

# パーキンソン病患者を対象とした内発的動機付けの研究 —パンドラ効果におけるパブロフ型バイアスの検討—

重宗弥生<sup>1)</sup> 川崎伊織<sup>2)</sup> 細川大瑛<sup>3), 4), 5)</sup> 馬場徹<sup>5)</sup> 武田篤<sup>5)</sup> 阿部修士<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>東北福祉大学 <sup>2)</sup>福島県立医科大学 <sup>3)</sup>慶應義塾大学 <sup>4)</sup>日本学術振興会 <sup>5)</sup>仙台西多賀病院 <sup>6)</sup>京都大学

## ＜要　旨＞

動物は、報酬には接近し罰には接近しない、という目的と行動の連合からなるパブロフ型バイアスを身に付けている。こうした外発的動機付けのパブロフ型バイアスにはドパミン(DP)神経系が関与しており、パーキンソン病(PD)患者に DP 治療薬を投与することで、パブロフ型バイアスが調節されることが知られている。そのため、同じく DP 神経系が関連する内発的動機付けについても、PD 患者で変化がみられる可能性がある。本研究では、不確実なことは不快であっても明らかにしたいというパンドラ効果を用いた検討を行なった。20 名の PD 患者と 27 名の健常対照高齢者(HC) に、何が出てくるか不明な画像に対して、見るかどうかを判断する課題を施行した。画像を見るためにボタンを押す必要がある(Go)条件と、必要がない(No-Go)条件を設け、ボタン押しをする回数を比較した結果、Go 条件では PD 患者と HC で差がなく、No-Go 条件では PD 患者の方が HC よりも多い、というグループと条件の交互作用がみられた。内発的動機付けにおいても、パブロフ型バイアスに一致しない行動は、DP 神経系の障害の影響を受けやすい可能性が示唆された。

## ＜キーワード＞

内発的動機付け、好奇心、パーキンソン病、ドパミン神経系

### 【はじめに】

野生の動物は、小動物や木の実などの報酬を得るために狩りや採集に出かけなければならず、ハンターや雷雨などの罰を避けるために安全な巣穴でじっとしている必要がある。そのため、このような行動が積み重なることにより、報酬に対しては接近し、罰に対しては撤退する、という結果の価値と行動の連合がパブロフ型制御として獲得されている(Dickenson & Balleine, 1994)。このようなステレオタイプの行動は、レストランに食事に行く、台風がきたら外に出ない、というように人間でも同様にみられ、人間の行動は、報酬に対して行動を活性化させる行動賦活システム(Behavioral activation system: BAS)と、罰に対して

は行動を抑制する行動抑制システム(Behavioral inhibition system: BIS)の 2 つの動機付けシステムによって制御されていることが提唱されている(Gray & Mcnaughton, 2003)。パブロフ型制御については、報酬・罰の結果と行動する(Go)・しない(No-Go)の行動を組み合わせた課題を用いた検討が進められており、報酬獲得のために Go する方が罰回避のために Go するより判断が正確になり、罰回避のために No-Go する方が報酬獲得のために No-Go するより判断が正確になるというパブロフ型バイアスがみられることや(Guitart-Masip et al., 2012)、そのようなパブロフ型バイアスに内側の黒質/腹側被蓋野が関与していること(Guitart-Masip et al., 2011)、ドパミン作動システム

への薬剤介入で報酬獲得のパブロフ型バイアスが低下し、セロトニン作動性システムへの薬剤介入で Go の反応全体の精度が上がる事が示されている(Guitart-Masip et al., 2014)。

パーキンソン病(Parkinson's Disease: PD)は中脳の黒質のドパミン作動性神経細胞が脱落する進行性の変性疾患である (American Psychiatric Association, 2013)。この黒質とその近傍領域である腹側被蓋野から線条体へと至る神経投射は報酬系と呼ばれ、報酬獲得や罰回避のための行動に関与している(Haber & Knutson, 2010)。そのため、ドパミン神経系の働きが低下している PD 患者では、報酬/罰に関連する意思決定や学習などで障害がみられることが多数の論文をもとにしたメタ解析により報告されており、更にその障害の程度はドパミン治療薬を服用中かどうかや、課題の種類によって異なる事が示唆されている (Costello et al., 2022)。例えば、報酬の強化学習はドパミン治療薬を服用している服薬 PD 患者で障害されるが、意思決定に必要な選択肢の価値評価は非服薬 PD 患者で障害されている。パブロフ型バイアスも PD 患者で変化しており、服薬 PD 患者において、報酬獲得のために No-Go する際の反応精度が上がることで報酬のパブロフ型バイアスが低下することや、視床下核、または淡蒼球内側の深部脳刺激により報酬のパブロフ型バイアスが上昇することが示されている(Eisinger et al., 2020)。

金銭的な報酬や罰による外発的な動機付けにおいてパブロフ型バイアスがみられることが明らかになっている一方で、内発的な動機付けにおけるパブロフ型バイアスについてはほとんど検討されていない。内発的動機付けの一つである好奇心についても、外発的動機づけと同様に黒質/腹

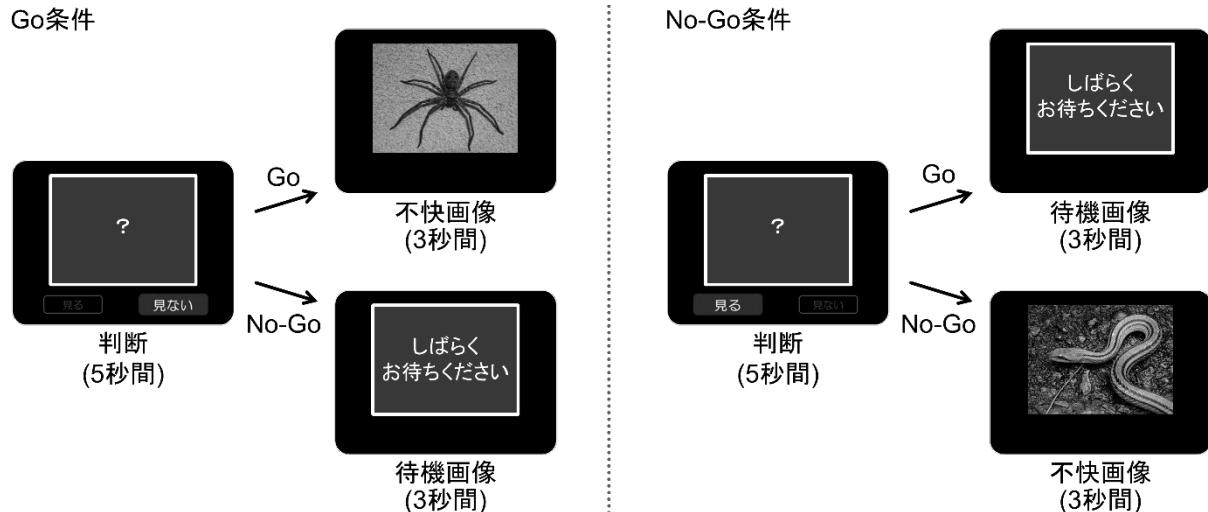
側被蓋野や線条体の活動がみられ、ドパミン神経系が関与している事が示唆されている(Gruber et al., 2014; Kang et al., 2009)。好奇心は動物に自発的な探索行動を促すため(Berlyne, 1950)、好奇心においてもパブロフ型バイアスがみられ、PD 患者のドパミン神経系の障害によって変化している可能性がある。PD 患者の好奇心については、不快な画像に対して見るか見ないか選択する際、何が出てくるか分からぬ場合は、何が出てくるか分かる場合よりも見ると選択してしまう、というパンドラ効果について(Hsee & Ruan, 2016)、服薬 PD 患者で HC と同様に維持されているものの、画像を見ることに対する全体的な興味は失われている事が示されている(Shigemune et al., 2021)。そのため、不快であっても不確実なものを確かめたいという好奇心の一種であるパンドラ効果についても、Go が必要な場合は服薬 PD 患者と HC で反応が変わらないものの、No-Go が必要な場合には反応の違いがみられる可能性がある。

本研究では、この仮説を検証するために、パンドラ効果の研究(Hsee & Ruan, 2016)の課題を Go/No-Go 課題に改変したものを用いた。何が出てくるか分からぬ不快画像を見るために、行動をする(Go)必要がある場合と、行動しない(No-Go)必要がある場合を設定し、服薬 PD 患者と HC で反応に違いがみられるか比較した。

## 【方法】

### 参加者

仙台西多賀病院に入院、または通院していた 20 名のドパミン治療薬を服用している PD 患者(男性 3 名、女性 17 名、平均年齢  $69.35 \pm 8.25$  歳)と、27 名の精神疾患または神経疾患の病歴のない HC(男性 11 名、女性 16 名、平均年齢  $68.15 \pm 8.38$  歳)が実



**図 1. 実験課題** 実験参加者には各 12 試行からなる Go 条件のブロックと No-Go 条件のブロックを交互に 2 回ずつ繰り返し施行した。Go 条件の試行では、初期状態として「見ない」のボタンが選択されており、画像を見たい場合はスペースキーを押して「見る」のボタンに選択をスイッチする必要がある。No-Go 条件の試行では、初期状態として「見る」のボタンが選択されており、画像を見たくない場合はスペースキーを押して「見ない」のボタンに選択をスイッチする必要がある。使用している画像は実際に使用した IAPS の画像と異なる。

験に参加した。PD 患者と HC の間で年齢( $t(45) = 0.49, p = 0.63, d = 0.14$ )と男女比( $\chi^2 = 3.64, p = 0.11, V = 0.28$ )に有意な差はみられなかった。PD 患者 1 名の教育歴のデータが欠落していたが、残りの PD 患者 19 名と HC の間で教育歴に差はみられなかった(PD 患者  $13.21 \pm 2.10$  年、HC  $13.70 \pm 2.48$  年、 $t(44) = -0.71, p = 0.48, d = -0.21$ )。PD の診断は、神経内科の専門医により International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) の基準をもとに下された(Postuma et al., 2015)。PD 患者の選択基準は、年齢 40 歳以降に発症し、50 歳以上 75 歳未満で、Hoehn-Yahr の重症度分類(Hoehn & Yahr, 1967) が I-IV 、 Mini-Mental State Examination (MMSE)(Folstein et al., 1975) の得点が 24 以上とした。PD と直接関係しない中枢神経系疾患の病歴(脳卒中、頭部外傷、てんかんなど)、深部脳刺激手術の病歴、家族性 PD の病歴、併存する精神疾患(例えば、統合失調症や躁うつ病)、薬物乱用および/またはアルコール依存症の既往または疑い、糖尿病、および MRI 画像での異常(脳梗塞や腫瘍など)があるものは除外した。その結果、PD 患者の PD

の症状に関連する指標の平均は罹患期間  $9.30 \pm 6.37$  年、レボドパ服用量  $588.06 \pm 223.13$  mg/day、Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III (MDS-UPDRS III)(Goetz et al., 2008)  $28.10 \pm 15.86$ 、Hoehn-Yahr の重症度分類ステージ  $3.00 \pm 0.77$ 、ステージ I: 0 名、ステージ II: 6 名、ステージ III: 8 名、ステージ IV: 6 名だった。HC は人材派遣団体に登録している地域住民から募集した。本研究は国立病院法人仙台西多賀病院と東北福祉大学の倫理委員会の審査を受け、承認された手続きで行われた。参加者はヘルシンキ宣言に従い、本研究についての説明を受けた上で、同意書に署名することで、参加に同意した。

## 実験刺激

International Affective Picture System (IAPS)(Lang et al., 1999)からヘビ、クモ、ゴキブリ、ハエ、ネズミ、イヌ、クマ、サメの 8 枚の不快情動の画像を選択した。これらの画像を 4 枚ずつの 2 つの画像リストに分け、実験課題の Go 条件と No-Go 条件で使用した。2 つの画像リストの間で情動価と覚醒度に違いはなかった(情動価  $t(6) = -0.41, p =$

0.70,  $d = -0.29$ 、覚醒度  $t(6) = 0.02, p = 0.98, d = 0.01$ )。画像リストと条件の組み合わせは参加者間でカウンターバランスした。

## 実験手続き

Hsee & Ruan (2016) のパンドラ効果という、何であるか不明な画像は不快なものであっても知りたいという好奇心についての課題を、Go/No-Go 課題に改変したものを実験課題として用いた(図 1)。実験課題は各 12 試行の Go 条件のブロックと No-Go 条件のブロックから構成された。各ブロックでは画像リストの 4 枚の画像が 3 回ずつ用いられた。Go 条件の試行では、まず、灰色の四角の上に「?」が表示され、その下に灰色の「見る」ボタンと、赤色の「見ない」ボタンが表示された。実験参加者は、灰色の四角で隠されている画像を見たい場合は 5 秒以内にスペースキーを押すことを求められた。5 秒間の間は、1 回スペースキーを押すと、「見る」ボタンが赤色に、「見ない」ボタンが灰色になり、ボタンを押すごとに、赤色になるボタンが切り替わる。No-Go 条件の試行では、まず、灰色の四角の上に「?」が表示され、その下に赤色の「見る」ボタンと、灰色の「見ない」ボタンが表示された。実験参加者は、灰色の四角で隠された画像を見たくない場合は 5 秒以内にスペースキーを押すことを求められた。5 秒間の間は、1 回スペースキーを押すと、「見る」ボタンが灰色に、「見ない」ボタンが赤色になり、ボタンを押すごとに、赤色になるボタンが切り替わる。Go ブロックでも、No-Go ブロックでも、5 秒経った時点で「見る」ボタンが赤色になっている場合は、画像が 3 秒間表示され、「見ない」ボタンが赤色になっている場合は、待機画像が 3 秒間表示された。その後、注視点が 1 秒間表示された。同じ画像が何

回も提示されることにより、実験課題が進むほど、慣れにより好奇心が低下する可能性があるため、Go ブロックと No-Go ブロックを交互に 2 回繰り返した。Go ブロックと No-Go ブロックの順番は参加者間でカウンターバランスした。実験課題終了後、表示されたそれぞれの画像について、情動価(1 不快-5 快)と覚醒度(1 鎮静-5 覚醒)を 5 段階で評価してもらった。

## 検査バッテリー

全般的な認知機能の違いについて検討するため、参加者に MMSE (Folstein et al., 1975)、Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(Nasreddine et al., 2005)、Frontal Assessment Battery (FAB)(Dubois et al., 2000)、Trail Making Test (TMT)(Reitan & Wolfson, 1985)、数唱、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) の 10 単語再生(Rosen et al., 1984)を含む検査バッテリーを実施した。また、参加者は Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)(Zigmond & Snaith, 1983)、Apathy Scale(Starkstein et al., 1993)、Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System (BIS/BAS) Scale(Carver & White, 1994)の質問紙に回答した。

## データ解析

統計解析は IBM SPSS Statistics バージョン 29 (IBM, USA)を用いて実施した。データ可視化の一部は MATLAB 2017b (MathWorks, USA)上で、レンンクラウドプロット(Allen et al., 2019)を用いて実施された。

PD 患者と HC の一般認知機能、前頭葉機能、作業記憶、エピソード記憶、性格特性、精神状態を比較するために、検査バッテリースコアに対して Two-sample t-test を実施した。各参加者について、語流暢性として、FAB の語の流暢性の単語数を、

TMT スコアとして、パート B の時間からパート A の時間の差を、数唱のスコアとして、順唱と逆唱の和を、ADAS の 10 単語再生のスコアとして、3 回のセッションの平均を算出した。質問紙では、BIS/BAS から BIS と BAS、HAD から不安と抑うつ、Apathy から無気力のスコアを算出した。そのため、検査バッテリーのスコアには、MMSE、MoCA、FAB、TMT、数唱、ADAS の 10 単語再生、BIS、BAS、不安、抑うつ、無気力のスコアが含まれていた。

実験課題では、Go 条件と No-Go 条件のそれぞれで、元々選択されていた選択肢と違う選択肢を選んだスイッチ回数を求めた。Go 条件のスイッチ回数は、キーを押してまで画像を見たいという欲求を反映しており、No-Go 条件のスイッチ回数は、キーを押してまで画像を見たくないという欲求を反映している。スイッチ回数について、グループ(PD 患者・HC)を参加者間要因に、条件(Go・No-Go)を参加者内要因にした二要因分散分析を行った。更に、同じ画像が何度も呈示されることにより、画像の不確実性が減少していくことから、課題の進行に伴う好奇心の変化を検討するため、PD 患者と HC のそれぞれで、条件とブロックを参加者内要因とした二要因分散分析を行った。また、PD 患者における嫌悪を押してまで画像を見たいという好奇心と、認知機能または精神状態との関連を調べるために、Go 条件と No-Go 条件のスイッチ回数の差と、PD 患者と HC の間の t-test で有意差を示したバッテリースコアとの相関分析を行った。更に、PD の症状に関連する指標との関連を調べるため、罹病期間、レボドパ服用量、MDS-UPDRSIII との相関分析を行った。

PD 患者と HC の間で画像に対する感じ方に違いがなかったかを確認するため、情動価と覚醒度

について、グループ(PD 患者・HC)を参加者間要因に、条件(Go・No-Go)を参加者内要因にした二要因分散分析を行った。

## 【結果】

### 検査バッテリー

表1. 検査バッテリーの結果

	PD患者	HC	p	
			平均 (SD)	
MMSE	28 (1.75)	28.44 (2.03)	0.440	n.s.
MoCA	24.15 (3.27)	24.41 (2.24)	0.750	n.s.
FAB	16.9 (1.12)	14.56 (1.89)	< 0.001	**
語流暢性	10.9 (2.87)	10.3 (2.81)	0.512	n.s.
TMT (秒)	41.65 (22.34)	34.48 (29.62)	0.370	n.s.
数唱	14.25 (2.79)	13.48 (3.59)	0.430	n.s.
10単語再生	7.38 (0.90)	7.27 (1.46)	0.770	n.s.
BIS/BAS Scale				
BIS	19.75 (2.20)	18.15 (3.27)	0.060	+
BAS	35.35 (4.70)	36.96 (6.03)	0.330	n.s.
HADS				
不安	6.15 (3.28)	7.59 (4.22)	0.210	n.s.
抑うつ	8.4 (3.56)	6.96 (3.06)	0.140	n.s.
Apathy Scale				
無気力	11.45 (6.38)	10.67 (6.31)	0.680	n.s.

\*\* =  $p < 0.01$ , \* =  $p < 0.05$ , + =  $p < 0.1$ , n.s. = Not significant

検査バッテリーの結果を表 1 に示す。一般認知機能、前頭葉機能、作業記憶、エピソード記憶、性格特性、精神状態を比較するために、MMSE、MoCA、FAB、語流暢性、TMT、数唱、ADAS の 10 語再生、BIS、BAS、不安、抑うつ、無気力のスコアについて PD 患者と HC の間で Two-sample t-test を実施した結果、FAB のスコアは PD 患者の方が HC よりも有意に高く( $t(43.21) = 5.31$ ,  $p < 0.01$ ,  $d = 1.46$ )、BIS のスコアも PD 患者の方が HC よりも高い傾向がみられた( $t(44.66) = 2.01$ ,  $p < 0.10$ ,  $d = 0.56$ )。それ以外のスコアには有意差はみられなかった(全て  $p > 0.10$ )。

## 実験課題

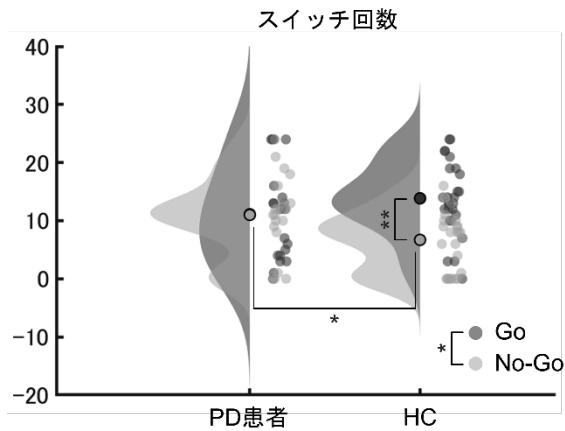


図 2. スイッチ回数 PD 患者と HC が Go 条件と No-Go 条件で初期設定の選択肢から選択を切り替えた試行数。\*  $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$

PD 患者と HC の間で画像に対する欲求に違いがみられたかを検討するため、スイッチ回数についてグループ(PD 患者・HC)を参加者間要因に、条件(Go・No-Go)を参加者内要因にした二要因分散分析を行った(図 2)。

その結果、Go 条件の方が No-Go 条件よりもスイッチ回数が多いという条件の有意な主効果がみられた( $F(1,45) = 5.76, p < 0.05, \eta^2 = 0.11$ )。また、HC で Go 条件の方が No-Go 条件よりもスイッチ回数が多いが( $p < 0.01$ )、PD 患者では差がなく( $p = 0.97$ )、No-Go 条件では服薬 PD の方が HC よりもスイッチ回数が多いが( $p < 0.05$ )、Go 条件では差がない( $p = 0.19$ )、という有意なグループと条件の交互作用がみられた( $F(1,45) = 5.45, p < 0.05, \eta^2 = 0.11$ )。グループの主効果は有意ではなかった( $F(1,45) = 0.43, p = 0.52, \eta^2 = 0.01$ )。

同じ画像が何度も表示されることによる画像への欲求の変化を検討するため、PD 患者と HC のそれぞれで、条件(Go・No-Go)とブロック(1 回目・2 回目)を参加者内要因とした二要因分散分析を行った(図 3)。その結果、PD 患者では、条件とブロックの主効果はみられなかったが(条件:  $F(1,19) = 0.00, p = 0.97, \eta^2 = 0.00$ 、ブロック:  $F(1,19) = 0.96, p = 0.34, \eta^2 = 0.05$ )、条件とブロックの交互作用が有意だった( $F(1,19) = 54.92, p < 0.01, \eta^2 = 0.74$ )。下位検定の結果、1 回目では Go 条件の方が No-Go 条件よりスイッチ回数が多く( $p < 0.01$ )、2 回目では No-Go 条件の方が Go 条件よりスイッチ回数が多く( $p < 0.01$ )。また、Go 条件では 1 回目の方が 2 回目よりスイッチ回数が多く( $p < 0.01$ )、No-Go 条件では 2 回目の方が 1 回目よりスイッチ回数が多く( $p < 0.01$ )。HC では、Go 条件の方が

スイッチ回数

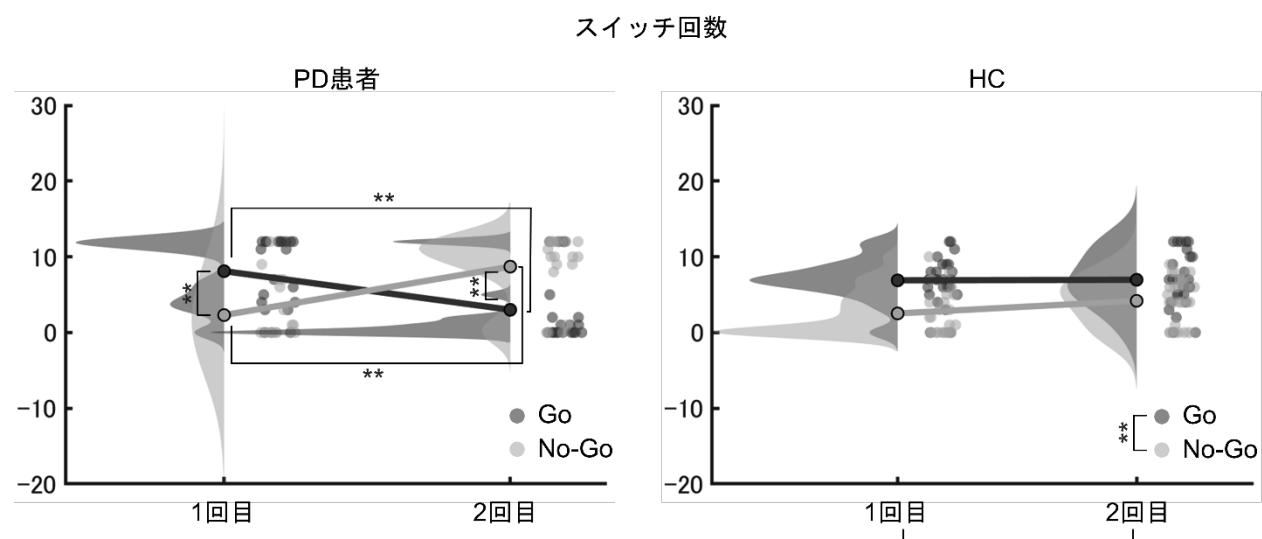


図 3. ブロック毎のスイッチ回数 PD 患者と HC が Go 条件と No-Go 条件の 1 回目と 2 回目のブロックで初期設定の選択肢から選択を切り替えた試行数。\*  $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$

No-Go 条件よりもスイッチ回数が多いという有意な条件の主効果と ( $F(1,26) = 17.00, p < 0.01, \eta^2 = 0.40$ )、2 回目の方が 1 回目よりスイッチ回数が多いという有意なブロックの主効果がみられた ( $F(1,26) = 7.02, p < 0.05, \eta^2 = 0.21$ )。また、条件とブロックの交互作用に有意傾向がみられた ( $F(1,26) = 3.32, p < 0.10, \eta^2 = 0.11$ )。下位検定の結果、1 回目と 2 回目の両方で、Go 条件の方が No-Go 条件よりもスイッチ回数が多かった(1 回目:  $p < 0.01$ 、2 回目:  $p < 0.05$ )。また、No-Go 条件で 2 回目の方が 1 回目よりもスイッチ回数が多かったが ( $p < 0.05$ )、Go 条件では差が見られなかった ( $p = 0.87$ )。

画像の感じ方に違いがみられたか調べるために、情動価と覚醒度のそれぞれについて、グループ (PD 患者・HC) を参加者間要因に、条件 (Go・No-Go) を参加者内要因にした二要因分散分析を行った結果、いずれの主効果も交互作用もみられなかった (全て  $p > 0.10$ )。

PD 患者における画像を見たいという好奇心と、認知機能または精神状態との関連を調べるために、Go 条件と No-Go 条件のスイッチ回数の差と、PD 患者と HC の間の t-test で有意差を示した FAB と BIS の相関分析を行った結果、FAB と好奇心の間に正の相関がみられたが有意傾向 ( $p = 0.09994\ldots$ ) であった。好奇心と BIS の間に有意な相関はみられなかった ( $p > 0.10$ )。更に、好奇心と PD 患者の罹病期間、レボドパ服用量、MDS-UPDRSIII との相関もみられなかった(全て  $p > 0.10$ )。

## 【考察】

本研究では、ドパミン治療薬を服用している PD 患者と HC の間で、不快な画像であっても不確か

なことを確かめたいというパンドラ効果と、能動的に行動することの相性に違いがみられるかを検討するため、Go または No-Go の行動で画像を見ることができる課題を用い、選択肢のスイッチ回数について解析した。その結果、以下の 2 つの結果が得られた。まず、画像を見るために Go の行動が必要な条件で、スイッチ回数は PD 患者と HC の間で変わらなかつたが、画像を見るために No-Go が必要な条件で、PD 患者は HC よりも見ないという選択肢にスイッチしていた。次に、PD 患者は、課題の前半では HC と同様に、Go 条件で No-Go 条件よりも選択肢をスイッチし画像を見ていたのに対して、課題の後半では Go 条件よりも No-Go 条件で選択肢をスイッチし画像を見なくなっていた。以下のパラグラフでそれぞれの結果について考察していく。

パンドラ効果と Go/No-Go 反応の関係を検討するため、選択肢のスイッチ回数についてグループと条件を要因にした二要因分散分析を行った結果、HC では No-Go 条件より Go 条件でスイッチ回数が多くなっていたのに対して、PD 患者ではそのような違いがみられず、また、Go 条件では、PD 患者と HC の間でスイッチ回数に違いがみられなかつたのに対して、No-Go 条件では、HC よりも PD 患者でスイッチ回数が多くなる、という有意な交互作用がみられた。Go 条件で PD 患者と HC でスイッチ回数に違いがみられず、No-Go 条件で違いがみられたという結果は、先行研究のドパミン薬剤介入によるパブロフ型バイアスの変化や、ドパミン治療薬を服用している PD 患者の金銭報酬に対するパブロフ型バイアスの結果と一致している (Eisinger et al., 2020; Guitart-Masip et al., 2014)。また、Go 条件で PD 患者と HC でスイッチ回数に違いがみられなかつたという結果は、

PD 患者においても HC と同様にパンドラ効果がみられたという先行研究の結果とも一致している(Shigemune et al., 2021)。ドパミン神経系は欲求を満たすために No-Go が必要な場合の行動を調節していると考えられる。ただし、No-Go の反応精度が上昇していた先行研究(Eisinger et al., 2020; Guitart-Masip et al., 2014)とは異なり、本研究では No-Go 条件でより選択肢をスイッチし、画像を見ないという選択をしている。この結果については、以下の 2 つの可能性が考えられる。1 つ目の可能性は、PD 患者において不快画像に対する回避が高まっており、積極的に不快な画像を見ないという行動をしている可能性である。PD 患者の性格特性に関する先行研究では、ドパミン神経系に関連する新奇探索(Novelty seeking)傾向は低下する一方で、セロトニン神経系に関連する損害回避(Harm avoidance)傾向は上昇することや(Tomer & Aharon-Peretz, 2004)、損害回避傾向は PD の進行にも関連していることが示されている(Buchman et al., 2014)。本研究でも、BIS のスコアが PD 患者で HC よりも高くなる傾向がみられており、このような損害回避傾向の上昇が、PD 患者に不快な画像から与えられる精神的な損害をより回避するという行動を促したのかもしれない。一方でドパミン神経系に関連する金銭や選択肢の損失回避(Loss aversion)は服薬 PD 患者でも低下する、という本研究の結果に一致しない知見を示す先行研究も存在している(Chen et al., 2020; Shigemune et al., 2022)。不快な刺激に対する姿勢と金銭や可能性の損失に対する PD 患者の行動については異なる知見が得られているため、この可能性については更なる精査が必要だろう。2 つ目の可能性は、PD 患者は、脱抑制により条件に依らずキーを押してしまっている可能性である。PD 患

者では、ギャンブル課題において衝動的な判断が増えることや(Colautti et al., 2021)、反応阻害課題において行動を抑制する過程に障害がみられることが示されている(Manza et al., 2017)。そのため、PD 患者は Go と No-Go に限らず、キーを押す Go の反応を止められないのかもしれない。しかし、本研究では脱抑制を含む前頭葉機能について、PD 患者で障害がみとめられておらず(むしろ FAB のスコアは、PD 患者の方が HC よりも有意に高い)、脱抑制による可能性は低いと考えられる。この可能性については、課題の進行に伴う変化についての次のパラグラフで更に考察していく。

何度も同じ画像が呈示されるという課題の進行に伴う好奇心の低下について検討するため、PD 患者と HC のそれぞれで条件とブロックを要因にした二要因分散分析を行った。その結果、PD 患者ではスイッチ回数が、課題の前半は Go 条件で多く、課題の後半は No-Go 条件で多いという条件とブロックの交互作用がみられ、HC では Go 条件の方が No-Go 条件よりもスイッチ回数が多いという条件の主効果がみられた。つまり、PD 患者は、課題の前半は HC と同様に積極的に不快画像を見ているが、課題の後半は積極的に不快画像を見なくなってしまっており、何度も同じ画像が呈示されることによる好奇心の低下が早く表れていると考えられる。このような課題の進行に伴う好奇心の低下は、HC でも No-Go 条件でのみ 2 回目の方が 1 回目よりもスイッチ回数が多いという条件とブロックの交互作用の傾向としてみられている。少なくとも 1 回目では Go 条件の方が No-Go 条件よりもスイッチ回数が多くなっていることから、先のパラグラフで挙げた PD 患者が脱抑制により条件に依らずキーを押してしまっている可能性はほぼ否定できると考えられる。別の可能性として、

PD 患者では画像に対する学習が早く完了するため、画像を見なくなる可能性が考えられる。しかし、先行研究では PD 患者では運動学習や報酬の強化学習などの学習能力が低下することが示されていることと(Costello et al., 2022; Cristini et al., 2023)、本研究で短期記憶や長期記憶を含む MMSE、MoCA、数唱、ADAS の 10 語再生などの認知機能のスコアは PD 患者と HC で有意な違いがみられなかつたことから、PD 患者で学習が早く完了している可能性は低いだろう。一方、近年の研究では、学習すること自体が好奇心を引き起こし、学習進度(Learning progress)が好奇心に関連する可能性が提唱されている(Poli et al., 2024)。そのため、学習進度を高めたいというモチベーションが低くなっているため、課題の後半では画像を見なくなっている可能性がある。このような可能性は、PD 患者においてパンドラ効果は維持されているものの、画像全体への興味は失われているという先行研究とも一致している(Shigemune et al., 2021)。

これらの考察から結論として、PD 患者では好奇心を満たすために静止が必要な場合でも、不快画像により損害回避が高まるため、もしくは実験課題を学習することへの興味が失われるため、好奇心を満たさない行動をすることが示唆された。好奇心を満たすために行動するというパブロフ型バイアスに一致する行動よりも、好奇心を満たすために行動しないというパブロフ型バイアスに一致しない行動の方が損なわれやすいといえる。今後の展開として、PD 患者の好奇心の損なわれやすさに着目した研究が必要となってくるだろう。

## 【引用文献】

Allen, M., Poggiali, D., Whitaker, K., Marshall, T. R., & Kievit, R. A. (2019). Raincloud plots: a multi-

- platform tool for robust data visualization. *Wellcome Open Research*, 4, 1–51.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5 revises (DSM-5R)*.
- Berlyne, D. E. (1950). Novelty and curiosity as determinants of exploratory behavior. *British Journal of Psychology. General Section*, 41(1–2), 68–80.
- Buchman, A. S., Yu, L., Wilson, R. S., Shulman, J. M., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2014). Harm avoidance is associated with progression of parkinsonism in community-dwelling older adults: A prospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 14(1), 54.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333.
- Chen, X., Voets, S., Jenkinson, N., & Galea, J. M. (2020). Dopamine-dependent loss aversion during effort-based decision-making. *Journal of Neuroscience*, 40(3), 661–670.
- Colautti, L., Iannello, P., Silveri, M., & Antonietti, A. (2021). Decision making in Parkinson's disease: an analysis of the studies using the Iowa gambling task. *The European Journal of Neuroscience*, 54(10), 7513–7549.
- Costello, H., Berry, A. J., Reeves, S., Weil, R. S., Joyce, E. M., Howard, R., & Roiser, J. P. (2022). Disrupted reward processing in Parkinson's disease and its relationship with dopamine state and neuropsychiatric syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 93(5), 555–562.
- Cristini, J., Parwanta, Z., De Las Heras, B., Medina-Rincon, A., Paquette, C., Doyon, J., Dagher, A., Steib, S., & Roig, M. (2023). Motor memory consolidation deficits in Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Parkinson's Disease*, 13(6), 867–894.
- Dickinson, A., & Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior*, 22(1), 1–18.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621–1626.
- Eisinger, R. S., Scott, B. M., Le, A., Ponce, E. M. T., Lanese, J., Hundley, C., Nelson, B., Ravy, T., Lopes, J., Thompson, S., Sathish, S., O'Connell, R. L., Okun, M. S., Bowers, D., & Gunduz, A. (2020). Pavlovian bias in Parkinson's disease: an objective marker of impulsivity that modulates with deep brain stimulation. *Scientific Reports*, 10(1), 13448.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975).

- “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... Zweig, R. M. (2008). Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson’s disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170.
- Gray, J. A., & Mcnaughton, N. (2003). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system, second edition* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Gruber, M. J., Gelman, B. D., & Ranganath, C. (2014). States of curiosity modulate hippocampus-dependent learning via the dopaminergic circuit. *Neuron*, 84(2), 486–496.
- Guitart-Masip, M., Economides, M., Huys, Q. J. M., Frank, M. J., Chowdhury, R., Duzel, E., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2014). Differential, but not opponent, effects of l-DOPA and citalopram on action learning with reward and punishment. *Psychopharmacology*, 231(5), 955–966.
- Guitart-Masip, M., Fuentemilla, L., Bach, D. R., Huys, Q. J. M., Dayan, P., Dolan, R. J., & Duzel, E. (2011). Action dominates valence in anticipatory representations in the human striatum and dopaminergic midbrain. *Journal of Neuroscience*, 31(21), 7867–7875.
- Guitart-Masip, M., Huys, Q. J. M., Fuentemilla, L., Dayan, P., Duzel, E., & Dolan, R. J. (2012). Go and no-go learning in reward and punishment: interactions between affect and effect. *NeuroImage*, 62(1), 154–166.
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442.
- Hsee, C. K., & Ruan, B. (2016). The Pandora effect: the power and peril of curiosity. *Psychological Science*, 27(5), 659–666.
- Kang, M. J., Hsu, M., Krajbich, I. M., Loewenstein, G., McClure, S. M., Wang, J. T., & Camerer, C. F. (2009). The wick in the candle of learning. *Psychological Science*, 20(8), 963–973.
- Lang, P., Bradley, M., & Cuthbert, B. (1999). International affective picture system (IAPS): Instruction manual and affective ratings. *The Center for Research in Psychophysiology*, University of Florida.
- Manza, P., Amandola, M., Tatineni, V., Li, C. S. R., & Leung, H. C. (2017). Response inhibition in parkinson’s disease: a meta-analysis of dopaminergic medication and disease duration effects. *Npj Parkinson’s Disease*, 3(1), 23.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
- Poli, F., O’Reilly, J. X., Mars, R. B., & Hunnius, S. (2024). Curiosity and the dynamics of optimal exploration. *Trends in Cognitive Sciences*, 28(5), 441–453.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601.
- Reitan, R. M., & Wolfson, Deborah. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation*. Neuropsychology Press.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer’s disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364.
- Shigemune, Y., Kawasaki, I., Baba, T., Takeda, A., & Abe, N. (2022). Decreased sensitivity to loss of options in patients with Parkinson’s disease. *Neuropsychologia*, 174, 108322.
- Shigemune, Y., Kawasaki, I., Midorikawa, A., Baba, T., Takeda, A., & Abe, N. (2021). Intrinsic motivation in patients with Parkinson’s disease: a neuropsychological investigation of curiosity using dopamine transporter imaging. *Neurological Sciences*, 42(8), 3349–3356.
- Starkstein, S. E., Paul Fedoroff, J., Price, T. R., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1993). Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*, 24(11), 1625–1630.
- Tomer, R., & Aharon-Peretz, J. (2004). Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson’s disease: Effects of asymmetric dopamine deficiency. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(7), 972–975.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.