

機関番号：10101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591385
 研究課題名（和文）：うつ病の認知病理に関する神経生理学的研究～前部帯状皮質の認知神経科学的アプローチ
 研究課題名（英文）：Neurophysiological study on cognitive pathology of depression: relevant to anterior cingulate cortex
 研究代表者
 久住 一郎（KUSUMI ICHIRO）
 北海道大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：30250426

研究成果の概要（和文）：うつ病では不快情動に関わる前部帯状皮質の過活動のため、認知的処理の制御が低下しているという仮説の下、同部位の神経活動を評価する神経生理学的指標として、意志決定課題遂行時の事象関連電位 feedback negativity 成分と報酬予測課題遂行時の functional MRI を計測した。疾患対照としての統合失調症群では、feedback negativity 振幅が健常群より低下していた。報酬予測課題遂行時の functional MRI では、前部帯状皮質（背側部）と腹側線条体において有意に活動が上昇していた。今後、うつ病患者における検討を進めていきたい。

研究成果の概要（英文）：It is possible that depressive patients have dysregulation of cognitive processes due to hyperactivity of anterior cingulate cortex. We measured feedback negativity, one of event-related brain potential and functional MRI during imposing decision-making and reward prediction problems, respectively. The amplitude of feedback negativity was decreased in schizophrenia patients compared to controls. Reward prediction induced increased neuronal activities in the dorsal anterior cingulate cortex and ventral striatum of healthy subjects using a functional MRI. Further studies are ongoing to evaluate these neurophysiological measures in depressed patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

前部帯状皮質 (Anterior Cingulate Cortex: ACC) の背側部は随意的運動の計画、選択的注意、期待不一致の認知、狭義の実行機能などに関与し、腹側部は情動表出の各側面、視床下部・扁桃体への投射を通じた自律神経系、内分泌系の調節に寄与していることが知られている。すなわち、ACC 背側部を中心とした領域は認知的処理に寄与し、ACC 腹側部を含めた皮質下領域は情動発現に寄与し、相互に調整する関係にあると言える。

うつ状態では、不快情動の発現に関わる領域が優位であるため、認知的処理の制御が低下していることが想定される。うつ病の治療的介入と ACC の関連についてまとめると、認知療法は ACC 背側部と周辺の前頭前野内側部を、抗うつ薬は ACC 腹側部を含めた辺縁系領域の慢性的過活動を正常化することで効果を上げているという仮説が想定される。この仮説に基づいて、患者個人々の神経生理学的な表現型を評価するためには、特定の精神病理過程を駆動させた時の神経活動を捕捉する認知神経科学的アプローチが有用ではないかと考えられる。このアプローチには様々な手法があるが、本研究では、様々な心理課題遂行時の脳活動を functional MRI (fMRI) を用いて計測する。

2. 研究の目的

本研究では、うつ病ならびに統合失調症 (疾患対照) 患者と健常対照者を対象に、心理課題遂行時の事象関連電位、fMRI を計測し、病態の違いを浮き彫りにする。うつ病患者の回復期に認知機能検査を行い、症状改善と認知機能回復の関係を検討するとともに、作業療法と認知行動療法を組み合わせた復職支援プログラムの認知機能への影響を縦断的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 意志決定課題遂行時の事象関連電位 feedback negativity 成分についての検討

統合失調症患者 (疾患対照)、健常者を対象にして、意志決定場面における獲得や損失の認知時に随伴する情動反応の異常の有無を事象関連電位 feedback negativity 成分を指標に検討した。

対象者は、右か左の図形をマウスのボタンを押して選択し、その後のフィードバック刺激として「+1」「-1」が呈示される。左右の図形はそれぞれ 70% の確率で「-1」「+1」が出現するように暗黙の規則性を設けた。対象者はその規則性を見つけて、なるべく多くのポイントを加算するように教示された。

(2) 報酬予測課題遂行時の fMRI 測定による報酬関連領域の神経活動の比較

報酬の獲得に対する情動予期時の神経活動を fMRI によって評価するために、報酬系に関与する脳領域の安定した反応を得るのに適した課題を探索することを目的に、健常者を対象に検討を行った。

課題は、報酬量を示す予告刺激が提示され、3 秒程度の遅延期間後に標的刺激が 200~400 ミリ秒間出現する。対象者はその間に特定のボタンをなるべく早く押すように教示され、その後、正答・誤答に関するフィードバック情報が呈示される。報酬量は、0, 50, 200 の 3 条件であった。標的刺激に対して正答が刺激時間内になされれば、予告金額が獲得され、誤答あるいは時間外であれば報酬は与えられない。予告刺激の呈示によって生じる情動予期に関連した神経活動を fMRI で計測した。

(3) 抑うつ症状が寛解したうつ病患者における認知機能の検討

抑うつ症状が寛解に達した大うつ病性障害患者 64 例と健常対照者 52 例において認知機能の比較検討を行った。認知機能検査は、実行機能として Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、言語流暢性として Word Fluency Test (WFT)、視覚処理および運動速度として Trail Making Test (TMT)、反応抑制および選択的注意として Stroop Test、注意保持および運動速度として Continuous Performance Test (CPT)、近時・即時短期記憶として Auditory Verbal Learning Test (AVLT) を施行した。

(4) 復職支援プログラムの認知機能に及ぼす影響の検討

抑うつ症状が回復期にあり、復職を具体的に検討している段階にある単極性うつ病患者を対象にして、3 ヶ月間の復職支援プログラムを施行し、その前後で認知機能を比較した。復職支援プログラムは、週 2~4 日の作業療法、週 1 日の集団認知行動療法から成っている。プログラムを完遂した 28 例を解析の対象とした。

4. 研究成果

(1) 意志決定課題遂行時の事象関連電位 feedback negativity 成分についての検討

統合失調症患者群では、feedback negativity 振幅が健常群より低下しており、損失情報認知時に随伴する前部帯状皮質の不快情動処理が適切に生じなかったと考えられる。今後、うつ病患者についても検討を行う予定である。

(2) 報酬予測課題遂行時の fMRI 測定による報酬関連領域の神経活動の比較

健常群 10 名において、報酬が得られる条件 (50 と 200) から報酬が得られない条件を差分して神経活動を検討すると、前部帯状皮質 (背側部) と腹側線条体において有意に活動が上昇していた。報酬が獲得できるかもしれないという報酬予測を反映する神経活動であると考えられ、本課題は精神障害患者での動機付けの障害を評価するのに有用であることが示唆された。今後、うつ病や統合失調症患者における検討を進める予定である。

(3) 抑うつ症状が寛解したうつ病患者における認知機能の検討

WCST、WFT、TMT、AVLT において、大うつ病性障害群が健常群に比して有意に成績が悪かった。次に、上記 64 例のうち、抗うつ薬が SSRI のみの 10 例と、三環系抗うつ薬のみの 11 例について、認知機能を比較検討した。両群の患者背景については、年齢、性別、治療環境、教育年数、発症年齢、罹病期間、エピソード回数、気分障害の遺伝歴、抗うつ薬用量 (Imipramine 換算量)、その他の併用薬用量、抑うつ症状の重症度 (Clinical Global Impression, Self-monitoring Depression Scale)、社会機能 (GAF) のいずれについても有意差はみられていない。認知機能の比較では、AVLT の遅延再生においてのみ、三環系抗うつ薬群で有意に低い成績が認められた。以上の結果より、抑うつ症状が寛解に至った MDD 患者においても広範な領域に渡る認知機能障害が残存していること、SSRI 治療群よりも三環系抗うつ薬治療群で近時記憶の障害がみられやすいことが示唆された。

(4) 復職支援プログラムの認知機能に及ぼす影響の検討

対象は抑うつ症状ではおおむね改善しているにもかかわらず (ハミルトンうつ病評価尺度スコア: 5.7 ± 3.5)、プログラム開始前の認知機能は、遂行機能、処理速度、言語記憶などの領域で低下が目立っていた。しかし、プログラム終了後には認知機能の改善傾向が認められ、特に、WCST の保続的誤答数、TMT-A 時間、AVLT の遅延再生単語数については統計的に有意な改善であった ($P < 0.05$)。こうした認知機能の改善が、プログラムそのものによる効果なのか、うつ病回復期における変化を見ているに過ぎないのかは、今後ケースコントロール研究が必要だが、復職可能性の指標として、症状評価より鋭敏に状態を反映する可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Hashimoto N, Matsui M, Kusumi I, Toyomaki A, Ito K, Kako Y, Koyama T: The effect of explicit instruction on Japanese Verbal Learning Test in patients with schizophrenia. Psychiatry Research, 査読有, in press.
- ② Takahashi T, Oono H, Inoue T, Boku S, Kako Y, Kitaichi Y, Kusumi I, Masui T, Nakagawa S, Suzuki K, Tanaka T, Koyama T, Radford MH: Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects—an analysis based on Tsallis' statistics. Neuroendocrinology Letters, 査読有, 29: 351-8, 2008.
- ③ Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Kako Y, Ito K, Koyama T: Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 査読有, 32: 95-99, 2008.
- ④ 豊巻敦人、久住一郎、安部川智浩、小山司: 早期介入・初期治療における認知機能検査の意義. Schizophrenia Frontier, 査読無, 9: 32-36, 2008.

[学会発表] (計 9 件)

- ① 橋本直樹、他: 統合失調症患者における社会認知障害-顔表情課題遂行時の機能画像に関する研究: 発達障害、統合失調症、社会不安障害での疾患特異的な所見の差異について. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的補助診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」平成 22 年度精神疾患関連班合同研究報告会、東京、2010. 12. 2.
- ② 北川信樹、他: うつ病の認知機能と回復期の治療ストラテジー. SST 普及協会第 14 回学術集会、札幌、2009. 12. 12.
- ③ 橋本直樹、他: 統合失調症患者における社会認知障害-顔表情課題における fMRI の結果から. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的補助診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」平成 21 年度精神疾患関連班合同研究報告会、東京、2009. 12. 2.
- ④ 北川信樹、他: うつ病の復職支援における認知機能検査の有用性. 第 6 回日本

うつ病学会、東京、2009. 7. 31.

- ⑤ 北川信樹、他：北海道大学病院精神科におけるうつ病の集団認知行動療法の概要～復職支援・回復期治療の一環として～. 第1回集団認知行動療法研究会合同研修会、東京、2009. 6. 27.
- ⑥ 橋本直樹、他：統合失調症患者における言語記憶学習の教示の効果について～認知機能改善のための基礎的検討～. 第31回日本生物学的精神医学会、京都、2009. 4. 25.
- ⑦ 橋本直樹、他：統合失調症患者のbiological motion 知覚におけるfunctional MRIの検討. 第4回日本統合失調症学会、大阪、2009. 1. 31.
- ⑧ 橋本直樹、他：統合失調症患者における社会知覚課題遂行時の機能画像の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精神疾患の客観的補助診断法の標準化と科学的根拠に基づく治療反応性の判定法の確立に関する研究」平成20年度精神疾患関連班合同研究報告会、東京、2008. 12. 17.
- ⑨ 橋本直樹、他：Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)と従来型の認知機能検査の比較検討. 第8回精神疾患と認知機能研究会、東京、2008. 11. 8.

[図書] (計3件)

- ① 豊巻敦人、久住一郎、小山 司：気分障害と認知機能研究とその所見. 精神疾患と認知機能、山内俊雄(編集統括)、新興医学出版社、東京、総ページ数341頁、pp202-205, 2009.
- ② 久住一郎、豊巻敦人、小山 司：認知機能とその改善～抗うつ薬. 精神疾患と認知機能、山内俊雄(編集統括)、新興医学出版社、東京、総ページ数341頁、pp267-271, 2009.
- ③ 橋本直樹、久住一郎、小山 司：認知機能とその改善～その他の向精神薬. 精神疾患と認知機能、山内俊雄(編集統括)、新興医学出版社、東京、総ページ数341頁、pp277-283, 2009.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久住 一郎 (KUSUMI ICHIRO)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30250426

(2) 研究分担者

鈴木 克治 (SUZUKI KATSUJI)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：70344512

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

北川 信樹 (KITAGAWA NOBUKI)
北海道大学・北海道大学病院・助教

橋本 直樹 (HASHIMOTO NAOKI)
北海道大学・北海道大学病院・医員

豊巻 敦人 (TOYOMAKI ATSUHITO)
北海道大学・大学院医学研究科・特任助教