

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月13日現在

機関番号：32689

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23830088

研究課題名（和文） うつ病の将来予測障害に関わる神経メカニズムの研究

研究課題名（英文） Study of the neural mechanisms involved in the disability of future prediction in depression

研究代表者

国里 愛彦（KUNISATO YOSHIHIKO）

早稲田大学・人間科学学術院・助手

研究者番号：30613856

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、うつ病の将来予測障害と認知行動療法の効果に関わる神経メカニズムを明らかにすることであった。遅延割引課題と機能的磁気共鳴画像法を用いて、うつ病患者の課題時の脳活動を健常者と比較し、さらに認知行動療法の前後で比較した。その結果、うつ病患者は健常者と比べて損失に対する割引が大きいこと、その割引の程度は認知行動療法を行うことで弱まること、神経レベルの変化がもたらされていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to reveal the neural mechanisms involved in the disability of future prediction in depression and the effects of cognitive behavioral therapy. Using the functional magnetic resonance imaging and delay discounting task, we compared depressed patients with healthy controls in the brain activity during delay discounting task. And, patients' brain activity during delay discounting task was compared before cognitive behavioral therapy and after that. As a result, we confirmed that depressed patients show the high delay discounting of loss comparing to healthy controls. We revealed that depressed patients' high delay discounting and neural activity related delay discounting was weakened by the cognitive behavioral therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
23年度	1,400,000	420,000	1,820,000
24年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：うつ病，集団認知行動療法，遅延割引，fMRI

1. 研究開始当初の背景

ヒトは遅延して得られる報酬よりも即時に得られる報酬の価値の方が高いと感じる傾向を有している。これは遅延割引と呼ばれ、ヒト以外の動物においても共通して認められる傾向である(Mazur, 1987)。遅延割引には、以下のようないくつかの法則が見つ

ている(Bickel et al, 2007)。(1)金額が大きくなるほど遅延割引が小さくなる(Magnitude effect)，(2)遅延する報酬に比べて、遅延する損失(罰)の方が遅延割引は小さくなる(Sign effect)，(3)金銭的報酬や薬物など、割り引かれる内容によって遅延割引の程度が異なる(Domain effect)。遅延

割引に関する研究により、ヒトの意思決定におけるメカニズムが明らかになってきており、遅延割引に関わる神経メカニズムについても明らかにされつつある。遅延割引には背側線条体、背外側前頭前野、内側前頭前野、背側頭頂皮質、後帯状回、側頭-頭頂接合部などが関与するとされる。

日本における自殺者数は平成 10 年に 3 万人を超え、現在も 3 万人を超えたまま推移している。自殺の要因の 1 つにうつ病に罹患している可能性が挙げられており、早急に対応すべき問題である。自殺対策において、うつ病における自殺企図などの衝動性のメカニズムを明らかにすることが重要となる。うつ病における衝動性の 1 つとして、遅延割引が大きく、将来予測において拙速な判断を行う点が指摘されている。うつ病患者を対象に「今日の 1000 円」と「1 ヶ月後の 1000 円」のどちらが好きか選択する遅延割引課題を行った研究において、報酬に対する遅延割引も損失に対する遅延割引も健常者に比べて、うつ病患者において大きく割り引かれることが明らかにされている (Takahashi et al., 2008)。言語的に質問するのではなく、実験中に実際に報酬が遅れて得られる遅延報酬課題において、抑うつ気分と遅延割引の程度との間に正の相関関係が認められている (小野田他, 2009)。うつ病患者においては、将来の報酬や損失に対する予測に障害が認められ、将来の結果を過小評価する傾向があることが明らかにされつつある。しかし、その一方で、その神経メカニズムについては、依然として明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究は、うつ病の将来予測における障害に関与する神経メカニズムを明らかにするため、機能的磁気共鳴画像法を用いて、うつ病患者が遅延割引課題を行っている時の脳活動を検討することを目的とした。また、うつ病に効果があるとされる集団認知行動療法が遅延割引とその神経活動にどのような影響を与えるかの検討も行った。

3. 研究の方法

(1) 健常者を対象とした遅延割引に関わる神経メカニズムの検討

対象者：実験参加の同意を得た、右利きで健康な成人 31 名を対象とした。

実験手続き：実験の手続きは、広島大学病院倫理委員会の承認を得たプロトコルに基づいて実施した。実験前に、研究内容について説明を行い、同意を得た。その際に、研究への参加は任意であること、一旦同意しても撤回できる旨を伝えた。同意が得られた者に対して、性格傾向の測定、抑うつ症状の評価、簡易 IQ の測定などを行った後に、MRI 装置内にて遅延割引課題を行っている時の脳活動を測定した。最後に、MRI 装置から出て、課題に関する実験後の質問を実施した。

実験課題：Ballard et al. (2009) の遅延割引課題を改変した課題を用いた。

fMRI 撮像パラメータ：TR=2sec, TE=30ms, Flip angle=90°, スライス数=20 枚, スライス厚 =5mm (スライス間のギャップ無し), FOV=256*256 で EPI (Echo Planar Imaging) 画像を撮像した。

fMRI データ解析：Statistical Parametric Mapping 8 を用いて解析をおこなった。

(2) うつ病患者を対象とした遅延割引に関わる神経メカニズムの検討

対象者：訓練を受けた精神科医と臨床心理士による構造化診断面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: SCID-I) によって大うつ病性障害と診断を受けた患者を対象とした。除外基準としては、1) 大うつ病性障害以外の I 軸精神障害に罹患している者、2) 重篤な II 軸パーソナリティ障害や発達障害の者、3) 重篤な身体疾患や脳損傷のみとめられる者とした。

対象者は除外基準を満たさないうつ病患者 23 名、うつ病患者と年齢と性別と教育歴をマッチングさせた心身ともに健康な健常対照者 20 名であった。参加したうつ病患者は、広島大学病院の外来に通院している者であった。

実験手続き：実験の手続きは、広島大学病院倫理委員会の承認を得たプロトコルに基づいて実施した。実験前に、研究内容について説明を行い、同意を得た。同意が得られた者に対して、性格傾向の測定、抑うつ症状の評価、簡易 IQ の測定などを行った。その後、MRI 装置内にて、遅延割引課題を行っている時の脳活動を測定した。MRI 装置から出てから、実験後の質問を実施した。

患者に関しては、集団認知行動療法の前後で実験を行った。

実験課題：健常者での検討において使用した遅延割引課題を用いた。

fMRI 撮像パラメータ：TR=2sec, TE=30ms, Flip angle=90°, スライス数=20 枚, スライス厚 =5mm(スライス間のギャップ無し), FOV=256*256 で EPI(Echo Planar Imaging) 画像を撮像した。

fMRI データ解析：Statistical Parametric Mapping 8 を用いて解析をおこなった。

4. 研究成果

健常者を対象とした遅延割引に関わる神経メカニズムの検討に関して、現在、31名の健常者の遅延割引課題時の fMRI データの収集が終了している。そのデータに関して、基礎的な解析を行った。その結果、報酬における遅延割引はこれまで先行研究で指摘されている神経基盤と関連することが確認できた。一方で、損失における遅延割引については、先行研究とは異なる結果が得られており、現在も追加の解析を実施し、結果の精査を行っている。

うつ患者を対象とした遅延割引に関わる神経メカニズムの検討に関しては、現在、23名のうつ病患者と20名の健常対照者の遅延割引課題時の fMRI データが収集できている。なお、諸事情により fMRI データが取れない患者には、行動実験を実施し、そのデータも29名収集した。

脳機能画像解析に先立って、うつ病患者における遅延割引課題の行動データを解析した。一般的に損失において遅延割引はあまり生じないが(Sign effect), うつ病患者においては、損失における遅延割引が生じていることが明らかになった。また、集団認知行動療法の前後で比較を行うと、治療前よりも治療後の方が損失に対する遅延割引が和らいでいることが明らかとなった。

これらの行動データの解析に加えて、患者の fMRI データの基礎的な解析を行った。その結果、現段階の解析において、集団認知行動療法により、損失予測時の線条体の活動が低下した。これまでの先行研究において、即時報酬選択には中脳辺縁系(腹側線条体, PCC, MPFC), 遅延報酬選択には外側皮質領域が関わるとされてきている。本研究の結果は、集団認知行動療法により中脳辺

縁系の活動が抑えられることで、遅延割引が低下した可能性を示唆している。

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2件)

- ① Kunisato, Y., Okamoto, Y., Ueda, K., Onoda, K., Okada, G., Yoshimura, S., Suzuki, S., Samejima, K., Yamawaki, S. Effects of depression on reward based decision making and variability of action in probabilistic learning, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 2012, 43, 1088-1094
DOI: 10.1016/j.jbtep.2012.05.007
- ② 国里愛彦・高垣耕企・岡島義・中島俊・石川信一・金井嘉宏・岡本泰昌・坂野雄二・山脇成人 日本語版 Environmental Reward Observation Scale (EROS) の作成と信頼性・妥当性の検討 行動療法研究, 2011, 37(1), 21-31.

[学会発表] (計12件)

- ① Kunisato, Y., Okamoto, Y., Okada, G., Nishiyama, Y., Kanai, Y., Sasaki-Aoki, S., Iwanaga, M., Yamawaki, S. (2012). DELAY DISCOUNTING CORRELATED WITH ACC AND PFC: A VBM STUDY, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA), September 10-11, Sapporo, Japan.
- ② Takebayashi, Y., Tanaka, K., Tukue, R., Okamoto, Y., Kunisato, Y., Okada, G., Tsukue, I., Shimohara, C., Konuma, K., Sugiura, Y., Yamawaki, S. (2012). IMPAIRMENTS OF ATTENTIONAL FUNCTION RELATES TO DEPRESSIVE SYMPTOM DURING ABSTINENCE IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA), September 10-11, Sapporo, Japan.
- ③ Tanaka, K., Takebayashi, Y., Tukue, R., Okamoto, Y., Kunisato, Y., Okada, G., Tsukue, I., Shimohara, C., Konuma,

- K., Sugiura, Y., Yamawaki, S. (2012). RELATIONSHIP BETWEEN ATTENTION CONTROL AND EMOTION DYSREGULATION IN ALCOHOL DEPENDENT PATIENTS, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA), September 10-11, Sapporo, Japan.
- ④ Tsukue, R., Okamoto, Y., Kunisato, Y., Takebayashi, Y., Tanaka, K., Tsukue, I., Shimohara, C., Konuma, K., Okada, G., Sugiura, Y., Yamawaki, S. (2012). RELATIONSHIP BETWEEN DELAY DISCOUNTING, ATTENTION CONTROL AND EMOTIONAL REGULATION IN ALCOHOLISM, The 16th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA), September 10-11, Sapporo, Japan.
- ⑤ Kunisato, Y., Okamoto, Y., Okada, G., Nishiyama, Y., Kanai, Y., Sasaki-Aoki, S., Yoshimura, S., Katsuragawa, T., Suzuki, S., & Yamawaki, S. (2012). The Association between Brain's Default Mode Network and Anhedonia: a Resting State fMRI Study, The 12th International Congress of Behavioral Medicine (ICBM), August 29, Budapest, Hungary.
- ⑥ Toki, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Yoshimura, S., Kunisato, Y., Okada, G., Yamawaki, S. (2011). Hippocampal Activation predicts Treatment Response to Antidepressant for Depression, The 50th annual meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), December 7, Hawaii, USA.
- ⑦ Yokoyama, S., Noda, T., Koseki, S., Ito, D., Kunisato, Y., Suyama, H., Sugimura, Y., Ishihara, N., Shimizu, Y., Nakazawa, K., & Suzuki, S. (2011). The relationship between frontal and temporal activation and automatic thoughts: Multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. the 3rd Asian Cognitive Behavior Therapy Conference, July 14, Seoul, Korea.
- ⑧ Kunisato, Y., Okamoto, Y., Yoshimura, S., Ueda, K., Matsunaga, M., Okada, G., Onoda, K., Suzuki, S., & Yamawaki, S. (2011). The volume of right superior temporal gyrus predicts treatment response in treatment-resistant depression patients after cognitive behavioral group therapy. the 3rd Asian Cognitive Behavior Therapy Conference, July 15, Seoul, Korea.
- ⑨ 国里愛彦 (2012). 安静時 fMRI を用いた Big Five 研究の動向とグラフ理論の利用—Network-based statistic を用いた検討— 日本パーソナリティ心理学会第 21 回大会 松江 2012 年 10 月 7 日
- ⑩ 横山仁史・野田隆政・小関俊祐・国里愛彦・伊藤大輔・巢山晴菜・杉村有司・石原奈保子・清水悠・中澤佳奈子・鈴木伸一 (2012). ポジティブおよびネガティブな自動思考のバランスと脳機能の関連—多チャンネル NIRS を用いた検討— 日本行動療法学会第 38 回大会 京都 2012 年 9 月 23 日
- ⑪ 横山仁史・野田隆政・小関俊祐・国里愛彦・伊藤大輔・巢山晴菜・杉村有司・石原奈保子・清水悠・中澤佳奈子・鈴木伸一 (2011). 自動思考と客観的および主観的鬱症状との関連：多チャンネル NIRS を用いた検討 日本行動療法学会第 37 回大会 東京 2011 年 11 月 28 日
- ⑫ 国里愛彦 (2011). 行動活性化／行動抑制システムと安静時の自発的な脳活動との関連：安静時 fMRI を用いたデフォルトモードネットワークの観点からパーソナリティ心理学会第 20 回大会 京都 2011 年 9 月 4 日
- 〔図書〕 (計 2 件)
- ① 『うつ病の集団認知行動療法実践マニュアル：再発予防や復職支援に向けて』 松永美希・吉村晋平・国里愛彦・鈴木伸一 (著) 鈴木伸一・岡本泰昌・松永美希 (編) 日本評論社 2011 年
- ② 『うつ病治療ハンドブック 診療のコツ』 大野裕 (編) 金剛出版 2011 年 (国里愛彦・岡本泰昌 (著) 「行動活性化療法」, p 264-270)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

国里 愛彦 (KUNISATO YOSHIHIKO)
早稲田大学・人間科学学術院・助手
研究者番号 : 30613856