

機関番号：14301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21700290
 研究課題名（和文） 衝動的行動とその制御メカニズムの解明に関する認知神経科学的研究
 研究課題名（英文） Biological and psychological study on impulsive behavior

研究代表者
 野村 理朗 (NOMURA MICHIO)
 京都大学・大学院教育学研究科・准教授
 研究者番号：60399011

研究成果の概要（和文）：

本研究課題においては衝動性という心理行動的現象を、脳領域間の情報伝達を担うドーパミンの機能、およびこれを調節する遺伝子の塩基配列の個人差（遺伝子多型：gene polymorphism）に着目して、衝動的行動の制御メカニズムの詳細を解明することを目的とした。研究の結果、衝動的行動の制御のプロセスが COMT {Catechol-O-methyl transferase (val/met)} 遺伝子多型性によって調整されている可能性が示されるとともに、これらの現象は主に右側島、前部帯状回の機能に起因することが明らかとされた。

研究成果の概要（英文）：

Brain neuro-imaging studies with concurrent neuro-pharmacological measurement of the effect of gene polymorphisms appear to be useful in clarifying the relationships between personality traits and information processing within distinct brain regions. Catechol-O-methyltransferase (COMT) is involved in functional modulation dopamine neurons and is thus likely to influence frontal-executive functioning. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we examined whether and how this COMT Val 158 Met gene polymorphism modulates impulsivity-related brain activation by evaluating a Go/No-go task. We found that the COMT Val 158 Met genotypes influence the human prefrontal brain activation and the genotype underlies impulsivity-related motor control appropriate to the affective structure of an environment through reward and penalty information.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・認知科学

キーワード：衝動性、運動制御、感情制御、ドーパミン神経系遺伝子多型、前頭前野腹外側部

1. 研究開始当初の背景

長期的な損失があるとわかっていても
 思わず手が出てしまう「衝動性」(impulsivity)

は、こうした制御システムの問題から生じる
 不適応行動である。近年の強化学習課題を用
 いた神経イメージング研究により、報酬への

短・長期的な予測のバランスの崩れが衝動性の脆弱要因であることがその脳内機構とともに明らかとなりつつあった (Schweighofer et al., 2006 PLoS Computational Biology; Tanaka et al., 2004 Nature Neuroscience)。

このように強化学習の理論的枠組のもとで発展した衝動性に関する研究課題は、近年の高次脳機能計測技術の進展により、エージェントである内部モデルと脳という実体との比較・検討が可能となり、国際的に大きな関心の寄せられているテーマである。国内ではとくに短・長期的な報酬予測 (割引率) に関する研究知見をもとに計算論的アルゴリズムの開発が進んでおり、また、大脳基底核における線条体 (striatum) の、とくに下層部が短期的な報酬予測に、上層部が長期的な報酬予測に関与することなどが分かっている (Yamawaki et al., 2004 Nature Neuroscience)。なお、従来のアプローチでは二者択一の反応選択課題が主であったため、「反応抑制」(behavioral inhibition)のプロセスを検討する上での限界があった。

これまでに、制御そのものを学習する「メタ学習」の機構において反応を抑制するプロセスは Actor-Critic 手法 (図 2) から概念的に予測されており、Actor と Critic の各々は、線条体の背側、腹側の機能に対応することが示されている (e.g., O' Doherty et al., 2004 Science)。こうした線条体の作動は、おもに黒質から投射される神経情報伝達物質の一種である「ドーパミン」(dopamine) によって制御されており、同領域におけるドーパミンの活性化 (シナプス間隙の濃度増加) は行動を促進するシグナルとして作用し、逆にその不活性化 (シナプス間隙の濃度低下) により行動反応は抑制されることが示唆されている (Frank et al., 2007 Proc. Natl. Acad. Sci. USA)。

その一方で、線条体との密接な神経連絡を有するヒト前頭前野において、衝動的行動の発現、制御との関連が予測される 1) 報酬や罰、文脈の表象機能を有する前頭眼窩皮質、および、運動反応の抑制にかかわる前頭前野の腹外側部 (Rubia et al., 2005 Psychopharmacology) の作動に及ぼすドーパミンの影響については不明な点が多い。さらに、2) 線条体-前頭前野において形成される並列的ネットワークの作動は、上述した Actor-Critic 手法により概念的に推測されるものの、これに関する実証的な研究も未だ進んでいない。

2. 研究の目的

こうした動向を背景に、本研究課題においては衝動性という心理行動的現象を、脳領域間の情報伝達を担うドーパミンの機能、およびこれを調節する遺伝子の塩基配列の個人

差 (遺伝子多型: gene polymorphism) に着目して、衝動的行動の制御メカニズムの詳細を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 課題

本研究では、28 名 (男性 15 名、年齢 22.9 ± 2.1 歳) の実験参加者、うち Val/Val 型 14 名、Met 保持者 (Met/Val、Met/Met) 14 名を対象として、Go/Nogo 課題中の脳活動を fMRI 装置 (Magnex Eclipse、Shimadzu-Marconi) を用いて計測した。実験課題では、視覚刺激提示中の反応 (ボタン押し) を正解とする刺激 (Go 条件)、あるいは提示中の反応抑制を正解とする刺激 (Nogo 条件) とし、各々の条件に異なる三桁の数字をランダムに割りあてた。なお、刺激の呈示は 800 ms とごく短時間とし、継時的に提示される数字に対する柔軟かつ速やかな運動反応の制御をもとめた。これに加えて、本課題においては、反応が正解であった場合には金銭の報酬を与え、間違いに対しては罰として報酬を差し引くことにより、Nogo 条件時に思わずボタンを押してしまうというエラー (CER: commission error) を誘発する工夫をした。この潜在的に獲得可能な金銭に対して形成される反応の構えが、運動反応を抑制すべきコストを上回った結果としてそれが運動反応衝動性の指標となる。なお、課題成績に及ぼす記憶の影響を統制するため、実験に先立ち、数字とすべき運動反応との対応を学習させ、8 割の正答に達したところで実験課題に移行した。

(2) 遺伝子多型の解析

衝動的行動の制御に関わる、随伴性の評価、報酬への固執、損害の回避などの傾向に大きな個人差があることが予想される。本研究では、そうした個人差を生ずる COMT

{Catechol-O-methyl transferase (val/met)} 遺伝子の機能に注目し、衝動的行動の制御にかかわる脳領域の機能の分散に与える影響を検討した。特にドーパミンをヒト脳において直接的に操作することは極めて困難であり、その手続き上の限界を解決する上で、ドーパミンを代謝する酵素である COMT の遺伝子多型の解析は有益である。

以上、遺伝子多型解析の結果に加えて、脳の空間的活動を同定し、反応時間や正答率といった行動指標との関連を検討した。

4. 研究成果

CER の生起率において遺伝子多型間の統計的有意差がみとめられない一方で、その反応時間が、誤反応に対して罰金を科す条件において Val/Val 型と比較して Met 保持者において遅延していることがわかった。ここで差異

のみられた上記条件において反応抑制時の脳活動について差分解析(Nogo条件-Go条件)により検討したところMet保持者における右側島、前部帯状回の活動低下が確認された。従来、ドパミン神経系の亢進は μ -opioid系の機能低下を導くとともに、ストレス耐性を弱め、罰のような否定的な情報によって生ずる不快感情を増幅しうることが知られている。実際に、高張食塩水の筋注時に生じる不快感情は、ドパミン神経系が亢進しているMet保持者において顕著となり、これに上記した右側島、前部帯状回等の活動低下をとまなう(Zubieta, Heitzeg, Smith, Bueller, Xu, Xu, Koeppe, Stohler, & Goldman, 2003)。こうした知見は、ストレスや痛みのようなネガティブな事象に対する、Met保持者の脆弱性を示唆するものである。複数の論者が指摘するように、従来、不快感情は統制的で入念な情報処理を導くことが知られている(e.g, Schwarz, 1990)。このことから本実験においては、誤反応に罰の加わる文脈においてVal/Val型と比較してMet保持者の不快感情が強く惹起され、その結果、反応時間が遅延したという一つの機序が推察される。以上のことから、本研究によって、衝動的行動の制御のプロセスがCOMT遺伝子多型性によって調整されている可能性が示されるとともに、これらの現象は主に右側島、前部帯状回の機能に起因することが明らかとなった。

以上、本研究においては有意義な知見を得ることができ、想定を上回る成果を得ることができたと評価できる。今後、公刊していない成果を論文として発表していくこととともに、本研究で明らかになった衝動性とその制御機構に対する、個体内要因としての遺伝子多型に加えて、環境因子の影響も含めた検討が望まれる。

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5件)

- ① Masui, K., Nomura, M. (2011) The effects of reward and punishment on response inhibition in non-clinical psychopathy. 査読有 Personality and Individual Differences, 50, 69-73.
- ② 野村理朗・近藤洋史・柏野牧夫 (2011) 衝動性の基盤となるヒト前頭前野に及ぼすCOMT Val 158 Met 遺伝子多型の影響. 査読無 Japanese journal of psychopharmacology. 31, 85-86.
- ③ 増井啓太・野村理朗 (2010) 衝動性の基盤となる構成概念、脳、遺伝子多型につ

いて—Stop Signal Paradigmの観点より— 査読有 感情心理学研究, 18, 15-24.

- ④ Nomura, M. (2009) Psychological and biological basis of impulsive behavior. 査読有 Nova Science Publishers, 207-215.
- ⑤ Masui, K., Kashino, M., Nomura, M. (2009) Ventrolateral prefrontal cortex activity during reward-punishment Go/Nogo task: A near-infrared spectroscopy study. 査読有 Psychologia, 52, 137-146.

[学会発表] (計9件)

- ① Nomura, M., Kondo, M. H., Kashino, M. (2011. 2. 9). COMT Val 158 Met polymorphism modulates impulsivity-related human behavior. The International College of Neuropsychopharmacology, 1st IBRO MIDDLE EAST NEUROSCIENCE CONFERENCE, Al Ain, UAE.
- ② 野村理朗 (2010. 12. 11) 生体内外の環境がヒト情動・認知の制御機能に及ぼす影響 (教育講演) ブレインサイエンス研究会 九州市学術研究都市.
- ③ Masui, K., Nomura, M. (2010. 9. 29) The relationship between response disinhibition and rVLPFC deactivation in psychopathic participants: A near-infrared spectroscopy study. 50th Annual Meeting of Society for Psychophysiological Research. Portland, USA.
- ④ Nomura, M., Kondo, M. H., Kashino, M. (2010. 6. 7). Impulsivity-related human prefrontal brain activation during Go/No-go task is moderated by COMT Val 158 Met polymorphism: a fMRI study. The International College of Neuropsychopharmacology, Hongkong, China.
- ⑤ 増井啓太・野村理朗 (2010. 9. 20) 衝動性に及ぼすサイコパシー特性及び報酬・罰感受性の影響 — NIRSを用いた検討 — 日本心理学会第74回大会 大阪大学.
- ⑥ 日道俊之・野村理朗 (2010. 9. 20) COMT 遺伝子多型は共感性の個人差を生むのか? — NIRSを用いた認知神経科学的検討— 日本心理学会第74回大会 大阪大学.
- ⑦ 増井啓太・野村理朗 (2009. 9. 27) 衝動性に及ぼす報酬・罰により生じる葛藤の影響 — NIRSを用いた検討 — 日本心理学会第73回大会 立命館大学.
- ⑧ 野村祐子・小河妙子・柏野牧夫・野村理朗 (2009. 9. 27) 他者との関係性及び取得される視点が感情推測プロセスに及ぼす影響 — NIRSを用いた検討 — 日本心理学会第73回大会 立命館大学.
- ⑨ 宗像あゆみ・野村理朗 (2009. 9. 27) 刺激希求性が反応抑制課題中のリスクテイキングに及ぼす影響 日本心理学会第

73回大会 立命館大学.

[図書] (計3件)

- ① 野村理朗 2010 社会的認知の神経基盤 浦光博・北村英哉(編)「個人の中の社会(1)日本社会心理学会50周年企画」Pp.14-36, 誠心書房.
- ② 野村理朗・野村靖幸 2009 細胞間シグナリングと薬物治療 辻本豪三・小池隆夫(編)標準医療薬学「薬理学」Pp.23-29, 医学書院.
- ③ 野村理朗 2009 人格の生物学的基礎 「社会心理学事典」Pp.94-95, 丸善出版社.

[その他]

学会発表賞 受賞

Nomura M. 2010 JSNP Excellent Presentation Award for CINP 2010

ホームページ

<http://www.educ.kyoto-u.ac.jp/cogpsy/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 理朗 (NOMURA MICHIO)

京都大学・大学院教育学研究科・准教授

研究者番号 : 60399011

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし