

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17088

研究課題名（和文）神経性やせ症患者における反社会的行動とその神経基盤

研究課題名（英文）Neural Substrates of Antisocial Behavior in Anorexia Nervosa

研究代表者

磯部 昌憲（Isobe, Masanori）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10777981

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）：本研究では、神経性やせ症患者は行動変容に困難を抱え、失敗して望ましくない結果を受けた直後に行動を維持してしまう傾向があること、患者群で特徴的な行動パターンは食事制限の重症度と相関することが明らかとなった。また、心理検査結果からは患者群において罰への感受性が低いこと、脳機能的MRIの結果からは行動変容を支える発想の流暢性が患者群において低く、前頭極の機能的結合が寄与することが、合わせて示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経性やせ症患者に多くみられる万引き行為の背景にある要因を明らかにし、再犯抑止のための治療ターゲットを確立することを目的とするもので、将来的には新規介入方法の開発を目指す。本研究の知見から、AN患者における行動変容困難の背景に前頭極の寄与が明らかとなり、これによって食行動や社会的問題行動の変容が困難な患者に対する経頭蓋的反復磁気刺激法（rTMS）等を用いた治療的介入の開発につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：The present study revealed that patients with anorexia nervosa have difficulties with behavioral alteration, that they tend to preserve their behavior following failure and receiving undesirable consequences, and that the behavioral characteristics of the patient group correlate with the severity of food restriction. In addition, psychological test results indicated that the patients had low sensitivity to punishment, and functional brain MRI results indicated that the patients had low idea fluency, which underlies behavioral change, and that functional connectivity in the frontal pole contributed to this.

研究分野：精神医学

キーワード：神経性やせ症 反社会的行動 MRI 前頭極 行動変容困難

### 1. 研究開始当初の背景

摂食障害のひとつである神経性やせ症は、やせ願望と低体重により診断されるが、昨今万引き行為が多くみられることが知られるようになり、その再犯率の高さから社会問題となっている (Nagata et al. 2000)。逮捕などの重大な結果を招いても繰り返してしまう患者も多く、万引き行為の程度は摂食障害の重症度と相関することが指摘されている (Asami et al. 2014)。報告者は脳機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) や経済ゲーム課題を用いて AN 患者の特徴的な行動を明らかにしてきたが (Murao et al. 2017, Isobe et al. 2018)、なぜ AN 患者において万引き行為を多く認めるのかについては未だ不明であり、有効な治療法も存在しない。

AN 患者と窃盗癖患者に共通する認知心理学的特徴として、物事を柔軟に捉える認知能力であり柔軟な行動選択に必要とされる、いわゆる認知的柔軟性の低下が指摘されている (Roberts et al. 2004; Grant et al. 2007)。認知的柔軟性が低下した患者群では、健常対照者と比較して、新たに目標志向的な行動を選択するよりもそれまでの行動を維持する傾向があり、また行動をうまく周囲の状況に合わせて変更できないことが知られる (Worbe et al. 2015; Voon et al. 2015)。AN 患者でも同様に、行動変容が困難な特徴を持つと考えられることに加え、罰金や服役などの懲罰を受けても再犯を繰り返してしまうことから、罰に対する感受性が低いことも予想され、これにより結果的に万引き行為からの脱却が困難になっていると想定される。

周囲の環境に合わせて行動変容するためには、眼前の小さな報酬に追われて労力の低い同じ行動を選択し続けるのではなく、労力は大きい大きな報酬が期待される新しい行動を、選択肢として検討する必要がある (Koechlin et al. 2016)。その際脳内では、新たな行動選択肢を吟味する前頭極 (FPC) を中心として、それを現在の行動と比較する背外側前頭前皮質、その新たな行動を定着させる線条体が複合的に機能するとされる (Koechlin et al. 2016; Mansouri et al. 2017)。AN 患者では、それぞれの領域の活動異常が個別に報告されているが (Favaro et al. 2014; Scaife et al. 2016; Seidel et al. 2017)、行動変容困難にどう連動して寄与しているかは不明である。そこで本研究では、AN 患者が罰刺激に応じて行動変容することの困難さについて行動実験課題を通して明らかにするとともに、fMRI を用いてその背景にある神経学的基盤として FPC を中心とした機能異常の関与の有無を明らかにすることを課題とした。

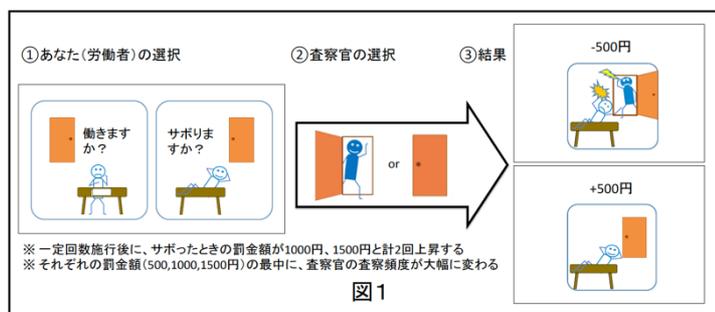
### 2. 研究の目的

本研究は、AN 患者における、罰による行動変容の困難さの神経基盤について脳 MRI を用いて計測し、さらにそれに影響を与える認知心理学的特徴について健常対照群 (HC) と比較することで、AN 患者に多くみられる万引き行為の背景にある要因を多角的に検討し、再犯抑止のための治療ターゲットを確立することを目的とするもので、将来的には新規介入方法の開発を目指すものである。AN 群および HC 群に対して、万引き状況を模した行動実験課題を実施して AN 患者における罰に対する臨機応変な行動変容の難しさを明らかにする。さらに、その行動実験課題を fMRI 下を実施することや、AN 患者の行動学的特徴を説明する脳構造や脳機能的結合を構造 MRI や安静時 fMRI を用いて検討することを通して、FPC を中心とした行動変容に重要な脳部位がどう AN に寄与しているかについて検討した。さらに罰への感受性に関する質問紙検査、行動変容と関連する心理実験課題を実施、AN 群の脳の構造的・機能的特徴と認知心理学的特徴との関連性についても検討することにより、行動変容困難をめぐる全体像を明らかにすることを目指した。以上により、反復性経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) や経頭蓋直流電気刺激法 (tDCS) といった非侵襲性脳刺激法などの新規介入方法の治療ターゲットとなる脳構造を同定することが期待される。

### 3. 研究の方法

#### (1) 行動実験課題

経済ゲーム課題の Inspection Game (Hampton et al. 2008) を一部改変し万引き行為の状況を模した fMRI 用の行動実験課題を作成した (図 1)。行動実験課題の妥当性検討のため、HC 群を対象として、コンピューター上で課題を行うパイロット研究を実施、fMRI 下で実施する研究プロトコルを確立することを目指した。さらに、AN 群に対しても同様の行動実験を実施し、AN に特徴的な行動が本行動実験課題で明らかにすることができるか検証を行った。その後、脳画像研究に移行する直前に、新型コロナウイルス感染症の流行によって、研究被験者に対する MRI の実施が困難となったため、同時期でも実施可能であった行動実験課題の参加被験者数を HC 群・AN 群の両群において増加し、罰に対する行動実験結果について検討を行った。



## (2) 既存データの脳画像解析

新型コロナウイルス感染症流行下の一定期間において、新規の MRI 実施が困難な時期が長期に渡ったため、HC 群と AN 群を対象とした既存の MRI 画像と心理実験課題結果、および疾患の重症度指標を用いて、行動変容困難の背景にあると想定される、新しい行動を選択肢として挙げるために重要な、発散的思考や創造性の程度について AN 群と HC 群で比較検討するとともに、その神経基盤として想定される前頭極の関与について安静時脳 fMRI 画像を用いて解析した。

## (3) 心理学的特徴

万引き行為に対して影響を与える可能性があるとして想定される心理学的特徴について、自記式の心理検査結果を用いて、HC 群と AN 群で比較検討を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 行動実験課題

経済ゲームである Inspection Game (Hampton et al. 2008) を改変し、万引きの状況を模した心理実験課題を作成した。この課題は、雇用者と被雇用者の間の競争ゲームで、従業員は「働く」か「サボる」かを選択し、雇用主は「視察する」か「視察しない」かを選択する。被験者は従業員として参加し、「働いているときに雇用主から視察される」か「サボっているときに雇用主から視察されない」のどちらかであれば報酬を得ることができる。しかし、サボったときに雇用主から視察を受けると、罰金を受けることになる。被験者は、雇用主による視察の頻度や、サボっているときに視察されたときに受けた罰金の額によって、行動を変える必要がある。その課題を用いて、罰刺激による行動変容の程度について AN 群と HC 群の間で比較検討を行った。参加した被験者は、HC 群 20 名、AN 群 22 名（過食排出型 13 名、制限型 9 名）で、いずれも女性であった。平均年齢は HC 群  $37.6 \pm 12.9$  歳、AN 群  $40.2 \pm 10.3$  歳で有意差はなかった。AN 群の BMI (body mass index) は  $15.4 \pm 2.4$  で HC 群の  $20.9 \pm 2.2$  に比べて有意に低いことが示された。事後面接で問われた課題の理解度に大きな差はなく、両群とも課題をよく理解していた。獲得金額や失敗回数に有意差はみられなかった。AN 群において全くサボらない被験者が有意に多く、罰金なしの条件ではサボる頻度に群間差はみられなかったが ( $p=0.40$ )、罰金ありの条件において AN 群では HC 群と比較して有意にサボらなくなった。またサボる割合は、AN の重症度の評価尺度である日本語版 Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) の下位項目「食事制限」得点と逆相関し、食事制限が重症であるほどサボる頻度が低かった ( $r=0.46$ ,  $p=0.03$ ) (図 2)。タスク中に「報酬をもらえない」「罰金を取られる」といったネガティブな刺激を経験したあとの行動変容については、AN 群において顕著に少なく ( $p<0.001$ )、特に働くからサボるに切り替えることが有意に少なく ( $p=0.02$ )、望ましくない結果の後の行動変容が困難であることが明らかとなった。

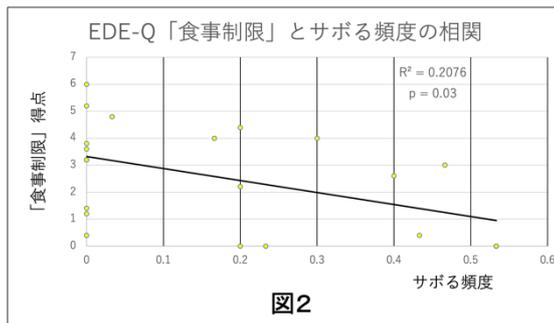
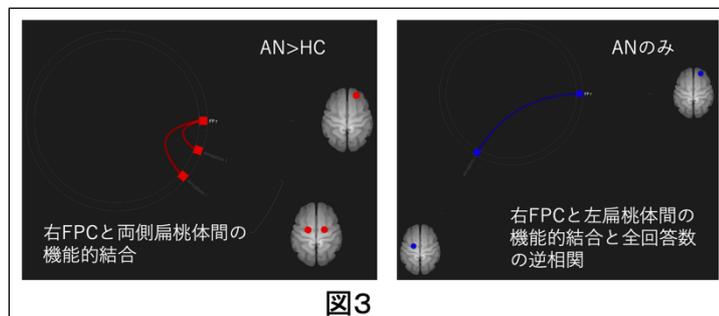


図2

## (2) 既存データの脳画像解析

AN 患者はボディイメージの歪みに代表される認知障害と食行動異常を特徴とするが、行動は一度嗜癖化すると変容することが困難であることが知られる。行動変容困難の背景には、新しい行動を選択肢として挙げるために重要な、発散的思考、すなわち発想の流暢性の低下が少なからず影響すると考えられ、AN 群においても低下している可能性がある。これについて AN 群と HC 群の比較によって検証するとともに、発散的思考に寄与すると想定される FPC を中心とした脳機能的結合の変化の有無について、安静時 fMRI 画像を用いて明らかにすることを目的とした。被験者は AN 女性患者 25 名と、年齢と性別を適合させた HC 群 21 名であった。平均年齢は HC 群  $36.5 \pm 12.0$  歳、AN 群  $35.9 \pm 10.4$  歳で有意差はなかった。発想の流暢性については、TCT 創造性検査の idea fluency 課題を用いて、被験者に空き缶やサランラップの用い方をできるだけ多く考え出してもらい、その回答数、および回答の性質（課題依存、課題変形、同態再生、異態再生）、回答の性質が切り替わる頻度、のそれぞれの回数について t 検定を用いて解析し、両群間で比較した。さらに、神経ネットワーク解析手法である Conn toolbox を用いて安静時 fMRI を解析し、FPC を中心として背側・腹側線条体、扁桃核、側頭頭頂連合野を関心領域として、両群における脳領域間の機能的結合について比較検討した。AN 群は HC 群と比較して、全回答数 ( $p<0.001$ )、課題依存性の回答数 ( $p=0.004$ )、回答の性質が切り替わる頻度 ( $p=0.005$ ) において、有意に少ない結果となった。また、安静時 fMRI において FPC と扁桃核の機能的結合の強度は AN 群で有意に高く、その機能的結合性は実験課題における回答数、すなわち発想の流暢性の程度と逆相関

し、両領域の機能的結合が高いほど発想の流暢性が低い結果であった。以上の結果より、AN群は発想の流暢性が低下しており、FPCと扁桃体の機能的結合の増加との関連性が指摘されたことから、AN群の行動変容困難の一端がFPCの機能的変化により説明されることが示唆された。



### (3) 心理学的特徴

利己性、道徳感の欠如と関連するとされるマキャベリアニズム尺度日本語版、および罰への感受性の強さを測定する、罰の回避と報酬への接近の感受性尺度 SPSRQ 日本語版の SP 項目を、AN 群および HC 群に対して実施、心理特性について比較検討した。中間結果として対象としたのは、HC 群 25 人と AN 群 10 人で、平均年齢はそれぞれ  $31.6 \pm 7.6$  歳、 $37.3 \pm 12.0$  歳と有意差を認めなかった ( $p=0.10$ )。マキャベリアニズム尺度については、高得点者は利己性、道徳感の欠如、希薄な対人感情、悲観的人間観を持つとされるが、HC 群では  $79.3 \pm 5.4$  点、AN 群は  $80.2 \pm 5.5$  点であり、得点には有意な差は認めなかった ( $p=0.66$ )。一方、SPSRQ の SP 得点については、高得点者は罰の回避への感受性が強いとされるが、HC 群では  $60.0 \pm 7.8$  点であったのに対し、AN 群は  $67.6 \pm 7.4$  点と有意に高く、罰への感受性が高いことが示された ( $p=0.01$ )。以上の結果より、AN でみられる万引き行為は、利己性や道徳感の欠如との関連性は否定的であるが、罰への感受性とは関係する可能性があることが示唆された。

万引きを模した行動実験課題中にみられた、AN 患者に特徴的な行動変容困難に寄与すると考えられる、FPC を中心とした脳活動および脳機能的結合の局在については、現在実施している多角的な画像データ解析により明らかにし、令和 5 年度および 6 年度に専門学会および専門誌にて発表していく予定である。同定された脳活動や脳機能的結合は、今後、非侵襲性脳刺激法である tDCS を用いた介入研究の標的部位として活用することを計画しており、治療応用を見据えて因果関係を明らかにすることを目指していきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 磯部昌憲	4. 巻 第51巻
2. 論文標題 神経性やせ症と脳内報酬系	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床精神医学	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 Kazuhiro YOSHIUCHI, Hisashi YAMADA, Shu TAKAKURA, Masanori ISOBE, Koutatsu MARUYAMA, Toshihiko NAGATA	4. 巻 Volume 68, Issue Supplement
2. 論文標題 Assessment and Treatment of Eating Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	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） 10.3177/jnsv.68.S1	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 コロナ禍における心身医療
3. 学会等名 第34回神戸心身医学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 磯部 昌憲, 戸瀬 景茉, 高村 恒人, 野田 智美, 三嶋 亮, 川端 美智子, 佐藤 康弘, 平野 好幸, 兒玉 直樹, 吉原 一文, 権藤 元治, 守口 善也, 関口 敦
2. 発表標題 神経性やせ症における脳構造と重症度の相関 - 摂食障害脳画像データベースを用いた多施設共同研究 -
3. 学会等名 第63回日本心身医学会総会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 磯部 昌憲、野田 智美、戸瀬 景茉、砂田 桃、森本 佳奈、川端 美智子、三嶋 亮、上月 遥、村井 俊哉
2. 発表標題 神経性やせ症における行動変容困難
3. 学会等名 第25回日本摂食障害学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 磯部 昌憲、上月 遥、戸瀬 景茉、服部 律子、大伴 将平、中谷 美幸、米田 拓矢、長尾 海里、山本 沙也加、櫻田 千早、義村 さや香、上床 輝久、村井 俊哉
2. 発表標題 大規模感染症流行下における児童青年期摂食障害入院患者への多職種支援
3. 学会等名 第63回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Masanori Isobe, Momo Sunada, Tomomi Noda, Keima Tose, Ryo Mishima, Michiko Kawabata, Haruka Kozuki, Toshiya Murai
2. 発表標題 Decreased behavioral alteration in the social environment among subjects with Anorexia Nervosa
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Masanori Isobe
2. 発表標題 Assessment of reward system among eating disorder and meaning in treatment
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 神経性やせ症と脳内報酬系
3. 学会等名 第24回日本摂食障害学会学術集会・シンポジウム
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 徹底症例検討会
3. 学会等名 第24回日本摂食障害学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 精神科オンライン診療の可能性
3. 学会等名 第27回日本精神神経科診療所協会学術研究会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 摂食障害の早期発見と早期対応（指定討論）
3. 学会等名 第61回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 神経性やせ症患者の体重認識への マインドフルネス介入の影響およびその神経基盤
3. 学会等名 NPBPPP2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 摂食障害とファッション産業
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Isobe M et al.
2. 発表標題 Effect of mindfulness intervention on weight recognition among patients with anorexia nervosa and its underlying neural basis
3. 学会等名 International Conference on Eating Disorders (ICED) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯部昌憲
2. 発表標題 マインドフルネス介入の神経性やせ症患者の体重認識への影響
3. 学会等名 第23回日本摂食障害学会
4. 発表年 2019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
---------	---------