

PART 1 情動とリズム # 新刊：脳と精神—生命のリズムと社会性—

生命のリズム (序章：巻頭言)	11
天上の序曲 ゲーテ、日輪 Goethe.....	11
リズム出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』	11
音楽におけるリズム 基本.....	11
[編集] 応用.....	12
[編集] 舞踊音楽等とリズム.....	13
[編集] リズムと数学.....	13
リズムの発生 リズムと脳.....	13
呼吸・循環・睡眠・意識・・・・脳幹、脊髄.....	14
自律神経系.....	14
神経内分泌系.....	15
脳幹網様体.....	16
ホメオスターシス (内部環境調節) (図8、図9)	17
1. 自律神経系.....	18
2. 内分泌系の調節.....	19
3. 免疫系との関係.....	21
感情・情動・・・・脳辺縁系・間脳・視床下部・小脳・	22
情動機構の形態的ベースとその障害 (図6)	22
脳辺縁系.....	24
脳辺縁系の発達異常と高次神経活動.....	25
認知・自我意識・意欲・意思・・・・大脳.....	26

認知と情動と運動について.....	26
ロゴスとパトス.....	27
精神医学.....	29
精神病 英 psychosis, 独 Psychose (1845—Feuchtersleben) [ギリ psyche 精神、ギリ osis (病的) 状態]、Geisteskrankheit,仏 maladie mentale.....	29
精神科学.....	29
・睡眠障害の症例.....	30
・摂食障害の症例.....	30
・うつ病の症例.....	30
・躁うつ病の症例.....	31
・PTSD の症例.....	33
・統合失調症の症例 (その1)	33
Tk① 統合失調症『症例』 (その2)	35
・神経症の症例.....	36
アルツハイマー病 (認知症・痴呆) の症例.....	38
悩む精神・自殺	39
精神医学と精神病の歴史.....	40
19 世紀後期の精神医学.....	40
精神医学瞥見 (20 世紀初頭より)	47
ジャクソンの階層理論とエイの器質力動論.....	52
機能の階層 (ジャクソンと精神医学—アンリー・エーより)	54

アンリ・エイ Henri Ey の学説—下位構造から上位構造への発達と組織化およびその解体の 弁証法的学説—.....	59
表 4-1, Ey による精神疾患の“臨床的種類” espèces cliniques.....	61
19世紀、20世紀の精神科学（粗描）.....	70
精神神経科学への道程.....	71
癲癇 (epilepsy)	71
癲癇（てんかん）とは、その歴史をふくめて.....	71
てんかんについて（秋元）.....	72
てんかん（生物学的考察）.....	76
てんかん英 epilepsy, 独 Epilepsie, 仏 épilepsie（西丸）.....	79
神経症（ノイローゼ、neurosis）.....	81
神経症 英 neurosis, 独 Neurose, 仏 névrose（西丸）.....	83
ヒステリー 英 hysteria, 独 Hysterie（西丸）.....	84
Sigmund Freud (1856-1939) 精神分析 Darwin に学ぶところ多かった？(p.993).....	84
フロイト Freud, Sigmund 1856～1939 (415).....	84
フロイト Sigmund Freud.....	85
精神分析 英 psychoanalysis, 独 Psychoanalyse（1893 Freud）、仏 psychanalyse.....	85
精神分析 psycho-analysis (255-6).....	86
コンプレックス complex (156).....	87
精神力動論 英 psychodynamics, 独 Psychodynamik, 仏 psychodynamique	87
進行麻痺.....	87
治療と科学.....	87
統合失調症 (schizophrenia) 両価性 (Ambivalenz) 知・情・意.....	88
精神分裂病 英 schizophrenia, 独 Schizophrenie, 仏 schizophrénie（西丸）.....	89
分裂病基本症状 英 primary symptoms of schizophrenia, 独 Grundsymptome der Schizophrenie, symptômes primaires de la schizophrénie,（西丸）.....	90
a.精神分裂病の形態学的研究.....	91
表 脳の領域別にみた形態異常の有無に関する主要な報告.....	91
形態異常研究全般についての概観.....	93
前頭葉の研究.....	98

側頭葉内側部・辺縁系と前頭葉機能障害の関連.....	101
神経発達障害仮説と今後の課題.....	102
おわりに.....	103
文 献.....	103
b.分裂病の神経発達障害仮説.....	111
c.精神分裂病の発病に関する仮説.....	113
d.精神分裂病の神経解剖学的研究.....	117
註.....	120
精神分裂病における両価性と能動性欠如（自閉）について.....	122
躁うつ病、うつ病、鬱と躁.....	123
躁鬱病（manic-depressive psychosis）.....	123
躁うつ（鬱）病 英 manic-depressive psychosis,独 manisch-depressives Irresein, 仏 psychose maniaque-dépressive（西丸）.....	124
躁うつ病の神経解剖学的考察.....	125
1 情動とその座.....	125
2 躁うつ病と前頭前野.....	126
3 躁うつ病と皮質下構造.....	127
f.大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	130
1. はじめに.....	130
2. 大脳辺縁系の解剖および機能.....	130
3. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	132
4. てんかん性抑うつ（ictal depression）.....	133
5. おわりに.....	134
文献.....	134
g.うつ病のモノアミン仮説はどう変わったか.....	135
I. モノアミンと躁うつ病.....	135
II. うつ病ではアミンの受容体に異常があるか.....	137
III. アミン機能低下説の再登場.....	139
おわりに——遺伝子レベルの研究から、包括モデルへ.....	141
参考文献.....	141
h.躁うつ病（単極型うつ病を含む）および抗うつ薬のモノアミン仮説.....	142
1) 5-HT代謝の異常.....	143

2) catecholamine 代謝の異常.....	144
i.抗うつ薬と“モノアミン仮説”	147
躁鬱病における感情障害について.....	148
精神分裂病と躁うつ病.....	149
精神医学における薬物治療・療法の歴史・学説理論.....	160
精神病に対する薬物治療研究の歴史.....	160
モノアミンと精神神経薬理.....	160
抗精神病薬の薬理作用—I.ドパミンとの関係.....	163
抗精神病薬の薬理作用-II.ドパミン以外の神経伝達物質との関係.....	173
非定型抗精神病薬(その2)	175
逆耐性現象.....	177
精神病と受容体(レセプター)	180
受容体過感受性仮説.....	180
ドーパミン受容体.....	182
二次メッセンジャー仮説.....	184
興奮性アミノ酸と精神分裂病.....	187
Dopamin D2 受容体 と Glutamate NMDA 受容体.....	190
精神神経病用薬.....	191
1) 抗精神病薬.....	191
2) 抗不安薬.....	192
3) 抗躁薬.....	192
4) 抗鬱薬.....	192
5) 抗癲癇薬.....	192
6) 抗パーキンソン薬.....	192
7) 睡眠薬.....	192

8) 抗酒薬.....	192
9) 抗痴呆薬.....	192
10) 脳循環・代謝改善薬.....	192
11) その他.....	193
社会と個の接点、その上に生じる病気・人間的つながり.....	193
顔の表情.....	193
目の動き.....	193
ストレス処理のためのこころと脳のしくみ.....	193
A, こころのしくみ.....	194
B, 脳のしくみ.....	194
過労.....	194
正規会社員とパート（1/4）・臨時職員.....	194
臨界期について.....	195
脳の発達に重要な「臨界期」には何が起きているの?.....	195
臨界期（運動・精神・こころ）と教育（津本より）.....	198
「発達脳視覚野の可塑性とそのメカニズム」.....	200
脳発達と学習.....	201
「サイレントシナプスが目を覚ます」.....	201
"幼弱な脳から成熟した脳への発達過程".....	201
（臨界期 / 感受性期）.....	206
脳の発達には抑制性の刺激が不可欠であることを発見	

一脳も甘やかすと発達しない？一.....	207
睡眠の視覚経験依存的な発達とその臨界期を発見	
一 睡眠も育つ -.....	213
補足説明.....	215
体力・運動能力の発達と臨界期	222
1) 体力・運動能力の概念	223
2) 運動能力の発達と臨界期（準備期、レディネス）	223
3) 巧みさを高める	224
4) ねばり強さを高める	225
5) 力強さを高める	228
6) 成人身長を予想する。	228
<意見>	
.....	229
知性や感性にも臨界期があるのか	
私が知能教育と共に非常に重きを置いているのが感性の教育です。	230
「脳科学と教育」研究において取り組むべき研究領域.....	232
精神分裂病の経過	243
脳の性分化.....	246
1. 脳の性分化と臨界期.....	247
2. 脳の性分化と性ホルモン	247
3. 脳の性分化の防御.....	248
4. 脳の形態的性差.....	248

5. 脳のシナプス結合様式の性差.....	249
6. 脳の機能的性差.....	250
発達障害（発達と臨界期）	251
子供の社会への適応障害.....	251
心因反応.....	251
パニック障害.....	251
摂食障害.....	251
摂食調節のしくみ.....	251
1. はじめに.....	251
2. 満腹感の発生.....	252
3. 空腹感の発生.....	253
4. 視床下部による摂食調節.....	254
摂食調節の新しい概念.....	255
1. レプチン.....	255
2. 視床下部の摂食関連ペプチド.....	257
満腹中枢はどこにあるのか？.....	260
1. 金硫化グルコース（GTG）投与実験.....	260
2. ラット視床下部の電気破壊実験.....	262
3. 摂食抑制機構における α -MSHの重要性.....	264
摂食促進のしくみ.....	266
1. 視床下部外側野の摂食促進ペプチド.....	266
2. MCH.....	267
3. 視床下部弓状核の摂食促進ペプチド.....	267
4. 摂食促進のメカニズム.....	269
広汎性・・・障害.....	270
ADHD 多動注意欠如.....	271
森田神経質.....	271

感情障害.....	271
人格障害.....	271
性格障害: 気質・病質・病気 (異常—精神病) クレッチマー「性格と体格」	272
機能障害 (脳・精神) とリハビリテーション.....	272
神経の再生・移植.....	272
神経組織の脳内移植についての私見.....	273
神経移植の現況と展望(neural transplantation)	281
PLASTICITY/REGENERATION/TRANSPLANTATION.....	284
ES cells, stem cells,	284
NEURON AND GLIA	285
神経科学の基礎的研究.....	285
細胞内シグナル伝達.....	285
●Gタンパク質 G protein.....	285
●シグナル伝達 signal transduction [細胞情報伝達]	286
●セカンドメッセンジャー second messenger [細胞内情報伝達物質 intracellular messenger]	288
細胞内シグナル伝達 (レセプター・キナーゼ、図)	288
膜受容体の種類と機能.....	288
プロテインキナーゼ概要.....	295
Aキナーゼ, Cキナーゼ, CaMキナーゼ.....	299
MAPキナーゼカスケード.....	301

レセプター型チロシンキナーゼ.....	302
細胞質型チロシンキナーゼ.....	304
脳の画像解析 (BRAIN IMAGING)	307
MRI (magnetic resonance imaging) T1 weighted: (脳室一黒 ; 白質・線維一白).....	307
CT (X-ray computed tomography).....	308
DTI(diffusion tensor imaging)	308
TMS (transcranial magnetic stimulation).....	308
PET (positron emission tomography).....	308
MEG(Magnetoencephalography、脳磁図).....	308
EEG(Electroencephalography、脳波、脳電図).....	308
遺伝子.....	308
動物の進化と条件反射.....	308
分子.....	309
神経回路網.....	310
脳の全体構成.....	310
Mental activities: 脳全体の機能.....	310
神経栄養因子.....	310
NGF.....	310
BDNF.....	310
接着因子.....	310
細胞接着分子 (分子構造モデルの図入り)	310
A. 研究小史.....	312
B. 細胞接着分子.....	314
C. 細胞基質接着分子.....	318
D. 基質 (間) 接着分子.....	319
●RGD 配列 [RGD sequence]	323

R G D [配列] (分生KW辞典)	324
MUTANT,	325
Pax6, Nkx2.1, reeler.....	325

以上目次

生命のリズム (序章：巻頭言)

天上の序曲 ゲーテ、日輪 Goethe

CLOCK・・・すべての key words となる

この最初の言葉が Leitmotif となる。書の意図する方向性を示す。

小宇宙から大宇宙へ Faust, Mephist

リズム出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) 』

音楽におけるリズム 基本

==Rhythm in music==

All musicians, [[instrumentalist]]s and vocalists, work with rhythm, but in modern music a [[rhythm section]] generally consists of [[percussion instrument]]s, bass and possibly [[chordal instrument]]s (e.g., [[guitar]], [[banjo]]) and [[keyboard instrument]]s, such as [[piano]].

In recent years, music theorists have attempted to explain connections between rhythm, meter, and the broad structure and organization of sound events in music. Some have suggested that rhythm (and its essential relationship to the temporal aspect of sound) may in fact be the most fundamental aspect of music. Hasty (1997, p. 3), for example, notes that "Among the attributes of rhythm we might include continuity or flow, articulation, regularity, proportion, repetition, pattern, alluring form or shape, expressive gesture, animation, and motion (or at least the semblance of motion). Indeed, so intimate is the connection of the rhythmic and the musical, we could perhaps most concisely and ecumenically define music as the 'rhythmization' of sound."

Rhythm is likely the most fundamental aspect of music, because percussion instruments were likely in use long before stringed instruments. Tribal groups dancing to music made only with percussion instruments is an ancient human practice, which reportedly continues today. The three fundamental elements of music are rhythm, melody, and harmony.

楽曲全体に渡り安定して繰り返される構造化された時間的パターン。[メロディ](#)(旋律)、[ハーモニー](#)(和声)とともに音楽の三要素のひとつとされる。

有音と無音、音量の強弱、さらに各々の時間配分といった構成要素を複雑に組み合わせた結果、感受可能な組合せとして表現される。この場合、無音が果たす役割はたいへん重要でリズムの根幹と言える。有音と無音の関係は、人の呼吸に近い。両方の組合せがあって初めて成り立つ。加えて、重要な拍を際立たせる繊細な表現法が多数存在する。これらは、楽曲のスタイルや形式によって制約を受ける。拍が2という単純なリズムもあるし、拍が32という複雑なものもある。拍にしても1と扱うか、1/2と感じるか、1/32とするかなど様々だ。

当然、重要な拍を担当する楽器の機能上の制約も極めて重要である。例えば、[チューバ](#)は理論的に正確なタイミングで音を出すことが難しい。しかし、数値に出来ない微妙な遅れ感と、音が出始めてから綺麗な音が出るまでの間が絶妙な味わいを出す。とはいえチューバは基本的にリズム楽器である事に注目していただきたい。そのような間がリズムを彩っているからだ。

以上は、演奏者や理論家の視点といえる。

リスナーは楽曲を聴きながら指でテンポをとり肩をゆらす。強拍をなぞっているだけの場合もあるが、一まとまりのリズムを楽しんでいる事も多い。

この場合、強拍が無音であっても楽曲を聴くうちに、無音部分にアクセントがあることを体感する場面が多々ある。リスナーは音の有無ではなく楽曲全体で繰り返されるパターンに反応している。このように、リズムは非言語の世界にありながら、とても強力な伝播力をもっている。

[編集] 応用

音楽においては、音の開始点が知覚されやすいので、時間軸における点を主として音の開始点で示す。音の開始点から次の音の開始点までの長さを、順次いくつか並べたものが、音楽におけるリズムである。

人の耳は音の開始には敏感だが、音の終了にはあまり注意を払わない傾向がある。これは、音が残響することによって音の終了がはっきりと作り得ないことや、人間の聴覚に残像効果がある(音が鳴りやんでもまだしばらく音が続いているように感じる)ことにもよるであろう。またこの傾向は、物を叩いたときの音のような、音が次第に弱くなっていくような音について顕著である。したがって、音の開始は時間軸の点を示すが、音の終了によって点を示すことは困難である。

それゆえ一般にはリズムを「音の長さを順次並べたもの」と定義することができる。ただし、この場合における「音の長さ」とは、実際の音の長さではなく、概念上の音の長さ、すなわち、次の音が出るまでの長さのことである。

このとき、音の開始点の時間間隔だけでなく、音の強さや音が実際に終了するまでの時間によって、リズム感が異なることがある。

等しい間隔で打たれる基本的なリズムを、[拍節](#)と言い、そのひとつひとつの時間単位を拍という。拍は、一般に、人間の歩行の一步一步に擬せられる。拍は実際に常に音によって示されなけれ

ばならないわけではなく、しばしば概念化して、音によって示されなくても拍を感じるができることがある。

拍の周期の長短によって、音楽の速度を感じる。これをテンポという。

拍に重軽が生じ、原則としてそれが一定のパターンで周期的に繰り返されるとき、拍子という。様々な民族の音楽の中でも、リズムを持たないものはおそらくほとんど存在しないと思われるが、リズムの現れ方は民族や音楽のタイプによって様々である。拍や拍子のない音楽は、世界各地に見られる。

西洋音楽や多くの民族音楽にあつては、リズムは拍子の上に作られる。この場合、拍を結合したり、拍を等分したり、等分した拍をさらに結合したりして、リズムを作成する。また、拍子のないリズムも存在する。これを自由リズムと呼ぶことがある。

モンゴル音楽におけるオルティン・ドーとボギン・ドーの区別は、拍子の有無を表すわかりやすい用語である。オルティン・ドー（長い歌の意）は拍子のない歌、ボギン・ドー（短い歌）は拍子に乗った歌である。

[編集] 舞踊音楽等とリズム

舞踊音楽等においては、同じリズムの繰り返しとその舞踊や音楽を特徴づけることが多い。すなわち、メヌエットにはメヌエットの、ワルツにはワルツの、ボサノバにはボサノバのリズムがある。また、ジャズやジャズを起源とする音楽は、スウィング、エイトビート、シックスティーンビートといったリズムを持っている。

[編集] リズムと数学

人間が定量記譜上において知覚することのできるリズムは「一拍の等分(ヘンリー・カウエル)」、「一拍の等倍(オリヴィエ・メシアン)」、「一拍単位の基準値の変更(エリオット・カーター)」の三つを組み合わせることしか出来ないことが20世紀中葉に発見された。

しかし、人間はこれらの記譜のしがらみを越えたリズムを口承で伝えてきたと、多くの音楽学者によって見られている。

現在の作曲家は、今でも新しいリズム言語を時代に応じて開発しているが、前述の三つの原則は変わらない。

リズムの発生 リズムと脳

文献

川村浩： 「脳とリズム」 朝倉書店 1989

Russell Foster and Leon Kreitzman:
Rhythms of Life, profile Books, 2004

本間徳子 訳 「生物時計はなぜリズムを刻むのか」、日経 BP 社 2006

佐野豊著「視床下部」

嶋津孝著 「脳の中の視床下部、成人病との関連をさぐる」1999年、北里図書館 WL312, sh46n, 1999, 著者は1999年阪大卒、解剖 AOP、神経化学（東京精神研）、医化学、ANS、代謝、バイオリズム

呼吸・循環・睡眠・意識・・・・・・・・脳幹、脊髄

自律神経系

自律神経系は植物神経系とも呼ばれているように、運動知覚系と異なって随意筋の運動、外界の知覚ではなく、内臓諸器官の機能、すなわち植物機能をつかさどる。自律神経系は拮抗する作用をもつ交感神経系と副交感神経系からなり、すべての臓器に神経線維を送っている。交感神経の線維にはエピネフリン作動性とコリン作動性の両種類があるが、副交感神経線維はすべてコリン作動性である。

交感神経と副交感神経の拮抗作用

器官	交感神経	副交感神経
瞳 孔	散 大	縮 小
心 拍	増 大	減 少
冠状血管	拡 張	収 縮
副腎皮質	エピネフリン ノルエピネフリン 分 泌	
胃腸管	蠕動減弱	蠕動増強
汗 腺	分泌増加	神経線維連絡なし
毛 髪	立 毛	神経線維連絡なし

交感神経系と副交感神経系の末端器官におよぼす拮抗作用の主なものをあげると、表のようである。交感神経系の作用が末端器官の機能に対して促進的であるのに対して、副交感神経のそれは抑制的である。ストレス反応の際の怒り、不安、恐怖などの情動 emotion に随伴する身体的変化、瞳孔散大、顔面蒼白、冷汗、動悸、立毛、ふるえなどは交感神経系の活性亢進として、また、失神は副交感神経系の刺激状態として理解できる。また、ストレス病としてしばしば自律神経系機能の失調状態が見られることなど、自律神経系がストレス処理機構の重要な神経装置であることをものごとっている。

自律神経の脳内中枢は間脳視床下部であることが、スイスの生理学者 Walter Rudolf Hess (1881~1973) により明らかにされ、彼はこの内臓器官の制御に関する機構に研究によって、1949年ノーベル賞を受賞した。

彼は、視床下部内の交感神経系制御を営む領域を向活動帯 **ergotrope Zone**、副交感神経系のそれを向栄養帯 **trophotrope Zone** と名づけた。向活動帯は視床下部の後方部分、向栄養帯は前方部に分布していること動物実験によって確かめられた。交感神経系と副交感神経系の拮抗作用は視床下部によって統御され、生体内環境のホメオスターシスが保たれているが、ストレスが加わると拮抗関係が変化してこれに対抗することになるのである。⁹⁾

視床下部は自律神経系の高次中枢であるとともに、次に述べる脳下垂体副腎皮質系、すなわち神経内分泌系の中枢でもある。

内分泌系

神経内分泌系

神経内分泌系のかなめである下垂体は、前葉から副腎皮質刺激ホルモン adrenocorticotrophic hormone ACTH、甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone TSH、性腺刺激ホルモン gonadotropine hormone、卵胞刺激ホルモン follicle stimulating hormone FSH、黄体刺激ホルモン luteinizing hormone LH、黄体維持ホルモン luteotrophin のように、標的内分泌腺の分泌を支配するものと、催乳ホルモン prolactin、成長ホルモン growth hormone GH のように直接働きかけるものが分泌される。また、後葉からはオキシトシン oxytocin、抗利尿ホルモン antidiuretic hormone ADH が放出される。

視床下部は、下垂体のホルモン産生に対してこれを統御する司令部であり、工場である。すなわち、前葉に対しては、視床下部分泌細胞で作られる化学物質 releasing substance が血行を介しておくられ、そのホルモン放出を制御し、後葉には視床下部神経核細胞からの神経軸索を介して神経核分泌細胞で産生されたホルモンがおくられている。このような機序によって下垂体の内分泌生産活動は、自律神経系とともに間脳視床下部によって見事に制御される。

ストレス処理の第一線部隊である自律神経系と神経内分泌系の機能は、ともに間脳視床下部の指揮下におかれている。しかし間脳視床下部は中間の司令部であり、それより上級の

司令部がある。それは 1940 年代以後研究の著しく進んだ大脳辺縁系¹²⁾¹⁸⁾である。

脳幹網様体

脳幹網様体は延髄、橋、中脳の中心部、視床汎性投射系にいたるニューロン網で構成されている領域で、知覚伝導路の側枝をいれ、汎性視床投射系を介して新皮質に広汎にわたってインパルスを送るとともに、中脳網様体を介して辺縁系、視床下部にもインパルスを送っている¹²⁾³⁾。Magoun らの実験¹³⁾は、網様体を刺激すると、その部位によりさまざまなストレス反応を惹起することを証明している。ストレス反応が、新皮質を除去した動物にも網様体の刺激によって起こる事実は、ストレス処理の脳のしくみが新皮質のあまり発達していない動物にも存在すること、個体発生的には出生と同時にそれが存在することとよく符合する。

もとよりこのことは、新皮質がストレス処理のしくみにまったく無関係であることを意味するものではない。

人において最も高度に発達した新皮質は、既成の古い脳構造（辺縁系、脳幹網様系）がになっているストレス処理のしくみを強化し、修正する役割を果たしている。

ストレスの意味とその処理のためのところと脳のしくみを述べたが、それから導かれるストレス克服の道を次に要約しておこう。

①人生はストレスとの闘いであるが、ストレスのなかには、個人あるいは集団の努力で除去できるものがある。その最大のもは戦争である。郊外、騒音などの産業ストレス、テクノロジーの進歩に伴う人間ロボット化、孤立化などのストレスを少なくする努力が個人と集団にとって必要である。

②ストレスを軽くするための工夫が必要である。そのためのさまざまな方法が多くの人によって書かれ、語られているが、人は自分に適した仕方を発見すべきである。

③しかし、最も大切なことは、ストレスから逃避しないで、ストレスの意味を理解し、それに立ちむかうことである。人にはストレスを処理するためのところと脳のしくみが生まれつきそなわっているからである。

ホメオスターシス（内部環境調節）（図8、図9）

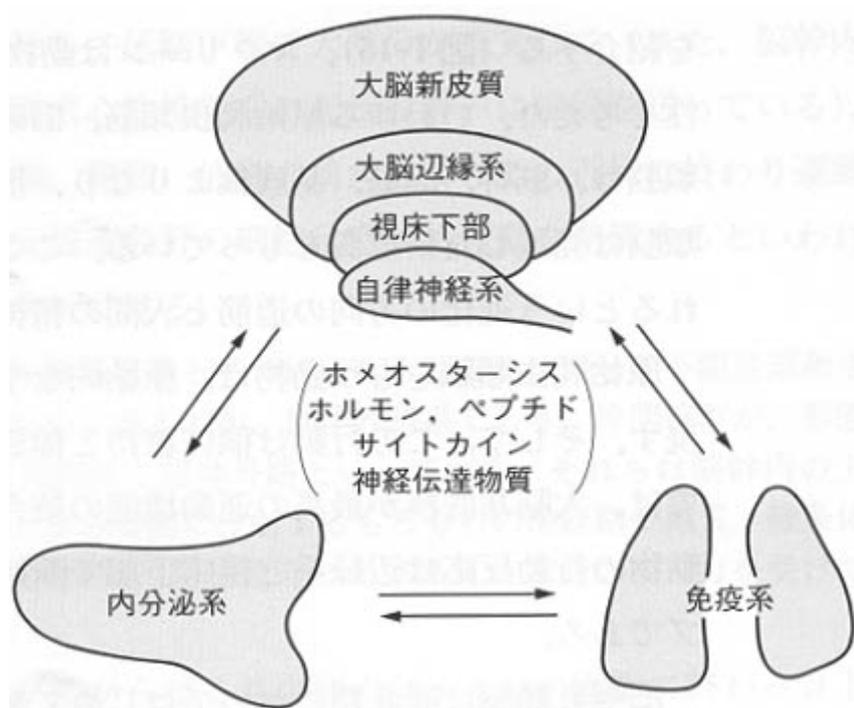


図8: 神経系、内分泌系、免疫系の鼎談

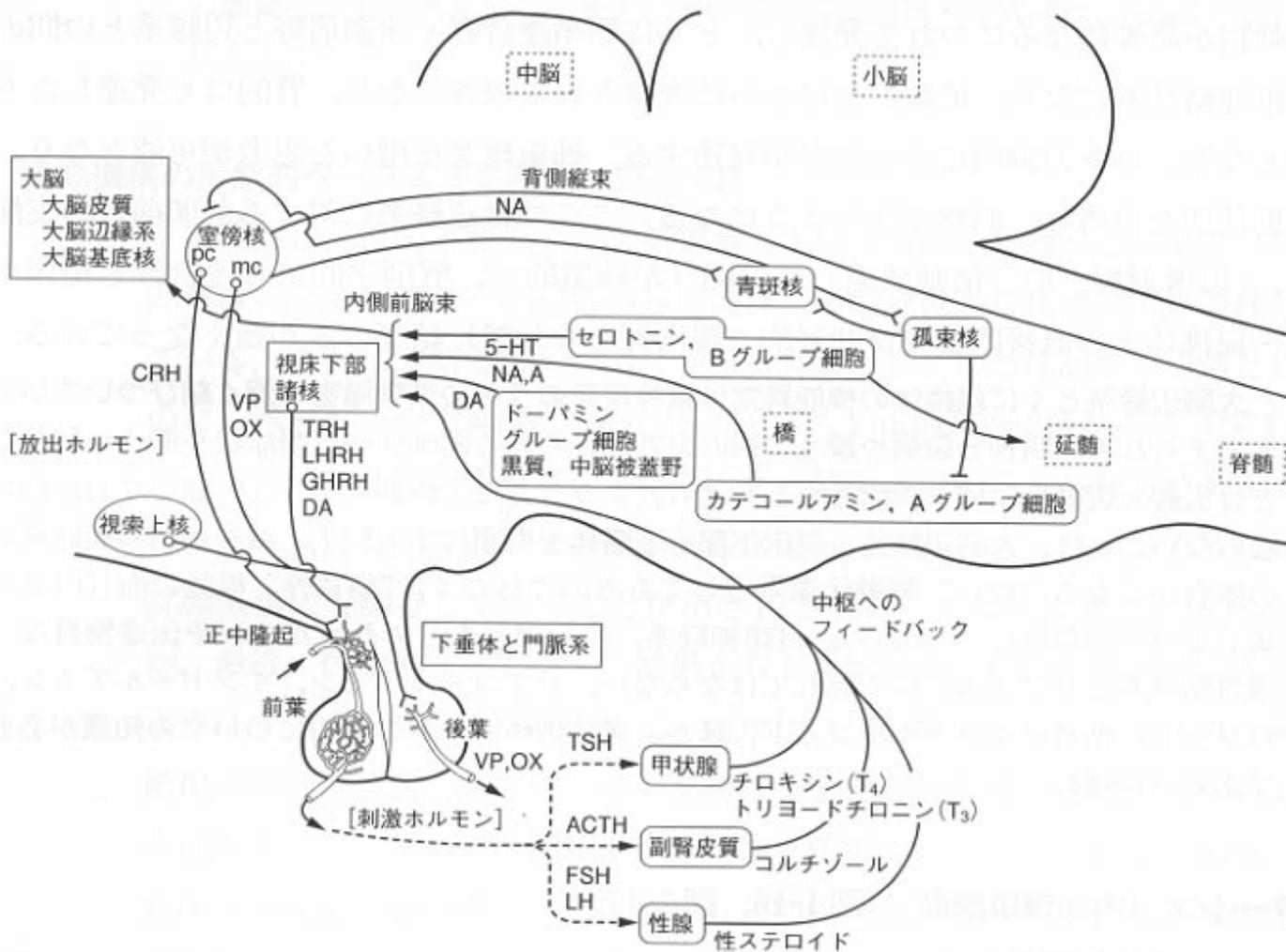


図9: 脳を硬い複雑な神経回路網から構成される単なる集合体としてみるのではなく、自律神経系、内分泌系をふくめた液性調節系も含めてみるべきことを示す模式図。

1. 自律神経系

自律神経系は体内からの情報を受け取り、内分泌臓器や免疫臓器を含む生体内諸臓器の調節を行っている。自律神経系の系統発生的起原は古く、魚類ですでに脳・脊髄とは別に交感神経幹に相当する中枢を形成しているものがある。自律神経には、交感神経と副交感神経がある。両生類では交感・副交感神経はすでに形態的には完成されているが、支配器官に対する作用はさまざま、新しい環境との相互関係の中でいかに生命を維持し、種属を保存するかという目的にそって動物種独自の機能特性を獲得したと考えることができる。

交感神経は身体を活動的な状態にする働きがある。心拍数を増やし、血圧を高め、

消化管の運動を抑制する。これに対して、副交感神経は身体活動を準備するように働く。心拍数は減り、血圧は下がり、消化管の運動は盛んになる。すなわち、交感性反応は身体の広い範囲に影響を及ぼすタイプであり、他方、副交感性反応はローカルに作用してエネルギーを貯めるタイプと考えられる。

一般に交感神経のニューロンの結合は一つの節前ニューロンが多数の節後ニューロンと結合しているために一部の興奮が広汎な作用を及ぼすことができるが、これに反して、副交感神経では一つの節前ニューロンがわずかの節後ニューロンと接続するため一般にその作用が限局する傾向にある。

副交感神経の節前線維は一定の脳神経および仙骨(脊髄)神経を通して現われ脳仙髄系を構成する。他方交感神経の節前線維は胸神経と上部腰神経から現われ胸腰髄系を作る。

副交感系の節後ニューロンの細胞体は末梢部に位置しており、支配する臓器の近くにはっきりした集団を作り神経節を形成するかまたは、ときには臓器の壁の中にうずもれている。交感神経系の節後ニューロンの細胞体は一般に交感神経幹の神経節の中に、あるいは末梢にある神経叢中、支配する臓器よりも脊髄近傍に位置する神経節中に位置している。

すべての節前線維、副交感性節後線維あるいは体性遠心性線維の神経刺激の伝導は、終止部におけるアセチルコリンの放出と関連しているが、一方、交感性節後線維の場合には、その物質はノルアドレナリンまたはアドレナリンである。その故に、コリン作動性、アドレナリン作動性と呼ばれる。

ここで、自律神経の最高中枢である視床下部と脳幹や脊髄の自律神経関連諸核間の関連について一言しておく。バゾプレッシン、オキシトシンを産生する室傍核や視索上核内の細胞は下垂体後葉に軸索を送る(ニューロンがホルモンを分泌する)が、そのほか、ある種の細胞(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンや副腎皮質ホルモン放出ホルモン含有細胞)は脳幹の孤束核、迷走神経背側核、青斑核や脊髄の中間帯との間に結合関係が存在することが知られている。また、視床下部は大脳辺縁系や前頭前野からの入力も受けている。

以上の自律神経系の機構をサポートする形で、ノルアドレナリン(橋、延髄より)、セロトニン(中脳以下脳幹より)、ドーパミン(中脳より)を伝達物質としてもつ神経投射系があり、それらは、前脳の広い範囲に分布している。

2. 内分泌系の調節

内分泌系の作用として、内外の環境変化に対応して、自律神経系と協調しつつ、生体の恒常状態を維持する(ホメオスターシス)ということがある。内分泌系の調節は、インスリンと血糖のように、内分泌腺と標的細胞の間のフィードバックだけで決定され

るものもあるが、多くの場合には、視床下部、下垂体を介した複雑な調節が行われている。すなわち、①視床下部からの放出(調節)ホルモンが、下垂体前葉ホルモンの分泌を促進あるいは抑制する。②下垂体前葉ホルモンがそれぞれの標的器官に作用してホルモンの分泌を促す。③末梢ホルモンは標的細胞に作用してその機能を変化させるとともに、視床下部あるいは下垂体前葉にフィードバックをかけてホルモン分泌を抑制する。また、下垂体前葉ホルモンによる視床下部へのフィードバックもある。また脳は単にホルモンの調節器官であるのみならず、ホルモンの標的器官でもあって、たとえば女性性周期が正常に発現するためには、脳の発育過程において特定時期の特定部位にホルモンが作用しなければならない。さらにまた脳内のペプチドホルモンは、ホルモン作用をもつのみならず神経伝達にも重要な関わりがある。

また、さまざまなストレスが視床下部—下垂体—標的器官系に影響を及ぼすことはセリエ Selye 以来注目されているが、大脳皮質が発達したヒトにおいては外因的ストレスだけでなく内因的ストレスも正常な生命機能を阻害する大きな要因と考えられる。ストレスも内的・外的環境変化の一種のフィードバック機構を作動させるものにとらえることができる。また、ストレスが個体に及ぼす影響についても個体がどのようなホメオスタティックな状態にあるかによって異なり、したがって個体のストレスに対する反応もそれによって異なってくることも知られている。

このように内分泌系は生体のホメオスターシスを維持し、さまざまな情報を処理しつつ複雑な統合作用を営み、ストレスへの応答にも重要な役割を演じている。そして、視床下部・下垂体を中心とする神経内分泌経路が、精神と身体 of 重要な接点となっている。このような意味で、精神神経内分泌学は精神医学の中で重要な位置を占めている。

上にみたように、ホルモンには内分泌腺から血中へ分泌されるもののほかに、視床下部・門脈・下垂体系で産生されるものがある。ここで、脳を液性伝達系から眺めると、視床下部—下垂体—末梢標的器官という側面が浮かびあがる。これには、以下の3系がある。

- 1) 視床下部—下垂体—副腎皮質 hypothalamo-pituitary-adrenal 系 (HPA)
- 2) 視床下部—下垂体—甲状腺 hypothalamo-pituitary-thyroid 系 (HPT)
- 3) 視床下部—下垂体—性腺 hypothalamo-pituitary-gonadal 系 (HPG)

これに関係するホルモンとして、以下のものがある。すなわち、

① 視床下部のホルモンには、

成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)、ソマトスタチン、プロラクチン[放出]抑制ホルモン(PIH)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、副腎皮質ホルモン放出ホルモン(CRH)、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、バゾプレッシン、オキシトシン

② 脳下垂体のホルモンには、

成長ホルモン(GH)、プロラクチン(乳腺刺激ホルモン)、副腎皮質刺激ホルモン

(ACTH)、エンドルフィン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH)、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、バゾプレッシン、オキシトシン

3. 免疫系との関係

免疫系は自律神経系による神経性調節と内分泌系による液性調節を受けているが、さらに免疫担当細胞から分泌される種々のサイトカインにより調節されている。免疫系の機能は、多様化した細胞群と体液性物質との相互作用によって成立する生体防御機構である。すなわち、非自己による外界からの侵害(広義のストレス)に対して自己を防御し内部環境を一定に保とうとする機能をもっている。免疫系には液性免疫と細胞性免疫があり、内分泌系や自律神経系の免疫系への関与としては、液性免疫の場合には免疫グロブリン(抗体)産生の調節に働き、細胞性免疫に関してはマクロファージによる情報提示やT細胞の分化成熟・環境の整備に働いている。心身にストレスが過剰に加わると、ホメオスタシスが崩れ、心身症や神経症やうつ状態に陥る。これは、ストレスに対する体の防御反応が、体にとって逆に悪い影響を与える方向にすすんでしまった結果である。脳がストレス状態を感じると(おそらくその最初は大脳辺縁系で)、次に、視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA)が働いて副腎皮質から糖質コルチコイドが分泌される。この状態が長く続くと内分泌系、自律神経系と並んで、もう一つのコントロール系である免疫系にも重大な影響を与える。

糖質コルチコイドはリンパ球の働きを弱めるなど免疫系の機能を抑制する。反対に、精神的なストレスが視床下部-自律神経系に働くと副腎髄質からアドレナリンが分泌され、免疫力が強まる方向に流れる。以上は、脳から免疫系への影響であるが、免疫系から脳への影響についても、脳は免疫学的寛容であるという従来の見解に反して、異物獲得の情報などを末梢の免疫担当細胞(好中球やリンパ球など)が生理活性物質、インターロイキン(サイトカインの一つ)を介して伝えている。サイトカインは免疫担当細胞が放出する蛋白質であり、脳内サイトカインが神経伝達物質の代謝に影響を与え、その結果、動物の情動・行動面に変化を起こさせることもわかってきた。サイトカインはIL-1, IL-2, IL-6, TNF- α など数多く存在するが、それらの脳内での作用部位、およびそこからホルモンやペプチドの分泌にいたる情報の伝達経路に関しては、現在明らかにされつつある。このように、免疫系は自律神経系および内分泌系と密接に関連しており、精神医学関連の疾病としては、ストレス負荷およびうつ状態における免疫機能の低下との関連が注目されている。

情動機構の形態的ベースとその障害（図6）

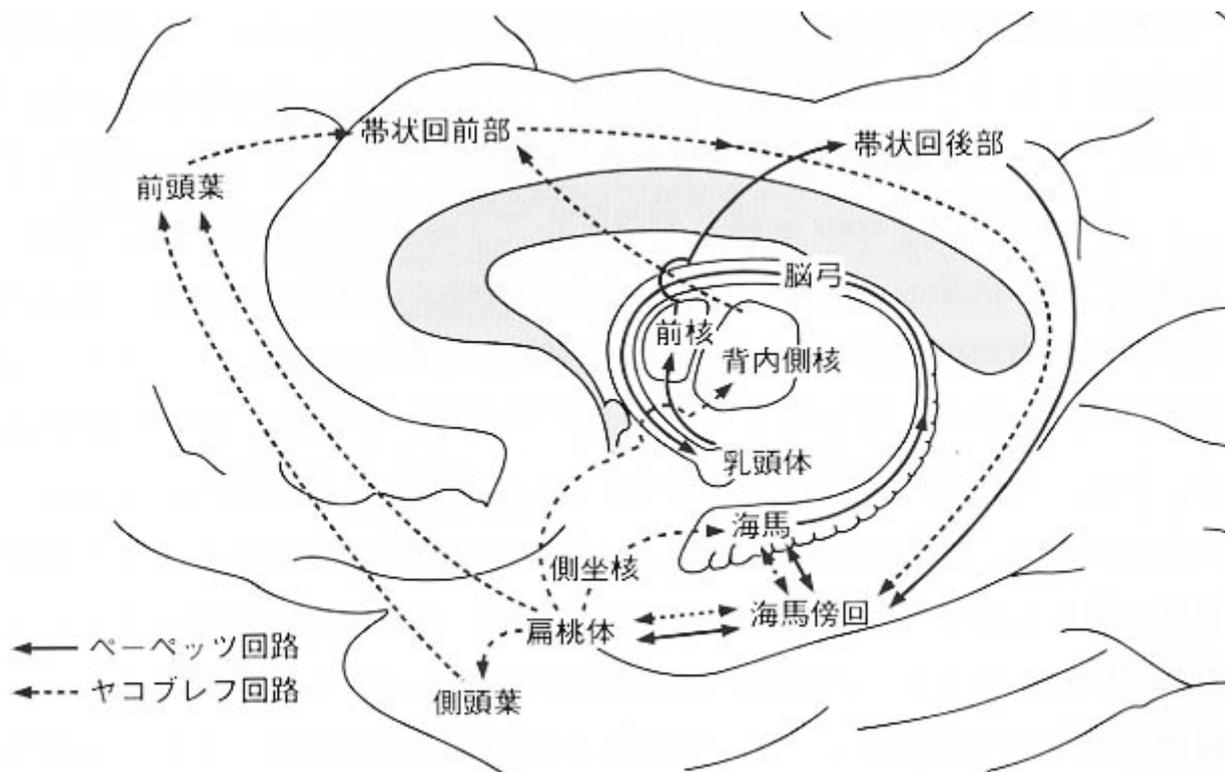


図6: 情動機構を説明するうえでのキーワードとなる構造物とそれらを連結する神経回路 (Papez 回路、Yakovlev 回路) を示す模式図。

扁桃体は、快・不快などの感覚刺激の生物学的価値評価および条件づけの獲得や情動体験によるエピソード記憶の固定過程 (短期記憶から長期記憶への移行) に関与している。また、大脳辺縁系が関与する情動および / または記憶の回路として有名なものに、ペーペッツ回路とヤコブレフ Yakovlev 回路がある (図6)。現在、辺縁系は脳の情動系を構成しているとする情動の辺縁系説が有力であるが、海馬や扁桃体や嗅脳溝周囲皮質を含む側頭葉辺縁領域は情動とともに少なくとも記憶のような認識機構にも関与していることが示されている。ちなみに意欲の研究は遅れているが、最近、行動生理学的研究の結果からも帯状回がこれに関与していると考えられるようになった。神経解剖学的には、扁桃体には脳幹レベルから味覚や内臓知覚、血液循

環に関する諸核(孤束核、結合腕傍核など)から直接の投射があり、また、聴覚入力
は視床レベルから(内側膝状体の関連近傍核から)の入力もみられる。さらに、扁桃
体は前頭葉や側頭葉との間に相互結合関係をもっている。また、扁桃体中心核から
の出力経路の一つに、視床下部や中隔核へ向かう神経束(分界条)がある。



図7: マクリーンの三位一体脳説といわれる一見神秘的色彩を帯びた説で、進化する
脳の階層性を示す模式図。情動、認知、思考など心理学でも使用される用語を脳の
構造と機能と結びつけて理解するうえに役立つであろう古典的なモデル。

ここで、系統発生的に情動機構をどのように眺めるかという観点から、古典的なヒ
エラルキー学説ではあるが、マクリーン MacLean の三位一体脳説 a triune brain を紹
介する(図7)。マクリーンは動物の脳に3型のシステムから構成される階層性を考え
た。いわゆる原始爬虫類脳、旧哺乳類脳および新哺乳類脳である。原始爬虫類脳は、
脳幹、間脳、基底核よりなり、旧哺乳類脳は辺縁系が強力に加わり、新哺乳類脳は
新皮質をもっている。ここで、動物の古い脳の上に新しい脳が付加されるという進化
の方向の道筋と人間の精神の構成の生物学的基盤が示されている。

原始爬虫類脳をもつ動物は、原始的な学習や記憶に基づいた、型にはまった行動
を現わす。そして、この行動は個体維持と種族保存に基本的なものである。魚類や爬
虫類では、大脳基底核が最高の運動機能の統合部位で大脳皮質は未発達である。
これらの動物の行動反応は辺縁系と視床下部で開始され、そのパターンは柔軟性に
乏しいタイプである。

旧哺乳類脳は哺乳類においてはじめて発達した。この脳部位には明らかな情動の座があり、ステレオタイプな原始爬虫類脳の働きを、ある程度、柔軟に制御している。その条件下で辺縁系と視床下部は行動発現の開始部位の一つとしてさらに重要な意味をもつようになる。すなわち、「情動過程」そのものに基づく行動発現と結びついている。

新哺乳類脳は高等哺乳類においてみられ、新皮質は、外界環境因子を分析し、高度の精神活動を行う。霊長類になると、大脳皮質、小脳、大脳基底核が著しく発達し、ここに行動発現に対する「認知過程」が関与してくる。新皮質と辺縁系との相互連絡は動物が高等になるにつれて発達し、とくに側頭連合野・前頭前野と辺縁系との間の線維連絡は密になり、情動行動はさらに洗練されて複雑になり、質的にも発達したものとなる。ヒトの脳内には言語野が発達する。抽象概念を用いた思考が可能となり、情動状態を自省し、洞察できるようになる。ここでは辺縁系に対する前頭前野の支配と、「思考過程」の「情動状態」への関与が特徴的で、解剖学的にも連合野と視床下部・扁桃核との直接的または間接的(嗅内野を介して)結びつきが強くなっている。大脳辺縁系とくに扁桃核の機能異常は精神疾患のうちの情動障害と深く結びついていると考えられる。精神分裂病や躁うつ病の患者にみられる両価性や自閉症状や抑うつ気分などは広義の辺縁系領域の機能逸脱と考えられよう。ここで情動に関して強調しておかねばならないことは、大脳辺縁系、視床下部、下垂体を問題にする以上、脳を単に神経回路網の集合からなる“硬い”刺激伝達系としてみるのではなく、“植物性”機能の面(内部環境および外部環境)、すなわち、自律神経系、内分泌系も含めたホルモンや伝達物質など液性伝達系としてみる立場も忘れてはならない。カテコールアミン、インドールアミン、ペプチド、糖質グルコルチコイド、ほか、多くのホルモンの作用についての知識が必要である(後述)。

大脳辺縁系

くわしいことは脳のはたらきについて書かれた本がたくさんあるので^{18) 19)}、それを見ていただきたい。神経解剖学で大脳辺縁系と呼んでいる部分は、人間で最もよく発達した大脳半球表面の新皮質におおわれて外面では見ることができない。左右半球をたてに切断すると見ることのできる、脳の中心部(脳幹)を取り囲む帯状の領域なので辺縁という名がつけられている。新皮質よりも発生の古い海馬、帯状回などの皮質と扁桃核その他の神経核から構成されている。

これまでの多くの臨床的および実験的研究によって辺縁系は、新皮質が認知、思考、判断、

合目的行為などの知的行動と関係があるのに対して、食欲、性欲、集団欲など本能的欲動と関係があり、さらには快、不快、恐れ、怒りのような情動 emotion の基地であることが確かめられている。辺縁系は視床下部と神経連絡をもっており、視床下部の上級司令部が辺縁系であることも、これまでの研究で確実となっている。

辺縁系が活動する機序については、新皮質との連絡があつて、新皮質でのストレス認知が連絡路を介して辺縁系を活性化する（情動の喚起）と考えられている。このような機序があることは確かであるが、その他に脳幹網様体が重要な役割を果たしていることがアメリカの神経解剖学者 Horace W. Magoun (1907-) ¹³⁾ らの研究によって確かめられた。

大脳辺縁系の発達異常と高次神経活動

(抄録)

メダカにはドーパミン線維が密に終止する“扁桃体”に相当する領域があり、ここを破壊すると集団行動ができなくなる（坪川、川村）。トリでは、音声によってコミュニケーションが成立する。ニワトリ／ウズラのキメラ実験を行い、トリの鳴き声の種特異性を決めている領域は、nurob（鳥の扁桃体相同部分）と舌下神経核に線維を送っている nuic(dm)であることが示された（竹内）。nuic (dm)域は中脳網様体に相当する部分で、哺乳類ではここに歩行パタンのジェネレーターが存在することが明らかにされている。このように、社会行動の種特異性が扁桃体における価値評価という面と、中脳網様体のパタン・リズム形成／発現に関連づけられることは注目に値する。

終脳が発達しているマウスでは、扁桃体が情動の発現に関与していることが恐怖（不安）条件反射実験を行った結果、明らかにされている（湯浅）。また、遺伝子欠損マウス、たとえば Nkx2.1 欠損マウスの解析で扁桃体や梨状葉皮質の形成不全や前交連線維の正中部における交叉不全、視床下部・前頭葉間結合線維の異常増強などが認められる（大山、川村）さらに、Pax-6 変異体ラットを解析して、視床皮質路が内包を通過せず、扁桃体核内に侵入するなど、情動系の異常投射が認められる（川野、川村）。

連合野が発達するサルの段階になると、価値判断ニューロンが存在する扁桃体の研究の外に、周囲の状況を判断して行動する動物のパタンを解析することが可能になる。丸や四角を区別でき、短期と長期の記憶の関連性などを調べられる（西条講演参照）。

ヒトの大脳皮質は、新皮質の幅、ひろがり、線維結合などの面において、サルに比べてはるかに高度である。組織学的にみて、神経細胞が密に分布し、錐体細胞の樹状突起がより高度に分化し、回路網が著しく発達している。ヒトの脳ではヒエラルキーの高い情動系と言語系（パブロフの条件反射第二信号系）が結びつき、外界からの情報を処理し、環境に対して労働する過程で解析力や総合力が格段に高まる。またヒトの新皮質は領域化と層状化にも特徴ある発展がみられる。つまり分析的な知覚性皮質野と後連合野、さらに、前頭前野への発展というように“上向”的にヒトの大脳皮質をみたとき、下等動物には存在しないヒトの皮質の高次化された形姿が浮かび上がってくる。ネコでは混在している運動野と体性知覚

野が、サルやヒトの皮質機能域では分離し、さらに細分化されてくる。「受動的」皮質におこる諸活動を統合して「能動的」機能を発揮できるように変換・総括する機能もつ皮質領域がヒトで発達してくる。この領域が連合野とくに前頭前野である。

認知・自我意識・意欲・意思・・・・・大脳

認知と情動と運動について

後連合野の中の側頭連合野(area22,聴覚系)と頭頂連合野(areas39,40,感覚性言語野)が結びつき、短期記憶系の海馬系と連合線維で連がり、情動系の扁桃体系と投射線維で相互に結びつき、鈎状束を介して前頭連合野の運動性言語野(areas44,45)を活性化させる。次ぎに、皮質皮質間線維により活性化される場所は、areas9,10,(11)といわれる前頭前野内の広範囲の皮質領域であり、ここは昔から情操とか審美感とか道義(道徳)といった人間固有のいわゆる高尚な機能がEconomoらにより考えられていた領域である。なお、このareas9,10はサルの実験では研究不可能な領域で、この領域と相互的に強い結合のある帯状回前域(area23とその前方のarea32)は、上行性のドパミン投射を中脳腹側被蓋野(ventral tegmental area, VTA, A10)および側坐核(nucleus accumbens)から受けている皮質域である。情動、意欲に最も関係の深い領域である。なおarea11は嗅覚系の情動変化に反応する所である。

運動系への皮質皮質間の連続的流れとして、ここで、興味を惹くことは、この最高皮質中枢である情操部位を経過したあと、補足運動領(areas,8,6のとくに内側面皮質)→前運動野(area6)→運動野(area4)の順序で皮質内で興奮が伝達されることである。ここにaffectus(感情の心の状態)からratio(理性、logos)とpathosが共感して前頭前野で“組みかえ”が起こり、出力としての運動領(環境に対する自己の能動的表現として)の表出形態であるmotorus(行為、演奏、演技)が成立するのである。

Wort(言葉、logos)→Sinn(感覚)→Kraft(力動)→Tat(行動)という一連の所作は、GoetheのFaustにおける新約聖書のロゴス翻訳の以下の文章を思い起こさせる。ファウストが新約聖書のギリシャ語原文を好きなドイツ語に翻訳するという場面であるが、ここに、認知、思考、情動、行動の概念が含まれている。Albert Schweitzerは、Goethe記念講演の中で、この行為の意味を高く評価している。また、ヘブライ語の「davar」というギリシャ語の「logos」に対応する言葉には行為の意味が含まれており、原語は多層的意味を含んでいる。Goetheはそれを顕在化したと解釈できる。Wortという言葉は、信仰上、キリストの言葉と神の創造とその成就を“原始的”に含んでいる。

Geschrieben steht : "Im Anfang war das Wort !"
Hier stock' ich schon ! Wer hilft mir weiter fort ?
Ich kann das Wort so hoch unmöglich schätzen,
Ich mus es anders übersetzen,
Wenn ich vom Geiste recht erleuchtet bin.
Geschrieben steht : Im Anfang war der Sinn.
Bedenke wohl die erste Zeile,
Das deine Feder sich nicht ubereile !
Ist es der Sinn, der alles wirkt und schafft ?
Es sollte stehen : Im Anfang war die Kraft !
Doch, auch indem ich dieses niederschreibe,
Schon warnt mich was, das ich dabei nicht bleibe,
Mir hilft der Geist ! auf einmal seh' ich Rat
Und schreibe getrost : Im Anfang war die Tat !

(J. W. Goethe 原文)

かう書いてある。「初めにロゴスありき。語（ことば）ありき。」
もう此处で己はつかへる。誰の助を借りて先へ進もう。
己には語をそれ程高く値踏することが出来ぬ。
なんとか別に譯せんではなるまい。
靈の正しい示しを受けてゐるなら、それが出来よう。
かう書いてある。「初めに意（こころ）ありき。」
輕率に筆を下さぬやうに、
初句に心を用ゐんではなるまい。
あらゆる物を造り成すものが意であらうか。
一體かう書いてある筈ではないか。「初めに力（ちから）ありき。」
併しかう紙に書いてゐるうちに、
どうもこれでは安心出来ないと云う感じが起る。
はあ。靈の助だ。不意に思い附いて、
安んじてかう書く。「初めに業（わざ）ありき。」

(森林太郎 訳)

ロゴスとパトス

今まで実験動物を用いて私どもが明らかにしてきたことをこの関連でいえば、まず、「パトス」をキーワードとする扁桃体についてである。ここには内臓感覚、味覚、平衡覚など原始的

なものを含むあらゆる種類の感覚が脳幹および視床から直接入力する。また、扁桃体は大脳辺縁系に属する古い皮質や視床下部と密接に結合し、情動神経回路の中心的な位置にあり、情動に関わる価値判断システムの中核をなしている。魚類、爬虫類の段階では、ここに脳の主座が置かれていると思われる。さらに前脳、とくに、その新皮質が発達した動物（哺乳類）では、感覚情報の処理が一層高度化している。質的に最も高い段階に達したものが言語機能（パブロフの条件反射第二次信号系）活動を可能にしているヒトの脳である。動物の脳がもつ認知／認識機構の発達を進化論的に見てみると、どうぶつが高等化するに従って、その働きも感性的認識や具象的認識にとどまっている段階から、霊長類、ヒト科と発達するに従って、その脳は抽象的認識を可能とするようになる。ここでのキーワードとしての「ロゴス」は言語野である。このように、情動（喜怒哀楽、快・不快）に関わる神経機構が海馬・脳弓・乳頭体および扁桃体を含む辺縁系を中心とした1930年代の理解から、認知機能の座である皮質連合野と結びついて、現在では、高等動物の脳における感覚情報処理が認知システムと情動システムという相互に密接に関連した二重の構造として神経回路の制御機構を弁証法的に考察することができるようになった。パトスとロゴスが主演の舞踏会である。機械論的、形式論的解釈だけでこのレベルの生物学的事象を説明できないことは、研究者の間では半ば常識である。わたくしは、ヒトでのみ発達している言語条件反射系の問題と関連づけて、認識や情動の問題を、物質（分子、遺伝子、脳内関連要素の相互作用）に基盤を置いて、その時間的、空間的变化を考えて脳の発生の研究をしていきたいと考えている。その際、われわれは、感覚・表象・意識と物質的世界・自然・存在との間のかかわりの問題を考える（哲学する）ことに必然的に直面する。これはディレッタントでないかぎり逃れられない。上に述べてきた動物実験の研究成果の蓄積の上に立って、脳の科学はわれわれに次のことを教えてくれる。「物質は意識のそとに、意識とはかかわりなく存在する客観的実在性である。物質は感覚・表象・意識の源であるから、物質が第一次的であり、これに対して、意識は物質の映像、存在の映像であるから二次的である。思考（思惟）は最高度に発展した物質、すなわち脳、の所産であり、脳は情動＝感情を含めた思考の器官である。この物質の活動の上に"精神現象"の粋である文化、芸術、学問が開花する」。最も疑い深い研究者でも、ヒトの前脳における言語（ロゴス）中枢や情動（パトス）中枢を規定する関連物質（遺伝子や蛋白分子）とそれら相互の関わり合いを追求することによって学問の正道を歩むことができるのではないだろうか？ このようにして、今後、脳の高次活動機能が益々明らかにされ、“精神機能”が科学の言葉で正しく説明される日が近い将来、到来することを期待する。かくして、脳の機能が相当程度に解明された暁には、思惟、情動、意欲を基盤とした芸術、哲学の分野を包括する文化の根底にある認知と創造の問題の解明が最終目的として日程表に書き込まれることになるであろう。

精神医学

精神病 英 psychosis, 独 Psychose (1845—Feuchtersleben) [キ psyche 精神、キ osis (病的) 状態]、Geisteskrankheit,¹⁴ maladie mentale

精神障害の中で比較的重いもの、異常性の強いものを漠然と精神病という。器質性脳病によるものに限るとすると、分裂病や躁うつ病には今のところそれは証明されないし、軽い器質性障害は神経衰弱状態しか示さないのが精神病ともいえない。重い意識障害は重い精神病で脳侵害も重いが、これより分裂病の方がずっと狂って crazy, verrückt, fou, 精神病的に見える。躁うつ病は狂っては見ていないので精神病 Geisteskrankheit に対し心情病 Gemütskrankheit といわれる。心因性反応は精神病とはいいがたいが異常性の著しいものは心因性精神病ともいわれる。精神病ではパーソナリティが侵されるというのは人格というより人間性である。精神病という言葉は次第に用いられなくなる。アメリカでは器質反応、分裂反応、神経症反応というように見る。法律でいう精神病は責任能力の点からみるので、理非善悪弁別障害の重さによるべきで、精神病の質でなく量を見る。従って著しい精神病質も精神病に入れる。精神病という名称には種々の原則で形容詞が付加され、不安があれば不安精神病、自己意識障害があれば自己精神病、脳振盪があれば脳振盪精神病、年齢によれば更年期精神病、産後なら産褥精神病、手術後なら手術後精神病、典型的でないとは非定型精神病、マラリアによればマラリア精神病、一種の精神病しかないとするなら単一精神病、原因によれば内因性精神病などがある。

精神病院に当たる各国の言葉を、古くなったものや俗語も加えて並べると、insane asylum, institution, Narrenhaus (古い)、Irrenanstalt (1807)、Heil- und Pflege-anstalt, maison de santé, maison d'aliénés, asile [キ asylon, a 否, キ sylao 奪う、捕えられることのない避難所]、Irrenkolonie (19世紀) などがある。

精神医は psychiatrist, Psychiater, Irrenarzt (19世紀)、aliénist といわれる。精神病患者は insane, craze, Irrer (19世紀)、Geisteskranker, psychisch Kranker, aliéné (1838) と呼ばれる。

精神病は、insanity, lunacy, madness, Irrsinn (18世紀)、irresein (19世紀)、Psychose, aliénation mentale, folie といわれる [ラ luna 月, lunatic 月に影響されて, ラ fallis 空袋]。(西丸四方)

症例

精神科学

臨床精神医学の症例 (発症、経過、治療)

・睡眠障害の症例

・摂食障害の症例

過食症 (bulimia nervosa) と拒食症 (anorexia nervosa)

・うつ病の症例

『気分障害 (感情障害) うつ病エピソード』

① Kw 『症例』 女性 30 歳

軽症うつ病エピソード (F 3 2 . 0 1)

『初診時主訴』 不安、考え込んで落ち込む

『家族歴』 なし

『既往歴』 なし

『生育生活歴』 サラリーマンの父と専業主婦の母、4 歳下の妹と生まれ育った A 市にて過ごす。小中高と成績優秀で同市の有名大学を卒業。親しい友人も同市に多くいる。

『病前性格』 幼少時親からは良い子と言われ、おとなしく成績が良いのを妬まれていじめられることもあった。成長して真面目、慎重、完璧主義。

『現病歴』 X-4 年、大学の同級生と結婚すると同時に遠く夫の郷里の B 市に夫の就職とともに転居した。転居先で仕事が見つからず、孤独、まわりの友人たちと比べて劣等感と焦燥感に悩む。夫の兄と義父母の仲が悪く、将来、親と同居して面倒を見ることになるのではないかと不安を抱く。家に閉じこもり、夕方になってやっと家事を始める日々が続いた。理由も無く涙が出るようになって X-2 年 5 月心療内科 C 医院を受診。うつ病の診断でアモキサピン 50 mg、クロキサゾラム 2 mg を処方される。服薬継続により普通に生活していたが夫の転勤に伴い上京し X 年 4 月当院へ転医し申請者が主治医となる。

『初診時所見、診断とその根拠』、3 ヶ月前に就職。職場内の人間関係で悩んでいた時、また夫の転勤の話があり、仕事をやめた。引越しの準備が多忙で落ち込み、気分は不安定になった。未知の地で、不安と疲労感が強まり意欲も起きない。何事にも臆病になり、社会へ出たいという気も薄れてきた。子どもを欲しくても服薬しては子を持つことも出来ないと考え込んでますます落ち込んでしまう。知的な印象だがやや暗く笑顔が見られない。食欲不振あり。上記所見とこれまでの経過から軽症うつ病エピソードと診断する。

『治療方針』 受容的支持的精神療法と前医の処方薬の増量で経過をみる。

『治療経過』アモキサピン 75 mg、クロキサゾラム 3 mg とやや増薬して症状は改善傾向にあったが家の中の少しのごみも気になり、家の中を片づけようと焦ってしまう。脈拍が 9

0を超えて動悸が気になる等を訴えたため4週後パロキセチン10mg、クロキサゾラム3mgに切り替えた。精神症状は落ち着き身体上の訴えも解消したが暑い季節はいつも消化器症状で悩むといい、食欲低下、吐き気、胃痛、下痢などの症状がみられた。朝なかなか起きられず、何をするのも億劫で、午後になって何かやろうかなと言う気になる。外出したくないし、用事で外出すると疲れて翌日は一日寝込む。パロキセチン15mgに増量し次第に動けるようになり友人や妹を泊りがけで呼ぶことを楽しめるまでになる。しかし独りで買い物に行くのが苦手。仕事で帰りの遅い夫を待っている間ぼーっと過ごすことが多い。落ち込みは無いという。パロキセチンを20mgに増量しクロキサゾラムは1mgまで漸減してX年の年の暮れを迎えた。積極的に何をすることもなく、朝起きて家事を少しやり、夕方元気が出て買い物に行く。特に辛いことも無く、土日は夫と遊びに出かける。胃腸は普通になった。X+1年正月には、楽に買い物ができるようになった。昼間に眠気を感じるとの訴えでクロキサゾラム1mgは隔日の服用とする。X+1年2月初旬、気分には波はあるも全般的に体調は良好と。一年後の春に夫の郷里に戻る予定なのでそれから妊娠を計画したいと。減薬の手始めとしてクロキサゾラムは不安時の頓服とし、パロキセチンを15mgとする。2月下旬独りで旅行し、旅先で夫と合流することが出来た。X+1年3月に入り、不調となり月経前の苛立ちを訴える。クロキサゾラム頓用で対処。パロキセチンは10mgに減。4月、良い感じで毎日の生活が出来ていると。パロキセチン10mg、緊張時、手足に汗をかく時、不眠時にクロキサゾラム頓用。5月初旬良い状態で、パロキセチン5mgに減。6月安定した元気な生活をしており、パロキセチンを隔日とする。7月初旬、気分も体調も安定し良い状態となる。ここで、外来治療をひとまず終了する。

『考察』 親元で過ごして来た内向的な若い女性が、結婚と転居という人生の転機となる事態に遭遇し、発症した症例である。申請者の受容的対応に心を開き、1年先の妊娠という目標をもって減薬計画に応じ、患者自身も精神的に成長を遂げた。心配の先取りの思考を改善する努力と、他人と努めて接するように心がけることを約束し、残り9ヶ月間の在京期間を過ごせるよう望み、問題発生時には相談に来るよう約束して別れた。その後1ヶ月間の無連絡は平穏と解釈している。パロキセチンの少量投与が軽症うつ病エピソードに効を奏した一例である。なお初診時ならびに終了時の血液一般検査、血液化学検査、甲状腺機能検査、プロラクチン濃度は正常範囲であったことを付記する。

(字数：1,966字)

・躁うつ病の症例

Tk③『症例』

62歳 女性 双極性感情障害 (F31.3)

『家族歴』母 躁鬱病。母方の祖母及び伯父、伯母が躁鬱気質。母方従兄一人自殺

『既往歴』 無し

『生育、生活歴』 同胞無し。父母は本人8歳時離婚。母と暮らし高校卒業後（成績下）母親の経営する料亭の手伝いをし、24歳で結婚一男を得たが夫の浮気が原因で38歳時離婚。カラオケスナックを経営し一人息子を育てた。X-4年59才時客が減り閉店廃業。

『病前性格』 明るく陽気で人を楽しませ笑わせるのが好き

『現病歴』 X-3年 廃業の後、鬱状態で発症しAクリニック通院。X-2年7月-9月、躁転しB病院入院。退院後X-1年8月から躁転。多弁、多動、行為心迫、不眠、家族親戚、近隣へ迷惑行為激しく、同11月15日病識欠如で協力を得られずB病院医療保護入院。X年1月22日退院し、ひきこもりがちだが自活への意欲も出ているため当院のデイケアに紹介され通う。X年3月2日、当院へ転医し申請者が主治医となる。

『初診時所見、診断とその根拠、治療方針』

前傾姿勢、すり足歩行、動作緩慢で流涎あり。暗い表情でしきりに“死にたい”と訴える。抑鬱気分、意欲低下ありデイケアに来て何も出来ないと自責感を訴える。上記所見と過去の躁と鬱の反復から双極性感情障害の鬱病エピソードと診断しデイケア参加と受容、支持の他炭酸リチウム、バルプロ酸を主体に少量の三環系抗鬱薬追加を方針とする。

『治療経過』 B病院のリチウム800mgを漸減し、レボメプロマジン75mgは漸減中止とする。リチウム400mg迄減じ、バルプロ酸100mg、ロフェプラミン20mgで6週目には落ち着き、デイケアで楽しそうにマージャンをやるなど経過良。しかし“早く死にたいと毎日思う。連休に独りでいるのが怖い。”など希死念慮、不安感の訴えあり。ロフェプラミン30mgに増量、アミトリプチリン10mg追加で初診より8週目には声が大きく化粧も濃く、服装も派手になる。10週目別居の息子より医師宛に電話あり“入院前と同じように息子を責め、嫁と別れる等のひどい手紙が頻繁に来る。こうなると次第に上がって手がつけられなくなる”と。デイケアでも多弁多動が見られアミトリプチリン、ロフェプラミン抜きバルプロ酸、非定型薬追加で落ち着く。睡眠障害、倦怠感、持続力低下を時に訴えるが問題無く経過。初診から5ヶ月目のX年7月、“もっと飛び跳ねたい、それが躁鬱病たる所以でしょ、物足りないけどこれ位が丁度いいんでしょ”などと明るく言う。過去の病状について、躁の時一番の迷惑行為は、息子と友人に根拠も無く相手を責める罵詈雑言の手紙を書きまくり、切手も貼らずに出した。友人はみな絶交になった。高価な着物を作った浪費が悔やまれるなど語る。その後もデイケアに週6日通う。リチウム400mg、バルプロ酸R400mgを主とし睡眠薬を調節して穏やかに経過する。検査の結果空腹時血糖値170mg/dl、ヘモグロビンA1c6.1%と軽症糖尿病あり、食事指導を続ける。時に手のむくみ、痺れを訴えるもさしたる変化も無く経過。X+1年8月8日夕方買い物帰りにひったくりに遭い、財布鍵、保険証、住民票など一切を盗られ警察で夜遅く迄話を聞かれた。“この事件のショックで変なパワーを貰って元気になった”という。声も大きく、昔懐かしい街をあちこち独りで歩いて来たと、かつての料亭街の現在の様子等楽しそうに話す。自分でも上がってくるのが心配だと。デイケアでもやや攻撃的で当面、バルプロ酸R200mg追加。その後仲間との和を

保ち平穩に経過。デイケア職員に対し“自分で判らなくなるから上がってきそうな時は注意して下さい”が口癖である。

『考察』 初診時の薬原性パーキンソニスムは抗精神病薬の停止で改善された。その後非定型薬を少量使用する機会があったがやはり同様の副作用を生じ、たとえ躁状態がひどくともこの患者には抗精神病薬は禁忌とした。軽症糖尿病もあり、高齢なのでリチウム中毒を生じないようにバルプロ酸の併用とリチウムの減量を図った。“鬱です、元気が出ません”の訴えに抗鬱薬を追加することは控え、笑顔を見せ明るく応答してくれる時期を待つようにした。本人は躁状態の時の快感を望んで“鬱です”と申し出ることが度々視えたため、また過激な躁転の一步手前迄いってしまった反省からでもある。独り暮らしの高齢者として波の少ない平穩な日々が続くよう見守りたい。過去の躁状態の際多大な迷惑を受けたらしい息子が未だに本人と直接会おうとしないことが課題の一つである。

・ PTSD の症例

戦争（ベトナム、イラク） サリン事件

・ 統合失調症の症例（その1）

『統合失調症（慢性期）』

② Kw 『症例』 男性 51歳

妄想型統合失調症 (F20.0)

『初診時主訴』 強迫的な不安がある（家族の弁）、幻聴

『家族歴』 3歳上の兄が19歳から10年間程家庭内暴力を振るい、特に弟である患者本人がその対象になった。この兄は大学卒業後も定職につかず、29歳で家を出て少し働くようになった。精神科の受診歴はない。

『既往歴』 特記すべきものなし

『生育生活歴』 電気作業員の父、専業主婦の母、3歳上の兄と3歳下の妹の5人家族。上記の如く兄の暴力的いじめで悩まされ（16歳から10年間）、本人はそのせいで発症したと今も信じている。16歳で工業高校中退。成績悪く、製図の実習が嫌で中退。その後アルバイト2-3年、自動車会社や遊園地で正社員7年。その後発症に伴い仕事はアルバイトを2-3年の後無職。

『病前性格』 気が小さく、緊張しやすい

『現病歴』 X-29年、22-23歳、不眠、倦怠感が続き内科で心身症と。25歳の時、泥棒が入ったと警察に届ける、玄関にチョークで悪口を書かれた、など被害妄想あり、またやくざが脅かす声が聞こえると幻聴も出現。A大学精神科受診治療を受けて軽快するが仕事を転々とし飲酒量が増え幻聴など症状再燃。B病院入院45日で退院しX-26年8

月よりCクリニック通院。脅かしの幻聴、自分の考えが他人の声で聞こえる、駅、街中など、大勢の人中での極度の緊張、不安感、不眠の訴えあり。ハロペリドールデポ剤とブロムペリドール並びにクロールプロマジン主体の治療で落ち着いてはいるが、不潔恐怖が強く手洗い、テーブル拭き、掃除など際限も無く繰り返しデイケアでの人間関係はうまくいかない。また外出先での排尿は緊張のためうまくいかないと訴え続ける。X年11月Cクリニックにて申請者が主治医となる。

『初診時所見、診断とその根拠』 おとなしい印象。自分の手が通行人に触れてしまったが悪い病気を染してしまわなかったか、自分の唾液がデイケアの女性仲間にかかったかもしれないが性病を染していないかなどくどくどと気になり家族に質問を繰り返すしメモに書いて翌日医師に見せて確かめないと収まらない。もっとも目立つのは強迫的な不安確認行動である。診断はこれまでの病歴と上記症状を含め水の音などと共にかすかに聞こえる幻聴、などから統合失調症とする。

『治療方針』受容、支持的療法と共に、本人にも最も辛い強迫的な不潔恐怖と関係妄想的な不安をやわらげることを第一とする。引き続き従来の薬物を使いながら徐々に非定型薬に置き換えて新しい効果を期待したい。

『治療経過』 来る日も来る日も際限なく確認の強迫行動が続く。本人は家族に確かめ、メモに記し翌日医師に確かめてやっとなつの儀式が終わるかのようである。頑固に処方変更は拒否を続ける。不眠の訴えも強く睡眠導入剤はフルニトラゼパム、ニメタゼパム更にクロールプロマジン、プロメタジン、フェノバル配合剤と従来どおりで減らせない。父親の1年後母親もがんで亡くなり、兄妹と協議して本人も家を出て一人暮らしを始める。X+2年、落ち着いてきたところで、ごくゆるやかにリスペリドン主体の処方に移行することを説得する。ハロペリドールデポ剤の減量から中止とともに内服薬もブロムペリドール、クロールプロマジンの減量からリスペリドンへの移行を約6ヶ月かけて行なった。最終でリスペリドン6mg、ロラゼパム1mgを主体として現在かつての強迫症状は跡形もない。クリニックのデイケアに毎日通い仲間たちと楽しく過ごしている。ごくたまに車の走る音や水道の水音と共に人の声のような音が聞こえることがあるがすぐに消えるという。問題は睡眠へのこだわりが強く入眠剤を減らせないことである。フルニトラゼパム、ニメタゼパムにレボメプロマジンを追加して処方することが多い。

『考察』 長年の経過の中で複数の医療機関で使用され追加されてきた多剤治療を、時間をかけて納得させつつ非定型薬に切り替え期待以上に効果を得られた。本人も少量の服薬で効果があるので非常に喜んでいる。眠剤を更に減らしたいが不眠への恐れは多分発病時の不眠の記憶と結びついていると思われるので生活改善、行動の積極化を図りながら、デイケア職員とも提携しながらの課題と考える。

(字数：1,745字)

Tk① 統合失調症『症例』（その2）

女性 34歳 妄想型統合失調症（F20.0）

『家族歴』 母方の叔母が30代で精神科入院したがその後回復し医療は受けていない。

『既往歴』 無し

『生育生活歴』 同胞無し。父親は本人が23歳時癌で没。女子大を卒業。成績普通。私立中、高、大で合唱にのめり込み指揮者をした。会社勤め8年間。

『病前性格』 内弁慶。指揮者になってから、考えを言えるようになった。

『現病歴』 入社8年目X-7年、28歳、同課の男性に一方的に好意を抱き結婚すると思ひ込む。社内で噂される、仕事の電話も実は言葉の裏は自分の噂だ、TVでも自分のことを言う等訴えA大精神科受診。1ヶ月で治療中断。その後退社し、1年後昼夜逆転し粗暴な行動が目立ちX-5年B精神病院入院4ヶ月。2年通院するが精神分裂病の診断名に抵抗し拒薬。X-3年再入院。フルフェナジンデポ剤で軽快し5ヶ月で退院。（X-1年）経過良好で内服薬に切替たが決まっていた縁談が一方的に破談宣告され、抑うつひきこもりとなり、拒薬。X年1月3度目の入院。ハロペリドールデポ注射100mg/4週、ハロペリドール6mgの治療で自閉、関係妄想、被害妄想消退するが副作用による斜頸が出現。X年4月退院。当院へ転医し申請者が主治医となる。

『初診時所見、診断とその根拠』 落ち着き無くアカシジアの様相。ジストニア（右斜頸）を最も気にする。病的体験は消退し病識あり。感情鈍麻、意欲減退が覗える。これ等所見と過去の病歴から妄想型統合失調症の慢性期と診断する。

『治療方針』 受容、支持、非定型薬による治療で再燃予防と共に斜頸改善を図る。デイケア参加で社会性を育てる。

『治療経過』 ハロペリドールデポ剤50mg/4週に半減しリスペリドン2mg内服としたが強い眠気、倦怠感を訴えリスペリドン中止。5ヶ月目デイケアへ週5日、家では炊事を毎日こなす。X+2年9月作業所で週3日弁当作りを始める。人間関係も良好で表情も生き生きしてくる。しかし作業所半年頃には疲れると斜頸が悪化し気分も暗く休みがちになる。オランザピン5mgのみに切り替え経過良好で7.5mgに増加。斜頸も改善し明るく過ごす。食欲亢進、夜間の間食、体重増加等訴えるがカロリーの低い物を摂り運動することを奨め治療上最低限の薬用量であると説き納得させる。作業所とデイケアは時々休みながらも続けていたがX+5年6月母親同伴来院し家の外から人が見ているなど変なことを言うと。本人は殆ど応答なし。服薬は母も確認出来ていない。拒薬による再燃と考えオランザピン5mgにハロペリドールデポ50mg/4週で対応。作業所を週2回に減らす。過食は減るが斜頸悪化でデポ剤は2回で中止。X+5年12月母同伴来院。“40年を返せ”と母に迫り睡眠薬を大量飲んだ上リストカットした。怠薬は無いと。デポ剤再開。8週間後本人が数ヶ月前からの妄想知覚、関係妄想等を語る。電車の中で男女の会話の中にYと言う地名が聞こえた時（ああ、情報が漏れてる）と感じた。Yは昔住んでいた地名だ。また喫茶店で友人と居た時隣席の人達が自分に関係あることを話していると思った。こんなことは発病当初は四六時中あつ

た。アリガトウという言葉は最後がトウで刀に通じるから切ルという意味なのに皆は暗黙の了解をしていて自分だけ分かっていなかったと落ち込んだ。TVで自分のことを言っていると感じたし、過去にも病気ではなかったのにと苦しくなって睡眠薬を17錠飲んでリストカットしたのだと。今では時々何かが自分に関係があるのかとドキッとすることはあるが偶然が重なっただけと思えると。4回目のデポ剤後斜頸がひどくなりクエチアピンに切り替えたが150mgで顎が上がる、倦怠感、眠気、意欲低下、食欲大で一日食べ通しとなり中止。X+7年9月現在オランザピン口腔内崩壊錠10mg。片道35分徒歩で作業所に週4日通って弁当作りをし、家では74歳で洋裁仕事する母の為に料理する。休みには友人とボーリングやカラオケにも行く。

『考察』 ジストニア増強でデポ剤中止しながら患者の強い拒否でオランザピン5mg以上に増量できないまま再燃となった痛恨の症例だが担当医との信頼関係が保たれていた為最終的に本人が自発的にオランザピンしかないと判断したところへ折り良く口腔内崩壊錠が発売された。これが食欲増進を起こさないという説が真実であれば長年悩まされた副作用とコンプライアンスの問題は解決する。他の課題は仕事や遊びの限度が判らないのかやり過ぎて疲れては落ち込んで寝込む時期が必ず来るのをどう対処していけばよいかである。

・ 神経症の症例

Tk②『症例』

27歳 男性 全般性不安障害 (F41.1) (不安神経症)

『家族歴』 母方の従兄が10代でひきこもりになったがその後のことは不明。

『既往歴』 無し

『生育、生活歴』 3歳上の兄と両親の家庭。中学卒業迄は悩むことも無く楽しく過ごす。小中学の成績は上。高校は進学校へ入学。兄は活発で常に独自に行動

『病前性格』 内気 恥ずかしがり

『現病歴』 X-11年7月、高校2年、不登校。友人が出来ない。勉強についていけない。視線が気になる。親の育て方が悪いせいだと母親に暴力。作為体験、幻覚妄想は否定。薬物治療、カウンセリング開始。初診2ヶ月小学校時理由も聞かず叱ったと父を責め暴れ母親が巻き込まれて腰を怪我し入院。半年後服薬拒否しカウンセリングのみとなる。X-7年10月20歳、来院。動悸、呼吸困難等不安発作を訴え治療再開。デイケア開始。自分は精神分裂病だ、親のせいだ、親を殺して死ぬと家で暴れる。虚しく、苦しく、淋しく胸が突きあげられて泣き喚き、興奮する。外では緊張しているが家では暴れなくては治まらない。正気に返ると罪悪感で又いらつくと。夜は寂しい、虚しい、動悸が怖いと母の隣で寝る。X-6年4月、寂しい悲しい、元気出ないと。8月バットでガラス8枚、ビール瓶等割り措置入院になる。4日で強引に退院。暴れたのは眼鏡が見つからず親と喧嘩したから。4ヶ月間落ち着いて通院。処方

はプロペリシアジン25mg、ノルトリプチリン25mg、ブロマゼパム10mg。X-5年1月、家で暴れているとの報せに職員が出向くと胃の具合が悪く癌ではないか不安で暴れたと。4月、専門学校入学するも緊張強く、講義の始まる直前に息苦しくて教室を飛び出し3日で退学。社会復帰出来ない、この世から逃げ出したい、何もせず悔しくて胸が詰まると。昼迄寝てデイケアに来る生活。6月母を殴る蹴るで母筋肉を傷め入院。7月痙攣発作の申告あり、脳波異常疑われB医院へ紹介転院。X-3年8月B医院より脳波正常カルバマゼピン300mg、ジアゼパム6mg処方中と連絡あり。X-1年2月当院へ戻る。手のふるえ、緊張、不眠、不安感、死の恐怖—心臓が悪いのではと不安。良くないことが起こるのではないかと不安等の訴え。6月、少し前からの独り暮らしのアパートから親元へ来ていた時母の“アルバイトでもしたら”の言葉に激怒し暴れ、当院へ“これから家に火をつけて死にます”と電話してくる。父親、保健所に連絡し未然に防ぐ。X年2月交代で申請者が主治医となる。

『初診時所見、診断とその根拠、治療方針』 頼りない表情。笑顔見られず。ぼそぼそと言葉少なに応答。不安と緊張の訴え。服薬や鍵閉めを何度も確認すると。所見と病歴から全般性不安障害と診断し受容と支持を基本に抗不安薬中心（ジアゼパム6mg）、抗精神病及び抗鬱作用を期してスルピリドを使用の方針。SSRIは是迄昂揚し過ぎたと拒否。

『治療経過』 X年5月安定しデイケアの他、知人経営の不登校生の為の塾で中高生に英語を週2-3回教える。時に強い不安に襲われるが治まるのを待てるようになった。中国拳法の道場に通う。X+1年6月安定。減薬の話を持ち出すと不安だと断る。昼間は塾とデイケア、夜はナイトケアに週5日。X+2年正月を親元で4日間過ごす。以前母が何でもやってくれると思っていたので思いのままにならないと暴れたが今は親の援助のお蔭でアパートで独り暮らし出来て有難いと。独り暮らしで自分は変わったと思うと。4月人付き合いの下手なのは変ってないと。6月よりコンピューター教室参加。安定してX+3年へ。デイケアでも話かけられないと話せない。きっかけがつかめず会話出来なくて欲求不満だ。挨拶の後話が續かなかっただらどうしようと心配すると。3月障害者枠の就労で週3日4時間の宅配便の仕分けの仕事を開始。あまり効いている気がしないと言うスルピリド100mgは漸減中止。職場の人と何気ない会話が出来ず浮いてしまう。X+4年2月、人前で赤面、緊張。デイケアでも意識してしまうと言葉が出ない。ジアゼパム12mgへ増。

『考察』 思春期以来の母への甘えが根底にあっての度重なる過激な不安暴発は年齢と独居の効果からか治まった。しかし、未だに不安が強く他人との交流が出来ないのが大きな問題である。自力で大検全課目、英検2級取得しているが現在の仕事は社会復帰の第一歩だと励む。働く仲間に溶け込めない辛さは増す一方だが一年半勤続している。緊張と不安は主治医との面接でその都度細かく語る。抗不安薬の効果は感じていると言う。最近ではデイケアで職員に不満をぶつける等顕在化すると共に、恐る恐る合唱に参加する等少しずつ人の和の良さを体得してきている。今後焦らずに社会性を身につけていければと考える。

アルツハイマー病（認知症・痴呆）の症例

『痴呆（認知症）』

③ Kw 『症例』 女性 65 歳

早発性アルツハイマー病型認知症 (F 00.0)

『家族歴』 特になし

『既往歴』 なし

『生育生活歴』 26 歳で結婚。 息子 1 人、娘 1 人。 42 歳のとき夫と死別。

『病前性格』 穏やかなとくに目立たない性格

『現病歴』 55 歳までは清掃・環境衛生関係の仕事に従事した。X-11 年 7 月（54 歳のとき）腰痛にて整形外科に入院加療中の頃より、特別な原因あるいはきっかけもなく、記憶力障害や意味不明の発言が目立ち始めた。退院後もこれらの症状は徐々に進行し、日常生活、炊事、洗濯など家庭内の仕事にも支障を来すようになった。徘徊、独語がみられ、排便、排尿、着衣などを単独で行なうことに困難を来し、介助を要するようになった。X-8 年 10 月（57 歳のとき）C 病院を受診し（医療保護）入院となった。入院時、意識清明であったが、失見当識（場所および時間共に）著明で、長谷川式痴呆スケールは 2 点で、意味のある対応はほとんど不可能であった。また、些細なことに対しても、家人、とくに娘に対して易怒的、拒否的態度を示した。

3 つの言葉を順唱するテストも成功せず：（例） 桜・猫・電車 → 桜・電車・猫

簡単な計算にも答えられず：（例） 100-7 「そんなのわかんらないよ」

数字を逆唱することも困難であった：（例） 6-8-2 → 6-2-8、6-8-2

神経学的所見：脳神経の障害を示す異常所見を認めず。四肢の筋肉の麻痺や筋力低下も認めず。バビンスキー反射などの病的反射： 陰性

血液生化学的検査：高トリグリセリド血症、ほかに異常所見特になし。

入院後も、トイレベンチに逆方向に座り、看護師の声かけにも理解が困難で行動もまとまらず、作話がみられた。

脳波所見：X-8 年：各誘導とも θ 波、時に δ 波で占められており、不規則なリズム。後頭部域に僅かに 8 Hz、10-20 μ V の α 波が出現。

X-3 年末ごろより自力歩行不可、臥床のままの状態、X-2 年 3 月頃：声を掛けると「はい」と返事。

頭部 CT 所見：X-2 年 前角優位の中等度側脳室拡大、両側シルヴィウス溝拡大、前頭皮質軽度-中等度の萎縮。

『初診時所見、診断とその根拠』 X 年（65 歳）C 病院にて申請者が主治医となる。記憶力は著しく低下、口元、目を動かして応答。呼びかけに「ふー、うー」「うあー」と頷いて答える。何かを訴えようとするが、会話、テストは成立せず。 粥、きざみ食：介助により全量摂取。介助により入浴可。上記の病状経過と所見に基づき、早発性アルツハイマー病型認知症と診断

する。

『治療方針』 従来通り、薬物療法（脳代謝改善薬、ニセルゴリン5mg、3錠、）および精神療法・生活指導（日常的な行動をアドバイスしながら行わせる）を主体とした治療を行なう。病状は進行しており最適例とは考えられなかったが、あらたに抗痴呆薬、ドネペジル（3-5mg、1錠）の服用を短期間ではあるが試みた。不眠、不穏症状に対しては、精神安定剤（レボプロマジン5mg 2錠；チアプリド50mg、3錠）と睡眠薬（プロチゾラム1錠）を使用した。

『治療経過』 ドネペジル服用を含む薬物療法を施行したにも拘らず、認知症の病状は徐々に進行し、その改善は認められなかったが、易怒的、拒否的態度は軽減した。X+1年には、挨拶や問いかけに対して表情を和らげて口唇を動かし「あー、あー」と発語して対応した。

頭部CT所見：X+5年：脳室、脳溝の拡大著明、両側前頭葉と側頭葉に強度の萎縮像、とくに左側前頭葉に顕著な萎縮。脳梗塞や脳出血の新たな出現は認められず。脳幹、小脳には病変を認めず。

現在、病状は進行しており、予後不良である。

『考察』 脳実質が萎縮し知的障害を主軸とする全般的な精神機能の障害を惹き起こしている。申請者が主治医となった時点で、既に大脳皮質の萎縮が著しく進行していた。薬物療法、認知療法、言語療法など有効な病気の初期段階をすでに経過していた症例であり、精神状態の安定化は認められたものの、認知症に対する療法としては、定見通り有効ではなかった。易怒的、拒否的態度が軽減したことは、抗痴呆薬（ドネペジル）と脳代謝改善薬（ニセルゴリン）による情動面の改善効果と容易に判断するよりは、むしろ精神安定剤を同時に服用したことによる興奮抑制効果と解釈され得る。臨床病理学的には初老期に発症した進行性の認知症であり、CT所見から判断して、大脳皮質全領域にわたる病変として、神経細胞に広範囲にアミロイド沈着し、細胞の変性脱落が起こり、著しい脳萎縮が生じたと考えられる（字数：1,858字）

悩む精神・自殺

日本では現在、年間3万人以上の自殺者がいる。未遂者は恐らくこの10倍いると言われている。フィンランドでは長期計画で教育・医療・社会問題などの対策に取り組んで成功している。日本の教育基本法を参照した。

防衛医科大学 高橋祥友教授 自殺対策予防法

精神医学と精神病の歴史

19 世紀後期の精神医学

ピネル、エスキロール以後およそ 20 世紀の入口までの精神医学の状況をひとわたり眺めてみよう。

(アニマ、soul) と (body) とがどうかかわるか、というような大上段に構えた問いはしばらく措いて、医学の主流が近代に入ってはあの多義なマニアの話をいわば括弧に入れて、病気を身体の問題とひとまず割り切ることによって、はなはだ多くの実質的な成果を挙げつづけてきたこと、つまり、近代医学の中心が言うならば「身体医学」(‘somatiatry’) にあったとみられることはわれわれの本書で学んできた通りである。

ところで、医学の対象がほかでもない人のであるかぎり、純生物学的な身体医学なるものはありえないはずだし、それについてはわれわれも歴史の流れを追いながら本書でまた考える折りがあるだろうが、それはそれとして、一次的に精神ないしはこころ——またしてもあまいまな言葉だが——が病んだとみられる病人が現実になくなくないこともまた事実であつてみれば、「身体」医学と並んで「精神」医学 (psychiatry) が当然いつも用意されてよかつたはずである。

もっとも、それを当然とみるのは多少とも近代的な考え方で、これまでわれわれが学んできたように、アニマが身体に滲わたっていた昔は、とりたててアニマの病気をソーマのそれから分けて考えるきっかけに乏しかつた一方、もしまた、前にも述べたように、高い次元の実体であるアニマが病むなどということはありえない、という神学・形而上学を高飛車にふりかざせば、その帰結の一つの形として、言うところの精神病者たちを悪魔の支配下にある——われわれの間では「狐が憑いた」といういかにも日本的な風土的表現になる——呪われた存在とみるにも理由があるわけで、そうまで言わないとしても。さまざまな思惑によって精神病者たちが永く疎外されつづけて、まともな医療の対象にならなかつた事情は想像にかたくないだろう。

およそそうした背景をおいて眺めれば、フランス啓蒙思潮の流れの中であのピネルやエスキロールが現われた思想的の文脈もよく了解できる。ピネルが精神病者たちを鉄鎖から解放したのももちろんたいそう意味の深いできごとであつたには相違ないが、ここではそれを、「イデオログ」たちと思想的に近しく、経験主義的なパリ学派の大先達であつた彼の臨床医学の一環として記憶しよう。精神の病もまた臨床医学の対象としてうけとられたということは、あたりまえのようでけつしてあたりまえではない。

われわれはここで、医学の流れがその後ほどへてパリからドイツに移ってそこで急速に現代に近づいた事実を考慮しながら、しばらくドイツ語圏を中心に、19 世紀中葉以後の精神医学の動向を眺めてみよう。

19世紀後半のドイツにおけるもっとも影響力の強い精神病学者は、前記ヴィルヘルム・グリーゼンガーである。1845年に初版の出た彼の「精神病の病理と治療」(Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten)はその後数十年にわたってこの領域での標準的の書物であったし、今日でもそれは精神病学の古典の一つとして残っている。著者は当時まだ30歳にみたない弱冠であった。彼はまた多くのすぐれた業績を残した内科学者でもあった。

そのグリーゼンガーは、同じテュービンゲン出の同志ヴンダーリッヒ、およびローザー——後にマールブルクの有名な外科教授となった——とともに、1842年に創刊された前記「生理学的医学宝函」(Archiv für physiologische Heilkunde)の主筆の一人であったことを思い出す必要がある。ずっと前に詳しく述べたように、ドイツ医学の流れを大きく変えたその雑誌の心棒をかたちづくっていたのは、強い反ロマン主義と、新時代の自然科学——そこでは象徴的にとよばれたのだが——へのひたむきな志向であったから、そのプロタゴニストの一人であったグリーゼンガーの精神病学にもまたその刻印がおされていたのは首尾の通った話である。

この世紀の3、40年代までドイツを風靡したロマン主義医学については前に詳しく述べたが、精神の病がいろいろな意味でロマン主義的思考になじみやすい面をもつことは容易に想像される通りである。おのずから、一口にロマン派精神医学とは言ってもその内容は一樣ではないのだが、中でたとえばハインロート (Johann Christian Heinroth, 1773–1843) のように、その強いプロテスタント神学的偏向——**彼は精神病を靈魂の病、罪にもとづく自由の喪失と理解する**——にもかかわらず、ある意味で人の心理を深く洞察し、もしその所説の概念装置を現代風におきかえれば、人の心理のをある程度正確に眺め、人をとらえようとした——「精神身体的」(psycho-somatic)という言葉は彼にはじまると言われる——学者もなわけではないし、ほかにもそれぞれ立場は違うが、ハインドルフ (Alexander Haindorf, 1782–1862)、イーデラー (Karl Wilhelm Ideler, 1795–1860)ら、注目すべき学者のあったことも事実である。だが、それらを含めて通じてそこには例のの説に象徴されるような、観念的で歯どめのない思弁で濃く彩られていたことも争われない事実で、そのようなロマン派医学に内在する本質的な弱点にまで目をつぶってそれを一面的に高く再評価しようとする現代の一部の傾向がどこまで是とされるかは別の問題でなければならないだろう。

およそこのようにして、精神医学の歴史におけるロマン派医学者たちの功罪は、前に述べた一般医学——もとより医学をそのように無鉄砲に截断できるかどうかは措いて——におけるそれのように一意的でないのだが、同時代者としてのグリーゼンガー、あの戦闘的な反ロマン主義者ヴンダーリッヒの同志で、ヨハネス・ミュラーに象徴されるドイツ医学の新しい空気を吸いこんで機械論的な生理学の洗礼をうけていたこの若い学者にとって、ロマン派精神医学の観念的・詩的な学風が強い反撥をさそったのももっともであった。

グリーゼンガーにとっては精神病は脳の病 (ein Symptomenkomplex verschiedener anomaler Gehirnzustandes) でなければならなかった。それは、ロマン主義一流の奔放な思弁

に出た観念論的偏向——もつともその一方にはこれもたましいに関する思弁と絡んだ一面的に歪んだたちがあって両者の間に不毛な争いがあったのも事実だが——に対して経験的・実証的な「生理学的医学」の旗印を高く掲げた気鋭の一人が、精神の病を医学と結びつけようとしたいかにももつともな努力であったとみることができるだろう。精神病が脳の病であると言いきった彼は、今日の眼でみれば明らかに身体論陣営の学者であるには相違ないけれども、その脳において精神もまた病むと信じた彼は、歴史的にはむしろ折衷派の一人——同じく折衷派とみるべきすぐれた精神病学者に新ヴィーン学派の前記フォイヒテルスレーベンがあった——とみるのが妥当だろう。

新しい時代の空気を吸って自然科学的な立場を堅持しようとしたグリーンジャーの精神病学の拠りどころとなったのは脊髄の反射の生理学であった。ベル、マジヤンディの名に象徴されるこの時代の神経生理学に彼が独自の寄与をしたとは言えないにしても、反射の生物学的意義に関する彼の理解は透徹していたと言ってよい。ところで、精神の座を脳に求める彼は、感覚器官にはじまる求心的な印象が、大脳（皮質）を介してさまざまな形の「表象」（Vorstellung）に転換される反射の機構（psychische Reflexaktion）の存在を「アナロジー（‘Analogie’）によって」想定する。ここに表象と言われたのは、19世紀ドイツの心理学史の扉を開いた哲学者ヘルバルト（Johann Friedrich Herbart, 1776–1841）の心理学——表象力学説と言われる——から借りたもので、精神現象の基本的な形と考えられているのだが、前記の医者で物理学者のロベルト・マイヤーの親友であったグリーンジャーは、独特な精神的エネルギー論に立って、意識的の、あるいは意識下の表象のさまざまな質の変化（Qualitätsveränderung, Umwandlung）——思考、意欲、衝動、感情、等もまた表象のいろいろな形にほかならないものと解されている——を考察する。脳の刺激（Irritation）——それはかならずしも外界からの刺激にかぎらない——によってその反射機構に故障がおり、その表象（Vorstellen）と衝迫（Streben）ないし意欲（Wollen）とがさまざまな姿にみだされたとき、そこに精神の病がある。

彼はその精神の病をメランコリーのような情緒の障害から、思考、さらには意欲の障害へと進む過程として考える。彼はなお知覚の障害にもとづく幻覚、錯覚を記述している。それらの記述にみる臨床家としての彼の眼は当代の精神病学者、哲学者ヤスパースの賞讃するところであると言われる。

グリーンジャーの病因論、治療法——彼は患者の人道的な扱いをもってきこえた人の一人である——の話にはここでは立ち入るまい。

上に記したように、グリーンジャーの精神病学の骨組みは、彼自身悪びれずに言っているように、アナロジーに基づいてつくられたものであったことを見落としてはなるまい。多くの場合これと言った病変の認められない精神の病に、の生理学、病理学においてようやく確立しようとした原理を一意的に貫こうとしたところに、ロマン派のそれとはある意味で裏返しの哲学が彼の思考を導いていた気配が濃いのは事実だが、だからと言って彼を底の割れた身体論者たちと同列に扱うのは、それがヘルバルト学説に準拠したふしが多いにはしても、

彼が、意識下のできごとや、自我（Ich）の発生や、その統一的の自我（人格）のみだれとしての精神病論や、前記のエネルギー論、等を含む彼の心理学への志向を故意に無視した党派的の批判と言わなければならないだろう。グリーンガーが、とくにドイツで深く重んぜられたのには、それだけの理由があったとみられるのである。

精神の病が身体的な語彙と文法とで語りつくせないことには誰にもおおむね異議がないとしても、反面、それがしばしば身体と深くかかわる事実を目をつぶることもまた許されないうはざである。言いかえれば、精神病学が神経病学に含まれるかどうかは措いて、その二つの間に大きくそして入りくんだ接触面のあることを見損ずるのは怠慢とされなければならないだろう。現に前にも述べたようにペイルやカルメイユは、すでに19世紀の20年代に、進行麻痺が脳膜ないしは脳実質の慢性の炎症にほかならない——それが梅毒の一つの形であることを決定的に証明したのは今世紀の野口（英世、1876-1928）のもっとも記憶すべき業績（1913年）であった——ことを説いているし、あるいはまた、内分泌病としてのクレチン病、老人性の精神病、さらにはアルコールやモルヒネの中毒等を考えても、一次的な身体の病が精神の病を招く場合の少なくないことは否むことができない。

ブローカによる言語中枢の発見（1861年）が諸機能の局在論を刺激したことは前に述べた。ところでいま、その言語中枢を例にとって考えてみれば、その故障によっておこった失語症が通常神経病的疾患として扱われるのは当然のようでもあるが、ひとまず医学教科書的な見方を離れて、思考における言語の意味を考えれば、それはどうやらこころの病気でもあるわけで、神経病と精神病との区別は、かならずしも分明でない場合のあることはこれを認めなければならないだろう。であってみれば、大脳生理学における局在論の発展が一部の精神病学者たちをあらためて強く身体論的な方向に導いたとしても不思議はないだろう。失語症の研究に貢献したのはなほだ大きかった前記のヴェルニッケがその有力な一人であった。たしかにこうした傾向が精神病学者の間からたとえばニッスル（Franz Nissl, 1860-1919）——彼はしかし局在論的傾向には強く批判的であった——やアルツハイマー（Alois Alzheimer, 1864-1915）のような今日でもよく憶えられているすぐれた神経病理組織学者をうんだことを忘れてはなるまい。

この時代のの代表的な存在は上記ヴェルニッケの師であったヴィーンのマイネルト（Theodor Meynert, 1833-1892）である。彼はロキタンスキーと親しく、脳の病理形態学の発展に大きな役割を演じたすぐれた学者であったが、一面、精神病学を単なる脳病理学と割り切って、前脳と脳幹との間の拮抗的な血液循環の異常という独特の学説に基づいて、精神病の分類をつくり上げた。それが脳神話学（Hirnmythologie）とも空中楼阁（luftig aufgeführte Gebäude）とも評されたのもっともで、それは精神病学における一面的な身体論の運命を象徴しているように思われる。

上に記されたような機械論的、身体論的学風は、60年代に入ってドイツのあちこちの大学

で精神科学教室が独立するに伴って、とみに強まったものだが、実を言えばそれに先き立ってこの世紀の20年代ごろからドイツの諸方に続々と設立された公立の精神病院の医者たち——上述のグリーンガーの精神病学に深い影響を残しているツェラー (Albert Zeller, 1804—1872) がその一人である——の職掌がらすぐれて臨床的な、よく事実即した営みのあったことが思い出される必要がある。

性急な「科学的」、機械論的精神病学の不毛ないしは破綻がようやくはっきりとしてくるのに伴って、大学の中にも、あれこれの理論づけよりも前に臨床的な記述、言いかえればこの種の対象について可能なかぎりでの疾病記述、の重んずべきことを意識する学者があちこちに現われてくる。それは、精神の病について個々の症状を気ままに並べて話がすんだとするのでなしに、全体の経過と転帰をつかんで、言うならば精神病の自然誌をつくろうとする企てであった。そのころの人々の精神病の理解がおよそどのようなものであったかは、たとえば史家ジルボーグがメランコリーについて紹介している次のような気ままに多端な「病名」をみてもおよそ察することができるだろう。Melancholia furens (憤怒性メランコリー、以下同断)、misanthropica (厭人性)、erotica (色情性)、attonita (無力性)、errabunda (放浪性)、simplex (単純性)、religiosa (宗教性)、catacriseophobia (有罪判決恐怖性)、oneirodynia (夢悩性)。

思い出せば、精神病学における疾病記述は、すでにピネルやエスキロールのような先進が踏みこんでいた道であったし、身体論者と言われる陣営の中にもその理論とは別にその種の寄与がいろいろな形で残されていないわけでもないのだが、それにしても、精神病学が成立するためにもそれがどうやらひとまず必要な手続きであったと考えられるのである。

この領域ですぐれて先駆的な仕事を残した学者にカールバウム (Karl Ludwig Kahlbaum, 1828—1899) がある。精神病院の勤務医でケーニヒスベルクの私講師であったこの学者は病院で接した多くの患者の精細な観察の間からいろいろな型——彼はそれを症候群 (Symptomenkomplex) とよんだ——をとり出そうとする。中でもカタトニー (緊張病 Katatonie) の記載 (1872年) は、彼の弟子で終生の友人でもあったヘッカー (Ewald Heker, 1843—1909) のヘベフレニー (破瓜病 Hebephrenie) のそれ (1871年) とともにあとあとまで残る意味をもっていた。

こうして、ドイツの精神病学には新しい傾向がはっきりと認められるのだが、精神病全般を見渡してなお混迷が続いたのを、ひとまず見事にしめくくったのが巨匠クレペリン (Emil Kraepelin, 1856—1926) であった。

ヴェルツブルクで学生の時代から精神病に関心をもった彼は、ミュンヘンの精神病学者グッテン (Bernhard Aloys von Gudden, 1824—1886) について神経病理学を学んだ後、82年ライプツィヒで当時すでに名声の高かった実験心理学者のヴント (Wilhelm Wundt, 1832—1920) ——彼はさきにベルリンでヨハネス・ミュラーの門に学んだことがある——に接触して実験心理学、神経心理学に深く心をよせる。やがてヴントおよび彼がそのクニリックではたらいた前記の神経病学者エルプの勸奨によって臨床精神病学に再び専念した彼は、ドル

パート、ハイデルベルクを経てながくミュンヘンの精神病学教室を主宰し、その後も同地の精神病学研究所長として内外に名声がきわめて高かった。1883年に初版の出た彼の「精神病学綱要」(Kompendium der Psychiatrie)はたびたび改訂増補されて——後の版では「精神病学教科書」(Lehrbuch Psychiatrie)と改称される——多くの版を重ね、今世紀の20年代まで斯学の標準的な教科書として広く行われた。

世紀を跨って高く聳えるこの精神病学者は、彼に深い影響を与えたヴントがそうであったように、基本的にはグリーンガーと同じ19世紀ドイツ自然科学の子であったとみてよいだろう。おのずから、精神病学者としての彼の長い経歴は身体論的な傾向を孕んでスタートする。だが、たしかに彼は実験生理学と外因性精神病に対する執心をながく捨てることがなかったにしても、すぐれた臨床家であった彼の観察が、科学者として事実を重んずるかぎり、精神の病が病理形態学によっても局在論的な生理学によっても割り切るこのできないことを彼に強く教えたのは当然のなりゆきであったと言ってよいだろう。こうして彼は、その後長い間ドイツのアカデミックの精神病学の正統となった記述精神病学、つまり精神の病を対象とする疾病記述(なお後を見よ)と分類体系への道を歩みだすことになる。

それが病気の種(Species)であるか、症候群(Symptomenkomplex)であるか、あるいはそれを形態圏(Formenkreis)、臨床単位(klinische Einheit)とよぶのが適切であるか、というようにおおむね名目上の論議は措いて、とくに19世紀に入って一般医学が次ぎつぎと手にしてきたような、手ごたえのある形態学的、あるいは生物学的な欠けた精神病の間にカテゴリーを設けようとした場合に、誰もが遭遇する大きな困難に対するクレペリンの姿勢は、基本的には上に言ったような身体論的傾斜をもちつつ、病因論への考慮と、臨床心理学的——それを現代風に行動にあらわれた異常と表現することもできるだろう——な角度からの全経過の観察、等を総合したとも言うべき性格のものであった。それは精神病の自然詩と了解されていたもののようにみえる。

アルコールを含めた諸種の中毒(彼は熱心な禁酒論者であった)代謝の障害、発熱、その他外因性——情緒的な擾乱も外因に含められる——の疾患の話はここでは省くが、内因性の精神病の基本的なものは、早発性痴呆(dementia praecox)と躁鬱病(manisch-depressives Irresein)の二つである(前記教科書第6版、1899年にその学説が定立する)。それにパラノイア(paranoia)、ノイローゼ(ヒステリーと癲癇)、痴愚(Imbecilität)ないし白痴(Idiotie)が加わる。

早発性痴呆(démence précoce)の名は、それよりさきモレル(後述)にもみえている——もっともクレペリンはその変質論を採らない——のだが、彼はその中に前記の緊張病や破瓜病のほかにパラノイア様()等の亜型を考える。通じてそれは脳の器質的な病気と理解され、多く思春期におこり、一方的に破壊的な経過をとって進行し、精神荒廃に導かれる。躁鬱病においては、これに対して、精神の興奮、観念奔逸、等の発揚状態と、憂鬱、抑制の状態がいれば循環的に訪れ、中間には「正常の」時期が挟まって、予後も悪くない。

クレペリンの疾病記述にたいそう重くみられていたの問題——それは早発性痴呆すなわ

ち今日言う精神分裂病 (schizophrenia, 後を見よ) の治療の見通しにも当然かかるわけだが——に対して向けられた多く異論はしばらく別として、彼の仕事はエキスキロール門下の学者たちからカールバウム、ヘッカーに至るすぐれた臨床家たちのその集大成とみるべき面の大きかったのも事前に言ったその時代の混乱を一応見事に整理して大きな成功を収めたし、ピネ実である。だがそれにしても、彼のすぐれた記述に基づく精神病の分類体系は、ル、エキスキロールにはじまった近代の精神病学が近代医学の中でようやくはっきり自立したものとみる人が多かったとしても不思議はない。少なくともここからはもはやあの魔女裁判に戻る道はないだろう。

もちろん、同じように記述を志す精神病学者たちの間にもクレペリンの所説にいろいろ異議がなかったわけではない。その種の細目にはここではわたらないが、しかしそれより前に考えなければならないことは、疾病記述ないし疾病分類、すなわち病気のカテゴリーを設ける企て一般に対する批判が、一般医学の場合よりもこの領域においてとりわけ強い——実はそれはの話と言うよりはやや後にはじまって今日に至って衰えないとみるのが正確だが——という問題である。上に触れたように、精神病の場合には、病因論的、形態学的、生理学的な手がかりを欠いて、その代りに主として外にあらわれた行動の観察に基づく心理学的なものさしがあてがわれるわけだが、おのずからそこでは、種としてのヒトでなしに、病む人めいめいの代置しえない要素 (unique person with unique history) がきわめて濃いわけで、一般医学では医術の段階に至ってはじめて強く出た問題が、ここでは医学そのものの理解にすでに深く絡まっているのである。だが、クレペリンに向けてもその非難がないではないように、たしかに一般病像ないし、「病名」で足踏みして、人格をそなえた個々の患者の精神の襞のゆきとどいた理解がそこに阻まれがちである弊は否めないにしても、だからと言ってカテゴリー一般の否認は学問の断念を意味せざるをえないだろう。誰が少なくとも精神分裂症とヒステリーとの区別を無用とするだろうか。

それよりも、おおむね器質的な立場をとって、精神病の成立に遺伝あるいは代謝の障害等を重くみるクレペリンの心理学が、多分に生理学的の枠内にとどまって、な理解に欠けている、という、少々あとになって出てきた評判をこそ問題にすべきだろう。だがそれは、彼の大きな業績が、一つの時代においては大きな進歩であったものが、その後の発展にとっては往々阻害的にはたらくことがある、という、歴史にしばしばくり返される型の一つであったとみるのが妥当だろう。

一種の身体的立場をとって、一時帰依者の少なくなかった精神病学説に、上に一言したモレル (Benedict Augustin Morel, 1809-1873) を主唱者の一人とする有名な変質 (dégénérescence) の説がある。ヴィーン生まれのフランス人で、前記ファルレに精神病学を学び、クロード・ベナルの友人であったこの学者によれば、変質 (dégénérescence) とは、人間性の正常からの逸脱 (déviation malades du type normal de l'humanité) で、遺伝的に伝達され、代を重ねるごとに進行してついにその家系の消滅 (déchéance) に至るものとされ

る。変質者（*dégénéré*, デゲネラント）の発生の原因として彼がアルコール中毒、マラリア、社会環境、背徳、先天的、後天的の障害等、さまざまの異質のものを挙げていることから何ほどこか察せられるように、その説くところは単純ではない。

変質の説はパリのサン・タンヌ病院のマニャン（*Valentin Magnan, 1835-1915*）によっていっそう発展する。彼は精神病を二群に分け、正常の人たちに強度の原因によっておこるものと、もともと精神状態に曇りをもっている変質者、つまり平衡喪失者（*deséquilibré*）——その間にも解剖学的変化の認められるもの、そうでないもの、いろいろの区別はあるが——において比較的軽度の原因によっておこるさまざまな精神疾患とに分ける。彼の見解では、アルコール中毒、性倒錯などもこの中に入る。マニャンにはモレルのような宗教的、社会的色彩はない。

ある意味でダーウィニズムの思想的影響の争われないこの変質理論は、フランスを一時風靡したばかりでなく、ドイツにも入って、性心理学でこえたクラフト・エービング

（*Richard von Krafft-Ebing, 1840-1902*）やシューレ（*Heinrich Schüle, 1840-1916*）らの学説に大幅にとり入れられる。それはまた19世紀の後半にさかんであった天才論と接触し、有名なイタリアの精神病学者、法医学者ロンブローゾ（*Cesare Lombroso, 1836-1909*）の犯罪者論、天才論をうんだ。

一時は医学の枠をこえて反響の大きかったこの変質論は、しかしまもなく下火になった。その遺伝論は近代遺伝学以前のものであったし、全体としてその学問的骨組みが弱かったことは否めない。

（近代医学の史的基盤 下 川喜田愛郎 1977、より）

精神医学警見（20世紀初頭より）

空気の圧力なり電磁波なりの形で外界から入って、聴覚あるいは視覚の器官で電氣的エネルギーに変換された上、中枢で統合される信号は、そこに言語という枠がはまると、もはやそれは単なる知覚でなしに一つの意味をもうようになる。入力はいよいよ命令として行動をもたらす、また課題として思考を促し、あるいは「何か」に慇懃して喜悅、不安、羞恥、その他さまざまな感情に変わる。というシュリントンにはじまる概念をそこまで拡張すれば、その入力-出力の間の統合には明らかに生理学的過程として観測される事象の枠をはみでたところの問題がそこに含まれているとみななければなるまい。もとよりそれは、心という非物質的な実体の存在を許すことにはならないし、しばしば不用意に論ぜられてすれ違いになる心身二元論・一元論の論議にここでかかり合う気持もないのだが、その生理学の彼岸にあるとみられ

る領域をしばらくこゝろとよんでいいだろう。それが上にも学んできたように、脳・神経系からさらにはからだ全体の生理機能と密接に交渉し合うところに問題のむずかしさがある。

そこには心理学 (psychology ; ψυχη, anima より) というわたくしがはなはだあやふやな理解しかもっていない学問の出番があるはずである。わたくしにとってその理解のむずかしさは、どうやらそこには、ひとしく「心理学」ので語られながら、左は上に触れた生理学者と自任する研究者たちの実験行動学と境界のない行動主義心理学者から、右はもっぱら内省によって心の真相にわけ入ろうとする学者たちまで、そこにさまざまな色合いの諸学説があつて、何を心理学とよんでよいかの判断に苦しむからでもある。もとより、上には常識のレベルでしか語るることのできなかつた心について学問的に考える筋道と、それぞれの方法での成果とについてわれわれがそこから学ぶふしははなはだ多いにしても、いま言ったような割り切れない気持がどうしてもそこに残るのは、それこそが心というものの本性なのかもしれない。いずれにしても、精神医学 (psychiatry) ——今にはじまったことではないし外国語でも事情は同じだが、ここで同じ ψυχη (psyche) という言葉が一方では「心」と訳され一方では「精神」と訳されているばかりかまだ「靈魂」という常用の訳語まであるあたりにこの辺をめぐる話がどんなにもつれやすいかをうかがうことができるだろう——や、後にまた一言触れるはずの、今世紀のいわゆる精神身体医学 (あるいは心身医学、psychosomatic medicine) などの問題を、医学も医学史も抱えているからには、心理学への関心をわれわれも強く「心の底」にもってはいえるのだが、事情かくのごとくであってみれば、その話をここではしばらく棚に上げておくよりほかはない。

大脳生理学にとってブローカ以来の古典的課題である言語の話がきっかけになって、はからずも上にわれわれは心の問題に接触する機会をもったのだが、形のないアニマである心にはさまざまなところにその出番がある。ことの性質上分析的なアプローチのしやすい感覚・運動という一連の事象について、その入口からたどってみても、視神経を通して入った信号が「赤いリンゴ」として感覚され、知覚される過程にすでに心のはたらきがあると考えなければならぬし、そのリンゴを手にとるこみいった運動のプログラム——運動の遂行は前述のオートマトンの仕事とみてよいだろうが——をつくるのは、生理学的方法からはもっとも距離のありそうな意志と企画という心のはたらきである。上に述べた諸問題を含めていまその種の話をも長く続けるつもりはないが、行きつく先きのもっともむずかしい問題は、おそらく、意識——実はさきに触れた意識の話は脳波というような形でとらえたいわばその影にほかならないものであった——という外からはうかがうことのできない消息や、自発的な意志——古来の難問である「自由意志」という言葉を別の文脈の論議のためにここでは手をつけずに残しておくのが賢明だろう——の二つに帰するのではあるまいかとわたくしには考えられる。前者は方法の限界という泣きどころをわれわれに示しているし、後者は入力なしの出力として機械論に挑んでいる。それらはもはや、神経生理学はもとより、心理学の手にも余る問題であると言ってよいだろう。

わたくしは今、これらの問題にこれ以上立ち入るつもりはないし、実のところ余力もない。ただこの場所でこうした話を、いたく粗雑で未整理な形でももち出さざるをえなかったのは、「現代的な」生理学、ないし医学の教科書が、故意にか無作為にかしばしば素通りするこの辺——言うまでもないことながら科学が細分化され精密になればなるほど盲点のうまれるきっかけも多くなる——に実は医学にとってゆるがせにすることのできぬ話のあることを一言指摘しておきたかったからである。それは、あの不謹慎な——好奇心から出たという情状酌量の弁護論をわたくしは却下したのだが——学校（あるいは研究室）医学用語「マテリアル」でない、の中にいる人の問題にもかかっている。

もっぱら今世紀中葉の基礎科学について考えてきたこの章ではいさか木に竹をついだ感がないでもないが、脳・神経系の話がここに及んだここで、世紀の変わり目にクレペリンとフロイトという二人の巨匠に出会って以来、久しく無沙汰のままにすごしてきた精神医学の近況を一瞥してみたい。甲羅の厚いその専門領域は外から容易に窺知をゆるさぬ消息にみちいて、の異常に起因する「悩み」に応接する狭義の医学とのかかりむすびもさだかでないふしを多く含んでいるのだが、それを顧みることなしに医学史も医学論もたいそうあと味の悪いこともまた否めない。

ところで、「20世紀医学鳥瞰」と題された先き立つ数章で、わたくしが無謀にも現代医学史を覗く企てをあえてしたのは、現代の病理学が、医術の本質に照らしたその制約の話はひとまず措いて、今やとにもかくにも生物学をかたくふまえた方法論的基盤を樹立しているために、その進展を眺めるにほぼ安定した視座をわれわれがもっているという自覚が曲りなりにもそこにあつたからである。

精神病理学の世界はそれとまったく異なった消息である。もとよりそれはあの醒めたヒポクラテスの「神聖病について」にはじまり、ピネル、エスキロール、グリーンガーらを経て、19世紀の終わりから今世紀第一4半期にかけての前記二人の画期的な仕事に至る経験世界の話であるには相違ない。この精神あるいはこころ（psyche）の世界に対するアプローチとして心理学（psychology）なる経験科学の存することをわれわれは知らないではないし、それがこの分野のもっとも強力な武器であることは言うまでもないが、精神の病理学はしばしばその心理学をも忍者のごとく愚弄する。今世紀哲学思想の畑から出た的方法に対する関心がおよそ20年代以後、ビンスヴァンガー、カール・ヤスパース（Karl Jaspers, 1883-1969）その他有力な精神医学者たちの間に強まってきたのもこの文脈で考えてよいだろう。

もとより一口に精神障害と言っても、たとえば急性熱性疾患、尿毒症、糖尿病昏睡、等に際してみられる一時性の現象はしばらく措くとしても、出産時の外傷、先天性の内分泌病、さらには老化ないし動脈硬化症の一つの結末、あるいはあの古典的な進行麻痺にみられるような、明らかにな対応をもつ軽重さまざまのそれから、他方には、フロイトによって拡張された心理学的方法によって深い切り込みが可能となった神経症の緒型によつたらこころの深奥の話まで、幅の広いスペクトルをもっている。その間には、たとえば脳波の研究によって

部分的には脳疾患性の露見した癲癇のような古来の精神病の大名題の一つも挟まっている。それらの総まくりを試みることはもとより本章では場違いだから、ここではしばらく、精神医学のを象徴するともみべき精神分裂病——それは精神病院の入院患者のおおむね半数を占めるのだが——について少々考えてみよう。あの魔女裁判は遠い昔の話になったが、われわれはそれについていま何を知っているだろうか。

それは近代医学の埒外にある対象であるようにもみえる。

現代臨床医学の扉がパリ・ダブリン・ヴィーン・ベルリンの病理形態学によって開かれたこと、その方法が今でも医学の心棒になっていることはくり返すまでもないが、この精神分裂病ではピネル以来これと言った病変がみつかっていないし、検索技法の桁違いに進んだ今日でも所見はまったく陰性——もう一つ躁鬱病についても話が同断だが——である。そればかりか生理学的・生化学的にもこれまでのところたしかかな手かがりがみつかっていない。

おのずから人は、行動の観察を含めてさまざまな心理学的方法なり、さらにはこの領域の学者たちの言う意味でのな手続きに専心せざるをえないだろう。だが、事実として病気の患者の内景は、しばしば「」な世界に属している。あの「正常からの偏倚」(deviation from the normal) という身体医学のガイドラインはここまではまったく通用しない。そもそもまた精神現象について正常と異常とをいかなるものさしできめるのだろうか。

およそそんなわけで、たしかに、身体医学の枠組みをつくっている病気の 카테고리とは別途に考察されなければならないふしが多いにしても、いわゆる精神分裂病

(schizophrenia) なるものが、おおむね一定の症状を示す「」で、多くは青年期に発病して、しばしば精神荒廃に向って経過する——それがかつて強調されたような意味をもつかどうかは問題だとしても——精神疾患の何ほどかはっきりした一つの類型としてみられることは、専門外のわれわれにもどうやら納得できる話のように思われる。少なくとも、他のさまざまな精神病理現象を一つ一つ除外した上——それがどの程度まで相談になる話であるかの吟味はここでは省こう——で、そこに人格の全体的な変貌を主徴とする一群の患者たち、ブローラーの門から出たフランスのすぐれた精神病理学者ミンコフスキー (Engène Minkowski, 1885-1973) の言う「現実との生命的接触の喪失」(perte du contact avec la réalité) とみられる不可思議な状況の存在することは否みがたい事実である。

ところで、話はたいそう唐突だが、われわれは、病原細菌学の初期において、感染症の病理学をほとんど空白に残したまま、確認された病因の除去によって病気の発生防止にめざましい成果の挙げたことを思い出す。因果の世界の消息をこうした局面にもち出す危険を配慮した上であえて言うならば、当面話題の病気についても、もしその原因が判明すれば「病理」のブラック・ボックスはそのまま残してもその予防を達成する方途があるかもしれないと考えるなにほどかの理由はあるだろう。

残念なことにはしかし、ここでもまたわれわれは、古くから論議の多い遺伝の話を含めてそれが身体的原因に基づくものか、精神分析学者の言う心理的というような患者の「生記録」の中で溯って求められた心理的次元のものか、あるいはまた、近年一部の精神医学者によって主

張されるような家族関係、さらに拡げて社会的・文化的次元のものかについて専門家たちの間においてなお定説のあることを知らないのである。しかもそこには、当今往々「反精神医学」というような発想の出る余地さえあることもまた思い合わされなければなるまい。

精神医学をめぐる話題はなおはなはだ多く、ことにまたそれが、その「責任」の所在は知らず、事実として平常な家族ないし社会関係に往々激しい不協和音をもちこむ場合が多いため、「悩み」の拡散ないし「転移」が身体疾患とまた異なる位相をもっている——種々の精神異常児を前にして医学が教育学と接触しあるいはまた古くからの法医学の重なる課題の一つに精神鑑定が数えられていたというような事実はその一斑をうかがうことができるだろう——ことが注意されなければなるまいが、それはいまわれわれの話題ではない。

だがいずれにしても話がおよそ上のようであってみると、精神医学領域の近年の多くの話題がまだ歴史的なプロセッシングになじまないようにみえるし、それより前にコンヴェンショナルな医学史の軸に照らした精神医学の座標についてさえさまざまに異なった見解がありうるだろう。だが、身体の「」をこころの話と離して考えては学問的にも首尾を全うしないことはくり返すまでもないし、またある種の精神病をかりに医学の外に置くとしても、似たような現象が一次的にな原因によってもしばしばおこる可能性が残る以上は、そののためにも医学者は精神医学についての関心を怠ることが許されないだろう。だが、そうしたいわば官僚的な縄張り論議もさることながら、その本性は何であれ、いろいろな意味で人の「身体」の活動域とはなちがたい「」の一相をもつ患者たちがわれわれの眼の前にある事実の重みをこそわれわれはいつも考えなければならない。

今世紀における精神医学領域での治療の進歩について一言述べよう。

ウィーンの精神医学者ヴァグナー・ヤウレグ（Julius Wagner von Jauregg, 1857—1940）の進行麻痺に対するマラリア（発熱）療法の卓効は大きな視聴をひいたが、この身体的な原因をもつ重い精神疾患そのものがほとんど絶えた今日では詳しく語るにも当るまい。

精神分裂病という難敵に対するインシュリン・ショック、電気ショック等、30年代以後流行したショック療法は今ではすたった。これも30年代にはじまった前記モーニスらのロボットミーも一時世界的に広く行われ、49年にはノーベル医学・生理学賞まで与えられたが、理論的にも弱く、しかも往々被術者の人格に対する侵襲をももたらすその手術法は、今日では一般に強く忌まれるようになった。代って登場したのが薬物療法である。

近年この領域の治療に画期的な変貌をもたらした抗精神病薬（antipsychotic drugs）の筆頭に数えられるフェノチアジン・トランキライザーは、前世紀末葉にはじめて合成されて寄生虫薬として用いられたフェノチアジン誘導体に端を発した。それは今世紀の40年代にボヴェー（Daniel Bovet, 1907—）の抗ヒスタミン剤に関する有名な研究に登場したが、それに示唆をえたフランスの外科医ラボリ（Henri Laborit, 1914—）は、手術時のショックを防ぐ目的で試みにそれを用いて、はからずも被術者の精神状態を鎮静するすぐれた効力を発見した。それがきっかけとなって新たに合成された誘導体の一つが今日広く知られているクロールプロマジンである。

ラボリの勸奨によってそれを精神分裂病患者にはじめて用いてその卓効を証明したのはドレイ (Jean Delay, 1907ー) らの仕事である。以来数年の間にそれは世界中に広まって、精神病院の様相を一変した。それは分裂病のさまざまな症状の中でも、たとえば思考障害、感情鈍麻、幻覚、妄想、等、著明な効果のあるものと抑鬱、不安等、効果のみられないものとあって、その詳細にはここでは立ち入らないが、いずれにしても、それはかつては不治と考えられていた分裂病の完治をもたらすとは言わないまでも諸症状をいちじるしく寛解し、患者の行動にあらわれた変化は、いまも一言したように、あのピセートルにおけるピネルの叙述に象徴される精神病棟の奇怪とも言うべき状況は劇的な変貌をもたらして、われわれの住む世界と距離をいちじるしく狭めたし、分裂病患者の通院治療がむしろ日常の姿としてみられるようにさえなった。

もっとも、その有効な薬量に関しては個体差がはなはだ大きいこと、また低血圧症状、錐体外路系 (パーキンソン病様) 症状の出現、等の副作用に対する考慮等、臨床的にはさまざまな問題があるがここでは立ち入らない。

抗分裂病薬として神薬とも言うべきフェノチアジン系トランキライザーは、しかし躁鬱病には薬効がない。それがどのような機序によって分裂病患者の行動を変えるかについても、未だ定まった答はないとみるのが妥当だろう。それがドパミンのを高めること——上記の副作用の一つとしてのパーキンソン病様症状を思い合わせよう——と関係づけようとする近年の有力な学説の検討は、本書の枠からすでに出ている。

それとまったく別途に、古来インドで民間医療 (へびの咬傷、循環器障害、精神病等) 用いられていたインドで蛇木 (*Rauwolfia serpentina*) の根のエキスの薬効が、インドの近代医学者たちによって再検討されていたが、スイスの製薬会社がそれから単離してレセルピン (reserpine) と名づけたアルカロイドにもまた分裂病に対するすぐれた薬効のあることが、これも 50年代のはじめにアメリカで発見されて大きな注目の的となった。今日ではしかしレセルピンは分裂病よりむしろ高血圧症に対する薬効のゆえに広く用いられている。

抗分裂病薬以外にも精神医学と関係の深いいろいろな薬物 (抗鬱病薬) あるいは毒物 (たとえば LSD、マリファナ、アンフェタミンその他) があってそれをめぐる話題も多いがここではすべて省こう。

(近代医学の史的基盤、下 6, 脳神経系の諸問題 — (付) 精神医学瞥見—川喜田愛郎著 1977年より)

ジャクソンの階層理論とエイの器質力動論

今世紀のなかばに至って、フランスの精神科医エイ Ey, H. (1900~1977)は、ジャネの心的緊張の概念、フロイトの力動論、ジャクソンの階層理論を結び付け、それを基盤として一段と発展させた学説「器質力動論」organo-dynamisme を発表

した。この学説は現在に至るもフランス、アメリカはもちろん日本の若干の精神科医の神経病理学、精神病理学の理論的基礎となっている。

エイは器質力動論を展開するにあたり、その前提としてジャクソン Jackson, J. H. (1834~1911) の階層理論を次のようにまとめた。

ジャクソンによれば、生体の進化はより単純で次元の低い機能から、より複雑で高次元の機能へと発展していくが、これは精神機能にも同様のことが言える。また各段階の機能を維持するために必要な精神的エネルギーが想定されている高次のものほど新しく形成されたものであるため、それだけ脆弱である。健常者では最も高次の機能によって、それより低次のものが統制されているが、この統制機構はピラミット型の階層構造（ヒエラルキー Hierarchie）を呈している。この統制が何らかの病的な原因で崩れると低次の機能が露呈されてくる（解体あるいは退行）。このような高次の機能の崩壊の直接の結果としての症状は一次症状（脱落症状または陰性症状）と呼ばれ、反対にそれまで統制されていた低次の機能が表面化することに関係して現れる症状を二次症状（解放症状または陽性症状）という。これはジャネの理念と共通していた。しかしジャクソンが分類している陰性症状、陽性症状は、現在分裂病の論議で対象となっている陰性症状、陽性症状とは異なる。またジャクソンの説は、神経症、心身症、“器質障害に起因する神経・精神障害”の基本理念の一部にはなりえても、精神病とりわけ分裂病、うつ病の特徴を説明する根拠となりうるかどうか疑問がもたれている。その理由の一つとして、ジャクソンが陰性症状として示した知覚の欠陥、推進力の減弱、周囲への適応力の減少、繊細な感情の欠如などの症状は多くの精神疾患に認められるからである。ジャクソンは神経病学者であって、精神病学者ではないし、精神疾患に関する論文はほとんどない。このことはジャクソンが精神病研究を十分に行っていたかどうか疑問が残るといわれている。

エイ自身も下記のように疑念をもたらししている。

「ジャクソンの研究対象は、ほとんど神経系の損傷、その中枢や機能の損傷に限られていたので、ジャクソンから借用した学説——また彼が神経系の段階 stages の説明に用いた学説——を精神医学に適用しようとするのは、無理か、あるいは少なくとも危険に見えるかもしれない。この逡巡は、精神医学を簡単かつ単純に神経病学に同化させることを——理由のないことではないが——きらう精神医学者によってしばしば行われている。そこで精神疾患にジャクソン概念を適用する前に、彼の概念を徹底的に改訂することが必要であると思われる。」（アンリ・エイ著、石田 卓・編：精神疾患の器質力動論。p p.24-25. 金剛出版、1976 初版）

エイは、ジャクソンの説を説明する中で、前述の高次機能の障害（換言すれば上層構造のインテグレーションの退行）による低次機能の露呈（換言すれば下

層構造の力の解放) について、特に上層構造の退行には全体的退行と部分退行の区別があるものと記載した。しかし実のところ、ジャクソンはこの区別を重視していなかったのである。エイは部分的退行は神経病学の対象であり、全体的退行は意識やパーソナリティーの動作を行うエネルギーの退行であって、これは精神病学の対象とした。さらにエイは、これもジャクソンの説とことわりながら神経症、精神病質、精神病の間の区分を設けず、そのすべては前述したように精神生活のエネルギーの中核すなわち上層構造の器質的障害の高低に応じた機能の退行の差が臨床像の違いをもたらしているのもであって、いずれも独立疾患ではなく、単に症候群にすぎないとした。

彼はこのようにジャクソンの説を“エイ説”にまとめ、それを基盤として器質力動論すなわちネオジャクソニズム neo-Jacksonisme を展開した。

器質力動論は、ドイツの若干の精神病学者を除き、ヨーロッパはもちろんアメリカの精神医学者にも多くの影響を与え、さらに日本では三浦岱栄一門を始め、若干の精神科医の理論的支柱となった。したがってネオジャクソニズムは、その理論の是非はともかくとして、精神薬理学を学ぶ者にとって重要であるから、後節で詳述する。

臨床精神薬理学 (小林 著、1997) より

機能の階層 (ジャクソンと精神医学—アンリー・エーより)

形態も運動もただ一まとめに同時に「見る」可視構造の機械的な恒常性のうちに凝固してしまっただイメージに代って、18世紀には部分を全体に従属させ秩序づける組織化のイメージが現れた。というのは今述べたように、時間の導入は形態と運動が刻々に姿を変えて展開されることを目指して行われただけでなく、形態と運動に一つの方向を与えることを目指しているのであり、それは一つの「平面」(地図) なのではなく、組織化の次元(戦略)なのである。神経系の機能が統合されてゆく場合の(とりわけ形態学ならびに生理学において見られるような)組織化における機能の階層というこの理念は、当然 H・ジャクソンが「神経系」に関する体系のかなめ石としたものである。しかしあまりにも厳格に、「空間的な階層」にだけ、脊髄の各分節に反映しているような中枢神経系の層の積み重ねを考えることにだけとどまったので、ジャクソンは、感覚—運動性の反射中枢を考察することにとらわれて、関係的生活を統合の諸水準という機能の階層をわきへ押しやってしまう危険をおかした(そしてこれが、平行論的な併存の原理に基礎を置くジャクソンのあらゆる体系がおかす危険を、とくにきわ立たせている例である)。機能の階層は、中枢神経系のうちにおいてのみならず、

確実に中枢神経系によって組織化されるものである。基本的にジャクソンは、反射という機械論的な装置の積み重ねにとどまることによって、（生きている脳のたえざる内的進化という）力動論を除外する危険をおかしたのである。

H・ジャクソンのすばらしい見通しに敬意を表するためにだけでも、彼が神経—精神の組織化という構築学的モデルを展開することを目ざしていた時でさえ神経—生理学は、神経系を統一するもの、それは反射である³⁾、とする考えに支配されていた（それは今日でさえそうなのだが）ことは忘れないようにしよう。反射とは、刺激に対する運動の自動的な反響であり、「フィード・バック」である。反射の布置は、程度の差はあっても幾何学的—機械論的構造として現れる。デカルト、トマス・ウィリス、バグリヴィ、ついでマーシャル・ホール（1831年）が、反射弓を、その自律性を中枢神経系の本質構造とすることを提唱したのはこの意味であった。事実神経系は自律的な分節の積み重ねである（脊髓の形態学がはっきりとしたその明証性を与えている）とする見方ほど、この考えによく相応するものはない。そこでは各水準ないし各中枢で、予め形成されている、あるいは後天的に形成された（条件反射）同じ連合装置の（刺激と応答との単純に結びついた）発射が行われる。

分節の自律性に関して、虫類ないし昆虫類の分節構造からの系統発生的モデルを与えてくれるのはいうまでもなく比較解剖学である。虫類ないし昆虫類は体節から成り立っているが、それらの体節は積み重ねられていると同時に、その自律的活動により切り離すこともでき、切り離されても生存し続ける。切り離すことのできる断面は、これら虫類ないし昆虫類が属している系統樹で切り離しうる断面に当る。すでに18世紀から学者たちの関心を長く集めていた除頭動物に関する研究もある（カンギレームがこの主題にあてた章を参照のこと——ブルーメンバッハが動物の断片の自動運動に関する232もの理論を数え上げていることから18世紀の学者たちの関心がわかる）。横断実験（フルトン）の最初の犠牲でありその主役になったのは蛙であった。まむし、サンショウウオ、亀も、この時代の生理学者たちに、分節構造を持った生体の自動運動という自律性に関する観察と実験の豊富な材料を提供した。J・A・ウンツァー（1771）、G・プロシエスカ（1784）、S・ホールズ（1784）の仕事は、脊髓を切断した蛙ないしは脊髓猫の反射を正確に記載したので、当然神経—生理学を準備するものとなった。ここから生まれてきたのがプッリューガーの有名な反射の法則（1853）であり、運動の局在と放散の諸特性を定めたものである。それは運動の自律性、規則性、無目的性、そして脊髓のさまざまな分節に含まれる前成性によってあらわになったものであった。⁴⁾

したがって、感覚—運動中枢の空間的階層という見方は、中枢神経系の解剖学

者、生理学者、病理学者の多くの人びとの考えの内であった。しかしこのような空間的な（マゲーンなら「地質学的」と言ったに違いない）機械論的な考え方は決してジャクソンの心の満足させなかった。彼は、障害の座と機能の中枢と解剖学的局在とを全く同一とする考え方を拒んでいた。

たしかにジャクソンは、神経系の機能の進化とは「上昇的發展」であり、それは、もっとも組織化された中枢（彼がつけ加えているように、ここで言われるよく組織化された中枢とは、きわめて密な連携を保ち、固定した中枢である）、つまり下位の中枢から、あまり組織化されていない上位中枢への移行という特徴をもつ（最初の「クローニアン・レクチャー」）、とする考えを受け入れ、長くこれを発展させてきた。だからジャクソンは恐らく、進化とはもっとも単純なものからもっとも複雑なものへの単なる移行であり、下位中枢と「最高水準」の中枢（最高次中枢）の間の差はこの複雑さの単なる段階的差異に属するもの⁹⁾であって、最高位中枢も同じ本性を持ったもの（同じ神経要素による構成と同じ感覚—運動性反射という機能的価値を持っている）と考えられる、と述べ、たえずこれを繰り返してきたものであろう。しかしながらH・ジャクソンは、自らの説にも逆らうかのごとく、進化とは自動的なものから意図的なもの¹⁰⁾への移行であることを示すことにより、神経系の錐体路の組織化として一つの新しい基本的な次元を導入したのであった。一般に組織化という概念（これは18世紀の自然研究者たち、とりわけキュヴィエが、そして19世紀のビシャやクロード・ベルナールのような生理学者たちが、生を保つために各部分が一点に集まる統一体として、つまり時の内へと繰り広げられる空間構造にまつわる存在として生体を定義し、それにふりあてた概念である）、それは進化の思想と密に結びついており、ここからジャクソンは、積み重ねの理念を階層の理念へ、噛み合わせの理念を統合の理念へ結びつけるようになった。というのは下位諸中枢というジャクソンの考え方を述べる際に指摘したように（72ページ注（5）参照）、H・ジャクソンにとっては、空間で積み重ねられているものは時間の内で継起するものであり、さらに、下位のもの、それは（より固定したものであるためには）、より偶発的であるようなそれより上位のものに従属させられているものだからである。これは**神経機能の階層の内に示される目的論**であり、そこでは、**統合の思想が神経機能の一つの平面を、一つの論理を作っており、下位機能ないし道具的機能は「最高水準」のものによって「コントロール」され従属させられていて、それは語の統辞法に対する関係、手段の目的に対する関係に当る。**言い換えれば、ジャクソンの神経機能に関する考え方はある面では外見上機械論的に見える（反射の理念から借りてこられた機械論として——単純にきまりきった条項を見た場合や形而上学的錯覚にとらわれた場合）けれども、彼は、中枢神経系の階層構

造というモデルを考えてわれわれに示したものであった。このモデルは脊柱構築のモデルというよりむしろ、関係的生活の自律の個体発生のモデルであった。ジャクソンは中枢神経系のいろいろな水準についてのすぐれた記載を残したのであるが、それは彼がはっきりと述べているように、「解剖学的」水準としてである（以前に私が指摘したように、H・ジャクソンからすれば、生体にとって、この「解剖学的」水準は「地理学的」水準ないしは純粹に空間的な水準と混同されてはならないものであった）。そして「」のものに関しては、ジャクソンが印象と運動の協調の機能をそれにあてている（「生き生きとしたイメージ」、「あわいイメージ」）ことをマックス・レヴィンが指摘している（1961）。これらわかることは、「最高水準」（もっとも複雑で組織化のもっとも少ないもの）とは、綜合、つまり可塑的統合（¹）と同じものであり、この綜合は固定した下位の統合中枢による統合ほど自動的でなく、もっとも単純な反射弓（本書51-53ページ参照）に対してヘッドがあてた「」による総合のように自動的でもない。したがって、下位活動水準、上位活動水準という機能の階層の原理を見つけてゆかなくてはならないのは、複雑さのうちではなく、統合機能のはたらきのうちである。たしかに、ラッセル・ブレインが、統合に根本的な差異水準はない、と指摘した（1958）のは正当であった。しかしそれは、統合が、あらゆる水準で本質的に感覚－運動の協調を行い、現在と過去を結びつけ、想像されたものと知覚されたものを結び合わせる場合のことである。「最高水準」を定めるもの、それはジャクソンが繰り返し述べているように偶然性であり、一言で言えば自由である。機能の階層の論理の場を占めているのは、自動性と恣意性のカテゴリーだからである。この階層の形態学、つまり目に見えるにせよ見えないにせよ神経系の配列は、ただ関係的生活の自由な運動のさまざまな位相を構成しているだけのものである。この点で、ジャクソンの思想にもっとも近縁なものはバイヤルジェの思想である。

「最高水準の諸中枢」という概念によって出されたH・ジャクソンの考察は、1880年以後ずっと続けられることになった。失語と癲癇についての研究から、とりわけジャクソンが、言語の中枢と意識の中枢の働きについて考えるようになったのは、至極当然のことである。

言語の「諸中枢」に関して、ジャクソンは、これを機能の階層を考えるよりどころにしていた⁸⁾。これはまさに、いま私が述べたことに合致するもので、さまざまな水準のものが積み重なり、継起するものであった。それはもっとも自動的なものからもっとも意図的なものまで、つまり、感覚－運動の連合から命題を持った表現にまで至るものであり、のちにクルト・ゴールトシュタインが述べたように、感嘆詞から範疇的思考の言語にまで至る階層である⁹⁾。

機能の階層を考えるジャクソンの理論のつまずきとなった（そしてこれはジャクソンの思考そのものにおけるつまずきであった）「意識の中枢」という理念

は、討論の賭け金——それによってすべてが得られるかもしれないし、また失われるかもしれないような——となり、20世紀に入ってもたえず議論の対象になった（ヒクソンのジンプジウム、1948。W・リーゼ、1950—1960。マックス・レヴィン、1954。サン・マルグリットのジンプジウム、1954。F・M・ウォルシュ、1957。ラッセル・ブレイン、1958。J・ヘンリック、1961など）。ここで問題にされているのは、H・ジャクソンがつねにかっこ付きで用いた表現「精神器官」を「」てゆく神経機能の進化と階層なのである。この「最高水準」のもの、「組織化の乏しい」もの、「自動的でない」ものとは、神経系のの頂点である。しかしジャクソンによれば、それは決して単なる精神の道具でもないし、精神を構成するものでもない。これこそジャクソンの「平行論」が、それ自身の矛盾に遭遇するところであり、ジャクソンの注釈者たち（W・リーゼ、B・シュレージンガー、マックス・レヴィン、F・M・ウォルシュ、ラッセル・ブレインなど、ジャクソンの考えをほめるにせよけなすにせよ）がしばしば指摘するように、H・ジャクソンが、精神（意識）と物質（脳）のつながりを考えた観念的な二元論からゲシュタルト心理学的「類質同形論」へと移って行った、とずっとのちになって言われる（ケーラー）ところである。事実を厳密に観察すると、H・ジャクソンは、彼自身の矛盾によって精神と脳の「併存」という体系の矛盾を何とかのがれることができているのだ、ということを強調しても、それはおそらく彼に非難を向けることでなくむしろ彼の功績を認めることになるだろう。というのは最終的には、脳の各部分の並列という空間における配分の代りに、上昇性の神経系、究極的には超越的な——その方向づけと統合という意味そのものにより——神経系の組織化という次元を導入することより、ジャクソンは、平行していたものを収斂させた——実は平行論の原理そのものを破壊した——のであった。より明確に言えば、低次のものから高次のものへ、自動的なものから意図的なものへの移行を必然的に含む進化の方向へとこの平行を変形させたのである。それは、H・ジャクソンの航跡の中でこそクルト・ゴルトシュタインにも言えたように、「要素的な目標をこえた個体の自己実現」が可能になるための変形であった。意識のあらゆる行為の布置そのものとしての「ゲシュタルト」の理念は、とりわけ1887年の第2番目のテキストに十分に示されている。このテキストは、「進化と解体について」という標題を持つもので（『選集』Ⅱ巻、92-97ページ）、そこでジャクソンは、意識をその対象から、形態をその内容から分つ距たりを縮めようとし、また、能力ないし機能（意志、記憶、理性、感情）とは人為的に分たれたものである、ということを出張している。この同じテキストでジャクソンは、主観的意識の「解剖学的基盤」は客観的対象意識の「解剖学的基盤」よりもより完全に組織化されている、ということを出張の主題に関してははっきりと述べているのだが、それでもなお併存の原理を肯定している。この区別が、意識の形態の不変性とその内容の恣意性

の区別を目ざしているとしても、結局のところ、併存の原理によって限りなく永遠に距てられたままになる筈の2つの平行しているものを統合する、その統合そのものの特色が示されているのは高水準の意識の活動である、ということをおれわれは認めざるを得ない。というのは、実際、脳が「行為の夢」を含むこと¹⁰⁾を発見したのはH・ジャクソンの大きな功績であり、それは、脳が思考（意識、精神）の道具にすぎないことを認め（ベルクソンが『物質と記憶』でしたように）続けながら、であることを否定しつつも、「最高水準」の統合という理念そのものによって、それが脳自身の組織化の主体であり、動因であり、作者であるとジャクソンはみなしているからである。

みすず書房（大橋ら訳・1979）

Des idées de Jackson à un modèle organo-dynamique en psychiatrie (per Henri Ey, 1975)

アンリ・エイ Henri Ey の学説—下位構造から上位構造への発達と組織化およびその解体の弁証法的学説—

すでに述べたように、精神病理学にはいわゆる“記述的精神病理学”と“力動的精神医学”がある。前者はJaspers, K. (1883~1969)によって厳密な方法論が確立された。これは精神現象を先入観念と仮説を排して、もっぱら患者の述べる自覚的体験を治療担当者の心の中に再現させて症状を把握する方法である。この学派は第3章1.6項チュービンゲン学派とハイデルベルグ学派（148~152ページ参照）で詳述したシュナイダー Schneider, K. とグルーレ Gruhle, H. によって飛躍的に発展した。

彼らは患者の心理状態を治療担当者の心の中に再現されうるものすなわち了解可能な心理状態と、心理的に再現が困難なものすなわち了解不可能な心理状態とに区別し、さらに了解可能なものを静的了解と発生的了解とに分けた。静的了解とは、患者の心理状態を治療担当者がそのまま自ら追体験できるもの、すなわち自身の事柄としても理解できるものであり、発生的了解とは、この場合の患者の心理的異常は、治療担当者にとってそのままでは理解し難いが、他の理解し得る心理的要因からそれが派生したものをさしている。この例として“神経症”（Schneiderはこの呼び方を否定しているが）、心身症（Schneiderが心因性身体障害と呼んでいるものに類似）がある。了解不能な心理的異常（あるいは精神症状）の例として循環病（躁うつ病）、精神分裂病などがある。しかし後述

するように、Eyはこの見方に同意していない。

力動精神医学は、既述したように Freud の精神分析（143～145 ページ参照）から始まり、“自我心理学”や新フロイド派 *néo-Freudien*（145～146 ページ参照）につながっている。力動精神医学の影響のもとに発達したものに心身医学 *psychosomatic medicine* がある。

Ey の学説は、“精神医学における機械論”と彼が決めつけた後述の思想に対する反動として起こった。Ey の言う“デカルト的二元論の庇護のもとで発達した”古典的機械論にしても、一元論的立場にたつ機械論にしても、その基本は彼によれば次の通りである。

① 正常人および病者の心的現象は相互に無関係な、単なるモザイクのような現象である。

② 病理解剖学的過程がもたらす刺激によって基本的症状が直接引き起こされる。

③ 個々の病的過程はそれぞれ特異的で、単一疾患を構成する。

②については必ずしも否定されるものではない。と著者小林は考えるが、どうだろうか。

Ey が批判したのは症状分析そのものではない。そうではなくて、症状の階層的重要性、全般的症状に対する各症状の従属関係、各症状の相互関係を考慮せず、乱雑に孤立した要素的症状をピックアップして羅列したことを批判したのである。

Ey によれば、生体と精神は異質の2つのものではなく、精神は生体を含み、それを越えた上位構造である。これを基礎として、器質力動論 *organo-dynamisme* は以下のように定義された。すなわち精神疾患の原因は器質的なものであり、その精神症状形成は精神構造の、後述するような力動的要因による、と。そして、身体的下位構造（道具的機能を司る構造）*l'infrastructure organique* から精神的上位構造 *super-structure psychique* への生体 *l'organisme* 進化の推移 *passage* を生む運動 *movement* を重視する学説である。

器質的なものという名詞は、肉眼的、組織学的な病態変化を伴う現象を意味するが、さらに遺伝、内分泌障害、産褥、酒精、性病、流行性脳炎、他の脳症外傷、腫瘍、加齢等々の身体的要素であって、必ずしも組織・解剖学的には明らかでなくとも、ある程度生理・生化学的に把握しうるものである。

Ey の器質的概念には Jackson の思想の基本的観点——あらゆる精神・神経機能の異常状態においては、脳の最初中枢は多少とも何らかの器質的病的過程によって一過性に、あるいは持続的に機能を喪失している。そして神経系の機能喪失あるいは脱落が、その組織、解剖学的、生理・生化学的変化なしに起こることはない——が大きく影響している。

EyはJacksonの思想を高く評価し、その基本的立場に基づいて精神疾患を評価し、多くの著作を発表してきた。そのため彼は新ジャクソン主義者 *néo-Jacksonienne* と呼ばれたが、これは彼にとってはきわめて不快なことであった。EyによればJacksonの概念はあくまでも神経病学にとどまっているものであって、Eyは精神病学の立場にたってJacksonを乗り越えてはるか先まで思想を発展させたと自負している。それはともかくとして、Jacksonと同様に「**精神変調には必ず組織の解体が伴っている**」と述べている。したがってEyは、いわゆる内因も心因もまったく否定しているのである。

心因の否定は、多くの精神病理学研究者を当惑させている。なぜなら心因が神経系に器質的变化をきたし、その結果として精神疾患を惹起するという発病過程は、理論的には十分考えられるからである。これは心身医学の基本である。しかしこの場合も、心因が器質的变化をきたしやすい遺伝的背景、生来の身体的要因を考え併せるべきであろう。

またEyによれば、神経症も精神病も程度の差はあれ、精神病理学的構造であって、器質的混乱の結果として表出されるとして、表4-1に示すように、精神分裂病とともに神経症をも人格の病態として分類している。これは著者小林には理解し難い。さらに慢性精神疾患として、精神分裂病とともに精神病質、神経症を加えていることも、著者小林を当惑させる。詳しくみると、Eyは意識の病理学的表象、すなわち急性精神疾患（発作性疾患、*crises*, 突発性疾患、*accès*, 激越状態 *états paroxystiques*) として、急性神経症性反応（情動性精神神経症）をあげる一方で、人格の病理学的表象、すなわち慢性精神疾患として不安神経症、恐怖症、ヒステリー、強迫神経症、“全般型”神経症（おそらくこれはいずれの *subtype* の症状をも有し、しかもいずれにも決め難いものと呼んでいるのであろう）を加えているのである。もちろんこれらを狭義の精神病 *psychose*（分裂病、パラノイア、パラフレニー等々）には加えず、広義の精神疾患 *maladie mentale* の中に含めているが、その精神病者、神経症者に対する病態の説明はほとんど同様である。

表4-1, Eyによる精神疾患の“臨床的種類” *espèces cliniques*

意識の病理学的表象

pathologie de la conscience (急性精神疾患) *

発作性疾患 *crises*, 特発的症状の発作 *accès*, 周期性をもつ疾患の発作（激越状

態) *etats paroxystiques* をさす。

急性神経症性反応 (情動性神経神経症) **

躁病発作

抑うつ状態およびメランコリー型発作**

躁うつ性周期性精神病

急性せん妄性精神病

(錯乱病相期、幻覚性病相期、夢幻様状態)

錯乱性精神病

(錯乱夢幻精神病、コルサコフ症候群、急性せん妄状態)

てんかん

人格の病理学的表象

pathologie de la personnalité (慢性精神疾患)

病的人格の諸型には反応閾値の低下が考えられ、そのため発作性疾患、急性精神病を伴うこともある。

精神病質***

神経症 (全般) ****

不安神経症

恐怖症

ヒステリー

強迫神経症

慢性妄想病 系統性慢性妄想病 (パラノイア)

慢性幻覚性精神病

空想性妄想病 (パラフレニー) *****

精神分裂病性精神病

痴呆

発達不全状態 (精神薄弱)

.....

*Eyによれば、急性精神疾患とは、患者の生活力を衰えさせない有益な発作 *crises salutaires* であって、むしろそれを保護するような生活的突発的大変動 *catastrophes vitales* である。

**小林註：Eyがこの著作を発表した時点 (1960年代初頭) では、メランコリー

一型性格の破綻によるうつ病型発作を、うつ病から独立した病型としていたが、現在ではうつ病に含まれている。本症は特に45歳以後に初発するので退行期うつ病と呼ばれている。また精神神経症という呼び方はなくなった。

***Eyは以下のように考えている。

①精神病質が性格特徴の畸型ないしカリカチュアであるとしても、それらが遺伝因子の偶然の結合に因る特性によって生まれつき宿命的に単純に構成されると考えることは正しくない。

②精神病質人格（性格）は確かに「素質」constitution（先天的な心身の構成）に基礎を持っているが、この素質は性格という存在のひとつの「極」を構成するにすぎない。それはもちろん固有の宿命である。しかし性格というものは、単に宿命に従うだけでなく、宿命に反抗しながら形成されるものである。換言すれば精神病質的性格の形作りは、その固定性と宿命性から自己を変革しえないことによる。

③性格の病的形態の臨床は、素因的偏見から始めるべきではない。

****171 ページ参照。

*****小林註：分裂病性思考障害、接触性の障害などはなく、人格はよく保たれている。主症状は幻覚、妄想である。抗精神病薬によく反応し、予後はよい Kraepelin, E. が早発性痴呆の妄想型から区別したものであるが、この区別を認めない見解が多いので、ICD-10 ではパラフレニーの用語は用いられていない。

（アンリ・エイ著、石田卓訳・編：精神疾患の器質力動論、p.77, p.180, 金剛出版、1976 初版をもとに小林が作表）

.....

Eyの定義によると、慢性の精神疾患とは、その症状の進行につれて人格の体系を変質させ、そしてついには回復困難な平衡状態に至るあらゆる種類の精神的障害を意味している。そしてこれらの精神疾患は人格体系の力動的構造解体によって特徴づけられている。

抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬を主体とする療法が普及する以前では、この定義は了解されよう。しかしながら前述したように、Eyは“あらゆる神経症”（そして痴呆も）をこの中に加えているのである。Eyは、「周知の思想に基づいた従来の分類を多大の勇気をもってくつがえした」と自画自賛している。そして彼によれば精神病者にしろ、神経症者にしろ、その自己意識は侵されており、（すなわち自分の意志で動いていない。他の誰かによって動かされている）、したがって意識は清明であっても、患者は自身の精神障害（今ある自分は自己に

よって支配されていないし、自己自身でもない信じこんでいる状態)については「無意識」である、という点で同様の病態と考えている。換言すれば、精神病者はもちろんのこと、神経症者も作為体験に裏打ちされた精神症状をもち、病識を欠いているか、あるいは著しく低下していると説明されているにのりである。

すでに Schneider, K. が明確に指摘しているように、神経症（彼の分類における異常体験反応）は、心的資質の著しい変異あるいは偏倚であって、何らかの身体的過程があるとしても、それらは組織・解剖学上の、あるいは生理・生化学上の変異あるいは偏倚であって、疾病ではない。すなわち正常な精神活動に対応する身体過程と、原則として何ら異なるところのないものと考えべきである。要するに正常人が体験できないような質的異常現象（自我障害、周囲世界の妄想様改変、作為体験、病識の欠除、幻覚、妄想等々）は、神経症者では認められないのである。またいわゆる精神病質も一種の性格的変異あるいは偏倚である。そしてまた精神病質人格は、決して病的なものではない（表4-1注***Eyの精神病質に対する見解と比較されたい）。

神経症は果たして人格の病態（すなわち自我の解体の段階的変容）であろうか。Eyによれば神経症者は、精神病質者に比べてさらに自己意識の変容度が高く人格の統合が崩れている。すなわち人格が解体され、二重化している。そして神経症的自我とは自我を作るプロセスの奇型であり、その下部水準への退行である。換言すれば、神経症者では自我の属性が他者に所有されている。すなわち自己意識を2つにわかち分身の一方が他者の姿をとっている。神経症的であるとは、“他者とその偽りの歴史に捕らわれの身となった自己意識”をもつことである。この他者は「彼」にとって決して歓迎されているものではないが（この点は分裂病者の意識の中の他者に対する「彼」の態度とは異なるが）、彼にとり憑いて離れようとしなない。そして“他者”によってさまざまな“ドラマ”を演じさせられる。

不安神経症者の場合、豊かな自我に近づくことができなくなり、自罰的に「下位自我」（精神分析家による「上位自我」・「超自我」。Eyはこれらの命名をナンセンスと記載している）によって容赦なく道徳的意識にはまりこまされている。もし不安神経症者がその分断された意識から、自己を他者から切り離して建て直そうとすれば、たとえ偽りのもの、「にせ」のものであれ、“一人の登場人物”となるほかはない。彼は「不安」を、その対象の、行為の、状況の恐怖へ置換する。この顕示が恐怖症や「不安ヒステリー」である。そうでなければ逆に彼の不幸を希釈、中和して禁止と呪術的儀式へと増殖させ（強迫神経症）、あるいは精神身体的な表現のあらゆる手段を用いて、彼の存在の苦惱 mal または畸型 malformation の代償として身体疾患 maladie の喜劇を自己に、または「他者」に演じてみせるのである（転換ヒステリー）。

以上のような“神経症分類”に関する彼の“文学的表現”は魅力的であるけれども、前述の「他者の介在を前提」としての理論的展開は、むしろ神経症に近い境界域の分裂病像ではないだろうか。この点については、Ey の研究者諸兄の御教示を仰ぎたい。

批判を覚悟の上で記載を続けるが、Ey の分類上の問題点は、彼が活躍した時代（1950年代）の精神薬理学の限界を反映しているものであろう。少なくとも現在われわれは抗不安薬、とりわけ benzodiazepine 誘導体の“神経症”に対する治療効果——分裂病に対する抗精神病薬の効果とは質的に異なった効果——からも、Schneider の指摘の正当性を肯定しうらと思うが、どうだろうか。さらに簡易精神療法、自律訓練法、森田療法をはじめ各種の心身症、“神経症”に対する療法は分裂病に対する療法とは質的に異なったものではないだろうか。少なくともこれからの療法は「“他者の介在”を払いのける療法」ではないのである。

このように Ey の器質力動論には理解し難い面があるが、後述する“反疾病分類主義”特にその弁証法的展開は魅力的である。

彼の器質力動論は、上位段階の解体と、それによる下位の機能段階の活動的衝動 *pulsion active* によって定義づけられる。Ey によれば、精神機能の下位段階では、認知、行為、言語、条件反射等々の機能は神経系の構造に密接に結びついており、それらの機能は神経系の中に具象化 *incarnées* されている。すなわちそれらの機能の変化は、神経系基質（その病理組織学的、生理・化学的基質）の変化と平行している。これに反して、エネルギー的精神機能（上位段階の機能、Janet のいう心理学的緊張）すなわち現実への適応機能と高度の意識系（小林註：超自我の系）は、下位段階ほど神経系に従属していない。なぜならそれらの活動は神経系の局在的働きでもないし、生理・生化学的機能の反射でもない。自由、熱情、昇華、罪業、責任、自己犠牲等々の“es”を超越した *sur-moi*（小林註：超自我）の働きは、上位段階の機能による。その機能に関わる身体的支持組織に異常がない限り、その機能の変異（あるいは偏倚）はたとえ過度であっても何ら病的ではない。しかしその身体的支持組織の異常（損傷）が上位段階の総体的機能の障害をきたすほど高度であれば、精神はその自由を失い、精神疾患が人格を襲う。

次に Ey は Jackson にならって精神疾患の種々の症状をエネルギーの欠落と抑制解除 *symptômes de libération* とに分けた（彼は特に脳幹にエネルギー的機能を考えていたようである）。これらは後記する解体の程度に左右される。彼は他の病因を認めていない。すなわち種々の臨床的病像を互いに無関係な、独立的な、モザイク的配置をとるものとは考えていない。換言すれば単に臨床症状のみから精神疾患を疾患単位として分類することに反対している。そして解体の深さの度合いによって疾患を把握しようとしており、ここに Ey の器質力動論の弁証法的特徴である「反疾病分類主義」がある。

それではEy自身が分裂病、慢性妄想病、パラノイア、神経症、躁うつ病等々の分類を行っているのはなぜか。彼によれば、これはあくまでも「臨床的種類」espèces cliniquesをあげているのにすぎないのである。(表4-1)。それらは解体の程度、段階に依存して相互に移行する「種類」にすぎない。このことは、人格の病態であって、したがって慢性疾患である分裂病が、なぜ意識の病態であって急性疾患である躁うつ病の病像を示すのか、逆に躁うつ病がなぜ分裂病に類似した病像ことに幻覚妄想体験を示すのか、という疑問に対する答えでもある。繰り返すが、病像は解体の深度のあらわれであって、時期によって相互に移行しあうような病像を示すことは当然であると。Eyによれば、慢性精神疾患は時に意識障害を含むこともあり、また意識障害を持続的存在様式に組織化することもある。この病的人格の諸型には反応閾値の低下が考えられる。つまり慢性妄想病や分裂病には、意識の病態を招きやすい反応閾値の低下が考えられ、それが躁うつ病症状をきたしやすい、と。

Eyによれば、解体が人間存在全体ないし人格全般への波及、換言すれば全体的均一的解体、関係生活（植物生活に対する言葉で、人間や高等動物が外界の刺激に適応していく行動をもつ生活）を含む解体、すなわち高次精神機能の全体的退行は精神医学の研究領域である。また解体が部分的、局部的で、しかも関係生活の道具的機能（認知、行為、言語機能、条件反射の系列など）の解体にとどまっていれば神経病学の研究対象とされる。

繰り返すが、Eyによれば、精神疾患はそれがどのような形をとろうと、どのような程度であろうと身体的構造の病的状態であり、これが上位構造を下位機能段階、あるいはその過去の時期に変化または退行させるのである。すなわち上位段階のエネルギーの欠落の結果、**精神症状**は、その病的過程から構造的に組織され、それに合わせて今まで統制され、抑圧されてきた下位機能段階が解放されて表出したものである。つまり**Eyが述べる精神疾患は、新しく生み出されるのではなく、下位機能の抑制の解除である**。表出される症状には2つの側面がある。すなわち陰性、原発性、欠損性の側面と陽性、続発性、反応性の側面である。当然のことであるが、解体が深ければ深いほど残存する下位機能は乏しくなる。例えば人格の深い解体である痴呆の場合、陽性症状は乏しくなる。したがって痴呆はそれが老人性、脳動脈硬化性、外傷性、中毒性など原因のいかんを問わずその症状は類似してくる（解体が深い場合の陰性症状は睡眠の状態に似ている）。逆に解体が浅い場合すなわち残存する下位機能の部分の大きい時は、痴呆とは逆である。つまり抑制解除の部分と人格の再構成の余地が大きい。そこでは人格の素質的因子が陽性部分の活動と共働してくる。したがって解体の最も浅いものすなわち精神病質、神経症、そして比較的程度の浅い躁うつ病などでは陰性症状がわずかしかみられないが、陽性症状は多彩である。解体が進行した分裂病でも

少なくともその最初の段階では華々しい陽性症状“florid syndrome”を示すものが多いが、解体がさらに深まると、さまざまな陰性症状（感情の鈍麻・平板化，思想の貧困，意欲の欠如，快感消失，社会的ひきこもり等々）が出現する。

次に Ey が歴史的に評価してきた精神病学者、逆にきびしい批判してきた精神病学者を参考までに列記する。これは Ey の学説を理解する上で重要である。

まず分裂病を遺伝的変質によって、発病後急速に痴呆化するものと記載し、初めてその名称「早発性痴呆」*dementia praecox*（クレペリン Kraepelin, E. は *Dementia praecox* として名称を継承した）を記載したモレル Morel, B. A. を好意的にあげている。そのほか広く知られているウェルニッケ Wernicke, C., マイネルト Meynert, T., パブロフ Pavlov, I. P., フロイト Freud, S., ジャネ Janet. P., ヤスパーズ Jaspers, K., シュナイダー Schneider, K., ブロイラー Bleuler, M., サリヴァン Sullivan, H. S.（néo-Freudian, 彼の学説に手厳しい批判を加えているので意外である）を評価している。Ey は特に Bleuler を“Burghölzli の巨匠”とまで讃えあげており、Bleuler の学問的立場すなわち分裂病の本質として、一方においてその原発的、過程的、脱落的側面（一次的、陰性的過程）をあげ、他方では分裂病性自閉の妄想的、幻覚的、緊張病的諸現象の精神力動的、続発的側面（二次的、陽性的過程）をあげていることを高く評価している。

Schneider についても彼の有名な見解を、わざわざ原文をあげて紹介している。

“Krankheit ist immer körperlich ; Krankheit gibt es nur im Leiblichen ; Krankheit heißen wir seelisch abnormes Sein dann, wenn es von Krankheit verursacht ist” 「疾患は常に身体的である。疾患はひとえに身体的要素の中に存在する。心的異常状態が（身体的）疾患によって惹起された時のみ、我々はそれを（精神）疾患と呼ぶ。」

この引用の後で、彼は Schneider と彼の師である Jaspers との違いを指摘している。Jaspers によれば、精神を病む者は心理的動機づけが完全には分析できない。すなわち了解しえない何かが残し、それによって精神病者と定義される。と、したがってここでは精神的原因性（心因性）を重要視している。Schneider とは違って、ここで Jaspers はとどまっている。既述したように Ey にとっては、分裂病、パラノイア、さらに神経症にしてもそれらの病的儀式を徹底的に研究すると、それらの疾患が純粋に心理的原因と結びつくとはどうしても考えられない。何故なら、それらの儀式は、つねに精神構造の倒壊あるいは退行のあらわれとして起るのであり、決して関係生活（植物生活に対する言葉で、人間や高等動物が外界の刺激に適応していく行動の過程をもつ生活）の変化あるいはその急変に対する通常 of 精神活動の異常な反応や投射に基づくのではない。したがって彼によれば、「動機づけの了解性の高低」は、精神疾患の診断にとって決定的なものではないのである。

Eyによって最もきびしく批判されたのはクレペリン **Kraepelin, E.**であった。EyによればKraepelinはてんかん、パラノイア、分裂病、躁うつ病、ヒステリー等々の「精神疾患」を、純粹かつ相互に無関係な「疾患単位」として並べた。これらの疾患単位は独立的に定義されている。しかしこの定義の基礎づけには偶然的要素が多かった。Eyはこれを“**専門領域の恥**”とさえ述べている。かくして疾病論と分類学に多大の混沌がもたらされた。この無秩序は、Kraepelinの著作のあいづぐ諸版の目次の混乱からも明らかである。繰り返すが、Kraepelinは損傷の偶然的発見や巧妙な病因的仮説によってでっち上げた「疾患」を、混乱したまま集積した。疾患の数が今後無限に増加しないという保証はない。この見解に立ってEyは、Kraepelinの疾患単位を「残りカスのよせ集め」**caput mortum**と酷評している。さらにEyはKraepelinをはじめ精神科医が躁うつ病およびそれらの単極型を、伝統的に性格あるいは人格の病態として分類してきたのに対して、前述したように、それらを意識の病態に入れてしまった。

次に、かえす刀で、Kraepelinの対極にある英米の精神科医、とりわけSullivan, H. S.を中心とする病因論にも批判を加えている。Eyによれば、彼らの理念ではもはや精神疾患は存在しない。彼らによれば精神疾患は、行為 **conduite** の不適応とか状況の変化に対する適応の困難さ、すなわち適応障害 **maladjustment** あるいは反応異常にすぎないのである。このような反疾病論的学派においては、何ら病理学的事実を認めようとはしない。したがって彼らには前記した「疾患単位」はないが、同時に実際的な病像の特徴を無視している。別の面からみれば、彼らによれば規準あるいは平均に合わない人は、すべて精神を病む者ということになる。たとえば過度に不安がる人、過度に恐怖する人、過度に興奮する人、過度に道徳的、逆に過度に背徳的な人々すなわち適応性の統計的水準から逸脱した人々は、ことごとく精神病者になってしまう。前述した機械論者達の“鈍重な精神医学” **psychiatrie lourde** が行き過ぎとするならば、アングロサクソン系の精神病理学は物足りない。いわば“軽率な精神医学” **psychiatrie légère** といえよう。精神疾患は確かにその人間の思考の変異、行為の異常、不適切な選択と関わるが、それはこの疾患の一面にすぎない、とEyは述べている。

最後になるが、器質力動論が実験的にも可能な治験が見出された時、彼は大きな喜びをもってそれを紹介している。

そのひとつはモロー・ドウ・トゥール Moreau de Tours の大麻に関する研究であって、これがJacksonの概念に近いものであることを、1947年の著書『**La Psychopathologie de Moreau de Tours**』の中で強調している。そして精神薬理学に関する非常な興味が復活していると記述している。さらに精神薬理学的研究、特にモデル精神病 **Modell-Psychosen** の誘発に用いられる多くの薬理学的物質の開発と、それらの物質の精神機能に与えるメカニズムの解明が重要であり、特にこれ

らの物質によって惹起される意識野の構造解体の研究によれば、これらは心的存在の機能にかかわる脳組織あるいは力動的階層的構造にだけ影響する事実が明らかにされていると述べている。したがってこれらの物質は、機械的に症状を起こすものではなく、陰性および陽性症状の“合成的結果”である退行を惹起するものとして、精神疾患の一種の実験的モデルとなると強調している。

次いで精神薬理学的革命の端緒となった **chlorpromazine** の合成と臨床的効用は、彼の器質力動論の先見性を示したと大いに満足しているのである。

しかし Ey は抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬による治療の進歩についてこれ以上を記載していない。ここでは単に、偏狭な科学的・生物学的治療も、単なる精神療法も完全には精神病者を治すことはできないと指摘するにとどまっている。Ey がこの著作『*Esquisse d'une Conception Organo-dynamique de la Structure, de la Nosographie et de l'Étiopathogénie des Maladies mentales* (精神病に関する、病因病理学、疾病記述学および構造的要素からまとめた器質力動論の要点)』を脱稿したのは1960年代初頭である。そしてこの解説書の基礎資料である“精神医学書の試作”3部作「*Etudes Psychiatriques, Tome I* (

Historique, Méthodologie, Psychopathologie Générale), 1^{ère} éd, (1948), *Tome II* (Aspect Séméiologiques), 1^{ère} éd, (1950), *Tome III* (Structure des Psychoses Aiguës et Déstructuration de la Conscience), 1954, nouvelle édition en preparation」は1940年代後期～50年代前期に出版されたものである。第2章で記述したように、1958年に登場した **haloperidol** は、抗精神病薬として **chlorpromazine** よりも一段と広い薬効すなわち病的興奮の抑制にとどまらず、幻覚、妄想および連合弛緩等々に対する改善をもたらし、精神病治療を一段と発展させたのであるが、それが一般的に評価されたのは、Ey が脱稿した後であった。同様に初期の三環系抗うつ薬の **imipramine** (1960年市販開始) の臨床上的評価の定着、さらに抗不安薬の **benzodiazepine** 誘導体、抗躁薬の **lithium** の評価の定着も脱稿後であった。したがって Ey の器質力動論の弱点は、彼が活躍した時代の向精神薬研究レベルに一因がある。

以上 Ey の器質力動論の概略を述べた。Ey の文章は難解であり、その持って回った表現に著者は悩まされた。この論文を理解するために彼が1948～1963年にかけて出版した「*Etudes Psychiatrique I, II, III*」(前述) *La Conscience* (初版1963) と、その英語版、日本語解説にも眼を通したが、依然判断に苦しむ個所が数多く残った。したがって必ずしも正確に伝えているかどうか心残りである。Ey の研究者諸兄の御教示を仰ぎたい。

臨床精神薬理学 (小林雅文著) 南山堂 (1997) より、

19世紀、20世紀の精神科学（粗描）

18世紀末にピネルが鉄鎖から開放するまでは、精神病患者は人格も認められない、悪霊にとりつかれた罪人のように扱われていた。精神病が脳の病気として自然科学的方法をもって医学の研究対象となったのは、グリージンゲル書の「精神病の病理と治療」(1861年)以降といわれている。当時の自然ならびに社会科学的事項をピックアップして時代背景をみてみよう。この10年前後の間にダーウィンが「種の起源」を出版し、パスツールが生物の自然発生説を否定し、メンデルが遺伝法則を発表し、マルクスが資本論第1巻を刊行している。考えてみると価値観というか世界観の変革をせまられたすごい時代であった。

閑話休題。ヒトの脳は数百億の神経細胞から成るといわれている。神経の回路網や構成については可成り明らかにされてきたが、脳病の成立機序が解明されるのは次世紀であろう。あらためて歴史を繙いてみる。1838-39年に、シュライデンとシュワンによって細胞説が確立され、その20年後にはウイルヒョウが「細胞病理学」なる大書を著わしているが、精神障害の身体的基盤が信じられるようになったのは、クレペリンが、他の身体疾患と同じく、精神病にも原因、経過、転帰、病理解剖の同一性をもつ疾患単位があると考察した1883年（「精神医学書」を出版）頃からで、この頃には神経細胞（ニューロン）の概念もほぼ固まりかけていた。

19世紀の遺産をひきついで、20世紀前半には輝かしい成果が産まれた。パブロフの脳皮質の働きを中心とする条件反射理論、カハールのニューロン説、シェリントンの神経生理学、モルガン一派による近代遺伝学の基盤の確立、シュペーマンによる形成体の発見、ベルガーによる脳波の導出、ヤスパースによる精神病理学の方法論の確立等々、小生の身近な領域に限っても数え挙げれば切りがない。

以上、20世紀後半に精神医学と神経科学の分野で学問をさせて貰ってきた小生が、前世紀および今世紀前半の遺産をどれ程に受用してきたかを知りたくて概観してみた。今世紀後半のワトソン・クリックによる核酸 DNA の二重らせん構造説(1953年)に始まる分子遺伝学の発展成果を神経発生生物学と結びつけようという小生たちにとって今や「ジーン、ブーンで夜も眠られぬ」時代である。21世紀前半には、ヒトゲノムの全配列も解明されるという話だが、脳の世紀といわれる21世紀のいつ頃に、脳の発達とその障害の研究成果が精神病と結びついて科学的に説明され、且つ治療面で精神疾患に病む者が勇気づけられるようになるだろうか。

(未完)

精神神経科学への道程

来世紀はこころの問題にぶつかるによく言われる。こころとは”高次神経活動の所産”のことであるが、その研究の基礎にヒトの発生・分化についてのくこれからどんどんでてくる、明らかにされてくる>ベースがどうしても必要である。これから10年位が、勝負である。

癲癇 (epilepsy)

神経学と精神医学の接点 (秋元波留夫、上田敏著：精神を病むということ)

Ammonshornsklerose (内村祐之)

癲癇 (てんかん) とは、その歴史をふくめて

てんかんの本態是一群の大脳皮質ニューロンにみられるシンクロナイズされた電氣的異常興奮刺激状態であると定義されよう。局所的に起こる場所としては、新しい皮質 (運動領野とか側頭葉とか) でも古い皮質 (例えば海馬アンモン角領域) であってもよい。また、しばしばその部位は経時的に移動する。てんかんが「神の病、神聖病 (morbus divinus)」と考えられていたころ、約2500年前にヒポクラテスは原因が脳にあり、粘液質の体質をもつものが発病すると記載している。中世を経過した後、近代てんかん学の端緒を開いたのは1873年 Jackson, J. H. で、てんかんを次のように定義した。すなわち「ときに出現する急激な一過性の過剰な脳灰白質の局所的発射」というものである。

Lennox は1928年に「突発する発作を主徴とする症候群」としたが、1960年には同一著者が「脳の発作性律動異常として表現される脳疾患」と定義した。これは疾候群から疾患単位を推測させる方向に変換させたことになる。秋元は1964年「発作を反復性にくり返しておこす脳の生物学的基盤がてんかんの本能で、その基盤が脳の律動異常を形成する」とした。約20年前にてんかんをその生物学的基盤を原因とする疾患単位であると予測したのである。WHOは1973年に「種々の病因による慢性の脳疾患で、大脳ニューロンの過剰発射に由来する反復性発作を主徴とする」とてんかん辞典で定義した。実際にニューロン過剰発射の部位や範囲、これのもとになる脳障害の部位や病態、予後は種々異なるが、現在では発作を反復する疾患単位であると考えられている。

古く Alzheimer(1898年)により真性のてんかん (現在の原発全般てんかん) に固有の病変として海馬角硬化 (Ammonshornsklerose) があげられていたが、Spielmyer、内村裕之 (1927年) はこの病変が痙攣の際の

脳血管れん縮による断血性細胞変化であるとした。現在もこのように真性てんかんの形態学的変化はまだ明らかにされていない。

てんかん研究に重要な役割を果たしたのは Berger, H. (1929年) の脳波の発見である。脳波により痙攣がニューロンの過剰興奮によることを知り、電気生理学的研究が多く行なわれるようになった。この研究のため 1930年代から 1950年代にかけて、電気刺激やストルキニン、ペンチレンテトラゾールなどの薬物による急性痙攣動物、またはペニシリン、アルミナクリームなどの薬物を用いた亜急性痙攣モデル動物を調整した。これを用いて、痙攣現象の電気生理学的解析、および痙攣と脳内部位間の関連性、発作波の脳内伝播の研究などが行われた。

てんかんの生化学的研究は 1940 年末期から 1950 年代初期にかけての神経生化学の体系化に伴い、脳のグルタミン酸、 γ -アミノ酪酸 (GABA)、手術により切除された脳組織のアセチルコリンなどの物質と痙攣の関係の研究が始められた。そのほか痙攣という現象に伴う脳の糖代謝、エネルギー代謝、アミノ酸、イオン、酵素などの変化が検討され、Tower によりその時期までの研究が 1960 年にまとめられた。1954 年 Chen らがレセルピンにより痙攣閾値が低下することを報告、生理学的実験と並行した神経薬理学的研究により、生体アミン痙攣への関与も想定された。

また 1950 年代後期から遺伝性痙攣動物が開発され、これを用いた痙攣準備性の生化学的研究が行われたが、痙攣準備性の問題、遺伝性の問題とも現在まで未解決である。この点で実験的に閾値下電気刺激を繰り返す、原焦点に組織損傷をもたない状態で自発性痙攣発作を繰り返すキンドリング (kindling) モデル動物が Goddard により 1967 年完成されたことは、この動物が痙攣モデルでなく、てんかんモデルとなったことで重要な意義がある。このモデルはてんかんの発作形成過程、痙攣準備性などについて、1970 年代以降の研究を進めるための重要な材料として用いられている。

以上のようにてんかんという病気は古い歴史をもち、てんかんに対し生理学的をはじめとする各方面の基礎的研究が行われてきた。本格的基礎研究が始まってからも半世紀を超えるが、てんかんの生物学的基礎の研究はまず電気生理学的研究が主流をなし、1950 年代中期からは神経薬理学的研究により痙攣現象を説明する試みがなされてきた。生化学的研究も神経化学の発展とともに、1950 年代から行なわれたが、最初は脳外科手術の焦点組織を用いることにより、また電気刺激、薬物投与による痙攣動物のより行われ、痙攣現象に伴う生化学的変化の追究が多かった。次に遺伝的痙攣モデル動物を用いた痙攣準備性の研究が始まり、さらに 1967 年には痙攣モデルというよりヒトてんかんに類似したてんかんモデルとしてのキンドリングモデルが完成した。このモデルによりてんかん原性、てんかん形成過程、痙攣準備性の研究が可能となったが、まだこれらの生化学的解明はなされていない。また一般生化学の技法の発展により、てんかんの機能的障害の基礎にある物質的変化を分子レベルで追究することが現在では可能となった。神経伝達物質、レセプター、生体膜機能、イオンチャンネル、ニューロン、グリアの単離細胞、モノクローン手法、遺伝子マッピングなどとてんかんの関連性を追究し、てんかんの生物的基盤が解明される日が近いことを期待する。(生化学的精神医学より、intro を除き)

てんかんについて (秋元)

(1) てんかん発作は二次的傷害を残さないか

この問題については昔から議論がわかれており二次的傷害の肯定論と否定論とが対立していて、現在でも決着がついていないが、私には重要な問題のように思われているので、私の考えていることを述べてみたい。

Gastaut, H. 編纂「てんかん辞典 Dictionary of epilepsy」(1973年刊行)²⁰⁾には次のように書かれている。

てんかん発作はたとえ長期にわたって頻回に反復してもてんかん発射 epileptic discharge の原因となるような「損傷 lesions」を惹起しないこと、したがってそれが精神欠陥 mental deterioration をもたらすものでないことは解剖学的、臨床的および神経生理学的の研究によって確かめられている。

その一方で、次のことも確認されている。すなわち、(1) ある種のでんかん原焦点は顕微鏡的断血性損傷を生じる結果近傍に次第に広がり、また、部分性、一側性あるいは全般性てんかん重延状態のなかには脳浮腫を伴うものがあり、その場合には局在性断血性損傷、あるいはび漫性の断血性ないし細胞中毒性 cytotoxic 脳損傷を随伴する海馬脱出 hippocampal herniation を生ずることになる。これらはいずれも患者の精神状態に対して悪影響を与えるものと考えられる。(2) ある種の進行性脳疾患、とくに変性疾患はてんかん発作とときには痴呆に至る進行性精神欠陥の双方を伴うことが多い。しかし、いずれの場合にも、痴呆は反復するてんかん発作の結果ではなく、進行性てんかん原性脳損傷、もしくはてんかん原性脳症に由来するものである。

これが「てんかん痴呆 epileptic dementia」なる用語を廃棄しなければならない理由である。

このGastautの提言は、痴呆がてんかんの不可避的な運命的終末であると信じられてきた医学的迷妄を訂す重要な意味をもっていることは言うまでもない。痴呆を含む精神欠陥が、てんかんの結果ではなく、てんかんの原因となっている脳疾患の症状であることが次第に明らかにされてきたからである。しかし、すべての精神欠陥、精神障害の発生にてんかん、とくにてんかん発作は全く責任がないだろうか。

Gastautは前掲提言の前段においててんかん発作の長期にわたる反復が二次的損傷を神経系に惹起することがなく、したがって精神機能に悪影響を及ぼすことがないと宣言する一方で、後段では、てんかん重延状態などの発作の反復が二次的脳損傷の原因となり得ることを認めている。前段と後段との論理的連関が明確ではないが、後段を考慮にいと、てんかん発作はその背景をなすニューロン発射の態様、脳、および個体の成熟度等々の条件によって二次障害の原因となり得ることを意味しているように思われる。

(2) てんかんの古典的神経病理学

前世紀の末葉から今世紀のはじめにかけて神経組織の染色法が開発され、ニューロンやグリア細胞の微細構造の病理学的研究が活発になるとともに、てんかんの成因を神経病理学的方法で探求しようとする気運が盛んになった。その最も顕著な成果がミュンヘンのク

レペリン研究所神経病理学研究室の Spielmeyer, W. の提唱した**脳血管攣縮 angiospasm 説**³²⁾である。彼は発作重延や、けいれん発作の反復した慢性てんかんの脳の特定位に、血行障害によって生ずるニューロンの特徴的变化、すなわち**断血変化**が見られるところから、発作は血管攣縮の結果であろうと推定したのである。そして、当時、てんかん発作の原因とみなされていた**アンモン角（海馬）硬化 Ammon's horn sclerosis はてんかん発作の反復によって生じた二次的損傷の終末状態であると想定した**。アンモン角なる特定領域がなぜ選択的に侵襲されるのかの重要な疑問を解いたのが、Spielmeyerのもとに学んでいた日本の留学生、若き日の内村祐之先生であり、この「アンモン角硬化の成因に関する研究」^{33) 34)}の帰朝講演を聴講して感銘を受け、私は先生の教えをうける決心をしたという因縁がある。

この Spielmeyer、内村らによって代表される形態学・神経病理学的アプローチは1940年代以後の神経生理学・脳波学・神経生化学などの機能的アプローチがてんかん成因研究の主流となるにつれて、忘れ去られるとともに、てんかん発作と脳損傷の関係については、Gastautの提言の前段の考え方、すなわちてんかん発作それ自体は長期にわたって反復しつつも脳損傷を惹起することはない、とする認識が有力となった。Spielmeyerや内村がてんかん発作の結果とみなしたアンモン角硬化はGastautによれば幼時の熱性てんかん、あるいはてんかん重延に伴う脳浮腫による側頭葉内側面の脱出（ヘルニア）の結果であり、側頭葉発作のてんかん原焦点にほかならない。

（3）てんかんの新しい神経病理学

しかし、1970年代から臨床面ではてんかん発作の認知機能に及ぼす影響が注目され、神経心理学的研究が活発に行われるようになる一方で、てんかん発作の二次障害に関する形態学的研究が、昔よりも進歩した方法で検索され、重要な知見が提出されている。

Scheibel 夫妻（1974）は側頭葉てんかんの患者の脳手術によって切除されたアンモン角のゴルジ標本についてH野のニューロンの樹状突起の棘（後シナプス装置）や軸索に著明な変化があること、この変化のなかにはきわめて新鮮な所見を示すものがあることを見だし、発作の反復がニューロンの微細損傷を惹起する可能性があることを指摘している。このような見解はMeldrum, B.（1978）、Doose, H. および Völzke, E.（1979）の研究によって強力に支持されている。

実験的研究でもてんかん発作の二次障害に対する有責論を立証する報告が行われている。Meldrum, B. ら（1974）は狒狒（ヒヒ）にピククリンによるてんかん全般発作を起こさせると、発作が重延して90分をこえると、ニューロンの断血変化が確認されることを見だし、脳実質の二次損傷はてんかん発射活動の持続時間に依存するとしている。また Dam, A. M.（1982）は電気けいれんを反復したラットで電撃回数にほぼ比例してアンモン角H野のニューロンの数が減少することを見だしている。

これらの最近の緻密な方法論によるてんかん発作と脳二次損傷の関連に関する研究は、両者の間に**正の相関**が、条件によっては成立しうることを確認したものであり、**1920年代の**

Spielmeier、内村らの、忘れられていた先駆的業績のリバイバルだと私は考える。

てんかん発作の反復が脳、とくにしばしばアンモン角に二次損傷を生じることが神経病理学的に実証されたことは、分裂病などの精神障害がてんかん発作——全般発作、側頭葉、辺縁系発作のいずれを問わず——反復とともに後発するという臨床事実を理解する重要な鍵であることは確かである。しかし、精神障害を後発したものに神経病理学的に証明できる脳損傷が存するわけではない。二次損傷が機能的段階にとどまるであろうことが予想される。

(4) キンドリング（燃え上がり現象）

発作の反復による二次損傷が機能的段階にとどまるという予想が確からしいことを示唆するのが燃え上がり現象 *kindling*（キンドリング）である。中脳辺縁系ドーパミン経路の燃え上がり現象操作によって動物にてんかん発作ではなく、異常行動を惹起させることに成功した **Stevens** らの実験（1978）³⁰⁾ は、てんかんから分裂病への移行のメカニズムを解明する重要な手がかりであるとともに、キンドリング成立の物質的基盤がシナプス伝達物質の活性変化のような機能的段階にとどまっていることを示唆している。

この実験結果だけではなく一般にキンドリングに関するこれまでの研究者に支配的な見解は、キンドリング効果成立の基盤は機能的段階にとどまっているということである。てんかん発作の反復による二次的脳損傷の性質に関する現在の認識は、形態学的神経病理学的に確認できるニューロンなどの神経実質の変化（これをかりに器質的痕跡とよぶことにする）を容認する立場とこれを容認しないか、あるいはキンドリングの研究者のように、形態学的神経病理学的変化にはたち至らない神経生化学的、神経生理学的変化（これを機能的痕跡とよぶことにする）を想定する立場に分かれているように私には思われる。この二つの立場は断絶したままである。

私にとって長らく疑問であったのは、てんかん発作（ニューロン回路の過度発射）が神経系に残す痕跡が機能的段階から器質的段階に転化、あるいは進行することがないだろうかということであった。最近この疑問にこたえる研究がわが国で発表された。順天堂大学医学部神経解剖学教室の**新井康允**教授^{14) 26)} ら（1982）は新井教授が開発した電顕像からニューロンのシナプス装置を計算する方法を用いてラットについて辺縁系キンドリングの実験を行い、キンドリング効果の発展に伴って扁桃体のニューロンのシナプスが有意に減少する事実を確認し、キンドリングがニューロンの微細構造の形態学的変化を惹起しうることをはじめて明らかにした。

この研究で想起されるのは **Ward, A. A.** ら（1969）の *alumina cream* による実験的研究である。彼らは焦点近傍のニューロンのなかに持続的高頻度スパイクを発火するものがあることを発見し、この異常発火は樹状突起棘の損耗による *deafferentation* の結果であろうと推定し、このように変化したものを「てんかんニューロン *epileptic neuron*」とよんでいる。新井教授らの研究はキンドリングが **Ward** らの推測の域にとどまっていた「てんかんニューロ

ン」を作り出すことを実証したものとってよい。

てんかん発作の反復、あるいはキンドリングがニューロンのシナプスの損耗などの微細構造の変化を惹起するメカニズムの解明はもちろんのこと、キンドリングが機能的痕跡にとどまらず、器質的痕跡を生ずるかどうかにについてはもっと多くの研究が積みかさねられ、確実な証拠が得られなければならないが、1920年代にはじまるこれまでの研究成果を顧みると、てんかん発作と二次的脳損傷との関係は、機能的痕跡か、器質的痕跡かの問題であるというより、機能的痕跡にとどまるもの、器質的痕跡にいたるものの両者をともに包括する問題であり、重要なことは機能的段階から器質的段階への転化、移行があり得ることを容認する方向に進んでいるように思われる。

てんかん発作はそれが長期にわたって反復したとしても脳実質の損傷を惹起することはないとする Gastaunt, H. の提言は、すべてのてんかんの人たちに妥当するテーゼではあり得ない。たしかに、てんかん発作の痕跡が機能的かつ可逆的である限り、二次的損傷を惹起することはないであろう。抗てんかん薬の進歩は二次的損傷の惹起を抑制する役割を果たし、てんかんの経過を良好にしていることは間違いない。しかし、現在でも、てんかん発作の反復とともに初期には存在しなかった精神障害が形成されるようになる事例が決して減っていないし、また、最近の研究が明らかにしたように、臨床的てんかん発作、実験てんかん発作、燃えあがり現象が機能的および器質的痕跡を惹起しうることは疑いをいれない。

てんかん発作は必ず二次的損傷を惹起すると考えた1920年代とは異なって、いま私たちはてんかん発作は二次的発作を惹起することがありうると考える時代を迎えたのだが、これからのてんかん学の課題は二次的脳損傷惹起の可能性をできるだけ減らす方策の研究をすすめることである。

精神医学の逍遙 秋元波留夫著（医学書院、1994）

てんかん（生物学的考察）

臨床

てんかん epilepsy 発作とは皮質ニューロンの同調した異常興奮によって起きる突発的な大脳機能の障害である。てんかんは再発する発作を特徴とする疾患群である。アメリカ合衆国では約6%の人が再発性痙攣を起こし、特発性てんかんがすべての痙攣性疾患の75%以上を占める。あるタイプの特発性てんかんは遺伝的背景が明らかである。他の型のてんかんは脳血管障害、外傷、占拠病変、感染による脳障害のために二次的に起こる。初発患者の2/3が小児であり、その大部分が特発性または外傷によるものである。一方、大人になって起こる痙攣やてんかんは、しばしば前述の脳病変による二次的なものか代謝疾患に伴って起こる。

てんかん発作はその症状と電気生理学的所見によりいくつかの型に分類される（表5-3）。

表 5-3 てんかんの簡単な分類

-
- I. 部分性（局在性）てんかん
 - A. 運動、知覚、精神、自律神経症状を伴う単純部分発作
 - B. 複雑部分発作
 - C. 二次性全般てんかんを伴う部分発作
 - II. 全般てんかん
 - A. 欠神発作
 - B. 強直間代発作
 - C. その他（ミオクローヌス、強直、間代、脱力発作）
-

全身性強直間代発作 **generalized tonic-clonic seizure** は突然の意識消失とそれに引き続く強直性の筋収縮が特徴で、そのために四肢は伸展し、背部は弓状に反り返る。この強直相は 10–30 秒続いた後、四肢が屈伸する間代相に移行する。筋屈伸は 15–30 秒後のその頻度が最も高くなり、次の 15–30 秒で徐々にゆっくりとなる。患者は数分間意識がない。意識が回復してくるにつれ、さらに数分続く発作後の昏迷時がある。再発性発作、あるいは基礎に構造的な、または代謝病変が存在する患者では昏迷は数時間続く。発作後の神経学的検査で局在性の異常が認められることがある。このような所見は局所的な脳病変の存在を示唆しており、より詳細な生化学的、放射線学的検査が必要である。

典型的な欠神発作 **absence seizure** は小児期に始まり、通常大人になって寛解する。発作は数秒続く意識消失が特徴で、姿勢はその間保たれる。この発作は瞬き、軽い頭の動き、四肢筋の短い屈伸を伴うことがある。発作の直後から意識は清明となる。発作は 1 日数回起こることもあり、学校での活動が障害されることがある。EEG では特徴的な 3Hz の棘徐波複合を示し、過呼吸によって顕著となる。この疾患は出現率は完全ではないが、常染色体優性遺伝を示す。

ある種のてんかんでは強直性、あるいは間代性のみ痙攣を示す。その他、突然の筋トーン低下をきたす発作もある（脱力発作 **atonic seizure**）。ミオクローヌステんかんでは、突然の短い筋収縮が起こる。この病態はある種の神経変性疾患や瀰漫性の大脳虚血による広範な脳障害に伴って認められる。

部分発作は局在性の脳疾患によって起こる。従って、単純、または複雑部分発作を起こした患者はその基礎疾患について調べる必要がある。単純部分発作 **simple partial seizure** はその責任病巣の場所によって、運動、感覚、知覚、精神、自律神経症状で始まる。発作が他の領域に拡がって強直間代発作を生じない限り（二次性全般化 **secondary generalization**）、意識は保たれる。複雑部分発作 **complex partial seizure** は突然起こる意識障害と定型的な、協調した不随意運動（自動症 **automatism**）が特徴である。意識が障害される直前に、異常な腹部の感覚、嗅覚、または体感性の幻覚、説明できない恐怖、既視感（**déjà vu** みたことがない人やものをみたことがあると感ずること）などからなる前兆が認められることがある。発作は通常 2–5 分続き、発作後昏迷に陥る。二次性全般化も起こりうる。発作の焦点は主に側頭葉または前頭葉にある。

発病のしくみ

正常の神経活動は、2つの異なった部位で情報伝達を行う場合、一群のニューロンが抑制と興奮を順次行い同調的にはならない。てんかん発作は局所的、あるいは全脳のニューロンが同調的に興奮する時起こる。発作の種類は異常活動の部位と他の部位への広がりによって決まる。

てんかん患者ではしばしば脳波検査によって発作間次期にも棘波が認められる。これは脳の異常興奮部位において、一群のニューロンが同調して脱分極を起こしているからである。実験的には発作性脱分極変位 *paroxysmal depolarizing shift* として知られており、その後 EEG では棘波を伴う徐波に対応する過分極後電位が起こる。この *shift* は興奮したシナプスにおける脱分極性電流やその後の電位依存性チャンネルを介したナトリウムやカリウム還流によって起こる。

正常では興奮性ニューロンからの放電は周囲の抑制性の介在ニューロンを活性化して放電細胞とその周囲の活動を抑制する。ほとんどの抑制性のシナプスは神経伝達物質の γ -aminobutyric acid (GABA) を利用している。電位感受性でカルシウム依存性のカリウムの流れは放電ニューロンで活性化されており、興奮を抑制する方向に働く。さらに、興奮時放出される ATP よりアデノシンがつくられ、周囲のニューロンに存在するアデノシンレセプターに結合することによって神経興奮を抑制する。イオンチャンネルの変化や抑制性ニューロンやシナプスの障害によって、この抑制機構が破綻すると発作の焦点が形成されることになる。また、脳障害後に神経ネットワークが再構成されたとき、局所の興奮性サーキットが増強されると一群のニューロンは同調する。

局所放電の波及はいくつかの機序が組み合わさって起きる。発作性脱分極変位の間、細胞外にカリウムが蓄積し周囲のニューロンが脱分極する。放電の頻度が増加すると、神経終末へのカルシウムの流入が増加し、反復性刺激後増強 *posttetanic potentiation* として知られる過程によって興奮性シナプスにおける神経伝達物質の放出が増加する。この過程では電位感受性チャンネルやグルタミン酸レセプター依存性イオンチャンネルのうちの N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型を通じてカルシウム流入が増加する。NMDA レセプター依存性チャンネルは主にカルシウムイオンを通過させるが、正常のシナプス伝達ではマグネシウムイオンによってブロックされているため、比較的静止した状態にある。マグネシウムによるブロックは脱分極によって解除される。一方、抑制性のシナプス伝達の効果は高頻度の刺激によって減少する。高濃度の放出 GABA 存在下で GABA レセプターの急速な脱感作が、部分的にはこの減少の原因となる。異常な変化の総和が近隣ニューロンの同調的な放電を促進して、てんかん発作を起こすことになる。

二次性てんかんにおいては、抑制性回路の消失と興奮性ニューロンからの線維進展が発作焦点の形成に重要である。特発性てんかんでは、生化学的または構造的欠陥は一般に不明である。しかし、嗜眠性マウス *lethargic mouse* (1h/1h) の研究からは欠神発作の発症機序についてある程度のこと明らかになっている。欠神発作は、視床ニューロンにおいて低閾値のカルシウム電流 (T、または一過性電流 “transient” current) が活性化されることによって伝えられる同調性の視床放電から生ずる。抗痙攣剤である *ethosuximide* はヒトにおいて T チャンネルをブロックし欠神発作を抑制する。T チャンネルは細胞膜の過分極の後に活性化されやすい。GABA_B レセプターの活性化は視床ニューロンを過分極し、T チャンネルの活性化を起こしやすくする。嗜眠マウスは脳波上 5 – 6 Hz の棘徐波複合を伴う欠神発作をしばし

ば起こし、ヒトの欠神発作に用いられる抗痙攣剤に反応する。第2染色体上の単一の変異がこの常染色体劣性疾患の原因であることが知られている。このマウスでは大脳皮質の GABA_B レセプターの数が増加しており、GABA_B アゴニストである baclofen は発作を悪化させ、アンタゴニストは軽減する。このことは GABA_B レセプターの機能、あるいは発現の異常が欠神発作の発生に重要であることを示唆している。

治療

抗痙攣剤の主な標的は（1）静止膜電位を維持し、活動電位と神経伝達物質放出の発現に関与する電位依存性イオンチャンネルと、（2）シナプスの興奮と抑制を修飾するリガンド依存性チャンネル、の2つである。多くの薬剤が1つ以上のメカニズムによって働いている。いくつかの抗痙攣剤とその考えられる薬理作用を表5-4に示してある。

表 5-4 抗痙攣剤の作用機序

薬物	主な適応	作用機序
Phenytoin	全般性強直間代、および部分発作	電位依存性ナトリウム、カルシウムチャンネルの抑制
Carbamazepin	全般性強直間代、および部分発作	電位依存性ナトリウム、カルシウムチャンネルの抑制
Phenobarbital	全般性強直間代、および部分発作	GABA _A レセプター機能の増強
Valproate	全般性強直間代、欠神、ミオクロニー、および部分発作	succinyl-CoA:3-oxoacid CoA ligase の抑制による GABA の上昇
Ethosuximide	欠神発作	低閾値（T-タイプ）電位依存性カルシウムチャンネルの抑制
Felbamate	全般性強直間代、および部分発作	グルタミン酸レセプターの NMDA サブタイプのアンタゴニストで GABA _A レセプターにおける作用の増強
Lamotrigine	全般性強直間代、および部分発作	電位依存性ナトリウムチャンネルの抑制
Vigabatrin	部分、および二次性全般化発作	GABA トランスアミナーゼの抑制によるレベルの増強

てんかん英 epilepsy, 独 Epilepsie, 仏 épilepsie (西丸)

[ギ epi 上に、ギ lepsis lambano とらえる] 《発作病 Anfallsleiden, 痙攣病 Krampfkrankheit, 民会病 mal comitial [ラ com=cum 共に, itus, ire, eo 行く, comitium 集会, てんかんを起こす人があるとやめた]、卒倒病 Fallsucht, morbus caducus [ラ cado 落ちる]、神聖病 morbus sacer [=sacred]、morbus divinus, morbus deificus [ラ divus=deus 神]、morbus daemonicus [ギ daimon 神霊、神的なものいきなりとりつかれたように健康な状

態から突然起こる] 》意識障害と痙攣、運動一行動異常の発作。

大発作 *grand mal, grosser Anfall* は、前駆期 *prodrome*, 前兆 *aura* [いき、微風]、意識喪失と同時の強直期 *tonic phase* につづく間代期 *clonic phase*, 意識混濁、疲憊 *exhaustion, Erschöpfung*, 終末睡眠 *postictal sleep, Terminalschlaf*, 覚醒と健忘というごとく経過する。てんかん発作重積 *status epilepticus, état de mal* は大発作の連続をいう。発作の起こる時刻により睡眠てんかん *Schlafepilepsie*, 覚醒てんかん *Aufwachepilepsie*, 汎発てんかん *diffuse Epilepsie* (昼と夜) という。

小発作 *petit mal, kleiner Anfall* は短時間の意識障害と運動一行動症状 (自動症 *automatism*, ひきつり *spasm, Zuckung*, 筋緊張変化) を起こすものである。年齢に無関係の小発作には巣的 *focal* なジャクソン発作 *Jacksonian attack* (巣に担当した運動一感覚現象から大発作へ移行することもある)、精神運動発作 *psychomotor attack* (もうろう発作 *Dämmerattacke*, 側頭葉てんかん *temporal lobe epilepsy*, 夢幻状態 *dreamy state*, 自動症、口部自動症 *oral automatism*, 既視、鉤発作 *uncinate fit, crise uncinée*)、小発作重積 *Petit-Mal-Status* がある。年齢に関係した小発作には、ピクノレプシー小発作 *pyknoleptic petit mal* [ギ *pyknos* 密な、しばしばの] (欠神 *absence*, 後屈小発作 *Retropulsiv-Petit-Mal*, 頻繁な短時間の意識中絶, 児童、毎秒3回のスパイク アンド ウェーブ *spike and wave, Spitze-Welle, pointe-onde*)、サラームてんかん *salaam con-vulsion* (電光點頭礼拝痙攣 *Blitz-Nick-Salaam-Krampf, BNS-Krampf* [サラーム、シャローム、中東のあいさつ]、前屈小発作 *Propulsiv-Petit-Mal*, 乳児、高い余波と棘波 *hypsarrhythmia* [*hyspi* 高く]、予後不良)、ミオクロニック失立小発作 *myoklonisch-astatisches Petit-Mal* 発 (無動作 *akinetic attack*, 失立発作 *astatic attack, Lennox syndrome*, 種々の筋クローヌスとくずれ、幼児、*spike-wave variant*, ミオクローヌステかん *Myoklonusepilepsie Unverricht-Lundborg* は持続的間代筋痙攣のあるもので別)、衝撃小発作 *Impulsiv-Petit-Mal* (びくっと体が大きく動く、思春期以後の少年、*polyspikes and wave*) などがある。

精神障害の一時的のものは代理症 *equivalent, Äquivalent* (周期性不機嫌 *periodic ill-humor, periodische Verstimmung*, もうろう状態 *twilight state, befogged state, Dämmerzustand, état de crépuscule*, 精神病的挿入 *psychic epilepsy, psychotische Episode*—幻覚妄想状態)。持続性のものはてんかん性痴呆 *epileptic dementia* と人格変化 *Wesensänderung* (迂遠、粘着、頑固、易怒) である

真正 *idiopathic epilepsy genuin epilepsy, essential epilepsy* は遺伝体質的 *genetic epilepsy* で児童—小青年期に始まり、覚醒大発作、欠神、衝撃小発作、脳波は中心脳性 *centrocephalic*。症状性てんかん *symptomatic epilepsy* のプロセスてんかん *process epilepsy* は脳病や中毒によるもので成人に多く、巣性、睡眠てんかんまたは汎発 *diffuse* (昼と夜) 大発作、精神運動発作、脳波は巣性か汎発スパイク、残遺てんかん *residual epilepsy* は脳病の古い傷によるもので、巣発作、精神運動発作、前屈小発作、睡眠大発作、汎発大発作。

特殊発作型として、反射てんかん *reflex epilepsy* (感覚刺激ことに光によるもの)、潜状てんかん *latent epilepsy* (脳波はてんかんで臨床的に発作がないもの)、熱痙攣 *Fieberkrampf* (幼児の高熱時の大発作)、コシェフニコフ持続的部分的てんかん *epilepsia partialis continua Kojevnikov* はジャクソン巣てんかんの重積、ジャクソン巣発作に属するものには精神運動発作 *psychomotor attack*、精神感覚発作 *psychosensory attack*、植物性発作 *vegetative attack*, 間脳性発作 *diencephalic attack*, 内臓発作 *visceral attack*, 腹部発作 *abdominal attack*, 皮質下発作 *subcortical attack* (強直性、錐体外路性) などの形がある。

てんかん性素質 *epileptic constitution* は、体格は闘士型、性格はてんかん病質 *epileptoide Psychopathie* で、

鈍重、迂遠、固陋 pedantry, 几帳面、易怒、粘着素質 enechetische Konstitution [ギen 中に、echo 持つ] である。脳波は棘波 spike, Spitze, pointe と徐波 slow wave, langsame Welle, onde lente の混合で、多焦点棘波 multifocal spikes (大発作)、中心脳型 centrencephalic pattern の汎発性毎秒3回の spike-wave (欠伸小発作)、局在的棘波 (巣) などがあり、カルジアゾル、メジマイド、深呼吸、反復感覚刺激で誘発される。治療には多くの抗てんかん剤 antiepilepticum がある。(西丸四方)

ジャクソン John Hughlings Jackson (1835—1911)

イギリスの神経学者、ロンドンのてんかん病院長、1863年ジャクソンてんかん、1864—1872年ジャクソン症状群またはジャクソン麻痺 (交代麻痺)、1866年失認を記載した。ジャクソン選集は1931年に James Taylor に編集され出版された。進化論の哲学者スペンサー Herbert Spencer により、神経系の機能の発達 evolution, Aufbau と、破壊の際のその逆の退化、解体 dissolution, Abbau の理論をたて、神経学では1920年代に失語 失行 の古典論に代わる全体論にとり入れられた (Monakow, Head, Pick, Goldstein, Sittig, Kroll)。また精神医学ではフランスの新ジャクソン説 néojacksonisme、器質力説動説 organodynamisme (Henri Ey) に大きな影響を与えた。(西丸四方)

神経症 (ノイローゼ、neurosis)

Pavlov の犬を用いた実験神経症は後世に残る仕事である。

パブロフは条件反射学を創始し、壮年期に消化機能と神経機能との関連を追究したが、熟年になるに従って高次神経活動、ことに大脳の精神機能に関心を集中するようになった。すなわち、55歳を過ぎてから条件反射を武器に脳活動の研究に主力を注ぎ、80才の高齢に達してから初めて精神医学的研究に手を染めた。

以下、実験的神経症について記する前に簡潔に条件反射の基礎理論 (事実) について述べることにする。動物に対し、各種の知覚刺激を「信号系」として与えた後に食餌を与えることを繰り返すと、動物はやがて信号刺激だけで唾液の分泌を起こすようになる。ところで最初の間は、同じ知覚領域のものならば、違った閾値の刺激によっても唾液分泌を起こすが、習練が繰り返されると、同じ知覚領域の中でも一定の刺激だけに対して反応し、類似の刺激に対しては反応しないようになる。すなわち一定の刺激だけに対して「昂奮」し、かつ「集中」するが、類似の刺激に対しては、かえって昂奮を「制止」という条件反射が形成されるのである。これが最も基本的な条件反射であるが、パブロフはここから出発して、種々複雑な条件と刺激とを与えることにより、高次神経活動のさまざまなからくりを解きほぐそうと努力したのであつ

た。彼の広汎にわたる実験と理論とは瞠目に価するものがある。

このような条件反射の実験を永く続けるうちにパブロフは、強く条件付けられた動物がしばしば異常な反応を起こすことを経験した。そこで彼はこの異常反応の由来を条件反射学の理論によって説明し、これによって人間の精神症状の発生を理解しようと企てたのである。このような異常反応は、たとえば「逆説相」のように、強い刺激を与えても弱い反応しか起こさないとか、「超逆説相」のように、陽性刺激すなわち条件付けの刺激に対しては何の反応もせず、かえって陰性の無条件刺激によって陽性の作用を起こすといったような形で現れるが、これらはいずれも大脳皮質の神経細胞の過労の結果によるものと、パブロフは説明している。

82歳の高齢に達したパブロフが、1931年、ベルンで開かれた第一回国際神経学会で、「実験的神経症」として講演したものによると、動物が異常行動、パブロフのいわゆる実験的神経症を起こすのは、非常に強い刺激を与えられるとか、動物が判断に迷うような複雑な刺激を与えると、あるいは延滞条件反射によって制止過程が消耗させられるとか、昂奮過程、制止過程とを相剋させるような条件が与えられるとかの場合であるという。そして、これらはいずれも、昂奮過程と制止過程のどちらか一方、あるいはその両方の神経活動が、弱められるか、混乱におちいらされるかするためだと彼は説明した。要するに、条件反射に参与する大脳皮質の昂奮作用と抑制作用とのバランスがとれていることが正常な精神機能の基本であり、この二つの作用のどちらか一方、あるいは二つの作用間の関係に何らかの異常が起こった時に異常な反応が見られるとしたのである。

観察される動物の異常行動はさまざまであるが、制止過程が強く表面に現われたものを、パブロフは、人類の睡眠、催眠状態、カタレプシー、緊張病状態などと比較すべきものとした。また動物に見られる病的不安定性、すなわち昂奮過程の表現たる異常な運動性を、彼は人類の刺激性衰弱の状態になぞらえる。そして常同症や強迫観念は、病的の持続性昂奮過程が制止過程によって影響されにくい状態になっているものに関係付けられるとしたのである。

パブロフはその最後の試みとして、これら条件反射の実験的方法によって得られた異常状態が、人類の神経衰弱やヒステリーや精神衰弱—パブロフは神経症の分類を、おおむねジャンネにならって、この3型に分けていたようである—をはじめ、躁鬱病や精神分裂病とまで比較できるのではないかと想像した。つまり人類の神経症に見られると同じ症状を、特別の条件を附与することにより、動物に再現させることができたので、これによって人類の神経症を解明する手掛かりをもつかんだと考えたわけである。しかし彼は同時に、実験動物についての結果を直ちに人類の臨床医学に当てはめることについては十分に慎重でなければならぬと強調することを忘れなかった。これを想うと、彼の最後のこの試みは、将来の研究のためのプランであったと理解すべきであろう。なおパブロフが、人類の行動理解が動物のそれに比べて著しく複雑かつ困難な理由として、人類においては、「第二次信号系」とも言うべき言語の発達のあることを指摘したことはよく知られている。

ところで重要なこととしてここに附記しなければならぬのは、パブロフの神経症の実験において、きわめて反応しやすい犬とそうでない犬とがいたという事実から出発して、犬の性質に四つの型のあることを彼が確認し、「神経症」の成立またはその反応形式にとって体質の重要であることを強く主張するようになったことである。そしてこの業績もまた、人類の精神医学上の理論に合致するものとして、体質学を重

視する研究者たちから高く評価されているのである。

パブロフはこれらの研究成果の上に立って、この研究方法こそ、科学的心理学乃至精神病理学を樹立するための唯一の道であると確信するに至った。不確実な内観や、注釈による思弁ではなくて、客観的な生理学的な方法こそ不可欠なものであり、彼の方法こそ、それであると信じたからである。条件反射や実験的神経症の成立の鍵を握るものが主として大脳皮質の神経活動であることを確信した彼は、さらに与えられる条件刺激の種類異なるに従い、大脳皮質で「分析器」の役割を果たす部位が、たとえば聴域とか視域とかいうように、それぞれの知覚に相応して異なるものであることを実験するに及んで、従来解剖生理学知見の上に立てられていた大脳局在学に新しい反射学的生物学的の基礎を置くことができると考えたのであった。条件反射を形成する部位としての大脳皮質の重要性をパブロフとその共働者らは、実験によって慎重に検討したのである。たとえば、大脳皮質を完全に切除すると、条件反射の形成能力は失われるばかりでなく、すでに形成されていた条件反射までも失われ、無条件反射だけが残るといった研究がそれである。

(内村「精神医学の基本問題」より)

神経症 英 neurosis, 独 Neurose, 仏 névrose (西丸)

(1777 Cullen) カレン William Cullen (1710—1790) は原因なしに起こった神経の病気全体をいい、精神病にもこういう神経症が基になっているとした。フロイドは 1895—1900 年に精神的条件によるもの、精神的葛藤の直後の結果によるもの(現実神経症 Aktualneurose) と、その抑圧による現象的表現によるもの(精神神経症 Psychoneurose) とに分った。葛藤は幼児の発達時期に根ざし、欲求とその実現を抑えることの妥協の結果、形を変えて欲求を一応満たすのが神経症である。

神経症は精神的動機で現れるので心因反応 psychogene Reaktion, 体験反応 Erlebnisreaktion であるが、ある出来事に出会っていきなり起こる反応、たとえば地震のときの驚愕反応などには用いず葛藤が長く続いて、積もり積もって爆発するか、じわじわと現われるとか、心の底に隠れているとかという形をとるものをいう。これをシュナイダーは内的葛藤反応 innere Konfliktreaktion といい、神経症という名称はこの病の本質を現わしていないから不適当だという。神経症の場合に心因を古い時代に見いだそうとすれば、いきおい無意識の心因と葛藤をもってこなければならず、この無意識なものを認めないならば、素質的な異常性格をもってこなければならないが、神経症説者は性格神経症として異常性格さえも神経症的にでき上がるものとする。自律神経失調—神経質—心身症—異常性格—神経症—内的葛藤反応—心因反応が一連の系列をなすが、このいずれとするかは見解の相違にもよる。

Schultz は他者神経症 Fremdneurose (外部の影響による)、辺縁神経症 Raudneurose (人格の辺縁の身体的なものから起こったもの)、層神経症 Schichtneurose (人格の中間層の精神から)、核神経症 Kernneurose (人格の中核から) を分かすが、これは大体的体験反応、器官神経症、内的葛藤反応、神経症、精神病質に当たる。知因神経症 noogene Neurose [nous 知力]、実存神経症 existentielle Neurose は人間存在の意味や価値を見失って精神的貧困に陥るための神経症 (Gebattel, Frankl)、実験神経症 experimental neurosis (Pavlov) は動物にどっちにしてよいか分からぬ課題を与えて起こる落ち着きのなさ、医原神経症 iatrogene Neurose (Frankl) は医師が患者に病気の懸念を起こさせるため、社会神経症 social neurosis は

幼時時代からの家庭環境や家庭外の社会構造による人格発達障害から神経症となるものをいう。植物神経症 vegetative neurosis は神経症による感情緊張に伴う植物神経機能障害で、転換神経症のように葛藤を象徴的にあらわして発散するものではないので、現実神経症に入る。それ故、植物神経症状は植物神経失調症、植物神経症、転換神経症のいずれかに分けられることになる。ある患者がなぜこの形の神経症となるかの構造分析を神経症選択 choice of a neurosis, Neurosenwahl, choix de la névrose という。(西丸四方)

ヒステリー 英 hysteria, 独 Hysterie (西丸)

[^キhystera 子宮] 心因性反応のある形のもので、**はでな**症状を呈するもの、神経症は**しけた**症状のもの。精神症状では意識障害が主で、このほか不機嫌、昏迷、偽痴呆、記憶喪失、神経学的症状には感覚や運動の麻痺、失調、植物神経障害がある、両者混合のものもある。ヒステリー発作は意識障害と痙攣で、精神的発作 accident mental ともいう。生物学的にはもともとある原始的機構が心因反応のときに一種の防御反応として現われるものと考えられる。病気になって得をしようという下心 tendence, 目的 Zweck, 病気への逃避 flight into disease, Flucht in die Krankheit, fuite dans la maladie が意識下にあるとされるので、目的反応 Zweckreaktion ともいわれる。ヒステリー性格というと顕示欲性精神病質のことで、人の注目の中心となるためには評判を落とすことも辞さないが、ヒステリー反応を起こす人は誰でもこの性格をもととするとは限らない。大災害や死の危険のときには誰にも起こりうる。

ヒポクラテスは子宮に病のもとがあると考えた。中世には憑き物や魔法と関連したヒステリー現象が多く、狂躁状態 Tanzwut は大舞踏病 chorea major, ドイツ舞踏病 chorea Germanorum といわれ、小舞踏病 chorea minor, Sydenham は英国舞踏病 chorea Anglorum である。舞踏病 chorea Sancti Viti [^キchorea おどり、Sanctus Vitus 聖者ヴァイト]、Veitstanz は14世紀の流行病の狂躁状態で聖ヴァイト Sankt Veit が救った。現在ではヒステリーは少なく、神経症が多い。

器質性、症状性、内因性精神病にヒステリー症状が加わると、ヒステリー性重畳 hysterische Überlagerung という。ヒステリーてんかん Hysteroepilepsie は両者の混合したものか、ヒステリー症状のあるてんかんをいう。てんかんがヒステリー性に起こることはあるまいとされたが、てんかんが精神療法的に軽減することは思いのほかよくあり、またてんかん患者はてんかん発作のほかにてんかんをまねたヒステリー発作を起こすこともある。側頭葉てんかんの患者にはヒステリー性格を持つものが多い。

ヒステリー惹起点 hysterogenic zone, hysterogener Punkt, zone hystérogène はそこを押すとヒステリー発作を起こす点であるが、これは暗示で、どこでもよい。もとは卵巣部や乳房などを圧したが、そこに何か意味があると思われた(性的)。(西丸四方)

Sigmund Freud (1856-1939) 精神分析 Darwinに学ぶところ多かった?(p.993)

フロイト Freud, Sigmund 1856~1939 (415)

オーストリアの生理学者、精神病理学者、精神分析の創始者。チェコのユダヤ人系の家庭に生まれ、幼いときからウィーンに移り、そこの大学で医学を学び、1938年ナチスの迫害をのがれてロンドンに亡命。かれは心的過程の病理学的研究から、心的作用の変化を生理学的原因に帰着させて説明する俗流唯物論的な方法をしりぞけて、同時に唯物論一般を否定し、心

的作用の研究に客観的方法を用いることをもしりぞけて、主観的理論をたてることになった。心的作用を物質的諸条件から切りはなし、心的過程は物質的過程と並行して存在する独立なものと考えて（精神物理的並行論→並行論）、意識の深層にある特殊な、不可知的な、永久的な心的力が、心的過程を支配しているとみて、ここから精神分析なる理論をつくりあげた。

〔主著〕 *Traumdeutung*, 1900（新関訳、夢占い）； *Zur Psychopathologie des Alltagsleben*, 1901（丸井訳、日常生活の精神病理学）； *Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie*, 1905（懸田訳、性理論への三論文）； *Vorlesungen zur Einführung in die Psychoanalyse*, 1916～1918（丸井ほか共訳、精神分析入門）。日本には、フロイト選集、フロイト著作集の名で出版されている。→精神分析

フロイト Sigmund Freud

フライベルク（メーレン）で生まれ4才のときからウィーン、1938年ナチの反ユダヤ主義のためロンドンへ亡命、上顎癌で死亡した。1885年マイネルトの許でウィーン大学神経学私講師、初め組織学や神経学を研究したが（失語の研究が有名）、1885-86年シャルコーの許でヒステリーや催眠を学び、ヨゼフ ブロイアー *Joseph Breuer* とともに催眠カタルシスを行い、1895年ヒステリー研究を著した。次に記憶を催眠によって呼び起こすのではなく自由連想を精神分析の根本法則とし、性的動機を強調した。次の時期には1905年まで欲動の発達、夢解釈、性理論を説いた。この後は転移 *Übertragung* を問題にし、1915年以後は哲学的宗教的なテーマが主となった。初めは性欲 *Libido*, *Eros* と自我との争いを神経症のもとと考えたが、最後には生の欲求と死 *Thanatos* [死の神、ローマなら *Mors*] の欲求の争いを考えるようになった。（西丸四方）

精神分析 英 *psychoanalysis*, 独 *Psychoanalyse* (1893 Freud)、仏 *psychanalyse*

心因反応では動機から今の病的症状が了解しうるごとく（意味を持って）現われるのであるが、精神分析では意識されない動機、コンプレックス *complex* を想定して、了解されない病的症状にまで了解を広げる。動機は放置されえず、正しく消化されて解消 *abreagieren* されないとそれは当人に不満の苦しみを与えるので、間に合わせの解消をはかる。これはすべて無意識的に自動的に行われるので、防御機構 *defence mechanism*, *Abwehrmechanismus* といわれ、想定された無意識の動機からの症状の出現は了解されるものである。間に合わせの解消によって現われるものは意識された神経症やヒステリーの症状、あるいは夢である。動機は無意識的なものの場合には了解性が漠然としていて、象徴的に意味づけられるやっとのことでの了解なので、これを解釈 *interpretation*, *Deutung* という。神経症の症状から無意識の動機を解釈的に想定してその存在が納得され正しく解決されれば動機は解消されるが、このためには同じ動機から出る夢（動機の象徴的出現の意味で神経症の症状と同列のもの）を解釈したり、実験的場面での自由連想 *free association*, *freie Assoziation*, *association libre* で動機の姿が知らず知らずに出現するのを発見したりする。症状は全部動機から象徴的に意味づけられ、人

間のあらゆる行動も性格もこのように意味づけられる。根本的には動機は無意識の性欲エス id, Es で、これを社会的規範、超自我 superego, Überich が抑圧 repress, verdrängen するのであるが、こういう力の作用も無意識に動く。意識的な心は自我 ego, Ich としてこの2つの力の間に左右される。

性感は乳幼児には口、2～3才では肛門、4～5才では性器に移るというように段階的に発達する。このおのおのの時期に性欲満足が得られず、哺乳、排便のしつけ、父母との関係——性的関係、エジプス—コンプレックス——の欲求不満が、後年の神経症のもととなる。神経症の症状も性格の型も性的発達のある段階のあらわれと解され、その段階から発達しない、あるいはその段階へ逆戻りするるのであると解される。患者のあらゆる態度は意味づけられ、治療者の態度も意味づけられ、患者が治療者に好悪の情を感じれば患者の子供のとき親に抱いた感情の再生とし、治療者が患者に感ずる好悪も同様に解され、それぞれ転移 transference, Übertragung, transfert, 逆転移 counter-transference, Gegenübertragung, contre-transfert といわれる。

精神分析の諸派はフロイトの根本的動機としての性欲の代りに、権勢欲、創造的生命力、社会人間関係、世界内存在のあり方を持ってきてその破綻から神経症ないし、精神病の発生と内容を解釈する。（西丸四方）

精神分析 psycho-analysis (255-6)

オーストリアの精神医学者フロイトの学説。彼の名によって、フロイト主義(Freudism)ともよばれる。その学説は、＜自由連想法＞という方法を用いた神経症治療の技術として、また、人間心理の解明としてなりたっている。＜自由連想法＞は、夢や言いちがえ・書きちがえなどの現象をとらえて、そのとき心に浮かぶことをつぎつぎと述べさせることで、意識されないで心理の奥深くにかくされ抑圧されてきた心理の働きを読みとり、それにもとづき神経症の療法をたてることをいう。かれの心理学説は＜深層心理学(depth psychology)＞といい、心理に、意識・前意識（自分で反省してそれがとらえられる意識）・無意識の三層を区別し、これによって心理現象を説明しようとするもの。その方法は生物学的主義であり機械論的な扱いを特徴とする。心理の基礎を本能におき、本能は不快を回避し快を要求するものであるが、これを客観的にいうと、種および個体保存の本能である。フロイトはこれらの二つの本能をあげているが、かれが主として論じたのは種保存の本能、すなわち性欲であって、これをもって心理のすべてを説明しようとする。しかし性欲の満足は、そのままの発現では社会的制約にぶつかり抑えられる。そこから性欲という本源的欲求（これをイド、またエスといい、その発現のエネルギーをリビドーと称する）が、現実生活に適応する力によって＜抑圧＞されることが生じる。このようにかれは、無意識の底からくる性的本能と、これを抑圧する力とを、機械論的に説明している。本源的欲求エスとこれをうけとめている自我、そして自我がみずからを制御する＜超自我＞があって、この＜超自我＞に反する場合に自責が生じ、ここから憂鬱や劣等感などが生みだされる。そこで、エスによる欲求の力（コンプレックス）が抑

圧されるのを、なんらかの方法で解放するところに神経症療法があるわけである。さらにさまざまな文化を説明して、それらはこういう性的本能のエネルギー・リビドーが社会的に通用するかたちで、つまり社会的価値がみとめられるかたちで、あらわれたものとされる（→昇華）。このフロイトの学説は、現在では、ユングやアードラーらによってうけつがれ、変容も加えられ、また社会史の解釈にも適用されるようになっていて（たとえば、フロム、カーディナー [1891～アメリカの精神分析学者] などが代表する）、ここに、いわゆる新フロイト派ができています。

コンプレックス complex (156)

精神分析の用語。観念複合体という訳語がある。一定の感情（情緒）を中心として集合した精神的諸要素およびこれから連想される集合要素からなるもの。フロイトは、これを抑圧された観念複合体と解して、それ自体は無意識であるが、意識的な思考・感情・行動に影響をおよぼすものとした。コンプレックスの考えは、広く心理学、社会学に用いられていると同時に、日常語ともなっている。この場合には、心のなかにできあがった一定のわだかまりであって、一時的なあらわれでなく固定したもののことである。劣等感(inferiority complex)というように使われるのが多いが、精神分析では<エディプス・コンプレックス><エレクトラ・コンプレックス>、その他があげられ、前者は、男の子が母親に愛着をもち、同性の父に対しては反発する感情、後者は、女の子が父親に愛着をもち、同性の母親に反発する感情をおこさせるような、コンプレックスである。

精神力動論 英 psychodynamics, 独 Psychodynamik, 仏 psychodynamique

精神現象がいくつもの精神的な部分の力の働きによって現れてくると解する見方で、精神分析はこれである。意識－無意識、エス－自我－超自我という人間機械の部分があって、その機械仕掛 mechanism の力の働きで精神現象があらわれる。人間の精神活動における了解性 Verständlichkeit, 意味含有性 meaningfulness を機械仕掛で説明する。（西丸四方）

進行麻痺

- ・
- ・

治療と科学

統合失調症 (schizophrenia) 両価性 (Ambivalenz) 知・情・意

現実ばなれすることもある脳の病気 (臺弘)

精神病は**不自由病**である (ハイネロート、臺弘)

指揮者のないオーケストラ

綴じ目を失った本

いまだに原因不明の病気である。精神機能の異常であることには異論がないが、その機能の異常がいつなる時期にいかなる物質レベルの変化に起因するのか今後の研究が望まれる。精神分裂病の原因として物質的な変化を想定してもよいと思われるもっとも大きな理由は分裂病に遺伝的要因が関与しているという事実である。分裂病の家族研究で家庭内に発病者が多く、近親者ほど頻度が高いことは古くからいわれてきた。

分裂病が広い意味での脳の器質的疾患であることは確かであろう。脳の器質性疾患とは、脳自身の物理・化学的变化すなわち組織学的あるいは分子レベルでの変化による脳機能の障害であり、その原因が脳そのものにあることも、脳外の疾患にある場合もある。そしてこのような病気の場合にその症状が精神分裂病と区別しがたいことがある。このことは精神分裂病と精神分裂病様症状を呈する器質性脳疾患との間に共通した脳機能障害が存在する可能性を示している。器質性脳障害の中で、アンフェタミンやメトアンフェタミン中毒、側頭葉てんかん、ハンチントン舞踏病の初期などで、精神分裂病の妄想、幻想到に似た症状を起こすことがある。

最近精神分裂病患者の頭部CTで、脳萎縮がしばしば存在し、特に前頭葉に強いことが報告されている。分裂病の中でも慢性に経過し、自閉、無意欲、感情鈍麻といった陰性症状が強い患者に脳萎縮が強いとされている。また大脳皮質の左右差と分裂病との関係を主張している研究者もある。さらにポジトロンCTの出現に伴い、脳局所の血流やブドウ糖消費量の変化が測定できるようになった。それらの研究で、分裂病では前頭葉、特に灰白質で血流が低下しているという報告もある。同様の結果はXeの放射性同位元素を用いた研究でも示されている。また、大脳皮質での局所的な脳代謝の異常が存在する可能性は高い。

私見として、分裂病は、扁桃核－視床下部－連合野が関連する辺縁系の情動制御の両価性 (ambivalence) の障害を中軸とするものとして捉え得るように思う。

通常、分裂病は種々の異なる原因で起こる病気ではないかと可成りの人々が考えている。同一の原因で起こる疾患単位であるならば、共通した症状や経過をとり、病理組織像も共通したものであろう。事実、Kraepelinはそのような定義による疾患単位を理想として疾病分類を行い、*dementia praecox* として分裂病の原型を抽出してその概念をつくった。この場合原因は不明だし、病理組織でも異常を見出していないので、症状と経過とを重視して、しかしこの考えに反論も多く、E. Bleulerは経過より心理機制を重視した、観念連合弛緩、両価性、自閉、感情鈍麻を基本として分裂病概念をつくり上げ、彼は *Gruppe der Schizophrenien* として疾患群と考えた。これが分裂病の範囲を拡大させ、北米における分裂病は極めて広義に用いられるようになった。polygeneで決定されているものようである。将来、染色体上の複数の

座位が決定される可能性も充分考えられる。

このように分裂病は、均一で単純（単一）の疾患とはみなされない（heterogeneity）。Crowは1980年に、精神分裂病は妄想、幻覚や思考障害のような陽性症状で特徴づけられるⅠ型と、感情鈍麻や会話貧困のような陰性症状で特徴づけられるⅡ型に分類されると提唱した。Ⅰ型の症状はSchneiderの一級症状に類似しており、Ⅱ型の症状はKraepelinやBleulerの分裂病の基本症状に一致している。すなわちⅠ型症候群は急性分裂病、Ⅱ型症候群は慢性分裂病の欠陥状態に呼応する。さて、このⅠ型は脳内ドーパミン伝達系の何らかの変化に関連し、Ⅱ型はドーパミン伝達系の変化には関連せず、むしろ知的障害や脳の構造変化におそらく関係していると述べている。

戦後生化学的な代謝異常の立場から研究が行なわれたが進歩がなく、仮説（ドーパミン仮説、Carlsson、1963；ヒスタミン代謝異常説；ノルエピネフリン異常説；セロトニン仮説など）が出ては消え去るといった状態が続いた。その後抗分裂病剤とドーパミンとの関連が注目され、覚せい剤とも結びつき、さらに一方レセプターの研究に刺激され、分裂病研究はたしかに一步の前進をみた。その後ほかのアミンやペプチドの伝達物質やそのレセプターをめぐって研究がなされたが、明らかな結論を得ずに終わっている。

精神分裂病 英 schizophrenia, 独 Schizophrenie, 仏 schizophrénie（西丸）

[^キschizo 分裂する、^キphren 心、Spaltungsirresein] 古い時代から幻覚も妄想も錯覚も鈍感も鈍感無為も痴呆様状態も記載されてはいたが、1つの病気としてまとめられなかった。1856年にモレル Morel が早発性痴呆 *démence précoce*、1868年にカールバウム Kahlbaum が緊張病 *Katatonie*、1870年にヘッカー Hecker が破瓜病 *Hebephrenie* を規定し、1896年にクレペリン Kraepelin が今日の分裂病に当たる早発性痴呆 *dementia praecox* を規定し、主として経過によって定めたがそれでも13%は完全に治癒することを認め。また早発しないもの、痴呆といっても器質性痴呆とは違うことを認めた。1908年にブロイラー Bleuler は精神の各要素が連絡がなくなることから精神分裂とし、それも複数の（病気はいくつもある）精神分裂の群 *Gruppe der Schizophrenien* とした。ブロイラー Bleuler は連合障害や両価性や自閉を基礎症状とし、幻覚や妄想や緊張症状は付随症状とした。クレペリンは症状を列挙分類するのみであったが、ブロイラーは心理的基本障害から他の症状を導こうとした。ヤスパース Jaspers は心理的に了解できないものは病的過程 *Prozess* によるとし（精神的過程 *psychischer Prozess*）、これを脳の病気とはいわなかったが、多くの人には未知の脳の病気を想定した。シュナイダー Schneider は自我障害 *Ichstörung* が質的に違うもので分裂病特有のものとした。その後、心理的に根本的なものは自閉とされ、現実との生きた接触の喪失 *perte du contact vital avec la réalité*（Minkowski）、自己愛への退行（フロイト）、分裂性の世界内存在（ピンスワンガー）からの説明は、皆、自閉世界に陥った患者の反応として解する。患者は脳の機能障害により、あるいは積もり積った困難から退くために別の世界に陥る。この世界にいる者は正常の世界にいる者と正しい接触がとれず、自閉的で、話も行動も通じない。これは概念崩壊、支離滅裂、奇妙な行動となる。初めこういう世界に陥ると不安を感じ、世界破壊感となるが、この不安を軽くするために幻の対象が作り出され、それが幻の声、特別の意味の発見で、幻覚妄想となる。病気が進めばこの自閉世界に安住して、外から見ると感情意欲のない欠陥分裂病となる。精神分裂病には、独特の冷たさ、硬さ、奇妙さ、気心の分らな

さがあり、これが諸種の精神活動の特徴となる。全般的にみれば分裂病くささ、接触の悪さ、不可解性、人格の崩壊、個々にみれば独特の幻覚と妄想、精神活動のまとまりなさ、感情の鈍さ、無関心、奇妙な行動、意欲の減退がある。感情意欲の減退の主なもののは破瓜型、奇妙な行動の増減が主ならば緊張型、幻覚妄想が主ならば妄想型というように分けられる。このほかさらにこまかく型を分けることもできる。

放置しても治療しても長い目でみれば1/3は治り、1/3は欠陥を残して治り、1/3は痴呆様の欠陥状態に陥る。これを痴呆 *Demenz* といわず鈍化 *Verblödung*, *Verödung*, *Versandung* といって情意鈍麻性痴呆様状態として器質性痴呆と区別する。病気の経過には浮沈があり、周期性、増悪 *Schub*, 寛解 *remission* を示す。頻度は人口の1%、毎年人口1万人につき15人の新しい患者が発生、20~30才に多く発生、各文化圏における患者の差は非常に少ない。遺伝性は両親が分裂病なら50%、片親が分裂病なら15%、一卵性双生児なら70%、二卵性なら10%位である。原因は不明（内因性）、物質的には自家中毒、自己免疫、性ホルモン不全、細菌毒、酵素不全、代謝不全（カテコールアミン、インドールアミン）、心因的には幼時からの精神的外傷、家族成員間の矛盾した関係（たとえばダブルバインド情況 *doube-bind situation*, *Bateson*, *Jackson*, 親の言葉と態度に矛盾があつて、子供には何の情報か分からず、どうしていいのか分からない）などが論ぜられる。

分裂病という名称のついた種々の表現には、非定型分裂病 *atypische Schizophrenie*（中核群 *Kerngruppe* でない、分裂病にふつうみられない症状や経過を示すもの）、遺伝変性分裂病 *heredodegenerative Schizophrenie*（脳の遺伝変性病と仮定されるもの）、潜在分裂病 *latente Schizophrenie*（単純型分裂病 *schizophrenia simplex*）、偽神経症性分裂病 *pseudoneurotic schizophrenia*（1949 *Hoch*, *Polatin*, 神経症様の分裂病）= *schizose* (*Claude*)、症状性分裂病 *symptomatische Schizophrenie*（外因反応型としての分裂病）、体感分裂病 *cenesthesic schizophrenia*, *zönästhetische Schizophrenie*, *koenästhetische Schizophrenie*, *schizophrénie cénesthésique*（1957 *Huber*, 体感異常と第三脳室拡大のあるもの）、悪性、致死緊張病 *pernicjöse Katatonie*, *tödliche Katatonie*（*Stauder*, 激しい興奮と重い身体障害のあるもの）、欠陥分裂病 *Defektschizophrenie*（欠陥治癒 *Heilung mit Defekt* または重い痴呆様状態 *Verblödung*）などがある。経過の悪い分裂病は *Schizocarie* [*caries* くさること]（1931 *Mauz*）といわれる。（西丸四方）

分裂病基本症状 英 *primary symptoms of schizophrenia*, 独 *Grundsymptome der Schizophrenie*, *symptômes primaires de la schizophrénie*,（西丸）

分裂病の診断に特に重要な症状や根本的な症状。ブロイラー *Bleuler* の4つの *A*, *Association*（連合）、*Affekt*（感情空虚）、*Autismus*（自閉）、*Ambivalenz*（両価）が有名。このほかベルツェ *Berze*, グルーレ *Gruhle*, シュナイダー *Schneider* などは一次症状 *Primär-symptome* や一級症状 *Symptome ersten Ranges* をあげている。ミンコフスキー *Minkowski* の現実との生きた接触の喪失 *perte du contact vital avec la réalité* など、今日において分裂病の根本障害を考えるとときには、自閉 *Autismus* の概念が最も用いやすい。ヤスパースは了解不能性、ベルツェは精神活力減退または意識緊張減退、グルーレは幻覚、自我障害、衝動障害、思考障害、言語障害、妄想を一次症状とする。シュナイダーの一級症状は主として自我障害である。ユングはコンプレックスの独立化、ジャネは心的水準の低下とする。（西丸四方）

a. 精神分裂病の形態学的研究

表 脳の領域別にみた形態異常の有無に関する主要な報告

小脳

虫部の容積減少	Weinberger, 1980
プルキンエ細胞密度の減少	Reyes, 1981, Lohr, 1986

脳幹

黒質外側域の容積減少と内側部の神経細胞の矮小化	Bogerts, 1983
脳室周囲灰白質の容積減少	Lesch, 1984
青斑核の細胞数減少を伴わない容積減少	Lohr, 1988; Karson, 1991
青斑核の細胞密度に変化なし	Garcia-Rill, 1995
脚間核、背側被蓋核のコリン作動性神経細胞の増加	Karson, 1991; Garcia-Rill, 1995

基底核

マイネルト核大型コリン作動性神経細胞の変性	Buttlar-Brentano, 1956 ; Averback, 1981
マイネルト核神経細胞数に変化なし	Ardent, 1983
淡蒼球内節の容積減少	Bogerts, 1985, 1990
淡蒼球神経細胞数に変化なし	Ardent, 1983 ; Pakkenberg, 1990
線条体小型細胞の矮小化	Dom, 1981
線条体、淡蒼球の体積増大	Hecker, 1991 b
側坐核の容積と細胞数の減少	Pakkenberg, 1990

視床

背内側核の容積・神経細胞、グリア細胞の減少	Pakkenberg, 1990, 1992
視床枕の小型神経細胞密度の減少	Dom, 1981
第3脳室周囲灰白質容積の減少	Lesch, 1984

脳梁

脳梁中央部の構造異常 Raine, 1990

脳梁彎曲が顕著 Casanova, 1991

大脳皮質および全般

脳重量の減少 Brown, 1986

大脳前後径の減少 Bruton, 1990

脳全体の体積減少、脳室拡大 Pakkenberg, 1987

大脳容積に変化なし Rosenthal, 1972 ;

Heckers, 1991 b

皮質の幅の減少 Colon, 1972 ;

Pakkenberg, 1987

前頭葉

前前頭皮質錐体細胞数・密度の減少 Benes, 1986 ; Arnold,
1995

前前頭皮質錐体細胞数・密度の増加 Benes, 1991 ; Selemon
1995

前前頭皮質介在ニューロン密度の減少 Benes, 1991

前部帯状回浅層の垂直軸索増加、第2層神経細胞の配列 Benes, 1986, 1987
a, b, 1991

異常、介在ニューロン減少

前頭前野 NADPH-d 陽性細胞の分布異常 Akbarian, 1993 a

側頭葉・辺縁系

海馬、扁桃核、海馬傍回の容積の減少 Bogerts, 1985, 1990 ; Brown, 1986 ;
Falkai, 1986, 1988 ; Jeste, 1989;

Altshuler, 1990

左側脳室下角拡大と周囲組織の減少 Bogerts, 1985, ; Brown, 1986 ;Crow,
1989 ; Heckers, 1990, 1991a

海馬領域の白質容積の減少 Colter, 1987 ; Heckers, 1991

嗅内野を含む海馬領域の神経細胞のサイズ Falkai, 1986,1988 ;

と数の減少など Jakob, 1988 ; Jeste, 1989 ; Benes
1991 ; Casanova,1991

嗅内野を含む海馬、帯状回の細胞構築の乱れ Kovelman, 1984 ; Jakob, 1986;
Benes,1987a;Falkai, 1989 ;

形態異常研究全般についての概観

1. 画像診断法による分裂病研究

画像診断法の利点は精度や技術的な制約はあるものの、ダイナミックに変化する脳の形態や機能を経時的にとられることができる点にある。分裂病の形態学的研究が再び見直されるきっかけとなった画像上での異常に関する報告を簡単に通覧する。

分裂病の画像研究は 1970 年代の CT スキャンによる研究に始まったとあってよい。CT では脳実質よりも脳室や脳溝の計測が中心であり、側脳室と第 3 脳室の拡大、前頭前野での脳溝の開大の指摘が主要な結論である。脳実質についての評価は WRI の導入で可能となった。また MRI では測定面積を積算して脳室や各脳葉の体積が検討されている。脳室系では**側脳室の有意な拡大**がほぼ一致した見解であり、CT で報告された結果を支持している。興味深いことに一卵性双生児での検討では健常群に比べて分裂病群に有意の側脳室の拡大が認められるという。また未治療の分裂病患者でも MRI で側脳室拡大、ことに**左前角および下角の拡大**が報告されている。**各脳葉では前頭葉と側頭葉・辺縁系の異常に関する報告が多い**。前頭葉では面積あるいは体積が減少しているとする報告とこれを否定する報告があり、見解は一致していない。側頭葉ではその内側部、特に扁桃体・海馬・海馬傍回において**左側優位の体積減少**があるとする報告が多い。この結果は解剖学的な形態計測研究を促した。ところで、これら画像上の異常は発病初期や年少期発症の分裂病⁵¹⁾でも認められ、進行性ではないとする見解が多い。このほか、脳梁や大脳基底核の計測が行われている。

PET や SPECT により脳の血流やグルコース利用などを測定することで脳の機能情報が得られるようになった。機能画像研究の最大の成果は分裂病患者の脳機能の前頭葉での低下 (hypofrontality) に関するものである。Ingvar と Franzen⁴⁷⁾により前頭葉での血流低下が報告されて以来、多くの研究が前頭領域の活性低下を支持している。特に陰性症状の強い患者で hypofrontality が強いという。さらに activation study と呼ばれる課題遂行時の局所脳機能の測定でも、健常者に比して慢性分裂病患者では前頭領域の障害が示唆されるという。このほか、基底核領域では MRI による神経核の容積の変化、PET や SPECT を利用した脳血流や代謝異常が報告されている。

2. 形態学的異常研究の概観

画像診断法での報告は側頭葉内側部・辺縁系と前頭葉に関するものが多いが、死後脳での病理検索もこれらの領域に異常を認めるものが多い。おもに 1980 年代以降の主要な報告を領域別にみると表に示したように、異常部位として挙げられている領域は、表に掲げな

かったものも含めてほぼ脳の全域に広がっている。これらの報告に共通している異常のタイプは、何らかの侵襲が脳に加わりそれに対する組織の反応を伴うという、**病理学的に疑い**ような**ない変性病変**ではなく、**組織の容積の変化、細胞のサイズや密度、数の減少、細胞の配列異常、細胞構築の乱れや異所性**といった**形態計測や統計処理**を行って**はじめて有意の変化**として**認知**できるようなものである。すなわち、このような異常は**傷害が脳の発達期**に起こったり、**プログラムされた細胞死**によるものであり、**アストロサイトの反応**があったことを示す**痕跡**としての**グリオシス**を残さないとされる。1980年代以降の形態研究では新たに**蛋白化学や分子レベルの技法**を取り入れた研究においても**形態計測学的手法**を視野に入れている。以下、**側頭葉内側部・辺縁系と前頭葉領域**以外の脳の各領域の形態研究報告を概観する。

1) 脳幹領域の異常に関する研究

脳幹領域の異常に関する研究は、**黒質¹⁹⁾、青斑核^{39,59)}**、**脚間核、背側被蓋核^{39,58)}**において報告されている。この領域の報告は**ドーパミン、ノルアドレナリン系**の神経伝達物質の異常と結びつけられている。異常のタイプは、**脳幹神経核の容積の減少、細胞の矮小化、細胞数の減少**あるいは**増加**などである。少数の報告が**中脳水道周囲の線維性グリオシス**の存在を指摘している^{25, 74)} 以外は、通常これらの変化に伴って起こる**組織の反応**をともなっていない。しかし、これらの領域の異常に対する**反証**もあり、一定の見解は得られていない。

2) 基底核領域の異常に関する研究

基底核領域では、**マイネルト核^{5, 8, 26)}**に関する報告のほか、**抗精神病薬のない時代の保存脳**を用いたユニークな検討がある。抗精神病薬が投与されていない脳では、**線条体と淡蒼球外節の容積**に変化はないが、**淡蒼球内節の容積**がやや減少し、同時に**線条体小型神経細胞が矮小化**している²⁰⁾。一方、抗精神病薬が導入された後の長期服用脳では**線条体の容積**は増大しているという⁴⁴⁾。これは**線条体にドーパミン受容体が豊富**であることと、**向精神薬投与**による**ドーパミン入力遮断**に伴う**機能過活性**の反映であると解釈されている²²⁾。この領域においても、**脳幹領域と同様に、画像所見を含めて一定の見解は得られていないが⁶⁴⁾**、**線条体・淡蒼球**は**協調運動の調節**にかかわっているため、その**機能不全**は**緊張病型の病態**と関連があるかもしれない。**線条体を含めてドーパミン受容体**は**分裂病研究**の1つの焦点である。**線条体**にほぼ限局して強い変性が起こる**ハンチントン病**の半数程度は**舞踏病症状**よりも**精神症状**が先行し、しばしば**分裂病様症状**を示すことが知られている。これは**線条体**が**精神症状の発現**に重要な意味をもつ可能性を示す例証である。

3) 視床の形態異常に関する研究

視床では**背内側核の神経細胞数の減少^{63~65)}**や**視床枕の小型神経細胞密度の減少³⁵⁾**が報じられている。**第3脳室周囲の灰白質の容積の減少⁵⁷⁾**は**CT**での第

3 脳室拡大の報告に一致している。ここでも視床の器質障害の際に認められる意欲低下、不眠あるいは傾眠、もの忘れ、昏迷などの症状は分裂病の陰性症状に類似していることが指摘されている。

4) 脳梁の形態異常に関する研究

脳梁の形態異常は MRI と剖検脳の両方で正中部において指摘されているが⁶⁷⁾、これに否定的な見解もあり一定した結果は得られていない^{71,72)}。分裂病群では脳梁の彎曲がより著明であるという報告もある。

5) 大脳皮質の異常に関する研究

大脳皮質を正確に形態計測することは意外に困難なことであるためか、定量的な報告は少ないが皮質の厚みの減少と皮質深部で細胞消失がある³¹⁾、あるいは皮質容積の減少があるとする報告⁶²⁾と、これを否定する報告^{45, 71)}がある。

6) 大脳全体の異常に関する研究

大脳全体に関しては、剖検脳で脳重量の減少（5～8%）²⁴⁾、前後径の減少（4%）²⁵⁾や脳室拡大が報じられているが、一方で脳重量と体積は対照と変わらないとする報告もある⁴⁵⁾。

以上、脳の各領域に分けて病理組織学的異常についての報告を簡単に通覧したが、最初に述べたように、異常の報告はここに紹介しなかったものも含めると脳のほぼ全領域にわたると同時に、上述した領域では異常を肯定する報告と否定する報告がある。これに対して、側頭葉内側部・辺縁系と前頭葉領域での研究はその数が多いことに加えて異常の存在を肯定する報告が多いようである。以下、この2領域について、自験の結果も合わせて紹介する。

側頭葉内側部・辺縁系についての研究

側頭葉内側部・辺縁系の形態変化の報告は他の領域に比べて圧倒的に多い。(表)。内容上では大きく2つに分けられる。1つは領域全体としての容積やこの領域での神経細胞の数、密度、大きさの計測といった量的異常に関する報告、もう一は、細胞構築の乱れ、細胞の配列異常、異所性に関する報告である。これらの観察結果に基づいて分裂病の側頭葉内側部の発達障害仮説が提唱された。

辺縁系全体の大きさについては、分裂病者の約25%で正常群との間に有意差があるといい、海馬領域の容積は減少する^{20,21,52)}、あるいは不変^{4, 25,43)}とされている。これはMRIによる計測で辺縁系に属する各領域の体積についての報告と一致している。研究の焦点となっている領域は、辺縁系の中核をなす海馬本体(hippocampus proper)と海馬傍回(おもに嗅内野)からなる海馬領域と総称さ

れる部位である（図1）。

Benesら¹²⁾はCA1-4を検索し、この領域では神経細胞密度に変化はないが、細胞のサイズの減少があり、対照と比べて特に**CA1で最も大きな相違**をみたという。Arnoldら⁷⁾もまたCA1-4、海馬支脚、嗅内野皮質の海馬領域と新皮質である一次運動野と視覚領野の2カ所を検索し、対照群と比較して、新皮質では有意差はないが、海馬領域では、**海馬支脚と内嗅皮質のPre- α 層（I I層）**の神経細胞が有意に小さいこと、この2領域よりも程度は軽い、CA1やその他の海馬垂領域でも細胞が小さい傾向をみたという。神経細胞密度については、嗅内野皮質で減少^{37,55)}あるいは不変^{7,43,54)}と報告されている。これらはいずれも**組織の反応を伴わない変化であった**。これらの領域の神経細胞のサイズが小さいことは、構造あるいは機能不全の存在を反映しており、それが海馬領域間の線維連絡の障害をもたらす結果、**重大な行動障害を引き起こすと解釈されている**。ところで、このような神経細胞が小さいということをもたらす原因を明らかにする2~3の試みがなされている。神経細胞体の大きさは一般的にその細胞が代謝を支えている軸索の長さ、樹状突起の広がりや細胞骨格の集積を反映していると考えられるので、ゴジル法で樹状突起の形態、分枝、棘（spine）の密度を解析したり、細胞骨格蛋白発現の異常の有無が調べられている。

神経細胞の構築の乱れ、配列異常、異所性の報告は海馬から海馬傍回、特にその前方部を形成する**嗅内野**に集中している。先に少し述べたようにこの領域は大脳辺縁系の一部を構成し、側副溝を境に新皮質と区別される旧・古皮質に属し、海馬本体・海馬傍回を合わせ、全体を称して海馬領域と呼ばれる。海馬のCA1-3の錐体細胞（III層）はほぼ一定の方向性をもって配列しているが、その**方向性の異常が左あるいは左右両側の海馬の特に前半部に認められる**という。海馬に続く海馬傍回では約1/3の症例で、前方の嗅内野に明らかな細胞構築異常がある。ここではpre- α 層の細胞が集団をなして島状に分布しているが、その位置や形態の異常があるという。これらの変化にはグリオシスを伴っていないことが強調されている。このような細胞構築からみた**側頭葉内側部の神経細胞の異常な配列と層分布は胎児期の神経細胞の遊走不全、すなわち発達障害の反映であると述べられている**。この説に肯定的な報告と懐疑的な報告をいくつか紹介する。

KovelmanとScheibel⁵⁴⁾、そして後にConradら³²⁾は、海馬のアンモン垂域内の錐体細胞はその細胞軸の方向性に有意の偏位があり、それは垂域間の接点領域で最も顕著であるという。正常では均質な配列を示すこの錐体細胞の不整は**発生期の遊走障害**によると解釈されている。しかしながら、類似あるいは別の方法でのいくつかの検索では、これが事実であるとは証明されていない^{3,7,12,28)}。脳の発達過程における神経細胞の異常な遊走という考えは海馬本体と密接な線維連絡

のある嗅内野皮質の細胞構築の研究でも示唆されている。Jacob と Beckmann^{48~50)} は、彼らが検索した症例のうち 2/3 に層分化の異常を見いだしている。この異常の中核となる所見は pre- α 層に特徴的にみられる神経細胞塊が通常よりも深層に位置しているというもので、異所性異常と見なされている。Arnold ら⁶⁾ は Yakovlev archives から慎重に選んだ 6 例の分裂病脳で嗅内野の細胞構築を評価した結果、すべての症例に種々の異常を見いだした。その異常とは、普通は平滑な嗅内野皮質表面が奇妙に陥入している、表層の細胞が少ない、深層部分が薄い層分化に乏しい、pre- α 層の神経細胞塊の発達が乏しい、あるいは pre- α 層の神経細胞群の異所性位置異常、であった。しかしながら、量的および質的に細胞構築分析をした最近の研究では、これらの所見は確定しえなかったという⁵⁵⁾。

海馬領域での細胞構築学的研究が困難である理由として、この領域では頭部から尾部に至るまでにみられる形態の違いが大きい (図 1A) ことからわかるように、細胞構築の正常な変異が大きいことに加えて、各個体間で正常範囲内のバリエーションがあるという点にある。グリオシスという質的・量的変化の指標を伴わない所見を扱っている以上、海馬領域に限らず、この種の研究には常について回る問題である。我々はこれまでの報告を検討した結果、上記の脳の形態・機能分化の問題、測定の方法論的問題を考慮して、従来の報告よりも多数の分裂病死後脳について厳密に正常対照をとり、海馬の錐体細胞の配列と密度を計測した。また、病歴をもとに病型や症状と神経病理学的異常との関係も解析した。対象は都立松沢病院で死亡した精神分裂病患者、正常対照者の死後脳とした死亡時年齢 65 歳以下とし、薬物乱用歴のある症例、中枢神経に影響を及ぼす可能性のある基礎患者を有する症例は除いた。分裂病の診断、病型の分類は DSM-IV によった。正常対照者は精神神経疾患を有さない症例とした。海馬領域全体を吻側から尾側まで前額断で連続性に切裁して切片を作製した。組織学的に CA1~CA4 を同定後、全例同一レベルの切片で任意に 1 カ所 (CA1 は 2 カ所) を選び、光学顕微鏡よりデジタルカメラ HC-2000 を用いて、画像データをマイクロコンピュータに取り込んだ。その画像データから細胞体全体、核、核小体が明瞭に確認できる錐体細胞を同定し、NIH Image1.60 を用いて錐体細胞の向き、密度を測定した。その結果、分裂病群では錐体細胞の**配列に有意な異常**が確認されたが、錐体細胞の密度には有意差はみられなかった。錐体細胞の配列と特定の精神分裂病の病型、症状との相関はみられなかった。海馬本体以外の領域の検索の結果を待たなければならないが、現時点で我々は少なくとも一部の分裂病の側頭葉内側部には微細な形態異常が存在すると考えている。発達異常関連以外の研究では、認知障害のある分裂病者の神経病理学的背景を探る試みがなされているが、高度の認知障害を説明するに足る形態異常は見いだされないと結論されている。これに関連して、向精神薬の影響についての研究では、Wisniewski ら⁷⁸⁾ は

向精神薬がない時代の保存脳と比較して、向精神薬を投与された脳では海馬領域に神経原線維変化が増加していたと報告している。我々⁶¹⁾が都立松沢病院で長期にわたって向精神薬を投与された分裂病7例（平均年齢：63.4歳、投与期間：13～35年、平均総投与量：クロールプロマジン換算3.05kg）について、海馬領域の老年変化を検討したところでは、神経原線維変化を含めて対照群と有意差は見いだされなかった。本邦に向精神薬が導入されてほぼ40年になるが長期投与が脳に及ぼす影響についてはまだ十分に検証されていない。これは今後の1つの課題である。

前頭葉の研究

1. 各分野からの知見

最近の病理形態学的研究では前頭葉が最も注目されている。最初に前頭葉機能障害を示唆する各領域からの知見を簡単に紹介し、次いで前頭葉に報告されている病理形態学的異常と、我々の研究結果を紹介する。

分裂病が単一な疾患ではなく症候群であると考えられることは臨床類型や経過の多様さからもうかがえるが、前頭葉穹隆面の症状として知られる自発性や意欲の低下、感情と情動反応の鈍麻などの特徴は、分裂病の中核症状である感情の平板化、意欲・発動性の減弱、思考の貧困化、注意の障害などの陰性症状と総称される病態と類似性がある。hypofrontality（前頭葉低活性）の概念がSPECTやPETを用いた分裂病者の局所脳血流やグルコース利用の測定から導き出されたことはすでに紹介した通りである。前頭葉機能に関する課題遂行試験（Wisconsin Card Sorting Test）で脳を賦活された時の局所脳機能を画像診断法で測定すると、健常者では背外側前頭前野の局所脳血流が増加するのに対して、慢性分裂病者では増加がないという。一方、後方の大脳皮質機能に関連する課題遂行時（Raven's Progressive Matrices）には、分裂病者と健常者の間で局所機能に差がないことから、分裂病者では背外側前頭前野の障害が示唆されている¹⁶⁾。神経心理学からの注目される報告は一卵性双生児の一方が分裂病者で、もう一方が健常者である一卵性双生児不一致例に関するものである。Wisconsin Card Sorting Testほかの神経心理学的検査を16組みの不一致例で行った結果では、分裂病群のみに前頭葉と側頭葉の障害が示唆された。特に重度の慢性分裂病では前頭葉性認知障害を示していた^{40,41)}。このほか、追跡眼球運動や脳波、事象関連電位でも前頭葉機能低下が示唆されている。

以上、各分野から前頭葉機能と分裂病、特にそのhypofrontalityと陰性症状との相関が指摘されている。これらはすべての分裂病例に当てはまるわけではないが、かなりの割合、ことに慢性分裂病群では前頭前野が要となる領域であること

を示している。

2. 前頭葉の形態学的研究

前頭葉、特に前頭前野における機能異常が各方面から示唆されているが、分裂病死後脳の病理検索は、古くは立津により、Bodian 染色法で観察した前頭前野の軸索異常が報告され、宮川は電顕で前頭前野のニューロンのシナプス小胞喪失と神経細胞膜の異常を報告している。側頭葉内側部・辺縁系と同様に、前頭葉においても神経細胞の数、密度、サイズの計測に関する報告があり、錐体細胞密度の低下^{9,12)} やサイズが小さいこと⁶⁸⁾、介在ニューロンの減少^{12,73)} が述べられている。しかし、結果は必ずしも一定ではなく、Rajkowska ら⁶⁸⁾は前前頭皮質の神経細胞密度の増加を報告しており、これ樹状突起やその他のニューロピル要素の減少を伴う神経細胞のサイズの減少によるためと考えられている。最近の研究で注目されるのは、Benes らの一連の前頭葉、特に**前部帯状回**の組織学的異常の観察^{10~15)} と、これに基づく皮質内局所神経回路障害の仮説である。Benes らの結果は以下の3点に要約される。

1) 機能円柱の縮小

大脳皮質の最小の機能単位とされる機能円柱は約 300 μ m であるが、一定面積内のすべての神経細胞について相互間の距離を測定して神経細胞間距離のヒストグラムを作成すると、帯状回前部のII~IV層、特にII層で細胞間距離が260~300 μ m のところの頻度が有意に減少していた。これは分裂病群ではII層において機能円柱が正常対照群よりも小さくなっている、すなわち**機能円柱同士の距離が離れており、皮質統合に障害があることを示している。**

2) 垂直性軸索数の増加

1)の結果に基づいて、帯状回II~III層上部で垂直性軸索の定量を行ったところ分裂病群では垂直性軸索数が対照群よりも25%多く、特に長垂直性軸索(連合線維)の数は62%増加していた。これは空いた機能円柱の間隙を増加した垂直性軸索が埋めるためであるという。

3) 介在ニューロンの減少

帯状回前部で介在ニューロン(抑制性 basket cell)の減少を含むカテコラミン系神経支配の分布の異常があり、特にII層で高度であった。また同じ領域で神経細胞体のGABA-A受容体の著しい増加があった。

Benes らは、以上の観察から、分裂病の帯状回に皮質内神経回路の異常を想定した。Benes らの仮説を簡略化した図2で解説すると、分裂病脳では求心性連合

線維が増加している（図2の太線）、帯状回に入る他の皮質からの連合線維は錐体細胞と過剰な興奮性シナプス性を形成する。したがって、錐体細胞は過剰な発火を起こしやすい状態にある。この状態は抑制性介在ニューロンが減るほど錐体細胞の発火を抑制することが困難になるのでさらに症状発現に至る。一方、ドーパミン性の抑制性求心線維（図2の破線）は残存する介在ニューロンとシナプスを過剰に形成しているのでドーパミン受容体遮断薬を使用することで、抑制性介在ニューロンの発火が促される結果、錐体細胞の過剰な発火が抑えられ治療効果が現れるという。Benesらはこれらの異常の原因として遺伝的要因や周産期脳損傷を想定しており、側頭葉内側部の研究で提唱された**分裂病の発達障害仮説**を支持している。この一連の観察結果は注目に値するものであるが、陰性症状が説明されない問題がある。Benesらの研究は神経回路の異常の追求であったが、これは分裂病の奇妙な思考や認知障害が軸索、樹状突起、シナプスで作られる神経網の異常にあるとする仮説^{38, 42)}に都合のよいモデルである。

前頭葉に関しては、もう1つの注目される報告は、nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d)の性質を利用した巧妙な研究である。NADPH-dは、nitric oxide (NO)合成に関与する神経細胞の電子伝達系の補酵素であり、中枢のNOはシナプス可塑性、学習と記憶、細胞死など様々な機能との関連が注目されている³⁴⁾。免疫組織化学的な検討でNADPH-dはnitric oxide synthase (NOS)と共存していることがわかっており、その活性もNOSの活性と相関しているという¹⁸⁾。一方で、NADPH-d陽性細胞は変性や虚血などの神経細胞障害因子に抵抗性であることがわかっている³⁴⁾。さらに、**NADPH-d陽性細胞は胎生期のsubplate由来の介在ニューロン**で、中枢神経の分化発達に重要な役割を担っているが、大半は成熟過程で役割を終えて細胞死を迎えるという。大脳白質のNADPH-d細胞はその残存細胞であり、発生的に古い細胞であるとされている²⁹⁾。NADPH-d陽性細胞の分布は大脳皮質II層からVI層、および大脳白質にわたっている。NADPH-d陽性細胞が発達期以降のダメージに左右されにくいということは、この細胞の分布を検討し、正常対照と比較すれば発達障害仮説を検証できることになる。分裂病での報告はまだ少ないが、Akbarianら^{1,2)}の研究では外側前頭前野と側頭葉でNADPH-d陽性細胞が対照例と比較して皮質で減少し、深部白質で逆に増加していた。これは神経細胞が皮質へ移動する過程での遊走異常を示しているのだという。

我々は都立松沢病院の剖検例で追試を行った。詳しい方法は略すが、症例ごとにNADPH-d陽性細胞を画像解析処理し、大脳皮質各層ごとの陽性細胞の密度を測定して分裂病群と正常対照群で比較した。その結果、全症例の大脳皮質II層からVI層および大脳白質にNADPH-d陽性細胞が観察された。統計処理を行った結果、前頭前野では皮質II、IV、V、VI層、側頭葉ではII、III、VI層において分裂

病群で NADPH-d 陽性細胞の密度が有意に低下していたが深部白質では有意差はなかった。我々の結果は Akbarian らの報告を一部支持するものであった。NADPH-d 陽性細胞の減少は NO の機能不全を示唆していると考えられる。NOS (NADPH-d) は中枢の各部位で神経伝達物質と共存しているが、特に NMDA 受容体での機能がよく知られている。海馬では NMDA レセプターの作用発現に正のフィードバックをかけるという役割を担っており、NOS 阻害剤の投与で海馬の錐体細胞の long term potentiation (LTP) が阻害され、学習障害が出現することが報告されている。このように、NO のシナプス可塑性、学習と記憶など様々な機能との関連が考えられており、NO の機能不全が精神分裂病の様々な症状を生み出す可能性が考えられる。

側頭葉内側部・辺縁系と前頭葉機能障害の関連

分裂病脳のこれまでの形態学的研究は側頭葉内側部・辺縁系と前頭葉に統計的な解析で検出される程度の異常があることを示している。それではこの両領域はどのように統合されるのであろうか。

両領域の機能解剖学的に密接な関連は、Nauta と Domesick⁶⁶⁾が解剖学的観察を通して、前頭前野と側頭葉前内側部の密接な線維連絡について述べ、Pribram⁶⁶⁾が霊長類での前頭葉と内側側頭領域の機能所見の観察に基づいて両領域を“frontolimbic”と分類したことからもうかがわれる。2~3の補足的な証拠を挙げると、イボテン酸でラットの腹側海馬を損傷すると前頭前野のドーパミン代謝が低下し、側坐核のドーパミンレベルが増加するという実験結果⁵⁶⁾や病的海馬の外科的切除で前頭葉機能検査の改善が認められるという臨床報告⁴⁶⁾など、多くの観察が両領域間の機能相関を支持している。分裂病での報告では、Breier²³⁾は前頭前野白質の体積減少とこれに相関する扁桃核・海馬の体積減少を認めている。また分裂病初発例では海馬前部の容積低下と神経心理学テストでの前頭葉機能低下の間に相関があるという¹⁷⁾。これらは前頭前野と側頭葉・辺縁系ともに異常があるか、あるいは側頭葉・辺縁系の解剖学的異常とこれに基づく前頭葉の hypofrontality のような線維連絡を通しての異常を間接的に示唆している。

Weinberger^{76,77)}は前頭葉の機能低下と側頭葉・辺縁系の解剖学的異常の関係を両領域の密接な線維連絡を基礎に発達障害過程でとらえている。すなわち、前頭葉と側頭葉・辺縁系の間には、**図3**に示したように、(1)前前頭野と辺縁系間の単あるいは多シナプス経路の両方向性の皮質内投射、(2)パペッツの回路、(3)両領域から側坐核に投射し、側坐核から淡蒼球、視床背内側核を経て再び前前頭野へ返る回路があり、これらの経路に発達過程で結合不全が起ると考えている。脳の様々な領域での髄鞘化の差を調べると、11~17歳の間に髄

鞘量が著明に増加するのは嗅内野の pre- α 層と海馬を結ぶ perforant pathway, および帯状回と海馬を結ぶ帯状束である。これは思春期～青年期発症の説明に都合よく、Weinberger らが主張するように、両領域の連絡は発病に何らかの関与をしているかもしれない。もし分裂病の病因の1つが前頭・側頭間の線維結合の障害にあるとすると、これらの領域の選択的な脆弱性の検証や、分裂病症状が選択的な神経ネットワークの機能障害で説明されうるのか、といった問題が検討されなければならない。

神経発達障害仮説と今後の課題

組織や神経細胞の変性とグリオシスという病理学的証拠を伴わない場合、死後脳の検索で何十年も前に起こった出来事の痕跡を検出することは容易なことではない。しかし、これまでの膨大な形態研究の成果をもう一度振り返ってみると、解剖学的な異常は発病時にはすでに存在し、非進行性であるという画像診断法からの情報、側頭葉内側部における組織構造、特に海馬領域の細胞密度、細胞配列や細胞群の位置の異常、側頭葉ほど具体的な形態学的異常の報告は多くはないが、多方面からの前頭葉の低機能 (hypofrontality) の報告、側頭-d 陽性細胞に関する最近の知見、前部帯状回での一連の異常の報告は、分裂病の神経発達障害仮説を支持している。

これらの報告で示されている細胞構築上の異常の性質を明らかにするためにグリオシスの有無には特に注意が払われており、Holzer 染色などの古典的な組織検索法に加えて、GFAP での免疫組織化学的検討も多く行われているが、グリオシスは見いだされていない³³⁾。脳の侵襲に対する組織修復反応は妊娠中期以降になって初めて起こる出来事であるので、これらの領域にグリオシスの証拠を見いだすことができないということは、妊娠初期に起こった何らかの侵襲に対応する組織変化と解釈される。海馬の神経細胞の配列異常や嗅内野の皮質上層細胞群の異所性は、皮質への細胞遊走が胎児期5ヶ月末には終了する事実からすると、妊娠4, 5ヶ月までに加わった脳への侵襲に基づくと考えられている。また、何らかの傷害が胎生第6週以前に加わったものであるとすると、かなり広汎に皮質領域の発達障害やエクトピアが起こるので、分裂病にみられる微細な異常は6週以降の出来事に対応すると推定される。ところで、側頭・前頭を含めての形態異常は統計的な有意差で示され、すべての症例にみられるものではないこと、肯定する報告とこれを否定する報告があることは、発達期障害に基づく分裂病が存在するにしても、それは多因子疾患と考えられている分裂病の一部を構成するものと考えられる。Roberts⁷⁰⁾は胎児期の内側側頭葉障害を中心に、遺伝子異常や周産期障害のように他因子も含めて分裂病の発達障害仮説を示している(図4)。側頭葉内側領域は、大脳皮質連合野、視床、視床下部など脳

の広汎な領域からの情報が集中して入力し、ここからさらに **perforant pathway** を経て海馬へ情報が伝えられる要となる所であり (図 1B)、認知、情動、記憶機能に重要な領域である。嗅内野の **Pre-α** 層は、特異的に老年変化 (神経原線維変化) が起こりやすく、この領域が冒された症例の精神症状の発現からみて重要な領域である。すでに述べたように、嗅内野を含めて辺縁系から直接、間接に前前野へ強力な線維連絡があることから、この両領域の形態・機能異常の統合の検討が今後の課題である。方法論上の問題として、死後脳を扱う以上、そこには常に死後時間、脳の固定法や条件、死戦期の問題など、結果に干渉する多くの要因がある。微細な形態異常をとらえるには **prospective** な視野を持ち、一定の条件のもとにできるかぎり多くの対象について検討をすすめる必要がある。

おわりに

分裂病脳の形態学的異常は、脳の多くの領域について検討されているが、研究の焦点は海馬領域を中心とした側頭葉内側部と前前頭領域に絞られてきているこれまでの報告と我々の検討結果から、形態異常の性質は、変性のような質的な相違ではなく、統計的な有意差として示される量的な増減や統計処理でのみ明らかにされる細胞の位置や配列の異常であり、これを説明するには脳の発達障害が最も合理的である。

分裂病を単一病因で理解することは困難であり、分裂病症状の発現には遺伝子異常から脳の粗大な病理変化まで重層的に考えるべきであり、発達障害による脳の微細な構造異常を分裂病発現の 1 要因としてとらえる視点は重要である。

文 献

- 1) Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, et al : Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal-lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. Arch Gen Psychiatry 50 : 169-177, 1993a
- 2) Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, et al : Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. Arch Gen Psychiatry 50 : 178-187, 1993b
- 3) Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, et al : Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44 : 1094-1098, 1987
- 4) Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, et al : The hippocampus and

parahippocampus in schizophrenic, suicide, and control brains. Arch Gen Psychiatry 44 : 1094-1098, 1990

5) Ardent T, Bigl Y, Arendt A, et al : Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimers disease, paralysis agitans, and Korsakoffs disease. Acta Neuropathol 61 : 101-108, 1983

6) Arnold SE, Hyman BT, Hoesen GWV, et al : Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 48 : 625-632, 1991

7) Arnold SE, Franz BR, Gur RC, et al : Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactios. Am J Psychiatry 152 : 738-748, 1995

8)Averback P : Lesions of the nucleus ansae peduncularis in neuropsychiatric disease. Arch Neurol 38 : 230-235, 1981

9) Benes FM, Davidson J, Bird ED : Quantitative cytoarchitectual studies of the cerebral cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 43 : 31-35. 1986

10) Benes FM, Bird ED : An analysis of arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 44 : 608-616, 1987a

11) Benes FM, Majocha R, Bird ED, et al : Increased vertical axon numbers in cingulate cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 44 : 1017-1021, 1987 b

12) Benes FM, McSparren J, Bird ED, et al : Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortex of schizophrenic and schizoaffective patients. Arch Gen Psychiatry 48 : 996-1001, 1991

13) Benes FM, Sorensen I, Vincent SL, et al : Increase density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminate in cingulate cortex of schizophrenic brain. Cereb Cortex 2 : 503-512, 1992

14) Benes FM : Neurobiological investigations in cingulate cortex of schizophrenic brain, Schizophr Bull 19 : 537-549, 1993

- 15) Benes FM, Todtenkopf MS, Taylor JB : A shift in tyrosine hydroxylase-immunoreactive varicosities (TH-IRv) for pyramidal (PN) to nonpyramidal (NP) neurons occurs in layer II of the anterior cingulate cortex of schizophrenics. Soc Neurosci (Abstr) 21 : 25, 1995
- 16) Berman KF, Illowsky BP, Weinberger DR : Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. IV : Further evidence for regional and behavioral specificity. Arch Gen Psychiatry 45 : 616-622, 1988
- 17) Bilder RM, Bogerts B, Ashtari M, et al : Anterior hippocampal reductions predict frontal lobe dysfunction in first episode schizophrenia. Schizophr Res 17 : 47-58, 1995
- 18) Blottner DG, Gossrau R : Histochemistry of nitric oxide synthase in the nervous system. Histochem J 27 : 785-811, 1995
- 19) Bogerts B, Hantsch H, Herzer MA : A morphometric study of the dopamine-containing cell group in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. Biol Psychiatry 18 : 951-971, 1983
- 20) Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R : Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 42 : 784-791, 1985
- 21) Bogerts B, Falkai P, Hauots M, et al : Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics : Initial results from a new brain collection. Schizophr Res 3 : 295-301. 1990
- 22) Bogerts B : Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. Schizophr Bull 19 : 431-445, 1993
- 23) Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, et al : Brain morphology and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 49 : 921-926, 1992
- 24) Brown R, Colter N, Corsellis JAN, et al : Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia : Differences in brain weight,

temporal horn area. and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. Arch Gen Psychiatry 43 : 36-42. 1986

25) Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD. et al : Schizophrenia and brain : A prospective clinico-neuropathological study. Psychol Med 20 : 285-304, 1990

26) Buttlar-Brentano K : Zur weiteren Kenntnis der Veränderungen des Basalkernes bei Schizophrenen. J Hirnforsch 2 : 271-291. 1956

27) Casanova MF, Carosella N, Kleinman JE : Neuropathological findings in a suspected case of childhood schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2 : 313-319. 1990

28) Christison GW, Casanova MF, Weinberger DR, et al : A quantitative investigation of hippocampal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 46 : 1027-1032, 1989

29) Chun JJM, Shatz CJ : Interstitial cells of the adult neocortical white matter are the remnant of the early generated subplate neuron population. J Comp Neurol 282 : 555-569, 1989

30) Colter N, Battal S, Crow TJ, et al : White matter reduction in the parahippocampal gyrus of patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44 : 1023, 1987

31) Colon EJ : Quantitative cytoarchitectonics of the human cerebral cortex in schizophrenic dementia. Acta Neuropathol 20 : 1-10, 1972

32) Conrad AJ, Abebe T, Austin R, et al : Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. Arch Gen Psychiatry 48 : 413-417, 1991

33) Crow TJ, Ball J, Bloom SR, et al : Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry : A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. Arch Gen Psychiatry 46 : 1145-1150. 1989

34) Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH : A novel neuronal messenger molecule

in brain : The free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 32 : 297-311, 1992

35) Dom R, de Saedeler J, Bogerts B, et al : Quantitative cytometric analysis of basal ganglia in catatonic schizophrenics. In : Perris C, Struwe G, Jansson B, ed. *Biol Psychiatry*. Elsevier, Amsterdam, pp 723-726, 1981

36) Falkai P, Bogerts B : Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236 : 154-161, 1986

37) Falkai P, Bogerts B, Rozumek M : Limbic pathology in schizophrenia : The entorhinal region-a morphometric study. *Biol Psychiatry* 24 : 515-521, 1988

38) Frith CD, Done DJ : Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 153 : 437-443, 1988

39) Garcia-Rill E, Biedermann JA, Chambers T, et al : Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neurosci* 66 : 321-335, 1995

40) Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, et al : Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia ? *Arch Gen Psychiatry* 44 : 1008-1014, 1987

41) Goldberg TE, Ragland D, Torrey EF, et al : Neuro-psychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 1066-1072, 1990

42) Gray JA, Feldon J, Rawlins JNP, et al : The neuropsychology of schizophrenia. *Behav Brain Sci* 14 : 1-84, 1991

43) Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, et al : Limbic structures and lateral ventricle in schizophrenia : A quantitative post mortem study. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 1016-1022, 1990

44) Heckers S, Heinsen H, Geiger B, et al : Hippocampal neuron number in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 1002-1008, 1991a

- 45) Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, et al : Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia : A volumetric postmortem study. *Biol Psychiatry* 29 : 556-566, 1991b
- 46) Hermann BP, Wyler AR, Richey ET : Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin . *J Clin Exp Neuropsychol* 10 : 467-476. 1988
- 47) Ingvar DH, Franzen G : Abnormalities of cerebral blood flow in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50 : 425-462, 1974
- 48) Jacob H, Beckmann H : Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65 : 303-326, 1986
- 49) Jacob H, Beckmann H : Gross and histological criteria for developmental disorders in brains of schizophrenics. *J R Soc Med* 82 : 466-469, 1989
- 50) Jacob H, Beckmann H : Circumscribed malformation and nerve cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics : Pathogenetic and clinical aspects. *J Neural Transm* 98 : 83-106, 1994
- 51) Jacobsen LK, Giedd JN, Vaituzis AC, et al : Temporal lobe morphology in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153 : 355-361, 1996
- 52) Jeste DV, Lohr JB : Hippocampal pathologic findings in schizophrenia : A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 1019-1024, 1989
- 53) Karson CN, Garcia-Rill E, Biedermann JA, et al : The brain stem reticular formation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 40 : 31-48, 1991
- 54) Kovelman JA, Scheibel AB : A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19 : 1601-1621, 1984
- 55) Krimer LS, Herman MM, Saunders RC, et al : Qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex cytoarchitectural organization in schizophrenia. *Soc Neurosci (Abstr)* 21 : 239, 1995

- 56) Lipska BK, Jaskiw GE, Chrapusta S, et al : Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain Res* 585 : 1-6, 1992
- 57) Lesch A, Bogerts B : The diencephalon in schizophrenia : Evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 234 : 212-219, 1984
- 58) Lohr JB, Jeste DV : Cerebellar pathology in schizophrenia? : A neuronometric study. *Biol Psychiatry* 21 : 865-875, 1986
- 59) Lohr JB, Jeste DV : Locus ceruleus morphometry in aging and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 77 : 689-697, 1988
- 60) Nauta WJM, Domesick VB : Neuronal associations of the limbic system, *Neuronal Basis Behav* 10 : 175-206, 1982
- 61) Niizato K, Ikeda K : Long-term antipsychotic medication of schizophrenics does not promote the development of Alzheimer's disease brain pathology. *J Neurol Sci* 138 : 165-167, 1996
- 62) Pakkenberg B : Post-mortem study of chronic schizophrenia brains. *Br J Psychiatry* 151 : 744-752, 1987
- 63) Pakkenberg B, Gunderson HJG : Total number of neurons and glial cells in human brain nuclei estimated by the dissector and the fractionator. *J Microsc* 150 : 1-20, 1988
- 64) Pakkenberg B : Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 1023-1028, 1990
- 65) Pakkenberg B : The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. *Schizophr Res* 7 : 95-100, 1992

- 66) Pribram KH : The hippocampal system and recombinant processing. In : Issacson RL, Pribram KH, ed. *The Hippocampus*. Plenum Press, New York, pp 329-370, 1986
- 67) Raine A, Harrison GN, Reynolds GP, et al : Structural and functional characteristics of the corpus callosum in schizophrenics, psychiatric controls, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, *Arch Gen Psychiatry* 47 : 1060-1064, 1990
- 68) Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Pakic PS : Reduction in neuronal sizes in prefrontal cortex of schizophrenics and Huntington patients. *Soc Neurosci (Abstr)* 20 : 620, 1994
- 69) Reyes MG, Gordon A : Cerebellar vermis in schizophrenia. *Lancet* II : 700-701, 1981
- 70) Roberts GW : Schizophrenia : A neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 158 : 8-17, 1991
- 71) Rosenthal R, Bigelow LB : Quantitative brain measurements in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 12 : 259-264, 1972
- 72) Rossi A, Stratta P, Gallucci M, et al : Quantification of corpus callosum and ventricles in schizophrenia with nuclear magnetic resonance imaging : A pilot study. *Am J Psychiatry* 146 : 99-101, 1989
- 73) Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS : Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex : A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 805-818, 1995
- 74) Stevens CD, Altshuler LL, Bogerts B, et al : Quantitative study of gliosis in schizophrenia and Huntington's chorea. *Biol Psychiatry* 24 : 697-700, 1988
- 75) Weinberger DR, Kleinman JE, Luchins DJ, et al : Cerebellar pathology in schizophrenia : A controlled postmortem study. *Am J Psychiatry* 137 : 359-361, 1980

76) Weinberger DR : A connectionist approach to the prefrontal cortex. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 5 : 241-253, 1993

77) Weinberger DR, Lipska BK : Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia : A search for common ground. Schizophr Res 16 : 87-110, 1995

78) Wisniewski HM, Constantinidis J, Wegiel J, et al : Neurofibrillary pathology in brains of elderly schizophrenics. Alzheimer Dis Assoc Disord 8 : 211-227, 1994

精神医学・39 (6) : 570-582, 1997 池田研二 黒木規臣 入谷修司

b. 分裂病の神経発達障害仮説

Neurodevelopment disturbance hypothesis of schizophrenia

神経発達障害仮説とは

分裂病発症に脳の異常が関与していることはほぼ間違いない。とはいっても、機能的異常はいうまでもないが、器質的異常に関しては分裂病として診断されるすべてのタイプに関与しているかどうかは明確でない。しかし、少なくとも中核となるタイプ、あるいは陰性症状を示すタイプでは脳の器質的変化が存在しているといわれている。

分裂病の画像研究からの刺激

脳の器質的異常の存在については、古来、多くの議論があった。20世紀前半の数多くの病理組織学的研究の結果、分裂病には特異的な脳の器質的病変はないとされてきた。ところが70年代以降のCT、あるいはMRIなどの画像研究によって、分裂病で、①脳室、とくに側脳室下角や第3脳室の拡大、②側頭葉内側部の萎縮、③辺縁系、傍辺縁系の萎縮、④前頭葉などの大脳皮質の萎縮、などが指摘されるようになったのである。それをきっかけに、分裂病の病理組織学的研究がふたたび脚光を浴びてきた。

分裂病の側頭葉内側部にみる病変

分裂病脳の変化として、まず肉眼的に、脳重量の減少や脳室、とくに側脳室下角の拡大、側頭葉内側部の海馬、海馬傍回、扁桃体などの体積の減少などが指摘された。このようなCT所見や脳肉眼所見からも、もっぱら病理組織学的検索の関心は側頭葉内側部にむけられてきた。80年代前半からのことである。

その結果、海馬の錐体細胞（とくにCA3、CA4）の減少や方向性の異常、海馬傍回内側部お

ける神経細胞の減少、海馬傍回の pre- α 細胞の形成異常、構築異常、migration 異常、嗅内野の神経細胞の減少、pre- α 、pre- β 細胞の減少・形成異常・構築異常・異所性変位などが指摘され、注目されるようになってきた。Kovelmann ら (1984)、Bogerts ら (1985)、Brown ら (1986)、Falkai ら (1986、88)、Jakob ら (1986)、Roberts ら (1986、87)、Jeste ら (1989)、Amold ら (1991)、Conrad ら (1991) の業績である。

それに加えて重要な事実、これらの病変にグリアの反応（グリア細胞の増加、グリオーシス）がみられないという所見であった。つまり、グリオーシスがないということは、そこにみられる病変は後天的なものでなく、先天的な、生まれつきの形成異常であることを示唆している。

このような経緯で、分裂病の側頭葉内側部の形成不全説、あるいは発達障害説が唱えられることになった。

分裂病の側頭葉内側部発達障害仮説

現在この仮説が注目されているのには二つの理由がある。第 1 に、側頭葉内側部、つまり海馬、海馬傍回、嗅内野などのいわゆる辺縁系の機能、あるいは辺縁系と前頭葉との構造・機能関連が、分裂病の病態や症状と密接に関連していることが知られているが、まさにこの仮説がその証拠となりうること、第 2 に、分裂病の生物学的背景として最大の根拠であった遺伝性、あるいは遺伝子異常という所見と思春期以降の発症という事実とのあいだにあった大きなブラックボックスが、この仮説によって多少とも明らかにされてきたということである。発症に至るまでのメカニズムについて、Roberts は図①のような過程、因子を考えて図式化している。

側頭葉発達障害仮説の問題点

この仮説によってこれまで不明であったことがかなり正当に説明できるようになったことは異論がない。しかし、問題点がないわけではない。最も根本的なことは側頭葉内側部の病変自体が本当に間違いない事実であるのかどうかという検討である。残念ながら、いまのところ、まったく異存のない所見とはいきれていない。

つぎの問題点は、側頭葉内側部の異常があるとして、それが分裂病群全体にあてはまるのか、ある特殊なタイプにのみ該当するのか不明である。この問題点は臨床的に分裂病をどう概念化するかに深くかかわっている。

また、側頭葉内側部の発達障害がもし事実だとして、その障害が側頭葉内側部の限局したものなのか、前頭葉を含めた新皮質には障害が及んでいないのかどうかは、現在のところまったくわかっていない。しかし歴史を振り返ってみると、今世紀前半での分裂病脳の病理組織学的研究のなかで、新皮質で神経細胞の層構築に異常があり、神経細胞が斑状に抜けている部分 (Luckenfelder) があることが指摘されていた。そのような点を考慮すると、障害は側頭葉内側部のみならず、新皮質まで広汎に波及していると考えられるべきかもしれない。これ

らはこれから解明していかなければならない問題である。

(松下正明)

レビュー文献

1) Robert, G. W. : Schizophrenia : a neuropathological perspective. Brit.

J. Psychiat. 158 : 8-17, 1991

2) 松下正明 : 精神分裂病の病理形態学的仮説。臨床精神医学 21 : 197-204,
1992

3) 岡崎祐士 : 精神分裂病の神経発達論的成因仮説。臨床精神医学 21 : 205-218,
1992

c.精神分裂病の発病に関する仮説

a. ドパミン仮説 dopamine hypothesis

精神分裂病、特に妄想、幻覚を主症状とした陽性症状は、ドパミン受容体の過感受性によるとする説は久しく以前より知られている。この端緒は前記したように覚醒剤精神病の症状が分裂病の陽性症状（特に妄想型分裂病）と類似していることにあった。他方、**両者の陰性症状の類似性について、最初に報告したのは台（1961）**であった。彼は特にメタンフェタミン methamphetamine 連用動物がヒトの精神病のモデルとなることを示した。すなわちメタンフェタミン連続投与後3週間持続するラットの自己刺激の著しい減退と自発運動の抑制を認め、これらをメタンフェタミン依存者の同薬剤連用の中断後の長期間持続する無為、不活発、常同の平板化等の症状と比較検討し、メタンフェタミン連用動物は分裂病の陰性症状のモデルとなることを報告した。これより数年遅れて著者の恩師 **Randrup, A.**は、アンフェタミン amphetamine（特に d-type）連用中の動物にみられる行動異常は妄想型分裂病のモデルとなることを報告し、さらにこの行動異常が抗精神病薬（特に dopamine receptor blocker、例えばハロペリドール haloperidol）によって著明に抑制されることから、脳内ドパミン dopamine (DA と略) の代謝異常が分裂病の陽性症状発現と密接にかかわることを示唆した。これが“**陽性症状にかかわる DA 仮説**”の端緒となったのである。

その後 DA 仮説の臨床的評価は、チオキサントシン誘導体の α -フルペンチキソール α -flupentixol の連用によってさらに確認された。 α -フルペンチキソールは、DA 感受性のアデニル酸シクラーゼ活性（特に D_1 受容体は、アデニル酸シクラーゼと GTP 蛋白を介して促進的に共役する。9~10 ページ参照）を阻害する（図 1-3）のみならず、 D_2 受容体への [3 H] ハロペリドール高親和性結合に対する阻害作用すなわち D_2 受容体に対する著明な遮断効果をもち（図 1-6、2-4）、しかも分裂病の陽性症状のうち幻覚、昏迷、思考の異常など

の改善に著しく有効であることが判明した。これに対してアデニル酸シクラーゼ阻害効果 D₂受容体遮断効果をほとんど有さないβ-フルペンチキソールには、このような治療効果はまったく認められなかった。その後行われた [³H]フルペンチキソール研究では、この薬剤の臨床結果は特に D₂受容体遮断によることが明らかにされた。またα-フルペンチキソールはセロトニン (5-HT) 受容体遮断効果についても、β-フルペンチキソールに比して強いことが確認されているが、受容体結合実験により得られた 5-HT 受容体遮断効果と抗精神病薬としての作用の強さとの相関性が低いので、α-フルペンチキソールの抗精神病作用は 5-HT 受容体遮断作用に起因しているとは考え難い。

一つの推論としては、**DA の代謝回転** (図 2-5、2-6) が精神分裂病者の脳内では亢進しており、これが急性症状の発現と結びつくものと考えられる。しかしながら分裂病者の脳脊髄液では、DA の主要な代謝産物であるホモバニリン酸 homovanillic acid 濃度は正常者のそれと大差がなかった。**すなわち分裂病者の脳の DA 代謝回転の亢進は観察されなかった。**

次に分裂病者の死後脳を用いた研究においても、分裂病者の脳内の DA 代謝回転の亢進を示唆する知見は得られていない。また DA 代謝酵素 (TH, DDC, MAO, COMT 他。図 2-5、2-6) の活性も正常者死後脳のそれと同様であった。他方 DA 神経系と相互作用をもつ **GABA 作働性およびコリン作働性ニューロンにも、分裂病者脳には変化は生じていなかった。**

このように DA 代謝系は分裂病の発症に直接関与しているわけではないが、次に記載する**受容体研究では一定の成果が得られている。**

すなわち [³H]スピペロン **sipiperone** を D₂受容体リガンドとして用いた研究では、分裂病者の脳では正常者脳に比べて著明な D₂受容体数の増加が認められた。他の ligand を用いた研究においても同様な知見が得られている。したがって分裂病者において生じていると考えられる DA 神経系機能の亢進は、DA 代謝系の亢進よりもむしろ DA 受容体 (特に D₂受容体数) の増加に起因することが推測された。

しかしながら、この D₂受容体増加については一致した見解がない。動物実験では抗精神病薬の投与により、線条体の DA 受容体は 25~50%増加することが認められている。このため分裂病者脳における D₂受容体の増加は、単に抗精神病薬の投与に起因しているのか、あるいは分裂病の病態に関連して生じているのかという問題点に関しては議論の分かれるところである。すなわち死亡前に薬物治療を施行されていない分裂病者の脳において、D₂受容体数が増加しているという報告がなされているのと同時に、同様なケースの分裂病患者において D₂受容体数は対照患者の場合と差異が認められないという報告もなされているのである。

またハンチントン舞踏病およびパーキンソン病で死亡した患者のうち、死亡前に抗精神病薬の投与を受けた症例を、治療を受けていない症例と比較検討したところ、両群間に有意な D₂受容体数の差が認められないことが判明したことから、分裂病者群に認められる D₂受容体数の増加は、単に抗精神病薬投与に起因するものではないことが証明されたとする

報告もある。これらの症例のなかには、分裂病者の場合と比較して、抗精神病薬の投与量が少ない症例もあるが、分裂病者の場合と同様の用量を数年間投与された症例も含まれている。その一方、分裂病者では対照者に比して、尾状核および側坐核において D₂ 受容体数が有意に増加しているが、この増加は死亡するまで抗精神病薬を投与された患者に限って認められるという研究結果もある。

以上のように、分裂病者脳における D₂ 受容体の増加は、大方の研究において認められるけれども、分裂病者における抗精神病薬投与と D₂ 受容体数との関連性については未だ未解決である。

その他の分裂病発症に関する生化学的仮説については、モノアミンオキシターゼ仮説を除いては否定的見解が多い。

以下、参考程度に DA 仮説以外の分裂病仮説を紹介する。

b, メチル基転移反応異常

1) DMPE 仮説

DA は COMT によって 3-MT (3-methoxytyramine) に変換される (図 2-5、2-6)。正常者ではその次の物質 (例えば HVA) に代謝される時はメチル化されない。しかし分裂病者では異常にメチル化反応が生じているので、3-MT はさらにメチル化されて 3,4-ジメトキシフェニルエチルアミン 3,4-dimethoxyphenylethylamine (DMPE と略) に変換される。この物質が精神異常をきたすとの説である。初期の研究では分裂病者の尿中に DMPE は検出されるが、正常者尿には検出されなかったのでこの仮説が出された。しかしその後測定条件を厳密にした研究では分裂病者の尿中には DMPE は検出されず、しかも正常者に 1 μg までの DMPE を投与しても、精神的には何ら影響が出ないので、この仮説は否定された。

2) インドールアミン仮説

メチル化されたインドールアミン類、特に N,N-ジメチルトリプタミン N,N-dimethyltryptamine (DMT) が分裂病の症状 (特に幻覚) を誘発するとの仮説である。食餌中のトリプトファン tryptophan はメチル化されて DMT に変換される。正常者ではこの変換酵素濃度は低いので、DMT は低いレベルにあるが、分裂病者ではこの酵素活性が高いので、多量の DMT が生成されるとの仮説である。しかしその後測定条件を厳密にした研究では、分裂病者血中の DMT レベルは正常者のそれとほとんど差がないので、この仮説も否定された。

3) メチオニン仮説

大量のメチオニン methionine とモノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) を併用投与すると分裂病者に急性増悪 (特に幻覚症状) が惹起されることから、この仮説が出された。すなわち MAOI 処置下でメチオニンを患者に内服させると、メチル基供与体の S-アデノシルメチ

オニン S-adenosylmethionine が高濃度に生じ、その結果メチル化反応が高まり、症状を誘発するとの説である。しかしその後のわが国における研究において、MAOI（イソカルボキサジド）、メチオニン併用後の尿中のカテコラミンメチル化誘導体（ノルメタネフリン normethanephrine, メタネフリン methanephrine）濃度を測定したが、MAOI 単独投与例と比べて差はなかった。また尿中フェノールアミン phenolamine, インドールアミン indole amine のメチル化物質も得られなかった。さらに観察された症状は、分裂病陽性症状ではなく中毒性精神病像であった。その後メチオニン仮説を否定する報告が続いたため、現在では研究のい対象ではなくなっている。

c, セロトニン serotonin (5-HT) 仮説

化学構造上、5-HT に類似した多くの薬物、例えばハルミン harmine, ブホテニン bufotenine, リゼルグ酸ジエチルアミド lysergic acid diethylamide (LSD)、プシロシン psilocin, プシロシビン psilocybin などがヒトに知覚認識の変化、思考異常、気分変動、幻覚などを惹起することから、5-HT の脳内レベルの異常が分裂病の原因であるという仮説を生んだ。しかしこれらの物質の中には抗 5-HT 様作用を有するものもあるため分裂病が 5-HT の過剰によるものか、あるいは欠乏に起因するものかについての推測をなし得ず、また分裂病者の死後脳を用いた研究によっても、上記のいずれが原因なのかを特定しうる知見を得られなかった。脳内の 5-HT 代謝過程の主要な最終代謝産物である 5-ヒドロキシインドール酢酸 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) は、分裂病者脳内では変動が認められないことから、分裂病では 5-HT の代謝回転には変化がないことは明らかである。ただし 5-HT₂ 受容体遮断作用の強力な薬物（リスペリドン、クロザピン、オランザピン等々）は、分裂病陰性症状に対する治療効果すなわち感情鈍麻の改善、意欲の賦活、抗自閉効果、疎通性の改善などがある程度もっているといわれているので、5-HT の関与をまったく否定しきることはできない。1996 年 6 月以後 D₂ 遮断作用とともに 5-HT₂ 遮断作用の著明な前記リスペリドンが市販されている。

d, ノルアドレナリン作働系神経の欠落

分裂病者の思考異常は、中枢性ノルアドレナリン作働性ニューロンの変性の結果であるとする説である。分裂病者の死後脳の分析によると、ドパミンを加水分解してノルアドレナリン noradrenaline に変換させる酵素（ドパミン-β-ヒドロキシラーゼ dopamine-β-hydroxylase, 図 2-5, 2-6）の活性が低下しているとのことであった。しかしその後報告された研究結果では、ドパミン-β-ヒドロキシラーゼ活性の低下を確認できないとしており、さらに脳内のノルアドレナリンおよびその代謝産物の濃度を測定した研究でも、分裂病者においてノルアドレナリン作働性ニューロンの欠落を証明する知見は得られていない。

e, アドレナリン受容体の関与

クロルプロマジン chlorpromazine, チオリダジン thioridazine, クロザピン clozapine のように幻覚、妄想に対する治療効果よりも、むしろ精神運動興奮の抑制に著効を示す薬物（図 2-7）は、D₁受容体遮断（K_i 値=10~300nM）および D₂受容体遮断（K_i 値=20~160nM、表 1-7）よりもアドレナリン受容体（特に α₁受容体、表 1-7）遮断効果の方がはるかに強力である。このことが、これらの薬剤の著明な自律神経遮断作用を理由づけているが、同時に精神運動興奮、不安、焦燥と脳内の α₁受容体の増加との一定の関連が推測される。しかし α₁受容体の選択的遮断薬で高血圧治療薬のプラゾシン prazosin には、抗不安作用はほとんど認められない。また非選択的 α 受容体遮断薬のフェノキシベンザミン phenoxybenzamine, ジベナミン dibenamine, フェントラミン phentolamine にも前記の中枢作用は認められない。したがってこの受容体機能の異常亢進が前述の分裂病陽性症状に関与するとしても副次的なものであろう。

f, モノアミンオキシダーゼ（MAO）仮説

この仮説は、慢性分裂病者における血小板 MAO 活性の低下と分裂病者への MAO 阻害剤の投与による病状の悪化などの治験から一時期注目された。しかし、その後の研究では血小板 MAO 活性値は正常者の例と差がないこと、死後脳の分析でも、脳内各部位の MAO 活性値には低下が認められないことから、MAO 仮説を否定する者が多い。しかしながら、一部では現在も研究が続いている。

臨床精神薬理学（小林 著、1997）より

d. 精神分裂病の神経解剖学的研究

近代精神医学の黎明期に、Kraepelin, Alzheimer, Nissl, Spielmeyer, Spatz らにより着手された精神疾患の脳研究は、今ようやく 1 世紀が過ぎようとしている。神経病理学の先駆者たちが精力的に精神分裂病（以下分裂病）に取り組んだにもかかわらず、その病理は明らかにされず、分裂病の神経病理学的研究は至難の技と考えられてきた。しかし、近年の神経科学の進歩、とりわけ画像解析と神経解剖学的研究の進歩により、分裂病といえども構造異常を伴う脳の疾患に他ならない、という理解に至っている*1。

神経発達過程における障害に分裂病の原因を求めようとする仮説は、分裂病の神経発達仮説（neurodevelopmental hypothesis）と呼ばれる。もっとも Kraepelin の時代から、胚種毀損が原因の一部をなすのではないか、という意見はあったようであるが、神経細胞の分化と複雑な神経回路の構築の基本原理が少しずつではあるが明らかにされてきた今日、脳の形成過程と分裂病に認められる神経解剖学的変異ないし異常との関連が具体的に議論されるようになってきている。

1 分裂病と脳の形態学的変化

脳室の拡大や脳萎縮が分裂病患者に認められることは、気脳写の時代に既に指摘されていた。しかしながら、脳の形態学的な研究が本格的に行われるようになったのはCTの登場以来である。CTやMRIにより、脳の2次元あるいは3次元再構成画像を定量的に解析できるようになると、分裂病の一部では、脳室拡大や皮質の萎縮などの所見が発病初期に既に認められること、しかも多くの場合、その程度が病前の不適応と関連し、分裂病の経過とともに進行しないことが明らかになってきた*2。すなわち、脳の萎縮は、分裂病の結果ではなく、むしろ原因と関係している可能性が示唆されたのである。

図1は比較的一致した解剖学的所見を図示したものである（Heymenら、1992）。すなわち、主要な脳画像所見として、側脳室の拡大、内側側頭葉構造の容積減少、皮質容積の減少などが認められている。

死後脳の剖検でも同様の所見が得られている。平均で脳の重量が健常対照者に比べて5%少ない、脳室の拡大、側頭葉、特に海馬、海馬傍回などの側頭葉内側の容積の低値などである。また、背内側視床、線条体、脳梁の容積の減少なども報告が多い。

萎縮が認められている部位において、細胞構築が詳細に調べられた。その結果、海馬の錐体細胞の配列に不整が認められている（Kovelmanら、1984）（図2）。また嗅内野（entorhinal cortex）では、第II層に存在すべき神経細胞（pre- α 細胞）が第III層に存在するという誤配置も見つかっている（Jacobら、1986；Arnoldら、1991）。さらに最近では、前頭前野、側頭皮質、海馬体において、白質深部に残存する神経細胞が多いという所見が認められている（Akbarianら、1993；1996）。これらの結果は、以下に述べるような神経細胞の移動（migration）に欠陥を生じた可能性を示唆している。

また、局所脳血流では、両側上前頭野、両側中前頭野での低下と、左側視床、基底核、両側前帯状回、右側下前頭野での増加が認められている。なかでも前頭葉の機能低下は陰性症状と関連があるとされ（Andreasenら、1992）、幻聴の聞こえている際には、側頭葉、左海馬、海馬傍回、右側線条体で強い活性が認められている（鈴木ら、1993；MaGuireら、1993）*3

このように初期のCT研究では、われわれの報告（Shimaら、1985；Kanbaら、1987）も含めて、技術上の問題もあり、結果の解釈は明解ではなかった。しかし、その後の脳画像解析技術あるいは神経病理学のさらなる進歩を受けて研究が推し進められ、一部の分裂病は、神経発達の障害に基づく、脳のマクロおよびミクロなレベルでの器質的異常を伴う疾患ではないかという可能性が導かれた。この点において、CTの登場は重要な技術革命であったように思う。

2 分裂病と脳の構築過程

これらの細胞構築の所見は、妊娠初期から中期にかけての胎児の脳の形成時期に、神経細胞が増殖し、その後移動し最終的な配置につく遊走過程（migration）、あるいはその後の神

経回路の形成に際して起こるプログラム死（apoptosis）の過程に何らかの障害が生じた結果ではないかと考えられている（図3）。

例外はあるものの、分裂病の脳病理所見では一般的にグリオシスが認められないことも、この発達時期の障害であることを支持する結果となっている。すなわち、神経細胞の分化・発達はグリア細胞のそれに先立ち、妊娠初期から中期に起こる。したがって、この時期に加わる障害はグリオシスを生まないと考えられている*4。

また、神経細胞の遊走に際しては放射状グリア（radial glia）との相互作用が重要である。すなわち、終脳では、脳室付近で生じた神経芽細胞が放射状グリアの突起に導かれるようにして脳の表面に移動する（図4）。ここでは神経芽細胞と放射状グリア（小脳ではバグマングリア）との接着に、細胞接着因子（cell adhesion molecule : CAM）をはじめ多くの因子が関与している。分裂病でCAMやその遺伝子の検索が盛んに行われている理由はここにある。

次に神経回路の形成が起こる。分化を終え所定の位置についた神経細胞は軸索を伸ばし始め、標的に向かって進んでいく。成長中の軸索の先端は成長円錐（growth cone）と呼ばれ、手のひらを広げたような扇形状の特殊な構造をしており、カハールにより1世紀も前にその存在が認められていた。ちなみに成長円錐はカハールの命名である。

成長円錐は、手探りしながら周囲の状況を検知しているかのような運動をし、接着因子、誘発因子、反発因子などの様々な因子を検知して突起進展の方向を決定し、目的とするシナプスを形成する。

脳の神経回路は生まれたときに遺伝的に決定される形で大まかにできあがっている。その後生まれてからの知的学習あるいは運動性の学習によって、特定の神経回路が次第に強化される一方で、後天的に不要とされる回路は取り除かれていく。神経回路の選択淘汰に際してはプログラム死が起こっていると考えられている。このような神経回路の形成仮説を指して、選択淘汰説、ニューロンダーウィン主義と呼ばれることがある。この過程は現在急速に解明されつつあり、分裂病の原因を神経回路の形成過程に見出そうとする研究が行われるのも時間の問題であろう。

3 脳の構築過程の環境因子

神経系の発生と分化の過程に起こる異常はそのすべてが遺伝的に規定されたものではないらしい。一卵性双生児の分裂病不一致例で画像と神経心理学的所見をまとめたものが表1である（倉知ら、1996）。これらの研究は、分裂病で認められている遺伝因子に加えて、何らかの環境因子が加わることで、疾患に至る場合のあることを示唆している。

環境要因として注目されているのが、妊娠中の母親のインフルエンザ感染、母体の低栄養や精神的ストレス、出産時の産科的合併症などであり、いずれも脳の発達形成障害に結びつけられて議論されることが多い*5。

分裂病患者の生まれ月が冬季に多いことはよく知られている。このため、患者は胎生期、

特に妊娠中期にインフルエンザの流行に遭遇した可能性があるとして、コホート研究が行われている。例えば、ヘルシンキでは、1957年の秋にインフルエンザ A2 が猛威を振るったが、この時期に妊娠中期にあったコホートは、他の年に生まれたコホートに比べて、精神病院へ入院した分裂病の率が高かったという報告がある（Mednick ら、1988）。

分裂病とウイルス感染症との関係を探る試みとして、患者の血清の抗ウイルス抗体の検出がある。患者の多くに検出されるウイルス抗体には、ヘルペス、サイトメガロウイルス、エプスタインバーなどがある。最近では、死後脳における研究において、分裂病とボルナウイルスとの関連がいられている。しかしながら、いずれもはっきりした結果は得られない*⁶。

4 分裂病の思春期発症の謎

小児期にピークとなるシナプスの数は、思春期になると 30~40%減少するという。これをシナプスの pruning という（図 3）。この時期に一致して、分裂病が好発することから、シナプスの pruning と分裂病と関わりも注目されている（Feinberg ら、1983；Kesharan ら、1994）。実際に、シナプスと関連するリン脂質であるシナプシンやシナプトフィジンが分裂病患者の内側側頭葉で低下しているとの所見が報告されている（Eastwood ら、1995）。Neuropil の容積や樹状突起の spine の数の減少も報告されている（Selemon ら、1995）。また思春期を過ぎても一部神経系の髄鞘形成は持続することがわかっている。したがって、この時期の髄鞘形成の異常に思春期発症の要因を求めようとする仮説もある（Benes ら、1989；1994）。

さらにこれらの思春期に起こる神経系の変化に対して、思春期にピークを迎える性ホルモンや副腎皮質ホルモンの影響が関わる可能性も否定できない（Stevens ら、1992）*⁷。

本文、完

註

* 1 立津らの報告した脳病理所見

1960年代、立津政順らを中心とする研究者たちは、特殊な銀染色技術を開発し、分裂病患者に特徴的な脳病理所見を報告した（立津、1967）。要約すると、軸索の肥大化・硬化・乱雑な配列、神経細胞の周囲の空隙が狭い、神経細胞およびその核が大きい、などの所見であった。立津が特に注目したと思われるのは、軸索の走行の乱れであり、それが特に前頭葉に強く認められたことであった。

* 2 神経発達障害の傍証

分裂病患者には、身体形成にも微小な異常が認められることが多い（岡崎、1992 総説）。特に頭部顔面に、また口、耳、眼、四肢、手指、指紋などに形成異常が報告されている。高危険児の追跡調査では、幼児期から神経学的異常や通知表による行動特徴などが報告されてい

る。これらの所見は神経発達障害仮説を間接的に支持するものとして議論されることが多いが、結果の再現性、疾患との関連性をさらに検討していくべきであろう。

* 3 注目される扁桃体の障害

側頭葉内側に位置する扁桃体は、ここで注目される、側頭連合野と前頭前野眼窩皮質を含むかなり広範囲にわたる皮質連合野ならびに海馬と連絡をもち、価値・評価の判断をする上で重要な部位である。分裂病の本質は、精神内界の失調あるいは知・情・意の乖離ではないかとみなされることがある。川村（1993）は、分裂病の研究を進めるに当たり、連合野と辺縁系、中でも扁桃体あるいは視床下部との機能的統合の障害に着目することの重要性を強調している。

* 4 神経細胞の分化過程

神経管の最前部が脳の前駆細胞であり、神経管が屈曲して脳が形成されていく。神経管はもともとI層の神経上皮からできており、細胞は著しい細胞分裂を繰り返しながら、神経管の内部と外部とをエレベーター運動している。一部の細胞は分裂を終えて、神経芽細胞や神経膠芽細胞となり、移動した後、神経細胞やグリア細胞へと分化する。ちなみに神経細胞とグリア細胞は共通の前駆細胞に由来している。最近ショウジョウバエで見つかった *glial cell missing (gcm)* という遺伝子が働いて、グリア細胞への分化のスイッチを入れていることがわかった。すなわちこの遺伝子が作用しないと、前駆細胞はすべて神経細胞へと分化する。

* 5 分裂病と周産期障害

遷延性分娩、早期破水、胎位の異常、鉗子分娩などが高率にみられるとの報告が多い。ただし、周産期障害は低酸素、虚血による脳の器質性障害を主体とするため、グリオシスを伴わない異常な細胞構築の原因としては考えにくい。

* 6 分裂病ウイルス仮説

ウイルス感染が神経発達にいかに関与するかについてはいくつかの仮説が提唱されている。動物実験においてはA型インフルエンザウイルスをウサギに接種すると海馬、皮質、小脳の組織と反応する抗体が産生され、A群溶連菌、髄膜炎菌では、それぞれ線条体・視床下部および接着因子のCAMと反応する抗体を誘導することが報告されている。すなわち、妊娠中の母体がウイルスに感染して産生する抗体が、交差反応により胎児の脳の神経発達に影響を与え、成人後の分裂病発症の基礎を作るのではないかと考えられることもある。この仮説は、抗脳抗体の陽性率の高さとも関係して説明される。また、母体の受ける精神的ストレスが免疫機能を低下させ、その結果常在ウイルスの再活性化を招き、サイトカインの過剰産生などを通じて胎生期の神経発達障害やその後の分裂病の発症をもたらすとする仮説もある（Waltripら、1990）。いずれの仮説も、これまでのところ実証的証拠に乏しく、さらに今

後の検討が必要である。

* 7 分裂病とエストロジェン

女性では分裂病発症年齢が高いこと、性周期や妊娠に伴いエストロジェンが高値となったときに、症状の軽症化が認められることなどから、エストロジェンが分裂病の保護作用をもつ可能性が注目されている。エストロジェンには、数多くのモノアミン系や神経ペプチドに対する作用が報告されている (Lindamer ら、1997)。しかしエストロジェンを含めステロイドホルモンによる神経発達あるいは伝達機能への作用と精神疾患との関係は間接的な議論にとどまっている。

1998. 8. No. 11 Psychiatric Bulletin 神庭重信

精神分裂病における両価性と能動性欠如 (自閉) について

ブロイラー Bleuler は精神分裂病の中心特徴として 4 つの A, すなわち、Association (連合)、Affekt (感情空虚)、Autismus (自閉)、Ambivalenz (両価) を挙げた。分裂病患者は一般に自閉的で、この自閉世界に安住して、感情意欲のない状態が長く続くと欠陥分裂病となる。感情の鈍さ、無関心、奇妙な行動、意欲の減退がある。感情意欲の減退を主症状とするものに破瓜型があるが、その他に、緊張型、妄想型がある。

ところで、分裂病の精神疾患障害は、海馬・扁桃核—視床下部—皮質連合野が関連する辺縁系の情動制御の障害を中軸とするものとして把えていくことができないだろうか。両価性 (ambivalence) といって、二つの正反対の感情や欲求が同時に存在する。つまり、愛と憎、欲望と無欲のように一つの対象に関しての二つの逆の評価が同一個体内に同時に存在する。肉親の半身として観たモーゼとアロンのように、相反する性格と相対立する思想に随伴する情動と意欲が葛藤しながら出没する。この対立した評価の同時性と撞着は、扁桃核の機能異常を推量させる。

神経解剖学的には、前頭葉と側頭葉・辺縁系の間には、(1) 前頭前野と辺縁葉皮質・扁桃核の間の単あるいは多シナプス経路の両方向性投射、(2) パペッツの回路、(3) 両皮質領域から側坐核に投射し、側坐核から淡蒼球、視床背内側核を経て再び前頭前野へ返る回路があり、これらの経路に発達過程で結合不全が起こると考えられる。また、神経発達期における障害が原因であるとする仮説も非常に魅力的である。細胞構築上の異常が、認知、情動、記憶機能に関連する側頭葉内側部、前頭葉、前部帯状回などに観察されるが、グリオーシスは見いだされていない。脳の侵襲に対する組織修復反応は妊娠中期以降になって初めて起こる出来事であるので、これらの領域にグリオーシスの証拠を見いだすことができない

いということは、妊娠初期に起こった何らかの侵襲に対応する組織変化と解釈される。海馬の神経細胞の配列異常や嗅内野の皮質上層細胞群の異所性は、皮質への細胞移動が胎児期5カ月末には終了する事実からすると、妊娠4, 5カ月までに加わった脳への侵襲に基づくと考えられている。分裂病発症に関する生化学的仮説については省略するが、今後、扁桃体中心核や側坐核などについて慎重に検証することが望まれる。このように、分裂病は前頭葉・側頭葉をも包括する情動辺縁系の障害、それも、神経細胞の移動や細胞死が起こる時期の神経発達期の"より複雑で次元の高い階層に属する機能（ジャクソン流）"の障害で、かつ、パブロフ流に言えば、第二信号系の不可逆的な崩壊を示唆している。

躁うつ病、うつ病、鬱と躁

躁鬱病（manic-depressive psychosis）

この疾患の本体は明らかにはされていないが、脳幹のアミン系、特にインドールアミン（セロトニン）系の機能調節異常及び視床下部－脳下垂体－副腎皮質系（HPA系）、－甲状腺系（HP T系）、－性腺系（HP G系）を主とするホルモン分泌調節障害による機能異常という両要素の変調が基盤になっているものと考えられる。

躁鬱病は気分が高揚し、意志発動が促進される躁状態、または逆に気分が沈滞し、ゆううつとなり意志発動が抑制されるうつ状態が周期的に生じる精神疾患の一群で、それぞれの病態は躁病、うつ病といわれる。そして精神分裂病とは、病期をもち、その間に正常な時期が存在する点で、原則的には明確に区別される。また躁鬱病では上記の精神症状に加えて自律神経系症状、内分泌系症状として現れる身体症状が、いろいろな割合で認められる。

躁鬱病の生化学的研究の歴史は、脳内アミン研究の歴史といっても過言ではない。1946年の von Euler による哺乳動物の脳でのノルアドレナリンの発見は、脳の芳香族アミンの研究の幕あけとなった。1954年には、Vogt, M. によりノルアドレナリンの脳内分布が明らかにされ、脳幹網様体に豊富に存在することが報告された。つづいて1958年には、Carlsson らにより哺乳動物でドーパミンの脳内分布が検討され、ノルアドレナリンの分布様式とは異なり錐体外路系の諸核に選択的に高濃度に分布していることが発表され、翌年このことは佐野らによりヒトの脳を用いて確認された。このような研究から、ノルアドレナリンと脳幹網様系の機能、ドーパミンと錐体外路系の機能との関係が注目されるようになった。

一方、セロトニンは1948年に Rapport, Green および Page により構造決定がされたが、1953年には Twarog と Page により哺乳動物脳内での存在が、つづいて Amin らにより視床下部に比較的高濃度に局限していることが明らかにされた。1957年に至り Udenfriend 一派は哺乳動物の脳内分布を詳細に検討し、大脳辺縁系といわれる部位に高濃度に分布していることを報告し、情動に関係した自律神経機能との関連を示唆した。

1960年代に入って蛍光組織化学の開発により、モノアミン作動神経の走行も次第に明らかにされ、さら

に免疫組織化学的、薬理的、電気生理学的方法およびRI法などを用いて、これらのニューロンの詳細な分析が急速に進められ、アミンニューロンと脳機能との関係が検討されるようになった。一方、1951年のフランスにおけるクロールプロマジンの開発と精神病の治療への応用、さらにアメリカでのレセルピンの薬理作用の研究は精神薬理学の端緒となった。その後、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤によるうつ病の治療効果がKlineらにより報告され、1957年にはKuhnがイミプラミンによるうつ病の治療効果を発表したことにより、うつ病の病因究明に向けて薬理学的研究と生化学的研究が生理活性アミンを中心に互いに関連して行なわれてきた。1960年代に提出された躁うつ病のアミン仮説、すなわち、うつ病における脳内アミンの減少、躁病におけるその増加という考えはのちの研究により、いくつかの修正や統合がなされながら今日に至っている。

今世紀中頃より始まった躁うつ病のアミンを中心とした薬理生化学的研究は、神経刺激伝達機構の解明の研究と相まって神経伝達物質の受容体の機能の異常あるいは障害にその病因ないし病態因を求めようとする方向へと進んでいる。

躁うつ（鬱）病 英 manic-depressive psychosis, 独 manisch-depressives Irresein, 仏 psychose maniaque-dépressive (西丸)

《感情精神病 affective-psychosis, 感情循環病 Zykllothymie, 循環性精神病 zirkuläres Irresein, psychose circulaire》[depressive という代りに melancholic ともいう。鬱（ユ一）は中国語では郁を用いる。depression は de 下へ premo 押し下げる、押さえつける意味、melancholy は ^ギmelas 黒い ^ギkhole 胆汁で、ギリシアの4つの体液 humor, sanguis 血, phlegma 粘液, chole 胆汁, melanchole 黒胆汁により、それぞれ血気、不精鈍感、癩癩（かんしゃく）、憂うつに当たるもので、こうして気質を定めたことによる] 爽快と憂うつ、行動の増減（興奮と抑制、思考一言語行動なら奔逸と抑制）が対なす主症状である。内因性とされ、発病期 Phase と健康な中間期 Intervall の長さはまちまちであるが、数週から数カ月のことが多く、躁とうつ（鬱）とは必ずしも交代せず、うつ病の方がはるかに多い。うつ病の憂うつは生氣的 vital で、生氣感情 vitales Gefühl の憂うつで身体あるいは器官の不調 devitalization, dysvitalization といわれる。このため身体病としての疾病感、身体的不調——仮面うつ病 masked depression, maskierte Depression, dépression masquée——が現われる。

躁病では爽快と興奮、うつ病では憂うつ（不安）と抑制が組になっているが、爽快と抑制、憂うつまたは興奮が組になれば混合状態 mixed state, Mischzustand, état mixte で興奮性抑うつ、不安躁、躁性昏迷などの形もありうる。更年期にはうつ病が起りやすいが不安な落ち着きなさ、単調な歎き moan, Jammern, geindre のある興奮がよくある。うつ病の自発性や活動の減少を無為 abulia といわないのは習慣である。またうつ病患者は分裂病患者より精神的に影響されにくい点で「自閉的」であるがこれも習慣上自閉といわない。うつ病が精神的状況によって誘発されると心因反応的に見れば、ストレス、根こぎ、実存、引越し、荷おろし、喪失、抑うつであり、体因・内因・心因が併せ考えられ、反応性のものより生氣的 vital である場合には内因反応性気分変調 endoreaktive Dysthymie (Weitbrecht) である。更年期うつ病という内因性よりよけい身体側に近よる。うつ病の危険は自殺、躁病の危険は向こうみずなやりすぎと脱線行為である。mania, depression は躁病、うつ病というべきときと、躁、抑うつ（状態）というべき場合とある。（西丸四

方)

躁うつ病の神経解剖学的考察

人のところが知・情・意の側面を持つとすれば、躁うつ病はこのどの領域にも変化をきたす障害である。したがって、こころの座である脳において、その障害に巻き込まれる領域は、広範囲にわたるのであろう。知・情・意の3要素は、互いに独立したものではない。知を司る新皮質（特に連合野）、情を生みだし、知覚情報に生物学的意味を負荷する大脳辺縁系意と関係が深い大脳基底核、これらの領域は密な連絡路で互いに結ばれている。したがってどこの障害が一次性であろうとも、その程度が強ければ、影響が広く及ぶと考えられる。しかもこれらの領域は、脳幹に起始し広く投射線維を張り巡らせているモノアミン神経系の入力を受ける。臨床的に有効性が確立している抗うつ薬の作用点が、モノアミン系の神経終末にあるトランスポーターやモノアミン酸化酵素であるという事実は、躁うつ病の障害部位を研究していく上で今後いかなる意味を持ってくるのであろうか。

神経科学はこころの座を明らかにしつつある。特に機能的画像研究の目覚ましい進歩によって、感情の座^{*1}あるいは躁うつ病の障害部位を同定しようとする試みが盛んに行われるようになった。今回はこの領域の研究を紹介しようと思う^{*2}。

1 情動とその座

ここでまず情動と情動の座について説明を加えたい。なぜならば、躁うつ病の障害部位は情動の座を巻き込んでいると考えられるし、情動は実験動物で実によく調べられているからである。

情動とは、個体および種族維持のための生得的な要求が脅かされる、あるいは満たされた時の「感情体験」およびそれに伴う行動などの「身体反応」と定義される（堀、1991）。情動はまた、一次性情動と二次性情動とに分けられる。一次性情動とは個体の生存および種族維持の不可欠な身体的要求を知らせる感情であり、渇き、空腹、空気飢餓、求温、求冷、睡眠、休息要求、性欲などの欲である。二次性情動とは、一次性情動から派生する感情であり、基本的要求が満たされない（あるいは脅かされる）状況で発生するのが、不快、怒り、恐れ、不安であり、満たされそうな（あるいは満たされた）ときに生じるのが、快感、喜び、安心感、エクスタシーである。そして、これらの情動に基づく行動パターンが、攻撃、防御、探索、満足、落胆、愛撫であるとされる。

感覚入力には、外部環境や内部環境を背景として、情動的評価が付加される。この時、ヒトの二次性情動は、多くを学習に依存し、過去の体験により修飾を受ける。そして、その脳内過

程には、一次性情動の主要な座である扁桃核と視床下部から構成される辺縁系の基本回路に、前頭葉腹内側部（主に、眼窩前頭皮質）が加わるとされる（永福ら、1998）。トラの叫び声は、動物園で聞けば感動を呼び起こすだろうが、闇のジャングルで聞こえたならば、身も凍るような体験に生まれ変わる。感動が、辺縁系と前頭葉の営みで決定されているがゆえにこの様な違いが生じるのである。

次に、なされた情動的評価に基づく行動への動機付けが生まれ、行動が決定される。ここでは、視床下部と大脳基底核の役割が大きい。そしてまた、視床下部を中枢とする神経内分泌系および自律神経系の反応が生まれる。

2 躁うつ病と前頭前野

前頭前野^{*3}の障害によって生じる。無感情、意欲の欠如、無為、無気力などの症状は、うつ病の中核症状と類似している。このことから、Georgeら（1994）は、前頭前野の一時的な機能障害がうつ病に起こっており、うつ病でみられるその他の症状は、前頭葉と辺縁系などとの機能統合の障害の結果として生じるのではないかと推定した。さらに、躁病は前頭葉による扁桃核への制御の欠如が原因ではないかとも述べている。

MRIによる検討では、前頭前野の容積が、重症のうつ病患者（48名）では、健常者（76名）に比べて、7%少なかったという報告がある（Coffeyら、1993）。MRSで同部位に生化学的異常を報告した研究も数多い（加藤、1996）。FDG PETで、脳代謝率を調べたBaxterら（1989）の報告では、左前外側前頭前野（ALPFC）での糖代謝率が、すべてのうつ病患者で健常者に比べて低下していた。しかもうつ病の重症度と糖代謝率との間に負の相関がみられ、うつ病が改善した時には糖代謝率も改善したという。前頭前野、中でもALPFCの血流の低下も数多く報告されている。H₂¹⁵O PETで局所脳血流を測定したBenchら（1992、1993）によれば、うつ病患者（33名）は年齢をマッチさせた健常者（23名）に比べて、左帯状回（前部）および左ALPFCの血流が低下していたという。しかも、①精神運動制止の程度と左ALPFCの血流低下との間に、また②認知機能障害と左内側前頭前野の血流低下との間に、さらに③不安の強さと右帯状回および両側の頭頂葉下部の活動性の亢進との間に、それぞれ相関が認められている。SPECTによる血流測定においてもほぼ同様の結果が出ている。高齢うつ病患者ほど左前頭葉の血流低下が著明であったという報告もある（Anstinら、1992）。Maybergら（1994）は、再発性で治療抵抗性の重症うつ病患者において、前頭部、側頭葉前部、帯状回前部、尾状核の両側性の血流低下、中でも前頭葉下部、側頭葉前部、帯状回などの傍辺縁皮質での著明な血流低下を認めている。

精神作業負荷による賦活試験も行われている。ロンドン塔問題と呼ばれる、計画を立てて遂行する作業を与えると、健常者にみられる、右前頭前野、尾状核、帯状回前部での血流増加が、うつ病患者では著明に減弱していることを、Elliottら（1997）が報告している。

再発性家族性うつ病（躁病の家族歴がない）と双極性障害（躁病相）患者を対象として、PETを用いた脳血流と糖代謝率の測定に、さらにMRIによる体積の測定を組み合わせ、厳

密な検討を加えた Drevets ら（1997）の研究が最近報告され、話題を呼んだ。彼らは、帯状回前部に位置し、脳梁膝に接して腹側に局在する無顆粒皮質領域（脳梁膝下野：subgenual prefrontal cortex）において、双極性障害うつ病相で、血流および糖代謝の低下を認め、単極性うつ病患者で糖代謝率の低下を確認した（図1）。また躁病患者では逆に、同部位の代謝率の代謝率の増加の認められた。さらに、MRIで同部位の体積を測定したところ、双極性障害および単極性障害ともに、健常者に比べて、体積が小さいことが判明した。同部位の体積は、病相が寛解しても変化はみられなかった。したがって、認められた器質的变化は、躁うつ病の脆弱性と結びついている脳の発達障害か、あるいは再発を繰り返した結果生じた器質的变化のどちらかであろう、と推論している。

以上みてきたように、比較的厳密に行われた画像研究の結果は、一致して、躁うつ病の病態に前頭前野が関わっていることを示している。George ら（1994）は、「前頭前野の機能障害が、自己、世界、未来に対する悲観的で、頑なで、自動的な考えを生み出してしまうのであり、前頭前野が正常に機能している状態では、外界からの感情的入力を適切に処理でき、あるいは自己の情動反応を柔軟に調節できるのであろう」と述べている。

前頭前野は脳基底核や辺縁系などと密接な神経ネットワークを形成している。これらのループ機能の障害が躁うつ病の広範囲にわたる臨床症状の形成に重要な役割を持つのかも知れない。一方、前頭前野の機能障害が、皮質下に起こった障害の結果として生じている可能性も十分考えられる。そこで以下に、躁うつ病の皮質下の構造について行われた研究を紹介したい。

3 躁うつ病と皮質下構造

扁桃核

内臓感覚は直接に、他の感覚は視床あるいは感覚連合野を介して、すべての感覚が扁桃核に入ってくる。扁桃核は、これらの感覚刺激の価値評価と意味認知に深く関わっている。扁桃核はまた、視床下部と下位脳幹に密な線維連絡を持ち、情動の表出（情動行動、自律神経反応、内分泌反応）にも重要な働きをしている（Aggleton ら、1986）。

Drevets ら（1992）は、単極性うつ病患者を対象に、 $H_2^{15}OPET$ を用いて、血流を解析し、左扁桃核における血流の増加を認めた。前頭前野と扁桃核との間には密な同側性の線維連絡が存在すること、また扁桃核が感情の制御に深く関わっていることから、彼らは、扁桃核の機能異常がうつ病と深く関わっていることを推定した。

尾状核

尾状核をはじめとする脳基底核とうつ病との関係は、この部位に器質性あるいは機能的変化を起こすハンチントン病や多発性硬化症あるいはパーキンソン病に、感情の障害が多くみられることから、古くより関心が持たれてきた。Drevets ら（1992）の上述の研究では、

両側尾状核の血流低下も認められており、この結果は Baxter ら（1985）の結果ともよく一致している。

近年では、MRI の普及により、神経学的に無症候性の脳梗塞病変（silent cerebral infarction : SCI）が発見されるようになった。その結果、初老期・老年期発症のうつ病患者の半数以上に、この領域に SCI が認められることが分かってきた（藤川、1997）*4（表 1）。また初老期以降発症の躁病患者（65%）においては、SCI がさらに高頻度に認められている（Fujikawa ら、1995）。高齢発症の躁うつ病と SCI との関連性については、今後さらに検討を加える必要がある。

海馬

かつて Axelson ら（1993）は、うつ病患者で、血中コルチゾール・レベルが高値であるほど海馬の萎縮の程度が強いという相関を見いだしていた。1996 年になって、再発性うつ病患者（Sheline ら、1996）とベトナム戦争で心的外傷後ストレス障害になった患者（Gurvits ら 1996）において、MRI で海馬の萎縮所見が報告された*5。海馬は、グルココルチコイド受容体が密に分布している部位であり、うつ病で高頻度に機能亢進がみられる HPA 系へ、ネガティブ・フィードバックをかける重要な部位と考えられている。動物実験では、グルココルチコイドが海馬神経細胞を傷害することが示されている。慢性うつ病や過度のストレスがグルココルチコイドの過剰な分泌を引き起こし、二次的に海馬の萎縮を生じたとすれば、注目に値する所見といえる。

本文、完

註

* 1. 感情の座

これまで感情の座を求める研究は、辺縁系など感情の座と考えられる部位を刺激したり破壊したりする実験的研究、あるいは偶発的に損傷を受けた患者を対象とした臨床的研究が主だった。しかし、刺激ないし破壊の及ぼす影響の範囲および時間的経過、他の脳部位の機能状態、個々の年齢やホルモン分泌の状態により、局所脳機能は異なったパターンを呈するので、これらの研究だけでは情動の中枢を明確に同定することは困難であった。

近年その技術が大きな発展を遂げた機能的脳画像研究により、健常者の感情の座がどこに位置しているかが調べられつつある。被験者が悲しい出来事を想起すると、前部帯状回、内側前頭前野、側頭葉、脳幹、視床、線条体の血流（活動性）が亢進し、喜びを体験すると右前頭、側頭－頭頂領域の低下が起こる（George ら、1995）。最近の報告（Lane ら、1997）によれば、喜び、悲しみ、不快の感情は、ともに前頭前野（Brodmann area 9）、両側の側頭葉前部、視床の活性化と関連していた。また喜びは、両側の側頭葉中部～後部と視床下部の、悲しみは両側の側頭葉中部～後部、小脳外側部、小脳虫部、中脳、淡蒼球、尾状核の、不快は中脳の活動性の亢進とそれぞれ関連していた。

* 2. 躁うつ病の障害部位

本稿に恣意的に引用する研究結果が必ずしも決定的なものではないこと、いずれも否定的な追試報告があることを承知して読み進めていただきたい。将来、脳機能の時間・空間分解能の十分に高い新たな評価手段が開発される時が来るだろう。結論はそれまで持ち越されるであろうが、躁うつ病の脳局在に関する現時点での研究成果を簡潔にまとめることにする。

* 3. 前頭前野 (PFC) 系

眼窩前頭野 (orbitofrontal area) は、報酬と罰についての情報を統合する機能を担い、将来の行動に影響を与え、複雑な社会生活に適応するために、現在および未来の状況を以前の情動的体験から推論および判断する上で重要な部位であるといわれている (Damasio ら、1990)。例えば、腹内側前頭前野に障害を受けた患者では、正および負の感情を呼び起こす反応に対して自律神経反射が消失し、結果を予測した社会的行動ができなくなるという。

脳梁膝下皮質は、サルやその他の動物で、扁桃核、内側視床核群、外側視床下部、側坐核、脳幹のモノアミン神経起始核との間に密な線維連絡を有していることが明らかにされており、情動行動や自律神経・神経内分泌反応に深く関わっていると推定されている部位である。

* 4. 潜在性脳梗塞 (SCI)

SCI を合併する高齢うつ病患者は、抗うつ薬治療反応性が悪く、せん妄やパーキンソン症候群などの中枢神経系副作用を出しやすいことが指摘されている (藤川、1997)。

* 5. 海馬の萎縮

心理的ストレスが、脳に器質的な影響を及ぼす可能性は、脳の形成期においては、さらに重要な意味を持つかも知れない。胎生期、新生児期に受ける過度の心理的ストレスが、その後ミクロなレベルでの、脳形成に影響を与え、ストレス応答に過敏なネットワークを刻み込む可能性が動物実験で示されている。その逆に母親からの接触を多く受けて育った場合には、ストレスに対する耐性が高くなる可能性も指摘されている。脳の持つ可塑性は、遺伝子と環境とのダイナミックな相互作用の影響を受けながら、疾患への脆弱性あるいは逆に耐性を作り出しているかも知れない。その輪郭がもうすこしはっきりしてきた段階で、取り上げてみたい魅力的な研究領域である。

f. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病

1. はじめに

うつ病と大脳辺縁系の機能との関連性、ないしはうつ病における大脳辺縁系の機能状態を調べ、論じる方法には、おおよそ次のようなものが考えられる。① PET や SPECT を用いて、うつ病者の大脳辺縁系におけるグルコース代謝や局所脳血流量を調べる。さらに最近では MRS を用いてモノアミンや他の脳内物質を測定することもできる。② CT や MRI を用いて、うつ病者の大脳辺縁系の形態異常の有無を調べる。③ てんかん性症状としてみられる抑うつ (ictal depression) の発現に大脳辺縁系がどのように関与しているか、あるいは大脳辺縁系の電気刺激によって抑うつが引き起こされるかどうかを調べる。④ 抗うつ薬の作用部位として大脳辺縁系はどのように位置づけられるかを検討する。これには、モノアミン受容体の大脳辺縁系における分布も重要な関わりを持つことになる。⑤ うつ病の動物モデルにおける大脳辺縁系の役割を明らかにする。⑥ うつ病者に見られる症状や行動変化を、大脳辺縁系の行動上の機能と比較検討し、うつ病における大脳辺縁系の機能状態を推測する。

これらの研究方法のうち、③と⑥とを除いたものは本特集の他章で触れられると思われるので、本稿では③と⑥に絞って論を進めていくことにしたい。

2. 大脳辺縁系の解剖および機能

大脳辺縁系は古くは旧皮質、古皮質などと呼ばれた脳部がその主体をなし、系統発生的にも下等な哺乳動物からよく発達しているが (図 1)、また、情動脳とも呼ばれていたように情動との関連がよく知られている部位でもある。近年では、それに加えて記憶との関わりも強調されるようになってきているが、まず、これらの事情を簡単に概観していみたい。

1) 解剖

大脳辺縁系は、図 1 に示されているように、大脳新皮質と間脳・脳幹部との間に狭まれる形で存在している。その内部構造はかなり複雑なものであるが (図 2)、線維連絡や機能の観点から海馬・中隔系と扁桃核系の 2 つのシステムに分けられる。

大脳辺縁系へは、感知された環境刺激に由来するあらゆる種類の感覚情報が、大脳新皮質で情報処理された後に流入してくる。すなわち、視覚、聴覚、触覚などの感覚情報が、それぞれの第 1 次感覚皮質や連合野を経て側頭葉へ集まり、そこから皮質下へと下降して海馬あるいは扁桃核に到達する (図 3)¹⁰⁾。この過程で、情報処理の各段階ごとに諸感覚情報は前頭前野へも送られる。

大脳辺縁系からの主な下降性遠心路について述べると、**海馬からの出力線維**は脳弓を通過してまず**外側中隔**に投射し、そこでシナプスを介してさらに外側視床下野などの脳幹部へ到達する。**扁桃核からは**、分界条や腹側投射系を通過して内外の視床下部や他の脳幹部へと投射する (総説参照)⁹⁾。

海馬および扁桃核からの下降性遠心路の共通の投射野となっているのが脳幹情動系の最重要部分である**視床下部**であることに、以下に述べるような極めて大きな意味が存在している。視床下部は情動（内側視床下野は怒りと恐れ、外側視床下野は快感）だけでなく、自律神経、内分泌、さらには生体調律系の最高中枢でもあることは言うまでもない。

2) 海馬・中隔系の機能

ここで、海馬・中隔系の機能に関する研究の1次資料に触れるだけの余裕はない。それらについては他の総説⁷⁾や成書¹⁴⁾を参照していただきたい。この事情は次の扁桃核系についても同じである。

情動行動における**海馬・中隔（外側中隔）系の機能**は、先に述べた経皮質性の感覚情報を変換して、快感をもたらす脳幹情動系を駆動し、逆に怒りや恐れをもたらす**脳幹情動系に対しては抑制**をかけることであると考えられている。たとえば、ラットやネコの外側中隔を破壊すると動物は途端に凶暴となり、当然、性行動や食行動など快感と関係の深い本能行動は抑制される。逆に、外側中隔の電気刺激は動物に顕著な脳内自己刺激行動をもたらし、人間では強い多幸感、恍惚感を生じることが知られている³⁾。

記憶との関連では、海馬は、長期記憶のうち宣言的記憶 **declarative memory** と本質的に関わっているとされる¹⁴⁾。宣言的記憶とは、個人の過去の出来事の記憶（エピソード記憶）と世間一般の知識の記憶（意味記憶）のことである。海馬が損傷を受けると、これらの長期記憶を新たに獲得することができなくなり、また、損傷以前に獲得されていた記憶も逆行性に障害される（逆行性健忘）。

3) 扁桃核系の機能

扁桃核系と海馬・中隔系とは、大脳新皮質で処理されたさまざまな感覚情報が流入する点では同じであるが、情動行動に関しては全く逆の機能を持っている⁶⁾。すなわち、扁桃核系は、そのような感覚入力を受けて怒りや恐れを**脳幹情動系を駆動・促進し、性行動や食行動は抑制する**。これらの機能は、その逆転像として古くから、扁桃核を含めた側頭葉を両側性に破壊されたサルにみられる **Klüver-Bucy 症候群**としてよく知られているところである。人間でも、扁桃核を電気刺激すると怒りや恐怖の感情が起こる^{3,13)}。

扁桃核系も記憶に関わっていることは、しばしば言及される場所であるが、なかでも刺激と報酬の連合過程に関与していることが示唆されている^{4,10)}。

Klüver-Bucy 症候群として知られる精神盲や怒り・恐れ喪失も、破壊以前には見られていた行動が変容したという点では、情動的意味に関する記憶障害の結果であると見なすことも可能であるが、学習の要素を必要としない生得的行動としての情動反応も障害されると考えられることから、単純に記憶障害として解釈することもできない。しかし、**無条件反射性の情動反応を基にした条件反射の形成に扁桃核系が関わっていることは十分に可能なこと**であり、その意味では、**刺激と報酬の連合**と言うよりも、**刺激と情動の連合**に関与してい

ると言うべきであろう。

4) 前頭前野の機能^{1,5,9)}

大脳辺縁系の機能や解剖を論じるにあたって、それとの密接な関連性なかでも相補性という観点から、どうしても考慮に入れておかねばならないのが前頭前野である。前頭前野とは前頭葉から運動皮質を除いた部分のことであり、ここへは環境刺激に由来し新皮質での情報処理を受けた感覚情報が到達することは先に述べたとおりである。

前頭前野は背外側部と眼窩面（傍辺縁系の一部と見なされている）とに分けられる。このうち情動行動との関連性が深いのは眼窩面である。人間や動物で眼窩面が破壊されると、衝動性が高まり状況に適応した行動がとれなくなる。このような行動変化は、この部位が自らの行動を、動因や行動がもたらした効果との関連で自己評価する機能を担っていることによると考えられている。背外側部は遅延交替反応や空間的遅延反応といった**学習や反応の抑制的統御**に関わっており、行動の時間的構成化（Fuster）をもたらしとされている。Luriaは、このような前頭前野の機能を総括して、記憶—知性過程を含めた行為のプログラミング、調節、制御であるとしている。先に述べた前頭前野への感覚情報の流入は、このような行為のプログラミング等に際して必要な手がかりを提供していると思われる。

大脳辺縁系が環境刺激を認知し脳幹情動系を駆動する入力過程に関与していると考えられるのに対して、前頭前野は、情動などの動因によって発動される行動のプログラミングやその評価、すなわち出力過程に関わっていると見なすことができる。情報の入出力の観点から、大脳辺縁系と前頭前野の機能関係を図示したものが図4である⁸⁾。

3. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病

うつ病の諸症状は、これまで素描してきた大脳辺縁系の機能という側面からみるとどのように理解できるであろうか。ここでは、大うつ病の典型的な症候学を念頭において検討を加えてみたい。

大脳辺縁系の主な機能は情動と関係していることから、当然のなりゆきとして、うつ病ではどのような情動・感情の変化がみられ、それは大脳辺縁系のどのような機能状態を示唆しているかということがまず第1の分折点となる。うつ病の症状が完成されると、生の喜びや愉悦の感情がみられなくなるだけでなく、怒りや恐れ（恐怖）の情動も抑制されており、情動のあらゆる面が凍結されているかのように見える。食欲や性欲といった欲動も減退する。これらの事実は、うつ病においては、快感や食欲、性欲に対して促進的に働いている海馬・中隔系の機能が低下しているだけでなく、怒りや恐れを促進している扁桃核系の機能も抑制されていることを物語っている。あるいは、脳幹情動系全体の活動性低下によるものかもしれない。時には食欲の亢進がみられることもあるが、その時に性欲の亢進とかを伴うわけではなく、食欲制御のメカニズムが単純ではないことの証左であろう。

うつ病では精神運動制止も顕著である。精神運動制止は刺激に対する反応の鈍さであり、

一旦生じた反応（言語や行動）のテンポの遅さでもある。これは、環境刺激に対する入力ならびに出力過程の情報処理のスピードの遅さを反映していると言えよう。殊に、言葉や行動そのもののテンポの遅さは、先に紹介した前頭前野の機能抑制を想定させる所見である。逆に焦燥をみることも稀ではないが、これとても、少なくともその一部は、効率のよい行動のプログラムの形成に至らない、前頭前野における情報処理の混乱の反映であると見なすことも可能である。

典型例でみられる日内変動や早期覚醒、さらにはREM潜時の短縮といったリズム障害としての側面は、視床下部や脳幹の生体調律機能の変調を示唆している。また、月経不順やデキサメサゾン抑制試験陽性などは視床下部-脳下垂体系の機能異常を示唆する。便秘、発汗動悸、めまいなどの自律神経症状もしばしば見られる。これらのことを考慮すると、視床下部水準で考察しても情動系だけでなく、調律系、内分泌系、さらには自律神経系とあらゆる機能の失調の存在が示唆されることになる。

うつ病の中心的症状への言及が最後になってしまったが、抑うつ感、さらには無価値感とか罪責感といった、より高等な陰性感情を、大脳辺縁系の個別的機能から論じることにはなはだ困難である。これまで推定してきたような大脳辺縁系、前頭前野、さらには視床下部を含んだ広範な部位の機能抑制を背景にして初めて発現する感情なのかもしれない。また、うつ病患者にしばしば見られる心気的不安とか希死念慮なども大脳辺縁系などの機能から単純にその発生機序を推論することはできず、生物・心理。社会的視点が要請されてくる。

4. てんかん性抑うつ (ictal depression)

てんかんの発作症状として抑うつがみられることがある^{15,16)}。報告はそれほど多くはないが、その1つによると¹⁶⁾、抑うつ発作の持続は通常の発作よりも長いものが多く、観察された21例中8例では1日以上持続を示したという。これらの抑うつをすべて発作症状として理解するには多少無理があるように思われる。発作間欠時の脳波所見も、発作性の恐れや怒りでは側頭葉の前半部に棘波焦点をみるが多かったのとは対照的に、抑うつでは、脳の特定の領域の突発性異常に帰することはできなかった。発作時脳波による検討が待たれるところである。

一方、てんかんの外科治療などに際して、人間の脳、なかでも側頭葉や大脳辺縁系を電気刺激した記録もかなり残っている^{2,3,13)}。Gloorら²⁾は、大脳辺縁系が刺激された時に恐れや怒りなどの情動や、幻覚あるいは錯覚などの体験反応が現れることを報告しているが、抑うつ反応の記載はない。このことは他の報告においても同様である。

これらの事実は、少なくとも側頭葉や大脳辺縁系の特定の部位に限局したてんかん性放電やその電気刺激が抑うつをひき起こすことはないことを物語っており、前項での考察と矛盾しない。

5. おわりに

本稿では、情動や記憶との関わりが深い大脳辺縁系およびその関連脳領域の機能という観点から、うつ病で見られる主要な症状を見直し、その評価に基づいて逆にうつ病における上記脳領域の機能状態を推測するということを試みた。その結果、典型的な内因性うつ病では大脳辺縁系を含む入力過程、視床下部、前頭前野を含む出力過程のすべてが抑制されていると推測した。

このように広範な脳領域が一様に抑制される機序は当然のことながらまだ不明である。この機序を仲介する候補の1つとして、抗うつ薬の作用機序との関連が強く、脳幹部からこれらの脳領域へ非選択的、全般的に投射する神経伝達物質であるノルアドレナリンやセロトニンの関与がまず挙げられよう^{11,12)}。うつ病におけるこれらの神経伝達物質の代謝や受容体の動態は、本特集の他稿で述べられているとおりである。今後、脳の機能をも考慮にいられた総合的な精神医学の発展が期待される。

文献

- 1) Fuster, J. M. : The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. Raven Press, New York, 1980.
- 2) Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. F., Andermann, F., & Horowitz, S. : The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 12 ; 29-144, 1982.
- 3) Heath, R. G. : Brain function and behavior. *J Nerv Ment Dis*, 160 ; 159-175, 1975.
- 4) 岩井栄一、渡辺譲二、梶負正雄 : 大脳辺縁系と記憶・学習. *Clinical Neuroscience*, 5 ; 157-160, 1987.
- 5) Luria, A. P. (鹿島晴雄訳) : 神経心理学の基礎. 医学書院, 東京, 1978.
- 6) 前田久雄 : 意欲発動. *神経精神薬理*, 12 ; 661-672, 1990.
- 7) 前田久雄 : 総説 中隔と攻撃行動. *九神精医*, 23 ; 7-16, 1977.
- 8) 前田久雄 : 情動と情報処理. *臨床精神医学*, 22 ; 1261-1267, 1993.
- 9) 前田久雄、平田健太郎、向野英介 : 情動行動における前頭前野の役割に関する文献的考察. *九神精医*, 27 ; 267-275, 1981.
- 10) Mishkin, M. : A memory system in the monkey. *Phil Trans R Soc Lond B* 298 ; 85-95, 1982.
- 11) Moore, R. Y. & Bloom, F. E. : Central catecholamine neuron systems : Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann Rev Neurosci*, 2 ; 113-168. 1979.
- 12) Moore, R. Y., Halaris, A. E. & Jones, B. E. : Serotonin neurons of the midbrain raphe. Ascending projections. *J Comp Neurol*, 180 ; 417-438, 1978.
- 13) Penfield, W. & Perot, P. : The brain's record of auditory and visual experience—a final summary and discussion. *Brain* 86 ; 595-696. 1963.
- 14) Squire, L. R. (河内十郎訳) : 記憶と脳. 医学書院, 東京, 1989.

1 5) Trimble, M. R. : The psychoses of epilepsy. Raven press, New York, 1991.

1 6) Williams, D. : The structures of emotions reflected in epileptic experiences. Brain, 79 ; 29-67, 1956.

(こころの臨床ア・ラ・カルト、1994, Sept.前田久雄)

g. うつ病のモノアミン仮説はどう変わったか

ーアミンの欠乏から受容体へ、そして脆弱性ーストレスモデルへー

「ナットターナーの告白」や「ソフィーの選択」の著者として知られ、現代アメリカを代表する作家のひとりであるスタイロンは、1985年のパリ訪問後、重いうつ病に苦しめられることとなった。彼はこの時の経験を4年後にジョンズホプキンス大学主催の感情障害のシンポジウムで講演し、それをもとに「虚栄の市」というエッセーを発表した。「この世の闇 Darkness Visible」はこのエッセーをもとに、うつ病の苦悩と回復の喜びを単行本にして上梓したものである。

彼は、うつ病というのは脳内のセロトニンやノルエピネフリンの欠乏やコーチゾルの上昇で起こるのであるだろうか、常用していた睡眠薬のせいではないか、いや幼児期の対象喪失が本当の原因ではないかと自問している。

一体何が原因で数ヶ月にわたり、死をも考える程の気分や意欲の低下、快感の喪失、身体的不調が生じるのであろうか。本稿では躁うつ病の基盤にある脳の機能異常や薬の奏効するメカニズムを考えるうえで、欠かすことのできないアミン仮説がどう変わったかを紹介し、この疑問に答える手掛かりを提供してみたい。

I. モノアミンと躁うつ病

1. 脳のセロトニンとノルアドレナリン

精神疾患と関連の深いモノアミンは、カテコール核を有するドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンなどのカテコールアミンと、インドール核を有するセロトニンなどのインドールアミンに大別される。アメリカでは慣用的にノルエピネフリンといい、ヨーロッパではノルアドレナリンというが以後は後者に統一する。必須アミノ酸であるトリプトファンとチロジンは消化管から血中に吸収された後、血液脳関門を通過して脳内に入り、能動的に神経細胞体や神経終末に取り込まれ、簡単な合成過程により各々セロトニン (5-HT) やノルアドレナリン (NA) となって貯蔵され、ニューロン (神経細胞) の活動に応じて神経伝達物質としてシナプス間隙に遊離される。モノアミンを伝達物質とするニューロンの解剖学的特徴は、60年代にスウェーデンのカロリンスカ研究所の研究者によって明らかにされ、

大脳皮質全体に軸索が延びていることが示されている。

それでは一体どういう経緯でモノアミンと躁うつ病が結び付けられるようになったのであろうか。

2. 初期のモノアミン欠乏説の誕生

1952年にパリ大学のドレーやドニケルらによって、クロールプロマジン抗精神病作用があることが発見された。同じ年に、古代インドの医学書アーユルヴェーダ以来、高血圧や精神疾患に相応する病態に用いられていたインド蛇木から有効成分であるレセルピンが抽出され、クロールプロマジンと同じく抗精神病作用を有することが明らかにされた。クロールプロマジンに類似した化学構造を有するイミプラミンを合成していたスイスの製薬メーカー、ガイギー社は直ちに分裂病に対する臨床治験を行なったが結果は否定的なものであった。しかし気分昂揚作用を有することが示唆され、クーンにより早速うつ病に対する検討が行なわれた。その結果明らかな抗うつ作用が認められた。**最初の三環系抗うつ薬の誕生**である。同じころ抗結核薬として用いられるようになっていたイソニアジドやイプロニアジドにも気分昂揚作用のあることが注目され、とくに後者がイミプラミン同様、うつ病に有効なことが示された。

こうした薬剤の登場により、分裂病や躁うつ病の基盤にある脳の機能異常を研究する糸口がつかめたことになる。大著「無意識の発見」で有名なエレンベルガーの言葉を借りれば、ピネル、フロイトの革命に続く、精神医学の第3の革命である。

a. ノルアドレナリン欠乏説の登場

まずイミプラミンやイプロニアジドの薬理作用がうつ病の病態を解明する手掛かりとして検討された。イミプラミンはシナプス間隙に遊離されたモノアミンとくにノルアドレナリンとセロトニン細胞内への取り込みを強力に阻害し、その作用を増強することが明らかにされた。イプロニアジドは、アミンの分解酵素であるモノアミン酸化酵素（MAO）の作用を阻害し、同じくシナプス間隙におけるアミンを増加させることが示された。一方レセルピンを服用した患者の一部に（15%程度といわれる）、内因性のうつ病とまったく同じうつ症状が惹起されることが報告され、しかも**レセルピンが神経終末におけるモノアミンのシナプス小胞への貯蔵を阻害し、枯渇させる作用のあることが明らかにされた**。動物実験でもイミプラミンが、レセルピンなどのモノアミン枯渇作用を有する薬物の作用に拮抗することが明らかにされた。

このように脳内のモノアミンニューロンのシナプス間隙におけるノルアドレナリンやセロトニンを増加させることによりうつ病が回復し、減少させることによりうつ病が惹起されることが示唆された。

こうした研究成果をもとに、1965年にハーバード大学のシルトクラウトはアメリカ精神医学会誌の第122巻に「感情障害のカテコールアミン仮説」と題する論文を発表した

(Schildkraut, 1965)。彼は、「うつ病は脳内のカテコールアミンニューロンのシナプス間隙において作用するノルアドレナリンの量が、何らかの原因で絶対的ないし相対的に減少することによって生じ、抗うつ薬はシナプス間隙におけるアミンの再取り込みや分解を阻害し、その濃度を高めることによって効果を発揮し、躁病は逆にシナプス間隙におけるノルアドレナリン量の過剰によって生じるのではないか」という仮説を提唱した。同じ年にバニィとデーヴィスも同様の仮説を提唱している (Bunney and Davis, 1965)。

b. セロトニン欠乏症

2年後の1967年にコッペンが、セロトニンの分解酵素であるMAOの阻害薬や、セロトニンの前駆物質トリプトファンがうつ病に有効ということから、前述のカテコールアミン欠乏仮説と同じ論理で、うつ病は脳内のセロトニンの欠乏によって生じるというセロトニン欠乏仮説を提唱した (Coppin, 1967)。トリプトファンは現在も英国では“optimax”という商品名で難治性のうつ病の補助的な治療薬として市販されているが、アメリカでは好酸球増加筋痛症候群という原因不明の副作用で死亡例も出たため禁止され、英国でもその使用は登録制になっている。

c. セロトニンとノルアドレナリンを組み合わせた説

当時、脳のセロトニンのはたらきに関しては不明な点が多く、アメリカではノルアドレナリン説が、ヨーロッパではセロトニン説が有力であった。

これに対して、躁うつ病患者ではもともと脳のセロトニン系の機能が低下していて、ストレスなどによりノルアドレナリン系の機能が低下するとうつになり、逆にノルアドレナリン系の機能が亢進すると躁になるという説も唱えられ注目された。この説では病気になり易さ（脆弱性といい、おそらくは遺伝子レベルの問題）と発症のメカニズム（病態生理）とを区別している点が特徴である。

いずれにしても、これらの仮説では何故アミンの欠乏が起こり長期持続するのか、そうしたアミン欠乏からどのようにしてうつや躁の症状が出現するのかは一切説明されていない (図1 a)。

II. うつ病ではアミンの受容体に異常があるか

1. うつ病患者の脳でアミンは欠乏しているか

60年代後半に登場したアミン欠乏説を証明するため、うつ病患者の尿や血液、脳脊髄液を材料としてモノアミンの最終代謝産物の濃度を測定することが盛んに行なわれた。うつ病で脳内アミンの欠乏があればこれらの濃度が低下しているはずである。ノルアドレナリンの場合は3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール (MHPG)、セロトニンの場合は5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) が測定されたが、結果は否定的なものであった。ただ髄液5-HIAAに関しては自殺 (未遂) 者で低いことなどから、衝動性

と中枢セロトニン系の関連でなお注目され続けている。

2. 受容体異常説の登場

アミンニューロンから遊離されたセロトニンやノルアドレナリンは、わずかの間隙を隔てたシナプス後部側のニューロンの膜に存在する受容体に作用して情報を伝えるわけであるが、70年代になって、それまで理論上の存在であった受容体の測定が可能となり、アミン仮説は新たな展開を迎えた。ノルアドレナリンの受容体には大きく4つ、セロトニンの受容体には7つのサブタイプがあるが、それに選択的に結合する物質（リガンドという）が得られれば放射性同位元素でラベルして、各受容体のサブタイプごとに、その数や親和性の変化を測定することが可能となった。

a. アミン欠乏説の矛盾

こうした状況のなかで、抗うつ薬によるアミンの取り込み阻害作用は試験管内ではすぐに現われるのに、実際にうつ病患者に効果が現われるのに2～4週間以上かかることの矛盾や（時間のずれ）、アミンの取り込み阻害作用を有するのうつ病に効かない薬物が存在すること（例えばコカイン）、アミンの取り込み阻害を示さない第2世代の抗うつ薬（ミアンセリンなど）が登場し、アミン欠乏説では説明がつかなくなってきた。これらの事実から、抗うつ薬を2週間以上投与したときに生じる、大脳皮質ニューロンのアミンの受容体の変化が抗うつ効果と関連しているのではないかと考えられるようになった。さらに既存の抗うつ薬や電気けいれん療法（略してECT、動物実験の場合は電気けいれんショックECS。現在わが国でも重症うつ病の治療方法として、欧米なみの無けいれん療法が再評価されている）に共通する作用を明らかにすることにより、うつ病の基盤にある脳の機能異常が解明できるのではないかと期待され、多くの研究者により追及されるようになった。

b. うつ病のβアドレナリン受容体機能亢進説

抗うつ薬を反復して動物に投与すると、ノルアドレナリンニューロンによって調節されている皮質ニューロンに存在するβアドレナリン受容体の数は次第に低下し、うつ病患者で効果が出始める2週間後には平均20～30%程度減少する（これを**ダウンレギュレーション**、**下向き調節**と呼ぶ）。ECTの反復施行でも同じ変化が生じることが明らかとなった。一方セロトニンの受容体に関してはとくに**セロトニン-2**というサブタイプが、抗うつ薬では減少するのに、ECTでは逆に増加と一致する結果が得られなかった。アセチルコリンやヒスタミン、ドーパミンなど、うつ病との関連が推定されるその他の伝達物質の受容体にも一致した変化はみられなかった。

1981年に米国のチャーニィらはそれまでの研究成果をまとめ、「受容体の感受性と抗うつ薬治療の作用メカニズム」と題する論文を発表し大きな話題となった（Charney et al., 1981）。抗うつ薬やECTは慢性投与により、脳のβアドレナリン受容体とくにそのサブタイ

プのひとつである $\beta 1$ アドレナリン受容体数を減少させ、ノルアドレナリンの神経伝達を低下させることにより効果を発揮すると考えられるようになった。

このことから逆にうつ病患者では大脳皮質の β アドレナリン受容体数が増加していて、ノルアドレナリンの神経伝達が異常に亢進しているのではないかと考えられるようになり、自殺者の脳を調べた研究などからもこれを支持する報告がみられるようになった。これが β アドレナリン受容体機能亢進説で、アミン欠乏説とはまったく正反対の説である（図1b）。

3. セロトニン受容体機能亢進説

一方セロトニンに関しても、わが国における躁うつ病の生物学的研究の中心であった故高橋良らの研究グループにより、うつ病では素因として脳内のセロトニン受容体とくにセロトニン $\alpha 2$ 受容体の機能亢進があり、ストレスによりセロトニンの放出が亢進するとセロトニン系の伝達が過剰となり発症するという、うつ病のセロトニン機能亢進説が唱えられ一時かなり注目された。

このほかにも、感情障害ではノルアドレナリンニューロンの細胞体や神経終末にあって、神経の活動やアミンの遊離を抑さえ、自己調節のはたらきをしている $\alpha 2$ アドレナリン自己受容体に異常があり、抗うつ薬はこの受容体のはたらきを正常化することにより効果を発揮するという説や、 β 受容体と同様にシンプス後部側にあってノルアドレナリン系の神経伝達を担っている $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介した神経伝達が躁うつ病治療薬の作用点で、これを介した神経伝達が異常に低下するとうつになり、逆に亢進すると躁病になるという $\alpha 1$ アドレナリン受容体仮説なども提唱された。

このようにアミン欠乏説とは逆に、ノルアドレナリンかセロトニンの機能亢進がうつ病の基盤となっているという2つの説が一時期風靡した。もしこの説が正しければ頻脈や高血圧症の治療に用いられている β ブロッカー（その代表であるプロプラノロールはアドレナリン受容体だけでなくセロトニン受容体の阻害作用も有する）が即効的な抗うつ効果を示すはずであるが、逆にうつ状態が惹起されることが報告されている。

III. アミン機能低下説の再登場

80年代になって、伝達物質が受容体に結合した後、どのようにして細胞内の中で情報が伝達され、生理的な反応が生じるのか次第に明らかとなってきた。脳はニューロンの発火パターンの変化により情報を処理しているが、これらは主にアミノ酸伝達物質により直接開閉される孔を通じたイオンの出入りによって調節されている。

1. セロトニンブームとセロトニン機能低下説の再登場

これに対して、ノルアドレナリンやセロトニンの受容体はその後の情報伝達の仕組みが異なっていることが明らかとなった。アミンの受容体は膜に存在するGタンパクと呼ばれ

る情報を増幅する分子と組み合わせっており、その後細胞内の2次的、3次的な情報伝達のメッセンジャーとなる物質を介してゆっくりと生理的な機能を発揮する。受容体にはさまざまな種類があるが、細胞の中の情報を伝達する経路はどの細胞でも共通していて、数種類に限られ、異なる受容体からの情報が細胞内でクロストーク、すなわち相互作用していることがわかっている。

現在米国を中心に、選択的にセロトニンの取り込み阻害作用を示す抗うつ薬（SSRI と略す）が爆発的といってもよい程、広く使用されるようになってきている。セロトニンニューロンの活動に及ぼす抗うつ薬の作用を研究してきたカナダのプリエやドゥモンティグニィらは、SSRI をはじめとする多くの抗うつ薬は、慢性投与によりシナプス後部のセロトニン-1A 受容体を介した伝達を高めることにより抗うつ効果を発揮すると主張し、かなり受け入れられている（de Montigny and Blier, 1984）。このことから再びうつ病ではセロトニンの神経伝達が低下していると考えられるようになってきている。

2. セロトニン／ノルアドレナリン機能低下説

これに対して著者は、うつ病では、種々のストレスにより相対的にノルアドレナリン系やセロトニン系を介した伝達効率が低下し（アミンの欠乏によるものではなく、これらの経路のどこかの機能が低下すれば起こりうる）、抗うつ薬やECT は慢性投与により次第に低下した伝達を正常化することにより効果を発揮するのではないかと考えている。両者に共通した生理的な機能である皮質ニューロンの信号／雑音比が広範に低下することにより（ラジオに例えるとチューニングが合わず、雑音が多くて聴き取りにくい状態）、“arousal 覚醒レベル”や“readiness 反応準備性”が低下することが抑うつ症状の基盤にある脳の情報処理障害ではないかと推定している。これも初期のアミン欠乏説の修正版といえる（図2）。

3. ドーパミン機能異常説

これらの説では抗うつ薬の効果が出始めるころには、多少の受容体の減少があっても、シナプス間隙に遊離されるアミンの量は増加していることで正味の変化としてみれば神経伝達は増加していると考えているわけで、あとはセロトニン、ノルアドレナリンのどの受容体を介した伝達を重視するかの違いである。

ところで躁うつ病の発症に脳内ドーパミン神経が関係していることは、躁病にドーパミン遮断薬である抗精神病薬が有効なことなどから、以前から推定されていたが、カナダのフィビガーらはドーパミンの神経伝達の亢進によって躁病が、低下によってうつ病が生じるという感情障害のドーパミン機能異常説を唱えている（Fibiger, 1990）。最近の研究で、前頭葉におけるドーパミンの遊離を種々の抗うつ薬が促進することが示されており、この説を支持するデータも多くなっている。

いずれにしてもこれらの神経系は相互に機能が関連しているので、どれもなんらかのか

たちで躁うつ病の発症に関与していると考えるのが妥当であろう。

このようにうつ病のアミン異常説というのは、抗うつ薬の作用から逆に類推されたもので、うつ病の原因というよりはうつ状態の基盤にある脳機能の異常のごく一部、すなわちひとつのニューロンレベルでの異常を説明する説に過ぎないことがわかる。うつ病といってもその原因や発症のメカニズムはタイプによって異なるものと考えられている。とくに遺伝的な基盤が重視されている、躁とうつを反復する双極性障害の患者では、受容体からの情報を増幅変換して細胞の中に伝えるトランスジューサーの役割を果たしているGタンパクの機能が遺伝的に異常に亢進しており、これによって神経伝達の異常な亢進や低下が生じることが発病の原因ではないかというGタンパク機能異常説なども提唱されており、今後の検討が期待されている。

おわりに——遺伝子レベルの研究から、包括モデルへ

最近C型肝炎治療のためのインターフェロンによるうつ状態や自殺が問題となっている。また癌患者の心理状態と免疫能の関連がサイコオンコロジーという学問となり注目されている。免疫細胞から放出されるサイトカインと呼ばれる一群の物質は、近年ニューロンやグリア細胞などからも放出されることが知られており、インターフェロンもその一種である。一方従来よりうつ病患者の血中コーチゾルは高値を示すことが多く、デキサメサゾン抑制試験で抑制されない例が多いなど、ストレス反応に関与する視床下部—下垂体—副腎軸のホルモンの調節異常が注目されてきた。

このように生体内では神経系と内分泌系、免疫系の3つが相互に関連しあって情報を伝達し、種々のストレスに対する防御機構として働いているが、躁うつ病もこれらの系に異常が生じているものと推定される。最近ではストレス刺激により遺伝子レベルでの変化つまり長期に持続する蛋白合成の変化が生じることとも明らかとなり、遺伝的な脆弱性と心理社会的ストレスを組み合わせた病因モデルの物質的基盤が示され、より包括的なモデルと、それによる新たな治療法、治療薬の開発が可能となりつつある。

参考文献

ここでは個々の引用論文は割愛させていただき、米国の躁うつ病患者のユーザーグループの文献リストの筆頭にも挙げられている Goodwin らの本と、Paykel 編集の最新のハンドブックを示すにとどめたい。

Goodwin, F. K. & Jamison, KR : Manic-Depressive Illness. Oxford University Press, New York Oxford, 1990. (著者の Goodwin はごく最近まで米国国立精神保健研究所の所長で躁うつ病研究の大家である。938 ページにもわたる大部の本を2人で著しており、詳細かつ強迫的ともいえる記述と文献リスト、脚注が付いている。残念ながら翻訳されていない)

Delgado, P. L., Aprice, L. H., Heninger, GR & Charney, DS : Neurochemistry. In (Eds.),

Paykel, E. ; Handbook of Affective Disorders. Churchill Livingstone Edingburgh London Madrid Melbourne New York and Tokyo, p219-253. 1992. (これも英国におけるうつ病の臨床研究の大家 Paykel が編集したハンドブックで、Goodwin の本よりも新しく、最新の研究がまとめられているが、やはり翻訳されていない)

(こころの臨床ア・ラ・カルト、1994, Sept. 田島 治)

h.躁うつ病（単極型うつ病を含む）および抗うつ薬のモノアミン仮説 monoamine hypothesis

躁うつ病の症例に比べて単極型うつ病症例がはるかに多いため、もっぱらうつ状態の研究報告が多数を占める。

躁うつ病治療薬の歴史の項で触れたが、1950年代後半に、より良い抗精神病薬を得るため chlorpromazine の構造を一部変えた薬剤を合成し、臨床応用した。この薬剤は分裂病のため諸症状を改善することはなかったが、その代わりうつ病の若干の症状を著明に軽減した。これが imipramine であり、モノアミン仮説の端緒となった。当初 imipramine の抗うつ効果として考えられたものは、本剤による脳内 monoamine 再吸収阻害作用であった。すなわちうつ状態とは神経端末からシナプス間隙に放出される monoamine が正常者より著しく再取り込みされ、したがってより早く不活性化されてしまう状態であること、換言すれば生物活性をもつ noradrenaline (以下 NA と略)、serotonin (5-hydroxytryptamine, 以下 5-HT と略) の脳内での減少が神経伝達を停滞させ、これがうつ病を起こすとする考え方であった。ところで imipramine はシナプス間隙に放出された NA, 5-HT の再取り込みを阻害する結果これらのアミン量を増やすので、今までうまくいかなかった神経伝達が円滑にいくようになり、これがうつ病を改善させるとの解釈であった (図 1-5)。その後この取り込み阻害作用と治療効果が時期的にずれることが明らかになったので、この古典的仮説は否定されているけれども、これをきっかけに imipramine 類似薬すなわち一連の三環系抗うつ薬が合成された。

次に脳内 monoamine を不活性化するもの一の機構として酵素による分解があげられるが、その分解酵素の一つである **monoamine oxidase (MAO)** の活性の異常な高まりが **monoamine level** を低下させるので、これがうつ状態を発現するものと考えられた。事実 MAO の活性を阻害する薬物すなわち MAO inhibitor (MAOI) は、結果的に脳内 monoamine level を高めるのであるが、とにかく抗うつ作用を示した。本剤使用の発端は結核の治療薬の iproniazid であり、1952年 Delay, J. らは同薬剤を投与された結核患者に気分の高揚と食欲の亢進を見出した。しかし肝毒性のため使用は中止された。これを契機にうつ病の治療薬として多くの MAO 阻害薬が合成されたが、肝毒性のためそのほとんどの薬剤の使用が中止された。現在わが国で発売されているのは safrazine だけであって、難治性うつ病や遷延性うつ

病に限り一部の臨床家が三環系抗うつ薬と併用して投与している。しかしながら当初推定されたうつ病患者における monoamine 代謝関連酵素の活性の異常は、その後の研究では認められていない。すなわち血漿や脳脊髄液 (CSF) 中の dopamine- β -hydroxylase (DBH) 活性あるいは赤血球の acatechol-o-methyltransferase (COMT) 活性はうつ病と対照者との間に著明な差はないし、血小板の MAO の分析では当初うつ病患者ではこの活性が亢進していると報告されたが、その後の研究では構想的活性は家系と密接に関連しているけれども、うつ病躁病とは関連がないことが明らかになった。

Monoamine の欠乏とうつ病とを関連づけた他の成績には、1960年代には reserpine を血圧降下剤として投与された患者の一部にうつ症状が発現したことにあった。また抑うつ発作歴のある患者には、本剤の連用で自殺することもあった。reserpine は、NA, dopamine (DA)、5-HT の貯蔵顆粒への取り込みを阻害する。その結果、神経終末内に遊離された NA は MAO によって分解される。また、DA は貯蔵顆粒内に存在する DBH による作用を受け得ないため、その多くは NA に転換できない。さらに細胞質内に入った DA は MAO によって分解される。こうして reserpine は脳内 monoamines を枯渇させるのだが、これがうつ状態の発現と関連づけられた。

このように imipramine, MAOI, reserpine などの薬理作用から “monoamine 欠乏仮説” が生まれ、1960年代から1970年代にかけて活発な研究が行われた。これらの研究は主として、さまざまな体液中の monoamine やそれらの代謝産物を測定することによって、うつ病患者の monoamine 系伝達物質の活性の低下あるいは量的変化を見出すことを試みていた。

1) 5-HT 代謝の異常

1960年代の CSF を用いた研究では、うつ病患者における 5-HT と 5-HIAA 濃度が正常者よりも低値であるといわれていたが、近年の研究では、一致した結果が得られていない。加えて CSF を用いた研究報告は、現在のところ著しく減少している。この理由の一つは、人道上の問題である。すなわち CSF を採取するための腰椎穿刺法が患者に不必要な危険を与えるという理由である。次に脊髄には活動性の高い 5-HT 神経が存在しているので、腰椎部から得た CSF における 5-HT、5-HIAA の濃度変動の主要側が脳か脊髄かの判定には困難なことがある。事実、脳室と腰椎部の CSF を同時に採取した実験では、両部位の indolamine 量に相関がないとされている。少なくとも現時点では、腰椎部の CSF の 5-HT、5-HIAA 濃度は、脳のそれではなく、脊髄にある 5-HT 神経の活動性を反映しているものとも考えられる。

いくつかの報告にみられるうつ病患者の 5-HT、5-HIAA 量の低値は、おそらくうつ状態にしばしば伴う運動量の低下を単に反映しているものであり、脳にもともとあった神経化学的な欠陥を反映しているわけではないようである。

死後脳を用いた研究は、CSF の研究とは別の意味での問題点をもっている。特に自殺者の場合、うつ病の既往をもっていたとしても、自殺した時点で本当にうつ状態にあったかどうか不明である。というのは、自殺者の若干は、死直前に通院加療を受けていないからである。

またすでに記載したように、うつ病の回復期にも自殺しばしば認められることから、うつ病発現に関与している生化学的変化は、自殺時点（すなわち回復期）では正常域に近づいている可能性もある。

2) catecholamine 代謝の異常

かつては、躁うつ病の素質のない脆弱性は 5-HT 系の活動性の低下であり、これに catecholamine（特に NA）系の活動性の低下が現れるとうつ病が、増加によって躁病が発現すると考えられていた。この一因として躁うつ病のうつ期の症例に MAO 阻害剤、三環系および四環系抗うつ薬を過量あるいは長期投与すると躁転することが認められたためのあった。またこの説を支持する臨床生化学的研究として、躁うつ病のうつ期の症例の尿では、NA の代謝物の MOPEG 量は低い、躁期には上昇するとの成績を示した。ただしこれらの変化が患者の気分と関係があるのか、あるいは気分変動に対応した運動性変化の結果二次的に惹起されたものかは不明である。他方、躁うつ病者の CSF 中の catecholamine とその代謝物を測定した結果は当然のことながら一致しておらず、また死後脳における catecholamine 量には、正常例と比べて著変はない。さらに CSF、血液中の DBH 活性、赤血球の COMT の活性も正常者と比べて大差はなく、当初うつ病者に認められた血小板 MAO 活性の変動も、その後の追試によって躁うつ状態とは関連のないことが示された。

ところで、三環系抗うつ薬のシナプス間隙における NA、5-HT の再取り込み阻害作用（図 1-5、表 1-5）については既述したが、これが投与後ただちに起こってくるのに対し、抗うつ作用の発現は 1～3 週間投与してからでないと認められないので、これら amine の取り込み阻害の対象の amine に対する選択性の違いは、臨床効果の違いと関連するのかもしれない。例えば第二級 amine に属する desipramine, nortriptyline は NA 取り込み阻害はきわめて著明であるが、5-HT 取り込み阻害は軽度である。そしてこれらの薬物は意欲賦活作用をより著明にもっている（表 1-5）、狭義の気分障害（病的な悲哀感、抑うつ感、孤独感等々）に対する治療よりも、精神運動抑制、意欲減退等に対する治療に向くといわれる。その一方、第三級 amine に属する imipramine, clomipramine のように他の抗うつ薬に比べて 5-HT 取り込み阻害がきわめて著明な薬剤（表 1-5）は、狭義の気分障害に対する治療効果が大きいといわれる。このように三環系抗うつ薬に限って言えば、おのおのの amine に対する阻害効果の違いに対応して治療効果が異なってくるのだが、これがどういう仕組みによるのか、あるいは偶然そのような組み合わせになったのか、現在のところは不明である。

ところで四環系抗うつ薬の maprotiline は、desipramine, nortriptyline と類似の構造をもつ二級 amine（図 1-5、図 2-21、112 ページ参照）であって、しかも NA の取り込みを著明に阻害する（表 1-5）。したがって NA 神経系活動を賦活するものと考えられるが、臨床効果としては精神運動抑制、意欲減退に対する治療効果に併せて気分障害（特に抑うつ気分）をも改善するといわれる。これらの効果の発現は、他の抗うつ薬と違って比較的早期（4 日間）である。

m aprotiline のように主として NA 神経系活動を促進するものが、抑うつ気分をも改善する事実は、情動障害は必ずしも 5-HT level の選択的低下あるいは 5-HT 神経系の活動性の低下によるものではないことを示唆している。

躁うつ病のモノアミン仮説を否定する治療として、mianserin, setiptiline のように monoamine 再取り込み阻害作用がきわめて低いか（表 1-5）、あるいはイプリンドール iprindole のようにそれをほとんど示さず、しかも monoamine level に目立った影響を与えない薬物にも強い抗うつ作用が認められることがあげられる（表 1-6）。さらにチアネプチン tianeptine のように 5-HT 再取り込みを逆に促進する薬物の連用が抗うつ作用をもたらすことも、この仮説を否定する材料になっている。

1980 年代の初期には抗うつ薬の receptor down regulation（受容体数の減少）が注目された。その理由は、受容体数の減少が臨床効果の発現と時期的に一致していることにある。投与後間もなく臨床効果を示す mianserin は、すみやかに受容体数の減少を引き起こすが、三環系抗うつ薬では 2～3 週間投与した後でないとなることが起こってこない。さらにうつ病の動物実験モデルと考えられる強制水泳ラットでは 5-HT 受容体の数が増えており、うつ病が monoamine receptor の感受性亢進によるものだと仮定すれば、これらの受容体数を減らす薬物が抗うつ作用をもつ理由ともなりうる。

多くの研究において三環系抗うつ薬の慢性投与は、共通してラット脳の β 受容体（小脳以外のすべての脳部位の β 受容体の約 60% を β_1 が占める）を減少させることを確認した。この理由として、ラット脳における β 受容体の減少は、三環系抗うつ薬による NA のシナプス間隙における取り込み阻害の結果、同間隙内の NA 量が日数の経過につれて増加し、一定 level に達した時に feedback mechanism によって二次的に生じてくるものと推測されたが、iprindole のように再取り込み阻害効果のないものでも何故か β 受容体の down regulation を引き起こすので、前記の推測では不十分であろう。いずれにしても抗うつ作用が認められる時点で β -receptor の down regulation が発現するため、一部の研究者は β -receptor の down regulation が抗うつ薬の作用機序であると提唱した。換言すれば β -receptor の up regulation が抑うつ状態をもたらすということになる。しかし β 受容体の働きは、主として心機能の促進、脂肪分解促進（いずれも β_1 ）、平滑筋弛緩（ β_2 ）にあって、中枢作用は不明である。例えば β 遮断薬のうちプロプラノロール propranolol は容易に中枢に移行し、実験動物に大量投与するときは鎮静をもたらすが、それが脳内の β 受容体を遮断（結果として down regulation と同じ）した結果かどうかは不明である。加えて、ヒトに投与した場合には、抗不安薬の代償効果は認められるが（208～209 ページ参照）、抗うつ効果は示されない。したがって各種抗うつ薬の慢性投与の結果 β 受容体の down regulation が認められても、それで抗うつ作用を説明することはできない。

また α_1 および α_2 受容体を抗うつ薬が減少させる可能性であるが、現在のところ抗うつ薬の慢性投与はラットを用いた実験において、 α 受容体結合に対して一定の変化を示していない。

次に、抗うつ薬の効果で最も注目されているのは5-HT₂受容体数の変動である。前述したように強制水泳ラット（“実験的うつ病テスト”）にみられる5-HT受容体のup regulationを勘案すると、この受容体のdown regulationが抗うつ作用と密接に関係してくるかもしれない。事実、一連の抗うつ薬を少なくとも3～4週間毎日投与するとラット皮質の5-HT₂受容体のdown regulationが起きる。このメカニズムは不明だが、少なくとも、5-HT再吸収阻害によるシナプス間隙の5-HT levelの高まりが、二次的に5-HT₂受容体のdown regulationを起こしたわけではない。というのは、desipramine, mianserin, iprindoleのように、5-HT取り込み阻害効果がきわめて低いか（表1-5）、あるいはまったく認められない抗うつ薬でも5-HT₂受容体のdown regulationが認められるからである（表1-6）。もっともシタロプラム citalopram やフロキセチン fluoxetine のような選択性の高い5-HT取り込み阻害薬をラットに連続しても皮質5-HT₂受容体のdown regulationをもたらしませんが、この場合もMAO阻害薬をシタロプラムに併用すると急速に（投与後3時間）down regulationが起こる。

抗うつ薬にみられる5-HT₂ receptor down regulationは、もちろんこれら薬物の作用機序と直接つながるものではない。まして5-HT₂ receptorのup regulationがうつ状態を誘発する可能性は臨床では明示されていない。しかしながらうつ病の中のある一定の症状の発現とその持続を抗うつ薬が抑制していく過程に、このdown regulationが随伴してくる可能性は否定できない。

次に、抗うつ薬の慢性投与が5-HT₁受容体数、GABA受容体数に及ぼす効果についてであるが、これについては一定した結果が得られていないし、現時点では前述のβ受容体、5-HT₂受容体数の変動と比べて注目に値する成績は得られていない。

以上、躁うつ病（およびうつ病）および抗うつ薬に関するモノアミン仮説の概略を記した。

躁うつ病（およびうつ病）は、既述したように観念奔逸（逆に精神運動抑制）、活動性亢進（逆に意欲減退）、爽快感（逆に悲哀感、抑うつ感）、自我感情の亢進（逆に停滞）等々を主症状とし、それに付随して不安、焦燥、心気症状、妄想などの精神症状を始め複雑な身体症状を伴う多彩な疾患群の総称である。この総称は言うまでもないことだが、一貫した病理組織学的、生理学的裏付けをまったく欠いたものである。したがってこれらの疾患群を共通の機構の下での一定の伝達物質の働きと考えることは、研究を袋小路に追い込むだけであろう。

同様の問題は抗うつ薬（および抗躁薬）の作用機序についても言えることである。現在筆者らが知り得ている薬剤は、実際のところ、既述した症状の多くを一様に消退させるものではなく、それぞれ限定されたいくつかの症状を改善するだけであり、その効果の強度、違いはおのおのの抗うつ薬（および抗躁薬）によって多様に異なってくる（表1-5）。それにかかわらず、おのおのの症状とそれに対する薬理作用を対比した研究を軽視して、いたずらにこれら薬剤の作用機序を共通の機構にまとめる努力を続けることは、Elliott, J.H., Stephenson,

J. D.が言うように、まるで“血圧降下薬のすべてを共通の作用機序にまとめ上げる努力”を続けるのと同様ではないだろう。

近年ラットを用いて、wet-dog shakes を始めとする 5-HT mediating behaviour に対する各種抗うつ薬の作用と、その効果に関する生化学的機序の解明が地道に続けられている。もちろん小動物の 5-HT mediating behaviour がただちにヒトの躁うつ症状と結びつくわけではない。それは基礎学的研究の限界でもあるが、こうした控え目な実験の積み重ねは、遠い将来確立されるであろう抗うつ薬の多元的な作用機序の解明の一助となってゆくものと考えられる。

臨床精神薬理学（小林 著、1997）より

i. 抗うつ薬と“モノアミン仮説”

抗うつ薬についても、ニューロンのシナプス機構に及ぼす効果から、一定の作用機序が考えられている。これを抗うつ薬の“モノアミン仮説”という。

三環系抗うつ薬および数種の四環系抗うつ薬について従来成書に記載された作用機序は、図 1-5 に示すように、脳内において神経末端からレセプター間隙へ放出されるノルアドレナリンあるいはセロトニンの再取り込みを阻害することにある。その結果として、シナプス後膜にあるレセプターの、これら内因性アゴニスト（神経伝達物質）の量は増加するので、今までうまくゆかなかった神経伝達が円滑にゆくようになり、これがうつ病の治療効果と関連すると考えられた。三環系抗うつ薬の中でもトリミプラミン、クロミプラミン、四環系のシタロプラム、ジメリジンは主にセロトニンの再取り込みを阻害するが、他方三環系のデシプラミン、ノルトリプチリン、アモキサピン、四環系のマップチロリンは、主にノルアドレナリンの再取り込みを阻害することがわかっている。（図 1-5、表 1-5）。一方、他の四環系抗うつ薬のミアンセリンにはそうした作用はないが、前のシンプスの α_2 受容体、後シナプスの 5-HT₂ 受容体を遮断する。これも言わばモノアミン仮説に属するであろう。

抗うつ薬はまた、慢性投与によって脳内モノアミン受容体数を減少させる（表 1-6）。しかしながらこれらの変化がどこまで抗うつ作用と結びつくのか現在のところ確たる見解はない。

臨床精神薬理学（小林 著、1997）より

躁鬱病における感情障害について

二大精神病である躁鬱病には、生物学的深刻さは浮き彫りにされておらず、崩壊には至っていない第二信号系（パブロフ流）の解放ないし抑制であろう。ジャクソン流のヒエラルキーの位置づけは比較的"より単純で次元の低い"ものであろう。躁鬱病は爽快と憂鬱、行動の増減（興奮と抑制、思考一言語行動なら奔逸と抑制）が対をなす主症状を呈する。躁病では爽快と興奮、鬱病では憂鬱（不安）と抑制が組になっている。この躁鬱病にみられる情動障害は、分裂病にみられるそれとは質的に異なったものである。前者

はバランスは崩れているが感情はくずっしりと重く、厚みがあり、人間的なもの>が感じられる。後者は対照的にくずけやすく、薄脆で不人情的>で定型を失っている。躁鬱病は、辺縁系および連合野—視床下部—脳下垂体を主座とするアミン/ペプチド系の分泌調節の障害が気分変調の基調をなすものと思われる。事実、臨床的にモノアミン系の神経終末にあるトランスポーターやモノアミン酸化酵素が抗鬱薬の作用点であることが知られている。さらに想像をたくましくすれば、神経細胞とくにモノアミン・ニューロンの phenotype が決まり、その数も決定した後の発達の障害、すなわち、ホルモンや伝達物質とそれらの受容体（レセプター）の数量のバランスが決定される時期における、脳内の比較的広範囲の障害であらう。

本疾患の本態を考えてみるに、脳幹のアミン系、とくにインドールアミン（セロトニン）系の機能調節異常および視床下部—脳下垂体—副腎皮質系（HPA系）、—甲状腺系（HPT系）、—性腺系（HPG系）を主とするホルモン分泌調節障害による機能異常という諸要素の変調が基盤になっているものと考えられ、種々の仮説が提唱されている。脳梁下領域における形態異常の所見も報告されている。

一般に、情動行動における海馬・中隔（外側中隔）系の機能は、経皮質性の感覚情報を変換して、快感をもたらす脳幹情動系を駆動し、逆に怒りや恐れをもたらす脳幹情動系に対しては抑制すると考えられている（例、動物における外側中隔の破壊あるいは電気刺激の所見）。一方、扁桃核系の機能は、海馬・中隔系とは、情動行動に関しては一見逆の機能、すなわち、そのような感覚入力を受けて怒りや恐れを脳幹情動系を駆動・促進し、性行動や食行動を抑制しているように思われる。扁桃核を含めた側頭葉を両側性に破壊されたサルにみられる Klüver-Bucy 症候群としてよく知られているところである。無条件反射性の情動反応を基にした条件反射の形成に扁桃核系が関与していると考えられる。

鬱病の症状が進行すると、生の喜びや愉悦の感情表出が乏しくなるだけでなく、怒りや恐れ（恐怖）の情動も外見上抑制され、情動のあらゆる面が沈澱しているかのようにみえる。食欲や性欲といった欲動も減退する。これらの事実は、鬱病においては、快感や食欲、性欲に対して促進的に働いている海馬・中隔系の機能が低下しているだけでなく、怒りや恐れを促進している扁桃核系の機能も抑制されていることを示唆している。

加藤忠史（理化研）ミトコンドリア、Transgenic mice, 第三脳室周囲(SCN, PVZ, PVN, LH)
浦野君 慶應・ボストン、セミナー、ER stress

“Gene Wallenstein, Mind, Stress, and Emotions: The new science of mind” , Commonwealth Press, 2003

「ストレスと心の健康—新しいうつ病の科学」 功刀浩（くぬぎひろし）訳 培風館、2005
このなかの、p.144: ストレスと免疫系、相互作用、 p.184: Depression/Anatomy, p.216: 図 14-1

精神分裂病と躁うつ病

神庭重信・川村光毅

精神分裂病と躁うつ病は、かつては2大精神病とよばれ、脳に明らかな形態異常が認められない疾患として捉えられてきていた。しかし、近年の神経科学の進歩、とりわけ分子遺伝学的研究、画像解析、そして神経解剖・生理・化学の進歩により、精神病といえども機能的・構造的異常を伴う脳の疾患にほかならない、という理解に至っている。とはいえ、その理解は、いまだ不十分であることは否めない。また、これらの精神疾患の病理を神経科学的に解明しようとする試みは、とりもなおさず脳について、なかでも精神と脳とのかかわりという最大の謎にせまる1つの道筋であると理解されるべきであろう。



[はじめに](#)



[4-4-1 精神分裂病](#)

[A.分裂病の遺伝子はどこまでわかったか](#)

[B.分裂病の神経解剖学的研究:神経発達仮説](#)

[C.分裂病のドーパミン仮説の現状](#)



4-4-2 躁うつ病

A.躁うつ病の遺伝子はどこまでわかったか

B.躁うつ病の神経解剖学的所見



おわりに



文献

はじめに

精神分裂病(以下、分裂病)と躁うつ病(気分障害)は、かつては2大精神病ともよばれ、精神疾患のなかでも際立った疾患として捉えられてきた。それは、多くは若年に発症し、苦悩に満ちた自覚症状を生み、精神機能の障害の重さゆえに、社会生活全般にゆゆしい影響をひき起こし、しかも慢性に経過しがちであるという特徴をを共有しているからである。近年では、有効な治療薬が次々と開発されてきてはいるが、いずれも対症的治療にとどまり、疾患を根治するには至っていない。もちろんこれは、の病因・病態が十分に解明されていないからにほかならない。

これらの疾患の病因・病態を考えると、その遺伝(内因)と環境(外因)の影響を無視することはできない。そして今日まで積み上げられてきた研究結果は、両者の影響が脳の機能と構造に影響を生み、上述した特徴を有する表現型としての精神疾患を生み出す、という可能性を指し示している。この基本的理解の上に、本節では、分裂病と躁うつ病について、その遺伝研究、画像や死後脳研究から示唆される神経解剖学的知見、そして神経化学的知見について紹介したい。

4-4-1 精神分裂病

A.分裂病の遺伝子はどこまでわかったか

分裂病(ある亜型)が遺伝性の疾患であることは、従来からの家族研究、双生児研究、養子研究によりほぼ確実なことから考えられている。数多い分裂病の生物学的知見のなかでも、分裂病の遺伝性は科学的根拠の最もしっかりした事実である。

Sherringtonら(1988)の研究に端を発した近年の分子遺伝学的研究の流れは、全ゲノムをスキャンする徹底した検索をもって行われているが、結論を述べると、まだ決定的な遺伝子は発見されていない。

現時点で可能性が高いと考えられているのが第6染色体であり、短腕領域との連鎖の報告があいついで報告されている(Straubら、1995;Antonarakisら、1995;Sasakiら、1995)。ただし、支持された遺伝マーカーの分布にかなりの広がりがみられ、また同染色体との連鎖に否定的な結果もいくつか報告されている。また第22染色体も注目されているが、これは velocardiofacial syndrome(VCFS)のおよそ10~22%に妄想型分裂病に似た精神病が起こること(Shprintzenら、1992)、そしてこの先天異常が染色体22q11領域の遺伝子の1.5~2Mb程度の微小欠失(deletion)によることが判明したからである(Scamblerら、1992)。さらに、染色体22q11-13領域と分裂病との関係は、連鎖解析や同胞対照法(sib pair study)(Gillら、1995)で弱いながら示唆されている(Coonら、1994;Pulverら、1994;Polymeropoulosら、1994;Valladaら、1995;Schwabら、1995)。ただし最近では、VCFSに関連して躁うつ病が多く現れるという報告もある。

分裂病の原因遺伝子の候補をドーパミン受容体、アドレナリン受容体、チロシン水酸化酵素、神経成長因子、接着因子に求めて多くの検討が加えられたが、決定的な発見には至っていない。このなかで、古くから分裂病で注目されているドーパミンD2受容体に関して興味深い知見が有波、糸川らにより報告され、国際的に注目を集めた(Itokawaら、1993;Arinamiら、1994)。ただし、その後に行われた追試では、同様の結果(Shaikhら、1994)と否定的な結果(Gejmanら、1994;Ashersonら、1994;Nankoら、1993)が報告されており決着をみていない。

B. 分裂病の神経解剖学的研究: 神経発達仮説

かつて、分裂病は脳に器質的異常をみない謎に包まれた疾患であると考えられた時期もあった。AlzheimerやSpeilmeyerなどの神経病理学の先駆者たちが精力的に分裂病に取り組んだにもかかわらず、その病理は明らかにされず、分裂病の神経病理学的研究は至難の技と考えられた。1960年代、立津政順らを中心とする研究者たちは、特殊な銀染色技術を開発し、分裂病者に特徴的な脳病理所見を報告した(立津、1967)。要約すると、軸索の肥大化、硬化、乱雑な配列、神経細胞の周囲の空隙が狭い、神経細胞およびその核が大きい、などの所見であった。立津がとくに注目したと思われるのは、軸索の走行の乱れであり、それがとくに前頭葉に強く認められたことであった。下記に述べるように、この着眼の優れていたことは、後世の神経病理学者たちの手によって示されたといえよう。

CTの登場により、脳室拡大所見が発病初期にすでに認められ、しかもその程度が病前の不適応と関連することが明らかにされた。この初期のCT研究は、その後の分裂病の発達障害仮説を導いた点で重要な意味があった。そして、脳画像解析技術あ

るいは神経病理学のさらなる進歩により、分裂病は脳のミクロなレベルでの器質的異常を伴うものであることが明らかにされつつある。

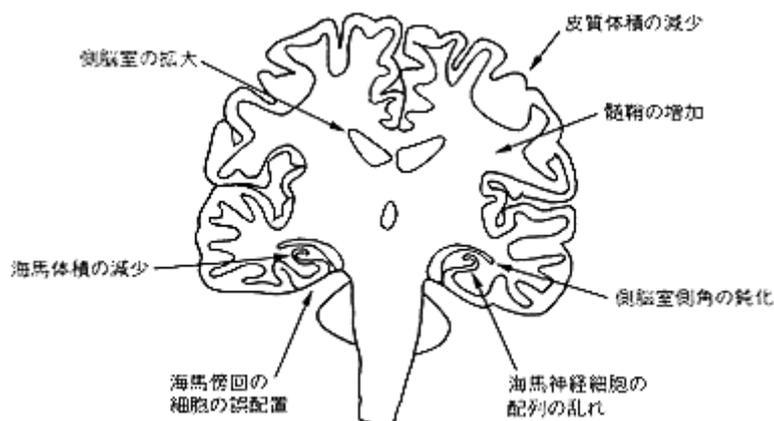


図1 分裂病に見いだされている脳病理所見 (Heyman, I. et al., 1992 より引用)

図1に、今日比較的一致した所見として認められている事実をまとめた(Heymanら、1992)。形態学的には、側脳室の拡大、内側側頭葉構造の容積減少が、局所脳血流では、両側前頭葉上部、両側前頭葉中部での低下が、左側視床、基底核、両側帯状回前部、右側下前頭野での増加が認められている。前頭葉の機能低下は陰性症状と関連があるとされ、幻聴の聞こえている際には、側頭葉、左海馬、海馬傍回、右側線条体で強く活性が認められている。

死後脳の剖検でもよく一致した所見が得られている。平均で、脳の重量が健常者に比べて5%軽いこと、脳室の拡大、側頭葉、とくに海馬、海馬傍回などの側頭葉内側の容積の低値はよく一致した結果である。また、背内側視床、線条体、脳梁の容積の減少なども報告が多い。

扁桃体は、ここで注目される側頭連合野と前頭前野眼窩皮質を含むかなり広範囲にわたる皮質連合野ならびに海馬と連絡をもち、価値・評判の判断をするうえで重要な部位である。そして、視床下部を経て、情動の表出が形成される。分裂病の本質は、精神内界の失調あるいは知・情・意の解離ではないかとみなされることがある。川村(1993)は、分裂病の研究を進めるにあたり、連合野と辺縁系、なかでも扁桃体あるいは視床下部との機能的統合の障害に着目することの重要性を協調した。

表1 一卵性双生児で、分裂病について不一致例での脳画像と神経心理学的機能

脳画像と機能	罹患者と非罹患者	報告者
形態画像：側脳室	罹患者 > 非罹患者	Reveley ら(1982), Suddath ら(1990)
海馬	罹患者 < 非罹患者	Suddath ら(1990)
機能画像：WCSTによる 前頭葉賦活	罹患者 < 非罹患者 = 健常組	Berman ら(1992)
神経心理学的機能 (WCST, 注意, 記憶など)	罹患者 < 非罹患者 = 健常組	Goldberg ら(1990)

WCST: Wisconsin カード分類検査

(倉知ら、1996 を一部修正のうえ引用)

一卵性双生児の不一致例で画像と神経心理学的所見をまとめたものが表 1 である。これらの研究は、遺伝子上の問題にその後何らかの環境要因が加わって発症に至ったことを示唆している。環境要因として注目されているのが、妊娠中に母親のインフルエンザへの罹患、出産時の産科的合併症であり、これらの頻度が分裂病患者で有意に多いことが知られており、いずれも脳の発達形成障害に結びつけられて議論されることが多い。

さらに細胞構築を調べると、海馬の錐体細胞の配列に不整が認められており(Kovekman ら、1984)。これは細胞の移動(migration)に欠陥が生じた可能性を示唆している。また嗅内野(entorhinal cortex)の細胞群の誤配置もみつまっている(Jacob ら、1986)。これらの所見は、妊娠初期から中期にかけての胎児の脳の形成時期に、神経細胞が移動し最終的な配置につく発達過程で起きた異常ではないかと考えられている。分裂病の脳病理所見に、一般的にはグリオーシスが認められないことも、この発達時期の障害であることを支持する結果となっている。すなわち、神経細胞発生(neurogenesis)はグリア発生(gliogenesis)に先立って起こり、妊娠初期から中期はまさに神経細胞発生の時期であり、この時期に加わる障害はグリオーシスを生じないと考えられるのである。また、神経細胞の移動に際しては放射状グリア(radial glia)との相互作用が重要であり、ここでは細胞接着因子(Cell adhesion molecule;CAM)の役割が重要であるため、分裂病でCAM 遺伝子の検索が行われている。

また、小児期にピークとなるシナプスの数は、思春期になると30~40%減少するという。この時期に一致して、分裂病が好発することから、シナプスの pruning と分裂病とのかかわりも注目されている(Feinberg ら、1983;Kasharan ら、1994)。実際に、シナプスと関連するリン脂質であるシナプシンやシナプトフィジンが分裂病患者の内側側頭葉で低下しているとの所見が報告されている(Eastwood ら、1995)。あるいはまた、神経網(neuropil)の容積や樹状突起の棘(spine)の数の減少も報告されている(Selemon ら、1995)。

C. 分裂病のドーパミン仮説の現状

抗精神病薬が臨床力価と比例した D2 型ドーパミン(DA)受容体遮断作用をもつことや、アンフェタミン類、コカインなどの DA 作動薬が、精神分裂病(分裂病)様の幻覚・妄想状態を惹起する事実に基づいて、分裂病では、脳の DA 伝達が亢進しているのではないかと推定されてきた。ここでは、DA 系についての新たな知見および N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体について明らかにされたことを中心に紹介したい。

Seeman らは 1993 年に、分裂病死後脳の線条体では D4 受容体が著しく増加していることを示した。錐体外路性副作用が少なく、陰性症状もある程度改善するクロザピンが、 10^{-9} ~ 10^{-8} nM のオーダーの高い親和性を示す唯一の DA 受容体サブタイプが D4 受容体であることから、この発表は大きな反響をよんだ。しかしながら、その後の追試の結果は一致をみていない。

最近では、D2 ファミリーの受容体ばかりでなく、D1 型 DA 受容体の変化も分裂病の認知障害との関連性の点から注目されている。すなわち、前頭前野の D1 受容体は、記憶や認知機能に関係することが明らかにされているが、分裂病患者では認知課題遂行時の帯状回の活性化が障害されており、この低活性は DA 作動薬のアポモルフィンの投与によって改善される、Okubo ら(1997)は PET を用いた研究で、前頭前野の D1 受容体結合能が有意に低下していることを見いだした。この低下は、未服薬の患者に限っても有意であり、陰性症状の強さと逆相関していた。また、Wisconsin Card Sorting Test で遂行障害を示す患者群のほかが顕著であったという。

しかしながら、ドーパミン系の異常だけでは、抗精神病薬が疾患の進行を満足にはくい止められないことや、陰性症状が薬物反応性に乏しいなどからも、分裂病の病態の多面性を説明できそうにない。病因を考えるならば、ドーパミン系の異常が結果なのか原因なのか、発症準備性における役割があるとしてそれは何か、ドーパミン遮断薬で発症が予防できるのかなどの疑問が残されている。

さらに近年、乱用者に分裂病様の陽性・陰性双方の症状をひき起こすフェンサイクリジンが NMDA 型興奮性アミノ酸受容体の強力な遮断薬であることが明らかにされ、グルタミン酸、アスパラギン酸などの興奮性アミノ酸による伝達異常も、分裂病症状の発現に関与している可能性も考えられるようになった。たとえば、分裂病患者の死後脳の NMDA 受容体サブユニットやグルタミン酸の代謝異常を示唆する所見も報告されている。一方、ラットの脳のスライスで抗精神病薬(ハロペリドールとクロザピン)が NMDA 受容体機能を促進する現象も見いだされている。したがって、将来的には、NMDA 受容体機能に作用する物質が陰性症状にも効果を及ぼす可能性があるのではないかと期待されている。

4-4-2 躁うつ病

A.躁うつ病の遺伝子はどこまでわかったか

1987年のEgelandらの報告以来、気分障害の遺伝子を発見しようとする試みは盛んに行われてきたが、最近も数多くの報告がなされた。なかでも最も注目されたのが、Nature Genetics 4月号(1996)に一挙掲載された3報であろう。Blackwoodらは、双極性障害をもつ12家系を対象に連鎖研究を行った。ある家系で、全ゲノムをスキャンし、193のマーカーについて調査した結果、第4染色体短腕にあるD4S394と名づけたマーカーと有意な連鎖を報告した(2点ロッド値4.1,3点ロッド値4.8)。また残る11家系をあわせて解析した結果でも、D4S394との連鎖が認められた。アーミッシュの家系を対象として、全ゲノムをスキャンしたGinnsらの報告では、第6、13、15染色体と双極性障害との連鎖が推定され、その遺伝形式は多くの遺伝子が効果を及ぼす多因子遺伝であろうと結論している。第3報のFreimerらは、コスタリカの2つの大家系を連鎖解析と関連解析で検索し、第18染色体長腕(18q22-23)と双極性障害との有意な連鎖を見いだした。しかしハプロタイプを調べた限りでは、単一遺伝子による単純な優性遺伝形式では説明できないとしている。気分障害と第18染色体との連鎖は、古くは1994年のBerrettiniらの報告に始まり、さらに昨年にはベルギーの研究グループ(De Bruynら、1996)およびユタ大学のグループ(Coonら、1996)からも類似の報告がなされており、かなり注目される領域ではないかと思われる。

抗うつ薬の作用点の1つであるセロトニントランスポーター(5-HTT)の遺伝子、また古くから気分障害の原因研究において注目されることの多いノルアドレナリン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素(TH)の遺伝子に注目した研究も数多く報告された。しかし、結論には至っていない。

B.躁うつ病の神経解剖学的所見

a.躁うつ病と前頭前野

無感情、意欲の欠如、無為、無気力など、うつ病の中核症状と類似の症状は、前頭前野の障害によってもみられる。このことから、Georgeら(1994)は、前頭前野の一時的な機能障害がうつ病に起こっており、うつ病でみられるそのほかの症状は、前頭葉と辺縁系などとの機能統合が障害される結果ではないかと推定した。

MRI(magnetic resonance imaging)による検討では、前頭前野の容積が、健常者(76

名)に比べて、重症のうつ病患者(48名)では7%少なかったという報告がある(Coffeyら、1993)。MRS(magnetic resonance spectroscopy)で同部位に生化学的異常を報告した研究も数多い(加藤、1996)。フルオロデオキシグルコースを用いたPET解析で脳代謝率を調べたBaxterら(1989)の報告では、左前外側前頭前野(ALPFC)での糖代謝率や局所脳血流が、すべてのうつ病患者で健常者に比べて低下していた。しかもうつ病の重症度と糖代謝率との間に負の相関がみられ、うつ病が改善したときには糖代謝率も改善したという。前頭前野、なかでもALPFCの血流の低下も数多く報告されている。高齢うつ病患者ほど左前頭葉の血流低下が著明であったという報告もある(Austinら、1992)。Maybergら(1994)は、再発性で治療抵抗性の重症うつ病患者において、前頭葉、側頭葉前部、帯状回前部、尾状核の両側性の血流低下、なかでも前頭葉下部、側頭葉前部、帯状回などの傍辺縁皮質での著明な血流低下を認めている。

精神作業による賦活試験も行われている。Elliottら(1997)は、ロンドン塔問題とよばれる、計画を立てて遂行する作業を与え、脳局所血流量を調べた。その結果、健常者にみられる右前頭前野、尾状核、帯状回前部での血流増加が、うつ病患者では著明に減弱していることを見いだした。

再発性家族性うつ病(躁病の家族歴がない)と双極性障害(躁病相)患者を対象として、PETを用いた脳血流と糖代謝率の測定にさらにMRIによる容積の測定を組み合わせ、厳密な検討を加えたDrevetsら(1997)の研究が最近報告され、話題をよんだ。彼らは、帯状回前部に位置し、脳梁膝に接して腹側に局在する無顆粒皮質領域(脳梁膝下野、subgenual prefrontal cortex)において、双極性障害うつ病相で血流および糖代謝の低下を認め、単極性うつ病患者で糖代謝率の低下を確認した(図2)。また躁病患者では逆に、同部位の代謝率の増加を認めた。さらに、MRIで同部位の容積を測定したところ、双極性障害および単極性障害ともに、健常者に比べて容積が小さいことが判明した。この容積の違いは、病相が緩解しても変化はみられなかった。これらのことから、この器質的変化は脳の発達障害であり、躁うつ病の脆弱性と結びついているのか、あるいは再発を繰り返した結果生じた2次的は器質的変化なのかのどちらかであろう、と著者らは推論している。

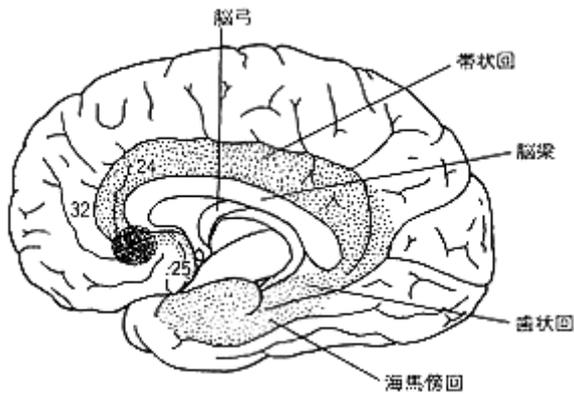


図2 大脳半球の内側表面

点を打った領域が辺縁葉。齒状回は多少誇張した。これらは、原始皮質、古皮質、中間皮質を含む。今回 Drevets ら(Nature, 386, 824-827, 1997)により、躁うつ病患者で以上が発見された部位(図中濃い網かけで示した)は、Broadmann area 24, 25, 32 を巻き込んだ部位である。

前頭前野は大脳基質核や辺縁系などと密接な神経ネットワークを形成しており、これらのループ機能の障害が躁うつ病の広範囲にわたる臨床症状の形成に重要な役割をもつのかもしれない。あるいは、前頭前野の機能障害が、皮質下の障害により2次的に生じている可能性も十分考えられる。そこで以下に、躁うつ病の皮質下の構造について行われた研究を紹介したい。

b.躁うつ病と皮質下構造

(1) 扁桃核

内臓感覚は直接に、ほかの感覚は視床あるいは感覚連合野を介して、すべての感覚が扁桃核に入ってくる。そして、これらの感覚刺激の価値評価と意味認知に深くかかわっているのが扁桃核である。扁桃核は視床下部と下位脳幹との間に密接な線維連絡をもち、情動の表出(情動行動、自律神経反応、内分泌反応)にも重要な働きをしている(Aggleton ら、1986)。

Drevets ら(1992)は、単極性うつ病患者を対象に、[H215O]PET を用いて、血流変化を解析し、左扁桃核における血流に増加を認めた。前頭前野と扁桃核との間には同側性の繊維連絡が存在すること、また扁桃核が感情の制御に深くかかわっていることから、扁桃核の機能異常がうつ病と深くかかわっていることが推定された。

(2) 尾状核

尾状核をはじめとする大脳基底核とうつ病との関係は、この部位に器質性あるいは機能的変化を起こすハンチントン病や多発性硬化症あるいはパーキンソン病に感情の障害が多くみられることから、古くから関心がもたれてきた。Drevets ら

(1992)の上述の研究では、両側尾状核の血流低下も認められており、この結果はBaxterら(1985)らの結果ともよく一致している。

(3) 海馬

かつてAxelsonら(1993)は、うつ病患者で、血中コルチゾールレベルの高値と海馬の萎縮の程度との間に相関を見いだしていた。1996年になって再発性うつ病患者(Shelineら、1996)とベトナム戦争のために心的外傷後ストレス障害を呈した患者(Gurvitsら、1996)において、MRIでの海馬に萎縮がみられることがあいついで報告された。海馬は、グルココルチコイド受容体が密に分布している部位であり、うつ病で機能の亢進がみられるHPA系(hypothalamo-pituitary-adrenal axis)へ、ネガティブフィードバックをかける重要な部位と考えられている註1)。動物実験では、グルココルチコイドが海馬錐体細胞を傷害することが示されている。慢性うつ病や過度のストレスがグルココルチドの過剰な分泌をひき起こし、2次的に海馬の萎縮を生じたとすれば、注目に値する所見といえる。

c.躁うつ病のモノアミン仮説の現状

モノアミンを枯渇するレセルピンにうつ病を惹起する作用が知られ、また三環系抗うつ薬がモノアミン(とくにセロトニンとノルアドレナリン)の再取り込みを阻害する作用を有していることから、うつ病は、脳内モノアミンが減少して起こり、逆に躁病は過剰になったために起こるのではないかと考えられた。このいわゆるモノアミン仮説は、抗うつ薬の作用発現に数週間がかかる事実をうまく説明できなかったため、抗うつ薬を動物に長期投与して起こる、(おそらく2次性の)シナプス後受容体のダウンレギュレーションと抗うつ薬の作用機序が注目されている。しかしながら、肝腎のうつ病や躁病で、実際に脳内のモノアミン伝達が上記の仮説どおりの状態にあるのか否かの検討はほとんど行えないでいる。

脳脊髄液におけるモノアミンの代謝産物を測定した研究では、うつ病患者でセロトニンの代謝物5-HIAAの低値を認めたが、現在ではこの所見はむしろうつ病でみられる自殺衝動性を説明する結果ではないかとの見方が強い。今後機能的画像診断技術の進歩により、脳内伝達物質の動きが十分な空間的・時間的分解能をもって観察できる時期を待って最終的な決着が下されるであろう。

おわりに

精神分裂病や躁うつ病についてのわれわれの知識は、過去数十年のうちに飛躍的に増加した。どちらの疾患の形成にも、遺伝と環境が重要であることが改めて確認さ

れてきた。しかしながら、両者のかかわりの仕組みはほとんどわかっていない。また、報告された異常についても、その特異性はもとより、異常をもたらした原因や病因とのかかわりについてもほとんど明らかではなく、これらの発見をもとに統一的な仮説を提示できる段階には至っていない。

そもそも疾患の境界が不鮮明であるうえに、現在われわれが用いている精神疾患の診断に妥当性があるのかすら未知である。たとえば、分裂病と重症の躁うつ病は同一家族内に集積することが認められている。そして、分裂病にしても躁うつ病にしても、類縁の疾患、たとえば分裂病でいうならばパラノイア、分裂病質人格障害、分裂病型人格障害などの分裂病スペクトラムにあげられるカテゴリーをどう捉えるのかで、臨床遺伝学的解析の結果に大きな違いが現れる。いまだに Einheitspsychose(単一精神病)が捨て去られていないのもうなづけよう。

今後神経科学はさらに目覚ましい発展を遂げていくことだろう。そして、この学問の進歩を背景として、精神症状の表出にとくに重要な神経回路とその形成(とくに細胞構築)にかかわる遺伝と環境の影響を、個の生命の始まりの時点から縦断的に観察し、因果関係を明らかにしていく必要がある。これらの難問を解決することは、とりもなおさず脳について、しかも精神と脳とのかかわりという最大の謎にせまる1つの道筋でもある。

註 1)

視床下部-下垂体-副腎系(HPA系)は自律神経系と並ぶストレス応答システムである。周知のように、Selyeは、副腎から放出されるグルココルチコイドは、危急反応において生体防衛的に作用することを明らかにした。また、グルココルチコイドは海馬に高密度に分布するステロイド受容体に結合し、視床下部へネガティブフィードバックをかけ、ストレス応答を弱める作用をもつ。ところが、グルココルチコイドが過剰に、かつ長期間にわたって高いレベルにあると、海馬錐体細胞の細胞障害につながることを示されている。うつ病では、HPA系の機能亢進が長期間認められることが多い。この結果、慢性あるいは再発性のうつ病では海馬に障害が起こると考えられている。

文 献

- 1) Jones, P., Murray, R. M.: Br. J. Psychiat., 158, 615-623(1991)
- 2) 加藤進昌・高橋清久:精神疾患の分子遺伝学、生物学的精神医学、Vol. 3, 学会出版センター(1993)
- 3) 川村光毅:認知機能についての機能解剖学的考察、生物学的精神医学、Vol. 4,

pp. 183-198, 学会出版センター(1993)

- 4) 神庭重信:躁うつ病の脳科学、星和書店(1995)
- 5) 倉知正佳・鈴木道雄:精神疾患の脳画像解析-精神分裂病を中心に-。精神疾患の脳イメージング(融 道雄編),pp. 5-22, ライフサイエンス, 1996.
- 6) Mthysse, S., Levy, D. L., Kagan, J., Benes, F. M.: Psychopathology:The evolving science of mental disorder, Cambridge University Press(1996)
- 7) 西川 徹:Clin. Neurosci., 14, 955-958(1996)
- 8) Risch, N., Botstein, D.: Nature Genet., 12, 351-353(1996)
- 9) Rutter, M., Plomin, R.: Br. J. Psychiat., 171, 209-219(1997)
- 10) Schizophrenia Bulletin, The neuroanatomy of schizophrenia, Vol 23, No.3(1997)
- 11) 塩江邦彦・神庭重信:躁うつ病の生物学.精神医学レビュー 97(風祭 元編),pp.26-32, 総合医学社(1997)
- 12) 立津政順:精神医学 9, 5-10(1967)
- 13) 融 道雄:精神疾患の脳イメージング, ライフサイエンス(1996)
- 14) Waddington, J. L.: Lancet, 341, 531-536(1993)

脳と神経 分子神経生物学入門(金子章道、川村光毅、植村慶一編、共立出版会社
1999 発行) 338 頁—345 頁より許可を得て転載

精神医学における薬物治療・療法の歴史・学説理論

精神病に対する薬物治療研究の歴史

生物学的精神医学への道 (cf. 心の病気と分子生物学、バロンデス著、石浦・丸山訳)
精神病理学と生物学的精神医学の問題点—精神医学の在り方を探って— (諏訪望、精神
経誌 98/6,1996,413-417)

モノアミンと精神神経薬理

神経伝達物質の応用的側面を物語る最も良い例の 1 つは、1950 年代、60 年代のモノアミン

と関連して起こった精神神経薬理の発展であり、今後の伝達物質関連薬物の開発に大きな指針を与えるものと思われる。これは 1946 年に U.S. von Euler がノルアドレナリンを交感神経伝達物質と確定したのに引き続いて起こった発展である。以下に 2,3 のハイライトについて述べる。

1. ドーパミンと精神分裂病

1951 年、フランスの外科医 H.Laborit は製薬会社のローン・プーラン社と共同して、安全な外科手術を可能にする薬物の開発を行っている中で、chlorpromazine による人工冬眠麻酔法を考案した。これはその当時パリで大きな話題を呼び、それを聞いた精神科医の J.Delay, P.Deniker らは種々の精神疾患に chlorpromazine を用いた結果、これが精神分裂病に著効を示すことを発見した。Delay らの原著をみると精神分裂病についてそれ程明確に書かれている訳ではないが、事実は何よりも人を納得させるものであったのだろう。これに引き続き 1958 年ベルギーの製薬会社の P.Janssen が haloperidol を発見し、今日の精神分裂病の薬物療法の基礎ができた。このような背景の中で A.Carlsson らは chlorpromazine および haloperidol がマウス脳内のカテコールアミン代謝物を増加させることを見出し、この事実の解釈として、これらの薬物がモノアミン受容体を遮断し、それを補うためにモノアミン作動性ニューロンの活動が高まり、代謝産物も増すと考えた。このような一見些細に見える事実から、どうしてこのような推測が可能であったのか驚く他ないが、Carlsson らの推測は正しかったのである。その後、多くの精神分裂病治療薬がドーパミン D₂ 受容体を遮断することが次第に明らかとなり、さらにその治療効果に基づいて、精神分裂病はドーパミンの働きが過剰なためであるとするドーパミン仮説が提唱されている。ただし、この仮説が 100%証明された訳ではない。

これに関連して思い出されるのは戦後間もない昭和 20 年代に、methamphetamine（ヒロポン）の中毒が日本で多発し、その症状が精神分裂病に酷似することに注意が向けられたことである。これは methamphetamine がドーパミンの放出を引き起こしたためと考えられる。

2. モノアミンと躁うつ病

インドの民間薬として古くから知られていた *Rauwolfia serpentina* の主成分として reserpine が単離され、それが高血圧の治療に盛んに使われる中で、その副作用としてうつ状態とパーキンソン病様症状が起こることが気付かれたのは 1955 年頃である。一方、NIH の B.B.Brodie らは 1955 年に reserpine が脳内のセロトニンを枯渇させることを見出し、続いてノルアドレナリン、ドーパミンの枯渇も同じように起こることが見出された。このようにして、モノアミンの増減と躁うつ状態とがそれぞれ対応するという推定がなされ、躁うつ病のモノアミン仮説が提唱された。

この仮説は支持するもう 1 つの事実として、1951 年頃、結核治療薬の iproniazid が結核患者に使われる中で、この薬物が患者の気分の高揚をひき起こすことが明らかとなった。翌年この iproniazid は、モノアミンの代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼを阻害することが

見出され、このこともモノアミンの増加と躁状態とが関連していることを示す1つの証拠となった。

一方1958年に発見されたうつ病の治療薬 *imipramine* もモノアミンの取り込みを抑え、ノルアドレナリン作動性シナプス伝達を促進することが知られている。ただし、*imipramine* および類似薬が単純にモノアミンの取り込みを抑え、モノアミン作動性シナプス伝達を促進することによって抗うつ効果をあらわしている訳ではないらしい。

躁うつ病のモノアミン仮説が100%正しいかどうかについてはまだ疑問があるが、モノアミンオキシダーゼ阻害薬とモノアミン取り込み阻害薬はうつ病の治療で中心的役割を果たしている。

3. パーキンソン病とドーパミン

1957年頃 Carlsson らは *reserpine* によって脳内のドーパミンの枯渇の起こること、およびドーパミンの前駆物質である L-DOPA が *reserpine* で減少した脳内ドーパミンを回復させ、また *reserpine* の効果に拮抗することを見出した。先に述べたように *reserpine* がパーキンソン様症状を起こすことはすでに知られていたため、これらの事実は現在の基本的理解である「脳内ドーパミンの減少がパーキンソン病の原因であり、L-DOPA がパーキンソン病の治療に役立つ」という考えによく符合する。

1959年に Carlsson および阪大の佐野勇らは、それぞれ独立に、パーキンソン病の錐体外路症状と関連の深い大脳基底核で、ドーパミンの濃度が選択的に著しく高いことを見出した。続いて翌1960年 Hornykiewicz らはパーキンソン病患者の死後脳で大脳基底核のドーパミンが激減していることを見出し、さらに1961年 L-DOPA がパーキンソン病に著効を持つことを示した。Carlsson の1957年の論文に始まる短期間で、現在のパーキンソン病の病態解明と治療の基本が確立したのである。

これに関連して思い起こされるのは佐野勇の先駆的な研究である。佐野がパーキンソン病患者の死後脳を分析し、ドーパミンの減少をみたのは1959年らしい。また DOPA の効果も1960年に見ている。それぞれ上記の Hornykiewicz らの報告より1年早い。

文 献

1. Burgen, A.S.V., Mitchell, J.F. : Gaddum's Pharmacology, 9th edition. Oxford Univ. Press, 1985.
2. Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T. : 3, 4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180 : 1200, 1957.
3. Carlsson, A. : The occurrence, distribution, and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 11 : 490-493. 1959.
4. Carlsson, A., Lindqvist, M. : Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Tox.*, 20 : 140-144, 1963.

5. Curzon, G.: How reserpine and chlorpromazine act : the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology . Trends Pharmacol. Sci., 11 : 61-63、1990.
- 6 . Delay, J., Deniker, P., Harl, J.M. : Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560RP) 。 Ann. MédPsych., 110 : 112-117, 1952.
- 7 . Masu, Y., Nakayama, K., Tamaki, H. et al. : cDNA cloning of bovine substance — K receptor through oocyte expression system. Nature. 329 : 836-838,1987
- 8 . McLean, S. : Nonpeptide antagonists on the NK. Tachykinin receptor. Med. Research Rev., 16 : 297-317, 1996。
- 9 . 佐野勇：錐体外路系の生化学。神経研究の進歩、5 : 42—48、1960。
- 1 0 . Suprenant, A.,Williams, J.T. : Inhibitory synaptic potentials recorded from mammalian neurones prolonged by blockade of noradrenaline uptake. J. physiol., 387 : 87—103、1987。
- 1 1 . 立津政順、後藤彰夫、藤原豪：覚醒剤中毒. 医学書院、東京、1956。
- 1 2 . Toda, N.,Kitamura, Y., Okamura, T. : Role of nitrooxidergic nerve in dog retinal arteries in vivo and arteries in vitro. Am. J. physiol., 266 : H1985-H1992, 1994。
(大塚正徳、神経精神薬理、Vol.19, 1997, Feb,増刊号)

抗精神病薬の薬理作用—— I . ドパミンとの関係

はじめに

抗精神病薬には各種の薬理作用があるが、そのうち最も重要なのが脳内のドパミン系に対する作用である。この項では、薬物療法を進めるうえでの参考となるように抗精神病薬の主な作用部位と考えられているドパミン受容体の基礎的な事柄について説明する。現在までのところ、ドパミンをはじめとする中枢神経伝達物質の基礎研究は、①1970年代前半までの伝達物質や代謝産物の測定、②1980年代前半までの受容体結合実験をはじめとする研究、③1980年代後半からの遺伝子クローニングによる研究という3つの大きな流れを形成して発展してきた。その過程で、抗精神病薬の薬理作用に関してもさまざまな知見が集められてきたが、精神疾患の本態が十分に解明されていない現段階では、その本質的な薬理作用は推定の域を出ていないのが現状である。

A. 精神分裂病のドパミン仮説

精神分裂病（以下、分裂病）の病因仮説として古くからドパミン仮説が唱えられており、抗精神病薬のドパミン受容体に対する作用について述べる前に、まずこの仮説について触れておく。分裂病のドパミン仮説の根拠としては、

- ①中枢ドパミン系が情動と関連の深い辺縁系に投射していること
- ②ドパミン放出作用のある覚醒アミンの分裂病様幻覚妄想惹起作用
- ③抗精神病薬のドパミン受容体遮断作用
- ④死後脳や生体での画像研究でドパミン受容体数の増加所見

の4つが挙げられる。これらの根拠には批判があるものの、いまだに説得力を持っており、これに代わる有力な仮説はまだ登場していない。特に、③に関しては、ドパミン受容体がまだD₁とD₂の2種類に分類されていた当時、Seemanら(1981, 1984)は受容体結合実験を用いて、ドパミン以外のさまざまな神経伝達物質の受容体を遮断する作用が抗精神病薬にあるが、すべてに共通しているのはドパミンのしかもD₂受容体の遮断作用であることを証明した。さらに、抗精神病薬の臨床用量が少なくて効果がみられるものほど、*in vitro*でD₂受容体の遮断に要する濃度も低いという臨床力価と受容体への親和性の相関関係も示した。例えば、chlorpromazineに比べてhaloperidolは、臨床用量が約50分の1であるが、D₂受容体の遮断に要する濃度も50分の1程度で十分である。次に④に関して、分裂病死後脳研究で最も明確な所見は、ドパミン受容体の特にD₂受容体数の増加である。これは、分裂病そのものの変化か、服用していた抗精神病薬の影響かの議論があるところではあるが、抗精神病薬未投与例でも増加しているが例があるところから、すべてではないにしても分裂病でD₂受容体が増加しているのは確かなようである。

生体での画像研究においても未投薬の分裂病患者でD₂受容体をラベルする放射性物質を投与してpositron emission tomography(以下、PET)で調べたところ、受容体数が増加していたという報告がある。また、服薬中の患者の脳内受容体の薬物による占有率をPETで測定すると、D₁受容体の占有率は非定型抗精神病薬でもせいぜい50%止まりで、定型抗精神病薬では検出できないのに、D₂受容体の占有率はほとんどの薬物で70~80%にまで達し、**抗精神病薬の効果がD₂受容体遮断作用による**とする*in vitro*の結果を患者の脳でも追認している。

このように分裂病のドパミン仮説、特にドパミン過剰仮説(D₂受容体過感受性)は、抗精神病薬の作用機序を説明するうえで都合の良いものとなっているが、一方、抗精神病薬が反応しない分裂病の一群または症状が存在するのもまた事実である。特に、いわゆる陰性症状と呼ばれる症状はドパミン受容体を遮断するだけでは改善は望めず、分裂病の異種性の問題とともにドパミン過剰仮説の限界ともいえる。そうしたなかで、CrowらによるI型、II型の分類にも類似するが、抗精神病薬に対する反応性から、精神病状態をドパミン精神病と非ドパミン精神病の2群に分ける試みがある(1984)。つまり、抗精神病薬に速効する群と遅効・無効の群に分けると、抗精神病薬の血中濃度には大差がないのに、apomorphine 負荷後の成長ホルモン値が前者で高くなる。これにはドパミン受容

体の過感受性が基盤にあると想定して Garver らはこれをドパミン精神病と呼んだ (1984)。この特徴として、抗精神病薬投与後のドパミン代謝産物の一過性の増加とその後の減少という変化が顕著な例が多いことがわかっている。

以上のような数々の所見から分裂病の、特に薬物反応性の良い一群においては、ドパミン仮説は信憑性の高いものであり、そのなかでも D₂受容体の過感受性は強く示唆されていた。ところが、分子生物学的研究技術の進歩によって、従来の D₁受容体に D₁、D₅が、また D₂受容体に D₂、D₃、D₄という各サブタイプが存在することが判明し、それぞれの分裂病における役割が注目されるようになって新たな展開をみせている。

B. ドパミン系神経の基礎的事項

i) ドパミン系神経の分布

ドパミン神経の投射経路として表 1 (ドパミンニューロンの投射経路) のような系が知られている。このうち、分裂病のドパミン仮説の根拠の 1 つになっているのが、情動や認知に関連の深い中脳辺縁皮質ドパミン系 [起始核：中脳被蓋野 (A10)、黒質 (A9)、背側赤核 (A8)；投射領域：嗅球、中隔、梨状様皮質、扁桃核、前頭葉辺縁皮質] の存在である。このほかに中脳線条体系は、不随意運動に関与した錐体外路系で重要な役割を果たしており、パーキンソン症状をはじめとする抗精神病薬の副作用はこのドパミン系機能の低下に基づく。また、視床下部下垂体系は、下垂体からのプロラクチンの放出を抑制しており、抗精神病薬によってこのドパミン系を遮断するとプロラクチン濃度が上昇するため、乳汁分泌や無月経などの内分泌系副作用が出現してくる。下垂体は血液脳関門が十分に働いていないため、これを比較的通過しにくい sulpiride のような薬物は、抗精神病作用に比べて内分泌系の副作用が多く、注意が必要である。一方、延髄系は、ドパミン拮抗薬に頑固な吃逆への効果に関係しているらしい。

ii) ドパミンの生化学

ドパミンは、アミノ酸のフェニールアラニンやチロシンからチロシン水酸化酵素によってドーパとなり、ドーパ脱炭素酵素をへて合成される。また、さらに代謝されてノルアドレナリンやアドレナリンになることから、これらの前駆物質でもある。

図 1 に示したように神経伝達物質としてのドパミンはシナプス小胞と呼ばれる顆粒内貯蔵所に存在し、この小胞が細胞膜に融合して内容物が放出される。ドパミン含有小胞は軸索内微小管に沿ってシナプス前終末部へ輸送される。小胞内へは、局所でフェニールアラニンから合成されるものと、放出される後に細胞外からドパミントランスポーターと呼ばれる蛋白を介して再取り込みされらも

のものが貯蔵されている。細胞質内から顆粒内へは、ベジクルアミン顆粒トランスポーターと呼ばれる各モノアミン伝達物質に共通した蛋白を介して運ばれる。このうちドパミントランスポーターについては、後の項で詳しく述べる。

役割を終えたドパミンは、モノアミン酸化酵素 (MAO) によって 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) へ、さらに、カテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) によって homovanillic acid (HVA) へ代謝され、生理活性を失う。MAO は、シナプス神経終末のミトコンドリア内に局在し、基質特異性の違いから A 型と B 型に分けられる。それぞれ脳内分布が異なり、脳室周囲には B 型が高濃度に分布している。抗うつ薬として使用されることのある MAO 阻害薬は、モノアミンの代謝を抑制してシナプス間隙のモノアミン濃度を高める働きがある。一方、COMT は、細胞外代謝に関与している。放出されたドパミンは、細胞表面の受容体を刺激した後、前シナプスに取り込まれるか COMT によって代謝されるか、細胞外液によって運び去られる。抗精神病薬を動物に投与すると線条体や側坐核でドパミンの代謝産物である DOPAC や HVA が著しく増加する。また、ヒトでも抗精神病薬を投与されると血中の HVA の一過性の上昇をみる。この現象は薬物によってドパミンの代謝回転が亢進するためと考えられている。

iii) ドパミン系の細胞内情報伝達系

中枢神経系における受容体は、イオンチャンネル複合体型と G 蛋白共役型に二大別されるが、ドパミンの受容体はすべて後に属している。このうち、D₁ 受容体は共役する G 蛋白が促進性 (G_s) で、D₂ 受容体は抑制性 (G_i) と考えられている。すなわち、D₁ 受容体はアデニン酸シクラーゼを刺激して細胞内の 2 次メッセンジャーである cAMP の濃度を高める。一方、D₂ 受容体は cAMP の濃度を低下させたり、K チャンネルの開口に関与しており、また、K チャンネルの活性化によってイノシトールリン脂質代謝にも影響を与える。最近見つかって D₁、D₂ 受容体の亜型についてもそれぞれの情報伝達系の違いが現在検討されている。

ドパミンやその作動薬による刺激を受けて細胞内へ情報を伝え、役割を終えた受容体は、その後リン酸化されたり、インターナリゼーションといって一時的に細胞膜内へ取り込まれたりするが、いずれ細胞内のライソゾームで代謝分解される。

抗精神病薬は、ドパミン受容体を遮断することで、このような受容体刺激後の情報伝達の経路に変化を与えたり、受容体自体の代謝サイクルにも影響していると考えられる。

iv) フィードバック機構

ドパミンニューロン活動の調節機構としては、他のニューロンを介する長い

フィードバック回路（線状体黒質 GABA 系など）とドパミンニューロン上の自己受容体（今のところ D₂と後述する D₃受容体）による短いフィードバックがある。このうち長いフィードバックは、線状体から黒質のドパミン神経細胞体へ投射し、これに抑制的に働く GABA 系が有名である。これに対して、サブスタンス P の系はドパミンニューロンに促進的に働いている。一方、短いフィードバックの自己受容体は、ドパミンニューロンの発火、ドパミンの合成、ドパミンの放出を制御する機能がある。脳部位では中脳から前頭前野へ至るドパミンニューロンは、黒質線状体系に比べてドパミン放出以外のフィードバック機構が弱いと考えられている。

一時期、分裂病の治療に、自己受容体を刺激する程度のドパミン作動薬（多くは apomorphine）を投与して、ドパミンの放出を抑えることで分裂病を治療しようという試みがあった。この試みは十分な成果をあげるまでには至らなかったが、現在でも抗精神病薬候補として、自己受容体の作動薬の開発は行われている。

抗精神病薬がドパミン受容体を遮断してドパミン伝達が低下すると、代償的にこれらフィードバック機構が働いて、ドパミン神経活動が活性化される。特に前シナプスの自己受容体が抗精神病薬によって遮断されると、ドパミンの放出に抑制がかからなくなり、後シナプスの遮断作用が減弱したときにかえってドパミン伝達過剰になり、これが急性ジストニアの発現機序ではないかとの見解がある。

v) ドパミン系と共存する神経ペプチド

以前から、脳内において、ペプチドがアミンやアミノ酸などの神経伝達物質とともにニューロン内に共存し、co-transmitter として、神経伝達にかかわっていることが知られている。ドパミンもエンケファリン、ニューロンテンシン、コレシストキニン（CCK）といった神経ペプチドと共存している。一時期、分裂病や陰性症状や遅発性ジスキネジアの治療に CCK 様物質が試用されたことがあるが、動物実験でこのペプチドがドパミンニューロンの機能低下を引き起こすものの、ヒトでの効果は不確実であり、結局治療薬としては認可されなかった。

C. ドパミン受容体の亜型

最近 10 年ほどの間に分子生物学的研究手法によって受容体の同定が次々に進められ、ドパミン受容体も例外ではなく、従来の薬理的な手法では捉えることのできなかつた亜型まで見つけだされた（表 2）。現在までに見つかっているすべてのドパミン受容体亜型は、G 蛋白共役型受容体群に属し、構造的には 1 つのポリペプチドで、N 末端を細胞外に、C 末端を細胞内に、7 カ所の疎水性アミ

ノ酸からなる膜通過部分を持つ類似した一次構造を持つ（図2）。さらに、これらのアミノ酸配列にはかなり共通部分があり、その相同性の程度と構造上から、第3番目の細胞内ループが短くてC末端の長いD₁群（D₁とD₅）と逆に細胞内ループが長くC末端部の短いD₂群（D₂、D₃、D₄）に分けられる（図2）。一方、ドパミンニューロンからシナプス間隙に放出されたドパミンを前シナプスに再び取り込む部位がドパミントランスポーターであり、幻覚妄想惹起作用のあるコカインの主な作用部位と言われ、精神症状にとって重要な役割を担っていると推測されている。この蛋白は、現在までに同定されているいくつかの神経伝達物質のトランスポーターと同様に、N末端もC末端も細胞内に持ち、細胞膜を12回貫通する特異的な構造をしている（図2）。

i) D₁受容体群

D₁受容体は、³H-フルペンチキソールでラベルされ、抗精神病薬のなかではphenothiazine系薬物が比較的親和性が高いものの、butyrophenone系やbenzamide系は低く、臨床用量と受容体への親和性には相関がない。このため、分裂病のドパミン仮説としてはD₂受容体が主に研究され、D₁受容体についてはほとんど顧られていなかった。しかし、SKF-38393やSCH23390のようなD₁に選択的な作動薬や拮抗薬（respectively）が開発されてから、次第にその重要性が指摘されるようになった（表3）。また、受容体の遺伝子クローニングによって、この受容体に薬理的には類似しているが、これとは別のD₅受容体の存在が確認され、それぞれの役割に注目が集まっている。

(1) D₁受容体

行動薬理学的研究で、D₁の拮抗薬が、動物で多動や常同作動などのD₂作動性の行動を抑制し、D₂のみの拮抗作用と思われていたカタレプシーを出させること、また、D₁作動薬のD₂作動薬の間には相乗効果があることなどがわかり、現在ではD₁受容体とD₂受容体は機能的に独立しているものの、脳内では相互に協力しあってドパミン機能を営んでいると考えられている。

D₁受容体の分布は、線条体や側坐核、嗅結節に多く、黒質網様層にも存在する。D₂受容体群とは異なり、自己受容体としては存在しないと考えられている。ヒトの前頭葉皮質ではD₁はD₂よりも10倍も多く、D₂が皮質第・層にのみ存在するのに対して、D₁はI、II、III a、V、VI層と広く分布し、前頭前野における認知や記憶機能に重要な役割を果たしていると考えられ、分裂病においても何らかの障害を受けている可能性がある。

分裂病の死後脳ではD₁受容体密度は変化していないと報告され、分裂病とこの受容体の異常とを直接示唆する所見には乏しい。しかし、分裂病の脳でD₁受容

体作動薬の SKF-38393 刺激によるアデニル酸シクラーゼ活性の亢進の報告があり、 D_1 と情報伝達系との共役の障害が指摘されている。 D_1 受容体に比較的親和性の高い抗精神病薬には、chlorpromazine、thioridazine、zotepine、clozapine、fluphenazine、thiothixene などがあるが、このうち fluphenazine、thiothixene は特に選択性が高い（表 4）。

（2） D_5 受容体

D_5 受容体は、ラットで当初言われた D_{1b} 受容体に相当する。ドパミンそのものへの親和性が D_1 よりも 10 倍高いというが、拮抗薬の抗精神病薬に対してはどの薬物も D_1 受容体とほぼ同様の親和性を示す（表 4）。この受容体に選択性の高い薬物はまだ見出されていないため、その分布を知るには mRNA の分布から推測するしかない。 D_1 受容体と異なり、 D_5 受容体は発現量が少ないものの、海馬や乳頭体に比較的多く発現している。また、脳以外にも末梢リンパ球で発現しており、その機能は不明であるが、この受容体に親和性が高い薬物が投与された場合、脳への移行前にリンパ球への結合を考慮する必要がある。その他に、 D_5 受容体には 2 つの偽遺伝子が存在することが知られている。

ii) D_2 受容体群

かつて ^3H -spiperone、 ^3H -sulpiride、 ^3H -haloperidol などラベルしていた D_2 受容体は情報伝達系として G_i に共役し、アデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMP の産生を抑えることが知られていた。しかし、 D_2 受容体に薬理的には類似するもののこれとは異なる D_3 と D_4 受容体の存在が確認され、その脳内分布や抗精神病薬への親和性から、錐体外路系副作用に関連が深い D_2 よりもむしろ D_3 や D_4 に抗精神病作用が関係しているのではないかと議論されるようになった。

（1） D_2 受容体

1988 年にアドレナリン β_2 受容体遺伝子を用いてラット D_2 の cDNA を探し出したのがドパミン受容体遺伝子のクローニングの最初の報告である（表 2）。その後、RNA スプライシングによって 29 アミノ酸の有無による長短 2 つの D_2 受容体が発現していることが分かった（図 2）。現在までのところ、この長短 2 つの受容体の薬理的性質の明らかな違い見出されておらず、各抗精神病薬の親和性に有意な差はない。しかし、この差が G 蛋白との共役に関与している第 3 番目の細胞内ループの位置にあるため、G 蛋白との共役に差があることが予測されるが、今のところそういった報告はない。むしろ、プロテインキナーゼ C による影響や受容体刺激後の脱感作の様式に差があるとの報告がある。また、組織における発現では、短い受容体が下垂体で 12~15% であるのに線条体をはじ

めとする他の部位では20~30%と発現の程度に差があることがわかっている。

Seemanらは、ヒトや動物の脳組織や遺伝子発現させた培養細胞のD₂受容体を用いて³H-nemonaprideと³H-spiperone結合を行ったところ、前者が後者の約2倍の結合数(Bmax)を示すことから、前者はD₂受容体のmonomersに結合するのに対して後者はdimersに結合することを反映していると考えた。これは、従来の受容体結合実験のbutyrophenone系薬物とbenzamide系薬物の結合数の違いを説明するのに役立つが、生体内で実際にD₂受容体がmonomers/dimersの存在形態を取っているのかどうかは不明でさらに検証が必要であろう。

これまでの抗精神病薬の多くはD₂受容体への親和性が強く、抗精神病作用も錐体外路系副作用もこの受容体遮断のためと考えられていたが、最近ではclozapineに代表されるようなD₂以外のドパミン受容体亜型への遮断作用を持つ薬物の開発が進められている。そうしたなかでD₂受容体はますます錐体外路系の副作用との関連を指摘されることが多い。例えば、最近、ドパミンD₂受容体を分子生物学的手法で欠損させた(ノックアウト)マウスを作成したところ、パーキンソン病様の運動緩慢を示すようになったという報告がある。今後、D₂受容体と抗精神病薬によるパーキンソン症状との関連を検討するのに有力な動物モデルになると考えられる。

抗精神病薬を動物に慢性投与すると、受容体遮断の代償作用として脳内のD₂受容体数が増え(up-regulation)、行動上はドパミン作動薬に対する過感受性が生じる。これは、臨床的には遅発性ジスキネジアの発現機序と考えられている。この時、D₂のmRNAについては増加するという報告と不変とする報告があり、結果が一定していないが、受容体の合成の場合であるmRNAが増加している可能性は高いと思われる。しかし、不可逆性に受容体を阻害する薬物を加えてその代償を調べたデータでは、受容体の合成も分解も共に低下しており、受容体数の増加はむしろ分解の低下によるという報告もある。

(2) D₃受容体

Sokoloffら(1990)は、既に報告されていたD₂授与体遺伝子の配列を利用して、新しいドパミン受容体遺伝子をクローニングすることに成功し、これをD₃と名づけた。彼らはD₂とD₃を培養細胞に発現させて、薬理的に比較検討し、ほとんどの抗精神病薬はD₂、D₃ともにnanomolarのオーダーで作用するが、多少薬物によって異なり、D₃よりもD₂に10倍強力なものから、pimozideのようにほぼ同じ程度のKi値を示すものまでであることを報告した(表4)。脳内分布では、D₂のmRNAが線条体をはじめとして豊富なのに比べ、D₃mRNAはわずかしか発現しておらず、A10領域からの投射を受けている領域(辺縁系)に比較的多く、下垂体では検出されなかった。以上より、Sokoloffらは、D₃はD₂とは異なり、辺縁系

で主に発現され、抗精神病薬の作用部位であり、精神病症状に最も関係した受容体であると考えた（1992）。

D₃受容体への親和性が比較的強い抗精神病薬には、この他に sulpiride、caripramine、nemonapride、があり、haloperidol は弱い（表4）。このように、D₃受容体に比較的強い遮断作用を持つ薬物には、錐体外路系副作用が少なく、賦活作用や抗うつ作用を持つものが含まれていることから、副作用がなく、しかも陰性症状への効果も期待できる理想的な抗精神病薬になるのではないかとの期待がある。現在のところ、実験的には選択的作動薬として 7OH-DPAT（7-hydroxy-N, N-dipropyl-2-aminotetraline）が用いられている（表3）。また、選択的拮抗薬としては AJ76、UH232、S-14297、VH232 などの薬物が抗精神病薬候補として研究されており、いずれ臨床にも応用される薬物が登場するものと思われる。D₃受容体が動物への抗精神病薬の慢性投与で D₂のように密度が増加するかどうかは不明であるが、mRNA レベルでは haloperidol 投与後に全脳で増加するとの報告が見られる。

（3）D₄受容体

D₄遺伝子は、ヒトニューロblastoma細胞から得られた cDNA とラット D₂の配列を利用したプローブとのクロスハイブリダイゼーションによって取り出された。D₂やD₃はアデニル酸シクラーゼを抑制するが、構造は類似するものの D₄受容体はまだどのような系に共役しているか不明である。この受容体の特徴は、非定型抗精神病薬の原型である clozapine への選択性が非常に高いことで、その作用部位として注目されている。clozapine は、わが国では造血器障害のため認可されなかったが、錐体外路症状やプロラクチンによる内分泌性の副作用が少なく、米国では難治性の分裂病の治療薬として使用されている。この薬物は D₄以外にも D₁やセロトニン系受容体の一部にも強い親和性を持つが、おもな作用点が D₄であるとすれば、この受容体に強い遮断作用を持つ薬物は D₃同様に副作用が少なく、難治性の分裂病の治療薬となりうる。その他に D₄受容体に比較的親和性が高いのは、従来 D₂作動薬として実験に使用していた apomorphine がある。臨床で使用されている抗精神病薬では、spiperone や nemonapride がこの受容体に比較的高い親和性を持つが、haloperidol や chlorpromazine は親和性が低い（表4）。現在、D₄受容体の選択的拮抗薬として NGD-94-1 などの薬物が開発中であり、clozapine のような造血器障害の副作用のない非定型抗精神病薬として臨床応用されることが期待される。

分子生物学的な手法で見つかった受容体のなかには、まだ選択的なりガンドがないことから、その脳内分布を調べるには、受容体を免疫反応によって識別するか、受容体をコードしている mRNA を捉える方法しかない。D₄もそうした受容

体である。 D_4 の mRNA は、脳内ではごくわずかししか発現しておらず、延髄、扁桃核、中脳、前頭葉皮質に多く、線条体や海馬には少なく、この分布は D_2 や D_3 とは異なる。脳以外では網膜や胎盤、腎、副腎などでの発現が報告されているが、その機能は不明である。

iii) ドパミントランスポーター (DAT)

神経伝達物質として放出されたモノアミンの一部は再びシナプス前へ取り込まれるが、その機序については最近まで不明の点が多く、その部位についても概念的に取り込み部位と呼んでいた。しかし、その部位が特異な構造をした膜蛋白であることがクローニングによって明らかになり、トランスポーターと呼ばれるようになった。この蛋白は、N 末端も C 末端も細胞内にあり、膜を 12 回通過する疎水性のアミノ酸配列を持つ一次構造をしており、これはドパミン以外の神経伝達物質のトランスポーターにも共通している。(図 2)。動物での DAT の分布は、線条体、嗅結節、側坐核で多く、黒質、扁桃核、視床下部でもみられるが、mRNA はほとんどドパミン細胞体の存在する中脳 (黒質緻密層と腹側被蓋野) に存在し、他の脳部位ではみられない。ドパミンの輸送は、 Na^+ と Cl^- イオンの流れと共役している。つまり、DAT の細胞外表面に Na^+ 、ドパミン、 Cl^- の順で結合すると蛋白のコンフォメーションが変わって結合部位が細胞内へ向き、結合していたものが細胞内へ離れて行き、再び結合部位が細胞外へ向くという説である (Boja et al., 1994)。

ドパミンのトランスポーターは、コカインの作用部位として注目されており、精神症状にも関連が深いと考えられている。しかし、コカイン慢性投与した場合に DAT の密度には影響を受けないという報告が多い。また、分裂病の死後脳の研究では、側坐核や尾状核でドパミンやノルアドレナリンのトランスポーターの **Km** や **Vmax** がともに増加しているとの報告がある一方、DAT 密度を直接測定した結果では不変との報告が多い。しかし、パーキンソン病の PET や死後脳研究では DAT は減少しており、その程度は臨床症状とも関連していると言われ、DAT はドパミンニューロンの脱落の指標となりうる。

表 5 に DAT に対する各種薬物の親和性を示す。これによると、抗肥満薬のマジンドールやコカインが親和性が高く、抗精神病薬の中では pimozone が比較的親和性が高い。ちなみにこの薬物は、抗幻覚妄想作用だけで無く賦活作用も併せ持ち、慢性投与でプロラクチン放出を抑制したり、 D_2 受容体感受性を低下させるなどドパミン遮断とは逆の作用が指摘されているが、これは DAT への作用によるものかもしれない。ノルアドレナリンやセロトニンのトランスポーターに親和性の高い抗うつ薬は DAT には高くない。

(抗精神病薬の使い方、大月三郎監修・藤原 豊著。1996)

抗精神病薬の薬理作用－Ⅱ．ドパミン以外の神経伝達物質との関係

A. 非定型抗精神病薬

抗精神病薬が精神分裂病の薬物治療に導入されてから40年以上が経過したが、既に述べたように治療抵抗性の症例の存在、陰性症状への効果が乏しいこと、遅発性ジスキネジアの出現など、治療上の限界と耐薬性の問題が指摘されて久しい。

抗精神病薬の作用機序に関する基礎的事項は、最近の抗精神病薬の開発で主流を占めている非定型抗精神病薬との関連で議論されている。そこで非定型抗精神病薬についても一度概念の整理を行ってみたい。

1990年国際神経精神薬理学会による非定型抗精神病薬の定義は、

- ・分裂病の陰性症状を改善する。
- ・パーキンソン症候群、遅発性ジスキネジアを最小限にしか引き起こさない。
- ・血清プロラクチンの上昇を引き起こさない。

とされている。ただし陰性症状への有効性、治療抵抗性症例に有効であることは定義に含めず、パーキンソン症候群、遅発性ジスキネジアを引き起こさず、プロラクチンの上昇を来さないことに定義を限定する見解もある。前臨床の動物実験ではドパミン作動薬による運動量増加、常同行動に対する抑制、条件づけ回避行動の抑制が抗精神病作用のスクリーニングに用いられているが、haloperidol, chlorpromazine など定型抗精神病薬ではこれらの実験的抗精神病作用を生じさせる用量とカタレプシーを引き起こす用量が接近している。これに対してカタレプシーを引き起こす用量よりも実験的抗精神病作用に必要な用量が少ないものが非定型抗精神病薬に該当するわけであるが、実際にはさまざまな薬理作用を持ったものがこれに含まれている。例えば選択的なD₂、D₃遮断薬で抗5-HT_{2A}作用を全く欠くbenzamide系抗精神病薬のなかでも、remoxiprideはD₂レセプターへの親和性が低く、カタレプシーを惹起する用量とapomorphineによる運動量増加を抑制する用量がかけ離れているため非定型に分類されている。それ以外では、多くの非定型抗精神病薬は抗5-HT_{2A}/抗D₂作用を有し、最近ではserotonin-dopamine antagonist (SDA) という概念が提唱されている。SDAの代表がrisperidone, sertindole, olanzapineで、欧米の文献のなかにはzotepineを含ませるものもある。

B. 精神分裂病におけるセロトニンの関与—非定型抗精神病薬の関連から

clozapine も含め抗 5-HT_{2A} 作用を持つ抗精神病薬がどのようにして錐体外路症状を伴わず優れた治療効果を持つのかという疑問には、精神分裂病におけるセロトニンの関与という問題がかかわってくる。現在でもなお精神分裂病でドパミンの関与を指摘する論拠は優勢であるが、LSD (lysergic acid diethylamide) などのセロトニン系に作用する薬物に幻覚惹起作用があることや、clozapine をはじめとする非定型抗精神病薬のなかに抗 5-HT_{2A} 作用の強いものがあることから、精神分裂病の病態にセロトニン系がなんらかの関与をしていると推定されてきた。

分子生物学の発展によってセロトニンレセプターのサブタイプの多様性が明らかとなった。それらのサブタイプのなかで抗精神病作用に関係するのは既に述べたように 5-HT_{2A} レセプターである。5-HT_{2A} レセプターは前頭皮質、中脳辺縁系、線条体に豊富に存在し、行動、情動、睡眠・覚醒のサイクルに深く関与しているといわれている。側脳室の拡大のある分裂病患者では髄液中のセロトニンの最終代謝産物である 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) が減少していること、逆に血液中の 5-HT 量は増加していることが報告され、死後脳の前頭葉で 5-HT_{2A} レセプターが減少していたという報告もある。セロトニンが分裂病の病態に関与しているという推定は partial agonist である m-chlorophenyl-piperazine (m-CPP) を用いた内分泌学的検討でも示唆されている。m-CPP はプロラクチンと成長ホルモンを上昇させ、非服薬分裂病患者で症状の増悪をもたらす。非服薬下の分裂病症例に m-CPP を投与して起こる症状の増悪とプロラクチンの上昇は clozapine によって予防されたが、fluphenazine によっては予防されなかった。これらのことはセロトニンアゴニストによる分裂病症状の増悪に 5-HT_{2A} レセプターが関与していることを示唆するものである。セロトニンの分裂病への関与を示すもう 1 つの傍証として、選択的な 5-HT_{2A} 遮断薬であるがそれ自身では抗精神病作用を欠く ritanserin を定型抗精神病薬に付加投与したときの効果が挙げられる。ritanserin は定型抗精神病薬による錐体外路症状を抑制するだけでなく、SANS で評価された陰性症状も改善したと報告されている。risperidone をはじめとする SDA で錐体外路症状が起こりにくい理由は図 1 のように説明されている。その概略はセロトニンニューロンは黒質線条体ドパミン系を抑制的に神経支配しているが、セロトニンのドパミンに対する抑制が抗 5-HT_{2A} 作用によって解除されることにより線条体内のドパミン濃度は上昇し、そのため線条体の D₂ レセプター遮断によって生じる錐体外路症状が緩和されるというものである。ドパミンに対する脱抑制ともいうべきこきこき模式図が妥当なものかどうかは別として SDA が錐体外路症状を引き起こしにくい理由は今後の研究でさらに明らかになるだろう。

わか国では臨床に供されていないとはいえ、clozapine はその特異な臨床効果ゆえに抗精神病作用発現におけるドーパミンとセロトニンとの相互作用、あるいは精神分裂病の病態を研究するための test drug として実験的研究でその有用性が認識されている。5-HT_{2A} レセプターの遮断効果以外にセロトニン系に対する clozapine の直接的効果はあまり知られていないが、clozapine の急性投与によって側坐核のセロトニンが減少したという報告もある。

(抗精神薬の使い方、大月三郎監修、秋山一文著、1996)

非定型抗精神病薬 (その2)

Atypical antipsychotics

非定型抗精神病薬とは

精神分裂病の精神生理学的発症機序はいまだに十分な解明がなされていないが、ドーパミン (dopamin : DA) 系の異常がその本態であるとする“ドーパミン仮説”が広く受け入れられている。ドーパミン仮説は、①臨床で抗精神病薬として使用されている薬物が DA 受容体アンタゴニストであること、② DA アゴニストであるデキストロアンフェタミンなどの薬物が幻覚、妄想、思路障害などの精神分裂病の陽性症状を発現すること、という二つの側面から成立している。ハロペリドール (HP) やクロルプロマジン (CP) に代表される従来の抗精神病薬 (“typical” or “traditional” antipsychotics) は、中脳辺縁-皮質系および黒質線条体系における D₂ 受容体阻害作用を共通の主作用としており、抗精神病作用および副作用である錐体外路症状 (extrapyramidal) side effect : EPS) を発現する。しかしながら、これらの “traditional” D₂ アンタゴニストは精神分裂病を完全寛解に導入するに至らないことが多い。また、陽性症状が改善した後に無為、自閉、活動性の低下、興味や関心の喪失などの陰性症状の残存がしばしば認められる。さらに、薬物投与中に出現するジストニア、アカシジア、パーキンソン症状などの EPS が患者に苦痛をもたらす治療効果を減弱させることになる。こうした従来の抗精神病薬による薬物療法の限界が明らかになるにつれて、より治療スペクトルが広く副作用の少ない新たな抗精神病薬の開発が望まれるようになった。このような経過から開発されたのが非定型抗精神病薬 (atypical antipsychotics) である。

非定型抗精神病薬の概念は、臨床的に、①陽性症状とともに陰性症状について

も改善を期待しうる、② EPS の出現頻度が低い、という特徴をもち、薬理的には D₂ 受容体以外の DA サブタイプおよび DA 系以外の神経伝達物質系に作用点を有する薬物であるといえる。このなかで最初に開発された代表的な薬物はクロザピンであるが、副作用として顆粒球減少症が認められたためわが国では導入されなかった。現在わが国で認可されている atypical antipsychotics は 1996 年 6 月に発売されたリスペリドンであり、AD-5423、olanzapine, seroquel, sertindol, SM-9018 および zipracidone が治験中である。

atypical antipsychotics の薬理学的特性

DA 受容体は D₂ ファミリー (D₂, D₃, D₄) および D₁ ファミリー (D₁, D₅) に分類される。D₂ 受容体に対する atypical antipsychotics の作用は

“typical” antipsychotics と比較して黒質線条体系 (A9 cell group) よりも中脳辺縁-皮質系 (A10 cell group) に対する占拠率が高く、このことが EPS 出現頻度の低い理由と考えられる。また D₂ サブファミリーのなかでは D₃ および D₄ 受容体に対する親和性が typical antipsychotics と比較して高い。D₂/D₃ 親和性の比は HP が 10~20 で D₂ 受容体に強い親和性を有するのに対して、atypical antipsychotics は 2~3 と相対的に D₃ 受容体に対する親和性が高い。D₃ 受容体は主として中脳辺縁-皮質系に発現しているが、D₃ 受容体異常と精神分裂病の発症は遺伝学的に関係ないと報告されており、atypical antipsychotics のもつ D₃ 受容体高親和性と抗精神病作用との関連性については今後の研究が待たれる。クロザピンは、D₄ 受容体への親和性が D₂ 受容体の 10 倍以上であると報告されている (表 ①)。抗精神病薬はいずれも D₁、D₂ 受容体両方に結合するが、atypical antipsychotics の D₁ 受容体親和性は低いものが多い。D₁ アンタゴニストは動物においてカタレプシーを誘発することが知られており、D₁ 受容体に対する親和性の低さも EPS が少ない理由の一つになっている可能性がある。また、D₁ サブファミリーの D₅ 受容体は DA 系の全体的な調節 (dopaminergic tone) の重要な関与があると考えられているが、atypical antipsychotics の臨床効果にどのように関与しているかは明らかではない。Atypical antipsychotics は前頭葉皮質において DA 代謝を亢進させることが明らかになっており、この作用が陰性症状の改善作用の一つの要因であると考えられる。

DA 系以外の atypical antipsychotics の作用点としてとくに注目されるのはセロトニン系 5-HT₂、5-HT₃ および 5-HT₆ 受容体に対する作用である。Atypical antipsychotics は 5-HT_{2A}/D の Ki 値の比が 1.1 以上で高い 5-HT_{2A} 作用をもつことが特徴であり、このことが抗うつ、抗不安作用および陰性症状改善に関与しているものと考えられている。

(青葉安理/諸川由実代)

レビュー文献

- 1) Owens, M. J. and Risch, S. C. : Atypical antipsychotics. In : Textbook of Psychopharmacology, ed. by Schatzberg, A. F. and Nemeroff, C. B., American Psychiatric Press, Washington, 1995, pp. 263-276
- 2) 藤田英親、神庭重信、八木剛平 : 非定型抗精神病薬の精神薬理学. 神経精神薬理 17 : 589-596、1995
- 3) 村崎光邦 : リスペリドンの前臨床ならびに臨床薬理. 神経精神薬理 17 : 599-620、1995
- 4) Schotte, A. S., Bonaventure, P., Janssen, P. F. M. et al. : In vitro receptor binding and in vivo receptor occupancy in rat and guinea pig brain: Risperidone compared with antipsychotics hitherto used. Jpn.J.Pharmacol. 69 : 399-412, 1995

[関連語]

抗精神病薬 (neuroleptics)
クロザピン (clozapine)
リスペリドン (risperidone)

逆耐性現象

Reverse tolerance phenomenon

逆耐性現象とは

中枢神経興奮薬 (コカインやアンフェタミン類) や L-dopa などを反復投与していると、毎日一定量を投与しているにもかかわらず、異常行動 (けいれん、常同行動、多動、カタレプシー、視覚性探索行動、ジスキネジア、学習行動の障害など) がしだいに増強する。これは脳内の薬物蓄積によるものではなく、耐性とはまさに正反対の現象なので、広く逆耐性現象 (以下、逆耐性) とよばれている

逆耐性の定義

逆耐性という用語を最初に記述した論文は不明であるが、コカインの反復投与でけいれんが起りやすくなることを、はじめて耐性と対比させて記載したのは Tutum と Seevers (1929) である。田所は、この Seevers が逆耐性 (reverse tolerance) とよんでいたと記載している。Post と Kopanda (1976) も、上述した行動上の反応の増強を逆耐性 (reverse tolerance effects) とよび、キンドリングとして理解できるとした。しかし、逆耐性はキンドリングと現象上の特徴を共有しているものの非てんかん性の行動変化であり、てんかん性の反応にみられるキンドリングとは異なっている。

一方、わが国では戦後の第一次覚醒剤乱用期における研究で、長期乱用中に遅発性の覚醒剤精神病がみられることや、長期断薬後の再注射で容易に幻覚妄想状態が再現したり自然に再燃することが報告されていた (立津ら、1956)。アンフェタミン依存者の場合も長年にわたる断薬ののち、再乱用で妄想的概念が即時に再現したという Kramer (1972) の記載もある。臺は、この特異な精神病的再現現象を履歴現象とよんだ。

覚醒剤精神病と逆耐性

そうしたなかで著者は覚醒剤の第二次乱用期に遭遇し、覚醒剤精神病的発症過程、覚醒剤の再注射による再発、および抗精神病薬の再発予防効果を検討した少量1回の覚醒剤の再注射で以前と同様の精神病エピソードが再現したり、再注射していないのに自然再燃した症例を報告した。覚醒剤の長期乱用中に遅発性に出現する精神病エピソードと断薬後の再発しやすさはキンドリング現象と同様の特徴を備えていたが、非てんかん性の現象なのでキンドリングとはよばず、逆耐性とよんだ (1979、1982)。それは、覚醒剤の長期乱用中におきる二つの変化；①覚醒剤を注射した後の体験が、しだいに非精神病性のものから精神病性のもの (分裂病の体験症状と酷似) に変化し、その変化した反応パターンが断薬後長年にわたって持続すること、②この精神病エピソードは覚醒剤の長期乱用とともにしだいに起りやすくなり、少量または短期間の再使用で急速に再現すること (長期過敏性、long-lasting behavioral hypersensitivity) を特徴としている。また、いったんは回復した覚醒剤精神病の患者がハロペリドールやフェノチアジンを服用した後で覚醒剤を再注射した際には精神病状態の再現は抑えられ、その再発予防効果には用量依存性がみられたことや、その後に抗精神病薬の服用をやめて覚醒剤を再注射したときには前回と同様の精神病エピソードが急に再現したことから、覚醒剤の長期乱用中にみられる精神病状態の逆耐性には脳内カテコールアミン (とくにドパミン) 作動系が関与していると考えられている。

覚醒剤精神病の再発機序を研究する動物実験モデルとして、著者がメタンフェタミン（MAP）反復投与による逆耐性を提唱したのは1979年のことである。動物にMAPを反復投与すると常同行動が増強して外界の刺激によっても中断されなくなり、その異常行動は断薬3ヵ月後であっても以前は無効量であった少量のMAPで再現することを示し、これを逆耐性とよんだ（図1）。この逆耐性の形成はハロペリドールの前処置で阻止され、逆耐性で形成された異常行動の再現もハロペリドールで阻止された。覚醒剤精神病にみられた逆耐性現象と薬理的に同質の現象を動物に再現できたことから、それが、覚醒剤精神病の発現と再発を研究する動物実験モデルになることを提唱した。

逆耐性現象研究の今後

このように覚醒剤精神病にみられる逆耐性は、覚醒剤精神病の発現と再現機序を解明するために臨床場面において提唱された行動薬理的な概念である。逆耐性現象が分裂病の研究に広く用いられているが、それは近年、分裂病のストレス・脆弱性概念が重視されていることと関係している。カテコールアミンと類似した構造式をもつ覚醒剤の反復で後天的に分裂病様症状の発症脆弱性が形成される事実から、ストレスの反復で後天的に発症脆弱性が形成される可能性が示唆される。ストレスによる逆耐性が注目されるゆえんである。

（佐藤光源）

レビュー文献

- 1) 佐藤光源ほか：覚醒剤による遅発性精神病、精神医学 38：796-806、1996
- 2) 佐藤光源：覚せい剤長期乱用による二次性脳障害。脳と精神の医学 7：153-160、1996
- 3) 田所作太郎：反復投与で変わる薬効——とくに逆異性について、神経精神薬理 18：330-335、1996

〔関連語〕

履歴現象

作動感作

キンドリング

精神病と受容体（レセプター）

受容体過感受性仮説

Receptor hypersensitivity hypothesis

受容体過感受性仮説とは

躁うつ病などの感情障害や精神分裂病の病態としてアミン神経伝達の異常が想定されているが、アミンの合成、分泌の異常が必ずしも明確ではないので、アミン情報を受け取る側である受容体の過感受性がそれらの精神障害の病態ではないかという仮説である。

精神分裂病のドーパミン受容体過感受性

精神分裂病治療薬はドーパミン D_2 や D_4 亜型とよばれるドーパミン受容体を占拠し、ドーパミン神経情報の伝達を阻害する薬効を有し、また、精神分裂病死後脳の線条体における D_2 や D_4 受容体密度は増加していることが知られており、精神分裂病においてドーパミン受容体過感受性が存在すると考えられている。近年開発された非侵襲的脳機能解析法としてのポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET）を用いた解析でも、抗精神病薬服用中の精神分裂病患者線条体の D_2 や D_4 受容体はそれらの抗精神病薬により占拠されていることが脳画像学的に証明されており、また、必ずしも一致をみているわけではないものの、PET 画像での D_2 ないし D_4 受容体結合強度が精神分裂病者の線条体を中心とした領域で増加していることが報告されてきており、ドーパミン受容体過感受性仮説が支持されている。ただし、精神分裂病はおもに思春期に発症するので、このドーパミン受容体過剰発現が生来性であるのか、それとも発症時に突然増加するものであるかという点も含めて、この仮説では思春期発症の理由を説明しづらいという難点が指摘されている。最近、細胞構築学的研究から脳形成時期における何らかの障害が精神分裂病の発症と関連している可能性が指摘され、神経発達学的病因仮説とよばれているが、新生児期に両側の海馬を破壊したラットが生殖可能な時期になってはじめて対照にくらべ、アンフェタミンに対する行動学的反応が過剰となり、その異常は抗精神病薬の投与で阻止できることから、発達期の海馬破壊に対する代償的な神経回路の変化が成長後にドーパミン神経伝達や受容体機能を亢進させる可能性があることになり、精神分裂病のドーパミン受容体過感受性仮説が思春期発症という面でも矛盾しない可能性があることになる。

感情障害のセロトニン受容体過感受性

躁うつ病などの感情障害死後脳のセロトニン濃度は不変であることから、後

シナプスのセロトニン受容体および細胞内情報伝達系機能の低下が感情障害の病態を形成するのではないかと考えられ、セロトニン受容体機能の研究がおこなわれてきたが、セロトニン_{1A}受容体（5-HT_{1A}）の機能低下が見出される一方、5-HT_{2A}受容体機能の亢進が確認されるに至っている。感情障害における5-HT受容体過感受性仮説は発症前からセロトニン神経伝達の低下と受容体機能の亢進が同時に存在していて平衡が保たれているが、ストレスに曝されてセロトニンの分泌が亢進し、受容体感受性がそもそも亢進しているため、セロトニンの情報伝達の異常をきたすという説であるが（図1）、少なくとも動物実験の結果ではセロトニン神経伝達低下のための代償的な5-HT_{2A}受容体機能の亢進である可能性は否定的である。

感情障害における視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進とセロトニン受容体

感情障害には視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進が見出されることが多く、最近の研究でもうつ病死後脳の視床下部室傍核におけるコルチコトロピン遊離促進ホルモン陽性細胞が増加していることが報告されており、また、MR画像で計測した副腎の容積がうつ症状に連動して増加していることが報告されている。最近、この副腎皮質機能亢進と、5-HT_{1A}受容体機能低下や5-HT_{2A}受容体機能亢進とが密接に関連していることが明らかにされている。ラット海馬の5-HT_{1A}受容体メッセンジャーRNAの発現は副腎摘除で増加し、コルチコステロンを補充することでその増加が阻止されることが明確にされているばかりか、慢性的な心理的ストレス負荷でその5-HT_{1A}受容体密度が低下することも明らかにされている。一方、ラットへのコルチコステロンやコルチコトロピンの反復投与、ならびに長時間の回避不可能なストレス負荷の反復処置が大脳皮質の5-HT_{2A}受容体密度を増加させ、副腎摘除はこれらの5-HT_{2A}受容体機能の亢進を阻止することが明らかにされている。したがって、セロトニン受容体過感受性仮説は、感情障害の発症前から視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進を起ししやすいストレス脆弱性があり、そこにストレス負荷が加わると、視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進と5-HT_{2A}受容体機能の亢進が生じ、感情障害を発症するというように修正して考えられるようになってきている。そのストレスに対する脆弱性は幼若期のストレス性刺激に対する脳の可塑性や遺伝的要因が決定因子となっていると考えられている。

（三國雅彦）

レビュー文献

- 1) Seeman, P. : Dopamine receptor sequences : therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptor, clozapine occupies D₄. Neuropsychopharmacology 7 : 261-284、1992
- 2) 三國雅彦 : セロトニン受容体亜型およびその機能と精神神経疾患の病態。神経研究の進歩 37 : 459-467、1993
- 3) 三國雅彦 : 精神神経疾患とドーパミン並びにセロトニン受容体亜型。臨床精神医学 25 : 389-395、1996

〔関連語〕

受容体機能亢進仮説

(receptor hyperfunction hypothesis)

ドーパミン受容体

Dopamine receptor (DA-R)

DA-R の構造と特性

1980年代、ドーパミン受容体 (dopamine receptor : DA-R) は、Gs 蛋白 (促進型) と共役しアデニル酸シクラーゼ (AC) の活性化を促進する D₁-R と、Gi 蛋白 (抑制型) と共役し AC 活性を抑制する D₂-R に分けられていた。しかし、1990年代、分子生物学の発展で亜型がづぎづぎに見出されていった。DA-R 群のなかで最初にクローニングされたのは、ラット D₂-R 遺伝子であった。その後、D₂-R 変異として 29 アミノ酸の多い長型 D₂-R が分離された。さらに、D₁、D₃、D₄、D₅-R 遺伝子がクローニングされ、その特性が明らかになった。

DA-R 亜型は、G 蛋白共役型受容体ファミリーで、その構造は、一つポリペプチドであり、細胞外のアミノ (N) 末端、細胞内にカルボキシル (C) 末端をもち疎水性アミノ酸からなる膜通過部分 (TM) を 7 ヲ所もつ類似した構造をもっている (図①)。3 番目の細胞内ループ (ループ 3) が短く、C 末端部の長い D₁-R 群 (D₁、D₅) とループ 3 が長く、C 末端部の短い (D₂、D₃、D₄) に分けられる。ドーパミンは、3 番目と 5 番目の膜通過部分 (TM3、TM5) のアスパラギン酸 (TM3) とセリン (TM5) に結合すると考えられている。各 DA-R 亜型の特性を表①に示す。最近、各亜型 R の欠損 (ノックアウト) マウスがつくられ、その行動特性が明らかになってきた。

分裂病脳の DA-R 異常

³H-ハロペリドール結合に対する各種抗精神病薬の阻害力価と臨床用量が相関することにより、分裂病のドーパミン仮説が病因の中心課題であった。分裂病死後脳の尾状核・被殻・側坐核で、D₂-R 群が増加しているという多くの報告がなされた。その後、亜型の発見によって、D₄-R の線条体での著明な増加や D₃-R mRNA の頭頂葉、運動皮質で選択的な消失 (Schmauss ら、1993) が報告されている。

他方、PET による画像解析では、未治療分裂病例で尾状核の D₂-R 群の増加、あるいは変化がないと報告され一致していない。D₂-R 拮抗薬 ¹²C-ラクロプリドと D₁-R 拮抗薬 ¹²C-SCH23390 を用いて、治療中の患者の線条体における抗精神病薬の占有率を調べてみると、ハロペリドールで治療し錐体外路症状が出現した例は D₂-R 占有率 80~85%、D₁-R 占有率 0% に対し、クロザピンは副作用が出現せず、両 R 占有率はそれぞれ 50% 前後であった。このことは、D₂-R は錐体外路症状に関与し、抗精神病作用は D₂-R 以外の受容体の関与 (クロザピンは D₄-R への親和性が D₂-R より 4~5 倍強い。各抗精神病薬の D₃-R 阻害力価は、D₂-R 阻害力価と正相関するが、D₂-R 阻害力価より弱い) も示していた。

DA-R 遺伝子と分裂病の連鎖研究で、DA-R 亜型遺伝子と分裂病との連鎖についてはすべて否定的な報告である。D₂~D₅-R 遺伝子の変異が報告されているが、いずれも頻度が低く、分裂病の病因との関連は見出されていない。

DA-R 研究の今後

DA-R の基礎的、臨床的研究は、飛躍的に発展している。臨床試験で D₁-R 拮抗薬 SCH39166 は、抗精神病作用をもたないことが報告され (Karlsson ら、1995)、D₂-R はおもに下垂体系内分泌機能と錐体外路系運動機能、パーキンソン病に関与し、D₃-R、D₄-R が精神症状により深く関与しているようである。各亜型の選択的な薬物の開発が待たれる。

(内村英幸)

レビュー文献

- 1) Seeman, P. : Dopamine receptors and psychosis. *Sci. Am. Science Medicine* 2 : 2-11、1995
- 2) Hucho, F. and Tsetlin, V. : Structural biology of key nervous system proteins. *J. Neurochem.* 66 : 1781-1792、1996
- 3) Accili, D., Fishburn, C. S., Drago, J. et al. : A target mutation of the D₃ dopamine receptor gene is associated with hyperactivity in mice. *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 93 : 1945-1949, 1996

〔関連語〕

モノアミン受容体
G 蛋白共役型受容体ファミリー
ドーパミントランスポーター
ドーパミン拮抗薬 (アンタゴニスト)
ドーパミン作動薬 (アゴニスト)

二次メッセンジャー仮説

Second messengers

二次メッセンジャーとは

情報処理システムとして神経細胞を眺めると、細胞膜受容体に細胞外情報物質である神経伝達物質が結合して、膜イオン透過性の変化あるいは新たな情報伝達物質（細胞内情報伝達物質）の生成が起こり、種々の細胞内酵素の活性が調節され、細胞外情報が細胞内情報に転換されることになる。このシステムのなかで、神経伝達物質の受容体刺激から生じた細胞内情報伝達物質を二次メッセンジャーという。

二次メッセンジャー系は受容体結合性イオンチャネルにくらべゆっくりと持続的な情報伝達を担っていることが特徴であるが、厳密には、①ある特定の酵素が存在すること、②代謝物質を分解する特異な代謝経路があること、③神経伝達物質に反応すること、④特異的経路が薬理的（アナログ、阻害物質の投与）に証明できること、⑤結果としてある特定の変化を起こすこと、の5つの基準を満たすものが、二次メッセンジャーであると考えられている。

種々の神経伝達物質のもたらす情報は、これらいくつかの二次メッセンジャーの増減に変換され（表①）、最終的に受容体-信号変換系へフィードバックされたり、フィードフォワードされて遺伝子発現に影響を与えるのである。

表① 各種神経伝達物質受容体と二次メッセンジャーの変化

サイクリック GMP 生成促進	β_1 、 β_2 、 β_3 、 D_1 、 D_5
-----------------	--

	5-HT ₄ 、5-ht ₆ 、5-ht ₇
	A ₂
	E ₁ 、E ₂
	H ₂
	AT ₁
サイクリック AMP 生成低下	α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2c} 、 α_{2D}
	D ₂ 、D _d ?
	5-HT _{1A} 、5-HT _{1B} 、5-HT _{1D} 、5-ht _{1E} 、 5-ht _{1F}
	m ₂ 、m ₄
	A ₁
	mGluR ₂ 、mGluR ₃ 、mGluR ₄ 、 mGluR ₆ 、mGluR ₇ 、mGluR ₈ 、
IP ₃ /DG 生成促進	α_{1B} 、 α_{1c} 、 5-HT _{2A} 、5-HT _{2B} 、5-HT _{2c}
	m ₁ 、m ₃ 、m ₅ 、
	H ₁
	mGluR ₁ 、mGluR ₅ 、
	NK ₁ 、NK ₂ 、NK ₃
	AT ₁

α 、 β : アドレナリン受容体、D : ドーパミン受容体、5-HT、5-ht₁ : セロトニン受容体、m : ムスカリン性アセチルコリン受容体、H : ヒスタミン受容体、mGluR : 代謝型グルタミン酸受容体。NK : タキキニン受容体。AT : 非ペプチド性アンジオテンシン受容体

G 蛋白と二次メッセンジャー

二次メッセンジャー系をもつ受容体は細胞膜に存在し、よく知られているものの多くは、その分子構造から 7 回膜貫通 - G 蛋白連関型 (蛇行型 : serpentine)

受容体とよばれ、G 蛋白 [グアノシン三リン酸 (guanosine triphosphate : GTP) - binding protein] と共役している。非活性 G 蛋白は GDP と結合しているが、神経伝達物質が受容体に結合することにより GDP が解離し GTP が結合する。

G 蛋白は α 、 β 、 γ の三つのサブユニットからなり、 α サブユニットの違いからアデニル酸シクラーゼ (AC) を刺激する Gs と抑制する Gi、ホスホリパーゼ

(PL) C β を刺激する Go、Gq、サイクリック GMP ホスホジエステラーゼを刺激

する Gt などがある。受容体刺激を受けた G 蛋白は GTP 結合型 α サブユニットと $\beta\gamma$ サブユニットに解離し、これらサブユニットが活性化 G 蛋白として酵素の活性制御やイオンチャネルの開閉に作用する。

これらの G 蛋白が関係する二次メッセンジャーにはサイクリック AMP、ジアシルグリセロール、イノシトール三リン酸 (inositol triphosphate : IP₃)、サイクリック GMP などがあるが、最近ではアラキドン酸代謝物、一酸化窒素 (nitric oxide : NO) も二次メッセンジャーとして考えられている。

精神疾患と二次メッセンジャー系の変化

うつ病患者における低体温、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) / コルチゾル反応不良、コルチゾルの基礎値が高いことなどから 5HT_{1A}-Gi-AC 系の感受性低下と 5HT₂-Go-イノシトールリン脂質代謝系の感受性亢進に関係があるのではないかという報告、うつ病者の血小板の AC 活性が対照者より低いとする報告、躁うつ病患者の死後脳において Gs の α サブユニット (α_s) レベルが対照にくらべて高く、その機能亢進を示唆する報告、うつ病で自殺した患者での α_s サブユニットレベルが対照より高いという報告などがあり、AC 系の異常が感情障害と関係するようと思われる。

また、抗うつ薬が有効であるパニック障害や心的外傷後ストレス障害においても血小板の AC 活性の低下が報告されている。気分安定作用をもつリチウムは Gi を介して AC 活性を下げるとされ、抗うつ薬は必ずしも一致した知見ではないが AC 活性を低下させるという報告がみられており、治療の観点からも AC 系の異常と感情障害やその周辺疾患との関連が推測される。

慢性的アルコール摂取はサイクリック AMP 産成低下と AC の感受性低下を引き起こし、アルコール依存症者では、リンパ球や血小板の AC 活性低下が示唆され、血小板の Gs レベルが対照者とくらべて低く、血小板 AC 活性がアルコール依存症の予測因子になりうると期待されている。

ドーパミンの D₁ 受容体は G 蛋白の $\beta\gamma$ サブユニットを介して D₂ 受容体のリガンド結合に影響を与えている (D₁-D₂ 連関) が、精神分裂病患者の死後脳では正常者にくらべ、その連関が低いことが報告され、左被殻の Gi あるいは Go の機能低下の報告と考えあわせるとドーパミン-AC 系の機能亢進が疑われる。また別の研究でも左海馬旁回での α_s と AC の結合亢進が推測されていることはそれを支持するものであろう。

ここにあげたいいくつかの所見はまだ、確定されたものではなく、更なる研究が必要である。とくに二次メッセンジャーに伝達された情報は、複雑なネットワークを介して、複数の反応を引き起こす点に注意しなければならない。一つの神経伝達物質が複数の細胞内効果器に作用し、逆に複数の受容体が一つの効果器に

作用する、あるいは、PLC β 賦活によって PKC が刺激され、 β 受容体と Gs の解離が起こる (down regulation) といった二次メッセンジャー系のあいだの相互作用もある。したがって、二次メッセンジャーの変化が、すなわちある神経系の変化をあらわしていることにはならず、複雑な関係にあることを考慮して解析がおこなわれる必要がある。

(石田展弥／加藤進昌)

レビュー文献

- 1) Manji, H.K. : G proteins : implications for psychiatry. A. J. Psychiat. 146. : 746-760、1993
- 2) Lamb, T. D. and Pugh, E. N. Jr. : G-protein cascades : gain and kinetics. Trends in Neurosci. 15 : 291-298、1992
- 3) Spiegel, A. M. : Heteromeric GTP-binding proteins : an expanding family of signal transducers. Med. Res. Rev. 12 : 55-71, 1992
- 4) Walaas, S. I. and Greengard, P. : protein phosphorylation and neuronal function. Pharmacol. Rev. 43 : 299-350, 1991

〔関連語〕

G 蛋白 (GTP-binding proteins)
ホスホリパーゼ (PL) C β
アデニル酸シクラーゼ (AC)

興奮性アミノ酸と精神分裂病

Excitatory amino acid and schizophrenia

興奮性アミノ酸伝達機構

興奮性アミノ酸とは、興奮性シナプス後電位を生じさせるアミノ酸を指し、内在性物質として、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、L-ホモシステイン酸、キノリン酸などの酸性アミノ酸が知られている。これらは、神経伝達物質として機能するほか、ほかのアミノ酸およびアンモニアの代謝や蛋白合成に関与する。興奮性アミノ酸含有ニューロンは中枢および末梢神経系に広く分布しているが、脳では大脳皮質間および大脳皮質と皮質下の各部位を連絡するものが多い。興奮性アミノ酸受容体は、薬理的につぎのように分類され、各受容体遺伝子のクロ

ーニングの結果、それぞれの受容体を構成するサブユニット（斜体）が同定された〔NMDA（N-methyl-D-aspartate）型（*NMDAR1*、*NMDAR2A*～*D*）、AMPA（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate）型（*GluR1*～*4*）、カイニン酸（kainate）型（*GluR5*～*6*、*KAI*～*2*）、代謝調節型（*mGluR1*～*6*）〕。以上は、G蛋白質と結合する代謝調節型を除いて、イオンチャンネルと共役する受容体である興奮性アミノ酸に対する高親和性取り込み活性も確認されており、これまでにGLT-1、GLAST、EAAC1、EAAT4などのトランスポーター遺伝子が単離された。

NMDA 受容体遮断薬と精神分裂病様症状

近年、精神分裂病（分裂病）の病態に脳内の興奮性アミノ酸伝達の低下が関与する可能性が示唆されている。その最も重要な根拠は、**フェンサイクリジン（phencyclidine : PCP）**をはじめとするNMDA受容体遮断薬が分裂病と酷似した症状を発現させる事実である。PCPは、NMDA受容体チャンネル内の特異的結合部位（PCP結合部位：図①）に作用してチャンネルを閉じることにより、興奮性アミノ酸伝達を阻害する。PCP結合部位に作用する種々のチャンネル遮断薬（非競合的拮抗薬）のほかに、興奮性アミノ酸が結合する部位（図①）を遮断する薬剤（競合的拮抗薬）も分裂病様の異常を引き起こす。また、PCPを使用したヒトにおいて、意識障害なしに分裂病様症状がみられる場合のPCPの血中濃度は、NMDA受容体以外の神経伝達機構に影響しない低濃度であることから、NMDA受容体を介する伝達の低下と分裂病様症状との関連性が支持される。

PCPが引き起こす分裂病様状態の特徴は、幻覚・妄想などの陽性症状ばかりでなく、感情鈍麻、意欲減退、自閉などを含む陰性症状様の異常が認められ、おもに後者のために抗精神病薬を用いた治療に抵抗する点である。これは、アンフェタミン類およびコカインの乱用による精神病状態では、陽性症状が中心となり抗精神病薬がよく奏効するのと対照的である。したがって、臨床症状を横断的にとらえた場合、PCP精神病のほうがより包括的な分裂病モデルと考えられる。

実験動物では、PCPのようなNMDA受容体遮断薬投与後に大脳皮質を中心としてドーパミン（DA）ニューロンの活動が亢進する。この現象を考慮すると、NMDA受容体を介する神経伝達が阻害された状態では、DA伝達が亢進しDA受容体遮断薬である抗精神病薬に反応性の分裂病様症状が引き起こされ、DA以外の伝達系に生じた異常によって抗精神病薬に抵抗性の症状が出現すると推察される。すなわち、分裂病の“興奮性アミノ酸伝達低下仮説”は、従来の“DA伝達過剰仮説”と矛盾しない。

精神分裂病患者における興奮性アミノ酸伝達機構の変化

Kim らは、1980 年に分裂病患者の脳脊髄液中グルタミン酸濃度の低下を認め、PCP の NMDA 受容体遮断作用の発見に先がけて、分裂病における脳内興奮性アミノ酸伝達低下の可能性を指摘した。この所見自体は追認されなかったが、分裂病患者の死後脳では興奮性アミノ酸伝達にかかわるさまざまな分子の変化が報告されている（表①）。多くの症例が抗精神病薬の長期服用していた影響の検討が必要だが、脳内の興奮性アミノ酸伝達障害を反映している可能性があり注目される。

NMDA 受容体と新しい分裂病治療薬

PCP の研究にもとづいて、NMDA 受容体を介する伝達を促進する物質を、分裂病の抗精神病薬抵抗性症状の治療に応用する試みがおこなわれている。動物実験では、グリシン結合部位（図①）を刺激して NMDA 受容体機能を増強するグリシン、D-セリン、D-アラニンなどが、PCP による異常行動や DA 伝達の亢進を抑制することが示されている。また、グリシンまたはグリシン結合部位の部分的作動薬の D-サイクロセリンと抗精神病薬を併用投与した分裂病患者においては、陽性症状だけでなく陰性症状が改善した症例の報告がある。

（西川 徹）

レビュー文献

1) Bunney, B. G., Bunney, Jr. W. E. and Carlsson, A. : Schizophrenia and glutamate. In : Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress, ed. by Bloom, F. E. and Kupfer, D. J., Raven Press, New York, 1995, pp.1205-1214

2) 西川徹：分裂病と興奮性アミノ酸伝達異常、21 世紀にむけて精神分裂病を考える。隔道男、大森健一編、ライフサイエンス、東京、1994、pp.26-37

3) Javitt, D. C. and Zukin, S.R. : Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am. J. Psychiatry 148 : 1301-1308, 1991

〔関連語〕

フェンサイクリジン

NMDA 受容体イオンチャネル

ストリキニン非感受性グリシン結合部位

グリシン

D-セリン

Dopamin D2 受容体 と Glutamate NMDA 受容体

精神分裂病(分裂病)では、情動、意欲、思考、知覚などの障害を中心として高次脳機能が広範に障害され多彩な精神症状が出現することから、分裂病における 脳の情報処理障害の分子メカニズムを解明することは、情動および意欲の神経機構とその病態を理解する上でも最も有用なアプローチのひとつとなる。同時に、分裂病は一般成員の約0.8%の高率で思春期から青年期にかけて発症し、抗精神病薬の開発にもかかわらず十分な回復が得られずに慢性経過をとる場合が多い。しかし、分裂病は原因の異なる多くの因子から構成されると考えられる上、生物学的マーカーも確立されていない。また、現在分裂病患者で推定されている脳内のドーパミン伝達亢進やグルタミン酸伝達低下だけでは、分裂病の多様な異常は理解できない。

西川らの研究では、分裂病の成因、発症および種々の症状に関与する分子異常を明らかにし情動や意欲の病態生理学的研究に応用する目的で、これまでとは別の視点から、ラットを用いて分裂病様症状発現薬に特異的応答を示す未知遺伝子を検索し、分裂病患者における変化と動物の行動発現における意義を検討する。すなわち、1)分裂病が思春期以降に発症し、2)薬物による分裂病様症状も一定の発達段階以降に生じやすくなること、3)実験動物においても分裂病様症状発現薬による行動や脳の神経活動の異常は生後発達に伴って変化することなどに着目し、フェンサイクリジン(PCP)、メトアンフェタミン、コカインなどの分裂病様症状発現薬に対する応答が発達依存的に変化する遺伝子を検索する。一方、これらの薬物が実験動物に引き起こす異常を抑制する作用を示す新規内在性物質である D-セリンの代謝および機能にかかわる遺伝子を単離・同定する。さらにこのような遺伝子群に関して、発現操作を行った動物の行動変化や、ヒト相同遺伝子の分裂病における変異の有無を明らかにする。

1. 分裂病症状を引き起こす情報処理障害に関連する候補遺伝子のラット脳における探索:

分裂病様症状発現薬のうち、アンフェタミン類やコカインは主として幻覚・妄想などの抗精神病薬反応性の症状を発現させるが、PCPをはじめとする NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) 遮断薬はこれらに加えて感情鈍麻、意欲減退を中心とした抗精神病薬に抵抗する症状を引き起こすという違いがある。そこで、1)メトアンフェタミンおよびコカインに対して、発達依存的で抗精神病薬によって抑制される応答性をもつ遺伝子と、2)PCP への応答が発達依存的かつ抗精神病薬非感受性の遺伝子、を検索する。西川らは c-fos 遺伝子の発現を指標とした脳の activity mapping 法を用いて、分裂病様症状発現薬投与後の神経活動の異常は大脳新皮質、線条体または視床で最も著しい生後変化を示すことを見いだした

ことにもとづき、幼若期（生後 8 日令）および成熟期（生後 50 日令）のラットにメトアンフェタミン、コカインまたは PCP を急性投与し、これらの脳部位において、既に確立した RAP-PCR（RNA arbitrarily primed PCR）法と定量的 PCR 法を組み合わせ、薬物応答に差のある遺伝子をクローニングする。さらに抗精神病薬やその他の向精神薬に対する反応性を定量的 PCR 法により検討する。選択された候補遺伝子の全構造を決定し、in situ ハイブリダイゼーションやノーザンブロット分析によって、体内および脳内分布と細胞レベルでの局在を明らかにする。また、予想されるアミノ酸配列から遺伝子産物に対する抗体を作製し、免疫組織化学により脳内分布を検討する。

2. 新規内在性物質 D-セリンの代謝および機能に関連する候補遺伝子のラット脳における探索：

D-セリンは、NMDA 受容体グリシン調節部位の選択的なアゴニストとして知られており、西川らの研究により、1) 脳組織選択的で NMDA 受容体 R2B サブユニット mRNA と酷似した分布を示すこと、2) 細胞外に放出され、3) 脳組織に取り込まれること、4) 内在性 D-セリン濃度は L-セリンおよびグリシン代謝と関係することなどが明らかになった。したがって、分裂病様症状発現薬に拮抗することを考え合わせると、D-セリンは少なくとも NMDA 受容体の内在性調節因子であり、精神機能の制御に関与する可能性がある。そこで、分裂病の病態との関連を調べるため、アフリカツメガエル卵母細胞の発現系や RAP-PCR 法を用い、D-セリンのトランスポーター、ラセマーゼおよび D-アミノ酸酸化酵素以外の分解酵素などをコードする遺伝子のクローニングを試みる。

3. 各候補遺伝子のヒト相同遺伝子の同定：

ラットで同定された分裂病様症状発現薬に発達依存的応答を示す遺伝子群と内在性 D-セリンに関連する遺伝子群のヒトにおける機能と病態を検討するため、主にコード領域をプローブとして、ヒト脳組織の遺伝子ライブラリーをスクリーニングすることにより、ヒト相同遺伝子を単離・同定する。

精神神経病用薬

1) 抗精神病薬

2) 抗不安薬

3) 抗躁薬

4) 抗鬱薬

5) 抗癲癇薬

6) 抗パーキンソン薬

7) 睡眠薬

8) 抗酒薬

9) 抗痴呆薬

10) 脳循環・代謝改善薬

11) その他

社会と個の接点、その上に生じる病気・人間的つながり

顔の表情

目の動き

ストレス処理のための心と脳のしくみ

人の人生はストレスとの闘いであるといつてよい。生まれたときから死ぬまで、その人のライフサイクルに対応して様相を異にしたストレスが連続する。先に述べたように、ストレスはしばしば人の健康を損なう病因としての役割を果たすが、その半面、人はストレスを体験することによってそれに打ち勝つことをおぼえ、人生をより豊かに生きぬくことができる。だから、ストレスは人の発達と成長にとって、欠くことのできない教材であるといつてよい。ストレスがこのような役割を果たすことができるのは、人（もっと広くいえば生体）にストレスを処理する機構がそなわっているからである。

ストレスの処理機構のなめは心 **mind** と脳 **brain** である。心と脳（もっと広くいえば身体）の関係については古来、両者は別個の存在とする二元論（身体は亡くなっても心—靈魂は残る）と、両者は一つとする一元論（心は脳のはたらき）があるが、科学（ただし科学者のなかにも二元論を信奉する人がいる）が一元論の立場であることはいうまでもない。⁵⁾

心は脳のはたらきに依存しており、両者は一体であるといつても、次元を異にしており、心には心としてのしくみがあり、脳には脳としてのしくみがある。だから、心のしくみについては心理学、精神病理学、社会心理学などの学問が存在するし、脳のしくみについては神経解剖学、神経生理学、神経生化学、神経内分泌学、神経精神薬理学などの神経科学の専門分野が発展している。そこでストレス処理のしくみが、心と脳の両側面から研究が行われ、新しい知見が開発されている。

A, こころのしくみ

ストレス処理のこころのしくみは、こころの発達に伴って複雑になるが、その萌芽は出生とともに観察される。空腹、渇き、痛みなどの内外環境ストレスには泣き声をあげる。むずかるなどのストレス反応がみられる。このような他者の介助を求める依存的な処理から、母親の乳房を吸う、ふれる、母親にまわりつく、といったスキンシップ、アンタッチメントによる処理、おしゃぶり、体ゆすりなどの自慰的処理にはじまって、新奇刺激に対する探索、逃避あるいは攻撃などの自由選択の余地のある処理機構が発達してくる。精神分析理論は抑圧、退行、反動形成、分離、投射、取り込み、逃避、代償、置き換え、同一化、合理化、昇化などの防衛機制についてそのしくみを体系化しているが、ストレス処理のこころのしくみを考えるうえで教えられるところが多い。

出生とともに始まるストレス処理機構は生得性であるとともに、経験、教育、学習、訓練によって発達する。とくに発達期の「しつけ」が大切である。前述のように精神障害のなかにはストレス処理の未熟をもつものがあるから、その訓練が治療・リハビリテーションで活用されなければならない。

B, 脳のしくみ

ストレス処理の身体機構として内分泌系が主役を演ずることを明らかにしたのはセリエの研究であるが、それにさきだってアメリカの生理学者 Walter Bradford Cannon (1871～1945)⁶⁾ は、侵害刺激、今日というところのストレスに対抗して生体内環境の恒常性（彼はホメオスターシス homeostasis という新用語を提唱した）を回復、維持する役割を交感神経副腎髄質系が果たしていることを確かめた（キャノン学説）。

その後の多くの研究によって、ストレス処理のしくみの直接の責任者は自律神経系であるが、それらを指揮、監督する役目をもつ大脳領域が存在することがわかってきた。このストレス処理に関する脳のしくみの 1950 年代以降の研究は目ざましいものがあり、その進歩には、わが国の精神医学、神経学、神経解剖学、神経生理学、神経生化学などの関連分野の研究者も大きく貢献している。ここでは、ごくおおまかなあらしただけを述べることにする。

過労

正規会社員とパート（1/4）・臨時職員

臨界期について

昨年知能研究所の講演会でヘンシュ貴雄先生（理化学研究所、脳科学総合センター、ニューロン機能研究グループディレクター）「脳の発達に環境はいかに影響するか」という研究のお話を聞きました。

マウスの実験により生後間もない時期に片目を閉じて育てると大脳皮質内の開いている目に対するインプットは広がり、閉じた方のインプットは永久に狭くなる。臨界期の時期設定には抑制性の刺激が不可欠であるということが初めて科学的に確認されました。

人間ではこの臨界期が生後間もなくから始まり12歳頃までであろうと言われていています。しかし、アメリカではこの結果が報道陣によって誤って報道されこの時期にどんどん教え込む教育が広がり問題になったということです。

脳が発達する時期に適切な刺激が必要だということで、知識を詰め込むことではないのです。

日本では昔から「三つ子の魂百まで」という言葉があります。昔は自然に行われていた体験して学ぶということが今は少なく、知識の量が頭の良し悪しと判断されること事態が間違っているのではないのでしょうか。

脳を刺激するというのは体験であり経験です。体を動かす体験、人と接する体験、遊びの体験、体の機能、心の機能を使う経験をすることが全て脳に刺激を与え脳細胞のネットワークの機能を完成させていくのです。

このネットワークができるのが臨界期といわれる時期でこの臨界期を逸すると、同じような刺激を与えてやっても脳のネットワークが完全な形に改良されていかないということです。

私は特に幼児期に知識を覚えさせるだけの教育は脳全体の刺激ではなく記憶の部分だけの刺激にしかすぎないと思います。

もっともっと幼児期、この臨界期に経験しなければならぬことがあるのです。

脳の発達に重要な「臨界期」には何が起きているの？

子供のころ角膜が濁っていて目が見えなかった人が、大人になってから開眼手術をしても、なかなか視力を回復しません。目は見えているはずなのですが、物を「見て」認識するのが難しく、手で触ったりすることでやっと「ああ、〇〇だな」と認識できるということは、よく知られています。このような場合、視覚を獲得するためのリハビリテーションにはたいへんな努

力を必要とします。また、3～4歳までの幼児期で、たった2～3日の間、眼帯をつけたままにするだけでも、視力障害が生じることも知られています。その時期を過ぎると、眼帯をつけても、劇的な影響を受けることはなくなります。

以上のことは、「幼児期の視覚経験が視覚機能の形成に重要である」ということ、さらに、「適切な時期に、適切な刺激を与えなければ、回復困難な変化を受けてしまう」ことを意味します。また、幼児期のごく短い時間に、たいへんな勢いで視覚機能が形成されていることをも示唆しています。このように、ある機能を獲得するために、それ以前でも以後でもなく、「その時期」が特に重要な意味を持つ時期というものが存在します。それを「**臨界期**」と呼びます。**臨界期には、その特定の機能を獲得するために必要な神経系の構造が、勢いよく作られていると考えられます。**

子供の時に、ネコやサルのように眼帯のようなものをつけて外界からの視覚入力制限をした場合、大人になってその眼帯を外しても、まるで見えていないかのような行動をとります。このような動物の網膜細胞の活動を調べますと、網膜への光刺激は正常に入っており、光刺激に反応しています。しかし、大脳の視覚野での神経細胞の反応が正常ではありません。目には見えていても「**こころ**」（脳）には見えていないのです。

また、**臨界期のネコ**に縦縞だけを見せて育てると、大人になっても横線をうまく認識できません。このネコにさまざまな方向の線を見せて、その時の大脳皮質視覚野における神経細胞の反応を調べてみます。すると、正常な動物だと縦、横、斜めと、各方向によく反応する神経細胞がバランスよく存在するのに対して、縦方向の線によく反応する神経細胞が多くなり、逆に、横線によく反応する細胞が少なくなっています。

さらに、第一次視覚野には**眼球優位コラム**（コラムともいう）というものが存在しますが、右目からの情報が入ってくる部分と左目からの情報が入ってくる部分が分かれていて、個々がコラムを形成しています。個々の目に優位に反応するコラムは互いに一つおきに並んでいて、大脳皮質視覚野を表面から見ると、左右左右…とコラムが縞模様のように並んでいます。

上の図はコラム発達の様子を模式的に表しています。白い枠が一方の目に応答するコラムを表し、黒い枠がもう片方の目に応答するコラムを表します。正常に発達した動物では図の左一番下のように、大脳皮質の視覚野には、左右の目に対応するコラムが同じ大きさで白・黒・白・黒…と順番に並んでいます。生まれてすぐ白い枠に対応する方の目を閉じて、光が入らないようにすると、大人になって両目を開いても、閉じなかった目に対応する黒い枠のコラムしかありません。生後2週間、3週間と発達が進んでから白い枠のコラムに対応する目を閉じると、開いている側の目に対応する黒い枠で表されるコラムが大きくなりますが、閉じた側の目に対応する白いコラムも、大人になっても小さいながら存在するようになります。6週間が過ぎると、もう片目を閉じて、白い枠のコラムと黒い枠のコラムの大きさには違いがなく、眼球優位コラムの形成には影響を与えることはなくなります。この**6週間**が、視覚野のコラム形成の「**臨界期**」にあたります。

おそらく、最初は両方の目に応答する細胞が、発達が進むにつれて、入力のある方の目にだけ応答するように性質を変えてしまうのです。よく使われていた経路が他の経路の成長を抑制して、自らはもう一方の働きを補うかのように大きくなっていくのです。

ヒトを含む霊長類のほとんどは、視覚情報を重視して行動の基とする視覚動物です。私たちは視覚に関する事実を、体験的に理解しやすい性質を持っています。そのため、臨界期に限らず、神経系の研究や実験も、視覚に関するものが最も多いのです。しかし、他の機能についても同様の発達経過があり、それぞれの臨界期が存在すると考えられます。

回し車などのおもちゃをたくさん入れたカゴで、ラットを数匹いっしょに育て（豊かな環境）、一方では、一匹だけのおもちゃのない小さなカゴで育てます。（貧しい環境）。すると、豊かな環境のラットの方が脳は大きくなり、神経細胞の樹状突起の枝のほり具合までよくなります。また、母体の栄養・環境などが胎児の神経系に限らず、さまざまな側面に影響を及ぼすという報告もあります。

神経細胞は胎児期にのみ作られ、その後は分裂能力を失い、後は減少するだけということを考えますと、発達期における環境の影響は特に大きいといえます。さまざまな機能が形成される胎児期、新生児期、幼児期に、豊富で、かつ適切な環境が存在するということが、個体のその後にたいへん重要なことなのです。

イノシシを家畜化したものがブタです。イノブタというハーブが簡単にできることから、その近さがわかります。この2種類を比較しますと、イノシシの方が脳が大きいのです。特に、視覚と関係にある後頭部に、その違いが顕著に表れています。確かにブタは人間に飼われているのですから、外敵を感知したり、餌を捜す機能をイノシシほどには必要としません。「余分な機能は退化する」という法則にあてはめると、おそらく脳が縮小してもよいでしょう。

また、一方では、「ヒトは自らを家畜化した動物である」という考えがあります。このイノシシとブタの例は、このまま「ヒト」という種が、便利な文明生活に慣れて、外界の信号に敏感に反応しなくても生活ができるようになり、より「自己家畜化」を進めていくことに対して、問題を投げかけているのではないのでしょうか。

（山下）脳の謎を解く①久保田 競編より（1995年）朝日文庫

.....

臨界期 (運動・精神・こころ) と教育 (津本より)

The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. Hubel DH, Wiesel TN. J Physiol. 1970 Feb;206(2):419-36.

Functional architecture of area 17 in normal and monocularly deprived macaque monkeys. Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1976;40:581-9.

The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. J Comp Neurol. 1980 May 1;191(1):1-51.

Anatomical demonstration of columns in the monkey striate cortex. Hubel DH, Wiesel TN. Nature. 1969 Feb 22;221(182):747-50.

Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. Wiesel TN, Hubel DH. J Neurophysiol. 1965 Nov;28(6):1060-72.

幼若ラットを遊具が多く刺激に富むケージで飼育すると、そうでないラットに比べて大脳皮質が厚くなり、皮質ニューロンの樹状突起の発達が良くなることは既に 1960 年代に Rosenzweig や Diamond らによって報告された。この変化は特に視覚野に顕著なことも知られている。また、子ネコや子ザルを使った動物実験において、生後初期の入力に対応して視覚野神経回路のコラム状構造や神経細胞の光反応性が変化することも知られている。このように大脳皮質の構造と機能に変化が生じることが、遊びの少なさ等の乳幼児期の環境がヒトの脳発達、ひいてはヒトの人格形成に重大な影響を与える生物学的基盤と考えられている。

一方、神経成長因子で代表される神経栄養因子は発達期の脳において、神経細胞の分化や突起の伸長及びその維持に関与していることは古くから知られている。また、最近、神経栄養因子の一つである脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, 略称 BDNF) が、眼優位コラムの形成等大脳皮質における神経回路網の形成に関与していることが我々を含めた幾つかの研究室から報告された。そこで、本研究では子ネコの大脳皮質視覚野における眼優位コラムの形成に及ぼす入力遮断の影響、及びその変化に対する BDNF の作用を調べた。その結果、以下のことが明らかとなった。

3. 生後 5-7 週の子ネコにおいて、大脳皮質に留置した浸透圧ミニポンプから BDNF を直接

視覚野に持続的に投与すると、遮閉眼から入力を受ける眼優位コラム及び開眼側から入力を受けるコラムの両者とも拡大した。

4. このようなBDNFの眼優位コラム拡大作用は成熟ネコではみられなかった。

以上の結果は、乳幼児期の入力が大脳皮質視覚野の構造と機能の発達に影響を及ぼすこと、及びこのような発達期の変化には脳由来神経栄養因子が関与していることを示唆している。

Hata, Y., Ohshima, M., Ichisaka, S., Wakita, M., Fukuda, M. and Tsumoto, T. (2000) BDNF expands ocular dominance columns in visual cortex in monocularly deprived and non-deprived kittens, but not in adult cats. *J. Neurosci.*, 20RC57, 1-5.

Kohara, K., Kitamura, A., Morishima, M. and Tsumoto, T. (2001) Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science*, 291, 2419-2423.

Ichisaka, S., Katoh-Semba, R., Hata, Y., Ohshima, M., Kameyama, K. and Tsumoto, T. (2003) Activity-dependent changes in the protein level of brain-derived neurotrophic factor but no change in other neurotrophins in the visual cortex of young and adult ferrets. *Neuroscience*, 117, 361-371.

Kohara, K., Kitamura, A., Adachi, N., Nishida, M., Itami, C., Nakamura, S and Tsumoto, T. (2003) Inhibitory, but not excitatory cortical neurons require presynaptic BDNF for dendritic development, as revealed by chimera cell culture. *J. Neurosci.*, 23, 6123-6131.

Jiang, B., Kitamura, A., Yasuda, H., Sohya, K., Maruyama, A., Yanagawa, Y., Obata, K and Tsumoto, T. (2004) Brain-derived neurotrophic factor acutely depresses excitatory synaptic transmission to GABAergic neurons in visual cortical slices. *Europ. J. Neurosci*, 20, 709-718.

「発達脳視覚野の可塑性とそのメカニズム」

津本忠治（大阪大学・医学部）

大脳皮質視覚野では、幼若動物を異常入力に暴露して飼育すると入力に対応して機能変化が起きることが1960年代より70年代にかけて見つけられた。このように、生後発達の初期に視覚野機能が入力に対応して変わることを視覚野の可塑性と呼び、脳の可塑性の代表的な例の一つとして考えられている。1970年代末になってこのような視覚野の可塑性の基礎には長期増強や長期抑圧を起こす可塑性シナプスがあると考えられるようになった。つまり、シナプス長期増強や抑圧は、視覚野では、生後環境に応じて大脳皮質機能を調節するメカニズムの基礎にあると考えられている。

我々は数年前にこの視覚野の可塑性にグルタミン酸受容体の一つであるN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体が重要な役割を果たすことを示唆したが、その後幼若ラットの視覚野における長期増強の誘発にこの受容体が実際に関与していることを見いだした。NMDA受容体は高頻度(テタヌ)入力によって賦活されると Ca^{2+} を流入させることが知られているので、以上の結果はシナプス後部で増加した Ca^{2+} が長期増強誘発のトリガーとなることを示唆している。実際、最近我々は、高頻度入力によってそのような変化が起きることを、 Ca^{2+} 蛍光指示薬を使った実験によって見いだしている。

この長期増強誘発の Ca^{2+} トリガー説をさらに検証するために、 Ca^{2+} キレーターを幼若ラット視覚野II/III層ニューロンに直接注入する実験を行なったところ、シナプス伝達の長期抑圧が生じることを見いだした。この結果は、テタヌ入力に応じてシナプス後部で Ca^{2+} が増加した場合には長期増強・増加が、ある閾値以下に抑えられた場合には長期抑圧となるを可能性示している。言い換えれば、視覚野の可塑性シナプスはシナプス後部の Ca^{2+} 濃度によって伝達効率変化のモードを増強あるいは抑圧へと変えることを示唆している。さらに、このモード変化の基礎にある物質の一つとして最近我々は Ca^{2+} ・カルモデュリン依存性キナーゼII及び蛋白質フォスファターゼIIb(カルシニューリン)の関与を示唆する結果を見いだした。このキナーゼやフォスファターゼの役割についても論じたい。

脳発達と学習

大阪大学医学部教育研究センター 津本 忠治

はじめに

子どもの学習能力が大人よりはるかに優れていることは、ご存じの通りです。これは発達期の脳が格段に高い学習・記憶の能力をもつためと考えられます。ここでは、発達脳が高い記憶や学習効率をもつメカニズムについて、神経細胞やシナプスの冗長性と可塑性をキーワードにして紹介します。

われわれの脳には何百億個という神経細胞があり、一個の神経細胞がそれぞれ数千から数万の接点、すなわちシナプスによって結合し、全体として、とてつもなく複雑な神経回路網を形成しています。しかも、この回路網は一群の神経細胞が遠隔の細胞群に特異的にかつ一定のパターンで結合するという、整然としたものです。一個の受精卵が分裂を繰り返して複雑精緻な神経回路網を形成することは、考えてみれば不思議な現象です。幸い、最近の分子生物学の発展により、神経細胞が誕生して神経回路が形成される発生初期の過程はかなり明らかになりつつあります。それにともなって、いわゆる遺伝情報によって形成される神経回路網は、おおまかというか、間違いや無駄の多い冗長なものであることが判明してきました。冗長な回路をまず形成することによって、生後環境に適応した神経回路をつくりやすくしていると考えられます。つまり、入力に対応して変更しやすいような神経回路が遺伝情報によって形成されているわけです。ここでは、その後、発達後期に起こる現象について説明します。

「サイレントシナプスが目を覚ます」

"幼弱な脳から成熟した脳への発達過程"

独立行政法人科学技術振興機構〔理事長：沖村憲樹〕と国立精神神経センター神経研究所の診断研究部〔中村俊部長〕とは、脳のサイレントシナプス（存在はしているが機能していないシナプス）が脳に由来する神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor : BDNF)によって活性化されることを明らかにした。これは、中村グループと科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業チーム型研究の「回路網形成における神経活動の関与メカニズム」（研究代表者：津本忠治 大阪大学大学院医学系研究科教授）との共同研究による成果で、米国科学アカデミー紀要 PNAS（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America）に掲載される（2003年10月28日）。

幼弱な動物の中樞神経系に存在するサイレントシナプスが活性化され、機能を発現するに至るまでには、後天的な環境因子が重要な役割を果たすと考えられているが、その機構は明らかにされていなかった。今回、BDNFが神経の活動と協調しあうことによってサイレント・シナプスを活性化することを見出した。サイレントシナプスが活性化すると、神経活動を受け取り、更に他の神経細胞に信号を発信できるようになる。

この発見によって、脳科学の見地から、感受性の高い時期に質の高い適切な学習・教育を行うべきという従来の現象論を物質的な裏付けをもって理解することが可能となった。このように、脳の発達過程の解明の一助になると同時に、今後研究が進めば、人の幼児期の教育はもとより、生涯学習のありかたの理解にまでも繋がることが期待される。

I. サイレントシナプスの機構

我々の脳にはシナプスと呼ばれる脳内の神経細胞の間を結びつける部位があり、この特殊な構造を介して、ニューロン間の情報伝達が行われている。シナプス自身の発達は、“遺伝的素因”と“環境因子”の二つによって定められて来る。即ち、シナプスは遺伝子によって決められた通りに生後単調に発達していくのではなく、外的刺激が質的あるいは量的に有るか否かで大きく変わってくる。しかも、感受性の高い時期（臨界期）に格段の変化をとげ、この臨界期に獲得された変化は、生涯にわたり安定して定着する。このような現象は経験的に知られて来たが、それを説明する科学的な根拠の詳細はよく分かっていない。

“遺伝子”によって形成される神経回路網は甚だ大雑把なものであり、成長と共に“環境”に適応した神経回路網に再形成されると考えられている。再形成に際しては、活動をしない神経細胞—いわば無駄な神経細胞—が排除されるとされる。中でも、グルタミン酸を伝達物質とする興奮性神経のシナプスには、神経活動を伝達できる活性型のシナプスに加えて、シナプスの形態を保持するものの神経活動を伝達する機能を持たないシナプス、すなわち“サイレントシナプス”が存在すると提唱されてきた。

シナプスがサイレント（非活動的）であることに関しては、二通りの可能性が議論されている。すなわち、一つは (i) シナプスの前部の機能が欠損していること、いま一つは (ii) シナプス後部の機能が不十分であること--である。現在では、(ii) の可能性の方が有力である。この場合には、シナプス後部を構成する2種類のグルタミン酸受容体（NMDA受容体とAMPA受容体）の関係から次のように推測される。生後間もない幼弱な脳ではNMDA受容体の発現自体は認められる。しかしながらNMDA受容体は充分には機能せず、神経伝達物質が放出されても、受け手のNMDA

受容体がキャッチし転送してくれないため、次の神経に情報が伝達されない。（この NMDA 受容体の活動性が強く抑制されているのは、共存するマグネシウムによるといわれている。）

ところが、脳が成熟するに従い、NMDA 受容体の近傍に AMPA 受容体が出現し、放出された神経伝達物質に先ずこの AMPA 受容体が反応し、その興奮が NMDA 受容体の抑制を取り除くようになる。その結果、神経活動は次の細胞に伝わるようになる。すなわち活性型のシナプスとなる訳である。このような機構で、サイレントシナプスに機能が発現するのではないか、と言われてきた。

II. サイレントシナプスの活性型への変換に係わる BDNF 関与の裏付け

～BDNF ノックアウトマウスの実験から～

今回我々は BDNF ノックアウトマウスを用いて、サイレントシナプスの活性型シナプスへの変換を検証することとした。BDNF ノックアウトマウスの脳の視床一大脳皮質スライスを標本とし、その中から、興奮性ニューロンのサイレントシナプスを調べてみた。その結果、以下のような知見が得られた。

- (i) 野生型標本に比して、この標本にはサイレントシナプスが豊富に存在している。
- (ii) 神経伝達物質放出と神経細胞の興奮を起こす刺激を加えても活性型シナプスに変換できない。
- (iii) BDNF の添加により AMPA 受容体を発現する部分的な活性型シナプスに変換される。
- (iv) (ii) 及び (iii) を同時に加えることによって完全な活性型シナプスとなる。
- (v) AMPA 受容体の発現には細胞内カルシウムの上昇が必要であり、シナプス膜上で安定化されることが必要である。

以上の結果から、シナプスの成熟には神経の興奮に加えて BDNF が大きな関わりを持つことが明らかとなった。これまで、BDNF はサイレントシナプスの活性化という観点からの研究はなされていなかった。また、発達期のサイレントシナプスが活性型のシナプスに変換される過程についても盛んに研究されてきたが、BDNF がサイレントシナプスの活性化に関与しているという直接的な証拠は得られていなかった。しかし、今回の研究成果から初めて、BDNF が発達期のシナプス形成にも重要な役割を果たしているということが明らかとなった。

今後の課題：神経活動と BDNF との相乗効果が発揮される仕組みを解明するこ

とが今後の重要な課題である。この点についても、現時点で、シナプス後部のカルシウム濃度の上昇が重要であること、AMPA 受容体の細胞内輸送の制御に問題を解く鍵があることは掴んでいる。

また、脳には興奮性の細胞と抑制性の細胞との両タイプの細胞が存在するが、興奮性のシナプスはどちらの細胞ともシナプスを形成する。しかし、その過程はBDNFによって異なった様式で制御されていることも示唆されているため、特定の回路がどの程度興奮し、逆に抑制されるかというトータルにみた回路の出力調節についても今後の研究の進展が期待されている。

III. 研究成果の社会的意義 ～生涯教育への適用の可能性

脳の発達の仕組みを明らかにすることは、幼児期・若年期における学習方法や老年期における脳機能の維持等の育児や学習指導にもつながる可能性を秘めている。脳科学という基礎科学を教育という社会科学に適用することで全く新しい分野が融合して形成することが期待される。

特に、近年の少子化により、子供の健やかな身体的、心理的発達に対して社会の関心は高まっている。また、子供をとりまく社会経済的環境の整備は遅れており、心理的な不安定性、脆弱性を抱えたまま成長している子供たちも少なからず存在する。学級崩壊も看過できぬ社会問題となっている。従って、社会経済的環境の整備と共に、脳科学の成果を広く教育や文化政策に還元し、子供の健やかな成長、成人の再教育などのためのオープンなフォーラム活動を発展させることが急務である。

このような社会情勢に照らし合わせると、脳の発達研究は社会的にも極めて重要な意義をもっている。とくに、個人の遺伝的素因と環境因子は特定の高感受性期、すなわち、臨界期にダイナミックな相互作用を行い、その帰結はその個人の生涯にわたって深い影響を及ぼす。今回、我々は、脳の興奮性シナプスの発達が神経細胞の電気的活動（環境因子はこの活動に翻訳されて脳に伝えられている）と脳に由来する神経栄養因子（遺伝的素因であり、そのタンパク質の発現レベルの調節は分裂病の発症とも関連があることが最近報告されている）の協調的な働きで起こっていることを見出した。この結果は、臨界期における適切な働きかけの重要性を示すものである。

また、動物実験から、餌と水だけで育てた場合に比べ、豊富な遊具のある環境で育てた場合の方が脳細胞の新生が増加することが明らかになった。この種の実験を重ねていくことで、より効果的に教育するには、あるいはどのようなストレスを避けるべきか、といったことを具体的に明らかに出来る可能性がある。さらに、成体の脳にも多能性幹細胞が存在し適切な刺激で神経細胞が新生し、シナプスを形成することが明らかにされつつあるため、発達期のシナプス形成の研究から得られた知見を

生涯教育に適用してゆく可能性も生まれている。

<図>

[BDNF is essential for maturation of silent synapses](#) BDNF はサイレントシナプスの成熟に必須である

<用語解説>

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor。脳由来神経栄養因子。

受容体 : 特定の物質を特異的に受け取る「手」の働きをするタンパク質分子。

NMDA 受容体及び AMPA 受容体 : それぞれグルタミン酸受容体の一つ。

NMDA 受容体 : N-メチルD-アスパラギン酸受容体。記憶と学習等に関与している脳内神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の一つ。

臨界期 : 感受性期とも言い、特定の経験に対し特に敏感になる時期。

シナプス : 神経と神経の接合点で 10~20nm の隙間があり、神経伝達物質によって信号が伝えられる。

シナプスの可塑性 : シナプスは固定されたものではなく、神経の興奮性に合わせて変化することから記憶・学習の根本にあるものと考えられている。

神経栄養因子 : 神経細胞に対して生存、維持、発達、病的状態の防御などの作用を及ぼす蛋白質を総称したもの。

神経軸索 : 神経の細胞体から出る長い突起でその末端は次の神経にシナプスを作り興奮を伝える。

「補足説明」

<発表論文題名>

Brain-derived neurotrophic factor-dependent unmasking of "silent" synapses in the developing mouse barrel cortex

脳由来神経栄養因子に依存したサイレントシナプスの活性化

（臨界期 / 感受性期）

D・H・ヒューベルとT・N・ヴィーゼルが行った子猫の実験等により注目されるようになりました。どんな実験かと言いますと、生まれたばかりの子猫のまぶたを縫い合わせ、数月間そのままに放置しておいたのです。

（何とむごい！）数ヵ月後に抜糸してみたところ、目に映っているものが何であるのかを認識する機能が失われていたのです。そして、この機能は2度と回復することがなかったのです。このことから、ある機能を獲得するためには、適切な期間があるのではということになり、その期間が臨界期または感受性期と呼ばれています。人間の場合は、脳の一部に障害を受けても、別の脳領域が働くなどして多少は回復する場合がありますが、最近の脳研究で明らかにされてきています。

例えば言語の場合、損傷が2歳前であればかなりの程度まで立て直しが利き、別の領域が肩代わりしますが、

4歳位に達しますと、言語のしなやかさがやや損なわれ、損傷が重い場合学習障害は招くが、覚えた言語の

大半は残っています。

しかし、言語回路を作る好機が終わる頃にいったん失った言語は、半永久的に戻ってこないといわれています。

やはり臨界期には、生きるために必要な刺激や心を豊かにする刺激は、時機を逸せず与えることが必要です。それぞれの臨界期が幼児の期間に集中していることは確かなのですが、脳の領域（感覚野・運動野・連合野など）ごとにそれぞれ臨界期が異なっています。臨界期は、環境から刺激が入ってきた時、脳の中の覚えたり・感じたりする神経回路が、その刺激の影響で集中的に作られたり、回路の組み換えが盛んに行われる時期なのです。そして、一つの機能の臨界期は、一生のうちで1回きりなのです。ということは、幼児のうちに様々な刺激を脳に与えておいた方が絶対に良いということになりそうです。言語系では、生後約6ヶ月ぐらいから神経回路の組み換え（臨界期）が始まり、12歳前後で臨界期が終わるといわれています。また、絶対音感は遅くとも3・4歳までに訓練しておかないと正しい音階が判断できないといわれています。

例えば、鳥はオスがメスにラブコールを送るために歌をさえずります。

そのさえずり方を子供の鳥は父親から学ぶのですが、3段階の臨界期があるのです。

臨界期は生後30～60日の間

①『歌を聞く』（学習する）

この期間に、父親などからモデルとなる歌を聞くという体験をしておかないと、その小鳥は絶対に歌をさえずらなくなってしまいます。

②『聴いている歌と、自分の発声する歌の一致』

自分の歌を聞き、脳の中に保存しておいたモデルの歌と比較しながら繰り返し練習するという筋肉の運動が、この時期に何らかの原因で出来ないと、後で筋肉が治っても歌をさえずることができないのです。

③『固定化』（自分の歌がしっかりと定着）

この時、まだ脳は外界の刺激に対して柔らかい状態なので、別の運動が入ってきたりするとせっかく学習したものが崩れてしまいます。

機能によって異なる『臨界期』に必要な刺激を受けて、しっかりと練習しておかないと、完全にうまく歌をさえずることが、一生できなくなってしまうのです。

脳の発達には抑制性の刺激が不可欠であることを発見 —脳も甘やかすと発達しない？—

理化学研究所・脳科学総合研究センター(伊藤正男所長)は、マウスの脳の発達時期を司る要因が情報伝達の抑制性であることを初めて発見した。

マウス大脳皮質の視覚領(両目からの情報を最初に受取る領域)では、生後のある時期に限って視覚刺激により神経回路の再構成が起こる(この時期を臨界期という)が、臨界期を過ぎた後はこの現象は起こらない。しかし今回、情報伝達の抑制性(情報伝達を弱めるように働く機能)を人工的に押さえたマウスでは、薬剤により抑制性の刺激を与えると、大人に成長した後でも視覚刺激による神経回路の発達が起こることが初めて確認された。このことより、神経回路の再構成には抑制性の刺激が不可欠であることが明らかとなった。この発見は脳の構成原理の解明に新たな知見を与えるとともに、脳の正常な発達手法や、再生・移植した脳組織を正常に機能させることへの

可能性も期待される。

本研究の成果の詳細は、Nature 誌(英国)3月9日号で発表される。

背 景

一般的に大人が外国語を習得するのは難しいが、小さな子供たちはそれほど苦もなく習得することが出来る。このように、若い脳では経験に応じて神経回路の組み換えや再構成を行う能力(「可塑性」という)が高いが、この能力は大人になるにつれて衰えていく。大脳皮質の視覚領(後頭葉にあって両目からの情報を最初に受けとるところ)では、生後のある時期に限って目からの視覚刺激により可塑性が発現し、神経回路が発達して視覚が完成される。この時期を「臨界期」といい、臨界期の前や後では視覚刺激を受けても神経回路の再構成は起こらない。この臨界期が起こるメカニズムや意義についてはこれまで全く分かっていなかった。

理化学研究所・脳科学総合研究センター・神経回路発達研究チーム(Takao. K. Hensch(タカオ・K・ヘンシュ)チームリーダーら)では、臨界期における可塑性の発現と神経回路の発達に関する研究を行ってきたが、その一環として、神経回路の発達と情報伝達の抑制性(注1)との関係に着目し、研究を行った。

手 法

情報伝達の抑制性を押さえたマウス、具体的には抑制性を担う遺伝子を阻害したマウス(ノックアウトマウス)を用いて、視覚刺激による可塑性の発現を指標として臨界期と抑制性との関係をこのノックアウトマウスと通常のマウスについて調べた。

視覚刺激による可塑性の発現については以下のようにして調べた。
マウスの片目を覆って数日間飼育し、片目を覆う前と後の時点で、左右の目ごとに光刺激(コンピュータ画面上に画像を表示する)を与え、視覚領の各神経細胞がどちらの目からの

光刺激に良く応答するかを電気生理学的に測定した。

正常なマウスでは、視覚領の神経細胞は左の目からの光刺激に良く応答するものと右の目からの光刺激に良く応答するものが一定の割合で存在している。また、臨界期にないマウスでは、片目を覆って飼育する前と後でもこの割合は変化しない。

しかし、臨界期のマウスの片目を覆って飼育すると、覆わなかった目からの視覚刺激により神経細胞に可塑性が発現して神経回路が発達するで、覆わなかった目からの光刺激に良く応答する神経細胞の割合が増加する。従って、片目を覆って飼育した結果、覆わなかった目からの光刺激に良く応答する神経細胞の割合の増加が起これば、臨界期が出現したことになる。

成 果

1) 情報伝達の抑制性を押さえたノックアウトマウスでは、大人に成長するまでの間に可塑性は発現せず、従って臨界期も出現しなかった(図の左側)。しかし、この成長したマウスに、抑制性の刺激を与える薬剤(ジアゼパム:精神安定剤の一種)を投与すると可塑性が発現した(図の右側)。すなわち、成長したマウスに人工的に臨界期を出現させることに成功した。

2) 正常なマウスに、臨界期が出現する前の、生まれて間もない時期に同じ薬剤を投与することにより、通常よりも早く臨界期を出現させることが出来た。生まれて間もない時期では、脳内神経回路の抑制性が十分に発達していないこと、及び1)の結果から、可塑性の発現(臨界期の出現)には一定のレベルの抑制性の刺激が不可欠であることが明らかとなった。

3) 臨界期を経た正常なマウス及び薬剤により人工的に臨界期を出現させたマウスのどちらも、臨界期を過ぎた後では薬剤を投与しても再び臨界期を出現させることは出来なかった。これより、臨界期は生涯のうち1回しか出現しないということが分かった。

これらの結果より、マウスの視覚領では神経回路の発達が起こる臨界期の出現には一定のレベルの抑制性の刺激が不可欠であり、また抑制性を操作することにより臨界期の出現時期を変化させることが出来る、ということが初めて示された。

今後への期待

本研究の成果は、これまで不明だった臨界期のメカニズムに情報伝達の抑制性という一つの要因を初めて示したものであり、今後の臨界期のメカニズムについては脳の構成原理の解明の研究に新たな知見を与えるとともに、脳の正常な発達手法や再生・移植した脳組織を正常に機能させることへの可能性も期待される。また、神経回路の発達に、抑制性という、一見反対方向に思える要因が必須であるというのも興味ある点である。さらには、臨界期が生涯のうち1回しか出現しない、ということも臨界期の意義というものを考える上で興味深い。現在、これらに関して引き続き研究を進めている。

また、視覚刺激による神経回路の発達における臨界期の存在は、鳥の刷り込み現象に代表される親子関係といったことにも関わりがあると考えられており、このような方面への貢献も期待される。

(注1)情報伝達の抑制性

神経細胞には、情報伝達を強める方向に働くもの(興奮性)と弱める方向に働くもの(抑制性)の2種類があり、抑制性の神経細胞は神経回路中の情報伝達に何らかの調節を加えているものと考えられている。脳の中では興奮性の神経細胞が80%、抑制性の神経細胞が20%の割合で存在している。

(問い合わせ先)

理化学研究所 脳科学総合研究センター(BSI)

神経回路発達研究チーム

(Takao. K. Hensch(タカオ・K・ヘンシュ)チームリーダー、Ph. D.)

tel 048-462-1111 内線 7211

(報道担当)

理化学研究所広報室 吉垣

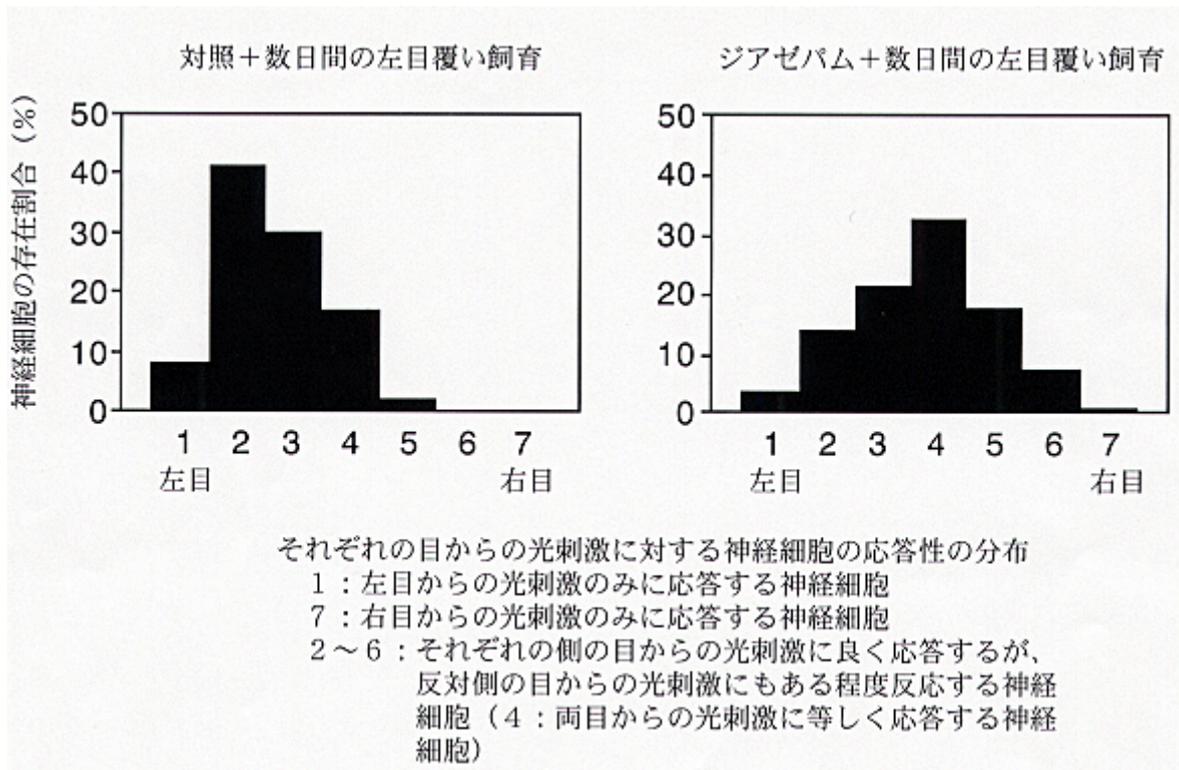
tel 048-467-9271、fax 048-462-4715

WWWページ:

<http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/index.html>

Email: koho@postman.riken.go.jp

**図 情報伝達の抑制性を押さえたノックアウトマウスの片目
覆い飼育による視覚領神経細胞の可塑性の発現**



左:成長した大人のノックアウトマウスに薬剤(ジアゼパム)による抑制性の刺激を与えないで、左目を数日間覆って飼育した後のそれぞれの目からの光刺激に対する神経細胞の応答性の分布。少し左目の方に片寄った応答性の分布をしている。なお、覆う前や、さらには正常なマウスの臨界期にない時期に左目を覆って飼育した前後でも同様な分布となる。

右:成長した大人のノックアウトマウスに薬剤(ジアゼパム)による抑制性の刺激を与えて、左目を数日間覆って飼育した後のそれぞれの目からの光刺激に対する神経細胞の応答性の分布。応答性の分布が、覆っていない右目の方に移動しており、視覚刺激により右目からの光刺激に対する神経細胞の可塑性が発現して神経回路が発達したことを示している。なお、正常なマウスの臨界期に左目を覆って飼育した後も同様な可塑性が発現する。

睡眠の視覚経験依存的な発達とその臨界期を発見

— 睡眠も育つ —

理化学研究所 *Press Release* 平成 15 年 5 月 19 日

理化学研究所(小林俊一理事長)は、発達期のネコ、マウス視覚系において視覚機能同様に睡眠もまた視覚経験により発達することを発見し、かつその睡眠の可塑性^{*}は生後の限られた時期(臨界期)に生じることを世界で初めて示しました。理研脳科学総合研究センター(甘利俊一センター長)、神経回路発達研究チームヘンシュ貴雄グループディレクター兼チームリーダーおよび宮本浩行・片桐大之研究員らによる研究成果です。

記憶の定着に睡眠は不可欠の役割を担っていることが従来から示唆されてきましたが、当研究グループは逆に記憶・学習などに関わる覚醒時の経験がどのように睡眠に影響するかを研究が進んでいる視覚系で明らかにしました。生後間もない発達期の動物を完全な暗室で育て視覚経験を妨げると、成熟した後も視覚皮質において特異的に睡眠中の脳活動(脳波)が顕著に低下することを見出しました。成熟動物から視覚経験を奪っても睡眠に変化はなく、マウスでは生後1~2ヶ月に睡眠の可塑性の臨界期が存在することが分かりました。さらに遺伝子欠損マウスを用い、この可塑性はNMDA型グルタミン酸受容体の活性化を介した分子メカニズムに基づくことを見出しました。

今回の発見はシナプス可塑性を通じて睡眠と視覚システムを強く結びつけ、依然謎の多い記憶・学習と睡眠の役割を神経回路のレベルで解き明かす上で糸口となるものです。本研究は若い脳の発達と睡眠との関係の基礎的理解から睡眠障害をもつ患者の医学的診断など広く貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Neuroscience』のウェブサイト上のアドバンス・オンライン・パブリケーション(AOP・5月19日付)に発表されるとともに、6月号に掲載されます。

1.背景

睡眠は脳可塑性の回復やヒトや動物の記憶・学習を成立させる上で重要であることが従来から指摘されてきました。脳の海馬領域での経験に関連した神経活動や鳥の歌生成に関連した神経活動、あるいは学習後のヒト脳活動が睡眠中に再活性化するという報告も相次いでなされています。睡眠と中枢神経系の可塑性は

互いに影響を及ぼし合っている可能性は極めて高いわけですが、その実験的根拠の多くは断眠実験に基づくか、複雑な学習行動が要求される系で行われており、睡眠がどのようにして神経回路に働きかけ、いつどこで変化しているのかを回路網レベルで知ることは困難でした。

そこで研究グループは視覚系の可塑性に注目しました。発達期の脳の視覚系は視覚経験を適切に受けることによって正常な視覚機能を獲得すること、その成立が限られた期間にのみに存在する臨界期をもつことなどが豊富な研究により確立されています。

一方、視覚神経回路は覚醒時には視覚情報処理を担いますが、脳が睡眠に入ると同じ視覚回路に自発的に組織立った神経活動のリズム(脳波など)が引き起こされます。この解剖・生理学的に情報処理様式が深く研究されてきた視覚系と睡眠を可塑性の観点から我々は直接結びつけることを試みてきました。最近、米国の研究グループは若いネコの睡眠を奪うことにより視覚野可塑性が極度に阻害されることを報告しましたが、同じ時期、私たちは逆に視覚経験を操作したときに睡眠に変化が現れることを突き止めました。

2. 研究手法と成果

研究グループは出生時から成熟するまで完全な暗室で飼育された(Dark-Rearing: DR)ネコあるいはマウスと正常な視覚経験を受けた対照群(Light-Rear: LR)の視覚皮質から睡眠中の脳波を長期的に記録しました。DR群では、対照群と比べて、徐波睡眠^{※2}(またはノンレム睡眠)脳波の周波数解析による1-4 Hzのデルタ成分^{※3}は統計上有意に低下していました。一方、同一個体から記録した体性感覚野の脳波に統計的差はありませんでした。視覚野のデルタ成分は動物を光環境に戻すことで徐々に(1-2ヶ月)回復させることができました。

また、生まれてから直ちに1ヶ月間暗室で育て、光環境に戻した場合、あるいはすでに成熟した動物を長期間暗闇に置いた場合も睡眠に変化は生じませんでした。しかし興味深いことに生後1ヶ月間正常な環境で飼育され、続いて暗室で1ヶ月間を経過したところ、生まれてから長期間DRした動物同様に著しいデルタ成分の低下をみました。

これらのことから、発達期のネコやマウスの視覚系においては、睡眠も視覚経験により発達することが示されるとともに、他の脳機能(例えば言語獲得など)と同様に生後の限られた時期(1~2ヶ月)に変化することができるような臨界期をもつことが示されました。

さらに、シナプス可塑性に深く関与するN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受

容体機能が低下したマウス(NR2A サブユニット^{※4}欠損マウス)を用いた実験により、この睡眠の可塑性が視覚機能の可塑性と分子的基盤を共有し、脳内NMDA受容体活性化の程度を強く反映していることを支持する結果を得ました。

3.今後の展望

これまで、記憶・学習に睡眠が重要であることを示す研究が進展してきましたが、驚くことにその睡眠自身もまた覚醒時の視覚経験により大きく影響されることが本研究により明らかになりました。また、本研究は睡眠発達の臨界期が存在することを示した世界初の例です。睡眠の役割に関する研究は記憶の問題を含め未だ現象論に留まり、未知の問題が山積しています。視覚系という脳研究でよく研究されている分野との密接な関連が明らかになったことは神経細胞、神経回路網のレベルから睡眠機能を解き明かす上で絶好のモデルを今後提供していくと思われれます。また睡眠の健全な発達に関する知見は脳と身体の健やかな成長という観点からも広く社会に還元されるでしょう。

補足説明

※1 可塑性

外部からの刺激に応じて脳の形体が変わる粘土のような性質。

視覚野可塑性: 視覚経験によって視覚回路の機能(方位選択性、眼優位性など)を変化させ保持する性質。

※2 徐波睡眠

睡眠は一般に徐波睡眠(ノンレム睡眠ともいう)とレム睡眠に区別される。睡眠時間の多くは徐波睡眠で占められ、このとき高振幅の電気活動のリズム(脳波)が観察される。

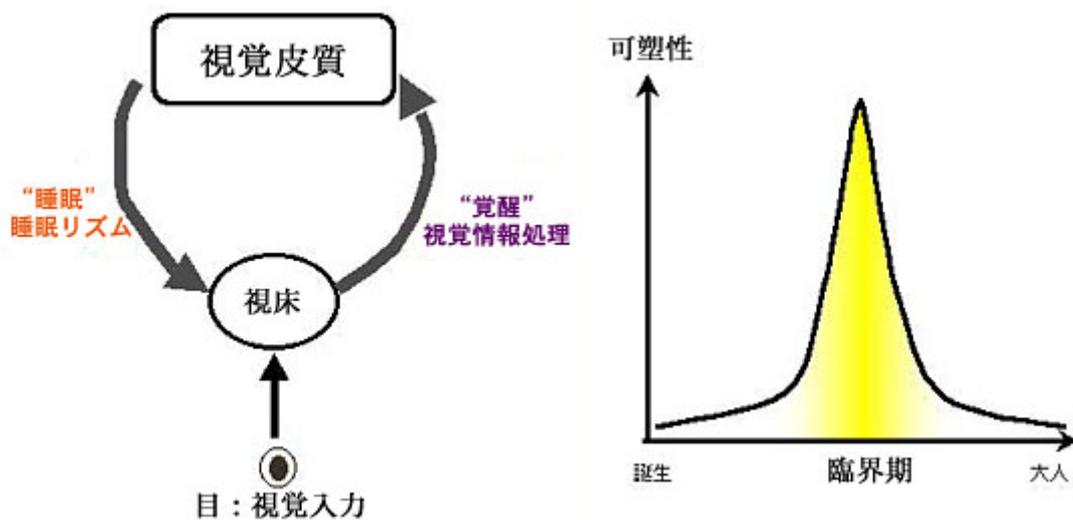
※3 デルタ成分

脳活動の周波数の一つで、成人では通常睡眠中にしか現れない。主にシータ波(6-8 Hz)が占めるものがレム睡眠、デルタ波(1-4 Hz)が多く現れるもの

がノンレム睡眠である。

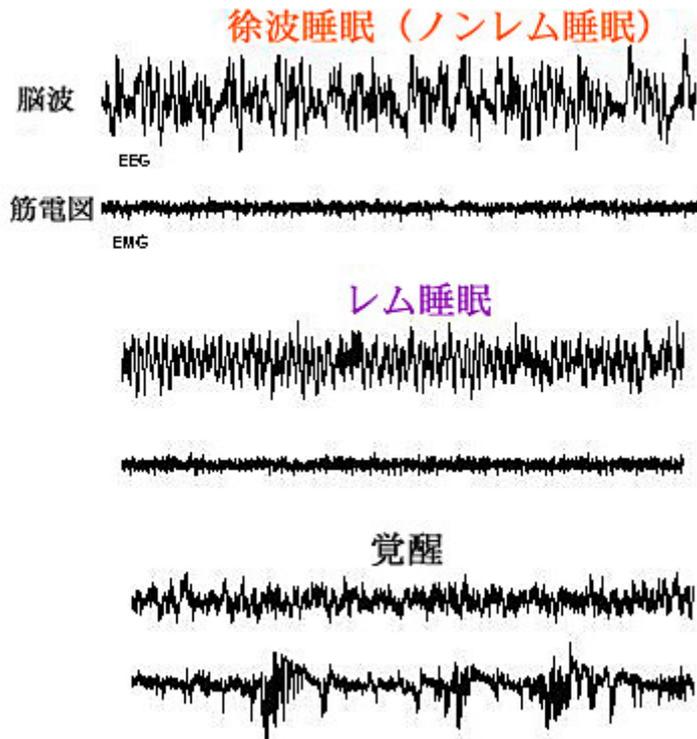
※4NR2A サブユニット

主要な興奮性の神経伝達物質グルタミン酸受容体(NMDA 受容体)を構成するタンパク質のひとつで、NMDA 受容体の性質を決める。発達の後期に脳に現れてくる。

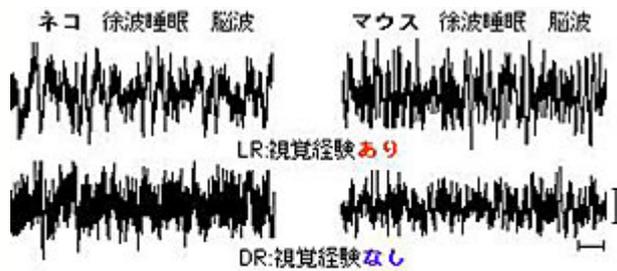


視覚皮質－視床回路は 覚醒時には視覚情報を処理し、睡眠時には同一回路上に睡眠リズムを引き起こします。

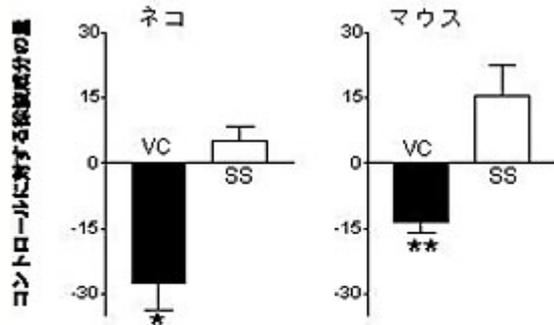
生後の発達期に可塑性が一時的に高まる時期があり、これを臨界期と呼んでいます。



マウス脳波記録図 ヒトを含め睡眠は大きく徐波睡眠(ノンレム睡眠)とレム睡眠に分けることができます。

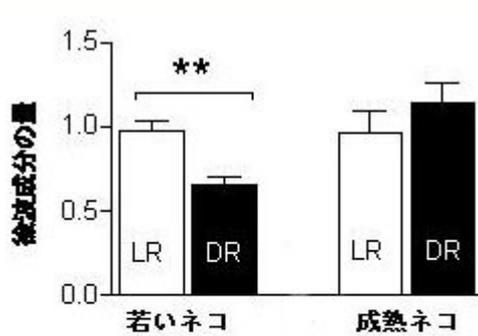
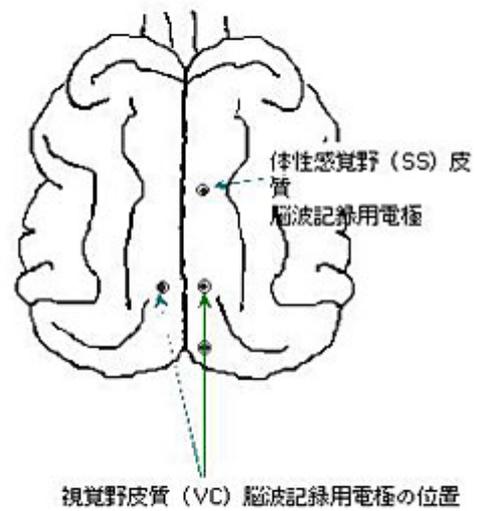


出生後、視覚経験を受けなかった動物の視覚皮質脳波は正常に比べ徐波（1-4Hz）成分が低下していました。

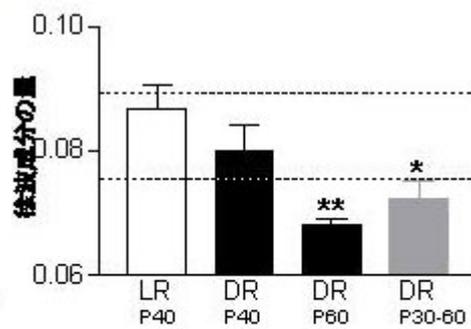


視覚経験のなかった動物の徐波成分は視覚皮質（VC）で大きく低下しましたが、視覚に関与しない他の皮質（SS）では低下しませんでした。

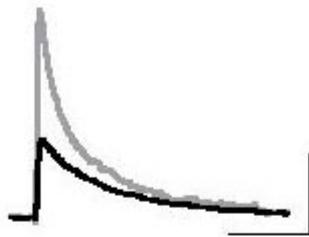
ネコの脳（上から見たところ）



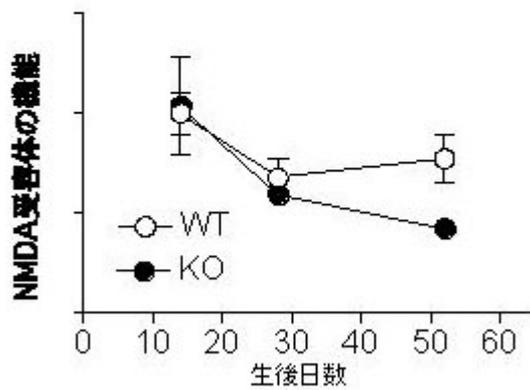
暗室飼育の効果は若い動物のみに見られ、成熟動物にはありませんでした。



生後初期のDR（40）は効果がなく、限られた期間のDR（30-60）によって長期のDRとほぼ同様の効果が得られました。

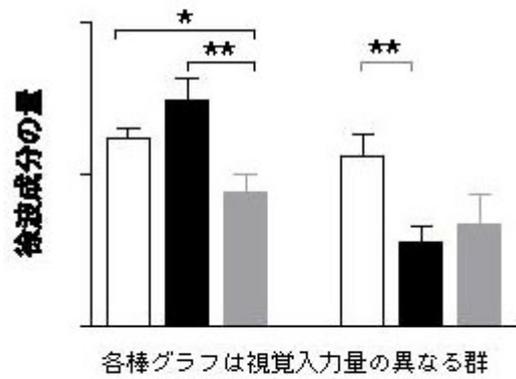


NR2A分子の欠損により視覚野のNMDA受容体の機能が低下しました。



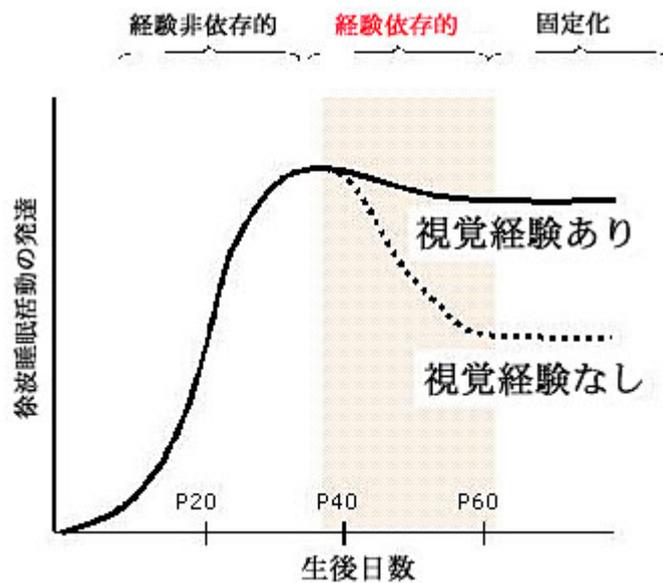
NMDA受容体欠損マウス (KO) では生後30日以降に睡眠の臨界期と同じ時期にNMDA受容体の機能の低下が始まりました。

NR2A分子欠損マウス 野生型マウス



NMDA受容体の活性化の度合いによって徐波活動の可塑性がかわることが示唆されました。

徐波睡眠の3段階の発達モデル



徐波睡眠活動の3段階モデル:

生後の初期には徐波が発達してきますが、睡眠の臨界期に入ることによって視覚入力がないと、もはや正常レベルの徐波活動を維持できなくなると考えられます。経験依存的段階ではNMDA受容体の活性度が可塑性の大きさに重要な役割を果たします。



「キレる」

私たちの脳には、臨界期と呼ばれる変化の境目があるとされています。「脳の発達 of 臨界期」と書く、私たちの日常の行動や学習能力に関する基本が育まれる時期

つまり、臨界期で定義される脳の発達は、それぞれの年齢において、脳中のある程度特定の箇所での成長のことを示すのが、現在の一般

のでもあります。この時期を過ぎてしまうと、なかなか新しいことが習得しにくくなる、と言われていました。

この臨界期は、それぞれの能力によって時期が違っているようです。たとえば、語学能力のばあい、一般的には0~9才が臨界期であると言われていました。この時期を過ぎてしまうと、日本人が英語を覚える場合などでも「ジャパニーズイングリッシュ」になってしまうようですね。

視力は0~2才、音感は3~9才、論理的な思考は1~4才ぐらいが臨界期であると一般的には考えられています。この臨界期の存在、というのは、つまりは、脳の初期の成長期間のことでもあります。ニューロンと呼ばれる脳神経細胞が、それぞれの機能を成熟させて持つまでの期間、ということです。

脳神経細胞は確実にこの時期に成長していくのですが、その間の成長の仕方によって、一度できあがってしまうとなかなか優柔が効かなくなる、これが脳の成長なのです、と、言うことを言っているわけですね。

昔から、幼児教育や、幼児期の英才教育、といったことが言われますが、これも、脳の成長の臨界期をうまく活かして、スペシャリストを育てたり、社会に適応しない大人にさせないための教育であったりします。私たちは生まれつきいろいろな全てのことが決まってしまうわけではなく、育つ環境や教育

的な見解になっています。もちろん、脳の働きは複合的であり階層的である、というのが最近の定説になりつつありますが、ある程度脳の中の特定の場所が特定の機能を担っていると考えられています。

ブローカというお医者さんが、失語症の患者の脳を死後に解剖したところ、左脳の前頭葉に大きな穴があったそうです。そのことから、脳内のこの部分が「ブローカ野」と呼ばれ、私たちの言語能力の中で、運動性と呼ばれる機能を持っていることが明らかになりました。失語症というのは、言葉をうまくしゃべれない疾患のことで、この病気の多くは、脳内のこのブローカ野の傷害によるといえます。

脳の神経細胞は可塑性と呼ばれる機能を備えています。これは、その働きが大胆に変わりやすい、ということでもあり、脳の中で起きる様々な障害や機能を、ほかの神経細胞が肩代わりするように埋め合わせていきます。

この可塑性を元にした脳の依存的变化は、臨界期と大きく関係すると考えられますね。臨界期以後はこの依存的な変化がある程度少なくなってしまう、とうことです。臨界期というのは、ある意味、脳の神経細胞の成長自体すべてが依存的に成長している、ともいえるものです。

の内容によって、その育ち方も大きく変わってくる、ということです。

これは、当たり前のことでもありませんが、私たち「人」の持つ可能性は社会が作り上げる、ということもいえそうです。

その臨界期が存在する私たちの能力は、それぞれある程度脳の中での、「場所」が決まっているようです。たとえば、言語能力であれば。「ブローカ野」や「ウェルニッケ野」といった脳の中の特定の箇所がその役割の多くを担っているのです。

脳の臨界期のお話をしてきました。

現在これらの理論は、子供の発達や教育と重ねられて論ぜられることが多いようです。問題を起こす子供やたとえばキレル子供、といった場合に、この脳の配線、つまりは神経細胞の成長が「うまくいかなかったかたである」という見方です。そこから導き出されることは、「そういう子供を作らないためにも、臨界期の子供には細心の注意と理解を持って、育児や教育に取り組みましょう」とうものです。

こうして書くと少し寂しい感じもしますね。「キレル子供たち」というのがあるのであれば、しかしそれは時代が違えがヒーローだった可能性もあるわけですから。

脳の仕組みに「原因」だけを求めるのではなく、しっかりとした視点で知識を活用していきましょう。

掲載された記事・画像の無断転載を禁じます。これらの著作権は菅原研究所または画像提供者に帰属します。

Copyright (C) [菅原研究所](#), 1999 - 2002

体力・運動能力の発達と臨界期

1) 体力・運動能力の概念

- ・体力は、行動体力(生産性の体力)と防衛体力(生存性の体力, 抵抗力)に分られる。
- ・行動体力は、形態面(体格<姿勢, 身長, 体重等>)と機能面に分けられる。
- ・機能面は、エネルギー系の体力とサイバネティックス系の体力に分けられる。
- ・エネルギー系の体力とは、力強さ(筋力、パワー)ねばり強さ(筋持久力、全身持久力)に分けられる。
- ・サイバネティックス系の体力とは巧みさ(平衡性、協応性、敏捷性、タイミング)に分けられる。

※巧みさは平衡性、協応性、敏捷性を神経支配の巧みさ、タイミングを情報処理の巧みさとする場合がある。

※巧みさの協応性は調整力(coordination)であり、巧緻性と呼ぶ場合もある。また、学習指導要領では調整力は「巧緻性」「敏捷性」「平衡性」としている。巧みさの分類は一貫したものはないようである。

※上記の分類では柔軟性が抜けている。

※体育科学センターの調整力テストには「平衡性」はない。文部省体育局新体力テストの65歳～79歳対象に「閉眼片足立ち」がある。

2) 運動能力の発達と臨界期(準備期、レディネス)

- ・臨界期とは、子どもの発達時期において働きかけ(トレーニング)の効果が、最大の効率が発揮される時期のこと。
- ・ある一定の年齢に達しなければ働きかけの効果がなく、人生のある時期を逃がすと、一生身につけることができない、習得する効率が非常に悪くなる。
- ・体力のピークは17歳～20歳前半である。それ以降はそのピークに近づくことはできても超えることはできない。したがって、若いうちに出きるだけこのピークの上限を高めるべきであるという考え方がされている。
- ・子どものスポーツ活動やトレーニングの内容は、遊びの延長として身長急進期を目安にそのあり方を考えるべきである。

①小学校修学前後では広く幅広い運動、いろいろな運動の潜在性を探るような神経支配の巧みさを高める動き作り(巧みさ)

- ② 小学校中学年では情報処理の巧みさを高める動き作り(巧みさ)
- ③ 11歳から14歳では身長急成長と全身持久力の発達に対応したスタミナ作り(ねばり強さ)
- ④ 15歳以降の身長の伸びのピーク終了後、ホルモンの分泌に対応した筋力作り(力強さ)

この場合、あくまで個人差を考慮しなければならず、年齢は目安であり、身長発育量を測って、個人に応じた指導が望まれる。

※「あなたが10代の選手の少年の指導を任されたとする。そこで、もしあなたが彼のトレーニングを励ましながら、彼が成熟するまでレースに出場させないようにすることができれば、それだけでもうオリンピックチャンピオンを育てるための基礎を築いたことになる。」(ガンダ・ヘッグ、ゲッセホルメル)

※ねばり強さの臨界期は心臓の肥大のわりには毛細血管が発達していないので、実際にはもう少し後に臨界期が存在するとしたほうがよいという考えもある。

3) 巧みさを高める

・加齢に伴う反応時間の変化(ホジキンス, 1962)では小学校中学年頃に臨界期があるとしている。(情報処理の巧みさ)

・小林寛道(東京大学, 1974)によるとバランスメーターによるトレーニングの効果は4歳時<5歳時であり、平衡機能トレーニングには定着性が見られるとしている。

※からだのバランスは視覚系、前庭感覚系、体性感覚系からの情報を脳幹の前庭神経核で感覚の統合している。また周辺視力も関与している。

・また小林は「3・5・7シャトル走」により敏捷性及び調整力を調査し、10歳ごろまで発達が顕著であるとしている。しかし走力発達に由来する部分も大きいと思われる。

・黒木義郎(東海大学)の調査によると

- ① 飛び越しくぐり「巧緻性」: 6~7歳ごろまで発達が顕著
- ② 反復横とび「敏捷性」: 6~7歳ごろまで発達が顕著
- ③ 棒反応時「敏捷性(反応の速さ)」: 6~7歳ごろまで発達が顕著
- ④ 閉眼片足立ち「平衡性」: 緩やかな記録の向上(臨界期は見られない)としている。

さらに1977年と1995年を比較するとすべてが1977年の方が成績上で

あり近年の子どもは脳・神経系の発達が遅いく、十分に発達できていない（調整力が劣っている）と言える。理由としてはテレビゲーム、熟通いで遊び時間減、道の舗装で転倒減などが考えられる。

・また黒木は、パブロフの「高次神経活動の型」の分類における「興奮優位な型」（行動に抑えがきかない）が「平衡性」が低いとしている。これは学級崩壊にも影響している可能性があり、調整力を使う遊びや運動が重要であることを示している。

・臼井永男（放送大学）は「土踏まず」の発達は5～6歳が顕著であるとしている。しかし、土踏まずと運動能力の関係は言えないとしている。

・また臼井は、最近の日本人は3点支持から2点支持に変化しており、足裏の重心位置が後ろに移動してきているとしており、これは足指の働き低下につながり、はだしでの生活がなくなったことが影響しているとしている。（はだしの生活の人は重心が前）小学校期の「はだし」を見なおす必要がある。

・さらに臼井は平衡性の低さの原因としては子どもは前後の動きに対して目が反応できないこと、高齢者は筋肉、皮膚の圧反射、視力の低下を上げている。

※軸足は多くの人には左足（生まれてからすぐは肝臓のある右に重心があるため右足）であるが、これは小学校就学中に学習する。踏み切り足は習慣化しているため、逆足が軸足の可能性もある。

※ 動作の習熟にも臨界期はある。

4) ねばり強さを高める

(1) 小学生に持久的トレーニングは適さない？

・小学校期は、身長急進期の初期に当たる。発達の臨界期説によれば、巧みさの発達を促すことが重要である。

・全身持久力を支えるのは心肺循環器機能である。たとえば小学生（11～12歳）の心臓重量は男子が140g、女子が120gであり、この値は成人男女の約60%にしかあたらない。また、最大酸素摂取量のピークは16・17歳であるという報告がある。

→やはり本格的持久的トレーニングは、心臓や肺臓、呼吸筋が無理なく活動すると考えられる14・15歳以降からが望ましい。

・しかし…各小学校ではマラソン大会で競争をあおっているところもある。また、全国大会では小学校の長距離種目は実施されていないが、800、1000、1500mの長距離種目を実施している都道府県は26ある（1997年）。さらに全国大会でも実施して欲しいという指導者の要望が強い。いろいろな

要因があるにせよ、この指導者達は子どもの発達段階をもう少し考える必要がある。

(2)しかし、持久力の養成は子どもに必要である。

・子どもの全身持久性の養成を否定しているのではない。「小学校5年生は毎分の心拍数150拍以上を一日一時間確保するべきだ。(平野祐一氏)」子ども達のちょうど良い持久走のペース＝友達とおしゃべりしながら走れるペース。心拍数150拍以上＝遅い持久走(遅い駆け足やジョギング程度の運動強度)

<学習指導要領から>持久走は陸上運動ではなく「体操(からだづくり運動)」の領域に位置付けられている。これは呼吸循環機能の発達が充分といえない子ども達にとって、長距離的な強い負荷を与えてはならないという配慮からである。

「体操」領域のねらいは子どものからだの維持・向上である。

→子どもの持久走は子ども一人一人の体力に応じて無理なく楽なペースで走り続けられることが重要である。

つまり・・・子どもが丈夫に育つには持久的運動は必要であるが、小学生にとって過度の長距離走は好ましい種目とは言えない。

・「子どもにダメージを与えるのは早く走り続けることであって、長く走り続けることではない。」(アーサーリディアード)

(3)脂肪と持久力について

・小学生4～6年生において、体脂肪率が高いほど持久性能力が低下する傾向がある。

「成人の場合、除脂肪量は筋力や持久力と正比例関係にあり、脂肪量は持久力と反比例関係にある。」(湯浅景元氏)

「発達段階において、筋力の発達は年間身長発育量がピークを向かえた後である。」(青木氏)

・年間身長発育量がピークを向かえるのは男女ともに小学校高学年から中学校

期にかけてである。そしてこのピークは男子にくらべ女子の方が時期的に少し早い。

・湯浅氏、青木氏の見解とこのことから…

小学校期の高学年の女子は年間身長発育量がピークをむかえつつあり、筋力がつき始め、除脂肪量に影響を与える。したがって、除脂肪体重と持久力の関係は高学年女子ごろから相関が見られる。男子は中学校に入って

から相関が見られそうである。

・1995年度の「体力・運動能力調査報告書」(文部省)でも男女差が発達に見られるとしている。体力のピークを向かえるのは男女共に約20歳であるが、ピークに対する12歳時の体力は男子69%、女子83%であるという報告がある。つまり女子の早熟傾向がうかがえる。女子はできるだけ早くからいろいろなスポーツ技能を身につける必要もあり？(あくまで男子と比べて)

(4) 発達段階と走運動、ペース走

・走スピードは年齢と共にアップする。→しかしピッチの発達は4~5歳ですでに大人と同じ位になる。→したがって走スピードのアップはストライドの伸びと比例していることになる。(Iwanov他)

・走スピードの再現性は中学年期では低い。全力走においては高学年期にも不安定。→持久的トレーニングには臨界期があり小学生期には適さない。

そこで・・・

全力走ではなく、ペース走を行う。ペース走はあらかじめ決めておいたペースを守り一定のスピードで走るものである。

・ペース走のメリット=全身のバランス保持、ストライドとピッチの関係、走りのリズムとバランスを学習できる。遅い子も意欲的に参加できる。

したがって、持久的トレーニングの臨界期の準備として最適。調整力の発達にも影響する。(全力より小さな出力での運動は動きを意識改善できる。)

・健康に不可欠な運動(有酸素的運動・持久走) どうして嫌われるか？

① 走運動のメカニズムがわからない(なぜ遅いのかわからない)まま、ただ辛いことをさせられている。

② 身体の急成長期と思春期の心身のアンバランス期にトレーニングを行うことで関節や骨、血液(貧血)の障害を生じやすい。

③ いやな運動では血糖値の上昇が見られない。エネルギー源の不足からの不快感。

④ 最高安定状態以上の強度での無酸素ランニングを行っている。

・やはり、子どもの動機付けをしやすい「遊び」やペース走を中心にして走動作やリズムを学習していき、そのなかで自然と持久力がついていくことが望ましいと考えられる。

※音楽の授業との関連 低学年の時期は、リズム感覚が最も発達すると言われている。そこで音楽科では、体全体を使った全身運動やリズムカルな楽曲を使って、手や打楽器でリズムを打ったり、音楽のリズムに合わせて歩い

たり、スキップしたりしている。このことは、体育と深く関わる。教科の壁を超えた総合的な学習のスタートは近い。発達段階を重視した体育と音楽をもっとうまく連携して指導していく工夫が求められる。

5) 力強さを高める

・低年齢期にはホルモンの関係で、筋肉の顕著な発達は見られないとする考えが一般的である。しかし実際には、実際には、伸長期といえども筋肉は体が大きくなるごとに発達している。的確な筋力トレーニングは、骨組織の発達への好影響が知られている。低年齢期の間に、身長伸びを阻害するような負荷トレーニングを行うこと自体無理な話である。この問題で議論しなければならないのは、正しい方法でトレーニングが行われているかということである。

(小山裕史氏)

6) 成人身長を予想する。

・体力・運動能力の指導は発達段階を加味する必要がある。そのパラメータとして身長発育量を目安にする傾向が強い。

・成人身長の予想方法

①BTT法(身長、年齢)

②TW2法(骨の成熟度、身長、年齢)

③KR2法(身長、体重、年齢、両親の身長)

高井省三氏(筑波大学)の調査②、①、③の順に正確。

・身長の発育は個人差が大きく、一概にパターン化することはできない。しかし、比較的顕著な発育を示したものについてはある程度はパターン化が可能。季節や月によって身長の増加率が変化する。(楠田浩氏)

7) 子どもの体力・運動能力の低下とスポーツの問題

・近年、子どもの体力・運動能力の低下が著しい。しかし、体格は大きくなっている。どの種目も低下しているが特に柔軟性の低下が著しい。

・しかし、子どもの多くは運動部活動等に参加し、決して運動不足ではない。

→子ども達の好むサッカー、バスケット、野球に基礎的体力要素を高める運動要素があまり含まれておらず基礎的な体力は向上しない。そのため、ウォームアップやクールダウンの時間を利用して意識的な補助的運動を行う

ことが大切である。

持久力はすべての年代で著しい低下傾向がある。理由としては持久力が必要な種目も技術練習中心、辛いことからの逃避傾向が上げられる。

・ライフスタイルは身体能力に影響する。ケニアの子どもは生活の中で有酸素能力が培われている。昔は都会と田舎でライフスタイルの違いからの能力差が見られていた。

・また生活時間にも問題があり、テレビ、塾、など現代の子どもは忙しく1日は24時間しかないので睡眠時間が削られ疲労の回復に悪影響がある。

・トレーニングの効果はトレーニング(疲労)と休養(回復)を繰り返す超回復によって成り立っている。→回復しないうちにトレーニングを行うのは危険

・成長期の子どもの必要な物質は休養期に蓄えられる→過剰トレーニング→成長に必要な物質ができない、回復に使われる→危険

・成長期の子どもに過剰なプレッシャー→睡眠の質が落ちる、ホルモン分泌に影響→疲労が取れない。

・したがって成長期には過剰なトレーニングをせず、過剰なプレッシャーを与える(レギュラー争いや全国大会等)ことなく指導しなければならない。勿論、発達段階(身長発育量がポピュラー、それに加え手根骨のレントゲン写真)を踏まえるのは当然である。

・休養の取らせ方: 土日練習して月曜日を休みにするはよくない。理由は月曜日には学校があるからである。子どもにしてみれば継続的なストレスを与えられることになる。大切なのは「脳の疲労回復」である。

<意見>

小学校期における体力・運動能力の指導は児童の発達段階を加味して考える必要がある。

今のところ身長発育量を目安にするのがいいだろう。小学校期には、ゆっくり走る、心拍数150以上の運動で持久的能力の養成が望ましいという意見があるが、これは何も、持久走にしなくても普通の鬼ごっこやゴムとび、缶けり、ボール遊びなどで十分であると考えられる。だから、「休み時間」もしくは「外遊び」が児童にとってすごく重要な時間だと思う。子どもの頃は、休み時間などでいろいろなところで遊んでいた。つまり動き回っていた。これは全力走でなく、ちょうど程よく心拍数もあがっていたんだろうと思う。この外遊びが巧みさ、ねばり強さの様々な発達に貢献しているのだろう。

しかし、外遊びが減っている現在、その臨界期説なんて、もうないくらい子どもの体は変わってきている恐れもある。何か他に体力・運動能力の指導のパラメーターになるものがあるのかもしれない。だから子どもの生活時間なども含め研究しなおす必要があるのではないだろうか。

マラソンランナーなどの多くのアスリートは30代でも記録を更新しています。それは体力でなく、技術、精神力の問題と言われそうです。しかし、それだけで片付けられる問題ではない。きっと酸素摂取量、ATなどを測定しても向上は見られるはず。だから上記の考え方は主に一般論であると思います。ただ、そういう人が多いから統計的に結果が出てしまったと感じでしょうか。おおよそこの種の研究は平均値でものを言っていることを忘れてはならない。子どもは一人一人異なることを忘れないようにしたい。自分は研究者ではなく教師であるのだから。でも上限を超えられないというのは間違いだと思うが、若いうちに体力を高めることで、中年になっても有利というのは間違いはないと思います。臨界期はあるのだと思います。

指導者として、臨界期なんて言っていたら強くないという考えは教育現場ではまだまだ根強いものだと思います。しかし、その子にとって何が大切か、将来を見据えて指導することが勝利より大切なのです。疲労については”教師の疲労を見ぬく目”が必要不可欠。疲労の影響はすぐ現れず、1, 2年後にでることもあります。過剰なトレーニングによる病気 (OTS)もあるのだから。「指導者は自分の名誉や満足のために子どもを犠牲にしてはならない。」(三池輝久・熊本大学医学部)の言葉を胸に刻み、個に応じた指導ができる教師になりたい。

知性や感性にも臨界期があるのか

私が知能教育と共に非常に重きを置いているのが感性の教育です。

感性とは何か

広辞苑では外界の刺激に応じて感覚・知覚を生ずる感覚器官の感受性。感覚によって呼び起こされ、それに支配される体験内容、従って感覚に伴う感情や衝動、欲望をも含む理性、意志によって制御されるべき感覚的欲望
思惟の素材となる感覚的認識と記されています。

利根川博士(ある物事にひじょうに敏感に反応して豊かな感情を示す)

利根川進(ノーベル生理学医学賞受賞)私の脳理学講義より

「今の日本では初等教育から大学や大学院の教育まで、教育に関する様々な問題を抱えています。日本の現在の教育はいわゆる知力とか知識だけにひじょうに重きをおいています。偏差値にひじょうに大きな価値をおく社会になっています。そのため知力以上の能力、例えばある物事にひじょうに敏感に反応して豊かな感情を示すとい

った感性の分野における刺激が少ないのではないかと
思うのです。私はこういう感性の能力においても子供の
頃に臨界期があるのではないかと考えています。小学
校の頃から一生懸命試験のことばかり考えて知的な刺
激はどんどん与えるけれども感性を豊かにする刺激は
与えていないのではないかと危惧しています。脳におい
ても知性をあつまっている場所と感性をあつまっている
場所は分かれています。最近の研究によると知性をあ
つかう脳の部分を十分に発達させる為には感性をあつ
かう脳の部分との繋がりが重要であるということがわか
ってきています。二つの部分にはひじょうに密接な神経
繊維の繋がりがありこの繋がりを通じて知性と感性が両
方発達しなければ知性そのものがうまく機能しないとい
うことがわかってきたのです。この繋がりがあある事故で
切れてしまった患者さんがいます。この患者さんはIQテ
ストなどはひじょうに点数が高いのですが、感性に乏し
いのです。何が起っても感激しないし失敗しても悔しい
とは思いません。つまり社会的に生活しにくい状態にな
っているわけです。したがって、知性と感性の両方を豊
かにしていく必要があるのです。日本の教育は将来もっ
と多様な価値観を認めて人間の能力はいわゆる学力だ
けでは測れないものでもあることを社会全体が認識する
ことが重要であると思います。その為には感性と知性が
うまく作用しあって両方がともに成長出来るような教育シ
ステムを考えるべきでないでしょうか。」私は授業の始め
に短い絵本を一冊読みます。本の読み聞かせはこの感
性、心を育てる重要な方法の一つだと思います。しかし、
ただ読むだけでは子供の心は育ちません。そこに感情
が入り、読み手の心が伝わらなければただ意味を理解
するだけに止まります。

喜び、怒り、悲しみ、優しさ、物の善悪等を感じ取ってく
れる事が読み聞かせの第一の目的です。子供は素直に
それを感じ取ります。悲しい絵本を読むと今にも泣き出
しそうな表情になるのです。生活の中で母親の接し方が
影響するのはこの感性の教育にあるのではないかと思
います。道を歩いていたら小さな花が咲いていたとしま

す。全く気づかずに歩いて行くのと「可愛い花がこんな所に咲いているね。」と一言言葉掛けするのとの違いです。この一言が次に道を歩く時に、子供の心の中に「また、可愛い花は咲いていないかな？」と感じる心の発育につながるのです。音楽を聴いて感動し、絵本を見て感動し、本を読んで感動し・・・感性は豊かであればあるほど、楽しい人生が送れるのではないのでしょうか。又、人の気持ちが理解できる人間が育つのではないのでしょうか。

.....
「脳科学と教育」研究において取り組むべき研究領域

(1) 教育の役割に応えるための研究

先に掲げた教育の役割に応えるため、「脳科学と教育」研究において重点的に取り組むべき研究領域としては、以下のものがあげられる。

① 注意力、意欲の増進や動機づけ、創造性の涵養に関する融合的研究
注意力、意欲、動機づけ、創造性の涵養に関する融合的研究では、以下の課題が取り組むべきものの例としてあげられる。

乳幼児・学齢期児童の「注意」の発達に関連する脳活動の非侵襲計測

i)

ii) 乳幼児・学齢期児童の「意志・行動決定」の発達に関連する脳活動の非侵襲計測

iii) 「直感」や「洞察」に関連する脳活動の特徴解明

iv) 「情動」の発達に関連する脳活動の特徴解明

v) 「学習時・問題解決時の脳活動」の個人差の特徴解明

vi) 「脳内報償系」*の非侵襲計測による解明

vii) 「脳内報償系」の作動の仕組みやその発達にともなう変化などの実験動物などにおける解明

- viii) 「模倣」の脳の内部における仕組みの解明
- ix) 「心の理論」(theory of mind)に関する非侵襲計測による解明
- x) 科学・芸術・文化で独創的業績をあげた人の脳の非侵襲計測による特徴解明

* 注釈) : 脳内報酬系

- (行動結果に対する報酬 (reward) として快感を生じさせる脳の機能をいう。ドーパミンなどの神経伝達物質が関与し、記憶などの効率が高められる仕組みが解明されつつある。動物では、餌や快感などの報酬を求めて繰り返す行動が観察されているが、人では、褒められることや名誉なども報酬の範疇に入る。

②教育課程・教育方法などの開発のための知識の集積に関する融合的研究

学習に関わる脳機能発達の基本的な仕組み、感受性期(臨界期)の有無、時期及びその開始・終止の仕組みの解明とそれから示唆される効果的な教育課程の編成に係る課題では以下の課題が取り組むべきものの例としてあげられる。さらに、これらの脳科学における研究成果を教育課程・教育方法などに応用する橋渡しとしての研究が必要であり、教育に応用した際の客観的評価を行う必要がある。この評価方法についての研究も欠かせない。このような応用・評価を含め、常に脳科学研究者と教育の場との双方向のやりとりが重要である。

- 乳幼児・学齢期の人の一次的感覚機能（立体視、運動視、聴覚、体性感覚など）の発達と感受性期（臨界期）の解明
- i) 乳幼児・学齢期の人の高次脳機能（読み書き、計算、言語など）の発達と感受性期（臨界期）の解明
- ii) 脳の「領域特異性」あるいは「全体的発達」の有無の解明
- iii) 乳幼児・学齢期児童の「記憶」と「健忘」の特徴の解明
- iv) 論理的推論の発達と脳内機構の特徴の解明
- v) その他、情動、情緒などの脳機能の発達と感受性期（臨界期）の有無の解明
- vi) 感受性期（臨界期）の基礎にあるシナプス過剰形成・刈り込みなどの

仕組みの解明のための実験動物などを使った研究

- viii) 感受性期（臨界期）が開始、終止する仕組みの解明のための実験動物などを使用した研究
- ix) 人の大脳皮質各領野における髄鞘化の時期の非侵襲計測による解明
- x) 人の大脳皮質各領野における髄鞘化が、脳機能に及ぼす効果についての非侵襲計測による解明
 - x i) 人の大脳皮質各領野における髄鞘化時期に関する遺伝因子と環境因子の関係の解明
 - x ii) 学習の基礎となる人の記憶の仕組みの解明
 - x iii) 様々な教育方法が脳機能に与える影響に関する非侵襲計測による解明
 - x iv) 知識、概念形成、思考、創造力の学習過程に関する脳の仕組みの解明
 - x v) 教育効果の脳科学に基礎をおいた客観的把握方法の開発
 - x vi) 学習意欲に関連する脳機能の解明
 - x vii) 性差に基づく脳機能の差異の解明

③生涯学習の推進と高齢期における脳機能の低下への対応に関する研究
生涯学習の推進や高齢期における生き生きとした生活を容易にするという課題に関しては以下の課題が取り組むべきものの例としてあげられる。

学習時に成人脳に生じる変化の非侵襲計測による解明

- i)
- ii) 成熟動物の脳機能の可塑性に関する実験動物などを使った研究。特に、可塑性を増大するような刺激あるいは脳内物質の解明
- iii) 学習時に高齢者の脳に生ずる変化の非侵襲計測による解明
- iv) 特に学習能力に優れた優秀高齢者脳の特徴の解明
- v) 学習に関係する記憶の仕組み(作業記憶を含む)の解明と機能維持に関する研究

④脳機能障害の解明と脳機能に障害のある人々の社会参加を目指す教育・療育の推進に関する研究

脳機能に障害のある人々について、その障害についてより詳しく理解し適切な教育・療育を推進するための研究に関しては、以下の課題が取り組む

べきものの例としてあげられる。

障害のある子どもの機能獲得の仕組みに関する研究

- i)
- ii) 視覚または聴覚に障害のある子どものコミュニケーション能力の発達に関する研究
- iii) すでに効果の認められている指導法などについて、脳科学の側面から効果発現の仕組みを解明する研究
- iv) 発達障害のある児童生徒のコミュニケーション機能の発達、及び代替コミュニケーション使用時の脳機能に関する研究
- v) 注意機能とその障害、及びその発達促進や機能補填に関する脳機能の非侵襲計測による研究
- vi) 人における機能訓練の誤用、廃用、過用についての研究
- vii) 痴呆予防に効果のある刺激、運動など、効果的な痴呆予防法の開発
- viii) リハビリテーションが神経回路の再構築を起こす仕組みの解明とそのような刺激を使用した損傷中枢神経機能の回復促進方策の開発
- ix) 中枢神経細胞、脳脊髄神経回路の再生の仕組みの実験動物などにおける解明
- x) 老齢動物のシナプスや脳機能の可塑性低下を阻止する条件、因子などを明らかにする実験動物などを使った研究
- x i) 上記に関連する問題を解決するための工学的応用開発

(2) 教育を取り巻く環境の変化に対応するための研究

教育は人を取り巻く様々な社会的環境に影響されており、現代の社会は、教育の目的の達成に向けて新しい課題を抱えている。こうしたことから、「脳科学と教育」研究においては、人を取り巻く環境が脳の発達・成長に及ぼす影響を解明することが重要な視点となる。新しい情報通信機器のような新たな環境因子や、さらには食生活の変化、自然・社会体験の減少、少子高齢化社会への移行などを含めた環境の変化と脳機能との関係についての研究を進め、教育が抱える課題の解決を進めていくことが重要である。こうしたことを踏まえつつ、環境の変化と教育の課題という視点から重点研究領域をあげると、次に示すとおりである。

① 環境要因が脳機能に与える影響と教育への応用に関する基盤的な研究

環境要因が脳機能に影響を与え、それが新しい教育の課題を生み出しているものとして、情報化や効率化・簡便化などが意欲や動機づけ、創造性の発達に与える影響などが考えられる。また情報化などによって教育方法や教育課程が影響を受けている。こうしたことを踏まえた環境要因と脳機能への影響に関する研究が重要である。その例として、次のものがあげられる。

- 環境が脳内報酬系の機能の発達と可塑性に与える影響の解明に関する
i) 研究
- ii) 意識の発達と環境要因との関係の解明に関する研究
- iii) 高次脳機能の発達と環境要因との関係の解明に関する研究
- iv) 特定分野の学習能力の発達と均整のとれた全人的発達の関係に関する研究

② 社会の情報化がもたらす脳機能への影響の解明と教育課題解決への応用

情報化、コンピューターの発達による情報処理の量や速度の飛躍的な増大、テレビ・ビデオ・ゲームなどの余暇や遊びの変化などが脳に及ぼす影響について研究成果はまだ十分でない。そのため、脳に与える影響に関する学術的な研究と、社会統計的な技法を踏まえた教育の場への応用研究を進めることが重要である。その例として、次のものがあげられる。

乳児におけるテレビ・ビデオ聴取の実態調査や親などの意識調査を含

- i) めたコホート研究* (集団的前方視的研究)
- ii) ビデオ・テレビなどに早期からあるいは長期にわたってさらされることの脳機能への影響に関する研究
- iii) 過剰刺激や偏った刺激が乳幼児脳に与える影響に関する研究
- iv) 遠隔教育も含め、情報通信機器を用いた新しい教育手法による教育効果に関する研究
- v) 上記に関連する問題を解決するための工学的応用開発

* 注釈) : コホート研究 (cohort study)

- (統計因子を共有する集団 (例えば、同時出産集団など) について観測する研究手法を指す。集団的前方視的研究 (prospective study) と呼ばれることもあり経時的な定点観測を意味する縦断的研究 (longitudinal study) や、追跡調査研究 (follow-up study) などとともに使用されることが多い。

③ 効率化がもたらす脳機能への影響の解明と教育課題解決への応用

生活習慣の変化や、社会・自然体験などの実体験の減少、仮想体験の増加などが脳機能に与える影響と、それらが教育にもたらす影響に関する研究を進め、教育現場に生かすことが求められる。その例として、次の研究があげられる。

仮想体験の増加と、実体験の不足が脳機能に与える影響の研究

- i)
- ii) 過度の利便性向上に伴う脳機能の廃用性退行に関する研究
- iii) 睡眠の取り方や食生活の変化が脳に与える影響に関する研究
- iv) 上記に関係する問題を解決するための工学的研究

④ 個人化・少子化がもたらす脳機能への影響の解明と教育課題解決への応用

個人化や少子化によってもたらされるコミュニケーションの希薄化や、子どもに対する親の過剰保護・過干渉などが脳機能に与える影響と、それが教育にもたらす影響に関する研究を進め、教育現場に生かすことが求められ

る。その例として、次のものがあげられる。

- 愛着行動の見られない子、言語遅滞のある子どもの高次脳機能計測による研究
- i) による研究
 - ii) 人の言語獲得に関する発達的研究
 - iii) 顔認知など他者理解の発達に関する研究
 - iv) 他者認知と「心の理論」の発達に関する研究

⑤ 社会における過剰なストレスがもたらす脳機能への影響の解明と教育課題解決への応用

社会生活、学校生活などにおける過剰なストレスが脳機能に与える影響を解明し、ストレス下で脳を健全に発達させる研究や、こころの問題に対する対応のあり方、生活習慣、仕事に対する取り組み方の脳への影響の研究など、現場への応用を進めるための研究が重要である。また、虐待やいじめ、不登校などについては妊娠時からの調査が必要であるといわれている。こうした研究の例として、次のものがあげられる。

- 産後うつ病などの研究ともあわせた実態調査
- i) による研究
 - ii) ひきこもり・不登校児の脳機能の解明に関する研究
 - iii) 行為障害のある子どもの報酬系の研究
 - iv) 脳のストレス耐性の仕組みの解明に関する研究（遺伝子発現の研究を含む）
 - v) 虐待・暴力が子どもの脳に与える影響に関する研究
 - vi) 長時間の緊張によって成人脳に生ずる変化の非侵襲計測による研究

⑥ 高齢化社会がもたらす脳機能への影響の解明と教育課題解決への応用

高齢者の場合を中心に加齢が脳機能に与える影響を解明し、脳機能の維持や回復、痴呆の予防と回復への応用、高齢者の学習を支援するための方法などに応用するための研究が求められる。その例として、次のものがあげられる。

- 中枢神経回路の再生の仕組みの解明に関する研究

- i)
- ii) リハビリテーションが神経回路の再構築をおこす仕組みの解明に関する研究
- iii) 視覚または聴覚に障害のある高齢者のコミュニケーション能力の回復に関する研究
- iv) 上記の応用に関する工学的研究開発

㉑ 化学物質の脳機能への影響の解明と教育課題解決への応用

化学物質による障害に対応するため、有害物質や内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質などが脳機能に与える影響の解明と、障害の予防と教育・療育などに応用するための研究が重要である。その例として、次のものがあげられる。

- 環境汚染、内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質などの胎児・乳児脳への影響に関する研究
 - i)
 - ii) 超音波断層撮像装置などを用いた胎児行動の観察及び脳機能障害の診断技術
 - iii) 母体及び胎児脳機能に影響を及ぼす薬剤・化学物質などの動物実験による解明
 - iv) 学習障害に関係のある遺伝子の解析、及び遺伝子の発現ならびに発現抑制の仕組みの解明

㉒ コミュニケーション能力の育成に関する研究

コミュニケーション能力の育成課題は多岐にわたるが、例えば顔や表情認知の発達と可塑性、母子相互作用、身体的コミュニケーション機能の発達、言語機能の発達などが対象としてあげられる。具体的課題の例としては次のものがあげられる。

- 乳幼児における顔、表情認知の発達の発達心理学的手法及び非侵襲計測による解明
 - i)
 - ii) 成人における顔、表情などの認知機構の非侵襲計測による解明
 - iii) コミュニケーション能力の発達の基礎をなす異種感覚（視覚、聴覚、体性感覚など）の統合機能の発達の仕組みの解明

- iv) 身体的接触、話しかけなどの母子相互作用がコミュニケーション能力の発達に及ぼす影響の解明
- v) 上記の人の研究で得られたデータの意味づけのため、あるいは人では倫理的問題などで実施不可能な研究のための実験動物による研究
- vi) 乳幼児の言語獲得の過程と脳の形態的・機能的発達との関係の解明
- vii) 外国語習得度と習得開始年齢との関係（第二言語獲得の臨界期）の明確化と脳の発達過程の解明
- viii) その他のコミュニケーション能力発達の発達心理学的あるいは非侵襲計測による解明

㊦ 顕在化する学習障害などに対する対応方策の研究

学習障害への対応では、以下の課題が重要な研究の例としてあげられる。

- i) 学習障害などが脳のどの部位のどのような機能障害と関連しているかの解明
- ii) 学習障害などに関与する遺伝子の解明
- iii) 学習障害などに関与する遺伝子がどのような仕組みで学習障害などを起こすかを解明するための実験動物などを使った研究

(3) 「脳科学と教育」研究を支える研究方法論についての研究

新たな研究分野である「脳科学と教育」研究を効果的に進めるためには、本研究に適した方法論に関する研究、例えば、社会学、心理学、統計学などを活用した調査手法、あるいは脳機能観察のための手法の開発などに早急に着手することが重要である。また、非侵襲脳機能計測技術の発展が、脳科学の急速な発展に大きく貢献している事実を踏まえ、脳機能計測技術開発の進展を図るとともに、実験心理学や行動科学などの手法も取り入れつつ、得られた情報を理解するための情報処理・解析の手法を開発することも重要な課題である。

方法論の研究開発の振興は設備投資にも似て、想定される結果と必要性が明確な場合には、早い時機にまとまった投資をするほど高い投資

効果が得られる。開発成果によって応用分野が広く進展し、また、より長期間にわたって投資成果を活用できるからである。また、同時に、世界に先駆けた応用研究で分野の先端を走ることができる。

以上を踏まえつつ、研究方法論からみた重点研究領域をあげると、次に示すとおりである。

① 胎児期の行動と脳の計測手法の開発

人の生涯にわたる教育において、初期の段階での脳の発達の機構や環境が脳に及ぼす影響を調べることは不可欠である。近年、超音波断層法による胎児の行動観察手法が進歩しつつある。また、脳磁場計測や磁気共鳴描画などによる胎児の脳の非侵襲計測の試みも始まっている。このような計測手法の改良や新たな研究方法論の開発が課題である。

② 乳幼児から高齢者までの脳の計測手法の開発・応用

過去約10年間の脳科学研究においては、様々な非侵襲脳計測法が進歩し、成人の脳の活動については多くの知見がもたらされてきた。しかし、こうした計測手法を乳幼児や学童に適用した例はまだ少なく、脳の発達や学習における経時的な変化や環境による影響などを捉えるには至っていない。その原因としては、成人と同様な条件での実験が一般には困難であることによる。したがって、乳幼児や学童などの計測に特化した安全で拘束性の少ない非侵襲脳計測法の開発が必要である。具体的には、脳電位計測、脳磁場計測、磁気共鳴描画、近赤外分光描画などの改良と発展、新たな計測手法の開発があげられる。

③ 行動、認知、学習などの機能の行動学的・心理学的測定法の開発

これまで主に心理学において、人の行動や心の働きを定量的に分析する研究が行われていた。近年、そうした研究の一部は脳科学と結びつき、大きな成果をあげつつある。例えば、成人において、統制された条件下で測定される知覚、運動、言語、思考、記憶、注意、意識、情動などの行動学的・心理学的指標と脳活動との関連が明らかにされつつある。成人と同様な手法を用いた研究は、最近、学齢期の児童や高齢者でも試みられつつあり、今後、多くの知見が得られる可能性がある。新生児・乳児については、実験の指示を与えることができないため、成人での実験手法とは異なる行動の計測や評価が行われてきたが、それらが脳の計測と結びついた研究は非常に限られている。したがって、乳幼児の行動

の発達の評価法、学齢期児童の学習の評価法、高齢者の能力の評価法などの改良や開発が、重要な課題としてあげられる。

④ 脳の発達と学習に関する理論的研究の推進

教育における学校制度や効果的な教育課程などは、人の発達の基本的な特性によって裏づけられることが望ましい。発達の基本的な機構に関しては、領域固有性(例えば、運動機能と言語機能は独立に発達する)と領域一般性(感覚運動のような基本的な機能から認知言語のような高次機能へと発達が全体として段階的に進む)という二つの説の間での論争がある。また、発達には個性があり、発達のしかたも個人によって多様であるという考え方もある。こうした問題を研究するには、脳活動の計測や行動学的・心理学的測定に加えて、脳の発達過程での変化や脳全体の統合的な働きなどを説明する理論やモデルの構築が必要である。例えば、動的システム論や神経回路網モデルの構築、発達の個性や多様性を説明する複雑系理論などがあげられる。

⑤ 脳関連遺伝子の解析とその発現に関する研究

学習障害などの発達障害の原因を特定するには、遺伝的要因と環境的要因の双方の検討が必要である。したがって、発達障害に関係する遺伝子の解析とその発現の機構の解明が必要である。

⑥ 教育学・社会学・脳科学における統計手法の開発

多くの要因が関連する実験や調査からある結論を導くには、統計的な処理が必要である。しかし、統計手法の適用方法、あるいは、統計手法自体について様々な問題点が指摘されている。特に、コーホート研究に必須なデータ処理と統計手法の開発などが重要である。また、単純な平均化によって多様性を排してしまわず、個性を抽出できるような手法の開発も重要である。

⑦ 脳の発達に影響を及ぼす環境要因の分析

化学的環境、情動的・社会的環境、近未来の仮想環境などが脳の発達に及ぼす影響を知る上で、人間を取り巻く環境自体の分析が必要である。例えば、情報通信機器の開発に携わる産業界と連携した研究などがあげられる。

㊦「脳科学と教育」研究に関連すると考えられる動物実験の推進

「脳科学と教育」研究には、直接人間で調べることは難しいが、動物を用いた実験によって本質的な理解が得られると期待される課題があると考えられる。例えば、特定の化学物質が神経回路網の構築に与える影響や、感覚剥奪などの対照実験による臨界期の機構の解明などがある。動物実験の実施にあたってはいうまでもなく、実験動物に対する倫理的問題などに対しても、十分に配慮されるべきである。

(4) 「脳科学と教育」研究の戦略的取組

以上に述べてきたように、教育における課題には、より本源的な「教育における役割」と「教育を取り巻く環境の変化」に由来するものがあり、それらは互いに関連し合っているが、それら教育の場からの課題の提示に対して、脳科学などが如何なる貢献ができるかとの観点からの検討を行うことにより、「脳科学と教育」研究の目標を定め、それらを受けてより具体的な研究領域を設定した。これらをまとめると表1のように、「脳科学と教育」研究について俯瞰することができる。

また、これらの研究領域に関し、緊急性(社会的な意義、脳科学などの進捗状況などの視点)と重要性(教育の改善、福祉の向上及び経済的な効果の視点)について基礎的な検討を行い、この検討結果を踏まえ、戦略的に集中して取り組むべき時期を表2のとおり取りまとめた。今後、これに従って重点的な研究開発を推進することが重要である。また、「研究方法論」については、これらの研究領域を支える基盤となる研究であり、いずれも早期に着手すべき課題である。

なお、集中して研究に取り組むべき時期については、今後の教育の場における課題の状況や、研究の進捗状況に応じて、適切な見直しを行うことが重要である。

.....

精神分裂病の経過

精神分裂病の経過は決して単調なものではない。ここでは、発病前史、および発病過程については省略し、主に寛解過程について、中井久夫と永田俊彦の論を中心にまとめてみたい

◇中井久夫の寛解過程論

中井久夫は精神分裂病の寛解過程を、臨界期、寛解期前期、寛解期後期の3つに分けている。

臨界期

急性分裂病状態から寛解過程への転換を告げる一連の現象が観察される時期である。次のような現象が観察される。

1 身体症状

「侵襲後不調和振動反応」に類似している。

- 1) 自律神経発作様症状（下痢と便秘の交代、原因不明の発熱、めまい、胸骨下・心窩部不快感、腹痛、身体的灼熱感など）
 - 2) 薬物副作用の一過性増強
 - 3) 身体疾患の発症（虫垂炎、外傷；例えば火傷など）
 - 4) ときに失神発作、一過性の脳波異常、微小な神経学的偏り
- 2 臨界期悪夢 幻聴や妄想が夢の中に入っていく。3 言語的交通 生き生きと病的体験を語る内省と回想能力が再出現する。

この時期はせいぜい一週間しか続かないので臨床的に見逃すことが多い。4 心理状況 被圧迫感の消失が自我境界の消失と感じられる。孤独感、不安感が増強する。

そのため自殺の危険が増大する。 臨界期を越すには特別の心的エネルギーが必要であり、ここを越すことの難しさが分裂病慢性化の最大原因の一つになっている。

そのためこの時期はもっとも強い治療的支持が必要となる時期である。

寛解期前期

1 身体症状

「侵襲後不調和振動反応」が鎮静化する。

自律神経症状が鎮静化し、体重が増加する。消耗感・集中困難が認められる。2 夢 悪夢から次第に現実原理に即した統合に向かう夢となる。3 言語的交通 言語活動は低下する。感情鈍麻とみられやすいが、断続的な再生が漸進的に進行している。4 心理状況 内的外的

事象からの軽度の隔離感を抱き、あたかも「繭に包まれた感じ」を抱く。微小な突発事の連鎖である対人場面がこの時期は特に苦手である。

この繭に包まれた時期は、被保護的ではあるが、突発事への対処には無力であり、周囲が社会的行動を強要すると病者はみずからの内的リズムに対する感覚を失う。無理な働きかけをしてはならず、各人の固有のテンポにあわせた治療が必要である。

寛解期後期

1 身体症状

自律神経系は調和的振動に回復し、日周差も出現する。消耗感や集中困難が突如消失する。

2 夢 周囲の出来事に対応した夢となる。 3 言語的交通 言語活動が活発となる。 4 心理状況 繭に包まれた感じが消失する。

他人の存在下でも余裕感を維持でき、突発的事態にもある程度対処できる。

季節感が回復し、不安を催起せずに過去を回想し、未来を予測しようとする努力がなされる。

この時期は外界の刺激に対する被保護感も消失するので、挿間的危機に対する克服が課題となる。つまり治療的には再発防止が重要になる。分裂気質の人に共通な高い感覚性を活用し、再発の際に発生する微細な、名状しがたい感覚を感受して、再発の回避に有効な対策をとることのできる病者もいる。

◇永田俊彦の「寛解後疲弊病相」

永田は、急性期症状の消退直後に一過性の欠陥分裂病様の状態像が出現することに着目し、これを「寛解後疲弊病相」と名づけた。これは英語圏で「精神病後抑うつ」と言われているものに相当し、中井のいう寛解期前期の遷延化したものとされる。

その特徴は、

- 1 睡眠の中に「安堵」を求める睡眠過剰
- 2 作業能力の低下・高度の易疲労性
- 3 対人関係の障害(他者との「間」で自己を「振る舞う」ことの困難さ、対人関係の場の極度の限定)
- 4 「何か欠けている」という内省
- 5 「負い目」の体験

6 過去・未来の時間体験の障害

7 その他、病的体験の名残り、身体的異常感、外的刺激に対する耐性低下、過去の知的蓄えの喪失感などである。

これらの特徴は、1)急性分裂病状態に対する反応性のもの、2)急性期と連続性をもつもの、3)新しい事態、の3種のものが混合したものである。

寛解後疲弊病相が分裂病性欠陥と異なるのは、再び世界とのかかわりを持つとす「世界に対する志向性」を有する点である。治療的観点からは、言語活動が低下しているため、急性期の治療関係の基盤を通してのみ接近可能であり、この病相での治療者の交代は禁忌であり、無理な「働きかけ」を慎み、自殺に対する注意が必要であるとされる。

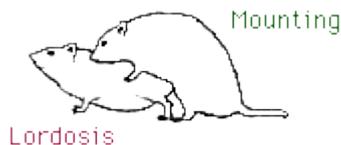
..... 以上」

脳の性分化

Sexual differentiation in the brain

by Minoru IKEDA

脳はとらえにくい形で器官形成が行われ、また、それが機能化するまでに時間的空白があるため、今までは気づかれにくかったのですが、最近では、胎児期に脳が形態的、機能的に性分化を進め、脳に性差が生じることが明らかになりました。しかし、詳しいことはまだまだ不明な部分が多く、いろいろな機関で研究が続けられています。このページでは、脳の性分化について明らかになっていることのいくつかをご紹介します。



なお、脳の性の指標としては、脳の周期性を表している排卵とLordosis*を雌性、Mounting**を雄性と考えて、動物実験の結果から、ヒトの脳の性分化を推測したものです。

* Lordosis: 雌が雄を受け入れる姿勢

* * Mounting: 雄が雌の背後から乗りかかる
行動

1. 脳の性分化と臨界期

実験1 成熟した雌ラットの卵巣を摘出後、別の位置にこの卵巣を移植しても排卵がおきる

実験2 成熟した雄ラットの精巣を摘出し、卵巣を移植しても排卵はおこらない

実験3 出生直後の雄ラットの精巣を摘出し卵巣を移植すると、成熟後排卵がおきる

実験4 出生直後の雌ラットに精巣を移植すると、元々もっていた卵巣は成熟後も排卵をおこさない

排卵があるということは、脳が周期性をもっているということで、これは性腺の違いによるものではなく、どうも出生直後の精巣の有無に関係がありそうです。おそらく精巣から分泌される男性ホルモンが脳に働いて、脳の周期性を不活化させているようです。また、この男性ホルモンの働きもある時期を過ぎると効果がなくなってしまいます。このようにある時期を境目として、脳が非可逆的変化を起こし、周期性を獲得するかどうかが決まりますが、この時期を脳の性分化の臨界期といいます。実験に使われたラットの臨界期は出生後にあり、ヒトでは受精後 12~16 週頃と考えられています。

2. 脳の性分化と性ホルモン

実験5 出生直後の雌ラットに男性ホルモン(testosterone)を投与すると脳の周期性が消失し、成熟後排卵が起こらず、Mountingを示すようになる

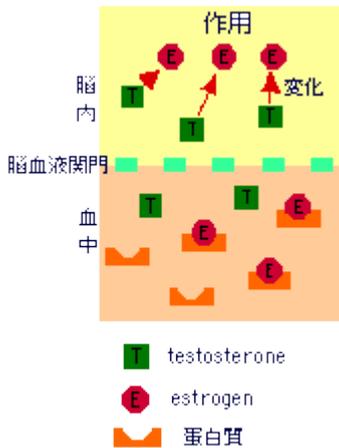
実験6 出生直後の雌ラットに女性ホルモン(estrogen)を大量に投与すると脳の周期性が消失し、成熟後排卵が起こらず、Mountingを示すようになる

実験7 出生直後の雄ラットに aromatase 抑制剤(testosterone が estrogen に変化するのを抑制する)を投与すると成熟後 Lordosis を示し、Mounting をしない

testosterone が働いて脳が雄性化することは予想できますが、大量の estrogen でも同じ様な変化を起こすことはビックリですね。これは、実験7の結果から

testosterone が直接脳に働くのではなく、脳内で変化して estrogen となり、この形で働いて脳に変化を起こすのだらうと考えられています。

3. 脳の性分化の防御



それではなぜ雌の脳は変化を受けないのでしょうか。また、母体血中の estrogen は雌の胎児に影響しないのでしょうか。

1 脳の性分化の臨界期にのみ estrogen と特異的に結合する蛋白質が血液中に作られます。そしてこの蛋白質と結合した estrogen は脳内へ入ることができなくなります。もし、この蛋白質よりもっと多い estrogen があれば脳内へ入ることができます。

2 脳内の aromatase 活性 (testosterone が estrogen に変化する速度) は testosterone によって上昇し、臨界期を過ぎると低下します。

このように脳の性分化の臨界期に脳は estrogen から保護されています。

以上のことから、脳の性分化の方向性は臨界期に testosterone シャワーを浴びるかどうかで決まるようです。そして、多くの脊椎動物にもこのことが当てはまるので、おそらくヒトでも同様だらうと考えられています。

4. 脳の形態的性差

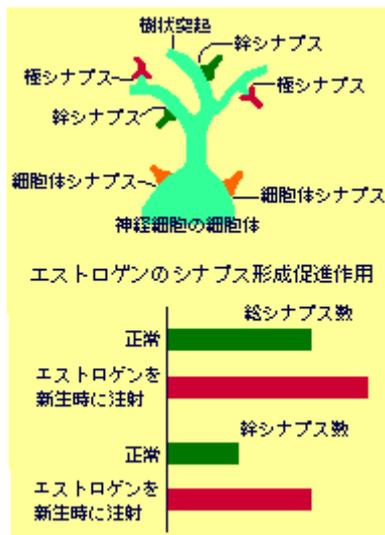


1980 年 Gorski は、脳内の内側視索前野という部分の神経核に性差があることを示し、さらに、この体積の大小に性ホルモンが関与していることを証明して、この部分は性的二型核 (sexually dimorphic nucleus, SDN) と呼ばれるように

なりました。

その後脳のいくつかの部分の体積に性差が見つかっています。例えばカナリア(雄はさえずり, 雌はさえずらない)のさえずり中枢の神経核の大きさには性差があり, 雌のヒナに testosterone を投与するとさえずり中枢が雄性化することが分かっています。また, ヒトでは, 同性愛者である LeVay が最愛の相手をエイズで失い, 同性愛も異性愛と同様, 人間の本性であるという信念から, エイズで死亡した人たちの性的二型核を調べ, 同性愛者のそれは異性愛男性の半分で, 異性愛女性と同じ大きさであったと報告しています。

5. 脳のシナプス結合様式の性差

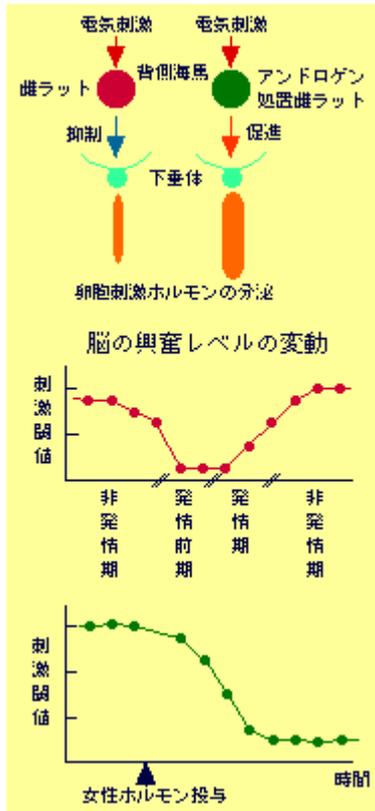


脳の神経細胞はシナプス結合によって複雑なネットワークを形成しています。このシナプス結合には, 幹シナプス, 極シナプス, 細胞体シナプスと呼ばれる3種類の結合様式があり, この割合が, 性ホルモンの作用で変化することが分かってきました。

新生時のラットに estrogen を注射すると, シナプスの数が増え, 特に幹シナプスに特異的に変化が現れます。幹シナプスが増えると, 極シナプスが割合として減少し, 神経回路の構成が違ったものになります。神経回路が異なれば, ある刺激に対する伝わり方に差が出るようになり, 最終的な反応に違いが出てくることが予想されます。そこから, 男の考え方, 女の考え方といった違いも出てくるのかもしれませんが。

新生時, 脳が estrogen の影響を受けない雌ラットには, あらかじめプログラムされていた雌型の神経回路が形成されますが, そこに estrogen の影響を受けると, 性質の異なった回路が形成されます。ヒトの脳でも外性器や内性器の性と異なったタイプの神経回路が形成される可能性があるわけです。

6. 脳の機能的性差



雌ラットの脳内にある背側海馬という部位を電気刺激すると、背側海馬は下垂体に抑制的に働きかけ、下垂体から放出される卵胞刺激ホルモンの分泌量が減少します。ところが新生期雌ラットにアンドロゲン(男性ホルモン)処置をして、雄性化すると、同じように背側海馬を電気刺激しても、下垂体を抑制せず、かえって促進的に働いて、卵胞刺激ホルモンの分泌量が増加します。このように脳の性分化の臨界期にホルモンの作用を受けるか受けないかで、脳の働きが違ってくることが分かってきました。

閾値とは、反応する最小の刺激のことです。例えば、皮膚に針を当てるとき、5の力ではじめて痛いと感じれば、閾値は5ということになります。別の人や動物が10の力で当てたとき痛いと感じるなら閾値が高いことになります。また、1の力で当てても痛いと感じるなら、閾値が低い、敏感であるということができます。

左のグラフは刺激に対する脳の興奮レベルの変動を表しています。実験の結果、男性ホルモンや女性ホルモンが作用すると脳の閾値が低くなることも分かってきました。つまり、小さな刺激にも反応するということです。男性では、ホルモンはほぼ一定に保たれています。女性では、およそ28日周期で変動しています。28日間のなかで、ホルモンの変動に合わせて閾値が高くなったり低くなったりします。このようなことから「女性はコックさんにむかない」と言われる理由を考えると、同じ塩加減でも、閾値が低いときは塩辛いと感じるし、閾値が高いときは塩が足りないと感じてしまい、味覚が一定しな

いからかもしれません。

発達障害（発達と臨界期）

子供の社会への適応障害

「いじめ」という曖昧な言葉。犯罪であることをはっきりさせること。

心因反応

パニック障害

摂食障害

脳の摂食調節機構

[第1話](#) [第2話](#) [第3話](#) [第4話](#)

摂食調節のしくみ

1. はじめに

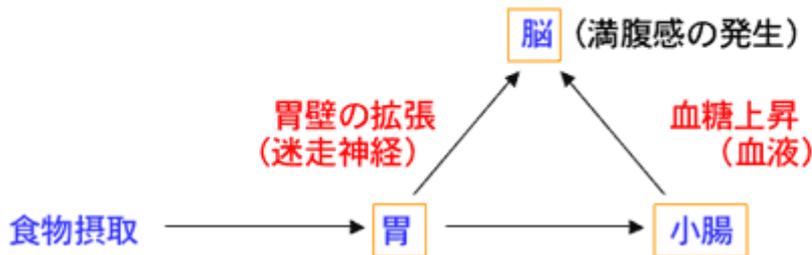
摂食は、すべての動物に共通する、生きるために必要な栄養分を摂取する行為です。そして、摂食が正常に行われないと、私たちの体にさまざまな弊害が現れるので、個人個人に見合った適切な量と質の食物を摂取することは非常に大切です。そのための摂食調節のしくみはもとも私たちの体に備わっています。例えば食事を始めるとしばらくして満腹になり、それ以上

食べられなくなります。また、反対に一定時間以上食事をしないと空腹になり、食事をせずにはいられなくなります。さらに必要な栄養素、たとえばビタミンCが足りないときには、自然と果物に対する欲求が強くなったり、ナトリウム欠乏になると、手づかみで食塩を食べるいわゆる「食塩欲求」などもみられます。今の日本には、毎日の摂取カロリーを計算してダイエットに励む人が大勢いますが、基本的には日常の食事の際にいちいち栄養素やエネルギーを計算しなくても、このような「自然の摂理」により摂食の調節は行われるようになっているのです。では、私たちの体に備わっている摂食調節のしくみとはどのようなものなのでしょうか。

2. 満腹感の発生

私たちが食事の際に満腹感を感じるのは、**胃壁の拡張**の刺激が脳に伝わるからだと言われています。食物が胃に充満すると、胃壁が拡張し、胃に分布している**迷走神経**(消化器などの機能を調節する副交感神経の最大のもの)が刺激され、それが脳に伝わって、満腹感を生み出すというものです。実際に胃潰瘍などで胃を半分以上切除した手術の後では、少量の食事でもすぐに満腹になるという話を聞きますし、「茶腹も一時」というように、水分で胃を満たすことにより一時的な満腹感を得ることもできます。しかしながら、ラットで迷走神経を切除しても摂食量に変化しないという事実は、より重要な満腹の刺激が他にあることを示しています。それが**血糖値の上昇**です。食物中の糖類が分解されて生じるぶどう糖(グルコース)が血液によって脳に到達すると満腹感が生まれます。確かに食事の前に甘い菓子を食べると食欲が落ちることや、血糖値が上昇するより早く食べてしまう、いわゆる“早食い”が過食を招くことを私たちは経験的に知っています。また、でんぷんを多量に摂取できる米食は「腹持ちが良い」と言われます。このように胃壁の拡張と血糖上昇という2種類の刺激は、それぞれ食事の量と質の限度を規定していると考えられます(図1)。

1. 満腹感の発生



2. 空腹感の発生

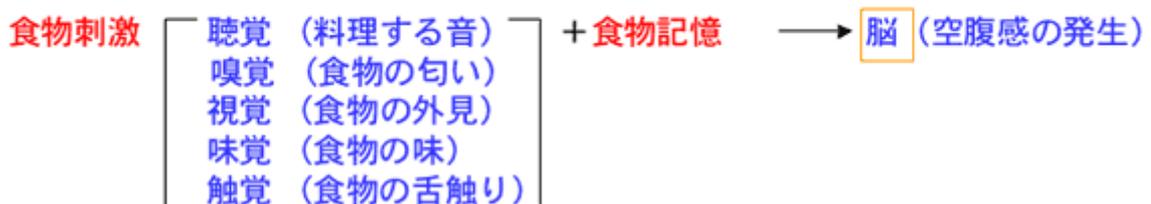


図1.

3. 空腹感の発生

満腹感に比べると、空腹感が生じる仕組みは良く分かっていません。血糖上昇が満腹感を発生させるのなら、血糖値の低下が空腹感の引き金になると考えたいのですが、実際に測定すると、食事の前にグルコースの血中濃度が低下するような現象は見られません(体や脳の活動を維持するために血糖値は一定以下に下がらないように調節されています)。したがって血糖値の低下が直接空腹感を生み出すとはいえません。また胃壁の弛緩も空腹感を生み出す直接的な刺激にもなっていないようです。実際に、食事の後ずいぶん時間が経って胃が空になっているはずなのに、遊びや仕事に熱中していると空腹を忘れるのはよく経験することです。血糖値が上昇せず、胃壁が弛緩している状態は空腹感を生み出すために必要ですがそれだけでは十分でないようです。しかし、それまで空腹だと感じていなくても、おいしい匂いを嗅いだり、他人が何かを食べるのを目撃したり、さらには食べ物の話をしたり、想像しただけで突然、猛烈な食欲に襲われることがあります。したがって、食欲は空腹時に、なんらかの食物に関連した刺激が加わることによって誘導されると考えた方が正しいかもしれません。つまり、視覚、聴覚、嗅覚などを介した食物刺激や食物に関する想いが脳を刺激し、食欲を生み出すと考えられるのです。ただし、満腹の時には、このような刺激に反応しないどころか時に嫌悪感を抱くことさえあります(図1)。

4. 視床下部による摂食調節

摂食の調節に脳が関係することは半世紀以上前から実験的に証明されていました。ネコやラットの脳を電氣的に破壊して、摂食量と体重変化を調べる実験が行われた結果、大脳皮質の内部に隠れた**間脳の視床下部**という小さな部分が摂食に重要であることが分かりました。面白いことに、視床下部の内側部を破壊すると動物は過食・肥満し(Hetherington and Ranson, 1940)、外側部を破壊すると摂食量が減り痩せました(Anand and Brobeck, 1951)。この結果から、視床下部の**腹内側核**が **satiety center 満腹中枢** (飽食中枢)、**外側野**が **feeding center 摂食中枢** (空腹中枢)と名付けられました(図2)。

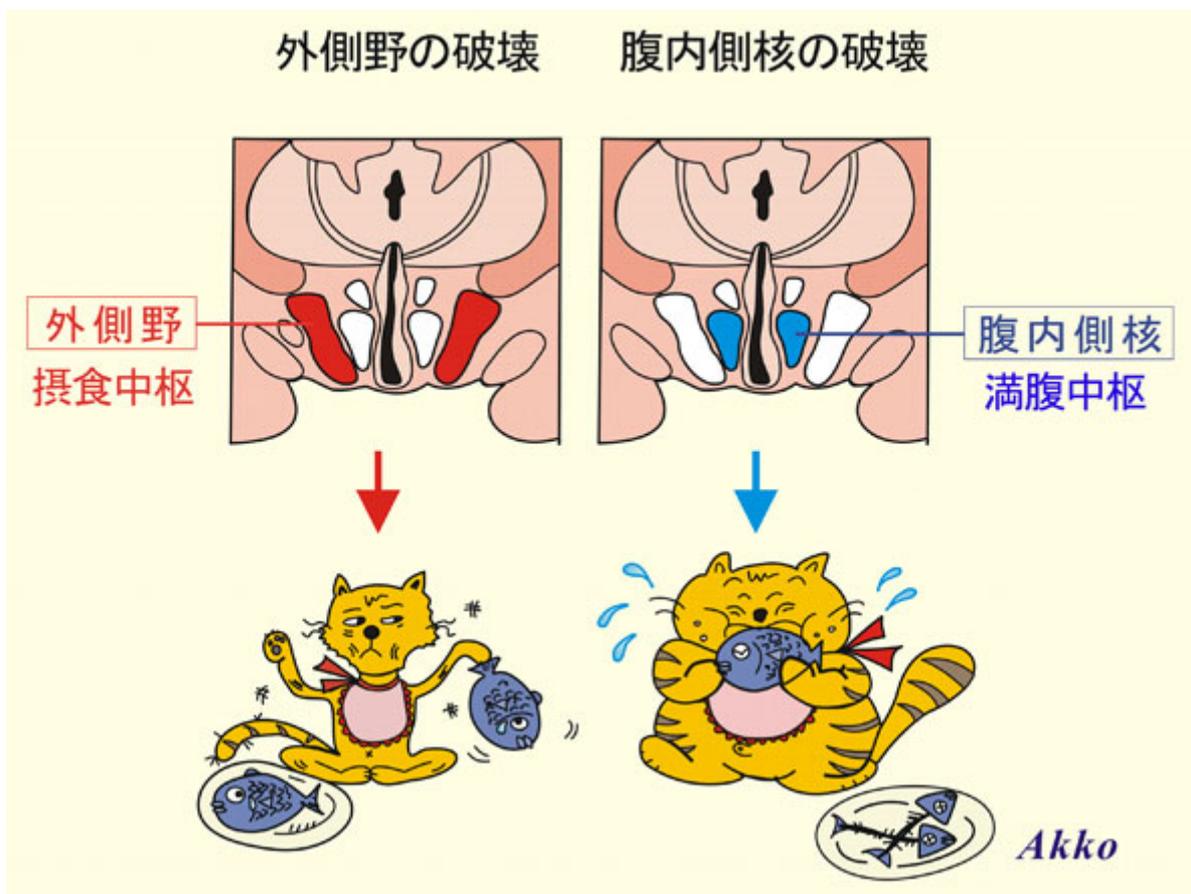


図2. 摂食調節の古典的概念 外側野と腹内側核を破壊するとそれぞれ痩せと肥満が誘導されると言われてきた。

この「2つの中枢説」を補強したのが**糖定常説** (glucostatic theory) です(Mayer,1955)。先にも述べたように、食後上昇する血中のグルコースは脳を刺激して満腹感を生み出すと考えられます。糖定常説では、脳に運ばれたグルコースは摂食抑制作用を持つ腹内側核のニューロンを興奮させ、反対に摂食促進作用を持つ外側野のニューロンを抑制し、その結果、満腹感が誘発されると説明しました。その後、実際にグルコースによって興奮するニューロン(**グルコース受容ニューロン**)が腹内側核に、またグルコースによって抑制されるニューロン(**グルコース感受性ニューロン**)が外側野に多く存在することが大村ら(1964～1969)によって報告され、この仮説を裏付けました。この糖定常説は摂食の停止の機序をうまく説明できるため、摂

食機能は腹内側核と外側野の2つの中枢により調節されており、血糖値の変化がそれらのニューロンに末梢のエネルギーバランスの状態を伝達するという図式が現在でも多くの教科書に描かれています。これが脳による摂食調節の古典的概念です。

・次回は摂食調節の新しい概念について紹介します。

[第1話](#) [第2話](#) [第3話](#) [第4話](#)

摂食調節の新しい概念

1. レプチン

Mayer の糖定常説が発表されてから 40 年後に、視床下部による摂食調節の図式に大きな変化をもたらす発見がありました。1994 年に摂食抑制作用を持つホルモンである**レプチン**が発見されたのです(レプチンはギリシャ語の leptos やせるに由来する)。遺伝的に肥満を示すマウス(*ob/ob*) (*ob* は obese 肥満の略)ではレプチンの遺伝子に異常があり、正常なレプチンが作れないことから肥満が起こります。興味深いことに、レプチンはそれまで単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられてきた脂肪細胞で作られ、ホルモンとして血中に分泌されます。しかも、レプチンは脳、とくに視床下部に存在する受容体(Ob-R)に作用することも分かりました。もう一種類の遺伝性肥満マウス(*db/db*) (*db* は diabetes 糖尿病の略)ではレプチン受容体の遺伝子に異常があることも発見され、グルコースに加えて、レプチンが末梢のエネルギーバランスを伝える重要な情報伝達物質として認められたのです。

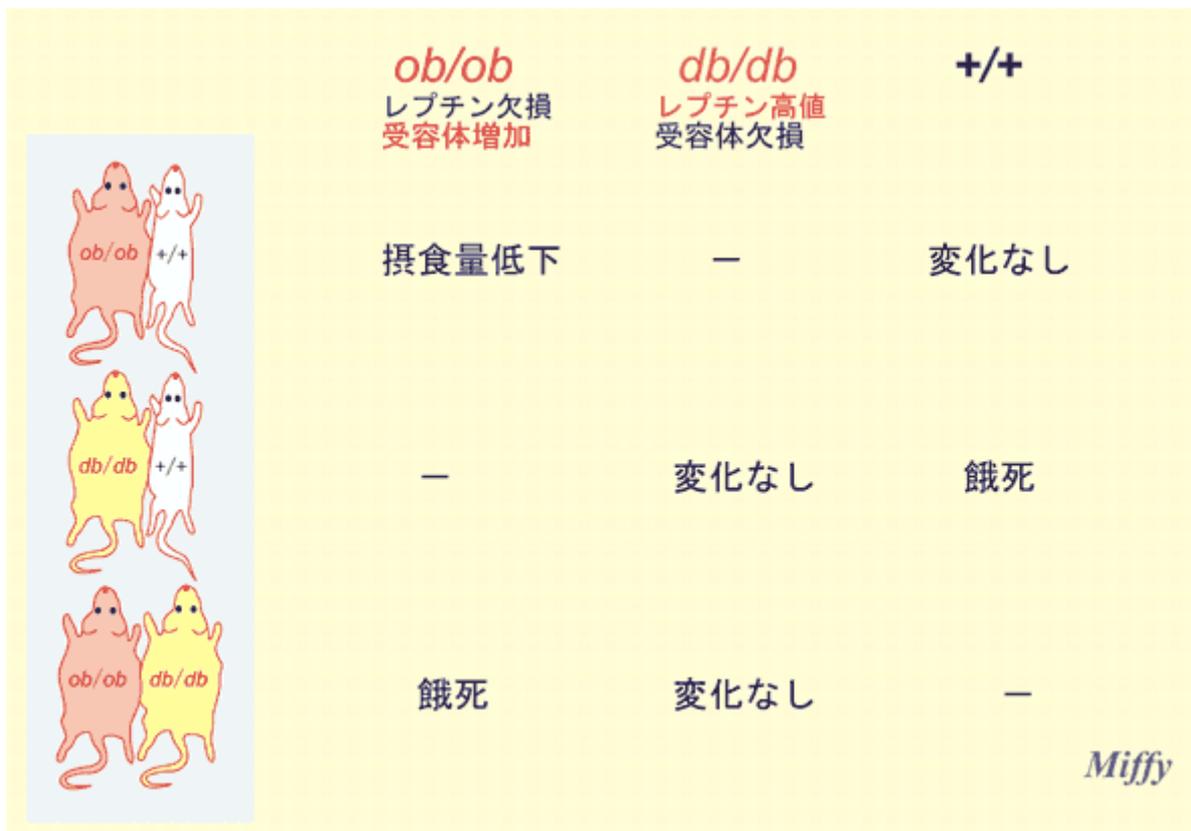


図3. 遺伝性肥満マウスの併体結合実験 (parabiosis) 当初、遺伝性肥満マウスである *ob/ob* マウスと *db/db* マウスはどのような異常があるか不明でした。そこで二匹のマウスの皮膚と血管を外科的に結合する併体結合実験が行われました。すると結合された *ob/ob* マウスの摂食量が減少するところから、*ob/ob* マウスでは正常に存在する液性の飽食因子が欠如していた。また、正常マウスと結合された *db/db* マウスは摂食が抑制されず、反対に正常マウスが餓死したことから、*db/db* マウスは飽食因子に対する反応性が欠如し、飽食因子が過剰に産生されていると考えられました。今から半世紀前にすでにレプチン受容体の存在を予見していたこととなります。(海老原ら、ホルモンと臨床 47:539-547、1999 を改変)

レプチンの作用

レプチンの分泌量は脂肪組織の量に比例します。ですから人が肥満して脂肪組織が大きくなるとレプチンの分泌量が増加して摂食を抑制します。このことから、発見された当時レプチンはやせ薬として使用できるのではないかと考えられました。しかし、多くの肥満症の人では血中レプチンは高値を示しており、いわゆるレプチン抵抗性が見られます。このような人にレプチンを投与しても痩せることはできません。

レプチンは主として長期のエネルギーバランスの調節に与ると考えられています。しかし、血糖値や、いろいろなホルモンの投与によっても血中レプチンの値は変化するので、短期の摂食調節にも作用する可能性があります。

レプチンが発見された時、このホルモンは当然、視床下部の満腹中枢と摂食中枢に作用すると考えられました。すなわちレプチンが満腹中枢のニューロンを刺激し、かたや摂食中枢のニューロンを抑制することで摂食を抑制すると思われたのです(図4)。しかし実際に調べてみると、確かにレプチンの受容体は視床下部に豊富に存在していましたが、その局在は腹内側核と外側野だけでなく、弓状核、室傍核、背内側核などの広い領域に認められたのです。そこで、レプチンはどのようなニューロンに作用するかに興味が移りました。

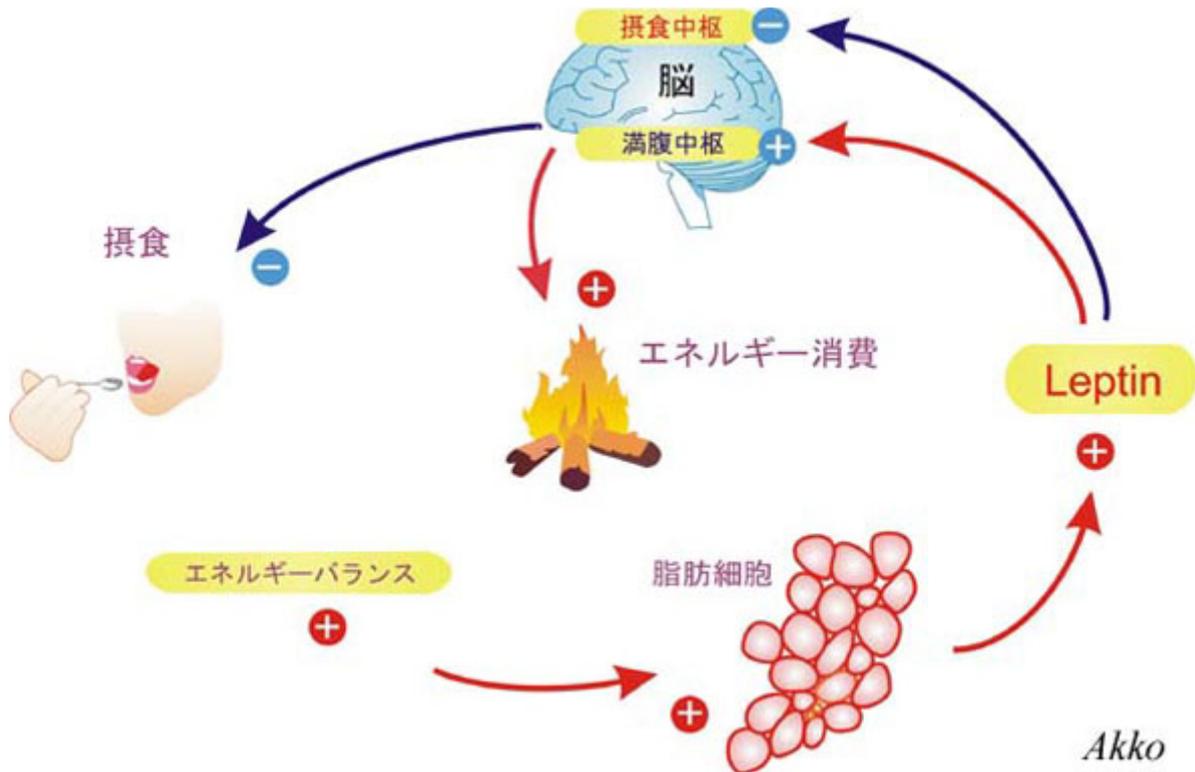


図4. レプチンによる摂食調節体内のエネルギーバランスが正の時には、脂肪細胞が肥大し、レプチンの分泌量が増加し、脳に作用し、摂食中枢を抑制し満腹中枢を刺激することによって、摂食を抑制し、エネルギー消費を増大させると考えられる。

2. 視床下部の摂食関連ペプチド

レプチンが発見されたのとはほぼ同じ時期に、視床下部に**摂食に関連する神経ペプチド**が多種存在することが明らかになりました。以前から、脳内に微量注入すると摂食を変化させるペプチドがあることは知られていましたが、レプチンの発見を機に、視床下部の既知あるいは新規ペプチドの摂食に対する作用が詳しく調べられ、多くのペプチドが摂食に関連することが分かってきました。それらの神経ペプチドは脳室内に投与した時に摂食を変化させることから、いずれも脳内で作用すると考えられ、実際、これらのペプチドに対する特異的な受容体は視床下部を含む脳の様々な領域に発現しています。

これらの摂食関連ペプチドは、摂食に対する作用によって大きく2つのグループに分けられます(表1)。摂食を促進するペプチドにはニューロペプチドY(NPY)、メラニン凝集ホルモン

(MCH)、オレキシン(ORX)、アグーチ関連蛋白(AgRP)、グレリン Ghrelin などがあります。一方、摂食を抑制するペプチドには色素細胞刺激ホルモン(α -MSH)、コカイン-アンフェタミン調節転写産物(CART)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)、コレシストキニン(CCK)などが含まれます。これらの神経ペプチドは視床下部の様々な部位のニューロンで作られますが、とくにこれまで摂食やエネルギー代謝に関係するといわれてきた視床下部の弓状核、室傍核、外側野などに多く存在します。また、それらのニューロンは視床下部内部で相互に連絡するとともに、脳や脊髄に広く投射することも分かってきました。

ペプチド		アミノ酸数	細胞体の局在	線維投射	ノックアウトマウスの表現型
摂食促進作用を持つもの	NPY	36	弓状核	視床下部	正常
	MCH	19	外側野	脳全体	摂食量・体重減少
	ORX	A:33、B:28	外側野	脳全体	摂食量減少・過眠
	AgRP	50	弓状核*	視床下部	正常
	Ghrelin	28	弓状核	弓状核	正常
摂食抑制作用を持つもの	α -MSH	13	弓状核	視床下部・脳幹	摂食量増加・肥満
	CART	116、129	広範囲**	視床下部	高脂肪食で体重増加
	TRH	3	室傍核	正中隆起	高血糖
	CRH	41	室傍核	正中隆起	正常
	CCK	8	背内側核	視床下部?	正常

表 1. 視床下部に存在する摂食関連ペプチド

*NPY と共存する。

**弓状核で α -MSH と共存する。

摂食関連ペプチドの遺伝子ノックアウトマウス(表1)

これらのペプチドの生理的な役割を調べる目的で、現在まで摂食関連ペプチドを欠損する遺伝子ノ

ックアウトマウスが数多く作成されました。しかし、摂食や体重の変化に異常を示すマウスはごくわずかです。その中では、摂食促進ペプチドである MCH を欠損するマウスは摂食量と体重が減少し、摂食抑制ペプチドである α -MSH を欠損するマウスは過食と肥満を示します。その後、MCH と α -MSH に対する受容体の遺伝子ノックアウトマウスもそれぞれよく似た摂食異常を示したことから、少なくともこの2種類のペプチドは視床下部の摂食調節機構において生理的に重要であると考えられます。

レプチン受容体は、**弓状核**(NPY ニューロンと α -MSH ニューロン)、**外側野**(MCH ニューロンと ORX ニューロン)、**室傍核**(CRH ニューロンや TRH ニューロン)、それに**背内側核**や**腹内側核**に豊富に発現しています。とくに視床下部の内側底部は脳血管関門が欠如し、血中のレプチンが容易に脳内に侵入できることから、弓状核の NPY ニューロンと α -MSH ニューロンはレプチンの重要な標的であると考えられています。実際にレプチンの摂食抑制作用は α -MSH を興奮させることで誘導されますし、このとき NPY ニューロンはレプチンによって抑制されます。またレプチンの作用が欠如した *ob/ob* マウスや *db/db* マウスでは NPY の発現が亢進すると同時に、 α -MSH の発現が低下しています。以上のような新たな発見により最近 10 年間にレプチンと視床下部のペプチドニューロンによる新たな摂食調節の図式が出来上がりました(図5)。

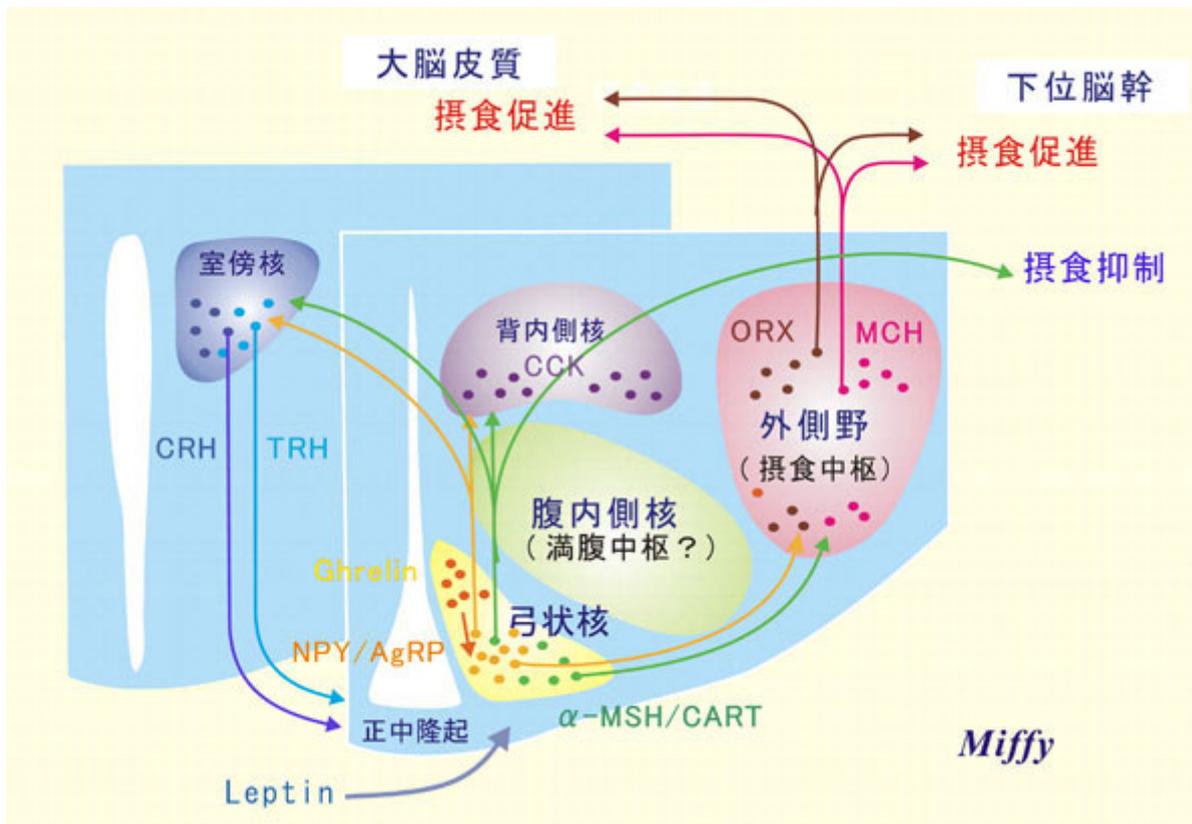


図5. 視床下部の摂食関連ペプチドニューロンによる摂食調節機構

・次回は「満腹中枢はどこにあるのか？」について説明します。

第1話 第2話 **第3話** 第4話

満腹中枢はどこにあるのか？

それでは、約半世紀にわたって信じられてきた「2つの中枢説」は、現在提唱されているレプチンとペプチドニューロンからなる摂食調節の図式にどのように組み込まれているのでしょうか。実は、以前から満腹中枢と言われてきた腹内側核には摂食抑制作用を持つペプチドはほとんど見つかっていません。これが視床下部の摂食調節機構を考える上で大きな疑問です。私たちはこの問題に実験的に取り組みました。

1. 金硫化グルコース (GTG) 投与実験

GTG はグルコース分子に硫黄と金が結合した化合物(図6)で、始めリウマチの金療法の特効薬として用いられたのですが、その副作用として GTG を投与された患者に肥満が多発しました。実験的に成熟マウスの腹腔内に GTG を投与すると、肥満が誘導され、視床下部の内側底部が破壊されていました (Marshal et al., 1955)。この観察から、GTG 投与は視床下部の摂食調節機構を調べる実験的手段として盛んに用いられるようになりました。その結果、例えば金硫化ガラクトースのような、グルコース以外の糖を金硫化した化合物をマウスに投与しても、視床下部の破壊が見られないことから、GTG の作用にはグルコース分子が重要であることが明らかとなりました。前述の糖定常説に従えば、GTG はグルコース受容体に特異的に結合し、組織毒である金が満腹中枢のニューロンを選択的に死滅させると解釈できることから、GTG 投与マウスは腹内側核が満腹中枢であるという説を裏付ける格好の動物モデルとして広く知られるようになりました。

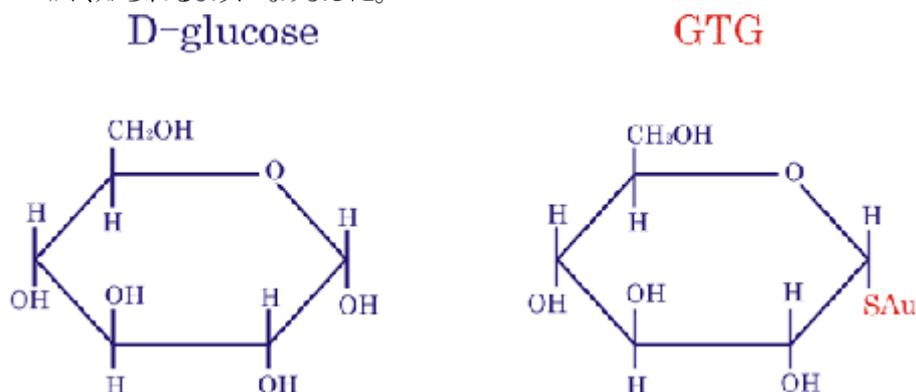


図6. GTG(右)はD-グルコース(左)の1位の炭素の側鎖のOHが硫化金(SAu)に置換した分子であり、グルコースによく似た分子構造を持っている。

しかし、実際に GTG をマウスに投与して調べてみると、破壊領域は腹内側核に限ったものではなく、腹内側核の腹側部から、隣接する弓状核の背側部に及んでいました(図7 A,D)。このようなマウスでは、弓状核に存在する摂食抑制作用を持つ α -MSH ニューロンの約半数が消

失し、さらにGTGによる破壊をのがれた細胞から伸長する線維も破壊領域内で変性・切断されていました(図7 B,E)。その結果、投射部位である室傍核や背内側核では α -MSH線維が激減していました(図8 A,B)。視床下部内のペプチド線維の数を測定すると、GTG投与により視床下部内の α -MSH線維が有意に減少していましたが、同じく弓状核に存在するNPYニューロンの線維に変化は見られませんでした(図8 E,F)。脳内の α -MSH線維はすべて弓状核に由来しますが、NPYニューロンは弓状核の他にも、視床下部の他の部位や下位脳幹に存在するので、弓状核以外のニューロンからの線維が存在することによるのかもしれませんが。いずれにせよ、GTG投与は視床下部内で摂食抑制ペプチド α -MSHを含む線維を選択的に減少させ、これが過食と肥満を誘導すると結論されました。

参考文献:本間明子、川野 仁、本間 静、川野 因:金硫化グルコース(GTG)投与による視床下部の破壊と肥満誘導のメカニズム 肥満研究 9:108-113, 2003.

(別刷り希望の方は氏名と住所を明記の上、query@tmin.ac.jp までメールで請求して下さい。)

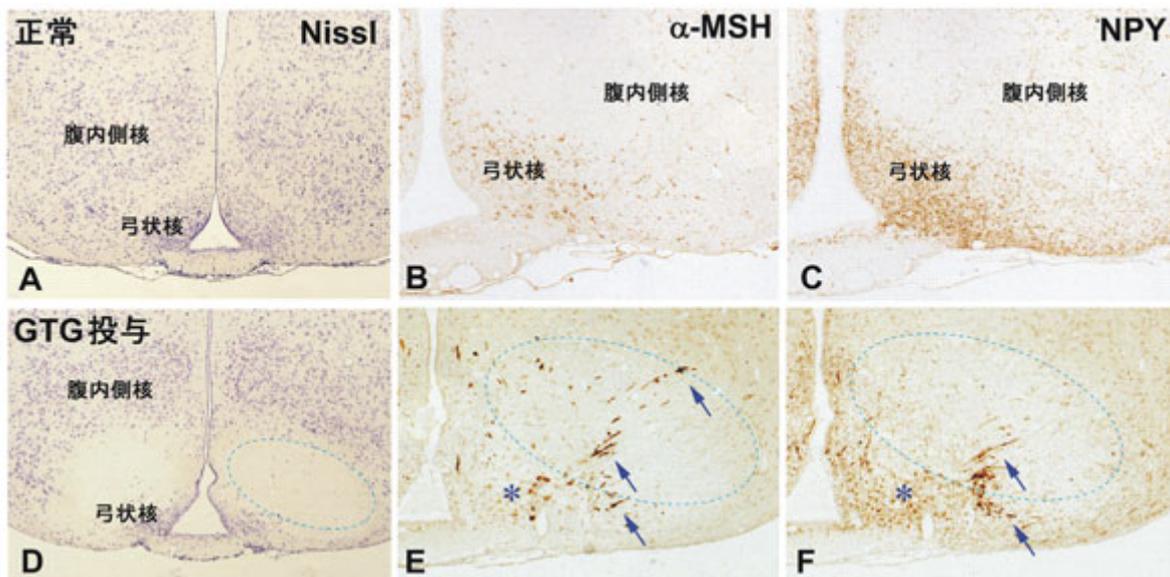


図7. 正常マウス(A)とGTG投与2日後(D)の視床下部のニッスル染色。GTGにより腹内側核の腹側部から弓状核の背側部が破壊されている(点線で囲った部分)。正常マウスでは α -MSH(B)とNPY(C)に陽性の細胞は弓状核に存在する。GTGでは α -MSH(E)とNPY(F)ともに、弓状核の背側部のニューロンは破壊されるが、腹側部のニューロンは残っている(星印)。これらの細胞からの線維は破壊領域(点線)内で切断され、濃く染まっている(矢印)。

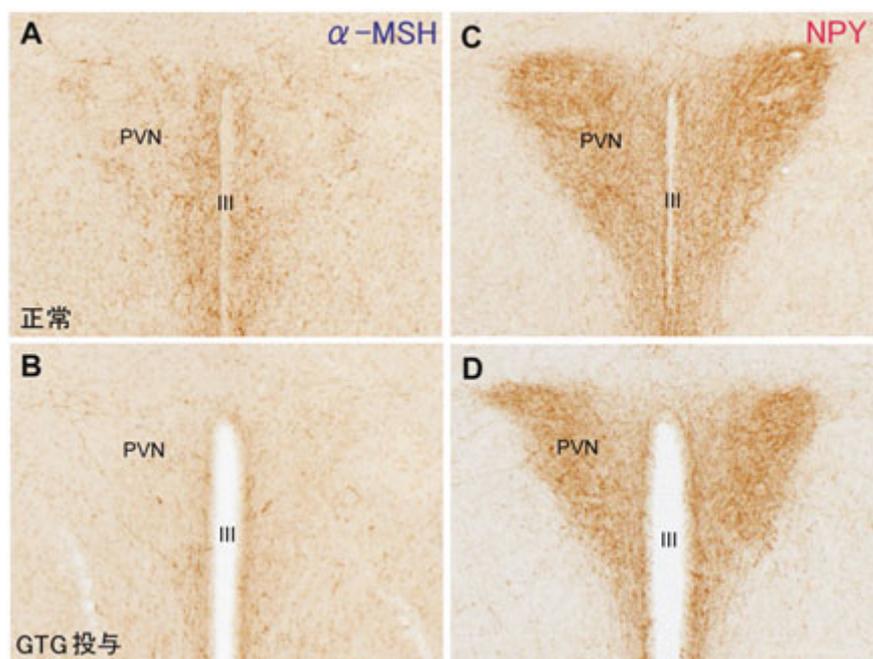
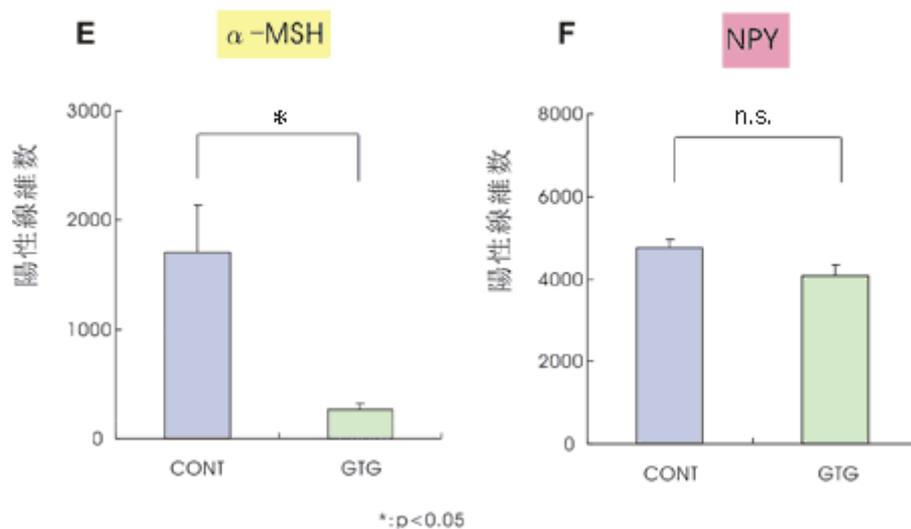


図8. GTG 投与2週間後のマウス室傍核における α -MSH 線維と NPY 線維

α -MSH 線維は正常(A)に比べ激減しているが(B)、NPY 線維は正常(C)と変わらない(D)。線維の数を画像解析装置を用いて自動的に計測すると、GTG 投与後2週間で室傍核の α -MSH 線維数は有意に減少する(E)が、室傍核の NPY 線維数に変化はない(F)。



2. ラット視床下部の電気破壊実験

さらに、ラット視床下部の電気破壊の実験でも腹内側核そのものの破壊では肥満が生じないとする結果がすでに30年以上前に報告されています(Gold,1973)。私たちも実際に電気破壊によって肥満が生じる部位をラットで調べました。その結果、**弓状核と室傍核の間の脳室周囲領域**を破壊すると著しい体重増加が起こることを新たに見いだしました(図9)。この部位はちょうど弓状核から室傍核への α -MSH ニューロンの線維路にあたりますが、このような動物では視床下部の中で室傍核だけの α -MSH 線維が有意に減少していました(図10)。この場合も GTG 投与と同様に視床下部の NPY 線維は減少していませんでした。

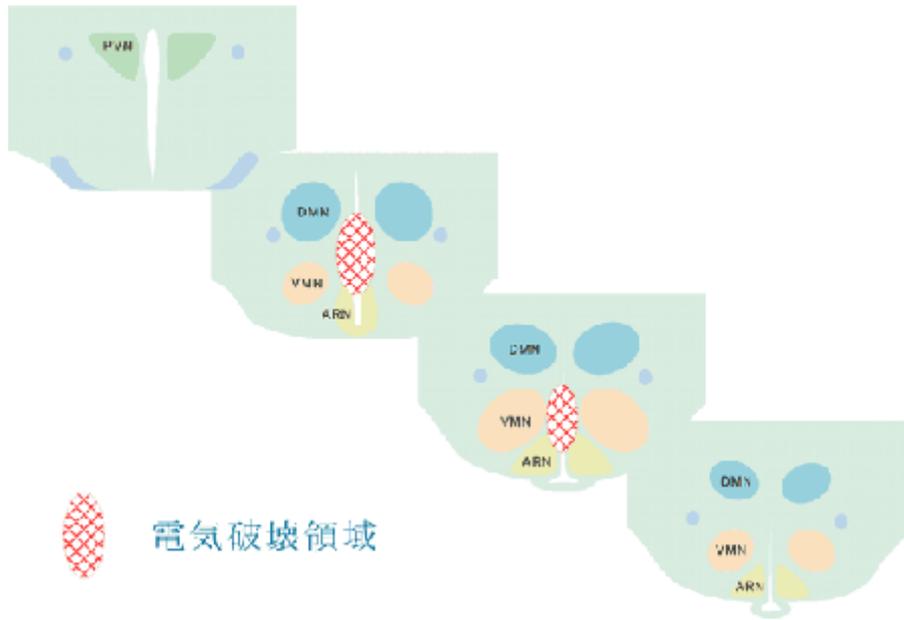
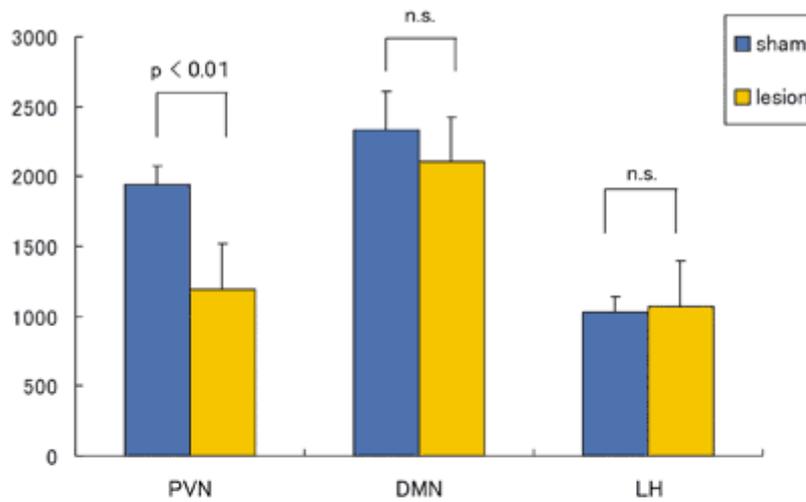


図9. 肥満を誘導する視床下部の電気破壊部位
 視床下部の断面を前(左上)から後(右下)に並べている。破壊領域は弓状核(ARN)から室傍核(PVN)に投射する α -MSH線維路に一致している。DMN:背内側核、VMN:腹内側核。

A. α -MSH 線維



B. NPY 線維

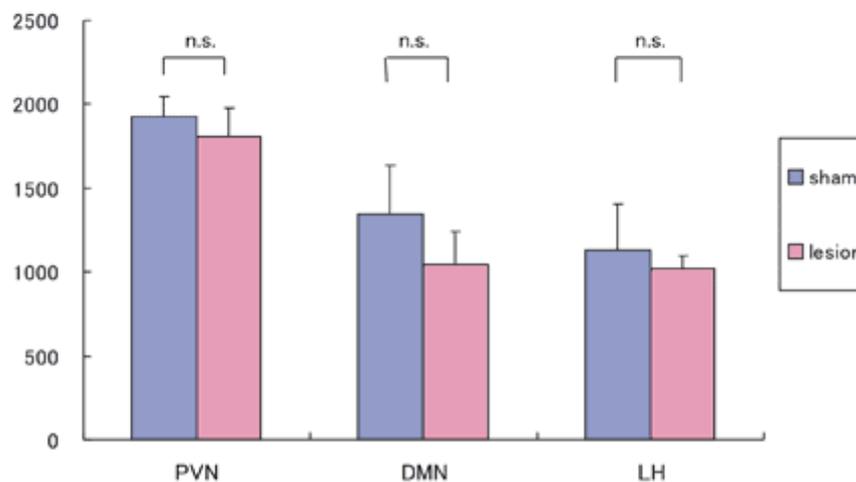


図 10. 電気破壊ラットの視床下部における α -MSH 線維と NPY 線維の数
電気破壊 10 日後、 α -MSH 線維は室傍核 (PVN) のみで減少し、背内側核 (DMN) や外側野 (LH) では変わらない (A)。同様の破壊で NPY 線維はどの部位でも変化は見られない (B)。

3. 摂食抑制機構における α -MSH の重要性

先に述べたレプチンを欠損する *ob/ob* マウスやレプチン受容体を欠損する *db/db* マウスでは弓状核の α -MSH の発現が減少しています。さらに、数ある摂食抑制ペプチドの中で遺伝子ノックアウトマウスに肥満が現れるのは、 α -MSH だけですし、 α -MSH の脳内特異的受容体である 4 型メラノコルチン受容体 (MC-4R) を欠損させたマウスも過食と肥満を示します。したがって、弓状核の α -MSH ニューロンは視床下部の摂食抑制機構において生理的に重要であると考えられます。

今回の実験結果から、GTG 投与や電気破壊など、以前は腹内側核が満腹中枢であることの根拠となった実験における過食と肥満は、いずれも室傍核における α -MSH 線維の減少を伴うことがわかりました。この結果は満腹中枢の本体が弓状核の α -MSH ニューロンであることを示しています。しかしながら、腹内側核にはレプチン受容体が存在し、摂食抑制作用のあ

るCRF 2型受容体も高濃度に発現するなど、まだ摂食に関して何らかの重要な役割を果たす可能性もあります。今後さらに詳細な研究が期待されます。

化学調味料と肥満

化学調味料として使われているグルタミン酸ナトリウムを生まれたばかりのラットやマウスに投与すると、脳内で弓状核だけが破壊されます。グルタミン酸は脳内の重要な伝達物質であり、弓状核は前章で述べたように脳血管閉塞を欠くため、高濃度のグルタミン酸によってニューロンが興奮しすぎて死んでしまうと考えられています。このような動物は成長ホルモンの分泌低下により体長が短くなりますが、加齢とともに肥満します。この原因は長い間不明でしたが、その後、弓状核の α -MSH ニューロンが著しく減少していることが報告されました。

α -MSH が脳のどの部位で摂食抑制作用を発揮するかについてはいまだ明らかではありませんが、今回の電気破壊実験の結果から、室傍核に投射する α -MSH 線維が視床下部の摂食抑制機構において重要であることが示唆されました。室傍核にはCRHやTRHといった摂食抑制ペプチドを含むニューロンが存在しますし、摂食促進物質であるNPYやノルアドレナリンを室傍核に微量注入すると摂食量が急激に増加することが知られています。また室傍核そのものや近傍の電気破壊が肥満を誘導することも以前から報告されています。

なお、 α -MSH は摂食を抑制するとともにエネルギー消費（活動亢進、体温上昇、交感神経の活性化など）を促進します。最近、弓状核の α -MSH ニューロンから脊髄に投射する線維が、自律神経を介して褐色脂肪組織（ラットの背中に存在する主に熱産生を行う脂肪組織）を調節していることが示されました（図11）。

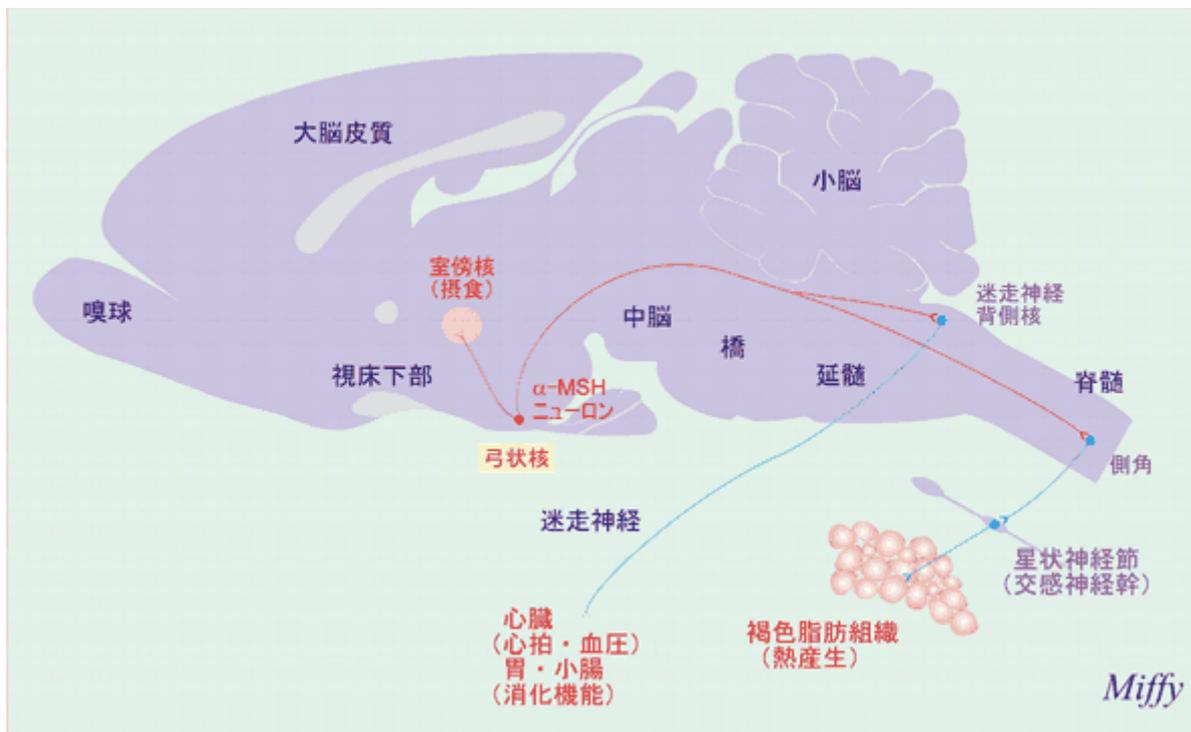


図 11. 弓状核の α -MSH ニューロンの線維投射と機能 視床下部、とくに室傍核への投射は摂食抑制に重要であり、延髄背側核や脊髄交感神経節後ニューロンへの投射は消化管機能抑制や褐色脂肪組織による熱産生の亢進に重要である。

・次回は摂食促進のしくみについて解説します。

第1話 第2話 第3話 第4話

摂食促進のしくみ

1. 視床下部外側野の摂食促進ペプチド

摂食中枢に関しても、最近非常に興味深い実験結果が得られています。以前から視床下部外側野は、電氣的破壊により摂食量が減少し、逆に電氣的刺激により摂食量が増加することから、摂食中枢であると考えられていましたが、この部位には先に述べたように摂食促進作用を持つペプチドである MCH とオレキシンをそれぞれ含む2種類のニューロンが見つかります(図 12)。ですから、以前報告された外側野の電気破壊は MCH やオレキシンを含むニューロンを破壊していたと考えられるのです。ただし、オレキシンは最初、その摂食促進作用が注目されましたが(その名も orexigenic 摂食を促進する、に由来します)、その後、オレキシンの遺伝子ノックアウトマウスが人のナルコレプシー(居眠り病または嗜眠症と訳される)と似た睡眠障害を示すこと、またナルコレプシーの人の脳でオレキシンニューロンが脱落していること、さらにはイヌのナルコレプシーの原因がオレキシン受容体の遺伝子異常であることが示され、現在ではオレキシンは摂食よりむしろ覚醒-睡眠の調節に重要であると考えられています。

なお、MCH は摂食を促進するとともにエネルギー消費を抑制し、体のエネルギーバランスを正の方向に向かわせますが、オレキシンは運動量を増加させ、エネルギー消費を促進します。

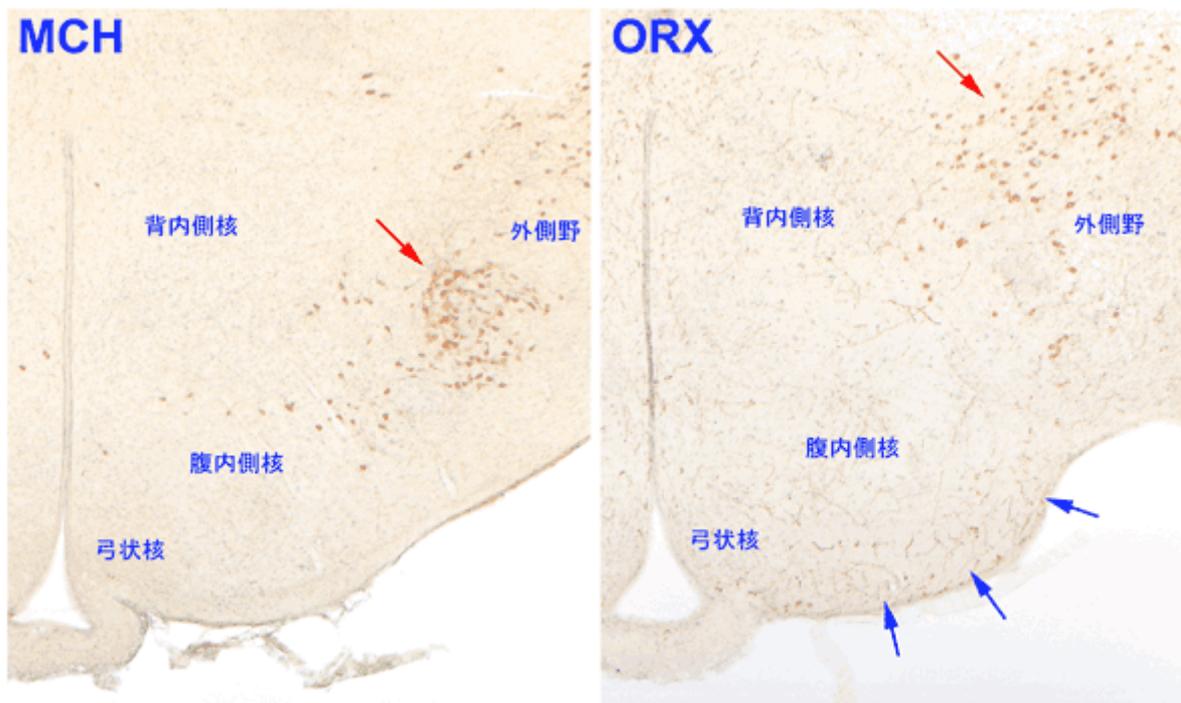


図 12. マウス視床下部外側野における MCH ニューロン(左)とオレキシン(ORX)ニューロン(右) 外側野の中で細胞体
ている(赤矢印)。また、オレキシン線維は視床下部に豊富に存在する(青矢印)が、MCH 線維は視床下部には少ない。

2. MCH

MCH は、1983 年にサケ下垂体から発見された 19 個のアミノ酸残基からなる環状のペプチドで、魚類では皮膚の色素細胞のメラニンを凝集し、体色を白く変化させることから、**メラニン凝集ホルモン**(melanin-concentrating hormone)と名付けられました。その後、ほ乳類では MCH が脳内で摂食促進作用を持つことが示されました。哺乳類では MCH ニューロンは視床下部外側野だけに細胞体が存在し、その線維は脳全体から脊髄まで投射しています(図 13)。MCH の摂食促進作用は NPY ほど強力でなく、しかも脳内に持続投与すると摂食促進作用が見られなくなることから、初めは本当に摂食調節に関与する物質であるかが疑問視されていました。ところが MCH の遺伝子ノックアウトマウスは摂食促進ペプチドの中で唯一摂食量と体重が減少しました。さらに MCH を過剰発現したマウスでは摂食量や体重が増加しますし、MCH に対する特異的な受容体を欠損させたマウスでも体重の減少が見られました。これらの結果から、MCH ニューロンは視床下部の摂食促進機構の中で生理的に重要な役割を果たしていると考えられるようになりました。

3. 視床下部弓状核の摂食促進ペプチド

視床下部では、外側野の他に弓状核にも複数の摂食促進ペプチドが見つっています。**NPY**、**アグーチ関連蛋白**(agouti-related protein, AgRP)、グレリンなどです。この内、NPY と AgRP は弓状核で同じニューロンに含まれます。NPY の摂食促進作用はペプチドの中でもっとも強力ですが、NPY の遺伝子ノックアウトマウスは何の異常も示しません。さらに、NPY の 2

型および5型の受容体を欠損させたマウスでは摂食量と体重が増加するという予想外の結果が得られています。NPYの摂食促進作用については今後も検討する必要があるようです。AgRPは α -MSHの受容体である4型メラノコルチン受容体(MC-4R)に結合し、 α -MSHの摂食抑制作用を拮抗的に阻害することにより、摂食促進に働きます。したがってNPY/AgRPニューロンが活性化すると、NPYが作用すると同時に、 α -MSHの働きを抑制してさらに摂食促進に働きます。弓状核のNPYニューロンは視床下部内に投射しており(図13)、室傍核、背内側核、外側野などでは密な線維網を形成しています。とくに外側野ではNPYの線維がMCHニューロンに接して存在し、NPYニューロンはMCHニューロンを調節していると考えられています(図14)。NPYのノックアウトマウスで異常が見られなかったのは、NPYの下流にMCHがあり、NPYの欠損の効果をMCHが代償していたのかもしれませんが。これに対して、グレリンは弓状核のNPYとAgRPを活性化させて摂食を促進することが報告されています。なお、グレリンは胃の細胞でも多量に作られ血中にホルモンとして分泌されています。他の摂食関連ペプチドと異なり、グレリンは脳内だけでなく静脈や腹腔内に投与しても摂食が促進されるので、その作用機序はさらに複雑です。

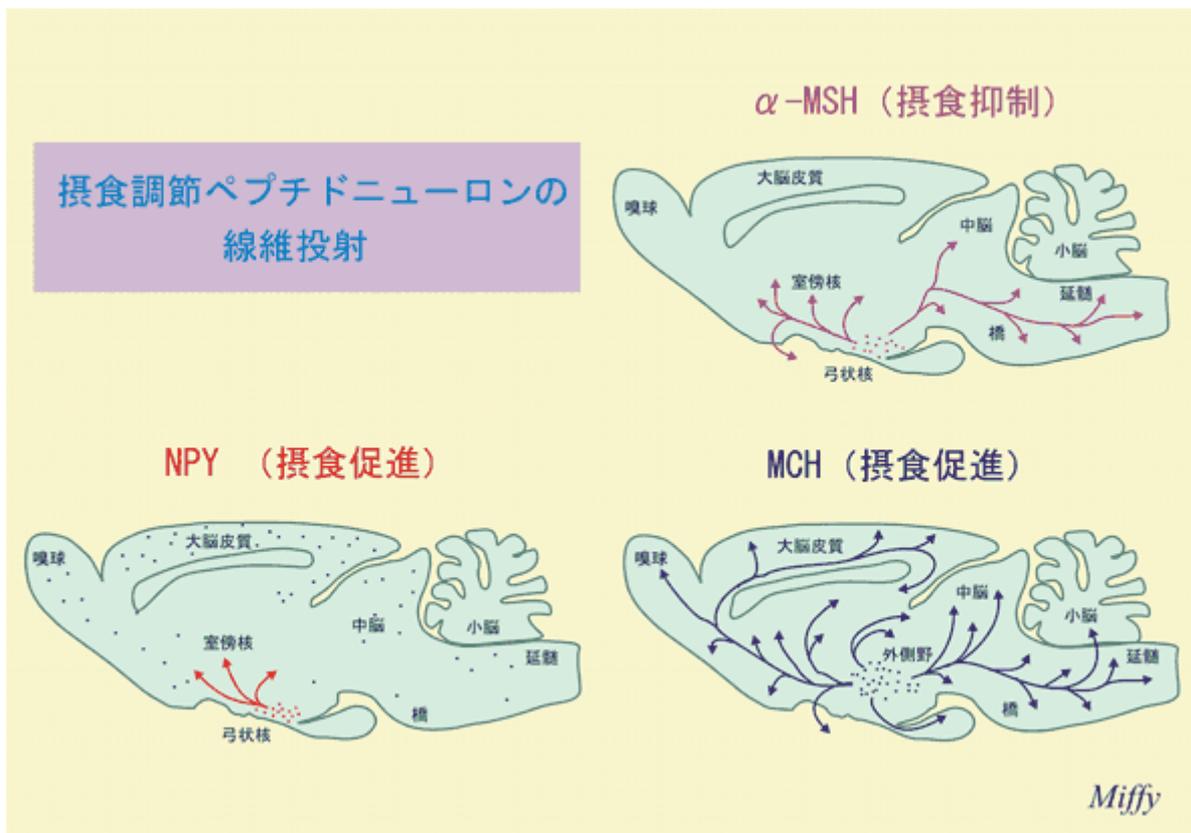


図13. 摂食関連ペプチドニューロンの線維投射の比較 α -MSHニューロンやNPYニューロンに比べ、MCHニューロンは外側野に線維を投射する。

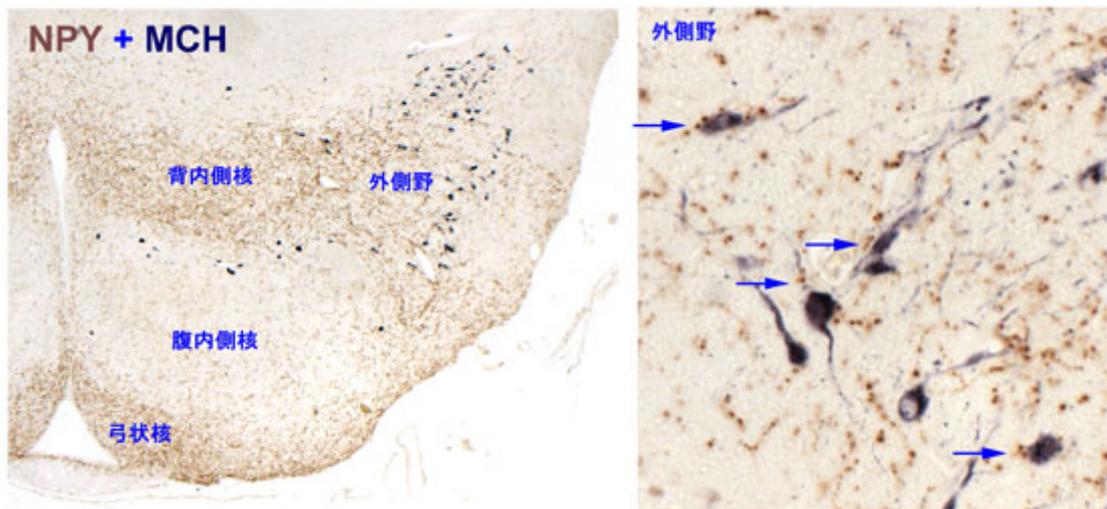


図 14. マウス視床下部における NPY (茶色) と MCH (紺色) の二重染色 左: NPY の細胞体は弓状核にあり、背内側核や外側野を投射する。右: 外側野を高倍率で見ると、NPY 線維が MCH 細胞体と密接に存在していることがわかる (矢印)。

4. 摂食促進のメカニズム

空腹時や飢餓時に血中レプチン値が低下すると、弓状核の α -MSH ニューロンの働きが抑制され、NPY ニューロンは興奮します。これらの刺激は視床下部内の線維終末に伝えられます。NPY ニューロンは室傍核の TRH (摂食抑制) や、外側野のオレキシンと MCH (ともに摂食促進) を含むニューロンとシナプスを作っていることが知られています (図 14)。さらに MCH ニューロンはそれ自身レプチン受容体を持っており、MCH の発現はレプチンによって抑制されます。したがって、血中レプチン値の変動は直接、または弓状核を介して間接的に MCH ニューロンに伝わります (図 15)。MCH ニューロンが興奮すると、脳内に広範囲に分布する線維終末から MCH を放出し、その刺激は MCH 受容体に伝わります。MCH 線維と MCH 受容体は脳全体から脊髄にまで分布しています (図 13) が、それらすべてが摂食に関する機能を持つかについてはまだ分かっていません。

興味深いことには、脳内の MCH 受容体の発現もレプチンによって抑制性の調節を受けています。レプチンを欠損する *ob/ob* マウスでは脳全体の MCH 受容体の発現は増加しており、このマウスにレプチンを投与すると、MCH の発現量は元に戻ります。ですから絶食時のような血中レプチン値の低い時には、視床下部の MCH ニューロンも脳内の MCH 受容体を発現するニューロンとともに活性化されると考えられます。このことは生理的に考えると理に叶っていて、例えば飢餓に直面した時には、MCH の作用が強くなり、脳全体が摂食促進に働くようになっているのかもしれない。

摂食に関連する機能には脳の様々な領域が関係します。一番最初に述べた食欲 (空腹感) の発現には大脳新皮質の扁桃体 (好き嫌いの決定) や前頭前野 (意欲の発現) が関係すると言われています。また食物刺激の受容には視床や大脳新皮質の味覚野、視覚野、聴覚野などが関わります。また摂食の際の咀嚼・嚥下には下位脳幹の運動ニューロンが関係しますし、

延髄から伸びる迷走神経は胃腸の蠕動運動や消化活動を調節します。このように摂食促進作用には単に視床下部だけでなく広範囲の脳の領域が関係します。

MCH 線維と MCH 受容体は大脳新皮質、海馬、扁桃体、視床、視床下部、下位脳幹の運動核、迷走神経背側核などにとくに豊富に存在します。したがって、視床下部外側野から脳内に広く投射する MCH ニューロンは摂食促進の刺激を大脳皮質、辺縁系や脳幹などに直接伝達する働きを担っていると考えられます(図 15)。

参考文献: Kawano H, Honma S, Honma A, Horie M, Kawano Y, Hayashi S: Melanin-concentrating hormone neuron system: the wide web that controls the feeding. *Anat. Sci. Int.* 77:149-160, 2002.

(別刷り希望の方は、query [@tmin.ac.jp](mailto:tmin.ac.jp) までメールで請求して下さい。)

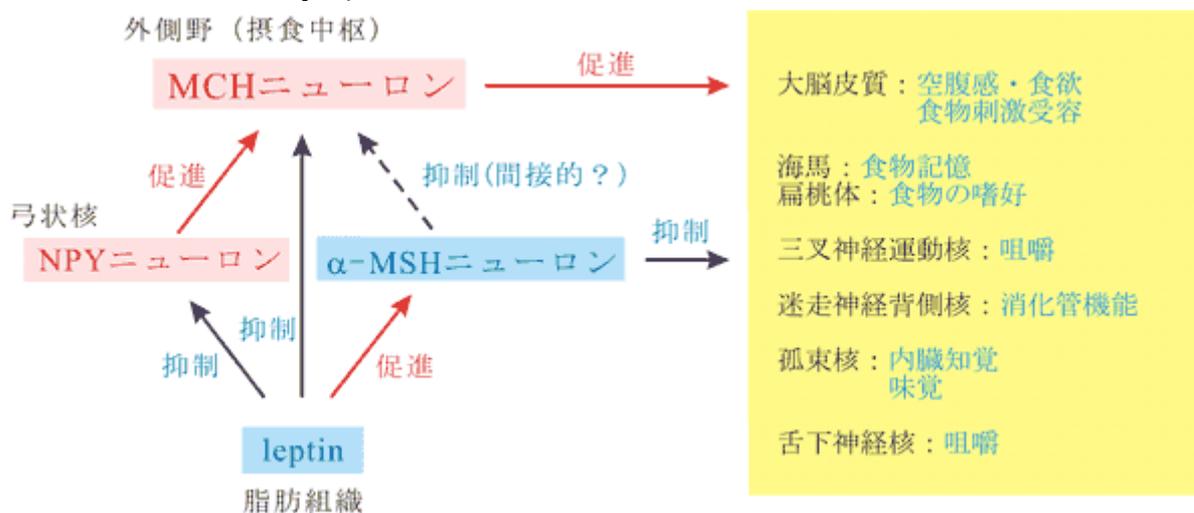


図 15. MCH ニューロンを中心とした摂食促進のしくみ 脂肪組織から分泌されたレプチンは弓状核の NPY ニューロンを MSH ニューロンを活性化するが、。NPY ニューロンの刺激は外側野の MCH ニューロンに伝達され、さらにそこから脳内へ伝えられる。食欲の発現や消化管調節など摂食に関連した機能は脳のさまざまな領域に関係し、MCH ニューロンが活発には、全体として摂食促進とエネルギー消費抑制に働くと考えられる。

反対に、α-MSH ニューロンが活性化すると、下位脳幹に作用してエネルギー消費を増大させる。また、視床下部では α-MSH ニューロンは MCH ニューロンに対し抑制的に作用すると思われるが、その作用は間接的である。

広汎性・・・障害

ADHD 多動注意欠如

DA, NE 池田（精神研）、川野

東京大学、笠井清登、加藤進昌、ACC, Amygdala (扁桃体活動を抑制している前帯状回の機能が低下し、その結果、扁桃体活動が亢進する), 5-HT (セロトニンの多型、short type)

森田神経質

森田正馬（しょうま、高知県生まれ）著・「神経質の本態と療法、精神生活の開眼」、白揚社、1961(第1版、第1刷)、

c f 河合博、解説の著：「心の病気とその世界」（白揚社）に神経質と抑うつ症との鑑別や両者の関係の記載がある（参照）

感情障害

人格障害

人格発達の土台中の土台は対人関係・社会性である。

現代の子供の事件に共通しているのは、「子供の社会性の遅れ」で、この社会性は友達と一緒に楽しく遊ぶ中から獲得されるもので、「遊びよりも勉強」を強いられる社会で過ごす子供の社会性は遅れ、健全ではない。

障害：disturbance; 偏より 例：Phineas P. Gage, 25歳、1848年9月13日、

鉄道の敷設工事の指揮をとっていた優秀な技師、事件（脳障害）後の性格変化、すなわち責任感の強い知的で社交的（social）→ 礼（儀）を「わきまえない（rude）気まぐれで不作法（unsocial） 障害部位は：まとめて言うと、前頭葉腹内側部。詳しくは、左脳の前頭葉眼窩面前半部（B.11,12）、前頭極、前頭葉内側部（B.8,10,32）、前帯状回（B.24）。

および、右脳の前頭葉眼窩面前部および内側部（B.12）、前頭極およびその内側部（B.8,10,32）、前帯状回（B.24）

性格障害: 気質・病質・病気（異常—精神病） クレッチマー「性格と 体格」

慶應・北里図書館：「人格障害と生物学」 WM190,N77j,1996

：「性格の病理」（シリーズ・人間と性格、第8巻）詫摩ら編、ブ
レーン出版、BF698, S485-8, 2001

文献

「気分障害の治療ガイドライン」、精神科治療学 Vol.17, 増刊号、2002年10月

機能障害（脳・精神）とリハビリテーション

皮質・・・・精神医学・・・精神病

脊髄・・・・運動麻痺・・・移植 enthesing cells

参考文献

・ historical review

・ 新世紀の精神科治療 Vol.10、慢性化防止の治療的働きかけ の中の 1) 精神疾患と
身体疾患の時間軸、生物時計 から記述。by、武田雅俊（阪大教授）三芳図書にある
文献

Geoff Raisman

Okano

小生の論文（総論、再生、移植）を再検する

21世紀は脳の分野における研究が飛躍的に進むであろうと言われています。

神経の再生・移植

神経組織の脳内移植についての私見

川村光毅

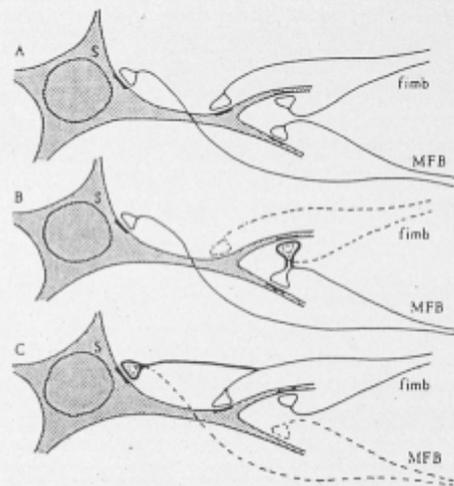
神経組織の脳内移植についての私見. 生体の科学(医学書院) 42 : 82-85,1991.より

「脳の移植」という編集室からいただいた標題はキーワードとしてはよいが、衝撃的な響きもするし、まるごとの脳のことかと誤解する人もいるかもしれないので、表題のように「神経組織の脳内移植」という面倒でもより正確な表現を用いることにする。

私自身はこのテーマに関する歴史的背景については、読書家並みの知識(Gash, 1984; Bjorklund and Stenevi, 1985)しか持ち合せていないのだが、異種間の哺乳動物成体の脳組織の移植を行った Thompson(1890)を嚆矢とするという。丁度 100 年前で、日本では帝国憲法が制定されて間もない頃である。当然のこととして、神経組織は拒絶されて生着しなかった。1917 年になって初めて同腹の幼若ラット(生後 9-10 日)間の大脳皮質組織の移植実験成功例が Dunn(1917)によって報告された。彼女のこの研究は実験開始後世に問うまで 14 年間かけている。

神経組織の構築や再構築の問題について、衆目の一致するところとして、Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)の代表的著作で“硬い”タイプの古典として「Histologie du Systeme Nerveux I, II」が、“軟かい”タイプのバイブルとして英訳本の「Degeneration and Regeneration of the Nervous System I, II」と「Studies on Vertebrate Neurogenesis」が挙げられよう。これ以上の深入りをせずに結論的な言い方をすれば、大胆な試みであった脳内神経移植の実験が科学的な試みとしての根拠をもつようになるには、かなりの年月が必要であったと言えよう。なお、この分野の研究を支えた関連科学分野の進歩の概略については、他の拙論(1989a,b)で多少言及した。

ところで、脳組織を含めて、生きている組織の細胞成分が互いに認識しあうということは一般的な法則である。この細胞間の認識は、組織の発達過程において種々の異なるタイプの細胞が分化をとげ、正しく集合する上で必要欠くべからざる事象である。また一歩踏みこんで、一旦完成した組織の構造パターンを維持する上でも、環境の変化に反応して適応した再構築(adaptive remodeling)を作り出すためにも、更には、組織の損傷後に元々のパターンに出来るだけ近いものを再構成することによって、そのものの自体を修復することを可能にするためにも、細胞成分間の正しい認識機構は必要なものである。



2種類の入力的一方が失われたとき、他方がそれを代償するように発芽して、新しい神経結合を形成する。(Raisman, 1969)
fimb: 脳弓線維
MFB: 内側前脳束

Raisman, 1969

生物体を構成する組織を、このように、相互に反応し合っている生きた細胞が構成する統合された社会とみなす考え方「概念といってもよい」は、中枢神経系以外の組織では受け入れられてきた。他方、中枢神経組織

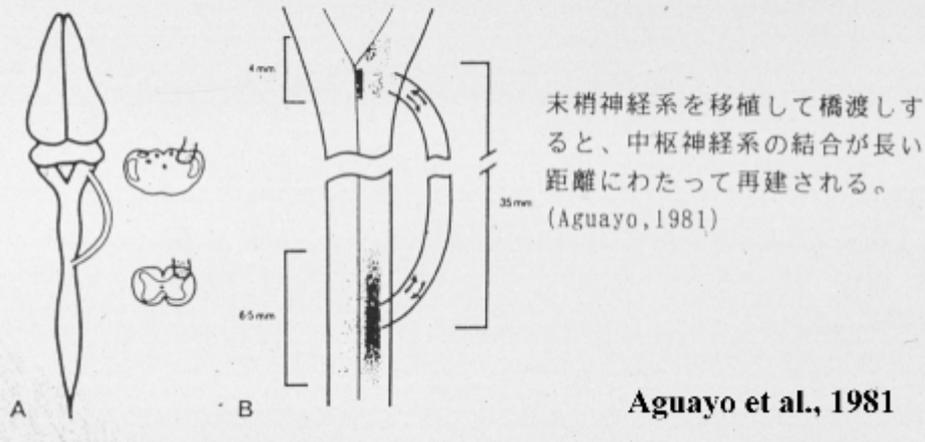
(脳と脊髄)の完成された構造は非常に複雑で、一旦損傷を受けると、とくにヒトや他のすべての温血動物においては事実上、殆んど修復不可能であった。このような主な理由により、中枢神経組織は硬い固定した配線構造物(hard-wired structure)のように長い間、因襲的にみなされてきた。そしてそれを再構築する方策を案出することは不可能であると考えられてきた。

筆者がこの固定観念の変革を意識させられたのは1971年のOxfordの集会でGeoffrey Raismanの特別講演を聴いた時からであった。当時ノルウェーのOslo大学でAlf Brodal教授の指導の下に脳幹内の線維結合の構成パタンの研究という“硬派”の仕事をしていたのでこの革新的な思想をじっと温めることにした。

Raismanの話の内容は、彼が1969年に発表した先駆的なもので、哺乳類成体の脳組織が損傷を受けたのち、脳はそれ自体、有効なパターンを作り再構成され得るという実験的証拠を提示した。その研究は次のごとくである。すなわち、海馬系(fimbria)を切断して中隔核への特定の入力を絶った状態を作ったとき、入力絶たれた領域の中で新しいタイプのシナプス結合が形成される。この神経再支配は局所における内側前脳束に由来する軸索終末の発芽(sprouting)である。これは、定量的電子顕微鏡的手法を導入して初めて明らかにされた現象で、彼はこれに可塑性(plasticity)という名称を与えた。この可塑性という概念に含まれる基本的な提唱は何かといえば、中枢神経系の発達中に作働していた細胞間認識の機構の種々のタイプが、成熟した中枢神経系においても働きつづける、あるいは、少なくともひき起こされるということである。その後、脳内の種々の部位で可塑的性質が存在することが証明されてきたが、それと平行した形で、幼若な神経組織の一部を成熟した脳内に移植し、生着せしめ、環境の変化に適した脳組織を再構築し、傷害された機能の回復を目指すという研究の土壌が形成されたのである。

Anders Bjorklundの「神経移植を用いた哺乳動物の脳内の神経結合の再構築」という特別講演があったのは1982年4月Lausanne(第1回IBRO会議)においてであった。中隔核—海馬系と黒質—線条体系の両つの領域で形態から行動までを対象にした驚嘆すべき内容として聴衆を魅了した。移植操作による神経軸索の再生と神経支

中枢神経系の再生能力を示す実験



Aguayo et al., 1981

配に言及したもので当時の最先端を独走しているように思えた。丁度筆者は、Brodal 教授とのオリブ核小脳投射の綜説の執筆(1980)を終えた後であったので、領海侵害を免れていた小脳

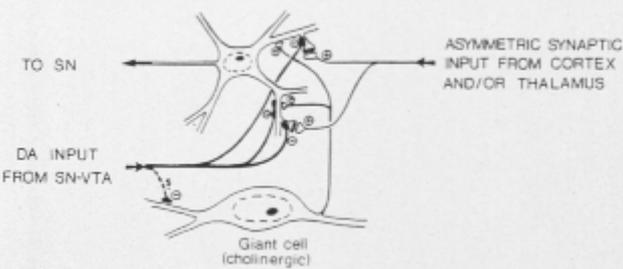
領域でこの種の仕事をやってみたい気持ちに駆られた。実際には、Constantino Sotelo が遊泳中であったのだが。

筆者はその翌(1983)年の秋に3ヵ月間、日本学術振興会の援助を得て、旧友の Raisman 博士の研究室(ロンドンの国立医学研究所、神経生物学部内)に滞在し、彼の指導を得、爾来、神経組織の移植、再生、再構築という問題に発生学的立場とも関連づけて主として小脳の領域で“軟派”の仕事にとりくむことになった。その研究室には、Neurotrophin-3(NT-3)を最近(1990)発見した Ronald Lindsay もおり、神経成長因子と神経移植との関連について話を聞いたり、「Gene and Gene Manipulation」のコース(Paddington 校にて)と一緒に受講したりした。7年余り昔のことである。

ロンドン滞在中に Queen's Square 病院で Albert Aguayo の招待講演を聴いた。内容は、1981年に Science 誌に発表したものを発展させた画期的なもので、自己の坐骨神経をラット脳内に移植すると、この末梢神経の環境内に中枢性の軸索の再生経路が形成され、普通だとせいぜい $500\mu\text{m}\sim 1\text{mm}$ しか伸長しない中枢神経軸索がこの経路に沿って数 cm も伸長するというものである。俗に bridge formation graft (橋渡し移植)といわれるものである。最近では、視神経断端に坐骨神経端をつなぎ、その他端を大脳皮質、上丘、小脳に移植して、電気活動やシナプス形態を調べて再構成の研究を進展させている(Battam, 1990, 他)。これらの一連の仕事の point (眼目)は何かと言え、中枢神経系(CNS)の環境を末梢神経系(PNS)の環境にかえてやることにより、CNS の軸索伸長を促進することが出来るのではないかという発想に基づくものであろう。この仕事は、CNS 内の軸索再生、突起伸展の機構やこれに関与すると考えられる種々の因子(factor, agent)の研究、ひいては標的の認識やシナプス形成などの諸問題に連なるものである。

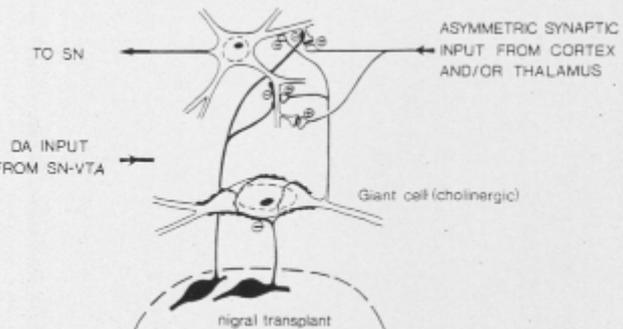
初期の重要な研究としてもう一つ特記しておかなければならない仕事に Freundら(1985)のものがある。これは1984年6月、スウェーデンのルンド市郊外で開催された第1回 Transplantation in the Mammalian CNS Symposium で発表されたものである。すなわち、あらかじめ 6-hydroxydopamine(6-OH)の投与によって黒質ニューロンが破壊された線条体内に胎生の黒質組織が移植されたラットで、donor 由来の tyrosine

NORMAL ANIMALS



hydroxylase-免疫反応陽性の軸索終末が recipient 側の線条体ニューロンにシナプス結合を形成するものを多数観察したという研究である。形態学者 (Budapest, Lund), 薬理学者 (Oxford), 神経心理学者 (Cambridge) による共同研究であり、電顕レベルで移植脳におけるシナプス結合の形成を最初に証拠として提示した記念すべき仕事である。

6-OH DA LESIONED ANIMALS WITH NIGRAL TRANSPLANTS



Freund, Bjorklund et al., 1985

発表された実験結果は、正常脳では黒質からのドーパミン含有軸索終末は、線条体内の大型有棘ニューロンに直接終わるのが殆んどであるが、6-OH で破壊された動物の脳内に移植された黒質のドーパミン含有ニューロンの軸索はコリン作働性大型細胞に終わるものが多くなるというものであった。その後、この研究を発展させた定量的電顕研究がみられないので、このグループの研究者に尋ねてみたが、追試の結果が必ずしも一定しないとのことである。このような diffuse な系では host と donor との間の神経要素間のシナプス結合の形成よりも、欠乏した伝達物質を移植によって補給することに大きな意義があるようにも思える。

以上、① Raisman(1969)の発芽や可塑的変化の発見、② Aguayo(1981)による橋渡し移植の着想、③ 上述のヨーロッパ連合軍による移植脳内における新生シナプス形成という重要な証拠、など 60 年代後半以降の epoch-making な仕事を紹介した。生物学的立場からみて重要な他の仕事もあろうが、これらを列挙することは今回の役割ではないので、“私見”と理ってあるのに免じて許していただきたい。神経組織を移植することによって、失われた“局所の”脳の機能の修復ないし回復をより直接的に目指そうとする研究も当然のことであるが重要なものである。その典型的なものとしては“パーキンソン・モデル動物”への脳内移植があるが、本特集号でも何編かの執筆があり筆者の出る幕はない。なお、脳の機能修復を目的としたわが国で行なわれた先駆的な仕事として、体内時計(視交叉上核)を移植してサーカディアンリズムを回復させた川村浩先生ら(1984)の研究と、視床下部の主に視束前野を移植して衰えた生殖機能ないし性周期を回復させた新井康允先生ら(1984)の研究をここに特筆しておきたい。共に学術誌に発表されたのは 1984 年のことである。

その後、本邦においても、この神経組織の移植、再生、発生、再構築、栄養因子など互いに関連する分野での研究が進展してきた。本特集への執筆者の顔触れと標題

からみて、パーキンソン病モデル、キメラによる解析、移植免疫、シナプス形成と神経回路、新しい移植手技の開発、ホストとドナーとを識別するマーカーの利用、神経系機能の修復など多岐に至る内容が盛り込まれているようである。

筆者らも、今まで、移植実験の仕事を、小脳系、視床下部系、海馬系で行い、異系間および異種間の免疫反応(Date, et al., 1988 a,b,c)、移植された神経細胞の宿主脳内への移動(Kw, et al., 1987,1988)、移植脳内にみられる発芽とシナプス再形成(Kw, et al., 1990a,b)、視床下部腹内側核(VMH)の移植による過食性肥満ラットにおける機能回復(Ono, et al., 1990)、移植細胞への外来遺伝子の導入と発現(Tsuda, et al., 1990)などの研究発表を行ってきた。「もう神経移植の研究は先細りだ。」という人がいる。またある人は「対象とする敵は多く、手強い。」という。Winston S. Churchill (1942) を引き合いに出すのも変だが、彼の有名な演説にこんなものがある。

Now this is not the end.

It is not even the beginning of the end.

But it is, perhaps, the end of the beginning.

「この戦争」を指す“this”を「この研究」の意と解してみると、身につまされる思いがする。

神経移植の分野の研究もシンフォニーの第一楽章がようやく終りに差し掛ったところかもしれない。何が第一主題で、どれが第二主題かもそれを聴く人によって違うようだ。最近、神経軸索の再生、伸長に關与する栄養因子とか、標的の認識とシナプス形成とか、遺伝子導入細胞の移植とか、展望を含めた解説めいた綜説を書き(湯浅・川村, 1990,1991,)、マウスの橋や延髄、小脳の発生(主として、ニューロンの移動に関するもの)の研究を行ってきた(Ono, Yuasa, Kw 1989,1990,1991)。[このなかで、グリア細胞の関与も示唆されている。]

今後われわれは、神経発生の過程と移植後の神経再生の過程におこる物質的基盤の接点ないし共通点を小脳の領域で探っていこうと思っている。その準備は遅々としてはいるが着実に進んでいる。第1に、下オリーブ核小脳皮質投射(登上線維系)の構成は解析済みである(Hw & Kawamura 1979, Brodal & Kw, 1980)。第2に標的ニューロンであるプルキンエ細胞の発生過程とくに移動のプロセスにおいて、ある種の接着性細胞外基質とグリア細胞がおそらく關与するという重要な所見が得られた(Yuasa, Kw, et al., 1991)。第3に、登上線維を破壊したラット小脳内に移植された胎生オリーブ核由来の新生登上線維によって、宿主プルキンエ細胞はシナプス再支配を受けることが示された(Kw, Murase, Yuasa, 1990 a,b)。

筆者は、移植実験というものを以下のように考えてもよいと思っている。すなわち、形態形成過程において、正常の遺伝子発現が完了した成体の組織に、これから同様の発現プロセスが進行する筈の幼若な胎生組織を割り込ませることによって、人為的に組織間に干渉ないし攪乱を起こさせた状態とみれる。この際、成体脳内で胎仔移植脳組織との間に結合が形成されるという能力は何であろうか。単純直載に言えば、胎生期にのみ正常の場合に有効である遺伝子の発現に因っている。この立場からニューロン、グリア、細胞外基質を含めて相互に干渉し、認識する機構の物質的基盤を探って行きたい。正常の神経組織における形態形成(発生)と移植神経組織にみられる再構築(再生、可塑性)との関連を物質を第一義的なものとして追求して行くことが、生物学的に研究すると公言(広言ではない、まして巧言ではない)する者の課題であろうと思っている。

文献

Gash, D.M. : Neural transplants in mammals. A historical overview. In: Neural Transplants. Development and Function(Sladek Jr., J. R. and Gash, D.M. eds.), 1-12, Plenum Press, New York and London,1984.

Bjorklund, A. & Stenevi, U. : Intracerebral neural grafting : A historical perspective. In: Neural Grafting in the Mammalian CNS (Bjorklund, A. and Stenevi, U. eds.), 3-14, Elsevier, Amsterdam, 1985.

Thompson, W.G. : Successful brain grafting, N.Y.Med.J. 51:701-702, 1890.

Dunn, E.H. : Primary and secondary findings in a series of attempts to transplant cerebral cortex in the albino rat, J.comp.Neurol., 27:565-582,1917.

Cajal, S. Ramon y :Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres, Trans. by L. Azoulay.Paris: Maloine, 2 vols, 1909-1911.

Cajal, S. Ramon y : Degeneration and Regeneration of the Nervous System, Trans.and ed. by R. M.May. London: Oxford University Press, 2 vols, 1928.

Cajal, S. Ramon y : Studies on Vertebrate Neurogenesis. Trans. by L. Guth.

Springfield, IL: Thomas, 1960.

川村光毅: 脳組織の移植とその展望、ブレインサイエンス I(佐藤編) 208 - 217、朝倉書店、東京、1989.

川村光毅: 神経組織の移植と再生促進 Introduction—小脳系の移植. “脳の神経栄養因子と先天性代謝異常” 永津ら 編, 177-194, 平凡社, 東京, 1989.

Raisman, G.: Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat., *Brain Res.*, 14:25-48, 1969.

Bjorklund, A. : Reconstruction of neuronal connections in the mammalian brain by means of intracerebral neural transplants *Neurosci.* 7: Suppl. S28-S29, 1982.

Brodal, A. & Kawamura, K.: Olivocerebellar projection: a review. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 64 : 1-140, 1980.

Maisonpierre, P.C., Belluscio, L., Squinto, S., et al.: Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science*, 247:1446-1451, 1990.

David, S. Aguayo, A.J.: Axonal elongation into PNS “bridges” after CNS injury in adult rats. *Science* 214: 931-933, 1981.

Aguayo, A.J. Bray, G.M. Rasminsky, M., et al. : Synaptic connections made by axons regenerating in the central nervous system of adult mammals, *J.exp.Biol.* 153: 199-224, 1990.

Freund, T.F., Bolam, J.P., Bjorklund, A., et al.: Synaptic connections of grafted dopaminergic neurons that reinnervate the neostriatum: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. In: *Neural Grafting in the Mammalian CNS* (Bjorklund, A., Stenevi, U. eds.), 529-537, Elsevier, New York, 1985.

Sawaki, Y., Nihonmatsu, I. & Kawamura, H.: Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nuclei into rats with complete bilateral suprachiasmatic lesions. *Neurosci. Res.*, 1:67-72, 1984.

Matsumoto, A., Kobayashi, S., Murakami, S. & Arai, Y.: Recovery of declined ovarian function in aged female rats by transplantation of newborn hypothalamic tissue. *Proc.Jap.Acad.*60:73–76, 1984

Date, I., Kawamura, K., Nakashima, H., et al.: Intraparenchymal allografts in the mouse brain in relation to immunocytochemical identification of T lymphocyte subsets. *Neurosci. Lett.* 86: 17–20, 1988.

Date, I., Kawamura, K., & Nakashima, H.: Histological signs of immune reactions against allogeneic solid fetal neural grafts in the mouse cerebellum depend on the MHC locus. *Exp. Brain Res.* 73:15–22, 1988.

Nakashima, H., Kawamura K., & Date, I.: Immunological reaction and blood–brain barrier in mouse–to–rat cross–species neural graft. *Brain Res* 475: 232–243, 1988.

Kawamura, K., Nanami, T., Kikuchi, Y., & Suzuki, M.: Cerebellar anlage transplanted into mature cerebellum. *Ann. N. Y. Acad. Sciences* 495: 726–729, 1987.

Kawamura, K., Nanami, T., Kikuchi, Y., & Kitakami A. : Grafted granule and Purkinje cells can migrate into the mature cerebellum of normal adult rats. *Exp. Brain Res.*, 70:477–484, 1988.

Kawamura, K., Murase, S., Yuasa, S. & Yoshida K. : Transplantation of embryonic olive in the climbing–fiber–deprived adult rat cerebellum: synaptogenesis on host Purkinje dendritic spines by donor climbing fibers. *Neurosci. Res. Suppl.* 13:S61–S64, 1990.

Kawamura, K., Murase, S., & Yuasa, S. : Development of the rodent cerebellum and synaptic re–formation of donor climbing terminals on spines of the host Purkinje dendrites after chemical deafferentation. *J. exp. Biol.*, 153:289–303, 1990.

Ono, K., Kawamura, K., Shimizu, N., et al. : Fetal hypothalamic brain grafts to the ventromedial hypothalamic obese rats: an immunohistochemical, electrophysiological and behavioral study, *Brain Res. Bull.*, 24:89–96, 1990.

Tsuda, M., Yuasa, S., Fujino, Y., et al.: Retrovirus-mediated gene transfer into mouse cerebellar primary culture and its application to the neural transplantation, *Brain Res. Bull.* :24:787-792, 1990.

湯浅茂樹、川村光毅:哺乳動物脳内への神経細胞の移植、蛋白質 核酸 酵素 増刊号「神経生化学 上」、35:389-398, 1990.

湯浅茂樹、川村光毅:神経損傷と再生・移植、*Annual Review 神経* 1991 (後藤ら 編)、中外医学社、219-230, 1991.

Ono, K., & Kawamura, K. : Migration of immature neurons along tangentially oriented fibers in the subpial part of the fetal mouse medulla oblongata, *Exp. Brain Res.*, 78:290-300, 1989.

Ono, K., & Kawamura, K. : Mode of neuronal migration of the pontine stream in fetal mice, *Anat. Embryol.*, 182:11-19, 1990.

Yuasa, S., Kawamura, K., Ono, K., et al. : Development and migration of Purkinje cells in the mouse cerebellar primordium, *Anat. Embryol.*, in press, 1991.

Kawamura, K., & Hashikawa, T. : Olivocerebellar projections in the cat studied by means of anterograde axonal transport of labeled amino acids as tracers, *Neurosci.*, 4:1615-1633, 1979.

神経移植の現況と展望(neural transplantation)

川村光毅

人間を含めて哺乳類の中樞神経系に損傷あるいは変性がいったん起こると、再生・修復は不可能であるということが、従来の一般的常識であった。成体脳組織を固定化した配線構造物とみなすこのような考え方をくつがえすいくつかの実験結果が、近年、明らかにされてきた。1969年に、Raismanは、成体ラットにおいて、中隔核への求心線維のうちの海馬采を切断すると、海馬采に由来するシナプスは変性するが、これ

らのシナプスが失われた部位に、他の求心線維である内側前脳束に由来する神経終末が発芽して、新しいシナプスが形成されることを示し、脳の可塑性 (plasticity) という概念を確立した。また、1982年に、Bjorklundは、損傷を受けた哺乳類成体の脳内に胎生神経組織を移植すると、移植組織は発達・分化して、宿主神経細胞とシナプスを形成し、神経回路の再構築が起りうることを、黒質-線条体投射系ならびに海馬-中隔核投射系で明らかにした。これらの実験結果は、成体脳組織にも、損傷後、軸索の発芽・再生、シナプスの再形成のような再生・修復能力が発現しうることを初めて明確に示したものである。このような基本的概念の確立により、脳組織の損傷、変性の結果失われた機能の回復をめざして、神経移植の実験が行われるようになり現在に至っているのであるが、この方面の研究として、移植された幼若な神経組織が宿主脳内で分化成長し、損傷を受けた宿主神経回路を再構築する過程を形態学的ならびに機能生理学的に解析することが行われている。これとともに、失われた脳の機能の回復をはかるという点で、特定の神経細胞群の変性により欠乏した、神経伝達物質あるいは神経栄養因子のような液性因子を補うために、これらの因子を産生する細胞を移植することにより、機能の改善をはかる試みも行われている。前者に属する研究は、線維構築の明確な海馬、小脳などを対象として行われてきた。また、後者に属する研究は、ドパミン作働性の投射系を中心として、Parkinson病の治療を目標として行われてきたが、今後はコリン作働性の投射系を対象として、Alzheimer病の機能回復をめざす研究がさらに活発となるであろう。

このような損傷を受けた、あるいは変性した脳の構造ならびに機能を再構築するという観点から行われる神経移植実験において、成体中枢神経組織の再生能力・可塑性がいかんして発現するかということ、および、移植された幼若神経組織の成長・分化が異所的環境でどのように進行するかということと、このような過程をいかんして促進させうるかが、現在ならびに今後の大きな問題となってくる。損傷を受けた成体脳組織と移植された幼若神経組織の間には、最終的に神経結合の再形成が起こりうる。この過程において、移植組織の成長に注目すると、幼若神経細胞の移動、分化、突起伸展のような神経の正常発生において認められる諸々の現象が不完全ながら再現されることが考えられる。そして、宿主側にも、移植組織に由来する神経細胞の移動、神経突起の伸展を可能にする状況、シナプス形成を受入れることができる状況が生じているはずである。このような宿主と移植組織との間の相互作用は、これまで何らかの栄養因子 (trophic factor) によって媒介されたと考えられてきたが、その実体に関しての解明はほとんど行われていなかった。これに対して、最近の、分子生物学、細胞工学を駆使した神経発生生物学の発展により、種々の神経栄養因子、細胞接着因子が見いだされ、さらに、これらの因子に対する受容体も明らかにされて、遺伝子発現、蛋白分子の局在はもとより、これらの因子の発現制御の機構を研究す

ることも可能になった。とくに、神経栄養因子として BDNF(brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin-3)など NGF(nerve growth factor)の新しいファミリーが見いだされ、その受容体の構造ならびにシグナル伝達機構も明らかにされつつある。またサイトカインにも神経栄養作用が見いだされており、損傷に対する脳組織としての反応にどのように関与するか興味深い。神経発生過程における細胞移動、神経突起の伸展には免疫グロブリン-スーパーファミリー、tenascin, laminin など種々の細胞接着因子が重要な役割を演じることが明らかにされている。これらの、発生過程に特異的な栄養因子、接着因子の再生過程における発現は、成体脳組織に潜む再生能力の本体の、少なくとも一部を構成することが予測される。宿主-移植組織間の相互作用を考える上で、損傷を受けた宿主に由来する、移植組織の分化・成長を促進する因子の同定と発現様式の解明、および、逆に移植組織に由来する、宿主脳組織に再生能力を誘導する因子の同定と発現様式の解析などが今後大きな問題になると考えられる。

さらに、1981年に Aguayo らが、末梢神経移植による橋渡しによって、中枢神経伝導路の再生が強く促進されることを明らかにした研究は、末梢神経の旺盛な再生能力の本体が Schwann 細胞の産生する種々の因子によって形成される環境にあることを予測させる。とくに、Parkinson 病の治療をめざした脳内への副腎移植実験において、末梢神経の同時移植が効果を促進することを考慮すると、Schwann 細胞の神経再生過程における役割のより集中的な研究とその成果の神経移植への応用が期待される。また、神経組織内における神経栄養因子の人為的な発現促進手段の開発として、カテコールアミン誘導体を用いた薬理的なアプローチが成果を挙げているが、今後、中枢神経再生過程への効果の検討が期待される。神経移植実験は、これまで述べてきた損傷脳組織の再構築の手段であるとともに、神経組織という *in vivo* の環境において、胎生神経組織の発生、分化を研究する重要な手段でもある。このような研究においては、移植細胞として、*in vitro* で培養し、増殖させることが可能で、かつ移植後、脳内で神経細胞に分化するような、均一な細胞集団を用いることが望ましい。最近、未分化神経上皮細胞に発癌遺伝子を導入して、このような細胞株を確立し、これを脳内に移植する研究も行われるようになっており、神経発生における環境因子の研究が進むものと考えられる。

損傷を受けた中枢神経の再生能力発現と神経発生過程の類似点を結びつけて考えると、神経移植実験は、発生の個々の過程で発現し、*in vitro* でもその作用が確認された種々の神経栄養成長因子群の発現の意義を、実験者が希望する部位と時期に *in vivo* に還元して検証しうる有用な実験系ということができよう。さらに、Parkinson 病をはじめとする種々の神経変性疾患の治療あるいは伝導路の再構築の

手段としての神経移植においても、この過程を促進する因子の同定と、その人為的な発現制御は、遺伝子工学、細胞工学の手法を積極的に導入することにより、大きな発展が期待できる。また、神経発生生物学的観点から、未分化神経上皮細胞がニューロンあるいは種々のグリアに分化していく経路とその機構に、細胞をとりまく環境がどのように関与しているかを明らかにするための実験手段としても移植実験は有用である。本特集における神経移植を扇の要として、中枢神経の再生能力発現と再構築の研究が、神経系の正常発生、神経成長栄養因子の機能、末梢神経の再生能との関連において研究され、基礎、臨床の両分野において新たな局面が展開することが期待される。

参考文献

Raisman G : Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res* 14: 25-48,1969.

Bjorklund A : Reconstruction of neuronal connections in the mammalian brain by means of intracerebral neural transplants. *Neuroscience* 7 (Suppl): S28-S29, 1982.

Freund TF, Bolam JP, Bjorklund A et al : Synaptic connections of grafted dopaminergic neurons that innervate the neostriatum: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. Bjorklund A, Stenevi U (eds), *Neural Grafting in the Mammalian CNS*, pp 529-537, Elsevier, New York,1985.

David S, Aguayo AJ : Axonal elongation into PNS "bridges" after CNS injury in adult rats. *Science* 214: 931-933, 1981.

Clinical Neuroscience 10/9 (1992) 中外医学社、より許可を得て転載

Plasticity/Regeneratiion/Transplantation

ES cells, stem cells,

神経科学の基礎的研究

細胞内シグナル伝達

GTP 結合蛋白質（G 蛋白質） 情報伝達系の中核を占めている。受容体（receptor）とは、細胞外情報を細胞内情報へ転換する機構の名称ともいえる。G 蛋白質はこの受容体と協力して情報の転換に重要な役割を果たしている。[受容体は、細胞膜上のみならず、細胞質内または核内にも存在することが知られている。] 圧倒的多数の細胞外情報物質（neurotransmitter, hormon, autacoid）は、細胞膜受容体を外側から刺激し、多くの場合はG 蛋白質を介して細胞内情報を生起させる。細胞膜を穿した細胞内情報物質（俗にセカンドメッセンジャーと呼ばれる）は、結局、細胞内の機能蛋白質を標的として、それに一種の化学修飾を施し、その機能を変化させる。この機能蛋白質が迅速かつ可逆的なコンフォメーション変化によってその機能の程度（活性）を変化させたものが、真の細胞機能に反映される。この真の活性状態を「演出型（dramatype）」と呼ぶ。すなわち、細胞膜受容体を穿した細胞内情報物質の標的は表現型（phenotype）であり、この細胞内情報によって初めて演出型が生成すると考えられる。表現型に施される化学修飾のうち、おそらく最も重要なものは、リン酸化である。このような、陰性荷電の付加によって蛋白質のコンフォメーションが変化し、その活性が変化するものと思われる。（宇井理生）。 GTP-binding protein, G-protein

● Gタンパク質 G protein

1 おもに細胞膜において、膜を隔ててのシグナル伝達にあずかる一群のヘテロ三量体タンパク質。 α サブユニットは分子量約4～5万のGTP結合タンパク質であり、Gタンパク質の名前はここに由来する。 β サブユニットは分子量約3.5万、 γ サブユニットは分子量約1万で、 $\beta\gamma$ 複合体としてかなり強固に膜に結合している。どのサブユニットにも多様性があるが、特に α サブユニットには何通りものサブクラスが存在し、生物種によって、またどのようなシグナルを伝えるかによって、そのバリエーションはさまざまである。

代表的な例として、哺乳動物細胞においてアデニル酸シクラーゼの活性化に働くGsのモデルを図（次頁）に示す。他に、アデニル酸シクラーゼに阻害的に働くGi、神経細胞に多くみられるGo、光受容細胞に存在しcGMPホスホジエステラーゼの活性化を行うGt（トランスデュシン）などよく知られている。 α サ

βγサブユニットは、休止状態ではGDP結合型（不活性化）でβγサブユニットとともに膜に結合しているが、レセプターにリガンドが結合するとこれが引き金になってGTP結合型（活性型）に変換し、βγサブユニットから解離すると同時に下流のカスケード反応のスイッチをONにする。やがてGTPアーゼ活性が発現して不活性型のGDP型に戻るまで、シグナルは下流に伝えられ続ける。一般にGタンパク質のすぐ下流でシグナルを受け取る分子をエフェクターとよぶが、Gsの場合、エフェクターに当たるのはアデニン酸シクラーゼで、さらにcAMPの合成、Aキナーゼ（プロテインキナーゼA）の活性化へと反応は進む。下流にシグナルを伝える役割は、多くの場合αサブユニットがになっているが、むしろβγサブユニットの方が主体であるような例（例えば酵母のGタンパク質）も見出されている。αサブユニットの機能を修飾するようなさまざまな物質が知られており、例えばコレラ毒素はGαに作用して活性型に固定する。百日咳毒素はレセプターとG_{iα}、G_{oα}の相互作用を遮断する効果がある。Gタンパク質の各サブユニットをコードする多数の遺伝子が、すでにさまざまな生物種よりクローン化され、構造が決定されている。→シグナル伝達

②広義にはGTP結合タンパク質全般をGタンパク質とよぶ。例えば、①の狭義のGタンパク質を高分子Gタンパク質（large G protein）、rasタンパク質のような分子量2～3万のものを低分子Gタンパク質（small G protein）とよぶことがある。

●シグナル伝達 signal transduction [細胞情報伝達]

細胞外にあって情報を含んだ生理活性物質（典型的にはホルモンや神経伝達物質）が、レセプターに結合し細胞へなんらかの手段で情報を伝えることをいう。細胞が正しく機能していくためには、自分の遺伝情報の時間表に則した活動をしているだけでなく、外界のシグナルをキャッチして反応し、それに合わせた遺伝子発現をしていかなければならない。外界のシグナルは主にレセプターとよぶタンパク質でキャッチされる。それぞれのレセプタータンパク質は、それぞれの化学物質と特異的に（低い濃度でも）結合する。

この細胞外の化学シグナル物質をアゴニストとよび、一方この結合を特異的に遮断する物質をアンタゴニストとよぶ。

レセプターは、（I）それ自身イオンチャンネルを形成しているもの（典型的には筋肉の収縮に関与するニコチン性アセチルコリンレセプター）、（II）GTP結合タンパク質と相互作用しシグナルを伝えるもの、（III）細胞内タンパク質のC末端側にリン酸化を行うキナーゼ酵素活性をもつものに大別され

るが、(IV) レセプター自身の細胞内への取り込みインターナリゼーションが機能と直結する場合もある。

(I) の様式によるシグナルのキャッチは、直ちにイオンの透過性の変化として現れ、膜の過分極や脱分極を生じ、電気シグナルの新たな発生や変調（モジュレーション）、収縮、分泌などを短期間に行い応答は終了する。

(II) の様式は、代謝を伴う様式で、GTP の水解を行う酵素がエフェクターとよばれる酵素を活性化することにより、外界のシグナルが細胞内セカンドメッセンジャー（例えばサイクリック AMP ; cAMP）に伝えられる。狭義には、この経路（R→T→E→セカンドメッセンジャー；Rはレセプター、Tはトランスデューサー[GTP 結合タンパク質]、Eはエフェクター[アデニル酸シクラーゼなどの酵素]）を指して情報交換、伝達ということもある。タンパク質の相互作用によりレセプタータンパク質はGTP 結合タンパク質を活性化する。レセプターとエフェクターであるアデニル酸シクラーゼの間にGTP が関与していることは Rodbell と Birnbaum により提唱された（1970）。GTP 結合により活性状態を示し、GTP 分解酵素により不活性状態となるタンパク質が介在していることがわかり、Gilman によってGTP 結合タンパク質と名づけられた。アデニル酸シクラーゼの活性を上昇させるS型（Gs）と抑制するI型（Gi）などが知られている。コレラ菌や百日ぜき菌の毒素はこのタンパク質の機能を低下させる作用をもっている。（→Gタンパク質）。

またエフェクターがホスホリパーゼCである場合には、イノシトール三リン酸とジアシルグリセロールが生成されてセカンドメッセンジャーとして作用する（→イノシトール回転、ジアシルグリセロール）。これらのセカンドメッセンジャーはタンパク質リン酸キナーゼ（AキナーゼやCキナーゼなど）を活性化するcAMPの上昇に伴い、ペプチドホルモン（例えば血管作動性腸管ペプチドVIP）の合成が開始される。これは、DNA結合タンパク質がcAMP依存性キナーゼによりリン酸化されてDNAに結合し、mRNAの合成を促進するためと考えられている。このように、外界のシグナルは、一連の分子的伝達により遺伝子にまで到達する。ジアシルグリセロール（DG）やI(1,4,5)P₃により活性化されるCキナーゼにより、FosやJunなどの癌遺伝子産物がDNAに結合して、RNA合成あるいはDNA合成の開始を調節する。

(III) の様式は、アゴニストによるレセプター結合がGTP結合タンパク質を経由しないで、レセプター自身のタンパク質リン酸化酵素作用によって、細胞内タンパク質のリン酸化を行い、DNAに情報を伝える。（→上皮増殖因子、インスリン）

(IV) の様式は、レセプターにアゴニストが結合した状態で情報をもって入り、細胞内の別のレセプターがそのアゴニストを感知し、情報が伝達される

(→LDL レセプター、ステロイド)。

このように細胞外のシグナルは大別して、4種類の異なる方法で細胞内に伝達される。最近では、代謝型のシグナル伝達が細胞内 Ca^{2+} 濃度の振動をもたらし、シグナルを増幅、確実化することもわかってきた。

●セカンドメッセンジャー second messenger [細胞内情報伝達物質 intracellular messenger]

細胞内で信号の伝達の役をになう物質群。生体内の細胞外で情報伝達を行う物質、例えばホルモンや神経伝達物質などのファーストメッセンジャー（この表現はそれほど用いられていない）を細胞表面のレセプターがキャッチして、GTP 結合タンパク質などを介し、エフェクターとよばれる酵素を活性化した結果、一時的にセカンドメッセンジャーとよばれる低分子量の物質が細胞内に増加する。その増加により、次のステップ（プロテインキナーゼなどの活性化）へ信号が伝達される。増加したセカンドメッセンジャーは分解酵素により速やかに元のレベルへ戻り、次の刺激に対応する。まとめると図のような流れが細胞外の情報を細胞内の信号に変換し、仲介する。

セカンドメッセンジャーの代表である環状 AMP (cAMP) を例にとるとアドレナリンなどで細胞を刺激すると、アデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内 cAMP の濃度が数倍～数十倍増加する。cAMP は cAMP 依存性プロテインキナーゼを活性化し、細胞内反応に必須な機能タンパク質をリン酸化（活性化）する。そしてホスホジエステラーゼにより cAMP は分解される。

細胞内シグナル伝達（レセプター・キナーゼ、図）

膜受容体の種類と機能

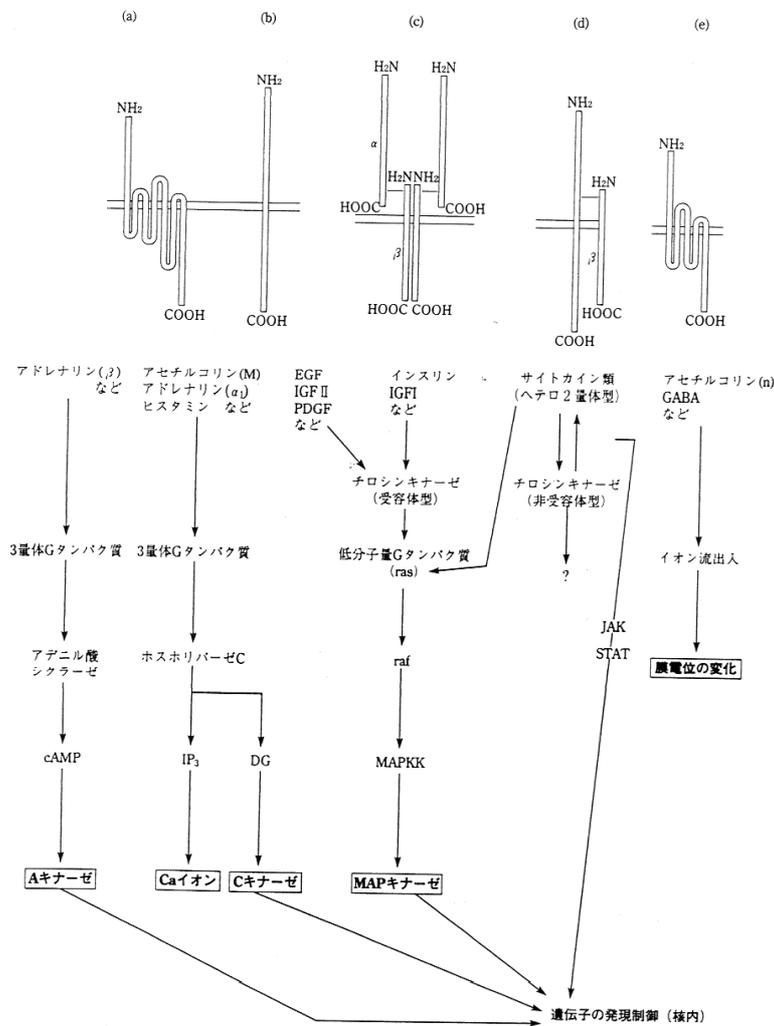
水溶性、脂溶性情報伝達物質を受容する膜受容体は、受容体構造とシグナル伝達様式から大まかに分類することができる。①に示すように膜受容体の構造からは大体5つに分類することができる。これらの受容体の細胞膜貫通領域は22～26個のアミノ酸からなっている。7回膜貫通型受容体には、アドレナリン、ムスカリン様アセチルコリン、ロドプシン、プロスタグランジン受容体などが知られている（①a）。EGF、PDGF、IGF、NGFなどの受容体は、細胞膜貫通1回の単一ペプチドである（①b）。サイトカイン受容体は2つのサブユニット（ホモあるいはヘテロ2量体）からなる（①d）。インスリンやIGF-I受容体は、 α 、 β 2種

のサブユニットが4個集まったヘテロ4量体 ($\alpha_2\beta_2$) だが β -サブユニットのみ膜貫通する (①c)。ニコチン様作用アセチルコリン受容体は、各サブユニットには4~5回膜貫通した5個のサブユニットからなり、イオンチャネルを形成する。このようにイオンチャネル内臓型受容体には他に GABA、グリシン、グルタミン酸受容体など神経系に働くものがある。これら受容体はリガンド結合によって引き起こされる構造変化により選択的なイオンチャネルが開閉し、その結果電気信号を発するものである (①e)。

一方前半の4つのタイプの受容体は、リガンド結合後に2次メッセンジャーに増幅され、キナーゼが活性化、酵素などをリン酸化することで生物反応が現れる。したがって膜受容体からの情報伝達は、キナーゼ (A、C、MAPK) の種類によっても分類することができる。A キナーゼを活性化する受容体はリガンド結合後 GTP 結合タンパク質 (G タンパク質、No. 25 参照) が活性化され、その結果アデニルシクラーゼが活性化される。その結果 ATP から cAMP が2次メッセンジャーとして合成され A キナーゼ (No. 32 参照) が活性化される (①a)。このタイプにはグルカゴンなどのペプチドホルモン、アドレナリン (β)、ヒスタミンなどの7回膜貫通型の受容体がある。一方同じ7回膜貫通型であるアドレナリン (α) やムスカリン性アセチルコリン受容体ではリガンド結合後 G タンパク質を介し、まずホスホリパーゼ C が活性化される。この酵素は細胞膜のイノシトールリン脂質の加水分解 (No. 26 参照) を促進し、イノシトール三リン酸 (IP_3) とジアシルグリセロール (DAG) が生じ、 IP_3 は受容体を介し Ca イオンの動員、DAG は C キナーゼを活性化することでシグナルを伝える (①b)。一方増殖因子 (PDGF、EGF、インスリンなど) 受容体群には自身にチロシンキナーゼを有するか、または細胞内面で非受容体型チロシンキナーゼと会合している。これらチロシンキナーゼは低分子量 G タンパク質である ras を介し、MAP キナーゼが活性化される (①b, c, d,)。その結果細胞増殖に重要な因子がリン酸化活性化される。一方 TGF β 受容体のように自身にセリン/スレオニンキナーゼ活性があるものも見出されているが、細胞内情報機構は明らかでない。

このような細胞内情報伝達を行う狭義の意味での受容体の他に、LDL やトランスフェリンなどのリガンドを取り込むための受容体や、細胞外マトリックスと細胞骨格を結びつけるインテグリン受容体群などがある。

図解、生物科学構造 (1998)、分子生物学 (村松 正実編著)。朝倉書店



1 膜受容体の種類と細胞内情報伝達

プロテインキナーゼ概要

リン酸化はタンパク質の主要な翻訳後修飾反応の1つであり、真核細胞においては細胞内タンパク質の多くがリン酸化されている。プロテインキナーゼはATPの γ 位のリン酸をタンパク質のセリン、スレオニン、チロシンなどの水酸基に導入する反応を触媒する酵素である。プロテインキナーゼに対しタンパク質中のリン酸基を外す酵素も存在し、これはプロテインホスファターゼ（タンパク質脱リン酸化酵素）とよばれる。多種のプロテインキナーゼとプロテインホスファターゼが存在する。タンパク質リン酸化反応は瞬時にかつ可逆的に起こり、タンパク質の活性制御の主要な様式として細胞内情報伝達の基本的な素過程の1つとなっている。

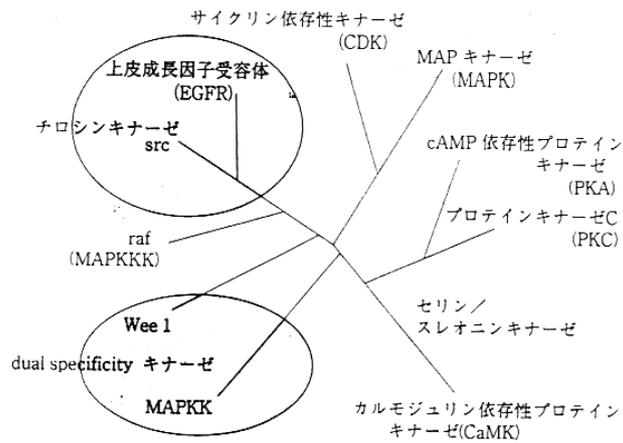
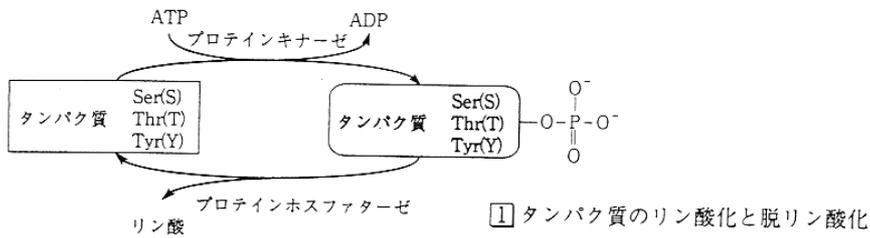
真核細胞にはきわめて多様なプロテインキナーゼが存在する。リン酸化するアミノ酸残基の特異性から、セリン/スレオニン残基に特異的なセリン/スレオニンキナーゼ、チロシン残基に特異的なチロシンキナーゼ、セリン/スレオニン/チ

ロシンすべてをリン酸化する両特異性キナーゼ (dual specificity kinase) に分類される。すべてのプロテインキナーゼは進化的に保存されたキナーゼドメインを有する。チロシン特異的なチロシンキナーゼは単細胞の酵母等では見出されず、多細胞生物に特有である。それ以外の多くのキナーゼは酵母にも相同なキナーゼが存在する。多くのキナーゼはキナーゼドメインに加え、それぞれ固有の制御ドメインを有し、その活性化様式が異なる。

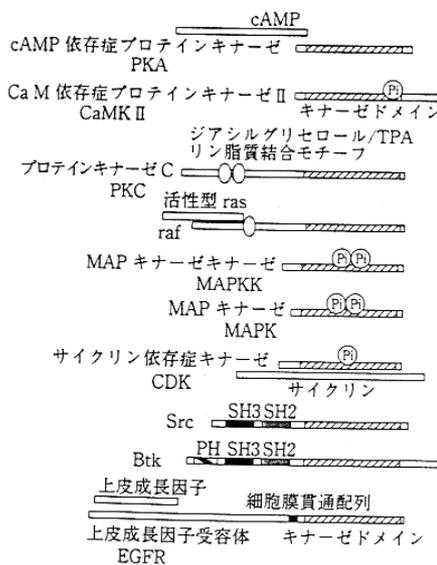
細菌には上述のプロテインキナーゼとは全く異なるプロテインキナーゼが存在し、刺激応答の中心となっている。これは自身のヒスチジン残基にリン酸基を導入するヒスチジンキナーゼと、そのリン酸基をアスパラギン酸残基に受け取るタンパク質であり、二要素系とよばれる。酵母や下等真核生物でもこの系が存在し、動物細胞にも存在する可能性がある。

細胞内情報伝達におけるタンパク質リン酸化の重要性は、肝臓における糖代謝のホルモン調節の作用機作の研究から明らかとなった。その過程で、cAMP という細胞内2次伝達物質によって活性化されるプロテインキナーゼ (cAMP 依存性プロテインキナーゼ)、複数のプロテインキナーゼを介したキナーゼカスケード反応の存在が生化学的に明らかにされた。その後、細胞膜リン脂質の代謝産物や発癌プロモーターによって活性化されるプロテインキナーゼ (プロテインキナーゼC)、カルシウムにより活性化されるカルシウムカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ等が同定された。一方、癌遺伝子産物の多くがプロテインキナーゼであること、さらに多くがチロシン特異的なキナーゼ (チロシンキナーゼ) であること、また上皮成長因子を初めとする細胞増殖因子の受容体がチロシンキナーゼをコードしていることが見出された。さらに、酵母の細胞周期変異体の解析から、細胞周期の調節因子の多くがプロテインキナーゼをコードしていることも明らかとなった。種々の刺激で共通に活性化されるプロテインキナーゼカスケード (MAP キナーゼカスケード) も複数存在する。

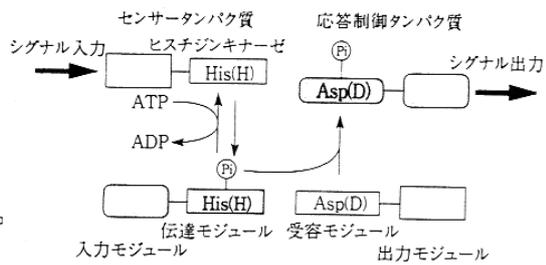
図解、生物科学講座 (1998) , 分子生物学 (村松 正実編著)



② キナーゼドメインの一次構造の相同性を基に作った動物の代表的なプロテインキナーゼの系統樹



③ プロテインキナーゼの構造模式図



④ 原核細胞のヒスチジンキナーゼと二要素系
Cell, 73, 857-871(1993)から改変

Aキナーゼ, Cキナーゼ, CaMキナーゼ

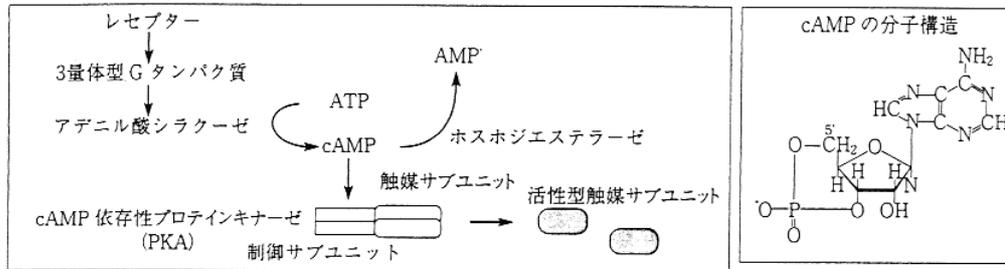
3量体型Gタンパク質 (GTP結合タンパク質) に共役した受容体の多くは特定のGタンパク質を介してアデニレートシクラーゼを活性化し、その結果ATPからcAMPを生ずる。このcAMPの標的タンパク質がcAMP依存性プロテインキナーゼ (PKA, Aキナーゼ) であり、cAMPを介する反応をになっている。PKAは種々のホルモン神経伝達物質の作用を媒介し、上述のグリコーゲン分解などの代謝調節以外にも多彩な細胞機能に関与している。cAMP/PKAを介する情報伝達経路はホルモン刺激から遺伝子発現調節に至る経路が明らかにされた経路としても重要である。種々の遺伝子がcAMP/PKA経路で転写調節を受けるこれらの遺伝子の上流領域にはcAMP応答性の転写シス因子 (CRE, cAMP response element) が存在する。CREに結合する転写調節因子としてCREB (CRE binding protein) を初めとする多数の関連転写因子が単離、同定されている。活性化型PKA (触媒サブユニット) は核内に移行し、CREBを直接リン酸化し活性化する。

カルシウムは真核細胞においてきわめて重要な細胞内情報伝達物質である。カルモジュリンは多種ある細胞内カルシウム結合タンパク質の代表格であるがこのカルシウム/カルモジュリン複合体を認識し、活性化されるプロテインキナーゼがCaM依存性プロテインキナーゼの一群である。ミオシン軽鎖キナーゼやPKAによって活性化されるグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼもカルシウム/カルモジュリン依存性のキナーゼである。基質特異性がより広く、多くの細胞や脳でカルシウム作用の多くをになっているものがカルシウム/カルモジュリン依存性キナーゼII (CaMキナーゼII) である。

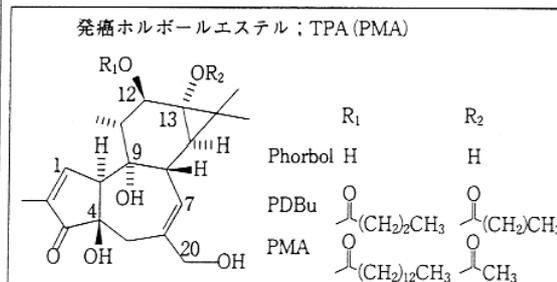
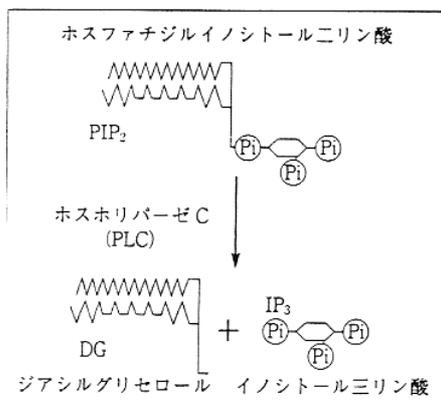
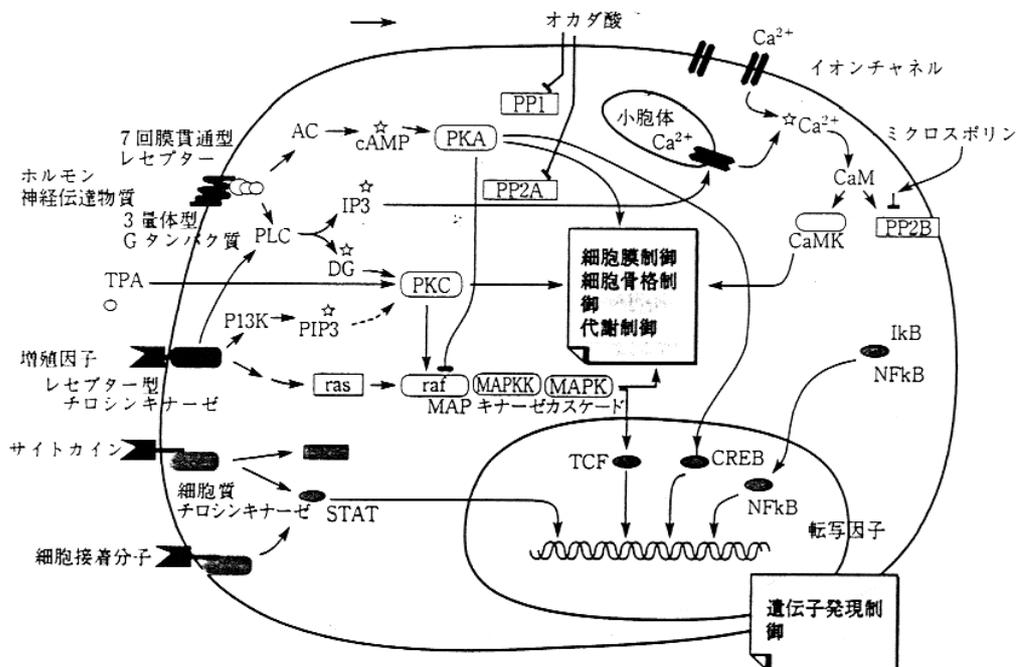
外界シグナルは多くの場合、膜リン脂質の代謝を誘導し種々の脂質性セカンドメッセンジャー分子を生ずる。この中でその意義が最もはっきりしているものがジアシルグリセロール (DG) であり、細胞膜リン脂質の微量成分、ホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸 (PIP₂) がホスホリパーゼC (PLC) によって分解され、IP₃と同時に生成する。膜リン脂質の主要成分であるホスファチジルコリンからホスホリパーゼD (PLD) を介するDG生成経路も存在する。このDGの標的がプロテインキナーゼC (Cキナーゼ, PKC) である。TPA (PMA) などの発癌プロモーター作用を示す物質はPKCに直接結合しキナーゼ活性を活性化させる。これを用いて様々な細胞応答系にPKC経路が関わっていることが明らかとなっている。PKCにはcPKC、nPKC、aPKCとよばれる3種の分子群が存在し、この中でTPA、DGによって活性化されるPKCはcPKCとnPKC分子群である。nPKCとaPKC分子群はPI3-キナーゼを介しても活性化される。TPAは種々の遺伝子の転写を活性化するが、それに関わるシス因子、TRE (TPA response

element) は癌遺伝子産物 FOS, JUN からなる転写活性化因子、AP1 の標的配列として知られている。NFkB という転写因子も TPA により活性化される。

図解、生物科学講座 (1998) , 分子生物学 (村松 正実編著)



プロテインキナーゼを介した細胞内シグナル伝達経路



MAP キナーゼカスケード

血清などの増殖刺激に伴い一過的に活性化するプロテインキナーゼの一群が生化学的に同定され、近年急速にその普遍性、生理的な意義が明らかにされた。MAP キナーゼ (mitogen activated protein kinase, MAP kinase) は細胞増殖因子の刺激で速やかに活性化されるキナーゼとして同定された。その活性化機構の解析からこれがスレオニンとチロシン残基のリン酸化により活性化することが明らかとなった。次に、不活性型 (脱リン酸化型) の MAP キナーゼを試験管内で活性化するキナーゼ、MAP キナーゼキナーゼ (MAPKK) が単離された。MAPKK は MAP キナーゼのスレオニン、チロシン残基をリン酸化する dual specificity kinase であった。さらに、MAPKK の活性自体も増殖因子の刺激で活性化されること、これがセリンのリン酸化で起こることが見出され、これを活性化する MAP キナーゼキナーゼキナーゼ (MAPKKK) の探索が行われた。この結果癌遺伝子として同定されていたセリン/スレオニンキナーゼ、Raf が MAPKKK をリン酸化し、活性化することが見出された。癌遺伝子産物である Mos も MAPKKK 活性を示す。

癌遺伝子産物であり、低分子量Gタンパク質の Ras は Raf に結合する。この結合は Raf の活性化に必要であるが十分ではない。Ras による Raf の活性化にはこれ以外にいくつかのタンパク質が関与している。レセプター型チロシンキナーゼから、Ras を介して MAP キナーゼに至るこの一連のシグナル経路は増殖シグナル経路の主経路と考えられる。MAP キナーゼはチロシンキナーゼを介するシグナル経路を初めとして、3 量体型Gタンパク質を介した経路など、様々な細胞外刺激に際して作動している。PKC を活性化する TPA も MAP キナーゼを活性化する。

MAP キナーゼは核に移行して種々の転写因子を直接リン酸化すると同時に、種々の代謝酵素、細胞骨格の制御タンパク質などをリン酸化し、様々な細胞機能を制御する。

MAP キナーゼ、MAPKK、MAPKKK と同様のキナーゼは単細胞生物である酵母にも存在し、同様のキナーゼカスケード (MAP キナーゼカスケード) を形成している。また、ショウジョウバエの発生過程の変異体の原因遺伝子がレセプター型チロシンキナーゼ、Ras、Raf、MAPKK、MAP キナーゼ、それによりリン酸化される転写因子などの一連の分子群をコードしている。この一連の経路が発生、分化の過程で必須であることを示している。

酵母には少なくとも4種のそれぞれ独立に作動する MAP キナーゼカスケードが存在する。それぞれの経路は独立に作動し、それぞれ全く異なった機能になっている。最近、動物細胞においても、ストレス刺激で作動する別種の MAP キナーゼ (stress activated protein kinase, SAPK) とその活性化に至るプロテインキ



ナーゼ経路が見出され、異なった機能に関わる多数の MAP キナーゼカスケードが存在することが確認された。

図解，生物科学講座（1998）、分子生物学（村松 正実編著）

レセプター型チロシンキナーゼ

動物培養細胞の増殖や分化を指標として、種々の増殖因子、分化因子が同定精製されている。これらの多くは細胞外に分泌されるタンパク質性の因子である。上皮成長因子（EGF）、神経成長因子（NGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）などである。名前は同定の経緯を表すが、その生理作用を現すものではない。例えば EGF、PDGF は多くの細胞の細胞分裂を誘導するが、NGF はニューロンのニューライトの伸長を助け、増殖促進作用はない。

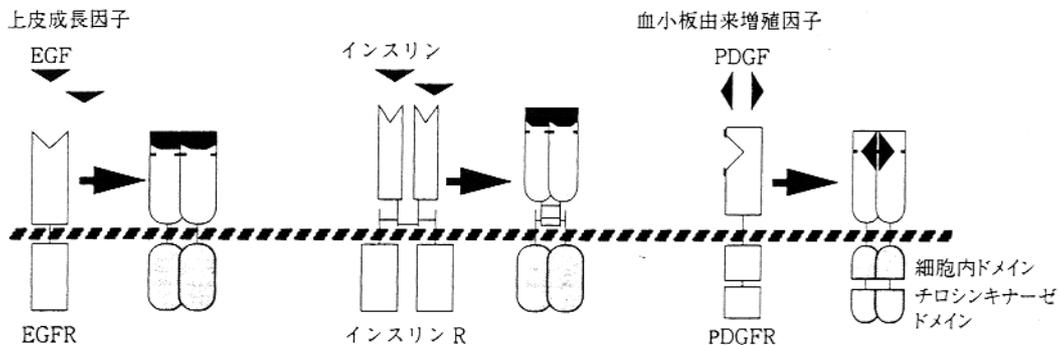
EGF 受容体の構造解析を契機として、多くの増殖因子、分化因子の受容体がチロシンキナーゼをコードしていることがわかった。また、癌遺伝子の中に増殖因子、あるいはその受容体（レセプター）をコードするものがみつかった。

細胞増殖因子（レセプターに対しリガンドとよぶ）のレセプターへの結合は、多くの場合受容体の2量体化を引き起こす。これにつづいて受容体の細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼの活性化が起こり、受容体自身の複数のチロシン残基のリン酸化が起こる（受容体の自己リン酸化）。これが引金となって、種々の細胞内変化が誘導される。まず、種々の細胞内タンパク質がリン酸化チロシン残基をめぐって結合する。このようなタンパク質の中には、低分子量Gタンパク質（ras）の活性制御タンパク質群、膜リン脂質の微量成分 PIP₂ を分解し IP₃ とジアシルグリセロールという細胞内2次メッセンジャー分子を生成するホスホリパーゼC、PIP₃ を生成する PI3 キナーゼ、チロシン特異的ホスファターゼ、Src とよばれる細胞質型チロシンキナーゼなどが存在する。受容体の活性化はこれらのタンパク質群の活性化をもたらす。それぞれのシグナル伝達タンパク質の意義は必ずしも解明されているわけではないが、Ras→Raf（セリンスレオニンキナーゼ）→MAP キナーゼを介する経路の重要性は疑う余地がない。異なった受容体はその活性化に伴い上述のシグナル伝達タンパク質を異なった程度で結合し、これが受容体の作用の違いを説明する。癌遺伝子として同定された受容体型チロシンキナーゼは変異により**刺激非依存的に活性化型**になったものであることが示されている。

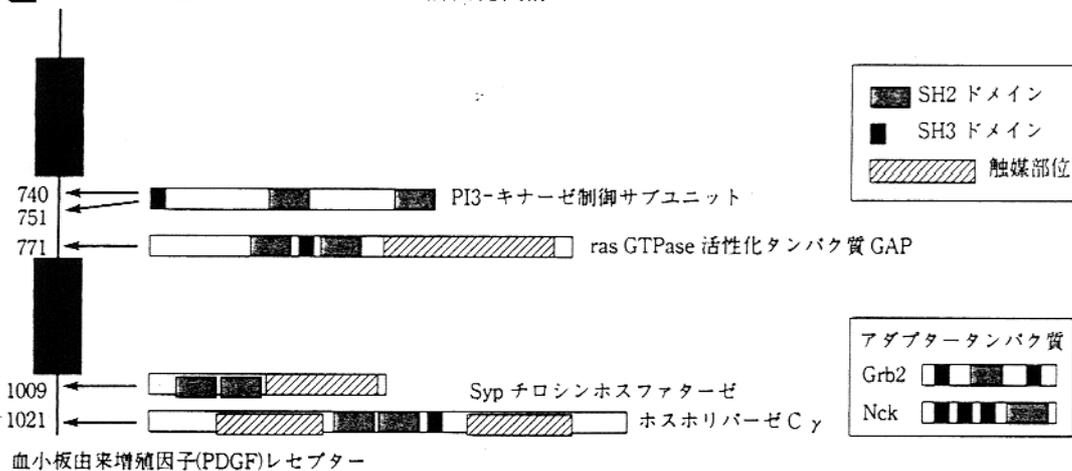
チロシンリン酸化を引金とするタンパク質複合体形成反応は受容体型チロシンキナーゼに限らず、チロシンキナーゼの関与するシグナル伝達機構の大きな特徴である。この機構はきわめて単純である。リン酸化チロシン酸基を認識するタンパク質はSH2ドメインとよばれる特有のドメインを分子中にもち、これがリン酸化されたチロシン残基を周囲の数個のアミノ残基を含めて確認し、強固に結合する。SH2ドメインの構造はタンパク質により少しずつことなり、それに応じて異なった場所のリン酸化チロシンを確認する。SH2ドメインをもつタンパク質の多くは同時にSH3ドメインとよばれる特異的な構造をもつ。SH3ドメインはプロリンに富んだ特有のアミノ酸配列の結合する。SH2、SH3ドメインのみをもつタンパク質はアダプタータンパク質とよばれ、種々の組合せのシグナル伝達タンパク質を活性化受容体などのチロシンリン酸化部位に集結させる役割を果す。

図解、生物科学講座（1998），分子生物学（村松 正実編著）

リガンドの結合はレセプターの 2 量体化を引き起こし、チロシンキナーゼを活性化する。チロシンキナーゼの活性化は自己リン酸を引き起こし、リン酸化チロシンに種々のシグナルタンパク質が結合、活性化される。



① レセプター型チロシンキナーゼの活性化機構



② レセプターの細胞内ドメインの自己リン酸部位へのシグナル分子の結合とシグナル経路の活性化

細胞質型チロシンキナーゼ

チロシン残基に特異的なチロシンキナーゼは多細胞生物に特有である。細胞膜レセプター中のレセプター型チロシンキナーゼと、細胞質に存在する細胞質型チロシンキナーゼとに分類される。細胞質型チロシンキナーゼもまた、いくつかのサブファミリーに分類される。src は最初に見出された細胞性癌遺伝子産物であるとともに、最初に見出されたチロシンキナーゼでもある。

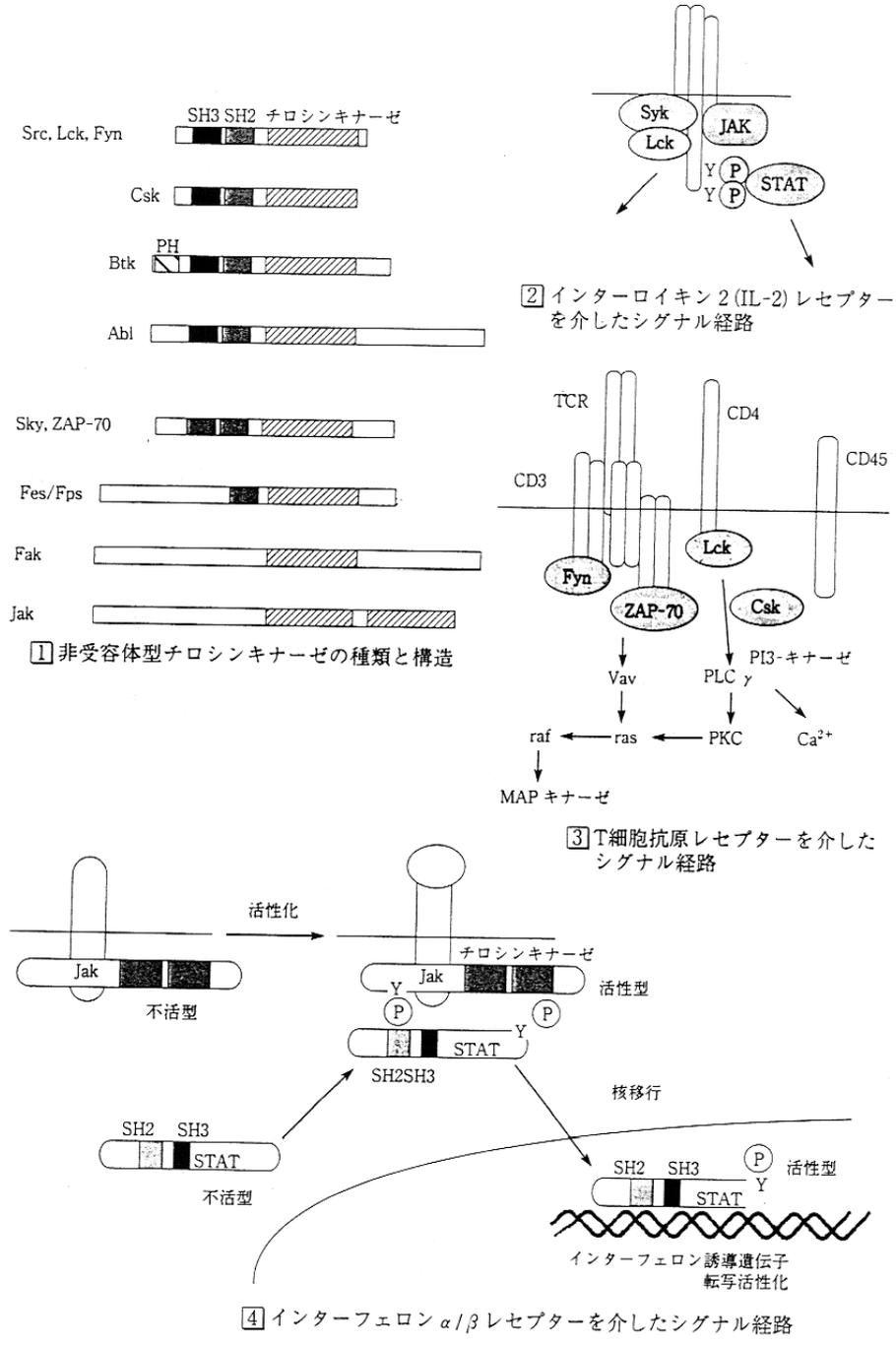
細胞間のシグナル伝達は多細胞生物の発生、分化、組織維持などの根幹である。これをになう細胞外シグナル伝達物質（増殖因子など）の細胞膜レセプターの一群はチロシンキナーゼをコードしている。一方、血球系の増殖因子ともいえるサイトカイン（インターロイキン、インターフェロン、コロニー増殖因子など）

のレセプターの多くやT細胞・B細胞の抗原レセプターは自身の触媒活性をもたない。しかし、リガンド結合によるレセプターの活性化は種々の細胞内タンパク質のチロシンリン酸化を引き起こす。これに関わっているのが細胞質型チロシンキナーゼの一群である。液性の細胞外シグナル伝達因子に加え、細胞接着分子などを介した細胞間相互作用も重要であるが、細胞質型チロシンキナーゼはここにも関与している。

チロシンリン酸化を介したシグナル伝達機構の最も基本的な特徴はタンパク質分子間の相互作用の調節にある。レセプターへのリガンドの結合を引金としたシグナルはチロシンキナーゼによる種々のタンパク質のチロシンリン酸化を引き起こす。この中には**レセプター自身**も含まれる。次にこれが引金となり、他のシグナル伝達タンパク質群の結合を誘導する。ここではリン酸化チロシンを認識し強固に結合する特有のSH2ドメインが関わる。これ以降の過程はレセプターゼ型チロシンキナーゼの場合と同様である。細胞質型チロシンキナーゼの多くは、自身がSH2、SH3ドメインをもつ。SH2、SH3ドメインは元来Srcファミリーに保存された配列として名づけられたものであるが、多くのシグナル伝達分子に同様のモチーフが存在する。Btkはこれらに加え、PHドメインとよばれる構造を有し、これもまた種々のシグナルタンパク質との結合に関与している。PHドメインも種々のシグナル分子に存在する。

インターフェロンレセプターの活性化に伴って活性化するSTATとよばれる転写因子の一群もSH2ドメインを有し、レセプター直下のチロシンキナーゼによりリン酸化され、核に移行し、一群のインターフェロン誘導遺伝子を活性化する。これに関わるキナーゼはJakとよばれる。Jak、STATを介したシグナル経路は種々のサイトカインレセプターのシグナル伝達に関わっている。

レトロウイルスRSVのsrc癌遺伝子にコードされたSrcタンパク質は、変異の結果刺激非依存的な活性型分子となっている。また、Btkは抗体産出細胞の分化異常に起因する無ガンマグロブリン症の原因遺伝子である。



脳の画像解析 (Brain Imaging)

脳の構造や活動状態を外からみるため、さまざまな映像化技術が開発されてきた。脳研究や医療の現場では、すでに必要不可欠な技術となっている。

脳の構造を解析するにはCT (コンピューター断層撮影) やMRI (核磁気共鳴映像法) などがある。CTはX線を照射して脳の断面を映像化する方法で、脳や骨格の形状を鮮明な画像で映し出すことができる。MRIは脳組織の磁気的な情報を検出する方法で、血管網などのやわらかい組織も映像化できる点ですぐれている。どちらの方法でも、いくつもの断層写真を合成して脳の立体画像をつくることができる。

一方、脳の活動状態を調べる方法にはPET (陽電子放射断層撮影法) がある。この方法では脳の神経やシナプスの機能を、脳内の酸素やブドウ糖の消費量や血流などの変化によって化学的に調べることができる。とくに脳内物質と似たはたらきをする物質を使って、情動や感覚、運動などによる脳内の物質的な変化を調べるのに最も適している。脳研究だけでなく、脳腫瘍やてんかん、痴呆などの脳の機能障害を診断するのにもよく使われている。

このほか脳機能の映像化技術として最近開発された方法に、機能的MRIがある。活動時と平静時のMRI画像を比較し、その差から脳の活動部位をみちびき出す方法で、脳の活動状況をほとんど瞬時に画像化できる。この方法では脳に造影剤などを注入する必要がないので、時間を追って何度でも検査できるのが特徴である。

そしてこの分野で現在最も新しい方法が、SQUID (超電導量子干渉素子) を用いたものである。SQUIDという超電導センサーで脳が活動するとき発生する微弱な電磁場を計測し、その活動源を推定する方法である。システムの性能を向上させ、活動源をほぼ瞬時に、しかも立体的に表示できるようになってきている。

さらにこの次にくる映像化技術の一つが、「3次元データ収集PET」である。この方法はPETの特徴を生かしたまま、脳のどんな断面でもすぐれた解像度の画像を得ることができる

こうしてさまざまな映像化技術が開発され、解像度が向上していけば、もっと高度な精神活動も映しだせるようになるだろう。近い将来、人間の心が脳の中でゆれ動くようすが手に取るようにみえるようになるかもしれない。

cf. SPECT (シングルフォトンCT、use single photon emitter of ^{133}Xe etc. for rCBF)

MRI (magnetic resonance imaging) T1 weighted: (脳室—黒 ; 白質・線維—白)

T2 weighted : (脳室—白 ; 白質・線維—黒)

CT (X-ray computed tomography)

DTI(diffusion tensor imaging

- ...p.59 of NP text book)

TMS (transcranial magnetic stimulation)

PET (positron emission tomography)

MEG(Magnetoencephalography、脳磁図)

- . . . 空間分解能に優れている

EEG(Electroencephalography、脳波、脳電図)

- . . . 時間分解能に優れている

これらを使用して聴覚・情動・音楽・リズムの研究・実験を考える。

遺伝子

動物の進化と条件反射

脊椎動物は脳の発達段階からみて以下の5-6のカテゴリーに分けられよう。すなわち、1 主たる発達が中脳以下の脳幹に留まっている動物、2. 前脳（間脳と終脳）が発達した動物、3. 新皮質が発達し領域化が進んでいる動物、4. 連合野がかなり発達している動物、5 a. 感覚性言語野の発達段階に達している動物、5 b. 運動性言語野も発達し完成している動物、である。4-5 b を一括して4. 皮質連合野が顕著に発達している動物 とすると、4つに大別される。

ところで、大脳皮質の発達がほとんどみられない爬虫類以下の動物の行動様式の基礎となるものは基本的に無条件反射である。これらの動物では中脳視蓋近傍の領域が条件反射の中核としての役割を担っていると思われる。発生学的にみると、中脳・後脳境界部で形態形成初期の過程で起こる重要な遺伝子の発現のカスケード (Pax→Wnt→En など) がみられることは注目に値する。すなわち、この領域は脊椎動物の発達段階で捉えられる重要な領

域で、中枢神経系のいわゆる "第一次"または"低次のオーガナイザー領域"であるとみなされている。鳥類における特異的な線条体の発達は別個に論ずべき問題として脇におくとして、哺乳類霊長目（ヒトを除く）にいたる段階まで動物の脳は発達を続け、皮質連合野が次第に皮質内で広い領域を占めるようになるが、言語野といわれる領域が形成されるまでには至っていない。条件反射第一信号系の基盤までの形成にとどまっている。さらに発達してヒトの段階になると、前脳形成機構の中で、新皮質ニューロンとくに連合野の形成に、さらにとくに、言語野の形成に関与する遺伝子の発現とその進化が第二信号系の発達に深く関与しているはずである。上述の発達段階の分類に照らして言えば、サルは3. - 4. の段階にあり、ヒトは5. の段階に達している。

ところで、前脳形成に関与する転写調節因子としては、脳の大脳化にともない終脳の神経上皮に部位特異的な発現パターンを示す遺伝子群として、マウスにおいて現在 *Dlx-1*, *Dlx-2*, *Nkx-2.1*, *Nkx-2.2*, *Otx-1*, *Otx-2*, *Emx*, *Gbx-2*, *BF-1*, *BF-2*, などが知られている。これらのほとんどの遺伝子はハエの段階にすでに存在している遺伝子 (*Distal-less*, *Dll*; *NK-2*; *orthodenticle*, *otd*; *empty spiracles*, *ems*; *unplugged* など)の homologues (相同遺伝子)であり、遺伝子の構造としては多様化している。マウスは3. の発達段階に位置する動物である。従って、これらの遺伝子の解析をすることにより、新皮質形成の機構を調べることができる。われわれは現在、サルやましてヒトのこれらの相同遺伝子を

手中にしていないが、logical に言って、これらは齧歯類のものよりも遺伝子の進化（重複、変異など）が進み同一 *gene family* 内に亜型がより多く存在し、いわゆる多様化がみられる筈である。この遺伝子の多様化は進化の過程で突然変異の繰り返しによる遺伝子の重複と自然選択により複雑化したもので、同じように前脳の形態形成に関与していたとしても、新皮質形成とか、連合野形成とか、言語野形成とか質的に発展した働きを具有しているものであろう。このように、前脳形成に関わる転写調節遺伝子を発生学的に系統的に調べることにより、サル、ひいてはヒト大脳新皮質の領域化や連合野に関連した遺伝子、さらには、ヒトをヒトたらしめる言語中枢を規定している遺伝子の探索の方向に次の世紀には突入することができよう。

分子

神経回路網

脳の全体構成

Mental activities: 脳全体の機能

神経栄養因子

NGF

BDNF

接着因子

L1, TAG1, CADherin, N-CAM

細胞接着分子（分子構造モデルの図入り）

多細胞生物の細胞は強固で特異的な細胞間接着性によりバラバラになることなく、そこには特異的細胞接着分子が関与する。一般性の高い細胞接着分子として、竹市らにより発見されたカドヘリンがある。カドヘリンのプロトタイプとしてはNカドヘリン（神経）、Eカドヘリン（ウボモルリンあるいはL-CAM）（上皮性）、Pカドヘリン（胎盤）があるが、アイソフォームとして、それ以外にも多数の分子が存在する。典型的なカドヘリン分子（N端からEC1～5の細胞外ドメインの次に膜貫通部位をもち、C端に細胞内ドメインをもつ）の他にも膜貫通部位がないもの、デスモソーム（細胞間接着装置の一種）に特異的なもの、あるいは細胞外ドメインの数が少ないプロトカドヘリンファミリーなどがある。

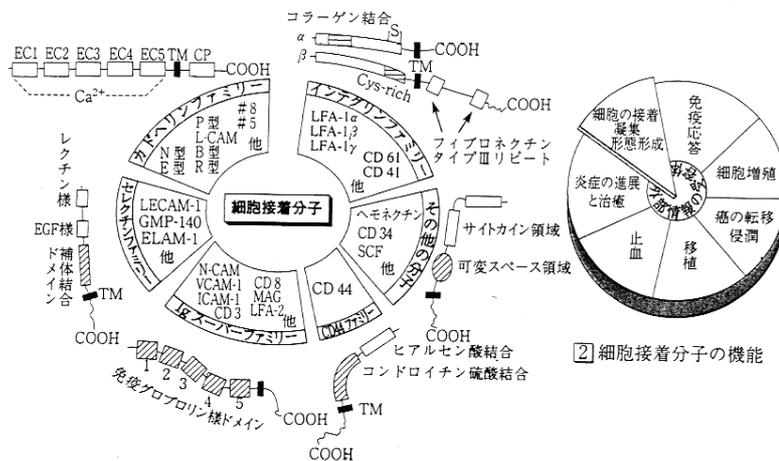
カドヘリンは同種分子どうしがホモフィリックに結合する。カルシウムイオンはカドヘリンの機能発揮に必須であるが、**カルシウムイオン**はタンパク質分解酵素に対する抵抗性と構造変化をカドヘリンに与える。カドヘリンの細胞質ドメインには3種のタンパク質カテニン（ α , β , γ ）が結合し、これがビンキュリン/ α -アクチニンの架橋を介してアクチンフィラメントと結合している。この他、アンキリンやフォドリンなどの裏打ちタンパク質もカドヘリンと結合する。これらカドヘリンに直接・間接に結合するタンパク質は、**アドヘレンス・ジャ**

ンクシオン (AJ) とよばれる細胞間接着装置に濃縮しており、これによってカドヘリンの局在が起こり、強い細胞接着が可能になる。

インテグリンは別のクラスの細胞接着分子で、大サブユニット (α) と小サブユニット (β) からなる $\alpha\beta$ のヘテロ 2 量体として会合しており、種々のリガンドと結合し、細胞-細胞、細胞-基質相互作用を起こし、創傷の治癒、免疫、止血、癌の移転などに重要な役割を果す。フィブロネクチンの RGD 部位を介してインテグリンとの結合が起こる。細胞基質間 AJ において、インテグリンはテーリン/ビンキュリン/ α -アクチニン/ α -アクチンという順序で相互作用していると考えられている。インテグリンファミリーは細胞基質間接着装置のヘミデスモソームに存在している。接着分子として最も初期に発見された一般的細胞接着分子である一群の CAM は、ICAM、VCAM などと類似の構造をもつ多くの分子が存在するが、これらは免疫グロブリンと類似の構造モチーフをもち、Ig スーパーファミリーとよばれている。ミエリン形成に関わる接着分子 MAG や、ショウジョウバエで知られているニューログリアンなども同じファミリーに属する。

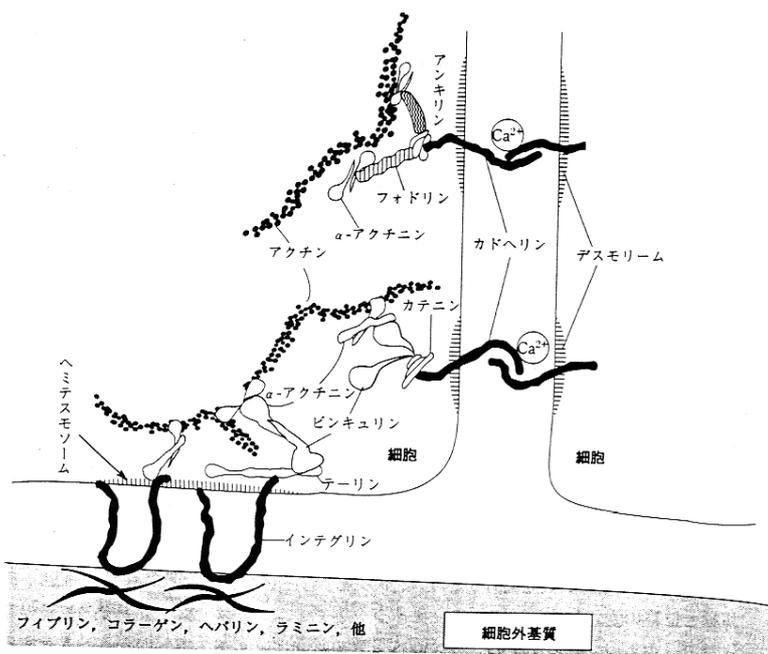
細胞接着分子の中にはレクチン結合領域/EGF 様領域/補体結合タンパク質領域を細胞外領域にもつ一連タンパク質があり、総称してセレクチンファミリー、あるいは LEC-CAM ファミリーとよばれる。CD44 はコラーゲン受容体、フィブロネクチン受容体、ヒアルロン酸受容体をもつ接着分子で、他の細胞接着分子ファミリーのいずれにも属さない。CD44 は選択的スプライシングにより多数のアイソフォームが見出されているが、リンパ球どうしの凝集の他、リンパ球の増殖や活性化に関与するなど、情報伝達物質としての機能をもつ。細胞接着分子にはこの他にも、造血に関与するヘモネクチン、トロンボスポンジン、血液幹細胞で発現する SCF、CD34 などが知られている。細胞接着分子はこのように単なる“糊”ではなく、さまざまな情報伝達経路を介して、多彩な生命現象に関わる。

図解、生物科学講座 (1998)、分子生物学 (村松 正実編著)



① 細胞接着分子の種類と分子構造の既様

② 細胞接着分子の機能



③ カドヘリン, インテグリンのアドヘレンスジャンクションでの分子構造モデル

A. 研究小史

上皮組織を構成する細胞は、類似の形態をもつものが列状に連なって外界や体腔などに面して細胞性の境界膜を形成している。筋細胞は集合し、筋組織を形成している。生体内にあって同種の細胞からなる集合体が、どのような機構によってつくられるのかという疑問は、古くから生物学の研究者が興味を抱く研究課題の一つであった。上皮細胞の表面に存在し、個々の細胞の境界に一致して、

鍍銀法や Heidenhain 鉄へマトキシリン染色で示される網目状の構造は、閉鎖堤 terminal bar とよばれ、上皮細胞相互を接着する装置とみなされた。また皮膚表皮の有棘細胞間に認められる細胞間橋 intercellular bridge も、細胞間を結合し、外界から加わる物理的な力による細胞の剥離を防ぐ装置として理解されてきた。電子顕微鏡による研究の進歩に伴って、これら一連の装置は、なんらかの接着物質（細胞間セメント物質 intercellular cement substance）を介して相対する細胞膜の特殊な分化によって構成された構造体であることが明らかにされ、その超微細構造の違いから閉鎖結合、接着結合など種々の型に分類された。

以上のような純形態学的観点から進められた研究とは別個に、単細胞生物から多細胞生物にかけて、また原核生物 prokaryotes から真核生物 eukaryotes に広くみられる現象として、細胞間結合の問題がとくに発生生物学者の間で研究されてきた。Wilson (1907) は、カイメンを布で押しつぶして瀘過し、解離した細胞を集めて静置しておく、それらがやがて集合し、元と同様の組織をもつカイメンが再生されてくることを見いだした。Wilson はまた異なる 2 種類のカイメンから得た解離細胞を混合しておく、同種の細胞同士が集合し、それぞれ元の 2 種類の個体ができ上がることを認めた。この研究は、接着という生物学的現象を動的観点からとらえた最初の業績として高い評価を与えられている。Wilson の成果は、DeMorgen and Drew (1914)、Chalkey (1945) によって腔腸動物において追認された。その後 Holtfreter (1939) はイモリ胚をアルカリ処理して細胞を遊離させ、これらの細胞を培養下において観察すると、胚葉起原を同じくする細胞は相互に集合し、本来の組織に近い構造を再構成することが明らかにした。彼はこの現象を組織親和性 Gewebeaffinität と表現した。同じ年、彼の研究室で Chuong (1939) が神経管の局所ごとに起こる発生の特異性が、神経管に接する周囲組織の違いによってもたらされることを明らかにしたが、これらの研究を通して Holtfreter は、細胞がそれぞれを認識し、接着する機構になんらかの物質が関与するとの推測を深めていった。そして 1948 年に単独で発表した二つの論文と、Townes and Holtfreter (1955) の論文で、異なる細胞が選択的に相互を認識し合い、接着することによって組織を形成することを体系づけた。彼らの実験は同時に Wilson (1907) の仮説を次の点で訂正した。

Wilson はカイメンを用いた実験で、細胞をばらばらに分離した場合、解離細胞は脱分化するが、再集合することによって再分化し、その結果組織形成に向かうと考えた。しかし、Holtfreter らの実験では、細胞は脱分化する必要はなく、単に同じ胚葉起原をもつ同種の細胞が接着し、再配列を示すに過ぎないことが明らかにされた。この見解は Moscona (1952, 1956, 1957, 1962, 1974,)、Weiss and Taylor (1960)、Steinberg (1970) らの研究によってニワトリ、マウスなど胎生期細胞で広く支持された。

以上のような研究が動機となって、細胞間を接着する物質の分離、接着の選択性、あるいは特異性をめぐる検索が Balsamo and Lilien (1974)、Merrell, Gottlieb and Glaser (1975)、Oppenheimer (1975)、Shur and Roth (1975)、Hausman and Moscona (1976) らによってつづけられた。しかし細胞の接着については古くから静電的または van der Waals 力などの物理的な引力によるという一般的な見解が存在し、分子間の結合、化学的親和性、thermodynamic な結合など種々の仮説が発表されたが、いずれも接着の本態に迫る、科学的裏付けをもった学説とはならなかった。しかし 1977 年を迎えて、**細胞接着分子 cell adhesion molecules (CAMs)** としての高い可能性をもつ物質の抗体を用いて接着を阻害できることが判明し、候補物質が単離された (Brackenbury et al 1977, Thiery et al 1977, Gerisch 1977)。Letourneau (1975) は感覚ニューロンの成長円錐の伸長を培養条件下で観察し、その先端が明らかに基質に対し好悪の等級 hierarchy を示して選択しつつ前進し、接着することを認めている。**Edelman (1976)** はこのような学問的背景から接着分子を、それぞれの細胞によって合成され、細胞膜表面に分布して、特定の細胞間の集合と接着を通して形態形成 morphogenesis と組織形成 histogenesis に本質的な役割を果たす物質と意義づけた。

接着分子の研究はまず Edelman とその共同研究者によって精力的に進められ、細胞・細胞間の接着に関与する狭義の接着物質、すなわち細胞接着分子 cell adhesion molecules (CAMs) が細胞膜に組み込まれた糖タンパクとして、細胞膜表面に接着点を形成しているのに対し、さらに異なる様子で分布する接着分子が広く存在することが明らかにされた。この項の冒頭に記述した細胞間結合装置 junctional complex に存在するセメント物質は、細胞結合分子 cell junctional molecules (CJMs) とよばれる。また細胞外の基質中に広く分布し、細胞と基質または基質間を結合する分子を基質接着分子 substrate adhesion molecules (EMAMs) とよぶ。CAMs, CJMs, SAMs などいろいろなグループ分類される接着分子はそれぞれ特徴的な化学構造をもつ物質で、その分布域、分布量遺伝子発現による産生時期とその存在の持続期間、接着機構を異にし、それが巧妙に組み合わせられて胎児期における形態形成や組織形成に重要な役割を演じ、また成長した個体にあっても形態の保持のみならず、障害された組織の修復や成長に深く関与している。神経系にあっては、成長円錐の前進に伴う軸索の伸長神経経路の決定、シナプス形成に至る誘導と接着にも本質的な役割を果たしている (Edelman 1983, 1984, 1985, 1986, 1989, Takeichi 1988, Rutishauser and Jessell 1988, Linnemann and Bock 1989)。

B. 細胞接着分子

細胞接着分子 cell adhesion molecules, CAMs はいずれも細胞膜に組み込まれ

た糖タンパクである。CAMsのうち同一のCAMsの間のみ特異的に結合するものを同（種）好性結合 **homophilic binding** とよび、異なる型のCAMとも結合する場合を異（種）好性結合 **heterophilic binding** という。1個の細胞が1個のCAMを所有するのではなく、多くの細胞は何種類かのCAMsをもっており、異なる様式による結合を示すことが可能である。ニューロンはすべて同一のCAMsを所有するのではなく、ニューロンによって、またその個性発生期間の時期によって異なる型のCAMを備えている。CAMsは近在の細胞間の結合に関与するが、SAMsは基質内にび慢性に分布しており、広範囲の細胞と基質の接着にあずかる。CAMsの分子は細胞膜表面から基質へ向かって長い細胞外ドメインを出しているが、形質内ドメインは細胞膜を裏付ちしているアクチン細糸系と連なっている。

CAMはその働きがCa²⁺依存性か、非依存性かによって二つの群に大別される前者は **cadherin family** に当たり、後者は **immunoglobulin superfamily** に当たる。

1) Cadherin family

CadherinはCa²⁺依存性の同種好性の接着分子で、723-748個のアミノ酸からなる124-127kDaの分子量をもつ糖タンパクである。Cadherin分子のC端は細胞質中に位置し、N端が細胞外に出てCa²⁺との結合部位をつくっている（Shirayoshi et al 1986, Takeichi 1988）。この分子をコードするcDNAのcloningはGallin et al（1987）、Nagafuchi et al（1987）、Hatta et al（1988）によって行われた。CadherinにはE-cadherinとN-cadherinの亜型が存在するが、それぞれは同種性にしか結合しない。E-cadherinはきわめて早期の形態形成にとって重要な分子である（Hyafil et al 1980, Hyafil, Babinet and Jacob 1981, Shirayoshi, Okada and Takeichi 1983, Damsky et al 1983）。N-cadherinは体節somitesの形成期間中の中胚葉細胞の接着や中腎の形態形成にも利用されるが（Hatta and Takeichi 1986, Hatta et al 1987）、神経板を形成する神経上皮細胞には、E-cadherinの消失に代わって出現する。この接着分子は分化したニューロンには存在しない。**神経堤起原の細胞では、その移動がはじまる前にN-cadherinは消失するが、目的に到達すると再び出現する。**Tomasselli et al（1988）によれば、成長中の軸索はN-cadherinを所有し、それによってN-cadherinをもつニューロンまたは星状膠細胞に接着する。

2) Immunoglobulin superfamily

この型の接着分子としては神経細胞接着分子 **nerve cell adhesion molecule**（N-CAM）、グリア細胞接着分子 **neuroglia cell adhesion molecule**（Ng-CAM, L1）および一過性に軸索表面に出現する接着性の糖タンパク **transiently expressed axonal surface glycoprotein**（TAG-1）の3種が代表的分子として挙げ

られる。

N-CAM :

この分子は培養ニューロンにおいては同種の分子をもつ細胞の集合のみならず、軸索の伸長、近接して延びる軸索の集束 fasciculation にも関与する。N-CAM は 120kDa、140kDa および 180kDa の 3 種の糖タンパクから構成され、単一の遺伝子から encode される。3 種の N-CAM の mRNAs はそれぞれ異なった様式の splicing によって産生される。N-cadherin についても同じ現象がみられるが、N-CAM の抗体によって培養ニューロンからの軸索の発芽や集束機能を阻害することができる。しかし、laminin のような基質接着分子で coating した基質上での軸索の伸長は抑制できない (Hoffman and Edelman 1983, Sadoul et al 1983)。N-CAM 抗体による集束の抑制は in vivo でも網膜視蓋路を形成する軸索の成長で認められている (Thanos, Bonhoeffer and Rutishauser 1984, Fraser et al 1984)。このことから N-CAM は胎生期における軸索の伸長に関与するが、誘導には直接的な働きをもたないとみられる。N-CAM はまた軸索と schwann 細胞間の接着に関与し、軸索の再生や髄鞘形成に重要な役割を果たしている。(Fawcett and Keynes 1990, Wood, Schachner and Bunge 1990)。

N-CAM は細胞外にあって同種好性の結合を示す N 端を含む immunoglobulin domain、細胞膜を貫き形質内の C 端に至る intracellular domain およびそれらの中間に介在する polysialic acid の連鎖 (fibronectin repeats) からなる extracellular intermediate domain の三つの部分からできている (図 VI-22)。中間部ドメインに当たる polysialic acid の量と N-CAM の結合力の強さとの間には反比例の関係があり、発生期間中にはその量が増加することによって働きが調節されていると考えられている。すなわち発生初期の神経上皮胚細胞と分化をとげたニューロンにみられる N-CAM 分子を構成する polysialic acid の量は少なく、したがって接着は強固であるが、移動中、あるいは突起を伸長中のニューロンにおける N-CAM の polysialic acid の量は多く、結合力はゆるい (Sunshine et al 1987, Rutishauser et al 1988)。

Ng-CAM (L1, NILE, 69A1) :

これは Ca^{2+} 非依存性の神経性接着分子で、Rathjen and Schachner (1984)、Faissner et al (1984, 1985)、Moos et al (1988)、Grumet and Edelman (1988) によってマウスとニワトリで発見された。Ng-CAM の分子量は 200kDa で、膜貫通性の糖タンパクで、有糸分裂終了後のニューロンとグリア細胞に存在する。ただしマウスのグリアはこの分子をもたない。Grumet and Edelman (1988) は liposomes や covaspheres に Ng-CAM を組み込んだ場合の接着状態を観察し、この分子には homophilic な性質と heterophilic な性質とが共に認められるとしている。Ng-CAM の成長円錐の誘導と軸索に対する集束作用に

ついて Lindner, Rathjen and Schachner (1983)、Lindner et al (1986)、Fischer, Künemund and Schachner (1986) らが報告している。

TAG-1 :

これは Tessier-Lavigne et al (1988)、Furley et al (1988) らによって注目された接着分子で、胎生期の脊髄の交連性の介在ニューロンの軸索表面に分布している。彼らの研究によれば、後柱に存在するこの種のニューロンの軸索は、腹側に向かって伸長し、腹側の底板 floor plate に到達すると直角に曲がって反対側に入り、脊髄長軸に並行して縦走する。TAG-1 の発現が停止すると、代わって Ng-CAM が軸索の遠位部に出現する。そして軸索は集束されて縦走する神経束になる。このニューロンでは N-CAM も軸索のあちこちに分布している。TAG-1 の分子は N 端につづく immunoglobulin 様の反復からなるドメインと type III fibronectin の反復からなる中間ドメインからなり、N-CAM や Ng-CAM のような C 端につづく cytoplasmic なドメインを所有しない。そのため細胞膜とは **glycosyl-phosphatidylinositol** によって結合している。

Fasciclins :

Bastiani et al (1987) によってバツタとショウジョウバエから得られた糖タンパクで、その組成の違いから fasciclin I, II および III の三つの型が分けられる。これらは成長する軸索が相互に集合して、神経線維束を形成するのに役立つ分子で、**集束 fasciculation** に関与することからその名が与えられた。Fasciclins は軸索膜表面に分布し、軸索間を接着すると考えられ、immunoglobulin superfamily に属する分子として、細胞外に存在する immunoglobulin domain と C 端の cytoplasmic domain とからできている (Harrelsson and Goodman 1988)。

その他の細胞接着分子 :

上記の代表的な細胞接着分子のほかに、neuroglial, F11, apCAM, MAG などと命名された種々の物質が挙げられる。それらの構造形態は図 VI-22 に模型的に示されている。

MAG (myelin associated protein) は中枢神経系のミエリン総量の 1% に当たるタンパク質で (Martini and Schachner 1986、Martini, Bollensen and Schachner 1988)、**希突起膠細胞** または **Schwann 細胞** と軸索との**接着**に関与している。ただしミエリンが完成し、膜と膜との密着化 compaction が進むと消失する。MAG には long MAG (MAG-L) と small MAG (MAG-S) の 2 亜型が存在し、cytoplasmic domain をつくる C 端のアミノ酸が後者では 10 個少ない (Salzer, Holmes and Colman 1987)。MAG-L も MAG-S も中枢、末梢のいずれにも分布するが、前者は成熟期に多く、後者は胎生期に多く存在する。

C. 細胞基質接着分子

N-cadherin や N-CAM が細胞と細胞の間を接着する分子であるのに対し、細胞と基質との間の接着に当たる分子群を細胞基質接着分子 **cell-matrix adhesion molecules** とよぶ。これらの分子は、細胞外基質中に分布する分子を認識し、細胞と基質を結合するので、多数の異なる性質をもつ分子がこれまでに発見されている。

Integrin :

細胞・基質接着分子を代表する分子群の総括的名称として **integrin** という呼称が用いられる。この名称は、タンパクが細胞質の反応と協調する細胞外シグナル **integrating extracellular signals** の機能をもつ分子であることに由来する。

integrins は二つの異なる **subunits**, すなわち α -と β -**subunits** から構成された、細胞膜を貫通する糖タンパク分子で、**subunits** は、 α 、 β 共に化学的組成の上から多数の型に分かれる (Nermut et al 1988)。ニューロンや他の細胞が所有している **integrins** は、異なる型の α -と β -**subunits** のさまざまな組み合わせから構成され、その差異によって結合する基質の種類が変化する。ここに掲げた表 VI-3 は Reichardt and Tomaselli (1991) の研究に基づくもので、これから読み取れるように、異なる **subunits** の組み合わせからなる **heterodimers** をもつ細胞は、それぞれが異なる基質分子と特徴的な接着を示すこととなる。

異なる **integrin** 分子の特異抗体を用いて処理することによって細胞と特定基質タンパクとの結合は阻止される。このことからニューロンと基質の結合の分離は、それぞれのニューロンが産生し、保有する **integrins** の性質によって決定されると考えられる。この分子の細胞質ドメインは細胞膜を裏打ちする細胞骨格の **talin**, **vinculin**, α -**actinin** などのタンパクに直接に、また調節性の **second messenger** を介して間接に信号を送る。

ニューロンはその発生、成熟の経過中に種々の型の **integrins** を切り換えて発現させる。たとえば網膜神経節細胞の軸索は **laminin** の豊富な経路に沿って視蓋へ向かって伸長する。これらのニューロンは **laminin** に対し高度な親和性を所有する。しかし、**Laminin** 量の少ない視蓋に到達すると、このニューロンの **laminin** 受容体の接着性は低下し、軸索の伸長性は失われる。このように **integrin** に対する **down-regulation** が起こるのは、 α_6 -**subunit** をコードする遺伝子発現がおさえられることによるとみられている。発生経過中にみられる **integrins** のニューロンにおける発現内容の変化は、培養下における軸索の **laminin** 表現への伸長性の差異を検定することから判断される。

細胞・基質間の接着分子の主体は **integrin family** に属する分子群であるが、それ以外にも同様な接着性によって軸索の伸長に促進的な影響力をもつ分子が存在する。例えば **galactosyltransferase** は細胞膜表面に存在する酵素で、これは

laminin と結合し、そのC端側の分子鎖を変化させる。この酵素の働きを阻害したり、laminin を認識する glycosyl 基質の部位をこわすと、軸索の伸長を停止させることができる。

Adheron :

Schubert et al (1983) はニワトリ胚の網膜ニューロンから得られた 12S の巨大分子で、heparan sulfate proteoglycan などの細胞外基質を構成する糖タンパクのほか4種以上の糖タンパクが一体となって構成している。Adheron は糸状足の先端部に局在し、細胞外基質との接着に関与する分子と考えられている (Tsui, Schubert and Klein 1988)。この分子は、fasciclins や protease と協調し、成長円錐が標的へ向かって伸長し、標的を認識し、さらにシナプスを形成するのに重要な働きをする分子と考えられている。

D. 基質 (間) 接着分子

細胞間の接着や、細胞・基質間の接着に関与する分子が細胞膜に組み込まれた形で存在するのに反し、細胞から基質中へ放出され細胞外で基質間の接着を行う多数の分子群が見いだされている。これらを基質 (間) 接着分子 (extracellular) matrix adhesion molecules とよぶ。

Laminin :

この物質は成熟動物においては基底膜に限局して存在する接着因子で、fibronectin が細胞と結合組織を直接接着させるのに対し、細胞を基底膜を介して接着させるのに関与している (Martin and Timpl 1987, Leblond and Inoue 1989, Yarchenco and Schittny 1990)。Laminin は約 850kDa の大分子の糖タンパクで、1本のA鎖 (~450kDa) と2本のB鎖 (それぞれ~210kDa) から構成されている。これら3本の鎖は **S-S 結合** によって接着され、2本のB鎖はA鎖をコイル状に巻く部分と、これから離れて遊離している部分からなり、全体として laminin は1本の長腕と3本の短腕からなる十字架状の分子として認められる (図VI-23)。短腕にはそれぞれ2個の球状の膨大部があり、長腕の先端にも1個または2個の膨大部が存在する (Hogan et al 1985, Ohno et al 1985)。

Laminin 分子のうち長腕の末端部 (a) は軸索成長に関与する fragment E8 で、十字架の中心部、すなわち fragment 1 の部位が細胞膜との接着に関与する domain である。B鎖からなる短腕の先端部にはIV型 collagen と結合する domain がある (Hakomori et al 1984)。このように laminin は一方で細胞に、他方で基板に結合し、物質としては laminin 相互間、細胞表面の proteoglycan や integrin 受容体と相互作用を行う。培養条件下では、laminin は 10-100ng/ml 濃度で軸索伸長を促進する働きをする。

末梢神経の形成に当たって、laminin の存在は重要で、軸索はこの分子を介して

標的細胞と相互に作用し合う。培養ニューロンにおける実験的研究では、laminin がニューロンの生存と突起の伸長を促進する働きのあることが知られている。前記のようにA鎖の先端にある球状部とそれにつづく fragment E8 とよばれる部位がその働きをもっている。したがってA鎖先端球状部 (fragment 3) の抗体を用いて fragment E8 を処理すると、培養ニューロンの軸索の伸長は抑制される (Edgar, Timpland Thoenen 1984)。A鎖先端の球状部は heparin 結合 domain でもある。このことから laminin は、この部分で integrin 受容体とは別個にニューロンの軸索表面に存在する heparan sulfate proteoglycan と結合することによって、細胞の生存と突起の伸長に有効な働きをもつと推測されている。

Bixby and Jhabvala (1990) は、laminin を基質としてニューロンを培養するとき、**protein kinase C** の阻害剤である **H7** を与えると、濃度依存性に突起の伸長が抑えられ、逆に酵素作用を賦活する **phorbol ester**, 1-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (**TPA**) を与えると、基質の laminin 濃度が至適濃度より低くても突起の伸長が促進することを認め、laminin の作用が protein kinase C を介して細胞内情報伝達系に影響すると考えている。

脊髄神経や脳神経の伸長に対して、laminin が突起の伸長と誘導に関与していることは Sanes, Schachner and Covault (1986)、Rogers et al (1986)、Krotoski, Domingo and Bronner-Fraser (1986)、Riggott and Moody (1987)、Lander (1987)、Sephel, Burrous and Kleinman (1989) ら多くの研究者によって認められた。しかし laminin は成熟動物の中樞神経系では存在せず、胎生期にのみ一過性に低濃度で存在することが知られている (Alitalo et al 1982、Liesi 1985、Madsen et al 1986、McLoon et al 1986、Cohen et al 1986、1987、Letournean et al 1988)。網膜の神経節細胞の培養実験では、これらのニューロンは胎児期に軸索の成長中は laminin 様抗体に対して免疫組織化学的反応に陽性を示すことが Liesi (1985)、McLoon et al (1986)、Cohen et al (1986) によって報告されており、幼若な個体では、機能的にも laminin の軸索伸長促進効果に反応することが明らかにされている (Hall, Neugebauer and Reichardt 1987、Halfter, Reckhaus and Kröger 1987)。

なお laminin は末梢神経系における軸索の伸長に大きな機能的意義をもつが、この分子は神経堤由来の細胞の移動に際し、誘導の役割を果たすことが Newgreen and Erickson (1986)、Duband and Thiery (1987)、Perris, Paulsson and Bronner-Fraser (1989) らによって報告されている。

Thy- 1 protein :

中樞神経系においては laminin が欠如するが、これに代わる物質として Thy- 1 とよばれるタンパクが注目されている (Morris 1985、Bolin and Rouse 1986、Greenspan and O' Brien 1989)。Leifer et al (1984) はタンパクの抗体がラ

ット網膜の神経節細胞の突起の出芽と伸長を促進する働きをもつことを明らかにした。Messer, Snodgrass and Maskin (1984)もまたマウスの培養 Purkinje 細胞の生存を延長させると報告している。Thy-1 分子の末端に存在する cysteine は、phosphatidylinositol を含む膜糖脂質と結合することによってニューロンの形質膜の表面に接着している。Hokin (1985)によれば、この種の接着は second messenger に仲介され、細胞膜を通過する signal transduction に関与する。このことは、Thy-1 が小脳の登上線維のように非常に長く延びた軸索に局在していることから承認される。

Fibronectin :

これはそれぞれ~220kDa の 2 本の polypeptide が S-S 結合によって複合されたタンパクで、基底膜や間質中に広く分布し、末梢神経の軸索の伸長を促進させる作用をもっている。このタンパクは laminin と同様、成熟した脊椎動物の中樞神経組織には存在しないが、胎生期には一過性に出現することがわかっている (Yamada 1983, Furcht 1983, Hynes 1985, Chun, Nakamura and Shatz 1986, Pearman, Kim and Schmitt 1986, Lander 1987, Dufour et al 1988)。Fibronectin は合成の過程で splicing の切り方、翻訳後の修正などで多数の類似の subunits が生じるので、厳密にはその分子構造の内容は一致していない。したがって異なる構造をもつ fibronectin はそれぞれ多少とも異なる機能をもつと考えられる。fibronectin の軸索伸長に対する促進作用は laminin に比較するとやや弱い。この物質は末梢神経系ではすべてのニューロンに対してその成長を刺激するが、中枢性ニューロンには作用しない (Baron-van Evercooren et al 1982, Rogers et al 1983)。

Fibronectin の作用は、このタンパクの抗体を与えることで完全に遮断されることが培養ニューロンで確かめられている (Bozyczko and Horwitz 1986, Hall, Neugebauer and Reichardt 1987, Letourneau et al 1988)。Ruoslahti and Pierschbacher (1986, 1987)、Hynes (1987)らは、fibronectin 抗体が、細胞表面に分布する laminin と fibronectin の受容体である integrin と反応することが認めている。Laminin と fibronectin 分子には共に Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) の配列を示す部分がある。RGDS は細胞接着 domain で、この部分が integrin family に属する細胞膜受容体によって認識される。Fibronectin の効果は成長円錐の表面に局在する integrin-family からなる受容体によって仲介される。この受容体は、成長円錐と糸状足の細胞膜の内面に分布するアクチン細糸と関連している (Buck and Horwitz 1987, Hynes 1987, Ruoslahti and Pierschbacher 1987)。

神経堤由来の細胞は laminin, fibronectin および collagen を含む人工基底膜上を移動する。この移動は RGDS を阻害する合成ペプチド Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg (YIGSR) によって抑制される (Bilozur and Hay 1987)。

その他の基質接着分子：

Tenascin (J1, cytotactin)、thrombospondinなどの分子が細胞外基質中に分布する接着分子として挙げられる (Lander 1989, Reichardt and Tomaselli 1991)。Tenascinはfibronectinと同様 type III fibronectin repeats を多数含み、また tenascin と thrombospondin は laminin と同様 cystin に富む epidermal growth factor (EGF) -like domains を多数含んでいる。これらはそれぞれ決まった細胞との結合部 cell-binding domains, heparan sulfate proteoglycan との結合部 heparin-binding domains を所有している。

種々の細胞外基質に分布する接着分子の機能的意義について、Grumbacher-Reinert (1989)、Masuda-Nakagawa and Nicholls (1991) らはヒルのニューロンを培養し、concanavalin A で coating した培地上で tenascin や laminin を含む基質と軸索の伸長との関連を詳細に観察した。その結果、これら二つの接着分子は軸索の伸長に支持的役割を果たすのみならず、伸長のパターンに影響を与え、また細胞膜上の Ca チャネルの分布にも関与することを明らかにした。また異なる種類のニューロンはそれぞれ独自の方法で特定の基質接着分子に反応し接着することからも生体内にあって、接着分子の種類は必ずしも多くはないが、わずかな接着分子がニューロンの多様な動的変化を誘発することができることがわかる。

基底板：

上皮細胞、内皮細胞、筋細胞、脂肪細胞などの結合組織に相対する表面には、銀好性の境界膜が存在し、古くから基底膜 basal membrane とよばれてきた。またこの膜に一致して PAS 反応が陽性を呈することから、組織化学的に多糖類がこの膜の主要な成分をなしていると推測されてきた。電子顕微鏡的研究が進むにつれて、基底膜は、電子密度の高い緻密層 lamina densa を中心に、これと細胞との間の明るい透明層 lamina lucida または lamina rara, および結合組織側の網状層 lamina reticularis の3層が区別されるようになった。緻密層はIV型 collagen からなる層で、狭義の基底板 basal lamina とよばれる。網状層はIII型 collagen が付着する層で、結合組織に移行している。3層からなる基底膜の厚みは50-100nm で、光顕的にも、電顕的にも連続する膜として認められる。これまでこの菲薄な境界膜を基底膜と表現してきたが、近年は基底板 basal lamina という語を広義に用い、3層を含めてよぶことが多くなった。そのため本書ではもっぱら基底板を広義に用い、従来の基底膜の語に換えて使用している。

基底板は化学的にはIV型 collaegn を主体に、V型 collagen, laminin, heparan sulfate proteoglycan (mucopolysaccharide の一種)、entactin などから構成されている。硬タンパクに属する collagen は、哺乳類では全タンパク質の25%を占める重要な成分で、3本の α 鎖とよぶ collagen-polypeptide 鎖が規則的に組み合わさった

超螺旋構造を示す。I、IIおよびIII型 collagen は原線維コラーゲン fibrillar collagen で、細胞外で膠原原線維 collagen fibrils を形成するのに対し、IV型 collagen は基底板に局限して存在するもので、布状の網目構造を示し、原線維にはならない。

透明層には細胞膜と緻密層を橋渡しする細いフィラメント anchoring filaments が存在し、網状層には特徴的な横縞をもつVII型 collagen からなる架橋原線維 anchoring fibrils が存在する。これらの架橋構造によって細胞は結合組織に接着されている (Reene et al 1987)。一般に laminin は透明層に多く分布し、細胞と基底膜の接着に当たり (Tohyama and Ide 1984)、proteoglycan は緻密層の両側に存在するが、とくに網状層に多いことが Schwann 細胞の基底板について認められている (Yokata, Tohyama and Ide 1983)。

末梢神経では Schwann 細胞による鞘の外表面に沿って基底板が存在し、それは Ranvier 絞輪の部位も途切れることなく連続している。中枢神経組織ではグリア細胞は原則的に基底板をもたない。星状膠細胞が軟膜および血管に相対する部位にのみ基底板が形成される。Laurie, Leblond and Martin (1982) によって明らかにされたように、IV型 collagen は上皮細胞ではその粗面小胞体において生産され、細胞の基底面から放出される。発生初期の Schwann 細胞は、筋細胞などと同じように基底板をもっていないが、成熟するにつれてその外表面に基底板を形成する。このことは幼若な細胞は結合組織と直接する能力をもつが、成熟するとその機能を失い、基底板を介して間接的に接着することになることを示している。

基底板は、細胞を結合組織に接着させるという働きをもつと同時に、細胞に極性 polarity を与え、細胞への物質の供給に際して物質交流のためのフィルターとして機能し、あるいは細胞の分化に対してもなんらかの影響をもつと推測されている。また本項に記述したように、軸索の再生と伸長に対してその経路としての足場を提供することを示している (Ide et al 1983)。このような基底板の種々の機能的役割については Vracco (1978) が骨格筋細胞、血管内皮細胞、肺胞上皮細胞など種々の細胞を材料として詳述している。

(佐野 豊著、神経科学、1985年)

●RGD 配列 [RGD sequence]

RGD 配列は細胞接着活性をもつ代表的なアミノ酸配列で、Arg-Gly-Asp (一文字表記で RGD) から構成される。1984年、E, Ruoslahti により、細胞接着分子フィブロネクチンの機能部位として、テトラペプチド RGDS が同定された。その後、S (Ser) だけは A (Ala)、T (Thr)、V (Val) などで代用できることがわかり、RGD が最小機能単位とされた。この RGD 配列はビトロネクチン、フィブ

リノーゲン、ラミニン、コラーゲン、テネイシン、フォンウィルブランド因子、オステオポンチンなどの他の細胞接着分子の機能部位としても、共通に存在している。

RGD 配列をもつ細胞接着分子は、細胞外マトリックスと細胞との接着や細胞どうしの接着に関与しているリガンド蛋白質であり、そのレセプターは細胞表面に存在するインテグリンファミリーとよばれる蛋白質群である。各々の細胞接着分子には、RGD 配列のほかに第2のインテグリン結合部位が推定されているが、RGD 配列だけでもかなりの親和性をもってインテグリンに結合できる。このように機能部位が RGD というきわめて簡単な、しかも連続したアミノ酸配列に収束できることは、他のリガンドレセプター系にはない特徴である。

RGD 配列は 100 種以上の蛋白質にその存在が認められているが、細胞接着機能を示すものは上記の細胞接着分子と総称される少数の蛋白質に限定される。この事実から、RGD 配列がインテグリンと結合し接着機能を発揮する際、RGD 領域が蛋白質分子表面に露出しているだけでなく、ある特定の機能構造をとっていることが容易に想像できる。RGD 配列が関与する細胞接着現象は、多細胞生物の発生と形態形成に不可欠であるとともに、臨床的にも、創傷治癒、血栓形成、骨吸収、癌転移などの病態の場において重要な役割を演じていることが知られている。したがって現在、この RGD 配列の機能構造は、医薬品開発の主要なターゲットの 1 つになっている。

[→pp.31 41 山田隆央]

RGD [配列] (分生KW辞典)

トリペプチド, Arg-Gly-Asp のアミノ酸配列を一文字表記したもの (Arg=R:アルギニン, Gly=G:グリシン, Asp=D:アスパラギン酸). フィブロネクチン, ビトロネクチン, ラミニン, コラーゲン, オステオポンチン (osteopontin), トロンボスポンジン, ヴォンビレブランド因子 (von Willebrand factor) などの細胞接着性糖タンパク質 (cell-adhesive protein) の細胞接着活性部位の活性最小単位ペプチド.

1980 年代前半, フィブロネクチンの細胞接着活性部位を M.D.Pierschbacher と E.Ruoslahti が追求し, Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) のテトラペプチドに細胞接着活性を認めた. その後, S (Ser) は V (Val), T (Thr), A (Ala) でも活性が変わらないことから RGD が本質的な細胞接着活性ペプチドであると結論された. RGD 配列は, フィブロネクチンだけでなく, 上に示すようないろいろなタンパク質に含まれている. また, RGD ペプチドによる細胞接着は, 動物細胞のほか原核生物, 植物細胞でもみられ, 生物界に普遍的である. ただし, RGD 配列を含んでいても, 細胞接着活性を示さないタンパク質もある. RGD 配列を認識する動物細胞表面

のレセプターはインテグリン (→インテグリンファミリー) で、現在約 25 種類発見されている。in vitro 実験では、RGD 配列を含むペプチドを基質に固定すると、細胞はこの RGD 配列を認識し個室に接着する。逆に、細胞接着性糖タンパク質を被膜した基質への細胞接着は、溶液中に加えた RGD ペプチドで阻害を受ける。in vivo では、この合成ペプチドを両生類の後期胞胚に注射すると、フィブロネクチン抗体を注射した場合と同様の原腸胚形成異常が生じる。また、マウスでは、メラノーマ細胞の癌転移を RGD ペプチドが阻止する。

Mutant,

Pax6, Nkx2.1, reeler