

## うつ病の脳内メカニズム ——Functional MRI を用いた検討——

岡田 剛<sup>1)</sup>，岡本 泰昌<sup>1)</sup>，志々田 一宏<sup>1)</sup>，上田 一貴<sup>2)</sup>，小野田 慶<sup>3)</sup>，  
国里 愛彦<sup>4)</sup>，田中 沙織<sup>5)</sup>，銅谷 賢治<sup>6)</sup>，山脇 成人<sup>1)</sup>

抗うつ薬が脳で細胞外のセロトニンやノルアドレナリンなどのモノアミンの濃度を上げることをはじめとして，脳内モノアミンの変化がうつ病の病態に関連していることは繰り返し示されてきた。しかし，モノアミンの異常がどのようなメカニズムでうつ病の症状と関連するのかはいまだ解明されていない。われわれは，うつ病をモノアミンにより調節される学習や意思決定の神経回路の機能障害という視点から捉え，主に報酬予測機能におけるセロトニンの役割に着目し，機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いた検討を行ってきた。その結果，短期と長期の報酬予測には脳内の異なるネットワークが関与しており，セロトニンがそのネットワークの活動を調節することで報酬予測の時間スケールを制御していること，およびうつ病では長期の報酬予測に関与するネットワークの賦活機能が低下していることが示唆された。これらの結果をふまえ，うつ病の脳内メカニズムについて考察した。

<索引用語：うつ病，fMRI，報酬予測，セロトニン，線条体>

### はじめに

うつ病の克服は精神医学の最も大きな課題の1つであり，多くの基礎的・臨床的研究が行われてきたが，その原因や脳内メカニズムはいまだ十分明らかになっていない。これまでうつ病のメカニズムに関する理論としては，モノアミン欠乏仮説や神経栄養因子仮説<sup>5)</sup>など分子メカニズムに焦点をあてたもの，うつ病でみられる脳構造や血流・糖代謝の変化をもとにした神経回路モデル<sup>15)</sup>，Beckの認知モデルに代表されるような認知や行動に焦点をあてたものがそれぞれ検討されてきた<sup>1)</sup>。近年，計算論的神経科学と実験神経科学の共同研究が盛んに行われるようになり，学習や意思決定などの脳機構が数理モデルを軸に分子-神

経回路-認知・行動レベルで統合的に解明されつつあり精神医学への応用も期待されている。

本稿では，従来のモノアミン欠乏仮説を再考し，うつ病でみられる認知・行動レベルの特徴を，モノアミンにより調節される学習や意思決定の神経回路の機能障害という視点から捉え，われわれが計算論的な仮説<sup>4)</sup>に基づき行ってきた行動実験や機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いた検討結果を紹介しながら，うつ病の脳内メカニズムについて考察する。

### I. モノアミン欠乏仮説の再考

うつ病のモノアミン欠乏仮説は，三環系抗うつ

著者所属：1) 広島大学大学院精神神経医科学 2) 東京大学大学院工学系研究科 3) 島根大学医学部神経内科 4) 専修大学人間科学部 5) ATR 脳情報通信総合研究所認知神経科学研究室 6) 沖縄科学技術大学院大学神経計算ユニット

薬が登場した1950年代から提唱され、現在市販されている抗うつ薬開発の根拠となってきたが、抗うつ薬がシナプスでモノアミンを増やす作用は数時間で発現すると考えられるのに対して、臨床効果の発現には10日から数週間を要することからその限界が指摘されてきた。また、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどの脳内濃度を低下させ気分への影響を調べた研究のメタ解析<sup>16)</sup>でも、健常者でこれらのモノアミンを変化させても気分の変化は生じないことが示唆されている。しかし一方で、脳で細胞外のセロトニンやノルアドレナリンの濃度を上げることが抗うつ薬にほぼ共通の作用として確認されており、これらに加えて線条体におけるドーパミンの濃度を上げる薬剤が治療抵抗性のうつ病に効果を示すこと<sup>9)</sup>などから、これらのモノアミンの変化がうつ病の病態に関連していることもほぼ間違いないと考えられる。健常者で前駆物質であるトリプトファン(Trp)を欠乏させる手法や選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor:SSRI)の投与により中枢セロトニンレベルを変化させると、気分の変化は生じない一方で、情動刺激に対する認知処理や注意バイアスが変化することが比較的一致した所見として示されている<sup>7)</sup>。これらのことから、モノアミンは気分そのものを調節しているのではなく、学習や意思決定のプロセスを制御しており、これらの変化は日々の体験を変化させ、その積み重ねにより間接的に気分の変化に寄与していることが推測される。われわれは、報酬に基づく学習である強化学習(後述)がモノアミン系に制御されており<sup>4)</sup>、モノアミンの変化によりこのような学習機能に変化が生じることがうつ病の重要な脳内メカニズムであると考えている。

## II. 強化学習理論

強化学習は、SuttonとBarto<sup>18)</sup>によって、探索的な行動学習の理論として1980年代に定式化され、その後ロボット制御などへの応用が進められたが、今日では人間や動物の行動学習の脳機構に

関して、その神経回路と物質系の複雑なふるまいを理解するための重要なモデルと考えられるようになってきている。強化学習モデルでは、将来的にどれくらいの報酬が得られるかを予測する「報酬予測」と、その予測値の変化をもとに行動を変化させる「行動強化」がともに報酬の予測誤差「TD誤差」をもとに行われる。これを数式化すると、時刻 $t$ 、状態 $s$ での報酬予測の価値関数 $V(s(t))$ は次のように定義される。

$$V(s(t)) = E[r(t+1) + \gamma r(t+2) + \gamma^2 r(t+3) + \dots]$$

( $E$ : 期待値,  $r$ : 報酬,  $\gamma$ : 割引係数)

この際、将来得られる報酬の価値は遠い将来のものほど割り引いて評価され、その程度は割引係数 $\gamma$  ( $0 < \gamma < 1$ )により決定される。

TD誤差 $\delta(t)$ は「現在の予測」と「1歩前の予測」との差で次のように定義される。

$$\delta(t) = r(t) + \gamma V(s(t)) - V(s(t-1))$$

ドーパミンニューロンが報酬予測誤差を表現していることを示したSchultzらの研究<sup>17)</sup>をはじめ、fMRIと数理モデルを用いて線条体が報酬予測誤差にかかわることを示したO'Dohertyらの研究など<sup>13)</sup>、多くの先行研究によって学習や意思決定の脳内メカニズムが強化学習の枠組みで理解されつつある。

## III. うつ病と報酬予測機能

うつ病の重要な認知的特徴の1つとして「将来に対する希望のない悲観的な見方」が挙げられる。これは、前述の強化学習モデルにおいて割引係数 $\gamma$ が小さい(将来の報酬をより割り引いて評価する)状態と捉えることができる。すなわち、うつ病の患者では強化学習において将来の報酬を予測していく機能が障害されているため、「将来の報酬への見通し」が立たず、じっとしていること(行動抑制)や短絡的な行動(自殺、衝動行為)を最適行動として選択することが考えられる(図1)。実際にうつ病患者を対象として、遅延報酬に対する意思決定を質問紙形式(すぐに貰える小さな報酬か、1週間後から25年後に貰える大きな報酬かを選択)で調べた研究<sup>19)</sup>でうつ病患者は健常者と

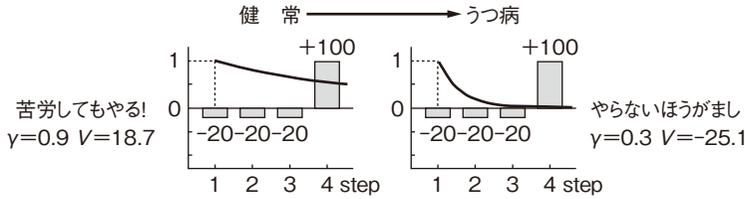


図1 うつ病の報酬予測機能障害仮説

強化学習理論において、将来得られると予測される報酬の総量は  $V(t) = E [r(t+1) + \gamma r(t+2) + \gamma^2 r(t+3) + \dots]$  で定義されるが、うつ病では割引係数  $\gamma$  の低下により、先に大きな報酬が期待できる状況でも報酬予測はネガティブとなっている可能性が考えられる。

比較してより衝動的な選択を行うことが報告されている。

また、非臨床群を対象としたものであるが、われわれが、短時間で得られる小さな報酬と獲得に時間のかかる大きな報酬のいずれかを選択する課題を用いて検討した行動実験の結果でも、割引係数（小さいほど将来の報酬をより割り引いて評価する）とベック抑うつ尺度（Beck depression inventory: BDI）の得点に有意な負の相関がみられている<sup>14)</sup>。

さらに、最近の研究では自殺企図歴のあるうつ病患者は健常者と比較して被殻の体積が減少しているとともに、遅延報酬に対する割り引きが大きいことが示されており<sup>3)</sup>、まだ十分なエビデンスとはいえないがうつ病において将来の報酬予測を行う機能が障害されており、衝動的な意思決定に関与している可能性が推測される。

IV. 長期的な報酬予測機能にかかわる神経回路

強化学習において、割引係数  $\gamma$  はどれくらい先の報酬まで考慮に入れて行動を選択するかという、報酬予測の時間スケールを決める重要なパラメータであり、うつ病ではこのパラメータが変化している可能性があることはすでに述べたが、われわれはこの報酬予測の時間スケールをセロトニンが制御するという「神経修飾物質のメタ学習仮説」<sup>4)</sup>に基づき共同研究を行ってきた。まず、この仮説を検証するための端緒として、健常ボランティア20名を対象に、長期的な報酬の予測と短期

的な報酬の予測がそれぞれ必要な行動学習課題を行っているときの脳活動を fMRI で測定した<sup>20)</sup>。

その結果、短期の報酬予測を行っているときと、長期の報酬予測を行っているときでは、脳内の異なる領域が賦活され、線条体においては、腹側は短期報酬予測時に、背側は長期の報酬予測時に優位な賦活を認めた。また、この課題から得られた行動データをもとに、割引係数  $\gamma$  を任意に変動させたときの各試行における内的な報酬予測値と報酬予測誤差を推定し、それらを説明変数に fMRI の信号値を従属変数とした重回帰分析を行った。その結果、報酬予測誤差は線条体において、 $\gamma$  が大きいときには背側領域の賦活と、 $\gamma$  が小さいときには腹側領域の賦活とそれぞれ相関していた。これらの結果より、腹側線条体を含むネットワークが短期的な報酬予測にかかわり、背側線条体を含むネットワークが長期的な報酬予測にかかわるという、時間スケールでの機能分化が示唆された。

V. 報酬予測の神経回路におけるセロトニンの役割

次に、セロトニンが報酬予測の時間スケールを制御するという前述の仮説を直接的に検証するために、その前駆物質であるトリプトファン (Trp) の経口摂取量を調節し中枢セロトニンレベル（血漿 Trp 濃度と相関することが知られている）を人為的に操作した状態で、健常ボランティア12名を対象に、短期的に得られる小さな報酬と長期的に得られる大きな報酬のいずれかを選択する課題を

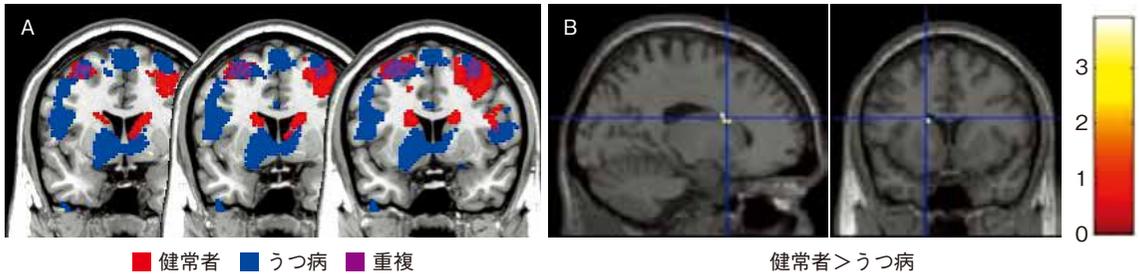


図2 うつ病における報酬予測課題遂行中の脳活動

A: 健常者およびうつ病患者において、報酬予測課題遂行時にコントロール課題と比較して有意に賦活した領域。B: うつ病患者において健常者と比較して報酬予測課題遂行時に有意に賦活が低下していた領域 ( $p < 0.005$  uncorrected)

遂行中の脳活動を fMRI を用いて測定し、得られた行動データから  $\gamma$  を変動させたときの内的な報酬予測値を算出し、その値と脳活動データの回帰分析を行った<sup>21)</sup>。

その結果、Trp を調整しない条件では、線条体腹側から背側にかけて、小さな  $\gamma$  から大きな  $\gamma$  へのグラデーションが示されたのに対し、Trp 欠乏条件では低い  $\gamma$  でのみ腹側線条体と、Trp 過剰条件では高い  $\gamma$  でのみ背側線条体との相関がみられた。これらの結果から、セロトニンが線条体の活動を調節することで、異なる時間スケールでの報酬予測を行う並列ネットワークの活動を調節し、報酬予測の時間スケールを制御している可能性が示唆された。

## VI. うつ病における報酬予測の神経回路の検討

次にわれわれは、うつ病における長期の報酬予測に関する脳機能を評価するため、うつ病患者 16 名および年齢・性別をマッチングした健常対照者 12 名を対象に、長期的な報酬予測に基づく意思決定が必要な課題を遂行中の脳活動を fMRI で測定した。

その結果、健常者、うつ病患者ともに課題中に対照条件と比較して両側の線条体および前頭前野で有意な賦活を認めたが、健常者はより背側領域で、うつ病患者ではより腹側領域での賦活を認めた (図 2A)。また、両群の線条体における賦活を直接比較すると、うつ病では左の背側尾状核において健常者と比較して賦活機能が有意に低下して

いることが明らかとなった (図 2B)。

これらの結果より、短期と長期の報酬予測には脳内の異なるネットワークが関与しており、セロトニンがそのネットワークの活動を調節することで、報酬予測の時間スケールを制御していること、およびうつ病では長期の報酬予測に関与するネットワークの賦活機能が低下していることが示唆された。

## VII. うつ病とセロトニン以外のモノアミン

これまで述べた研究結果は、うつ病でセロトニンの機能低下により長期の報酬予測に関与する背側線条体を含むネットワークの機能が低下していることを示唆しているが、報酬の遅延に対する割り引きが大きいことを示す行動学的なエビデンスはうつ病よりも、むしろ短絡的な衝動行為と関連してアルコール、たばこ、オピオイド、コカインなどに対する依存症や注意欠如・多動症 (ADHD) などでより多くのエビデンスが示されている<sup>2)</sup>。その理由の 1 つとしては、うつ病ではセロトニンの機能低下と併せて、ドーパミン、ノルアドレナリンなどのモノアミンが低下していることが考えられる。例えば、うつ病では報酬に対する感受性自体が低下していることがしばしば報告されており<sup>6)</sup>、これは学習信号自体すなわちドーパミン神経系の機能が低下していると捉えることもできる。より衝動的な行動特性を示す他の疾患と比較して、うつ病では短期報酬に対する反応性も併せて低下しているため、長期的な報酬予測機能の低

下と関連した症状が、衝動的な行動よりもむしろ行動抑制や悲観的認知という形で表れるのかもしれない。実際、アンヘドニア（快刺激に対する反応性の欠如）の程度と遅延報酬に対する割り引きの度合いを検討した研究では、アンヘドニアと遅延割引の程度は逆相関することが報告されており（アンヘドニアの強い人ほど割り引きが小さい）、これは短期的な報酬に対する反応性が低下しているためではないかと考察されている<sup>11)</sup>。また、詳細は紙面の都合上省略するが、前述の「神経修飾物質のメタ学習仮説」では、ノルアドレナリンは強化学習において様々な行動を確率的に試してみる際の行動のランダムさを制御し、ノルアドレナリン系の活動が高いほど行動のランダムさが減るという仮説を提唱している。うつ病患者はしばしば決断困難などの症状を呈し、行動実験でも選択が一貫しないことが示されており<sup>19)</sup>、強化学習課題を用いたわれわれの研究でも抑うつと行動のランダムさとの関連が示唆されている<sup>10)</sup>。うつ病では、セロトニンだけでなく、ドーパミン、ノルアドレナリンなど他のモノアミンも様々な程度で関与していることが考えられ、近年の研究では、これらのモノアミン系の神経核の活動を制御し報酬と罰に基づく学習に関与する手綱核が<sup>8)</sup>、うつ病の病態においても重要な役割を担っている可能性も示唆されている<sup>12)</sup>。

### おわりに

うつ病をモノアミンにより調節される学習や意思決定の脳機構の障害という視点から捉え、数理モデルによる仮説をfMRIを用いて実験的に検証した結果を紹介した。

今回は、報酬予測におけるセロトニンの役割に注目した研究を中心に紹介したが、うつ病ではドーパミンやノルアドレナリンなど他のモノアミンの役割も重要と考えられる。昨今、計算論的神経科学と実験神経科学の共同研究から、これらのモノアミンが関与する学習や意思決定などの脳機構に関して、分子レベルの変化がどのように認知・行動レベルの変化を引き起こすのか統合的

に解明されつつある。今後もこのような脳機構の解明を基盤として、うつ病のメカニズムの解明がさらにすすみ、臨床現場に還元される成果があがることを期待したい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Beck, A. T. : Cognitive Therapy of Depression. Guilford Press, New York, 1979
- 2) Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., et al. : Excessive discounting of delayed reinforcers as a trans-disease process contributing to addiction and other disease-related vulnerabilities : emerging evidence. *Pharmacol Ther*, 134 ; 287-297, 2012
- 3) Dombrovski, A. Y., Siegle, G. J., Szanto, K., et al. : The temptation of suicide : striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med*, 42 ; 1203-1215, 2012
- 4) Doya, K. : Metalearning and neuromodulation. *Neural Netw*, 15 ; 495-506, 2002
- 5) Duman, R. S., Monteggia, L. M. : A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59 ; 1116-1127, 2006
- 6) Eshel, N., Roiser, J. P. : Reward and punishment processing in depression. *Biological Psychiatry*, 68 ; 118-124, 2010
- 7) Harmer, C. J. : Serotonin and emotional processing : does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology*, 55 ; 1023-1028, 2008
- 8) Hikosaka, O. : The habenula : from stress evasion to value-based decision-making. *Nat Rev Neurosci*, 11 ; 503-513, 2010
- 9) 井上 猛 : ドパミンを標的にしたうつ病治療とメカニズム. *医学のあゆみ*, 244 (5) ; 381-385, 2013
- 10) Kunisato, Y., Okamoto, Y., Ueda, K., et al. : Effects of depression on reward-based decision making and variability of action in probabilistic learning. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 43 ; 1088-1094, 2012
- 11) Lempert, K. M., Pizzagalli, D. A. : Delay discounting and future-directed thinking in anhedonic individuals. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 41 ; 258-264, 2010
- 12) Li, B., Piriz, J., Mirrione, M., et al. : Synaptic

potentiation onto habenula neurons in the learned helplessness model of depression. *Nature*, 470 ; 535-539, 2011

13) O'Doherty, J. P., Hampton, A., Kim, H. : Model-based fMRI and its application to reward learning and decision making. *Ann N Y Acad Sci*, 1104 ; 35-53, 2007

14) 小野田慶一, 岡本泰昌, 国里愛彦ほか : 遅延報酬選択における衝動性と抑うつ傾向. *脳と精神の医学*, 20 (3) ; 249-254, 2009

15) Price, J. L., Drevets, W. C. : Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 16 ; 61-71, 2012

16) Ruhe, H. G., Mason, N. S., Schene, A. H. : Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans : a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*, 12 ; 331-359, 2007

17) Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. : A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275 ; 1593-

1599, 1997

18) Sutton, R. S., Barto, A. G. : *Reinforcement Learning*. MIT Press, Cambridge, 1998

19) Takahashi, T., Oono, H., Inoue, T., et al. : Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects—an analysis based on Tsallis' statistics. *Neuro Endocrinol Lett*, 29 ; 351-358, 2008

20) Tanaka, S. C., Doya, K., Okada, G., et al. : Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci*, 7 ; 887-893, 2004

21) Tanaka, S. C., Schweighofer, N., Asahi, S., et al. : Serotonin differentially regulates short- and long-term prediction of rewards in the ventral and dorsal striatum. *PLoS One*, 2 ; e1333, 2007

**Brain Mechanisms of Depression**  
—Preliminary Evidence from fMRI Studies—

Go OKADA<sup>1)</sup>, Yasumasa OKAMOTO<sup>1)</sup>, Kazuhiro SHISHIDA<sup>1)</sup>, Kazutaka UEDA<sup>2)</sup>, Keiichi ONODA<sup>3)</sup>,  
Yoshihiko KUNISATO<sup>4)</sup>, Saori C. TANAKA<sup>5)</sup>, Kenji DOYA<sup>6)</sup>, Shigeto YAMAWAKI<sup>1)</sup>

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

2) *The Department of Mechanical Engineering, the University of Tokyo*

3) *Department of Neurology, Shimane University*

4) *Department of Psychology, School of Human Sciences, Senshu University*

5) *Department of Cognitive Neuroscience, ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group*

6) *Neural Computation Unit, Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University*

Although brain monoamines serotonin, noradrenaline, and dopamine have been repeatedly shown to be linked to depression, it remains unclear how monoamine dysfunction is mechanistically related to symptoms of depression. We hypothesized that imbalances in the networks of regions innervated by monoamines disrupt patients' learning and decision-making abilities, and this disruption could, in turn, lead to symptoms of depression. We have conducted functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies on learning and decision-making, mainly focusing on the role of serotonin. Our results suggest that parallel organization for reward prediction at different time scales in the striatum is under differential modulation by serotonin, and that depression is associated with a diminished recruitment of the dorsal striatum, involved in long-term reward prediction. Based on these findings, the brain mechanisms of depression are discussed.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : depression, fMRI, reward prediction, serotonin, striatum>

---