

小児慢性疲労症候群は報酬の感受性低下を伴う

—学習意欲の低下を招く脳領域の活性低下—

要旨

理化学研究所（理研）ライフサイエンス技術基盤研究センター健康病態科学研究チームの渡辺恭良チームリーダー（大阪市立大学大学院医学研究科 名誉教授）、水野敬上級研究員（大阪市立大学大学院医学研究科 特任講師）と、熊本大学医学部附属病院の上土井貴子助教らの共同研究グループ^{*}は、小児慢性疲労症候群（CCFS）^[1]の患児の脳では、低い報酬しか獲得できなかった場合に、線条体^[2]の被殻と呼ばれる領域の神経活動が低下していることを、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）^[3]を使って明らかにしました。

CCFSは3カ月以上持続する疲労・倦怠感および睡眠・覚醒リズム障害を伴う病気であり、不登校の児童・生徒に多く発症が見られます。CCFSに伴う学習意欲の低下や、記憶・注意力の低下が学校生活への適応を妨げている可能性があることから、病態と脳機能の関係の解明が課題となっています。意欲と密接な関係を持つ脳機能の一つとして、報酬感受性^[4]があります。報酬感受性が高いと、少ない報酬でも比較的報酬感が得られやすく意欲喚起につながり、学習等の行動の持続性を支える要素となります。一方報酬感受性の低下は、意欲の低下につながります。CCFS患児の意欲低下の症状について、報酬感受性の低下が関係していることが考えられますが、CCFS患児での報酬に関する脳内メカニズムは解明されていませんでした。

共同研究グループは、CCFS患児13名と健常児13名を対象に、金銭報酬を伴うカードめくりゲーム遂行中の脳活動状態をfMRIで測定しました。その結果、CCFS患児と健常児、いずれも、高い金銭報酬を得た場合（高報酬）は、線条体（尾状核と被殻）と呼ばれる脳領域が活性化していることが分かりました。一方、低い金銭報酬額しか得られなかった場合（低報酬）は、CCFS患児の被殻の活性度が健常児に比べて低下していることが分かりました。次に、この被殻の活性度が、疲労症状の程度や、普段の学習において十分な評価・成績が得られているか（学習による報酬感）の程度と相関しているかを調べました。その結果、疲労の症状が強いほど、または学習による報酬感の程度が低いほど、低報酬獲得時の被殻の活性度が低いことが明らかになりました。以上より、CCFS患児の学習意欲低下には、低報酬知覚時に線条体が活性化されない状態、つまり報酬の感受性の低下状態が関係していることが分かりました。線条体はドーパミン神経^[5]が豊富に存在する脳領域であり、報酬知覚時のドーパミン神経の活性低下と意欲低下と関連している可能性が推察されます。今回の結果から、CCFSの治療法として、ドーパミン神経系を標的とする投薬などの可能性が考えられます。

本研究成果はオランダのオンライン科学雑誌『*Neuroimage: Clinical*』（9月28日付け）に掲載されました。

1. 背景

小児慢性疲労症候群（CCFS）は3カ月以上の持続する疲労・倦怠感および睡眠・覚醒リズム障害などの症状が現れる病気であり、不登校児童・生徒に多く発症が見られます。小児の疲労は学力の低下と関連し、CCFSに伴う学習意欲低下や、記憶・注意力の低下^{注1)}が学校生活への適応を妨げている可能性があることから、CCFSにおける疲労・学習意欲と脳機能の関係を解明し、有効な治療法を開発することが課題となっています。

意欲が低下する背景として、「報酬感受性」が低下していることが考えられます。共同研究グループの先行研究においては、注意欠陥多動性障害（AD/HD）^[6]の患児では、報酬感受性が低下しており、金銭報酬を獲得した際に、線条体と呼ばれる脳の領域の活動が低下していることが明らかになっています^{注2)}。報酬感受性は意欲と密接に関係し、報酬感受性が低いと報酬感が得られず意欲がわきにくくなるため、学習等の持続的な行動を起こしにくくなることが知られています。CCFS患児の意欲低下の症状についても、報酬の感受性低下が関係している可能性があります。CCFS患児での報酬感受性に関わる脳内メカニズムは解明されていませんでした。

そこで、共同研究グループは、CCFS患児と健常児を対象に、金銭報酬を伴うカードめくりゲーム遂行中の脳活動をfMRIで測定し、CCFS患児における報酬感受性の低下についての脳内メカニズムを検討しました。

注1) 2015年10月15日プレスリリース「小児慢性疲労症候群患児の脳活動状態を明らかに」
http://www.riken.jp/pr/press/2015/20151015_1/

注2) Mizuno, K., Yoneda, T., Komi, M., Hirai, T., Watanabe, Y. and Tomoda, A.: Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin.*, 2: 366-376, 2013.

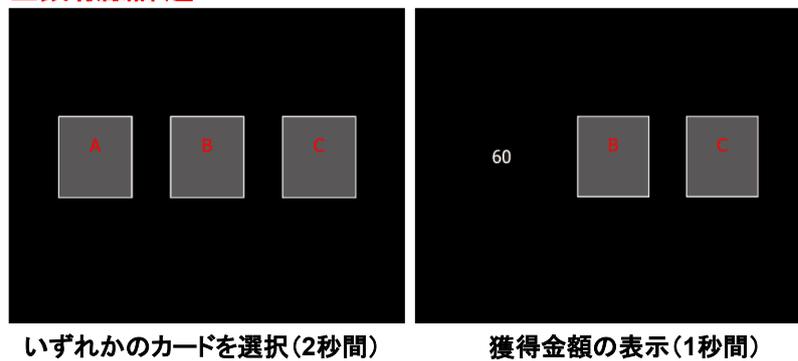
2. 研究手法と成果

共同研究グループは、CCFS患児13名（平均13.6歳、女児6名、男児7名）と健常児13名（平均13.7歳、女児9名、男児4名）を対象に、金銭報酬を伴うカードめくりゲーム遂行中の脳活動状態を機能的磁気共鳴画像法（fMRI）で測定しました。fMRI試験実施前にチャルダの疲労スケール^[7]（11項目の質問票）と学習の努力-報酬不均衡モデル調査票^[8]（10項目の質問票）により、ここ数週間の疲労度（疲労スコア）と普段の学習における十分な評価・成績が得られている感覚の程度（学習による報酬スコア）を算出しました。

本研究で用いたカードめくりゲームの概要を図1に示します。裏に金額が書かれたカードが3枚用意され、1枚めくってその金額がもらえるカードを当てるゲームです。8回のカードめくりを1トライアルとし、被験者はできるだけ多くの合計金額を獲得するよう促されます。しかし、1トライアルで獲得できる平

均額はあらかじめ3つのパターンに設定されており、高い報酬額が得られる（高報酬）課題、低い報酬額が得られる（低報酬）、および対象実験として無報酬（コントロール）課題で構成されています。自分がどの課題を行っているかは、被験者には知らされません。コントロール課題は、ボタンを押すという行為そのものや、単純な視覚刺激処理に関する脳領域（運動野と視覚野）の活動の影響を除くために設定しました。例えば、高報酬課題処理時に特異的な脳活動は、「高報酬課題のfMRI像」－「コントロール課題のfMRI像」の差分により評価しました。

金銭報酬課題



無報酬課題

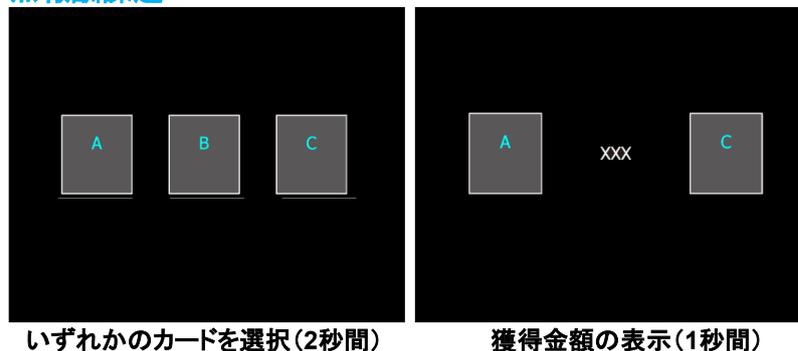


図1 fMRI 試験課題の概要

MRI装置に設置されたディスプレイ上に示された3枚のカードのうち1枚を選び、0円、30円、60円のいずれかの金銭報酬を得る。8回のカードめくりを1トライアルとし、1トライアル当たりの獲得金額が240円(30円×8回)を基準に、獲得金額90~210円のトライアルを低報酬課題、獲得金額270~330円を高報酬課題とした。無報酬課題は、いずれのカードをめくってもXXXと表示され、1トライアル当たりの8回のカードめくりにおいて金銭を全く得られないようにした。

CCFS 患児と健常児、いずれも、高報酬課題では、線条体（尾状核と被殻）と呼ばれる脳領域が同程度に活性化していることが分かりました（図2左）。しかし、低報酬課題では、CCFS 患児における左右の被殻の活性化が健常児に比べて低下していることが分かりました（図2右）。

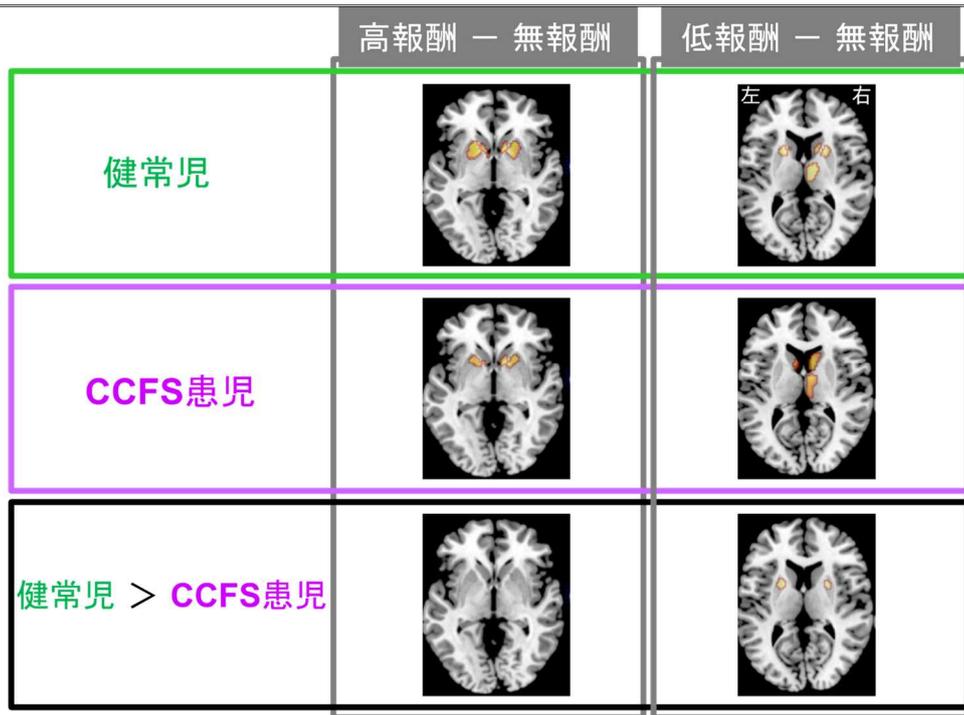


図 2 高報酬獲得時（左）と低報酬獲得時（右）の線条体（尾状核と被殻）の活性化

大脳の水平断面、上が頭の前側、下が後ろ側を示す。高額報酬を獲得した際の健全児（左上段）と CCFS 患児（左中段）の線条体は同程度に活性化した。一方、低額報酬を獲得した際の CCFS 患児（右中段）の被殻の活性化は健全児（右上段）に比べて低下した。下段の「健全児 > CCFS 患児」は、健全児の fMRI 像と CCFS 患児の fMRI 像の差分をとったもので、健全児で活性化が高い領域が浮かび上がる（右下段）。

さらに、この被殻の活性化は、現在の疲労症状の程度、または普段の学習における十分な評価・成績が得られているかの報酬感（学習による報酬感）の程度と相関し、疲労の症状が強いほど（図 3 上段）、または学習による報酬感の程度が低いほど（図 3 下段）、低報酬獲得時の被殻の活性化度が低いことが明らかとなりました。

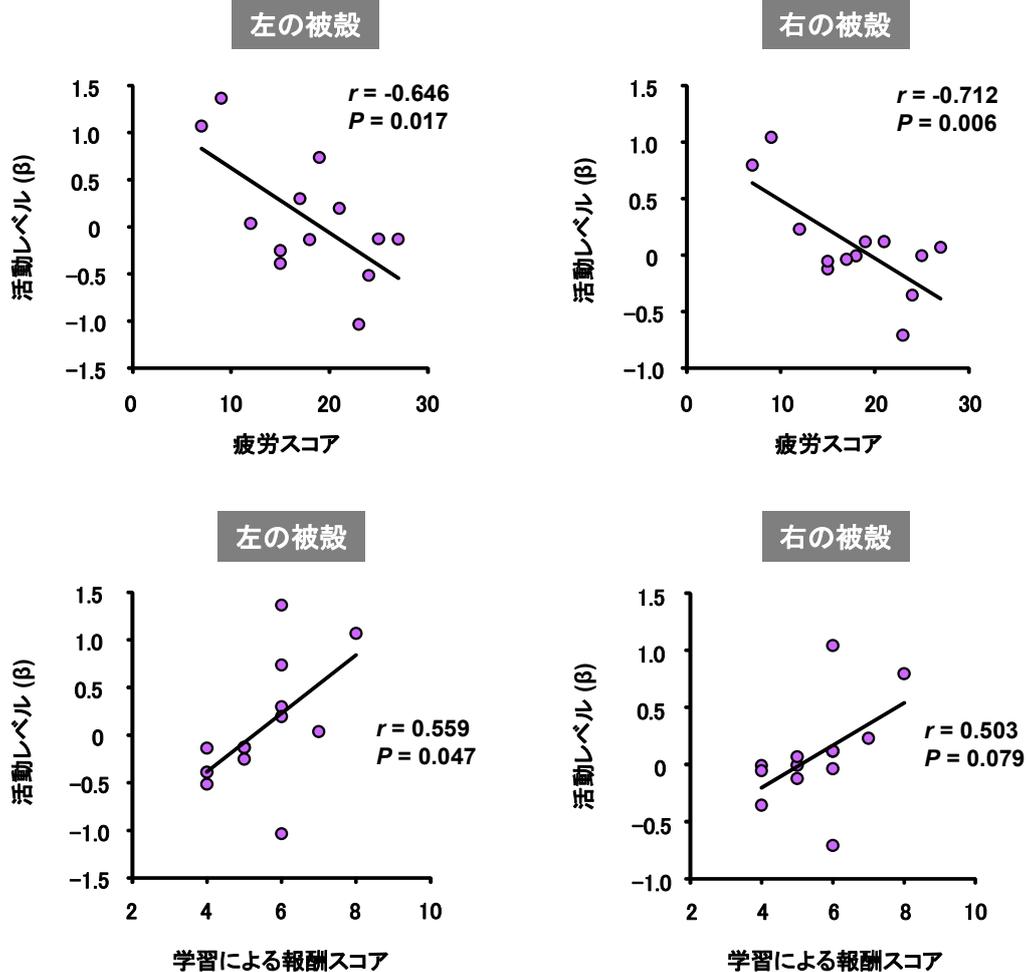


図3 CCFS 患児の被殻の活性度と質問票スコアとの相関

上) 低報酬獲得時のCCFS患児における右の被殻(左上段)と左の被殻(右上段)の活性度と、チャルダールの疲労スコアの関係。グラフ上の点は個々のCCFS患児のスコアを示す。疲労スコアが高い患児ほど被殻の活動レベルが低く、負の相関を示した。

下) 低報酬獲得時のCCFS患児における右の被殻(左下段)と左の被殻(右下段)の活性度と、学習による報酬度スコアの関係。グラフ上の点は個々のCCFS患児のスコアを示す。学習による報酬度スコアが高い患児ほど被殻の活動レベルが高く、正の相関を示した。

3. 今後の期待

本研究により、CCFS患児の学習意欲低下には、低報酬知覚時に線条体が活性化されない状態、つまり報酬の感受性の低下状態が関係していることが分かりました。線条体はドーパミン神経が豊富に存在する脳領域であり、報酬知覚時のドーパミン神経の活性が低下することで意欲低下に繋がる可能性が考えられます。今後、CCFSのドーパミン神経機能に着目した治療法の検討も必要と考えられます。

また本研究では、fMRIを用いることで、CCFS患児の報酬の感受性低下に関わる脳活動を非侵襲的に可視化し、評価することができました。今後、CCFS患児

の治療後に報酬の感受性機能が改善しているか、fMRI を用いた追跡研究で検証していきます。また、意欲低下を伴う AD/HD や愛着障害など他の小児疾患に対しても本研究で実施した fMRI 試験を応用し、治療効果も視野に入れた臨床研究が可能であると期待できます。

4. 論文情報

<タイトル>

Low putamen activity associated with poor reward sensitivity in childhood chronic fatigue syndrome.

<著者名>

Kei Mizuno, Junko Kawatani, Kanako Tajima, Akihiro T. Sasaki, Tetsuya Yoneda, Masanori Komi, Toshinori Hirai, Akemi Tomoda, Takako Joudoi and Yasuyoshi Watanabe

<雑誌>

Neuroimage: Clinical

<DOI>

10.1016/j.nicl.2016.09.016

5. 補足説明

[1] 小児慢性疲労症候群 (CCFS)

有病率は 0.2~2.3%といわれ、不登校の児童・生徒に多く存在し、3ヶ月以上の持続する疲労・倦怠感および睡眠・覚醒リズム障害などの症状を特徴とする。CCFS は Childhood Chronic Fatigue Syndrome の略。

[2] 線条体

大脳基底核の主要構成要素の一つで、被殻と尾状核から成る。神経回路における大脳皮質からの入力を担い、運動機能、学習や記憶などさまざまな機能に関与する。

[3] 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)

MRI (磁気共鳴画像法) の一種で、脳内の酸素濃度に依存して変化する信号 (BOLD 信号) を捉え画像化することで、脳血流や脳神経活動の変化を同定する手法。1990 年代初頭に日本の小川誠二博士が BOLD 信号変化の現象を発見して以来、非侵襲的にヒトの脳機能を解明するツールとして利用が拡大した。fMRI は functional magnetic resonance imaging の略。

[4] 報酬感受性

報酬感の得られやすさを指す。低報酬を獲得した際に報酬感が得られやすい場合は報酬の感受性が高いことを示し、報酬感が得られにくい場合は報酬の感受性が低いことを示す。

[5] ドーパミン神経

中枢神経に存在する神経伝達物質の一つドーパミンを放出する神経細胞。ドーパミン受容体を持つ神経細胞に作用する。運動制御に関わるほか、欲求が満たされることや、他者にほめられることを行動・学習の動機につなげる報酬系に関わっている。

[6] 注意欠陥多動性障害 (AD/HD)

集中力の不足や落ち着きがない、または衝動的に行動してしまうなどの要素が見られる障害。AD/HD は Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder の略。

[7] チャルダの疲労スケール

ここ数週間の精神的疲労と身体的疲労を調べるため心理尺度。原典は英語であるが、日本語版チャルダの疲労スケールを用いた。「もっと休みたいと思うことは？」や「なかなか集中できないことは？」など 11 項目の質問で構成され、4 段階 (3: 強い疲労、2: 普通の疲労、1: 弱い疲労、0: 疲労なし) で回答を求める調査法である。

[8] 学習の努力-報酬不均衡モデル調査票

ここ数週間の学習に対する努力と、学習によって得られている報酬感のバランスの程度を調べる心理尺度。「今までの自分の努力と成績を考えると、自分の将来は、期待できる」や「学校の学習で、先生や家族からふさわしい評価をうけている」など 10 項目の質問で構成され、2 段階 (2: あてはまる、1: あてはまらない) で回答を求める調査法である。

6. 発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせ下さい
理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター
生命機能的イメージング部門 イメージング応用研究グループ
健康・病態科学研究チーム

チームリーダー 渡辺 恭良 (わたなべ やすよし)
上級研究員 水野 敬 (みずの けい)

熊本大学医学部附属病院 小児科
助教 上土井 貴子 (じょうどい たかこ)



(左より) 水野敬 上級研究員、渡辺恭良 チームリーダー、上土井貴子 助教

<機関窓口>

理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター
広報・サイエンスコミュニケーション担当 山岸 敦 (やまぎし あつし)
Tel: 078-304-7138 Fax: 078-304-7112
E-mail : ayamagishi@riken.jp

理化学研究所 広報室 報道担当
TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715
E-mail : ex-press@riken.jp

大阪市立大学 広報室
TEL : 06-6605-3410 FAX : 06-6605-3572
E-mail : t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp

熊本大学 マーケティング推進部 広報戦略室
TEL : 096-342-3122 FAX : 096-342-3007
E-mail : sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp