情動予期の神経基盤に関する fMRI 研究

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学
小野田慶一・岡本 泰昌・国里 愛彦・山脇 成人

Neural bases of affective anticipation: an fMRI study

Keiichi ONODA, Yasumasa OKAMOTO, Yoshihiko KUNISATO, Shigeto YAMAWAKI

Department of psychiatry and neurosciences

Hiroshima University

1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551, Japan

We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to study the neural activation associated with anticipations of emotional pictures by comparing findings obtained under negative and positive anticipation conditions. While being scanned with fMRI, healthy participants ($n = 18$) were cued to anticipate and then perceive emotional stimuli having predictable emotional valences (positive and negative). In some cases the subjects could accurately predict the emotional valence of the following stimuli based on the preceding cues, while in other cases, the cues were useless for making such predictions. During the anticipation of negative pictures, activities of the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, insula, amygdala, thalamus, and visual cortex were enhanced, relative to the activity levels in those regions under the positive anticipation condition. This result suggests that these brain regions are involved in anticipation of negative images. Furthermore, path analysis demonstrated that activation of the amygdala influenced the dorsolateral prefrontal cortex via the anterior cingulate cortex. This finding suggests that anticipatory activation of the limbic system may facilitate preparatory processes in the prefrontal cortex. (*Japanese Journal of Physiological Psychology and Psychophysiology*, 26(3) : 229-235, 2008.)

Key words : affective anticipation, fMRI, prefrontal cortex, amygdala

【要 約】 我々は機能的磁気共鳴画像法を用いて、不快予期と快予期を比較することで情動画像の予期に関連した脳活動を検討した。脳活動測定中において、参加者は警告刺激後に情動刺激を提示された。警告刺激の種類によって不快予期条件、快予期条件、予期不可能条件を設定した。快画像よりも不快画像の予期において、背外側前頭前野、前帯状回、島、扁桃体、視床、視覚皮質の活動が亢進していた。この結果はこれらの領域が情動画像の予期に関与していることを示している。さらにパス解析は不快事象の予期場面において、扁桃体の活動が前帯状回を介して背外側前頭前野に影響を及ぼしていることを示した。この結果は情動予期において、大脳辺縁系の予期的活動が背外側前頭前野の準備のプロセスを促進している可能性を示唆している。

情動事象の予期は環境適応のための重要な機能である。このような予期は嫌悪的な結果に対する準備を促し、それを回避するように行動を調節し、適応に導く。予期は脅威検出、不快情動の喚起と制御、予期される事象への注意、関連する不快事象の記憶活性などの複合的な情動・認知プロセスである。

機能的画像研究では、S1 – S2 パラダイムによって情動事象の予期に関連する脳活動が報告されている (Bermppohl, Pascual-Leone, Amedi, Merabet, Fregni, Gaab, Alsop, Schlaug, & Northoff, 2006; Herwig, Baumgartner, Kaffenberger, Bruhl, Kottlow, Schreiter-Gasser, Abler, Jancke, & Rufer, 2007; Nitschke, Sarinopoulos, Mackiewicz, Schaefer, & Davidson, 2006; Onoda, Okamoto, Toki, Ueda, Shishida, Kinoshita, Yoshimura, Yamashita, & Yamawaki, 2008; Simmons, Matthews, Stein, & Paulus, 2004; Ueda, Okamoto, Okada, Yamashita, Hori, & Yamawaki, 2003)。これらの研究では、不快事象の予期に関連した背外側・腹外側・内側前頭前野、前頭眼窩野、前帯状回、扁桃体、及び島の活動亢進が認められている。これらの知見から、不快な事象を予期する際には、高次認知機能に関わる前頭前野と情動処理に関与する大脳辺縁系が準備的活動を行うことが示唆される。感情制御に関する研究では前頭前野が扁桃体の情動反応を調整する (Ochsner & Gross, 2005) ことから、情動予期時においても、扁桃体などの大脳辺縁系の情動反応を前頭前野が調整している可能性が考えられる。

一方で脳波や脳磁図を指標とした電気生理学的研究では、知覚領域における準備的活動が報告されている (Bastiaansen, Bocker, & Brunia, 2002; Bastiaansen, Bocker, Cluitmans, & Brunia, 1999a; Bastiaansen, Brunia, & Bocker, 1999b; Onoda, Okamoto, Shishida, Hashizume, Ueda, Yamashita, & Yamawaki, 2007)。これらの研究では、不快画像やフィードバック刺激などの情動的要素

を含む事象の予期時において、知覚領域における α 帯域の事象関連脱同期が観察されている。 α 帯域の脱同期は皮質活動の指標となることが知られており (Bastiaansen et al., 1999a)、これらの結果は情動価を伴う事象の予期において、知覚領域（視覚事象に対して後頭領域、聴覚事象に対して側頭領域）が準備的活動を行っていることを示唆している。

Bastiaansen ら (1999b) は予期的注意の神経生理学的機構をモデル化している。そのモデルでは、前頭前野による選択的注意が視床のゲート機構を制御し、予期されるモダリティの視床—皮質の回路を活性化させることを提唱している。例えば、警告刺激により視覚刺激が予期されると、前頭前野から視床のゲート機構に“視覚情報を通過させて、他のモダリティの情報を遮断せよ”とのトップダウン命令がかかる。その結果、聴覚や体性感覚の情報は視床で制御され、それぞれの一次野に届きにくくなる。結果として視覚野だけが準備状態となり、到来した視覚刺激に対して処理が促進されるとするモデルである (Figure1)。

このモデルと情動予期に関する機能的画像研究をあわせて考えると、不快事象の予期時には大脳辺縁系の情動反応と知覚領域（視床—皮質回路）の準備

Figure 1. Neurophysiological model of anticipatory attention (Bastiaansen et al., 1999b).

的活動，及び前頭前野におけるそれらの制御機構が亢進すると推測される。本研究では情動予期に関わる脳領域を機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）を用いて検出し，さらに検出された脳領域間の関連を検討することを目的とした。不快画像の予期時には前頭前野，前帯状回，島，扁桃体，視床，及び視覚野の活動が亢進すると予測される。我々の先行研究（Onoda et al., 2008）では，Psychophysiological interaction 解析により情動予期に関わる領域間の相関関係の検討を行ったが，本研究では構造方程式モデリングにより領域間結合の因果関係まで含めて検討することを目的とした。Bastiaansen ら（1999b）のモデルを基本に，それに情動領域がどのように関わるのか（トップダウンかボトムアップか）を検証した。

方 法

本研究は Onoda et al. (2008) のデータを再解析することで行った。参加者，課題及び fMRI 測定は Onoda et al. (2008) と同一である。本研究は広島大学倫理委員会の承認を受け，参加者はインフォームドコンセントを受けた。健常成人 18 名（男性 8 名，女性 10 名，平均年齢 24.4 歳，年齢範囲 21-29 歳）を参加者とした。

参加者は S1-S2 パラダイムを行い，その課題遂行中の脳活動を fMRI により測定した。参加者には警告刺激に続く標的刺激に対して素早く正確にボタン押しを行い，警告刺激のタイプに従って情動事象を予想するように教示した。警告刺激には純音（持続時間 250ms）を用い，3750ms 後の標的刺激（持続時間 2000ms）には International Affective Picture System (IAPS) の画像 80 枚（快 40 枚，不快 40 枚）¹⁾を用いた。選択された快及び不快画像は覚醒度と明度を統制した。警告刺激が高音（4kHz）の場合，不快画像が標的刺激として提示され（negative condition），低音（1kHz）の場合は快刺激が提示された（positive condition）。警告刺激が中音（2kHz）の場合，どちらの刺激が提示されるか不明であった（unknown condition）。情動画像から

次の試行の警告刺激までの時間は 6000 ～ 10000ms（平均 8000ms）であった。

fMRI 記録は Magnex Eclipse 1.5T Power Drive 250（島津 Marconi 社）で行った。連続 470 枚のエコープラナー画像（20 slices, 6 mm thickness with no gap, TR = 2000 ms, TE = 48 ms, flip angle = 80°, FOV = 256 mm, matrix size 64 x 64, voxel dimension 4 x 4 x 6 mm）を測定した。機能画像測定後，T1 構造画像を測定した（TR = 12 ms, TE = 4.5 ms, flip angle = 90°, FOV = 256 mm, voxel dimensions 1 x 1 x 1 mm）。

画像解析及び統計解析は Statistical Parametric Mapping 5（Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK）を用いて行った。最初の 3 枚の画像は除去し，467 枚の画像を解析対象とした。機能画像のセットはスライスタイミングの補正を行い，さらに課題中の頭部の動きを補正した。次に標準化を行い，スムージング（FWHM 8 mm）を適用した。

統計解析は一般線形モデルを用いて事象関連デザインの解析を行った。レグレサラーとして 7 種の刺激から予測される脳活動（快予期，不快予期，予期不可能，予期された快・不快画像，予期不可能な快・不快画像）を投入した。個人解析において“不快予期—予期不可能”及び“快予期—予期不可能”のコントラストを作成し，集団解析において“不快予期—予期不可能”と“快予期—予期不可能”の比較を行った。ボクセルレベルで uncorrected $p < 0.001$ 及びクラスターレベルで uncorrected $p < 0.05$ を有意基準とした。次に基礎解析で得られた領域を region of interest (ROI) として，そのピーク座標から半径 6mm 空間の first eigenvariate を抽出した。得られた各領域のデータを用いてパス解析を行い，情動予期に関わる脳領域間の関連をモデル化した。

結 果

fMRI 課題測定後において，それぞれの条件で警告刺激の提示によりどの程度不安を感じたかを 9 件法で尋ねたところ，不快予期条件で 6.0 ± 2.1 ，快予期条件で 1.7 ± 1.5 ，予期不可能条件で 5.8 ± 1.9 であった。

¹⁾ 本実験で用いられた IAPS 画像番号を示す。快刺激：1440, 1460, 1463, 1500, 1510, 1540, 1590, 1600, 1610, 1620, 1710, 1720, 1721, 1722, 1750, 1812, 1920, 5460, 5470, 5480, 5621, 5890, 7260, 7270, 7330, 7340, 7351, 7480, 8030, 8080, 8170, 8180, 8185, 8190, 8370, 8400, 8500, 8501, 8502, 8503。不快刺激：1019, 1030, 1040, 1080, 1090, 1110, 1111, 1113, 1220, 1240, 1270, 1274, 1275, 1280, 1390, 1945, 2720, 6210, 6241, 6410, 6610, 6800, 9000, 9001, 9008, 9120, 9140, 9181, 9182, 9290, 9300, 9320, 9340, 9373, 9560, 9570, 9571, 9592, 9594, 9830

Figure 2. Activation of “(negative – unknown) – (positive – unknown)”. The statistical threshold was set at an uncorrected p-value of 0.001 for voxel level and an uncorrected 0.05 for cluster level.

Table 1

Activation of a contrast “(negative – unknown) – (positive – unknown)”

Brain region (Brodmann areas)	MNI coordinates			Size	T
	X	Y	Z		
Dorsolateral prefrontal cortex (10)	-34	40	22	87	4.4
Anterior Cingulate cortex (24)	4	22	26	294	4.5
Posterior Cingulate cortex (23/32)	4	-38	20	659	4.6
Amygdala / Subcallosal Gyrus	26	4	-16	116	4.6
Amygdala	-24	2	-20	97	3.9
Insula (13)	56	-38	20	96	4.1
Superior Temporal Gyrus (39)	48	-60	18	331	4.5
Thalamus	-6	-22	12	642	5.5
Visual cortex (19/31)	18	-68	18	739	5.0
Right Cerebellum	6	-68	-10	95	3.8

Figure 2 と Table 1 に快予期条件よりも不快予期条件において有意に賦活していた領域を示した。不快予期条件では、快予期条件と比較して、左背外側前頭前野、前帯状回、後帯状回、両側扁桃体、右島、上側頭回、視床、後頭皮質及び右小脳の活動が亢進していた。不快予期条件と比較して、快予期条件で有意に亢進している領域はなかった。

条件間の比較で得られた結果をもとにデータを抽出し、探索的にパス解析を行った。Bastiaansen ら (1999b) のモデルに情動領域を加え検討を行った結果を Figure 3 に示す。Model A は前頭前野が知覚領域と情動領域を制御するとの仮説のもとに得られたモデルである ($\chi^2(5)=4.92, p>.05, GFI=.91, AIC=24.9$)。このモデルでは前頭前野→帯状回、及び視床→視覚皮質へのパスが有意であった。一方で Model B は大脳辺縁系の情動反応が前頭前野へ伝達されるとの仮説のもとに得られたモデルである ($\chi^2(5)=2.05, p>.05, GFI=.96, AIC=24.0$)。このモデルでは扁桃体→帯状回、帯状回→前頭前野、及び視床から視覚野へのパス係数が有意であった。前頭前野→視床のパスは大きな正の値を示したが、標準誤差が大きいため有意ではなかった。双方のモデルを比較すると、Model B においてより GFI は高く、AIC は低く、モデル適合度が高い結果となった。

Figure 3. Result of path analysis.

考 察

本研究の目的は、快／不快な視覚的事象の予期における脳活動を比較することによって、情動予期における神経基盤とその領域間の関連を検討することであった。本研究では、不快画像の予期時において帯状回、扁桃体、及び島を含む大脳辺縁系、視床と視覚皮質を含む知覚領域、さらに前頭前野の賦活が観察された。この結果は情動予期に関する先行研究と一致する (Berpohl et al., 2006; Herwig et al., 2007; Onoda et al., 2008; Simmons et al., 2004; Ueda et al., 2003)。パス解析では、前頭前野が情動及び知覚領域を制御するモデルよりも情動領域の情報を前頭前野が受容するモデルがよりよいモデルとして示された。

本研究における前頭前野の賦活は左背外側部であった。背外側前頭前野は実行制御に広く関与し、作業記憶や選択的注意、プランニングなどとの関連が報告されている (Goethals, Audenaert, Van de Wiele, & Dierckx, 2004; Smith & Jonides, 1999)。また、Bastiaansen ら (1999b) の予期的注意モデルでは、選択的注意は前頭前野に依存している。不快事象の予期は背外側前頭前野における実行制御機能、特に選択的注意を亢進させた可能性が示唆される。

背外側前頭前野はイメージ想起中にも賦活することも報告されており (Frith & Dolan, 1996)、視覚的なイメージ想起は前頭前野から生起するトップダウン処理によって制御されと考えられている (Mechelli, Price, Friston, & Ishai, 2004)。一方で、視覚的なイメージ想起を行わせると、視覚刺激の知覚と同様に、視覚皮質の活動が誘発される (D'Esposito, Detre, Aguirre, Stallcup, Alsop, Tippet, & Farah, 1997; Roland & Gulyas, 1995)。情動予期場面においても、実際に刺激が提示される前に視覚野の活動が観察されている (Onoda et al., 2008)。本研究では不快予期時に前頭前野と視覚野の賦活が認められた。この結果は不快事象を予期する警告刺激によって、不快画像に関するイメージが想起された可能性を示唆している。

本研究では視床も情動予期場面において賦活が認められた。Bastiaansen ら (1999b) の予期モデルでは、前頭前野が視床のゲート機構を制御し、皮質の活動を調整していると述べられている。特定のモダリティに予期的注意が働いているときは、刺激がまだ生起していなくても皮質－視床間回路は活性しやすくなる。こ

れは視床のゲートが開いていることを意味し、皮質では律動的活動のパワ低減として観察される。我々は脳磁図における α 帯域の事象関連脱同期が情動予期時に起こることを報告している (Onoda et al., 2007)。一方、本実験のパス解析では、背外側前頭前野から視床へのパス係数は大きな値を示したが、標準誤差の大きさが影響し、有意ではなかった。視床から視覚皮質へのパスに関しては、有意な関連が認められた。この結果の一部は Bastiaansen ら (1999b) の予期モデルを補強するものと考えられる。

本研究と一致して、他の情動予期に関するイメージング研究でも扁桃体や前帯状回を含む大脳辺縁系の準備的活動が観察されている (Nitschke et al., 2006; Onoda et al., 2008; Ueda et al., 2003)。特に扁桃体は刺激の情動価を評価する役割を持つと考えられており (Gallagher & Chiba, 1996)、恐怖条件づけでも扁桃体が重要な機能を果たしている (Buchel, Morris, Dolan, & Friston, 1998; LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux, & Phelps, 1998)。これらの知見から扁桃体は予期される事象の情動価の評価に関与していると考えられる。

扁桃体における情動反応の制御では、前頭前野が重要な役割を果たしている (Ochsner & Gross, 2005)。情動刺激を含む認知課題では、背外側前頭前野と扁桃体 (Blair, Smith, Mitchell, Morton, Vythilingam, Pessoa, Fridberg, Zametkin, Sturman, Nelson, Drevets, Pine, Martin, & Blair, 2007) あるいは前帯状回 (Mitchell, Nakic, Fridberg, Kamel, Pine, & Blair, 2007) にネガティブな結合が認められることが報告されている。そのため、感情制御とは前頭前野による大脳辺縁系活動の抑制として理解できる。しかし、本研究の情動予期場面では、扁桃体の活動が前帯状回を介して前頭前野の活動を促すモデルが得られた。前頭前野による情動制御というトップダウン的側面だけでなく、大脳辺縁系の情動反応によって前頭前野の実行制御機能が促進されるボトムアップ的側面も機能している可能性が考えられる。不快事象の予期時では、情動反応を抑制するよりも到来する情動事象への準備が優先されることを示す結果であるかもしれない。

本研究では不快事象と快事象の予期時の脳活動を比較することにより、不快な視覚事象の予期時には視床－視覚野の入力系が準備的活動を示し、大脳辺縁系の情動反応が左背外側前頭前野の機能亢進を促すことを

明らかにした。我々は事象関連磁場を用いた研究において、予期された不快事象に対する誘発反応が予期された快事象や予期不可能な不快事象に比べ小さくなっていたことを報告している (Onoda, Okamoto, Shishida, Hashizume, Ueda, Kinoshita, Yamashita, & Yamawaki, 2006)。情動予期場面では前述の神経ネットワークの活性により、実際に不快な事象が生じたときのインパクトを弱め、適応に繋がれていると考えられる。

引用文献

- Bastiaansen, M. C., Bocker, K. B., & Brunia, C. H. (2002). ERD as an index of anticipatory attention? Effects of stimulus degradation. *Psychophysiology*, **39**, 16-28.
- Bastiaansen, M. C., Bocker, K. B., Cluitmans, P. J., & Brunia, C. H. (1999a). Event-related desynchronization related to the anticipation of a stimulus providing knowledge of results. *Clinical Neurophysiology*, **110**, 250-260.
- Bastiaansen, M. C., Brunia, C. H., & Bocker, K. B. (1999b). ERD as an index of anticipatory behavior. In G. Pfurtscheller & F. H. Lopes Da Silva (Eds.), *Event-Related Desynchronization*: Elsevier, pp. 203-217.
- Bermppohl, F., Pascual-Leone, A., Amedi, A., Merabet, L. B., Fregni, F., Gaab, N., Alsop, D., Schallaug, G., & Northhoff, G. (2006). Dissociable networks for the expectancy and perception of emotional stimuli in the human brain. *Neuroimage*, **30**, 588-600.
- Blair, K. S., Smith, B. W., Mitchell, D. G., Morton, J., Vythilingam, M., Pessoa, L., Fridberg, D., Zametkin, A., Sturman, D., Nelson, E. E., Dreverts, W. C., Pine, D. S., Martin, A., & Blair, R. J. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *Neuroimage*, **35**, 430-440.
- Buchel, C., Morris, J., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, **20**, 947-957.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Aguirre, G. K., Stallcup, M., Alsop, D. C., Tippet, L. J., & Farah, M. J. (1997). A functional MRI study of mental image generation. *Neuropsychologia*, **35**, 725-730.
- Frith, C., & Dolan, R. (1996). The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions. *Cognitive Brain Research*, **5**, 175-181.
- Gallagher, M., & Chiba, A. A. (1996). The amygdala and emotion. *Current Opinion of Neurobiology*, **6**, 221-227.
- Goethals, I., Audenaert, K., Van de Wiele, C., & Dierckx, R. (2004). The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **31**, 408-416.
- Herwig, U., Baumgartner, T., Kaffenberger, T., Bruhl, A., Kottlow, M., Schreiter-Gasser, U., Alber, B., Jankle, L., & Rufer, M. (2007). Modulation of anticipatory emotion and perception processing by cognitive control. *Neuroimage*, **37**, 652-662.
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, **20**, 937-945.
- Mechelli, A., Price, C. J., Friston, K. J., & Ishai, A. (2004). Where bottom-up meets top-down: neuronal interactions during perception and imagery. *Cerebral Cortex*, **14**, 1256-1265.
- Mitchell, D. G., Nakic, M., Fridberg, D., Kamel, N., Pine, D. S., & Blair, R. J. (2007). The impact of processing load on emotion. *Neuroimage*, **34**, 1299-1309.
- Nitschke, J. B., Sarinopoulos, I., Mackiewicz, K. L., Schaefer, H. S., & Davidson, R. J. (2006). Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage*, **29**, 106-116.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Science*, **9**, 242-249.
- Onoda, K., Okamoto, Y., Shishida, K., Hashizume, A., Ueda, K., Kinoshita, A., Yamashita, H., & Yamawaki, S. (2006). Anticipation of affective image modulates visual evoked magnetic fields (VEF). *Experimental Brain Research*, **175**, 536-543.
- Onoda, K., Okamoto, Y., Shishida, K., Hashizume, A., Ueda, K., Yamashita, H., & Yamawaki, S. (2007). Anticipation of Affective Images and Event-Related Desynchronization (ERD) of Alpha Activity: an MEG Study. *Brain Research*, **1151**, 134-141.
- Onoda, K., Okamoto, Y., Toki, S., Ueda, K., Shishida, K., Kinoshita, A., Yoshimura, S., Yamashita, H., &

- Yamawaki, S. (2008). Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture. *Neuropsychologia*, **46**, 102-110.
- Roland, P. E., & Gulyas, B. (1995). Visual memory, visual imagery, and visual recognition of large field patterns by the human brain: functional anatomy by positron emission tomography. *Cerebral Cortex*, **5**, 79-93.
- Simmons, A., Matthews, S. C., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2004). Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport*, **15**, 2261-2265.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, **283**, 1657-1661.
- Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., Yamashita, H., Hori, T., & Yamawaki, S. (2003). Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport*, **14**, 51-55.