

## 研究報告書

### 「情動的意思決定における脳内分子メカニズムの解明」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研究者：高橋 英彦

#### 1. 研究のねらい

ヒトは「個人の利得を最大限にしようと、合理的に振舞う」とする理論では説明できない非合理的な意思決定(例: 利他行為、モラル判断、ギャンブル)を時に行う。fMRI の手法を応用した神経経済学(ニューロエコノミクス)が興隆し、情動に関わる報酬系や辺縁系がこのような人間らしい非合理的な意思決定に重要な役割を担っていることがわかってきた。同部位はドーパミンやセロトニン投射が豊富なため、意思決定に深く関与していることが想定される。そこで、in vivo で脳内ドーパミンやセロトニン神経系を画像化し、定量出来る Positron Emission Tomography (PET)を応用し、神経経済学で中心的な方法である fMRI と相補的に研究を進める。経済理論と組み合わせ、ヒトの(非)合理的な意思決定や行動指標や脳活動がドーパミンやセロトニンといった神経伝達物質によりどのように調節されるか明らかにする。最終的に確立した手法を用いて、精神神経疾患患者の診断や治療効果判定の一助とする。

#### 2. 研究成果

fMRI を用いた神経経済学の研究としては、2009 年に Science に妬みと他人の不幸を喜ぶ感情の神経基盤を報告した。

妬みは他人が優れた物や特性を有している場合に、苦痛、劣等感を伴う感情である。妬んだ相手に不幸が起きると少しうれしくなり、他人の不幸は蜜の味とよばれる感情があり、ドイツ語では Schadenfreude(シャーデンフロイデ)と表現される。私たちは、妬みの脳内基盤を検討するために大学生を対象に次のような実験を行った。被験者にははじめに被験者本人が主人公であるシナリオを読んでもらった。主人公は男性大学生 4 年生で就職を考えている。就職には学業成績やクラブ活動の成績が重視されるが、主人公はいずれも平均的である。その他に経済状況や異性からの人気など平均的な物や特性を有している。シナリオには被験者本人以外に、3 人の登場人物が登場する。男子学生 A は被験者より優れた物や特性(学業成績、所有する自動車、異性からの人気など)を多く所有している。かつ自己との関連性が高く、被験者と同姓で、進路や人生の目標や趣味が共通である。女子学生 B も被験者より優れた物や特性を所有しているが、学生 A と異なり自己との関連性が低く、被験者と異姓で、進路や人生の目標や趣味は全く異なる。女子学生 C は被験者と同様に平均的な物や特性を所有していて、かつ異姓で自己との関連性はやはり低い。実験 1 では 3 人の学生のプロフィールを提示した時の脳活動を fMRI で検討した。被験者の妬みの強さは学生 A に対して最も高く、学生 B がその次に続き、学生 C に対してはほとんど妬み感情は抱かなかった。それに対応するように、学生 C と比べて、学生 A,B に対して背側前部帯状回がより強く賦活し、かつ学生 A に対する背側前部帯状回の活動は学生 B に対するものより強かった。実験 1 に引き続き、被験者は実験 2 に参加し、その中で、実験 1 で最も妬ましい学生 A と最も妬ましくない学生 C に不幸(自動車にトラブルが発生する、おいしい物を食べたが食中毒になったなど)が起こった時の脳活動を fMRI にて計測した。その結果、学生 A に起こっ

た不幸に関しては、うれしい気持ちが報告されたのに対して、学生 C に起こった不幸にはうれしい気持ちは報告されなかった。それに対応するように学生 A に起こった不幸に対して線条体の活動を認めたが、学生 C に起こった不幸に対してはそのような活動は認めなかった。さらに実験 1 で妬みに関連した背側前部帯状回の活動が高い人ほど、他人の不幸が起きた時の腹側線条体の活動が高いという正の相関関係も認められた。妬みは心の痛みを伴う感情であるが、身体の痛みに関係する背側前部帯状回が心の痛みの妬みにも関与していることは興味深い。妬みの対象の人物に不幸が起こると、その人物の優位性が失われ、自己の相対的な劣等感が軽減され、心の痛みが緩和され、心地よい気持ちがもたらされる。線条体は報酬系の一部であり、物質的な報酬を期待したり、得たときに反応することはわかっていたが、妬んだ他人に不幸が起こると他人の不幸は蜜の味といわれるように、あたかも蜜の味を楽しんでいるような反応が確認され、物質的な喜びと社会的な喜びの脳内過程も共通する面が多いことが示された。

並行して PET を用いて、非合理的(情動的)意思決定の分子神経基盤を検討し、J Neurosci 2010b, PNAS 2012, Mol Psychiatry 2012 などの原著論文として発表した。領域アドバイザーの下條信輔教授および、同教授の所属であるカリフォルニア工科大学の Colin Camerer 教授とは共同研究も進め、J Neurosci 2010b, PNAS 2012, Mol Psychiatry 2012 などは Colin Camerer 教授との共同研究の成果である。その成果の一部を、J Cereb Blood Flow Metab 2012 に総説としてまとめ、また、Curr Opin Neurobiol にも招待記事として総説を執筆中である。

これまでの非合理性(情動性)に関連する神経経済学は fMRI による研究がほとんどであった。fMRI は脳血流を評価する検査法であるため、ドーパミンなどの神経伝達物質の化学的、薬理的な情報は得られない。そこで我々は画像診断装置の一種で陽電子を検出することによって様々な生体内物質を画像化し、定量する分子イメージング技術である PET を神経経済学に応用することを始めた。Kahneman と Tversky がまとめたプロスペクト理論がリスク下の意思決定理論では最も成功している理論であり、はじめにプロスペクト理論の代表的なコンポーネントである確率が非線形に重み付けする(低確率を過大評価し、高確率を過小評価する)バイアスの分子神経基盤を探ることにした。対象は、健常男性で、PET を用いて線条体のドーパミン D1 受容体を測定した。それと並行して、確率の非線形な重み付けの程度を推定するために、リスク下の意思決定課題を行った。ある当選確率と当選金額を有したくじと等価な値(Certainty Equivalent)を求め、以下の Prelec の式に基づき、確率加重関数を推定した。

$$w(p) = \exp\{-(\ln(1/p))^\alpha\} \quad (0 < \alpha < 1)$$

$\alpha$  が 1 に近いと線形で曲線は直線に近くなり、0 に近いと逆 S 字の歪みが強くなり、より極端に低確率を過大評価し、高確率を過小評価する。

確率加重関数を規定する  $\alpha$  を求めるとその平均は 0.5-0.6 程度であり、過去の報告ともよく一致した。しかし、同時に個人差はかなり認められた。そこで、PET で測定した線条体の D1 受容体(これも個人差がある)との関連を調べたところ、線条体の D1 受容体の密度と  $\alpha$  との間に正の相関が認められた。つまり、線条体の D1 受容体の密度が低い人ほど確率加重関数の非線形性が高く、低確率を高く、高確率を低く見積もる傾向が強いことを意味する。

次にリスク下の意思決定に認められる損失忌避という現象の脳内分子基盤を検討した。損失忌避とは、同額の利益を得ることより、同額の損失を回避する心理傾向が強いことを指し、次に例を示す。コイントスをして表が出れば 1 万円もらえて、裏が出れば 1 万円失うくじがあるとする。

多くの人はこのくじには参加しない。伝統的な理論では利益、損失が同額でその確率も 50-50% であれば、このくじ(期待値 0)に参加しても良いと思う人は 2 人に 1 人程度いても不思議ではないと予想し、ほとんどに人が上にあげたくじには参加しないことを上手く説明できなかった。ここで、表だと 2 万円もらえて、裏だと 1 万円失うくじを想定した場合、参加してもよいと思う人が増えてくる。これは同額の利益と損失がある場合、損失が利益に対して少なくとも 2 倍の心理的な影響を与え、慎重な判断をするのが典型的であることを示している。

そこで、利益と損失の双方の可能性があるギャンブルに際して、利益と損失のどちらに比重を置いてギャンブルの参加の是非を決定するか検証したところ、多くの被験者は、理論通り、同額の利益と損失の可能性がある場合、損失に比重を高く置き、ギャンブルには参加せず、典型的にはある損失金額に対して少なくともその約 3 倍の利益が見込まれないとギャンブルに参加しないことが示された。また、利益の金額が少なくとも損失の何倍以上ならギャンブルに参加しても良いと思う金額(倍数)、つまり損失への比重のかけ方には個人差があった。そこで、その被験者の脳内のノルアドレナリントランスポーターの密度を PET 検査で調べた結果、視床のノルアドレナリントランスポーターの密度が低い人ほど、より損失に比重を置いて判断する傾向があるという関係が見出されました。D1 受容体の結果と合わせ、ギャンブル依存、ADHD、うつ病などの客観的な診断およびその新たな治療戦略につながるものと期待される。

最後に古くから哲学、心理学、経済学、法学、政治学、生物学など多くの学問領域で扱われてきた不公平や不正に直面した時、私たちはどういう行動をとるかという問題について検討をした。このような問題を検討する経済ゲームに最後通牒ゲームというのがあり、ゲームは提案者と受領者の二人で行われ、提案者はお金の総額(例えば 1000 円)を自分と受領者とでどのように分配するか自由に提案することができる。500 円ずつと半分に公平に分配することも、自分は 900 円で受領者には 100 円のみと一方的な不公平な分配の提案もできる。ここで受領者は提案者の提案を受け入れたら、提案通りに二人にお金が分配されるが、受領者が提案を拒否した場合は二人とも受取金額は 0 円となる。伝統的な経済理論では意思決定者は、常に合理的に判断し、最も利益を上げる行動を選択すると想定し、それによれば受領者はどんなに不公平な提案をされても、それを受け入れて少額でも受け取れるような判断をすることになる。しかし、実際には受領者は典型的には 300 円以下の不公平な提案を受けた時には、もらえる金額が 0 円になるとわかっていてもその提案を拒否することが観察される。不公平な提案を拒否する理由は、不正を許せないという憤りであったり、不正をした提案者への報復などとも考えられている。この不公平な提案をされた時に拒否を必ずする人から、提案を受け入れて少額でも受け取ることを優先する人など、取る行動にも個人差があることがわかっていたが、従来は衝動的、敵意の強い性格の人が不公平な提案を拒否し、取引を台無しにしやすいと信じられてきましたが、性格傾向と不公平に対する反応との関係を調べたところ、実際には正直で他人を信頼しやすい平和的な性格ほど、不公平に対して実直に義憤に駆られ、取引を台無しにしてまで、報復しようということがわかり、正直者は損をするという側面が認められた。次に、その被験者の脳内のセロトニントランスポーターの密度を PET 検査で調べた結果、中脳のセロトニントランスポーターの密度が低い人ほど、実直で正直で他人を信頼しやすい性格傾向にあり、その結果、不公平に直面した際に、取引を台無しにしてまで、不公平に対する義憤を実直に報復として行動に移しやすいということが明ら

かなった。

PET と fMRI の multi-modal neuroimaging も行い、その一部の成果は J Neurosci 2010a に報告した。

今回の研究では、健常者を対象に PET\*を用いてドーパミンの信号伝達を担うドーパミン D1 および D2 受容体の密度を扁桃体において調べました。その後同一被験者に fMRI を用いて恐怖や不安を表す顔の表情を見ている最中の扁桃体の活動を調べたところ、扁桃体のドーパミン D1 受容体の密度が高い人ほど、不安を感じる時の扁桃体の活動が高い相関関係が見出されました。一方、ドーパミン D2 受容体にはそのような関係は認められなかった。今後は扁桃体の D1 受容体が情動的意思決定にどのように関わっているのか検討をしていく。

### 3. 今後の展開

上記の研究結果をふまえ、健常者を対象に、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの脳内伝達を調整する薬剤を投与し、情動的意思決定への影響を検討し、最終的には、極端であったり、病的な意思決定を制御することを目指す。同時に本研究で用いた評価系を動物実験にも落とし込み、精神神経疾患の新薬開発の評価系としても展開していきたいと考える。

### 4. 自己評価

論文発表という意味では、十分な成果を残せ、市民公開講座、サイエンスカフェ、プレス報道など社会還元も満足のいく達成度であったかと思う。

一方、さきがけ採択後、移動もあり、やや研究計画の修正を余儀なくされた面もあり、結果として当初の計画にあったが、十分、エフォートを避けなかった部分もある。具体的には、意思決定課題遂行中のドーパミンやセロトニンの放出をヒトの PET で in vivo で検討する部分である。内因性のドーパミンやセロトニンの放出にも感度があると動物実験から期待された放射性リガンドがヒトでは十分な感度を発揮できなかったことが要因として大きかった。現在、別の放射性リガンドの開発が進んでおり、引き続きこのテーマは進めていきたい。反面、臨床教室に移動となり、精神・神経疾患患者のデータは以前よりも容易に集められる環境になったため、まだ論文化はできていないが、患者を対象とした研究は対象数や対象疾患が増え、今後、成果を報告していきたい。

### 5. 研究総括の見解

ヒトに時にみられる非合理的な意思決定が、情動的意思決定によってなされるとの仮説を立て、その意思決定に関わる神経系がドーパミン・セロトニン等の伝達物質によりどのように修飾されるかを、神経経済学的モデルを用いた課題設定、脳イメージング法(PET およびfMRI)による測定を活用して、明らかにしようとする研究課題である。脳イメージング法の中で、特に人の脳内伝達物質の分布を測定できる PET 法を活用し、神経経済学モデルでのヒトの行動をドーパミン受容体、アドレナリントランスポーター、セロトニントランスポーターなどのレベルで説明できることを示した点に特徴がある。これらの結果は、神経経済学など社会と脳との科学的な関係を扱う領域で重要であり、BMI の社会的活用のための基礎知識を与える。さらに、精神疾患の理解、診断と治療について重要な基盤を与える。今後、BMI における活用のみでなく、さらに精神疾患治療との面で



発展が期待される点を含めて、学術的・社会的両面から重要な研究成果を上げたと考えられる。

## 6. 主な研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

Takahashi H, Takano H., Camerer C, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci U S A* in press

Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Mol Psychiatry* in press

Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* in press

Takahashi H, Matsui H, Camerer CF, Takano H, Kodaka F, Ideno T, S Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci* (2010b) 30(49):16567–16572.

Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci* (2010a) 30(8):3043–7

Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When Your Gain is my Pain and Your Pain is my Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude. *Science* (2009) 323: 937–939

### (2) 特許出願

特になし

### (2) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

受賞

2010 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

2010 第 18 回日本生物学的精神医学会学術賞

2009 第 46 回 ベルツ賞一等賞(共同受賞)

2009 第 6 回 日本核医学会研究奨励賞

2008 第 22 回東京医科歯科大学 お茶の水医科同窓会研究奨励賞