

201224094A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

(精神障害分野)

リアルタイムfMRIによる
バイオフィードバック法を用いた
統合失調症の認知リハビリテーション

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者：松田 哲也

分担研究者：松島 英介

大久保善朗

平成 25 (2013) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告	
リアルタイム fMRI を用いたバイオフィードバック法による 精神科ニューロリハビリテーションへの応用 松田哲也	----- 3
II. 分担研究報告	
1. 統合失調症の認知リハビリテーションの基礎となる障害の特徴 松島英介	----- 13
2. Modafinil 使用時の音声情動認知の脳活動に関する functional MRI 研究 大久保善朗	----- 15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 19
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 23

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
総括研究報告書

リアルタイムfMRIによるバイオフィードバック法を用いた
統合失調症の認知リハビリテーション

研究者代表者 松田哲也
玉川大学脳科学研究所 准教授

研究要旨

統合失調症は、注意や覚醒レベル、記憶、実行機能などを統合した認知機能面における情報処理の障害が中核症状と考えられる。これらの認知機能障害は、認知トレーニングや認知リハビリテーションによって改善可能な側面があり、統合失調症の治療は薬物療法に加え認知機能改善のためのプログラム（認知行動療法等）が積極的に取り入れられるようになってきた。近年、新しい認知機能改善法として、バイオフィードバック法が注目されてきている。バイオフィードバックとは、被験者が自らの脳活動をモニタリングしながら、その活動を自分の意思で変化させていく方法である。最近では、リアルタイム fMRI が開発されたことにより、脳の深部領域を含めリアルタイムに、かつ脳の高次機能に関連する限局した領域の脳活動を直接モニタリングできるようになった。リアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法は、被験者本人に自分の脳活動をフィードバックさせることで、脳活動を通じて思考の変化を可視化させることができる。そのため、被験者にとって、それが客観的な目安となるため、より効率的に認知機能の改善トレーニングができるものとして期待できる。そこで、本研究では、統合失調症を対象にリアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いた認知機能改善プログラムを作成し、統合失調症の症状の改善・回復への有用性を調べることを目的とする。これまで、このようなアプローチによる統合失調症の認知リハビリテーションを目指した研究は世界的にみても報告されていない。本研究は非常にオリジナリティーが高く、その結果は将来臨床に役立っていくものと強く思われる。本年度は、ニューロフィードバックを行う課題を作成することを目的に、統合失調症の認知機能異常について明らかにし、脳領域のターゲット部位の同定と具体的課題作成へ結び付ける研究を行った。

① 統合失調症の自他認知機能障害に関する研究

統合失調症は self reflection 機能が十分働かなく、自分のこととしてとらえることができなため、自身の行動、思考を十分顧みる機能に障害がある可能性が示唆された。また、ACC や PCC の脳領域の活動が統合失調症で健常者と比較してパターンが異なっていたため、この脳領域の脳活動を制御させることで症状の改善につながる可能性が見いだされた。

② 統合失調症スペクトラム亜型と認知機能障害

統合失調症の眼球運動補助診断装置を用いて、様々な統合失調症スペクトラムにある患者を検査した。その結果、この装置によって診断される結果は亜型により異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があることがわかった。

③ 情動機能と分子メカニズム

中枢刺激効果が音声情動認知時の脳機能に与える影響について検討した。その結果、中枢刺激効果のある modafinil によって快情動処理時の脳内ネットワークが変化することが示された。

分担研究者

松島英介

(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授)

大久保善朗

(日本医科大学医学部精神神経科・教授)

A. 研究目的

これまで統合失調症の治療は主に薬物療法が中心に行われてきた。近年では、認知行動療法などの心理療法の併用の必要性も取り沙汰されている。しかしながら、心理療法は患者がどのように思考パターンを変化させ、その結果どのように脳の働きが改善されれば症状改善につながるかについて、客観的に可視化できる指標がないため効率的に行うことは難しい。その中、その思考パターンや脳の働きの変化を可視化させ、患者がリアルタイムで確認できる方法としてバイオフィードバック法がある。バイオフィードバックとは、自らの脳活動や生理的指標の変化を被験者本人にリアルタイムで提示し、自らその脳活動や生理的指標を自分の思い通りに変化させることである。これまでに脳波や皮膚電位を指標にしたてんかん患者に適応した例が報告されているが、これらの手法では脳の限局した活動をモニタリングすることが難しかったため、特定の脳高次機能改善に応用することは難しかった。

しかし近年、fMRI を撮像しながら特定の脳部位の活動をリアルタイムで計算できる、リアルタイム fMRI が開発されたことにより、脳の深部領域を含め、特定の機能に限局した脳領域の活動をリアルタイムにモニターすることができるようになった。さらに、このリアルタイム fMRI で得られた活動を患者に提示することで、リアルタイム fMRI によるバイオフィードバックも可能となった。それにより、感情・情動・社会認知といった脳高次機能に障害をもつ精神疾患にも、バイオフィードバックを用いた治療(トレーニング)を行える可能性がでてきた。本研究では、リアルタイム fMRI によるバイオフィードバック法を用いた統合失調症の認知機能改善プログラムを作成し、統合失調症の症状の改善・回復への有

用性を調べることを目的とする。これまでにリアルタイム fMRI によるバイオフィードバックを用いて、精神科疾患の症状改善を目指した研究は世界的にみても報告されておらず、非常に独創性の強い、チャレンジングな研究である。

平成 24 年度は、統合失調症の認知機能障害を探り、バイオフィードバックに用いる認知機能改善プログラムの作成を行った。

B. 研究方法

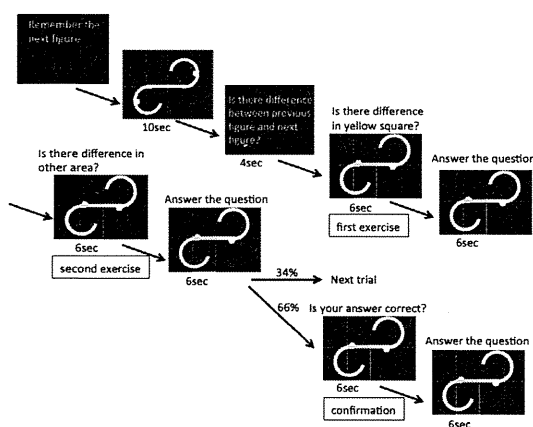
統合失調症では様々な認知機能障害が認められる。中でも社会認知能力やコミュニケーション機能の欠陥は、統合失調症の症状の中でも非常に特徴的なものである。我々は、社会性コミュニケーションを通じ、自分の思考・行動に間違いがないか? という self reflection 機能を働かせ、自分の行動・思考を常に確認し社会環境に適応させていくことができる。しかし、統合失調症では self reflection 機能を働かせることができず、自分の思考・行動を環境に適応させていくことが難しいのではないかと考えられる。統合失調症の self referential source memory の異常について、self referential source memory と社会認知の成績の相関が非常に高く、統合失調症は健常者に比べ成績が悪いということが報告されている。また、self referential source memory に関連する rostral medial prefrontal cortex (mPFC) の活動が統合失調症では低下していると報告されている。

これまでの統合失調症の self reflection 機能を検討した研究では、自分が生成した単語と、予め用意されていた単語の比較を行っているため reflection 機能は非常に弱い。統合失調症では、sense of agency といった症状、つまり自分で行った行動についても自分で行ったという感覚が薄いという症状を呈する。そこで、本研究では、自分で判断した結果について他人からのほたらかかけにより、その回答が本当に正しいかを見直すという課題を用いて、統合失調症の self reflection 機能異常を明らかにする為に functional MRI を用いて、関連する脳活動を計測することで検討した。健常者と統合失調症において、self reflection に関連する anterior insula と other reflection に関連

する precuneus の活動のパターンについても検討し、reflection 異常の詳細についても検討を行った。

統合失調症の認知機能異常について明らかにすることで、ニューロフィードバックターゲット部位と改善機能を絞り込み、次年度以降のフィードバック課題に活かすための研究を行った。

被験者が、自らの思考の結果について顧みることを要求させる課題を用いた。課題は、複雑でなく見なれない図形を用い、その記憶ならびに再生を要求される課題で、課題の最後に自分の回答が正しいかについて念押しするものである。統合失調症は、その念押し中の対照図形に対する確認作業中に特異的な眼球運動を示すことが報告されている。



(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、研究実施機関の倫理委員会の承認をとり、被験者には検査内容や予想される不利益、利益、補償等について、口頭および文章にて十分説明して文書にて同意（インフォームドコンセント）を得る。精神・疾患患者の同意能力については精神科医師（可能な限り精神保健指定医）が確認することとしている。患者が対象となる fMRI 撮像は、主治医もしくは主治医相当の医師が立ち会って行う。

C. 研究結果

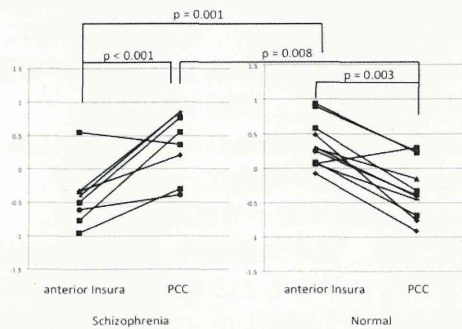
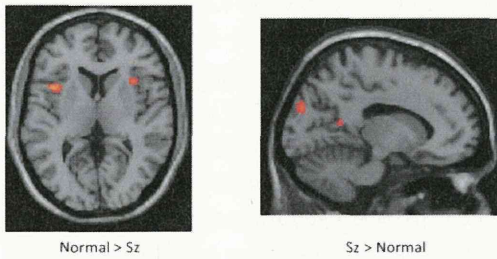
self reflection に関連する脳活動を検討するために、念押し時の活動から黄色い四角で囲まれた領域、ならびにそれ以外の部分で初めに提示された画像と 2 番目に提示された画像の違いの有無の判断をしている時の活動を差分した。健常者では、insula、

PCC、ACC、STG の活動が認められた。一方統合失調症では、insula、PCC、ACC、STG、MTG の活動が認められた。健常者と統合失調症の活動の差を確認するために、健常者と統合失調症の差分画像を求めた結果、健常者は統合失調症に比べ anterior insula の活動が高く、統合失調症は健常者に比べ PCC の活動が高かった。ROI 解析を行い、被験者毎の Anterior insula と PCC の活動を求め、anterior insula と PCC の活動パターンの検討を行った。その結果、schizophrenia では anterior insula の活動は PCC に比べ有意に低く、健常者では逆に anterior insula の活動は PCC に比べ有意に高かった。また、PCC の活動は、schizophrenia が normal に比べ有意に高く、anterior insula の活動は、normal が schizophrenia に比べ有意に高かった。

研究では、統合失調症の self reflection 異常を明らかにすることを目的に、図形照合課題を用いて検討した。まず、被験者の回答に対し念押しした場合に健常者、統合失調症ともに self reflection に関連する ACC、PCC、insula の活動がみられた。これらの結果からは、統合失調症も念押しした場合に自分の回答に対し顧みていることがうかがえる。

その後健常者と統合失調症との活動の違いを検討した結果、健常者は統合失調症と比較し anterior insula の活動が有意に高く、統合失調症は健常者と PCC の活動が有意に高かった。さらにこの領域の ROI 解析を行った結果、統合失調症では anterior insula の活動が低い PCC の活動は強く、健常者では反対に anterior insula の活動が強く、PCC の活動が強かった。Reflection には自身に対する reflection (self reflection) と他人に対する reflection (other reflection) がある。Self reflection には anterior insula、ACC が強く活動し、other reflection では PCC が強く活動することが報告されている。つまり、今回の我々の結果では、自分の回答に対し念押しにより顧みるため self reflection がおこるはずであるが、統合失調症では other reflection で活動が高くなる PCC の活動が有意に高いことから、統合失調症は自分の思考に対し、自分のことと思えない異常があると推測さ

れる。



本課題を行っている時の統合失調症の眼球運動について、守屋、小島らが報告している。眼球運動の結果では、被験者の回答が終わった後、「他に違いはありませんか」と念押しをすると、健常者は図形をまんべんなく目を動かして確認するが、統合失調症はあまり目を動かさないという特異的な眼球運動をみせる。つまり、健常者は検査者に念押しされたことで、セルフリフレクション機能が働き、自分の回答に対する確認をおこない、それが行動である眼球運動に現れていると推測される。その結果目を沢山動かし確認を行う。一方統合失調症ではセルフリフレクションが状況に合わせて働かない為、健常者と違った眼の動きするのではないかと考えられる。統合失調症は other reflection に関連する PCC の活動が高かったという今回の fMRI の結果と併せて考えると、回答は自分がしたにもかかわらず、念押しに対しては自分の回答として認識していないため、図形をきちんと見回して確認する作業を行っていないのではないかと考えられる。

この統合失調症の探索眼球運動の異常は、年齢や抗精神病薬服用と関連しないことが報告されており、統合失調症の trait maker

としても考えられている。また、統合失調症統合失調症の近親者でも同様の所見を認め、一卵性双生児でペア同士のスコアの相関が高いことから、統合失調症の遺伝的脆弱性を表していると考えられている。また、このスコアの量的指標である反応的探索時の運動数を用いて連鎖解析を行い、22番染色体長腕の特定の領域で有意な連鎖を認め、このスコアが統合失調症の素因を反映することを裏付けている。

ナイサーは、ものを見る時に、漠然と見るのではなくて「これは何なのか」などのスキーマ（構え）をもって探索し、情報を得て、それに基づきスキーマを改変して探索し、再び情報を得てスキーマを変え、このような循環の中で知覚がなされると論じている。これは受動的、静的なものではなく、動的で能動的なものであるということを強調している。その過程において自己の行動を吟味・確認する self reflection function が重要な機能として働き、スキーマ（構え）を変え、思考、行動などを行っていくと考えられる。

以上のことから、統合失調症は self reflection が十分働かなく、自分のこととしてとらえることができないため、自身の行動、思考を十分顧みる反応が出にくいのではないかと考えられる。それにより、行動、思考の洗練化が行われにくいのではないかとと思われる。

分担研究者結果概要

1) 統合失調症の認知リハビリテーションの基礎となる障害の特徴（松島）

統合失調症の基本的な認知機能を検討するため、統合失調症の眼球運動補助診断装置を用いて、様々な統合失調症スペクトラムにある患者を検査した。その結果、この装置によって診断される結果は亜型により異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があることがわかった。一方、統合失調症型障害および妄想性障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。このように、同じ統合失調症スペクトラムに入る患者でも、その認知障害には大きな差があり、こうした異種性に合わせて認知

リハビリテーションを工夫する必要があることがわかった。

2) Modafinil 使用時の音声情動認知の脳活動に関する functional MRI 研究 (大久保)

modafinil は、ナルコレプシーや閉塞性睡眠時無呼吸症候群、注意欠陥多動障害の治療に用いられる薬であり中枢刺激効果があることが知られているが、情動認知時の脳機能との関連は十分に検証されていない。我々は、modafinil による中枢刺激効果が音声情動認知時の脳機能に与える影響について functional MRI を用いて検証した。健常被験者 20 名に対し、二重盲検法でプラセボ薬、もしくは modafinil 200mg を服用してもらった。2 時間後、幸せ・悲しみ・怒りの感情を含む音声と感情を含まない中性条件の音声をランダムに 30 回ずつ聴取したときの脳活動について MRI を用いて比較した。中性条件を聴取した時に比べ、幸せな声を聴取したときの脳活動は、placebo 群・modafinil 群ともに両側上側頭回・下前頭回・島皮質で観察された ($p < 0.001$, uncorrected)。群間比較では、placebo 群に比べ modafinil 群で右島皮質の賦活が有意に亢進していた(FWE $p = 0.05$ corrected)。これらの結果から、modafinil の中枢刺激作用によって快情動処理時の脳内ネットワークが変化することが示された。

D. 結論

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

松田哲也

Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* 3:759. doi: 10.1038/ncomms1757.

土師知己、松田哲也. リアルタイム fMRI によるニューロフィードバックの

基礎とその応用. *精神科*: 22(4). 375-381. 2013.

松島英介

Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T: Relationships between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia. *Pstchiat Clin Neurosci* 66(3): 187-194, 2012.

高橋 栄、鈴木正泰、松島英介、太田克也、倉知正佳、林 拓二、森田喜一郎、前田久雄、片山征爾、平安良雄、大久保善朗、内山 真、小島卓也: 統合失調症における探索眼球運動異常と症状の関係. *精神神経学雑誌* 115(1): 3-9, 2013.

大久保善朗

Koeda, M., Belin, P., Hama, T., Masuda, T., Matsuura, M., & Okubo, Y. (2013). Cross-cultural differences in the processing of non-verbal affective vocalizations by Japanese and canadian listeners. *Front Psychol*, 4, 105. 2013.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

統合失調症の認知リハビリテーションの基礎となる障害の特徴

研究分担者 松島英介 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

統合失調症の基本的な認知機能を検討するため、統合失調症の眼球運動補助診断装置を用いて、様々な統合失調症スペクトラムにある患者を検査した。その結果、この装置によって診断される結果は亜型により異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があることがわかった。一方、統合失調症型障害および妄想性障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。このように、同じ統合失調症スペクトラムに入る患者でも、その認知障害には大きな差があり、こうした異種性に合わせて認知リハビリテーションを工夫する必要があることがわかった。

A. 研究目的

認知機能とは、単に外界の刺激を知覚することだけではなく、その刺激を情報として評価・判断するための思考、得られた情報の記憶、情報と相互に影響し合う感情、またこれらの背景にあって全体の機能を支える覚醒水準や注意、さらにはこうした全過程の実行や制御などをも含む幅広い機能を指す。統合失調症患者にこのような認知機能の障害が見られることは指摘されていたが、最近では統合失調症の発症に至る過程で、認知障害が重要な位置を占めることが再認識されてきた。すなわち、統合失調症の成因は遺伝要因、環境要因、心理社会的要因など多要因が考えられるが、これらが出産後から思春期にかけての神経発達に影響を与え、その結果として神経細胞間の結合・伝達の機能的、解剖学的障害を来たすようになり、そこで一定の基本的な認知過程の障害が生じる。さらに、臨床的にもはっきりわかるような認知過程の障害へと発展し、やがては統合失調症の精神症状を来たすようになる。この中で重要なことは、臨床的に認められるような認知過程の障害や精神症状ではなく、その基底により成因レベルに近い認知障害があることで、こうした障害を発見することこそが統合失調症の基本的な病態を把握する上で意味がある

ことと思われる。

こうした認知機能の障害を客観的に評価するための手段として、探索眼球運動がとくに統合失調症患者について盛んに研究されてきた。今回はこの探索眼球運動を用いて、統合失調症の異種性について検討してみた。

B. 研究方法

対象

精神科外来あるいは入院中の患者で、「統合失調症スペクトラム」と診断された患者30名（平均年齢29.5歳；男性13名、女性17名）を対象とした。これらを亜型別にみると、解体、緊張、残遺型7名、妄想型19名、統合失調型障害および妄想性障害4名である。

方法

（株）ナック・イメージテクノロジーの協力により、統合失調症診断補助装置の普及版が開発され、すでに妥当性の検討がおこなわれた装置を用いて、横S字型図形を見ているときの眼の動きを測定した。そして、この装置から得られたデータから統合失調症と診断された患者の割合を、亜型ごとに調べた。

C. 研究結果

同じ統合失調症スペクトラムに属する患者でも、亜型により眼球運動補助装置によって診断される結果は異なり、解体、緊張、残遺型の患者群では全員が統合失調症と診断され、妄想型の患者群では統合失調症から非統合失調症まで診断に幅があることがわかった。一方、統合失調症型障害および妄想性障害の患者群は全員非統合失調症と診断された。

D. 考察

そもそもこの診断補助装置で診断される患者は統合失調症でも中核群と言われる患者であり、今回もそのような傾向が認められた。以上より、統合失調症の異種性を認知障害の側面から捉えられることがわかった。同じ統合失調症のスペクトラムに入る患者でも、その認知障害には大きな差があり、こうした異種性に合わせて認知リハビリテーションを工夫する必要があることがわかった。

E. 結論

探索眼球運動にみられる認知機能障害は、統合失調症スペクトラムのなかでも中核群の特徴を示すものであり、これらの異種性に合わせて認知リハビリテーションを工夫する必要があることがわかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T: Relationships between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiat Clin Neurosci* 66(3): 187-194, 2012.

高橋 栄、鈴木正泰、松島英介、太田克也、倉知正佳、林 拓二、森田喜一郎、前田久雄、片山征爾、平安良雄、大久保善朗、内山 真、小島卓也：統合失調症における探索眼球運動異常と症状の関係。精神神経学雑誌 115(1): 3-9, 2013.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Modafinil 使用時の音声情動認知の脳活動に関する functional MRI 研究

分担研究者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教授

研究要旨

modafinil は、ナルコレプシーや閉塞性睡眠時無呼吸症候群、注意欠陥多動障害の治療に用いられる薬であり中枢刺激効果があることが知られているが、情動認知時の脳機能との関連は十分に検証されていない。我々は、modafinil による中枢刺激効果が音声情動認知時の脳機能に与える影響について functional MRI を用いて検証した。健常被験者 20 名に対し、二重盲検法でプラセボ薬、もしくは modafinil 200mg を服用してもらった。2 時間後、幸せ・悲しみ・怒りの感情を含む音声と感情を含まない中性条件の音声をランダムに 30 回ずつ聴取したときの脳活動について MRI を用いて比較した。中性条件を聴取した時に比べ、幸せな声を聴取したときの脳活動は、placebo 群・modafinil 群ともに両側上側頭回・下前頭回・島皮質で観察された ($p < 0.001$, uncorrected)。群間比較では、placebo 群に比べ modafinil 群で右島皮質の賦活が有意に亢進していた (FWE $p = 0.05$ corrected)。これらの結果から、modafinil の中枢刺激作用によって快情動処理時の脳内ネットワークが変化することが示された。

A. 研究目的

精神疾患の病態を理解するために、感情認知時の脳機能の変化を検証することは重要である。薬理的 functional MRI 研究の発展に伴い、中枢作用薬の認知機能と脳機能への影響を検証する研究が増えている。ナルコレプシーや閉塞性睡眠時無呼吸症候群、注意欠陥多動性障害の治療薬として用いられる modafinil は、中枢刺激効果があり、ナルコレプシー患者の顔認知時の認知機能を向上させ、脳賦活を亢進させるという (Allen ら 2012 文献 1)。また、薬物依存患者では、modafinil 内服時の学習時の認知機能は低下するものの、前頭前野の賦活が非服薬時よりも亢進するという (Ghahremani ら 2011 文献 2)。しかし modafinil 投与時の情動認知時の認知機能や脳機能への影響に関する報告はない。今回われわれは、modafinil の使用時の音声情動認知時の認知機能と脳機能の変化の有無について検証したので報告する。

B. 研究方法

対象

日本医科大学倫理委員会で承認の得られたプロトコルに基づき、同意の得られた 20 名の健常被験者 (男/女 13/7 名、 30.4 ± 4.9 才 (平均 \pm SD)) に対し、二重盲検法で placebo 薬 (ピフィズス菌製剤錠) もしくは modafinil 200mg 内服時の認知機能・脳機能を検証した。placebo と modafinil は 2 週間以上あけ実験した。

方法

幸せ・悲しみ・怒りの感情を含む音声と感情を含まない中性条件の音声をランダムに 30 回ずつ聴取し、音声の感情価 (ポジティブ/ネガティブ/中性) を判断したときの脳活動について機能的 MRI を用いて比較した。撮像条件は以下のとおりである: fMRI acquisition : MRI, Philips scanner (1.5T), Flip Angle: 90deg, TE/TR: 50/2500 msec, slice: 35 slices, 312 EPI sequences, slice thickness: 5 mm, slice gap 0 mm, Matrix: 64×64, FOV : 24×24 cm, Stimulus onset asynchrony (SOA) 4.3 ± 0.5 secs. 画像解析には SPM8 を用いた。

C. 研究結果

fMRI 撮像中の正答率と反応時間を図 1 に示す。幸せの感情価判断の正答率が placebo 群に比し modafinil 群で有意に低下した ($p < 0.05$, Wilcoxon 符号順位和検定)。

		中性	幸せ	怒り	悲しみ	全体
正答率	placebo	93.7±2.2	96.3±1.1	95.7±2.1	94.7±2.3	95.1±1.5
	modafinil	96.5±1.4	91.4±2.8	91.6±3.6	87.3±5.0	91.7±2.3
反応時間	placebo	1.41±0.3	1.78±0.3	1.22±0.2	1.47±0.3	1.47±0.2
	modafinil	1.43±0.4	1.79±0.4	1.32±0.3	1.59±0.4	1.53±0.4

図 1 : fMRI 撮像中の正答率と反応時間

感情音認識時の脳賦活領域と脳活動の強さを図 2 に示す。Full Factorial Design 解析で、ミュート及び 4 種の音声を聴取したときの両側上側頭回を中心とした脳賦活パターンに有意差を認めた ($p < 0.05$, FWE-corrected)。

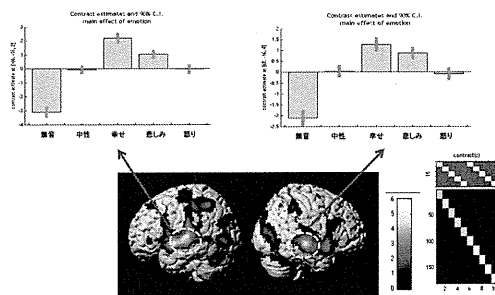


図 2 : 感情音認識時の脳活動の比較 (棒グラフは左から無音・中性音・幸せ・悲しみ・怒りの声に対する脳賦活を示す。)

placebo 群と modafinil 群の脳活動の比較を図 3 に示す。Full Factorial Design 解析で、placebo 群に比し modafinil 群の右島皮質の賦活が亢進した ($p < 0.001$, uncorrected)。

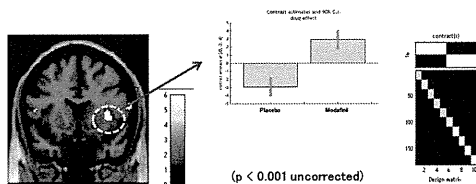


図 3 : placebo 群と modafinil 群の脳賦活の比較

中性音に比べて幸せの感情音を聞いたとき強く賦活された脳部位を図 4 に示す。Placebo 群に比べ modafinil 内服群で右前頭と島皮質を中心に有意な賦活を認めた ($p < 0.05$, FWE-corrected)。

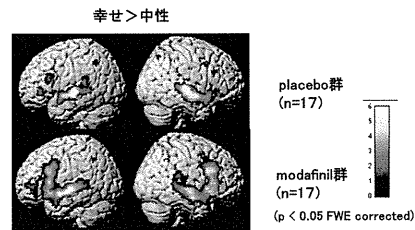


図 4 : 幸せな感情音聴取時の脳賦活部位 (上が placebo 群、下が modafinil 群)

D. 考察

本研究では、placebo 投与群に比べ modafinil 投与群では、(1) 幸せの感情価判断の正答率が有意に低下し、(2) 感情音聴取時の右島皮質の賦活、特に右中・下前頭回、右島皮質を中心に賦活の亢進を認めた。また (3) 感情音聴取時の脳賦活は音声の種類により異なり、特に幸せな感情音聴取時の両側上側頭回 の賦活が亢進した。

近年の機能的 MRI 研究では、健常者に幸せな音楽を聞かせた時、聴覚皮質に加え、左中前頭回、中心前回、上前頭回、右島皮質、扁桃体、左前部帯状回といった感情認知に関わる脳領域が賦活するという報告 (Brattico ら 2011 文献3)がある。本研究で、快情動の認知によって聴覚皮質に加え前頭領域の賦活が認められた事はこれと一致している。

また Methamphetamine 依存患者の学習効果に関する機能的 MRI 研究 (Ghahremani ら 2011 文献2)で、modafinil により、健常群に比し依存患者群の右中・下前頭回の脳賦活の亢進が報告されている。本研究の結果は、依存患者における報告と同様に健常群においても modafinil によって右前頭の賦活が亢進する事を示している。

E. 結論

本研究の知見から、modafinil の効果により、快情動認知に関わる両側上側頭回及び右前頭を含む脳領域の賦活を亢進することが確かめられ、modafinil はの内服効果は、

感情認識に関わる判断と脳中枢の反応へ影響を与えることが示唆された。

文献

1. Allen, M. D., Hedges, D. W., Farrer, T. J., & Larson, M. J. (2012). Assessment of brain activity during memory encoding in a narcolepsy patient on and off modafinil using normative fMRI data. *Neurocase*, 18(1), 13-25.
2. Ghahremani, D. G., Tabibnia, G., Monterosso, J., Helleman, G., Poldrack, R. A., & London, E. D. (2011). Effect of modafinil on learning and task-related brain activity in methamphetamine-dependent and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*, 36(5), 950-959.
3. Brattico, E., Alluri, V., Bogert, B., Jacobsen, T., Vartiainen, N., Nieminen, S., et al. (2011). A Functional MRI Study of Happy and Sad Emotions in Music with and without Lyrics. *Front Psychol*, 2, 308.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
Koeda, M., Belin, P., Hama, T., Masuda, T., Matsuura, M., & Okubo, Y. (2013). Cross-cultural differences in the processing of non-verbal affective vocalizations by Japanese and canadian listeners. *Front Psychol*, 4, 105. 2013.
2. 学会発表
長濱健一郎, 戸田由美子, 肥田道彦, 池田裕美子, 舘野周, 鈴木秀典, 大久保善朗: Modafinil 使用時の音声情動認知の脳活動に関する functional MRI 研究, 第 32 回日本精神科診断学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H.	Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences.	Nature Communications	3	759	2012
土師知己、松田哲也	リアルタイムfMRIによるニューロフィードバックの基礎とその応用.	精神科	22(4)	375-381	2013
Koeda, M., Belin, P., Hama, T., Masuda, T., Matsuura, M., & Okubo, Y	Cross-cultural differences in the processing of non-verbal affective vocalizations by Japanese and canadian listeners.	Front Psychol	4	105	2013
Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E, Tsunoda M, Kurachi M, Okada T, Hayashi T, Ishii Y, Morita K, Maeda H, Katayama S, Otsuka T, Hirayasu Y, Sekine M, Okubo Y, Motoshita M, Ohta K, Uchiyama M, Kojima T	Relationships between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia.	Pstchiat Clin Neurosci	66(3)	187-194	2012
高橋 栄、鈴木正 泰、松島英介、太田 克也、倉知正佳、林 拓二、森田喜一郎、 前田久雄、片山征 爾、平安良雄、大久 保善朗、内山 真、 小島卓也	統合失調症における探索眼球運動異常と症状の関係	精神神経学雑誌	115(1)	3-9	2013

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
なし							

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ARTICLE

Received 24 Oct 2011 | Accepted 21 Feb 2012 | Published 27 Mar 2012

DOI: 10.1038/ncomms1757

Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences

Makiko Yamada^{1,2}, Colin F. Camerer³, Saori Fujie¹, Motoichiro Kato⁴, Tetsuya Matsuda⁵, Harumasa Takano¹, Hiroshi Ito¹, Tetsuya Suhara¹ & Hidehiko Takahashi^{1,2,5,6}

In sentencing guilty defendants, jurors and judges weigh 'mitigating circumstances', which create sympathy for a defendant. Here we use functional magnetic resonance imaging to measure neural activity in ordinary citizens who are potential jurors, as they decide on mitigation of punishment for murder. We found that sympathy activated regions associated with mentalising and moral conflict (dorsomedial prefrontal cortex, precuneus and temporo-parietal junction). Sentencing also activated precuneus and anterior cingulate cortex, suggesting that mitigation is based on negative affective responses to murder, sympathy for mitigating circumstances and cognitive control to choose numerical punishments. Individual differences on the inclination to mitigate, the sentence reduction per unit of judged sympathy, correlated with activity in the right middle insula, an area known to represent interoception of visceral states. These results could help the legal system understand how potential jurors actually decide, and contribute to growing knowledge about whether emotion and cognition are integrated sensibly in difficult judgments.

¹ Department of Molecular Neuroimaging, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan. ² Decoding and Controlling Brain Information, Precursory Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, 4-1-8 Honcho Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan. ³ Computation and Neural Systems and Humanities and Social Science Divisions, California Institute of Technology, Pasadena, California 91125-7700, USA. ⁴ Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. ⁵ Tamagawa University Brain Science Institute, 6-1-1 Tamagawa Gakuen, Machida, Tokyo 194-8610, Japan. ⁶ Department of Neuropsychiatry, Kyoto University School of Medicine, 54 Shogoin-kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Correspondence and requests for materials should be addressed to M.Y. or H.T. (email: myamada@nirs.go.jp or hidehiko@nirs.go.jp).

Philosophers, psychologists and legal scholars have long debated whether mercy, sympathy and compassion should reduce moral culpability of legal defendants. People do have negative emotional responses to a wide range of situational factors that are not normatively justifiable because they are not considered evidence, or appeal to ‘prejudices and sympathy’, which jurors are typically instructed to ignore, for example, gruesome crime scene pictures lead to more mock jury convictions when they are in colour (compared with black and white¹). Other studies show that evidence that provides negative emotions leads to more punitive judgments². A mock trial study reported that jurors found a defendant less guilty when they heard a defense attorney urging sympathy for the defendant³.

Studies of moral cognition in hypothetical non-legal scenarios have revealed the increased activity in emotion-related brain regions (that is, insula, amygdala and orbitofrontal cortex) and decreased activity in cognitive processes (that is, dorsolateral prefrontal and parietal areas) when participants contemplated morally charged actions, such as a trolley dilemma involving killing lives of some people to save others⁴. Other studies indicate that people do sometimes punish norm violators in non-legal or legal situations, driven by moral judgments in which negative emotional reactions have a critical role^{5,6}. Prosocial emotions, such as sympathy, also influence decision making (for example, charitable giving)³; however, there is currently no direct cognitive and neural evidence for how sympathy is translated into legal outcomes.

All these studies raise an important question of whether moral judgments and accompanying emotions are used reasonably (as legal rules require) or not. Neuroscience is now entering this debate about defendants, but very little is known about whether mental activity of juries and judges conforms to legal principles. The case we explore here is ‘mitigating circumstances’, a rare case where emotions, such as sympathy, are allowed to influence juror judgment.

The legal domain is unusual because it may be especially challenging to map emotions into numerical legal outcomes. This difficulty is found in studies of hypothetical punitive damages in tort cases, which not only show that jurors typically agree on moral outrageousness of actions, but also show large disagreement about how outrage is mapped to punitive dollar awards^{7,8}.

Weighing mitigation puts an unusual burden on people (*qua* jurors) to have appropriate emotional sympathetic reactions, then encode their emotions into prison years. Uncovering the cognitive and neural mechanisms of sympathy that motivate mitigation will inform the role of emotion in jurors’ decision process, and perhaps the ultimate policy issue of what role emotional evidence can and should have in trials. Understanding the neuroscientific basis of legal mitigation adds to a basic understanding of moral neuroscience. Neural evidence could also advance theory and practice of law, as so little is known about whether the mental activity of juries and judges conforms to normative legal principles⁹.

In summary, our results revealed that sympathy activated brain regions associated with mentalising and moral conflict, including dorsomedial prefrontal cortex (DMPFC), precuneus and temporoparietal junction (TPJ). Sentence mitigation also recruited these sympathy regions, uncovering neural evidence for a close relationship between sympathy and mitigation. Furthermore, individual differences on the inclination to mitigate were reflected in differential middle insula activity. These findings do not just contribute to the field of neuroscience, but could help lawmakers to understand jurors’ decision making and their individual differences in trials.

Results

Sympathy and no-sympathy scenarios. We measured brain activity using functional magnetic resonance imaging (fMRI) while subjects are making hypothetical sentence reduction decisions, in dramatic scenarios adapted from actual murder cases. Sympathy-related brain activity was collected during reading circumstances pertaining to

defendants’ crimes (Fig. 1a). Only actual Japanese murders were used, so the crime was serious, uniform across trials and lifelike. This simple design was chosen to generate engagement and limit nuisance brain activity due to subtle differences in crimes and plausibility of artificially created scenarios.

Mitigating circumstances were of two types: those that would induce sympathy and those that would not. The sympathy scenarios included desperate situations of defendants suffering from domestic violence, disease or poverty. Figure 1a gives one example of each type. The intentionality and severity of the murders were matched between conditions (see Supplementary Methods). After reading about the circumstances, subjects decided how much they would change the sentence given for the defendant (initially 20 years) if they were on a jury. After scanning, subjects were again presented with the same scenarios and asked to rate how much sympathy they felt for the defendant, using a visual analogue scale.

Sympathy and punishment ratings. The sympathy manipulation is internally valid because participants gave significantly higher sympathy ratings to those defendants with sympathy circumstances compared with those with no-sympathy circumstances ($n = 22$, paired t -test, $t_{21} = -18.94$, $P < 0.001$, Fig. 1b). They also reduced sentences much more in sympathy circumstances ($n = 22$, paired t -test, $t_{21} = 11.82$, $P < 0.001$, Fig. 1c). Unsurprisingly, sympathy and punishment (sentence length) were highly negatively correlated ($n = 32$ stories, linear regression analysis, $P < 0.001$, $R^2 = 0.97$, Fig. 1d).

fMRI results were analysed using standard generalized linear model regression techniques (see Methods). A short block design was used where regressors were included for the various events of the trials (Fig. 1a). Interaction terms corresponding to punishment and sympathy ratings interacted with trial onsets that were added as parametric regressors.

Brain regions associated with sympathy scenarios. We first analysed brain areas exhibiting a stronger response in sympathy scenarios than no-sympathy scenarios. Precuneus, left TPJ and DMPFC showed larger activities for sympathy than for no-sympathy scenarios ($n = 22$, one-sample t -test, Table 1). These regions are related to mentalization and sympathy as discussed below in detail, which confirms that the experimental manipulation of sympathy produced results consistent with the sympathy ratings data.

Brain regions associated with punishment and sympathy. We then searched for brain regions that responded, during the description, to the subjects’ trial-by-trial ratings of sympathy and their amounts of punishment reduction. Activity in precuneus, DMPFC and left TPJ were correlated with sympathy ($P < 0.05$, small-volume-corrected, Fig. 2, Supplementary Table S1). Signal increase in precuneus and DMPFC were also associated with the reduction of punishment ($P < 0.05$, small-volume-corrected, Fig. 2: note that a small TPJ region was also activated in sentence reduction, but only with $k = 6$ voxels). Thus, precuneus and DMPFC were commonly activated by both sympathy and reduction of punishment. Sentence reduction was also associated with activity in anterior cingulate cortex (ACC). All regions showing a whole-brain correlation at $P < 0.001$ are listed in Supplementary Tables S1 and S2.

Brain regions associated with an inclination to mitigate. Next, we constructed an individual-specific measure of an inclination to mitigate, by reducing sentences, as a function of sympathy. This measure comes from a simple linear regression on each individual’s decisions: $\text{punishment} = b_0 + b_1 \times \text{sympathy} + \text{error}$ ¹⁰. A measure of an inclination to mitigate, the reduction in sentence per unit of sympathy, was given by the b_1 coefficient of the regression. This number represents a complex mapping from an emotional response to a number representing prison time for a defendant (a years-per-emotion coefficient).