

平成24年度文部科学大臣表彰
「科学技術賞 研究部門」

精神疾患(うつ病・摂食障害)の病態解明
に関する脳機能画像解析研究

山脇成人・岡本泰昌

広島大学大学院・精神神経医科学

銅谷賢治

沖縄科学技術大学院大学学園・神経計算ユニット

うつ病に関する脳機能画像解析研究

うつ病の症状

精神症状

抑うつ気分

気が滅入る

憂うつ

うっとうしい



興味・喜びの喪失

やる気が出ない

何をやっても
楽しくない

希望がもてない



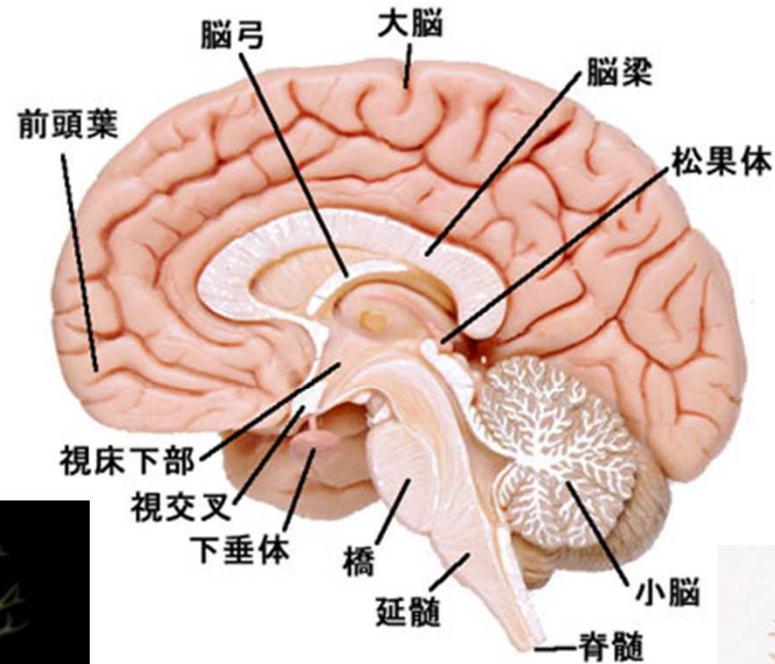
- 不安・焦燥
- 罪悪感
- 思考力低下
- 自殺念慮

身体症状

- 不眠
- 食欲低下
- 易疲労感

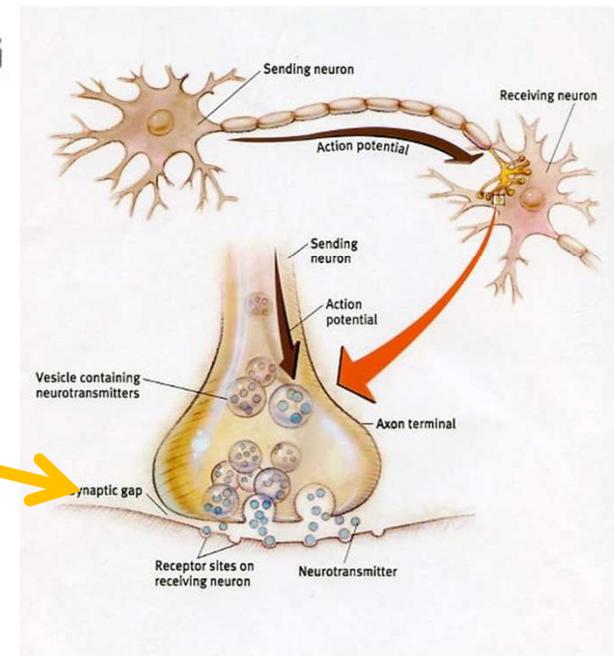
めまい, しびれ, 腰痛, 腹痛, 腹部不快感, 頭痛, 便秘

こころの機能は脳神経で調節される



電気信号→化学信号
神経伝達物質
(セロトニン・ドーパミンなど)

シナプス



うつ病の症状

抑うつ気分

気が滅入る

憂うつ

うっとうしい



情動・記憶系
神経回路の異常

興味・喜びの喪失

やる気が出ない

何をやっても
楽しくない

希望がもてない



報酬系
神経回路の異常

将来報酬予測からみたうつ病

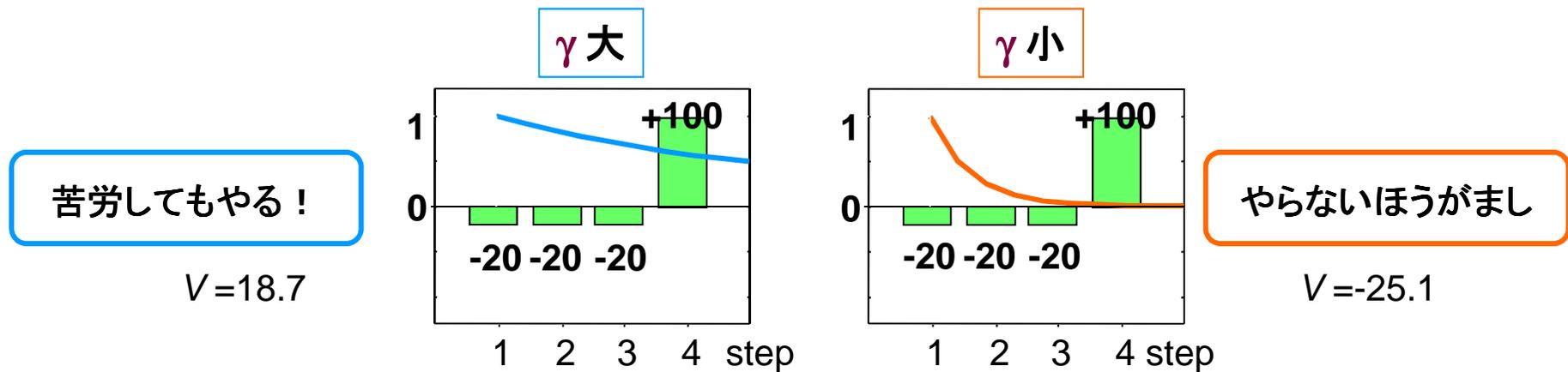
銅谷賢治(沖縄科学技術大学院大学)との共同研究

強化学習モデルにおける報酬予測

• 価値関数 V : 将来得られると予測される報酬の総量

$$V(t) = E[r(t+1) + \gamma r(t+2) + \gamma^2 r(t+3) + \dots] \quad (E: \text{期待値}, r: \text{報酬})$$

• 減衰定数 (discounting factor) γ : どれぐらい先の報酬まで予測するか ($0 < \gamma < 1$)



仮説: 脳内セロトニンが報酬予測の見通しである γ を制御する Doya (2002)

$$\gamma = \text{Serotonin}$$

短期・小報酬(目先の小報酬)予測と長期・大報酬(将来の大報酬)予測 では、異なる報酬系の神経回路が活性化される

意思決定：将来の報酬 vs 当面の報酬

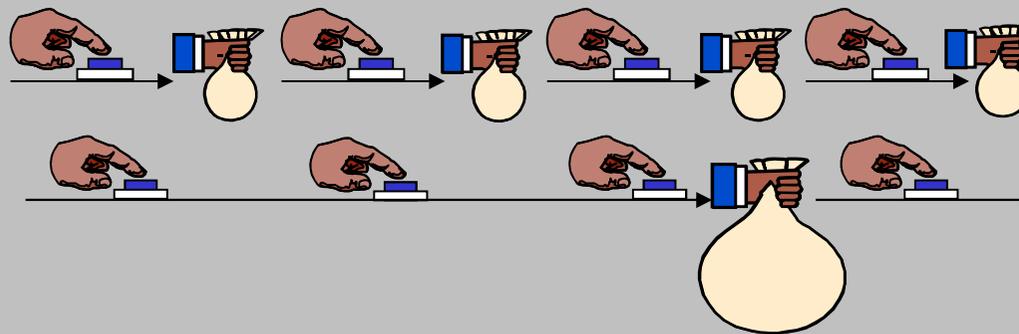
将来の報酬 > 当面の報酬 → Positive Coping (楽観的)

将来の報酬 < 当面の報酬 → Negative Coping (悲観的)

報酬予測課題 (fMRI解析)

短期・小報酬課題

長期・大報酬課題

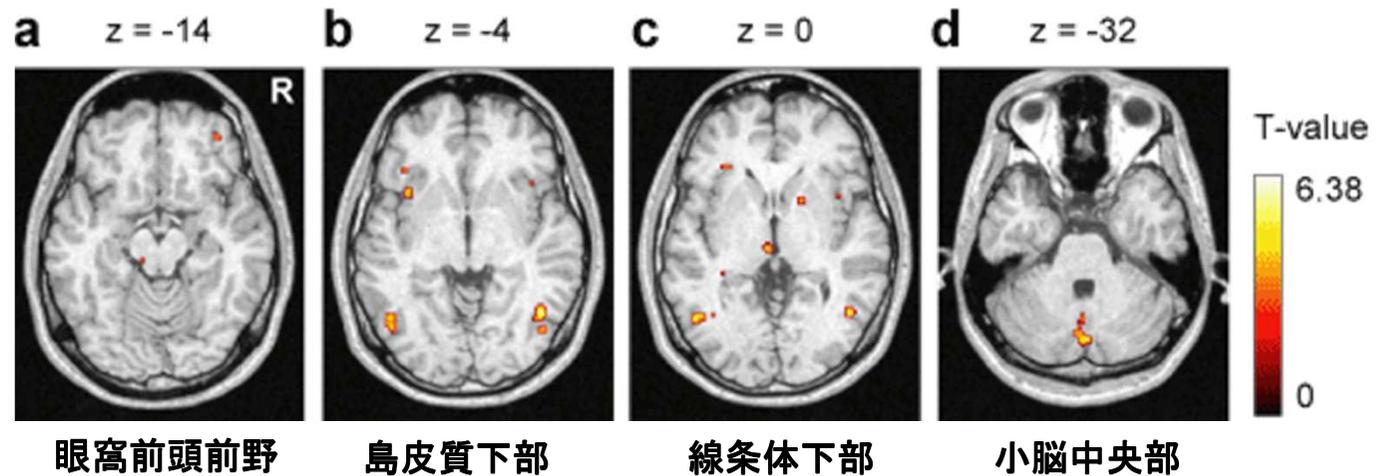


fMRI Block-design analysis

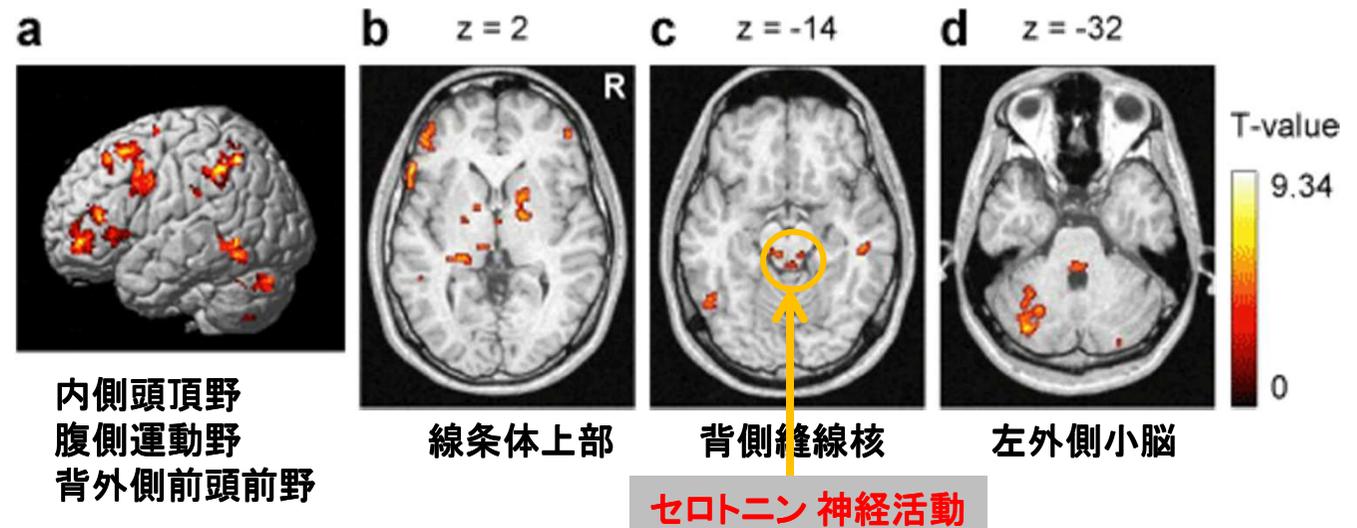
対象:18 男性 & 2 女性 (健常右利き)

短期・長期の将来報酬予測時の脳機能解析

短期・小報酬予測

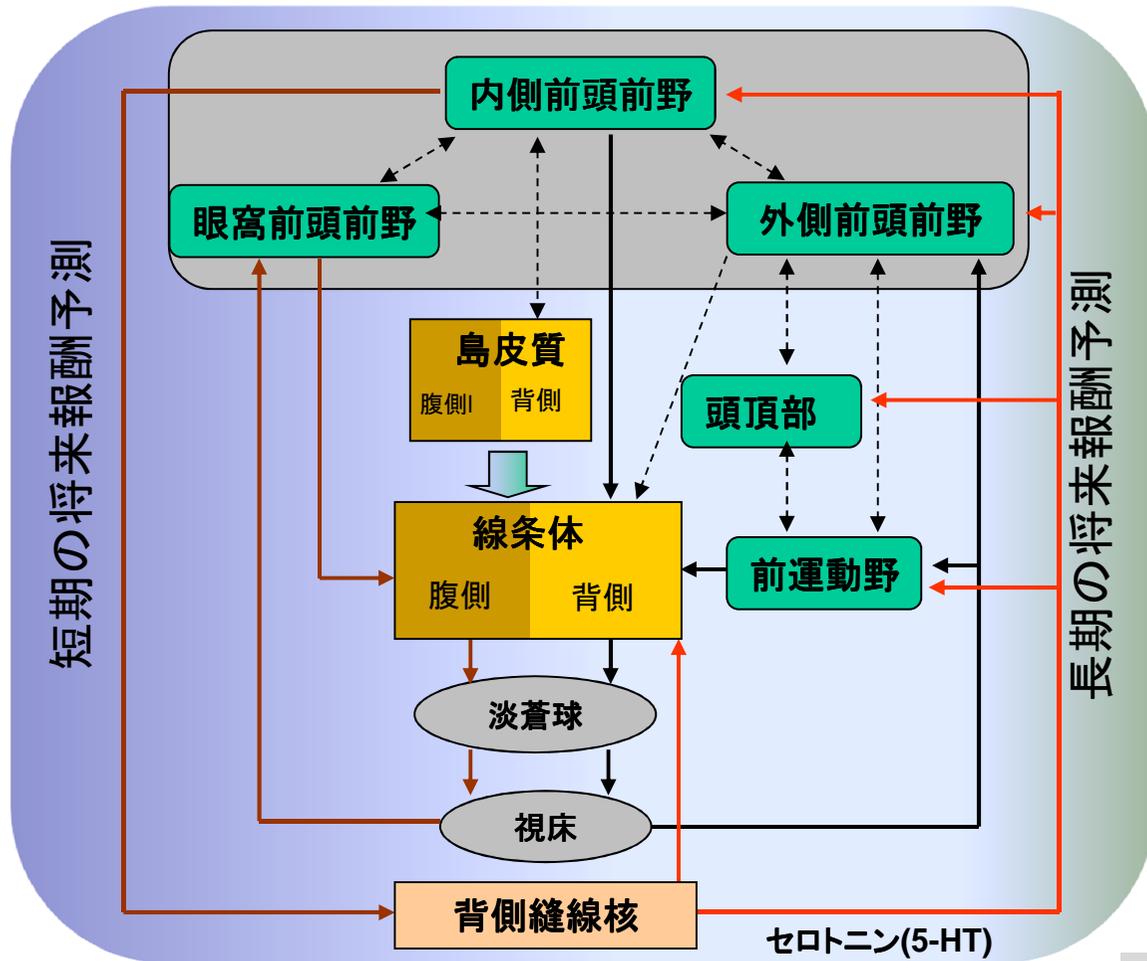
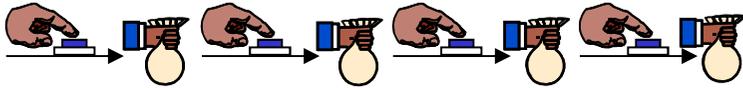


長期・大報酬予測



短期・長期将来報酬予測の神経回路とセロトニンの役割

短期・小報酬予測課題



長期・大報酬予測課題

セロトニン神経活動は長期の将来報酬予測に関与

うつ病患者では脳内5-HT ↓

↓
長期報酬予測機能 ↓

↓
短期報酬予測機能が相対的に優位

↓
目先のことにこだわる

↓
将来展望が持てない(絶望)
興味・喜びの喪失 (anhedonia)

興味・喜びの喪失の脳科学的理解

情動予測からみたうつ病



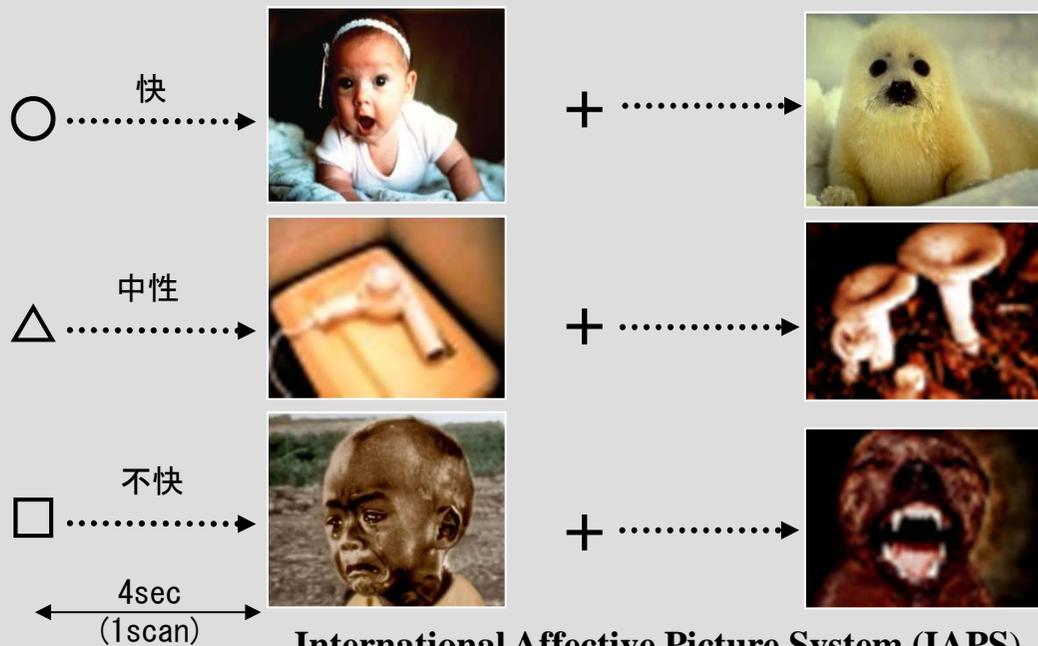
機能的MRI (fMRI) を用いた脳機能解析

MRI装置内で情動を刺激する映像を提示

情動予測課題

予測あり

予測なし



International Affective Picture System (IAPS)

Task: 予測あり

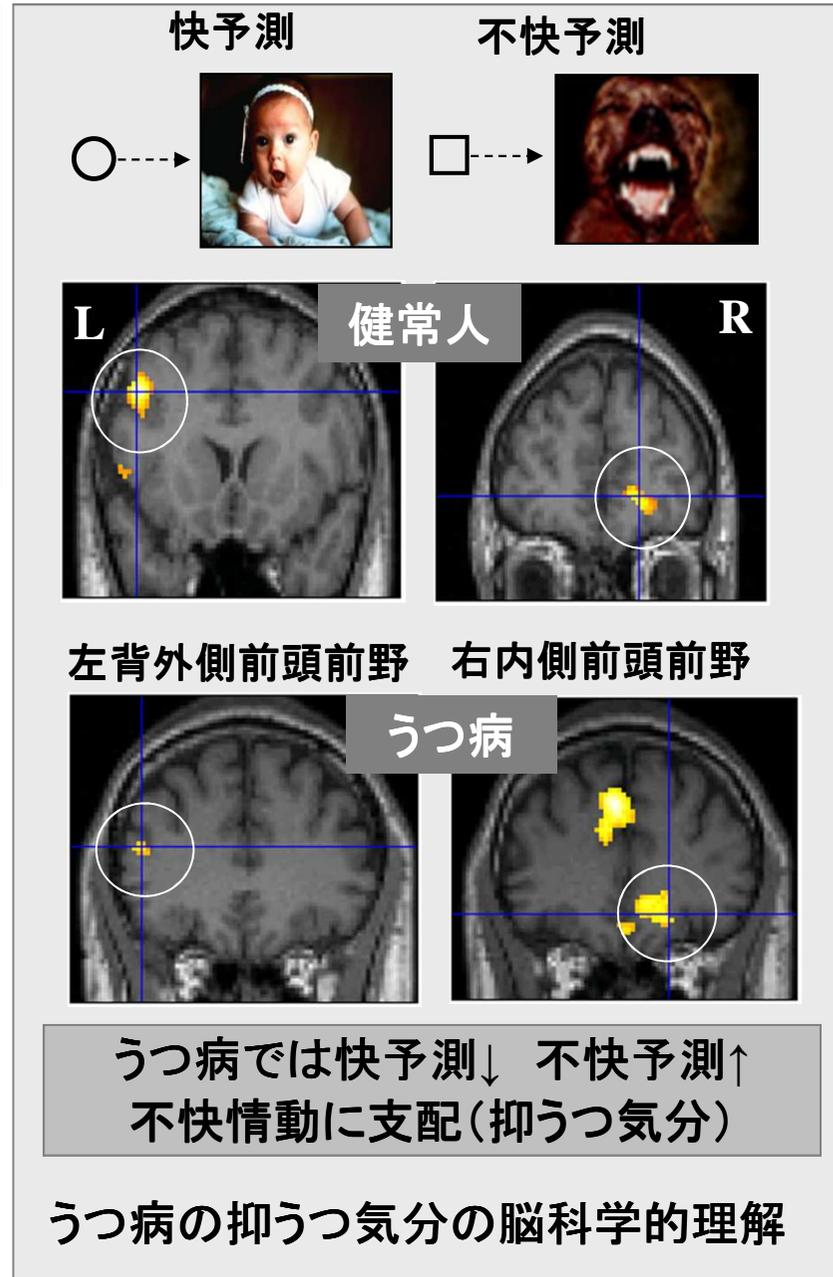
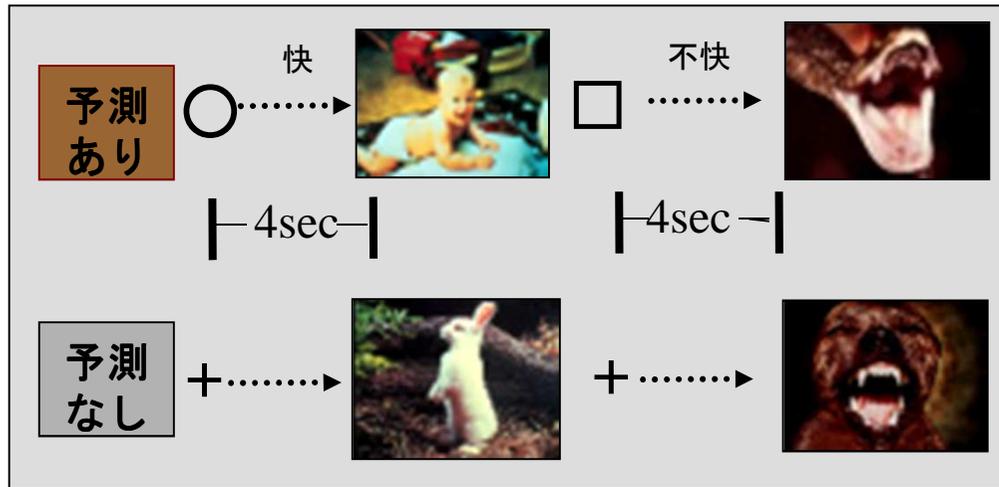


Control: 予測なし

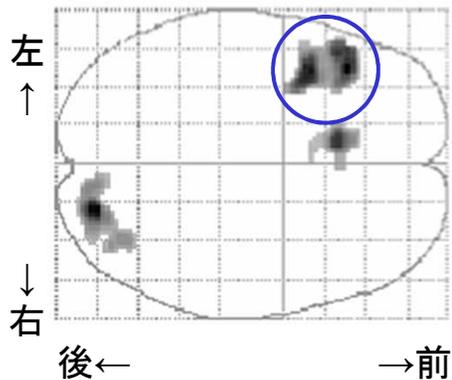
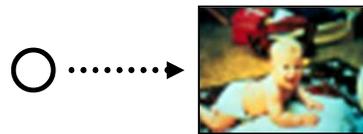
対象

15名男性(健常右利き)

機能的MRI(fMRI)による情動予測の脳機能解析



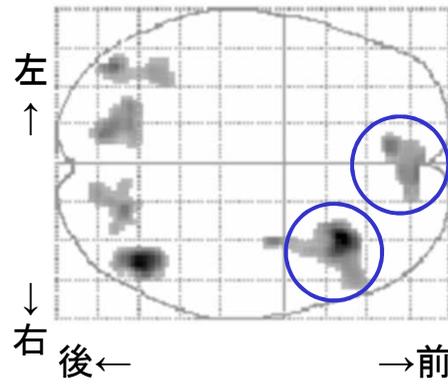
快予測



左背外側前頭前野

Neuroreport 14:51-55, 2003

不快予測



右内側前頭前野
前部帯状回

うつ病の脳では

- 将来報酬予測（線条体－前頭前野）機能
セロトニン減少のために低下



興味・喜びの喪失

- 快予測（左前頭前野）機能の低下



抑うつ気分

うつ病に関する主な研究業績

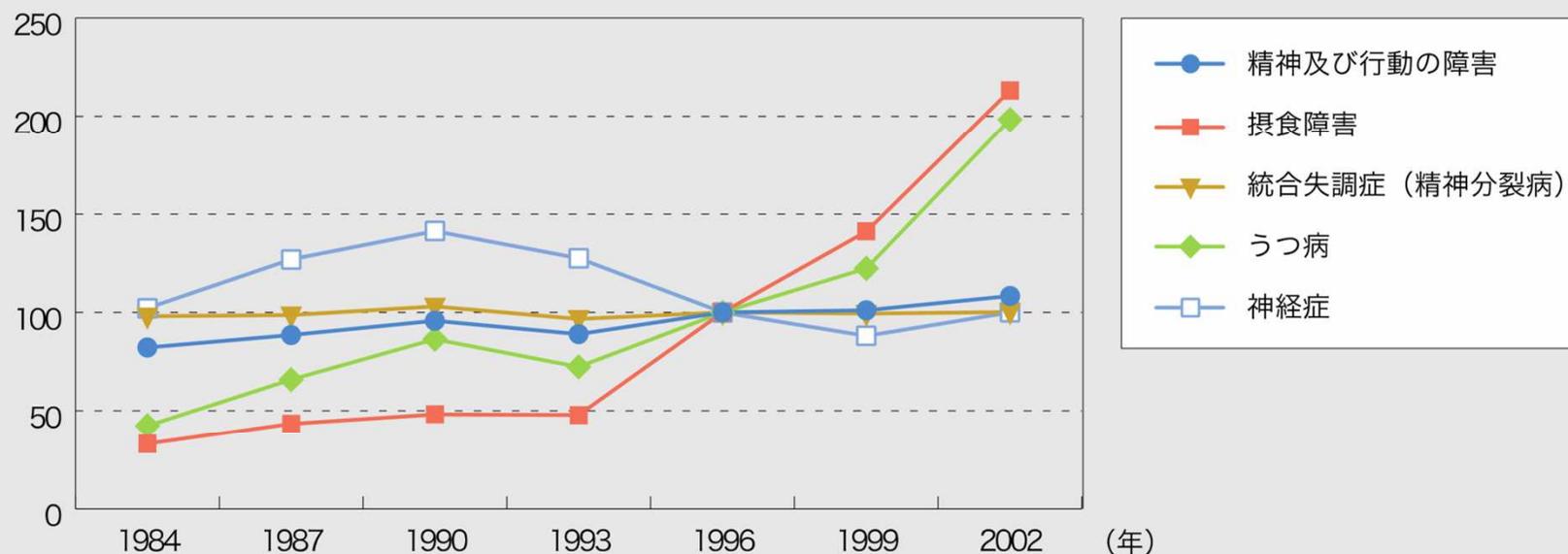
- ❖ Brain activity during expectancy of emotional stimuli: An fMRI study. *Nueroreport* 14: 51-55, 2003.
- ❖ Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortic-basal ganglia loops. *Nature Neurosci.* 7 :887-93, 2004.
- ❖ Serotonin Differentially Regulates Reward Predictive Striatal Activities in Short and Long Time Scales. *PLoS One* 2;e1333, 2007
- ❖ Anterior cingulate cortex modulates preparatory activation during certain anticipation of negative picture. *Neuropsychologia* 46; 102-10, 2008
- ❖ Low serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *Journal of Neuroscience* 28; 4528-32, 2008
- ❖ Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. *Brain Cogn.* 69, 218-25, 2009
- ❖ Neural correlates of associative memory: the effects of negative emotion. *Neuroscience Research* 64, 50-55, 2009
- ❖ Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci* 4, 443-54, 2009
Serotonin affects association of aversive outcomes to past actions. *J Neurosci* 29, 15669-74, 2009
- ❖ Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect Disord.* 122,76-85, 2010
- ❖ Mood dysregulation and stabilization: perspectives from emotional cognitive neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol.* 17:1-14. 2011
- ❖ The effect of negative and positive emotionality on associative memory: an fMRI study. *PLoS One.* 6: e24862. 2011

摂食障害に関する脳機能画像解析研究

摂食障害はうつ病と同様に急増している

図表2-3-1 心の病の推移 ('96年=100)

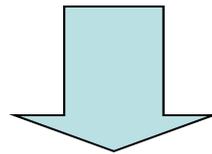
(1996年の受療率を100とした場合の指数)



資料： 厚生労働省統計情報部「患者調査」より厚生労働省政策統括官付政策評価官室作成

摂食障害とは

- 自己コントロールが困難な食行動の異常が持続する病気
- 体重・体型など身体イメージに関する認知障害
- 有病率は若年女性2-3%
- 女性の発症率は男性の約10倍



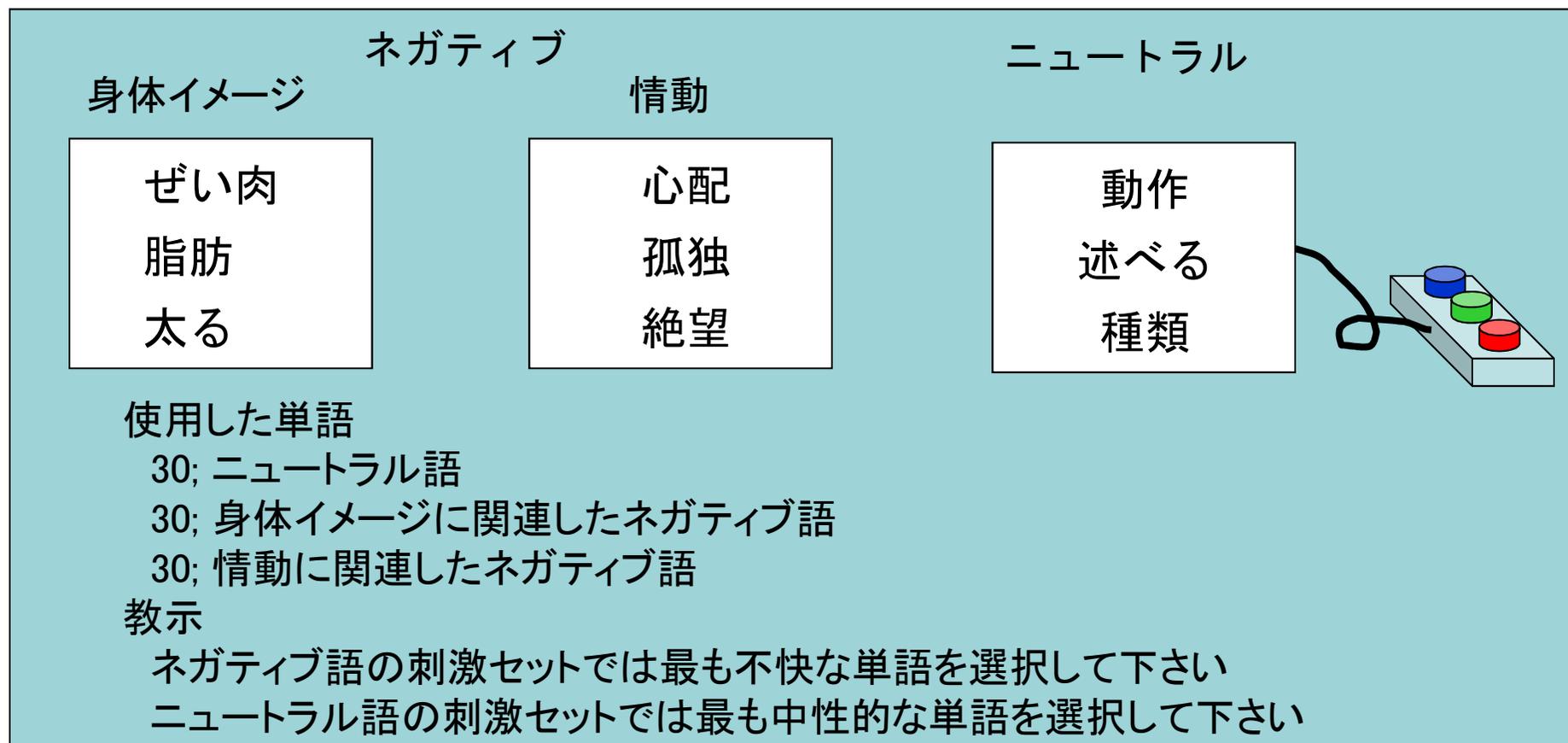
発症率に大きな性差がある原因

身体イメージに関する不快な情報の脳内処理
に性差がある可能性？

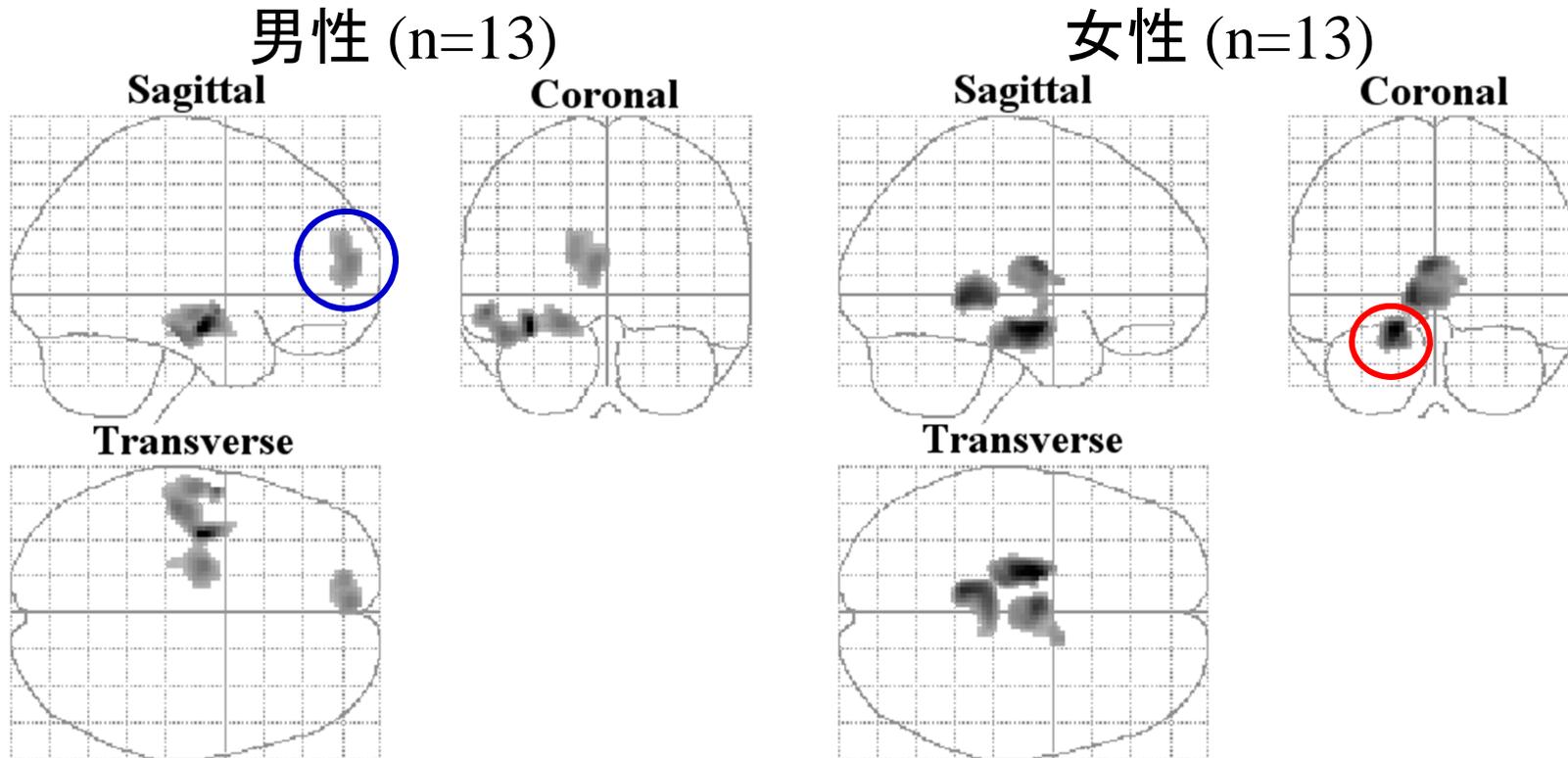
(女性がダイエットに夢中になる)

Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study.

Shirao N, Okamoto Y, Mantani T, Okamoto Y, Yamawaki S.



不快な身体イメージの脳活動の性差 (言語を用いた検討)



左内側前頭前野 (mPFC)、
左紡錘回、左上側頭回、
左海馬にて有意な信号上昇

扁桃体を含む左海馬傍回、
左視床、右尾状核にて
有意な信号上昇

Last Updated: Wednesday, 5 January, 2005, 00:08 GMT

 [E-mail this to a friend](#)

 [Printable version](#)

Brain theory of eating disorders

Women may be more at risk of eating disorders than men because of the way their brain processes information.

Scientists found the female brain responds differently to a man's when exposed to certain words concerned with body image.



Woman appear more sensitive about body image

The findings may provide an explanation for why ten times as many women develop anorexia and bulimia than men.

The study, by Japan's Hiroshima University, is published in the British Journal of Psychiatry.

British experts welcomed the research and said it could lead to a better understanding of how eating disorders develop.

“ We know there are differences between how men and women reason and think. ”

Eating Disorders Association

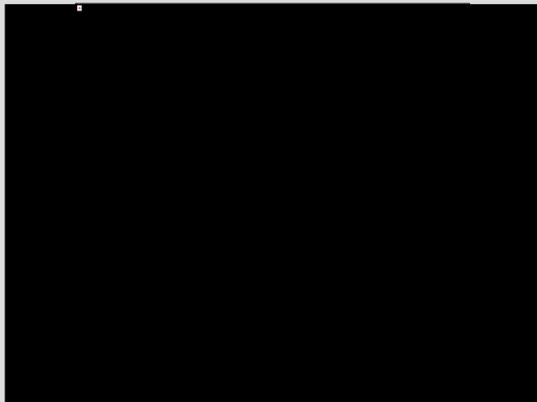
Distorted Images of One's Own Body Activates the Prefrontal Cortex and Limbic/Paralimbic System in Young Women: Gender Difference in an fMRI

Kurosaki M, Shirao N, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S

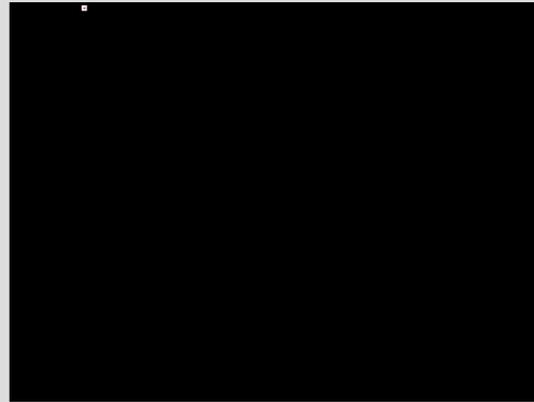
Biological Psychiatry 59:380-386, 2006

不快な身体イメージ課題

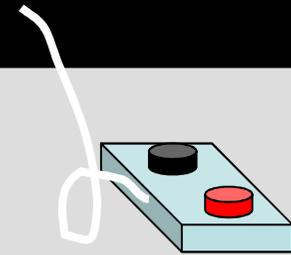
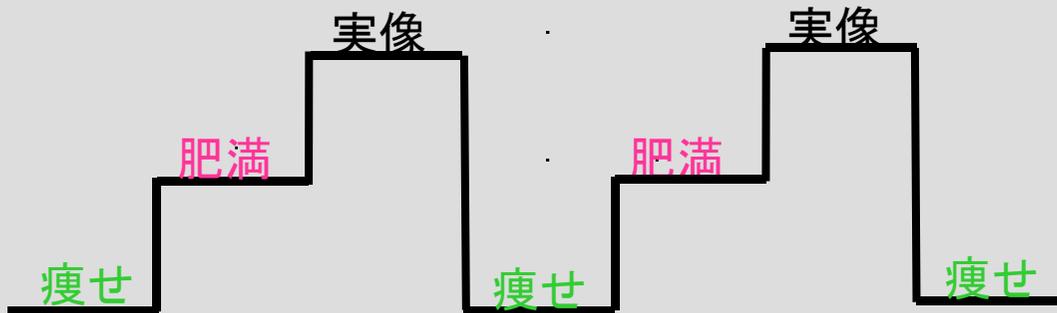
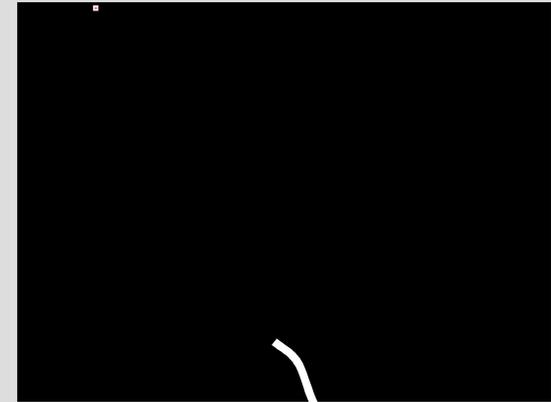
太ったイメージ
(+5,+10,+15,+20,+25%)



実像



痩せたイメージ
(-5,-10,-15,-20,-25%)



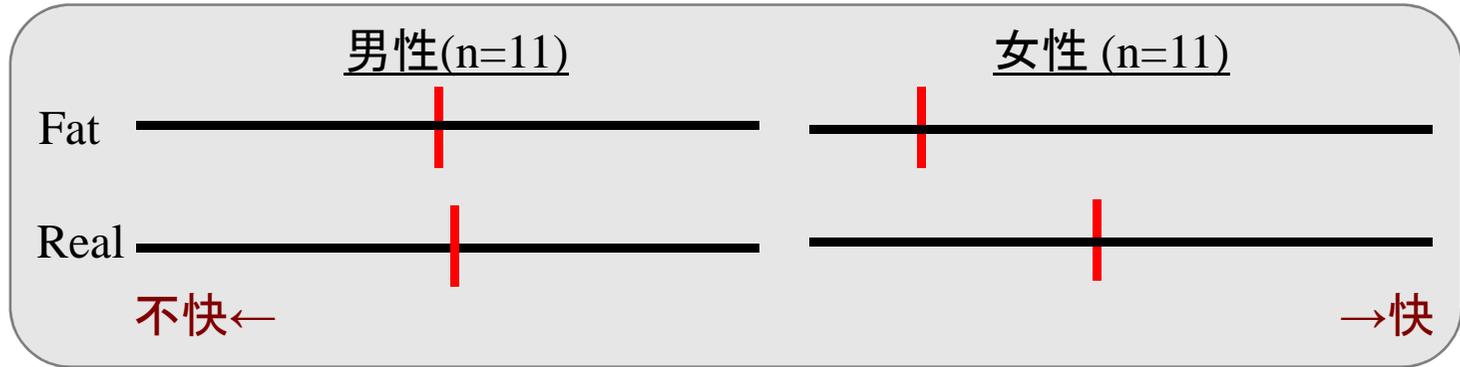
不快と感じた時、ボタンを押す

不快な身体イメージの脳活動の性差 (自分の写真を用いた検討)

不快自己評価

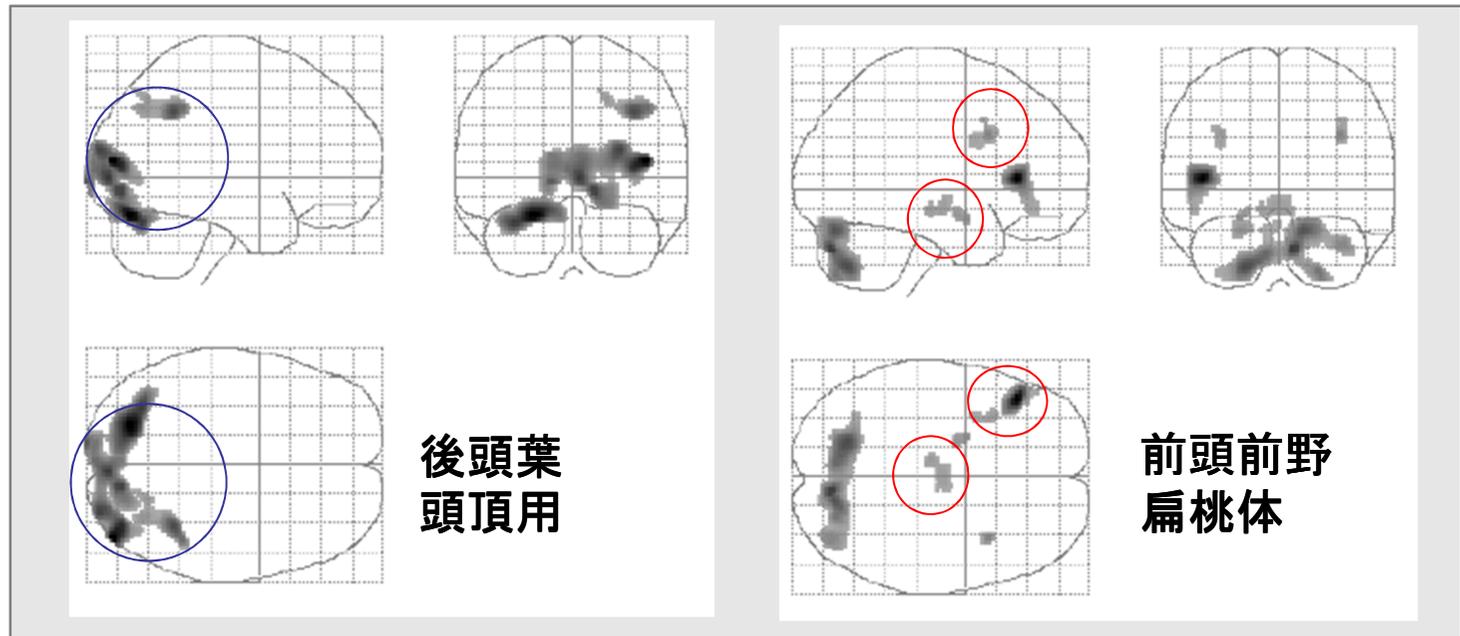


太ったイメージ 実際のイメージ



fMRI

太ったイメージ
課題中

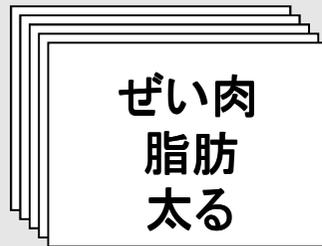


女性では不快な身体イメージに扁桃体活動が亢進

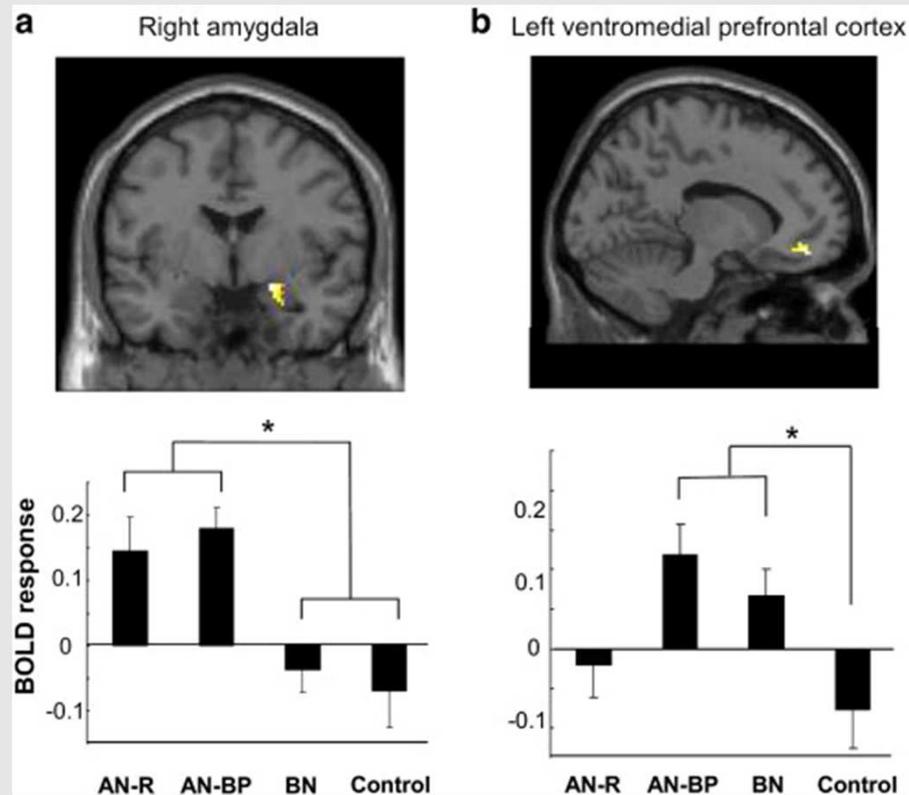
Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: An fMRI

Miyake Y, Okamoto Y, Onoda K, Shirao N, Okamoto Yu, Otagaki Y, Yamawaki S
Neuroimage 50:1333-1339, 2010

(不快な身体イメージ言語課題)



AN: 神経性食思不振症
-R: 制限型
-BP: 無茶食い/
排出型
BN: 神経性大食症



脳科学に基づいた摂食障害の診断技術開発に貢献

不快な身体イメージに対して

- 脳機能に男女差、女性では扁桃体が過活動



摂食障害が女性に好発する要因

- 摂食障害のサブタイプで脳活動が異なる



脳科学に基づいた摂食障害診断が可能

摂食障害に関する主な研究業績

- ❖ Temporomesial activation in young females associated with unpleasant words concerning body image. *Neuropsychobiology* 48: 136-142, 2003.
- ❖ Gender differences in brain activity toward unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study. *British Journal of Psychiatry* 186: 48-53, 2005.
- ❖ Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships: an fMRI study *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255:327-33, 2005
- ❖ Distorted Images of One's Own Body Activates the Prefrontal Cortex and Limbic/Paralimbic System in Young Women: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry* 59: 380-386, 2006
- ❖ Neural correlates of alexithymia in response to emotional stimuli: a study of anorexia nervosa patients. *Hiroshima J Med Sci.* 58, 1-8, 2009
- ❖ Neural processing of negative word stimuli concerning body image in patients with eating disorders: an fMRI study. *Neuroimage* 50:1333-9, 2010.
- ❖ Brain activation during the perception of distorted body images in eating disorders. *Psychiatry Res.* 181:183-192, 2010.