

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861039

研究課題名(和文) PETを用いたドーパミン神経系による自己意識の制御機構に関する研究

研究課題名(英文) A PET study of dopaminergic modification of conscious experiences

## 研究代表者

高畑 圭輔 (Takahata, Keisuke)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：20645311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：sense of agencyを定量評価する心理課題をうつ病患者17名に施行し、健常者(21名)と同様の修飾作用がうつ病患者では認められないことを明らかにした。次に共感性を定量評価するための課題を確立し、健常者12名を対象にfMRI実験を行ったところ、主観的共感性が他者よりも自らが行った行為に伴う結果に対して増強することが確認された。さらに[11C]FLB457を用いたPETによって測定したドーパミンD2受容体と前頭葉機能の関連を検討したところ、右前頭前野におけるD2受容体密度と前頭葉機能との間に負の相関が認められた。以上よりドーパミン神経伝達による主観的体験の制御機構の一端が明らかにされた。

研究成果の概要(英文)：To elucidate dopaminergic modification of conscious experiences, we conducted three experiments. First, using the modified intentional binding task, we revealed healthy subjects and depressive patients showed different patterns in emotional modulation of sense of agency. Our results showed that depressive patients showed diminished tendency of self-serving bias for negative outcomes compared healthy subjects. Second, we designed the behavioral task to evaluate subject's feeling of empathy for the opponent who showed emotional reaction for the punishment. We found that empathy for the opponent is diminished when punishment was given by another subject. We are conducting fMRI study using this behavioral task. Third, we investigated association among dopamine D2 receptor density measured by [11C]FLB457 PET and capacity for divergent thinking. We revealed D2 receptor density in the right prefrontal cortex showed a negative correlation with divergent thinking capacity.

研究分野：精神医学

キーワード：ドーパミン 主観的体験

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 主観的体験の客観的・定量的測定方法

統合失調症は、思春期から青年期にかけて発症する多彩な症候を示す精神疾患である。臨床的には、行為や知覚の実感が減弱する離人症状、自らの意志で随意運動を行っているにも関わらず「他人からさせられている」と訴えるさせられ体験や、他人から考えを吹き込まれていると訴える思考吹入などの病的体験が出現する。これらの症候は「自我障害」と称され、診断の際に特に重要な位置を占める症候である。自我障害は意識(主観的体験)の諸側面が変容した症候であるが、特に障害されやすいのは意志作用感 sense of agency と呼ばれる要素であることが繰り返し指摘されている (Jeannerod, 2009; Gallagher 2000)。また、統合失調症では共感性などの社会認知なども障害されやすいことが知られている。

sense of agency の成立には、内部モデルと呼ばれる運動予測プロセスに基づく運動制御機構が密接に関わっているとされ、機能的MRI(fMRI)と心理課題を用いた研究が多数行われてきた (Farrer et al., 2004)。過去のほとんどの研究では、随意運動の自己帰属感を被験者本人に二者択一で選択させる「直接評価法(explicit measure)」と呼ばれる行動測定法が用いられている。しかしながら、直接評価法には、主観によるバイアスの影響を受けやすく、客観的・定量的な評価が困難であるというデメリットが存在する (Synofzik et al., 2008)。この欠点を回避するために近年提案されているのが、「間接評価法(implicit measure)」である。間接評価法は、自己帰属感の客観的・定量測定が可能であることに加え、自己帰属感の変化をより鋭敏に捉えることが可能というメリットを有する。代表的なパラダイムとして intentional binding (Haggard et al., 2002) が挙げられる。intentional binding 課題により、sense of agency を定量評価することが可能である。

### (2)PETを用いたドーパミンD<sub>2</sub>受容体のイメージング

統合失調症では、ドーパミン系の神経伝達異常が繰り返し指摘されてきた (Farde et al., 1997; Okubo et al., 1997)。特に、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断作用を有する抗精神病薬によって自我障害を含む精神症状が改善すること、ドーパミン系を促進するamphetamineやmetamphetamineの投与によって自我障害に類似した症状が誘発されることが知られており、ドーパミン系の神経伝達異常が何らかの形で自我障害の成立に関与していると推測される。しかしながら、そもそもドーパミン系神経伝達が主観的体験をどのように制御しているのか、詳細なことはほとんど分かっていない。

脳内のドーパミン神経系を非侵襲的に可視化するための代表的な手法が陽電子放射

撮像法(PET)である。脳内のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体密度は、<sup>11</sup>C]FLB457などの放射性リガンドを投与することによってPETで測定可能である。ドーパミン受容体密度を可視化することのできるPETと、自己意識を定量評価することができる心理課題とを組み合わせることにより、ドーパミン神経系と自己意識との関係を明らかにすることが可能である。

### (3)まとめ

sense of agency や共感性に関連する行動課題と機能的MRI(fMRI)やPETなどの画像検査とを組み合わせることにより、幻覚妄想や離人などの病的体験が出現する神経メカニズムが明らかになると期待される。

### (3)文献

Farde, L. et al., 1997. *Archives of general psychiatry*, 47(3), pp.213-219.; Farrer, C. et al., 2004. *Psychiatry research*, 131(1), pp.31-44.; Gallagher, S., 2000. *Trends in cognitive sciences*, 4(1), pp.14-21.; Haggard, P. et al., 2002. *Nature neuroscience*, 5(4), pp.382-385.; Jeannerod, M., 2009. *Experimental brain research*, 192(3), pp.527-532.; Okubo, Y. et al., 1997. *Nature*, 385(6617), pp.634-636.; Synofzyk, M. et al., 2008. *Consciousness and cognition*, 17(1), pp.219-239.;

## 2. 研究の目的

本研究では主観的体験の重要な側面である sense of agency と共感性を定量測定するための心理課題と、脳内のドーパミン神経系を可視化するPET、fMRIなどを組み合わせることにより、ドーパミン神経系による主観的体験の制御機構を明らかにすることを目的とする。まず、パイロット検査を通じて、主観的体験に関連する2つの心理課題を作成し、これをもとに行動実験、fMRIなどを行い、健常被験者、うつ病患者などを対象にデータを収集した。

## 3. 研究の方法

### (1)intentional binding課題を用いた行動研究

意志作用感(sense of agency)の行動指標である intentional binding 課題をうつ病患者17名を対象に行った。得られたデータは、同じ条件で行われた健常被験者21名のデータと比較を行った。

### (2)共感性課題を用いたfMRI研究

共感性に関する認知課題を用い、健常被験者を対象にfMRIの撮像を行った。この課題は自らが他者に罰を与えた場合(self条件)と第三者が他者に罰を与えた場合(other条件)とで、他者の痛みに対する主観的共感性がどのように変化するかを検討する行動課題である。この課題に心理質問紙を組み合わせ

せ、12名までの撮像を完了した。

(3) ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体と離人症状との関連を検討した研究

[<sup>11</sup>C]FLB457 によって測定されたドーパミン D<sub>2</sub> 受容体密度と、意志作用感(sense of agency)との関連が深い離人症状の質問票、および前頭葉機能との関連を調べた。これにより、ドーパミン神経伝達が、前頭葉機能、離人症状の3者間の関係性を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) intentional binding 課題を用いた研究

intentional binding は、自身が行った行為によってもたらされる結果の情動価が異なる際に、その行為に対する sense of agency がどのように変化するかを定量化する課題である。今回行った調査では、健常者ではネガティブな結果に対して sense of agency が減弱するのに対して、うつ病患者では逆の傾向が認められるという結果が得られた(図 1A,B)。すなわち、健常者ではネガティブな結果をもたらした行為に対する sense of agency が減弱するのに対して、うつ病患者においてはむしろ増強するということが示された。これは、うつ病患者では自己奉仕バイアスが減弱するという心理学的知見を支持する結果である。この結果は、近日中に学術誌に投稿する予定である。

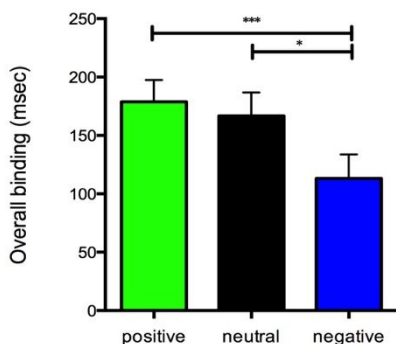


図 1A. 健常被験者における intentional binding 課題の結果

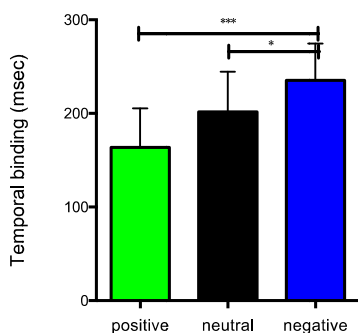


図 1B. うつ病患者における intentional binding 課題の結果

(2) 共感性課題を用いた fMRI 研究

行動データの解析により、self 条件の方が other 条件よりも主観的共感性スコアが有意に高まるという傾向が確認された(図 2)。すなわち、自身が他者に罰を与え場合には、別の第三者によって罰を与えられた場合よりも共感性が高まることを示唆された。現時点では被験者数が 12 名と少なく、fMRI 画像の解析は症例数が増加してから実施する予定であるが、今後は症例を 25 名ほどに増やすとともにドーパミン D<sub>2</sub> 受容体に特異的なリガンドを用いた PET 検査を行う予定である。

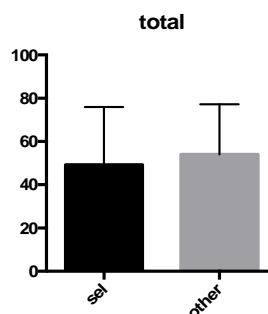


図 2. self 条件、other 条件における主観的共感性のスコア

(3) ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体と離人症状との関連を検討した研究

[<sup>11</sup>C]FLB457 による PET のパラメトリック画像を作成し、解剖学的標準化を行った(図 3)。SPM8 によって voxel-based analysis を行ったところ、右前頭前野において前頭葉機能(idea fluency)と D<sub>2</sub> 受容体密度との間に負の相関関係が認められた(uncorrected p<0.001)。正の相関を示した領域は認められなかった。ROI 解析では、右視床内の前頭葉に投射する領域において D<sub>2</sub> 受容体密度と前頭葉機能との相関が認められた。また、前頭葉機能と離人スコアとの間には正の相関が認められた。これらの結果は、前頭葉機能(拡散的思考)、離人症状、視床皮質回路のドーパミン神経伝達が相互に関係していることを示唆する。この結果は論文としてまとめ、投稿する予定である。

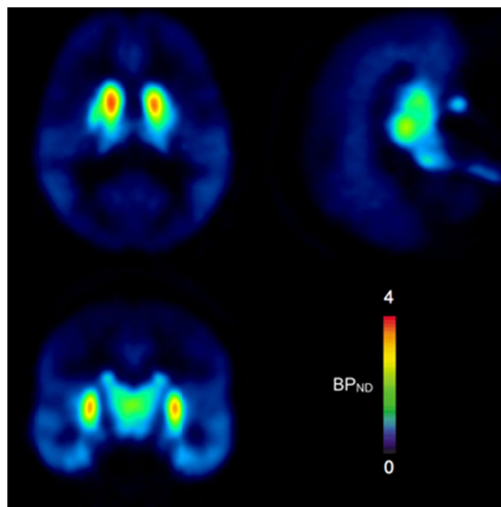


図 3. [<sup>11</sup>C]FLB457 による PET 画像

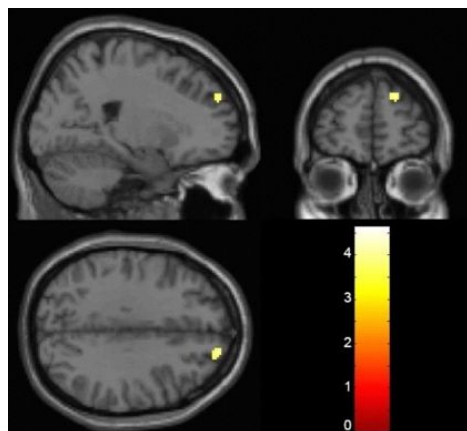


図 4. 前頭葉機能とドーパミン D<sub>2</sub> 受容体密度が負の相関を示した領域 (p<0.001, uncorrected)

#### 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 10 件)

1. Yasuyuki Kimura, Chie Seki, Yoko Ikoma, Masanori Ichise, Kazunori Kawamura, Keisuke Takahata, Sho Moriguchi, Tomohisa Nagashima, Tatsuya Ishii, Soichiro Kitamura, Fumitoshi Niwa, Hironobu Endo, Makiko Yamada, Makoto Higuchi, Ming-Rong Zhang, Tetsuya Suhara. [<sup>11</sup>C]TASP457, a novel PET ligand for histamine H3 receptors in human brain. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2016
2. Naho Saito, Keisuke Takahata, Toshiya Murai, Hidehiko Takahashi. Discrepancy between explicit judgement of agency and implicit feeling of agency: Implications for sense of agency and its disorders. *Consciousness and Cognition* 37, 1-7, 2015
3. Akihiro Koreki, Takaki Maeda, Hirokata Fukushima, Satoshi Umeda, Keisuke Takahata, Tsukasa Okimura, Michitaka Funayama, Satoru Iwashita, Masaru Mimura, Motoichiro Kato. Behavioral evidence of delayed prediction signals during agency attribution in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 230(1), 78-83, 2015
4. 高畑圭輔, 加藤元一郎. default-mode network と認知障害: 後部帯状回の機能と注意・記憶との関係について. *神経心理学*, 30(4), 259 - 267, 2015
5. Masayuki Suzuki, Hiroshi Ito, Fumitoshi Kodaka, Harumasa Takano,

Yasuyuki Kimura, Hironobu Fujiwara, Takeshi Sasaki, Keisuke Takahata, Tsuyoshi Nogami, Tomohisa Nagashima, Nobuki Nengaki, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Andrea Varrone, Christer Halldin, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara. Reproducibility of PET measurement for presynaptic dopaminergic functions using L-[<sup>11</sup>C]DOPA and [(18)F]FE-PE21 in humans. *Nuclear medicine communications*, 35(3), 231-237, 2014

6. Keisuke Takahata, Fumie Saito, Taro Muramatsu, Makiko Yamada, Joichiro Shirahase, Hajime Tabuchi, Tetsuya Suhara, Masaru Mimura, Motoichiro Kato. Emergence of realism: Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage. *Neuropsychologia*, 57, 38-49, 2014
7. Maeda Takaki, Keisuke Takahata, Taro Muramatsu, Tsukasa Okimura, Akihiro Koreki, Satoru Iwashita, Masaru Mimura, Motoichiro Kato. Reduced sense of agency in chronic schizophrenia with predominant negative symptoms. *Psychiatry Research*, 209(3), 386 - 392, 2013
8. 高畑圭輔, 三村将. 老年期の妄想: 臨床概念の変遷と認知神経科学モデル. *神経心理学*, 29(4), 243 - 256, 2013
9. 高畑圭輔. 獲得性サヴァン症候群. *Clinical Neuroscience*, 31(11), 1293-1295, 2013

#### 〔学会発表〕(計 5 件)

1. 高畑圭輔. 神経現象学 (neuropsychology)- 意識(主観的体験)の科学と精神医学の接点. 群馬脳とこころのアカデミー, 2016
2. Keisuke Takahata, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi, Hitoshi Shinotoh, Yasuyuki Kimura, Soichiro Kitamura, Hironobu Endo, Fumitoshi Niwa, Sho Moriguchi, Masanori Ichise, Naruhiko Sahara, Masaru Mimura, Motoichiro Kato, Makiko Yamada, Tetsuya Suhara. Imaging of Tau and Amyloid Pathology in Patients with Traumatic Brain Injury: A PET Study Using [<sup>11</sup>C]PBB3 and [<sup>11</sup>C]PIB. Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, Organization of biological psychiatry, 2015
3. 高畑圭輔. 頭部外傷による遅発性後遺症について. 第 39 回高次脳機能障害学会, 2015
4. Keisuke Takahata, Tetsuya Suhara, Makiko Yamada. Association among extrastriatal dopamine. D<sub>2</sub> receptor

binding, idea fluency and  
depersonalization: A positron  
emission tomography study. 30th  
International Congress of Clinical  
Neurophysiology (ICCN) of the IFCN,  
International Federation of Clinical  
Neurophysiology, 2014

5. Keisuke Takahata et.al Affective  
Modulation of Agency and its role in  
self-serving bias and self-blaming  
bias: A preliminary result. 17th  
Meeting of the association for the  
scientific study of consciousness,  
Association of Scientific Study of  
Consciousness, 2013

研究者番号：

〔図書〕(計 0 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 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  
高畑 圭輔 (Takahata Keisuke)  
国立研究開発法人 放射線医学総合研究所  
分子イメージング研究センター  
研究員

研究者番号：20645311

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )