

研究終了報告書

「精神疾患患者と実世界環境のインタラクションを円滑化するメンタル・バリアフリー支援技術開発」

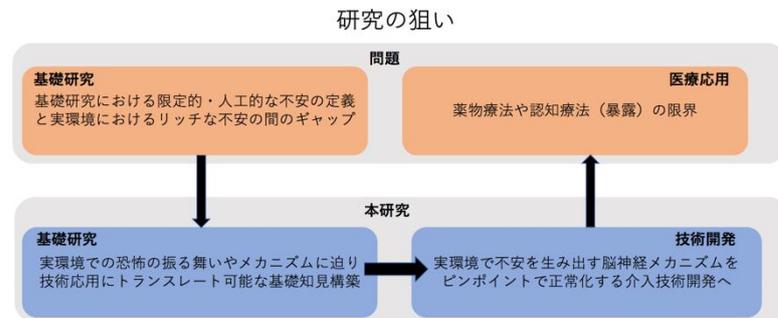
研究期間： H30年10月～R3年3月（ライフイベントのためR4年9月まで延長）

研究者： 小泉 愛

1. 研究のねらい

本研究のねらいは、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などにより、過度の不安・恐怖を抱える人が、その人らしさを保ちながら日常生活を円滑に送れるように支援する脳神経科学に根ざした介入技術（メンタル・バリアフリー技術）を開発することである。

この開発を実現するためには、従来アプローチの2つの問題を解決する必要がある。まず1つ目の問題は、従来の基礎研究における不安・恐怖の定義は限定的かつ人工的であり、実生活において人が直面するよりリッチな不安・恐怖の振る舞いとは大きなギャップがあるという点である。そのため、実生活における不安・恐怖を緩和する介入技術を開発するためには、まずこのギャップを埋めて、**実環境での不安・恐怖の振る舞いの本質を捉える脳神経科学的な基礎研究が不可欠**となる。2つ目の問題は、従来の基礎研究を踏まえた不安・恐怖への薬理療法や認知療法（暴露など）には、副作用や効果の持続性に限界があり、より効果的な介入方法の開発が求められているという点である。この2つの問題は表裏一体であり、**実環境における不安・恐怖を的確に捉えた基礎研究を踏まえて問題1を解消し、その上で、研究知見を踏まえて介入技術開発をすれば、実環境においても高い効果を発揮する介入手法の開発につながり、自ずと問題2の解決にも繋がると期待できる。**



本研究では、上記の従来アプローチの問題2点を解決すべく、まず、実生活での不安・恐怖の振る舞いとその脳神経メカニズムを検証する基礎研究を実施し、不安・恐怖を緩和する介入技術開発に取り組む。具体的には、次の3つのポイントに着目し、基礎研究と技術開発を進展させる。

- ① 外的な環境情報と内的な予期不安の相互作用メカニズムの検証と介入
- ② 環境の高次情報に基づく予期不安生起メカニズムの検証と介入

③ 環境情報に対する予期不安を捉える身体運動の検証と介入

本研究を展開するに際し、高い空間解像度を持つ3Tおよび7T fMRI、高い時間解像度を持つEEGなど、複数の最先端の脳イメージング技術を各研究フェーズのニーズに応じた的確に使い分けた。さらに、VRやモーションキャプチャシステム、スマートフォンアプリなどの工学的技術も駆使し、脳神経科学的研究と融合することで有効性と社会浸透性の高い介入技術開発へと繋げた。

なお、本研究はPTSDに関連した研究を中心に展開するが、不安・恐怖が症状の引き金となる統合失調症を対象とした研究も一部実施し、将来的に本研究の応用範囲を多様な精神疾患に拡張する。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、過度の不安・恐怖を抱える人が、その人らしさを保ちながら日常生活を円滑に送れるように支援する脳神経科学に根ざした介入技術（メンタル・バリアフリー技術）を開発することを目指し、まず、主に過去のトラウマ経験が原因となり引き起こされる過剰な不安や恐怖を説明する脳神経メカニズムを基礎研究で検証した（研究テーマA）。その上で、研究知見を踏まえて脳神経メカニズムを正常化して不安や恐怖を和らげる技術開発へ繋げた（研究テーマB）。主に、実環境における不安・恐怖の本質を捉える後述の①～③の3つのポイントに着目し、それぞれのポイントにおいて、基礎研究と技術開発を実施した。

研究テーマA 不安・恐怖症状をもたらす脳神経メカニズムの基礎検証

① 外的な環境情報と内的な予期不安の相互作用メカニズムの検証

従来研究では、環境情報の感覚処理が恐怖・不安を喚起するメカニズムに焦点をあてた検証がなされてきたが、本実験では、環境情報と内的な予測処理（「危険なことが起こるかもしれない」という予期）の相互作用に着目し、人は環境情報だけでなく内的な予測を踏まえて危険を知覚することを明らかにした。

② 環境の高次情報に基づく予期不安生起メカニズムの検証

環境の高次情報（時系列）を踏まえて危険を予測する学習メカニズムをfMRIを用いて検証し、環境情報を踏まえて正しく危険を予測できる場合と、過剰に危険を予測してしまう場合の分岐点となるメカニズムを明らかにした。

③ 環境情報に対する予期不安を捉える身体運動の検証

実環境における恐怖体験をVRを用いて再現し、モーションキャプチャで捉えた3D空間における自然でごく微細な身体の振る舞いから危険への予期が学習されるプロセスを検証した。高コストな脳イメージング技術を用いずに恐怖・不安の詳細な変化のトラッキングを可能にし、研究テーマBでのVRやスマートフォンを用いた技術開発への応用展開へと繋げた。

研究テーマB 不安症状をもたらす脳神経メカニズムを正常化する介入技術開発

① 外的な環境情報と内的な予期不安の相互作用メカニズムへの介入

「危険なことが起こるかもしれない」という内的な予期不安が環境情報の感覚処理を変調して過剰な恐怖知覚に繋がることを防ぐべく、予期不安が生起する脳神経プロセスをターゲットに脳活動を阻害する介入の切り口を見出し研究展望へと繋げた。

② 環境の高次情報に基づく予期不安生起メカニズムへの介入

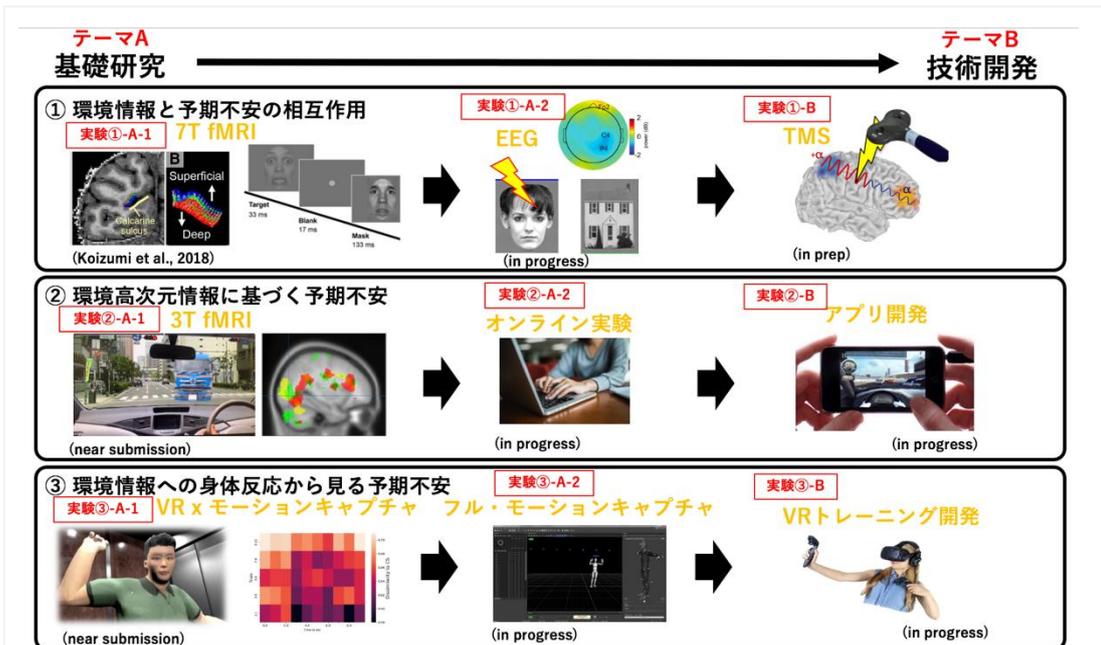
環境の高次情報（時系列）を踏まえて危険を予期する学習の記憶を定着させる休息時の脳神経プロセスを、感覚刺激等の極めて非侵襲的な方法で変容し、過剰な予期不安の定着を妨げ、環境情報の高次情報に応じた適切な危険の予測学習を促す介入手法を開発する研究展望へと繋げた。

③ 環境情報に対する予期不安を捉える身体運動への介入

実環境における恐怖体験をVR技術を用いて追体験させながら、3D空間における自然な身体運動としての防衛反応をトレーニングして恐怖を緩和する介入技術を開発した。この方法は、従来一般的な手法（暴露を伴う消去手法）よりも効果があることを確かめた。また、他者が代理で防衛反応をしている場面を観察するだけでは効果が得られないことも確認し、自身が自らの身体を用いて防衛運動を取ることが必要であることも明らかにした。VRとモーショントラッキングを用いた手法開発として成果を上げ、スマートフォンアプリのベータ版へと応用展開した。

なお、本研究はPTSDに関連した研究を中心に展開したが、統合失調症を対象とした研究も一部実施し、本研究成果の応用範囲を将来的に多様な精神疾患・状態に広げるための布石とした。

(2) 詳細



研究テーマ A 不安・恐怖症状をもたらす脳神経メカニズムの基礎検証

① 外的な環境情報と内的な予期不安の相互作用メカニズムの検証

従来研究では、環境情報の感覚処理が恐怖・不安を喚起するメカニズムに焦点をあてた検証がなされてきたのに対し、本実験では、環境情報と内的な予測処理の相互作用に着目し、環境情報だけでなく内的な予測を踏まえて危険を過剰に知覚するメカニズムを明らかにした。

具体的には、「危険なことが起こるかもしれない」という内的な予期不安がどのように環境情報の感覚処理を変調するのかを、fMRI を高い空間的解像度で検証した。実験①-A は、オランダ・マーストリヒト大学との共同研究として実施し、従来よりも約 4 倍の空間解像度を持つ超高磁場 (7 Tesla) fMRI を用いて、人が危険信号 (他者の恐怖表情) を知覚する際の脳神経メカニズムの詳細に迫った。具体的には、人が危険信号を (外界には「無い」のに「有る」ものと) 誤認した際、視床を経由して視覚野の表層に予測信号が送られて予測による誤った知覚経験を生み出す可能性を明らかにした。つまり、人が危険を察知する際、環境内の情報処理だけでなく、内的な予測にもとづく情報処理が関与しており、後者の処理が過剰な (環境の実際とは離れた) 恐怖や不安に繋がる可能性が考えられる。当初、本研究では、環境からの感覚入力を変容して恐怖・不安を緩和するというアプローチをとることを検討していたが、この実験結果は、環境における危険に対する内的な予測が生起するプロセスを検証し、その内的プロセスを変容するという新しい介入の切り口を見出した。

研究成果： Koizumi et al., eNeuro, 2019 他

達成状況： 実験①-A は論文掲載につながり 100%完了している。

② 環境の高次元情報に基づく予期不安生起メカニズムの検証

従来研究では、危険を意味する単純化した環境情報（記号など）が不安・恐怖を喚起する脳神経プロセスに焦点をあててきたのに対し、本研究ではより高次の情報（時系列）に基づくプロセスを検証し、複数の情報がリッチに重なり合う実環境における不安・恐怖の生起メカニズムを 3T fMRI を用いて検証した。

具体的には、実験②-A-1において、トラウマとなる自動車事故体験を模した実験題材を用い、その体験時の環境情報の統計的構造（時系列）が危険への予期に繋がるまでの学習プロセスを検証した。その結果、時系列情報に基づいて適切に（正しく限定的に）危険の予測をできるようになるためには、トラウマ経験後の休息と時間経過が必要であることが明らかになった。また、トラウマ経験時やその直後には、時系列情報が海馬と前頭前野の双方で表象されるのに対して、休息を挟む時間経過とともに海馬による貢献が失われ、前頭前野による時系列情報の処理がトラウマ経験の翌日以降の予期不安を制御することが明らかになった。このことから、トラウマ経験後のタイミングに環境情報と危険の連合学習を定着させる主に前頭前野のプロセスに介入することによって、学習の定着を促進したり、不適切な学習を正常化できる介入の切り口を見出した。

さらに、実験②-A-2では、モナシュ大学との共同研究としてオンライン実験形式でより大規模な行動データを収集し、環境情報に基づいて危険を予測する学習の個人差を調査している。

研究成果： RIKEN CBS symposium 2022, Japanese Neuroscience Societies 2023
（予定）

達成状況： 実験②-A-1は解析がほぼ完了し論文投稿間近。実験②-A-2はデータ取得中。

③ 環境情報に対する予期不安を捉える身体運動の検証

さらに、日常生活における不安・恐怖の推測技術の開発に向けて、脳活動計測を用いなくても、人の僅かな身体運動から危険の察知や予測を定量化するための基礎研究をVR技術とモーショントラッキング技術を駆使して実施した。

具体的には、従来の着席または仰向け型の拘束的な実験環境を脱却し、VRを用いてリアリティーのある危険なシナリオ（例：暴力をふられる）を被験者に体験させることにより、被験者の自然な3D身体運動を解放し、その運動情報をトラックした。並行して、被験者の恐怖・不安状態を従来指標（皮膚発汗・瞳孔・主観評定）でもトラックした。その結果、それらの従来指標よりも被験者の僅かな身体運動の方が高い感度で危険への予測学習の過程を捉えられる可能性が見えてきた。

被験者の運動情報のトラックは、実験③-A-1ではVRヘッドセット位置情報を活用し、実験③-A-2では身体にマーカーを装着するモーショントラッキングシステム（OptiTrack）を活用し、恐怖・不安状態をより精度高く検出・評価する検証を実施した。これらの成果は国際誌に投稿済みであり、BioRxivにも掲載している。また、研究テーマBの③のVRやスマートフォンアプリを用いた応用展開に繋げた。

研究成果： Qualia structure, CAN コンソーシアム他

達成状況： 実験③-A-1 と実験③-A-2 は全てのデータ収集完了し、論文投稿済み。
BioRxiv に掲載 <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.06.20.496915v1>.

Fear in action: Fear conditioning and alleviation through body movements

Maria Alemany-

González, Martijn Wokke, Toshinori Chiba, Takuji Narumi, Katsumi Watanabe, Kimitaka Nakazawa, Hiroshi Imamizu, Ai Koizumi

doi: <https://doi.org/10.1101/2022.06.20.496915>

研究テーマ B 不安症状をもたらす脳神経メカニズムを正常化する介入技術開発

① 外的な環境情報と内的な予期不安の相互作用メカニズムの介入による恐怖緩和
研究テーマ A の実験①-A を受けて、「危険なことが起こるかもしれない」という内的な予測を変容して過剰な恐怖を緩和する介入手法の開発を検討している。現在は、まず、ニューヨーク市立大学 (CUNY) との共同研究として、EEG を用いた実験①-B を実施し、高い時間的解像度で内的予測が感覚処理を変容する時間的ダイナミクスを明らかにするための検証の予備的検証を開始した。この実験 1-2 の結果を踏まえ、次のステップでは、介入技術においてターゲットとすべき脳神経処理の時系列プロファイルを明らかにし、内的な予測の生起プロセスを TMS や感覚刺激により干渉・変容する介入技術開発に繋げる展望である。

達成状況： 実験①-B は実験手順が整い、大学の学期に合わせて実験開始調整中。

② 環境の高次情報に基づく予期不安生起メカニズムの介入による恐怖緩和

研究テーマ A の実験②-A から、外的な環境情報に基づく危険の予測を学習するには、学習 (トラウマ経験) 後の休息や時間経過が不可欠であることが明らかになった。これを受け、実験②-B では、実験的なトラウマ経験後の休息時や就寝前の記憶定着処理の変容を狙う技術開発に取り組む。具体的には、トラウマ記憶を想起するタイミング、想起させる手法、また、その際に記憶の再定着処理を変容する非侵襲的な感覚情報提示の手法による恐怖緩和効果を検証する。現在は、後述の③のテーマも取り入れたスマートフォンアプリのベータ版開発が完了している。将来的には、実生活において実際のトラウマ (自動車事故) を経験した人を対象に、その後の恐怖記憶定着や PTSD 発症の予防に繋げる技術へと応用、普及することを狙っている。

達成状況： 就寝前の介入実験を可能にするためにスマートフォンアプリの開発。テストフライト版の完成。

③ 環境情報に対する予期不安を捉える身体運動の介入による恐怖緩和

研究テーマ A の実験③-A と並行して、身体運動を変えるトレーニングを通して危険予測を“再”学習し、恐怖を緩和する介入手法の開発を進めている。すでに、この手法による恐怖緩和効果が、従来法（暴露を伴う消去）よりもロバストであることを確認している。さらに、他者アバターが当事者の代理として身体運動を変えるトレーニングを観察しただけでは効果が得られないことが明らかになりつつあり、当事者自身による運動の重要性が見えてきている。引き続き実験室実験での実験③-A-2を進めるとともに、開発したスマートフォンアプリを活用したトレーニングの有効性についても検証を重ね、改良と社会実装を進める。

達成状況： 実験室実験として介入手法の効果を確認済。実験継続とスマートフォンアプリ・ベータ版開発済。

本さがけ研究を通じて実現した本さがけ研究領域内外の研究者や産業界との連携

研究領域内の研究者

- ④ 鳴海先生： ③の VR を用いた研究を共同研究として実施している。鳴海先生が所有する VR コンテンツの作成時のティップスや、被験者の VR への没入感を高めるノウハウを踏まえ、実験コンテンツと実施方法に活用した。国際誌への投稿と BioRxiv 掲載へと繋げた（論文 4）。
- ⑤ 竹井先生： 恐怖・不安反応の一つの生理指標の新しい研究手法の開発について、今後の展開の一つの切り口として進める可能性を協議した。

研究領域外の研究者

- ⑥ マーストリヒト大学： 実験①-A の 7T fMRI 研究をマーストリヒト大学の Beatrice de Gelder 教授とその研究室メンバーとの共同研究として実施。先方が保有する最新の高磁場 fMRI を活用した超高空間解像度の脳イメージング撮像と解析技術を駆使し、外的処理と内的処理の相互作用を明らかに。国際誌への掲載に繋げた（論文 1）
- ⑦ ニューヨーク市立大学 (CUNY)： 実験①-B の EEG 実験を CUNY の Tony Ro 教授とその研究室メンバーとの共同研究として予備実験を開始し、今後さらに本格展開予定である。
- ⑧ モナシュ大学： 実験②-A-2 のオンライン実験をモナシュ大学の Naotsugu Tsuchiya 教授とその研究室メンバーとの共同研究として実施。外的な感覚入力を踏まえて危険への予測を学習する過程についてのビッグデータを構築するための予備実験を実施。同じプラットフォームを用いた成果は国際誌に Preregistered report として発表した（論文 5）

産業界

- ⑨ 非公開 2 件

3. 今後の展開

本研究成果をふまえて、今後は以下の2つの展開を考えている。

(1) 自宅で使用可能な恐怖・不安介入技術アプリケーションの開発

研究テーマBの①を拡張し、「危険なことが起こるかもしれない」という内的な予期不安が環境情報の感覚処理を変調して過剰な恐怖知覚に繋がることを防ぐべく、予期不安が生起する脳神経プロセスをターゲットにTMSなどの脳活動阻害手法を開発し、その効果と持続性を検証する。

研究テーマBの②を拡張した非公開の技術開発に取り組む。すでに一部の介入技術をスマートフォンアプリ・β版として完成させた。今後はアプリの効果検証を重ね、改良・社会実装へと繋げる。

(2) 恐怖・不安を抱えるコホートを対象とする産業界との連携

上述の(1)で開発する介入技術は、非公開の2企業と連携して産業につなげる可能性を検討している。

上記の展開は、進行中のJST ムーンショット事業も活用して推進する他、さきがけ研究成果を踏まえて発展させた研究提案をJSTの他事業へも積極的に応募し、研究の継続・拡張を狙う。

4. 自己評価

本研究成果は、(1) 基礎研究として認知神経科学の進展に国際的に高水準な貢献をし、(2) 従来法のいくつかの限界を解消しうる革新的な精神機能介入技術のシーズを世界に先駆けて早出したという科学・社会への2点の波及効果を持つ。

「本研究の狙い」で記載したように、従来の基礎研究における不安・恐怖の定義は限定的かつ人工的であり、実生活において人が直面するよりリッチな不安・恐怖の振る舞いとは大きなギャップがあった。そのため、実生活における不安・恐怖を緩和する介入技術を開発するためには、まずこのギャップを埋めて、実空間での不安・恐怖の振る舞いの本質を捉える脳神経科学的な基礎研究が不可欠であると考えられた。この点、本研究は、①従来研究で重視されてきた外的な環境情報の感覚処理のみならず、軽視されてきた内的な予測処理の重要性も捉え、その相互作用が不安・恐怖を生起させる脳神経メカニズムに迫った。さらに、②従来研究における過剰に簡素化された実験パラダイムを脱却し、複雑性を持つ実環境における危険予測学習を支える脳神経メカニズムを解明した。加えて、③従来研究は、危険の予測を感覚処理の問題として限定的に扱ってきたのに対し、本研究は、身体運動という環境と脳（における感覚処理）の中間的なインターフェースに表出される恐怖・不安を捉え、かつ、身体運動の変容を通じた恐怖・不安緩和の可能性も明らかにした。これらの研究を通し、**基礎研究においても実環境における恐怖・不安の本質を捉える**

ことを可能にし、さらに介入技術への応用展開にまで繋げ、分野横断的な研究成果をあげることができた。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文（原著論文）発表

研究期間累積件数：6件

1. Koizumi, A.*, Zhan, M., Hiroshi, B., Kida, I., De Martino, F., Vaessen, M.J., de Gelder, B.*, Amano, K. (2019). Threat Anticipation in Pulvinar and in Superficial Layers of Primary Visual Cortex (V1). Evidence from Layer-Specific Ultra-High Field 7T fMRI, *eNeuro*, 0429-19.2019

最先端の超高解像度 7-tesla fMRI 計測と皮質層構造解析技術を駆使して、一般的な 3-tesla fMRI の約 4 倍の空間的解像度を実現し、恐怖刺激知覚時における脳領域間のダイナミックな相互作用を明らかにした。（第一&コレスポ著者）

2. Chiba, T., Ide, K., Taylor, E. J., Boku, S., Toda, H., Kanazawa, T., Kato, S., Horiuchi, Y., Hishimoto, A., Maruyama, To., Yamamoto T., Shirakawa, M., Sora, I., Kawato, M., & Koizumi, A.* (2020). A reciprocal inhibition model of alternations between under-/overemotional modulatory states in patients with PTSD. *Nature Publishing Group: Molecular Psychiatry*, <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0827-0>. （ラスト&コレスポ著者）

一見ランダムに見える PTSD 患者の恐怖症状の揺らぎに対して、世界で初めてシステムティックな説明を与えられるモデルを責任著者(ラスト・コレスポ)著者として提唱。具体的には、同一の PTSD 患者が恐怖状態と抑圧状態という 2 つの状態を交互に行き来する現象を突き止め、脳神経活動・行動(注意・反応時間)・PTSD 症状という 3 つのレベルを跨ぐ一貫したエビデンスを世界に先駆けて示す。（ラスト&コレスポ著者）

3. Koizumi, A.*, Hori, T., Maniscalco, B., Hayase, M., Mishima, R., Kawashima, T., Miyata, J., Aso, T., Lau, H., Takahashi, H., & Amano, K*. (2020). Atypical spatial frequency dependence of visual metacognition among schizophrenia patients., *NeuroImage: Clinical*, 27: 102296

外的な環境情報と内的な予測処理の相互作用が統合失調症患者の特異的な知覚経験を説明することを 3T-fMRI を用いて明らかにした。具体的には、健常者では前頭前野と視覚野の相互作用の強さが、外的な環境情報の物理特性に応じて変化するのに対し、患者では変化しないことが明らかになった。こうした特性が、患者の知覚経験の柔軟性を阻害し、幻覚などの症状につながる可能性が明らかになった。（第一&コレスポ著者）

4. Maria AlemanyGonzález, MartijnWokke, Toshinori Chiba, Takuji Narumi, Katsumi Watanabe, Kimitaka Nakazawa, Hiroshi Imamizu, Ai Koizumi (2022). Fear in action: Fear conditioning and alleviation through body movements. BioRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.06.20.496915>

VR とモーショントラッキングを駆使し、従来研究で見落とされてきたヒトの身体運動が、不安の学習と緩和において主要な役割を担うことを直接的に示した。(ラスト&コレスポ著者)

5. Anikó Kusztor, Maria Alemany Gonzalez, Naotsugu Tsuchiya, Ai Koizumi (2022). Stage 1 Preregistered report: Do psychological minorities contribute to preventing the coronavirus spread? Testing a neurodiversity hypothesis amidst pandemic. f1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.111280.1>

不安などの心理特性の個人差が、集団の健康やパフォーマンスにおいてどのような影響を及ぼすのかをオンライン研究を通して検証。ニューロダイバーシティにサイエンティフィックにアプローチする新規な試み。(ラスト&コレスポ著者)

6. Jessica E Taylor, Hakwan C Lau, Ben Seymour, Mitsuo Kawato, Ai Koizumi (2020) . An Evolutionarily Threat-Relevant Odor Strengthens Human Fear Memory. Frontiers in Neuroscience. [10.3389/fnins.2020.00255](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00255)

香り刺激を用いた不安変調効果を検証した行動実験。進化学的な観点から、未開拓のモダリティにおける不安制御機序を検証。(ラスト&コレスポ著者)

(2) 特許出願

該当なし

(3) その他の成果 (主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

- 2022年10月 RIKEN CBS Conference **招待講演**
- 2022年7月 Neuro 2022 Satellite Symposium **招待講演**
- 2021年11月 応用脳科学コンソーシアム Brain healthcare & information Medicine **招待講演**
- 2021年7月 日本神経科学学会大会「脳科学の達人」オンライン開催 **招待講演**
- 2021年6月 The 24th Annual Meeting of the ASSC (Association of Scientific Studies of Consciousness): **口頭発表**
- 2020年7月 日本神経科学学会大会” Emergence and regulation of fear - from mouse behavior to human imagination”

- ・ 日本神経科学学会大会シンポジウム企画 “Emergence and regulation of fear - from mouse behavior to human imagination” July 31st, 2020 (Caltech, Dean Mobbs; UCLA, Avi Adhikari; Stanford University, Marian Reddan) シンポジウム企画・口頭発表

著作物

Koizumi, A. *, & Kawato, M. (2021). Implicit Decoded Neurofeedback training as a clinical tool. In: FMRI Neurofeedback, Michelle Hampson ed, Elsevier. 章執筆
(Elsevier 出版の著書にて章を担当し、ニューロフィードバックを含む不安・恐怖の介入手法の最先端について執筆。)