

わたしの研究 運動, 意思決定, そして計算論的精神医学

陳 冲

山口大学大学院医学系研究科 高次脳機能病態学講座

山口大学大学院医学系研究科 高次脳機能病態学講座 (精神科神経科) で助教をしている陳冲 (ちんちゃん) と申します。当講座教授中川伸先生のご高配により, 2018 年に赴任し, 「認知神経科学研究グループ」のリーダーを務め, 研究および教育活動に携わっています。現在, 私を含む助教 2 名, 大学院生 1 名, 医学部生 7 名がグループに在籍しており, これまでに 2 名の大学院生と 13 名の医学部生が修了または卒業しました。また, 当講座には認知神経科学研究グループのほか, 分子細胞生物学グループや疫学治療研究グループが存在し, 多様な研究が行われています。

運動と運動療法

私が研究に興味をもつようになったのは, 医学部 3 年生のときの出来事がきっかけでした。当時, 大学の若手向け研究基金に採択され, 精神科や公衆衛生の先生のもとでアンケート調査の研究を行いました。私たちが評価したい内容に適した既存の尺度が存在しなかったため, 自分たちで尺度を開発し, その信頼性と妥当性を検証するところから研究を始めました。この一連の経験が, 私の研究への深い興味を育てるきっかけとなりました。その後, 運よく北海道大学大学院に進学する機会を得て, 精神科の久住一郎教授と中川伸准教授 (当時) の指導のもとで基礎研究を行うことができました。

最初は, 先輩と共に, 細胞周期の調節機能をもつある物質が, 海馬歯状回における生体神経新生に及ぼす影響を調べる実験から開始しました。約 1 年間, 脳の解剖, 細胞培養, ウェスタンブロット, リアルタイム PCR などを繰り返しましたが, 残念ながら予想通りの結果は得られませんでした。そこから研究の方向転換を行い, 「うつ病では通常血中のストレスホルモンであるコルチゾールが上昇している。しかし, 運動によっても血中コルチゾールが上昇するにもかかわらず, なぜ運動はうつ症状の改善に寄

与するのか」というテーマに取り組みました。この研究では, ラットを使って脳微小透析法とマイクロインジェクション法を用い, コルチゾールとドーパミンなどの神経伝達物質の関連を検討しました⁵⁾。無事に結果が得られ, その成果により学位を取得することができました。この現象を「The Exercise-Glucocorticoid Paradox」と名付け, システマティックレビューに基づく総説を発表しました⁴⁾。この研究で得た知識をわかりやすく整理し, 後に理化学研究所脳科学総合研究センターでポスドクとして務めた際, 同僚の望月泰博先生と共に, 一般書を出版しました¹⁾。

うつ病の補完療法として, 運動療法がよく挙げられます。しかし, 従来の運動療法は運動強度が高めに設定されており, 運動意欲が低下しているうつ病患者には取り組むのが困難であり, 中断率が高いため, 一般的に確立された療法と言えません。中川伸先生が北海道大学で考案された運動療法プログラムは, 心臓リハビリテーションで使われる心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise training: CPX) の客観的な指標を用いて運動量を明確化し, 従来よりも強度・時間・回数が大幅に軽減されているため, 患者にとって取り組みやすくなっています⁹⁾。運動療法による効果の作用機序の解明をめざして³⁾, 現在山口大学で大規模な RCT を実施しています。

当研究室では, 健常者を対象とした心理実験や疫学調査などの研究も行っており, 医学部生が積極的にかかわっています。山口大学医学部には, 将来の研究医を育成するために設けられた特徴的な研究実習コースがあります。これには, 「自己開発コース・修学論文チュートリアル」(3 年次) と「高度学術医育成コース」(4~6 年次) が含まれます。これまで, それぞれ 16 名と 4 名の学生が研究に貢献してくれました。これらの研究成果は, 地域精神保健福祉機構 (通称: コンボ) が出版するメンタルヘルスマガジン『こころの元気+』において, 2023 年 8 月から始まった「脳は運動を求めている」という

テーマの連載で取り上げています。興味をおもちの方はぜひお読みいただくと幸いです。

意思決定神経科学, そして計算論的精神医学

大学院での学位研究では, ラットを数週間にわたり運動させる必要がありました。この実験の待ち時間を有効に使うために, 神経科学や心理学に関する文献を幅広く読みました。特に, P Read Montague 先生, Raymond J Dolan 先生, Karl J Friston 先生, そして Peter Dayan 先生の 4 名の著名な神経科学者が共著した「Computational Psychiatry」という総説が, 私に大きな影響を与えました。この総説から, 「計算論的精神医学」という新しい分野が, 機序説明が遅れている精神医学に対してもたらず莫大な価値を理解し, 意思決定や計算論的神経科学に深い関心をもつようになりました。これをきっかけに, これらの分野に関する文献を精読することになりました。

特に, 強化学習と認知機能の関係性や強化学習における線条体の役割についての研究に興味をもち, これらのテーマに関するミニレビューや評論を執筆しました。これらは, Journal of Neurophysiology の若手向けセクション「Neuro Forum」に掲載することができました。さらに, 最初はリジェクトされたうつ病における報酬系の機能異常を強化学習の観点から考察した別の総説原稿を, 査読者の意見を取り入れ, さらに Peter Dayan 先生や Kent Berridge 先生などからのフィードバックをもとに大幅に改善しました。この努力の結果, 最終的には神経科学のトップ誌「Neuroscience and Biobehavioral Reviews」にその総説を掲載することができました⁶⁾。

学位取得後, ご縁があり, 理化学研究所脳科学総合研究センター(理研)でポスドク研究員として働く機会を得ることができ, 意思決定と計算論的神経科学について学ぶことになりました。そこで最新の解析技術を駆使し, fMRI 実験を用いた社会的意思決定の脳内計算過程に関する研究を行いました。理研は, 神経科学に情熱を傾ける研究者たちが集う, 「研究者のパラダイス」と称されるほど理想的な環境でした。そこでは毎日のように刺激的な議論が交わされ, 研究に没頭することができました。さらに, 世界中の著名な研究者が頻りに講演や議論のために訪れていたことが, その特別な雰囲気を一層際立たせていました。

2018 年に山口大学へ移籍して以来, 「計算論的精

神医学」を中心に研究を展開しています。報酬処理と意思決定を軸に, 患者の報酬系機能障害を包括的に評価するため, 健常者で開発された行動課題を患者に適応させた評価バッテリーを作成しました。現在, 当講座の臨床研究ではこのバッテリーをルーティンとして使っています。具体的には, 被験者には, 報酬額や確率といった行動経済学的な刺激に基づく選択肢を提示し, 選択してもらいます。場合によっては, これらの刺激を直接提示せず, 被験者が試行錯誤を通じて学習する必要があります。各試行のデータを解析し, 被験者の選択行動につながる認知プロセスを, 行動経済学の理論に基づいた数理モデルを用いて推定します。fMRI 神経画像データを同時に収集する場合は, これらのパラメータに関連する脳部位を回帰分析などで特定します。これらのパラメータやその神経基盤は, 被験者の行動メカニズムを予測し, 病態を解明するうえで重要な役割を果たすと期待しています。

現在, 患者のデータ収集をしている最中ですが, アルコール使用障害の入院患者を対象とした研究では, 不確実性とよばれるリスクを追求する傾向が強いほど, 退院後の再飲酒リスクが高いことがわかりました¹⁰⁾。同時に, 健常者を対象とした研究も行っています。例えば, 男性と比較して女性が慢性ストレスを受けると, リスク回避傾向が高まり, 小さな確率(例えば 0.1)をより小さく感じるという確率荷重の異常が現れ, 非合理的な行動選択につながることを報告しました⁸⁾。また, この確率荷重の異常とうつ症状が関連することを確認しました⁷⁾。一方, 半年間の追跡研究において, 全般的なリスク回避傾向が強いほどうつ症状が高くなりやすいことを報告しています²⁾。これらの意思決定の異常に有効な介入法の開発をめざして, ポジティブな自伝的記憶を想起することによって, リスク回避傾向の軽減や確率荷重異常の回復がみられることを発表しました^{11, 12)}。

「計算論的精神医学」では, 上記の認知科学や行動経済学の理論に基づく数理モデルを用いた理論駆動型アプローチのほか, 機械学習などのデータ駆動型アプローチも活用されており, 精神疾患の予測や分類に高い精度が期待されます。データ駆動型アプローチに関しては, 当学 AI システム医学・医療研究教育センター長の浅井義之先生や早稲田大学データ科学センターの望月泰博先生などのご協力のもと, 現在研究を進めています。

この学際的な分野の発展を支えるため, 一橋大学ソーシャル・データサイエンス研究科の鈴木真介先

生ら 12 名の有志と共に、「計算論的精神医学研究会」を 2023 年 5 月に立ち上げました。第 1 回の研究会は、「融合の時代：精神医学と計算科学の交差点」というテーマで、10 月 10 日に山口大学医学部で開催されました。今後、この研究会を通じて、学際的な領域でのネットワーク構築や分野横断的な交流、情報発信などを行っていく予定です。

最後に、私の研究を支えてくださっている多くの方々に、心から感謝の意を表したいと思います。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 陳冲, 望月泰博 (2020) 頭を良くしたければ体を鍛えなさい—脳がよろこぶ運動のすすめ. 中央公論新社, 東京.
- 2) Chen C, Mochizuki Y, Hagiwara K, et al (2022) Computational markers of experience—but not description-based decision-making are associated with future depressive symptoms in young adults. *J Psychiatr Res*, 154 : 307–314.
- 3) Chen C and Nakagawa S (2023) Physical activity for cognitive health promotion : An overview of the underlying neurobiological mechanisms. *Ageing Res Rev*, 101868.
- 4) Chen C, Nakagawa S, An Y, et al (2017) The exercise–glucocorticoid paradox : How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. *Front Neuroendocrinol*, 44 : 83–102.
- 5) Chen C, Nakagawa S, Kitaichi Y, et al (2016) The role of medial prefrontal corticosterone and dopamine in the antidepressant-like effect of exercise. *Psychoneuroendocrinology*, 69 : 1–9.
- 6) Chen C, Takahashi T, Nakagawa S, et al (2015) Reinforcement learning in depression : A review of computational research. *Neurosci Biobehav Rev*, 55 : 247–267.
- 7) Hagiwara K, Mochizuki Y, Chen C, et al (2022) Nonlinear probability weighting in depression and anxiety : insights from healthy young adults. *Front Psychiatry*, 13 : 810867.
- 8) Lei H, Mochizuki Y, Chen C, et al (2021) Sex difference in the weighting of expected uncertainty under chronic stress. *Sci Rep*, 11 (1) : 8700.
- 9) Sakai Y, Chen C, Toyomaki A, et al (2021) A brief, individualized exercise program at intensities below the ventilatory threshold exerts therapeutic effects for depression : A pilot study. *Front Behav Neurosci*, 15 : 787688.
- 10) Sasaki J, Matsubara T, Chen C, et al (2023) Prefrontal activity during the emotional go/no-go task and computational markers of risk-based decision-making predict future relapse in alcohol use disorder. *Front Psychiatry*, 13 : 1048152.
- 11) Shimizu N, Mochizuki Y, Chen C, et al (2022) The effect of positive autobiographical memory retrieval on decision-making under risk : A computational model-based analysis. *Front Psychiatry*, 13 : 930466.
- 12) Watarai M, Hagiwara K, Mochizuki Y, et al (2023) Toward a computational understanding of how reminiscing about positive autobiographical memories influences decision-making under risk. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 23 : 1365–1373.