

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17063

研究課題名（和文）意思決定のパラダイムを用いたNIRSによる抑うつ状態の鑑別診断法の開発

研究課題名（英文）The development of differential diagnosis method of depressive states by near-infrared spectroscopy using decision making paradigm

研究代表者

陳 冲（Chen, Chong）

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70783067

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）：言語流暢性課題（VFT）を用いた光トポグラフィー（NIRS）検査によって捉えた前頭部の賦活パターンが、うつ病、双極性障害、統合失調症で異なることで、当該検査は2014年に「抑うつ状態の鑑別診断の補助」として保険適用となった。しかし、VFTは三疾患で共通する認知機能低下を測定するものであり、それぞれの特徴的な病態と直接関与していないため、鑑別診断の精度が低い。本研究では、三疾患の特徴的な病態を捉えられる報酬に基づいた意思決定選択課題に着目し、より感度・特異度の高いNIRS検査法を開発するための実験課題を作成し、その妥当性を検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抑うつ状態を呈する精神疾患の鑑別は病初期など困難であることが多い。双極性障害患者の60%は最初うつ病と診断され、正確な診断に至るまで通常5-10年かかる。抗うつ薬使用が双極性障害の病状を悪化させる可能性があり、抑うつ状態の早期鑑別診断は適切な治療に極めて重要である。本研究は報酬に基づいた意思決定の実験パラダイムによる行動・脳画像研究の既報で得られた知見を活用し、現在保険診療の「抑うつ状態の鑑別診断の補助」より精度の高い鑑別診断法を開発するための実験課題を作成した。より早く正確に診断されれば、適切な治療や重症化予防が可能となり、患者にかかる身体・精神・経済的負担を最小限化することができる。

研究成果の概要（英文）：Near infrared spectroscopy conducted with Verbal Fluency Test (VFT) has been employed as an auxiliary laboratory test for the differential diagnosis of depressive states in the Japanese health insurance, based on the observation that patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia show different prefrontal activities during VFT. However, VFT evaluates cognitive functions, which is irrelevant to the central psychopathology of the three disorders. To increase the accuracy of the differential diagnosis of depressive states, we focused on the paradigm of reward-based decision-making, given that altered reward and motivational processing has been proposed to be the central psychopathology of the disorders. Specifically, we developed and validated a battery of experimental tasks that may be useful for the differential diagnosis of depressive states.

研究分野：精神医学

キーワード：抑うつ状態 鑑別診断 意思決定 報酬 計算論的精神医学 脳画像

1. 研究開始当初の背景

言語流暢性課題（VFT）を用いた光トポグラフィー（NIRS）検査によって捉えた前頭部の賦活パターンが、うつ病、双極性障害、統合失調症で異なることで、当該検査が2014年に「抑うつ状態の鑑別診断の補助」として世界で初めて保険適用となった。この事は精神科医療におけるバイオマーカーによる補助診断を大きく前進させたが、VFTは三疾患で共通する認知機能低下を測定するものであり、それぞれの中心的・特徴的な病態、つまり、感情や動機付けなど報酬処理の異常と直接関与していない。さらに、三つの疾患はいずれも認知機能が低下しているにもかかわらず、VFTにおける行動指標（患者が生成した単語の数）の低下は見られないため、NIRS検査による脳賦活反応性だけに基づいて鑑別診断を行わざるを得ない。これらのことより、神経科学や行動心理学などの視点からも、VFTを用いた抑うつ状態の鑑別診断法は妥当性が低いと考えられ、NIRSを用いた抑うつ状態における疾患鑑別に他の実験パラダイムが必要であると思われる。

2. 研究の目的

本研究では、抑うつ状態の鑑別診断の精度向上を目指して、報酬に基づいた意思決定の実験パラダイムを用いて、より感度・特異度の高いNIRS検査法を開発することを目的とする。具体的には、1) 鑑別診断に特異的と考えられるリスク回避や損失回避、報酬期待の意思決定選択課題を作成・検証し、改善する。2) 患者を募集し、改善した意思決定選択課題を用いたNIRS検査を実施し、鑑別診断を行う。3) その結果を従来のVFTを用いたNIRS検査と比較しながら、最も感度・特異度の高い課題または課題の組み合わせを発見する。

3. 研究の方法

(1) 先行研究で提示されている各疾患の中心的な病態を捉えられるリスク回避や損失回避、報酬期待の意思決定選択課題を作成する。作成した課題の妥当性を検証し、課題の難易度や検出力を検討したうえで課題を改善する。

報酬に基づいた意思決定の実験パラダイムでは、うつ病、双極性障害と統合失調症の疾患の間に、各疾患の異なる病態を反映する差異が、行動指標及び機能的磁気共鳴画像法（fMRI）で測定された脳活動において、ともに報告されている：うつ病患者は負の刺激に対して嫌悪・悲観的でリスクと損失を回避しようとする¹⁻³；双極性障害患者は抑うつ状態にあっても躁の特質を持っており、リスクを回避せず愛好し⁴、報酬を期待するときに腹外側前頭前野（v1PFC）脳活動が異常に上昇する⁵；統合失調症患者はリスクを回避する^{6,7}が、陰性症状の特質を持っており、損失を回避できない⁸。

このように、報酬に基づいた意思決定選択課題は三つの疾患の中心的な病態を捉えられることから、それぞれの特徴的な変化に対する検出力が高く、従来のVFTより課題中の脳賦活反応の鑑別診断の感度・特異度が高いと考えられる。加えて行動指標でも三つの疾患において異なる結果が予想されるため、鑑別診断の精度を上げることが期待できる。

(2) 当科および関連施設通院または入院中のうつ病、双極性障害または統合失調症と診断された抑うつ状態にある患者を募集し、意思決定選択課題を用いたNIRS検査および従来のVFTを用いたNIRS検査を実施する。うつ病患者のうち、後に双極性障害または統合失調症に診断が変更される場合があることから、被験者を一年間追跡し、最終診断名を用いて解析を行う。意思決定選択課題の行動データより、成績や試行ごとのデータに基づいた数理的なモデルを用いて推定したリスク回避と損失回避を反映する行動変数、具体的には確率加重関数と損失回避係数などが算出できる。意思決定選択課題のNIRSデータより、課題中のNIRS波形の特徴だけではなく、行動変数を処理する脳活動が一般化線形モデルによるモデルベースの分析を用いて同定できる。これらの多数の指標を用いて疾患の判別解析を行う。判別の結果を従来のVFTを用いたNIRS検査で得られたデータに基づいた判別解析の結果と比較することで、最も感度・特異度の高い課題または課題の組み合わせを選別する。

4. 研究成果

(1) 神経科学の分野において開発された意思決定課題を精神科患者用に難易度などを調整・改善した。具体的に、日本人を対象に作成し、さらに認知機能・理解力が低下している精神科患者に適応した課題を作成した。まず、Tom et al., 2007⁹とDe Martino et al., 2010¹⁰を参考にし、損失回避を評価する課題を作成した（図1）。裏が出ると損失(loss)が出る、表が出ると利益(win)がもらえるコインを投げるかどうかを決めてもらう課題であり、利益から得る喜びより

損失から得る悲しみのほうが大きいという損失回避傾向を特定できる。予備実験などを行い、利益は2000円から4800円までの400円刻みでの8段階とし、損失は1000円から2400円までの200円刻みでの8段階とした。次に、Behrens et al., 2007¹¹とSuzuki et al., 2012¹²を参考にし、試行錯誤を通じて報酬(ポイント制)を最大化する行動を学習する強化学習課題を作成した(図2)。当該課題は、試行錯誤によって学習する速さを示す学習率や学習した確率を荷重する係数を特定できると同時に、報酬を期待する際の脳賦活を評価するために有用である。さらに、Hsu et al., 2009¹³を参考にし、報酬と確率に基づいた選択を行う課題を作成した(図3)。リスク回避傾向や確率荷重関数を特定する学習を必要としない選択課題であり、報酬の幅を100円から25000円までとした。これまで健常者を対象とした研究では、意思決定選択を行う反応時間は2秒以内とするのが一般的であったが、患者の場合、認知機能・理解力が低下しており無効試行が多くあるため、我々は予備実験などを行ったうえ反応時間を3秒とした。上記の課題のほか、遅延報酬や社会的価値志向を評価する課題も作成した。

(2) これらの課題の妥当性や抑うつ症状などの心理指標との関連性を検討し、その論文を国際誌に発表した¹⁴⁻¹⁶。これらの意思決定課題は情動認知や意思決定、報酬処理の行動・脳画像指標を用いた精神疾患の診断・治療バイオマーカー研究を実施するために有用である。

(3) うつ病20名と双極性障害6名の患者をリクルートし、上記の意思決定課題を実施した。新型コロナウイルス感染症などの影響により、最終解析用の目標被験者数に達していないものの、予備的検討を行いながら今後も引き続きリクルートしていく予定である。

<参考文献>

- 1, Smoski, M. J., Lynch, T. R., Rosenthal, M. Z., Cheavens, J. S., Chapman, A. L., & Krishnan, R. R. (2008). Decision-making and risk aversion among depressive adults. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 39(4), 567-576.
- 2, Tavares, J. V. T., Clark, L., Cannon, D. M., Erickson, K., Drevets, W. C., & Sahakian, B. J. (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biological psychiatry*, 62(8), 917-924.
- 3, Chandrasekhar Pammi, V. S., Pillai Geethabhavan Rajesh, P., Kesavadas, C., Rappai Mary, P., Seema, S., Radhakrishnan, A., & Sitaram, R. (2015). Neural loss aversion differences between depression patients and healthy individuals: a functional MRI investigation. *The neuroradiology journal*, 28(2), 97-105.
- 4, Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., ... & Courtet, P. (2011). Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 70(4), 357-365.
- 5, Chase, H. W., Nusslock, R., Almeida, J. R., Forbes, E. E., LaBarbara, E. J., & Phillips, M. L. (2013). Dissociable patterns of abnormal frontal cortical activation during anticipation of an uncertain reward or loss in bipolar versus major depression. *Bipolar disorders*, 15(8), 839-854.
- 6, Cheng, G. L., Tang, J. C., Li, F. W., Lau, E. Y., & Lee, T. M. (2012). Schizophrenia and risk-taking: impaired reward but preserved punishment processing. *Schizophrenia research*, 136(1-3), 122-127.
- 7, Reddy, L. F., Lee, J., Davis, M. C., Altshuler, L., Glahn, D. C., Miklowitz, D. J., & Green, M. F. (2014). Impulsivity and risk taking in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 39(2), 456-463.
- 8, Trémeau, F., Brady, M., Saccente, E., Moreno, A., Epstein, H., Citrome, L., ... & Javitt, D. (2008). Loss aversion in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 103(1-3), 121-128.
- 9, Tom, S. M., Fox, C. R., Trepel, C., and Poldrack, R. A. (2007). The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science* 315, 515-518.



図1 損失回避課題

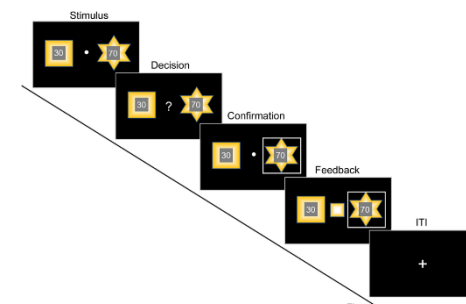


図2 強化学習課題

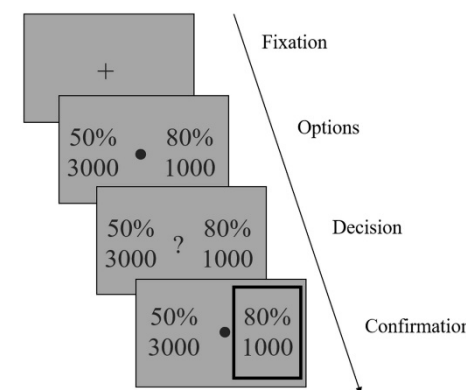


図3 報酬と確率に基づいた選択課題

- 10, De Martino, B., Camerer, C. F., and Adolphs, R. (2010). Amygdala damage eliminates monetary loss aversion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 3788-3792.
- 11, Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature neuroscience*, 10(9), 1214-1221.
- 12, Suzuki, S., Harasawa, N., Ueno, K., Gardner, J. L., Ichinohe, N., Haruno, M., ... & Nakahara, H. (2012). Learning to simulate others' decisions. *Neuron*, 74(6), 1125-1137.
- 13, Hsu, M., Krajbich, I., Zhao, C., & Camerer, C. F. (2009). Neural response to reward anticipation under risk is nonlinear in probabilities. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2231-2237.
- 14, Koan, I., Nakagawa, T., Chen, C., Matsubara, T., Lei, H., Hagiwara, K., ... & Nakagawa, S. (2021). The Negative Association Between Positive Psychological Wellbeing and Loss Aversion. *Frontiers in Psychology*, 12, 742.
- 15, Lei, H., Mochizuki, Y., Chen, C., Hagiwara, K., Hirotsu, M., Matsubara, T., & Nakagawa, S. (2021). Sex difference in the weighting of expected uncertainty under chronic stress. *Scientific reports*, 11(1), 1-10.
- 16, Hagiwara, K., Mochizuki, Y., Chen, C., Lei, H., Hirotsu, M., Matsubara, T., & Nakagawa, S. (2022). Nonlinear probability weighting in depression and anxiety: insights from healthy young adults. *Frontiers in psychiatry*, 13.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Koan Ibuki, Nakagawa Takumi, Chen Chong, Matsubara Toshio, Lei Huijie, Hagiwara Kosuke, Hirotsu Masako, Yamagata Hirotaka, Nakagawa Shin	4. 巻 12
2. 論文標題 The Negative Association Between Positive Psychological Wellbeing and Loss Aversion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 641340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyg.2021.641340	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 萩原康輔、陳冲、中川伸	4. 巻 37
2. 論文標題 情報処理理論からみたうつ病における認知障害 - Hot vs cold cognition -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科	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） 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 Hagiwara Kosuke, Mochizuki Yasuhiro, Chen Chong, Lei Huijie, Hirotsu Masako, Matsubara Toshio, Nakagawa Shin	4. 巻 13
2. 論文標題 Nonlinear Probability Weighting in Depression and Anxiety: Insights From Healthy Young Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 810867
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2022.810867	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 Lei Huijie, Mochizuki Yasuhiro, Chen Chong, Hagiwara Kosuke, Hirotsu Masako, Matsubara Toshio, Nakagawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 Sex difference in the weighting of expected uncertainty under chronic stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88155-1	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kosuke Hagiwara, Chong Chen, Huijie Lei, Ibuki Koan, Takumi Nakagawa, Masako Hirotsu, Hirotaka Yamagata, Toshio Matsubara, Shin Nakagawa
2. 発表標題 Nonlinear probability weighting in depression: insights from healthy subjects
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萩原 康輔, 陳 冲, 雷 慧潔, 古庵 伊吹, 中川 拓海, 弘津 正子, 山形 弘隆, 松原 敏郎, 中川 伸
2. 発表標題 意思決定における非線形確率荷重傾向とうつ症状との関連性の検討
3. 学会等名 第42回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 雷 慧潔, 陳 冲, 萩原 康輔, 中川 拓海, 古庵 伊吹, 弘津 正子, 山形 弘隆, 松原 敏郎, 中川 伸
2. 発表標題 うつ, 不安, 強化学習の関連における性差
3. 学会等名 第42回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshio Matsubara, Chong Chen, Masako Hirotsu, Toshio Watanuki, Koji Matsuo, Yoshifumi Watanabe, Shin Nakagawa
2. 発表標題 Using Brain Activations During Cognitive and Emotional Tasks for the Differential Diagnosis of Depressive States: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study
3. 学会等名 75th Annual Meeting Society of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosuke Hagiwara, Chong Chen, Huijie Lei, Masako Hirotsu, Toshio Matsubara, Shin Nakagawa
2. 発表標題 Assessment of risk aversion in depression and anxiety by computational modeling based on the Cumulative Prospect Theory
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原 康輔, 陳 冲, 雷 慧潔, 弘津 正子, 松原 敏郎, 中川 伸
2. 発表標題 うつ・不安におけるリスク回避傾向の定量化：累積プロスペクト理論に基づく計算論的モデルベース解析を用いて
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2021年

〔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