

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500398

研究課題名(和文) ヒトの意思決定の神経基盤研究 発症時パーキンソン病患者の行動経済学的解析

研究課題名(英文) Neural basis of human decision-making; Analysis in de novo Parkinson disease patients by neuroeconomic task

研究代表者

高橋 一司 (TAKAHASHI, Kazushi)

慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)

研究者番号：80236265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：【要旨】本研究では、パーキンソン病(PD)患者の意思決定の神経心理学的基盤を、神経経済学的手法(Neuroeconomics)を用いて解析した。【目的】未治療PDの神経心理学的な意思決定や情動変化を、神経経済学的課題を用いたfunctional-MRI(f-MRI)にて検討する。【対象】PD患者8例・健常者9例【方法】神経経済学的課題(新規の金銭報酬予測パラダイム)を用いて、f-MRIにより脳活動画像を解析した。【結果】PDでは未治療の発症早期すでに、報酬期待に関与する中脳腹側被蓋野から腹側線条体のドーパミン神経系、損失予測に関わる扁桃体の両者の活動性が共に低下していることが確認された。

研究成果の概要(英文)：THE DISRUPTION OF VENTRAL STRIATUM AND AMYGDALA ACTIVITY TO FINANCIAL CUES IN NEVER-MEDICATED PARKINSON DISEASE PATIENTS.

Objectives: This study investigated the altered neural processes underlying behavioral responses in never-medicated PD patients by using a neuroeconomics task in conjunction with functional magnetic resonance imaging. Methods: The de novo PD patients (n = 9) and age matched healthy controls (n = 8) performed a modified monetary incentive delay task. Results: The activity of ventral striatum and amygdala to financial cues was reduced in untreated de novo PD patients. PD patients in the early stage might show the dual reduced brain activities, including the hypoactivity of ventral striatum constituting the brain reward system and the dysfunction of amygdala that may play a key role in loss aversion. In PD, the dysfunction in ventral striatum and amygdala may be present from onset, and represent a behavioral endophenotype, prior to dopaminergic treatment.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：パーキンソン病 神経経済学 行動神経科学 意思決定 機能的MRI検査

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究要旨：本研究は、パーキンソン病 (PD) 患者の意思決定の神経心理学的基盤を神経経済学的手法 (Neuroeconomics) にて解明することを目指す。

(2) 背景：近年、不確実性下における意思決定に関して、神経経済学の方法論を用いた研究が注目を集めている。神経経済学は神経科学と経済学、心理学の融合領域であり、意思意志決定における神経学的基盤の解明において重要な研究方法である。

この手法を用いた先行研究では、健常者において、金銭報酬予測パラダイムを用いて報酬処理の神経メカニズムを解明する試みがあり、中脳辺縁系・大脳基底核におけるドーパミン神経系の関与も示唆されている。しかし、ドーパミン神経系の障害を示す PD 患者において、神経経済学的手法を用いた研究は、未だ行われていなかった。神経経済学ではヒトは一般的に損失により敏感であること (損失回避特性) が指摘されている (Kahneman, Prospect theory, *Econometrica*, 1979)。これまで、未治療 PD 患者における損失回避特性の検討はない。

神経経済学的手法を PD 患者に適用することにより、意思決定におけるドーパミン神経系メカニズムの関与が解明されることが期待できる。また、神経経済学的側面から PD 患者の心理特性・行動特性を検討することは、病初期の PD 患者の治療を考える上で、臨床的にもきわめて重要と考えられる。

(3) 作業仮説：PD ではドーパミン補充療法下での行動異常 (衝動制御障害など) が注目されているが、これはドーパミン補充療法によって修飾・出現している病態と考えられる。研究代表者は、発症早期の未治療 PD 患者で、損失回避傾向や低攻撃性など、PD に特異的な意思決定や情動の変化が出現している可能性を仮説とした。

2. 研究の目的

意思決定における神経学的基盤の解明において重要な研究方法となりつつある神経経済学 (Neuroeconomics) の手法を用いる。本手法をドーパミン神経系障害の未治療 PD 患者において適用することにより、PD に特異的な病態解明、さらには報酬に基づく行動選択の脳内メカニズムにおけるドーパミン神経系の位置づけを解明することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 対象：PD 患者 8 例 (平均年齢：60.3±5.9 歳、平均罹病期間：1.3±0.9 年)・年齢をマッチさせた健常者 9 例 (平均年齢：61.3±5.5 歳)。慶應義塾大学病院神経内科通院中もしくは入院中で、PD と診断された症例で、40 歳以上 75 歳未満であり、本研究の趣旨を理解し文書による同意が得られた者を対象と

した。また健常対照例として、本研究への参加を志願した正常な認知機能を有する 40 歳以上 75 歳未満の健常成人男女を対象とした。

(2) 方法

① 神経経済学的課題 (新規の金銭報酬予測パラダイム：図 1) を用いた。functional-MRI (f-MRI; GE 社製、1.5 Tesla) にて、刺激提示から回答までの一連の脳活動を統計画像解析により分析した。

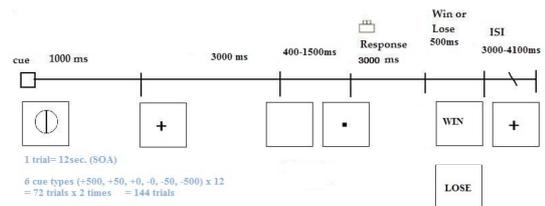


図 1：金銭報酬予測パラダイム

新規の金銭報酬予測パラダイムにより、不確実性下における意思決定について、神経経済学的課題を刺激とし、報酬予測時の神経活動の変化を調べた。精緻化された報酬予測モデルの基本的課題では、図 1 の通り、視覚的に提示された報酬額 (+500 円、+50 円、+0 円、-0 円、-50 円、-500 円) に反応して生じた脳活動の変化と、被験者がボタンを押す動作との間に時間的な遅延 (temporal delay) が出現する。f-MRI による脳活動の解析とともに、この時間的な遅延も評価した。

ここで使用する課題は、被験者にとって実際に報酬を予測できる必要があるため、今回はこの課題の結果に対して現実の報酬を与えた。すなわち、課題後に実際に報酬が発生することで、報酬予測時および報酬獲得時の神経活動を正確に観察することが可能となった。そして、課題の結果により被験者には報酬の差が生じる。課題全体を通じた結果として、被験者に対する報酬は正 (お金がもらえる) になる場合と、負 (お金を払わなければならない) になる場合が存在する。

② 機能的 (functional) MRI 検査：f-MRI 画像として、脳の 3 次元ボリューム等の撮像、脳機能撮像 (MRI 撮像を行いながら課題を行う) を実施した。

③ 神経心理学的検査：Mini Mental State Examination (MMSE), Digit span, Spatial span, Digit ordering test, WAIS - III, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, Trail Making Test, Neuroeconomics Related Tasks を実施した。

④ 倫理面への配慮：慶應義塾大学医学部倫

理審査委員会の承認済み（第20-41号，平成20年7月31日付け）。ヒトを対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言(2000年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成し、研究計画書・説明文書・同意書等について承認を受けた上で研究を開始した。

4. 研究成果

(1) 結果

① 神経心理学的検査：PD患者8名の神経心理学的諸検査の結果は、健常者9名と比較し有意差を認めなかった。

② fMRI解析結果：PD患者では健常者に比べて、神経経済学的課題の報酬予測の刺激では腹側線条体の有意な活動低下（図2）、また損失予測の刺激では扁桃体の有意な活動低下（図3）が認められた。

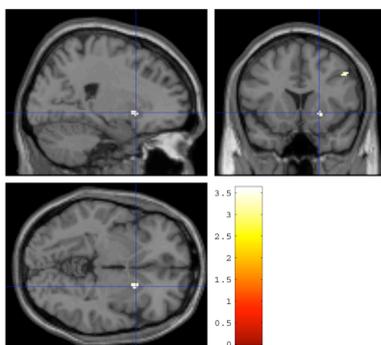


図2：500円の報酬予測時のfMRI画像（PD群と健常対照群のsubtraction画像）にて、腹側線条体の有意な活動低下が認められる。

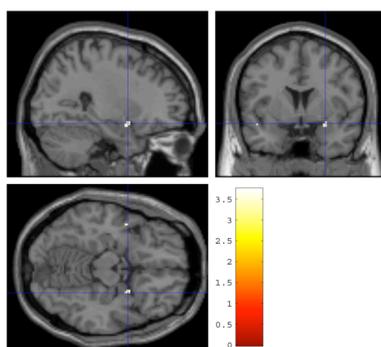


図3：-500円の損失予測時のfMRI画像（PD群と健常対照群のsubtraction画像）にて、扁桃体の有意な活動低下が認められる。

(2) 結論

PDでは未治療の発症早期すでに、報酬期待に関与する中脳腹側被蓋野から腹側線条体のドパミン神経系、ならびに損失予測に関わる扁桃体の両者の活動性が共に低下していることが確認された。

PDでは運動症状の発症とほぼ同時期あるいはそれ以前から、報酬系・情動処理に障害が出現し、意思決定に異常が生じている可能

性がある。意思決定との関連で、扁桃体は行動の結果とその手がかりとの関連付けに関与していることが示されている(O’Doherty, *Neuron*, 2003, Bechara, *Ann NY Acad Sci*, 2003)。今後、神経経済学的手法（金銭報酬予測パラダイムなど）を用いた病態評価により、線条体や扁桃体を含む中脳辺縁系の障害を的確に評価することが可能となれば、PDの早期診断あるいは発症前（prodromal or preclinical）診断へつながる可能性がある。

(3) 今後の研究方針

進行PD患者群では、L-dopa治療開始後に同様の検査を再施行した（治療後の検査はすでに完了した）。ドパミン補充療法前後の脳活動状態を比較し、治療の効果とそれによる脳活動の変化を解明すべく、現在は治療後のデータを解析し、治療前後のデータ比較検討中である。

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3件）

① 高橋一司、パーキンソン病の初期診断 Premotor phase の非運動症状、臨床神経、査読無、Vol. 53、No. 11、2013、pp. 974-976
<http://dx.doi.org/10.5692/clinicalneuro.1.53.974>

② Seki M, Takahashi K, Uematsu D, Mihara B, Morita Y, Isozumi K, Ohta K, Muramatsu K, Shirai T, Nogawa S, Gotoh J, Yamaguchi K, Tomita Y, Yasutomi D, Nihei N, Iwasawa S, Suzuki N, Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson’s disease: A Japanese multicenter study, *Parkinsonism & Related Disord*, 査読有、Vol. 19、No. 1、2013、104-108

DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.08.004

③ Nihei Y, Takahashi K, Koto A, Mihara B, Morita Y, Isozumi K, Ohta K, Muramatsu K, Gotoh J, Yamaguchi K, Tomita Y, Sato H, Seki M, Iwasawa Y, Suzuki N, REM Sleep Behavior Disorder in Japanese Patients with Parkinson’s Disease: A Multicenter Study Using the REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire, *Journal of Neurology*, 査読有、Vol. 259、No. 8、2012、1606-1612

DOI:10.1007/s00415-011-6386-1

〔学会発表〕（計4件）

① Takahashi K、Premotor symptoms in Parkinson’s disease, The 13th International Parkinsons disease Symposium in Takamatsu, 2014年2月22日、高松市

② 高橋一司、シンポジウム【運動症状発症以前のパーキンソン病の診断は可能か？】

非運動症状の組み合わせでパーキンソン病の発症は予測できるか？、第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)、2013年10月11日、東京

③ Kazushi Takahashi、The disruption of ventral striatum and amygdala activity to financial cues in never-medicated Parkinson disease patients、The 21th World Congress of Neurology、2013年09月25日、Vienna, Austria

④ 高橋 一司：シンポジウム【パーキンソン病の初期診断】Premotor phase の非運動症状、第54回日本神経学会学術大会、2013年05月29日、東京

〔図書〕(計3件)

① 高橋 一司 他、医薬ジャーナル社発行、パーキンソン病：インフォームドコンセントのための図説シリーズ、2013、122-129

② 高橋 一司 他、医学書院発行、今日の治療指針 2012年 (Volume54) パーキンソン病の内科的治療、2012、780-783

③ 高橋 一司 他、医薬ジャーナル社発行、ガイドラインサポートハンドブック パーキンソン病、2011、158-180

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 一司 (TAKAHASHI, Kazushi)
慶應義塾大学・医学部・講師 (非常勤)
研究者番号：80236265

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

田淵 肇 (TABUCHI, Hajime)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：10286578