

妄想形成の認知神経メカニズムを解き明かす

宮田 淳^{1,2)}, 笹本 彰彦²⁾, 江崎 貴裕^{3,4)}, 磯部 昌憲²⁾, 河内山 隆紀⁵⁾,
増田 直紀^{6,7)}, 森 康生²⁾, 酒井 雄希⁸⁾, 澤本 伸克⁹⁾, 鄭 志誠^{2,10)},
生方 志甫^{2,11)}†, 麻生 俊彦¹²⁾, 村井 俊哉²⁾, 高橋 英彦^{2,13)}

Jun Miyata, Akihiko Sasamoto, Takahiro Ezaki, Masanori Isobe, Takanori Kochiyama, Naoki Masuda, Yasuo Mori,
Yuki Sakai, Nobukatsu Sawamoto, Shisei Tei, Shiho Ubukata, Toshihiko Aso, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi

【背景】人は結論を下すために客観的な証拠が示すよりも多くの情報を要する傾向がある（保守性バイアス）。逆に妄想や統合失調症をもつ患者では、健康者に比べて少ない情報にもとづいて結論を下す（結論への飛躍、JTC）傾向があり、妄想の形成を説明する認知メカニズムと考えられる。一方、統合失調症では、中脳-線条体のドーパミン増加により通常の刺激に過剰なサリエンス（意味付け・強度）が帰属されて妄想や幻覚が生じるという「異常サリエンス仮説」が提唱されている。またデフォルトモードネットワーク（DMN）、サリエンスネットワーク、前頭頭頂ネットワークからなる「トリプルネットワーク」がさまざまな精神疾患とかわることが示されている。妄想にかかわる認知メカニズム（JTC）と神経メカニズム（異常サリエンスとトリプルネットワーク）の関連はこれまで知られていなかった。本研究では認知課題と各種MRIを用いて両者の関係を検討した。【方法】統合失調症をもつ患者37名と健康対照者33名に「結論を下すまでにどれだけ多くの情報量を必要とするか」を測定するビーズ課題を実験した。また安静時機能的MRI（fMRI）、構造的MRI、拡散MRIを撮像し、独立成分分析により中脳、線条体、トリプルネットワークを含む脳の機能的・構造的結合性を推定した。【結果】安静時fMRIでは線条体とDMNの間の機能的結合性が逆相関であるほど、JTCおよび妄想が強いことが示された。構造的MRIでもJTCはDMN様の灰白質ネットワークの結合性と相関し、拡散MRIではこれらの機能的・構造的ネットワークをつなぐ白質ネットワークがJTCと相関した。【結論】本研究により、妄想の形成にかかわる認知メカニズムと神経メカニズムが初めて

著者所属：1) 愛知医科大学医学部精神科学講座, Department of Psychiatry, Aichi Medical University 2) 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学）, Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University 3) 国立研究開発法人科学技術振興機構PRESTO, PRESTO, Japan Science and Technology Agency 4) 東京大学先端科学技術研究センター, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo 5) ATR-Promotions 脳活動イメージングセンター, Brain Activity Imaging Center, ATR-Promotions 6) Department of Mathematics, State University of New York at Buffalo 7) Computational and Data-Enabled Science and Engineering Program, State University of New York at Buffalo 8) ATR 脳情報通信総合研究所, ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group 9) 京都大学医学系研究科人間健康科学系専攻近未来型人間健康科学融合ユニット, Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University 10) 東京国際大学人間社会学部, School of Human and Social Sciences, Tokyo International University 11) 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター, Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine 12) 理化学研究所生命機能科学研究センター脳コネクティブミクスイメージング研究チーム, Laboratory for Brain Connectomics Imaging, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research 13) 東京科学大学大学院医歯学総合研究科精神行動医科学, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo

†この論文を2022年に逝去された生方志甫先生に捧げます。

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文¹⁸⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

✉ E mail : miyata.jun.711@mail.aichi-med-u.ac.jp

受付日：2024年10月23日

受理日：2025年2月3日

doi : 10.57369/pnj.25-061

結び付けられた。本研究の成果を発展させることで、既存の抗精神病薬に抵抗性の妄想に対する、より効果的な治療法が開発されることが期待される。

はじめに

人間は日常生活のなかでさまざまな信念を形成するが、その過程は必ずしも合理的ではなく、特定の方向への偏りすなわち認知バイアス (cognitive bias) が起こりやすいことが知られている²⁵⁾。例えば人は何かを判断するとき、合理的に考えられるよりも多くの材料・証拠を必要とする「保守性バイアス (conservatism bias)」などがある^{11,20)}。一方、妄想や統合失調症をもつ人では逆に、健康な人に比べてより少ない証拠で判断することが繰り返し示されており、「結論への飛躍 (jumping to conclusions : JTC)」バイアスと呼ばれる^{7,9)}。

中脳-線条体のドパミン神経の一部はサリエンス (周囲が目立つ刺激に対してハッと注意をひかれる、重要と感じることをコードしている¹⁴⁾。統合失調症では中脳-線条体のドパミン上昇により、日常の体験が異常なサリエンスを帯びて妄想などの症状が形成されと考えられる (異常サリエンス仮説)¹⁰⁾。近年の動物モデル研究では、その上流に海馬のグルタミン酸神経の過活動があることが報告されている¹³⁾。また、1) さまざまな認知課題の実施時に共通して活動する前頭頭頂ネットワーク (frontoparietal network : FPN)、2) 認知課題の実施中よりも安静時で活動が上昇し、内省機能ともかかわるデフォルトモードネットワーク (default mode network : DMN)、および 3) 認知課題の実施時に課題の内容によらずサリエンスに反応する、前部帯状回・島皮質からなるサリエンスネットワーク (salience network : SN) の3つがさまざまな精神疾患とかかわることが知られ、トリプルネットワークモデルと呼ばれる^{6,16,17)}。

一方、JTC バイアスおよび妄想とかかわる脳領域ははっきりわかっていない。いずれも単一の脳領域の機能や構造に帰着できるものではなく、広域ネットワーク (large-scale network) の機能的・構造的な結合性 (脳領域間のつながり具合) で考える必要がある。

本研究では、JTC バイアスを定量できる認知課題、およ

び各種の MRI に対する独立成分分析 (independent component analysis : ICA) による機能的・構造的な結合性解析を用いて、JTC バイアスおよび妄想の神経相関を調査した¹⁸⁾。

1. 研究の方法および結果

1. 参加者の概要

参加者の概要を表1に示す。統合失調症をもつ患者 (SCZ 群) 37 名と、年齢および性別を一致させた健康対照者 (HC 群) 33 名が参加した。SCZ 群には統合失調症と診断された者 (N=36) および統合失調型症と診断された者 (N=1) が含まれ、他の診断の併存はなかった。統合失調症の症状評価には陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) を用いた¹²⁾。また、正常範囲~明白な妄想までの妄想的信念の重症度は Peters et al. Delusions Inventory (PDI-21) を用いて評価した¹⁹⁾。病前の知能指数 (IQ) は Japanese Adult Reading Test¹⁵⁾短縮版 (JART-25) を用いて評価した。すべての患者は抗精神病薬を内服していた。HC 群は精神病 (妄想や幻覚を呈しうる状態、ICD-10 の F2 や F3 など) のある第一度親族がいない、日本人または日本語を母語とする東アジア人であった。SCZ 群、HC 群とも頭部外傷歴、神経疾患、重篤な身体疾患または手術歴、物質乱用がある者は除外した。

すべての参加者は研究に参加する前に、十分な研究説明を受けた後、書面でインフォームド・コンセントを提供した。この研究デザインは、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医の倫理委員会によって承認された。研究はヘルシンキ宣言の規定に準拠した。

2. ビーズ課題^{3,4)} (図1)

青色 (b) 80 個と白色 (y) 20 個のビーズが入っている壺 A、逆の 20 対 80 の割合のビーズが入る壺 B があり、どちらかの壺から 1 個ずつビーズを取り出しては戻した。

yybyyyyyybyyyyyyyb の順番で最大 20 個まで実施し

表 1 参加者の人口統計学および臨床的特徴

	SCZ (n=37)	HC (n=33)	統計値	自由度	P 値
	平均 (SD)				
年齢 (歳)	37.8 (9.4)	34.4 (7.6)	t = -1.70	67.33	0.09
年齢幅 (歳)	24~56	21~57			
性別 (女性/男性)	20/17	13/20	Chi ² = 1.50	1	0.22
病前 IQ (JART)	104.1 (10.5)	108.6 (8.0)	t = 1.98	68	0.052
喫煙者/非喫煙者	4/33	3/28	Chi ² = 0.023	1	0.88
罹病期間 (年)	12.7 (8.1)				
抗精神病薬 (CP 換算 mg)	556.6 (477.1)				
PANSS					
総得点	57.9 (18.2)				
陽性尺度	14.1 (5.3)				
陰性尺度	15.1 (5.7)				
総合精神病理尺度	28.7 (10.2)				
PDI 総得点	106.9 (67.8)	21.2 (22.1)	t = -7.17	42.97	<0.001
DTD	4.6 (2.4)	4.5 (2.1)	t = -0.26	68	0.80
extreme responder	4	0	Chi ² = 3.78	1	0.052
tSNR (fMRI)	1530.4 (400.2)	1420.5 (341.6)	t = -1.23	68	0.22
tSNR (拡散 MRI)	28.2 (3.9)	28.9 (5.3)	t = 0.67	68	0.51

CP : クロロプロマジン, DTD : draws to decision (どちらか決めるまでに要したビーズの数), fMRI : functional magnetic resonance imaging, HC : 健康対照者群, JART : Japanese Adult Reading Test, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, PDI : Peters et al. Delusions Inventory, SCZ : 統合失調症をもつ患者群, tSNR : temporal signal-to-noise ratio (文献 18 より和訳して引用)

た。参加者はビーズが取り出されるたびに、1) どちらの壺から引かれたかを決定する、または、2) もう 1 回ビーズを取り出すよう要求するように求められた。壺 A である確率は 1 個目、2 個目、3 個目でそれぞれ 80%、94.1%、98.5% である。どちらか決めるまでに要したビーズの数 (draws to decision : DTD) が小さいと JTC、大きいと保守性バイアスが強いことを意味する。DTD=1 の場合は特に JTC が強い参加者 (extreme responder) と定義した。

3. MRI データ撮像

3T (テスラ) の磁場強度の MRI により、以下の多モダリティの撮像を行った。

- (1) 安静時機能的 MRI (fMRI) : 脳は安静時においても機能的な単位 (ネットワーク) で時系列変化が同期 (= 相関) することが知られており⁴⁾、このような同期性は機能的結合性と呼ばれる。ネットワーク内およびネットワーク間の機能的結合性を評価する。スキャン中、参加者は画面の中央に表示された十字マークを見て、何も考えないように指示された。
- (2) T1 強調構造画像 : 灰白質の体積を定量する。
- (3) 拡散 MRI : 水分子の拡散 (ブラウン運動) を MRI 信号に反映することで白質線維の微細構造変化 (= 構

造的結合性) を定量する。

4. 機能的、構造的、および拡散 MRI 解析の概要

本研究では多モダリティの MRI と最先端の解析手法を用いた。読者の理解のため、下記にその概要をまとめた。

- 1) 安静時 fMRI 解析
 - 1-a) 前処理
 - 1-b) メタ ICA によるグループレベルの機能的ネットワークの同定
 - 1-c) Thresholded dual regression (TDR) による各参加者のネットワーク推定
 - 1-d) エネルギー地形図解析 (energy landscape analysis : ELA) による動的解析
- 2) 構造的 MRI 解析
 - 2-a) Voxel-based morphometry (VBM) による灰白質密度マップの算出
 - 2-b) Structural covariance network analysis (SCNA) による灰白質の構造的ネットワークの推定
- 3) 拡散 MRI 解析
 - 3-a) Tract-based spatial statistics (TBSS) による白質結合性の推定

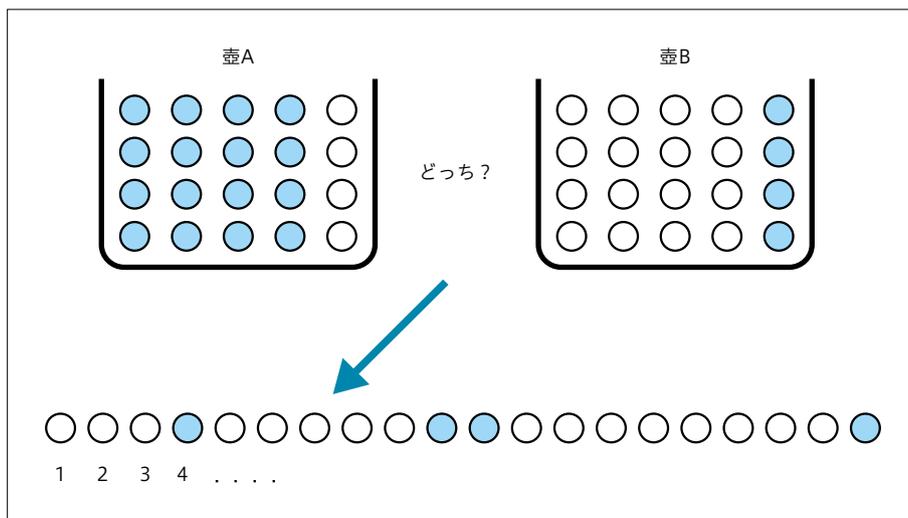


図1 ビーズ課題
(文献18より和訳して引用)

3-b) SCNAによる白質の構造的ネットワークの推定

5. 安静時 fMRI 解析

1) 前処理

安静時 fMRI に含まれる信号の大半は神経以外に由来するものであるため、課題 fMRI 以上のノイズ除去が求められる。本研究では標準的な前処理ステップに加え、ICA を用いて各参加者のデータから神経由来でない成分（頭部の動き、脈動や呼吸による生理的変動、MRI の磁化率アーチファクト、および slow drift などの MRI 機器由来のノイズ）を推定し除去した²⁾。また、前処理済みデータの品質の指標として、各ボクセルで信号・ノイズ比を平均/標準偏差の形で計算し、脳全体で平均した (temporal signal to noise ratio : tSNR)²¹⁾。

2) メタ ICA

機能的なネットワークをデータ駆動的に推定するために ICA を用いた。ICA は確率論的過程であり、同じデータに複数回行くと微妙に結果が異なる。結果の再現性を高めるため、従来の単回の ICA ではなく、ICA を複数回（ここでは 25 回）実施した後にその結果に対して ICA を行う「メタ ICA」を実施した^{5,24)}。

209 名の精神病患者と 279 名の健康な対照者からなる大規模データセット（今回の研究に含まれる SCZ 群のうち 34 名、および HC 群のうち 28 名を含む）から 40 名の患者と 40 名の対照者をランダムに選択し、画像解析ソフト FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) に含まれる ICA 用ツールである Melodic を用いて ICA を実施するステップ

を 25 回繰り返し、25 回分の ICA の結果に対してメタレベルの ICA を実施した。最終的に全 80 個の独立成分 (independent component : IC) のなかから海馬、中脳・視床、線条体、2つの SN、左右 1 つずつの FPN、および 3 つの DMN の計 10 個のネットワークを同定した (図 2a)。

3) TDR

FSL の TDR³⁾ ツールを用いて、下記の手順により各参加者に個別化されたネットワークとその時系列変化とを推定した。

- (1) メタ ICA の結果を用いて各参加者のデータを回帰分析し、各ネットワークの各被験者における時系列データ（ネットワーク外の領域の影響も受ける）をまず推定した。
- (2) それを用いて各参加者のデータを回帰分析し、各参加者に個別化された各ネットワーク (spatial map) を推定した。
- (3) それを特定の閾値で thresholding して各参加者でネットワーク内の領域のみを抽出した。
- (4) それを用いて各被験者のデータを回帰分析し、ネットワーク内の領域のみを反映する時系列データを推定した。

4) ELA^{26,27)}

上記 3)-(4) の時系列データに対して ELA toolbox (<https://github.com/RPellitero/ELA-calculation-toolbox>) を用いて動的解析を行い、出現しやすい脳状態を推定し、各被験者でその頻度および遷移率を計算した。

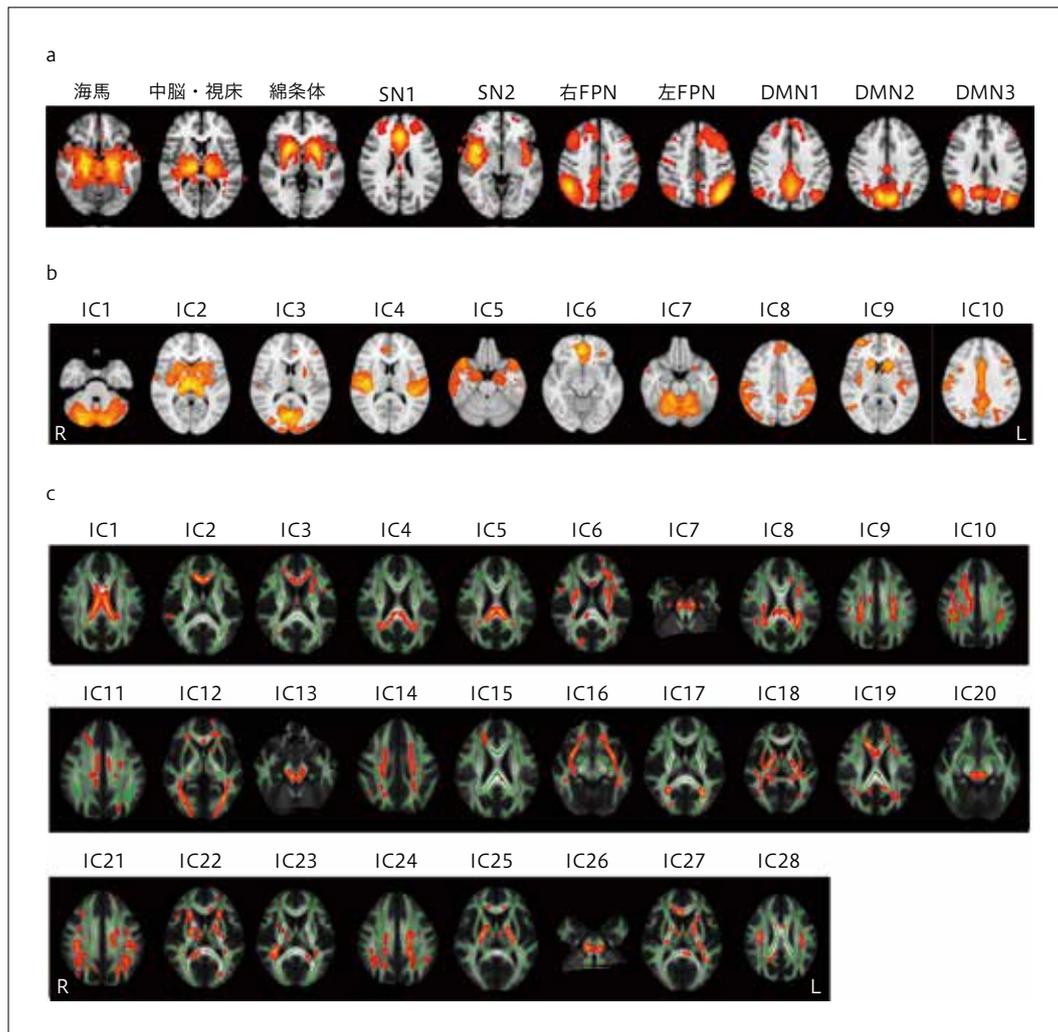


図2 メタICAにより同定したネットワーク

a: 安静時機能化ネットワーク, b: 灰白質の構造的ネットワーク, c: 白質の構造的ネットワーク
(文献 18 より和訳して引用)

6. 構造的 MRI 解析

1) VBM¹⁾

T1 強調画像データに対して画像解析ソフト SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) による VBM を行い、各参加者の灰白質密度マップを作成した。

2) SCNA²²⁾

灰白質密度マップに対して Melodic を用いて ICA を実施することにより、グループレベルで局所の灰白質体積の大きい・小さいの共起しやすさを表す IC (灰白質ネットワーク) を全 10 個同定した (図 2b)。安静時ネットワークと異なり灰白質ネットワークの性質はよく知られていないため、10 個すべてを後の解析に用いた。また各ネットワークが各参加者のデータをどれだけよく表すか (loading value) を算出した。ある参加者であるネットワークの

loading value が正の値で大きい場合、そのネットワークの影響が強いことを意味する。

7. 拡散 MRI 解析

1) TBSS²³⁾

拡散 MRI データから拡散異方性 (fractional anisotropy: FA) マップを計算した後、FSL の TBSS ツールにより白質線維の中心部分の値を抜き出した「スケルトン」マップを生成した。

2) TBSS データの SCNA

スケルトンマップに対して SCNA を適用し、白質の FA の共起性を表す全 28 個の IC (白質ネットワーク) (図 2c) と、それに対する各被験者の loading value を算出した。白質ネットワークについても 28 個すべてを用いた。

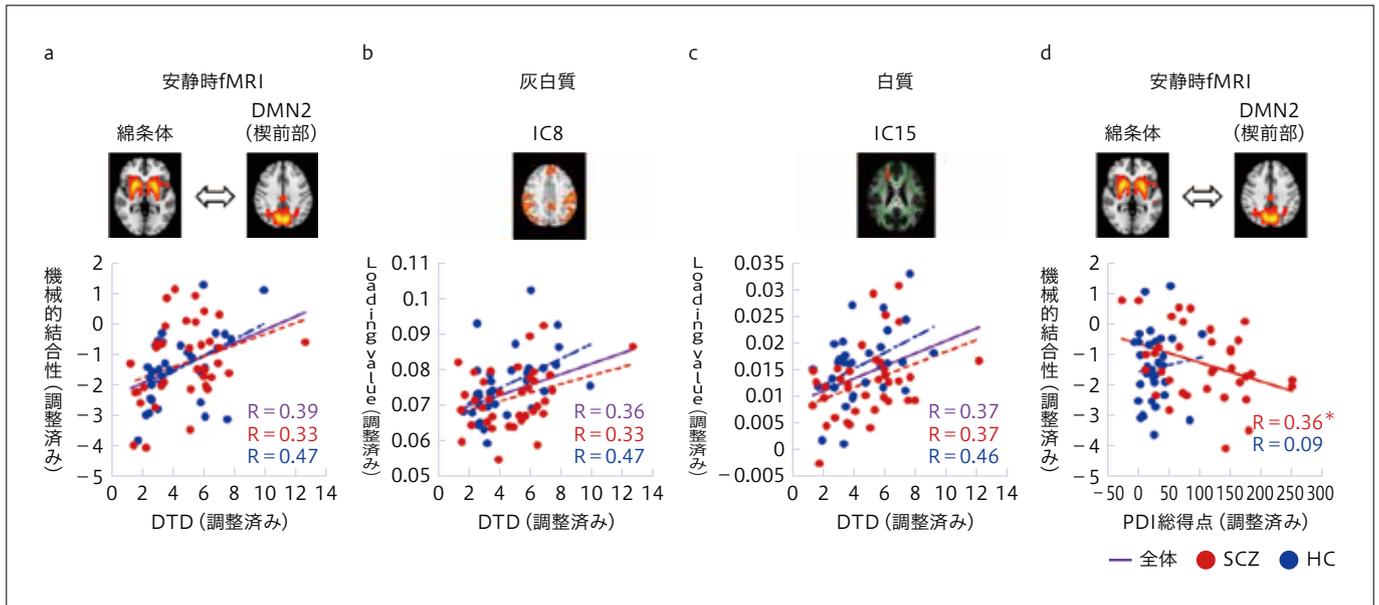


図3 各MRI指標とDTDおよび妄想の重症度との関連
(文献18より和訳して引用)

8. 統計解析

人口統計および臨床データの解析にはSPSS 27.0 (IBM) を使用した。画像解析にはFSLのノンパラメトリック検定ツールであるPALMを用い、まず診断とDTDとの相互作用を検定し、相互作用が見られない場合はDTDの主効果 (正または負の相関) を検定した。

検定は以下の5つの画像モダリティに対して独立して行った。安静時fMRIの3つの指標 (ネットワーク内の結合性解析, ネットワーク間の結合性解析, ELA各指標), 灰白質のSCNA, および白質のSCNA, 年齢, 性別, 病前IQは共変量として調整した。また, 安静時fMRIおよび拡散MRIのtSNRも共変量とした。

PALMでの検定では統計的閾値は $P < 0.05$ とし, 以下の項目についてfamily-wise error (FWE) を補正した。

- ・ Threshold-free cluster enhancement (TFCE) による空間的な多重比較補正。
- ・ コントラスト数。
- ・ ネットワーク数 (安静時fMRIのネットワーク内解析, 灰白質と白質のSCNA)/ネットワークペア数 (安静時fMRIのネットワーク間解析)/ELAの指標数。

優位な交互作用または主効果を認めた場合, 画像指標とPDI総得点, および抗精神病薬 (CP換算値) との相関についても検討した。本研究では発症年齢, 罹病期間, 病型に関する仮説をもたなかったため, それらとの相関は検討

しなかった。

9. 結果

1) 人口統計および臨床データ

ビーズ課題におけるDTDは有意な群間差がなかったが, extreme responderはトレンドレベルでSCZ群で多い傾向があった (表1)。DTDはPDI総スコア (SCZ群: $r = 0.003$, $P = 0.97$; HC群: $r = 0.26$, $P = 0.15$) や抗精神病薬投与量 ($r = -0.16$, $P = 0.33$) との有意な相関を示さなかった。

2) 各MRI指標とDTDの関連

安静時fMRIのネットワーク内結合性解析では, 診断とDTDの相互作用もDTDの主効果も認めなかった。

ネットワーク間の結合性解析では, 診断とDTDの相互作用は見られなかったが, 線条体とDMN2 (楔前部) の間の結合性についてDTDの主効果 (正の相関) を認めた ($P = 0.02$, FWE) (図3a)。

ELAの指標 (脳状態の頻度, および遷移率) では, 診断とDTDの相互作用もDTDの主効果も認めなかった。

灰白質のSCNAでは診断とDTDの相互作用はみられなかったが, DMN様のネットワーク (IC8, 内側前頭皮質および後帯状皮質, 両側の外側頭頂皮質を含む) について, loading valueに対してDTDの主効果 (正の相関) を認めた ($P = 0.008$, FWE) (図3b)。

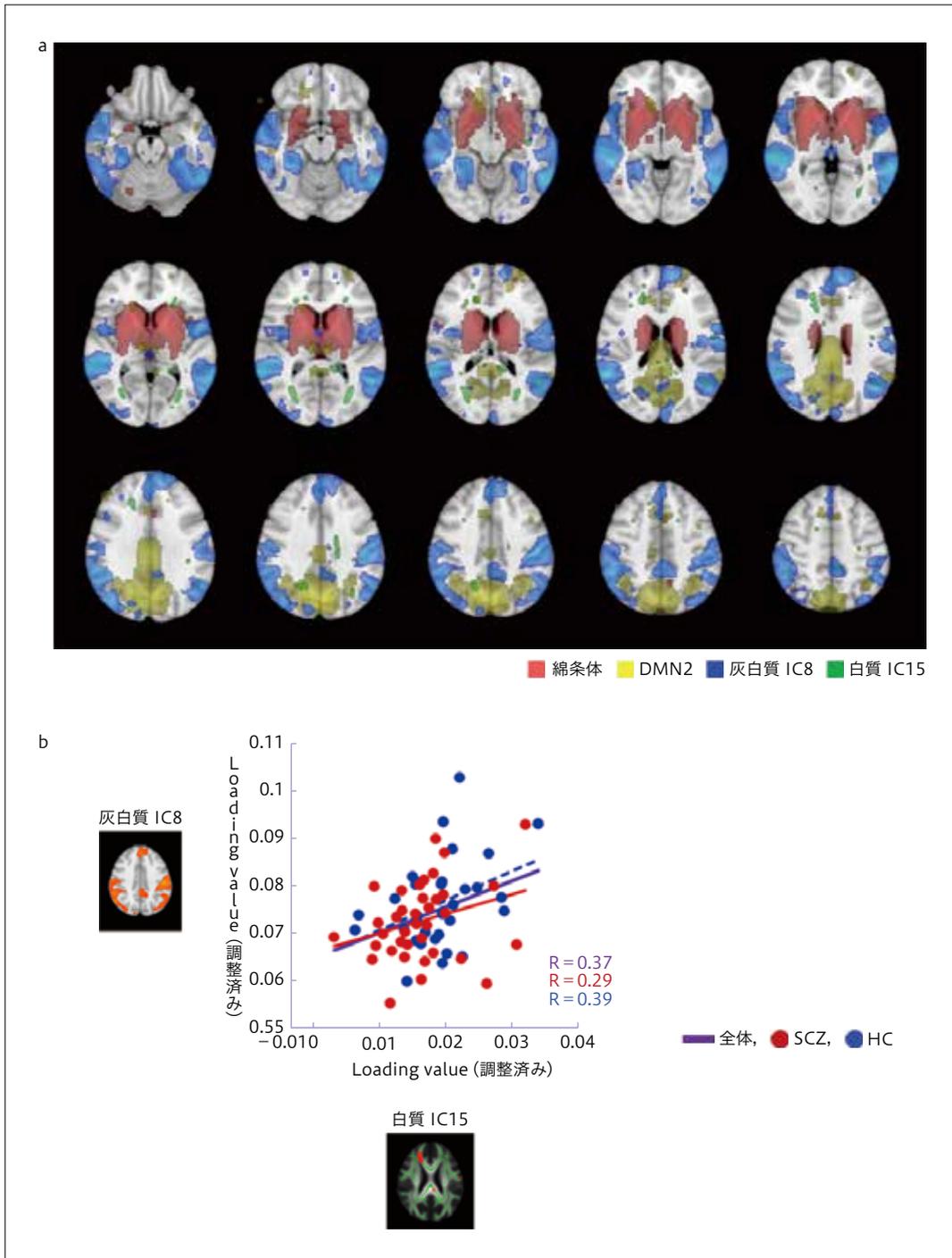


図4 安静時 fMRI, 灰白質, 白質の結果間の関係
(文献 18 より和訳して引用)

白質の SCNA では診断と DTD の相互作用は見られなかったが、DTD の主効果 (正の相関) を示す白質ネットワークがあった ($P=0.03$, FWE) (図 3c).

3) 画像指標と妄想の重症度との相関

線条体と DMN2 間の機能的結合性は、SCZ 群では PDI 総スコアと負の相関を示し、HC 群では相関が見られな

かった (それぞれ $P=0.023$ および $P=0.44$. 統計的閾値 $P < 0.025$) (図 3d). PDI 総スコアは、灰白質および白質の SCNA の loading value とは相関しなかった.

4) 画像指標と抗精神病薬投与量との相関

薬物投与量は、線条体と DMN2 間の機能的結合性と有意な相関を示さなかった ($P=0.32$, FWE) が、灰白質お

および白質の SCNA の loading value とはそれぞれトレンドレベルの負の相関がみられた ($P=0.051$ および $P=0.08$, FWE).

5) fMRI, 灰白質, 白質の結果間の関係

安静時 fMRI, 灰白質, および白質のネットワークは互いに隣接していた (図 4a). 灰白質および白質の loading value は有意に正の相関を示した ($P=0.003$, FWE) (図 4b).

II. 考 察

本研究により, 妄想形成に関する認知メカニズムと神経メカニズムの関係が初めて示された.

まず, 異常サリエンスにかかわる線条体とトリプルネットワークの1つである DMN の逆相関が強いほど, JTC バイアスや妄想の重症度が高くなることが確認された. JTC バイアスがネットワーク内の結合性とは関係しなかったことは, JTC バイアスには複数の脳領域・ネットワークの協同が関与している可能性が示唆される. また ELA による動的指標とは関係しなかったことは, JTC バイアス state よりも trait であるという見解に一致しているかもしれない⁸⁾.

安静時, 灰白質, および白質のネットワークがいずれも保守性・JTC バイアスと同様の関連を示したことは, このような関係が機能レベルだけでなく構造レベルでも存在すること, すなわち異なるモダリティに共通した病態があることを強く示唆する.

本研究では JTC と妄想の重症度との間に有意な関連は見られなかった. これはサンプルサイズが小さかった可能性も考えられるが, JTC が妄想の state よりも trait であるという上記の考え方と一致する.

本研究では最先端のデータ解析手法が使用され, 結果の再現性は高いと考えられるが, より大きなサンプルサイズで再現性を示すことが今後の課題として重要である.

安静時 fMRI の前処理におけるノイズ除去の重要性は年々高まっており, 本研究では最先端のノイズ除去アプローチを取ったが, 既存の方法よりかなり時間を要した. 一方, そのおかげでそれほど大きくないサンプルサイズでも十分に有意な結果が得られたのかもしれない. また安静時 fMRI に対するメタ ICA と TDR, 灰白質の構造 MRI と白質の拡散 MRI に対する SCNA という多方面の先端的な手法を含む論文であり, これらすべてに対して十分な知識と経験をもつ reviewer はなかなかいないため, word count

の範囲で十分わかりやすく説明することが大変であった.

おわりに

妄想形成に関連する認知課題と, マルチモーダルな MRI データに対する先端的な解析手法の組み合わせにより, 妄想形成の認知メカニズムと機能的・構造的神経メカニズムの関係性を初めて示した. これらの神経メカニズムは異常サリエンスおよび DMN の機能的・構造的結合性にかかわるものであった. このような手法による認知バイアスの研究は, 統合失調症および妄想の病態生理, そして人間の認知メカニズムの解明に貢献すると思われる. 本研究により示された神経メカニズムを標的としたニューロフィードバック法など, 既存の抗精神病薬に抵抗性の妄想に対する, より効果的な治療法が開発されることが期待される.

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない.

文献

- 1) Ashburner, J., Friston, K. J. : Voxel-based morphometry : the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1) ; 805-821, 2000
- 2) Aso, T., Jiang, G., Urayama, S., et al. : A resilient, non-neuronal source of the spatiotemporal lag structure detected by BOLD signal-based blood flow tracking. *Front Neurosci*, 11 ; 256, 2017
- 3) Bijsterbosch, J. D., Beckmann, C. F., Woolrich, M. W., et al. : The relationship between spatial configuration and functional connectivity of brain regions revisited. *Elife*, 8 ; e44890, 2019
- 4) Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., et al. : Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34 (4) ; 537-541, 1995
- 5) Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X. N., et al. : Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (10) ; 4734-4739, 2010
- 6) Bressler, S. L., Menon, V. : Large-scale brain networks in cognition : emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci*, 14 (6) ; 277-290, 2010
- 7) Garety, P. A., Hemsley, D. R., Wessely, S. : Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J Nerv Ment Dis*, 179 (4) ; 194-201, 1991
- 8) Garety, P. A., Freeman, D. : The past and future of delusions research : from the inexplicable to the treatable. *Br J Psychiatry*, 203 (5) ; 327-333, 2013
- 9) Huq, S. F., Garety, P. A., Hemsley, D. R. : Probabilistic judgments in deluded and non-deluded subjects. *Q J Exp Psychol A*, 40 (4) ; 801-812, 1988
- 10) Kapur, S. : Psychosis as a state of aberrant salience : a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizo-

- phrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (1) ; 13-23, 2003
- 11) Kaufman, E. L., Lord, M. W., Reese, T. W., et al. : The discrimination of visual number. *Am J Psychol*, 62 (4) ; 498-525, 1949
 - 12) Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 (2) ; 261-276, 1987
 - 13) Lodge, D. J., Grace, A. A. : Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci*, 32 (9) ; 507-513, 2011
 - 14) Matsumoto, M., Hikosaka, O. : Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459 (7248) ; 837-841, 2009
 - 15) 松岡恵子, 金 吉晴 : 知的機能の簡易評価 Japanese Adult Reading Test (JART). 新興医学出版社, 東京, 2006
 - 16) Menon, V., Uddin, L. Q. : Saliency, switching, attention and control : a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214 (5-6) ; 655-667, 2010
 - 17) Menon, V. : Large-scale brain networks and psychopathology : a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 15 (10) ; 483-506, 2011
 - 18) Miyata, J., Sasamoto, A., Ezaki, T., et al. : Associations of conservatism and jumping to conclusions biases with aberrant salience and default mode network. *Psychiatry Clin Neurosci*, 78 (5) ; 322-331, 2024
 - 19) Peters, E., Joseph, S., Day, S., et al. : Measuring delusional ideation : the 21-item Peters et al. Delusions Inventory (PDI). *Schizophr Bull*, 30 (4) ; 1005-1022, 2004
 - 20) Phillips, L. D., Edwards, W. : Conservatism in a simple probability inference task. *J Exp Psychol*, 72 (3) ; 346-354, 1966
 - 21) Roalf, D. R., Quarmley, M., Elliott, M. A., et al. : The impact of quality assurance assessment on diffusion tensor imaging outcomes in a large-scale population-based cohort. *Neuroimage*, 125 ; 903-919, 2016
 - 22) Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., et al. : Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62 (1) ; 42-52, 2009
 - 23) Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., et al. : Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31 (4) ; 1487-1505, 2006
 - 24) Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., et al. : Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (31) ; 13040-13045, 2009
 - 25) Tversky, A., Kahneman, D. : Judgment under uncertainty : heuristics and biases. *Science*, 185 (4157) ; 1124-1131, 1974
 - 26) Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., et al. : A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nat Commun*, 4 ; 1370, 2013
 - 27) Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., et al. : Energy landscapes of resting-state brain networks. *Front Neuroinform*, 8 ; 12, 2014

Neurocognitive Mechanism of Delusion Formation

Jun MIYATA^{1,2}, Akihiko SASAMOTO², Takahiro EZAKI^{3,4}, Masanori ISOBE²,
 Takanori KOCHIYAMA⁵, Naoki MASUDA^{6,7}, Yasuo MORI², Yuki SAKAI⁸,
 Nobukatsu SAWAMOTO⁹, Shisei TEI^{2,10},
 Shiho UBUKATA^{2,11}, Toshihiko ASO¹², Toshiya MURAI², Hidehiko TAKAHASHI^{2,13}

- 1) Department of Psychiatry, Aichi Medical University
- 2) Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University
- 3) PRESTO, Japan Science and Technology Agency
- 4) Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo
- 5) Brain Activity Imaging Center, ATR-Promotions
- 6) Department of Mathematics, State University of New York at Buffalo
- 7) Computational and Data-Enabled Science and Engineering Program, State University of New York at Buffalo
- 8) ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group
- 9) Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University
- 10) School of Human and Social Sciences, Tokyo International University
- 11) Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine
- 12) Laboratory for Brain Connectomics Imaging, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

【Background】 People tend to require more information than what objective evidence suggests to draw conclusions (conservatism bias). On the other hand, patients with schizophrenia or delusions tend to jump to conclusions (JTC) : they base their decisions on less information than healthy individuals. This is considered a cognitive mechanism explaining the formation of delusions. The “aberrant salience hypothesis” proposes that in patients with schizophrenia, increased dopamine in the midbrain–striatal system leads to abnormal attribution of salience (meaning or intensity) to ordinary stimuli, resulting in delusions and hallucinations. The relationship between the cognitive mechanism of delusion formation (JTC) and the neural mechanism (midbrain–striatal aberrant salience) remains to be elucidated. In this study, we investigated the relationship between these two mechanisms using a cognitive task and multi–modal MRI.

【Methods】 A total of 37 patients with schizophrenia and 33 healthy controls participated in a bead task, which measured how much information was needed before making a decision. The outcome was defined as the number of bead draws to decision (DTD). Resting–state functional MRI (fMRI), structural MRI, and diffusion MRI were performed to estimate the connectivity of functional and structural networks, using independent component analysis. The networks of interest included the striatum, midbrain, hippocampus, salience, default mode, and frontoparietal networks. We investigated : 1) the interaction between DTD and diagnosis, and 2) the main effect of DTD on the functional and structural connectivity of the networks.

【Results】 In resting–state fMRI, stronger negative functional connectivity between the striatum and the default mode network (DMN) was associated with stronger JTC and delusions. Structural MRI showed that JTC correlated with the connectivity of a DMN–like gray matter network. Diffusion MRI showed that JTC also correlated with white matter networks connecting these functional and structural networks.

【Conclusion】 This study is the first to establish a link between the cognitive and neural mechanisms involved in the formation of delusions. The findings from this study are expected to contribute to the development of more effective treatments for delusions resistant to existing antipsychotic medications.

Authors' abstract

Keywords

conservatism bias, jumping to conclusions, aberrant salience hypothesis, triple network model, independent component analysis