

## MINI REVIEW・第10回若手研究者育成プログラム奨励賞

## 妄想と salience についての研究

宮田 淳

【研究を始めたきっかけ】筆者は精神科専門研修医時代に妄想性障害の患者さんを何名か経験した。患者さんたちは一見して健康にみえ、「話せば(妄想だと)わかってくれそう」と思えたが、確信は非常に強固で訂正困難であることに衝撃を受けことが、妄想およびそれを呈する精神病の研究を志したきっかけである。

【精神病と salience】salience とは周囲の刺激に対してハッと注意が行く、重要と感じる機序のことである。中脳/線条体の dopamine 神経は salience をコードしているが、統合失調症では線条体の dopamine が健常者に比べ増加していることから、些細な刺激に対して過剰な salience が帰属され、妄想や幻覚の形成につながると考えられている(異常 salience 仮説)。また精神病の動物モデルでは海馬のグルタミン酸神経の過活動が中脳—線条体の dopamine の過剰につながるため、海馬—中脳—線条体システムが dopaminergic な salience の異常に関与していると考えられる。一方、前部帯状回と島皮質からなる salience network (SN) はさまざまな実験課題で刺激の salience に反応することが知られており、統合失調症では SN の活動・結合性が変化しているとの報告がある。このような salience にかかわる2つのシステムの関係は不明であったが、筆者は安静時機能的 MRI (rsfMRI) を用いた国際・多施設共同研究により、精神病の前駆期および初発期で両システム内の機能的結合性が低下していること、特に SN では有意差・効果サイズが前駆期>初発期>慢性期となっていること、また初発期では海馬内、および海馬/中脳視床間の結合性が妄想・幻覚の強さと相関し、かつ服薬群で相関が弱まっていることを示した<sup>2)</sup>。これにより、salience にかかわる2つのシステムが異なる仕方では精神病の trait, staging, state にかかわることを明らかにした。

【妄想と salience】妄想はカール・ヤスパースにより1) 誤った信念であること、2) 確信されていること、3) 訂正困難であることにより定義され、現在の DSM-5 でも踏襲されているが、ある信念が誤っているかどうかの判断は難しいことが多い。一方、ビーズ課題<sup>3)</sup>とよばれる確率論的推論課題では、妄想を持つ患者・統合失調症患者が健常者より少ない証拠に基づいて意思決定を行うことが知られている(結論への飛躍バイアス)<sup>1)</sup>。妄想の

形成を説明する結論への飛躍バイアスと、妄想・幻覚の形成を説明する異常 salience 仮説の間関係は不明であったが、筆者は rsfMRI とビーズ課題を用いて、線条体と default mode network との間の anti-correlation が強いと結論への飛躍バイアスが強くなることを示した(論文投稿中)。

【salience の domain-specificity】salience の脳内システムには上記の海馬—中脳—線条体システムと SN のほかに、視覚処理系における視覚的 salience、聴覚処理系における聴覚的 salience もある。これらの異なるシステムにおける salience 機序と、主観的に体験される salience との間に domain-specificity があるのかどうかは知られていない。筆者らは rsfMRI と主観的 salience の尺度を用いることで、感覚的な salience が視覚ネットワーク—感覚運動ネットワーク間の結合性と関連すること、認知的な salience が中脳—線条体間の結合性と関連することを明らかにし、salience の domain-specificity を明らかにした(投稿準備中)。

【今後の方向】上記の研究結果を元に、異なる domain の salience を計算論モデルを用いて統一的に理解することをめざしている。また妄想の脳神経基盤を形成、確信性、訂正困難性の観点から整理する「妄想の3要因モデル」を提案し、それに基づく研究を進めている。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Garety PA, Hemsley DR and Wessely S (1991) Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J Nerv Ment Dis*, 179 : 194-201.
- 2) Miyata J, Winton-Brown T, Sedlak T, et al (2021) Trait, Staging, and state markers of psychosis based on functional alteration of salience-related networks in the high-risk, first episode, and chronic stages. medRxiv. doi : 10.1101/2021.10.02.21264326.
- 3) Phillips LD and Edwards W (1966) Conservatism in a simple probability inference task. *J Exp Psychol*, 72 : 346-354.