

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09866

研究課題名(和文) 認知矯正療法が統合失調症の報酬系に与える効果の脳機能画像研究

研究課題名(英文) The effects of cognitive remediation on the activity of the reward systems in schizophrenia

研究代表者

兼子 幸一 (Kaneko, Koichi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：50194907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：認知矯正療法の効果を高めるためには参加者の動機付けの向上が必要である。本研究では意欲・動機付けの指標に対する認知矯正療法NEARの効果および意欲・動機付けと関係する脳機構である報酬系の4領域の間の機能的結合性について安静時機能的磁気共鳴画像(安静時fMRI)を用いて検討した。その結果、NEARは「意欲」の指標を高めたが、報酬系4領域の領域間の機能的結合性には有意な変化をもたらさなかった。この事実は、報酬系以外の脳領域の関与及び報酬系の関心領域の設定という方法上の問題が存在する可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of NEAR, which is one method of cognitive remediation therapy, on motivational states of the participants assessed with "Quality of Life Scale (QLS)" and on functional connectivity between the pairs of brain regions within brain reward system measured with resting-state functional magnetic resonance imaging. After three months of NEAR, the score of the "Motivation" item increased by 2.1 points compared with that assessed at baseline. On the other hand, NEAR did not affect functional connectivity between any pair of two brain regions within brain reward system. The finding that NEAR did not influence the functional connectivity may result from two factors: the contribution of the brain regions outside the reward system and methodological issues on defining region of interest within the brain reward system.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 認知機能障害 認知リハビリテーション 動機付け 報酬系 fMRI

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知機能障害、動機付け、社会機能障害の関係

神経認知機能(以下、認知機能と略記)の障害が統合失調症の社会機能障害の20~60%を説明することが明らかになって以降¹⁾、認知機能障害は治療標的となった。薬物療法の効果サイズは小さく、認知矯正療法(Cognitive Remediation, CR)に対する期待が高い。McGurkらのメタ解析²⁾(Am J Psychiatry, 164: 1791-802, 2007)等で、CRの認知機能に対する中等度の効果が実証され、申請者も関連4施設と本邦で最初にCRの一手法 NEAR (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation) に取り組み、同等の改善効果を得た³⁾(Ikezawaら, Psychiatry Res, 195:107-10, 2012)。しかし、その実践では、陰性症状、とりわけ目的志向的行動を困難にするavolition(意欲・自発性の障害)が障壁となり、参加者は達成感や自己効力感等の内的な報酬を得にくく、認知リハビリテーションに対する動機付け(intrinsic motivation, IM)が生じにくい。他方、IMは認知機能と社会的転帰の介在因子で、治療環境の工夫等で高めることが可能であり、さらに、IMは認知課題の成績と正に相関する。認知機能の改善が治療プログラム自体へのIMにとどまらず、参加者の生活全般に対するIMも高めるならば、NEAR参加者のIMを高める工夫は治療上の重要課題であり、その生物学的基盤の検討も不可欠である。

(2) 統合失調症の意欲・動機付けの障害

統合失調症のavolitionは、脳内報酬系の機能障害で生じる動機付けの障害と捉えられている。報酬系では腹側被蓋野からのドーパミン投射系が重視されているが、下記の4神経構造も関係し、動機の形成やそれに基づく目的指向的行動の発現等に異なる役割を担い、統合失調症の病態への関与が想定されている：

- ①腹側線条体系：報酬予測と強化学習
- ②眼窩前頭前野：報酬価値の脳内表現と更新
- ③前帯状皮質：報酬価値と労力の比較
- ④背外側前頭前野：報酬獲得のための行動選

択と意思決定。

しかし、IMと関係する神経構造はまだ特定されていない。申請者らは光トポグラフィ法で NEAR が背外側前頭前野機能を正常化することを見出したが⁴⁾、同法で報酬系の機能を十分に計測することは出来ず、fMRIが必要である。IMと関係する報酬系に対する NEAR の効果をより精細に検討することは、より柔軟な治療プログラムの開発を通じて精神科臨床に重要な意義をもつ。

2. 研究の目的

- (1) NEARの実践が内発的動機付け(IM)に及ぼす影響の解明
- (2) 脳内報酬系に対するNEARの生物学的効果の解明：報酬系脳領域間の機能的結合性(functional connectivity, 以下FC)の変化

3. 研究の方法

・被験者：鳥取大学医学部附属病院に通院中で、13~65歳、知能指数>70、物質依存や頭部外傷の既往がない、との基準を満たし、DSM-IVで統合失調症または統合失調感情障害と診断された患者を NEAR 群(以下 SC 群) 11名、公募で研究参加に同意した健常対照群(以下 HC 群) 15名の2群を対象に以下の解析を行った。NEAR 群は3ヵ月間の NEAR に基づく認知リハビリテーションを実施マニュアルに沿って実施した。

なお、NEAR 群の陽性・陰性症状評価尺度 PANSS の総得点は 65.4±13.3 点(平均値±標準偏差)であり、重症度としては軽症群と判断された。

(倫理面への配慮)

本研究は、鳥取大学医学部倫理委員会が承認し、事前にすべての参加者に研究の趣旨について十分な説明を行い、書面で同意を得た。

- (1) NEARの実践が内発的動機付け(IM)に及ぼす影響の解明

3ヵ月間の NEAR が IM にもたらす効果を、横断的及び縦断的研究デザインで検討する。NEAR 群を対象に、IM の指標としてクオリティ・オブ・ライフ評価尺度(QLS)の第Ⅲ因子「精神内界の基礎」の3項目「目的意識」、「意

欲」、「好奇心」を用いて評価した（各項目 0～6 点の 7 段階評価）。本研究では NEAR 施行前後での 3 項目の得点を Mann-Whitney 法で検定した。

さらに、NEAR 前後の QLS の差分と NEAR 実施前に評価した様々な心理社会的指標、すなわち、精神症状 (PANSS：総得点、陽性症状、陰性症状、総合精神病理)、認知機能 (BACS)、メタ認知 (BCIS)、社会機能 (SLOF) との関係、相関解析 (r : Pearson の積率相関係数) を用いて統計学的に検討し、IM の変化に関する予測因子の同定を試みた。

(2) 脳内報酬系に対する NEAR の生物学的効果：

NEAR の生物学的効果については以下の 2 課題について検討した。

① 意欲・動機付けの指標と関係する脳内報酬系領域のペアの同定：

NEAR 実施前に評価した QLS の 3 項目を IM の指標とし、これらの指標と関連する報酬系 4 領域間の FC (4 領域から 2 領域の組合せ数を求めるため計 6 通りとなる) の特定を試みた。

脳内の報酬系 4 領域は前述した様に以下の通り：

-
- ・腹側線条体系：ventral striatum, VS
 - ・眼窩前頭前皮質：orbitofrontal cortex, OFC
 - ・前帯状皮質：anterior cingulate cortex, ACC
 - ・背外側前頭前皮質：dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC
-

安静時 fMRI は Siemens 社製 3T の MRI 装置を用いて、課題を負荷せず、被験者が安静・開眼を維持する状態で 8 分間撮像した。ROI を各報酬系脳領域に設定し、合計 6 通りの報酬系領域の組合せに関して、解析ソフトウェア CONN を用いて FC を求め、QLS の 3 項目との関連を相関解析で検討した。

② 脳内報酬系に対する NEAR の生物学的効果の解明：

NEAR 実施前に評価した QLS 3 項目の得点と、同様に NEAR 前に測定した報酬系脳領域間の FC が相関を示す脳領域のペアにおいて、NEAR の前後で測定した FC を paired t test で比

較した。

4. 研究成果

<結果>

(1) NEAR の実践が内発的動機付け (IM) に及ぼす影響の解明

① QLS 3 項目の NEAR 前後での変化 (平均±標準偏差)

・目的意識

前 2.3±0.4 ; 後 2.5±0.4 $p=0.37$

・意欲

前 2.1±0.3 ; 後 3.6±0.7 $p<0.05$

・好奇心

前 2.4±0.8 ; 後 3.2±0.6 $p=0.15$

「意欲」の得点は NEAR 実施後に有意に増加した。これに対して、QLS の他の項目「目的意識」、「好奇心」の各得点は、NEAR 後も有意な変化を認めなかった。

② QLS の 3 項目と相関を示す NEAR 前に評価した臨床指標

QLS の 3 項目のいずれか一つとでも有意な相関を示した臨床指標は PANSS 「陰性症状」得点のみであり、QLS 「意欲」の得点と負の相関を示した ($r = -0.52$, $p<0.05$, $n=11$)。QLS の各項目は、高得点の方がその項目と関係する生活の質が高いことを意味する。

(2) 脳内報酬系に対する NEAR の生物学的効果の解明

① 意欲・動機付けの 3 指標 (QLS) と報酬系脳領域間の FC との関係 (NEAR 実施前のベースラインで測定した QLS および FC) は以下に示す通り。

合計 6 つの可能なペアの内、OFC-ACC、ACC-DLPFC、VS-ACC の 3 ペアが QLS の 3 指標のいずれかと相関を示した。括弧内に相関係数と p 値を示した。いずれも $n = 11$ 。

A. 「目的意識」と関係する報酬系脳領域ペア以下の 2 ペアでその FC と QLS 「目的意識」得点が正の相関を示した。

・OFC-ACC ($r = 0.49$, $p<0.05$)

・ACC-DLPFC ($r = 0.60$, $p<0.01$)

B. 「意欲」と関係する報酬系脳領域ペア

以下の3ペアでそのFCとQLS「意欲」得点が正の相関を示した。

- VS-ACC ($r = 0.49, p < 0.05$)
- OFC-ACC ($r = 0.61, p < 0.01$)
- ACC-DLPFC ($r = 0.45, p < 0.05$)

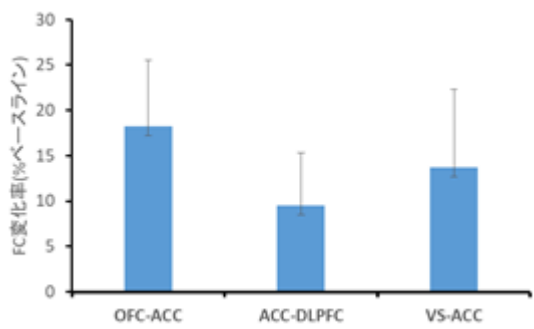
C. 「好奇心」と関係する報酬系脳領域ペア

以下の2ペアでそのFCとQLS「目的意識」得点が正の相関を示した。

- VS-ACC ($r = 0.53, p < 0.05$)
- OFC-ACC ($r = 0.54, p < 0.05$)

②意欲・動機付けと関係する報酬系脳領域間のFCに対するNEARの効果

QLS 3項目の得点と同様にNEAR実施前に測定した報酬系脳領域間のFCがこれらの意欲・動機付け指標と相関を示した脳領域のペアについて、NEAR実施前後で測定したFCをpaired *t*-testで比較した。4. (2) ①の結果より、NEAR実施前のベースラインで、FCがQLS 3項目のいずれかと相関した報酬系脳領域ペアに関して、NEAR前後のFCの変化率[$\Delta FC / \text{NEAR前FC} \times 100 = (\text{NEAR後FC} - \text{NEAR前FC}) / \text{NEAR前FC} \times 100$]を求めた。NEAR後にfMRIの撮像ができたのは10



名であり、1名は撮像できなかった。

図1 NEAR前後の機能的結合性(FC)の変化

図1に、NEAR実施前後での報酬系脳領域ペアのFCの変化率を示す。

ベースラインで評価した際、QLSの意欲・動機付け指標と関連を示した3つの報酬系領域間のFCは、いずれもNEAR後に有意な増加を示さなかった。

- OFC-ACC : $18.2 \pm 7.3\%$ ($p=0.15$)
- ACC-DLPFC : $9.5 \pm 5.8\%$ ($p=0.38$)
- VS-ACC : $13.7 \pm 8.6\%$ ($p=0.33$)

即ち、NEARは、意欲・動機付けと関連する報酬系脳領域間のFCを有意に変化させることはなかった。

<考察>

本研究の結果、3ヵ月間の認知矯正療法NEARの実施は、クオリティ・オブ・ライフ評価尺度(QLS)の意欲・動機付けに関連する3項目「目的意識」、「意欲」、「好奇心」の内、「意欲」を統計学的有意に向上することが明らかになった。また、「意欲」は横断面で評価したPANSS「陰性症状」得点と負の相関を示し、「陰性症状」の重症度が軽い方が「意欲」が高いことを確認した。QLSを指標とする意欲・動機付け関連3項目と安静時fMRIで求めた脳内報酬系領域間のFCとの関係では、6ペアの領域間の内、OFC-ACC、ACC-DLPFC、VS-ACCの3ペアで統計的に有意な正の相関を示し、報酬系脳領域間のFCが意欲・動機付けの程度を反映し、FCが増すと意欲・動機付けが高まる可能性が考えられる。しかし、認知矯正療法NEARを3ヵ月間実施した後、ベースラインのデータにおいて意欲・動機付けに関連する可能性が示唆された3つの報酬系脳領域ペア、OFC-ACC、ACC-DLPFC、VS-ACCのFCはいずれも有意な変化を示さなかった。このため、NEARがもたらす意欲・動機付けの向上が生じるメカニズムは、これらの報酬系領域間のFCが高まることに拠るものではない可能性が高い。

NEARはその実施にあたり、参加者の内発的動機付けを高め、能動的に認知リハビリテーションに取り組むことを推奨している。実際、認知リハビリテーションに用いる教育用ソフトウェアや言語セッションで出される課題の選択等において、参加者自身の意向を取り入れる文脈化を図っている。こうした実践が、本研究においてもQLSの「意欲」を向上した可能性が考えられる。

横断面でのQLSの意欲・動機付けに関連する3指標「目的意識」、「意欲」、「好奇心」は報酬系脳領域内の神経構造の3組のペアOFC

-ACC、ACC-DLPFC、VS-ACCの内、少なくとも2ペアのFCと正の相関を示した。この事実は、報酬系領域間の神経活動が意欲・動機付けの指標となる脳機能に寄与していることを示唆する。先行研究では、統合失調症群で、腹側線条体の一部である側坐核とOFCの神経結合の強度は意欲の障害の程度と負の相関を示した⁵⁾。本研究ではVS-OFCのFCは意欲・動機付けに関するQLSの3項目の何れとも関連を示さなかった。先行研究は対象集団の陰性症状をScale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)で評価しているため、PANSSの陰性症状得点で評価した本研究との比較は難しいが、本研究の対象者の陰性症状が軽度であることが関係した可能性がある。

我々は、NEARが作業記憶課題施行中の背外側および腹外側前頭前皮質や前頭極部の活性化の程度を増すという神経可塑的变化をもたらすことを示した⁴⁾。近年の認知リハビリテーションが脳機能に及ぼす効果をActivation Likelihood Estimation法でメタ解析した研究によれば、認知リハビリテーションで可塑的变化が生じる脳領域は、認知課題に関わるDLPFC等だけでなく、感情認知に関係する脳領域などに拡がりを見せている⁶⁾。したがって、NEAR意欲や動機付けに関わる脳内報酬系に可塑的变化をもたらす可能性は否定できない。実際、QLSの意欲・動機付け関連3項目と安静時fMRIで求めた脳内報酬系領域間のFCは、OFC-ACC、ACC-DLPFC、VS-ACCの3ペアで有意な正の相関を示した。この結果は、報酬系脳領域間のFCが意欲・動機付けの程度を反映する可能性を示唆した。しかし、これら3ペアのFCはNEAR前後で変化しておらず、NEARの意欲・動機付けに対する改善効果をこの3ペアのFCだけで説明することはできなかった。その理由として、本研究では報酬系各領域のROIをかなり広く設定したことに問題があった可能性がある。本研究を踏まえ、今後は報酬系のROIを細かく設定するとともに、報酬系以外の脳領域、例えば、前頭前皮質や辺縁系に投射し、意欲・動機付けと関係するドーパミン系の起始核である腹側被蓋野や報酬系との関係が想

定されている扁桃体を含めた解析を行う必要がある。

○引用文献

1. Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull*, 26: 119-136, 2000
2. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164:1791- 1802, 2007.
3. Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, et al. The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Res*, 195: 107-110, 2012.
4. Pu S, Nakagome K, Yamada T, et al. A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 153:87-95, 2014.
5. Park IH, Lee BC, Kim J-J et al. Effort-based reinforcement processing and functional connectivity underlying amotivation in medicated patients with depression and schizophrenia. *J Neurosci*, 37: 4370-4380, 2017.
6. Ramsay IS, MacDonald AW 3rd. Brain correlates of cognitive remediation in schizophrenia: activation likelihood analysis shows preliminary evidence of neural target engagement. *Schizophr Bull*. 41: 1276-1284, 2015.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

1. Pu S, Nakagome K, Itakura M et al. (7人中7番目) Right frontotemporal cortex mediates the relationship between cognitive insight and subjective quality of life in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018. DOI:10.3389/fpsy.2018.00016 (査読有)
2. Itakura M, Pu S, Ohdachi H et al. (8人中8番目) Association between social functioning and prefrontal cortex

- function during a verbal fluency task in schizophrenia: a near-infrared spectroscopic study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 71: 769-779, 2017. DOI:10.1111/pcn. 2018.12548. (査読有)
3. Terachi S, Yamada T, Pu S et al. (6人中6番目) Comparison of neurocognitive function in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia in later life: a cross-sectional study of euthymic or remitted, non-demented patients using the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in schizophrenia (BACCS-J). *Psychiatry Res.* 254: 205-210, 2017. DOI:10.1016/j.psychres.2017.04.058. (査読有)
 4. Pu S, Nakagome K, Itakura M et al. (6人中6番目) Association of fronto-temporal function with cognitive ability in schizophrenia. *Sci Rep.* 2017 DOI: 10.1038/srep42858. (査読有)
 5. Pu S, Nakagome K, Miura et al. (6人中6番目) Associations between depressive symptoms and fronto-temporal activities during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 2016 DOI: 10.1038/srep30685. (査読有)
 6. Pu S, Nakagome K, Yamada T et al. (14人中14番目) Social cognition and prefrontal hemodynamic responses during a working memory task in schizophrenia. *Sci Rep.* 2016. DOI: 10.1038/srep22500. (査読有)
 7. Pu S, Nakagome K, Itakura M et al. (6人中6番目) The association between cognitive deficits and prefrontal hemodynamic responses during performance of working memory task in patients with schizophrenia. *Sch Res.* 172:114-122, 2017. DOI: 10.1016/j.schres. 2016.01.045. (査読有)

[学会発表] (計 2 件)

1. 兼子幸一, 基調講演 認知機能障害の多様な回復経路: 神経可塑性、動機付け、非機能的信念 第 4 回 CEPD (Cognition Enhancement in Psychiatric Diseases) 研究会). 2018 年 3 月 10 日, 国立精神・神

経医療研究センター(東京都小平市).

2. 兼子幸一, シンポジウム「脳の可塑性への働きかけ」統合失調症の認知機能障害とその治療, 第 19 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2015 年 12 月 12 日, 仙台国際センター (宮城県仙台市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

兼子 幸一 (KANEKO Koichi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号: 50194907

(4) 研究協力者

朴 盛弘 (PU, Shenhong)

板倉 征史 (ITAKURA, Masashi)