

うつ病において報酬系の機能は阻害されるか？

—— うつ病と報酬系に関する認知神経科学的検討 ——

国里 愛彦¹⁾・山口 陽弘²⁾・鈴木 伸一³⁾

1) 広島大学大学院教育学研究科

2) 群馬大学教育学部教育心理学教室

3) 早稲田大学人間科学学術院

(平成19年9月12日受理)

Are the depressed clients inhibited from the functioning of the reward system ?

—— Cognitive Neuroscientific Examination of Depression and the Reward System ——

Yoshihiko KUNISATO¹⁾, Akihiro YAMAGUCHI²⁾, Shinichi SUZUKI³⁾

¹⁾The Graduate School of Education, Hiroshima University

²⁾Department of Educational Psychology, Faculty of Education, Gunma University

³⁾The Graduate School of Human Sciences, Waseda University

(Accepted September 12, 2007)

1. はじめに

本邦における自殺者数は、平成10年に3万人を超えてから平成18年にいたるまで、3万人を越えたまま推移している（警察庁生活安全局地域課, 2007）。自殺を引き起こす要因の1つにうつ病への罹患が指摘されており、自殺対策を講じる上でも、うつ病に対する対策が重要な課題となっている。

米国の精神疾患の診断・統計マニュアルのDSM-IV（American Psychiatric Association, 2000；高橋他訳 2004）によると、大うつ病性障害（Major Depressive Disorder）における基本症状としては、(1) 抑うつ気分 (2) 興味または喜びの喪失とされる。その他にも随伴症状としては、不眠、食欲や性欲の減退、精神運動性焦燥または制止、集中の困難、易疲労性などがある。抑うつ気分に関する研究は多く行われており、抑うつ気分に関する研究の進歩に伴い、抑うつ気分に関する心理学的な介入法も数多く考案されている。しかし、興味または喜びの喪失に関する研究は体系立てて行われておらず、これらの喪失を説明する理論も確立されていない状況である。そのため、うつ病患者の興味または喜びの喪失に焦点をあてた心理学的な介入法は本邦ではまだ一般的に行われていな

い。

うつ病患者にみられる興味または喜びの喪失は、病前には機能していた報酬が報酬として機能しなくなる状態であるといえる (Costello, 1972)。つまり、うつ病患者にみられる興味または喜びの喪失は、報酬に対する感受性が低くなった状態であるといえる。この状態によって、行動する際の動機づけが低くなり、精神運動制止、意欲の低下などを引き起こし、ひいては抑うつ気分のさらなる悪化をまねくと推測される。そのため、報酬に関する感受性の低下とうつ病の症状との関連やその作用機序に関する検討を行うことで、うつ病へのより深い理解が可能になると考えられる。その際に、うつ病患者の報酬に対する感受性の低下が、どの脳部位と関連しているのかを検討することは、効果的な薬物療法や心理療法を検討・考案する上で重要になってくる。そこで、本論文では、うつ病と報酬に対する感受性の低下の関連に関して、神経行動学的な視点からその脳内機序を検討し、その理論的な枠組みを提案することを目的とする。

2. 報酬系に関する脳内機序

行動に対して強化子が随伴することで、その行動の生起頻度は増加し、学習が進む。特に欲求刺激の随伴は接近行動を誘発し、ポジティブ情動を生起させ、行動を増加・維持する。この欲求刺激の呈示による入力から、接近行動やポジティブ情動などの出力に至るまでの報酬刺激の処理過程にかかわる脳部位を報酬系 (the reward system) と呼ぶ。

この報酬系の発見は、Olds & Milner (1954) によってなされた。山本 (2000) によると Olds & Milner (1954) は、覚醒状態時のラットの行動を観察するため、覚醒を引き起こす中脳網様体を電気刺激した。その際、中脳網様体よりも腹側の部位を刺激したため、当該部位の電気刺激が、正の強化子に類似した働きを示すことを発見した。つまり、ある行動の後に、電気刺激を随伴させると、その行動が強化されたのである。当該脳部位の刺激によって、報酬が与えられたときと同様の働きが得られることから、中脳網様体の腹側は報酬系とされた。

現在、報酬系において中終脳ドーパミン系 (mesotelen-cephalic dopamine system) が重要な役割を果たしている (Pinel, 2003 佐藤他訳 2005, Figure1 参照)。中終脳ドーパミン系は黒質 (substantia nigra) や腹側被蓋野 (ventral tegmental area) に細胞体を有し、その軸索は一部の前頭前野 (prefrontal cortex)、扁桃体 (amygdala)、線条体 (corpus striatum)、側坐核 (nucleus accumbens) に投射している。黒質から背側線条体に投射する経路を黒質線条体経路 (nigrostriatal pathway) と呼び、この経路はパーキンソン病に関係する。一方、腹側被蓋野から前頭前野や側坐核や扁桃体などに投射する経路を中脳皮質辺縁系経路 (mesocorticolimbic pathway) と呼ぶ。特に、腹側被蓋野から側坐核に投射する経路は報酬刺激の処理に最も関係するとされる。つまり、報酬の呈示により腹側被蓋野から側坐核への投射がなされ、それによりポジティブ情動 (快情動) が生じ、行動が強化・維持される。

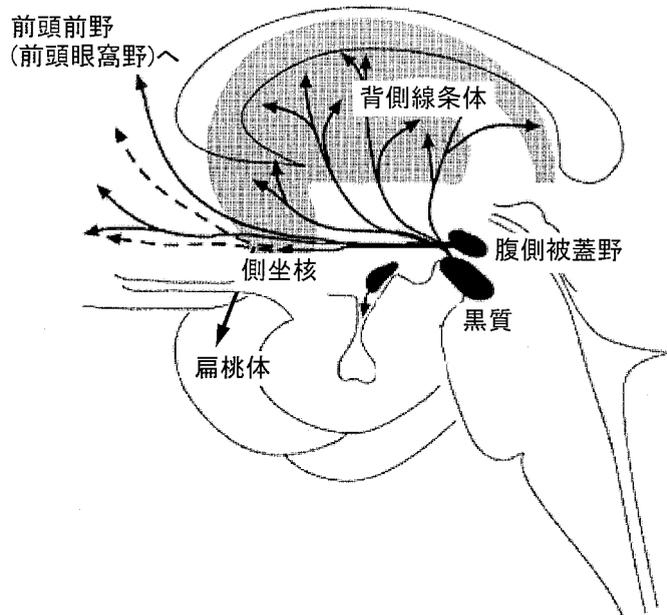


Figure 1 報酬系に関する脳部位 (Walter et al. (2005) を邦訳し一部改変)

腹側被蓋野から側坐核への投射経路は報酬処理の中核として考えられてきたが、近年、その機能は強化機能というよりは、報酬予測に関係するとの知見が得られている。Schultz (2004) によると、サル腹側被蓋野のドーパミンニューロンの活動を検討した結果、ドーパミンニューロンは予想されない報酬の際にのみ活動した。つまり、条件付けの初期段階では活動が生じるが、学習が進んで報酬の到来が予想できるようになると活動が減少するのである。このことから、ドーパミンニューロンは、ただ報酬刺激に反応するのではなく、報酬の予測に関係するとされる。

腹側被蓋野からは前頭前野や扁桃体へも投射がなされており、前頭前野 (前頭眼窩野: orbitofrontal cortex) や扁桃体と報酬との関連も指摘されている。Walter, Abler, Ciaramidaro, & Erk (2005) によると、前頭眼窩野は刺激の報酬値に関係するとされる。つまり、前頭眼窩野は刺激が報酬としての価値を持つ場合により活動する。また、O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews (2001) によると、内側前頭眼窩野は報酬刺激によって活動し、外側前頭眼窩野は罰刺激によって活動するとされている。さらに、扁桃体は情動情報処理にかかわり、特に恐怖条件づけに関連するとされ、一般にネガティブな情動と関連するとされている。

その一方、扁桃体はネガティブな情報のみでなく、報酬情報にも関係しており、特に左の扁桃体は報酬刺激によって活性化される (Hamann & Mao, 2002)。また、前頭眼窩野が報酬値に反応するのに対して、扁桃体は報酬強度に関連することも判明している (Small, Gregory, Mak, Gitelman, Mesulam, & Parrish, 2003)。

以上のことから、報酬の処理に対しては、ドーパミン神経の投射経路である、黒質から背側線条

体への投射経路（黒質線条体経路）と腹側被蓋野から前頭前野や側坐核や扁桃体への投射経路（中脳皮質辺縁系経路）が関係する。これらの脳部位の働きが障害されると、報酬刺激の処理が出来なくなり、動機づけが低くなり、活動の低下が生じ、うつ病様症状を呈することが推測されるのである。

3. 報酬に対する感受性とうつ病

3.1. Grayの理論

うつ病患者における、報酬に対する感受性の低下に関する理論的枠組みとして、Grayの理論が再評価され、注目されてきている。Gray (1964, 1981) は Pavlov の覚醒（興奮）モデルや Eysenck の理論を再解釈・批判して発展させ、3つの脳内動機づけシステムから構成される独自の理論を作り上げた（詳細は、国里・山口・鈴木（2007）参照）。3つの脳内動機づけシステムとは、行動賦活システム (behavioral activation system: BAS), 行動抑制システム (behavioral inhibition system: BIS), そして闘争・逃走・凍結システム (fight-flight-freezing system: FFFS) である (Gray & McNaughton, 2000)。

Gray & McNaughton (2000) によると、行動賦活システムは、報酬の呈示（もしくは罰の除去）によって活性化する脳内システムであり、このシステムの活性化により目標達成をするための接近行動やポジティブ情動が引き起こされる。闘争・逃走・凍結システムは、罰の呈示（もしくは報酬の除去）によって活性化する脳内システムで、このシステムの活性化により回避行動やネガティブ情動が引き起こされる。そして、行動抑制システムは、呈示された刺激に対する行動選択に葛藤が生じた際に活性化する脳内システムであり、このシステムの活性化により不安が引き起こされ、進行中の行動が抑制され、潜在的な脅威に対して注意が喚起される。

3.2. 行動賦活システムと報酬系

Grayの仮定した3システムの中で、報酬への感受性に関係するシステムは行動賦活システムである。行動賦活システムは、報酬の呈示（罰の除去）によって、接近行動とポジティブ情動を増加させ、学習を促進させる。

Pickering & Gray (1999) によると、行動賦活システムに関係する脳部位は、前述した報酬系の腹側被蓋野と側坐核であるとされる。無条件報酬刺激に対しては腹側被蓋野が反応してドーパミンを投射し、その投射先に側坐核がある (Figure 2 参照)。そして条件づけの過程で無条件報酬刺激とともに条件刺激が対呈示されることで、側坐核が反応するようになる。条件刺激によって興奮した側坐核は腹側被蓋野への抑制出力を出している腹側淡蒼球の活動を減らす抑制出力を出し、そうすることで条件刺激によってドーパミンが放出されるようになる。同時に、大脳基底核の出力核である腹側淡蒼球からは視床の背内側核へ抑制出力がなされ、視床の背内側核から前頭前野皮質に出力がなされる。視床の背内側核と前頭前野はループ構造をしており、反応の選択・統制・実行に関与

する。そして、最終的に反応が出力されるというモデルである。

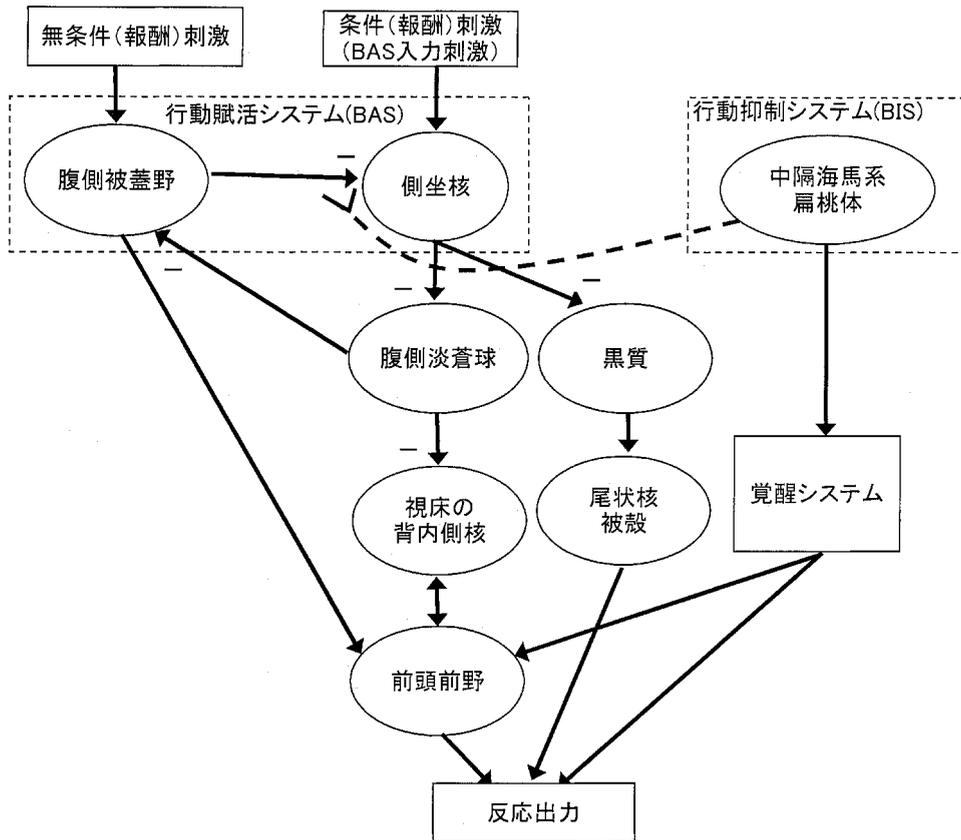


Figure 2 行動賦活システムの脳内機序 (Pickering & Gray, 1999 を邦訳し一部改変)

上記の経路のほかにも、側坐核から黒質には抑制出力をだしており、黒質は線条体-被殻へ出力を出している(黒質線条体経路)。よって、側坐核の活性化により、線条体-被殻におけるドーパミン抑制を低減し、継続中の行動を実行するとされる。さらに、腹側被蓋野も前頭前野へ出力を出しており、反応出力に影響を与える(中脳皮質経路)。以上のことから、行動賦活システムに関わる側坐核と腹側被蓋野から反応出力までの経路としては、①側坐核→腹側淡蒼球→視床の背内側核→前頭前野→反応、②側坐核→腹側淡蒼球→腹側被蓋野→前頭前野→反応、③側坐核→黒質→尾状核・被殻→反応の3つの経路がある。一方、行動抑制システムは、中隔海馬系・扁桃体と関係しており、腹側被蓋野から側坐核への出力の調整や覚醒システムを活性化させ反応選択へ影響を与える。

3.3. 行動賦活システムとうつ病

行動賦活システムには個人差があり、同じ報酬を呈示されても、それによって接近行動・ポジティブ情動が生起する頻度や強度には個人差がみられる。つまり、行動賦活システムに関わる側坐核や

腹側被蓋野の活性化しやすさについての個人差によって、報酬呈示時における接近行動・ポジティブ情動の生起頻度・強度が異なるのである。行動賦活システムを測定する尺度としては、Carver & White (1994) の BIS/BAS 尺度がある。BIS/BAS 尺度は行動抑制システム 1 因子と行動賦活システム 3 因子から構成される尺度である。行動賦活システムの 3 因子は、報酬反応性 (Reward Responsiveness)、駆動 (Drive)、刺激追求 (Fun seeking) の 3 因子である。日本語版としては上出・大坊 (2005) もしくは高橋・山形・木島・繁杵・大野・安藤 (2007) による日本語版 BIS/BAS 尺度があり、一定の信頼性と妥当性が確認されている。

BIS/BAS 尺度と精神症状との関連を検討する研究がこれまで行われている。特に、行動の抑制やネガティブ情動に関わる行動抑制システムの高さと、接近行動やポジティブ情動に関わる行動賦活システムの低さは、抑うつ症状と関連するとされている (安田・佐藤, 2002; Campbell-Sills, Liverant, & Brown, 2004)。

さらに、McFarland, Shankman, Tenke, Bruder, & Klein (2006) らは、大うつ病性障害患者に対して BIS/BAS 尺度を実施し、6ヵ月後フォローアップ時の抑うつ症状 (構造化面接によって診断・症状数・週の平均的な精神状態を査定) の予測を行った。その結果、フォローアップ時の予測には行動抑制システムよりも行動賦活システムのほうが予測力の高いことが示された。特に、行動賦活システムの中でも報酬反応性においては、フォローアップ時のうつ病の診断と大うつ病症状の数と週の平均的な抑うつ的な精神状態評価の全てにおいて有意な負の相関を示した。Kasch, Rottenberg, Arnow, & Gotlib (2002) も、大うつ病性障害患者の 8ヵ月後の抑うつ症状の予測する際に、行動賦活システムの低さが有用であったと指摘している。

行動賦活システムの低下と抑うつ症状とを媒介するものとして、Beevers & Meyer (2002) はポジティブな出来事を経験量とポジティブな出来事の期待を仮定し、共分散構造分析によって検討を行った。その結果、行動賦活システムは、ポジティブな出来事を経験へ正の影響を与え、そのポジティブな出来事を経験は近い将来にポジティブな出来事が起こるであろうという期待に正の影響を与え、最終的に抑うつ症状に負の影響を与えることが示された。つまり、行動賦活システムが低下しているときは、ポジティブな出来事を経験する量自体が少なくなり、その結果として、近い将来にポジティブな出来事を経験することへの期待が低くなり、最終的に、抑うつ症状が高くなるといえる。

このように、行動賦活システムの低下とうつ病との関連は多くの研究においても示されており、行動賦活システムはうつ病の症状の予測に有用とされている。うつ病の報酬系における機能異常について検討する際の理論的枠組みとして、Gray の行動賦活システムは有用であると考えられる。

4. うつ病と報酬への感受性についての脳波研究

報酬への感受性もしくは、報酬処理の結果としてのポジティブ情動・接近行動の低下とうつ病との関連に関する脳波研究としては、Davidson らの研究グループの一連の研究が挙げられる。David-

son らの研究グループでは、安静時脳波における、脳の非対称性 (Cerebral Asymmetry) に注目した。

例えば Henriques & Davidson (1991) は、うつ病患者と健常者の安静時脳波を測定した。そして、 α 帯域 Power を比較した結果、うつ病患者は健常者と比べて、左前頭における活動が有意に低くなっていることが示された。

Davidson らの研究グループでは、脳の非対称性と情動との関連についての仮説を立てている。その仮説によると、①ネガティブな情動は右前頭において優位であり、それらは回避 (逃避) 行動に関係し、②ポジティブな情動は左前頭において優位であり、それらは接近行動に関係するとされる (Davidson, Ekman, Saron, Senulis, & Friesen, 1990, Figure 3 参照)。

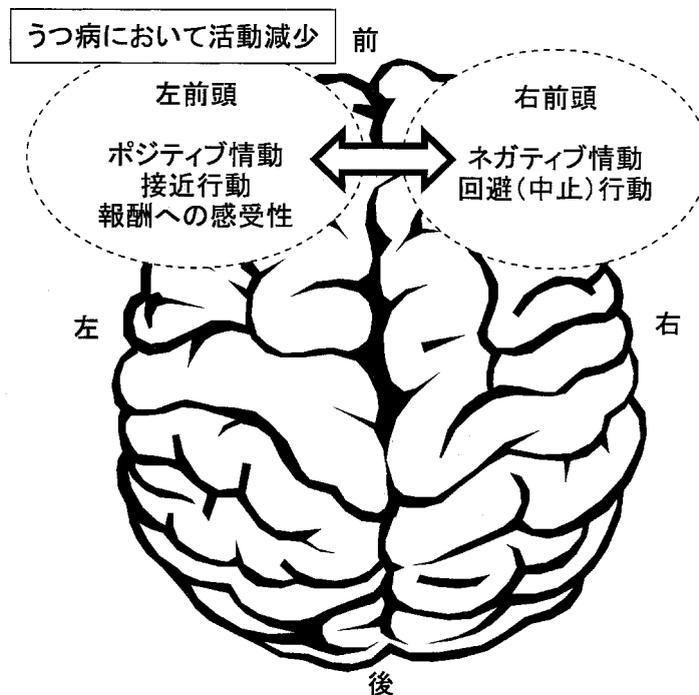


Figure 3 脳の非対称性と情動・行動・うつ病との関連 (Davidson らの一連の研究を参考に作成)

Davidson et al. (1990) は、この仮説を検証するため、ポジティブ・ネガティブなビデオ刺激視聴時の表情における情動表出と安静時脳波における非対称性との関連を検証した。その際、各刺激 (ポジティブ・ネガティブ) 視聴時に標的とする情動 (happy と disgust) を表す表情を表出した時間帯の脳波の α 大域 Power を指標とした。その結果、前側頭において happy 表情時には左前側頭が活性化し、前頭において disgust 表情時には右前頭が活性化した。

Wheeler, Davidson, & Tomarken (1993) では、安静時脳波の非対称性とビデオ刺激によって誘発されるポジティブ・ネガティブ情動に対する主観的評定との関連を検証している。その結果、左

前頭の活動が優勢であればあるほど、ポジティブ情動が誘発されやすく、右前頭の活動が優勢であればあるほど、ネガティブ情動が誘発されやすくなることが示された。

Davidson らの仮説では、ネガティブ・回避（逃避）行動は右前頭の活動に関係し、ポジティブ情動・接近行動は左前頭の活動に関係する。そして、うつ病においては、左前頭の活動が低下しているために、ポジティブ情動が低くなり、行動に対する動機づけが高まらず、行動が減少するとされる（Figure3）。前頭葉は報酬の処理にも関わり、報酬系の中終脳ドーパミン系と神経連絡しているため、報酬系の活性化により前頭葉も活性化する。つまり、うつ病における左前頭の活動低下は、報酬系の機能（もしくは、報酬への感受性）が低下した結果である可能性がある。そこで、Davidson らの研究グループでは、報酬に対する感受性を測定する行動課題を作成して、うつ病における報酬への反応性について検討している。

Henriques, Glowacki, & Davidson (1994) は、再認課題と信号検出理論を利用して、報酬への反応性を測定している。再認課題は、基本的に記銘セッションと再認セッションに分かれる。記銘セッションでは、提示された刺激を記憶する、もしくは教示された作業を行う（例えば、その文章・単語が自分に当てはまるか考える自己関連づけ処理など）。そして、再認セッションでは、記銘セッションで提示された刺激に加えて、新たな刺激も提示され、提示された刺激が記銘セッション時にあったかなかったか判断を求められる。その結果としては、Table 1 にあるように、①記銘時に呈示された刺激を再認時にあったと判断する Hit、②記銘時に呈示された刺激を再認時になかったと判断する Miss、③記銘時に呈示されなかった刺激を再認時にあったと判断する False alarm、④記銘時に呈示されなかった刺激を再認時になかったと判断する Correct rejection の 4 つに分類できる。この結果の解釈としては、再認時に当て推量によって解答されることもあることから、当て推量の効果も考慮して刺激の弁別力を示す d' （ディープライム）が使用されることが多い。

Table 1 再認課題における信号検出理論の利用

	再認時の反応（判断）	
	あった	無かった
記銘時にあった	Hit	Miss
記銘時になかった	False alarm	Correct rejection

Henriques et al. (1994) は、再認時の反応における反応バイアスの指標として、Sensitivity と Response bias を用いた（Table 2）。Sensitivity はターゲット刺激とディストラクタ刺激に対する弁別能力であり、Response bias はターゲット刺激かどうか不明瞭である刺激を、ターゲット刺激とみずかどうかについての実験協力者側のバイアスである。Response bias は高くなればなるほど、判断時に慎重な選択を行っていることを意味し、低いほど大胆な選択をすることを意味する。

Henriques et al. (1994) は、大学生の抑うつ者と非抑うつ者を対象に、再認時において正解すると報酬が出る報酬条件と不正解すると報酬が減る罰条件、正解か不正解のみをフィードバックする中性条件における Sensitivity と Response bias を測定した。その結果、報酬条件において、抑うつ者

Table 2 信号検出理論による報酬への応答性の指標

$$\text{HR (Hit rate)} = \frac{\text{Hit の数} + 0.5}{\text{ターゲット刺激の数} + 1}$$

$$\text{FAR (False alarm rate)} = \frac{\text{False alarm の数} + 0.5}{\text{ディストラクタ刺激の数} + 1}$$

* ターゲット刺激：記銘時に呈示された刺激
* ディストラクタ刺激：再認時に新しく呈示された刺激

HR ≥ FAR の時

$$\text{Sensitivity} = \frac{(\text{HR} - \text{FAR}) (1 + \text{HR} - \text{FAR})}{4\text{HR} (1 - \text{FAR})} + 0.5$$

$$\text{Response bias} = \frac{\text{HR} (1 - \text{HR}) - \text{FAR} (1 - \text{FAR})}{\text{HR} (1 - \text{HR}) + \text{FAR} (1 - \text{FAR})}$$

HR < FAR の時

$$\text{Sensitivity} = \frac{(\text{FAR} - \text{HR}) (1 + \text{FAR} - \text{HR})}{4\text{FAR} (1 - \text{HR})} + 0.5$$

$$\text{Response bias} = \frac{\text{FAR} (1 - \text{FAR}) - \text{HR} (1 - \text{HR})}{\text{FAR} (1 - \text{FAR}) + \text{HR} (1 - \text{HR})}$$

は非抑うつ者よりも有意に Response bias が高くなった。また、非抑うつ者は、中性条件より報酬条件で有意に Response bias が低くなっているが、抑うつ者では有意な低下は見られない。つまり、非抑うつ者は、中性条件よりも報酬条件では、より大胆な判断を行うが、抑うつ者は、報酬条件でも中性条件と同じように、慎重な判断を行う。この結果から、抑うつ者は非抑うつ者よりも、報酬が与えられる場面において、より報酬が得られるような大胆な方略をとることが出来ないことが示され、報酬への感受性の低さが示された。さらに、Henriques & Davidson (2000) は、大学生を用いたアナログ研究ではなく、実際のうつ病患者に対しても、同じ課題を行い、同様の結果を得ている。

そして、Pizzagalli, Sherwood, Henriques, & Davidson (2005) では、LORETA (low resolution brain electromagnetic tomography) 解析を用いて、脳波から脳の特定期域の活動を取り出し、Henriques et al. (1994) の課題との関連を検討した。その結果、左前頭前野の活動から報酬条件における Response bias の分散の 54.8% を説明できることが示された。つまり、報酬条件における Response bias は、ポジティブ情動や接近行動と関わり、うつ病患者において活動が低下する左前頭 (左前頭前野) と関連することが示されたのである。Davidson らの一連の研究から、左前頭 (左前頭前野) は、ポジティブ情動や接近行動と関連し、報酬に関わる Response bias にも関連することが示された。そして、うつ病患者は、この左前頭 (左前頭前野) の活動が低下しているため、ポジティブ情動・接近行動の低下、報酬に対する感受性の低下が見られることが示された。

Davidson et al. (1990; Figure 3 参照) の仮説と Gray の理論とはかなりの類似がみられる。両者とも、接近行動・ポジティブ情動と回避行動・ネガティブ情動とを対比させて、理論構成しており、生物学的な基盤を重視している。Davidson et al. (1990) の仮説と Gray の仮説では、理論で用いる

脳部位が異なるが(Davidson は前脳, Gray は主に中脳に由来するドーパミン経路), それは, Gray は動物実験などの知見から理論構成し, Davidson は脳波を用いた研究の知見から理論構成しているためであると推測される。

Harmon-Jones & Allen (1997) は, Carver & White (1994) の BIS/BAS 尺度によって測定された行動賦活システムと脳波の非対称性(左前頭領域の活動の高さ)との関連を検討している。その結果, 閉眼時の右前頭と比較した左前頭の活動の大きさと行動賦活システムとの間には中程度の有意な正の相関が示された。Davidson らの前頭非対称性における左前頭の活動性と行動活性化システムとの関連性が示されたことから, 今後は, Gray の理論と Davidson の仮説を統合的に理解することが必要になってくるといえる。

5. うつ病と報酬系の脳機能画像研究

Davidson らの研究グループは, うつ病の報酬に対する感受性の低さと生物学的な指標との関連を示した点において, 多大な貢献をしている。しかし, 脳波を用いた研究では, 解像度の低さから, どの脳部位が活動しているか明確に特定することができない。また, 脳波は比較的脳の表層(大脳皮質)の活動を測定しているため, 報酬系に関わる中脳や大脳基底核の活動を測定することは難しい。

このような点を考慮すると, 脳波による研究だけではなく, 脳波より解像度が高く, 中脳や大脳基底核まで測定できる方法として, 機能的核磁気共鳴画像法(Functional Magnetic Resonance Imaging: 以下 fMRI) や陽電子放射断層画像撮影法(Positron Emission Tomography: 以下 PET) を使用した脳機能画像研究も必要になってくる。うつ病の報酬への感受性の低下に関しては, fMRI を用いた研究がいくつかなされている。

例えば, Epstein, Pan, Kocsis, Yang, Butler, Chusid, Hochberg, Murrough, Strohmayr, Stern, & Silbersweig (2006) は, うつ病患者と健常者を対象にして, 特定の情動価をもつ単語(ポジティブ・ネガティブ・ニュートラル)を呈示した時の脳活動を fMRI によって測定した。その結果, うつ病患者において, ポジティブな情動価をもつ単語刺激が提示された時の腹側被蓋野の活動が健常者よりも低くなることが示された。うつ病患者においてポジティブな刺激が呈示された際の腹側被蓋野の活動が低いことから, 報酬系である腹側被蓋野の活動低下とうつ病とは関連があると考えられる。

また, Epstein et al. (2006) のような情動価をもつ単語刺激だけではなく, 特定の情動価をもった顔刺激を使用した研究も行われており, Mitterschiffthaler, Kumari, Malhi, Brown, Giampietro, Brammer, Suckling, Poon, Simmons, Andrew, & Sharma (2003) は, うつ病患者と健常者を対象にして, ポジティブもしくはニュートラルな顔刺激を呈示したときの脳活動を fMRI によって測定した。この結果, 健常者と比較して, うつ病患者はポジティブな刺激呈示時にネガティブな情報の処理に関わる島葉がより賦活しており, 前頭葉の中でも内側前頭葉の活動が減少している。同時に内側前頭葉は報酬の処理にも関係している。うつ病においては, 報酬刺激呈示時に報酬処理に関わる

部位の活動低下とネガティブな情動処理に関わる部位の活動亢進が生じていると推測される。

単語や顔刺激のような視覚刺激だけでなく、聴覚刺激を使用した課題も行われている。Keedwell, Andrew, Williams, Brammer, & Phillips (2005) は、うつ病患者を対象にして、患者の過去のポジティブなエピソードとネガティブなエピソードを、ヘッドホンを通して聞かせながら顔刺激(happy, sad, neutral)を呈示する課題時の脳活動を fMRI によって測定した。顔刺激はエピソードの想起の手がかりとして使用している。Keedwell et al. (2005) は、うつ病患者にみられる喜びまたは興味の喪失(アンヘドニア)は、腹内側前頭前野(ventromedial prefrontal cortex)の活動と関連すると仮説を立てている。その結果は、ポジティブなエピソードを聞かされている時の腹内側前頭前野の活動とアンヘドニアの重症度とは正の相関を示し、一方線条体とアンヘドニアの重症度とは負の相関を示した。Davidson らの一連の研究では、うつ病患者の前頭葉における安静時脳波は健常者よりも活動が低下している結果だった。しかし、Keedwell et al. (2005) の結果は、ポジティブなエピソード(快刺激)を聞いている時のうつ病患者の腹内側前頭前野の活動は健常者よりも高くなった。この結果は、Mitterschiffthaler et al. (2003) の Davidson らの結果と矛盾するようである。

両者の矛盾を説明するため Keedwell et al. (2005) は、うつ病においては前頭葉における活動の低下が生じており、上記の結果はそれを補償するために、大脳基底核の活動を減らして、腹内側前頭前野の活動を高めたためであるとしている。

Rogers, Tunbridge, Bhagwagar, Drevets, Sahakian, & Carter (2003) は、セロトニンが報酬系に対して調整出力を出すと仮説を立てている(Figure 2 の Gray による行動抑制システムから行動賦活システムへの点線のパスに類似した仮説)。この仮説を検討するため、セロトニンの前駆体であるトリプトファン(tryptophan)の欠乏を実験的に引き起こした。トリプトファンの欠乏状態は、トリプトファンの入った食物の摂取を制限することで操作する。そして、トリプトファンの欠乏によって、Decision-Making Task の成績に変化があるかどうかを検討した。

Decision-Making Task では、中央に獲得と損失の確率の大きさを示すバーが2つあり、それぞれのバーの上に獲得金額、下に損失金額が示されている。そして、2つのバーのうちどちらかを選択することが求められる。2つのバーのうち片方は獲得と損失の確率が50%ずつになっているが(control gamble)、もう一方は0%, 25%, 75%, 100%に変動する(experimental gamble)。実験参加者は、より金額が大きくなるように、2つのバーのどちらかを選択する。結果として、トリプトファンの欠乏により報酬の大小の弁別が低下することが示された。うつ病においてセロトニンの欠乏が生じるが、このセロトニンの欠乏が報酬系の処理に影響を与え、うつ病における意思決定の障害が生じる可能性が示唆された。Rogers et al. (2003) の研究では、fMRI などの脳機能画像法を用いていないが、トリプトファンの実験的操作により、うつ病における脳内の神経伝達物質の代謝異常と報酬系の関与する意思決定における障害の関連の検討がなされている。

さらに、この Rogers et al. (2003) の結果をうけて、Forbes, May, Siegle, Ladouceur, Ryan, Carter, Birmaher, Axelson, & Dahl (2006) は、思春期のうつ病性障害患者において、Rogers et al. (2003)

の課題を改変したものを使用して fMRI 実験を行っている。その結果、報酬処理に関わる尾状核、前頭眼窩野、帯状皮質の活動が、うつ病患者群の方が統制群より低くなっていることが示された。

これまでの脳機能画像研究において、うつ病における報酬への感受性の低下は、報酬系の腹側被蓋野などの中脳ドーパミン系とその投射先の前頭前野（前頭眼窩野）などの活動低下と関連することが示されている。しかし、Keedwell et al. (2005) の結果のように、うつ病患者において内側前頭前野の活動が増加しているといった結果もある。これらの結果の不一致が生じる理由としては、実験時に使用している行動課題が異なる点と、対象となるうつ病患者の症状の重症度と服薬状況が異なる点をあげることができる。このように、現段階では脳機能画像研究による結果を統合するのは、完全には難しい状況にある。今後は、より厳密に除外基準を設定した対象者選定を行うとともに、最もうつ病患者に見られる報酬への感受性の低下を捉えるのに適した実験パラダイムを作り上げる必要があるといえる。

6. うつ病と報酬系についての行動・神経科学的理論の構築に向けて

本論文では、うつ病における喜びまたは興味の喪失について、神経行動科学的な側面から検討を行った。喜びまたは興味の喪失は報酬への感受性低下としてとらえることができ、うつ病は報酬システムの機能障害（感受性低下）を引き起こす可能性がある。上述してきたように、多くの研究において、うつ病における報酬系の機能異常が報告されてきている。しかし、これらの研究知見が散在的に存在するのでは、研究の発展は望めない。やはり、このうつ病における報酬システムの機能障害について研究を進めていく上での、作業仮説が必要になってくると考えられる。

その作業仮説の1つとして Gray による行動賦活システムの機能低下仮説が有用と考えられる。Gray のモデルは、神経行動科学的に理論化されたものであり、脳機能画像研究などの神経科学研究方法によって検証が可能である。また、近年 Gray の理論は強化感受性理論 (Reinforcement Sensitivity Theory : RST) と呼ばれ、行動科学・神経科学的な側面からの研究が活発になされている (Corr & Perkins, 2006 ; Corr, 2004)。今後、うつ病における報酬系の機能障害に関する研究では、強化感受性理論を作業仮説として、研究知見を統合されることが必要と考えられる。それによって、研究の統合が可能になると同時に、作用機序に関する仮説検証ができ、理論のさらなる精緻化につながると考えられる。

最後に、強化感受性理論 (Gray 理論) と上記の神経行動科学的な研究結果を踏まえた、うつ病における報酬系の機能障害についての作業仮説を提案する (Figure 4 参照)。うつ病においては、報酬やポジティブ情動を引き起こす刺激の呈示時の中脳の腹側被蓋野や側坐核において活動の低下が見られる。そのため、腹側被蓋野や側坐核から投射をうける脳部位にも活動低下が予測される。そして、その活動低下は、最終的に左前頭前野の活動も低下させるため、接近行動やポジティブ情動を低める。一方、右の前頭前野は相対的に活動が増加するため、回避行動やネガティブ情動が増加・維持すると推測される。最終的には、接近行動・ポジティブ情動の低下と回避行動・ネガティブ情

動の増加が生じ、その結果として報酬刺激自体の経験が減少する。このように、うつ病においては、報酬処理において悪循環が生じており、それが症状の悪化や維持をもたらしていると推測される。

本稿の作業仮説では、報酬系の神経連絡が完全には記述できてない点、中終脳ドーパミン系から前頭前野への神経連絡が不明確であり、特に前頭前野の左右によって報酬系の神経連絡が異なるかどうか、現在不明確な点などが今後の課題である。しかし、うつ病における報酬への感受性低下について研究を進める上での、作業仮説として使用し、理論を精緻化して行く上では、非常に有用であるといえる。今後は、脳波や脳機能画像法を使用して、この作業仮説の検討を行っていく必要があるだろう。

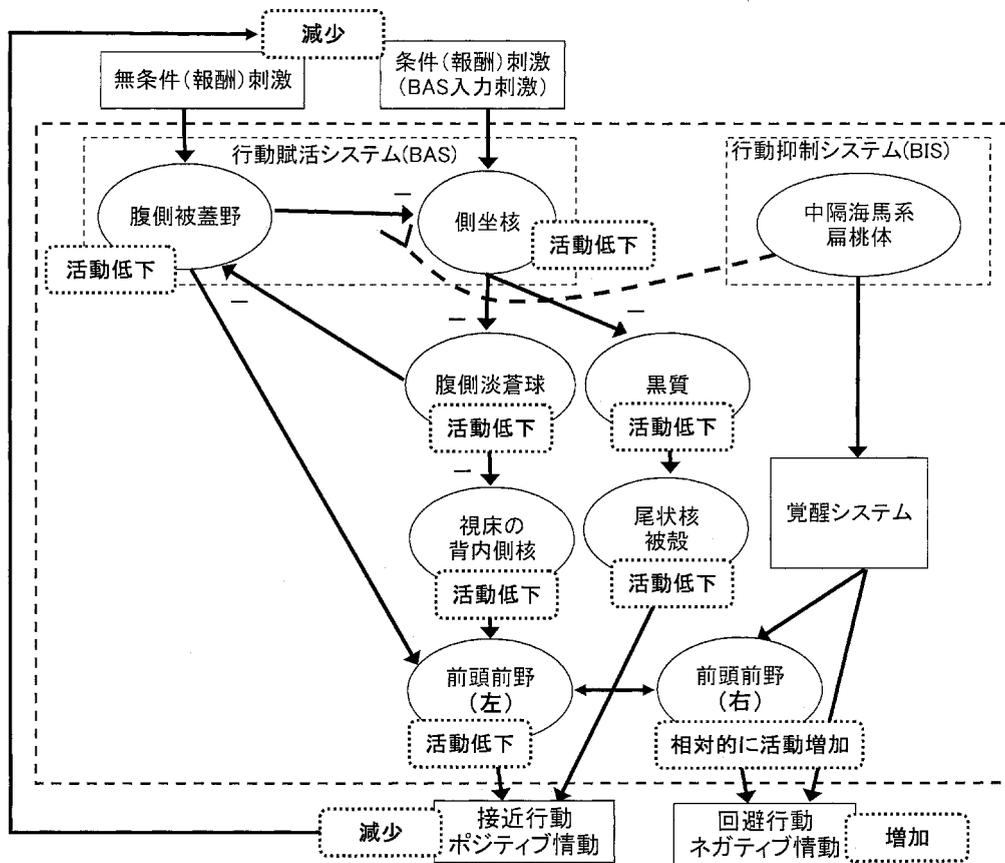


Figure 4 うつ病における報酬系（行動賦活システム）の機能障害の脳内機序に関する仮説

引用文献

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision ; DSM-IV-TR*. American psychiatric association. (American psychiatric association 高橋三郎・大野裕・染矢俊幸(訳) (2004) DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 医学書院)

- Beevers, C.G., & Meyer, B. (2002). Lack of positive experiences and positive expectancies mediate the relationship between BAS responsiveness and depression. *Cognition and Emotion*, **16**, 549-564.
- Campbell-Sills, L., Liverant, G.L., & Brown, T.A. (2004). Psychometric Evaluation of the Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scale in a Large Sample of Outpatients With Anxiety and Mood Disorders. *Psychological Assessment*, **16**, 244-254.
- Carver, C.S., & White, T.L. (1994). Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scale. *Journal of Personality and Social Psychology*, **67**, 319-333.
- Corr, P.J. (2004). Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **28**, 317-332.
- Corr, P.J., & Perkins, A.M. (2006). The role of theory in the psychophysiology of personality: From Ivan Pavlov to Jeffrey Gray. *International Journal of Psychophysiology*, **62**, 367-376.
- Costello, C.G. (1972). Depression: loss of reinforcers or loss of reinforcer effectiveness? *Behavior therapy*, **3**, 240-247.
- Davidson, R.J., Ekman, P., Saron, C.D., Senulis, J.A., & Friesen, W.V. (1990). Approach-Withdrawal and Cerebral Asymmetry: Emotional Expression and Brain Physiology I. *Journal of Personality & Social Psychology*, **58**, 330-341.
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J.H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., Hochberg, H., Murrough, J., Strohmayr, E., Stern, E., & Silbersweig, D.A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *The American journal of psychiatry*, **163**, 1784-1790.
- Forbes, E.E., May, J.C., Siegle, G.J., Ladouceur, C.D., Ryan, N.D., Carter, C.S., Birmaher, B., Axelson, D.A., & Dahl, R.E. (2006). Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: an fMRI study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **47**, 1031-1040.
- Gray, J.A. (1964). Strength of the nervous system and levels of arousal: a reinterpretation. In J.A. Gray(ed.). *Pavlov's Typology: Recent Theoretical and Experimental Developments from the Laboratory of B.M. Teplov*. Oxford: Pergamon press. pp.289-364.
- Gray, J.A. (1981). A critique of Eysenck's Theory of personality. H.J. Eysenck. (ed.). *A Model for personality*. New York: Springer-Verlag. pp.246-276.
- Gray, J.A., & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of Anxiety*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Hamann, S., & Mao, H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, **13**, 15-19.
- Harmon-Jones, E., & Allen, J.J.B. (1997). Behavioral Activation Sensitivity and Resting Frontal EEG Asymmetry: Covariation of Putative Indicators Related to Risk for Mood Disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, **106**, 159-163.
- Henriques, J.B., & Davidson, R.J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, **4**, 535-545.
- Henriques, J.B., & Davidson, R.J. (2000). decreased responsiveness to reward in depression. *Cognition and*

- Emotion*, **14**, 711-724.
- Henriques, J.B., Glowacki, J.M., & Davidson, R.J. (1994). Reward fails to alter response bias in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, **103**, 460-466.
- 上出寛子・大坊郁夫 (2005). 日本語版 BIS/BAS 尺度の作成. 対人社会心理学研究, **5**, 49-58.
- 国里愛彦・山口陽弘・鈴木伸一 (2007). パーソナリティ研究と神経科学をつなぐ気質研究について 群馬大学教育学部紀要 人文・社会科学編, **56**, 359-377.
- Kasch, K.L., Rottenberg, J., Arnow, B.A., & Gotlib, I.H. (2002). Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *Journal of abnormal psychology*, **111**, 589-597.
- Keedwell, P.A., Andrew, C., Williams, S.C., Brammer, M.J., & Phillips, M.L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, **58**, 843-853.
- 警察庁生活安全局地域課 (2007). 平成 18 年度中における自殺の概要資料
- McFarland, B.R., Shankman, S.A., Tenke, C.E., Bruder, G.E., & Klein, D.N. (2006). Behavioral activation system deficits predict the six-month course of depression. *Journal of Affective Disorders*, **91**, 229-234.
- Mitterschiffthaler, M.T., Kumari, V., Malhi, G.S., Brown, R.G., Giampietro, V.P., Brammer, M.J., Suckling, J., Poon, L., Simmons, A., Andrew, C., & Sharma, T. (2003). Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study. *Neuro report*, **14**, 177-182.
- Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of comparative and physiological psychology*, **47**, 419-427.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, **4**, 95-102.
- Pickering, A.D. & Gray, J.A. (1999). The Neuroscience of Personality. In L.A. Pervin & O.P. John (eds.). *Handbook of Personality*. 2nd ed. New York: The Guilford Press. pp.277-299.
- Pinel, J.J. (2003). Biopsychology Pearson Education Inc. (ピネル, J.J. 佐藤 敬・若林孝一・泉井 亮・飛鳥井望 (訳) (2005). バイオサイコロジー 脳一心と行動の神経科学 西村書店)
- Pizzagalli, D.A., Sherwood, R.J., Henriques, J.B. & Davidson, R.J. (2005). Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study. *Psychological Science*, **16**, 805-813.
- Rogers, R.D., Tunbridge, E.M., Bhagwagar, Z., Drevets, W.C., Sahakian, B.J., & Carter, C.S. (2003). Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology*, **28**, 153-162.
- 安田朝子・佐藤 徳 (2002). 行動抑制システム・行動接近システム尺度の作成ならびにその信頼性と妥当性の検討 心理学研究, **72**, 234-242.
- Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioral ecology. *Current opinion in neurobiology*, **14**, 139-147.
- Small, D.M., Gregory, M.D., Mak, Y.E., Gitelman, D., Mesulam, M.M., & Parrish, T. (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*, **39**, 701-711.
- 高橋雄介・山形伸二・木島伸彦・繁柝算男・大野 裕・安藤寿康 (2007). Gray の気質モデル—BIS/BAS 尺度日本語版の作成と双生児法による行動遺伝学的検討— パーソナリティ研究, **15**, 276-289.
- Walter, H., Abler, B., Ciaramidaro, A., & Erk, S. (2005). Motivating forces of human actions neuroimaging reward

and social interaction. *Brain Research Bulletin*, **67**, 368-381.

Wheeler, R.E., Davidson, R.J., & Tomarken, A.J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology*, **30**, 82-89.

山本健一 (2000). 快感の中枢 ライブラリ脳の世紀8 意識と脳 サイエンス社 pp.76-84.