

令和 元年 6 月 13 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16403

研究課題名(和文) 精神疾患に対する新しい社会的行動練習プログラムの構築：社会的報酬の最適化

研究課題名(英文) Construction of a new social behavioral learning program for mental illness: Optimization of Social Reward

研究代表者

川口 敬之 (Kawaguchi, Takayuki)

北里大学・医療衛生学部・助教

研究者番号：50622768

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、報酬に基づく効果的な精神科行動練習プログラムの開発へ展開するための基盤となる実験を行った。前頭前野に対する経頭蓋直流電流刺激によって報酬に基づく試行錯誤課題における皮質脊髄興奮性、および報酬に基づく選択行動および獲得した報酬量に及ぼす影響を分析した。その結果、前頭前野に対する直流電流刺激条件の違いで皮質脊髄興奮性は変化しなかったものの、陰性の直流電流刺激条件において、報酬獲得行動および獲得した報酬量が有意に増加した。経頭蓋直流電流刺激は、報酬に基づく選択行動を変化させるコンディショニング刺激となり、行動練習プログラムの構築において有用なツールとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の研究によって、報酬に基づく行動学習の神経基盤が明らかになりつつある。しかし、報酬に基づく行動学習を促進する有効な方法は明らかになっていない。本研究の実施によって、行動学習の重要な役割を担っている報酬の提示と脳機能の関連を明らかにし、さらに、経頭蓋直流電流刺激が精神科リハビリテーションの臨床に寄与する行動練習プログラムにおける有用なツールになる可能性を示したことに意義があった。本研究の発展によって、精神疾患患者の行動障害に応じた具体的な介入プランと改善目標を立案することが可能になり、行動練習プログラムの構築に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, the experiment that was the basis for developing an effective psychiatric behavior practice program based on reward was conducted. The purpose of this study was to clarify the effects of the transcranial direct current stimulation on the prefrontal cortex on corticospinal excitability, reward-based selection behavior and the amount of reward obtained in reward-based trial-and-error behavioral learning tasks. As a result, although the excitability of the primary motor area did not change due to the difference in the direct current stimulation condition to the prefrontal cortex, the reward-based behavior and the amount of reward were significantly increased in the cathode stimulation to the prefrontal cortex. Transcranial direct current stimulation on the prefrontal cortex can be regarded as a conditioning stimulus that changes reward-based behavior, and it has been suggested that it may be a useful tool in the construction of a behavioral training program.

研究分野：精神科リハビリテーション

キーワード：報酬 行動学習 経頭蓋磁気刺激 経頭蓋直流電流刺激

様式 C-19, F-19-1, Z-19, CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 精神科リハビリテーションでは、精神疾患によって生活や就労に支障を来した患者の社会適応を促進するため、適切な行動の学習を目的とした社会生活および対人関係トレーニングが実施されてきた。特に、近年の研究では、患者の適切な行動に対し報酬を提示することによる行動学習が有効であるとされている¹⁾。

(2) 報酬が学習に及ぼす神経基盤を調べた近年の研究では、特定の行動の直後に水や食餌などの生得的報酬を動物に付与することによって中脳ドーパミンニューロンが活性化して線条体のシナプスにおけるスパインの頭部増大をもたらす、シナプス結合が増強されることが示されている²⁾。また、中脳ドーパミンニューロンの活性化に伴って一次運動野の興奮性が増加することも明らかになり³⁾、報酬が行動学習を促進する必須の条件として捉えられるようになってきた。さらに、報酬確率の相違に伴う脳興奮性の変化を検証した過去の研究⁴⁾では、報酬確率の増加に伴って主動筋と拮抗筋に投射する脳の興奮性に相反的な変化が生ずることを明らかになっている。このように、報酬に基づく行動学習の神経基盤が明らかになりつつある。しかし、報酬に基づく行動学習を促進するための具体的な方法は明らかになっておらず、行動学習を促進する有用なツールを確立し、臨床応用につなげることが急務である。

(3) 一方、近年では大脳に経頭蓋直流電流刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) を呈示する手法が開発されたことによって、疼痛なく非侵襲的に脳機能を変化させることが可能になってきている。特に、tDCS は軽量で電極の固定が容易なことから臨床への適用性が高く、行動練習前のコンディショニング刺激を提供する新たなツールとして期待されている。しかし、前頭前野に提示した tDCS が報酬に基づく脳興奮性や報酬獲得行動に及ぼす影響についてはいまだ十分に明らかになっていない。

電気生理学的研究を通じて、報酬を伴う試行錯誤に基づく行動学習を促進することが可能であるか否かについて詳細に調査すべく、本研究を立案するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、前頭前野に対する tDCS によって報酬に基づく試行錯誤課題における皮質脊髄興奮性に及ぼす影響を検証した。また、行動学習における報酬に基づく選択行動および獲得した報酬量に及ぼす影響を明らかにし、新たな行動練習法の開発へ展開するための基盤となる実験を行った。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

単盲検、疑似刺激対照実験を行い、被験者全員が tDCS の 3 つの刺激条件に割り当てられ、無作為な順番で実施した。刺激条件は、前頭前野に呈示する tDCS による陽極刺激条件、陰極刺激条件、および疑似刺激条件であった。各刺激条件の直後に試行錯誤課題を実施し、tDCS が報酬に基づく行動学習に及ぼす影響を明らかにすることとした。

(2) 対象

対象は、右利きの健常成人 13 名 (年齢 20~29 歳, 男性 7 人・女性 6 人) とした。日本臨床神経生理学会による「磁気刺激法の安全性に関するガイドライン」および「経頭蓋直流電気刺激の安全性について」に準拠し、リスク因子を有する者および服薬をしている者は除外した。

(3) 実験方法

① 実験環境

被験者は顔から 50 cm の位置にあるスクリーンの前で、右腕を試験装置の上に置いて座った。右の手首と前腕は試験装置上でプラスチック製の支持クッションに固定し、人差し指を回転円盤に固定した。被験者は課題遂行時に人差し指を回転円盤上で外転することができ、外転した後は、装置によって自動的に指を開始位置に戻すことが可能であった。

② 実験手順・実験課題

実験では、被験者の前頭前野に tDCS を 20 分呈示した後、試行錯誤課題を行った。また、行動選択後の報酬提示 1 秒後に第一背側骨間筋から経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を呈示することによる運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を記録した (図 1)。

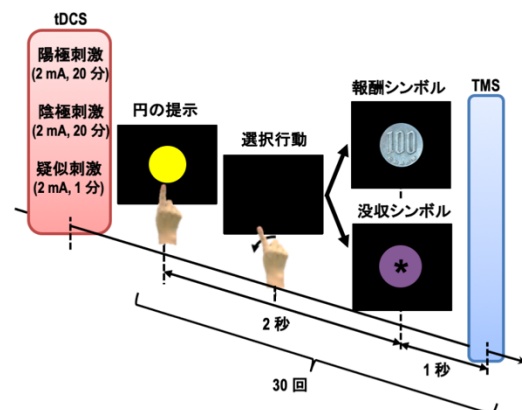


図 1 実験手順

試行錯誤課題では、10%、50%、90%の報酬確率が割り当てられた3色の円の提示をランダムに各色10回、計30試行実施した。10%の報酬確率とは、10回のうち1回の確率で報酬が出現し、10回のうち9回は没収が提示されることを意味する。

被験者には、円の提示後2秒以内に右示指の外転運動を行うか否かによって”Go”または”No Go”を選択するように教示した。”Go”反応の後に報酬シンボル（100円玉の画像）が出現した場合に1反応に対して100円が付与され（報酬獲得）,”Go”反応の後に没収シンボル（藤色の円）が出現した場合には報酬から100円が差し引かれる（報酬没収）ことを事前に教示した。また,”No Go”反応の場合には、100円の付与あるいは差引は実施しないこととした。

被験者は各色がどの確率を表しているかは言われなかった。そのため、被験者は、高い報酬の確率を表す色に対して人差し指の外転を行い、低い報酬の確率を表す色に対して人差し指の外転を行わないことを試行錯誤的に学ぶ必要があった。各被験者は実験後に獲得した金額を受け取った。

③経頭蓋磁気刺激（TMS）

経頭蓋磁気刺激装置および8の字型コイルを用いて、報酬呈示の1秒後に右第一背側骨間筋に投射する一次運動野にTMSを呈示し、報酬に関連した皮質脊髓興奮性の変化を評価する。TMSの呈示は、先行研究³⁾に準拠し、安静時運動閾値の120%の強度とした。

④経頭蓋直流電流刺激（tDCS）

陽極および陰極のtDCSは、国際10-20法をもとに特定した左前頭葉背外側部に35cm²（5cm×7cm）の陽極（または陰極）、右眼窩上に陰極（または陽極）を貼付し、2mAで20分間刺激した。疑似刺激では、左前頭葉背外側部に陽極、右眼窩上に陰極を貼付し、2mAで1分間のみ刺激した。

⑤記録方法

皮質脊髓興奮性を評価するために、第一背側骨間筋からMEPを記録した。また、実験の各施行における報酬に基づく選択行動（報酬獲得行動および報酬没収行動）の回数、報酬額を記録した。

(4) 分析方法

皮質脊髓興奮性および報酬に基づく選択行動について、tDCSによる刺激条件間の差を、反復測定分散分析および事後検定によって統計的に分析した。

4. 研究成果

(1) 皮質脊髓興奮性

前頭前野に呈示したtDCSの刺激条件の違いによる皮質脊髓興奮性を比較したところ、陽性刺激条件、陰性刺激条件、疑似刺激条件の間に有意差は認められなかった（図2）。

(2) 報酬に基づく選択行動および報酬額

報酬獲得行動数は、陰極刺激条件において他の刺激条件に比べ有意に多かった（図3(a)）。また、報酬没収行動数は陽極刺激条件および陰極刺激条件の間に有意差が認められ、陰極刺激条件に比べ陽極刺激条件の際の報酬没収行動数が多かった（図3(b)）。被験者の報酬額について、陰極刺激条件において有意に高かった（図3(c)）。

運動誘発電位

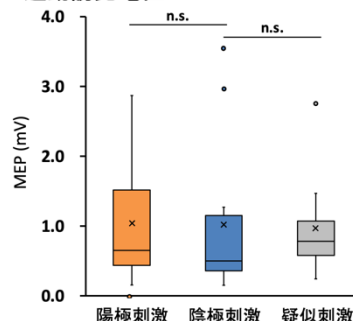
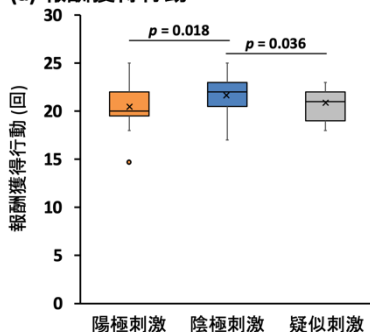
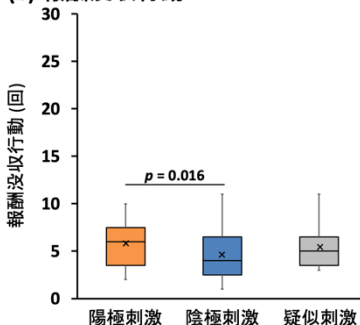


図2 皮質脊髓興奮性の比較

(a) 報酬獲得行動



(b) 報酬没収行動



(c) 報酬額

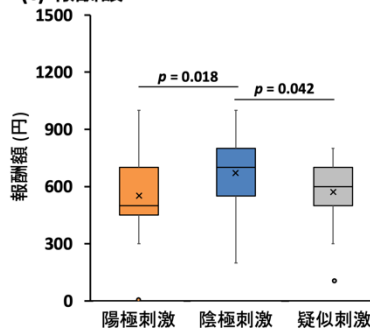


図3 選択行動および報酬額の比較

(3) 結果のまとめと考察

前頭前皮質に呈示した tDCS の刺激条件の間で皮質脊髄興奮性は変化しなかったものの、前頭前野における tDCS の陰性刺激条件において、報酬獲得行動および獲得した報酬額が有意に増加した。これらの結果は、提示した各色の円が 10 回ずつ計 30 回という、比較的短い試行錯誤課題のプロセスにおいて、tDCS の陰極刺激が認知機能の制御を補完したことが考えられる。特に精神疾患の代表的疾患である統合失調症においては、幻覚や妄想などの陽性症状および感情の平板化や意欲の低下などの陰性症状に加え、作業記憶や注意に関わる認知機能の低下が効果的なリハビリテーションや社会復帰を妨げるといわれている。そのため、行動学習を実施するにあたって効果を高めるための有効なツールが求められている。

本研究の結果は、前頭前野に呈示した tDCS が報酬獲得行動および獲得した報酬量を変化させるコンディショニング刺激となり、行動練習プログラムの構築において有用なツールとなりうる可能性を示唆している。今後は、臨床研究に発展させるとともに、tDCS を用いた効率の良い行動学習を促進するリハビリテーション臨床への応用を目指す。

<引用文献>

- 1) Dixon LB, Dickerson F, Bellack AS, Bennett M, Dickinson D, Goldberg RW, Lehman A, Tenhula WN, Calmes C, Pasillas RM, Peer J, Kreyenbuhl J; Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*. 2010; 36(1): 48-70.
- 2) Yagishita S, Hayashi-Takagi A, Ellis-Davies GC, Urakubo H, Ishii S, Kasai H. A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*. 2014; 26; 345(6204): 1616-1620.
- 3) Thabit MN, Nakatsuka M, Koganemaru S, Fawi G, Fukuyama H, Mima T. Momentary reward induce changes in excitability of primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*. 2011; 122(9): 1764-1770.
- 4) Suzuki M, Kirimoto H, Sugawara K, Oyama M, Yamada S, Yamamoto J, Matsunaga A, Fukuda M, Onishi H. Motor cortex-evoked activity in reciprocal muscles is modulated by reward probability. *PLoS One*. 2014; 9(6): e90773.
- 5) Chib VS, Yun K, Takahashi H, Shimojo S. Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Translational Psychiatry*. 2013; 11; 3: e268.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)
(現在投稿中)

〔学会発表〕 (計 10 件)

- ① Takayuki Kawaguchi, Atsuhiko Matsunaga, Makoto Suzuki, Shinobu Shimizu, Kazuhiko Shibata, Aki Watanabe, Makoto Watanabe, Hisanao Akita, Michinari Fukuda, Hitoshi Ishibashi: Transcranial direct current stimulation over the prefrontal cortex alters performance in trial-and-error behavioral learning. Neuroscience 2018. November 3-7, 2018. San Diego, USA. (San Diego Convention Center)
- ② 川口敬之, 鈴木誠, 渡邊誠, 清水忍, 柴田和彦, 渡邊愛記, 松永篤彦, 福田倫也: 前頭前野に対する経頭蓋直流電流刺激が報酬に基づく行動に及ぼす影響. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2015 年 11 月 5-7 日. 大阪府大阪市. (大阪国際会議場)
- ③ 鈴木誠, 川口敬之, 清水忍, 柴田和彦, 松永篤彦, 福田倫也: 運動前野に対する交流電流刺激が一次運動野興奮性に及ぼす影響. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2015 年 11 月 5-7 日. 大阪府大阪市. (大阪国際会議場)
- ④ 柴田和彦, 鈴木誠, 川口敬之, 清水忍, 幅田智也, 渡邊愛記, 星敏博, 下瀬良太, 松永篤彦, 福田倫也: 相反筋に投射する皮質脊髄興奮性の他動的運動に伴う変化. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2015 年 11 月 5-7 日. 大阪府大阪市. (大阪国際会議場)
- ⑤ 手塚愛理, 鈴木誠, 川口敬之, 渡邊愛記, 福田倫也: ブローカ野に対する直流電流刺激が運動観察中の一次運動野興奮性に及ぼす影響. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2015 年 11 月 5-7 日. 大阪府大阪市. (大阪国際会議場)
- ⑥ 椎野美和子, 鈴木誠, 川口敬之, 渡邊愛記, 佐藤春彦, 福田倫也: 反復関節運動が相反筋に投射する皮質脊髄興奮性に及ぼす影響. 第 9 回日本作業療法研究学会学術大会. 2015 年 10 月 24, 25 日. 神奈川県横須賀市. (神奈川県立保健福祉大学)
- ⑦ 柴田和彦, 清水忍, 吉田祥子, 鈴木誠, 渡邊誠, 川口敬之, 星敏博, 下瀬良太, 福田倫也, 松永篤彦: 合目的運動におけるイメージと観察の併用が一次運動野興奮性に及ぼす影響. 第 34 回関東甲信越ブロック 理学療法士学会. 2015 年 9 月 12, 13 日. 山梨県中巨摩郡. (アピオ甲府)
- ⑧ Shinobu Shimizu, Kazuhiko Shibata, Makoto Suzuki, Makoto Watanabe, Takayuki Kawaguchi, Syoko Yoshida, Michinari Fukuda, Atsuhiko Matsunaga: Motor imagery combined with action

observation of chopstick use facilitates motor cortex excitability in the dominant hemisphere. 20th Annual Congress of the European College of Sport Science. June 24-27, 2015. Malmö, Sweden. (Clarion Hotel & Congress Malmö Live)

- ⑨ Makoto Suzuki, Takayuki Kawaguchi, Makoto Watanabe, Hikari Kirimoto, Hideaki Onishi, Michinari Fukuda: Motor cortex activity for reciprocal muscles while trial-and-error behavioral learning. 6th International Conference on Complex Medical Engineering. June 19, 2015. Okayama, Japan. (Okayama Convention Center)
- ⑩ 清水忍, 柴田和彦, 鈴木誠, 川口敬之, 渡邊誠, 松永篤彦, 福田倫也: 運動イメージによって誘導される一次運動野興奮性の側性化. 第50回日本理学療法学会. 2015年6月5-7日. 東京都千代田区. (東京国際フォーラム)

6. 研究組織
なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。