

学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	鈴木 千裕
論文審査担当者	主査 豊福 明 副査 横田 隆徳 篠塚 修
論文題目	Acute atomoxetine selectively modulates encoding of reward value in ventral medial prefrontal cortex
<p><緒言></p> <p>注意欠如・多動性障害（ADHD）は不注意、多動性、衝動性を特徴とする症状の疾患である。これらの症状は実行機能障害が主な要因であると考えられてきた。しかし、実行機能障害だけでは ADHD の全ての病態を説明できないことから、ADHD 症状の神経メカニズムとして、実行機能と報酬機能の異常を合わせたモデルが近年提案されている。</p> <p>アトモキセチンは選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、非中枢神経刺激性の ADHD 治療薬である。動物実験において、アトモキセチンは前頭前野（PFC）のノルアドレナリンとドパミンの細胞外濃度を上昇させることが知られている。</p> <p>報酬機能はドパミン神経系のうち腹側被蓋野から側坐核（NAc）と PFC へと投射する中脳皮質辺縁系経路が関与していると考えられている。また近年、アトモキセチンによるノルアドレナリンの修飾が、ヒトの報酬に関連した行動の選択に影響を与えることが示された。そのためアトモキセチンはドパミンまたはノルアドレナリン、あるいはその両方の伝達を通して、PFC での報酬機能を修飾すること可能性が示唆される。しかし、ヒトを対象としたアトモキセチンの報酬機能への効果について調べた研究は未だ少ない。</p> <p>そのため、本研究では fMRI を用いて、単回投与のアトモキセチンが健康成人の報酬機能に対して影響するかどうか調査した。</p> <p><方法></p> <p>(1)被験者および試験デザイン</p> <p>本人の自由意志に基づき、文書による参加同意が得られた 14 名の健常成人(男性 8 名、女性 6 名)が研究に参加した。各被験者はアトモキセチン 40mg（ストラテラカプセルを 1 錠、イーライリリー）またはプラセボ（ストラテラカプセルと同型の乳糖入りカプセルを 1 錠）のいずれかを、どちらであるか告げられずに服用し（単盲検試験）、最大血中濃度に達すると考えられる 1.5 時間後に fMRI 検査を受けた。また、この検査の 1 週間後以降に 1 回目検査とは異なる薬物を服用した上で同様の fMRI 検査を受けた（クロスオーバー試験）。</p> <p>服薬前後の気分に対する影響を評価するために、視覚アナログ尺度を用いた気分変化を測定した。</p>	

この研究は日本医科大学附属病院薬物治験審査委員会の承認を得て行われた（承認番号 224016）。

(2) 報酬試験

金銭報酬遅延課題（Monetary incentive delay (MID) task）は、金銭的報酬の予測と報酬を獲得した結果に対する神経反応を喚起し、それぞれの脳活動を分けて評価できる心理課題である。MRI 装置内の被験者に対し、画面に cue, delay, target, delay, feedback の順で提示された。獲得できる金額は cue で提示され、cue の種類は gain cue が+0 円、+20 円、+100 円、+500 円、loss cue が-0 円、-20 円、-100 円、-500 円、No response cue の計 9 種類である。被験者は target の際に表示される白い四角形が提示されている間に手元のボタンを押すことができれば gain cue では報酬を獲得することができ、loss cue では損失を回避できた。No response cue では被験者はボタンを押さないよう指示された。ボタン押しの結果は feedback で提示された。target の呈示からボタンを押すまでの反応時間、ボタン押しの成功率、課題から得られた合計金額を行動指標として評価した。

この課題を行っている間の脳活動を fMRI によって撮像し、報酬を獲得した結果に対する vmPFC の活動と、報酬を予測したときの NAc の活動に焦点を当て、アトモキセチンの効果を評価した。

(3) fMRI 画像解析

血液酸素化度依存信号（blood oxygenation-level dependent (BOLD) signal)を測定し間接的に脳活動を捉えるため、フィリップス社製の 1.5 テスラ MRI 装置を使用した。エコープラナーイメージングにより撮像し、そのパラメータは、繰り返し時間 = 2000 ms、エコー時間 = 40 ms、フリップ角 = 90°、マトリックスサイズ = 64×64 pixels、撮像視野 = 256×256 mm²、スライス厚 = 5 mm とした。加えて、解剖画像の撮像は SPGR 法による T1 強調画像を用いた。画像統計解析には、MATLAB (MathWorks, USA) 上で動作する解析ソフトウェア SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UK) を用いた。

本研究では報酬結果 (+20 円, +100 円, +500 円の cue の後、報酬を獲得できた feedback と獲得できなかった feedback での信号強度の差)と報酬予測 (+20 円, +100 円, +500 円の 3 つの cue と+0 円 cue での信号強度の差) の合計 2 つのコントラストについて解析した。報酬結果では vmPFC、報酬予測では NAc を関心領域 (ROI) として設定した。small volume correction を行い、各コントラストについて、アトモキセチン群とプラセボ群の間で ROI 内の脳活動に差があるかを評価するため、paired *t* test を用いて群間比較を行った ($p < 0.05$, FWE-corrected)。また ROI 内での BOLD 信号の変化 (%signal change) を計算し、定量的評価を行った。

(4) 相関解析

vmPFC と NAc の活動と MID 課題の成績に関連があるかを調べるため、%signal change (vmPFC と NAc) と MID 課題成績 (成功率と合計金額) との間で相関解析を行った。

<結果>

(1) 気分に対するアトモキセチンの効果

アトモキセチンとプラセボとの間で、服薬前後の気分の変化に有意な差は認められなかった。

(2)MID 課題の行動評価への効果

プラセボとアトモキセチンの間で反応時間に有意な差は認められなかったが、成功率と合計金額はアトモキセチンで有意に減少した ($p < 0.05$)。

(3) fMRI 画像解析

プラセボとアトモキセチンの両群で、報酬結果に対する左側の vmPFC の有意な活動が見られた。またアトモキセチン群はプラセボ群より、左側の vmPFC の活動が有意に低下していた。vmPFC の %signal change も、アトモキセチンで有意に低下していた ($p = 0.027$)。

報酬予測では、プラセボ群は左側の NAc の活動が増加し、アトモキセチン群は両側の NAc が増加した。しかしアトモキセチン群はプラセボ群と比較し、NAc での活動の有意な増加を示さなかった。

(4) 相関解析

アトモキセチンとプラセボの両条件で、vmPFC と NAc の %signal change と MID 課題の成績との間の有意な相関は、共に認められなかった。

<考察>

MID 課題では、被験者が報酬を期待し獲得できたときに vmPFC の活動は増加し、報酬を期待したが獲得できなかったとき活動は減少する。本研究では、報酬結果で同様の vmPFC の活動が得られた。加えて vmPFC の活動は MID の課題成績と有意な関連は見られなかった。そのため得られた vmPFC の活動は、報酬の価値に関連した処理を反映しており、MID 課題成績変化の直接的な原因でないと考えられる。

ADHD の治療薬としてメチルフェニデートといった中枢神経刺激薬が使用されているが、NAc でのドパミン増強効果から薬物乱用の危険が示唆されている。アトモキセチンは非中枢神経刺激薬であり、NAc に有意な作用をもたないため、乱用の可能性は低いと考えられる。

認知機能と PFC におけるドパミンの量の間には、逆 U 字型の関係が存在し、適切なドパミン量では認知機能が上昇するが、適切な範囲を超えて少ない、あるいは過剰な場合は機能が障害されることが報告されている。これと似た関係はノルアドレナリンでも指摘されている。今回は健常成人を対象としたため、アトモキセチンにより適切な範囲を超えたノルアドレナリンとドパミンレベルの増加が、成功率と合計金額を減少させた可能性が考えられる。

<結論>

アトモキセチンは報酬結果での vmPFC の活動を減少させるが、報酬予測での NAc の活動に影響しないことが示された。この結果は vmPFC における報酬の価値に関する情報処理に関して、アトモキセチンが選択的に修飾する可能性を提起する。この修飾は、vmPFC の過活動がみられる ADHD 患者に対し、治療的な効果をもたらす可能性を示唆している。

論文審査の要旨および担当者

報告番号	甲第 5809 号	鈴木 千裕
論文審査担当者	主査 豊福 明 副査 横田 隆徳 篠塚 修	
論文題目	Acute atomoxetine selectively modulates encoding of reward value in ventral medial prefrontal cortex	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>注意欠如・多動性障害 (ADHD) は、実行機能と同様に報酬機能の異常も指摘されている。アトモキセチンは、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、非中枢神経刺激性の ADHD 治療薬である。動物実験において、アトモキセチンは前頭前野のノルアドレナリンとドパミンの細胞外濃度を上昇させることが知られている。</p> <p>報酬機能はドパミン神経系のうち、腹側被蓋野から前頭前野と側坐核へと投射する中脳皮質辺縁系経路が関与していると考えられている。また近年、報酬機能はドパミンだけでなく、ノルアドレナリンの修飾がヒトの報酬に関連した行動の選択に影響を与えることが示されている。以上から、アトモキセチンは前頭前野における報酬機能に作用する可能性が考えられるが、ヒトを対象としたイメージング研究は未だない。</p> <p>Monetary incentive delay (MID)課題は金銭的報酬予測とその結果に対する神経反応を惹起させる課題である。本研究では MID 課題を用いて、健常人を対象とした報酬機能に対するアトモキセチンの作用を fMRI により検討することで、ヒトの報酬処理機能、特に前頭前野への効果があるかどうかを調査した。</p> <p>精神疾患への既往歴がなく、本人の自由意志に基づき文書による参加同意が得られた健常成人 14 名 (男性 8 名、女性 6 名) が試験に参加した。実験当日、アトモキセチン 40mg (ストラテラカプセルを 1 錠、イーライリリー) またはプラセボ (ストラテラカプセルと同形の乳糖入りカプセルを 1 錠) のいずれかを、どちらであるか告げずに服用させ (単盲検試験)、最大血中濃度に達すると考えられる 1.5 時間後に fMRI 検査を受けた。各被験者は、この検査の 2 週間後に 1 回目の検査とは異なる薬物を服用した上で同様の fMRI 検査を受けた (クロスオーバー試験)。この研究は、日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会の承認を得て行われた (承認番号 224016)。</p> <p>被験者に fMRI 撮像中に MID 課題を遂行してもらい、その間の脳活動である BOLD 反応を記録した。MRI 装置内の被験者に対し、画面に cue, delay, target, delay, feedback の順で提示された。獲得できる金額は cue で提示され、cue の種類は gain cue が +0 円、+20 円、+100 円、+500 円、loss cue が -0 円、-20 円、-100 円、-500 円、No response cue の計 9 種類である。被験者は target の際に表示される白い四角形が提示されている間に手元のボタンを押すことができれば gain cue では報酬を獲得することができ、loss cue では損失を回避できた。No response cue では被験者はボタンを押さないよう指示された。ボタン押しの結果</p>		

は feedback で提示された。target の呈示からボタンを押すまでの反応時間、ボタン押しの成功率、課題から得られた合計金額を行動指標として評価した。

この課題を遂行している間の脳活動を撮像し、報酬の結果に関連して活性化する腹内側前頭前野 (vmPFC) と、報酬の予測に関連して活性化する側坐核の2つの領域に焦点を絞り、その活動がアトモキセチンの作用によって変化するか検討した。

解析は、報酬結果 (+20 円, +100 円, +500 円の cue の後、報酬を獲得できた feedback と獲得できなかった feedback での信号強度の差) と報酬予測 (+20 円, +100 円, +500 円の3つの cue と+0 円 cue での信号強度の差) の合計2つのコントラストについて行った。small volume correction を行い、各コントラストについて、アトモキセチン群とプラセボ群の間で関心領域 (ROI) 内の脳活動に差があるかを評価するため、群間比較を行った ($p < 0.05$, FWE-corrected)。また ROI 内での BOLD 信号の変化 (%signal change) を計算し、定量的評価を行った。更に vmPFC と側坐核の活動と MID 課題の成績に関連があるかを調べるため、%signal change (vmPFC と側坐核) と MID 課題成績 (ボタン押しの成功率と合計金額) との間で相関解析を行った。

得られた結果は以下の通りである。

1. アトモキセチンは、プラセボと比較し報酬結果の間の vmPFC の活動を有意に減少させた
2. 報酬予測の間の側坐核の活動に、アトモキセチンは有意な影響を与えなかった
3. MID 課題の行動評価では、ボタン押しの成功率と獲得金額がアトモキセチンで有意に減少した
4. 相関解析では、MID 課題の行動評価と vmPFC や側坐核での脳活動の間には有意な相関は認められなかった

本研究の結果から、アトモキセチンがヒトの報酬の価値に関連した vmPFC の活動を選択的に修飾することが示唆された。これはアトモキセチンがヒトの報酬系に作用することを明らかにした最初のイメージング研究であり、また、前頭前野の報酬機能異常がみとめられる ADHD 患者に治療的效果をもたらす可能性を示した点で、高く評価できる。

腹側被蓋野から前頭前野へのドーパミン神経系は痛みや不安などに関連するため、報酬系の機能やその薬理的な修飾の可能性について明らかになることは、歯科治療恐怖症や慢性疼痛患者などの脳機能障害への貢献にも繋がると考えられ、医療の進歩発展に寄与するものと判断される。よって、本論文は博士(歯学)の学位を請求するのに十分価値あるものと認められた。