

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 14 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460920

研究課題名(和文)過敏性腸症候群の意思決定とその神経基盤

研究課題名(英文) The neural substrates of decision making in patients with irritable bowel syndrome an fMRI study.

研究代表者

相澤 恵美子 (Aizawa, Emiko)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・科研費研究員

研究者番号：00639049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：過敏性腸症候群(IBS)はストレスによって腸管の運動機能における異常を示すが、認知機能についてはまだよくわかっていない。直感的意思決定時には、IBS群では健常者と異なるとの仮説をアイオワギャンブリングタスクを用い脳機能画像にて明らかにした。結果は、IBS群ではTask時の最終獲得金額が健常者よりも多く、左背外側前頭前野の有意な賦活が関与していると考えられた。また、全Task施行中の左島皮質と前帯状回の結合がIBS群と健常群では異なることが分かった。脳と腸双方向の応答が活発であるIBS群において、意思決定における脳内神経基盤の形成に、Bodyからのシグナルが関与していることが推測された。

研究成果の概要(英文)：Patients with irritable bowel syndrome (IBS) exhibited an exaggerated sensorimotor function of the gastrointestinal tract in response to stress. However, the emotion-cognition sequence is largely unknown for IBS. We hypothesized that brain processing in individuals with IBS, during decision making, is different from that of healthy controls, due to increased activity of the insula and anterior cingulate cortex (ACC) as well as altered connectivity among brain regions. The results suggested that IBS subjects had significantly more advantageous card selections and gaining money. The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in IBS subjects is likely to be activated during decision making under ambiguity. Moreover, dynamic causal modeling analysis during decision making revealed significantly different connectivity in subjects with IBS, compared with controls. These findings suggested that gut feeling is involved in decision making individuals with IBS.

研究分野：心身医学

キーワード：過敏性腸症候群 意思決定 アイオワギャンブリングタスク 脳腸相関

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群は、ストレスによって症状が悪化し、消化管運動機能異常、消化管知覚過敏および不安や抑うつ等の心理的異常を併せ持つ機能性消化管疾患で、その病態生理のメカニズムには、ストレスに対する生体反応の一つである脳腸関連の主要なメディエーター Corticotropin-releasing hormone (CRH) が関与していると考えられている (Fukudo S, et al. Gut 1998;42:845-9)。人の中枢神経と消化管壁内神経系機能は自律神経を介して双方向に影響している。(Mayer EA. Nat Rev Neurosci 2011;12:453-66)。若年期のストレスや虐待は、過敏性腸症候群発症に至る重要なリスク因子とみなされている。ストレスや幼少期の心的外傷体験は消化管壁内神経系、自律神経そして中枢神経間の双方向の経路を介した消化管機能に影響することに加え、中枢神経の構造と機能の発達に関与し、ストレスによる自律神経及び神経内分泌反応、認知機能特に遂行機能にも影響すると考えられる。(Drossman DA. Am J Med 1994;97:105-7)。さらに、人生早期のストレスは海馬体積を減少させるなど脳構造の変化を招き、記憶の機能障害をもたらすことも報告されている (Hedges DW, et al. Cogn Behav Neurol 2003;16:219-24)。

過敏性腸症候群の脳と腸の関係は、認知機能に影響を及ぼしていることを我々はすでに報告している。我々の先行研究では、過敏性腸症候群と健常者に認知柔軟性を調査するための課題 Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を負荷した。認知柔軟性は主に背外側前頭前野の活動が重要だといわれている。行動データでは保続エラー数やセットの維持困難の増加が健常者群と比較し過敏性腸症候群で見られた。このことは、IBS 群には行動抑制と注意機能に問題があることを示しており、脳領域における原因として、過敏性腸症候群で右外側前頭前野、海馬での活性低下及び左後部島皮質の活性増加、背外側前頭前野-前補足運動前野の connectivity の異常、前補足運動野から尾状核への intrinsic connection の結合が有意に強いことが関与した結果であることを報告している (図 1, Aizawa E, et al. Gastroenterology 2012; 143: 1188-1198)。意思決定はある目的を達成するために、複数の選択肢の中から最適と思われるものを選ぶという人間の最も大切な心のはたらきとして、思考、情動、言語、行動、意識などに関わり、大脳皮質、基底核、小脳、大脳辺縁系、脳幹にわたる広範囲の脳の関与が報告されている。意思決定は無意識のうち自動的にすることもあれば、事前に選択の結果を熟慮して予想することもある。高度な意思決定には、結果を先読みする熟慮的な意思決定に加えて、直感的な意思決定も重要で、特に後者には情動が深く関与していることが分かっている。

アイオワ・ギャンプリングタスク (Bechara A,

et al. Cognition 1994;50:7-15) は、現実世界の意思決定を模倣した認知や情動の研究に広く使われ、主に腹内側前頭前野の機能を測定する神経心理学的検査である。この課題の目的は、出来るだけ多くのお金を得ることであり、参加者は最初"直感"に従ってカードを選ぶが、ある程度経験を積むと予測的な行動をするようになり、さらには、正しい行動がわかって定型的な動作を繰り返すようになる。4 枚中 2 枚のカードは"不利なカード"となっていて、長期的に見れば収支はマイナスになる。残りの 2 つのカードは"有利なカード"となっていて、長期的に見れば収支はプラスになる。薬物中毒、神経性食思不振症、病的賭博、統合失調症、注意欠陥障害、強迫性障害などの精神病理学的疾患では不利なカードを選択し続けることが報告されている (Li X, Lu ZL, et al. Hum Brain Mapp 2010;31:410-23)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、腸感覚が脳の情動形成にストレートに、より鋭敏に影響している過敏性腸症候群の病態生理がどう意思決定に関与しているのか脳内神経基盤について明らかにすることである。

3. 研究の方法

1) 対象は、過敏性腸症候群 30 名 (男性 15 名/女性 15 名: 平均年齢 21.5 ± 2.2)、健常者群 (HC) 30 名 (男性 15 名/女性 15 名: 平均年齢 20.8 ± 2.0) である。アイオワ・ギャンプリングタスク施行中の特に ambiguity な意思決定に関与する脳活動について脳画像解析の標準的な解析を行い過敏性腸症候群の健常者群とは異なる活動領域を明らかにする。

2) 脳の形態的特徴を調べるため白質の神経線維の走行を画像化した拡散テンソル画像 (DTI) の拡散異方性の程度を表す Fractional Anisotropy (FA) について過敏性腸症候群と健常者との相違を分析する。

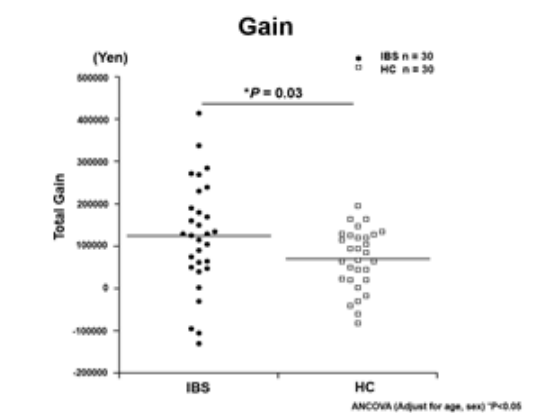
3) 直接計測することが出来ない神経レベルにおける神経細胞群の相互作用を評価する effective connectivity 分析法である Dynamic Causal Modeling (DCM) (Friston KJ, et al. Neuroimage 2003;19:1273-302) を使用し健常者と過敏性腸症候群との領域間結合の違いについて明らかにする。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会 承認のもと施行した。

4. 研究成果

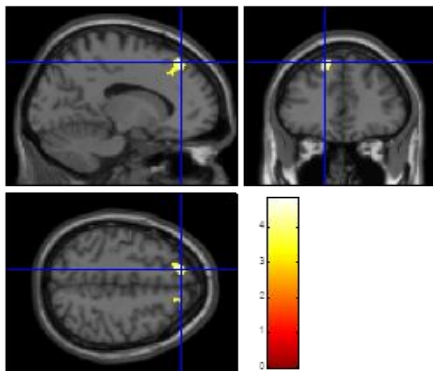
最終的な獲得金額は過敏性腸症候群が健常者群と比較し有意に多かった (図 1)。

(図1) 獲得金額



過敏性腸症候群で有利なカードと不利なカードの選択が交差した 40 施行までの脳活動は、過敏性腸症候群では左外側前頭前野 (Brodmann area 8) が有意に高かった (図 2)。

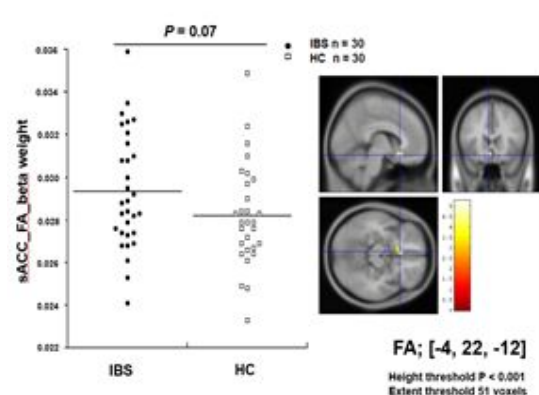
(図 2) アイオワ・ギャンプリングタスク 40 施行までの群が健常者群より有意な脳活動部位



$P < 0.05$, corrected

神経線維の走行を画像化した DTI の拡散異方性の程度を表す FA 値では subgenual Anterior cingulate cortex において、過敏性腸症候群が健常群より高値であり白質繊維密度の上昇が認められた (図 3)。

(図 3) DTI (FA): 過敏性腸症候群で健常者群より FA 値が有意であった脳部位



Effective connectivity に関しては過敏性腸症候群では Task 施行中、島皮質から前帯状回への結合において健常群と異なる反応を示した。

【結論】過敏性腸症候群は、最終的な獲得金額が有意に多く、健常群より早い時期に Task を理解し選択していることが分かった。関連する脳部位は背側前頭前野であり、ambiguity な状況下での意思決定時には、より合理的な思考が形成されていることが示唆された。Effective connectivity の結果では内臓感覚情報を知覚する島皮質から前帯状回への結合が、Task 全体を通して過敏性腸症候群と健常群では異なっており、過敏性腸症候群の内臓知覚が過敏であるという病態特性は ambiguity な状況下での意思決定時にはむしろ有意に働き、リスク回避的意決定がされていることが推測できた。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

相澤恵美子、河内山 隆紀、佐藤 康弘、森下 城、関口 敦、事崎 由香、鹿野 理子、金澤 素、嶋 啓節、杉浦 元亮、虫明 元、川島 隆太、福土 審

“過敏性腸症候群の ambiguity な状況下における意思決定時の脳内基盤”
第 57 回日本心身医学総会、東京、2015.5

相澤恵美子 福土審“Body からのシグナルは直感的意思決定にどう影響するか？過敏性腸症候群が示す神経基盤”

第 22 回日本行動医学会学術総会 シンポジスト、仙台、2015.10

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相澤恵美子 (EMIKO AIZAWA)
国立精神・神経医療研究センター・神経研
究所 疾病研究第三部・科研費研究員
研究者番号：00639049

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

福土 審 (FUKUDO SHIN)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80199249

虫明 元 (MUSHIAKE HAJIME)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80219849

川島 隆太 (KAWASHIMA RYUTA)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号：90250828

杉浦 元亮 (SUGIURA MOTOAKI)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号：60396546

河内山 隆紀 (TAKANORI KOCHIYAMA)
株式会社 国際電気通信基礎技術研究所・
脳情報通信総合研究所・研究員
研究者番号：90380146

佐藤 康弘 (SATO YASUHIRO)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：20375033

関口 敦 (SEKIGUCHI ATSUSHI)
国立精神・神経医療研究センター・室長
研究者番号：50547289

金沢 素 (KANAZAWA MOTOYORI)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：70323003

鹿野 理子 (KANO MICHIKO)
東北大学・学際科学フロンティア研究所
所新領域創成研究部・助教
研究者番号：20344658

森下 城 (MORISHITA JOE)
医療法人 佐々木胃腸科・医師
研究者番号：00375031

事崎 由佳 (KOTOZAKI YUKA)
福島県立医科大学ふくしま国際医療科学
センター・助教
研究者番号：10569578

(4) 研究協力者

()

該当なし