

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07913

研究課題名(和文) 目標生成の障害を含む陰性症状と社会認知機能が統合失調症患者の社会機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of negative symptoms including impairment in goal generation process and social cognitive function on social function in patients with Schizophrenia

研究代表者

橋本 直樹 (Hashimoto, Naoki)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：40615895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：EBDM課題について、統合失調症患者41名、健常者12名で検討した。高負荷課題の選択を従属変数とし、報酬額、報酬確率、診断と、それぞれの交互作用を固定効果、被験者をランダム効果とした混合効果モデルにおいて、報酬額、報酬確率の主効果および、報酬額と報酬確率の交互作用を認めたものの、診断の主効果、診断と報酬または報酬確率の交互作用は認めなかった。RBL課題について、統合失調症患者48名、健常者19名を比較した。ペア記号のどちらが成功確率が高いかを判断する課題で、最も易しい課題の正解率は患者群で有意に低かった。最も難しいペアの正答率は、統合失調症患者の解体症状および社会機能と有意に相関した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症は人口の0.3-0.7%が罹患する頻度の高い疾患であるが、多くの患者は就労、就学の継続が困難であり、社会機能の改善が大きな課題となっている。統合失調症では、幻覚や妄想などの陽性症状と比較して、陰性症状と認知機能障害が社会機能により強く影響することが知られている。我々は陰性症状の生物学的基盤と考えられている強化学習の障害とコストベネフィット分析の障害を評価する課題を行い、強化学習の障害を評価するRBL課題の成績が認知機能障害および社会機能の障害と相関することを見出した。本研究から強化学習の障害の評価および、障害を改善するアプローチが患者の社会機能を改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The EBDM task was examined in 41 patients with schizophrenia and 12 healthy subjects. In a mixed-effects model with the choice of high-load task as the dependent variable, reward amount, reward probability, diagnosis, and their interactions as fixed effects and subjects as random effects, we found main effects of reward amount and reward probability and interactions between reward amount and reward probability, but no main effect of diagnosis or interactions between diagnosis and reward or reward probability. For the RBL task, 48 schizophrenic patients and 19 healthy controls were compared. In the task to determine which of the paired symbols had a higher probability of success, the rate of correct responses for the easiest task was significantly lower in the patient group. The rate of correct responses to the hardest pair was significantly correlated with disorganization symptoms and social functioning in the schizophrenic patients.

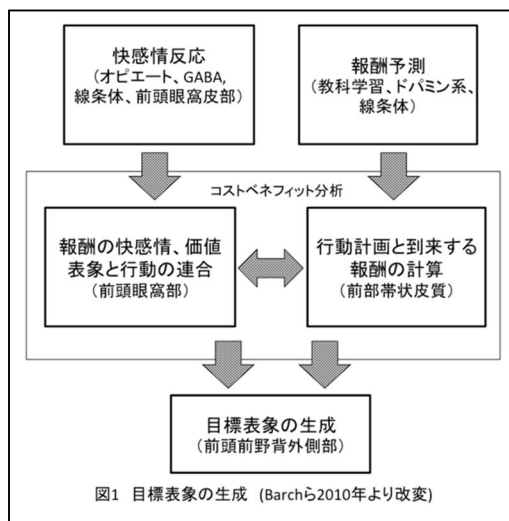
研究分野：認知機能障害

キーワード：統合失調症 陰性症状 強化学習 コストベネフィット分析 EBDM課題 RBL課題

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症において、症状の改善と社会機能の回復を果たした、いわゆるリカバリーを達成した当事者の割合は、メタ解析の結果で 13.5%と低い。社会機能に関しては、2012 年の Green らの研究では、初期の視覚処理機能、社会認知機能、陰性症状、自己に関するマイナスの認知が、影響することが示されている。(Green MF, Arch Gen Psychiatry, 2012)このうち陰性症状は有効な治療法がまだ確立されておらず、このことが低いリカバリー率の原因と考えられている。

陰性症状について現在有力視されている Barch らのモデルによれば、その生物学的基盤は図 1 の様に図式化される(Barch DM, Schizophr Bull, 2010)。図 1 に示された目標表象の生成過程の障害は陰性症状の中核と思われるが、患者での障害の程度、障害の脳基盤についてはまだ個別の報告が散見される段階であり、複数の生成過程を同時に評価した報告は見られない。我々は特に強化学習に関連する Reward Based Learning (RBL)課題と、コストベネフィット分析に関連することが報告されている Effort Based Decision Making 課題に着目した。両課題とも過去に統合失調症患者で障害が報告されているが、同時に計測されたことはない。またこれらの課題の成績が、神経認知機能や社会認知機能の障害とどのように影響しあって社会機能に影響するかも明らかではない。また、強化学習やコストベネフィット分析の障害の生物学的基盤についての検討もまだ少ない。



## 2. 研究の目的

1) RBL 課題で評価される強化学習の障害および、EBDM 課題で評価されるコストベネフィット分析の障害が、神経認知機能や社会認知機能の障害と関係して、どのように統合失調症患者の社会機能に関わるのかを明らかにする。

2) 強化学習の障害およびコストベネフィット分析の障害の生物学的基盤を明らかにする。

## 3. 研究の方法

研究は北海道大学病院精神科神経科(以下、当科)および関連施設において行う。統合失調症患者および健常者を対象とする。統合失調症の診断は DSM-V の基準を用いる。また精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.: Mini-International Neuropsychiatric Interview)を用いていずれの精神疾患も持たないことを確認した健常者を対象とする。

陰性症状の症状評価には、日本語版 The Brief Negative Symptom Scale (BNSS)を用いる。コストベネフィット分析の評価には、The Effort Based Decision Making (EBDM)課題を用いる。ノート PC を用いて画面に刺激を呈示し、低負荷・低報酬条件(利き手人差し指でボタン押しさせる)が高負荷・高報酬条件(非利き手小指でボタン押しさせる)を選択し、指示された指でボタンを連打させる課題を行う。高負荷・高報酬条件を選択する頻度からコストベネフィット分析を評価する。強化学習の評価には、The Reward Based Learning (RBL)課題を用いる。ノート PC を用いて画面に、それぞれ異なる報酬確率を持つ 6 つの図形をペアにして 2 つずつ呈示し、いずれかの図形を選択させる。被験者にはペアを固定した第 1 段階でそれぞれの図形の報酬確率を学習させ、ペアが偽ランダムとなる第二段階を行うことで報酬強度と刺激図形との連合に関する強化学習を評価する。社会認知機能の評価には、The Evaluation Study for Social Cognition Measures in Japan (ESCoM)研究にて開発中のバッテリー検査を用いる。神経認知機能の評価には、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)を用いる。社会機能の評価には、日本語版 Specific Level of Functioning Scale (SLOF)を用いる。脳の体積を高解像度 T1 強調画像 (T1)、白質線維構造を拡散強調画像 (Diffusion tensor imaging, DTI)、安静時の機能的結合を安静時機能画像 (resting state functional MRI; rsfMRI) で評価する。

以上の評価ののうち、SLOF を従属変数、BNSS、EBDM task、RBL task から構成される陰性症状、新規検査で評価される社会認知機能、BACS で評価される神経認知機能を独立変数とした構造方程式モデリングを作成し、もっとも当てはまりの良い構造式を探索する。得られた構造式において、陰性症状と社会認知機能、特に強化学習、コストベネフィット分析、社会認知機能の社会機能に対する貢献度を分析する。

また、EBDM および RBL 課題についてそれぞれの課題の成績を健常者と統合失調症患者で比較する。EBDM 課題については、高負荷高報酬の課題選択を従属変数、診断、高報酬/低報酬、報酬を得られる確率を独立変数、年齢、性別を nuisance 変数として診断、高報酬/低報酬、報酬を得られる確率の主効果と交互作用の有意性を確認する(ancova)。RBL 課題については第一段階の学習課題を達成した被験者の第二課題の成績を比較する。カテゴリー変数の群間比較は二乗検定、連続変数の群間比較は wilcoxon の順位和検定を行った。連続変数間の無相関の検定には spearman の相関係数を用いた。

#### 4. 研究成果

現時点で、社会認知機能課題については、検査結果の整理中でありまだ解析は行っていない。このため、構造方程式モデリングを用いた解析も未実施である。また頭部 MRI 画像の解析もまだ行っておらず、生物学的基盤の解析も未実施である。

EBDM 課題について、統合失調症患者 41 名、健常者 12 名からのデータを比較検討したところ、高報酬高負荷課題の選択を従属変数とし、報酬額、報酬確率、診断と、それぞれの交互作用を固定効果、被験者をランダム効果とした混合効果モデルにおいて、報酬額 ( $F(1, 2053)=20.3, p<0.001$ )、報酬確率 ( $F(3, 2053)=125.6, p<0.001$ ) の主効果および、報酬額と報酬確率の交互作用 ( $F(3, 2053)=5.5, p<0.001$ ) を認めたものの、診断の主効果 ( $F(1, 51)=0.8, p=0.39$ )、診断と報酬の交互作用 ( $F(1, 2053)=0.1, p=0.794$ )、診断と報酬確率の交互作用 ( $F(3, 2053)=1.6, p=0.18$ ) は認めなかった(図 2)。今回の研究では臨床での使用を視野に入れて、報酬の支払いを行わず、提示される獲得額の増加を目指すゲームのような形での実施となったことが影響したことが考えられた。

RBL 課題について、統合失調症患者 48 名、健常者 19 名からのデータを比較検討した。2 つペアの記号について、どちらがより成功確率が高いかを判断する課題で、もっとも易しい課題(学習段階で使用したが、成功確率 90%と 10%のペア)の正解率が統合失調症患者で有意に低かった。また統合失調症患者において、最も難しいペア(学習段階での成功確率 30%と 10%のペア)の組みあわせの正答率は、BNSS との相関は認められないものの、Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)の解体症状、および Specific Levels of Functioning (SLOF) で測定される社会機能と有意に相関した。(Spearman's rho =0.45,  $p<0.05$ , 図 3)。この結果について、RBL 課題で測定される強化学習は陰性症状よりもむしろ認知機能とかんれんし、社会機能に影響する可能性が示唆された。

今後は、社会機能、神経認知機能の結果が揃うのを待って、当初予定の構造方程式モデリングを用いた解析を行う。また MRI による生物学的基盤の解析についても、データが揃い次第着手する予定である。

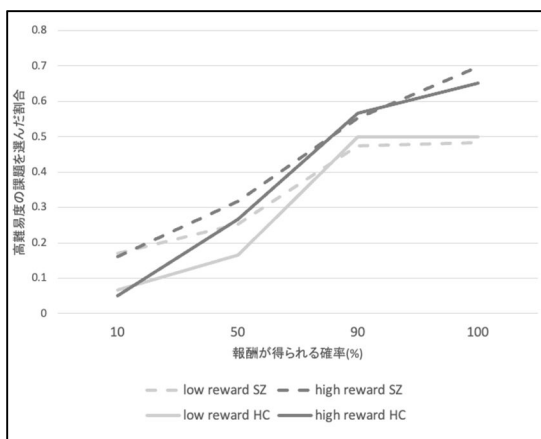


図 2 EBDM 課題の結果

\* 健常者群と患者群の比較において、報酬額の主効果 (high vs low) 報酬確率の主効果 (10 vs 50 vs 90 vs 100) は認めているが、診断の主効果や診断が関連する交互作用はみとめていない。

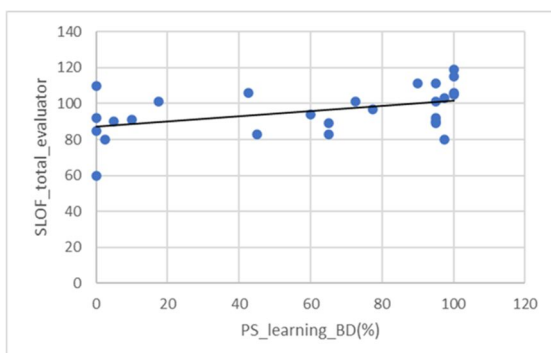


図 3 RBL 課題の結果

\* 患者群において、第二課題の難しい課題(図形 B(成功確率 10%)と図形 D(成功確率 30%)のペア)における成績と、SLOF で測定される社会機能の間に正の相関を認める。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 橋本直樹、豊巻篤人、久住一郎	4. 巻 4
2. 論文標題 統合失調症患者における動機づけ低下の 生物学的基盤	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 79-82
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野原万梨子、橋本直樹、豊巻敦人、服部幸子、國峯桜、秋山久、久住一郎
2. 発表標題 統合失調症患者の強化学習課題における障害に関する研究
3. 学会等名 BPCNP4 学会合同年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	豊巻 敦人  (Atsuhito Toyomaki)  (70515494)	北海道大学・大学病院・助教    (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------