

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：94301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01958

研究課題名(和文) 精神疾患の数理モデルの構築とシミュレーションによる治療効果の評価

研究課題名(英文) Development of computational models of mental disorders and evaluation of therapeutic effects by simulation

研究代表者

川脇 沙織(田中沙織)(Saori, Tanaka)

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・研究室長

研究者番号：00505985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：強迫性障害の数理モデルとして、不安な状態から強迫行為を行うことで不安のない状態に戻るという2状態間の遷移問題を設定し、シミュレーションおよび実験による検証を行った。その結果、正・負のTD誤差を用いた学習パラメータの関係が非対称の領域では、強迫性障害の症状が発生すること、さらに意思決定課題実験から推定した正・負のTD誤差を用いた学習パラメータが健常者では対称な領域に、強迫性障害患者では非対称な領域に分布することを明らかにした。強迫性障害患者ならびに健常者の安静時脳活動データ解析から、上記のパラメータの非対称性が、直接路・間接路の機能異常によって生じる可能性を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題で得られた結果と、当研究室の先行研究により人為的にセロトニンのレベルを変化させると負のTD誤差に対応するeligibility traceパラメータの値が変化するという実験的結果から、強迫性障害の治療薬として用いられることの多いセロトニン再取り込み阻害薬に代表されるセロトニン機能を改善させる薬物治療は、非対称のeligibility traceパラメータを対称の領域へ戻す変化を起こしている可能性が示唆された。今回検証した実験課題と解析プロトコルは、より症状の定量的な評価を可能とし、効果的な治療法の提案などに貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：We developed a mathematical model of obsessive-compulsive disorder (OCD) as a transition model between two states ("anxiety" and "free from anxiety") and evaluated this model by approaches with simulation and experiment. We demonstrated that the obsessive-compulsive symptoms occurred in the parameter region where the learning parameters using positive and negative TD errors were asymmetrically distributed, and that the estimated learning parameters using positive and negative TD errors were distributed in the symmetric region in healthy controls and in the asymmetric region in OCD patients. From the analysis of resting-state fMRI data of OCD patients and healthy controls, we suggest the possibility of the above mentioned asymmetric parameter was caused by the dysfunction of direct and indirect pathways.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：強迫性障害 強化学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、アメリカ国立精神衛生研究所によって構想・開発されている研究領域基準 (Research Domain Criteria, RDoC) に代表されるように、遺伝学、神経科学、行動科学の知見を元に生物学的に精神疾患を再定義する動きが活発になっている。その中で、「衝動性」「強迫性」に着目する事で注意欠陥多動性障害 (ADHD) や物質依存、強迫性障害 (OCD) など幅広い精神疾患の次元的・連続的な理解を促進する事が出来るというケンブリッジ大学の Trevor Robbins らの提唱は、精神医学のみならず意思決定の神経科学の分野でも高い注目を浴びている (Robbins et al., 2012)。

「衝動性」は非常に包括的な概念で、計画性のなさ・危険を冒す傾向・素早い決断、未熟な反応・反応抑制の失敗、即時小報酬への選好などをも含む多次元な概念である。一方「強迫性」は、「厳格なルールに則って強迫行為が繰り返され、結果として不利益につながっていても他の行動に柔軟にシフトできない」行動、または「環境からの刺激によって結果如何に関わらず直接的に駆動される」行動として理解されてきた。

このような「衝動性」と「強迫性」のように意思決定に関わる認知的機能に落として疾患を記述することの利点として、意思決定の数値モデルで疾患を定量的に評価・記述できる点がある。近年では、「環境からの刺激によって結果如何に関わらず直接的に駆動される」という強迫性の特徴をモデルフリー強化学習の枠組みで説明する試みが盛んであり、意思決定課題での行動のモデルフリー度合いが、OCD で高いことを示した報告もある (Voon et al., 2014)。

しかし、Robbins らが「衝動性」と「強迫性」の二つの軸を提唱したにも関わらず、同一疾患の多次元的な検証は行われていない。たとえば OCD では、不安に対して衝動的に反応させない行動療法が有効であること、また症状の発症から徐々に「衝動性」と「強迫性」のバランスが変化していくという説も提唱されており (Fontenelle et al., 2011)、ひとつの疾患においても多次元的な検証が必要であることは疑いようがない。

2. 研究の目的

本研究では、精神疾患のメカニズムの解明と理解、さらには治療効果の新たな評価方法の創出を目指し、疾患の定量的な評価を可能とする数値モデルの構築を目的とする。精神疾患を次元的・連続的に理解する試みとして提唱された「衝動性」「強迫性」の2軸による精神疾患の位置づけに基づき、まずは「強迫性」の代表として位置づけられてきた強迫性障害 (OCD) を対象に、「衝動性」「強迫性」2つの要素を含む数値モデルを構築する。モデルの検証には、神経心理学的実験を用いた OCD 患者の行動データを用い、「強迫性」のみに着目した他の数値モデルとの説明力の比較を行い、提案モデルの有効性を検証する。最終的に、投薬治療や行動療法などの治療方法の効果を提唱モデルによりシミュレーションできる、「臨床現場で役立つ数値モデル」の構築を目指す。

3. 研究の方法

強迫性障害の症状を説明する数値モデルとして、不安な状態から強迫行為を行うことで不安のない状態に戻るという2状態間の遷移問題を設定し、不安のない状態 (s_0) と不安のある状態 (s_1) で、「何もしない (a_0)」「不安な状態に遷移する (a_1)」「強迫行為を行う (a_2)」の行動を各状態に設定した強化学習問題を設定し、シミュレーションおよび実験により強迫症状とパラメータの関係を調べた。

また OCD 患者における衝動性および強迫性に対応するパラメータの分布の推定を行うための意思決定行動課題を作成した。これまで衝動性に対応するパラメータで実績のある遅延学習課題 (Tanaka et al., 2009) を用い、OCD 患者ならびに健常対照群に行動実験ならびに、安静時機能 fMRI 計測実験を実施した。

4. 研究成果

シミュレーションを用いたアプローチでは、正の TD 誤差を用いた学習での eligibility trace パラメータ (現在の誤差とどれだけ過去の状態と関連付けて価値を更新するかを決定するパラメータ) と、負の TD 誤差を用いた学習での eligibility trace パラメータの関係が非対称の領域では、強迫性障害の症状 (行動 a_1 と a_2 の繰り返し) が発生することを明らかにした。

これらのシミュレーションによる知見を検証するために、強迫性障害患者ならびに健常者を対象とした意思決定課題実験を実施し、その行動データから学習パラメータを推定した。その結果、健常者では正の TD 誤差を用いた学習パラメータと、負の TD 誤差を用いた学習パラメータが対称な領域に分布する一方、強迫性障害患者では正の TD 誤差を用いた学習パラメータと負の TD 誤差を用いた学習パラメータが非対称な領域に分布することを明らかにし、モデルを支持する結果を得た。

さらにこれらのパラメータの脳内基盤を明らかにするために、強迫性障害患者ならびに健常者の安静時脳活動データの解析を行い、上記のパラメータの非対称性が、直接路・間接路の機能異常によって生じる可能性を示唆する結果を得た。

本研究課題で得られた結果と、当研究室の先行研究により人為的にセロトニンのレベルを変化させると負の TD 誤差に対応する eligibility trace パラメータの値が変化するという実験的結果から、強迫性障害の治療薬として用いられることの多いセロトニン再取り込み阻害薬に代表

されるセロトニン機能を改善させる薬物治療は、非対称の eligibility trace パラメータを対称の領域へ戻す変化を起こしている可能性が示唆された。今回検証した実験課題と解析プロトコルは、より症状の定量的な評価を可能とし、効果的な治療法の提案などに貢献することが期待できる。

参考文献：

Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends in Cognitive Sciences* **16**, 81-91, 2012.

Voon V, Derbyshire K, Rück ,. et al. Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. *Mol Psychiatry* **20**, 345-352, 2015.

Fontenelle LF, Oostermeijer S, Harrison BJ, et al. Obsessive-Compulsive Disorder, Impulse Control Disorders and Drug Addiction. *Drugs* **71**, 827-840, 2011.

Tanaka SC, et al, Serotonin affects association of aversive outcomes to past actions. *The Journal of Neuroscience* **29** (50), 15669-15674, 2009.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Rios Alain, Soma Shogo, Yoshida Junichi, Nonomura Satoshi, Kawabata Masanori, Sakai Yutaka, Isomura Yoshikazu	4. 巻 6
2. 論文標題 Differential Changes in the Lateralized Activity of Identified Projection Neurons of Motor Cortex in Hemiparkinsonian Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1523/ENEURO.0110-19.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 酒井雄希	4. 巻 270
2. 論文標題 強迫症の脳機能イメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 809-812
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 -
1. 著者名 Watanabe Anri, Nakamae Takashi, Sakai Yuki, Nishida Seiji, Abe Yoshinari, Yamada Kei, Yokota Isao, Narumoto Jin	4. 巻 14
2. 論文標題 The detection of white matter alterations in obsessive–compulsive disorder revealed by TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1643
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.2147/NDT.S164058	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Todokoro Ayako, Tanaka Saori C., Kawakubo Yuki, Yahata Noriaki, Ishii-Takahashi Ayaka, Nishimura Yukika, Kano Yukiko, Ohtake Fumio, Kasai Kiyoto	4. 巻 72
2. 論文標題 Deficient neural activity subserving decision-making during reward waiting time in intertemporal choice in adult attention-deficit hyperactivity disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 580 ~ 590
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1111/pcn.12668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka Teruyuki, Kato Yuka, Imai Ayu, Fujimoto Hiroshi, Shibata Keisuke, Nakamura Kaeko, Yamada Kei, Narumoto Jin	4. 巻 18
2. 論文標題 Differences in the neural correlates of frontal lobe tests	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 42~48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Saori C., Yahata Noriaki, Todokoro Ayako, Kawakubo Yuki, Kano Yukiko, Nishimura Yukika, Ishii-Takahashi Ayaka, Ohtake Fumio, Kasai Kiyoto	4. 巻 8
2. 論文標題 Preliminary evidence of altered neural response during intertemporal choice of losses in adult attention-deficit hyperactivity disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41598-018-24944-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saiki A, Sakai Y, Fukabori R, Soma S, Yoshida J, Kawabata M, Yawo H, Kobayashi, K, Kimura M, Isomura Y	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 In Vivo Spiking Dynamics of Intra- and Extratelencephalic Projection Neurons in Rat Motor Cortex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhx012.	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Takiyama K, Sakai Y	4. 巻 86
2. 論文標題 A balanced motor primitive framework can simultaneously explain motor learning in unimanual and bimanual movements	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neural Networks	6. 最初と最後の頁 80-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neunet.2016.10.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura R, Saiki A, Fujiwara-Tsukamoto Y, Sakai Y, Isomura Y	4. 巻 595
2. 論文標題 Large-scale analysis reveals populational contributions of cortical spike rate and synchrony to behavioural functions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 385-413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP272794.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 田中沙織
2. 発表標題 意思決定の数理モデルと実験による検証
3. 学会等名 第29回東京臨床脳画像解析研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中沙織
2. 発表標題 仮説ベース/仮説フリーアプローチによる精神疾患の脳機構解明
3. 学会等名 生理学会 情動研究会 『情動の生起と変容の多面的理解に向けて』
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中沙織
2. 発表標題 仮説ベース/仮説フリーアプローチによる精神疾患の脳機構解明
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒井雄希
2. 発表標題 Trace unbalance in reinforcement and punishment systems can mis-reinforce implicit choice to anxiety
3. 学会等名 第10回武田科学振興財団薬科学シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中沙織
2. 発表標題 意思決定における報酬と損失の異質性とその脳基盤
3. 学会等名 行動経済学会第12回大会ヤフー株式会社コマースカンパニー金融統括本部優秀論文賞受賞講演(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka SC, Sakai Y, Sakai Y
2. 発表標題 Computational model of repetitive behavior observed in psychiatric disorders
3. 学会等名 Decision Neuroscience meeting 2016(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Okitsu K, Sakai Y
2. 発表標題 A model-based reinforcement learning model using Rescorla-Wagner principle reproduces Pavlovian-to-Instrumental Transfer
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Society for Neuroscience(国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 大垣 昌夫、田中 沙織	4. 発行年 2018年
2. 出版社 有斐閣	5. 総ページ数 324
3. 書名 行動経済学 (新版)	

1. 著者名 田中沙織 (人工知能学会編集)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 3
3. 書名 人工知能学大事典	

1. 著者名 Masao Ogaki, Saori C Tanaka	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 211
3. 書名 Behavioral Economics: Toward a New Economics by Integration with Traditional Economics	

〔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	成本 迅 (Narumoto Jin) (30347463)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	酒井 裕 (Sakai Yutaka) (70323376)	玉川大学・脳科学研究所・教授 (32639)	
研究 協力者	酒井 雄希 (Sakai Yuki)		