

京都大学	博士（医学）	氏名	鶴身孝介
論文題目	Insular activation during reward anticipation reflects duration of illness in abstinent pathological gamblers（賭博を中断している病的賭博患者において報酬予測時の島皮質における脳活動は罹病期間を反映する）		
（論文内容の要旨）			
<p>病的賭博は慢性的な精神疾患であり、その患者は賭博資金を都合するための借金、横領、さらには失職や生活破綻、家庭崩壊といった悲惨な帰結にも関わらず賭博行動を止めることが困難である。病的賭博は物質使用障害と多くの類似点を持つという知見が蓄積されてきている。これまで依存症の脳画像研究では中脳や線条体を中心とした報酬系の異常が報告されてきたが、近年では島皮質も注目を集めている。島皮質は報酬予測時に線条体とともに活動することが知られている。病的賭博患者は報酬予測時に健常群と比較して線条体の活動低下が報告されているが、これらの先行研究は賭博を継続している患者を対象としてきたため、このような異常が依存行動を中断した後も認められるのかは不明である。また物質使用障害の場合、薬物の中断により脳構造の変化が一部回復することが知られているが、乱用薬物の脳への直接の毒性の影響を否定できない。病的賭博においては薬物の毒性の影響を除外して賭博の中断が脳にどのような影響するか検討することが可能である。</p> <p>そこで病的賭博群の報酬予測時における中脳・線条体・島皮質の脳活動が健常群と比較して低下しており、それらの脳活動と罹病期間及び賭博中断期間が関係しているのではないかと考え、これを検討した。</p> <p>京都大学医学部附属病院の3テスラMRIにおいて、23人の病的賭博患者及び年齢・性別・利き手・高等教育歴を適合させた27人の健常コントロール群に対し、報酬予測課題を施行中に機能的MRIを撮像した。撮影された画像を一般線形モデルに基づいてSPM8ソフトウェアを用いて解析し、報酬予測時における両群の脳活動の違いを検討した。</p> <p>報酬予測時に病的賭博群は健常群と比較して、中脳や線条体での脳活動に有意な差は見られなかった。しかし、島皮質を含む領域において活動性の相対的な低下を認めた。病的賭博群ではその際の左島皮質における脳活動が罹病期間と負の相関を示し、賭博を中断していた期間と弱い正の相関を示した。</p> <p>本研究では非特異的報酬予測時における病的賭博群の島皮質における相対的な活動低下を初めて報告した。島皮質はこれまで損失の文脈で語られることが多かったが、報酬予測の際にも活動していることが知られている。今回の結果でも島皮質は十分に活動を認めており、先行研究と合致していた。島皮質は痛みや嫌悪表情、不快な臭いといった陰性の情動に対してだけでなく、気持ちの良い音楽や快い味覚などのポジティブな刺激によっても活性化されることが知られている。以上を鑑みると、病的賭博患者は健常者と比較して情動的・内受容的喚起が低下している可能性が考えられる。</p> <p>線条体での活動に差がみられなかったことと併せて考えると、同等に報酬的だと感じる刺激で病的賭博患者の方が情動的・内受容的喚起が少ないため、より高い報酬を求めるのではないかと考えられる。このことは報酬欠失仮説を線</p>			

条体におけるドーパミン機能低下とは異なった視点から捉えているように思える。

病的賭博患者において左島皮質での脳活動は罹病期間が長くなるとともに有意に低下し、賭博中断期間が長くなるにつれ上昇する傾向にあった。メタンフェタミン依存症患者やアルコール依存症患者において認知タスク時における島皮質活動の低下が再発を予測していたことから島皮質の活動は治療指標となるのではないかと考えられる。

本研究の被験者は賭博中断中であるため、依存行動及びその中止による影響を薬物による影響から分離して観察することが可能であるが、賭博中断の影響を直接検証するためには縦断的な研究がのぞまれる。

（論文審査の結果の要旨）

病的賭博は物質依存症と多くの類似点を持つ。依存症の脳画像研究では中脳や線条体を中心とした報酬系の異常が報告されてきたが、近年では島皮質も注目を集めている。島皮質は報酬予測時に線条体と共に活動することが知られている。病的賭博患者は報酬予測時に健常群と比較して線条体の活動低下が報告されているが、賭博の継続や中断が脳にどのような影響するかは未解明である。

そこで病的賭博群の報酬予測時における中脳・線条体・島皮質の脳活動を健常群と比較し、さらにそれらの脳活動と罹病期間及び賭博中断期間との関係を検討した。

23人の病的賭博患者及び年齢・性別・利き手・高等教育歴を適合させた27人の健常コントロール群に対し、3テスラMRIを用いて報酬予測課題を施行中に機能的MRIを撮像した。撮影された画像を一般線形モデルに基づいてSPM8ソフトウェアを用いて解析し、報酬予測時における両群の脳活動の違いを検討した。

報酬予測時に病的賭博群は健常群と比較して、中脳や線条体での脳活動に有意な差は見られなかったが、島皮質において活動性の相対的な低下を認めた。病的賭博群ではその際の左島皮質における脳活動が罹病期間と負の相関を示し、賭博中断期間と弱い正の相関を示した。島皮質の活動は治療指標となるのではないかと考えられる。

以上の研究は病的賭博の神経基盤の解明に貢献し新たな臨床指標の発見に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成27年1月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降