

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07600

研究課題名（和文）統合失調症の意欲・発動性の低下に関する脳機能画像を用いた研究

研究課題名（英文）Neuroimaging study of avolition in schizophrenia

研究代表者

兼子 幸一（KANEKO, Koichi）

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：50194907

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）：1.報酬と労力の統合に係る動機付け関連脳領域として、報酬学習課題を用いて脳領域を検討した結果、眼窩前頭皮質、前部帯状皮質において報酬×労力の相互作用が認められ、この2領域が報酬と労力の統合に寄与する可能性がある。

2.陰性症状評価尺度BNSSで評価した「意欲・発動性の低下：行動および内的体験」の重症度と動機付け関連脳領域間の機能的結合性の関係の研究結果から、左腹側線条体-左前部帯状皮質、左中脳-左眼窩前頭皮質の2つの機能的結合性が、「意欲・発動性の低下：内的体験」の得点と有意な負の相関を示し、この2つの機能的結合性の強度が低下すると意欲・発動性の低下を意識す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

統合失調症の意欲・発動性低下の生物学的機序は不詳である。本研究の結果より、統合失調症でみられる意欲低下の理由の一部に、眼窩前頭皮質や前部帯状皮質の機能障害による、問題解決に必要な労力を過大評価する傾向が関係する可能性が示唆された。

また、統合失調症の意欲低下の重症度を表現する神経構造の実体は、左腹側線条体-左前部帯状皮質、左中脳-左眼窩前頭皮質という、報酬処理の神経機構の構成要素となっている脳領域間の2つの機能的結合性の強度である可能性が示された。十分な数の対象集団ではないが、意欲低下の治療法開発に資する点が社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：We performed a functional magnetic resonance imaging study to determine where neural activity in the human brain was available to perform effort-based cost evaluation in the patients with schizophrenia. Orbitofrontal and anterior cingulate cortices were shown to display reward-effort interaction, suggesting their role in effort-based cost-benefit valuation.

Our results also suggested the possibility that inner experience of lack of motivation by the patients with schizophrenia is represented in the strength of the functional connectivity between left ventral striatum and left anterior cingulate cortex, and between left midbrain and left orbitofrontal cortex.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 陰性症状 意欲・発動性低下 認知矯正療法 費用-便益評価 機能的磁気共鳴画像 機能的結合性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の陰性症状、特に意欲・発動性の低下(以下 avolition) は、認知機能障害と並び社会機能障害をもたらす主要な要因である。avolition は目的志向的行動 (Goal-oriented behavior) を抑制するため、治療やリハビリテーションの障壁でもあり、統合失調症の当事者の社会機能を著しく低下させる。そのため、avolition を標的とする治療法の開発は、統合失調症研究における最重要課題の一つである。これまで avolition は行動を基に評価されることが多く、腹側線条体などのドーパミン系を中心とする脳内報酬系の機能障害という概念的理解にとどまる(Gold et al.、 Biol Psychiatry 78:747-53、 2015)。当初、avolition はアンヘドニアのために目的達成に価値を見出せないことに起因すると想定されたが、後に統合失調症でも「現在の体験」に価値を感じる能力は保たれていることが実証された(Oorschot et al.、 Schizophr Bull 39:217-25、 2013)。他方、トランスレーショナル研究に拠れば、げっ歯類でドーパミン系機能が低下すると「高労力を要する高報酬」よりも「低労力で済む低報酬」を好んで選択する傾向が生じる (Bardgett et al.、 Behav Neurosci 123:242-51、 2009)。近年、Gold らは統合失調症における同様の選択傾向を示し、報酬価値の過小評価または報酬獲得に必要な労力の過大評価が avolition に関連するとの仮説を提唱している (Biol Psychiatry 74:130-6、 2013)。しかし、この仮説に関する脳機能画像による実証的知見は乏しい。本研究課題の核心をなす第一の学術的問いは以下となる：

・学術的「問い」 1 : 統合失調症でみられる報酬価値の過小評価または報酬獲得に要する労力の過大評価に関連する脳領域あるいは神経ネットワークは何か?

動機付けに関する予期 価値理論に拠れば、学習課題に個人的価値を見出すことが学習に対する動機を高める(Choi et al.、 Schizophr Bull 36:957-65、 2010)。申請者らは NEAR が前頭前皮質に神経可塑性をもたらすことを見出した(Pu ら、 Schizophr Res、 153:87-95、 2014)。学習行為の価値に対する参加者の理解を深める NEAR の手法が、費用 便益の見積もり (effort-based cost-benefit valuation) に関係する脳領域に神経可塑性をもたらし、より高い労力を払うことへの準備性を高めるか否かは重要な臨床的意義をもつ。したがって、本研究課題の二つ目の学術的問いは以下となる：

・学術的「問い」 2 : 認知リハビリテーションプログラム NEAR は費用 便益の見積もりに関係する脳領域に神経可塑性をもたらし、より高い労力を課題解決に払うことを可能にするか?

2. 研究の目的

目的 1 : 統合失調症でみられる報酬価値の過小評価または報酬獲得に要する労力の過大評価に関連する脳領域あるいは神経ネットワークを明らかにする。

目的 2 : NEAR が費用 便益の見積もりに関係する脳領域に神経可塑性をもたらす可能性の検討

○これらの研究目的の独自性と創造性

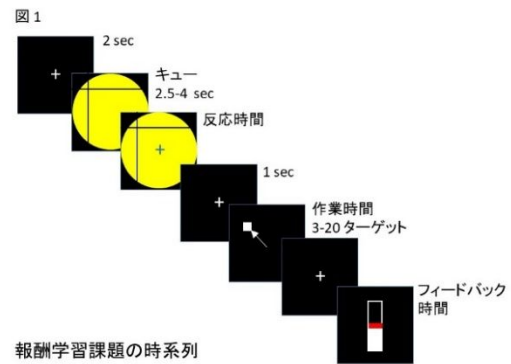
(1) 費用 便益の見積もり (effort-based cost-benefit valuation) に関係する広汎な脳内ネットワークを明らかにできる点

avolition を課題解決における費用 便益の見積もりを担う神経ネットワークの機能障害と捉え、その病態を明らかにすることで、認知リハビリテーションやニューロモデュレーションによる治療法を開発する礎とする。従来の研究のように関心領域 (ROIs) をドーパミン系関連領域に限定せず、動機付けに関係する広い脳領域に設定し、報酬学習課題実施時の fMRI と rsfMRI を

組み合わせることで、費用 便益の見積もりに関係する神経ネットワークの全体像が捉えやすくなる。

(2) NEAR が神経可塑性を介して avolition を改善する可能性を検討する点

認知リハビリテーションプログラム NEAR の実施において、プログラムへの参加が学習・作業能力の改善を促進したり、自立生活を可能にするという具体的な効果を明示することで、学習の価値に対する理解が深まる。その結果、学習に対する動機付けや学習効果が高まり、神経可塑性が生じて費用 便益の見積もりを、より労力を惜しまない方向にシフトさせることができる可能性がある。



3. 研究の方法

目的 1：横断研究であり、属性をマッチさせた 40 名の統合失調症群(SZ 群:鳥取大学医学部附属病院精神科通院中)、20 名の健常対照群 (HC 群) を対象に以下の臨床指標の評価および 2 種類の fMRI 研究を行う。fMRI 計測は鳥取大学医学部附属病院放射線部の協力の下に行う。

2020 年度は COVID-19 感染症の感染拡大により、当院精神科病棟が 10 カ月間コロナ転用のため閉鎖されたこと、および外来患者に臨床研究への参加を依頼することが事実上できない状態となり、当初予定していた患者数の fMRI 検査を実施することが出来なかったことを付記しておく。

目的 2：横断研究に参加した 40 名の SZ 群を、ランダムに NEAR 群 20 名、疾患対照群 20 名 (デイケア等に週 2 回以上通所) に割り付ける。NEAR 開始前をベースラインとし、3 カ月間の NEAR 終了後に fMRI 検査を含め横断研究(ベースラインのデータ)と同一の検査を実施し、NEAR の効果を検討する。

目的 2 の研究においても、目的 1 の場合と同様、2020 年度は臨床研究を実施することが困難であった。

(1) 臨床指標

精神症状： PANSS、陰性症状評価には Brief Negative Symptom Scale (BNSS、Kirkpatrick et al.、Schizophr Bull 37:300-305、2011)も評価する

avolition: 他覚的評価には BNSS の関連する 2 項目、主観的評価にはやる気スコア(Apathy Scale、島根医科大学第 3 内科版、Starkstein et al.、Stroke 24:1625-1630、1993)をそれぞれ用いる。

その他：神経認知機能 MCCB-J、社会機能 Specific Level of Functioning Assessment (SLOF)。

(2) 報酬学習課題施行時の機能的磁気共鳴画像(fMRI)研究：

・報酬学習課題の開発：Crosson らの報酬学習課題(J Neurosci 29: 4531-41、2009) に従い、課題遂行中報酬を高低の 2 レベル、報酬獲得に必要な課題解決の労力を高低の 4 レベル(課題はモニター上に現れる正方形をカーソルで消去すること。現れる正方形の数が労力レベルを表し、低レベルでは 3-4 個、高レベルでは 15-20 個) に設定。報酬、労力に関する事前情報は与えず、fMRI 撮像前の練習ブロックでの強化学習で理解を促す。fMRI 実施後、提示されたキューに対する各被験者の好みを確認する：即ち、報酬、労力の組合せに対する好みを明らかにし、被験者が課題

解決時に用いる報酬 労力のバランスを把握する。

試行の流れの概略を図 1 に示す。全体で 16 試行から成るブロックを 6 ブロック行う。キュー提示(報酬、労力のレベルを教示する円。横線の位置が報酬、縦線の位置が労力の各レベルを示す) → 注視点出現後にボタン押し(反応時間 RTs として記録) → 課題(出現する正方形は 3~20 個) → 報酬のフィードバック(現試行での獲得報酬(赤)と累積報酬(白)を明示)。

・関心領域 (ROI) の設定とデータ解析: fMRI は動機付けに関係する 15 の脳領域 (皮質 6 領域: 前部帯状皮質など、ドーパミン起始核および基底核 6 領域: 腹側線条体など、辺縁系 3 領域: 扁桃体など) に ROI を設定し、群 × 報酬 × 労力の 3 因子分散分析および post hoc テストを行う。特に、報酬 × 労力の相互作用がみられる領域が報酬と労力の情報を統合する脳領域と推定され、前部帯状皮質や被殻などが候補になる可能性がある (Park et al., J Neurosci 37:4370-80, 2017)。

(3) 安静時 fMRI (rsfMRI) による費用 便益評価に関わる脳領域に関する機能的結合性の研究: 報酬課題を行う前に 8 分間、開眼状態で撮像する。報酬学習課題と同じ 15 脳領域に ROI を設定し、それぞれをシード seed として他の ROI との機能的結合性を時間相関に基づき測定する。

(4) データ解析: 2 種類の fMRI 解析で得られた活性化の程度 (BOLD 値の変化) や機能的結合性のデータと各種の臨床指標や報酬学習課題実施時の行動指標 (反応速度、報酬 労力の組合せに対する好み) との相関解析を行い、avolition と関係する脳領域や神経ネットワークを特定する。

4. 研究成果

(1) 機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の撮像に用いる課題の開発: Croxson らの報酬学習課題 (J Neurosci 29: 4531-41, 2009) をコンピュータに実装するため、報酬を 2 レベル、報酬獲得に必要な労力を 4 レベルで各々設定した報酬学習課題に特化したソフトウェア作成を行った。また、2018 年度に Croxson らの報酬学習課題 (J Neurosci 29: 4531-41, 2009) を実装するプログラムを作成したが、2019 年度に課題中の図形の出現時間の設定やその後の反応時間の測定法に誤りがあることが判明し、プログラムを修正した。本プログラムを実施した一部の健常対照群 (N=7) の実施結果をもとに、モニター上に提示する図形の数の違いによって労力の違いを設定したが、高労力かつ高報酬の条件下では検討した統合失調症群の 5 名全員が報酬を獲得できなかった。この結果は本研究の目的に合致しないことから、図形の数を換え、再度、統合失調症群で得られる報酬の分布が一定の広がり示すように調整した。撮像条件が決まったため、健常者 4 名および神経認知機能リハビリテーション NEAR プログラムに参加する統合失調症が患者 2 名に対して、第 1 回目の報酬学習課題実施中の fMRI を実施した。

(2) fMRI を実施した統合失調症群 (NEAR プログラム実施群) 2 名および健常対照群 4 名において、臨床指標 (包括的な指標としての PANSS、陰性症状評価尺度 Brief Negative Symptom Scale (BNSS) 、意欲に関する主観的評価尺度である島根医科大学第 3 内科版やる気スコア、神経認知機能検査 BACS、社会機能評価尺度 Specific Level of Functioning Scale (SLOF) を実施した。

統合失調症群で fMRI の撮像まで実施できたのは 2 名のみであり、臨床指標 (PANSS、BNSS) ややる気スコア、BACS、SLOF に関する統計学的解析を行うことはできなかった。

(3) 報酬と労力の統合に関係する動機付け関連脳領域の特定: 健常者 4 名、統合失調症患者 3 名に対して、新たに修正した報酬学習課題を用いて費用 - 便益の評価に関係する脳領域を検討した。大脳皮質 6 領域、辺縁系 3 領域、基底核 6 領域の計 15 脳領域に関心領域を設定し、報酬 × 労力の相互作用を検討した。その結果、眼窩前頭皮質、帯状皮質において報酬 × 労力の相互作用

($p < 0.001$)が認められ、この2領域が報酬と労力の統合に寄与する可能性がある。

(4)陰性症状評価尺度(BNSS)で評価した「意欲・発動性の低下」の重症度と動機付け関連脳領域間の機能的結合性の関係：5名の統合失調症患者において、BNSSの「意欲・活動性の低下」を評価する2つの下位項目「意欲・発動性の低下：行動」および「同：内的体験」の重症度と安静時fMRIで測定した動機付け関連の15脳領域に含まれる2領域間の機能的結合性との相関を検討した。その結果、左腹側線条体 - 左前部帯状皮質および左中脳 - 左眼窩前頭皮質の2つの機能的結合性が、「意欲・発動性の低下：内的体験」の得点と有意な負の相関を示した：左腹側線条体 - 左前部帯状皮質 $r = -0.49$ ($p < 0.005$)、左中脳 - 左眼窩前頭皮質 $r = -0.57$ ($p < 0.001$)。これらの結果は、左腹側線条体と左前部帯状皮質、および左中脳と左眼窩前頭皮質で各々構成される神経ネットワークの結合性が意欲・発動性の内的体験と関係することが示唆された。

<考察>

本研究では、報酬課題のプログラム開発に時間を要したこと、および2020年度がコロナ禍のために、当科での臨床研究が完全に停止を余儀なくされる事態に至ったことが影響し、当初予定していた統合失調症患者40名、健常対照者20名からのデータを取得することが出来ず、多くの指標において統計的に有意な結論を導き出すことが出来なかった。

しかし、大脳皮質6領域、辺縁系3領域、基底核6領域の計15脳領域に設定した関心領域で報酬×労力の相互作用を検討した結果、眼窩前頭皮質、帯状皮質において報酬×労力の相互作用($p < 0.001$)が認められ、この2領域が報酬と労力の統合に寄与する可能性が示唆された。特に前部帯状皮質においては、統合失調症患者において、与えられた課題における報酬獲得に要する労力の過大評価の傾向と関係することが知られていたが、眼窩前頭皮質が費用 - 便益の評価に関係するとの既報はなく、同皮質の新たな機能を示唆する可能性がある。

また、陰性症状評価尺度BNSSで評価した「意欲・発動性の低下：行動および内的体験」の重症度と動機付け関連脳領域間の機能的結合性の関係の研究結果から、

左腹側線条体 - 左前部帯状皮質

左中脳 - 左眼窩前頭皮質

の2つの機能的結合性が、「意欲・発動性の低下：内的体験」の得点と有意な負の相関を示した。

腹側線条体、左中脳は、それぞれドーパミン系の投射先、起始核を含んでいる。関連する脳領域間の機能的結合性には、主にグルタミン酸作動系の投射系の機能が反映されている可能性が高いが、こうした投射系の機能を、ドーパミン系が修飾している可能性が示唆された。したがって、意欲・発動性の低下、特に内的体験として感じられる意欲・発動性の低下に、上記およびの領域間の機能的結合性が関与し、さらにその機能的結合性がドーパミン系の影響を受けることが示唆された。

ただし、本研究の限界として、COVID-19感染拡大のため、統計的に十分に意義のある結果を見出しておらず、あくまでも、結果の可能性を示唆するにとどまることを付記しておく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------