

特集 1 精神科における脳回路研究の最前線

1. うつの報酬予期障害に関する脳機能画像研究

森 麻子^{1,2)} 岡田 剛²⁾ 高村 真広²⁾ 高垣 耕企³⁾
横山 仁史²⁾ 市川 奈穂²⁾ 吉野 敦雄²⁾ 岡本 泰昌²⁾

抄録：報酬を予期する能力は価値に基づき適応的な行動を選択する基盤で、うつ病や閾値下うつではその機能障害が示唆されている。また、近年の脳機能画像研究の進歩により、報酬予期の神経生物学的基盤が明らかになり、精神疾患の病態解明を目的とした研究にも応用されるようになってきている。筆者らはうつの報酬予期機能に着目し、うつ病や閾値下うつを対象に金銭報酬遅延課題中の脳活動を検討した。その結果、うつ病患者では、健常者で見られる報酬額に応じた線条体の活動上昇がみられないこと、閾値下うつでは健常と比べて金銭報酬予期時に前頭・頭頂領域の機能変化を認めること、これらの脳機能変化は抗うつ薬や精神療法といった介入により回復することなどが明らかになった。また、これまで課題を用いて調べてきた報酬予期時の脳活動を、より簡便な安静時脳機能画像から予測する研究も行っており、その予備的な結果も紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (3) : 112-116, 2020

Key words : depression, reward, antidepressant, psychotherapy, striatum, MRI

はじめに

筆者らは報酬を予期する能力のおかげで、入力された刺激の重要性に合わせた適応的行動をとることができる。適切に報酬を期待することができないと、報酬刺激の学習不全、アンヘドニア、動機づけの低下といったさまざまな精神疾患でみられる症候につながる。また、報酬予期の障害はうつ病からの機能回復を妨げるため、適切に同定し介入する必要がある⁶⁾。報酬予期は近年注目されており、National Institute of Mental Health (NIMH) の Thomas R. Insel 博士が提唱した Research Domain Criteria (RDoC) 内で Positive Valence Systems の構成要素として位置づけられている³⁾。RDoC はこれまで精神医学分野で用いられてきた International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders (DSM) といった診断カテゴリーが、遺伝学・行動科学・神経科学といった研究から得られた知見に即していないという反省に基づいて作成された、生物学的な視点によるディメンジョナルな評価基準による枠組みである。RDoC では、報酬予期の神経生物学的な基盤を調べるのに適した課題として金銭報酬遅延課題が挙げられている。この課題は、反応にもとづいて金銭報酬が得られるタスク遂行時における報酬の予期、結果のフィードバックという異なる段階ごとに異なる金額を処理する際の脳活動を測定することができる。これまでも多くの研究者がこの課題を用いて報酬予期に関する脳神経活動について調べてきた⁵⁾。本稿ではこれらの知見を概説するとともに、筆者らが取り組んできたうつの報酬予期障害に関する研究について紹介する。

Neural response to reward anticipation in depression

1) 草津病院 (〒733-0864 広島市西区草津梅が台10-1) Asako Mori : Kusatsu Hospital. 10-1, Kusatsu Umegadai, Nishi-ku, Hiroshima 733-0864, Japan

2) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科精神神経医科学 (〒734-8551 広島市南区霞1-2-3) Asako Mori, Go Okada, Masahiro Takamura, Satoshi Yokoyama, Naho Ichikawa, Atsuo Yoshino, Yasumasa Okamoto : Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University. 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima City, Hiroshima 734-8553, Japan

3) 広島大学保健管理センター (〒739-8511 東広島市鏡山1-3-2) Koki Takagaki : Health Service Center, Hiroshima University. 1-3-2 Kagamiyama, Higashi-Hiroshima City, Hiroshima 739-8511, Japan

【森 麻子 E-mail : amorim67@hiroshima-u.ac.jp】

1. うつにおける報酬予期

報酬処理に関する神経生物学的基盤は脳内報酬系である²⁾。報酬系は中脳腹側被蓋野、線条体、前頭皮質などから構成され、前頭—線条体系として知られている。金銭や食べ物といった報酬刺激の入力を受けると、情報はまず中脳腹側被蓋野から腹側線条体前部に位置する側坐核に、そして側坐核から前頭前野に伝達される。特に腹側線条体、中脳腹側被蓋野のドーパミンニューロンが報酬系の中心であり、腹側線条体は眼窩前頭皮質、前部帯状皮質などの前頭前野からフィードバックを受け、報酬系の回路が形成されている。これ以外にも外側手綱核、扁桃核、淡蒼球、縫線核、視床などさまざまな脳領域が報酬系にかかわっている（詳細は前述の Haber らによるレビュー²⁾を参考にされたい。

うつ病における報酬予期にかかわる脳活動変化を調べた研究では、複数のメタ解析で共通して腹側線条体の活動低下が報告されている^{9, 12)}。しかし前頭皮質に関しては、眼窩前頭皮質、背外側前頭皮質、前部帯状皮質など変化がみられる領域も研究により異なり、活動の変化の方向性（低下、上昇）も研究間で完全に一致はしていない。この先行研究での結果の不一致はうつ病の多様性、重症度の違い、方法的な問題などが主な原因として考えられている。

うつ病患者の報酬予期に関する行動実験の結果からは、健常では報酬量に応じてやる気が高まり学習が促進されるが、うつ病ではその能力が保たれていないことがわかっている¹¹⁾。この先行研究では、被験者は画面に表示される、異なる長さの口が書かれた顔のイラストを見て、それが長いか短いかを当てる課題を行った。正解の場合、どちらかの刺激はもう一方の刺激の3倍の報酬が与えられ、ブロックごとにランダムに刺激と報酬の関連付けは入れ替えられた。つまり、ブロックごとにどちらの刺激が大きい報酬と関連しているか、被験者が学習する過程を調べることができる。その結果、健常者では、大きな報酬と小さな報酬のどちらがより強く成績に影響を与えるかを示す反応バイアスがうつ病患者に比べて大きく、正答率も大きな報酬と関連した刺激で大きかった。対してうつ病患者は健常者と比べて Response Bias が小さく、大きな報酬と小さな報酬での正答率の差は健常者より少なかった。つまり、健常者では報酬刺激の大小に反応して行動を柔軟に変化させているが、うつ病患者ではその関係が崩れていることが示唆された。うつ病患者では報酬刺激に対して適切に価値づけを行い、意欲を調節する機

能が低下しているため、結果的に得られる報酬は少なくなり、さらに意欲低下をきたすといった悪循環をきたしていることが推測される。

それでは、報酬量に応じて反応している際の脳活動はどのようになっているのだろうか。健常者を対象とした先行研究では、異なる金額に対する反応を見ることができない金銭報酬遅延課題（図1）を行っている際の線条体の活動を調べている⁴⁾。その結果、健常者では報酬量が大きくなるにつれ、線条体（尾状核、側坐核）の活動が上昇していた。これは前述の行動実験の結果とも一致する。しかし、うつ病では異なる金額を予期している際の線条体の活動はどのようになっているのかはわかっていなかった。筆者らはその関係を明らかにすることで、線条体の活動がうつ病での報酬量に対する動機づけ、つまり報酬感受性の脳内指標になるのではないかと考え、以下の実験を行った¹⁰⁾。15人の急性期うつ病患者と、年齢、性別をマッチさせた健常コントロールを対象に金銭報酬遅延課題を行い、報酬金額に応じて脳活動や行動指標が変化するかを調べた。まず行動指標を解析した結果、それぞれの金額を表す刺激に対して、どの程度やる気を感じたかを実験終了直後に聴取した subjective effort rating（大きいほどやる気が大きいことを示す）、ターゲットが出てからボタン押しにかかった時間を表す反応時間（短いほどやる気が大きいことを示す）は共に群（健常、うつ病）×金額の交互作用がみられた。また、post hoc 解析では健常では金額の主効果がみられたが、うつ病ではみられなかった。つまり、健常では報酬価値の大小に即してやる気を調節しているが、うつ病ではその調節機能に変化していることがわかった。次に金額に応じた線条体の活動値の変化を調べるため、筆者らは報酬感受性 (b_1) というパラメーターを解析した。線条体の活動値 Y 、報酬の大きさ R (0 円, 20 円, 100 円, 500 円) での報酬感受性 b_1 は次のように定義される。

$$Y = b_0 + b_1 R$$

(b_0 : 定数項)

このとき報酬感受性 b_1 が大きいほど報酬の量に応じて線条体の活動が大きくなることを意味する。線条体を6つの subregion に分け（左右腹側線条体、背側線条体、被殻）うつ病患者と健常コントロールで報酬感受性 b_1 を比べたところ、左腹側線条体、両側被殻で有意にうつ病患者では健常者に比べて報酬感受性の低下がみられた（図2）。さらに、抗うつ薬治療後のうつ症状の改善と報酬感受性の変化量の相関を調べたところ、6週間のエスシタロプラム

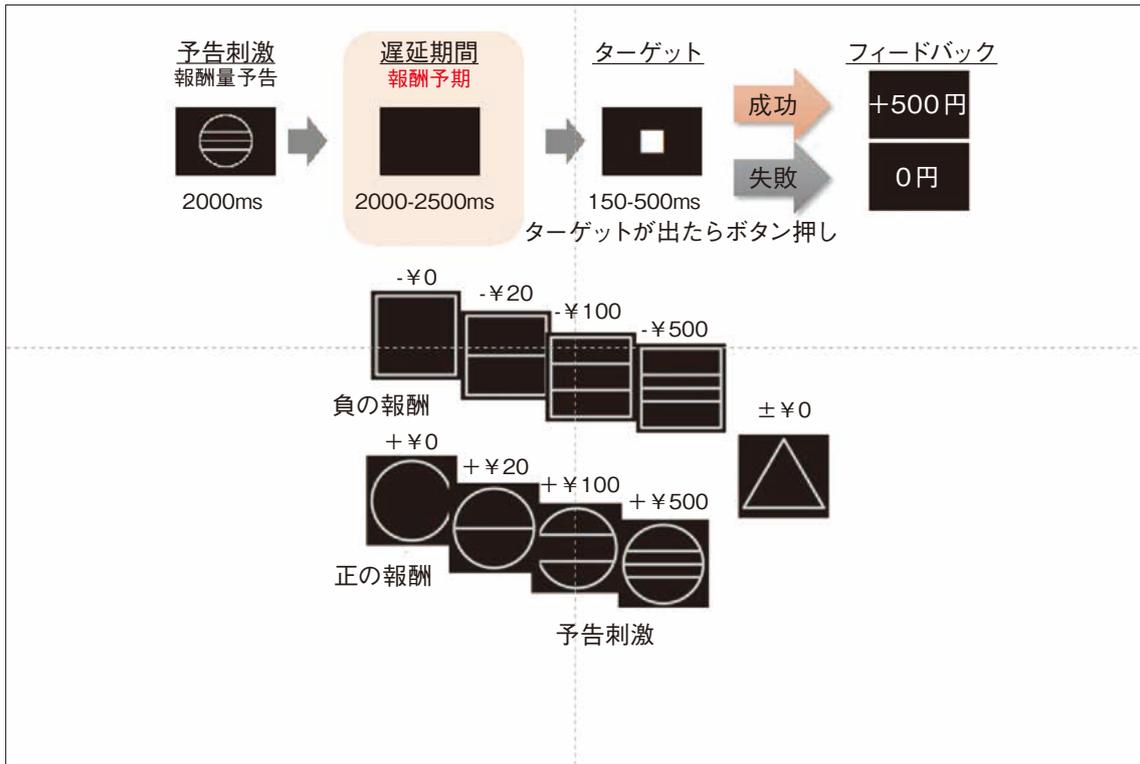


図1 金銭報酬遅延課題

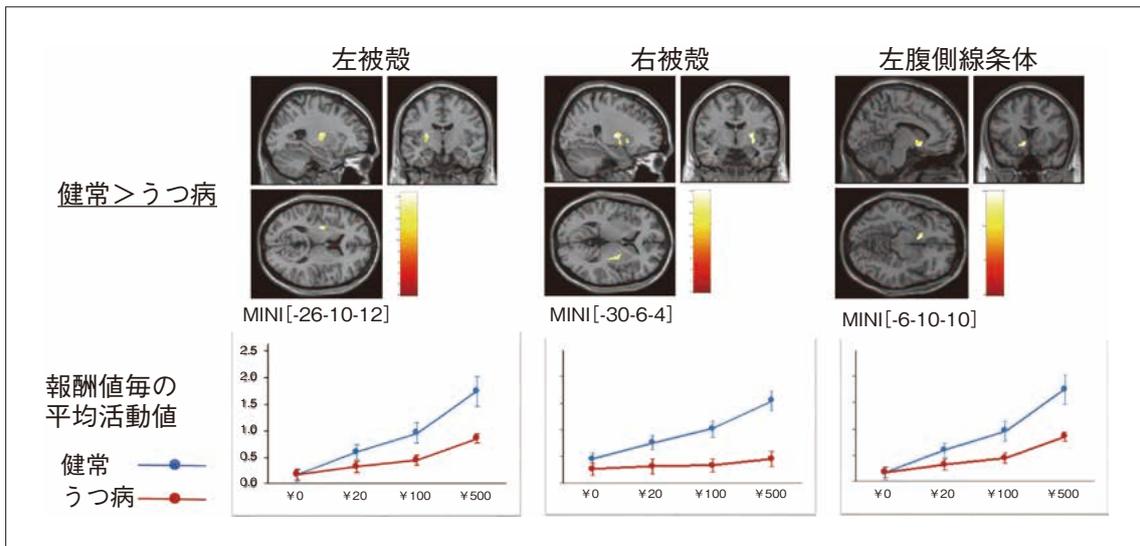


図2 うつ病で報酬感受性の低下がみられた脳領域

治療後のうつ症状の改善は、左腹側線条体の報酬感受性の変化量と有意な正の相関がみられた ($\gamma = 0.59, p < 0.05$)。つまり、抗うつ薬による介入後に腹側線条体の報酬感受性が高まった人ほど抑うつ症状の改善がみられることがわかった。

2. 閾値下うつにおける報酬予期

閾値下うつとは、抑うつ症状を有するが大うつ病

性障害の診断基準を満たさない、うつ病と健常の間に存在する連続したスペクトラムで、うつ病と同様の機能障害を呈する。将来的なうつ病発症の危険因子であり、近年その重要性が注目されている。筆者らは閾値下うつにおける報酬予期の脳活動に注目し、15人の閾値下うつ症状を持つ (Beck's Depression Inventory II 10点以上) 大学生と、健常大学生15人を対象に金銭報酬遅延課題を施行中の脳活動を調べた⁸⁾。その結果、閾値下うつでは健

常と比べて成功すれば報酬がもらえる正の報酬予期時の右背外側前頭前皮質, 両側角回, 下側頭葉の過活動が, 失敗すれば報酬額が減る可能性がある負の報酬予期条件では左腹外側前頭前皮質, 左角回の低活動がみられたが, 線条体の活動には差がなかった。この結果より, 閾値下うつでは健常対照に比べて前頭—頭頂領域に活動の変化があることが明らかになった。前頭—頭頂領域は感情制御や注意, 情報統合に関連する領域であり, 閾値下うつでのこれらの領域の機能低下が示唆された。線条体に関してはうつ症状が重篤でないため, 皮質下領域には差がみられなかった可能性がある。さらに精神療法が報酬処理中の脳活動に与える影響を調べるため, これらの対象者に5週間の行動活性化による介入を行い, その前後で同様の課題を用いて functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) 実験を行った。その結果, 閾値下うつ群では行動活性化後に抑うつの程度を示す Beck Depression Inventory-II 点数は有意に低下した。また, 閾値下うつで介入前に低活動がみられた, 負の報酬予期時の左腹外側前頭前皮質, 左角回の活動は, 介入後に有意に上昇し, 健常と同等なレベルに回復した。左腹外側前頭前皮質はネガティブな感情の制御に関連しており, 閾値下うつに対する行動活性化はこれらの脳領域の機能変化を介して抑うつを軽減させていることが推測された。以上の結果より, 抗うつ薬は皮質下(線条体)に, 精神療法は皮質(前頭側頭領域)に作用することが考えられた。

3. 報酬予期機能を予測する 安静時 fMRI 指標の開発

筆者らの研究を含め, これまで報酬予期時の線条体の活動は課題 fMRI を用いて調べられてきた。しかし, 重篤な精神疾患患者や子ども, 高齢者がスキャナの中で課題を行うのは負担が大きく困難である。対して安静時 fMRI は短時間で行え, 被験者に負担が少ないというメリットがある。また, 課題に必要なモニターやスクリーンなどの装置も不要なため, 簡便で臨床応用の可能性が高いと考えられている。そこで, 筆者らは安静時 fMRI を用いて課題 fMRI 中の線条体活動を予測するモデルを作成するため, まずは健常者を対象に以下のような研究を行った⁷⁾。予測対象として金銭報酬遅延課題時の線条体の報酬感受性に加えてこの課題を用いた研究でよく使用される, 最大の金額を予測している際と金額にかかわらず報酬を予期している際の線条体の活動を使

用した。具体的には, 異なる3つのサイトで撮影した45人のデータをモデル作成セット ($n = 30$) とテストセット ($n = 15$) にランダムに分け, モデル作成セットを用いて腹側線条体の報酬感受性を安静時機能的脳結合から予測するモデルを作成した。モデルをテストセットで検証したところ, 予測値と実測値には中程度の相関がみられ ($\gamma = 0.38 - 0.54$), 腹側線条体の活動指標は安静時脳活動から予測可能であった。また, デフォルトモードネットワークを含む脳機能結合がモデルの予測精度に高く貢献していた。今後はうつ病など精神疾患を対象に予測モデルを検証し, 課題 fMRI の施行が困難な重症患者でも報酬予期障害を評価し, 報酬予期機能を軸とした疾患の層別化や治療法の開発につなげることを目指している。

4. まとめと今後の展望

以上の研究結果から, うつ病では健常と比べて線条体の報酬感受性が低下しており, 閾値下うつでは健常と比べて線条体に差はないが, 前頭—頭頂領域の機能的な変化があることが明らかになった。また, 抗うつ薬で改善したうつ病患者ほど線条体の報酬感受性が上昇し, 閾値下うつに対する行動活性化は前頭—頭頂領域の機能低下を健常と同程度に回復させた。この結果は, これまで推測されてきた, 抗うつ薬は皮質下に, 精神療法は皮質に作用点があるという仮説が報酬系という観点からも当てはまることを示す¹⁾。

また, 今回の研究では報酬課題としてもっとも汎用されている金銭報酬遅延課題を用いたが, 日常生活では報酬の種類や, それが与えられる場面によっても報酬価値が異なる。これらの報酬の違いがうつ病患者の報酬系にどのように影響しているのかを明らかにすることで, より実臨床に即した報酬予期の評価系ができる可能性がある。さらに今後安静時 fMRI で簡便な報酬予期の評価系が確立されれば, 治療予測への応用が期待でき, 患者ごとに個別化して最適な医療を提供する一助となりうる。

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反は存在しない。また, 本論文に記載した筆者らの研究はすべて広島大学倫理委員会に承認されたプロトコルに従った。

文 献

- 1) DeRubeis RJ, Siegle GJ and Hollon SD (2010) Cognitive therapy versus medication for depression :

- treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 10 : 788–796.
- 2) Haber SN and Knutson B (2010) The reward circuit : linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35 : 4–26.
 - 3) Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al (2010) Research domain criteria (RDoC) : toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, 167 : 748–751.
 - 4) Knutson B, Adams CM, Fong GW, et al (2001) Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*, 21 : RC159.
 - 5) Lutz K and Widmer M (2014) What can the monetary incentive delay task tell us about the neural processing of reward and punishment? *Dove press*, 3 : 33–45.
 - 6) McMakin DL, Olinio TM, Porta G, et al (2012) Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51 : 404–411.
 - 7) Mori A, Klöbl M, Okada G, et al (2019) Predicting Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation From Functional Connectivity at Rest. *Front Hum Neurosci*, 13 : 289.
 - 8) Mori A, Okamoto Y, Okada G, et al (2016) Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a monetary incentive delay task. *J Affect Disord*, 189 : 254–262.
 - 9) Ng TH, Alloy LB and Smith DV (2019) Meta-analysis of Reward Processing in Major Depressive Disorder Reveals Distinct Abnormalities within the Reward Circuit. *Transl Psychiatry*, 9 : 293.
 - 10) Takamura M, Okamoto Y, Okada G, et al (2017) Patients with major depressive disorder exhibit reduced reward size coding in the striatum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79 : 317–323.
 - 11) Treadway MT, Bossaller N, Shelton RC, et al (2012) Effort-Based Decision-Making in Major Depressive Disorder : A Translational Model of Motivational Anhedonia. *J Abnorm Psychol*, 121 : 553–558.
 - 12) Zhang WN, Chang SH, Guo LY, et al (2013) The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder : a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*, 151 : 531–539.

■ ABSTRACT

Neural response to reward anticipation in depression

Asako Mori^{1,2)}, Go Okada²⁾, Masahiro Takamura²⁾, Koki Takagaki³⁾,
Satoshi Yokoyama²⁾, Naho Ichikawa²⁾, Atsuo Yoshino²⁾, Yasumasa Okamoto²⁾

1) *Kusatsu Hospital*

2) *Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University*

3) *Health Service Center, Hiroshima University*

The ability to anticipate reward is essential for selecting adaptive behavior based on their personal value. Recent findings indicate dysfunctional reward processing in depression. In this paper, we will introduce our findings on this issue. Using functional magnetic resonance imaging, we first investigated neural response of major depressive disorder/subthreshold depression using the monetary incentive delay task. As a result, the subjects with major depressive disorder exhibited dysfunction in modulating striatal activity in accordance with the size of the reward. In addition, individuals with subthreshold depression showed neurofunctional changes in the fronto-parietal region.

Besides, these changes were modulated after successful intervention by antidepressant or psychotherapy. Lastly, we proposed novel models to predict the activation of the striatum during reward anticipation by resting-functional magnetic resonance imaging data.