて研究されてきた。

痛みの脳内でのプロセスには複数の領域がかかわっているが、最も重要であると思われるのが ACC である。そのうち、背側の中部帯状回（mid cingulate cortex : MCC）は、痛み情報の統合にかかわっているとされ、線維筋痛症や非特異的腰痛の患者群では、外的な侵害刺激に対する MCC の反応の亢進が認められている。MCC は侵害受容ニューロンを有し、運動領域に直接に投射している。一方、pACC は高濃度のオピオイド受容体を有し、情動・自律神経関連領域への直接投射がある。つまり、MCC/pACC は、侵害刺激に対して情動反応を形成するうえでの key region であり、慢性疼痛が起こる際にも重要な役割を果たしていると考えられている。

\* 4  
報告によって異なるものの、  
一般人口の 10~20 %。

さらに、身体表現性障害の患者では、痛み刺激に対する腹内側・眼窩前頭前野の反応低下および海馬傍回、扁桃体、ACCなどの反応亢進が認められている。慢性疼痛における多くの機能的脳画像研究で共通しているのは、前頭前野領域の機能低下と、情動・疼痛関連領域の反応亢進である。

また、近年 default mode network (DMN) と呼ばれる神経ネットワークが知られるようになった。これは、特に何も外的な課題を与えない状態でも、ある特定のネットワークでの脳活動と、領域間の機能的結合が脳内でみられるというもので、このDMNでは、なんらかの外的な課題施行時には神経活動が抑制されることが知られるようになった。このDMNで通常みられる神経活動抑制が、慢性疼痛の患者では減少していることがわかっている<sup>7)</sup>。

さらに、視床においては、疾患群で疼痛があるときは脳血流が低下し、さらに症状が改善すると血流も改善することが多くのPET研究などで明らかになっている。これは、視床における脳梗塞などで慢性的な疼痛が認められる(視床痛)ことを考えれば、きわめて妥当なことと考えられる。

一つ興味深いのは、慢性疼痛の脳皮質の構造解析の研究では、灰白質の減少が、視床や、下行性に痛みの調節をする外側前頭前野で認められることである。多くの慢性疼痛(慢性頭痛、IBS、線維筋痛症)などで類似の研究が行われているが、詳細な領域の違いはあるが、おしなべて灰白質の減少が示されている。また、拡散テンソル画像における構造的結合の研究では、やはりトップダウンの疼痛処理経路の障害がみられている<sup>\*5)</sup>。

こうした所見は、慢性疼痛に伴ううつや不安、薬物、生活スタイルなど、疾病に伴う状態を反映しているにすぎない可能性があるものの、前頭葉を含む機能的・構造的変容は明らかに脳内に存在し、疼痛の調節にかかわる機構の障害を反映していると考えられる。

### 摂食障害

さまざまなストレス状態が摂食行動に影響を与え、極端な拒食、やせ、過食・嘔吐など非適応的な食行動や、極端な肥満恐怖などを引き起こす摂食障害においても、脳機能の測定が行われている。今最も注目されているのは、前頭葉-線条体を中心とした自己制御のネットワークの障害説である<sup>8)</sup>。このネットワークは、大脳皮質-線条体-視床-大脳皮質ループのなかの一部であり、皮質と皮質下をダイレクトにつなぐ回路である。線条体のうち、背側線条体を介する経路は、①補足運動野、②前頭眼野、③背外側前頭前野との結合があり、腹(内)側線条体を介するものは④外側前頭眼窩野、⑤ACCとの結合を有する。背側線条体を介する経路は、刺激-反応の学習や習慣形成にかかわっており、腹側線条体を介する経路は、報酬・動機形成などにかかわっているとされる。こうしたネットワークのうち、前頭前野を介するループは、目的達成に必要な思考・行動を自己コ

\* 5  
中脳水道周囲灰白質と、前頭葉や扁桃体を含む結合。

\* 6  
一気に、ふつうの人が食べるよりも明らかに多い食べ物をむちゃ食する。

\* 7  
体重増加に対する恐怖など。

ントロールする中心的な役割を果たしていると考えられている。

過食症は、自分でコントロールできない過食\*<sup>6</sup>を繰り返す。さらに、体重の増加を防ぐために、自己誘発性嘔吐、下剤・利尿薬・洗腸またはその他の薬剤の誤った使用、絶食、または過剰な運動などの不適切な代償行動を繰り返すこともあり、また性格的には衝動性のコントロールが悪くなることが知られている。この過食症を対象にした研究で、Stroop課題などの抑制的コントロールを必要とする課題において、前頭葉-線条体の脳活動の減少が認められている<sup>9)</sup>。また、過食症においてセロトニン代謝の障害が前頭葉で認められ、これによって、満腹感を得ることができなくなり、過食症の増悪につながっているという考えもあり、実際に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) による治療はある一定の効果を示すこともある。また、腹側線条体と前頭眼窩野のネットワークは、食物の報酬的価値を評価することにかかわる報酬系サーキットであり、食事摂取はこのサーキットのドーパミン放出を促進させる役割をもつ。食事に嗜好性の高い行動傾向とこのドーパミン放出の関連が、ラットでもヒトでも確認されており、過食症でもこの系の問題がある可能性がある。

拒食症 (神経性無食欲症) は、極度の低体重と体重増加に対する恐怖、やせていても自分の体重を過大に感じるなどの症状から成り、過食症と共通する表現型\*<sup>7</sup>もある。拒食症においても、やはりこの報酬系のネットワークの障害が示唆されている。特に、快・不快のフィードバックに対して、健全の場合は快のみに対して報酬系が活動するのに対し、拒食症においては、不快の場合も同様に活動してしまうことが知られている<sup>10)</sup>。拒食症においては、ドーパミンに関連した報酬系の反応性の異常により、食物の報酬的価値の低下などが起こっている可能性がある。

### 気管支喘息

気管支喘息は、発作性の呼吸困難、喘鳴、咳を繰り返す疾患で、慢性的な炎症が気道に起こり、気道の過敏性が亢進することがその原因と考えられている。抗原の吸入、運動、感染などが喘息発作の引き金になるが、重要なことは、ストレスなどの情動状態の変化も発作の引き金になることであり、代表的な心身症として位置づけられている。

気管支喘息を対象にした機能画像研究も行われ、情動処理とのかかわりが検討されている<sup>11)</sup>。被験者はあらかじめ個々人に特有の、発作を誘発させる抗原を吸入するチャレンジテストを行い、その後に初期 (1時間後) および遅発 (4時間後) の炎症反応が起こっているときにfMRIの施行を受けた。fMRIでは、喘息にかかわる単語 (例:「発作」) やネガティブな単語 (例:「孤独」)、また情動的に中性の単語 (コントロール刺激) などが呈示され、それに対する脳活動が測定された。その結果、炎症後期において、内側前頭前野に近接したACC (Brodmann 32野) の脳活動が、略

痰中の好酸球細胞の割合（肺内の炎症状態を反映する）や、血液中のTNF- $\alpha$ といった炎症マーカーと相関を示した。これは、肺内の過剰炎症のみならず、脳内の情動ネットワークの過剰反応が、末梢器官の炎症状態といった身体状態に影響を及ぼしていることを示している。

### 失感情症（アレキシサイミア）——心身症と社会性

「失感情症」という言葉からは、感情が失われた病気をイメージしてしまうが、それは正しくない。Sifneos<sup>\*8</sup>は、長年にわたる心身症の治療経験から、心身症患者にはある心理的な特徴があることに気づいた。つまり、あまり生気が感じられず、葛藤状況やフラストレーションがたまる状況では、内省したり、困難に上手に対処したりするのではなく、むしろそれを避けるための行動に走ってしまうというものである。そして、その最大の特徴は、「自分の感情を表現する言葉を見つけるのが難しい」ということであった。Sifneosは、そこから、感情を言い表す言葉が欠けていること＝失感情（失言語化）症（アレキシサイミア〈alexithymia〉<sup>\*9</sup>）という概念を1972年に提唱した。

心身症というからだの病気と、こうした感情を言葉にすることが難しいということとに関係があるのだろうか。「もの言わざるは、腹ふくるるわざなり」という諺もあるように、自分の微妙な感情の変化に気づき、言葉にしていくことは、自己の感情の制御に重要な役割を果たしている。しかし、心身症ではそれが障害されているために、自己の情動制御不全から、自律神経系・内分泌系・免疫系などを通じて、身体症状として表出され、心身の健康維持が難しくなるのではないかと考えられており、心身症の中核をなす性格要素として以前よりトピックとなってきた。

この失感情症の概念は、さまざまな研究によって以下の特徴としてまとめられた。

1. 自分の感情がどのようなものであるか言葉で表したり、情動が喚起されたことによってもたらされる感情と身体感覚とを区別したりすることが困難である。
2. 感情を他人に言葉で表すことが困難である。
3. 貧弱な空想力から証明されるように、想像力が制限されている。
4. (自己の内面よりも) 刺激に結びついた外的な事実へ関心が向かう認知スタイル。

このアレキシサイミアがどのような要素の障害をもつのかについて、さまざまな側面から研究が進んでいる。従来の脳機能画像研究からは、ACCや前島皮質、扁桃体などの辺縁系と呼ばれる比較的古い脳領域の報告がされているが、前頭葉に関しては、アレキシサイミアのもつ社会性の障害に関する報告がある。もともとアレキシサイミアは、自己の感情の気づきや表象の困難という、自己の情動処理障害を特徴とするものであるが、

\* 8

ハーバード大学マサチューセッツ総合病院の医師（当時）。

\* 9

a = 欠く  
lexis = 言葉  
thymia = 感情

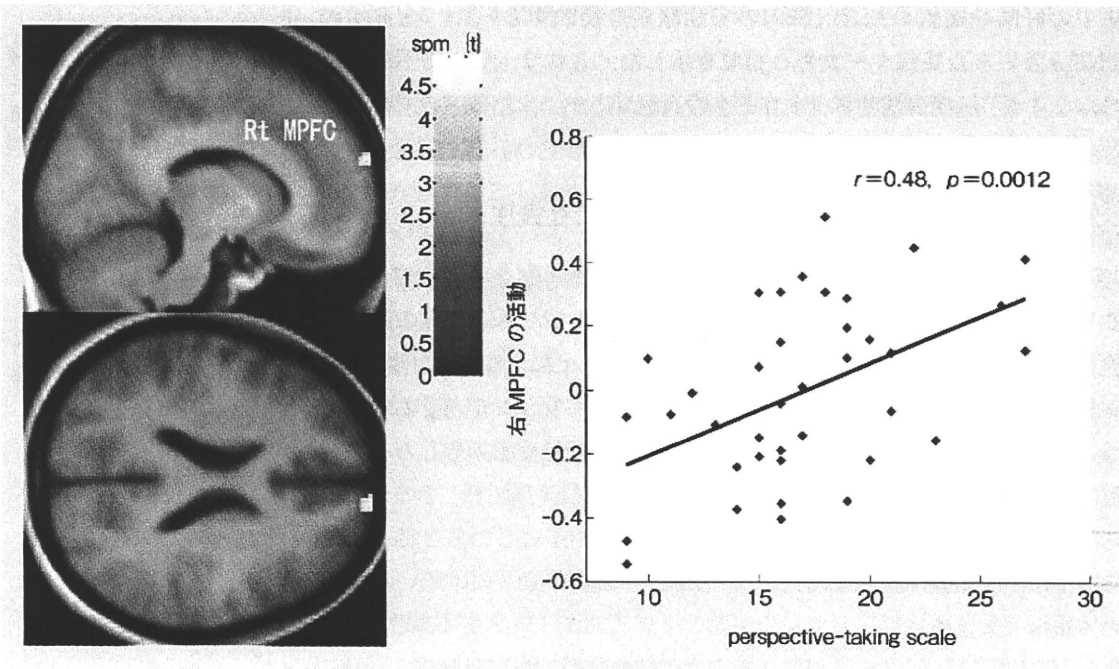


図2 アレキシサイミアにおける心の理論能力障害と内側前頭前野（MPFC）の活動低下

左の写真は、心の理論課題に対し、MPFCにおいて、アレキシサイミア群で活動の低下していた部位を示している。右のグラフは、MPFCの脳活動と、他者の視点を取得する能力（perspective-taking）との関連を示す。

(Moriguchi Y, et al. *Neuroimage* 2006<sup>12)</sup>)

他者理解の障害を示す自閉症スペクトラム群などの精神障害においても、アレキシサイミアの傾向が認められている。発達学的には、自己・他者認識の形成は表裏一体と考えられ、アレキシサイミアの形成には他者理解・表象能力の障害の関与も推察される。他者理解（心の理論）にかかわるアニメーション課題に対して、アレキシサイミアにおいては、他者と自己双方の表象にかかわる内側前頭前野の賦活低下がみられ、この部位は他者の視点を取得する能力と正の関係を認めた（図2）<sup>12)</sup>。他人の痛みを推し量る課題に対しては、アレキシサイミアでは、ACC、背外側前頭前野などのより認知的で実行的な情動処理の領域における機能低下が認められた（図3）<sup>13)</sup>。アレキシサイミアでは、自己のみならず他者理解の認知的障害が関与していることから、自分の内的な感情に気づき表すことと、自分とはいったん離れた視点をもつ（他者の視点に立つ）こと＝自分を客体化できることが、実は、密接に関係していることになる。感情の気づきの問題は共感性、また想像力、空想力などとも大いに関連していると考えられ、そこには社会性にまつわる前頭葉機能がかかわっている。

### まとめ

以上みてきたように、心身症においては、前頭葉の障害は主に情動やス

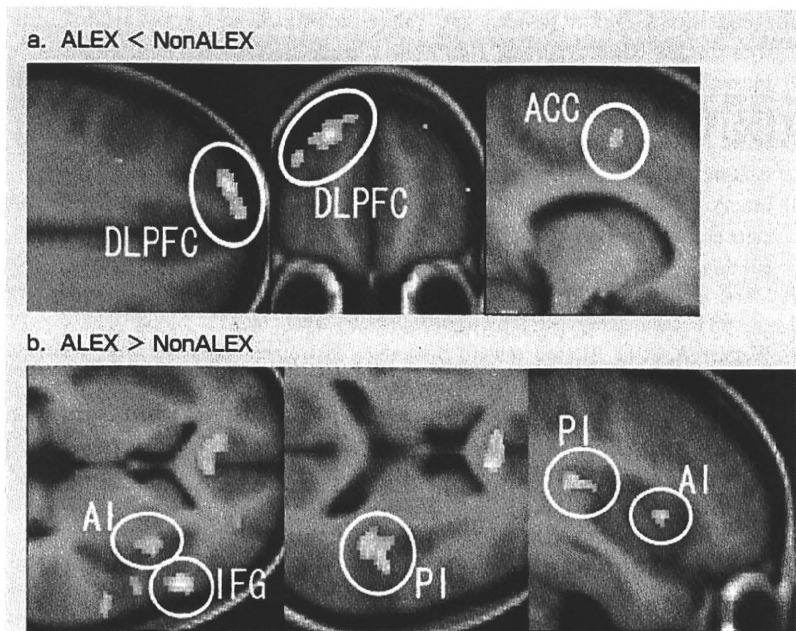


図3 痛み画像の刺激への共感に対して、アレキシサイミア群で活動の低下がみられた領域 (a), 活動の上昇がみられた領域 (b)

- a: 痛み画像に対する脳活動の低下は、背外側前頭前野 (DLPFC)、前部帯状回 (ACC) などの、より認知的な領域でみられた。  
 b: 脳活動が上昇していたのは、前島皮質 (AI)、後部島皮質 (PI)、それに引き続く下前頭回 (IFG) などの、より情動的な領域であった。

(Moriguchi Y, et al. *Cereb Cortex* 2007<sup>18</sup> より抜粋)

トレスのコントロールの不全にかかわっており、それが辺縁系などの過剰反応をもたらし、自律神経系などを通じて身体症状として出現するものであると考えられる。「病は気から」という言葉の通り、心理的・社会的な状態による脳の変化は、身体状態の変化および身体疾患の成立にきわめて重要な意味をもっており、「こころとからだ」のつながりは人間の健康を考えるうえで今後も欠かせないキーワードであることは間違いない。

(守口善也)

#### 引用文献

- 1) Dalton KM, et al. Neural-cardiac coupling in threat-evoked anxiety. *J Cogn Neurosci* 2005 ; 17 (6) : 969-980.
- 2) Pezawas L, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 (6) : 828-834.
- 3) Gianaros PJ, et al. Preclinical atherosclerosis covaries with individual differences in reactivity and functional connectivity of the amygdala. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 (11) : 943-950.
- 4) O'Connor MF, et al. Baseline vagal tone predicts BOLD response during elicitation of grief. *Neuropsychopharmacology* 2007 ; 32 (10) : 2184-2189.

### III. 精神疾患における前頭葉の構造と機能

- 5) Seminowicz DA, et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010 ; 139 (1) : 48-57.
- 6) Mayer EA, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005 ; 115 (3) : 398-409.
- 7) Baliki MN, et al. Beyond feeling : Chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008 ; 28 (6) : 1398-1403.
- 8) Marsh R, Maia TV, Peterson BS. Functional disturbances within frontostriatal circuits across multiple childhood psychopathologies. *Am J Psychiatry* 2009 ; 166 (6) : 664-674.
- 9) Marsh R, et al. Deficient activity in the neural systems that mediate self-regulatory control in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 (1) : 51-63.
- 10) Wagner A, et al. Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 (12) : 1842-1849.
- 11) Rosenkranz MA, et al. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 (37) : 13319-13324.
- 12) Moriguchi Y, et al. Impaired self-awareness and theory of mind : An fMRI study of mentalizing in alexithymia. *Neuroimage* 2006 ; 32 (3) : 1472-1482.
- 13) Moriguchi Y, et al. Empathy and judging other's pain : An fMRI study of alexithymia. *Cereb Cortex* 2007 ; 17 (9) : 2223-2234.

#### 参考文献

- 久保千春 (編). 心身医学標準テキスト. 第3版. 東京 : 医学書院 ; 2009.
- Lane RD, et al. The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine, Part I : Historical context, methods, and relevant basic science. *Psychosom Med* 2009 ; 71 (2) : 117-134.
- Lane RD, et al. The rebirth of neuroscience in psychosomatic medicine, Part II : Clinical applications and implications for research. *Psychosom Med* 2009 ; 71 (2) : 135-151.
- Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome : Importance of the amygdala. *Front Neurosci* 2009 ; 3 : 47.
- Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink : Is chronic pain a disease? *J Pain* 2009 ; 10 (11) : 1113-1120.

# Differential Hemodynamic Response in Affective Circuitry with Aging: An fMRI Study of Novelty, Valence, and Arousal

Yoshiya Moriguchi<sup>1</sup>, Alyson Negreira<sup>1</sup>, Mariann Weierich<sup>1</sup>,  
Rebecca Dautoff<sup>1</sup>, Bradford C. Dickerson<sup>1</sup>,  
Christopher I. Wright<sup>1</sup>, and Lisa Feldman Barrett<sup>1,2</sup>

## Abstract

■ Emerging evidence indicates that stimulus novelty is affectively potent and reliably engages the amygdala and other portions of the affective workspace in the brain. Using fMRI, we examined whether novel stimuli remain affectively salient across the lifespan, and therefore, whether novelty processing—a potentially survival-relevant function—is preserved with aging. Nineteen young and 22 older healthy adults were scanned during observing novel and familiar affective pictures while estimating their own subjectively experienced aroused levels. We investigated age-related difference

of magnitude of activation, hemodynamic time course, and functional connectivity of BOLD responses in the amygdala. Although there were no age-related differences in the peak response of the amygdala to novelty, older individuals showed a narrower, sharper (i.e., “peakier”) hemodynamic time course in response to novel stimuli, as well as decreased connectivity between the left amygdala and the affective areas including orbito-frontal regions. These findings have relevance for understanding age-related differences in memory and affect regulation. ■

## INTRODUCTION

Humans are curious and novelty-seeking creatures. We are wired to prioritize novelty (cf. Mesulam, 2000), and with good reason. Evaluating whether or not a stimulus is novel is one appraisal of an object’s meaning at a particular point in time (Scherer, Schorr, & Johnstone, 2001). Novelty-seeking must have had adaptive advantages because early humans are the only group of hominids to explore the entire world, despite the risk from unknown predators and other enemies (Zuckerman, 2007). The ability to process and respond to novelty translated into an increased change of survival. As humans age, orienting to novel aspects of the outer stimulating environment is thought to prevent mental decline and to sustain cognitive functioning (Scarmeas et al., 2003; Wilson et al., 2002), and to improve mortality across the lifespan (Swan & Carmelli, 1996). Even rats more engaged by novel gustatory/olfactory stimuli tend to exhibit better cognitive functioning (spatial memory measured by water navigation task) (Rowe, Sprekmeester, Meaney, Quirion, & Rochford, 1998). In the article, we examine age-related changes in novelty processing, with an emphasis on the amygdala.

Prior research has shown that novelty is inherently affective. Novelty and uncertainty produce the same cardiovascular responses associated with valence and arousal (Mendes, Blascovich, Hunter, Lickel, & Jost, 2007). Novel

faces and pictures engage the same neural workspace as explicitly pleasant, unpleasant, or highly arousing objects, with a most notably enhanced amygdala response (Wright et al., 2003, 2008; Wright, Wedig, Williams, Rauch, & Albert, 2006; Schwartz, Wright, Shin, Kagan, & Rauch, 2003; Breiter et al., 1996; for a review, see Strange & Dolan, 2006). Further, novelty enhances amygdala response to valenced and arousing stimuli in an independent and interactive manner, such that greater amygdala activation has been observed to novel negative versus novel positive pictures, but not for familiar pictures (Weierich, Wright, Negreira, Dickerson, & Barrett, 2010). Stimulus novelty also enhances ERPs to affectively hedonic pictures (Yuan, Yang, Meng, Yu, & Li, 2008) as well as skin conductance responses to affectively arousing pictures (Glascher & Adolphs, 2003). Although novelty is affectively potent and interacts with other affective properties, it is dissociable from valence and arousal, in both its peak magnitude and duration of activation in the amygdala, and in its engagement of other parts of the affective workspace, including orbito-frontal cortex (OFC), ventral anterior cingulate, and dorsal anterior cingulate (Weierich et al., 2010).

Our primary question in the current article was whether novelty responses in the brain change across lifespan. If the brain responds similarly to novelty in both young and elderly adults, then it would indicate that novelty processing—a potentially survival-relevant function—is preserved with aging. At present, there are conflicting findings on the issue of age-related changes in novelty processing. ERP studies

<sup>1</sup>Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School,  
<sup>2</sup>Boston College



have failed to find age-related changes to novelty (Polich, 2007; Goldstein, Spencer, & Donchin, 2002; Bin, Jie, Kevin, Joseph, & Emanuel, 2001). Furthermore, two fMRI studies found that amygdala responsivity was preserved with aging to novel fearful (vs. familiar neutral) faces (Wright et al., 2006), and to novel (vs. familiar) neutral faces (Wright et al., 2008). Yet, some studies have documented age-related changes in affective processing (e.g., see Williams et al., 2006; Tessitore et al., 2005; Wedig, Rauch, Albert, & Wright, 2005; Mather et al., 2004; Gunning-Dixon et al., 2003; Iidaka et al., 2002; see St. Jacques, Bessette-Symons, & Cabeza, 2009 for a review), and given the fact that novelty engages the same workspace as valenced and arousing stimuli, it is possible that we might observe changes in responses to novelty with age.

In the present study, we used fMRI to examine age-related differences in the overall magnitude and (for the first time) time course of amygdala response to the visual presentation of novel and familiar images that varied in both valence and arousal. We were particularly interested in examining age-related differences in amygdala time course because there is substantial individual variability of responses across different individuals (Aguirre, Zarahn, & D'Esposito, 1998) and some studies documented age-related changes of hemodynamic response curve (e.g., Madden, Whiting, & Huettel, 2005; Aizenstein et al., 2004; Huettel, Singerman, & McCarthy, 2001; Buckner, Snyder, Sanders, Raichle, & Morris, 2000; D'Esposito, Zarahn, Aguirre, & Rypma, 1999). As there are currently no published reports about details of hemodynamic time course in the amygdala in response to affectively potent stimuli, let alone the age-related changes in the hemodynamic time course, this focus on time course is a unique feature of the current article.

We presented both younger and older participants with images that varied in their valence, arousal, and novelty. We examined whether the novelty responses in the amygdala were moderated by valence and arousal, and whether these responses were related to subjective experiences of arousal in response to the pictures. We also examined age-related differences in functional connectivity within the affective workspace during novelty processing, as measured by temporal correlations between the hemodynamic response to novelty within the amygdala and other brain structures. Such functional connectivity provides clues to potential causes and consequences of changes in amygdala time course. In prior studies, older individuals showed enhanced functional connectivity between the amygdala and ventral anterior cingulate cortex during exposure to negative images (St. Jacques, Dolcos, & Cabeza, 2010). Changes in functional connectivity as a consequence of stimulus novelty are unknown to date.

## METHODS

### Participants

Nineteen healthy young adults (14 women, 5 men; age:  $M = 24.5$ ,  $SD = 3.68$ , range = 19–32 years) and 22 healthy

older adults (14 women, 8 men; age:  $M = 70.6$ ,  $SD = 7.09$ , range = 62–86 years) were included in the final sample for the analyses in this study. Our sample size ( $n = 41$ ) provided sufficient power to test our hypotheses. Assuming an effect size of  $\eta_p^2 = .14$  (Mather et al., 2004), our sample provided a power = .998.

To obtain our final sample, we had screened larger sample and excluded 16 people. All participants underwent a Structured Clinical Interview for DSM-IV (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1996) to confirm the absence of DSM-IV Axis I diagnoses. All were right-handed, as determined by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), and were free of psychoactive medications. All participants completed the American National Reading Test (AMNART; Grober & Sliwinski, 1991; the American modification of the NART, Nelson, 1982) and the Mini-Mental State Exam (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) to assess that general cognitive ability was equivalent in both groups. One older participant with more than 30 errors in the NART (corresponds to verbal IQ 97, performance IQ 98 and full-scale IQ 98) was excluded. No one was excluded based on the cutoff score ( $<26$ ) for the MMSE. Eleven participants were excluded before the scanning due to neuropsychiatric problem-like phobia, schizophrenic, ADHD, bulimia, or medication use. Functional data were first visualized over the averaged 3-D image for each individual to ensure that the fMRI signal in the amygdala was not obscured by susceptibility artifact. Data from one participant were excluded on this basis. Further, one young participant and two older participants were also excluded for excessive head motion during scanning (total motion vector  $>3$  mm).

### Behavioral Measures

All participants also completed standard cognitive and personality measures because memory and personality processes could be third variables of interest that could explain the age differences that emerged in this study. Participants completed the California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000) to assess verbal memory abilities. To assess the big five personality dimensions, participants completed the 100-item International Personality Item Pool (IPIP; Goldberg et al., 2006). Each IPIP item is a 5-point, Likert-type scale ranging from 1 (*very inaccurate*) to 5 (*very accurate*). Additional measures were also completed, but are beyond the scope of this article.

### Affective Pictures

One hundred thirty-two full-color images were selected from the International Affective Picture System (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1997) for each of six combinations of arousal and valence (i.e., high arousal negative, high arousal positive, mid arousal negative, mid arousal positive, mid arousal neutral, and low arousal neutral images).

It was not possible to parse out the effect of neutral valence in the context of high arousal, or the effects of negative or positive valence (vs. neutral) in the context of low arousal, because these combinations were not available within the standard IAPS stimulus set; nor does the IAPS stimulus set include high arousal neutral images. As a consequence, neutral valence and low arousal were necessarily confounded in this study. Twelve pictures were used for the familiar condition, and the remaining 120 pictures were used for the novel condition. Positive and negative pictures were equated for level of arousal [positive:  $M = 5.50$ ,  $SD = 0.74$ ; negative:  $M = 5.69$ ,  $SD = 0.79$ ;  $t(86) = 1.18$ ,  $p = .24$ ], as were the novel and familiar pictures [novel:  $M = 5.04$ ,  $SD = 1.15$ ; familiar:  $M = 4.95$ ,  $SD = 1.21$ ;  $t(130) = .251$ ,  $p = .80$ ].

### Procedure

Prior to scanning, each participant completed a brief practice run outside the scanner to become familiar with the experimental task; practice images were not used in the experimental runs. The task was run using E-Prime experimental software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) on a PC, from which images were projected onto a screen in the magnet bore. Participants viewed images via a mirror mounted on the head coil.

The imaging paradigm consisted of five event-related fMRI runs. The first run was a familiarization run. Participants were familiarized to two images in each stimulus category (12 pictures total). The 12 IAPS images were each shown 10 times. Throughout four test runs, participants viewed each familiarized image a total of 10 times and each of the 120 novel images only once. During scanning, participants rated each image for how aroused it made them feel using a 3-point scale (1 = low, 2 = mid, 3 = high) and answered with a button response box. Each run was 340 sec in length and each image was presented for 3.5 sec, with a stimulus onset asynchrony that varied from 4 to 16 sec.

### Image Acquisition

We used a Siemens Magnetom Trio Tim 3-T whole-body high-speed imaging device equipped for echo-planar imaging (EPI) (Siemens Medical Systems, Iselin NJ) with a 12-channel gradient head coil. Expandable foam cushions restricted head movement. After an automated scout image was acquired and shimming procedures were performed to optimize field homogeneity, high-resolution 3-D MP-RAGE sequences (TR/TE/flip angle = 2.53 sec/3.39 msec/7°) with an in-plane resolution of 1.0 × 1.0 mm, and 1.0 mm slice thickness were collected for spatial normalization and for positioning the slice prescription of the subsequent sequences. fMRI images with blood oxygenation level dependent (BOLD; Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990; Ogawa, Lee, Nayak, & Glynn, 1990) were acquired using a gradient-echo T2\*-weighted sequence (TR/TE/flip angle = 2.0 sec/30 msec/90°). Prior to each scan, four scans

were acquired and discarded to allow longitudinal magnetization to reach equilibrium. The gradient-echo functional images were collected in the same plane (33 coronal slices angled perpendicular to the AC/PC line) with the same slice thickness (5 mm; voxel size 3.12 × 3.12 × 5 mm), excitation order (interleaved), and phase encoding (foot-to-head). We used these parameters based on earlier work that suggested that the parameters helped minimize susceptibility in medial temporal lobe regions (Wright et al., 2001).

### Magnitude of Amygdala Response: Anatomical ROI Analyses

Based on our a priori hypothesis that the amygdala plays a central role in the brain's affective workspace, we first conducted analyses focusing the magnitude of amygdala activation along the time course for each stimulus category. We used an anatomically based approach to conduct ROI analyses of functional data from the amygdala, using FSFAST (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). We applied automated subcortical segmentation methods to the native 3-D MP-RAGE structural images for each subject to create anatomically defined amygdala ROIs (Fischl et al., 2002), and individual amygdala volumes were also calculated. We manually verified these amygdala ROIs according to our previously published protocols (Wright, Dickerson, Feczko, Negeira, & Williams, 2007; Wedig et al., 2005). The anatomically defined amygdala ROIs were registered to fMRI data, and BOLD signal was extracted for each participant. To explore the details of the time course at the amygdala in both groups, functional data for each condition were modeled using a finite impulse response (FIR) model beginning at 4 sec before stimulus onset, and utilizing 2-sec bins. We estimated the duration of the hemodynamic response to be 16 sec. Percent signal change for combinations of valence, arousal, and novelty versus baseline (fixation) was calculated. Because individuals of the older group have smaller amygdala volumes [right: young,  $M = 1798.1$  (mm<sup>3</sup>),  $SD = 197.1$ ; older,  $M = 1568.2$ ,  $SD = 282.4$ ;  $t = 2.98$ ,  $p = .005$ ; left: young,  $M = 1670.6$ ,  $SD = 282.4$ ; older,  $M = 1406$ ,  $SD = 244.4$ ;  $t = 3.69$ ,  $p = .001$ ], and this directly influences amygdala signal, we adjusted the functional data using individual amygdala volume as a covariate in all analyses.

To examine age-related differences in the magnitude of the BOLD response within the amygdala at different points along the time course, we analyzed our repeated measures design using a multivariate analysis of variance (MANOVA) with multivariate effect estimation (Wilk's, Pillai's, etc.). We chose this multivariate approach (where responses were modeled as individual dependent measures) because the sphericity varied enough in at least three time points within the amygdala time course that the statistical assumption of sphericity was violated (making a standard repeated measures ANOVA not advisable; Misangyi, LePine, Algina, & Goeddeke, 2006; Tabachnick & Fidell, 2006, for examples of using this method, see Nitschke

et al., 2006; Tilman, Hill, & Lehman, 2006; Tilman, Reich, & Knops, 2006; Koekkoek et al., 2003). We conducted four different repeated measures MANOVAs each for the left and right amygdala to investigate all important effects of interest given that we could not fully cross (balance) valence and arousal due to stimulus limitations.

### Curve Fitting Analysis

We conducted additional curve fitting analyses on the amygdala time course data to determine group differences in time course shape. This curve fitting analysis provided additional information about “how” the hemodynamic curve differed for younger and older participants by estimating and comparing parameters obtained by fitting a hemodynamic function to actual time course data. The time course data were fitted with the simplified gamma probability density function that is commonly used as canonical hemodynamic function in neuroimaging studies, given by

$$y = c \times \text{gampdf}((x - d), a, b) = (cx^{a-1}e^{-x/b})/[b^a\Gamma(a)]$$

where  $\Gamma$  is the gamma function,  $c$  is the magnitude parameter (i.e., equivalent to beta coefficient in GLM analysis),  $d$  is delay from the onset of the event,  $a$  is the “shape” parameter (similar to kurtosis; the larger the  $a$  is the broader distribution the function has),  $b$  is another scale parameter that affects the magnitude. In our analyses,  $b$  was fixed at 1.25 (the value used in FFAST as a default setting), and a best-fit gamma probability density function was fit to the actual FIR time course data. Parameters  $a$ ,  $c$ , and  $d$  were estimated with 95% confidence intervals. In this analysis, we used Curve Fitting Toolbox in Matlab (MathWorks, Natick, MA).

### Functional Connectivity Analyses

We conducted functional connectivity analyses to explore how the group difference of time course activation in the amygdala was correlated with activation in other brain areas that belong to the neural reference space for affect [e.g., both sides of the amygdala (AMG), anterior insula (AI), medial posterior OFC at Brodmann’s area 11 to 13 (OFC), thalamus (Thal), hippocampus (Hc), fusiform gyrus (FG), inferior frontal gyri; Brodmann’s area 45 to pars triangularis (IFGtri), and Brodmann’s area 47 to pars orbitalis (IFGorb), ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), and ventral ACC (vACC) (Kober et al., 2008; Barrett, Mesquita, Ochsner, & Gross, 2007)]. First, for the purpose of merely extracting the affect-related ROIs, all events versus fixation contrast were estimated by GLM with a canonical hemodynamic response using SPM5, in each group, independently across whole brain (available from the first author on request). Then, using a conjunction analysis, we localized commonly activated areas of two event-related activation maps (all vs. fixation,  $p < .05$  with correction of false discov-

ery rate) of both young and older groups. These common activation areas were further restricted by the structure data of the amygdala and other emotion-related regions adopted from the Automated Anatomical Labeling (AAL) dataset (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) using PickAtlas software (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003). The regional mean % signal changes across all voxels in an ROI were calculated. Using FIR estimation, all the time course data in each ROI were extracted for each stimulus type separately. Correlation analyses of stimulus-specific time course data were conducted between the right or left amygdala and other ipsilateral ROIs if there was activation or deactivation in these areas, and correlation coefficients were compared between two groups. Using this method, correlation coefficients reflect the similarity of both the magnitude of the peak response as well as the overall pattern of event-related hemodynamic response in two regions.

## RESULTS

### Behavioral Measures

#### *Memory and Personality Data*

Older individuals had decreased CVLT scores compared to younger participants, indicating decreased memory function (see Table 1). The scores in older participants were very close to those in other normative aged samples, however, indicating that they were experiencing normal decrements in memory with age (e.g., Delis et al., 2000; Hu et al., 1999). Young and elderly participants did not differ on the affectively relevant personality dimensions of emotional stability (neuroticism) and extraversion, although younger individuals scored significantly higher on intellect/imagination (openness to experience).

#### *Arousal Ratings of IAPS Pictures*

We conducted Novelty (novel, familiar)  $\times$  Valence (negative, positive, neutral)  $\times$  Age (young, older) repeated measures ANOVA on subjective arousal rating of IAPS pictures. All participants rated negative pictures as significantly more arousing than positive images, which in turn were more arousing than neutral images (see Figure 1) [ $F(1.71, 68.28) = 124.77, p < .0001$ , Greenhouse–Geisser correction]. Older individuals found negative pictures significantly less arousing than did young individuals (see Figure 1) [repeated ANOVA, Valence  $\times$  Age,  $F(2, 80) = 3.18, p = .047$ ].

Despite being equated for arousal at the outset, all participants rated novel pictures as more arousing than familiar [novelty effect:  $F(1, 40) = 31.27, p < .0001$ ]. Older individuals found novel pictures significantly less arousing than did young individuals, however (see Figure 1) [Novelty  $\times$  Age:  $F(1, 40) = 5.99, p = .019$ ]. This was particularly true for valenced images as old and young participants found novel, neutral pictures equally arousing [ $F(1, 40) = 2.133, p = .152$ ].

**Table 1.** Comparison of Prescanning Tests between the Young and the Older Group

	YNG		OLD		<i>t</i>	Significance (two-tailed)
	Mean	SD	Mean	SD		
<i>California Verbal Learning Test</i>						
List A Total Recall	62.8	11.5	49.6	10.1	3.67	.001*
List A Total Recall Intrusion	0.3	0.6	0.7	1.3	-1.32	.196
List B Total Recall	8.8	2.7	5.8	1.9	4.03	<.001*
List B Recall Intrusion	0.1	0.3	0.3	0.6	-1.26	.216
Short Delay Free Recall	13.9	2.8	9.8	3.9	3.54	.001*
Short Delay Free Recall intrusion	0.0	0.0	0.3	0.4	-2.24	.031*
Short Delay Cued Recall	14.0	2.4	10.7	3.3	3.37	.002*
Short Delay Cued Recall intrusion	0.3	0.5	0.9	1.1	-1.83	.076
Long Delay Free Recall	13.9	2.4	9.6	3.7	3.91	<.001*
Long Delay Free Recall intrusion	0.0	0.0	0.6	0.8	-2.82	.008*
Long Delay Cued Recall	13.9	2.6	10.2	3.4	3.55	.001*
Long Delay Cued Recall intrusion	0.1	0.4	1.0	1.2	-2.67	.012*
Recognition Performance	22.7	12.6	31.4	14.9	-1.83	.077
<i>International Personality Item Pool</i>						
Surgey or Extraversion	63.4	3.9	61.8	5.5	1.04	.304
Agreeableness	67.3	8.6	61.4	13.4	1.67	.103
Conscientiousness	60.3	4.5	59.9	6.8	0.24	.814
Emotional Stability	49.8	7.1	50.6	6.4	-0.37	.712
Intellect or Imagination	64.2	5.2	60.6	6.1	2.07	.044*

YNG = younger group; OLD = older group.

Subjective arousal ratings also showed a significant three-way Novelty (novel, familiar)  $\times$  Valence (negative, positive, neutral)  $\times$  Age (young, older) interaction [ $F(2, 40) = 5.71, p = .005$ ]. To clarify the three-way interaction, we used a Novelty  $\times$  Age stratified ANOVA for positive, negative, and neutral pictures separately. We found that there was a significant Novelty  $\times$  Age interaction for positive picture condition [ $F = 17.73, p < .001$ ], but this effect did not hold for negative and neutral picture conditions [ $F = .507, p = .481$  for negative,  $F = 2.133, p = .152$  for neutral]. The analyses suggested that, taken together with Figure 1, younger individuals found novel images more arousing than did older individuals, and older individuals found positive familiar images more arousing than did young individuals.

To confirm the effect of stimulus arousal level on subjective arousal ratings, we performed Age  $\times$  Arousal ANOVA for subjective arousal ratings. There was a main effect of image arousal on subjective arousal ratings, such that all participants experienced high arousal pictures as significantly more arousing than mid, which were more arousing than low [ $F(1, 40) = 86.65, p < .001$  for valenced images;

$F(1, 40) = 69.20, p < .001$  for neutral images]. There were marginally significant age-related difference in the stimulus arousal effects for valenced images (Table 2) [Age  $\times$  Arousal interaction:  $F(1, 40) = 3.51, p = .068$ ], suggesting that older individuals found high arousal valenced images less arousing than did young individuals. There was no significant age-related difference of stimulus arousal effect for neutral images, however [ $F(1, 40) = 0.459, p = .502$ ].

### Magnitude of Amygdala Response

Because of stimulus constraints (it was not possible to fully cross-valence and arousal), two different repeated measures MANOVAs were necessary to examine age-related differences in amygdala's response to novelty and valence. First, we conducted Novelty (novel, familiar)  $\times$  Valence (positive, negative, neutral)  $\times$  Time point (1-8)  $\times$  Age (young, older) repeated measures MANOVA to examine age-related novelty and valence effects on the amygdala activation. A second analysis was Novelty (familiar, novel)  $\times$  Time point (1-8)  $\times$  Age (young, elderly) repeated measures MANOVA for neutral pictures to clarify age-related differences in