

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500483

研究課題名(和文) 動機づけシステムの脳内神経基盤の解明とアパシーの新規治療

研究課題名(英文) The neural correlates for motivation system in the brain and new treatment of apathy

研究代表者

山口 修平 (Shuhei, Yamaguchi)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：80135904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：動機づけの基盤にある神経ネットワーク活動を事象関連電位により解析し、アパシーの病態を反映する客観的指標の確立を目指した。強化学習をベースとしたCue-Target-Feedback課題では、アパシーとフィードバック関連陰性電位(FRN)振幅に有意な関連を認めた。さらに弁別反応時間課題をベースとした実験では、報酬あり条件のFRN振幅が個人の報酬依存傾向と関連を認め、また報酬なし条件での反応時間がアパシーと関連した。モニタリング機能を反映するFRNが、外発的動機づけを反映する場面において、アパシーや報酬依存の程度と関連することが示され、さらにアパシーが内発的動機づけを反映する行動指標とも関連した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to study neural correlates responsible for apathy by analyzing event-related brain potentials evoked in experimental paradigms reflecting human motivation. First, a cue-target-feedback task based on reinforcement learning was developed. A significant relationship was observed between apathy and the amplitude of feedback-related negativity (FRN) evoked in that task. Second, in a motivated discriminative reaction time task, the FRN amplitude evoked in the reward condition was associated with reward-dependency of personality. The reaction time in the non-reward condition was prolonged associated with the severity of apathy. These results indicate that FRN could be an electrophysiological index for extrinsic motivation and apathy, and apathy is also represented by diminished intrinsic motivation.

研究分野：認知神経科学

キーワード：動機づけ アパシー 報酬 事象関連電位 フィードバック関連陰性電位

1. 研究開始当初の背景

アパシーは自発性や意欲の欠如状態で、種々の精神神経疾患で高頻度に出現する。その病態は多様であるが、アパシーの多様性が、動機づけシステムの障害とどのように関連するかは不明である。我々は、「やる気スコア」を本邦で初めて導入し、その妥当性を検証すると共に、多くの神経疾患におけるアパシーの病態を検討してきた。脳卒中後のアパシー患者が新奇刺激に対する反応の低下を示すことを事象関連電位 (Event-related potential: ERP) によって明らかにした (Yamaguchi et al., 2004)。また、ギャンプリング課題におけるフィードバック関連陰性電位 (Feedback-related Negativity: FRN) が衝動性と関連していることを示した (Onoda et al., 2011)。こうした知見から、ERP がアパシーの病態解明に有用である可能性が示唆される。

動機づけに関わる脳内神経機構として、中脳辺縁系及び中脳皮質系ドパミンの役割が報酬系として重視されている。しかし、報酬に依存する外発的動機づけと報酬に依存しない内発的動機づけの位置づけについては不明なままである。こうした背景において、アパシーがどのような報酬系ネットワークの障害と関連しているか、すなわち障害されるのは報酬依存型の外発的動機づけなのか、それとも内発的動機づけなのか、またアパシーが報酬予測、行動選択、フィードバックの評価のいずれの処理における障害なのかなどの基礎的問題が未解決である。

2. 研究の目的

自発的な行動の欠如状態であるアパシーは、多くの精神神経疾患で高頻度に出現する情動行動障害であり、認知機能低下に強く関連している。その病態を解明するためには、動機づけを支える脳内神経ネットワークの解析が重要である。本研究では、動機づけの基盤にある神経ネットワーク活動を事象関連電位により解析し、アパシーの病態を反映する客観的指標として確立することを目的とした。

3. 研究の方法

報酬と関連する外発的動機づけと自発的な内発的動機づけをそれぞれ独立かつ同時に評価できる神経心理課題を作成した。まず、Cue-Target-Feedback 課題を考案し、その妥当性を検証した (研究 1)。11 名の若年健常者が実験に参加した。

Cue-Target-Feedback 課題では、一試行内で Cue, Target, Feedback がそれぞれ順に呈示された。Cue として建物写真と山写真の 2 集団を用意した。この Cue 刺激を報酬予告刺激と中性予告刺激にそれぞれ割り付けるこ

とで、外発的動機づけ (報酬探索志向) を評価した。さらに予告刺激において、新奇写真と既知写真 (事前の記憶課題で覚えさせたもの) を用いることで内発的動機づけ (新奇探索志向) を評価した。参加者は Cue 刺激に対して、既知か未知かの判断をボタン押しにより求められた。その一秒後に Target が提示された。Target では、異なる色の四角形が左右に提示された。例えば報酬条件では赤と緑、中性条件では紫と黄色とし、カウンタバランスをとった。一方の色は報酬又は正答の確率が 70% であり、もう一方の色は 30% であった。また、一定試行ごとにその確率は反転した。参加者は、報酬あるいは正答が得る確率が高い選択肢を選ぶように教示された。被験者の選択から 1 秒後に Feedback が提示された。報酬条件では、正報酬の場合 +50 が、負報酬の場合 -50 が提示された。中性条件では正答の場合 ○ が、誤答の場合 × が提示された。

この Cue-Target-Feedback 課題遂行時の脳波を記録し、それぞれの刺激に対する ERP を算出した。さらに個人特性 (temperament and character inventory, アパシー, 抑うつ) との関連を検討した。

において、Feedback 刺激に対する FRN は、刺激が記号であるときと数値であるときで大きく潜時が異なることが示された (下記 4. 参照)。外発的及び内発的動機づけのプロセスを直接比較するためには、同じ潜時帯で生起する FRN を対象とする必要があると考えた。そこで我々は新たな課題を考案した。この研究 2 では 14 名の若年健常者が実験に参加した。

新しい課題は単純な刺激弁別に Feedback 刺激を組み合わせたものであった。試行の初めに、一桁の数値 (5 を除く) を提示し、参加者には 5 よりも大きいかわ小さいかをなるべく速く正確にボタン押しで解答を求めた。反応から 2.5 秒後に Feedback 刺激が提示された。Feedback では基準よりも何十ミリ秒速いか遅いかが提示された。報酬あり条件では、その値がそのまま金銭的報酬となり、報酬なし条件では金銭的報酬は伴わなかった。統制条件では反応速度とは関係なく、ランダムな結果が提示された。この課題を動機づけられた弁別反応時間課題 (Motivated discriminative reaction time task: MDRT) とする。同様にこの MDRT 課題遂行時の脳波を測定し、ERP を求め、個人特性との関連を検討した。

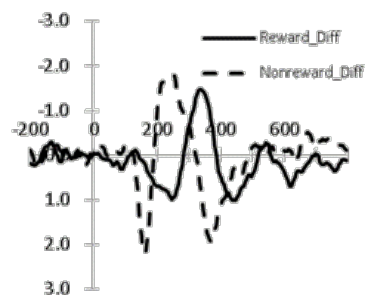
4. 研究成果

Cue-Target-Feedback 課題において、Cue 刺激に対する反応時間には、報酬と新奇性の交互作用が認められ、既知の刺激に対する反応は、報酬なし条件よりも報酬あり条件で速くなっていた ($p < 0.05$)。Cue 刺激に対する正答率に差は認められなかった。Target に対す

る反応時間は報酬の有無により変化はなかったが、正答率は報酬あり条件において報酬なし条件よりも高くなっていった ($p < 0.05$)。

Cue 刺激に対する ERP では明瞭な P3 が惹起されたが、主効果及び交互作用ともに認められなかった。Target 刺激に対しても明瞭な P3 が観察されたが、その振幅が条件によって異なることはなかった。Feedback 刺激に対する FRN は報酬なし条件で 200~300ms において、報酬あり条件で 300~400ms において観察された。FRN のピーク振幅に条件間の差は認められなかった。

個人特性と各 ERP 成分との関連を検討したところ、条件によらず Fz における Cue-P3 成分振幅が新奇性追求の程度と関連を示していた ($ps < 0.05$)。また、報酬条件における Fz の FRN 振幅がアパシーと関連を示し ($p < 0.05$)、アパシーが強い人ほど FRN 振幅が大きくなっていった。



Feedback-related negativity (Cz)

この結果より、FRN 振幅がアパシーと関連する可能性が示唆された。しかし、報酬あり条件と報酬なし条件で FRN の潜時には大きな隔たりがあり、これは異なる種類の刺激を Feedback 刺激として用いたことに起因すると考えられた。この点を改良した MDRT 課題を作成し(上記参照)、再度 FRN と個人特性との関連を検討した。

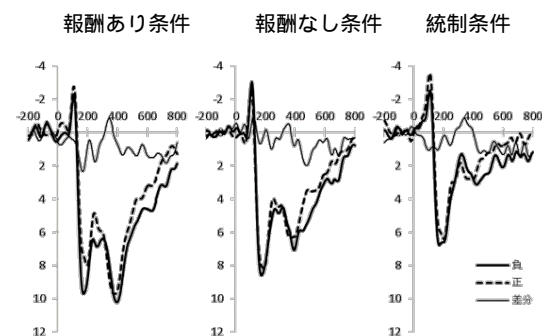
MDRT における各条件の反応時間は、報酬あり条件では、報酬なし及び統制条件と比較し、反応時間は有意に速くなっていた ($ps < 0.05$)。これは外発的動機づけの操作が成功したことを示す。また、アパシーと報酬なし条件における反応時間(統制条件との差分)は有意な関連を示し ($p < 0.05$)、アパシーの程度が高いほど報酬なし条件における反応時間は遅くなっていた。これは内発的動機づけとアパシーが関連していることを示す。

弁別刺激に対する ERP では、FCz をピークとする P2 成分、及び CPz をピークとする P3 成分が認められた。これらの成分では条件の主効果が認められ、報酬条件でより大きな振幅を示していた ($ps < 0.05$)。

Feedback に対する ERP においても、P2 及び P3 成分が認められた。P2 成分振幅は報酬あり>報酬なし>統制条件となっており ($ps < 0.05$)、報酬条件では正よりも負のフィ

ードバックにおいて大きな振幅を示していた ($p < 0.05$)。P3 成分振幅も同様に報酬あり>報酬なし>統制条件となっていた ($ps < 0.05$)。負の feedback と正の feedback の差分波形において、潜時 350ms 付近に FRN が観察されたが、条件間に差はなかった。

個人特性と各 ERP 成分の関連を検討したところ、報酬なし条件と統制条件における弁別刺激に対する P2 振幅 (FCz) は、報酬依存と負の相関を示しており ($ps < 0.05$)、報酬依存の程度が高いほど、両条件における P2 振幅は低下していた。FRN 振幅に関しては、報酬あり条件においてのみ報酬依存と相関を示した ($p < 0.05$)。報酬依存の程度が高いほど、FRN 振幅は大きいことを示す。



Feedback に対する ERP とその差分 (FRN)

強化学習課題をベースとした研究 1 では、アパシーと FRN 振幅に有意な関連を認めたが、反応時間課題をベースとした研究 2 ではそのような関連は認められなかった。一方で研究 2 において、報酬あり条件の FRN 振幅は報酬依存傾向との関連を認めた。アパシーは報酬なし条件における反応時間と関連していた。

モニタリング機能を反映する FRN が、外発的動機づけを反映する場面において、アパシーや報酬依存の程度と関連すること可能性が示された。アパシーはさらに内発的動機づけを反映する行動指標とも関連を認めた。これらの結果から、アパシーには外発的及び内発的動機づけの双方が複雑に関与していると考えられる。これはアパシーが認知的、行動的、情動的といった複数の側面の複合体として現状理解されていることと関連するかもしれない。今後アパシーがどのような文脈において行動及び電気生理学的な指標に反映されるのか、またそれはアパシーのどのような側面に起因するのか、詳細に検討を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Yan H, Onoda K, Yamaguchi S. Gray matter volume changes in the apathetic elderly. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9:318. doi:10.3389/fnhum.2015.00318, 2015

Onoda K, Yamaguchi S. Dissociative

contribution of the anterior cingulate cortex to apathy and depression: topological evidence with resting-state functional MRI. submitted, 2015

山口修平：脳卒中後のうつ病への対応 – “うつ”をどのように診つけるか、うつ病とアパシーとの鑑別など、*Depressive Strategy*, 2015, 印刷中

Oguro H, Kadota K, Ishihara M, Okada K, Yamaguchi S. Efficacy of pramipexole for treatment of apathy in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Medicine*, 5(5): 885-889, 2014

Oguro H, Nakagawa T, Ishihara M, Mitaki S, Onoda K, Yamaguchi S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology and Neurophysiology*, 5: 242. doi:10.4172/2155-9562.1000242, 2014

Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Impact of 5 SNPs in dopamine-related genes on executive function. *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(1): 70-76, 2013

Mitaki S, Isomura M, Maniwa K, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Apathy is associated with a single-nucleotide polymorphism in a dopamine-related gene. *Neuroscience Letters*, 549: 87-91, 2013

小黒浩明, 山口修平：うつ・アパシーと認知障害の診分け方, *Modern Physician*, 33(1):73-77, 2013

〔学会発表〕(計 14 件)

高吉幸吉, 小野田慶一, 山口修平. 健常成人における事象関連電位を用いた動機づけとアパシーの検討. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術集会, 2015.11.5, 大阪国際会議場(大阪), (予定)

新田江里, 小野田慶一, 山口修平, 石飛文規, 岡崎亮太, 三島清司, 長井篤, アルツハイマー病におけるフィードバック関連陰性電位の変化, 第 44 回日本臨床神経生理学会学術集会, 2014.11.21, 福岡国際会議場(福岡).

Yan H, Onoda K, Yamaguchi S. Gray matter volume abnormalities in the apathetic elderly. 17th World Congress of Psychophysiology, 2014.9.25, International Convention Center Hiroshima (Hiroshima).

顔 虹傑, 山口修平, 小野田慶一. 高齢者のアパシーにおける灰白質体積の変化. 第 19 回認知神経科学学会学術集会, 2014.7.27, 伊藤国際学術研究センター(東京).

Oguro H, Nakagawa T, Mitaki S, Ishihara M, Onoda K, Yamaguchi S. Randomized trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for

apathy in Parkinson's disease. CME2014, 2014.6.27, CSD/Howard Civil Service International House (Taipei).

濱田智津子, 小野田慶一, 小林祥泰, 山口修平. アパシーにおける前頭-基底核回路の機能的結合の変化: 安静時 fMRI 研究. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014.5.24, 福岡国際会議場(福岡).

小野田慶一, 濱田智津子, 山口修平. 目標志向的行動の減少と前頭-基底核回路の関連: 高齢者における安静時 fMRI 研究. 第 32 回日本生理心理学会大会, 2014.5.17, 筑波大学大会館(つくば市).

小野田慶一, 新田江里, 高吉 宏幸, 山口修平, 高齢者及び認知障害患者におけるフィードバック関連陰性電位の変化, 第 43 回日本臨床神経生理学会学術集会, 2013.11.08, 高知県立県民文化ホール(高知).

新田江里, 小野田慶一, 石飛文規, 岡崎亮太, 三島清司, 山口修平, 長井篤, 加齢によるフィードバック関連陰性電位 (Feedback-related negativity: FRN) の変化, 第 43 回日本臨床神経生理学会学術集会, 2013.11.08, 高知県立県民文化ホール(高知).

Mitaki S, Isomura M, Yamasaki M, Nagai A, Nabika T, Yamaguchi S. Apathy is associated with a single-nucleotide polymorphism in a dopamine-related gene. XXI World Congress of Neurology, 2013.9.25, Messe Wien Exhibition & Congress Center (Vienna).

高吉 宏幸, 小野田慶一, 山口修平, 事象関連電位を用いたアパシー, うつにおける遂行課題処理の相違に関する検討, 第 18 回認知神経科学学会学術集会, 2013.07.28, 東京大学先端知ビル武田ホール(東京).

三瀧真悟, 磯村 実, 山崎雅之, 並河 徹, 山口修平. ドパミン関連遺伝子の一遺伝子多型とアパシーの関連, 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013.6.1, 東京国際フォーラム(東京).

新田江里, 小野田慶一, 勝部瑞穂, 野津泰子, 石飛文規, 柴田 宏, 山口修平, 長井篤. 認知障害におけるフィードバック関連電位の変化, 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2012.11.8, 京王プラザホテル(東京).

濱田智津子, 小野田慶一, 小林祥泰, 山口修平. うつとアパシーにおける前頭-基底核回路の関与: 安静時 fMRI 研究, 第 17 回認知神経科学学会, 2012.9.30, 東京大学先端知ビル武田ホール(東京).

〔図書〕(計 1 件)

山口修平：脳卒中後アパシー、神経疾患最近の治療 2015-2017(小林祥泰、水澤英洋、山口修平編) 南江堂、120-122、2015

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

取得状況（計 0件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 修平 (YAMAGUCHI, Shuhei)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：80135904

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

小野田 慶一 (ONODA, Keiichi)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：60432712

(4)研究協力者

高吉 宏幸 (TAKAYOSHI, Hiroyuki)