

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12140

研究課題名(和文)精神医学への新しいアプローチ：研究領域基準(RDoC)の計算論的基盤構築

研究課題名(英文)A computational framework for a novel approach to psychiatry, Research Domain Criteria (RDoC)

研究代表者

片平 健太郎(Katahira, Kentaro)

名古屋大学・環境学研究科・准教授

研究者番号：60569218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：精神医学の新しい研究アプローチとして研究領域基準(Research Domain Criteria; RDoC)が注目されている。RDoCは従来の疾患の分類の枠組みにとらわれず、症状の実態に即した行動指標とそれに対応する生物学的基盤に基づいて精神疾患をとらえる研究方略である。本研究では、計算論モデルや統計モデルを用い、従来の精神医学の研究においてこれまで中心的に用いられてきた疾患カテゴリーベースの研究法と比べてRDoCがどのような利点を持つかを理論的に検討するための枠組みを構築した。それにより、従来の疾患のカテゴリーを用いる方略よりRDoCが高い確率で病因を同定できる条件などを議論した。

研究成果の概要(英文)：As a novel research strategy in psychiatry, Research Domain Criteria (RDoC) has attracted attention. RDoC is a research strategy that focuses on the neurobiological mechanisms and core aspects of behavior rather than to rely on traditional diagnostic categories. In this study, we proposed a theoretical framework for evaluating psychiatric research strategies, including the conventional diagnostic category-based approaches and the RDoC approach. The proposed framework is based on the statistical model and computational models of the processes by which the disorder arises. The framework provides the statistical power to quantify how likely relevant pathogenetic factors are to be detected. Based on the proposed framework, we discussed which approach performs better in different types of situations. The proposed framework will be helpful to evaluate the research strategies in psychiatry and to design psychiatric studies based on the computational models.

研究分野：計算論的行動科学, 学習心理学

キーワード：研究領域基準 計算論的精神医学 計算論モデル 検出力

1. 研究開始当初の背景

(1) 精神医学研究の基礎研究においては、精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) 等の診断マニュアルにより統合失調症、双極性障害などの疾患カテゴリーに個人を分類し、分類された患者群の中で共通する生物学的基盤を探索するという手法が主流であった (カテゴリー的方略)。しかし近年、多くの生物学的知見が疾患カテゴリーと一対一に対応がつかず、予後や治療反応性の予測にも有用ではないことが認識されるようになってきた。それに伴い、従来の疾患カテゴリーに基づく研究方略は、研究の発展を妨げているかもしれないとさえ考えられるようになった。

一方で、異なる疾患カテゴリーの背景に共通する病態を想定し、その生物学的基盤を明らかにしようとする研究方略 (次元方略) も常に模索されてきた。その中でも近年、米国国立精神衛生研究所によって提案された研究領域基準 (Research Domain Criteria, RDoC) は、従来の疾患カテゴリー分類の枠組みにとらわれない、全く新しい精神医学の研究の枠組みとして注目されている (Sanislow et al., 2011)。RDoC は、観察可能な行動指標とそれに対応する神経回路機能の基本的な構成要素に基づき、健常から異常にいたるスペクトラム (連続体) として精神疾患をとらえるという研究方略である。特に基礎研究の分野では、これまで蓄積されてきた神経科学の知見を活用できるものとして、RDoC への期待が高まっている。

その一方、RDoC に対しては精神疾患の諸要因を十分にとらえきれていない、実用的な診断分類基準には結びつかない等、批判的な意見もある (Cuthbert & Kozak, 2013)。DSM 等の診断カテゴリーにもとづく研究方略には、信頼性、すなわち異なる評価者でも同一の診断を下しやすいというメリットも存在する。RDoC ではそのメリットを活かせないという欠点も存在し得る。

以上のような背景から、RDoC も含めた各種の精神医学の研究方略の有効性や妥当性の理論的な評価をするための基盤構築が求められている。

(2) 精神疾患の背後にあるメカニズムを計算論モデルでとらえるアプローチが「計算論的精神医学」として欧米諸国の研究者に注目され始めている (Montague et al., 2012)。計算論モデルとは行動や心理的過程の背後にある計算過程を数理モデルで表現したものである。しかしながら、計算論的精神医学の成功事例はまだ少なく、その発展性や応用可能性は十分には十分に理解されていない。RDoC を含む次元方略やカテゴリー的方略の有効性の評価に計算論の考え方や技術を用いることが

計算論的精神医学の一つの応用例になると考えられる。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、カテゴリー的方略、および RDoC が採用している次元方略といった精神医学の各種研究方略の有効性を評価する理論的枠組みを提案する。提案する枠組みでは、疾患の原因 (病因) から観測可能な行動・症状が生成される過程を、単純な統計的モデルで表現される。様々な条件のもとで、それぞれの研究方略が、病因を検出できる精度を評価した。これにより、それぞれの精神医学研究方略が、どのような状況で利点を発揮するか、またどのような場面で欠点を持つのかを明らかにすることを目的とした。

(2) 近年急速に開発が進められている精神疾患の計算論モデルを用いて、各研究方略が精神疾患に関する基礎研究や臨床場面での応用においてどのような影響を持つか、またどのような問題があるかを理論的に検討するためのプラットフォームを作ることを目的とした。それにより、精神医学における計算論的アプローチの適用可能性が広がるものと考えられる。

3. 研究の方法

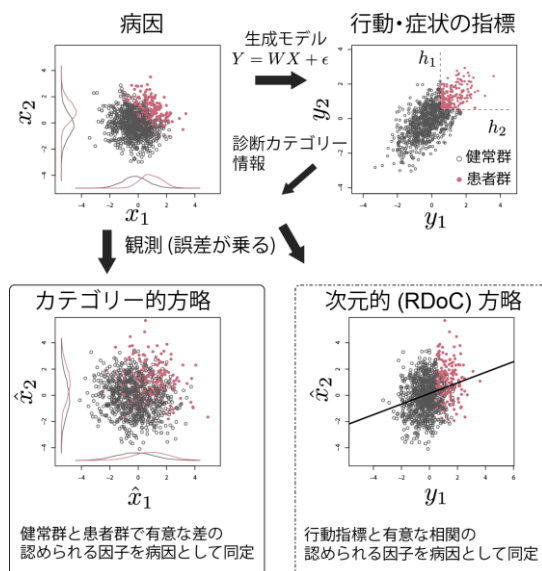


図1：疾患の生成過程および、各研究方略のモデルの概要

(1) 精神疾患の基礎研究の目的の一つは、疾患の原因となる生物学的基盤や、疾患の有無や予後を予測するためのバイオマーカーを発見することである。ここではそれらの標的となる要素をまとめて「病因」と呼ぶ。本研究は、各研究方略における精神疾患の病因の発見のしやすさ、すなわち検出力を理論的に評価するための枠組みを構築した。具体的には、

病因となる変数の集団における分布のモデルから、行動や症状の分布が生成される過程を統計的に記述するモデルを構築した(図1)。そのモデル設定のもとで各研究方略が病因を検出する過程をシミュレートすることで、真の病因が検出される確率(検出力)を計算することが可能となる。それらの計算には基本的には計算機シミュレーションを用いるが、単純なモデルにおいては検出力を解析的に(数式上の計算で)求められる場合もある。両者を併用していくことで、理論的に考察をしながら幅広い状況について議論をすることが可能となる。

(2) はじめに最も単純なモデルである線形正規モデルから考えた。このモデルにおいては、個人の病因が正規分布に従って生成され、行動指標はそれが線形変換されることで生成されるという単純な仮定を置く(図1)。観測誤差も正規分布にしたがって加わると仮定した。これは精神疾患の形成過程のモデルとしては単純過ぎるものではあるが、単純化により理論的な解析も容易になるという利点がある。このモデルの性質を詳細に解析することで、検出力と各種の状況の関係を詳細に検討した。

(3) 次に、より現実的な状況下における精神疾患の研究方略の性質を評価するため、精神疾患の生成過程モデルとしての計算論モデルを取り入れる枠組みを構築した。具体的な精神疾患の例として統合失調症の症状の生成過程を説明する計算論モデル(強化学習モデル; Maia & Frank, 2017)を取り入れたシミュレーションを行った。

#### 4. 研究成果

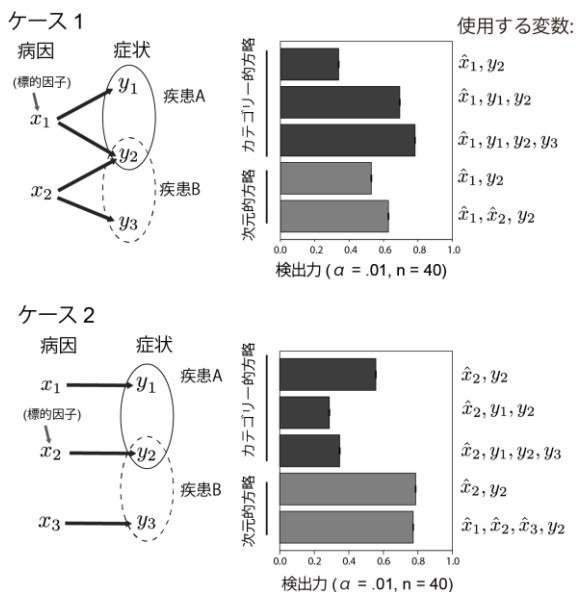


図2: 2つのシンプルな疾患形成過程のケースと各研究方略の検出力

(1) はじめに、線形正規モデルに基づき単純

な2つのケースについて各研究方略の検出力を求めた(図2)。いずれのケースも、2つの疾患カテゴリーを想定し、共通の症状( $y_2$ )が1つあるという状況を考える。ケース1では、共通の症状が疾患カテゴリーごとに異なる病因により生成されているという例である。この場合、各疾患カテゴリーの診断基準を全て用いるカテゴリー方略が、次元的方法に比べて高い検出力を示した。ケース2では、共通の症状が疾患カテゴリーに関わらず共通の病因から生成されるという状況である。この場合、カテゴリー的方法で疾患カテゴリーをもとに個人を分類する方法では著しく検出力が減少した。一方、共通の症状とそれを生成している病因のみの相関を調べる次元的方法は高い検出力を示した。これらの結果は、病因と診断カテゴリーが対応する場合はカテゴリー的方法の方が効率的に病因を同定できるが、そうでない場合は、RDoCが採用している、疾患カテゴリーを用いない方略の方が病因を特定しやすいことを示している。

提案したモデルについてさらにシミュレーションや理論解析を行い、これらのケースに見られた、カテゴリー的方法と次元的方法の利点および欠点がどのような機構によりどのような条件で表れるかを検討した。その結果、カテゴリー的方法では、診断基準として用いる、共通の病因から形成される行動特性や症状が多いほど、誤差の効果が抑えられて検出力が高まることがわかった(図3)。一般には診断基準が1つの場合は次元的方法の方が高い検出力が得られるが、診断基準を増やすことでカテゴリー的方法の方が高い検出力が得られる場合がある。ただし行動や症状に影響する病因が増えるほど個々の病因の検出力は弱くなり、その場合は病因をより直接的に反映する少数の行動や症状を次元的に扱うRDoC的方法の方が優れていることなどが示された(Katahira & Yamashita, 2016; Katahira & Yamashita, 掲載決定済)。

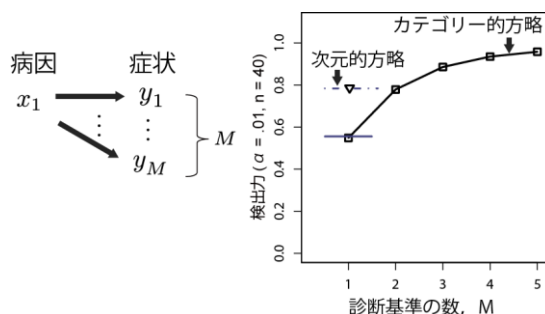


図3: 診断基準の数と検出力の関係

(2) 次に、具体的な精神疾患の生成過程を表現する計算論モデルの例として統合失調症の症状の生成過程を説明する計算論モデル(強化学習モデル; Maia & Frank, 2017)を取り入れたシミュレーションを行った。Maia & Frank (2017) は、ドーパミン細胞の活動が報酬予測誤差とは無関係に過渡的に活動を上昇

させることが陽性症状を引き起こすこと、また、ベースラインのドーパミンレベルが低下することが陰性症状の原因となることを仮定した。そのメカニズムを表現した強化学習モデルを用い、本研究で提案した枠組みに取り入れてシミュレーションを行った。その結果、Maia & Frank (2017) の仮定のもとでは、統合失調症という従来の診断カテゴリーを用いる方法と比べて、それらの診断基準として用いられる意欲消失等の陰性症状と幻覚等の陽性症状を分離して扱う RDoC 的なアプローチが、より高い検出力でその原因を見つけ出せることなどが明らかとなった。

上記の結果は、飽くまでモデルの仮定が真実を反映したものであるという前提に基づくものである。提案した枠組みにはその制約はあるが、精神疾患の形成過程の候補を表現した計算論モデルを組み合わせることで、それをデータから検証していく際に効果的なアプローチを選定する際に有用な情報を提供できると考えられる。

本研究で構築した枠組みは、今後さらに発展していくであろう計算論的精神医学の知見を精神医学研究に応用するための土台を作ること、精神疾患の理解に貢献するものと期待される。

#### <引用文献>

- ① Sanislow, C. A., Pine, D. S., Quinn, K. J., Kozak, M. J., Garvey, M. A., Heinssen, R. K., ... & Cuthbert, B. N. (2010). Developing constructs for psychopathology research: research domain criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 631–639.
- ② Cuthbert, B. N., & Kozak, M. J. (2013). Constructing constructs for psychopathology: the NIMH research domain criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 928–937.
- ④ Montague, P. R., Dolan, R. J., Friston, K. J., & Dayan, P. (2012). Computational psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 72–80.
- ⑤ Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 52–66.

#### 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 3 件)

- ① Katahira, K., & Yamashita, Y., A theoretical framework for evaluating

psychiatric research strategies, *Computational Psychiatry*, 査読有, 掲載決定済.

- ② Katahira, K., & Yamashita, Y., (2016). A prototype model for evaluating psychiatric research strategies: Diagnostic category-based approaches vs. the RDoC approach, *arXiv preprint*, arXiv:1609.00243, 査読無, <https://arxiv.org/abs/1609.00243>

- ③ Katahira, K., (2016). How hierarchical models improve point estimates of model parameters at the individual level, 査読有, *Journal of Mathematical Psychology*, 73, 37–58, DOI: 10.1016/j.jmp.2016.03.007

[学会発表] (計 2 件)

- ① 片平健太郎, 条件づけ課題における不快事象回避の行動特性と生理活動の関係の検討—計算論モデル・研究領域基準 (RDoC) を通した精神医学への貢献に向けて— (シンポジウム 2「学習と条件づけの生理心理学」) 第 34 回日本生理心理学会大会, 2016 年 5 月 15 日, 名古屋大学 (愛知県名古屋市)

- ② 山下祐一, 片平健太郎, 研究領域基準 (RDoC) は有効か? 数理モデルによる精神医学研究ストラテジー評価方法の提案, 第 113 回日本精神神経学会学術総会, 2017 年 6 月 24 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

片平 健太郎 (KATAHIRA, Kentaro)  
名古屋大学・大学院環境学研究科・准教授  
研究者番号: 60569218

##### (2) 連携研究者

山下 祐一 (YAMASHITA, Yuichi)  
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・室長  
研究者番号: 40584131