

目次

目次.....	1
0) 導入として、F4 : ICD-10	8
(Neurotic, stress-related and somatoform disorders)	8
1) OCD (Zwang) 強迫性障害.....	8
Obsessive-compulsive disorder F42.....	8
強迫.....	9
基底核.....	11
大脳基底核逍遙 (生存科学公演より)	15
「大脳基底核－視床－大脳皮質」閉鎖回路 (アレクサンダー)	16
大脳基底核のはたらき—古くて新しい視点.....	18
皮質連合野の円滑なる活動が保証する高次精神機能.....	19
Parkinson's disease (also known as Parkinson disease or PD)	34
Signs and symptoms.....	36
2) PTSD 外傷性ストレス (性) 障害.....	45
強い苦痛と機能的損傷を特徴とする「障害」。	45
特徴的な病像：	45
矛盾したように見える症状：健忘と生々しい想起、「解離」	45
PTSD brain imaging.....	46
解離性障害 DSM-IV=TR.....	46
高速の視床 - 扁桃体回路によって扁桃体中心核(CeN)へ。	47
CeN と分界条床核 (BNST) から出る遠心性繊維→視床下部、青斑核、傍小脳脚核、中脳水道周囲灰白質、顔面運動神経など.....	47
記憶について (Squire, 1994)	47
1 陳述的記憶 あるいは 宣言記憶 declarative memory: 顕在記憶 explicit memory)	47
2 非陳述的記憶 (nondeclarative memory: 潜在記憶 implicit memory) イメージや言葉で表現できない、体で覚える記憶.....	47

古典的行動主義.....	50
20世紀の心理学の3つの主流.....	50
ヒトの記憶と情動(鹿島)	54
心的外傷後ストレス障害(PTSD).....	55
症状	56
Posttraumatic stress disorder.....	61
Signs and symptoms.....	61
Causes.....	61
帯状回、海馬の萎縮、neurogenesis.....	65
ニューロンの新生（よく学び、よく遊べ） neurogenesis.....	66
大脳辺縁系.....	66
嗅球.....	70
海馬の trisynaptic 神経回路と記憶.....	76
ペーペッツの回路とヤコブレフの回路.....	78
大脳辺縁系の俯瞰と神経連絡（鳥瞰図）	79
海馬体（歯状回・海馬・海馬台）の入・出力、（補筆）	81
帯状回（前部）ACC－側頭葉内側部.....	82
Spindle neuron.....	82
関連文献.....	87
3) 不安、恐怖、ストレス、気分障害、うつ・鬱、.....	88
社会不安障害 [SAD、社会恐怖 (SP)].....	88
他人の表情、感情、視線の認識・処理に関与する領域 (Allison et al., 2000).....	89
扁桃体を主体とする大脳辺縁系.....	89
セロトニン、SSRI.....	89
低セロトニン症候群（攻撃、衝動、自殺）	90
扁桃体と大脳皮質との関係.....	91
クリューバー・ビューシー症候群.....	91
恐怖条件づけ.....	91
情動の記憶.....	92
扁桃体への入力系.....	92
扁桃体への入力（系）：	93
扁桃体からの出力（系）：	93
扁桃体についての機能・生理学的研究：	94
クリューバー・ビューシー症候群.....	97
恐怖条件づけと条件反射第二信号系.....	98
ウルバツハ - ビーテ病 (Urbach-Wiethe disease)	98

ヒトにおける顔の表情および情動的状況の認知.....	98
動物的情念と高尚な情感.....	99
分界条（扁桃体の情報を視床下部へ伝える経路）.....	99
嗅覚や味覚の情報も扁桃体が処理する.....	100
3 a) うつ病、鬱.....	104
うつ病の病態に関わる脳内基盤.....	106
気分障害（うつ病）の遺伝的基盤（吉川武男ら）2003.....	106
4) パニック障害(PD).....	106
ベンゾジアゼピン.....	107
パニック発作は、すべての不安障害にみられる症状である。.....	107
恐怖条件づけに関与する脳回路： 扁桃体 to and from.....	108
視床下部/自律神経系.....	108
うつ病・自閉症・パニック障害.....	109
摂食調節の神経回路.....	110
多様な視床下部のはたらき.....	111
ファゴスとエロス.....	112
自律調節的機能を知的活動に高める.....	113
神経性伝達と体液性伝達.....	113
動物の行動を支配する視床下部.....	114
視床下部ペプチドニューロン系と情動機能.....	115
4 a) 全般性不安障害 Generalized anxiety disorder (GAD).....	116
5) 統合失調症(SCZ) と 躁鬱病（双極性障害）.....	117
「脳科学の時代」と精神分裂病研究の課題（岡崎祐士）.....	118
分裂病研究の歩み、この30年ほど.....	118
分裂病の脳病理の局在とその性質.....	119
MRIによる脳病理所見.....	120
神経病理所見による分裂病脳病理の性質.....	121
分裂病の脳病理所見に基づく病態生理仮説.....	123
精神分裂病と躁うつ病（神庭・川村）.....	128
精神分裂病.....	129
躁うつ病.....	134
おわりに.....	137
文 献.....	138
5a) 躁うつ病の脳科学（加藤忠史）.....	139
大脳皮質（連合野と小脳）.....	142
ドーパミン.....	147

ストループ効果（注意変換機能の評価）	149
意識、自己意識に関連して	151
臺/斎藤の色覚融合テスト、瞬間意識	160
Inversion of recognition pattern	162
Phantom theory or hypothesis (H. Yasunaga, 1972,1987)	162
mrt 1), mrt 2、mrt 3（西川）	163
「側頭葉二段階発症仮説」（倉知）	165
認知機能からみた精神医学の基盤（川村）	166
後連合野（認知機能）から前連合野（能動性功能）へ	166
大脳皮質間の結合について	167
大脳皮質連合野関連の諸問題	169
受動性功能（知覚・認知・情動）と能動性功能（企図・行動・意欲）	175
大脳「島 insula」皮質	176
島皮質	176
「古典的」言語野の再検討	181
Fmθ について	181
ワーキングメモリー	183
6) 小脳	190
小脳、線条体を含む多様な並列的神経回路のもつダイナミズム	193
「メトリカル」なリズムと「ノンメトリカル」なリズムの認知	194
大脳・小脳間の相互作用	195
小脳は mental skill に貢献しているか？	195
小脳内部モデル理論（川人光男）	197
随意運動制御の計算論的研究（川人光男）	198
小脳疾患/臨床医学	200
7) 認知症	203
アルツハイマー型認知症	204
老人性認知症	210
レビー小体型認知症	211
血管性認知症	212
Pick（ピック）	212
J-C（ヤコブクロイツフェルト）	212
アルコール中毒	212
アセチルコリン ACh	214
8) てんかん	214
脳波とは？	214

正常脳波.....	216
異常脳波.....	217
脳波の歴史.....	219
脳波の観察・解析].....	220
脳波の記録方法	220
国際 10-20 法 (ten-twenty 法)	221
脳波モニター	221
脳波判読.....	222
基礎律動.....	222
薬物	223
基礎律動の異常	223
てんかん発作と脳波の対応	225
脳波の賦活	226
睡眠時脳波	226
睡眠と覚醒.....	229
てんかん研究の歴史.....	229
「原始睡眠」から「睡眠」への発展・進化—大脳皮質の発達.....	232
脳波（脳内ニューロンの電気活動）	232
エコノモやブレマーの中樞説.....	234
モルツイーとマグーンの脳幹網様体賦活系.....	234
ジュヴェのモノアミン睡眠説.....	235
睡眠研究と睡眠障害に対する光療法.....	235
9) 人格障害.....	237
Kurt Schneider 精神病質人格 Die Psychopathischen Persönlichkeiten.....	237
10) 自閉症.....	238
Kanner による 自閉症の報告、	239
Asperger による アスペルガー障害の報告.....	239
自閉症.....	239
知られざるこころの病-自閉症の謎を追った神経科学的考察（大黒）	239
自閉症の神経学的モデル（瀬川昌也）	241
心の理論(ToM).....	253
瀬川グループの研究報告.....	254
脳の発達に重要な「臨界期」には何が起きているの？	255
11) 広汎性発達障害 Pervasive developmental disorders、F84	257
ICD-10.....	257
アスペルガー症候群（Asperger syndrome: AS）	264

1 2) 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	269
Attention deficit/hyperactivity disorder,	269
薬物療法：中枢刺激剤：Methylphenidate.....	269
注意欠陥・多動性障害 または注意欠陥/多動性障害.....	270
多動性障害 Hyperkinetic disorders	270
概要	270
症状.....	271
原因	271
脳の部位	272
ADHD の神経基盤	272
1 3) ヒステリー Hysteria	275
1 4) 神経症.....	283
1 5) 境界性パーソナリティ障害 (Borderline Personality Disorder, BPD)	286
1 6) グリア細胞 (神経膠細胞) について.....	288
グリアの発生・分化.....	288
アストログリア.....	288
オリゴデンドログリア (oligodendrocyte, 乏突起神経膠細胞)	288
ニューロンとグリアの相互関係.....	289
グリアによる乳酸を介したニューロン発火活動の制御.....	290
Na 恒常性維持の分子機構.....	290
1 7) 再生、移植.....	290
神経細胞、neuron と神経膠細胞、glial cell, glia.....	291
神経細胞の発生 (development) と再生 (regeneration)	292
Ramon y Cajal (1852-1934)の代表的著作.....	292
Geoffrey Raisman.....	293
Anders Bjorklund.....	294
Albert Aguayo.....	295
Freund ら(1985).....	295
神経移植の現況と展望(neural transplantation).....	298
1 8) リハビリ	301
1 9) 神経科学の基礎.....	301
神経興奮のメカニズム.....	301
ニューロン -興奮が伝わるしくみ-.....	301
神経細胞の基本的性質.....	302
ニューロンの膜の興奮.....	302
神経伝達物質の発見の歴史.....	305

神経伝達物質研究 90 年の流れ.....	305
●神経伝達物質 neurotransmitter.....	308
●神経ペプチド neuropeptide.....	309
チャンネルとレセプター.....	309
伝導と電位依存性イオンチャンネル.....	309
Gタンパク質共役型神経伝達物質受容体.....	311
シナプス伝達の可塑性と記憶.....	313
イオンチャンネルと種類.....	315
●カルシウム (Ca ²⁺) チャネル calcium channel.....	318
パッチクランプ.....	319
RRA (Radio labeled Receptor Assay) – Scatchard plot.....	321
チャンネルとレセプター (その二)	322
グルタミン酸受容体チャンネル (受容体カチオンチャンネル)	322
GABA 受容体チャンネル (受容体アニオンチャンネル)	325
血液脳関門と細胞外空間.....	329
血液脳関門の構造.....	329
イオン通路としての細胞外空間.....	331
現代の脳研究者の道程と恩恵 (20 世紀の脳研究の歴史)	332
1930 年代以前.....	332
30 年代以降.....	332
40 年代以降.....	332
50 年代以降.....	332
60 年代以降.....	332
70 年代以降.....	332
80 年代以降.....	332
90 年代以降.....	332
20) 神経科学の基礎—続き.....	332
神経細胞の分化・移動と形態形成	332
サマリー.....	332
はじめに.....	333
1. 中枢神経発生における神経細胞移動のパターン.....	333
2. 皮質ならびに神経核の形成過程と神経細胞移動.....	336
3. 神経細胞移動のガイド機構.....	338
4. 神経細胞移動の分子機構.....	341
21) 補筆.....	345
感覚細胞の発生と感覚神経系の成立.....	346

下部脳幹（延髄、橋）	348
網様体（上行性網様系 ascending reticular system,diffuse activating system)	348
上行性投射系、Catecholamine (DA, NA, A), Indoleamine(5-HT),	358
2 2) 文献.....	367

0) 導入として、F4 : ICD-10

F4 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害 (Neurotic, stress-related and somatoform disorders)

F40 Phobic anxiety disorders 恐怖症性不安障害

広場恐怖、社会恐怖(SP, social phobias, cf. =社会不安障害、SAD, social anxiety disorder)、
高所恐怖、閉所恐怖

F41 Other anxiety disorders

パニック障害（エピソード性発作性不安）、
全般性不安障害 Generalized anxiety disorder (GAD, 不安神経症、不安反応、不安
状態)、不安ヒステリー、特定不能の不安

F42 Obsessive-compulsive disorder 強迫性障害

F43 Reaction to severe stress, and adjustment disorders

急性ストレス反応、PTSD, 適応障害

F44 Dissociative (conversion) disorders 解離性（転換性）障害

以前の転換ヒステリー

F45 Somatoform disorders

心気障害 hypochondriacal disorder

F46 Other neurotic disorders

神経衰弱、離人症

1) OCD (Zwang) 強迫性障害

Obsessive-compulsive disorder F42

OCD の（侵入的で反復的）特徴は、強迫観念（不安を増大させる思考、観念、心像）と

強迫行為（不安を軽減させるための儀式）。 手を洗う、汚れ、儀式
症状：常同（的）行動に関係している、手続き機能の障害に関する可能性。
皮質 - 線条体 - 視床 - 皮質（CSTC）系、並列的に存在する複数の CSTC 回路
Which exhibit 少しずつ領域の異なる認知感情を支配している（Alexander）
この CSTC 回路の断絶？基底核の異常、 Brain imaging（Rauch and Baxter, 1998;
Baxter et al., 1992）眼窩前頭皮質、前部帯状回、尾状核 の活動亢進
、セロトニン作用薬に対して選択的に反応する。5-HT_{1D} 受容体。
SSRI 投与時にセロトニン軸索繊維終末の自己受容体（ブレーキ）の脱感作が徐々にお
こり、セロトニン活性が増大する（ブレーキが緩められた状態）。SSRI 長期間投与で、
眼窩前頭皮質の 5-HT_{1D} 受容体に脱感作が起きる。
また、動物にドーパミンアゴニストを投与すると、常同行動が増加し、ヒトでは強迫症
状やチックが起こることがある。線条体がドーパミン支配を受けていること、またセロ
トニン系とドーパミン系の相互作用も考える点なり。
線条体のドーパミン系回路は、チックを有する OCD 患者や、不随意運動を特徴とする
OCD スペクトル障害（トゥレット症候群など）の患者の場合にとくに重要と思われる。
.....

強迫的か衝動的か？

衝動的な患者では、前頭葉の機能低下とセロトニン機能の低下が認められるのに対し
て、強迫的な患者では、前頭葉の機能亢進とセロトニン機能の亢進という補償反応も認
めることができる（Stein and Hollander, 1993）。

Glutamate 増加

前頭前野（PFC）眼窩面→基底核→視床 の機能異常

Focus：基底核（総説詳しく）、 parafocus：異常運動機能と精神疾患

Parkinson（パーキンソン）disease, Huntington（ハンチントン）disease（舞踏病）

SSRI, 森田療法（あるがまま、伊豫）

Cf. Carlson et al., Haber et al.

.....

強迫

英 obsession, compulsion, 独 Zwang ある考えや感情（不安）や衝動が、強いて迫ってき
て抑えられず、そういうものは静かに反省してみれば理由がなく、無意味であると感じられ
ること。無意味であるとして知らず理由があるとの反駁がまた強迫的に起これば、妥当強迫

*Geltungszwang である。強迫には不安が伴い、強迫が起こるのを抑えているとよけい不安になる。起こってくるものは自分の自由にならないが、それでも自分のものであり、分裂病のように他から抑しつけられるものではない。強迫は自由に舵をとられる精神活動のみに起こるといわれるが、強迫不安もありうる。一定のものごとに対する強迫的な恐れと、そのためにその物事を避ける強迫不履行 Zwangsunterlassung があれば恐怖*phobia という。妄想*には不当さの自覚がなく、支配観念*には理由がある点で強迫と異なる。強迫幻覚は偽幻覚で強迫表象の知覚的なもの。obsession は強迫観念、compulsion は強迫衝動に対する言葉である。強迫は自信欠乏者*に起こりやすい。強迫があれば強迫神経症とされることが多いが、うつ病や分裂病や器質性脳病にもありうる。流行性脳炎後のパーキンソン*状態で注視発作*と共に現われることがある。強迫表象は軽い発熱状態にもよくある。強迫運動や強迫姿勢は脳欠損による運動障害で、自由なものができず定まったものしかできないこと。強迫泣、強迫笑、強迫表情もこのような生理的なものである。思考や行為の強迫は強迫観念（強迫思考）obsessive idea, Zwangsvorstellung, Zwangdenken, idee obsedante, 強迫行為 compulsive act, Zwangshandlung, action compulsionnelle という。強迫反芻 obsessive rumination はくだらぬ哲学的科学的問題をいつも考えずにいられないこと（海にはなぜ岸があるか）、強迫儀式 obsessive ceremonial, Zwangszeremoniell, ceremonial obsedant, rituel conjuratoire は一定のおまじないの行動をしないと不安になるものである。強迫を神経症と考えて強迫神経症 obsessive-compulsive neurosis, Zwangsneurose, nevrose obsessionnelle とすれば、納れられない葛藤の心的エネルギーが強迫現象で代償されて、一応発散せしめられると考えられる。ジャーネー*は1903年に強迫は心的エネルギーの不足（精神衰弱*psychasthenie）として、精神の統合ができなくなって勝手な精神活動が起こるものとした。強迫が起こるのは神経症とみななければ強迫病 Zwangskrankheit といって内因性精神病のごときものとする。精神病質*（自信欠乏）の上で起こると考えるときに、このような人間を強迫人 Zwangsmensch, Anankast [ギ anagke 強制、ギ anagkazo 強いる] という。学習理論*によれば強迫は不安に対する条件づけられた反応で、不安を起こす無条件刺激に何でも内容が条件反射的に結びついたものと解される。強迫に属するものに疑惑狂 folie du doute, Zweifelsucht（鍵がかかっているのではないかと何回も確かめる）、何故狂 folie de pourquoi（つまらぬことを何故と問わねばならぬ、頭は何故上にあるかなど）触狂 folie de toucher（物に触れることの恐怖、不潔恐怖*mysophobia）などという言葉もある。

.....

基底核

大脳基底核（その一）

解剖

皮質下、視床、さらに脳幹の神経核のいくつかは、随意運動の調節や姿勢の維持にきわめて重要である。これらには、尾状核と被殻（線条体）、淡蒼球、前障、黒質、視床下核、赤核さらに中脳網様体核が含まれる。これらの構造物を含む主要経路は、3つの神経回路（図5-9）を形成する。第1は、皮質－大脳基底核－視床－皮質ループである。主に運動前皮質、第一次運動皮質、さらに第一次感覚皮質（1, 2, 3, 4そして6野）からの入力は、線条体に投射する。そして、線条体は淡蒼球内節および外節に線維を送る。淡蒼球からの線維はレンズ核わなとレンズ核束を形成し、内包を通り過ぎて、腹側視床核と視床髄板内核に投射する。これらの核からの軸索は、運動前皮質と第一次運動皮質（4と6野）に投射し、ループが完成する。第2のループでは、黒質が線条体にドーパミン作動性線維を送り、線条体は黒質と相互に関連している。黒質もまた、腹内側部視床に投射している。第3のループは、淡蒼球と視床下核の相互連関からなる。視床下核も黒質や線条体に遠心性線維を送っている。

病態生理

大脳基底核回路は、運動の大きさ、速さ、さらに開始を調節する。大脳基底核の疾患は、運動の異常を引き起こし、まとめて運動異常症 movement disorder として知られている。それらは、運動障害（運動緩慢 bradykinesia, 無動 akinesia, 姿勢反射の欠如）や運動系の異常な活動、すなわち、筋固縮 rigidity, 振戦 tremor, さらに不随意運動（舞踏運動 chorea, アテトーゼ athetosis, バリスム ballismus, さらにジストニー dystonia）が特徴的である。

いくつかの神経伝達物質が、大脳基底核の中でみつまっているが、病気の際のその役割については、部分的にわかっているにすぎない。アセチルコリン acetylcholine は、線条体内に高濃度に存在する。そして、線条体で合成され、大型のゴルジ2型ニューロン Golgi type 2 neuron によって放出される（図5-10）。アセチルコリンは、中型の有棘線条体ニューロンで興奮性伝達物質として働き、線条体ニューロンは、抑制性神経伝達物質、 γ -アミノ酪酸 γ -aminobutyric acid (GABA) を合成し、放出し、淡蒼球に投射する。ドーパミン dopamine は、黒質ニューロンで合成され、黒質ニューロンの軸索は黒質線条体経路を形成し、線条体に終わる。これらの線維から放出されるドーパミンは、線条体の GABA 作動性ニューロンを抑制する。Parkinson 病 Pankinson's disease では（図5-11）、黒質ニューロンの変性により、ドーパミン作動性抑制がなくなり、コリン作動性活性が相対的に高まる。これらが、線条体からの GABA 作動性の出力を増加させ、病気の主要症状である寡動を生む。抗コリン作動薬およびドーパミン作動薬は、線条体のコリン作動性およびドーパミン作動性入力の正常なバランスを回復させ、治療的に効果がある。Parkinson 病の病因は、この章で後に論述する。

Huntington 病 Huntington' s disease は、常染色体優性遺伝性疾患である。この疾患では、線条体の有棘 GABA 作動性ニューロンが選択的に変性し、線条体からの GABA 作動性出力の正味の減少が起こる。これが舞踏病やアテトーゼの発病につながる。残った線条体ニューロンがドーパミン作動性線条体線維によって抑制されるのを、ドーパミン拮抗薬がブロックし、不随意運動が減少する。最近、この病気の遺伝子座は 4 番染色体にあり、ハンチンチン huntingtin という未知の機能のタンパクをコードすることがわかった。この遺伝子は、多型 3 塩基 (CAG) のリピートを 11-34 コピーもっていて、この病気の患者では、リピート数が増えていることが特有である。この増幅されているリピードが、ハンチンチンの構造あるいは発現を変えると考えられている。しかし、このことがどのように線条体ニューロンを変性させるかはわかっていない。

臨床症状

無動 akinesia と運動緩慢 bradykinesia は、すばやく動くことができない状態をいう。まばたきしたり、笑ったり、顔に触ったり、足を組んだりするような随意的、習慣的な運動がおかされる。表情は、あまりまばたきをしない動きの少ないものになる。唾液の産生に合わせて嚥下ができなくなり、よだれが垂れてしまう。口や舌の動きが制限されるため、話し方は単調で静かで発音の不明瞭なものになる。書字はしばしば小さくなり、痙攣したようになる不動状態は苦痛があると起こりやすくなる。運動緩慢は、黒質線条体線維や皮質線条体-視床回路がやられるどのような障害でもおこり得る。運動緩慢は、パーキンソン病によくみられる症状である。

筋固縮 rigidity は、痙直とは異なった形の筋緊張の増加で、運動緩慢とよく関連している。筋固縮は、受動運動に対する抵抗が増すのが特徴で、それが運動範囲を通じて一定で、屈筋にも伸筋にも存在する。深部腱反射は亢進しない。姿勢障害 postural disturbances には、直立時の体幹、四肢、さらに頭部の不随意的な屈曲や、横になった姿勢から起き上がることができないこと、さらに、倒れないように姿勢を調節できないことが含まれる。姿勢異常は Parkinson 病でよくみられる。4-5/s の頻度の安静時振戦 resting tremor も Parkinson 病や関連疾患でみられる。

舞踏運動 chorea は、不随意的な、速い、ぎくしゃくした、無秩序な運動からなり、その運動が激しいために、計画的な運動が障害されてしまう。患者は舞踏運動をあまり目立たなくさせるために、随意運動にそれを織りませようとする。小脳疾患でみられる筋緊張低下 hypotonia や振り子様反射 pendular reflexes もよく関連している。ある患者では、体の片側の近位筋を巻き込み、激しく投げ出すような性格の動きがみられる。この状態はヘミバリスム hemiballismus として知られており、通常反対側の視床下核の虚血性病変によるものである。アテトーゼ athetosis は、不随意的な、ゆったりした、もがくような動きが特徴的である。一般に、足が回内、内反し、口唇をすぼめ、頸部と体幹を捻転させ、額にしわを寄せたり、伸ばしたりを交互にして、目を開けたり、閉じたりする。舞踏運動を伴っているときは、その

状態は舞踏アテトーゼ choreoathetosis という。随意運動は、よりゆっくりとなり、複雑な不随意運動によって妨げられる。

舞踏運動 chorea は、線条体をおかす病気の症状であり、Huntington 病、Sydenham 舞踏病 Sydenham' s chorea, さらに、稀に甲状腺機能亢進症や全身性エリテマトーデスで見られるアテトーゼは、Huntington 病の成人でよくみられ、時に線条体、淡蒼球あるいは視床の虚血に伴ってみられる。またアテトーゼは、Wilson 病 Wilson' s disease でもみられる症状である。Wilson 病は常染色体劣性遺伝性疾患で、組織の銅沈着の増加とそれに伴う神経系と肝臓の機能不全が特徴である。この疾患の遺伝子は、13 番染色体の長腕に位置しているが、その遺伝子産物は同定されていないし、生化学的異常の正確な性質もわかっていない。銅キレート剤による治療や食餌性の銅の制限（例えば、貝類、内蔵肉、豆類）は、症状や神経障害を軽くする。

ジストニー dystonia は、アテトーゼ様運動に由来した姿勢の持続からなる。手や足の過伸展、過屈曲の持続、頭部の外側への屈曲や回転、脊柱の捻転、強制的な閉眼（眼瞼攣縮 blepharospasm）、あるいは、固定したしかめ顔などがある。その最も激しい形である特発性捻転ジストニーは、孤発性疾患と遺伝性疾患からなる不均質の疾患群で、四肢、頸部（斜頸 torticollis）、体幹、さらに顔面や顎の筋にも病変が及ぶ。また、Parkinson 病やいくつかの疾患、すなわち、Wilson 病や Huntington 病のようなアテトーゼを起こす疾患でも起こる。ジストニーはある種の薬剤、とくに神経遮断薬 neuroleptics の使用に併発して起こる。このような場合、通常、抗コリン剤の投薬で改善が得られる。ジストニーの限局した形には、顔面、頸部、あるいは手（例えば、書痙）をおかすものがある。

（病態で学ぶ神経・免疫・遺伝子、Mc Phee ら、より）

基底核といくつかの関連した核群

上述の如く、たくさん下行線維束が脊髄に至り影響を与える。大脳皮質は直接的に又間接的に（赤核、網様体の一部、上丘、弧束核、縫線核の一部）影響を与える。更に大脳から小脳、それから前庭神経核や網様体との結合を介した遠回しの回路もある。

他の神経路もある。つまり大脳基底核 basal ganglia を通るものを介して。この 15 年間基底核とその結合はよく調べられ関心をもたれて来。大きい特徴のある脳の部分故、少し考察を加えたい。以前から大脳から脊髄へ導く経過にある重要な中継点と思われてきたが、（つまり、一義的に“運動性”機能をもつ）。最初の研究結果はこの考え方の改定を必要とされている。

時代の経過と共に” basal ganglia” は（種々の）異なった（言外に含んだ）意味合いをもっていた。昔の解剖学者は、脳内の視床も包んだすべての大きな核に対する。一般的名称として使用した。脳の発達がよく理解されてからは、視床が除外され、たとえば扁桃体が加えられた。今日まですべての研究者は尾状核とレンズ核（被殻と淡蒼球）を主たる部分（main

mass)と考えているものの、どの構造物を包含すべきかという一般に承認された定義をもっていない。前障は通常含められるが、一方、扁桃核とその大ざっぱに云って(大きく)異なる結合と機能の故にしばしば除かれる。通例として、basal ganglia との関連で視床下核 subthalamic nucleus と黒質が考察される。これは以下のような意味合いにおいてなされる線条体(striate body or corpus striatum)という術語は基底核と殆ど同義語としてしばしば使用されており、前障、尾状核、被殻、および淡蒼球を包含する。この名前は、多数の有髄線維束が細胞集団を貫いており“線条”の外観を与える。髄鞘染色標本の appearance に言い及んだものである。

線条体

半球の髄鞘層(白質層)中、繊維条 strand によりいくつかに分け、(4-9, 4-10 図)。

前障 島の下(最外側部)。thin sheet 薄い板の灰白質

最外包 capsula extrema により皮質と隔てられ被殻には外包 capsula externa で、前障は島域の皮質由来の如くでだから発生上厳密に線条体には属さず。

固有の線条体(尾状核ーレンズ核)は論ずべき特徴あり、系統発生的にも微細構造上も、尾状核と被殻は似ており、共に、しかし、淡蒼球とは異なる。(globus pallidus, pallidum) 淡蒼球はレンズ核の内側の部分で pale color(尾状核、被殻とくばべ)でこの名あり。

外節(anterior lateral)

内節(posterior medial) primitive neural tube

尾状核や被殻に比し系統発生的に古く(間脳内に生じる)原始神経管の基板から発生する。

尾状核と被殻は、これに反して(他方)、系統発生上、遅れて、終脳(telencephalon)から発生し、大脳皮質の発達に相応して大きくなる。下等な動物では caudatus と Putamen は内包によってハッキリと分離されていない。

ヒトでは内包が発達し、皮質遠心性(e. g. 錐体路)と皮質求心性繊維に富む。caudatus と Putamen 間に橋渡しの条(strands)淡蒼球はいわゆる paleostriatum, 尾状核と被殻は neostriatum (単に striatum)(扁桃核は archistriatum)

細胞構造をみても

淡蒼球は大型の主として紡錘型細胞がむしろまばらにあり、striatum (尾状核と被殻)は、密に小型多性細胞がみられ、その内に大型の多極性細胞あり、しかしくわしくしらべてみたところ、cytology is far more complex.

淡蒼球は、尾方に黒質の網様部 pars reticulata の前部と連結している(下述)。

この2つは neuropil の微細構成が非常によく似ている。おそらく両者とも striatum からたくさんの繊維をうけているという事実に関連がある。(Kemp, 1970; Fox and Rafols, 1976)淡蒼球(pallidum)は、丁度黒質や赤核と同じように、組織化学的に同定されうる。大量の鉄を含んでいる。血管床も(線条体の如く密でなく)異なる。この構造上の striatum と

pallidumとの差はこれらの核の疾患の時に見れる症候の差で、とりわけ、示される機能的相違に対応する。

★Neostriatum:終脳胞の腹外側に出現する神経節丘 (Ganglionhuegel)から同一細胞群として発生。Caudate, Putamen; Paleostriatum:Globus pallidus; Archistriatum:Amygdala;

Mynert, Diagonal band of Broca

.....

大脳基底核逍遥 (生存科学公演より)

次に、大脳基底核 (詳しくは、線条体一被殻と尾状核からなる背側線条体と側坐核の領域である腹側線条体とに分かれる一、および淡蒼球、視床下核、黒質から成る) に話題を移しましょう。図24はトリとサルの脳の横断面の図で、この黒い部分が線条体です。一見して構造の違いは明らかです。今世紀の初めまで、鳥類では hyper-striatum (高線条体)、neostriatum(新線条体)と言う名称が使われてきました。ここは爬虫類の背側脳室隆起/背側脳室周辺部 (Dorsal Ventricular Ridge、DVR) といわれる脳室内に突出した原始 (または原基 primitive) 的段階の構造をもった細胞の集団から発達した領域です。

DVR (図25、Reiner, 2009) には視床からの感覚入力が多く認められ、この組織の起源については諸説紛紛です。すなわち、①哺乳類の大脳皮質と鳥類のDVRは共通の原基組織である爬虫類のDVR由来であるという説、②「未熟な神経管」の背側部が外套→大脳皮質へ、外側部が→DVRに発達したという説、最近では③DVRは哺乳類の皮質や基底核、さらに、一部は扁桃核や前障に相当するという説などあります (渡辺、2001、参照)。

2002年にアメリカのデューク大学にトリの研究者が集まって、striatum (線条体) ではなくてcortex (皮質) と呼ぼう。否、cortex というのは少し「格上げすぎ」だから、内部の構造を外から包み込むぐらいの意味合いのpallium (外套) にしておこうか (という話が出たかどうか知りませんが) ということで、この名前が使われるようになったのではないのでしょうか? Duke大学で行われた会議の記録は、Reinerら (2004) やJarvisら(2005)の論文で読むことができます。

サルとトリの線条体を比較して見ますと、当然かもしれませんが、外観が異なります。黒い部分が本来の線条体です。トリ (図24上) ではそれを覆うかのように背側にDVRという名の、神経細胞群から「発達」して、神経核というネズミの皮質の一部に「対応」する機能をもつ集団が形成されたように考えられます。しかし、トリでは哺乳類の皮質にみられるような層状配列の構造は認められません。

発生の過程における遺伝子発現の状況からみますと（図26）、このDlx-2はstriatumに局限して発現します。また、Emx-1は、cortexだけに発現します。そして、Tbr-1は、哺乳類ではcortexに、トリでは両方の領域に発現します。詳しくは原著(Puelles, 2001)にゆずりますが、ここでは3つの遺伝子発現を取りあげております。Pax-6, Nkx-2/1を含めて、数種類の遺伝子発現も調べられております。ここがDVR(背側脳室隆起)ですが、Tbr-1が明らかに発現しております。これをcortexと見るか、cortexに進化する前段階の領域とみるか、striatumとしてみるかということです。決め手が出て合意に達するまでは、「学者さん」たち主張をしてなかなか譲りません。この分野で私は異邦人で自説を持ちません。

遺伝子発現(gene expression)を基準にして区域区分を決めるという、モダンな手法は、文句なく優れているように思われます。しかし、ともかくも、トリの「hyper-striatum、高線条体」ないし「lateral-pallium、外側外套」という名称は、比較解剖学者にとってやっかいな曲者でしょう。昔、といってもつい最近の10年前までは、鳥類と哺乳類とを比較検討するときには、直接比較をすることをしないで、一旦爬虫類まで立ち帰って慎重に考察するようにと教わりました。遺伝子発現をベースにした研究でもDVRという原始的(primitive)な組織にまで戻って発生(進化)学的に考察せよということだと思えます。

「大脳基底核－視床－大脳皮質」閉鎖回路（アレクサンダー）

アレクサンダーら1)は、錐体外路系の一つである「大脳基底核－視床－大脳皮質」を結ぶ神経線維連絡は閉鎖回路を形成しており、この情報処理に関わるシステム回路は、形態、機能ごとに並列的チャンネルを作っており(parallel channeling)、個別的、並列的な情報処理(parallel processing)をする場であるという考えを呈示した。便宜上、運動系、連合系および辺縁系の3つの系に分けて考えると、運動にしる、思考にしる、情動にしる、一連の過程が円滑に進行するためには、「小脳・大脳関連ループ」に加えて、この「大脳皮質・基底核・視床パラレル・ループ」（図7）の関与が必要となる。

図7

大脳皮質、視床、大脳基底核の間の並列神経回路(パラレル・ニューラル・サーキット)と脳幹・小脳との関連を示す模式図(川村18)から。ただし、淡蒼球の部分の詳細(下に記述)につ

いては簡略化されている。皮質→基底核→視床核→皮質を包含する複数のループ(回路)があり、全大脳連合皮質は、一面では細かく機能区分された独自の脳領域を持っているが、他面ではこれらが単独機能として発現するのではなく、複数の領域間に相互作用が働いて情報が伝達され、統合され、且つ変換される。以下に皮質→基底核→視床核→皮質を構成する各ループを便宜的にI.-II.-III.と区分したが、この神経回路系にさらに大脳→小脳前核(橋核や下オリーブ核など)→小脳→視床核→皮質ループが加わる。両ループ間の相互関連については今後、詳しく調べる必要がある。

I. 運動系ループ

1) 運動感覚系ループ(運動の高次機能に関与する)

知覚運動野→被殻(運動系線条体)→淡蒼球外節/内節(GPe/GPi)(外側部、運動系-淡蒼球)→VLo→運動野

2) 固有補足運動野(SMA-proper)系ループ

SMA-proper→被殻→GPe/GPiの中間部(補足運動野関連淡蒼球)→VLo内側部→SMA-proper

3) 前補足運動野(pre-SMA)系ループ

pre-SMA→尾状核(CN)の外側部→GPe/Gpiの中間部→VApcの外側部→pre-SMA(pre-SMAはヒエラルキーが最も上位にあり、このループは運動のプログラム、準備に深く関与する)

4) 運動前野(PM)系ループ

PM→CNの外側部→GPe/GPiの背内側部→VApcの内側部→PM

II. 連合系ループ(認知などの高次の脳機能に関与する)

前頭連合野/頭頂連合野→CNの外側と腹内側を除く大部分および被殻の前部(連合線条体)→SNrおよびGPe/GPiの背内側部(連合系淡蒼球)→MDpcの中央部と一部VAmc→連合野

III. 辺縁系ループ(動機づけ、情動行動に関与する)

辺縁皮質・扁桃体・海馬→辺縁(または腹側)線条体→腹側淡蒼球→MDmc内側部→辺縁皮質

あらゆる種類の能動的行為の進行過程(working processes)において、複数の動作が連続して、同時に並行して作動し、それらの出力が連動してなければならない。近年、彦坂グループ(12, 23, 24)は、この大脳皮質-大脳基底核連関に注目して、その手続き的(procedural)運動記憶とその実行系の神経機構を明らかにすべく、サルを用いてニューロン活動を調べ(細胞

外記録) た結果、以下の事象を明らかにした。すなわち、① (視覚空間座標でコードされる) 学習の初期、つまり新しい課題を獲得しようとする段階では、前頭前野/前補足運動野 (pre-SMA)/頂頭葉内側部などの連合皮質-基底核前部ループ (視覚ループ) が関与し、次に② (運動座標でコードされる) 学習がさらに進んで蓄えられた記憶を保持し、読み出し、スキルになった手続きを実行する段階になると、補足運動野 (SMA) などの運動関連皮質-大脳基底核中央部ループ (運動ループ) が関与するようになる (図8)。

1) Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L.

Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Annu. Rev. Neurosci.* 9(1986) 357-381.

12) Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand M.K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S., and Doya, K.

Parallel neural networks for learning sequential procedures, *Trends Neurosci.* 10 (1999) 464-471.

23) Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Karadi, Z., and Rand, M.K.

Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement, *Exp. Brain Res.* 115 (1997) 1-5.

24) 中村加枝

大脳皮質-基底核関連と情報統合-手続き記憶と閉回路システムによる 'Executive function'、*Brain Medical* 13 (2001) 343-352.

.....

大脳基底核のはたらき—古くて新しい視点

以上の考察からも明らかなように、大脳基底核は、大脳新皮質、大脳辺縁系、中脳ドーパミン系との密接な結びつきから考えて、認知、運動(能動的活動)、意欲、情動などの「精神機能」を統合する上で重要な位置を占めるにもかかわらず、なお未開拓の研究分野である。大脳基底核の背側部は黒質線条体(A9)系の主な標的部位として感覚運動機能に関係し、他方、腹側部は中脳辺縁ドーパミン(A10)系の主な標的部位として海馬や扁桃核、さらに視床下部と共に辺縁系の中核を成していると以前からみなされてきた。

なお、線条体入力軸索終末には少なくとも大脳皮質由来のグルタミン酸作動性(その受容体はNMDAタイプで、樹状突起棘/スパインの頭部にある)のものと黒質由来のドーパミン作動性(その受容体はD1, D2グループで、樹状突起棘/スパインの頸部にある)のものがある。これらの入力を受けてGABA作動性の抑制性投射ニューロンが視床ニューロンおよび大脳基底核あるいは前脳内側基底部の細胞群(マイネルト基底核 nucleus basalis of Meynert、ブローカの対角帯 diagonal band of Broca、無名質 substantia innominataなど)内のコリン作動性ニューロンに神経終末を与えている。そして、これらの視床ニューロンおよび大脳基底

核ニューロンは、ともに広く大脳皮質に興奮性の出力を与えており、フィードバック的に大脳皮質の働きを制御している。

さらに一言すると、抗精神病薬(クロルプロマジンやハロペリドール)の作用点(伝達物質の受容体)や疾患モデル動物を用いた薬物作用機序の研究の結果も考慮されて、統合失調症における情動処理障害仮説—視床フィルター機能不全仮説(thalamic filter hypothesis)—がカールソンらによって提唱されて久しい[Carlsson and Carlsson, 1988]。この仮説には、現在の神経科学の進歩の上に立って再検討されるべき点も多いが、大脳皮質—大脳基底核—視床—大脳皮質という「再帰性」神経回路(網)のなかで情報統合処理が障害されるとして、16年も前に統合失調症障害を見据えた点は注目に値する。

現在われわれは、大脳基底核をめぐる回路網をベースにした機能形態学や認知パターン形成についての優れた総説 [たとえば、Parent and Hazrati, 1995a,b ; Graybiel, 1997; Mink, 1999; Hikosaka et al., 1999, 2000] に接することができる。これに関連する注目すべき最近の知見としては、大脳(新)皮質から直接投射をうける尾状核と被殻(同質の構造体で両者はまとめて新線条体と呼ばれる)から入力を受ける淡蒼球(外節と内節とに区分される)からは、視床の運動核(VA/VL)へ投射がある他に髄板内核群や視床網様核(両者とも新線条体にフィードバック様に投射して閉回路を作っている)にも投射がなされている点であろう。とくにこの視床網様核は上行性網様体賦活系(ascending reticular activating system, Moruzzi and Magoun, 1949)の間脳における中継核に相当し、視床から大脳皮質に広汎な覚醒刺激が送られる際に抑制過程として関与すると言われている [Masson et al., 2002]。

大脳基底核の機能をより簡明に解釈すれば、以下のようなだろう。すなわち、運動系においても、知覚系においても、さらには認識・情動系においても、体外および体内からの刺激による過剰で不適切な入力を阻止し、コントロールして適正な覚醒状態を保ち、新皮質とくに能動性機能の場である前頭葉を活性化させることによって、霊長類とくにヒトが日々の行動、生活において注意を集中することに大きく関与するものと思われる。この情報入力に対する抑制機能ないしフィルター機能が傷害されると、雑多な情報を適切に選択することができなくなり、過剰な感覚刺激を処理できず、その結果として能動機能が低下し、思路は乱れて、奇妙な思考形態をとることにもなる。今後、統合失調症の病態の解析を目指す、新たな視点を据えた研究が望まれる。

皮質連合野の円滑なる活動が保証する高次精神機能

(分子精神医学より)

「大脳基底核—視床—大脳皮質」を結ぶ閉鎖回路。この情報処理に関わるシステム回路は、形態、機能ごとに並列的チャンネルを作っており(parallel channeling)、個別的、並列的な情報処理(parallel processing)をする場である。便宜上、運動系、連合系および辺縁系の3つの系に

分ける。運動、思考、情動の一連の過程が円滑に進行するためには、「小脳・大脳関連ループ」に加えて、この「大脳皮質・基底核・視床パラレル・ループ」（図7）の関与が必要となる（前述）。

あらゆる種類の能動的行為の進行過程(working processes)において、複数の動作が連続して、同時に並行して作動し、それらの出力が連動してなければならない。近年、彦坂グループ **12, 23, 24** は、この大脳皮質－大脳基底核連関に注目して、その手続き的(procedural) 運動記憶とその実行系の神経機構を明らかにすべく、サルを用いてニューロン活動を調べ（細胞外記録）た結果、以下の事象を明らかにした。すなわち、①（視覚空間座標でコードされる）学習の初期、つまり新しい課題を獲得しようとする段階では、前頭前野/前補足運動野(pre-SMA)/頂頭葉内側部などの連合皮質－基底核前部ループ（視覚ループ）が関与し、次に②（運動座標でコードされる）学習がさらに進んで蓄えられた記憶を保持し、読み出し、スキルになった手続きを実行する段階になると、補足運動野(SMA)などの運動関連皮質-大脳基底核中央部ループ（運動ループ）が関与するようになる（図8）。

Parkinson（パーキンソン）disease, (Wikipedia)

パーキンソン病 (*Parkinson's disease*) は、脳内のドーパミン不足とアセチルコリンの相対的增加とを病態とし、錐体外路系徴候を示す疾患である。神経変性疾患の一つである。日本では難病（特定疾患）に指定されている。本疾患と二次性にパーキンソン病と似た症状を来たすものを総称してパーキンソン症候群と言い、本症はパーキンソン症候群を示す病気の一つである。

パーキンソン病の歴史

1817年にイギリスのジェームズ・パーキンソンにより初めて報告された。彼は現在ではパーキンソン病と考えられる症状を持つ6症例を、振戦麻痺 (shaking palsy) という名称で紹介した。彼が記載した症状は、寡動・安静時振戦・姿勢保持障害・前傾姿勢・小字症などで、筋強剛については記載していない。パーキンソンの報告は長い間評価されなかったが、1888年になってフランスのジャン＝マルタン・シャルコーによって再評価された。シャルコーは筋強剛についても記載し、彼の提唱により本疾患はパーキンソン病と呼ばれるようになった^[1]。

疫学

10歳代～80歳代まで幅広く発症するが、中年以降の発症が多く、高齢になるほど発症率および有病率は増加する^[2]。20歳代の発症はまれである。40歳以下で発症した場合は若年性パーキンソン病と呼ぶが、症状に差はない。日本における有病率は10万人当たり100～150人とされる^[3]。欧米では10万人当たり300人と見積もられており^[4]、日本の有病率はやや低い。明らかな人種差や地域差があるかは不明である。厚生労働省の2005年（平成17年）患者調査では、パーキンソン病患者は約14万5千人となっている^[5]。また厚生労働省特定疾患医療受給件数の統計によれば、2006年（平成18年）度の受給件数は86,452件であり、全特定疾患中潰瘍性大腸炎に次いで多くなっている^[6]。しかしこれは、2003年（平成15年）10月よりパーキンソン病関連疾患として本疾患に進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を併せたものになったため、現在では本疾患の正確な人数を反映する数値ではなくなっている。また特定疾患受給の要件として、後述するHoehn & Yahr分類の3度以上が目安となっているため、実際の患者数はより多いものと予想される。

病因

病理および病態で詳述するように、主に中脳黒質緻密質のドーパミン分泌細胞の変性が主な原因である。ほとんどの症例が孤発性（非遺伝性）であり、そのほとんどについては、神経変性の原因は不明（特発性）である。遺伝による発症もあり2007年現在いくつかの病因遺伝子が同定されている。その他毒素、頭部外傷、低酸素脳症、薬剤誘発性パーキンソン病もわずかながら存在する。

遺伝子異常

近年、少なからぬ数の特定遺伝子の突然変異がパーキンソン病の原因となることが発見されている。この中には相当数の患者が存在する地域（イタリア、コントゥルシ・テルメ）もある。遺伝子の変異で、パーキンソン病患者のごくわずかについては説明がつく。患者の中には、血縁者の中にやはりパーキンソン病患者がいることがある。がそのことだけでは、この疾患が遺伝的に伝わることにはならない。

今までに同定されている遺伝子には以下のものがある（外部リンクはヒトのメンデル遺伝データベース（[OMIM](#)）へのリンクである）。

タイプ	OMIM	遺伝子座	備考

PARK1	OMIM #168601	4q21	アルファ・シヌクレイン タンパクをコードしている SNCA 遺伝子の突然変異によって起こる。PARK1 は 常染色体優性 のパーキンソン病を発症させる。PARK4 といわれた遺伝子 (OMIM #605543) はおそらく SNCA 遺伝子の三重重複 (triplication) によって起こる ^[7] 。
PARK2	OMIM *602544	6q25. 2-q27	パーキン (Parkin) タンパクをコードする遺伝子の突然変異によって起こる。この変異は現在わかっている若年性パーキンソン病の最も一般的な原因のひとつになっている。ある研究では、40 歳未満で発症したパーキンソン病患者 (全患者の約 10%) のうち、18% にパーキンの変異が見られ、また 5% は変異体のホモ接合型であった ^[8] 。 常染色体劣性 遺伝の家系では、20 歳未満で発症する患者の場合には高い割合でパーキンの突然変異が見られた (約 80%、40 歳以上の発症者では 28%) ^[9] 。パーキン突然変異 (PARK2) を持つ患者では、病理所見で レビー小体 が見られない。孤発性パーキンソン病患者と極めて似た症状を示すが、ずっと若年で発症する傾向がある。
PARK3	OMIM %602404	2p13	常染色体優性 であり、ごくわずかの家系だけに見られる。
PARK5	OMIM +191342	4p14	ユビキチン C 末端水解酵素 (Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) をコードする遺伝子 <i>UCHL1</i> の突然変異による。
PARK6	OMIM #605909	1p36	PTEN 誘導性推定キナーゼ 1 タンパクをコードする <i>PINK1</i> 遺伝子 (OMIM *608309) の突然変異による。PINK1 タンパクはミトコンドリアに局在する基質不明のキナーゼであり、その変異は 常染色体劣性 遺伝型若年発症パーキンソン病のまれな原因となる ^[10] 。
PARK7	OMIM #606324	1p36	DJ-1 遺伝子 (OMIM 602533) の突然変異による。
PARK8	OMIM #607060	12q12	dardarin タンパク (Leucine rich repeat kinase 2) をコードする LRRK2 遺伝子の突然変異による。 <i>In vitro</i> では、変異した LRRK2 はおそらくパーキンタンパクとの相互作用によって、タンパクの凝集と細胞死を引き起こす ^[11] 。この遺伝子を持つ家系では 常染色体優性 のパーキンソン病を発症し、また発症が平均 50 歳代であり、レボドパ治療

			に反応する典型的なパーキンソン病である ^[12] 。LRRK2の突然変異はG2019Sにおけるものが最も多いが、この変異では80歳までの浸透度はほぼ100%である ^[13] 。G2019Sにおける突然変異は米国およびヨーロッパの遺伝性パーキンソン病患者の1-6%に見られ、もっとも多い ^[14] 。ことにアッシュケナージ系ユダヤ人では一般的であり、家族性パーキンソン病患者で29.7%の有病率、孤発性患者でも13.3%である ^[15] 。一方この変異では浸透度が低いという報告もあり ^[12] 、80歳での浸透度を32%とし、孤発性患者でこれほど変異が高頻度に見られることの原因を浸透度の低さに帰する評価もある ^[16] 。
PARK9	OMIM #606693	1p36	ATP13A2遺伝子の突然変異によって起こり、Kufor-Rakeb症候群としても知られる ^[17] 。PARK9はおそらくPARK6の対立遺伝子である。
PARK10	OMIM %606852	1p	-
PARK11	OMIM %607688	2q36-37	遺伝子座については矛盾するデータがあるが、重要性はないであろう。
PARK12	OMIM %300557	Xq21-q25	-
PARK13	OMIM #610297	2p12	HTRA2 (HtrA セリンペプチダーゼ 2) 遺伝子の突然変異による。

ミトコンドリア機能障害仮説

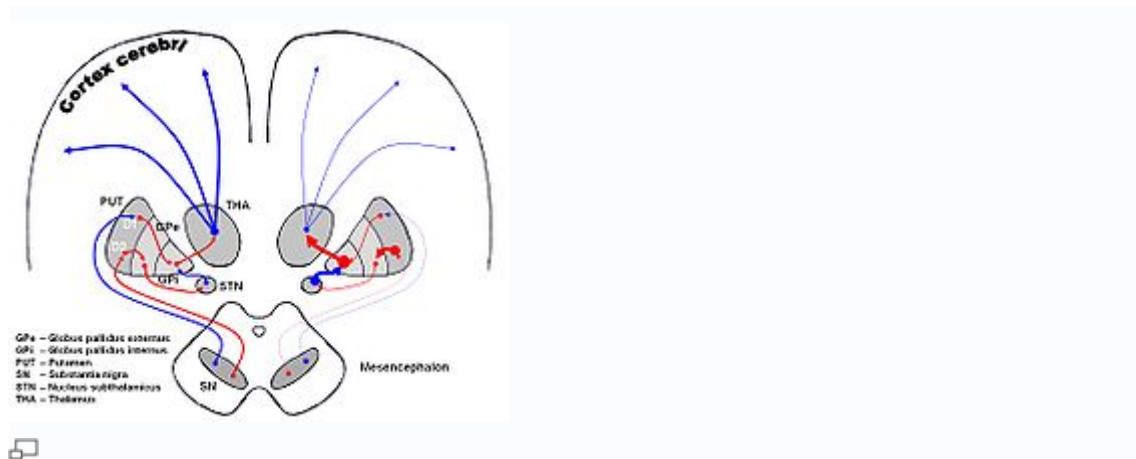
MPTP やロテノンといったミトコンドリアに機能障害を起こす薬物により、ヒトや実験動物においてパーキンソン病様の病態が起こること、孤発性のパーキンソン病においてミトコンドリアの呼吸鎖の機能障害が観察されることから、パーキンソン病原因の1つの仮説としてミトコンドリアの機能障害が想定されている。

病理

肉眼的には黒質・青斑核の色素脱失がみられ、組織学的には、黒質や青斑、迷走神経背側核、視床下部、交感神経節などの神経細胞脱落が生じていて、典型的には残存神経細胞やその突起の一部にレビー小体 (Lewy body) という特徴的な封入体が認められる。近年ではレビー

小体は自律神経節など末梢レベルでも蓄積していることが明らかになってきた。レビー小体には、リン酸化 α -シヌクレインの異常な蓄積が認められる。

病態



正常（左図）およびパーキンソン病（右図）でのドーパミン作動性経路の流れ。青の矢印は標的への刺激、赤の矢印は標的への抑制を示す。

中脳黒質のドーパミン神経細胞減少により、これが投射する線条体（被殻と尾状核）においてドーパミン不足と相対的なアセチルコリンの増加がおこり、機能がアンバランスとなることが原因と考えられている。しかしその原因は解明に至っていない。このため、パーキンソン病は本態性パーキンソニズムとして、症状の原因が明らかでないパーキンソニズムに分類される。また腸管におけるアウエルバッハ神経叢（Auerbach plexus）の変性も病初期から認められており、本疾患が全身性疾患であるとの再認識をされるようになっている

症状

パーキンソン病の症状には大別して運動症状と非運動症状がある。非運動症状のなかには、精神症状、自律神経症状などが含まれる。

運動症状

主要症状は以下の4つである。振戦、無動、固縮が特に3主徴として知られている。これらの神経学的症候をパーキンソニズムと呼ぶ。

- 安静時振戦（ふるえ resting tremor）

指にみられることが多いが、上肢全体や下肢、顎などにもみられる。安静にしている

ときにふるえが起こることが本症の特徴である。精神的な緊張で増強する。動かそうとすると、少なくとも一瞬は止まる。書字困難もみられる。指先のふるえは親指が他の指に対してリズムカルに動くのが特徴的であり、薬を包んだ紙を丸める動作に似ていることから pill rolling sign と呼ばれる。

- 筋強剛（筋固縮）（rigidity）

力を抜いた状態で関節を他動させた際に抵抗がみられる現象。強剛（固縮）には一定の抵抗が持続する鉛管様強剛（鉛管様固縮、lead pipe rigidity）と抵抗が断続する歯車様強剛（歯車様固縮、cogwheel rigidity）があるが、本疾患では歯車様強剛が特徴的に現れ、とくに手関節（手首）で認めやすい。純粋なパーキンソン病では錐体路障害がないことが特徴である。すなわち四肢の麻痺やバビンスキー反射などは認められないのが普通である。

- 無動、寡動(akinesia, bradykinesia)

動作の開始が困難となる。また動作が全体にゆっくりとして、小さくなる。仮面様顔貌（瞬目（まばたき）が少なく大きく見開いた眼や、表情に乏しい顔貌）、すくみ足（歩行開始時に第一歩を踏み出せない）、小刻み歩行、前傾姿勢、小字症、小声症などが特徴的である。ただし床に目印となる線などを引き、それを目標にして歩かせたり、障害物をまたがせたりすると、普通に大またで歩くことが可能である（kinésie paradoxale、逆説性歩行、矛盾性運動）。

- 姿勢保持反射障害(postural instability)

バランスを崩しそうになったときに倒れないようにするための反射が弱くなる。加速歩行など。進行すると起き上がることもできなくなる。

多くの症例で、特に病初期に症状の左右差がみられる。進行すると両側性に症状が現れ、左右差はなくなることが多い。マイヤソン徴候（Myerson symptom）なども診断の参考になる。またLドーパ剤投与が奏効する（症状が顕著に改善する）ことが特徴であり、これは他のパーキンソン症候群と本疾患を鑑別する上で重要な事実である。

非運動症状

自律神経症状として便秘、垂涎などの消化器症状、起立性低血圧、食後性低血圧、発汗過多、あぶら顔、排尿障害、勃起不全などがある。

精神症状としては、感情鈍麻（apathy）、快感喪失（anhedonia）、不安、うつ症状、精神症候（特に幻視）、認知障害を合併する場合が多い^[18]。感情鈍麻はパーキンソン病のうつ症状に

合併することが多い^[19]が、単独でも現れる^[20]。うつ症状はパーキンソン病の精神症候の中で最も頻度の高い症候とされてきたが、実際の頻度については定説がない^[18]。最も用いられている数値は約40%である^[21]。幻視も頻度の高い精神症候である。この症候は抗パーキンソン薬による副作用と考えられてきたが、近年ではそれだけでなく、内因性・外因性の様々な要素によって引き起こされるとする考え方が有力になっている^[22]。以前は特殊な例を除き認知障害は合併しないといわれていたが、近年では後述のように認知障害を伴うパーキンソン病の例が多いとみなされるようになっている。

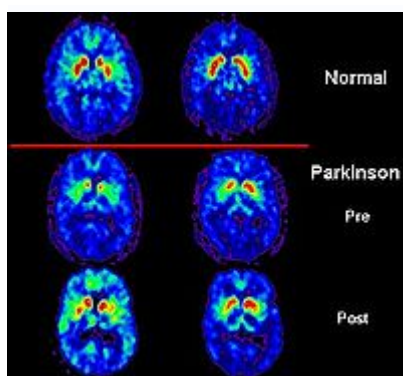
無動のため言動が鈍くなるため、一見して認知症またはその他の精神疾患のようにみえることもあるが、実際に痴呆やうつ病を合併する疾患もあるため鑑別を要する。

また、病的賭博、性欲亢進、強迫的買い物、強迫的過食、反復常同行動、薬剤の強迫的使用などのいわゆる衝動制御障害がパーキンソン病やむずむず脚症候群に合併することが知られるようになっている^[23]。

認知症を伴うパーキンソン病・疫学

パーキンソン病は、高率に認知症を合併する。27の研究のメタアナリシスによると、パーキンソン病の約40%に認知症が合併していた^[21]。約30%というメタ解析データもあり^[24]、その研究では全認知症症例の3.6%がパーキンソン病であった。パーキンソン病患者は、認知症を発症するリスクは、健常者の約5-6倍と見積もられており、パーキンソン病患者を8年間追跡調査した研究では、78%が認知症を発症した。

診断



18F PET スキャンで示された大脳基底核でのドーパミン活性の低下。パーキンソン病診断での補助となる。

確定診断は病理所見を待たなければならないが、上記の症状を呈する緩徐な進行性の疾患であること（他の神経変性疾患では病勢が亜急性に進むものもある）、[CT](#)や[MRI](#)の画像所見で特異的な異常が認められないこと（特徴的な所見を示す神経変性疾患や脳血管障害性パーキンソニズムを除外する）、L-ドーパ投与で症状が改善することがあれば、臨床的にはパーキンソン病と診断できるとされている^[25]。

簡便な病期診断として、5段階の病期分類がある（Hoehn-Yahr 分類）

- 1 度 一側性パーキンソニズム
- 2 度 両側性パーキンソニズム
- 3 度 軽度～中等度のパーキンソニズム。[姿勢反射](#)障害あり。日常生活に介助不要
- 4 度 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能
- 5 度 介助なしにはベッド又は車椅子生活

運動症状・非運動症状を含めた各症状を総合的に評価する方法としては、パーキンソン病統一スケール（Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS）がある。

ドーパミン補充療法

ドーパミンの前駆物質である[レボドパ](#)（L-dopa）を投与する。ドーパミンを直接投与しないのは、ドーパミンが[血液脳関門](#)を通過できないためである。ドーパミン脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパ（商品名メネシット、ネオドパストンなど）あるいはベンセラジド（商品名イーシー・ドパール、ネオドパゾール、マドパー）との合剤を用いることが多い。主に3主徴に対して、きわめて有効に働く。1960年代に臨床応用されて以来、薬物治療のゴールドスタンダードだが、長期にわたる服用によりオン・オフ現象（突然薬の効果がきれ体が動かなくなる）やウェアリング・オフ現象（内服直後や時間がたった時に効果が突然切れる）、[ジスキネジア](#)といった副作用（運動合併症）が現れる。このため、現在では初期治療としてはドーパミン受容体作動薬から投与することで、少しでもレボドパの内服開始時期を遅らせる治療法が一般的となっている。

L-ドーパやドーパミンアゴニストを投与すると悪心・嘔吐の副作用が出ることが多いが、これに対する治療としての制吐剤には、パーキンソニズムを悪化させるものが多い。通常最もよく使われる制吐剤メトクロプラミドはこの用途には用いず、ドンペリドンを用いるのが一般的である。

ドーパミン受容体作動薬

ドーパミンアゴニストとも呼ばれる。麦角系として**カベルゴリン**（商品名カバサル）、**ペルゴリド**（商品名ペルマックス）、**ブロモクリプチン**（商品名パーロデルなど）、非麦角系として**プラミペキソール**（商品名ビ・シフロール）、**ロピニロール**（商品名レキップ）、タリペキソール（商品名ドミン）などがある。認知症を伴わない70歳未満の患者については、レボドパではなくこちらを第一選択とすることが推奨されている^[27]。幻覚などの精神症状が強く出やすいため、認知障害のある患者では投与を避ける。

また麦角系ドーパミンアゴニストでは重篤な副作用（心臓弁膜症や間質性肺炎など）を起こすことがわかり^[28]、新たに投与を開始する場合はまず非麦角系薬を選択し、治療効果が不十分であったり忍容性に問題があるときのみ麦角系薬を使用する^[29]ことになっている（その場合、投与開始前および開始後定期的に心臓超音波検査をはじめとするフォローが必要である）。ただし、非麦角系薬にも突発性睡眠などの重大な副作用があるため、注意が必要であることには変わりがない。また、これらの薬剤を内服している人が急に内服を中止すると悪性症候群などの重大な副作用を引き起こす危険がある^[30]ので、必ず医師に相談する必要がある。

ドーパミン放出薬

アマタジン（商品名シンメトレルなど）は、もともと**インフルエンザ治療薬**として開発されたが、本剤を投与されたパーキンソン病患者の運動症状が改善されたことから、抗パーキンソン病薬としても認められるようになった。**NMDA型グルタミン酸受容体**に対する拮抗作用があり、これが抗パーキンソン作用の原因となっているという考えがある。また神経保護作用もあるといわれるが、証拠はまだない。

MAO-B 阻害薬

選択的不可逆的**モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 阻害薬**である。中枢内に多く存在し、ドーパミンの代謝経路として働く MAO-B を選択的に阻害することで、ドーパミン濃度を高める働きがある。セレギリン（商品名エフピー）が現在使用されている唯一の MAO-B 阻害薬である。セレギリンは治療量内では MAO-B に対して選択的に働くが、高用量になると MAO-A および MAO-B に対して非選択的に阻害してしまうので注意が必要である。また、進行期パーキンソン病の運動合併症であるジスキネジアの発現を増強するため、ジスキネジアが出現した場合には投与を中止する。

セレギリンは神経保護作用もあるといわれているが、その効果については報告によって違いが見られ、議論が分かれている。COMT 阻害薬と異なり、MAO-B 阻害薬単独でも効果はあるといわれているが、日本ではL-ドーパとの併用のみが認められている。

COMT 阻害薬

中枢外に存在するドーパミン代謝経路の酵素であるカテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) を阻害する薬剤である。末梢でのL-ドーパ分解を抑制して中枢への移行性を高めるための薬剤であり、L-ドーパとの併用のみで用いられる。[エンタカポン](#) (商品名コムタン) およびトルカポンが開発されているが、トルカポンは致命的な肝障害の副作用が見られたため、現在米国以外では使用されていない。日本ではエンタカポンが2007年1月に承認されている。

抗コリン薬

[アセチルコリン受容体](#)のうち、ムスカリン受容体をブロックする薬剤である。最も古くから使用されている抗パーキンソン病薬であり、19世紀から天然アルカロイドが用いられていた。1949年に合成薬[トリヘキシフェニジル](#) (商品名アーテンなど)が開発されて以来、様々な薬剤が使われている。主な抗コリン薬としては他にビペリデン (商品名アキネトンなど)、プロフェナミン (商品名パーキン)、メチキセン (商品名コリンホール) などがある

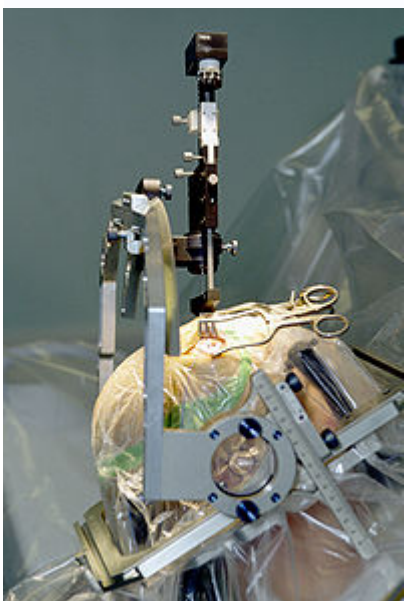
ノルアドレナリン作動薬

[ドロキシドパ](#)は日本で開発された[ノルアドレナリン](#)の非生理的な前駆物質である。進行期パーキンソン病のすくみ足や姿勢維持障害に効果があるといわれている。また起立性低血圧にも効果がある。

非運動症状に対する治療薬

自律神経症状や精神症状に対しては、それぞれの症状に対する治療薬を用いる。[抗精神病薬](#)は、フェノチアジン系やブチロフェノン系などの定型抗精神病薬にパーキンソニズムを誘発する副作用があるためほとんど用いられない。現在推奨されているのは、[クロザピン](#)、[クエチアピン](#)、[オランザピン](#)、[リスペリドン](#)などの非定型抗精神病薬である。

外科療法



脳の深部に固定された電極。

脳神経外科学領域において視床下核部定位脳手術が著効する例もあるが、侵襲をともなう治療法であるために慎重な適応が必要である。パーキンソン病に対する外科的アプローチは20世紀前半から行われていた。1950年代に視床VL、Vim核、淡蒼球内節、視床下核破壊術が確立したが、その後これらの部位に電極を埋め込む深部脳刺激術（Deep brain stimulation therapy, DBS）が開発され、現在はこの方法が一般的である。外科療法の適応となるのは、Lドーパによる治療効果があり、治療が十分に行われたがADL（日常生活で行う活動）に障害をきたしている場合である。ただし認知障害があったり著しい精神症状がある場合、重篤な全身疾患がある場合には適応除外となる。年齢による適応の制限はない。

リハビリテーション

運動療法

患者は進行性に運動が困難になっていくが、放っておくと**廃用**によって二次性の筋力低下や関節拘縮をきたすことがあるため、極力運動を行うように心がけることが大切である。またそのことによって少しでも症状の進行を遅らせることができるともいわれている。近年はパーキンソン病体操なども開発されている。

音楽療法

運動療法と組み合わせて音楽を用いたリハビリテーションを行うだけでなく、音楽の持つリラクゼーション効果やヒーリング効果に期待する。歩行訓練を伴わない音リズムだけによる刺激によっても、パーキンソン病の歩行障害（小刻み歩行や歩行

速度の低下) が改善したとする報告がある^[31]。

先端的な治療

細胞移植

細胞移植治療の研究開発を行っている Elixcell Inc. は、パーキンソン病の病気分類 4 度と 5 度 (Hoehn-Yahr 分類) の患者 50 人に対し、自家細胞である骨髄細胞を患者の身体から採取し増殖させ、同患者に移植した。1 年のフォローアップの結果、70% の患者が病気分類 2 度までに回復をさせることに成功。これは世界に現存する治療方法の中で、「治療効果が確実に確認された」初めての結果であり、臨床の集計には、まだ、時間が必要ではあるが、パーキンソン病の治療方法の確立が驚異的に進んだことを示すものである。使用された細胞は、患者個人の骨髄細胞である為、副作用もなく免疫抑制剤や日和見感染症の心配をする必要もなく、今後、普及が待たれる治療方法といえるだろう。

先端治療に関する新発見

京都大先端領域融合医学研究機構の木下専 (きのしたまこと) 助教授、猪原匡史 (いはらまさふみ) 特別研究員らが所属するグループによって、原因物質がたまるのを抑える Sept4 というたんぱく質の性質を確認。2007 年 2 月 15 日付の [ニューロン](#) 電子版に発表する^[32]。これは「進行を遅らせる効果が確認された」という趣旨の発表であり治療法が確立されたわけではないが、病気のメカニズムの解明がまた一歩進んだことを示す。

また、米シリコンバレーの研究所で、タバコに含まれるニコチンに当該疾患の予防効果があるという研究結果が発表されている。ニコチンを投薬したマウスは、それ以外のものと比べて運動障害の発生率が 50% 抑制されたという。ただ、ニコチンは毒性が強いため、医療用としての転用には更なる研究が待たれる。

2008 年 4 月、新型の万能細胞「人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)」から作り出した神経細胞を使い、パーキンソン病のラットを治療することに、米マサチューセッツ工科大のルドルフ・ヤニッシュ教授らのグループが成功した^[33]。研究グループはマウスの皮膚から iPS 細胞を作り、神経伝達物質のドーパミンを分泌する細胞に分化させた。パーキンソン病を人工的に発症させたラット 9 匹の脳に移植したところ、8 匹の症状が改善、特有の異常動作がなくなった。移植した細胞がラットの脳内に定着し、ドーパミンを正常に分泌し始めたらしい。患者自身の皮膚などから iPS 細胞を作れば、拒絶反応なしにこうした移植治療ができると期待される。

脚注

1. ^ Mizuno, Y et al. (2008), “Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson’s disease” , *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **363**: 2215–27, [PMID 18426756full text](#)
2. ^ de Lau, LM; Giesbergen, PC; de Rijk, MC; Hofman, A; Koudstaal, PJ; Breteler, MM (2004), “Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study” , *Neurology* **63**: 1240–4, [PMID 15477545](#)
3. ^ [難病情報センターのパーキンソン病のページ](#)
4. ^ Rao, Shobha S.; Hofmann, Laura A.; Shakil, Amer (2006), “Parkinson’s disease: diagnosis and treatment” , *Am Fam Physician* **74**: 2046–54, [PMID 17186710full text](#)
5. ^ [厚生労働省：平成17年患者調査の概況 表12](#)
6. ^ [厚生労働省：平成18年度保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）結果の概況](#)
7. ^ Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al (2003). “alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson’s disease” . *Science* **302** (5646): 841. DOI: [10.1126/science.1090278](#). PMID [14593171](#).
8. ^ Poorkaj P et al. (2004). “[parkin mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson’s disease](#)” (abstract page). *American Journal of Medical Genetics Part A* **129A** (1): 44-50. DOI: [10.1002/ajmg.a.30157](#).
9. ^ Ebba Lohmann et al. (2003). “[How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype?](#)” (abstract page). *Annals of Neurology* **54** (2): 176-185. DOI: [10.1002/ana.10613](#). PMID [12891670](#).
10. ^ Valente, EM, et al (2004), “PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism” , *Ann Neurol* **56**: 336–41, [PMID 15349860](#)
11. ^ Smith WW et al. (2005). “[Leucine-rich repeat kinase 2 \(LRRK2\) interacts with parkin, and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration](#)” (abstract page). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102** (51): 18676–18681. DOI: [10.1073/pnas.0508052102](#). PMID [16352719](#).
12. ^ ^{a b} Funayama, M, et al (2002), “A new locus for Parkinson’s disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2–q13.1” , *Ann Neurol* **51**: 296–301, [PMID 11891824](#)
13. ^ Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al (2005). “Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence

- of a common founder across European populations” . *Am. J. Hum. Genet.* **76** (4): 672-80. DOI: [10.1086/429256](https://doi.org/10.1086/429256). PMID [15726496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15726496/).
14. ^ Brice A (2005). “Genetics of Parkinson’s disease: LRRK2 on the rise” . *Brain* **128** (Pt 12): 2760-2. DOI: [10.1093/brain/awh676](https://doi.org/10.1093/brain/awh676). PMID [16311269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16311269/).
 15. ^ Ozelius L, Senthil G, Saunders-Pullman R, *et al* (2006). “LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson’s disease in Ashkenazi Jews” . *NEJM* **354** (4): 424-5. DOI: [10.1056/NEJMc055509](https://doi.org/10.1056/NEJMc055509). PMID [16436782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436782/).
 16. ^ Goldwurm, S, *et al* (2007), “Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance: relevance for genetic counseling in Parkinson disease” , *Neurology* **68**: 1141-3, PMID [17215492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215492/)
 17. ^ Hampshire, DJ; Roberts, E; Crow, Y; Bond, J; Mubaidin, A; Wriekat, AL; Al-Din, A; Woods, CG (2001), “Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36.” , *J Med Genet* **38**: 680-682, PMID [11584046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11584046/) [full text](#)
 18. ^ ^{a b} 高橋一司「パーキンソン病における精神症候の頻度」山本 (2008) 所収、pp. 128-140
 19. ^ Aarsland, D, *et al* (1999), “Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson’s disease” , *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **67**: 492-6, PMID [10486397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10486397/)
 20. ^ Kirsch-Darrow, L; Fernandez, HH; Marsiske, M; Okun, MS; Bowers, D (2006), “Dissociating apathy and depression in Parkinson disease” , *Neurology* **67**: 33-8, PMID [16832074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16832074/)
 21. ^ ^{a b} Cummings, JL (1988), “Intellectual impairment in Parkinson’s disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates” , *J Geriatr Psychiatry Neurol* **1**: 24-36, PMID [2908099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2908099/)
 22. ^ Wolters, EC (2001), “Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson’s disease” , *J Neurol* **248 Suppl 3**: III22-7, PMID [11697684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697684/)
 23. ^ Valerie Voon, Susan H. Fox (菊地誠志監訳) 「パーキンソン病における衝動制御障害」山本 (2008) 所収、pp. 202-212
 24. ^ Aarsland, D; Zaccai, J; Brayne, C (2005), “A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson’s disease” , *Mov Disord* **20**: 1255-63, PMID [16041803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041803/)
 25. ^ ^{a b} 水野 (1999) p. 1867
 26. ^ 山本 (2008) 序
 27. ^ [パーキンソン病治療ガイドライン2002の総論](#)日本神経学会のサイト内のページ

28. ^ Zanettini, R; Antonini, A; Gatto, G; Gentile, R; Tesei, S; Pezzoli, G (2007), “Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson’s disease” , *NEJM* **356**: 39-46, [PMID 17202454full text](#)
29. ^ [ペルマックス添付文書、カバサル添付文書](#)
30. ^ [ペルマックス患者用説明、カバサル患者用ガイド](#)
31. ^ 林明人. Parkinson 病と音楽療法. 神経内科 2007; 67: 236-242
32. ^ Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tanigaki A, Kitano A, Hikawa R, Tomimoto H, Noda M, Takanashi M, Mori H, Hattori N, Miyakawa T, Kinoshita M. (2007). “[Sept4, a Component of Presynaptic Scaffold and Lewy Bodies, Is Required for the Suppression of alpha-Synuclein Neurotoxicity.](#)” . *Neuron* **53** (4): 519-33. [PMID 17296554](#).
33. ^ Wernig, M, *et al* (2008), “Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson’s disease” , *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**: 5856-61, [PMID 18391196](#)
34. ^ Post, B; Merkus, MP; de Haan, RJ; Speelman, JD; CARPA study group (2007), “Prognostic factors for the progression of Parkinson’s disease: a systematic review” , *Mov Disord* **22**: 1839-51, [PMID 17595026](#)

Parkinson's disease (also known as Parkinson disease or PD)

s a degenerative disorder of the [central nervous system](#) that often impairs the sufferer's [motor skills](#), speech, and other functions.^[1]

Parkinson’s disease belongs to a group of conditions called [movement disorders](#). It is characterized by muscle rigidity, tremor, a slowing of physical movement ([bradykinesia](#)) and a loss of physical movement ([akinesia](#)) in extreme cases. The primary symptoms are the results of decreased stimulation of the [motor cortex](#) by the [basal ganglia](#), normally caused by the insufficient formation and action of [dopamine](#), which is produced in the [dopaminergic neurons](#) of the brain. Secondary symptoms may include high level cognitive dysfunction and subtle language problems. PD is both [chronic](#) and progressive.

PD is the most common cause of chronic progressive [parkinsonism](#), a term which refers to the syndrome of tremor, rigidity, bradykinesia

and postural instability. PD is also called "primary parkinsonism" or "[idiopathic PD](#)" (classically meaning having no known cause although this term is not strictly true in light of the plethora of newly discovered genetic mutations). While many forms of parkinsonism are "idiopathic", "secondary" cases may result from toxicity most notably of drugs, head trauma, or other medical disorders. The disease is named after English [apothecary James Parkinson](#), who made a detailed description of the disease in his essay: "An Essay on the Shaking Palsy" (1817).

The term [Parkinsonism](#) is used for symptoms of tremor, stiffness, and slowing of movement caused by loss of [dopamine](#). "Parkinson's disease" is the synonym of "primary parkinsonism", *i. e.*, isolated parkinsonism due to a neurodegenerative process without any secondary systemic cause. In some cases, it would be inaccurate to say that the cause is "unknown", because a small proportion is caused by genetic mutations. It is possible for a patient to be initially diagnosed with Parkinson's disease but then to develop additional features, requiring revision of the diagnosis. ^[2]

There are other disorders that are called [Parkinson-plus diseases](#). These include: [multiple system atrophy](#) (MSA), [progressive supranuclear palsy](#) (PSP) and [corticobasal degeneration](#) (CBD). Some include [dementia with Lewy bodies](#) (DLB) – while idiopathic Parkinson's disease patients also have [Lewy bodies](#) in their brain tissue, the distribution is denser and more widespread in DLB. Even so, the relationship between Parkinson disease, Parkinson disease with dementia (PDD), and dementia with Lewy bodies (DLB) might be most accurately conceptualized as a spectrum, with a discrete area of overlap between each of the three disorders. The [cholinesterase inhibiting](#) medications have shown preliminary efficacy in treating the cognitive, psychiatric, and behavioral aspects of the disease of both PD and DLB. The natural history and role of Lewy bodies is little understood.

These Parkinson-plus diseases may progress more quickly than typical idiopathic Parkinson disease. If cognitive dysfunction occurs before or very early in the course of the movement disorder, then DLBD may be suspected. Early postural instability with minimal tremor, especially in the context of [ophthalmoparesis](#), should suggest PSP. Early autonomic dysfunction, including [erectile dysfunction](#) and [syncope](#), may suggest MSA. The presence of extreme asymmetry with patchy cortical cognitive defects such as [dysphasia](#) and [apraxias](#) (especially with "[alien limb](#)" phenomena) should suggest CBD.

The usual anti-Parkinson's medications are typically either less effective or completely ineffective in controlling symptoms; patients may be exquisitely sensitive to neuroleptic medications like [haloperidol](#), so correct differential diagnosis is important.

[Essential tremor](#) may be mistaken for Parkinson's disease, but lacks all other features besides tremor, and has particular characteristics distinguishing it from Parkinson's disease, such as improvement with [beta blockers](#) and [alcoholic beverages](#).^[1]

[Wilson's disease](#) (hereditary copper accumulation) may present with parkinsonian features; young patients presenting with parkinsonism or any other movement disorder are frequently screened for this rare condition, because it may respond to medical treatment. Typical tests are [liver function](#), slit lamp examination for [Kayser-Fleischer rings](#), and serum [ceruloplasmin](#) levels.

Signs and symptoms

Parkinson's disease affects movement, producing motor symptoms.^[1] Non-motor symptoms, which include autonomic dysfunction, cognitive and neurobehavioral problems, and sensory and sleep difficulties, are also common but are under-appreciated.^[1]

Motor symptoms

Four symptoms are considered cardinal in PD: tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability.^[1]

- Tremor normally has a frequency between 4 and 6 Hz (cycles per second) and is the most apparent and well-known symptom.^[1] It is most commonly a rest tremor: maximal when the limb is at rest and disappearing with voluntary movement and sleep; it is a pronation-supination tremor that is described as "pill-rolling".^[1] Tremor affects to a greater extent the most distal part of the extremity and is typically unilateral at onset.^[1] Though around 30% of PD sufferers do not have tremor at disease onset most of them would develop it along the course of the disease.^[1]
- Rigidity: defined as joint stiffness and increased muscle tone. In combination with a resting tremor, this produces a ratchety, "cogwheel rigidity" when the limb is passively moved.^[1] It may be associated with joint pain, such pain being a frequent initial manifestation of the disease.^[1]
- Bradykinesia and akinesia: the former refers to slowness of movement while the latter to the absence of it.^[1] It is the most characteristic clinical feature of PD and it produces difficulties not only with the execution of a movement but also with its planning and initiation.^[1] The performance of sequential and simultaneous movements is also hindered.^[1] Rapid, repetitive movements produce a dysrhythmic and decremental loss of amplitude.
- Postural instability: failure of postural reflexes, along other disease related factors such as orthostatic hypotension or cognitive and sensory changes, which lead to impaired balance and falls.^[1] It usually appears in the late stages of PD.^[1]

Other motor symptoms include:

- Gait and posture disturbances:
 - Shuffling gait:^[1] gait is characterized by short steps, with feet barely leaving the ground. Small obstacles tend to cause the patient to trip.
 - Decreased arm-swing.^[1]
 - Turning "en bloc": rather than the usual twisting of the neck and trunk and pivoting on the toes, PD patients keep their neck and trunk rigid, requiring multiple small steps to accomplish a turn.
 - Camptocormia:^[1] stooped, forward-flexed posture. In severe forms, the head and upper shoulders may be bent at a right angle relative to the trunk.^[3]

- [Festination](#):^[1] a combination of stooped posture, imbalance, and short steps. It leads to a gait that gets progressively faster and faster, often ending in a fall.
- [Gait freezing](#): also called motor blocks, is a manifestation of akinesia.^[1] Gait freezing is characterized by a sudden inability to move the lower extremities which usually lasts less than 10 seconds.^[1] It may worsen in tight, cluttered spaces, when attempting to initiate gait or turning around, or when approaching a destination.^[1] Freezing improves with treatment and also with behavioral techniques such as marching to command or following a given rhythm.^[1]
- [Dystonia](#):^[1] abnormal, sustained, painful twisting muscle contractions, often affecting the foot and ankle (mainly toe flexion and foot inversion) which often interferes with gait.
- [Scoliosis](#)^[1]
- Speech and swallowing disturbances.
 - [Hypophonia](#):^[1] soft speech.
 - Monotonic speech: Speech quality tends to be soft, hoarse, and monotonous.^[1]
 - Festinating speech: excessively rapid, soft, poorly-intelligible speech.
 - [Drooling](#): most likely caused by a weak, infrequent swallow.^[1]
 - [Dysphagia](#): impaired ability to swallow; which in the case of PD is probably related to an inability to initiate the [swallowing reflex](#) or by a too long laryngeal or oesophageal movement.^[1] Can lead to [aspiration pneumonia](#).
 - [Dysarthria](#)^[1]
- Other motor symptoms:
 - [Fatigue](#)
 - [Hypomimia](#):^[1] a mask-like face
 - Difficulty rolling in bed or rising from a seated position.^[1]
 - [Micrographia](#):^[1] small, cramped handwriting.
 - Impaired fine motor dexterity and [motor coordination](#).^[1]
 - Impaired gross motor coordination.
 - [Akathisia](#): an unpleasant desire to move.
 - Reemergence of [primitive reflexes](#).^[1]

Cognitive disturbances are common. Most sufferers will have mild cognitive impairment as the disease advances.^[1] Regarding dementia; a person with PD has a six times increased risk of suffering it.^[1] Additionally some of the cognitive disturbances are improved by

dopaminergic medications, while others are actually worsened.^[5]

Deficits include:

- [Slowed reaction time](#); both voluntary and involuntary motor responses are significantly slowed.
- [Executive dysfunction](#), characterized by difficulties in: differential allocation of attention, impulse control, set shifting, prioritizing, evaluating the salience of ambient data, interpreting social cues, and subjective time awareness. This complex is present to some degree in most Parkinson's patients; it may progress to:
- Short term [memory loss](#); [procedural memory](#) is more impaired than [declarative memory](#). Prompting elicits improved recall.
- Non-motor causes of speech/language disturbance in both expressive and receptive language: these include decreased verbal fluency and cognitive disturbance especially related to comprehension of emotional content of speech and of facial expression.^[6]

Most common mood difficulties include:^[1]

- [Depression](#):^[1] Estimated prevalence rates of depression vary widely according to the population sampled and methodology used although prevalence at a given time is most probably around 31%; which doubles the numbers in the general population.^[2] There is an increased risk for any individual with depression to go on to develop Parkinson's disease at a later date.^{[7][8]}
- [Apathy](#)^[1]
- [Anxiety](#):^[1] Seventy percent of individuals with Parkinson's disease diagnosed with pre-existing depression go on to develop anxiety. Ninety percent of Parkinson's disease patients with pre-existing anxiety subsequently develop depression; [apathy](#) or [abulia](#).

[Obsessive-compulsive](#) behaviors such as [craving](#), [binge eating](#), [hypersexuality](#), [pathological gambling](#), or other, can also appear in PD, and have been related to a [dopamine dysregulation syndrome](#) associated with the medications for the disease.^[1] Hallucinations are not rare.^[1]

Huntington (ハンチントン) disease (舞踏病)

舞踏病

英 chorea, 独 Tanzwut, Veitstanz, ㊦ chorea sancti Viti [聖 Vitus] 仏 choreomanie [ギ khoreuo 合唱して踊る] 14 世紀にヨーロッパに流行病的に成人の舞踏狂 Tanzwut, ヒステリー性感応性の大舞踏病 chorea major, choreomanie, danse de Saint Guy [昔の殉教者] が起こり、1686 年にシデナム* Sydenham が子供の小舞踏病 chorea minor を記載、その当時は伝染中毒性のものとわからず年令によって分けた。1871 年にハンチントン Huntington が、遺伝性舞踏病 chorea hereditaria を見いだした。舞踏病症状群は錐体外路性運動増加緊張減少状態の一つで、手足をくねらせたり、ひょこひょこする踊るような運動障害があり、線条体が侵され、淡蒼球と黒核を抑制できないために起こる。

電撃性舞踏病 chorea electrica はヒステリー性の激しい筋のぴくぴくした動き、あるいはドビニ病 Dubini's disease (Angelo Dubini 1813-1902) といわれる。イタリア北部の脳炎による顔や四肢のミオクロニー*、あるいは非定型ミオクロニー (Henoch) のことをいう英国舞踏病 chorea anglicorum は小舞踏病、ドイツ舞踏病 chorea germanorum は大舞踏病すなわちヒステリーのことである。妊娠舞踏病 chorea gravidarum は妊娠初期に若い初産婦にくるもので、以前にかかった小舞踏病の再発で、代謝障害により、死亡することもありうる。ハンチントン舞踏病 chorea hereditaria Huntington は成人ないし老人に発生する慢性進行性の優性遺伝をなす線条体変性で、性格変化は精神病質様でついに痴呆に陥る。またときどき現われる幻覚妄想状態もあり、大脳皮質ことに前頭葉にも萎縮がくる。模倣舞踏病 chorea imitatoria は子供がまねをして何人にもひろがるもの。點頭舞踏病 chorea nutans はうなづき運動のあるもの。小舞踏病 chorea minor はイギリス舞踏病 chorea anglicorum で、伝染性舞踏病 chorea infectiosa, シデナム舞踏病 Sydenham's chorea ともいわれ、子供に起こる伝染性中毒性ロイマチ性のもので、治癒しうるものであり、線条体の生来の弱さも関係する。舞踏病精神病 Choreapsychose, choreophrenie は小舞踏病やハンチントン舞踏病のときの幻覚 (視、聴) や被害妄想で、分裂病に似る。舞踏アテトーゼ choreoathetosis は舞踏病とアテトーゼの混合で脳性小児麻痺などに見られ、巣と反対の体側に起こる。

ハンチントン舞踏病 [英]Huntington's chorea [独]Huntingtonsche Chorea [仏]choree de Huntington

いわゆる舞踏病様の不随意運動と精神変調を特徴とする慢性進行性の脳変性疾患であり、優性遺伝を呈する。1972 年にアメリカに住む同病疾患 962 名の家計をさかのぼると、かつて 17 世紀にアメリカに移住した 6 人に達するという。1872 年ハンチントン G. Huntington が

奇妙な一症例として報告し、わが国では1927年吉益の報告後各地での家計の報告例があるが比較的珍しい疾患である。中年に発病することが多く、優性遺伝の形式に従って出現し、家系は多産または挙子なく自殺、精神異常者を見るが、わが国のそれは代を経るに従い遺伝の力は弱まってくるようである。その特徴は身体各部の舞踏病様の不随意運動であり、顔面舌、口唇、手足に不随意不規則の舞踏運動が現われる。その結果顔をしかめ、口を吸いまげとがらし、物をなげるなげるこねまわすような雑多なグロテスクな運動が認められ、甚だしい時は歩行も困難になる。筋緊張は一般には低下する。精神変調は性格変化が主であり、怠惰、なげやり、無責任となりまたは無関心、無頓着で痴呆も加わる。気分は気むずかしく不機嫌で反抗的であり、時に暴行に及び精神病院入院の対象になることがある。自己の不随意運動については無関心のもの、あるいはかくそうとし恥じて人前に出ないものもある。初め精神変調を呈し次いで不随意運動が起こることもある。多くは10年から数十年の経過後身体精神症状が憎悪し、無為茫然としてねたきりとなり衰弱して死亡する。病理所見は初め大脳皮質にその変化を求めようとしたが、その後多くの学者により線条体あるいは視床下領域の神経細胞の退行変性とこれに伴うグリヤの増殖が見出された。大脳萎縮、皮質神経細胞の障害、脳室の拡大、尾状核、被殻、淡蒼球、視床の縮小、該部の小神経細胞の変性脱落、線維性グリヤの増殖が認められる。一般に本病の不随意運動は線条体の障害により、精神症状は大脳皮質の変化によると考えられている。適切な治療はなく、優生手術の適応。

(露木新作)

Obsessive-compulsive disorder F42 (強迫性障害)

SSRI,

森田療法 (あるがまま、伊豫)

(森田正馬 1874-1938、1911年から慈恵医大教授) 神経質の治療で、心氣的障害はそれを心配して見つめるために障害がよけい増すのであるから、完全な健康体にまで治ろうという努力をやめて障害のあるがままに任せていると、障害はかえって消退してしまう。

森田学説 [英]Morita theory

森田正馬が1920年頃に唱えた神経症学説。わが国独自の神経学説とされているが、森田は生来研究心が旺盛で、内外の文献を網羅していた頃から、クレペリン E. Kraepelin の素質論、デュボア P.-C. Dubois の基本的精神説などの影響は無視できない。森田は今日われわれが神経症とみなすものを神経質とヒステリーに大別し、この両者は本質的にも治療面からも対照的であると考えた。神経質素質は自己内省的・理知的・ヒポコンドリー的であるのに対し、ヒステリー素質は、感情過敏的・外向的・自己中心的であり、神経質素質の上に、ある機会から病的状態が生ずると神経質になり、ヒステリー素質の上に、ある機会から病的状態が起こるとヒステリーになると考えた。このように、森田の神経症観の特色の一つは、神経症の根本原因が先天的素質（変質）にあるとしたことである。しかし彼のいう素質は、先天的ではあるが固定的ではなく、環境によって著しく変わりうるものだとしている。森田のいう素質はヒポコンドリー性基調（神経質な性格傾向といってもよい）であり、機会が誘因であり、病因は精神交互作用である。すなわち、ヒポコンドリー性基調をもつ者が、なんらかの誘因によって、注意を自己の身体的あるいは精神的変化に向けるようになり、注意が集中することによって、その感覚がますます鋭敏になり、それとともに注意がますますその方に固着する。このように、感覚と注意が交互に作用し合い（精神交互作用）、症状を発展固定させて、森田神経質という病的状態が発呈する。この場合に、発病に最も重要な因子はヒポコンドリー性基調であり、症状発展に重要な役割を果たすものは精神交互作用である。この際、誘因は単なるきっかけに過ぎない。たとえば、鉄を落として鉄恐怖になった者は、その素質が問われるべきであり、鉄それ自体、あるいは鉄をおとすことには大した意義はなくそれは単なるきっかけだったとする。森田にとっては、フロイト S. Freud のいうように、鉄恐怖の症状の意味を求めて無意識を分析する必要はまったくなかったし、それは彼の治療技法上、なんらの役にも立たなかった。

(大原健士郎)

Carlson et al.,

SCHIZOPHRENIA BULLETIN VOL. 16, NO. 3, 1990

Schizophrenia: A Subcortical Neurotransmitter Imbalance Syndrome?

by Maria Cartsson and Arvid Carlsson

Abstract

Recent animal experiments suggest that glutamate plays a fundamental role in the control of psychomotor activity. This is illustrated by the finding that even in the virtually complete absence of dopamine, a marked behavioral activation is produced in mice following suppression of glutamatergic neurotransmission. This article discusses the possibility that a deficient activity "within the cortico-striatal glutamatergic pathway is an important pathophysiological component in some cases of schizophrenia and that glutamatergic agonists may prove beneficial in this disorder. In a broader perspective, schizophrenia may be looked upon as a syndrome induced by a neurotransmitter imbalance in a feedbackregulated system, where dopamine and glutamate play a crucial role in controlling arousal and the processing of signals from the outer world to the cerebral cortex via the thalamus. Our starting point for a discussion of possible site(s) of the lesion(s) in schizophrenia has been pharmacological: Where in the brain is the antipsychotic action of neuroleptic drugs located? It is generally recognized that the neuroleptics act mainly by virtue of being dopamine receptor antagonists. In fact, it is clear that an antipsychotic action can be achieved by treatment with a selective dopamine D2 receptor antagonist, such as raclopride. Positron emission tomography (PET) studies by Farde et al. (1988a) have shown that a dopamine D2 receptor occupancy of between 65 and 80 percent is obtained in the striatum during treatment of chronic schizophrenia using a variety of neuroleptic agents in doses sufficient to cause an antipsychotic response. The studies of Farde et al. (1988b) also show that the density of dopamine D2 receptors in the human cerebral cortex is extremely low, and this is in agreement with post-mortem data on the levels of dopamine in the human cerebral cortex (see Carlsson 1988). It thus seems less likely that the antipsychotic action is primarily located in this part of the brain. It should be noted that the dopamine level in the human cortex appears to be appreciably lower than in the cortex of lower primates, suggesting that the cortical dopaminergic system has lagged behind in the enormous growth of the cerebral cortex that has taken place in the evolution of man. Against this background we have asked ourselves if an action on the subcortical dopaminergic system can bring about the profound effect on cortical functions that is observed when an antipsychotic response to neuroleptic treatment takes place. To us, such an indirect effect appears to be the most likely alternative. In trying to answer this question, we have made use of the remarkable progress in the neuroanatomy of the basal ganglia and its connections that has been made during the past decade. We have thus arrived at the following hypothetical explanation.

Feedback Loops Controlling Sensory Input and Arousal

We propose that the cerebral cortex is capable of controlling its sensory input and arousal by means of a negative feedback loop involving the striatal complexes, the thalamus, and the

mesencephalic reticular formation (see figure 1). This feedback loop is assumed to be composed of several more or less parallel components representing motor, cognitive, and emotional functions. Each of these can probably be further divided into functional subsystems. Thus, Narabayashi (1988) has observed that by means of very small electrolytical lesions 2-3 mm in diameter, applied in the thalamus of Parkinson patients, tremors can be selectively alleviated by placing the lesions in the ventrointermedial nucleus, whereas rigidity can be eliminated by placing the lesions in the ventrolateral nucleus. Larger lesions in this area frequently lead to mental complications. In the future, it should prove possible to obtain a more complete map of pathways and nuclei involved in the various components of motor as well as mental functions within this complex feedback system. This will have to take into account the functional asymmetry of the cerebral hemispheres. It seems appropriate to bring in the concept of the dorsal versus ventral striatum at this point.

Haber et al.

CSTC loop

大脳皮質・大脳基底核・視床・大脳皮質を構成する神経回路 (CSTC loop) の循環システムについては、形態・機能ごとに並列的チャンネルを作っており、個別的且つ並列的な情報処理がなされていると考えられている (Alexander ら, 1986)。基底核の基本的な機能とされる抑制と脱抑制の内部構成についても、ニューロンレベルで詳しく調べられている (図 4)。

この系は閉鎖回路を形成し、便宜上、運動系、連合系および辺縁系の3つの系に分けられる。また、機能・構成上、①感覚・運動線条体、②連合線条体、③辺縁線条体に分けられる。なお③の辺縁線条体は尾状核頭の腹側部で主に側坐核と嗅結節の深層部に相当する。組織化学的には運動系と関連しているものの、辺縁系との「仲介役 (インターフェイス)」のようにみえる中心部 core と、視床下部、扁桃体など辺縁系との関連の強い周辺部 shell に分けられる。最近、Middleton と Strick (2002) はヘルペスウイルスを利用したシナプス越え逆行性軸索輸送法を用いて、サルの前頭前野-基底核-視床-皮質を経由する神経回路を調べ、その中で前頭前野への5つの投射系を明らかにした。さらに McFarland と Haber (2002) は、同じくサルの脳に種々の軸索流マーカーを注入して、このシステムの大脳基底核を中継とする視床と皮質との間の結合様式について、たとえば、VL 核は一次運動野、補足運動野、運動前野後部に対して、VA 核は帯状回前部、前補足運動野を含む運動前野前部に対して、MD 核は前頭前野の背外側部および眼窩面皮質に対して各々投射することを明らかにした (図 5 参照)。

また、黒質 (A9)、腹側被蓋野 (A10) から大脳基底核腹側部へ広くドーパミン投射があることは

以前から知られているが、この黒質（とその周辺域）⇔基底核の間に見られる両方向性の結合を介して情報が内→外に向かって展開することが最近 Haber ら（2000）（図6）により明らかにされた。すなわち、この腹側線条体の領域は扁桃体からの腹側投射系繊維と黒質緻密部からのドーパミン繊維が終止する領域で、この腹側中脳を起点/仲介としてドーパミンがこれら（情動、認知、運動）の異なる皮質⇔基底核サーキットを情報の流れとして統括(integrate)する、言葉を換えて言えば、黒質・基底核（・視床・大脳皮質）を包摂した神経回路内活動がらせんを描いて動的に進行する(spiral processing) という、形態的基盤を与えた。

臨床的には、ドーパミン系の障害が、統合失調症にしる、異常運動症にしる、情動、認知、運動の機能障害が、同時的または経時的に症状として認められる。これまた、Sucht（嗜好）から Vergiftung（中毒症状）、気分障害へ、さらに身体症状を伴う精神運動興奮、異常行動へと症状が進行していく薬物依存症の形態基盤を説明し得るものである。

2) PTSD 外傷性ストレス（性）障害

Posttraumatic stress disorder

強い苦痛と機能的損傷を特徴とする「障害」。

対人的：戦闘、レイプ被害者、ベトナム戦争帰還兵(1970s)、サリン事件、阪神大震災（1995）

自然災害：地震、津波

特徴的な病像：

心的外傷となりうる重大な危機の体験と、その後に発症する持続的な以下の症状。

- 1 （不随意的な）再体験症状（侵入的想起、悪夢、フラッシュバックなど）は、情動記憶の作用的側面である。
- 2 回避と精神麻痺症状（外傷と関連した刺激や思考の回避、外傷体験の想起不能、活動性減退、孤独感、感情喪失感など）、陳述記憶が障害された側面を表している。
- 3 覚醒亢進症状（不眠、集中困難、過剰な警戒、驚愕反応など）

矛盾したように見える症状：健忘と生々しい想起、「解離」

「意図的想起の障害」と「統制を離れた自動的想起」・・・相矛盾する症状の併存

「解離（dissociation）症状であるとも考えられる」d.h. 心因性の病態、非器質的要因、思考・感情・記憶を正常な流れの意識の中で統合できない病態。ヒステリーという歴史的な名称 cf. Freud 無意識、Janet の意識下の固定観念。

PTSD の症状のうち、フラッシュバックは、強い情動を伴った体験が以上に強く記憶され、意に反して想起想起されるという現象。感情を伴った記憶が、生理的にも、固定化されやすい。恐怖条件付けの消去 (extinction of conditioned fear) の異常。

病理 :

陳述記憶システムに対する情動記憶システム (扁桃体中心) の不均衡な優勢により説明できよう (西川 隆) cf. In: 精神の脳科学 2008、第 8 章 P.189-、「PTSD と解離性障害にみる記憶と自己の多重性」

PTSD brain imaging

情動記憶と陳述記憶の相補性が崩れ、情動記憶が不均衡に優勢な状態である。

海馬、前部帯状回、前頭前野 が小さくなっている。

脳局所体積のメタ解析 (Karl et al., 2006)

Karl, A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD, *Neurosci. Biobehav.* 30 (2006) 1004-1031.

解離性障害 DSM-IV=TR

解離性健忘 dissociative amnesia

ストレスによる記憶喪失、断片化、言語化不能

解離性遁走 dissociative fugue

突然家や仕事を離れ放浪する。一旦生じた解離が自我の不統合へと発展する (自己の identity が揺らぐ)

解離性同一性障害 dissociative identity disorder

複数の人格または identity が同一人物内に存在する。一つの人格が前面に出ると、その人格が行動・意識を支配して、他の人格が存在しないかのように振舞う。多重人格。

離人症性障害 depersonalization disorder

cf. van der Hart et al., 1998,

危険に対する生体の反応には**扁桃体** が重要な役割を果たす。

高速の視床 - 扁桃体回路によって扁桃体中心核(CeN)へ。

CeN と分界条床核 (BNST) から出る遠心性繊維→視床下部、青斑核、傍小脳脚核、中脳水道
周囲灰白質、顔面運動神経など

.....

海馬は、**恐怖条件付けの文脈処理**に重要な役割を果たしている。

ACC (anterior cingulate cortex) の活動低下、すなわち、この領域で、

神経の完全性のマーカーである (?) N-アセチルアスパラギン酸/クレアチニン比が低い
(NAA 濃度低下)

.....

記憶について (Squire, 1994)

Squire SR, Declarative and nondeclarative memory: Memory brain systems supporting learning and memory. In Memory system, Schacter DL, Turving E eds. Cambridge: MIP Press, 220-231.

1 陳述的記憶 あるいは 宣言記憶 declarative memory: 顕在記憶 explicit memory)

- ・ エピソード記憶 episodic (facts and events) 生活の実体験の記憶
- ・ 意味記憶 semantic (facts and events) 思考の素材となる概念や知識としての記憶

2 非陳述的記憶 (nondeclarative memory: 潜在記憶 implicit memory) イメージや言葉
で表現できない、体で覚える記憶

- ・ 手続き記憶 (運動・知覚・認知の技能) procedural memory 動作技能や認知技能の習得過程である記憶
- ・ プライミング priming effect 先行する認知や行為が自覚されていなくても後の認知・行為に促通効果を及ぼし、再現されやすい。そのような記憶を言う。

説明: サブリミナル刺激 (意識にのぼらない背景知覚が「呼び水」 “プライミング”
となる) eg. 映画フィルムに瞬間的に挿入された宣伝文句など

- ・ 古典的条件付け

US: unconditioned stimulus

CS: conditioned stimulus

CR: conditioned response

レスポネント条件付け (古典的条件付け)

- 生得的な反応を利用して、本来中立な刺激に対する同種の反応を形成する (音・肉・唾液)

オペラント条件付け (道具的条件付け)

- 報酬を与えることによる正と負の強化因子によって新たな条件付け

・ 順応効果

.....

条件反射 (パブロフ) [英]conditioned reflex [独]bedingter Reflex [仏]reflexe conditionne

ソ連のギリヤロフスキー V. A. Giljarovski は、条件反射を「環境刺激と器官の特定機能との一時的な神経の興奮結合によって惹起された学習過程」と定義づける。条件反射は生来性の無条件反射を基礎に成立するが、無条件反射と異なり、個人の生活過程のうちにつくられ、より一定せず、その発現性も変化しやすい。この条件反射の総計が「高次神経活動」を形成する。パブロフ I. P. Pavlov はもと消化生理学者であったが、犬の唾液の研究をおこなっていたとき、飼育者の足音のみによって犬が唾液分泌を示したことから、メトロノームをきかせると同時に食物を与える強化工作を続けることによって、条件反射が生じることを発見した。この際、食物のように唾液反射を起こさせる刺激を無条件刺激、メトロノームのように唾液条件反射を起こさせる刺激を条件刺激と名付けた。パブロフは条件反射によって大脳生理学を明らかにし、とくに興奮過程 (陽性過程) と制止過程 (陰性過程) を、メトロノームによる唾液分泌 (陽性唾液反射) と光刺激による唾液抑制 (陰性唾液反射) の実験から明らかにした。この大脳興奮過程と制止過程は、大脳の一部で生じたものが全脳にひろがる傾向があり、これを拡延(irradiation)という。この興奮・制止過程は拡延したあと次第に消失して、原点にのみしばらく残遺するが、これを集中(concentration)という。大脳のある部位に興奮過程が起こると、その周辺に制止過程が生じて、この二つが運動するが、これを誘導(induction)といい、局所的、時間的な誘導現象が起こる。また、条件反射による陽性過程は汎化(generalization)を生じ、原刺激より少ない刺激量で興奮が起こる。この汎化が生じたあとで、刺激量により異なる結果が生ずる並列強化工作を行なうと分化(differentiation)が起こり、ある量の刺激では興奮過程が、他の量では制止過程が生ずるようになる。さらに、種々の条件刺激を一定の順序で与えると、それによって大脳活動が起こり、順序を乱すと活動が停止するが、これを系化(systematization)という。パブロフは1902年にイヌで条件反射の研究をはじめ、1918年から精神病患者についての研究をすすめた。1907年クラスノゴルスキー N. I. Krasnogorski は人間についてはじめて条件反射研究をおこない、グレケル R. A. Greker は1911年に精神病患者についての条件反射を研究した。以後ソ連の精神医学における条件反射学説の比重はたかまり、とくにイワノフスモレンスキー Ivanov-Smolenski をはじめ、プロトポポフ V. P. Protopopov, スハレバ G. F. Sukhareva, ギリヤロフスキーなどによる精神医学への条件反射学説の導入が試みられた。それは神経系の型、第一次、第二次信号型学説、超限抑制、保護抑制説などによって代表され

1950年の科学アカデミー会議以後、条件反射学説への過大評価があったが、1962年の同会議以後はクレペリンの疾病学の正しい継承を主体とし、高次神経活動学説の位置づけを適切に再評価するようになった。

(加藤正明)

条件づけ [英]conditioning [独]Dressieren [仏]conditionnement

生理学的な反射概念にとどまらず、広く有機体の全身的反応をふくむ行動単位としての条件反射を形成する過程をさしている。ヒルガード E. R. Hilgard と マーキス D. G. Marquis は古典的条件づけと道具的条件づけに分け、スキナー B. F. Skinner は、前者をレスポナデント条件づけ (respondent conditioning), 後者をオペラント条件づけ (operant conditioning) と名づけた。古典的条件づけの原型はパブロフ I. P. Pavlov の条件反射であり、このばあい条件反射によって環境状況に働きかけることはなく、受動的に反応しているこれに対して道具的条件づけは、条件刺激に対し新たな反応を習得し反応の遂行によって報酬を得たり、先行するサイン刺激に反応することによって有害刺激を回避したりする。これらの報酬訓練や回避訓練によって環境に積極的に働きかけ、満足が得られるという強化機能が働く。道具的条件づけは古典的条件づけよりも巨視的な有機体全体の反応であり、ワトソン J. B. Watson 以来行動科学の中心課題とされた。古典的条件づけが主として大脳生理学者の関心事であったのに比べ、道具的条件づけは心理学者の関心事であった。ことに後者はパーソナリティ研究において、情動の定着の説明に関係をもち、ある種の神経病理学的症状の形成や消失の説明にも用いられる。ワトソンとレイナー R. Reyner は、ネズミ恐怖症の児童の治療に条件づけ訓練を用いて成功した。また、実験神経症や薬物依存の動物実験に、道具的条件づけがしばしば用いられ、これらの症状形成のメカニズムを条件づけの理論から説明しようとするものは少なくない。しかし動物実験での条件づけは主として生理的な動機づけによるものであり、人間のもつパーソナリティと社会的要請との間の葛藤は、条件づけのみでは明らかにならない。その他、アルコール依存者に対する条件づけ療法、精神薄弱児の教育における条件づけの利用など、実際面での応用はひろい。

(加藤正明)

.....

古典的行動主義

20 世紀の心理学の 3 つの主流

19 世紀までの心理学は哲学の影響を色濃く受けていて、意識と主観を内観法によって要素還元主義的に研究するものでした。

20 世紀の心理学の主流は、『意識・主観・要素』へのアンチテーゼ（否定）として確立されました。

即ち、意識に対する無意識の概念を心的現象・心的病理の説明原理として考えた『フロイトの精神分析』、主観的な内観法を否定して客観的な外部からの行動観察によって行動原理を考えようとしたワトソンを父とする『行動主義』、そして、要素還元主義的な心の分析ではなく心の全体性（ゲシュタルト）の把握を目指した『ゲシュタルト心理学』です。

この 3 つの大きな重要な流れが、20 世紀の心理学の 3 大潮流となるのです。

ワトソンの行動主義

20 世紀初頭のアメリカには、“構成心理学”対“機能心理学”の対立構図があったものの、研究の対象はどちらも意識ないしは意識的経験であり、意識の調査方法も多くを“言語的報告”に頼っていました。

言語的報告によるデータの収集の弱点は、言語機能が未発達な乳幼児、言語障害者、知的障害者の研究に適用できないという事です。更に、動物などの言語を持たない対象の研究にも適用する事が出来ないという弱点があります。健常者の一定以上の年齢の人間にしか適用できない従来の言語的報告を用いた意識研究は、発達心理学の研究や人間の環境や社会への適応の研究をする上で非常に使い勝手の悪いものです。

特に、人間の心理を進化論的見地から解明したいと考えていた機能心理学派にとって、乳幼児の心を調べられない意識研究は不満足なものでした。

そこで、機能心理学の本拠シカゴ大学で心理学の研究をしていたワトソンが、“意識”の研究を“行動”の研究に変革して、主観的言語の報告によって心を調べるのではなく、客観的観察の記述によって行動を調べる心理学を提唱しました。

このように、客観的に観察可能な“行動”を中心にして研究する心理学の立場を『行動主義 (behaviorism)』といいます。

ワトソンの『**行動主義者のみた心理学**』(1913年) という論文の冒頭では、以下のような明瞭な行動主義の理念が述べられています。

『行動主義者が心理学を眺める時、それは自然科学の純粹に客観的で実験的な一分野であるその理論的目標は、行動の予測と統制にある。この方法において内観法は重要なものではなく、意識という観点から解釈する用意が既に出来ているデータにも科学的価値はない。——(中略)——行動主義者は動物の反応に関する統一的図式を得ようとする努力の中で、人と動物との間に境界線がないことを認識している。』

(Watson, 1913, p. 158 ; 高砂美樹訳)

この高らかなワトソンの行動主義心理学の方法に関する声明は、1910年代には、それほど珍しいものという訳ではなく、19世紀的な内観法と主観的な言語報告による心理学への批判という形で多くの心理学者によって行動主義が主張されてきました。ワトソン以前にも、J. M. キャッテルなどが行動主義的な内容の講演を1904年に行っており、行動主義の祖父と解釈されることもあります。

古典的行動主義

ワトソンの『**古典的行動主義**』には、上記の**客観的な行動の観察**による研究以外にも、**S-R理論**、**末梢主義**、**環境主義**といったものがあります。

“**S-R理論**”というのは、“**S**” (Stimulus : 刺激) に対する “**R**” (Response : 反応) の結びつきで人間の行動のメカニズムを考えようとする立場で、ロシアのパヴロフの条件づけの研究などによってS-R理論の根拠づけが進められました。

ワトソンは、**本能 (instinct)** さえも後天的な経験によって条件づけされた反応であると考え、**11ヶ月のアルバート坊やの恐怖反応の条件づけの実験**などを通してそれを証明しようとしてしました。

アルバート坊やの実験を簡単に説明します。

初めに、アルバート坊やの目の前に白ネズミを差し出しました。アルバート坊やは特別、白ネズミが怖いわけでも嫌いなわけでもないの、白ネズミに近づいて触ろうとします。その白ネズミに触れようとした瞬間に、アルバート坊やの後ろで、ガンガンと鉄の棒を金槌で叩いて大きな音を出すとアルバート坊やは突然の大きな音にびっくりしてしまいます。

音が鳴り止んで、再び白ネズミに触ろうとするアルバート坊やにまた大きな音を聞かせてびっくりさせます。

これを何度も繰り返すと、『**白ネズミ＝怖い大きな音**』という観念が結合してしまい、本来は嫌いではなかった白ネズミを見ただけでアルバート坊やは泣き出してハイハイをして逃げ回るようになってしまいました。

ワトソンは、この実験を通して恐怖反応を人工的に条件づけする事に成功しました。恐怖は先天的な本能としてあるのではなく、後天的な学習によって条件づけされるというのがワトソンの行動主義の考え方なのです。

更に、アルバート坊やは白いネズミだけではなく、白いウサギや白いアゴヒゲのサンタクロースなども怖がるようになってしまいました。このように一つの刺激に対する反応が、それとは別の類似した刺激に対しても起こってくる事を、学習心理学の用語で『**般化**』と呼びます。

このアルバート坊やの実験は、人間の刺激に対する反応の条件付けや恐怖条件づけが形成される行動のメカニズムをととても良く説明していますが、現在ではこういった実験は子どもに心的な外傷（トラウマ）を残したりする危険性があるので倫理的な問題があると考えられ行われていません。

末梢主義というのは、脳を中心とした中枢神経系よりも末梢神経系の反応に注目するもので、ワトソンは特に**筋運動感覚**を重視しました。

ワトソンが、何故、末梢主義に立ったかという点、**ラットの迷路学習成立の実験(1907)**で、ラットの感覚器官を1つずつ損傷していても、運動感覚機能だけで迷路学習を成功させることが出来たからです。

また、徹底的な客観主義を標榜するワトソンは、主観的な思考を認めず、『**思考＝咽頭の動揺**』と考えて、友人のカーへ宛の手紙の中でも、『いつもあなたのことを考えるでしょう』と書かずに『いつもあなたのことで咽頭が動揺するでしょう』という独特な表現を用いています。

また、アルバート坊やの実験で、先天的な本能つまり遺伝的な本能よりも環境的影響のほうが重要であるとして、ワトソンは**環境主義**の立場を取りました。

ワトソンの環境主義を示す有名な言葉として以下のようなものがあります。

『私に健康で五体満足な乳児を12人と、彼らを育てる為に私自身が詳細を決める世界とを与えてくれるならば、私はその内の任意の1人を取り出し、才能や好みや傾向や能力や天職や先祖の人種とは無関係に、私が選んだどんな専門家にでも一医者、弁護士、芸術家、商店主

それに乞食や泥棒にできえも一育ててみせることを約束しよう』

(Watson, 1926)

パヴロフの古典的条件づけ

19世紀後半のロシアでは、セチェノフ、パヴロフ、ベヒテレフらによって、意識的経験を対象とする従来の心理学に対して批判的な客観的心理学という生理学を基軸とした心理学が発展してきました。

客観的心理学では、**反射**の現象を用いて、心的現象を説明しようとする研究が盛んに進められました。

客観的心理学の学者で、もっとも有名で心理学に対してもっとも強い影響を与えた**パヴロフ**について見ていきましょう。

パヴロフは、ロシアのサンクト・ペテルブルク軍医学校で自然科学と医学を修め、生理学を学ぶ為にドイツに留学しました。

1890年にドイツから帰国したパヴロフは消化管の研究を行い、被験体のイヌを生かしたまま研究できる画期的な手法を開発しました。その方法を利用して胃液の分泌に関する研究を精力的に行い、**1904年にノーベル医学生理学賞**を受賞しました。

パヴロフは、消化管に関する一連の生理学的研究の中から、イヌが口に入った食物以外の刺激でも反応して、胃液を分泌することを発見しました。その後、研究方法の進展で、胃液の分泌だけでなく唾液の分泌も食物以外の刺激によって起こることが分かってきました。その事を見つけた当初、パヴロフは食物以外の刺激による唾液の分泌を『**心的分泌**』と呼んでいました。

パヴロフの行った最も有名な実験は、『**パヴロフの犬の実験**』です。これは、実験的にベルの音によって、唾液が自然に分泌されるように“**古典的条件づけ（レスポナント条件づけ）**”を犬に施したものです。

犬は、餌を食べる時には自然に唾液が出ます。この餌によって唾液が出る反応を、『**反射行動（無条件反射）**』といい、餌を『**無条件刺激**』といいます。

パヴロフは、無条件刺激である餌以外の刺激で唾液を分泌させようと考えて、餌を上げる前に必ずベルの音を鳴らすようにしたのです。初めのうちは、ベルは**中性刺激**であり、食欲を刺激するわけではありませんから、ベルの音を聞いても唾液は分泌されません。

しかし、何度も何度も食餌の前にベルを鳴らしていると『ベルが鳴れば餌が食べられる』という事が経験的にわかってきて、身体が自然に反応して、ベルの音だけで唾液を分泌するようになります。

こういった本来、反射行動（唾液分泌）とは無関係の刺激（ベル）によって、反射行動を成立させることを『古典的条件づけ（レスポナント条件づけ）』と言い、成立した反射行動を『条件反射』といいます。

“古典的条件づけ（レスポナント条件づけ）”を定式化すると、“特定の反射行動（えさ→唾液）”を生じさせない“中性刺激（ベルの音）”を、時間的に接近させて何度も反復し、餌（無条件刺激）と一緒に対呈示すると、“中性刺激”が“条件刺激”としての働きを獲得して、“条件反射”が成立してきます。

パヴロフの研究は、ワトソンからは長い間、関心が払われる事がなく、初めはハーヴァード大学で比較心理学を研究していたヤーキーズらによってアメリカに紹介されました。

しかし、ワトソンは1915年のアメリカ心理学会の会長講演『心理学における条件反射の位置』で、パヴロフの条件反射理論に言及してその普及に貢献しました。

パヴロフの名著『条件反射』はなかなか英訳されませんでした。1927年ようやく英訳されて紹介されました。しかし、その英訳の中で、条件反射を意味する“conditional reflex”が、間違っって“conditioned reflex”と訳されてしまい、以後ずっとその間違っった訳語が用いられ、そちらの方が英訳では正式な語となってしまいました。

ヒトの記憶と情動(鹿島)

Brain Medical 13/4 (2001) 52-56

両者は密接な関係。PTSD: 情動的に強い苦痛を伴う体験の記憶に繰り返し襲われるという症状を示す。まさに記憶と情動をつなぐ病態（臨床的モデルとなりうる）である。海馬と扁桃体の関与が大。Trauma となる出来事による異常体験に基づく情動記憶なる病的な症状と言えよう。

Papez の回路

記憶過程の特徴

- # 出来事の反復的で侵入的な苦痛な想起。
- # 外傷的な出来事が再び起こっているかのような行動。
- # 外傷の重要な側面の想起不能。

このように症状論の立場からみても PTSD はある特異な記憶障害と解することができる。通常は心因性の疾患として捉えられている。

情動ストレスと海馬（陳述記憶に関係する構造物）の形態変化（体積減少）。

恐怖条件付け（非陳述記憶）、動物に電撃刺激・驚愕反応と扁桃体

電撃刺激/驚愕刺激（無条件刺激）と

電撃刺激の前にある一定の音刺激（条件反射）で成立するが扁桃体の中心核を破壊した動物では、この条件付けが生じない。成立した恐怖条件付けはショックを与えないで音だけ聞かせることを繰り返すと、正常では「消去」される。しかし、PTSD で消去の障害とみなせるものがある。また、幼児期に閉所に閉じこめられたり虐待を受けた場合、成人になっても閉所不安。

消去は皮質とくに？**前頭葉眼窩面皮質が扁桃体機能を抑制**するらしい。

強い情動に晒された状況での記憶と、正常な記憶とは、明らかにどこか異なる。また、反対に記憶に残る「強く感動した」という経験的事実がある。

ストレスに際してカテコールアミンやグルココルチコイドが分泌される。これらの物質の脳組織（とくに辺縁系）への影響は奈何？

ストレスは、ある一定レベルまでは記憶を増強させる効果があるが、強すぎたり、あるいは慢性化すると、神経細胞に形態的变化を起こして、神経毒性となる。

カテコールアミンによる符号化（encoding）への影響、さらに続く**グルココルチコイド**による固定化(consolidation)への影響も考えられる。結果的には「偽記憶」になりうる。

心的外傷後ストレス障害(PTSD)

(Wikipedia)

心的外傷後ストレス障害または PTSD ([Post-traumatic stress disorder](#)) とは、心に加えられた衝撃的な傷が元となり、後になって様々な**ストレス**障害を引き起こす**疾患**のことである。

心の傷は、[心的外傷](#)または[トラウマ](#)（本来は単に「外傷」の意だが、日本では心的外傷として使用される場合がほとんどである）と呼ばれる。トラウマには事故・災害時の[急性トラウマ](#)と、[児童虐待](#)など繰り返し加害される慢性の[心理的外傷](#)がある。

よって心的外傷後ストレス障害は、[地震](#)、[洪水](#)、[火事](#)のような[災害](#)、または[事故](#)、[戦争](#)といった[人災](#)や、[テロ](#)、[監禁](#)、[虐待](#)、[強姦](#)など[犯罪](#)など、多様な原因によって生じうる。

症状

以下の3つの症状が、PTSDと診断するための基本的症状であり、これらの症状が1ヶ月以上持続している場合にはPTSD、1ヶ月未満の場合にはASD（[急性ストレス障害](#)）と診断する（[DSM-4 TR](#)）。

- 精神的不安定による不安、[不眠](#)などの[過覚醒症状](#)。
- トラウマの原因になった障害、関連する事物に対しての回避傾向。
- 事故・事件・犯罪の目撃体験等の一部や、全体に関わる追体験（[フラッシュバック](#)）

患者が強い衝撃を受けると、[精神](#)機能はショック状態に陥り、[パニック](#)を起こす場合がある。そのため、その機能の一部を麻痺させることで一時的に現状に適応させようとする。そのため、事件前後の[記憶](#)の想起の回避・忘却する傾向、幸福感の喪失、[感情鈍麻](#)、物事に対する興味・関心の減退、建設的な未来像の喪失、[身体性障害](#)、[身体運動性障害](#)などが見られる。特に被虐待児には感情の[麻痺](#)などの症状が多く見られる。

精神の一部が麻痺したままでいると、精神統合性の問題から身体的、心理的に異常信号が発せられる。そのため、不安や頭痛・不眠・悪夢などの症状を引き起こす場合がある。とくに子供の場合は客観的な知識がないため、映像や感覚が取り込まれ、はっきり原因の分からない腹痛、頭痛、吐き気、悪夢が繰り返される。

特徴と診断

主に以下のような症状の有無により、診断がなされる。

恐怖・無力感

自分や他人の身体の保全に迫る危険や事件その人が体験、目撃をし、その人の反応が強い恐怖、無力感または戦慄に関わるものである。

心的外傷関連の刺激の回避や麻痺

心的外傷体験の想起不能や、感情の萎縮、希望や関心がなくなる、外傷に関わる人物特徴を避ける等。

反復的かつ侵入的、苦痛である想起

[悪夢](#)（子供の場合はっきりしない混乱が多い）や[フラッシュバック](#)、外傷を象徴するきっかけによる強い苦痛

過度の覚醒

外傷体験以前になかった[睡眠障害](#)、怒りの爆発や混乱、集中困難、過度の警戒心や驚愕反応

これらの症状が1か月以上持続し、社会的、精神的機能障害を起こしている状態を指す。症状が3か月未満であれば急性、3か月以上であれば慢性と診断する。大半のケースはストレス因子になる重大なショックを受けてから6か月以内に発症するが、6か月以上遅れて発症する「遅延型」も存在する。

記憶

現在から過去にさかのぼる「出来事」に対する記憶が、診断に重要である。しかしながら、
1) 重大な「出来事」の記憶 2) それほど重大でなかったが事後的に記憶が再構成される
3) もともとなかった「出来事」が、あたかもあったかのように出来事の記憶となる このような3つの分類ができる点に留意する必要がある。

嗜癖行動との関連

PTSDを持つ人はしばしば[アルコール依存症](#)や[薬物中毒](#)といった嗜癖行動を抱えるが、それらの状態は異常事態に対する心的外傷の反応、もしくは無自覚なまま施していた自己治療的な試みであると考えられている。しかし、嗜癖行動を放置するわけにはいけないので、治療はたいがい、まずその嗜癖行動を止めることから始まる。

脳への影響

PTSDは、[脳内](#)に永続的な変化をもたらす。とくに心的外傷が幼少期などの[成長](#)過程で起きると、脳の発育にダメージをあたえ、[海馬](#)の不発達や萎縮、[扁桃体](#)領域の血流障害、[ブローカ中枢](#)部の機能低下などを起こす。

その結果、[成人](#)の場合でも原因となった刺激があまりにも強すぎた場合、一生涯、[食事](#)も一人では取れなくなるなど生活に重度の支障を来す場合もある。

これら機能障害は、顕著な海馬の萎縮などの場合を除いて、CT スキャンやMRI など、従来の撮影システムで発見されるなど器質的に判別できるものとは限らない。そのため「精神障害は必ず脳の器質異常が検出されるもの」などといった、旧来然とした精神医学観をいまだに持っている者に、PTSD を患う者が詐病扱いされるなどの外傷の二次災害が起りやすい。こうした病理的特徴を再帰性といい、このような経緯でPTSD が治らない、あるいは悪化することを再犠牲者化 (revictimization) という。

上記のようなPTSDの脳への影響は、現代の脳科学ではたとえ器質的に検出できなくとも、機能的障害として残ることは多くの研究で証明されている。ときには、人格形成に破壊的な影響を及ぼす。こういう事例にあてはめて「本人の意思」云々を議論することは有害であつても益は少なく、少なくとも治療的ではない。

fMRI (functional MRI) など、2009 年現在アメリカで実用化が進められている脳の画像撮影システムでは、CT scan やMRI、RI など従来の方法では可視化できなかった、上述のような脳の（器質的ではない）機能障害も可視化できるのではないか、という期待も持たれている。

治療法

PTSD は通常の処理能力を超えた極端なストレスが引き起こす生化学のメカニズムによるものとも考えられているため、深刻な過去の外傷からの回復を試みる患者にとっては、意識的なコントロールが及ばない領域の現象であるため、しばしばPTSDからの回復は困難を極める。

治療は通常、薬物治療と精神療法の双方が用いられる。心理的外傷となる出来事への情緒的な反応を解決するには、薬物療法などの助けも借りながらも、ナラティブセラピーが最も有効だと考えられている。また、近年ではEMDRも効果的な治療方法として注目を集めている。

PTSDにおける回復とは、事件を繰り返し整理し、異常な状況や事件を思い出すことによる無力感や生々しい苦痛に襲われなくなる状況や、それに強く影響されず、最低限の生活ができるようになった状況を指す。

しかし、後遺症としてストレスホルモンによる海馬の萎縮、脳機能の低下が起きているので、この記憶処理作業には大変な困難が付きまとう。扁桃体の興奮によって「焼き付けられた異常」の処理は難しい。

歴史

PTSDの研究には、大きく分けて三つの流れがある。「ヒステリー研究」「戦闘ストレス反応」「性的・家庭内暴力」の三つである。

シャルコーによる研究

第一の流れは、19世紀後半から始まったヒステリー研究、女性の心的外傷の原型である。19世紀後半、フランスの神経学者ジャン＝マルタン・シャルコーによってヒステリー研究がされる。シャルコーは患者の運動麻痺、感覚麻痺、痙攣、健忘に注目した。シャルコーはヒステリーを大神経症と呼び、患者を解説のため大衆の前に展示した。ヒステリー患者は、絶え間ない暴力やレイプを逃れてきた若い女性たちであった。シャルコー以前の時代にはヒステリー患者たちの訴えは疑われ、詐病とされていたが、この研究によって患者たちの訴えることは真正であり、客観的なものであるとの証明がなされ、新たな研究分野として確立されたのである。シャルコーは死後、「迫害されてきた人たちを解放したパトロン」と呼ばれる。

フロイト・ジャネ・ブロイアーによる研究

シャルコー後、この分野の研究をしたものは症状に注目したシャルコーに対し、原因に注目をした。中でもピエール・ジャネとジークムント・フロイトのライバル意識は強く、彼等は患者との対話によって新しい発見者になろうとした。この研究法は大きな成果をもたらし、それぞれ近い結論に辿り着いた。外傷的な出来事に関する、耐え難い情動反応が一種の変成意識をひきおこし、この変成意識がヒステリー症状を生んでいるという結論である。ジャネはこれを「解離」と呼び、ヨーゼフ・ブロイアーとフロイトは「二重意識」と呼んだ。

戦闘ストレス反応

第二の流れは、砲弾神経症（シェルショックともいう）、戦闘ストレス反応である。この研究は、第一次世界大戦における塹壕戦の経験を踏まえ、戦後米国と英国から始まり、ベトナム戦争後に頂点を極めた。戦闘ストレス反応は、戦争において精神的に崩壊する兵士が驚くべき多数に上ったことから認知されはじめた。

友人たちの手足が一瞬にして吹き千切れるのを見、閉じ込められ孤立無援状態におかれたり、一瞬にして吹き飛ばされ殺されるという恐怖から気を緩める暇もないという状況が、驚くべき現象を生み出したのである。兵士たちはヒステリー患者と同じ行動をし始めた。金切り声ですすりなき、金縛りで動けなくなった。感情が麻痺し、無言、無反応となった。健忘が激しくなった。

軍の伝統的な立場のものは、この現象を臆病者であるからだと結論し、処罰と脅迫による**電気ショック治療**を提唱した。進歩的なものは、これを**士気**の高い兵士にも起こりうるれっきとした精神障害であると人道的治療を進めた。その後の調査の過程で、これらの一部の状態に対して **ASD** や PTSD という名称がつけられたのである。

しかし、戦争のときに使われた化学兵器などの影響があるかもしれないと考えられている。

性的・家庭内暴力

第三の流れは、ごく最近認知されてきた**性的暴力**と**家庭内暴力**の外傷である。19世紀後半のヒステリー研究は、性的暴力の研究でつまづいてしまった。当時は、家庭内に性的暴力が多く存在するといった概念がなかったため、フロイトがその研究を退けたのである。

PTSDの疾病概念を批判的に再検討する流れ [編集]

ここまで、PTSDの歴史を述べてきた。“The Harmony of Illusions: Inventing Post-Traumatic Stress Disorder” (『PTSDの医療人類学』)^[1]は、その疾病概念がいかに構成され現実化してきたのかを批判的に問うている。

PTSDに関する多くの研究や発展は戦闘帰還兵を対象にしたものであった。最も頻度の多いPTSDは、戦争における極限状態が生み出す外傷より、市民生活の中での性的暴力や家庭内暴力であるといった認識がなかったのである^[2]。

家族という密室を隠れ蓑にして、幼少時から長期にわたり、親をはじめとした大人たちから受けるさまざまな形の**児童虐待**が、はるか後年、成人してから多様な症状を生じさせることが発見され、PTSDの一種として検討されるようになった。**ジュディス・ハーマン** (Judith Herman) は「複雑性トラウマ (complex trauma)」^[2]、**ヴァン・デル・コルク**は「複合型トラウマ」 (combined-type trauma)^[3]という概念を提示している。

現状

犯罪の被害者や交通事故や自然災害の被災者などにも同様の診断が示されることとなり、PTSDの診断名は広く一般的に使用されるに至った。

日本では**阪神・淡路大震災**、**地下鉄サリン事件**、**新潟少女監禁事件**、**JR福知山線脱線事故**の時に広く病名が知られるようになった。また、**1996年**の**TBS**の**テレビドラマ『真昼の月』**も用語の普及を促したと考えられる。

Posttraumatic stress disorder

Posttraumatic stress disorder^{[1][2]} (PTSD) is a severe [anxiety disorder](#) that can develop after exposure to any event which results in [psychological trauma](#).^[3] This event may involve the threat of death to oneself or to someone else, or to one's own or someone else's physical, sexual, or psychological integrity,^[1] overwhelming the individual's [psychological defenses](#).

PTSD is a less frequent and more enduring consequence of [psychological trauma](#) than the more frequently seen [acute stress response](#). PTSD has also been recognized in the past as [railway spine](#), [stress syndrome](#), [shell shock](#), battle fatigue, traumatic war neurosis, or post-traumatic stress syndrome.

Diagnostic symptoms include re-experiencing original trauma(s), by means of flashbacks or nightmares; avoidance of stimuli associated with the trauma; and increased arousal, such as difficulty falling or staying asleep, anger, and [hypervigilance](#). Formal diagnostic criteria (both [DSM-IV](#) and [ICD-9](#)) require that the symptoms last more than one month and cause significant impairment in social, occupational, or other important areas of functioning (e.g. problems with work and/or relationships).^[1]

Signs and symptoms

PTSD can cause many symptoms. These symptoms can be grouped into three categories^[4]. However, emerging [factor analytic](#) research suggests that symptoms are best described as falling into four clusters.^[5]

Causes

Psychological trauma

Main article: [Psychological trauma](#)

PTSD is believed to be caused by either [physical trauma](#) or [psychological trauma](#), or more frequently a combination of both. ^[11] Possible sources of trauma include experiencing or witnessing childhood or adult [physical](#), [emotional](#) or [sexual abuse](#). ^[11] In addition, experiencing or witnessing an event perceived as life-threatening such as physical [assault](#), adult experiences of [sexual assault](#), accidents, [drug addiction](#), [illnesses](#), [medical complications](#), or employment in occupations exposed to [war](#) (such as [soldiers](#)) or disaster (such as [emergency service workers](#)). ^[citation needed]

Traumatic events that may cause PTSD symptoms to develop include violent assault, kidnapping, sexual assault, torture, being a hostage, prisoner of war or concentration camp victim, experiencing a disaster, violent automobile accidents or getting a diagnosis of a life-threatening illness. ^[11] Children may develop PTSD symptoms by experiencing bullying^[9] or sexually traumatic events like age-inappropriate sexual experiences. ^[11] Multiple studies show that parental PTSD and other posttraumatic disturbances in parental psychological functioning can, despite a traumatized parent's best efforts, interfere with their response to their child as well as their child's response to trauma. ^{[10][11]} Parents with violence-related PTSD may, for example, inadvertently expose their children to developmentally inappropriate violent media due to their need to manage their own emotional dysregulation. ^[12]

A preliminary study found that mutations in a stress-related gene interact with child abuse to increase the risk of PTSD in adults. ^{[13][14]}
^[15]

Neuroendocrinology

PTSD symptoms may result when a traumatic event causes an overactive adrenaline response, which creates deep neurological patterns in the brain. These patterns can persist long after the event that triggered the fear, making an individual hyper-responsive to future fearful situations. ^[16]

PTSD displays [biochemical](#) changes in the brain and body that differ from other psychiatric disorders such as major depression. Individuals diagnosed with PTSD respond more strongly to a [dexamethasone suppression test](#) than individuals diagnosed with [clinical depression](#).
[\[17\]\[18\]](#)

In addition, most people with PTSD also show a low secretion of [cortisol](#) and high secretion of [catecholamines](#) in [urine](#), with a [norepinephrine/cortisol](#) ratio consequently higher than comparable non-diagnosed individuals.[\[19\]](#) This is in contrast to the normative [fight-or-flight response](#), in which both catecholamine and cortisol levels are elevated after exposure to a stressor.
[\[citation needed\]](#)

Brain catecholamine levels are low,[\[20\]](#) and [corticotropin-releasing factor](#) (CRF) concentrations are high.[\[21\]\[22\]](#) Together, these findings suggest abnormality in the [hypothalamic-pituitary-adrenal \(HPA\) axis](#).

Given the strong cortisol suppression to [dexamethasone](#) in PTSD, HPA axis abnormalities are likely predicated on strong negative feedback inhibition of cortisol, itself likely due to an increased sensitivity of [glucocorticoid receptors](#).[\[23\]](#) Some researchers have associated the response to stress in PTSD with long-term exposure to high levels of [norepinephrine](#) and low levels of cortisol, a pattern associated with improved [learning](#) in animals.
[\[citation needed\]](#)

Translating this reaction to human conditions gives a pathophysiological explanation for PTSD by a maladaptive learning pathway to fear response through a hypersensitive, hyperreactive and hyperresponsive HPA axis.
[\[24\]](#)

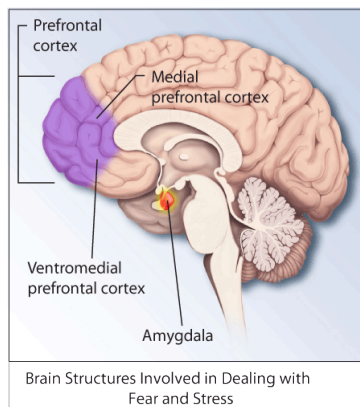
Low cortisol levels may predispose individuals to PTSD: Following war trauma, [Swedish](#) soldiers serving in [Bosnia and Herzegovina](#) with low pre-service salivary cortisol levels had a higher risk of reacting with PTSD symptoms, following war trauma, than soldiers with normal pre-service levels.[\[25\]](#) Because cortisol is normally important in restoring [homeostasis](#) after the stress response, it is thought that

trauma survivors with low cortisol experience a poorly contained—that is, longer and more distressing—response, setting the stage for PTSD.

However, there is considerable controversy within the medical community regarding the neurobiology of PTSD. A review of existing studies on this subject showed no clear relationship between cortisol levels and PTSD. Only a slight majority have found a decrease in cortisol levels while others have found no effect or even an increase.

[26]

Neuroanatomy



Brain structures involved in dealing with stress and fear. [27]

A great deal of research has attempted to identify those parts of the brain whose function may be altered in PTSD. Three key areas have been identified, the [prefrontal cortex](#), [amygdala](#) and [hippocampus](#). Much of this research has utilised PTSD sufferers from the Vietnam conflicts. For example, a prospective study using the Vietnam Head Injury Study showed that damage to the prefrontal cortex may actually be protective against later development of PTSD [28]. In a study by Gurvits et al., Combat veterans of the Vietnam war with PTSD showed a 20% reduction in the volume of their [hippocampus](#) compared with veterans who suffered no such symptoms. [29]

In human studies, the amygdala has been shown to be strongly involved in the formation of emotional memories, especially fear-related

memories. [Neuroimaging](#) studies in humans have revealed both morphological and functional aspects of PTSD.

The amygdalocentric model of PTSD proposes that it is associated with hyperarousal of the amygdala and insufficient top-down control by the medial [prefrontal cortex](#) and the [hippocampus](#) particularly during extinction.^[30] This is consistent with an interpretation of PTSD as a syndrome of deficient [extinction](#) ability.^{[30][31]} Further animal and clinical research into the amygdala and [fear conditioning](#) may suggest additional treatments for the condition.

.....

帯状回（前部）－ 側頭葉内側部

Focus: **帯状回**、 parafocus: **海馬**の萎縮、神経新生 neurogenesis

.....

帯状回、海馬の萎縮、neurogenesis

前部帯状回皮質や海馬の障害（や萎縮）との関連が注目されている **PTSD** では（Yamasue et al., 2003）、いわば無意識的な、思い出したくないフラッシュバック（再体験現象）のみならず、言葉による刺激／信号によっても病的な情動反応が引き起こされる。概念化された表象がトラウマ（心的外傷）となり得るのである。

さらに、精神分析による治療法として、言葉を用いてトラウマを消去する方法をとるが、そこでは、意識的な洞察(insight)と意識的な評価(evaluation)が必要で、側頭葉の記憶系と前頭葉を含む皮質領域の認識系が共に働いて、意識的記憶を用いて扁桃体や海馬を含む大脳辺縁系の働きを制御している。

ニューロンの新生（よく学び、よく遊べ） neurogenesis

ここで最近注目されてきた事実として、学習・記憶さらに情動にも深い関係があるとされているニューロンの新生、とくに海馬歯状回における顆粒細胞の新生について言及しておきたい。顆粒細胞は海馬に入力される感覚／知覚情報を不断に受け取り、新しいシナプスを形成する。ゲージグループらの研究によれば、生後間もないマウスを遊び道具のある広い飼育室の中で仲間と一緒に「豊かな環境の下で」育てると、狭いケージの中に孤独に飼った場合に比べて、新生ニューロンの数は有意に多かった[Kempermann et al., 1997]。その後、成人の海馬においてもニューロン新生が起こっていることが示された[Eriksson et al., 1998]。すでに知られているマウス脳室下層(subventricular zone, SVZ)におけるニューロン新生（嗅球顆粒細胞の前方移動や線条体および扁桃体のニューロンの新生など）およびごく最近明らかにされた成人側脳室の SVZ からのニューロン新生に関する大きな可能性[Pincus et al., 1998; Sanai et al., 2004]とともに、今後精神医学の分野においても注目され、fMRI での萎縮所見とも関連づけて研究が進展するであろう。

.....

大脳辺縁系

大脳辺縁系の解剖

辺縁葉 limbic lobe と辺縁系 limbic system について

大脳辺縁系という用語の内容は、文献的に考察してみると年とともに広げられルースになってきていることがわかる。歴史的にみると、前脳胞から発芽した突起（内に腔所を有する）から大脳半球が内側部と外側部と 2 つリング状に形成されるが、そのリングの中心は室間孔（Monro 孔）であると Meynert (1872) がすでに記載している。さらにこの内側環部は帯状回、海馬形成、前梨状皮質から構成され、皮質域はこの inner ring に終焉すると述べている。その後 1878 年に Broca, P. が、Monro 孔の周囲の脳の中心部分を縁どって (limbus) リング状にとりまいている

広義の嗅脳	①) だいたい古皮質とその皮質下部にあたるもの (狭義の嗅脳)	前部	嗅葉 (嗅球、嗅索・嗅三角)
		後部	梁下野 (旁嗅領) 終板旁回 (梁下回) 前有孔質・梨状葉前野

		梨状葉皮質・扁桃核	
	2) だいたい原皮質とその皮質下部にあたるもの	海馬（海馬足・海馬采）・海馬台中隔・脳弓 歯状回・小帯回・脳梁灰白層	大脳辺縁系
	3) だいたい中間皮質にあたるもの	帯状回・帯状回峡・海馬回・鉤・Giacomini 帯・前海馬台	
嗅脳以外の部	島および弁蓋部・側頭葉極部・上、中、下側頭回の前部・前頭葉眼窩面後部（Area13）・視床の一部（前核を主とす）・視床髓条・手綱核・[脚間核]・[視床下部]・中脳辺縁系領野		

表2 辺縁系の分類と範囲（小池上）	
1. 固有辺縁系 limbic structures proper	海馬・海馬采・歯状回・海馬鉤・海馬旁回（海馬回）・帯状回（前部）・扁桃核（扁桃核）・梨状葉・梨状葉前野（前梨状葉）・中隔部・脳梁灰白層 対角帯とその床核・嗅結節・梁下野（旁嗅領）・前有孔質・終板旁回（梁下回）
2. 傍辺縁系領域 paralimbic area	分野13（後眼窩回）・島・前障・側坐核・帯状回（後部） 視床前核・視床髓板内核・視床枕核・手綱核・脚間核・視床下部（とくに乳頭体）・視床旁下部・中脳辺縁系野（Nauta）・背側および腹側被蓋核（Gudden）・上側頭回・側頭葉極部・楔前部

灰白質領域を一括して、“le grand lobe limbique”大（脳）辺縁葉と呼称した。他方、辺縁系という用語はこの辺縁葉という名称に由来しており、主として比較解剖学的研究をベースにして導入されたものである。通常、辺縁葉といった場合に、帯状回、脳梁灰白層、海馬、歯状回、海馬支脚（または海馬台）、前海馬支脚、旁海馬支脚、嗅内野、前梨状皮質、中隔、嗅結節、扁桃核（とくに内側核と皮質核）などが含まれる。さらに、終板旁回（または梁下回）、眼窩面皮質後部、島前部、側頭葉極など細胞構築学的に古皮質に類似しているということで辺縁系の内に含める学者もいる。さらに詳しい説明については、小池上著“大脳辺縁系”を参照されたい（表1, 表2,）。

このような種々の領域を解剖学的用語で一色にまとめ上げることは相当に無理があり、概念のない言葉が流行する結果となる。また、機能的意味合いをもたせた辺縁系という用語

も当を得たものではなく、単に暗黙の推量があるだけである (Brodal, 1981)。この点、大脳皮質連合領や網様体という用語のあいまいさと実によく通じている。辺縁系という用語は意味のない言葉となりつつあり、とくに本稿の表題のように形態学との関連のなかで使用されるとき然りである。しいていえば、辺縁系とは通常視床下部および中脳の一部と密接に (多シナプス性であるにしても) 相互に結合しているワンセットの複合構造体であるといえよう。

それにしても、海馬 (sea horse, hippocampus, ギリシャ、ローマの神話に登場する海神ポセイドン—別名ネプトゥヌス—が乗る海の怪物ピッポカンポスの胴についている魚の尾の形に似ていることから名づけられた) といい、アンモン角 (Ammon's horn—海馬足 pes hippocampi—その断面がアンモン貝の化石に似た形をしていることからつけられた名称、またアンモンはエジプト人の崇拝する太陽神) といい、扁桃核 (または扁桃体、旧約聖書によくでてくる木の実アーモンドは悲嘆にくれたセラスの姫君の落涙結実物で涙の形をしている) にしろ、辺縁系の構成部分の領域に実によく神秘的名称が付けられているものである。

海馬の解剖

海馬 (アンモン角ともよばれる) は原始皮質ないし古皮質 (archicortex or allocortex—old pallium) とよばれ、終脳の蓋板につづく半球内側面の部分が翼板の肥厚によって発生の早い時期に形成される大脳皮質の一部である。海馬は内部に閉じこめられているために外からはみえない。発生初期には脳梁の背側に位置しており、脳梁が背尾方に発達してくる時に同伴して次第に発達し、尾方では脳梁膨大の腹側で狭い小帯回 gyrus fasciolaris となる。さらに腹側前方に進んで数珠玉を並べたような外観を呈する歯状回 gyrus dentatus となり、また側脳室内に突出して海馬足 pes hippocampi (固有の海馬、アンモン角) を形成する。海馬の尾方発達に伴い吻側部は退化し、完成された脳では単に脳梁の表層を被うだけの脳梁灰白層 indusium griseum として残っている (内に内側縦条と外側縦条を入れる)。

いわゆる海馬はその発生初期から乳頭体と一部結合しているが、この結合部の内に割って入った形で新皮質の発達に伴って脳梁が膨大化し尾方に発達するので、この結合も伸張され脳弓 fornix とよばれる弓状彎曲体 (アーチ) が形成され、海馬足の上に海馬采 fimbria をつくって終わる。なお、左右の脳弓間には海馬交連が形成される。このように脳弓が迂回した経路になっているのは海馬が発生の途上で尾方へ引きずられたためである (図 1)。

原始皮質 archicortex は両生類において出現する。(固有の) 海馬に歯状回および海馬支脚 (subiculum, およびその近傍領域) を含めて海馬体または海馬形成 hippocampal formation と一括してよばれることが多い。完成されたヒトの海馬は側脳室下角の床部に沿って前方・内方に折り込まれた形に入りこんでおり、海馬溝を被うようにその上に位置を

占めている。その部分に相当して側脳室には凹みがある。したがって側脳室に接している面が最深層で脳室上衣層で被われた海馬白板 *alveus* とよばれる白質（有髄線維の薄い層）から成っている。

海馬は細胞構築学的にみて特徴的であるが、一見貧弱かつ単純である。表層から深層（脳室面）へと順に、①（外）叢状叢、②錐体細胞層、③多形細胞層の3層構造から構成されている（図2）。それぞれ新皮質のIV、V、VI層に相当すると考えられている。一般に叢状層に求心性線維が入り、錐体細胞層および多形細胞層から遠心性線維が出ている。一方、これに髄鞘染色が加味されると海馬の層構造は複雑となる。すなわち、側脳室の方から順に、①脳室上衣層、②海馬白板、③上昇（行）層 *str. oriens* または内叢状層 *internal plexiform layer*、④錐体細胞層 *str. pyramidale*、⑤放射（線）状層 *str. radiatum*、⑥網状層 *str. reticulare s. lacunosum*、⑦分子層 *str. moleculare* または外叢状層 *external plexiform layer*、⑧内髄層 *str. medullare involuta* または帯状層 *str. zonale* に分けられる。なお、海馬 *cornu ammonis* 内の皮質分野区分名として、Lorente de N6 (1934) は海馬台側から歯状回側へ順に CA1 (a, b, c) CA2, CA3 (a, b, c), CA4 に分けた。H1~H3 (Vogt) や h1 から h5 (Rose) という区分法もある。

海馬形成 *hippocampal formation* (海馬体) あるいは海馬領域 *hippocampal region* として通常固有の海馬 (*hippocampus proper*, またはアンモン角) とともにまとめられる歯状回と海馬支脚 (または海馬台: 海馬を支える台のような外観を呈する) について以下に述べる。歯状回 *gyrus dentatus* (旧名 *fascia dentata*) は動物の種による差が大きい領域であるが、海馬に連続して海馬溝の背壁にロシアのマトリューシカ人形のように内に隠れている痕跡的な脳回である。一方、海馬溝から腹方、外方に側副溝までつづく領域は広義の海馬台 *subiculum* (とくに細分すれば *prosubiculum*, *subiculum*, *presubiculum*, *parasubiculum* となる) と嗅内野 (*entorhinal area*, 28野) を含み、おおよそヒトの海馬旁回 (旧名の海馬回を使用する人もありまぎらわしい) に相当する。組織学的には、歯状回は表層から深層へ、①辺縁層 *str. marginale*、②分子層 *str. moleculare*、③顆粒層 *str. granulosum*、④多形細胞層または錐体細胞層と区分された明瞭な層構造を呈しており、この錐体細胞層は海馬の CA4 の同名の層に移行している。他方、海馬旁回は皮質の幅も広くなり層的分化も進み6層構造を呈する古い皮質 *periallocortex* (Lorente de N6, 1934) に属し、その (おそらく) IV-V層は海馬の CA1 の錐体細胞層に連続している。なお、嗅内野は梨状葉皮質 *piriform cortex* の後部の大部をつくりあげている (図3)。

扁桃体 (扁桃核) の解剖

海馬体を東の横綱とすれば、西の横綱の位置を占めるのが扁桃体であろう。哺乳動物の扁桃核は、尾状核や被殻と同様に、半球胞の腹側壁が側脳室の内腔に隆起状に発達した神経節丘の後下部から生じる。側頭葉が形成されるにつれて神経節丘の腹側が前方に移動し、側脳室下角の前端の前上部に扁桃体が位置するようになる。ヒトの扁桃体は側頭葉前部の海馬

旁回鈎 (uncus, 海馬旁回の前端が後外側に曲った部分) のすぐ下にみられる。一般に扁桃体と海馬は “関係が深い” と考えられているが、このように発生の過程を調べてみると、両者は互いに独立分離して発達し、たまたま最終的に定着した位置が比較的接近しているという理由が大きいのかもしれない。

扁桃複合体 amygdaloid complex という全体名称があるように、扁桃核は構築の異なる幾つかのグループまたは亜核に分けられる。動物種により発達の程度が異なるのは当然としても、領域により必ずしも境界が明瞭でないこともあって、区分や命名法が研究者により多少異なる厄介な構造物である。従来から比較解剖学上嗅覚との関連で発達してきたと考えられている扁桃体 (およびその周辺皮質部) の亜核間の関係が動物が高等になる程、複雑になっていることは興味深いし、また注目に値する (小池上 1971)。

動物種間の相違はあっても、扁桃体にみられる一般的構成パターンは以ている。すなわち、小細胞群のことを抜きにすれば、皮質内側核群 corticomедial と基底外側核群 basolateral とに大別される。基底外側核群 (基底核と外側核) は動物が高等化するにつれて発達し、ヒトで著明である。一方、内側核・中心核および皮質核は逆にヒトで発達が悪い。なお、鳥類以下の原始線条体 (または嗅線条体) は哺乳類の扁桃体に相同とされている。

中隔核とその関連領域

大脳半球の内側面で、左右の側脳室前角を分離し、脳梁と脳弓の間に垂直に張られた 1 対の薄い板 (透明中隔板) の内にある灰白質の層板から構成されており、終脳由来の核である。その大部分の領域は前交連よりも前方を占めている。下等哺乳類でよく発達している。ヒトでは発達が悪く、中隔野の上部には神経細胞が殆どみられない透明中隔があり、その下部 (“precommissural” septum という) には外側核と内側核がみられる。その他の小さい細胞集団として、中隔海馬核 (背側中隔核) ・中隔海馬采・前交連床核・側坐核などをあげる研究者もいる。さらに、終板旁回 (旧名、脳梁下回) や対角帯核などの皮質部も含めることがある。

.....

嗅球

嗅上皮からの繊維は 1 対の嗅球に終わる。嗅球に終わる。嗅球は脳の一部でもともと終脳から evaginate (外転、翻転、turn inside out) した部分である。篩骨篩板上の頭蓋骨面に位置する嗅球から、嗅覚インパルスの中枢に伝える繊維結合が始まる。これらの結合は完全にはまだ判っていない。以下に主たる点のみを記述する。主たる点のみを記述する。嗅球構造は

すべての脊椎動物で似たもの。(Allison, 1953b をみよ)。大まかに云うと、嗅感覚細胞からの求心繊維は2次ニューロンである僧帽細胞(mitral)と房飾細胞(tufted)の樹状突起といわゆる糸状体 glomeruli 内で結合 interlock している。僧帽細胞はたくさんの可成り粗な2次樹状突起をもち、軸索を嗅索に送る。房飾細胞も多少これに似ており、同様に多くの樹状突起を有し、それらのあるものは糸球体に送る。且、少なくとも一部は中枢に投射(axon)するようである。これには疑問(論議)ある所だが、最近 Haberly と Price (1977)は HRP 法で房飾細胞の軸索が rostral terminal stations of the olfactory tract fibers に達することを確かめた。又、僧帽細胞も房飾細胞も正中を超えて前交連 cross して軸索を送ることはないようだ。Golgi 標本を基礎に房飾細胞の軸索のあるものは嗅脳内に終わる intrinsic ものと主張さる (Valverde, 1965 をみよ)。最後にいわゆる外叢状層 external plexiform layer より下(深部)に顆粒細胞 granule cells があり、この細胞は樹状突起を外叢状層に送り、ここで僧帽細胞や房飾細胞の長い樹状突起と dendro-dendritic のシナプスを作る散在性のいわゆる periglomerular cells (PB細胞)が糸状体の付近にみえる。

嗅受容細胞の軸索が糸状体中の樹状突起状に作るシナプスは asymmetric タイプで丸い小胞をもち、一般に興奮性を考えらる。

僧帽細胞 (M) と顆粒細胞間 (G) にみられ、dendrodendritic シナプスは相互的に presynaptic。

M→G(E) (asymmetric タイプ、球状小胞)

G→M(I) (symmetric 扁平小胞)

顆粒細胞の樹状突起には棘が密、顆粒細胞は古典的意味での軸索を欠くようだ(網膜上のアマクリン細胞と比較)そして、それ故、その action を樹状突起のみで他の細胞に及ぼす。

顆粒細胞は、嗅球に繊維(後出)を送る中枢の構造物から elicit され嗅球の activity 活動の抑制に必須の如し、CNS のある一般原則の公式化 formulation を促進 局所回路とその構成ノルアドレナリン終末は顆粒層に存在する如し、以上 from Alf,...

以下2頁(X-5, X-6)嗅球の回路(森憲作)―脳の統御機能3 “感覚と知覚”より
嗅球の層状構造

図1は(嗅球)ちょうど地球が核を中心とする幾層かの層状構造によって構成されているのと同様に、嗅球は顆粒は顆粒細胞層を中心にして5して層がほぼ楕円体系にとりかこんで構成されている。その最外層は嗅神経繊維層(olfactory nerve layer; ONL)で、嗅上皮中の嗅細胞から投射されてきた軸索(嗅神経)からなる層である。嗅神経はさらに、すぐ下層の糸球層(glomerular layer; GL)にある糸球とよばれる神経叢の中に侵入して、ここで終末を形成する。この糸球には、嗅球の出力細胞である僧帽細胞 tufted cell の主樹状突起の先端部が細かく分枝して分布しており、嗅神経からシナプスを受ける。糸球のまわりには多数の小型の細胞(periglomerular cell; PG細胞)が存在する。この細胞は樹状突起を糸球内に送っ

ており、またその軸索は糸球層付近に限局して分布する。糸球層から約 500 μm 深部に僧帽細胞層(mitral cell layer; MCL)があり、ここに僧帽細胞の細胞体がほぼ1列にならんでいる。僧帽細胞は通常1本の主樹状突起と数本の副樹状突起をもっており、主樹状突起は糸球層まで分枝することなく伸びて、糸球の中で細かく分枝するが：副樹状突起は糸球層と僧帽細胞層とはさまれた外叢状層(external plexiform layer; EPL)に限局して存在する。僧帽細胞層より深部に顆粒細胞層(granule cell layer; GCL)がある。ここには多数の小さな細胞(顆粒細胞)が密につまって、多くの集落を形成している。顆粒細胞は無軸索細胞であり、peripheral process とよばれる樹状突起を外叢状層に、そして deep dendrite とよばれる樹状突起を顆粒細胞層深部に向かって出している。嗅球には上記のニューロンの他に、少数ながら幾種類かの短軸索細胞がまばらに存在する。

嗅神経入力と糸球層の構造

Allison らによると、ウサギの一侧の嗅球に投射する嗅神経の数は約5千万本と推定されている。これに対して、嗅球には約1,900個の糸球が存在する。嗅神経は嗅球に入るまでほとんど分枝しないことから、1つの糸球は約2万5千本の嗅神経入力をうけることになる。また、嗅球には約4万5千個の僧帽細胞と13万個の tufted cell があり、それぞれ1本の主樹状突起を糸球に送っている。したがって、1つの糸球には約24個の僧帽細胞と約68個の tufted cell が関与していることになる。さらに、糸球のまわりには数百のPG細胞が存在し樹状突起を糸球内にだしている。

この嗅覚系の最初のシナプス中継部位である糸球内の神経叢の解析は Pinching と Powell や White らによって電子顕微鏡学的になされてきている。彼らの研究によると、嗅神経は糸球内で僧帽細胞、tufted cell およびPG細胞の樹状突起上にシナプスを形成する。さらに、糸球の中には嗅球中のニューロンどうしの樹状突起間シナプスも多数存在する。

たとえば、僧帽細胞樹状突起からPG細胞の樹状突起に向かって、球形のシナプス小胞と非対称形のシナプス膜肥厚をもった(おそらく抑制性だと思われる)シナプスが、またPG細胞の樹状突起から僧帽細胞樹状突起に向かっては、扁平型のシナプス小胞と対称形のシナプス膜肥厚をもった(おそらく抑止性だと思われる)シナプスが存在することが報告されている。さらに、これらのシナプスは相反型シナプスもしくは直列型シナプスの形で見い出されてきており、糸球内部での複雑なシナプス相互作用が推測される。この糸球層でのシナプス相互作用、特にPG細胞の働きを電気生理学的に解析しようとする試みは、Getchell と Shepherd らによってなされてきたが、まだ十分とはいえず、今後の進展が期待される。

嗅球の結合

一次嗅覚繊維→嗅球…他の脳の部分へ嗅覚インパルスを送る経路の出発点。(嗅球への主たる求心繊維で感覚細胞の中枢性突起) 他の求心路については後述する。

嗅球から僧帽細胞と房飾細胞の軸索が出。嗅索 olfactory tract を作る(10-3, 10-4 図)。

後方に扁平に延び、外側及び内側嗅条としてやや(比較的)分離されてある。両嗅条が分かれる所に3角領が嗅三角 olfactory trigone, trigonum olfactoriumで、この嗅条からの繊維はいくつかの核に行く繊維を構成する。多くの方法(Marchi, 鍍銀法、Nauta, FH, EM, HRP)で多くの動物で調べられた。動物差に程度の差あり。オポスム、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、ツパイ、サル。

ARG法でもラット、ウサギ、ツパイ、サルで行われた。

小さな相違を除き一般に、哺乳類での嗅球からの繊維の終止部位は以下の如し、

前嗅核 anterior olfactory nucleus(嗅索に散在する細胞Niimi)
嗅結節 olfactory tubercle
扁桃核の一部の亜核 amygdaloid nucleus
梨状葉皮質 piriform lobe
中隔核
視床下部

以下にこれらの終止について記する(10-3図)。

前嗅核 anterior olfactory nucleus

嗅索のbase(底部)にあり、嗅球より繊維をうける。対側のパートナー(前嗅索)に投射。他に遠心繊維が嗅球へ、及び、嗅三角、前梨状皮質、視床下部へ少し(Brodwell, 1975b)。前嗅索は嗅球から求心繊維をうける部位に、一般的に云って、投射するように思われる。そして、これは嗅球からの直接の経路を補足する意味の、一定の領域への嗅覚インパルスに対する間接ルートの中継核である如し。生理総説としてDaval と Levetau (1974)をみよ。

嗅結節 olfactory tubercle

明からに(恐らく)前有孔室(ヒトの形態で)に相当し、嗅三角のすぐ後部に位置する。嗅結節は嗅球と前嗅核から繊維をうける。これは microsmatic 動物において可成り大きく。anosmatic のクジラでさえ可成り大きい。サルでは、嗅核求心繊維は少く。しかし、側頭葉から可成り繊維をうける(20, 21, 35野)。霊長類では、嗅結節は嗅いと関係が薄く。‘二次的’嗅核領野とはほとんど考えられない如し。

扁桃核 amygdaloid nucleus

への嗅球からの繊維は、皮質核と内側核に限局される。うち、ARG法により、皮質核が主であることを示した。中心核へもあるらしい。嗅覚繊維が、視床下部とくにそのVM核(ventromedial核)に投射する扁桃亜核に主として終わることは機能学的観点から興味深い(11章をみよ)。かくして嗅覚受容器と視床下部の“食餌(摂食)中枢、feeding center”との間に比較的直接的なシナプスの少ない oligosynaptic ルートがあるようである。しかしながら、嗅球から直接の視床下部 hypothalamus への投射もある。とくに、その前方域と外側域

(Powell, Cowan, Raisman, 1963, 他)嗅覚刺激、生殖および他の種々の行動パターンへの影響。

梨状葉皮質 piriform lobe

へも rather consistent に投射あり、paleocortex に属する。種間の差もあり。梨状葉の細胞構築上の垂核分類は一致しない。しかし通常的には、吻側から尾側へ3つの主たる領野に分かれる (Valverde, 1965)。

prepiriform area 梨状前野

piriform (periamygdalid 扁桃周野) uncus の上前面を占める。

entorhinal (Brodmann' s 28) ヒトで最大。…海馬旁回の広い前方部を占める。

以前は梨状前野、梨上野(周扁桃野)より後方域には感覚繊維は行かぬと思われていたが、内嗅野(Brodmann' s 28)にも終わる。ことが近年の方法で判った。内嗅野は海馬の主たる求心入力 of the 起始部である。

嗅球から海馬固有部への繊維は確証無し。

第一次嗅覚皮質はどう考えるべきか(他の感覚系に対応して)? 多くの研究は、嗅球と前嗅覚から直接の繊維がところと限る。故に(こう考えると)prepiriform area と periamygdaloid area と内嗅野の可成りの外側部。

この一次嗅覚皮質はある種の哺乳類(ウサギなど)では比較的大きいが、ヒトでは10-4 図に示されているように海馬旁回の前端と鉤に接する小域を占めるにすぎぬ。視覚、聴覚、味覚、体性知覚の第一次知覚領野とは対照的にこの一次嗅覚野は allocortex (12章参照)内にある。この皮質は、他の一次知覚野に特徴的な典型的な顆粒状の外観を欠いている。又、他の面でも異なっている。すなわち、視床内の中継核の後、脳の内部(深部)からこの皮質に達するのではなく、表面から達する。(cp)最近の Takagi group の仕事→新皮質—眼窩(面)前頭皮質にある。

惟うに、ヒトの一次嗅覚領は、第一に、嗅覚刺激の意識的な認知に関与するらしい。他の終止域は、おそらく嗅覚刺激反応で引き起こされた反射活動と行動反応に主に関与している。しかしながら、一次嗅覚皮質と扁桃核からの二次結合も考慮されねばならぬ(後をみよ)。嗅球へは体側嗅球からも繊維が入る。HRP 法で prepiriform cortex “horizontal nucleus of the diagonal band” nucleus of the olfactory tract and the olfactory tubercle. lateral hypothalamus cortical amygdaloid nucleus からの bulbus への afferents を証明。この centrifugal fibers は糸球体まで行く。顆粒細胞と asymmetrical シナプスをつくる。抑制的(Kerr と Hagbarth, 1955)。交連繊維前交連を通る。嗅球間、しかし、少なくとも、これらの大部分の繊維は前嗅核 anterior olfactory nucleus からの対側の嗅球へ。前交連は他の繊維も含む(後出)。[d. h. 左右の嗅球(古皮質)を結ぶ。高等動物では新皮質の一部

も加わる。扁桃体を結ぶものも少数あり。](by Niimi)

続く fort,

鋤鼻器官 [vomeronasal organ]

鋤鼻器官は Jacobson の器官ともよばれ、鋤鼻嗅覚系の感覚器つまりフェロモンのセンサーである。両生類以上の動物にみられ、爬虫類でよく発達し、多くの哺乳類に認められる。長い間、ヒト、ある種のサルおよび鳥類では退化して存在しないとされていた。しかし最近、ヒトでも鋤鼻器官の存在が確認され、今後は機能面からの研究結果が期待されている。

鋤鼻器官は鼻中隔腹側基部に沿って前後に細長く左右対称に対をなして横たわる器官で、その前端は、鼻腔に直接あるいは切歯管（鼻腔と口腔を結ぶ管）に開口するなど種によって異なる。後端は後背方に伸びて鼻中隔基部の粘膜に盲嚢として終わる。感覚細胞は自ら軸索を有し、鋤鼻ニューロンともよばれる。この軸索は鼻中隔内を後方に向かい、副嗅球内に終止する。鋤鼻器官の構造は動物種によりさまざまであるが、ふつう、内腹側に横たわる感覚上皮と外背側の非感覚上皮により、鋤鼻腔を形成する。

フェロモンは前端開口部からこの鋤鼻腔に侵入する。非感覚上皮の外側には血管が上皮に沿って存在する。げっ歯類では、異性に接近するなどして興奮すると、血管系が脈動することにより鋤鼻器官内の血管も拡張・収縮をくりかえし、その結果、鋤鼻腔が陰圧になる。このいわゆる「鋤鼻ポンプ」が働いて、鼻腔内のフェロモンが鋤鼻腔に取り込まれやすくなるといわれている。また、一般にこの血管の外背側には鋤鼻腺が密に分布する。分泌液は鋤鼻腔に運ばれ、粘液として鋤鼻上皮表面を覆う。この粘液の機能は明確にされていないが、フェロモンの受容作用を助けていると推測される。感覚上皮は、鋤鼻腔表面に微絨毛を有する感覚細胞および支持細胞、そして上皮の深部に存在する基底細胞から構成される。フェロモンは感覚細胞の微絨毛上あるいは突起の腔表面に存在するレセプターに結合すると考えられるが、いまだ確認されていない。鋤鼻感覚上皮は、動物が成熟したのちも新しい感覚細胞を基底細胞より再生産する。しかし、嗅上皮と異なり、げっ歯類の鋤鼻感覚上皮では基底細胞（幹細胞）がいまだに同定されていない。嗅上皮に比べて、まだまだ未知の器官である

[pp. 2059-2106 市川真澄, 1998]

★鋤鼻器、vomeronasal organ, Jacobson 器、解、 v. n. organ---accessory olf. bulb---med. amyg. nucl. ---preoptic area. (市川真澄)。鼻中隔の外側面の下部の粘膜内を前後方向に走る細い管状の憩室で、ヒト 6w 胎芽で、一次鼻中隔の表面を前後に走る一本の溝として出現する。later, 後端は盲端におわり、前端は切歯管のすぐ後上方に開く管状の憩室となる。

.....
.....
.

海馬の trisynaptic 神経回路と記憶

上に述べたように、海馬における神経回路をみると、嗅内野から貫通線維を通過して歯状回へ、歯状回から苔状線維が伸びてCA3へ、さらにCA3からシェフアー線維がCA1へ、そしてCA1から元の嗅内野に戻って閉鎖回路ないし反響回路を作っていることが分かる。このように見ると、海馬内の伝達回路は歯状回→CA3→CA1で表わされCA2を飛び越しているように思われる。この領域はネズミでは狭いが、サルやヒトでは領域的に広くなり、動物の進化につれて発達してくるところらしいが、現在まで詳しい研究の対象にならなかった。改めてこのCA2領域の線維結合を調べてみると興味ある事象が浮かんでくる。CA2から他の領域への遠心路については詳しい報告もなく、同じCA2域内で長軸方向に結合するものが大部分を占めるという構造を思わせる。求心路の主たるものは上乳頭体 (supramammillary nucleus) から入ってくる [Haglund et al., 1984; Ochiishi et al., 1999; Saji et al., 2000]。上乳頭体 (およびその近傍) には情動系から入力があり [Gonzalo-Ruiz et al., 1992, 1999]、不安、緊張などに関連しており [Beck and Fibiger, 1995]、温熱 [McKittrick, 2000] や環境変化 [Wirtshafter et al., 1998] などのストレスが加わったときに、最初期遺伝子の cFos 陽性の細胞が増加することが知られている。このことを考慮すると上乳頭体・CA2入力系は海馬の機能とくに記憶回路に情動性を与えるシステムに関与しているように思われる。

同時に、不安抑制のような「負 (マイナス) ないし陰性」の興奮が、苔状線維入力系のCA3とその軸索側枝であるシェフアー線維入力系のCA1との間に位置するCA2に、上乳頭体からの投射線維として入力してくる構造となっていることは、海馬における記憶形成のメカニズムを考える上で、有益な示唆を与えている。事実、少なくとも、① 利根川、中沢らの KO mouse/behavior study からこれら2領域間で記憶障害のパターン/仕組みが異なること。② 山口らの海馬神経回路の記憶モデル (シータ位相歳差、theta phase precession) でも記憶の貯蔵と取り出しとに分けようとしているらしいこと。この2グループの研究成果はCA2への“negative input”によってCA3とCA1の間に「壁 (septum)」が形成されて2領域がそれぞれ独立な機能が発揮されていることを予測させる。

すなわち利根川グループは、ラット海馬CA1野 (Tsien et al., 1996) あるいはCA3野 (Nakazawa et al., 2002, 2003) に存在するNMDA受容体 (この場合、その活性に必須であるNR1サブユニット) やLTPに重要な役割を演じていると考えられるα-CaMKII (α-Caカルモジュリン・タンパク質リン酸化酵素II: この阻害剤を添加するとLTPの発現がブロックされる)

を、Cre-loxP法を用いて領域特異的にノックアウトし、

注] Cre-loxP法：空間的・時間的に遺伝子のノックアウトを制限する方法で、例としてCA1領域のみでCreという組み換え酵素を発現させて、DNA配列を認識するトランスジェニックマウスと、LoxPという短いDNA配列の切り出しでNR1の発現が阻止される遺伝子改変マウスとを掛け合わせることによって、解析しようとするCA1領域でのみNR1サブユニットが欠損しているマウスを作製する方法。

空間認知について調べた。その結果、両者間に明らかな相違があり、CA1ノックアウトマウスでは空間認知障害がみられたが、一方、CA3ノックアウトマウスでは空間認知・記憶の獲得には障害は認められなかったものの、限られた情報からその記憶を思い出すことが困難になるという「パタン・コンプリーション」の異常が現れた。

注]：

水迷路と放射状迷路：

一般に、記憶獲得を調べる実験にはモリス (Morris) の水迷路テストが、周囲の標識を手がかりに空間記憶の状況を判断し想起する能力を調べる実験には放射状迷路テストが用いられる。

位相に依存した場所細胞の活動 (シータ位相歳差) 山口グループ

同様に、以下に述べる山口らの研究も領域間の差異を強く示唆する。すなわちラット海馬における θ (シータ) リズム位相コードと文脈情報の基盤をなす時系列の記憶を研究のテーマとしている山口グループは[Yamaguchi et al., 2002; 山口, 2004]、**空間探索時の海馬場所ユニットのシータリズム依存的な活動、すなわち位相に依存した場所細胞の活動 (シータ位相歳差) から記憶を作る海馬神経回路モデルを提案した**[Yamaguchi, 2003]。そのモデルは、一種の連想記憶の回路として働く主たる領域はCA3で、そこで時系列パターンができ事の記憶として貯蔵され、CA1さらに嗅内野へと出力されることで想起されるという趣旨のものである。

場所細胞とシータリズムの関係

海馬の認知地図仮説[オキーフ, 0' Keefe and Nadel, 1969]は、居場所に選択的に海馬の細胞が活動し、細胞集団として周囲の地図を表現するという海馬の主要な働きを想定する説で、そのような細胞は場所細胞(place cell)と呼ばれる。また、ラットが自発行動する間、海馬シータリズム(4-12ヘルツ程度の正弦波のリズム活動)が細胞外電極によりLFP(local field potential, シナプス電流が細胞集団で揃って流れるために生じる電

位)として観察されるが、場所細胞とシータリズムの関係は興味の対象となりよく調べられている[O'Keefe and Recce, 1993; Skaggs et al., 1996; Yamaguchi et al., 2002]。実験では、走行するラットの移動する位置に応じて、海馬内の場所細胞が次々と位相の順番で発火(活性化)する。ところで、ラットの海馬の容積は脳の約20%をも占めており、空間(時間)認知を主体とする記憶のラットの実験結果を考察するとき、新皮質を著しく発達させた結果、海馬の占める比率が極端に小さくなっている(約5%)ヒトの脳が、進化の過程で獲得した記憶・認識・思考の神経機構の形成に、如何に関連するかを明らかにする必要がある。空間認知が優れているであろうロンドンのタクシードライバーの海馬発達の報告(Maguire et al., 2000)の延長線上に定めて、ヒトが知的活動を行なっているときに、内側前頭前野に源を発するされる、前頭正中部に出現するFm θ リズム(前述、13節)が、海馬に発生する θ リズムと発達史的にどのように結びついてネットワークが形成されるのか、あるいは非依存的なのか、今後の研究課題である。

ペーペッツの回路とヤコブレフの回路

情動中枢説が支配的であった1930年代に、情動発現が幾つかの脳部位間の関連活動として捉えられて、情動の「ペーペッツの回路」(海馬→脳弓→乳頭体→視床前核→帯状回後部→海馬旁回→海馬)として提唱された[Papez, 1937]ことは、現在の研究から判断して記憶の回路に属するとは言え、やはり特筆すべきである。現在、情動の回路と言うべきものは、「ヤコブレフの回路」がこれに当たる。すなわち、扁桃体→視床背内側核(MD核)→帯状回前部→海馬旁回→扁桃体をめぐる回路、およびこれと並列して扁桃体→(側頭葉極部)→前頭葉眼窩面皮質→帯状回(その前部→後部)→海馬旁回→扁桃体をめぐる回路がそれで、情動や意欲さらには自我の発現にも関わる神経回路網と考えられている[Yakovlev, 1948](図34)。別に述べる(6節、38節)ように、中古皮質に属する帯状回、とくにその前部は、意欲に関連した行為を行なったとき局所循環血流量が増加する皮質野として知られている領域で、サルの実験でも独自に新しく工夫した有用な行為を施行して報酬を得た時に活動する神経細胞(ニューロン)が存在する[Shima and Tanji, 1998 b]。

ここで、現在明らかにされている海馬と扁桃体を含めた相互間の線維連絡の関係を簡略化して以下に(図35)にまとめてみる。

\$ (図35)

動物実験の結果、新皮質から海馬体への入力/情報の経路は必ず嗅内野・海馬台(ヒト海馬旁回近傍)を介していることが知られている[川村と小野、1987]。これは連合線維(皮

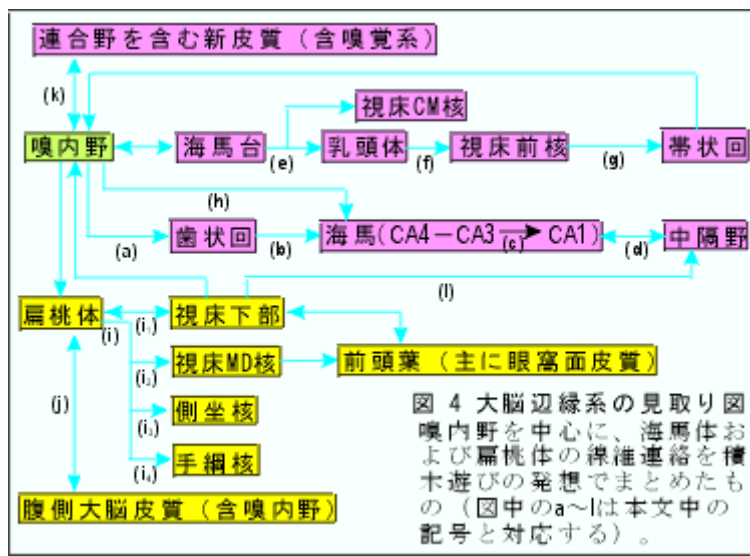
質・皮質間結合)の連鎖である。固有の海馬ないし海馬体は、発生学的には、「大脳の辺縁 (le grand lobe limbique, Broca, 1878)」、すなわち前脳胞から発芽して形成される内外2つのリング状の突起部分の内側の環部が室間孔(モンロー孔)周囲の脳の中心部分を縁どって(limbus)いる所にある。一般には、視床下部を含めた脳幹部から入力される、生存に関わる呼吸、循環、心臓の収縮および食欲、性欲などを包括する自律系・内分泌系からの要素(影響)と皮質連合野からの高度な情報を一時的にでも結びつけることにより、一般記憶の記録過程や空間記憶の保持に関連した作業に関与していると考えられる。これを支持する行動・生理学的な証拠も提示されている[Eifuku et al., 1995; 永福と小野、2001]。

他方、扁桃体と大脳皮質との関係を見ると、扁桃体は側頭葉の前部および下部、前頭葉の腹側部および眼窩面皮質など、感情・情緒に関連する皮質と相互に結合していることが明らかにされている[Kawamura and Norita, 1980]。その上、扁桃核は味や臭いや自律神経に関連する皮質下の諸核と結合している他、垂核内での役割分担も示唆されており、皮質-扁桃核間の神経回路が働くことによって、賞罰、報酬などの意味づけ、動機づけなどが形成される部位と考えられる[Ono and Nishijo, 1999]。このようにみても、哺乳動物の大脳辺縁系は大別して、記憶の可変器としての「海馬体系」と、感情表出複合体としての「扁桃体系」とから構成されていると一応みなされよう[川村と小野、1987]。しかしながら、これらの部位には、量質の差があるにせよ、単に嗅覚系のみならずすべての感覚系の刺激が大脳皮質からも脳幹部からも入ってきており、この両系の調節ないし制御の働きを結びつけ得る場を求めるとすれば、その主要な接点は嗅内野ないし海馬台を含めて海馬旁回近傍にあると考えられる。

大脳辺縁系の俯瞰と神経連絡(鳥瞰図)

海馬体(海馬・歯状回・海馬台の総称、hippocampal formation)・扁桃体・視床下部(当然乳頭体も含む)・中隔野・嗅内野など(固有辺縁系領野 limbic structures proper)の間の結合関係、さらには、大脳基底核、視床核の一部、中脳辺縁系野・側頭葉極部など(傍辺縁系領域 paralimbic areas)まで含めた神経連絡路は複雑である。研究方法による所見の相違や動物種間の差などを逐一考察してまとめあげることは困難である。小異を捨てて重要な点に注目して要述的にまとめてみたい。以下に、大脳辺縁系についての鳥瞰図(図A)を示し短

い説明を付けておく。



(a) : 嗅内野 (皮質の2層と3層に神経線維の叢がある。詳しくは、細胞構築学的にも線維結合の上からも、内側部-28a野-と外側部-28b野-とに分けられる) からの内側および外側貫通線維 perforant path。海馬台を通り抜けて海馬溝を越えるのでこの名がある。主要なものは歯状回の顆粒細胞の先端樹状突起が存在する分子層の外層 (外側貫通線維) と中層 (内側貫通線維) に終わる。exteroceptive の情報を運ぶ。なお、内層には対側歯状回からの交連線維が終わる (海馬采からの線維とともに海馬交連として入る)。

(b) : 歯状回の顆粒細胞からおこり CA4, CA3 の錐体細胞の樹状突起に終わる苔状線維とよばれる線維。

(c) : CA3 と (おそらく) CA4 (歯状回の hilus 域) の大型錐体細胞の神経突起の分枝が CA1 の小型錐体細胞の樹状突起 (網状層) に終わる。Schaffer 線維という。

(d) : 主として CA3 よりおこり中隔の外側核に終わる。中隔・海馬路はコリン作働性線維を多く含み内側核からおこり海馬内の広範囲の領域 (上行層) に終わる。interoceptive の情報を運ぶ。

(e) : いわゆる海馬乳頭体路で海馬台からおこり脳弓を通して乳頭体外側部に終わる。アンモン角 (固有の海馬) からの投射はない。

(f) : Vicq d' Azyr 束ともよばれ乳頭体の主として内側部からおこる。細かくいえば、視床前核は乳頭体の内側核から同側性に、外側核から両側性に線維を受けている。

(g) : 視床前核群 (とくに AM 核、AV 核) から帯状回皮質への投射には部位局在の関係が存在する。

(h) : 嗅内野および (おそらく) 海馬台から白板線維 (alveus) として海馬 (主として CA1) に終わる。貫通線維の一部も終わる。標的はバスケット細胞と (おそらく) 錐体細胞の基底樹状突起。

(i) : 扁桃体からの皮質遠心性投射 (発生的に古い皮質内側核群との結合が強い)

(i 1) : 分界条および内側前脳束を通る。視床下部腹内側核 (VMH) に多く、また外側核 (LH) にも終わる (他に視索前野、分界条床核にも終わる)。視床下部扁桃体投射は、主として皮質内側核群に終わる。

(i 2) : 下視床脚を通り、MD 核の発生的に古い部分である内側部 (大細胞性領域) に投

射する。この投射域は嗅覚野が存在する眼窩面皮質との結びつきが強い。

(i 3) : 連合縦束を通る。一部が尾状核腹側部、中隔核にも終わるが主たる終止域は側坐核である。なお、側坐核は黒質内側部および中脳腹側被蓋域からドーパミン含有線維を受けており、被蓋腹側部を介して中脳網様体の腹内側部へ、線条体からの線維とともに投射している。

(i 4) : 下視床脚を通る弱い投射である。なお、手綱核は視床髓条を介して中隔核、視床前核、外側視床下部域、対角帯核、外側視索前野からの神経線維を受けている。また反屈束(手綱脚間路)を介して中脳の脚間核へ線維を送る。

(j) : 扁桃体-大脳皮質間結合(発生的に新しい基底外側核との結合が強い)。側頭葉前部、前頭葉眼窩面皮質、帯状回と相互に結合する。

(k) : (j) と同様な領域との相互結合の他に比較的広範囲の新皮質領域からも嗅内野への投射がみられる。前頭葉からの線維のうちかなりのものが帯状束内を通路とする。

(l) : 弱い結合が、おそらく存在する。

大脳辺縁系を、①海馬台-乳頭体系、②海馬-中隔系、③扁桃体-視床下部系の3系に分けることができる。①と②を海馬系としてまとめれば、③の扁桃体系と対比させられて2つに大別できよう。

.....

海馬体(歯状回・海馬・海馬台)の入・出力、(補筆)

上に大脳辺縁系を図解してまとめた形で記述したが、とくに表記のテーマについて改めて説明を試みる[Gloor, 1997; 松本と小野, 2002を参照]。海馬傍回(嗅内野 海馬台の一部)から貫通線維を通って海馬体の入り口の歯状回に入ってきた信号は、歯状回内の顆粒細胞の樹状突起にシナプスを介して情報を伝える。この部分は盛んに神経細胞の新生が行われているところである(別記 前記?)。顆粒細胞からは苔状線維と呼ばれる軸索突起が伸びて、海馬(アンモン角)のCA3の錐体細胞の樹状突起にシナプス結合する。CA3の錐体細胞の軸索突起はシェフアー線維と呼ばれCA1の錐体細胞に、一部は海馬采に投射を行う。CA1, CA3領域、とくにCA1領域はLTPの研究が記憶との関連で盛んになされた部位である。エピソード記憶などの陳述記憶や場所を覚える記憶の初期段階の事象がここで完成すると考えられる。この初期記憶の段階が長期的に保持され、想起されるためには次の二つのステップが起こらなければならない。第一はこの記銘と呼ばれる過程(プロセス)が繰り返されること。第二はある段階でその情報が長期記憶として海馬体以外の場所、すなわち新皮質の連合野領域に蓄えられることである。この神経基盤を明らかにするために以下の記述を行う。

第一の回路には、① 海馬体(歯状回→CA3→CA1) ⇔ 嗅内野、② 嗅内野→海馬体→乳頭体→視床前核→帯状回→嗅内野があり、第二の回路には、③ 海馬体→嗅内野→大脳皮質連合野、が考えられる。①は貫通線維、苔状線維、シェフアー線維が関与している系で、②は

ペーペツの回路と呼ばれる反響回路で、③はCA1から一部が直接的に、他が海馬台およびその近傍を経由して間接的に、嗅内野に至る系である。このCA1から嗅内野への出力路については石崎グループによって主にラットを用いて詳しく調べられており、ネコ、サルなどの所見も加えて考察がなされている（本多と石崎、2001；石崎、2002、参照）。

Posttraumatic stress disorder（外傷性ストレス性障害）

NAA N-アセチルアスパラギン酸 の濃度低下

帯状回（前部）ACC — 側頭葉内側部

脳梁前方部を取り巻く“襟”の形の領域。発声、発話時や歌を歌う時に活動が見られる。また、VTAからドーパミン投射、多数／密、Gaspar et al., 1989; Paus, 2001.

ここには、

Spindle neuron

（スピンドル細胞、紡錘形神経細胞）が存在する（V層にある）。{Cf. 島皮質前部にもある。}

形状は：1本の太く長い尖頭樹状突起をI層に投射しており、軸索以外に基底樹状突起をもたない。

V層細胞の3.9%がスピンドル細胞。BDNFを含有せず錐体細胞ではない。アルツハイマー病ではスピンドル細胞の60%が変性を起こすといわれている。しかし、生理学的機能は、予想はされているものの、不明である。以下の前帯状回の機能との関連性は解明されていない

Gorilla, chimpanzee, homoの順に、増加 全V層細胞の内、それぞれ、2.3%, 3.8%, 5.6%.

正誤を判断する機能、発声発話とどのように関連するのだろうか？

Spindle neuron, 興奮性か抑制性かまだ結論が出ていない。

（大型）類人猿のオランウータン、ゴリラ、チンパンジー、マッコウクジラにも。(Nimchinsky et al., 1995, 1999)。

文献：

Nimchinsky EA, Vogt BA, Morrison JH, Hof PR.

Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex, JcN 255 (1995) 27-27.

Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR.

A neuronal morphologic type unique to humans and great apes, Proc Natl Acad Sci Usa 96 (1999) 5268-5273.

ACCに存在するスピンドル細胞について

林基治：霊長類研究 19 (2003) 107-113.

ストループ課題（異なる種類の認知的競合を引き起こす課題、多機能区別、）で活動が増加する（Pardo et al., 1990; MacDonald et al., 2000）。種々の感覚情報に注意を向けて課題を解決する（正誤を判断する）という高次脳機能に関与。SHZ で能力低下（Sanders et al., 2002）。

予測、動機づけ、情動反応の調節、

ACC 障害でエラー検出の困難さ、集中力の低下、情緒不安定、不注意、無動無言症、in SHZ（異常なエラー関連性電位）、ADHD（活動低下）、OCD（グルタミン酸活動レベルの不自然な低下、同時に（ACC 以外の）他の領域でのグルタミン酸活動レベルの上昇）。

.....

帯状回への入出力（in Macaca mulatta）（Vogt et al., 1987a, 1987b）

ACC（areas 24,25-IV 層の顆粒細胞層を欠く）への入力：from: 前頭前野（強い結合）、扁桃核（to I-II 層）、海馬、上側頭回（to I-III 層）、島、視床

PostAC(area 23、顆粒皮質)への入力：from: 前頭前野、頭頂葉、上側頭回、19野

Anterior cingulate cortex (ACC) は帯状皮質の前部で、脳の左右の**大脳半球**間の神経信号を伝達する線維である**脳梁**を取り巻く“襟”のような形をした領域である。

この領域には背側部（**ブロードマンの脳地図**における 24 野）と腹側部（ブロードマンの脳地図における 32 野）が含まれている。前帯状皮質は**血圧**や**心拍数**の調節のような多くの自律的機能の他に、**報酬予測**、意思決定、**共感**や**情動**といった**認知機能**に関わっているとされている。

機能

前帯状皮質はそれぞれの持つ機能に基づき、解剖学的に実行（前側）、評価（後側）、認知（背側）、情動（腹側）の4つの領域に分けられる^[1]。前帯状皮質は前頭前皮質と頭頂葉の他、運動系や前頭眼野とも接続して^[2]、刺激のトップダウンとボトムアップの処理や他の脳領域への適切な制御の割り当ての中心的役割を担っている。前帯状皮質は学習の初期や問題解決のような、実行に特別な努力を必要とする課題に特に関係していると考えられている^[3]。エラー検出（error detection）、課題の予測、動機付け、情動反応の調節といった機能を前帯状皮質によるものとする多くの研究がある^{[1][4][2]}。

また、ストループ課題実験（順次的な意思決定の過程への固執性（adherence）を計測する実験）における一般健常者の前帯状皮質の応答は高くなっている^[5]。

一方、課題への集中力の減少に関する多くの研究に資金が集まっている。このような減少はしばしば、注意欠陥・多動性障害（ADHD）として診断される。サルを用いた最近の研究によって、（ドーパミン放出の減少に一般的に関連付けられる）前帯状皮質の活動の増加は、視覚手がかりを報酬予測に用いることを学習する能力の減少を引き起こすことが明らかになっている^[6]。

前帯状皮質に紡錘形神経細胞（spindle neuron）と呼ばれる細胞が存在する。この細胞は前帯状皮質以外に島皮質前部にも存在し、ヒトの他には類人猿、ザトウクジラ、シャチ、マッコウクジラなどに存在する。

実験課題

前帯状皮質の活動の増加が観察される典型的な実験課題として、被験者がエラーを犯すような可能性を作る競合性を生じさせるものがある。そのような実験課題の例として、エリクセンのフランカー課題（Eriksen flanker task）、と呼ばれるものがある。単純なものでは例えば、競合的または非競合的なディストラクターに挟まれた中央の矢印の向きを答えさせる課題（この場合競合的なディストラクターに挟まれたものの方が誤答率や反応時間が増加する）がある^[7]。

他の非常に有名な競合性を引き起こす課題として、ストループ課題がある（Pardo et al., 1990）。古典的なストループ課題は単語と色が一致（赤色で書かれたあか）した場合や、不一致（青色で書かれたあか）した場合において、その単語の色を答える課題である。この時ヒトの単語を読む能力が、単語の色を正しく答えようとする際に干渉を引き起こすため、競合が起きる。この課題の派生として、中立的な刺激（4回呈示される“犬”）や干渉を及ぼす

ような刺激（4回呈示される“三”）の呈示回数をボタン押しで答えるカウンティング・ストループ課題がある。

ストループ課題の別のバージョンとして、エモーショナル・カウンティング・ストループ課題がある。この課題は干渉を及ぼす刺激として“殺人”のような強い情動を引き起こすような刺激を用いること以外はカウンティング・ストループ課題と同じである。異なる種類の競合を引き起こすことにより、前帯状皮質の多くの機能を区別することが出来る。

しかし、このような課題で刺激の競合性を変化する際に、課題の難度もまた変化してしまうことには注意が必要である。つまり競合性の違いによる前帯状皮質の活動の変化は、認知的競合ではなく、このような難度の差によって説明出来てしまう恐れがある^[8]。もしそうであるならば、前帯状皮質は競合的な処理を行う脳領域ではなく、他の脳領域で行われる競合的な処理と関連した活動を示す領域ということになってしまう。

機能障害

前帯状皮質（[ブロードマンの脳地図](#)における 25 野）の電気刺激がうつ病の治療に役立つという神経外科学的研究がある。

前帯状皮質の損傷の効果の研究から、健常者の脳機能の一部に関する知見が得られる。前帯状皮質の損と関連付けられる症状として、エラー検出の困難さや、競合的なストループ課題の遂行の困難さ、情緒不安定、不注意、[無動無言症](#)がある^{[1][2]}。また、[統合失調症](#)の患者において前帯状皮質の損傷が見つかっている。その研究では空間的位置の競合を引き起こすストループ課題に似た課題において、異常なエラー関連性電位（ERN）が見られた^{[9][2]}。[ADHD](#)の患者では、[ストループ課題](#)を行っている際の前帯状皮質の背側部の活動が低下していることが分かっている^[10]。以上のようなイメージング、及び電気生理学的研究から、前帯状皮質が多くの機能を担っていることが示されている。

[強迫性障害](#)の患者では、前帯状皮質における[グルタミン酸](#)活動レベルの不自然な低下^[11]と他の領域での過剰な[グルタミン酸](#)活動レベルの上昇が見られる。このことから、この領域が[強迫性障害](#)と関連していることも分かっている。

前帯状皮質と意識

前帯状皮質は意識的体験に必要な多くの機能に関連付けられている。より情動に敏感な女性の被験者ほど、短い‘情動的’なビデオを見ている際に前帯状皮質の活動レベルの上昇

が見られる^[12]。情動的な**気づき**の向上には、情動的な指令や標的のより優れた認知が必要とされ、このような認知は前帯状皮質の活動が反映されている。

鉛中毒との関係

2008 年の研究で、シンシナティ鉛スタディ (Cincinnati Lead Study) に参加した成人の脳の MRI 画像の研究により、子供の時に重度の**鉛中毒**にかかった人は大人になった時に脳の大きさが小さくなっていることが示されている。この効果は前帯状皮質で大きく^[13]、鉛中毒患者の認知的、行動的障害に関係していると考えられている。

参考文献

1. ^{^ a b c} Bush G, Luu P, Posner MI (2000 Jun). “[Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex](#)” . *Trends Cogn Sci.* **4** (6): 215-222. DOI: [10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](#). PMID [10827444](#).
2. ^{^ a b c d} Posner MI, DiGirolamo GJ (1998). “Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control” , in Parasuraman R: *The attentive brain*. Cambridge, Mass: MIT Press. ISBN [0-262-16172-9](#).
3. [^] Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P (2001 May). “[The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition](#)” . *Ann N Y Acad Sci.* **935**: 107-17. PMID [11411161](#).
4. [^] Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, Blom J, Band GP, Kok A (2001 Sep). “[Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task](#)” . *Psychophysiology* **38** (5): 752-60. DOI: [10.1017/S0048577201001111](#). PMID [11577898](#).
5. [^] Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME (1990 Jan). “[The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm](#)” . *Proc Natl Acad Sci USA.* **87** (1): 256-9. DOI: [10.1073/pnas.87.1.256](#). PMID [2296583](#).
6. [^] [Gene blocker turns monkeys into workaholics](#)
7. [^] Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999 Nov). “Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex” . *Nature* **402** (6758): 179-81. DOI: [10.1038/46035](#). PMID [10647008](#).
8. [^] Critchley HD (2005 Dec). “Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration” . *J Comp Neurol.* **493** (1): 154-66. DOI: [10.1002/cne.20749](#). PMID [16254997](#).

9. ^ Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Mars RB, Coles MGH (2004). “Anterior cingulate cortex, selection for action, and error processing” , in Posner MI: *Cognitive neuroscience of attention*. New York: Guilford Press, 219-1. [ISBN 1-59385-048-4](#).
 10. ^ Bush G, Frazier JA, Rauch SL, *et al* (1999 Jun). “[Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop](#)” . *Biol. Psychiatry* **45** (12): 1542-52. DOI: [10.1016/S0006-3223\(99\)00083-9](#). PMID [10376114](#).
 11. ^ Pittenger C, Bloch M, Wegner R, Teitelbaum C, Krystal JH, Coric V (2006). “[Glutamatergic Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder and the Potential Clinical Utility of Glutamate-Modulating Agents](#)” . *Primary Psychiatry* **13** (10): 65-77.
 12. ^ Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, Yun LS, Holmes A, Schwartz GE (1998 Jul). “Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex” . *J Cogn Neurosci* **10** (4): 525-35. DOI: [10.1162/089892998562924](#). PMID [9712681](#).
 13. ^ Cecil KM, Brubaker CJ, Adler CM, *et al* (2008 May). “[Decreased brain volume in adults with childhood lead exposure](#)” . *PLoS Med.* **5** (5): e112. DOI: [10.1371/journal.pmed.0050112](#). PMID [18507499](#).
- Goldapple K, Segal Z, Garson C, *et al* (2004 Jan). “[Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy](#)” . *Arch Gen Psychiatry* **61** (1): 34-41. DOI: [10.1001/archpsyc.61.1.34](#). PMID [14706942](#).

関連文献

- 林基治「大型類人猿の前部帯状回 (anterior cingulate cortex) に存在するスピンドル細胞について」 霊長類研究, Vol. 19, pp.107-113 (2003) [PDF](#)

Devinsky, O., Morrel, M. J., Vogt B.A.

Contribution of anterior cingulate cortex to behavior, *Brain* 118 (1995) 279-306.

Paus, T.

Primate anterior cingulate cortex : where motor control, drive and cognition interface, *Nature Reviews Neuroscience* 2 (2001) 417-424.

Vogt, B.A., Finch, D.M., Olson, C.R.

Functional heterogeneity in cingulate cortex : the anterior executive and posterior evaluative regions, Cerebral Cortex 2 (1992) 435-443.

Vogt, B.A., Pandya, D.N.

Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents, J.Comp. Neurol. 262 (1987) 271-289.

Vogt, B.A., Pandya, D.N., Rosene, D.L.

Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents, J. Comp. Neurol. 262 (1987) 256-270.

3) 不安、恐怖、ストレス、気分障害、うつ・鬱、

目の前に、はっきりした危険な対象があるのが、**恐怖** 「phobia」で、闘争 - 逃亡を引き起こす感情を言う。 対して、対象がなく分らない、このような状況に置かれた時の感情が「**不安 anxiety**」である。共に、動悸、発汗を伴う交感神経緊張状態に伴う身体的変化を引き起こす。過剰な不安を主たる症状とする疾患群を不安障害 Anxiety disorder という。その中には、

- ・ 社会不安障害 (SAD, 社会恐怖 social phobia) 人から注視される恐れを中核とする
- ・ PTSD see above in **2)**,
- ・ Generalized anxiety disorder 全般性不安障害、Panic disorder 概念の確立によって、発作を伴わない慢性の不安だけの場合、**「全般性不安障害」**と診断されるようになった。
- ・ Panic disorder (episodic paroxysmal anxiety) パニック[恐慌性] 障害、エピソード[挿間]性発作性不安, see below in **4)**
- ・ OCD Obsessive-Compulsive Disorder 強迫性障害、強迫神経症, see above in **1)**
- ・ Agoraphobia 広場恐怖[症] 広義に使われる。公衆・雑踏・群衆がいる、バス・電車内に一人でのいる、女性に多い、

etc

5-HT (セロトニン) 有効

Focus: **扁桃体を主体とする大脳辺縁系**、parafocus: **海馬萎縮**、CA2 ,
SSRI で海馬ニューロン新生

赤面、人前で動悸 「**情動障害**」

社会不安障害 [SAD、社会恐怖 (SP)]

社会的状況での羞恥・恐怖。SAD の panic 発作の特徴は、赤面、振戦、視線回避うつ病を誘発する；非定形症状（過食、過眠、鉛様麻痺）

ヒトは赤面する唯一の動物である (Darwin)

他人の表情、感情、視線の認識・処理に関与する領域 (Allison et al., 2000)

扁桃体、側頭葉、線条体、前頭前野、帯状回皮質・・・社会的認知に介在する
e.g. **扁桃体** - 背側線条体路 : 抑制的回避学習と学習運動に関与する (Davis and Whalen, 2001)。

恐怖刺激、嫌悪条件づけ・・・扁桃体に選択的活性化や異常な活性化パターンがみられる (Schneider et al., 1999)。

Klüver-Bucy syndrome :

Amyg 病変で、社会恐怖が不適切に欠如する。

霊長類で、セロトニン機能の低下は親和的な社会的行動の回避に関連し、対してセロトニン機能の促進は親和的な社会行動を引き起こす (Raleigh et al., 1983)。

ヒトでもセロトニン活性の上昇は社会的親和性が増加するらしい？

扁桃体を主体とする大脳辺縁系

.....

セロトニン、SSRI

- ・ 脳幹の正中部にある縫線核

一方、中脳、橋、延髄の正中部 (縫線) にある細胞体は本来網様体に属するが、特定の作用を持ち、縫線核 (raphe nuclei) と呼ばれる (図 3 7)。この細胞群にはインドールアミン系のセロトニンが含まれ、中脳レベル (とくに背側縫線核, R.d.) のニューロンからの線維はカテコールアミン系 (ドーパミン、アドレナリン) の線維とともに内側前脳束を作って分枝を与えながら視床下部外側部を上行し、大脳基底核 (線条体、側坐核)、さらに大脳皮質 (前頭前野、帯状回を含む広い領野) に到達する。他に、上中心核 (C.s.) と背側縫線核 (R.d.) からは海馬、中隔野、扁桃体に、そして大縫線核 (R.m.) と淡蒼縫線核 (R.pa.) からは脊髄にセロトニン神経線維が延びている。なおノルアドレナリン神経系の起始部である青斑核もセロトニン線維を受けている [Brodal, 1981]。このようにセロトニンニューロン系は、B1~B8 と分類される脳幹内のニューロン群 (縫線核、細かく区分された領域の学術名は注: を参照) であり、図 3 7 に示されているように、広く脳幹、小脳、間脳、終脳にその軸索線維を送っている。

nucleus raphe obscurus (R.o., 不確縫線核), nucleus raphe pallidus (R.pa., 淡蒼縫線核),

nucleus raphe magnus (R.m., 大縫線核), nucleus raphe pontis (R.p., 橋縫線核), nucleus centralis superior (C.s., 上中心核), nucleus raphe dorsalis (R.d., 背側縫線核), nuclei linearis intermedius (L.i., 中間線状核), nuclei linearis rostralis (L.r., 吻側線状核)

低セロトニン症候群（攻撃、衝動、自殺）

セロトニンニューロンは、規則的な3-5 Hzの自発的スパイクを発し(Aghajanian, 1985)、*in vivo*での神経活動は覚醒レベルに依存し、この覚醒時に出現する自発的スパイクは、歩行運動、咀嚼運動、呼吸運動などのリズムがくり返された時にその発射頻度を増加させ、注意を向ける行動(orientation)によって逆に抑制される。医学的にも、とくにこの日常のリズムの形成・維持(9章で後述される)とセロトニン系との関連は重要で、精神科領域の治療面で今後一層注目されるべきである。

古くからマウス・ラットにおける仲間殺し(muricid, ムリサイド)や攻撃行動がセロトニンの前駆体(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)を投与することにより抑制されることや、セロトニン細胞や線維を破壊するとムリサイドが観察されること[Kulkarni et al., 1973; Grant et al., 1973]から、これらの動物にみられる攻撃性が低セロトニンと結びつけられて考察されてきた。またサルやヒトにおいて、ストレスや攻撃性行為の制御にセロトニンのレセプター減少に導くコレステロールの減少が関係していることも指摘されてきた[Engelberg, 1992; Kaplan, 1991; Virkkunen et al., 1984, 1987]。さらにヒトでセロトニンの代謝物である5-hydroxyindol acetic acid (5-HIAA)の脳脊髄液中における量の低下と攻撃性、衝動行為、自殺行動との関連がみられることも報告されている[Brown and Goodwin, 1986]。現在セロトニンニューロン発達障害仮説として「低セロトニン症候群, low serotonin syndrom」[Linnoila and Virkkunen, 1992]が注目されているが、家庭、友人、学校内の稀薄な人間関係などの個人的な、または銀行の不祥事や警察の腐敗や凶悪犯罪などの社会的な、或る個の育った環境からのストレスがこの低セロトニン状態に加わることによって、自殺行為や時には殺人行為への引き金が引かれることにもなりかねない。自殺者の脳の研究からも、5-HTや5-HIAAの低下の他に脳全体におけるセロトニントランスポーターの低下、さらにはシナプス後部の5-HT_{1A}レセプターや5-HT_{2A}レセプターの上昇(up-regulation)が、前頭眼窩野を含む腹側前頭葉に認められている[Arango, 1995]。

以上、げっ歯類でも霊長類でも攻撃的行動が観察されているが、おそらくその発現抑制の機構には両動物間に質的な相違が存在する。推察するに、げっ歯類では5-HT_{1A}、5-HT_{1B}レセプターを介して直接的に情動に訴える辺縁系-視床下部系が強く関係しており、これに対して新皮質が発達した霊長類においては5-HT_{2A}レセプターを介しての前頭葉からの抑制系が大きく関与するようになると考えられる。

以上見てきたように、ドーパミン系やセロトニン系の作用には辺縁系、前頭葉、伝達物質や自律神経系を含む高次神経活動による創造的精神活動までもも指向するポジティブな側面と、同時にそのバランスが崩壊したときには精神異常を呈するに至るネガティブな側面

を含んでおり、医学的にも教育的にも芸術・文化的にも子供の発達段階に合わせて考えなければならない重要な問題が呈示されている。

.....

扁桃体と大脳皮質との関係

扁桃体と大脳皮質との関係をみると、扁桃体は側頭葉の前部および下部、前頭葉の腹側部および眼窩面皮質など、感情・情緒に関連する皮質と相互に結合していることが明らかにされている[Kawamura and Norita, 1980]。その上、扁桃核は味や臭いや自律神経に関連する皮質下の諸核と結合している他、亜核内での役割分担も示唆されており、皮質－扁桃核間の神経回路が働くことによって、賞罰、報酬などの意味づけ、動機づけなどが形成される部位と考えられる [Ono and Nishijo, 1999]。このようにみても、哺乳動物の大脳辺縁系は大別して、記憶の変数としての「海馬体系」と、感情表出複合体としての「扁桃体系」とから構成されていると一応みなされよう[川村と小野、1987]。しかしながら、これらの部位には、量質の差があるにせよ、単に嗅覚系のみならずすべての感覚系の刺激が大脳皮質からも脳幹部からも入ってきており、この両系の調節ないし制御の働きを結びつけ得る場を求めらるれば、その主要な接点は嗅内野ないし海馬台を含めて海馬傍回近傍にあると考えられる。

クリューバー・ビューシー症候群

扁桃体と情動記憶の関連についても研究が進んでいる。両側の扁桃体が破壊されたサルは、対象物の生物学的意味認知が障害され、食べられないものでも手当たり次第に口に運んだり（精神盲、口唇傾向）、同性に対しても交尾行為を仕掛けたり（性行動の亢進）、以前恐れていたヘビやヒトに平気で近づく（情動反応の低下）ようになる。クリューバー・ビューシー症候群と呼ばれている[Klüver-Bucy, 1939]。てんかん治療のために、海馬の破壊を目的とした両側側頭葉切除手術（両側海馬切除手術）を行なった後に、（扁桃体の破壊をも伴うために）同様の症候群がヒトでも出現することが報告されている(1955)。このことは、扁桃体が対象物、あるいは感覚刺激の生物学的意味認知に重要な役割を果していることを示唆している。扁桃体は、新奇刺激や感覚刺激の生物学的意味が変化したときに、それらの刺激の生物学的な意味を学習していく過程に関与しているからである。

恐怖条件づけ

ラットに音を聞かせたとき電気ショックを与えるという聴覚条件づけ（恐怖条件づけ）

を行なうと、刺激条件（音）だけで血圧上昇やすくみ反応が起こるようになる。扁桃体が破壊されると、この条件づけ反応を用いた課題の学習は障害される。神経生理学的に言って、条件づけ学習により扁桃体ニューロンが条件刺激にも応答するようになるのである。一般に、強く印象を受けたでき事や情動に裏づけられたでき事に関する記憶が長く残りやすいことが知られている。

情動の記憶

このような情動の記憶増強効果は、扁桃体が記憶固定の過程に促進的に作用していることによる。海馬体苔状線維をテタヌス刺激（100Hz, 1秒の高頻度刺激）すると、記憶・学習に関わると考えられている**長期増強(LTP)**、すなわちシナプスの伝達効率が歯状回において数日にわたって増強されるなどの可塑的な変化が観察されるが、苔状線維のテタヌス刺激時にさらに扁桃体内側部の電気刺激を同時に加えると、歯状回における長期記憶が増強されることが報告されている[Ono et al., 1993 ; 松本と小野, 2002, を参照]。

扁桃体は情動記憶の獲得や固定や保持にも関与している。扁桃体には、感覚条件刺激や強化刺激に誘発された快・不快感あるいは嫌悪性の痛覚情報や報酬性の味覚情報が、（条件づけにより）同期的に入力され、長期記憶などの機序により感覚線維－扁桃体ニューロン間のシナプス結合が強化され、扁桃体ニューロンが条件刺激に応答するようになる。また、扁桃体は、中隔－海馬体系における学習性のシナプス応答の変化を増強させ、扁桃体で得られた情動記憶を長期記憶として大脳皮質に移行させる。なお、臨床的に単極性うつ病患者において[Drevets et al., 1992]、また健康人においても悲しみや喜びなどを表わす情動的な陳述記憶を思い浮かべる場合に、扁桃体で脳血流が増加していることがPETやfMRIを用いた研究により報告されている。

扁桃体への入力系

扁桃体には、味覚、嗅覚、内臓感覚、聴覚、視覚、体性感覚などあらゆる種類の刺激が、皮質感覚野を経過せずに、脳幹レベルから直接的にまたは間脳の視床核を介して間接的に入ってくる。環境からの情報を将にそのまま感覚的に受容する生の粗な感覚である。その他に、大脳皮質を経由していわば高次元で処理され、知覚され、認知された結果が扁桃体に入ってくるものがある。この後者の入力系はその伝達経路の故に必然的に、時間的に僅かに遅れて伝達されるが、そのことによって、適正かつ精密な情報として入ってくる。すなわち、扁桃体の基底外側核は、梨状前皮質、嗅内野（28野）、帯状回（とくに24野）、側頭葉、前頭前野からの皮質遠心性線維を受ける(Norita and Kawamura, 1980)（図36）。以上の粗と精、原始的と識別的、低次と高次という2種の情報が扁桃核内で遭着する。そのことにより、環境に対して瞬間的、反射的に反応した生得的な生体反応は、成体の思慮深い知恵により、快か不快か、有益か有害かの判断に基づいて環境適応的に補正・修正されるのである。なお、ここで言う有益か有害かの判断は実生活上の実利的なものに限定されるものではなく、上記のよ

うに、情動記憶と扁桃体の関係からして明らかなように、ヒトの場合、周囲（社会）の情報を処理し、広く動因なるものを選定して、また芸術などに接した場合に知覚される高尚な快の情感、つまり精神的な意味で生体にとって有益な情感の判断もここに含められよう。また自然の景観や宗教的経験における崇高な感情や超越的感動もここに根ざしていると考えられよう。

扁桃体（入力・出力）臨床精神医学 2007 より

扁桃体への入力（系）：

扁桃体には、味覚、嗅覚、内臓感覚、聴覚、視覚、体性感覚などあらゆる種類の刺激が、嗅球や脳幹から直接的に、そして視床核（視覚、聴覚などの特殊核近傍ニューロン群）を介して間接的に入力される。その他に、大脳皮質内で処理された情報および海馬からの情報が扁桃体に入ってくる（ちなみに、これらの領域間の情報の流れは両方向性である）。この後者の入力は梨状前皮質、嗅内野（28野）、海馬台（ヒトの海馬旁回近傍）、帯状回（とくに24野）、側頭葉、前頭前野から扁桃体の基底外側核に至るもので[4, 26]、前者の皮質下からの入力に比べて時間的に遅れて、より適正かつ精緻な情報が入力される。これら2種類の粗と精、「低位」と「高位」の経路を通過した情報が扁桃体で出会う。そこでは、環境に対して瞬間的、反射的に反応した生得的な生体反応は、皮質レベルで認知された「高次」の情報に基づいて、益（報酬性）か害（嫌悪性）であるかが環境適応的に判断され修正される。同時に、海馬は新皮質からの認知情報を受ける前に情動的情報を含んだ扁桃体からの入力を受ける。この海馬・扁桃体間の関係は相補的である。

なお、モノアミン系の入力として、1) ドーパミン系：黒質緻密部（A9）および腹側被蓋野（A10）から起こる中脳辺縁皮質系の一部が、2) セロトニン系：中脳背側縫線核（B7）および正中縫線核（B8）から起こる上行性セロトニン束の一部が、3) ノルエピネフリン(=ノルアドレナリン)系：青斑核（A6）から、4) コリン系：マイネルト基底核（Ch4）からの入力が扁桃体に送られてくる。

扁桃体からの出力（系）：

大別して3つを挙げる。すなわち、①扁桃体の中心核（および一部、内側皮質核）から起こり尾状核と視床の境界部に沿って背後部から前腹方へと走って中隔核、視床下部（前核、腹内側核、弓状核）、内側視索前核などへ終止する分界条(stria terminalis) という神経線維束、および②主として基底外側核を出て内側に走り、側坐核や外側視床下部から内側部にかけて分散状に分布する腹側投射系（ventral pathway、または腹側扁桃体遠心路 ventral amygdalofugal projection）と呼ばれる投射路、さらに③広範囲の大脳領域へ終わる皮質投射がある。とくに側頭葉（TE野、文献[8]による略字命名、以下同様）梨状葉皮質、前帯状回、眼窩面皮質（OF野）との結びつきは強い。側頭葉については、扁桃体の内側基底核はTE野の

腹側域とのみ、外側核はTE野全体と各々結びついている[47]。

.....

扁桃体についての機能・生理学的研究：

魚の情動障害

メダカの扁桃体に相当する領域とその近傍を両側性に破壊すると群集行動（群れの形成）ができなくなる。コミュニケーション障害の研究のモデルとして使用可能である[56]。

カナリヤの歌

Nottebohm (1989)らの研究によれば、カナリヤではHVC (High Vocal Center、高位発声中枢)といわれる上位（または高）線条体(hyperstriatum)ないし新線条体(neostriatum)で、秋期の繁殖期に神経細胞の38%が減少するが（細胞死）、翌年の春期にかけて神経細胞が新しく生産される（細胞新生）。「歌を覚える」ということに関係があるらしく、カナリヤは秋頃からシラブル（音節）を失って歌が何となく不安定になるが、冬から春にかけて新しいシラブルを組み込んで歌が安定するという。この事実は、可塑的性質を持った新生ニューロンはトリの「発声関連神経回路」（図42）の中にシナプスを形成して組み込まれ、認知-運動のプログラムが新しく形成ないし修正されて発声の再構築（vocal remodeling）が起こり得たことを証している。

以下に著者の教室で行なわれたたサカナとトリの情動発現の実験について、やや詳しく述べる[Kawamura et al., 1999; 川村, 2002]。まず、硬骨魚類の終脳発生の特徴について一言しておく。哺乳類をはじめとする脊椎動物一般の終脳には、神経管からの発生の過程で脳が側方に膨れて、側脳室を中心に背側から、海馬、大脳皮質、梨状葉の順で発達する外套域（pallium）あるいは皮質部位と、さらに腹側に続いて線条体、扁桃体、中隔が発達する皮質下（subpallium）領域がみられる。硬骨魚類（メダカ）の場合、神経管の最背側の蓋板(roof plate)が伸長し、脳が外側に逆転した形で形成される。その結果、脳の表面が脳室帯域(ventricular zone)となる。

メダカの学校

坪川ら(1999)はメダカの終脳について、Nissl染色および種々のペプチド(CGRP, CCK, NPY, SS, SP)類やTH（カテコールアミン系）の免疫組織化学染色を行ない、マウスにおけるそれらの分布と比較して、その類似性から扁桃体の拡大部位(extended amygdala)に相当する領域を想定した。つまり subpallium が背側(Dd- Dl region)に位置するところに腹側線条体/扁桃体(ventral striatum/amygdala)の近傍を推定した。この領域を両側性に破壊すると、schooling（集

合または群集行動)ができなくなる。恐らくメダカの情動障害のためである。

サカナの生態学的研究により、サカナには個体間の大きさの差、体長の異同のような因子に対する反応性の差に基づいて社会形態が形成されることが判明した。「群れ」(順位性群れ、同位性群れ)「縄張」は、脳の“扁桃体”を主体とする辺縁系構造が有する誘引や反発などの価値評価の結果、それが行動に表現されたものであると考えられる。

次に、話題がサカナからトリのレベルになると、単に、単純行動を示す集合行為などの面からではなく、個体自身が発する音声によってより高次のコミュニケーションを成立させ、互いに他を引き寄せるといった異なるタイプの社会行動がみられるようになる。

キメラ作成実験による鳥の鳴き声の解析

「鳥の鳴き声」については研究が進んでいる。キンカンチョウ、鶏を含む鳴禽類の研究はコミュニケーションにおいて、外来刺激に対して扁桃体の価値評価が大きな役割を果たすと同時に、種特異的な泣き鳴き声も重要であることを示している。鳥の鳴き声は、鳴管(synrix)という気管支の左右にある器官の筋の緊張を XII 運動神経(舌下)が支配することによって、音が決められている。また、この XII 運動神経(舌下)は中脳にある神経核 nuic(dm)の支配を受けており、さらにこの部分が、神経核 nurob(鳥の扁桃体相同部分)と HVC(鳥の運動皮質相同部分)の支配を受けていることが明らかにされている(図 4 2)。トリの鳴き声にもヒトの乳児の泣き声にも多様性があり、連続音が文節音に切り替わる時期がある。この過程がコミュニケーションに必要な意味を持つことになる信号獲得の、ひいては言語使用の第一歩なのであろうか。

竹内らは種特異性を解析すべくニワトリ/ウズラのキメラを作成するという実験系を作った[川村、2002、参照]。胎仔の脳の一部を微小手術により交換移植して、キメラをつくり、どちらの種特異的な行動が引き起こされるかを調べる方法であるが、この場合、生直後から実験を施行する 7 日目までテストステロンを投与してその性分化を誘導し、雄の泣き声のパターンを分析した。ニワトリの場合は一鳴きに 1 回、ウズラの場合は 3 回の鳴動がみられることで、種特異性を確認した。孵化後 2 日目のニワトリの脳胞にウズラの終脳部、終脳+間脳部のみを移植したのでは、鶏の鳴き声はそのまま変化を示さなかったが、間脳+中脳、間脳+中脳+菱脳部を移植した場合にはウズラの鳴き声に変化した。

§ (図 4 2)

以上の結果から、鶏の鳴き声の種特異性を決めている領域は、先の鳴動運動系で間脳+中脳部分から発生する nurob の一部と nuic(dm)であることが示された。とくに nuic(dm)は哺乳類の中脳網様体にあたる部分で、哺乳類では、ここが歩行など反復運動のパターンを形成するパタンジェネレーターであることから、この部分が鳴き声のパターンを調節している可能性が示唆される。この研究により、社会行動の種特異性は扁桃体における価値評価という面

のみならず、中脳網様体のMLR(midbrain locomotor region)も鳴き声のパタンの形成において、リズム発現と関連する部位と考えられた。

サカナやトリにみられる認知・情動行為の観察（生存科学公演より）

これまで、サルやヒトの認知・情動・運動関連の話をしてきましたが、トリやサカナではどうなのでしょう？ 次は、私が慶應大学にいたときに坪川先生がされた実験で（坪川, 2002; Tsubokawa ら、2009）、情動発現に関わる扁桃体の領域を、メダカで免疫組織学的(GAD,CGRP)に調べて（図8）、その対応する部位を同定しました。その扁桃体に電流を流して組織を破壊します。そして、そのときの行動変化を観察しました（図9,図10）。

メダカを泳がせておいて、一つの面に鏡を置くと、健全なメダカは鏡に映った自分の映像を見て、同類の相手と「認識」して、「社会性」を発揮してか、鏡のほうに寄ってきます。その遊泳の軌跡です。しかし、扁桃体が破壊されたメダカは鏡を置いても近寄ってきません。行動パターンに変化が現れます。群れをなし、情を交わして何らかの交流/通信（波動を因とする電磁波や超音波や声などで）をするような、コミュニケーションを示す行動（そぶり）が現れません。

発声器官をもたないサカナは歌うことができません。「メダカの学校は・・・」という小学唱歌がありますが、それがサカナからトリになると声を発するようになります。こちらはウグイスの歌です。人間の声とは発声器官も神経支配などの機構も、それに音色も違います。ヒトの歌声になりますと、倍音がよく響いて聞こえます（図11）。

トリの発声の仕組みについて、慶應で一緒だった竹内先生のお仕事を次に紹介します。トリの場合には、気管支にある鳴管（syrinx）が発声器官で、舌下神経核支配です。ヒトの発声器官の声帯は舌咽神経と迷走神経に支配されております。竹内先生が留学された、フランスのル・ドワラン（Nicole M. Le Douarin）教授はウズラとニワトリの神経細胞の形態的差異について、顕微鏡下でクロマチン染色切片を調べるといって、発生過程の研究法を考案しました(Tan と Le Douarin, 1991)。

トリの胚の初期、すなわち、7日や10日という時期に（将来、中枢神経組織に分化する）ウズラの神経管の一部を切り採ってヒヨコの胚の同じ部位に置き換えるという移植をして、キメラ動物を作ります。ウズラとニワトリ（ヒヨコ）の脳のキメラを作ります（図12）。そして、一部分ウズラの脳に置きかえて発育させます。そのときに鳴き声はどう変わるかということ調べました。最後に、脳の組織切片を作って顕微鏡観察をして部位を同定します

これは非常に難しい実験で、高度のテクニックを要します。ヒヨコの脳にウズラ脳を部分移植してキメラ脳を作製するという実験ですが、図13左下に表示した、②の前方の脳だけの領域、③の脳に加えて中脳と脳幹の先端まで含めた領域、④の脳域を全く含めないで後方の脳幹だけの領域など、さまざまな範囲の脳組織部分のヒヨコ脳を切り取って除いた部分にウズラ脳を移植します。そしてキメラ動物の発する鳴き声を聞きます。ヒヨコの鳴

き声は「チーッ」と1回しか鳴きませんが、ウズラの雛は「チーッ・チーッ」と2回続けて鳴きます。図①のキメラ移植をしない場合には、鶏の鳴き声のままですが、③の移植をしますと、この二分割した「チーッ・チーッ」という鳴き声に変わります。そして、④になると、少し乱れてきます。なぜ乱れてくるかですが、④だと少し情動に関係する扁桃体領域が含まれています。③の移植例では（扁桃体を含んで）その領域が全部入っています（図13）（Balabanら, 1988）。

この図14はトリの聴覚系と発声機構についての概略図です。聴覚性感覚細胞からの刺激は脳幹を上行して→視床核(ov)→聴覚領(L-field)→HVC(高次発声センター、運動前野)へと伝達されます。トリが歌う時の発声に関する神経回路も研究されており、音を発する器官である鳴管までの神経路は、uvaから→Nif→HVC(高次発声センター)に至り、そこから→RA(運動野)→nuic(中脳)→XII(延髄にある舌下神経核)→さらに鳴管へという経路を通ります。これに加えて、歌を学び、それを記憶・学習することに関わる経路についても調べられていて、岡ノ谷先生(2003)からの受け売りですが責を取るために若干の修飾を加えております。その経路はかなり複雑です。すなわち、HVCを起点とすれば→Area X(大脳基底核に相当する、以下同じ)→DLM(視床核)→LMAN(帯状皮質)→RA(運動野)さらに→nuic→XIIへと下行します。この流れがこのように解明されているとすると(この領域に不案内故に全く驚嘆します!)ヒトにおける聴覚/発声の研究よりも進んでいることになりましょう。

なお、この図では深さの明示がなく、大脳皮質の領域のように描かれております。たとえば、Area Xは深部にあるヒトの大脳基底核に対応するいわゆる「外套(線条体)」に相当する領域と推定されます。基底核の比較解剖ないし進化(と云えるほど考察できませんが)、とくにトリのこの領域に関しては、近年、新しい見方・概念が提唱されております(後述)。

ここに運動野があります。その深部の近い所に扁桃体があります。情動の中核と考えられる領域です。この部分を含んだ組織を移植してキメラ動物を作ったとき、ニワトリがウズラの声を発しました。ニワトリとウズラの歌い方のパターンが違うのですぐに分かります。その変化が扁桃体組織の移植による交換に関係するということがこの実験から推測されました。

クリューバー・ビューシー症候群

両側の扁桃体が破壊されたサルは、対象物の生物学的意味認知が障害され、食べられないものでも手当たり次第に口に運んだり(精神盲、口唇傾向)、同性に対しても交尾行為を仕掛けたり(性行動の亢進)、以前恐れていたヘビやヒトに平気で近づく(情動反応の低

下) ようになる。クリューバー・ビューシー症候群と呼ばれている[29]。てんかん治療のために、両側側頭葉切除手術（海馬破壊）を行なった後に、扁桃体の破壊をも伴うために、また、この部位の変性疾患の際にも似たような症状がヒトにも現われる（後述）。

恐怖条件づけと条件反射第二信号系

ラットに音を聞かせると同時に電気ショックを与えて聴覚条件づけ（恐怖条件づけ）を行なうと、刺激条件（音）だけで血圧上昇やすくみ反応が起こるようになる。扁桃体が破壊されると、この恐怖聴覚条件づけ学習は障害される。この恐怖条件づけによって成立する情動反応の発現は、動物一般にみられるもので、その成立の機制はヒトとラットで基本的に違いはなく、自律神経反応（心拍数の増加、過呼吸、血圧上昇、発汗、立毛、緊張感、不安感など）を伴う「恐怖症状」や「パニック発作」が観察される。

扁桃体は情動記憶の獲得・固定・保持にも関与している。感覚条件刺激や強化刺激に誘発された快・不快感あるいは嫌悪性の痛覚情報や報酬性の味覚情報が、条件づけにより、同期的に扁桃体に入力されて、長期記憶などの機序により感覚線維－扁桃体ニューロン間のシナプス結合が強化され、扁桃体ニューロンが条件刺激に応答するようになる。また、扁桃体は、中隔－海馬体系における学習性のシナプス応答の変化を増強させ、扁桃体で得られた情動記憶を長期記憶として大脳皮質に移行させ、海馬からあらゆる感覚刺激や環境状況に関する情報を受けて、それを価値評価し意味づけを行なっている[39]。

さらに、条件反射第二信号系が発達したヒトの段階になると、その発現過程に認知機構が大きく関与する。たとえば前部帯状回皮質や海馬の障害（萎縮）との関連が注目されている PTSD（post-traumatic stress disorder）では、思い出したくない無意識的なフラッシュバック（再体験現象）のみならず、言葉による刺激によっても病的な情動反応が引き起こされる[62]。つまり、概念化された表象がトラウマ（心的外傷）となる。精神分析による治療法として、言葉を用いてこのトラウマを消去する方法をとるが、そこでは、意識的な洞察と評価が必要で、側頭葉の記憶系と前頭葉を含む皮質領域の認識系が共に働いて、意識的記憶を用いて大脳辺縁系が関わる情動の働きを制御している。

ウルバツハ - ビーテ病（Urbach-Wiethe disease）

ヒトにおける顔の表情および情動的状況の認知

ウルバツハ - ビーテ病（Urbach-Wiethe disease）はヒトの臨床例に稀にみられる、常染色体劣性の代謝異常の一つで、脂肪が体内組織に蓄積し、カルシウム沈着を皮膚や喉頭部に、さらに脳では両側扁桃核に起こす疾患である。患者は、他人の顔を認知することはできるが、他人の示す表情、とくに恐れ表情を読み取ることが困難となる[9, 10]。32歳の女性 S.M.の文献上の症例もそれで、「恐れ」を認知できず（他の感情表現は普通に読み取れる）、社会的危険に対して無防備であるから、すごく社会的で、無遠慮で騙され易い。つまり、社会的行動

はその器質的感情障害の故に一見して前向きであった[1, 13]。病因は異なるが両側扁桃体損傷例で「恐れ」に加えて軽度に「怒り」や「嫌悪」の表情をも認知し難かったという、似たような症例 D.R. も報告されている[63]。また、健常者に幸せな表情(ポジティブ条件)と悲しみや怒りの表情 (ネガティブ条件) を見せて脳活動状態を調べた脳画像研究で、ネガティブ条件下において扁桃体 (とくに、なぜか左側) の活性化を示す血流の増加が観察されている[36]。

以上は臨床精神医学 2007 より

.....

動物的情念と高尚な情感

こうした高尚・崇高な情感は、いわゆる哲学や美学に言う精神的なものとしてのみ人間に働きかけてくるのではなく、むしろここにみられる粗と緻の合体、すなわち原始的・体感的なものと、たとえば前頭前野を経由する高次なものとの総合によってはじめて認知されるものであろう。何か崇高なものを前にして、人間はいわば心身の全体でこれを受け止め、宗教感情として「聖」なるものが認識され得る。神聖なものは、まず第一に高度なものなのではなく、(動物的に) 限りなく低く、同時に (人間的に) 限りなく高いものであることは扁桃体を含む大脳辺縁系の機能面からも強調されて然るべきであろうし、またこうした低くして高いものの認知が、以下のように視床下部に働きかけて、それによって体調 (これをこそアフェクトと言う) が整えられていく点も注意されなければならない。

分界条 (扁桃体の情報を視床下部へ伝える経路)

扁桃体の働きに、たとえば芸術→情動→療法といった、現在社会的関心を集めている音楽療法といったものの経緯の有効性を探る鍵の一つが存在していることは間違いあるまい。ともかくも、ここで行なわれるこの価値判断の機能の結果は、主として扁桃体の皮質内側核から起こる分界条(stria terminalis)を経由して中隔核、視床下部 (前核、腹内側核、弓状核)、内側視索前核などへ伝えられ、小部分は主として基底外側核から起こる腹側扁桃体遠心路(腹側投射系、ventral pathway)により視床下部外側部に伝えられる。

視床下部

間脳の一部で、その背側に位置する視床とは視床下溝により境される。その前方は明瞭な境界なしに終脳の一部である視索前野 (preoptic area) につながり、後方も格別の境無く中脳

視蓋の腹側部と中心灰白質（central gray matter）に移行する。腹側を前方から後方にみると、視神経交叉部（その背側に生体リズムに関連する視交叉上核がある）、正中隆起（内部に下垂体前葉ホルモンの放出因子を産出する弓状核と下垂体門脈系および下垂体後葉ホルモンが運ばれる神経分泌系の視床下部下垂体路が存在する）、乳頭体（海馬から起こる脳弓線維が乳頭体内側核に終始する）が認められる。

視床下部は摂食、性機能、水分代謝などの自律機能や脳下垂体の機能を促進または抑制する内分泌調節などを司る生命維持に関わる重要な領域で、外的または内的な誘因が存在するとき、視床下部への刺激が来たとき周囲への働きかけの動因となり、これによって動物は行動（行為）を起こすことになる。扁桃体から入力される線維束である分界条の形成については相沢らによれば、マウス胎生 14–16 日で核集団を形成中のニューロンから軸索が束化を形成し、或る特定の細胞群（LOT 細胞）をマイルストーンとして尾状核と視床の境界部に沿って背部部へ、また前方および腹方へと走り、形成過程の視床下部領域に侵入する[Aizawa et al., 2004]。そして腹内側部（「満腹中枢」）や外側野（「摂食中枢」）のニューロンとシナプスを作る。これらの領域にあるニューロンはグルコースに反応するが、同時に身体の脂肪細胞から分泌される肥満因子レプチンに対して腹内側部には促進的に、外側野には抑制的に反応する受容体を持つものも存在する（後述参照, 25 節）。このほか視床下部には、大脳皮質、海馬、網膜、脳幹などから種々の線維が入力する。すなわち大脳皮質とくに前頭葉（6 野）からは内側乳頭体核や腹内側核へ、海馬からは脳弓を經由して外側乳頭体核へ、網膜からは視交叉上核へ、さらに脳幹からはアミン系線維の視床下部の広い領域への投射が行なわれている。このうち、とくに大脳皮質–視床下部神経路に関しては、ラット、ネコ、サル、ヒトとおそらく動物の発達段階に応じた線維結合の状態変化が認められると考えるが、今後の研究に期待したい。

嗅覚や味覚の情報も扁桃体が処理する

嗅覚や味覚の刺激は脳幹レベルから直接、扁桃体の系統発生的に古い部分に当たる皮質核・内側核群に入力されており[Norita and Kawamura, 1980]、その情動への関与も無視できない。水棲動物では嗅覚も味覚も同じ化学物質が各感覚細胞に興奮を与える。これらの動物では、聴覚は水圧や波動の感覚や一部味覚と同様に側線系がこれに当たっている。或る種の魚（ゴンズイ）では、味覚が非常によく発達して側線葉と呼ばれる膨らみが生じており、その前方は小脳原基と考えられる部分で、そこでは聴覚系の蝸牛神経核が発達している。またイヌが縄張り設定として嗅覚系を用いて自分の尿の同定をすることはよく知られているところである。

このように、嗅覚や味覚は、とくに下等動物において、辺縁系/情動と強い関連をもってしている。ここで嗅覚と味覚の結びつきについて考えてみると、この両者には互いに補強しあう関係があるように見える。いわゆる「風味」といわれるもので、香りと味の組み合わせである

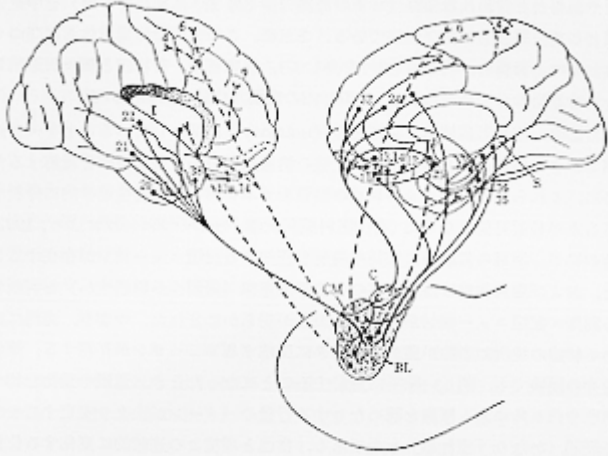


図 6-17 扁桃体と大脳皮質の相互繊維結合。BL, 脳橋基底外側核; C, 扁桃体中心核; CM, 視床皮質内側核; I, 島; S, 海馬台。数字は Brodmann の大脳皮質領野を表す。(Nieuwenhuys ら, 1988 より改変)

しかし、感覚器から大脳皮質までの投射路をみると、味覚系は延髄から孤束核→視床 VPM 核→外側溝壁部皮質へ、嗅覚は嗅結節→扁桃体、視床 MD 核→前頭葉眼窩面皮質へと全く独立した別のルートをとる。最近 Dalton らによるヒトを対象にした実験によれば、ヒトにサッカリンのような香りのない甘味物質を口に含ませたとき、塩味や辛味の物質

を口に含んだ場合と比べて、サクランボやアーモンドの独特の香りを嗅ぎ分ける能力が向上したという [Dalton et al., 2000]。この組み合わせは経験的に西洋料理によく使用されるが、何れにもせよ小脳の扁桃がこの検知閾値の降下（感度が増すこと）に関係するらしいという。一方、視覚と聴覚との関連については、すでに前の章（4 節、7 節）で皮質レベルの形態を中心に論じているが、他の現象面においても、或る種の音楽を聴いて、情景が視覚的に思い浮かぶことは多くの人達が経験するところである。一般に視・聴覚系は、嗅・味覚系に比べてより高い感覚の階層に属し、原始的な生の情動との関連性は低いと考えられているが、網膜から入力される視覚性刺激を基に視床下部で生体リズム（サーカディアンリズム）が形成されるという点は注目すべきである。情動と感覚の階層性の問題は別に論ずべきテーマである。

.....

皮質連合野と扁桃体・海馬を中心とする辺縁系との関係

大脳皮質連合野、とくに、側頭連合野と前頭連合野の腹側部は扁桃体および海馬周辺皮質とかなり強い相互的な繊維結合が認められている（図 4）。

扁桃体とくにその内側・皮質核群はその他、視床下部、視床背内側 (MD) 核、側坐核、手網核にも繊維を送っており、視床下部や MD 核を介して、前頭葉の主に眼窩面皮質とも密接な関係をもっている。

いわゆる固有の海馬 (hippocampus proper) と呼ばれる CA1~CA4 の領域は最も新しい皮質である皮質連合野とは直接的には結合しておらず、嗅内野や海馬台といわれる領野（ヒトの海馬傍回 (28 野) に相当する所) を中継領域として、間接的に結びついている。さらに、この嗅内野は扁桃体と結びつくとともに、海馬台、乳頭体（脳弓を介して）、視床前核、帯状回と順々に連結し、いわゆる情動の回路 (Papez, 1937) 内の重要な位置を占めている。

ここで海馬も扁桃体も共に記憶 (memory) に関与していることを一言述べておきたい。これらの構造物が記憶の情報処理の中で果たす役割を理解するために、これら領域内のニュー

一ロンの性質をサルを用いて神経生理学的に分析することが最近可能となった(富山医科大学・小野のグループにより,1992)。その結果海馬の領域内に空間や場所を認知する記憶ニューロンが存在すること、および扁桃体内に外的刺激の生物学的意味(報酬性か嫌悪性か)を判断する認知・記憶ニューロンが存在することが明らかにされた。つまり、海馬には、ある特定の場所に動物がおかれたときに反応するニューロンが存在する。筆者自身の経験でも、新しい職場に通勤することになったとき、道順や乗物を待つ場所や曲り角にある標識を認めたりする行動のパターンが決まり安定するまでの期間、かなり“疲れる”ものである。自己と環境との連続的に変化する位置関係を認知し、なかば無意識的な状況においても大きな間違いをすることなく動作するようになるまでのこの過程では、おそらく種々の部位の海馬ニューロンが海馬旁回を介して新皮質と照合されて活動しつづけると思われる。この段階がすぎると、新皮質優位の知的探索がスムーズにできるようになる。

このように海馬は、環境への定位に関する‘新しい’情報を、新皮質に蓄えてある‘古い’保存情報と照合させながら、区別して記憶すべきものとして定めるという(一種の連想作用ともいうべき)重要な役割をもっている。これが行動と結びつくとき、探索(的)活動として現れてくる。Pavlovによれば、探索(または探求)活動とは定位(または詮索、指南)反射(「これはなんだ反射」の別名がある)を基礎にして形成された複雑な反射活動である。この定位反射(無条件反射と条件反射の二種類がある)に関与するニューロン集団の内には、海馬や前頭前野にみられる「選択的注意をしたときに新しい事象、物体、場所などに対応して反応する」ニューロン群も含まれると言えよう。

一方、扁桃体は、主として側頭連合野と前頭前野眼窩面皮質を含むかなり広範囲にわたる皮質連合野と相互に連絡しており、互いに情報を交換することによって、直面する外界刺激と情動とを連動させて意味づけをすることを可能にしている。つまり、‘どろどろした’生活に根源的な事象、出来事、物体などの価値判断や評価を行っている。海馬からくる空間的出来事の連合記憶の情報は、扁桃体にもインプットされ、さらに、視床下部を中心とした情動性神経回路網の内に取り込まれる。このように扁桃体は、快、不快の情動の発現を惹き起こす要(かなめ)となっている。なお一言すれば、個人や家族や社会に関わるいわば‘高尚な’人生の価値意識とか価値体系については、前頭連合野が関与しているが、繊維結合の上からみて、両者は視床下部で連結されているといえよう。

情動の脳内機構は複雑で不明な点が多い。ただここに、視床下部を中心とした領域が情動行動に深く関わっていることを示す研究がなされているので言及しておく。すなわち、情動には以下の二つの系が考えられている。

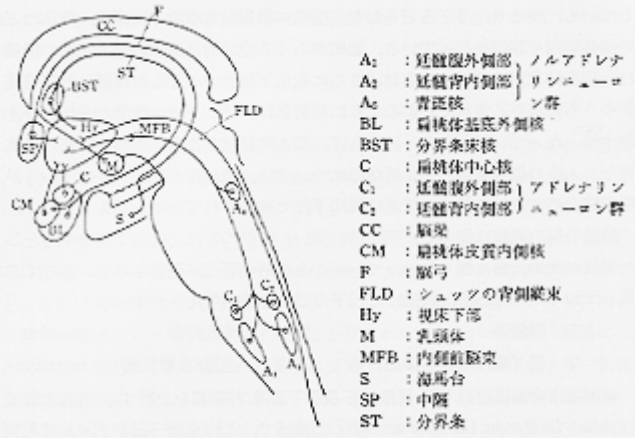


図 6-18 情動に関与する視床下部 (Hy) への入力。(Nieuwenhuysら, 1968より改変)

- 1 報酬系快接近行動 positive
- 2 罰 (痛みなどの嫌悪) 系不快逃避/攻撃行動 negative

報酬系は中脳被蓋の腹外側部から視床下部の外側部を上行する内側前脳束 (medial forebrain bundle) に一致した領域で、この束の一部をノルエピネフリンや ドパミンなどの カテコールアミン上行経路が形成していることは興味深い。一方、罰系の方は中脳の背内側部から視床、視床下部、前脳基底部の内側部に連なる背側縦束 (Schutz bundle) の経路にほぼ一致した領域で、室周系を中心としている。これらの領域と扁桃体が神経繊維によって結びついている。扁桃体と海馬との間の繊維連絡がサルで存在することが明らかにされており、価値、評価の判断をする役割が扁桃体で、それを支えている短期記憶系がおそらく海馬であろう。これらの出力が視床下部に入り (図 5)、情動の表出が形成される。

さらに一部が乳頭体・視床前核・帯状回・前頭前野・補足運動野から構成される神経回路をつうじて、意識化された意欲の形成ステップにもつながっている。この意味において、意志は、ある意味では、意識の機能の一つである感情の一種であるとも考えられ、知・情・意の連係はこのようにして脳内に形成されていく。連合野から大脳辺縁系 (皮質および皮質下) への投射が動物が高等化するにつれて増加することは、生存の基盤となる神経機構である大脳辺縁系に対して、この投射系が環境から得た最も組織化された情報を供給するメカニズムであることを考えると非常に興味深いものがある (図 1) (6-14)。

このようにみてくると、われわれの認知機能というのは、感覚の要素的なものから、高度に意識化された抽象的認識の段階までの広いスペクトルをもっており、これらを、統括的にみてみると、言語機能 (感覚性および運動性) 領域を含めた広範な皮質連合野および扁桃体と海馬を含む大脳辺縁系とが相互的に結合することによって、現在の環境内の情報が評価され判断され、情動ないし感情に結びつき自己中心的空間 (egocentric space) のなかで認識されるという仕組みが判かるような気がする。精神分裂病の認知機能の異常というのは明らかに感覚要素的なものではない。少なくとも、これを中心とするものではない。Minkowski (1953) が分裂病者の認知障害の本質を突いて、「現実との生ける接触の喪失」と言って自閉症の本質ないし分裂病心性の基本的概念を提示したが、これは言葉をかえて言えば、「自分が」「現在」「比処に」「居る」という正しい時間、空間を環境の内で情緒的にも安定した自己として認知することが障害された結果であるとも言えないだろうか。

[認知機能からみた精神分裂病] (日本生物学的精神医学会 小島卓也・大熊輝雄 編) 学会出版センター, 1993 より

3 a) うつ病、鬱

- ・ うつ病の概念が、いま、拡大している。
- ・ 大うつ病がはたして一元的な疾患であるのかどうか、見直す必要がある。
- ・ 典型的な双極性障害と典型的な単極性障害との間に「双極スペクトラム障害 (bipolar spectrum disorder, BSD)」と呼ぶべき一群の疾患がある (Ghaemi and Goodwin, 2002)
- ・ Major depression, Minor depression, 連続線上にあるのか? 脆弱性の存在と環境 (生物学的、物理学的、心理学的なものあり) 要因、

- ・ 心因性 (心理的に了解できる) と内因性 (未知の身体的原因がある)
- この区別は、症状の成因を問題にする限り、原理的に、重要であろうか?

うつ病の発症過程

生活のリズムの乱れ (ズレ)、睡眠、食事。 社会のメンバーが有する生活リズムの維持のための文化的システムを喪失する過程といえよう。故に、治療の目的は、個人の文化的システムの復旧にある。

うつ病 (Major Depression) の病態 (加藤忠史)

(1) セロトニン神経系

走る、話すなど秒単位の行動には主にグルタミン酸が関与しているが、分・時間単位のゆっくりした制御はセロトニン神経系によって行われており、気分や感情の制御はこの中に含まれる。抗うつ薬のもつセロトニントランスポータ阻害効果のため単なる 5-HT の欠乏と考えられていたが、現在は、それに加えて、セロトニン欠乏によって、大脳皮質細胞におけるセロトニン受容体の感受性が亢進していることも、うつ病の病態の一つではないかと考えられている。

(2) HPA 系 : ストレス適応メカニズム

よく知られているように、ストレス (ライフイベント) 下で、視床下部から CRF (コルチコトロピン放出ホルモン) 分泌 → 下垂体を刺激して ACTH (副腎皮質刺激ホルモン) 分泌 → 副腎皮質からコルチゾールというストレスホルモンが分泌される。Then, コルチゾール → 放出され海馬のステロイド受容体に結合する。Then, 海馬 → 視床下部への negative feed-back loop が健全だと働く。しかし、うつ病患者ではどうか?、患者にコルチゾールのアナログを投与して

も feedback は働かない。このことから、海馬ステロイド受容体の機能低下に伴うコルチゾールの過剰分泌がうつ病の原因かと示唆されている。

HPA(Hypothalamus-pituitary-adorenal grand)軸

(3) BDNF (脳由来神経栄養因子、神経成長因子)

抗うつ薬が脳内の 5-HT, NA を増加させることは以前から知られていたが、現在までの研究により、これら神経伝達物質の増加によって、BDNF が増加することが明らかになり、これが薬効果の本質ではと？ とすると、うつ病は神経細胞の成長と関連がある？

- ・うつ病は躁うつ病という大きな病態の枠組みに組み込まれた (Kraepelin によって)
- ・気分障害では、いわゆる情動関連領域 (PFC, ACC, Hippoc, striatum, Amygd, Thal, etc) に委縮、血流、代謝の異常がしばしば (Drevets, 2001)。

Olds et al. の電気刺激実験。

ラット脳に双極電極を刺入して、レバーを押して電気刺激する。報酬行動が起こる部位を調べた。その結果、

- 1 PFC, 嗅球、辺縁系から内側前脳束に下行 (下降) する繊維
- 2 中脳腹側被蓋野 VTA, 傍中心灰白質、網様体から上行性に側坐核などへ
投射する繊維(dh, 中脳辺縁ドーパミン経路)
が重要な働きをしていることを明らかにした。

また、情動の表出には視床下部が重要な役割を担っていることを明らかにした。

・扁桃体との関連

Depression Amygd PET study, 安静時血流量増加 (Drevets,2001)、治療後、この過活動が改善した。とくに左扁桃体。

・海馬との関連

恐怖の条件付け、その状況に置くだけで、すくみ反応 (フリージング) が生じる。

・帯状回との関連

前部帯状回 (情動領域) : 繊維連絡

が以下の構造物と見られる。すなわち、

扁桃体、中脳腹側被蓋野、黒質、青斑核、中脳水道周囲灰白質、側坐核、外側視床下部、前部島皮質、前頭眼窩皮質

自律神経反応、本能行動に関係

ヒトで ACC が障害されると、感情鈍麻、痛覚鈍麻、情緒不安定、性格変化

・視床下部・中脳辺縁系との関連

HPA axis

・ハミルトンのうつ病評価尺度スコア(HDRS)

17 点以上で抗うつ薬 (eg、三環系) 投与の効果が明らかだが、それ以下の軽症例だと？

うつ病の病態に関わる脳内基盤

岡本泰昌 (広島大) 精神神経学雑誌 111(2009)1330-1343

うつ病に関する神経回路は大きく、①扁桃体を中心とする情動伝達系回路と、②側坐核を中心とする報酬系回路に分けられ、これらの回路と前頭前野を中心とする認知機能を司る神経回路とが複雑に絡み合っ、うつ病の病態を形成していると想定されている。

文献： 1)、4)、23)

気分障害 (うつ病) の遺伝的基盤 (吉川武男ら) 2003

第 8 染色体

第 11 染色体

マウスで 強制水泳テスト 尾懸垂テスト における無動時間がヒトでの「うつ感受性」に相関すると考えて、それら無動時間を制御している遺伝子座を QTL(quantitative trait loci) 解析で求めた。

4) パニック障害(PD)

1960 年ごろ、抗うつ薬イミプラミンが、不安自体は続いているにもかかわらず、不安発作だけを特異的に抑制することが Kline (クライン)によって発見された。これを契機に、それまで不安神経症と呼ばれた疾患のうち、不安発作 (パニック発作) を主徴とする疾患がパニック障害と呼ばれるようになった。

{治療}

重要なのは、患者への病名と対処法の説明

抗うつ薬（SSRI あるいはイミプラミンなどの三環系抗うつ薬）

ベンゾジアゼピン系抗不安薬

認知行動療法

(GABA 減少)

Focus: 視床下部/自律神経系 (ANS) parafocus: 摂食障害、多飲水（水中毒）、睡眠障害

身体の過敏反応、動悸、発汗、不安、悪循環

ベンゾジアゼピン

パニック発作は、すべての不安障害にみられる症状である。

パニック障害の発作は自発的であることが特徴です。呼吸・循環・消化・前庭症状。

動悸、発汗、身震い、息苦しい、胸痛、嘔吐、めまい感、気が遠くなる、現実感消失。

広場恐怖：パニック発作を引き起こす可能性のある状況の回避と考えられる。

NB: 不安—回避の連鎖

不安(240)

英 anxiety, 独 Angst, 仏 angoisse [ang おしつけて狭く eng する意味] 哲学的定義では対象のある恐れ、fear, fright, Furcht, crainte に対して対象のない恐れをいう。特発性不安* free floating anxiety, frei flottierende Angst, angoisse flottante である。締めつけられる苦しい感じ、無に直面した限界状況* limit situation, Grenzsituation, 人間存在のせつぱつまった状態のときの感じをいい、これを味わって本当の人間存在がわかかるといふ。身体的には呼吸困難や狭心症のときに起こる。精神病ではうつ病や分裂病にみられ、また神経症の原因ともなる。精神分析では抑制された性欲から生ずるといふ。強迫や恐怖 phobia には不安がいつもある。うつ病では不安が頭や心臓部や胸内 precordial に局在して感じられる。不安ともいい、苦悶ともいふ。anxiete は心配、angoisse は苦悶、に当たる。

恐怖条件づけに關与する脳回路: **扁桃核** to and from

To: sensory info →thalamus→Amygd/BL

From: Amygd/Cent & BNST (分界条床核) → 闘争—逃走反応に介在する構造物あり。

- 3 視床下部の外側核 (自律神経系)
- 4 脳室周囲核 (副腎皮質ホルモン)
- 5 青斑核 (ノルアドレナリン)
- 6 傍小脳脚核 (呼吸数の上昇)
- 7 中脳水道周囲灰白質 (防御行動とすくみ姿勢)
- 8 橋網様核 (驚愕反応)
- 9 顔面運動神経 (恐怖の表情)

海馬: 恐怖条件づけの文脈 (空間に關する部分を含む) を処理する上で重要。海馬は、空間/知覚記憶 (where memory path) と物体/概念記憶 (what memory path) の合流点に位置している。Cf. **Burgess, Jeffrey, O'Keefe**, The Hippocampal and Parietal foundations of Spatial Cognition. New York, Oxford Univ. Press, 1999.

SSRI is the first choice for the treatment of Panic disorder

パニック障害患者 PET 検査で傍辺縁系領域 (側頭極) で活動性の亢進あり (Reiman et al.,1989b)。then activate Amygd and Hypothalamus, brainstem 活性化する。

NB: セロトニン系の調節が重要!

背側縫線核(DRN)から起こるセロトニン神経系の投射は、一般に青斑核(LC)を抑制すると考えられているが、LC から起こる投射は DRN のセロトニンニューロンを刺激し、正中縫線核(MRN)ニューロンを抑制する。さらに、DRN からの投射は、前頭前野、扁桃核、視床下部、中脳水道周囲灰白質などへ伸びている。NB: セロトニン系の調節が重要!

視床下部/自律神経系

.....

扁桃核が關わる恐怖条件づけによって成立する情動反応の発現は、動物一般に見られるもので、その脳内メカニズムとその成立の機制はヒトとラットで基本的には同じと考えられる。つまり自律神経反応 (心拍数の増加、過呼吸、血圧上昇、発汗、立毛、緊張感、不安感な

ど) を伴う「恐怖症状」や「パニック発作」が観察される。さらに、条件反射第二信号系が発達してヒトの段階になると、その発現過程に認知機構が大きく関わってくる。

うつ病・自閉症・パニック障害

精神病と神経疾患にはいまだ原因や発症のメカニズムが不明なものが多いが、大脳皮質の機能に変調を呈しているような疾患においても、ホルモンやモノアミンニューロンの異常が関連すると考えられるものが多い。たとえば、統合失調症、うつ病、自閉症、注意欠陥多動症候群(attention deficit hyperactivity disorders, ADHD)、パニック障害、PTSD などである。その中でも、最近患者の増加が著しい摂食障害は脳幹におけるモノアミン投射と多数のペプチドを含む視床下部の両方に深く関連する精神疾患とみなされている。

臨床精神医学の場での摂食調節障害として、過食と拒食がしばしば問題となるが、従来、過食症（神経性過食症、BN : bulimia nervosa）は摂食中枢の過度の興奮ないし促進として、拒食症（神経性食欲不振症、AN : anorexia nervosa）は摂食中枢の過度の抑制ないし満腹中枢の促進として生理学的に捉えられてきた。つまりは、摂食調節中枢のアンバランスであるすなわち、前述の摂食調節機能に関連する、種々の促進および抑制のホルモンとペプチドの相対的な作用による。臨床的には、摂食障害者は痩せることを目的に食べ物（カロリー）にとらわれ懸命に運動に励むなど、強迫的な中核症状を認めることから強迫性障害(Obsessive Compulsive Disorder, OCD)に類似した不安障害の一つとして考えられている。しばしばうつ状態を伴いセロトニン神経系の機能低下が想定されている。

なお、セロトニンはドーパミンと異なり、かなり強力な摂食抑制作用を持っている。選択的セロトニン取り込み阻害剤(SSRI)はシナプス間隙のセロトニン濃度を上昇させ、セロトニンの作用を増強することで抗うつ剤として用いられるが、同時にやせ薬として服用する人もいる。最近、SSRIのひとつであるフェンフルラミンが視床下部弓状核内に存在する摂食抑制ペプチド α -MSHを含むニューロンを興奮させることが報告された(Heisler et al., 2002)。近年、欧米や日本で多く見られる摂食障害(神経性食欲不振症や過食症)はうつ症状を併発するケースが多く、その発症のメカニズムにセロトニンの関与が指摘されている。

.....

広くリズムの障害は食欲(拒食や過食)や性欲の行動異常を引き起こすことがあり、これらの機能中枢は視床下部に存在する。とくに摂食障害は思春期の疾患として重要である。また、先に触れたように心身両面に顕在化する性衝動の発現は思春期に特徴的で、自我に同化しきれないもの、自分ではどうすることもできないものと感じさせられる厄介なものである。とくに、直接的に性衝動を行為化することがタブーとされている近代社会の中ではその行動は規制されている。

これらを全体的に調節しているものは、前頭前野を含む大脳皮質から辺縁系への制御システムである。それと同時に、前脳基底部や脳幹レベルから脳の上位中枢に広範囲に影響を与えている、ドーパミン(DA)、セロトニン(5-HT)、ノルアドレナリン(NA)などのカテコールアミン系・インドールアミン系、それにアセチルコリン系からなる広汎性投射ないし液性の調節機構がある。

摂食調節の神経回路

視床下部内の神経機構についてはいまだ不明な点が多いが、その中で、摂食調節の神経回路は最近の研究により飛躍的に解析が進んでいる。長い間、視床下部には外側野(LH)と腹内側核(VMH)に、それぞれ、摂食中枢(feeding center)と満腹(または肥満)中枢(satiety center)が存在するとされ、LHに存在するグルコース感受性ニューロン(グルコースにより抑制される)と、VMHのグルコース受容ニューロン(グルコースにより活性化される)により摂食が調節されると考えられてきた[大村と坂田、1996、参照]。しかし最近になって、多数の摂食関連ペプチドが同定され、この概念は次第に変化している。以下に詳しく述べられるように、視床下部は脂肪細胞から分泌されるホルモンであるレプチンや血中グルコース濃度、さらに迷走神経などを介して体内のエネルギーバランスの情報を得る。一方外界からの食物関連情報(視覚、嗅覚、味覚など)は大脳新皮質から海馬、扁桃体などの大脳辺縁系に送られ、情動記憶や好悪の評価が付け加えられて、視床下部に送られてくる。視床下部の摂食に関連するペプチドニューロンはそれらのさまざまな情報を統合し、食欲、摂食行動、消化管機能などの摂食関連機能を駆動すると考えられる。これは極めて単純化した図式(図39、図40)であるが、このように考えると、視床下部が高次脳機能と生体内液性および神経性情報を結びつけて、双方(脳と自律調節系)に出力する部位であることがよく理解できる。

\$ (図39、図40)

視床下部には摂食を促進する因子としてNPY(neuropeptide Y、ニューロペプチドY)、ORX(orexin、オレキシン)、MCH(melanin-concentrating hormone、メラニン凝集ホルモン)、AgRP(agouti-related polypeptide)、ghrelinなどが明らかにされている。反対に摂食を抑制する因子としてはCRH(副腎皮質ホルモン放出ホルモン、室傍核にみられる)、TRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)、 α -MSH(α -melanocyte stimulating hormone、 α 色素細胞刺激ホルモン、弓状核にみられる)、CART(cocaine- and amphetamine-regulated transcript)などを含むニューロンが明らかにされている。とくに最近注目されているのはMCHで、その細胞体は視床下部外側野にのみ存在するが、大脳皮質から脳幹にいたる広い範囲に投射線維を与えている[Bittencourt et al., 1992]。その特異的受容体は弓状核、腹内側核などの視床下部の他に、扁桃体BL核、側坐核殻部(shell)などに存在することがSaitoら(1999)により証明された。また、げっ歯類の側脳室内にMCHを微量注入すると摂食が促進され[Matthes et al., 1996]、逆

に MCH 欠損マウスでは摂食が抑制される [Shimada et al., 1998]。なお、MCH の広範囲にわたる投射系からみて、その機能は摂食作用に限らず、広く自律機能に関与するものと考えられる [Kawano et al., 2002]。多様なペプチド/ホルモン・ネットワークによって構成されている視床下部内の摂食調節機構に対して、抑制系のセロトニンやヒスタミン、促進系のノルアドレナリンがさらに広範な制御を行なっている。また、遺伝性肥満マウス (ob/ob) の病因遺伝子 *obese gene* の産物であるレプチン (leptin、痩せる) [Friedman and Halaas, 1998] は、脂肪細胞から分泌されるホルモンで摂食を抑制する。

なお臨床上、摂食障害 (eating disorder) として、神経性食欲不振症 (anorexia nervosa) と神経性過食症 (bulimia nervosa) が認められる (後述、26 節)。

多様な視床下部のはたらき

脳のモノアミンニューロン系もまた、生体の自律調節の中核である視床下部の機能に深く関与している。たとえば、下位脳幹縫線核のセロトニンニューロンは生体リズムの中核である視床下部の視交叉上核に豊富な線維投射を持っており [Steinbusch, 1981]、セロトニンの覚醒・睡眠に対する作用は視床下部の機能と密接に関連している。さらに、ドーパミン線維とセロトニン線維は共に内側前脳束を上行し、視床下部外側野を通過するが、この部の軸索分枝により、これらのモノアミンが視床下部機能に影響を与える可能性が指摘されている。視床下部外側野を破壊すると摂食が低下するため、この部位は以前より摂食を促進する中核であると考えられきたが、最近になって、ORX や MCH などの摂食を促進するペプチドを含むニューロンが外側野に局在することが明らかにされた [Bittencourt et al., 1992]。人を含むすべての動物で食物が必須の報酬刺激であることを考えると、報酬系で重要な働きを持つドーパミンが視床下部の摂食調節機構となんらかの関係を持つと考えるのは当然である。なお、ORX の投射域も、小脳を除く中枢神経系全体にわたっており、神経分泌、体温調節、覚醒・睡眠サイクルなどへの関与が強く示唆されている。因みに、昼間、過度の眠気と情動脱力発作を起こす“ナルコレプシー”の病態生理は、ORX の神経伝達の障害による。

実際、ラットに食物を提示すると、前頭皮質や側坐核でドーパミンが放出されることが知られている [Ahn and Phillips, 1999]。視床下部外側野の MCH ニューロンはこれらの部位にも多くの線維を送っており [Bittencourt et al., 1992]、また MCH に対する受容体も側坐核の shell や大脳新皮質の錐体細胞に多いことが報告されている [Saito et al., 1999] ので、これらの領域でドーパミンと摂食関連ペプチドが作用を及ぼし合っている可能性がある。

摂食は基本的には体内のエネルギーバランスによって調節されているが、さらに外からのさまざまな刺激やストレスによって左右されることは、われわれの日常生活でもよく経験するところである。それらの刺激は大脳新皮質から大脳辺縁系 (海馬や扁桃体) を介して視床下部に伝達されるが、同時にモノアミンニューロンによって、より強い情動刺激として摂食調節機構に影響を与えられている。

視床下部の主要な機能の1つである生殖機能にも、モノアミンは関係している。動物にとって異性が報酬性刺激であることを考えると、側坐核や視索前野(preoptic area, POA)に軸索終末を送るA10ドーパミンニューロンが性欲と関係することも当然と考えられる[Mitchell and Gratton, 1994; Fiorino and Phillips, 1999]。しかしながら、摂食調節機構にくらべて、性機能調節の神経回路はいまだ不明な点が多いことから、モノアミンニューロンによる性機能への調節機構は十分には解明されてはいない。

このようにみえてくると、モノアミンニューロンの機能は多様であり、一見それらの間には機能的な関連がみられないように思えるが、実は視床下部においても、ストレス応答、性機能、摂食などは互いに機能的な相関を持っていることが最近明らかになった[Dueck et al., 1996]。たとえば、視床下部室傍核のCRHニューロンは下垂体前葉のACTHを分泌させ、副腎皮質からのグルココルチコイド放出を促進し、ストレス応答に重要な働きを持つが、CRHは脳内で強力な摂食抑制作用を発揮する。さらに、室傍核には性ホルモンであるエストロジェンに対する受容体(エストロジェン受容体 β)が発現し、エストロジェンはこの受容体を介してCRHの分泌を調節していることが明らかにされている[Isgor et al., 2003]。また、強力な摂食促進作用を持つ弓状核内のNPYニューロンはグルココルチコイド受容体とエストロジェン受容体 α の両方を持っている[Hisano et al., 1988; Sun and Yu, 2000]。さらに、NPYニューロンは室傍核に軸索終末を送り、CRHの働きを抑制することで摂食促進に働くと考えられる。このように、ストレス応答～性機能～摂食調節は互いに影響しあい、協調して調節を行っている。これらの視点に立った神経・精神活動の病態研究とそれに対する治療策の立案が期待される。

ファゴスとエロス

食欲、性欲、生存欲

視床下部の情動機能はより高位の脳部位によって神経性に制御されている。これまで見てきたように、視床下部には①大脳皮質とくに前頭葉(前頭前野、補足運動野)、②扁桃体、③海馬、④脳幹から多種多様な情報が運ばれてくる。外界からの刺激に対して、それらが動物(生物体)にとって益になるか害になるかの価値判断を扁桃体が行なっている。益になると判断されるときには生体に快情動が起り、反対に害と判断されるとそれは不快情動を伴う。

脳幹レベルでの情動的判断は、延髄から視床下部にわたって分布するドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、アセチルコリンなどを産生する種々の神経細胞と脳幹内に分枝を与えながら前後の方向に走る内側前脳束(medial forebrain bundle)や背側縦束(dorsal longitudinal fasciculus, Schütz 束)などの軸索集団の働きの総和に基づくものであろう。その結果、動物は対象に対して、接近行動や逃避行動や攻撃行動を行なう。食欲、性欲、生存欲などの「動因」が生物体の内的欲求として存在するときには、食物(餌)、異性、水、

敵・味方など、その「誘因」となる対象にたいして適切な行動選択がなされる。動物には反射的行動しかとれないものから、一段と発達・進化した行為が可能なものまでさまざまである。

業か煩惱か

発達した動物の脳内には、おそらく海馬の「記憶機能」の助けを借りて、扁桃体が演じる「判断機能」を支える何らかの機構が備わっているように思われる。これらの内、「高次」と言われるものとしては、金銭欲、支配欲、名誉欲などと呼ばれるものがあり、前頭葉皮質とくに前頭前野が関わる「社会・生物学的」レベルのものである。大脳皮質 - 視床下部神経路が上述の価値判断に参加することによって「より高次の」行動のパターンが選定される。このレベルでの「価値判断」を支える根拠として使われるものは、「海馬が関連する」記憶から一段と発展した「大脳新皮質が関与する」記憶であることは、認知・認識の項で生物学的に考察したことによっても明らかであろう。

皮質レベルにしる、皮質下レベルにしる、動物が判断し行動に移るまでの過程には上述の視床下部求心路が関連し、判断結果を行動に移す形態基盤には、「運動に関連する視床下部遠心路」とくに脳幹・脊髄内の運動神経細胞に軸索終末を送る視床下部・被蓋線維、視床下部（室傍核や外側部から）・脊髄路、網様体・脊髄路などの下行投射路が関与する（佐野 2003、参照）。この方面のさらなる研究成果に俟たなければならない。

自律調節的機能を知的活動に高める

一般的に視床下部のもつ本能あるいは自律調節に関する機能は、ややもすると「低次」の脳機能とみなされている。「低次」/「高次」の問題はさて置き、これに対して、大脳新皮質が著しく発達した動物、とくにヒトにおいて視覚・聴覚系の機能発現がみられ、その知的活動が文化・芸術の精神領域に関わりを持つようになるとき、そこに能動的性格を持つ豊かな演出が、logos（知）と pathos（情）との共演として高度に表現されることになろう。しかしながら、嗅覚・味覚系の機能発現と関係した phagos（食）と eros（性と愛を混交して使用）のような元々視床下部によって演出される本能的、根元的な生体機能が、ヒトにおいては知的な芸術的レベルにまで昇華されて、「食」の文化や「恋」と「愛」の文化を築き上げている。このことは下位の脳が、思考や判断のような高次神経機能に強い影響を与え得ることを示している。その際、視床下部のさまざまなペプチドや下位脳幹のモノアミンが大脳皮質に働きかける役割を担っていることになる。

神経性伝達と体液性伝達

精神機能と内分泌とが関連していることは古代ギリシアの体液説のころから注目されていたが、近年、キャノンらのホメオスターシスの概念やパブロフの条件反射学などが神経

生物学や医学の分野に導入されるにつれて、精神医学の領域においても新たな認識が得られるようになった。気分・情動の変調、意欲の低下、食欲、性欲、覚醒・睡眠のリズムの異常などが多くの慢性内分泌障害患者に見られる。

内分泌系は生体内の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。そして自律神経系と相呼応して、生体の内部環境の維持（ホメオスターシス）に大きな役割を演じている。そしてその中枢は視床下部-下垂体系にあり、副腎皮質（hypothalamo-pituitary-adrenal 系、HPA）、甲状腺（hypothalamo-pituitary-thyroid 系、HPT）、性腺（hypothalamo-pituitary-gonadal 系、HPG）など末梢の内分泌器官を支配している。なお、視床下部ホルモンおよび下垂体ホルモンについては25節を参照されたい。

これらの液性の内分泌調節系、とくに性ホルモンの影響は、前述（25節）した脳の性差を基本的に反映して、性行動（生殖、育児、広くは社会的振舞など）に現われる。ここでは内分泌精神医学という分野には深くは立ち入らないが、女性に起こる月経周期や生殖過程に関連した精神障害、妊娠や産褥に関係した精神障害はこの軸（axis）に沿って見られる異常現象である。思春期、更年期、老年期など人生の節々におこる身体および精神の機能変調は基本的には内分泌・自律神経系に基づく環境（内部および外部の）適応の障害として捉えられる症状である。

なお視床下部への自律神経系入力に関しては、ほとんどすべての感覚をあげ得るが、その中で最大のものは内臓感覚を含めての体性感覚であろう。ここで強調しておきたいことは、動悸、血圧上昇、立ちすくみ、発汗などの自律神経反応ないし反射を惹き起こす情動表出の問題である。その自律系反射は、視床下部を“最高中枢”として、ここからの神経線維の連絡系として、延髄の迷走神経背側核や孤束核などに室傍核(PVN)からの投射が行なわれている他、液性（ホルモンや伝達物質）系としては、脳下垂体への流れがある。この系を衝く視点は今後更なる研究において期待される重要な点である。

動物の行動を支配する視床下部

身体末梢部から視床下部領域へ至るシグナルはニューロン網を介する神経性伝達と、循環血流を介する体液性伝達による。個体および系統発生学的にみても、また解剖生理学的にみても、その上位にある高次の中枢は大脳辺縁系（扁桃体、海馬、帯状回など）と、さらに大脳皮質連合野（とくに前頭前野）とに在り、連合野・辺縁系・視床下部の間の相互関連性から判断しても、意志（voluntas）、感情（pathos）、理性（logos）、愛（eros）などが色濃く影響を与え、動物の行動を支配することになる[*Vincent, 1993 参照*]。

脳内アミンニューロン(DA, NA, 5-HT)の分布と投射

DA(ドーパミン):

脳内ドーパミン作動性ニューロンの投射系：脳における主要なドーパミン神経核は、線条体へ投射する黒質緻密層、前頭皮質および帯状皮質、側坐核やその他の辺縁領域に投射する腹側被蓋野ならびに下垂体に対してドーパミン作動性の調節を行なう視床下部の弓状核から成る。

5-HT(セロトニン):

脳内セロトニン作動性ニューロンの投射系：脳におけるセロトニン作動性の主な核は、脳幹縫線核である。ただし図では、核は強調されており、その広範な投射は著しく単純化されている。

NA(ノルアドレナリン):

脳内ノルアドレナリン作動性ニューロンの投射系：

脳幹に位置する小さい核、青斑核、を形成するニューロンから発して、大脳皮質、海馬、視床、小脳皮質など広範囲に投射する。

.....
.

視床下部ペプチドニューロン系と情動機能

内分泌系・自律神経系の最初中枢

間脳視床下部に存在するホルモンが脳下垂体の機能を制御することがハリス [Harris, 1948]によって指摘されて以来、視床下部は内分泌系の最初中枢であり、自律神経系や情動反応の表出のための中心的な場であるとされてきた。視床下部は、睡眠、生体リズム、性機能、エネルギー代謝、水分代謝、体温調節など、広範囲な生体の自律調節を司る他に、補食、闘争、性などに関係する本能行動や感情の表出などに関わる重要な小さな領域（脳の総重量の約0.5%）である。解剖学的には視床下部は多くの神経細胞の集団（神経核）から構成され、それらはしばしば機能的単位としても働くことが知られている。大脳皮質や小脳と異なり、視床下部では幾多のペプチド作動性ニューロンがその機能に重要な役割を演じている。たとえば、下垂体機能を調節する神経内分泌ニューロンは視索前野、室傍核、弓状核など特定の神経核内に存在し、その軸索を正中隆起の外層に終止させて、種々の神経ペプチドを下垂体門脈系毛細血管叢に放出する。すなわち下垂体門脈系を介して、前葉細胞に働きかけホルモンを分泌させる。（次項の注を参照）。

視床下部**ホルモン**と下垂体ホルモン

さらに、生体リズム、睡眠、摂食調節などに関連するペプチドニューロンも多く見つかっている。視床下部のもう一つの特徴は、これらのペプチド性ニューロンの機能が末梢ホルモンによって液性に制御されていることである。下垂体を調節するペプチド（視床下部のニューロンが作るホルモンであるために視床下部ホルモンと総称される）は下垂体前葉から

のホルモンの分泌を調節し、さらに下垂体前葉ホルモンは甲状腺ホルモン (T3 と T4) 、副腎皮質ホルモン (グルココルチコイド) 、性ホルモン (男性/オスでは精巣で作られるアンドロジェン、女性/メスでは卵巣で作られるエストロジェンとプロジェステロン) を分泌させる。これらの末梢 (性) ホルモンは多くの生体臓器を標的としているが、視床下部にも働いて、それぞれ、TRH、CRH、LHRH の分泌を抑制する。これが、いわゆる負のフィードバック機構であるが、メスでは排卵前に卵胞が成熟し、血中の発情ホルモン (エストロジェン) の濃度が周期的に上昇し、LHRH-LH の分泌を誘導し、排卵を起こすような正のフィードバック機構も存在し、末梢ホルモンの中樞作用は単純なものではない。これに対して、オスの生殖機能には周期性がなく、精子の形成は常時連続的に起こっている。

A] : 視床下部ホルモン

には、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) あるいは性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 、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) 、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) 、およびソマトスタチン、プロラクチン [放出] 抑制ホルモン (PIH) などがある。

B] : 下垂体前葉 (腺下垂体) ホルモン

には、性腺刺激ホルモン (黄体形成ホルモン/LH と卵胞刺激ホルモン/FSH を併せて gonadotropin/Gn という) 、成長ホルモン (GH) 、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 、乳腺刺激ホルモン (プロラクチン) 、および β -エンドルフィン、 α -メラニン細胞刺激ホルモン (α -MSH) などがある。

この他に、内分泌機能を持つ室傍核および視索上核内の大型ニューロンで合成され、軸索内を輸送されて下垂体後葉 (神経下垂体) の血管に放出される、バゾプレッシン (vasopressin, VP or antidiuretic hormone, ADH : 昇圧作用および抗利尿作用を持つ) とオキシトシン (oxytocin, OXY : 子宮筋の収縮および射乳作用を持つ) がある。前葉ホルモン分泌系の下垂体門脈系に対して、後葉ホルモン分泌系は視床下部神経分泌系あるいは視床下部下垂体系と呼ばれる。

[精神医学テキスト、川村、2000、図 I-17 (本書の図 3 8) を参照]

4 a) **全般性不安障害** Generalized anxiety disorder (GAD)

cf. 0) 以下の分類表を参照

F4 神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害

(Neurotic, stress-related and somatoform disorders)

Primary の医療現場で commonest で以前の不安神経症

Angustneurose に近い。

うつ病症状は、過去に起きたことに基づいているのが特徴であるのに対して、GAD 症状は、将来の危害の予期に関係している。d h, 将来の否定的な出来事を予期する傾向が高い。

ここでも、恐怖条件づけ—扁桃体がこの基本的プロセスで重要。分界条床核（扁桃体延長部の一部）が不動性不安において重要という仮説がある。

海馬は、葛藤(Gray and Mc Naughton, 1996)または回避が関係する複雑な状況において関係があると考えられている。

GAD 患者の脳画像

扁桃体の体積の増大、側頭極におけるベンゾジアゼピン受容体結合の異常（結合能の低下）、前頭葉に於ける活動量の上昇

下前頭葉皮質と辺縁系が、（またセロトニン系が）GAD の発症に何らかの役割を果たしている。

不安の発生—進化論的考察

不安は、恐らく思うに、長い歴史の結果であり、危険信号への反応として発生したものが、歴史の過程で、同様な危険を回避するという一連の反応傾向を形成するに到った。そして、発達段階において適応性が向上するにつれて、様々な恐怖反応が出現した。

アメフラシ—条件づけ・感作—セロトニン・Kandel, 1983

アメフラシでも単純な条件づけと感作が生じます。より複雑な有機体では、条件反応に、感情、認知、運動の要素が絡んで不安反応となります。・・・アメフラシでは、シナプス前促進により、条件づけの結果セロトニン放出が増加します（Kandel ER, : From metapsychology to molecular biology: expolations into the nature of anxiety, Am J Psychiatry 140 (1983) 1277-1293)

5) 統合失調症(SCZ) と 躁鬱病 (双極性障害)

抗精神病薬 認知機構 相貌認知 (紡錘状回) working memory (作業記憶)

上側頭回、前頭前野、被殻 (putamen) 黒質緻密質 (SNc) ・腹側被蓋野(Nigra & VTA, A9,A10) Dopamin, and Glutamate フェンサイクリジン

Focus: 大脳皮質 (連合野)、プラス 小脳、辺縁系

意識、認知障害、社会性の障害、

- ・ 躁うつ病という言葉は、うつ病を含めるか否かが曖昧であるため、アメリカ精神医学会の診断基準に従って、双極性障害と呼ばれることが多い。

.....

「脳科学の時代」と精神分裂病研究の課題（岡崎祐士）

（岡崎祐士：精神医学・42(2)：185-194, 2000 より）

はじめに

精神分裂病（以下分裂病）研究における最大の隘路は、その病変が未だ不詳であることと筆者は考えている。分裂病概念はアルツハイマー病（AD）よりも約10年早く脳病理の存在を想定され、早発性痴呆として提起された。しかし、幾多の努力にもかかわらずADのような特異的脳病変は見いだされず、1960年代まで「もはや形態学的研究では分裂病には接近できない」という締めが支配する時代（松下³¹⁾）を経験しなければならなかった。それだけにIngvarとFranzén¹⁹⁾、あるいはJohnstoneら²¹⁾の脳画像法による分裂病脳病理再発見の報告は、精神医学界に衝撃を与え、脳病理解明の期待を抱かせた。その後の20年余の研究は分裂病の脳病理をどこまで明らかにしたのであろうか。

この20年の分裂病脳病理研究の特徴は、脳画像研究（形態、機能）の進歩が神経病理・神経化学的研究を再活性化したものと言える。神経心理学的、精神生理学（認知神経科学）的症候学的分裂病研究においても脳画像研究知見との関連が意識され実施された。遺伝医学的研究も1980年代後半に分裂病をはじめとする精神疾患に適用されるようになったが（Sherringtonら⁴⁴⁾）、ゲノム研究の大部分が末梢血DNAによるものであり、脳における遺伝子発現の検討はまだ極めて少なく、分裂病における遺伝子研究と脳病理研究とのリンクは今後の焦眉の課題である。

一方、分裂病が患者個人のみならず、家族や社会に与える損失が論じられるようになったアメリカ合衆国における分裂病の直接医療費は米国では年間1兆円強（Andreasen⁴⁾）、社会的損失を含めた試算は年間3.8兆円との報告がある。我が国の人口を米国の1/2とし、種々の条件の違いを無視して推計すれば直接医療費約5,000億円、社会的損失を含めると1.9兆円程度となる。実際、筆者が入院分裂病患者（約20万人）のみの医療費から推計した年間入院医療費のみで7,000億円弱であった。

このような社会的要請は、脳科学委員会の戦略目標（1997）において、10年後にアルツハイマー病、20年後には分裂病や躁うつ病の予防法確立というタイムテーブルが提起されていることと無縁ではないであろう。

分裂病研究者は、脳の病理とその成因の解明を通じて、分裂病治療の革新と予防の展望を切り開く責任を負っている。ここでは分裂病研究の課題を、主に脳病理の解明の現状に絞って検討したい。

分裂病研究の歩み、この30年ほど

この30年ほどの間の分裂病研究における出来事を筆者なりに列挙した（表1）。1968年

刊の「分裂病の伝達 The Transmission of Schizophrenia (Rosenthal と Kety 編)」と題する 1 冊の本は、米国を中心に隆盛を極めた分裂病心因論を基本的に克服するに十分なインパクトを持っていた。デンマーク養子研究は、心因論が依って立つ生後環境は分裂病の主たる成因としては否定されることを示した (Kety ら²⁵⁾)。同書中では、分裂病への遺伝因の関与を確認する研究が大勢であったが、遺伝率は従来の推計よりも低く、単一遺伝子説の説明可能性は小さく、ポリジーン説を含む多因子遺伝説に依らなければ、分裂病伝達の様相は説明が困難と考えられた。したがって、遺伝因の関与は確認されたが、環境因の関与も前提とされたのである。養子研究自体、原理的に出生までの環境因は否定できない。そしてデンマークの高危険児研究によって、妊娠・分娩障害が分裂病罹患のリスクファクターである可能性が示された (Mednick と Schulsinger³²⁾)。以後 high expressed emotion (EE) という家族成員の批判的・陰性的感情表出、ライフイベント、さらに冬季出生、胎生期インフルエンザ流行、胎生期低栄養などリスクファクター候補が次々と報告された。

Carsson と Lindqvist¹⁰⁾ により 1960 年代に抗精神病薬のドーパミン伝達遮断作用が推論され、ドーパミンの分裂病病態への関与が提唱された (Randrup ら³⁹⁾)。1970 年代に入ると抗精神病薬の分裂病治療用量と in vitro ドーパミン遮断力価の見事な相関が示された (Seeman ら⁴³⁾ ; Snyder ら⁴⁵⁾。薬理生化学的側面から分裂病脳病理の存在が確からしくなった。ドーパミン伝達異常仮説はその後、死後脳研究の焦点になったが、ドーパミン受容体異常の一致した結果は得られていない。PET によるドーパミン D₁ 受容体数減少の報告がなされたが (Okubo ら³⁴⁾)、死後脳所見と一致しない。ドーパミン受容体遺伝子変異も Arinami ら⁶⁾ を皮切りに報告された。しかし今のところ関与があるとしても小さな効果と考えられている。

分裂病におけるもう 1 つの脳病理存在の証拠は、Ingvar と Franzen¹⁹⁾ の局所脳血流、あるいは Johnstone ら²¹⁾ の CT スキャンによる分裂病脳病理再発見の報告である。これはその後の死後脳研究、MRI、PET、SPECT、最近では fMRI による分裂病の形態および機能的脳病理所見の集積に導いたのである。初回エピソード分裂病の画像研究および死後脳研究 (Akbarian ら²⁾) によって、発病時にはすでに脳病理が存在し、かつその起源が神経細胞の遊走や形成不全あるいはアポトーシス異常などの発達障害に遡る可能性が示唆された。

これらの知見と分裂病の思春期以後の発症過程を統合的に説明しようとする仮説が登場した。1 つは神経発達障害仮説であり、もう 1 つは神経発達障害も含めて分裂病の発症に至る経過や臨床症状全般を説明できるとするグルタミン酸受容体感受性低下仮説 (Olney と Farber³⁷⁾) である。

どちらも、分裂病では成人脳においては神経回路網 (ネットワーク) の発達の形成に障害があり、正常に作動しないという病態生理の存在を想定するのである。

分裂病の脳病理の局在とその性質

分裂病脳病理研究の現状を脳画像 (特に MRI) および死後脳所見によって見てみたい。

MRIによる脳病理所見

表2にLawrieとAbukmeil²⁸⁾の1996年までの10年間に出版された40のMRI知見のメタ分析とWoodruffら⁵³⁾の知見などから作成した分裂病患者の脳形態学的知見のまとめを示した。矢印は対照との比較における知見の主な傾向(増加、減少)を示し、%は体・容積の平均的な差異を示している。

頭蓋内容積は小さくはない(出生時頭囲は小さいとの報告あり)が、全脳体積は小さく、脳脊髄液(CSF)腔は大きい。これは脳の萎縮なのか発達不全なのかという問題を提起する。皮質(灰白質)体積は小さいが白質体積は小さくない。これは神経細胞が少ないか小さいかを推定させ、それにもかかわらず神経線維連絡は減少していないのかという設問を喚起する。

CSF腔では側脳室、第三脳室の拡大が高頻度である。シルビウス裂、大脳縦裂前部、あるいは脳溝全般の開大も認められる。側脳室拡大は体部が最大であるが、前角、下角、後角の拡大も高頻度である。

脳実質では辺縁系の海馬傍回や海馬・扁桃体複合など側頭葉内側部体積が小さい。しかし扁桃体所見は神経病理では再現されない。視床が小さいとの報告がある。線条体、特に尾状核は大きいという報告が多い。皮質では側頭葉(特に上側頭回)体積が小さい。前頭葉もわずかだが体積、特に皮質体積が小さい。一方、前頭葉・側頭葉の白質は小さい傾向の報告があるが、あまり一致しない。脳梁は小さいとの所見が大勢だが、後述のように神経病理所見では逆の傾向の所見がある。このほか脳正中中部構造の異常、特に透明中隔嚢胞の高頻度、同じく第四脳室開大や小脳(虫部)が小さいとする報告がある。脳梁の変形も報告されている。このように、脳全般、1か所に局在しない多部位の異常所見が特徴である。その中でも側頭葉と前頭葉皮質、側頭葉内側部を主とする辺縁系構造、小脳、皮質下の視床、基底核、および側脳室・第三脳室周囲構造に構造異常の焦点がある。また、これらの所見は、特に男性においては脳の左側に強いという傾向がかなり一貫して認められる。分裂病が左半球障害かという仮説(Crow¹³⁾)があるが、左側脳構造異常のみで分裂病症状を説明することは難しい。

これらの所見が分裂病特異的か否かは、一卵性双生児分裂病不一致例のMRI所見が示唆的である。15組中13組以上が罹患か非罹患かをMRIの側脳室拡大や海馬前部のサイズ縮小により盲検的に弁別されたという(Suddathら⁴⁸⁾)。この所見は分裂病罹患とのかなり特異的な関連が示唆される。その後同グループのTorreyら⁴⁹⁾は対象を追加し検討したが、脳室拡大の弁別力は下がり、海馬・扁桃体では同程度の弁別力が再現された。またCT知見であるが、不一致一卵性非罹患者の脳室脳比(面積)は、罹患双生児と健常対照双生児の中間値であった(Reveleyら⁴⁰⁾)。遺伝子型を同じくする非罹患一卵性双生児は、健常双生児より脳室が大きいが罹患した双生児はさらに大きい。筆者らも同傾向の所見を認めた(Okazakiら、1994)。

この罹患一非罹患双生児間の差異はいつ生じるのか。初診未治療分裂病患者にも灰白質の有意な減少と CSF 腔の有意な拡大が確認されている (Zipursky ら⁵⁴⁾)。したがって脳の形態学的変化は、臨床的に診断される以前から始まっている可能性があるかと推定されている。

この可能性を検討する方法の 1 つは、分裂病スペクトル障害 (単純型分裂病、分裂病型障害) を分裂病前駆状態類似と見なし、その画像所見から推定するという考え方がある。倉知²⁷⁾ は、この方法で分裂病と比肩しうる側脳室の体部・下角拡大・大脳縦裂前部開大と前頭葉軽度萎縮所見を認めた。一方、Schulsinger ら⁴²⁾ は、CT スキャンにより分裂病型障害は健常対照者よりも側脳室が小さい傾向があったという逆の結果を報告しており、今のところ知見は一致せず、予見的な研究が必要である。

また、これらの分裂病脳画像所見は非進行性とする知見が大勢であるが (Lawrie と Abukmeil²⁸⁾)、DeLisi ら¹⁴⁾、Gur ら¹⁸⁾ はわずかながら有意な変化を認めたと報告している。DeLisi ら¹⁴⁾ は 50 人の分裂病患者と 20 人の対照者について 5 年後の変化を検討した。分裂病患者の左右大脳半球と左側脳室にはわずかながら有意な変化が認められた。対照選択、加齢、薬物などの治療、疾患の二次的影響 (例: 自閉生活) などを考慮した検討が必要である筆者らの追跡研究対象である一卵性双生児分裂病不一致例の 5 年後再スキャン例を図に示した。視察的に判定できるほどの変化があるか否か現在検討中である。

このように脳 MRI 所見からは、量的な小さい変化ではあるが、分裂病の脳に構造的異常が存在することが十分考えられる。これが単に量的異常 (例えば量的形成不全) なのか、質的異常なのかは、MRI の volumetric study ではわからない。筆者らは、MRI diffusion weighted imaging を一卵性双生児分裂病不一致例に適用し、軸策走行の乱れがあることを示唆する所見を報告した (Matsuo ら²⁹⁾)。分裂病脳構造異常の画像研究も、質的な異常を検討できる方法の開発が必要である。また、分裂病の脳構造異常は臨床的に分裂病と認められる初期にすでに生じており、発病前からの変化である可能性がある。その構造異常が進行性という証拠は今のところ乏しいが、一部構造の進行性変化を示唆する報告もある。

神経病理所見による分裂病脳病理の性質

死後脳神経病理所見は、ミクロな脳病理とその性質に関する情報も提供する。表 3 に見るように脳実質および CSF 腔諸構造のマクロ所見は、脳梁が厚く扁桃核が小さくない以外は MRI 所見と同方向の結果が報告されている。すべての分裂病死後脳が共通の所見を示すものでないことは MRI の場合と同じである。

脳病理標本は通常 MRI 対象患者より高齢であり、標本固定の影響をはじめとする方法的諸問題をクリアした大標本の知見は少ない。しかし、神経病理所見は MRI では検討できなかった側坐核、視床背内側核、黒質、中脳水道周囲灰白質などの神経核以下の小構造の検討も可能であり、いずれも分裂病では対照より小さかった。また、画像では検討が困難な細胞構

築学的検索が実施され、海馬傍回・海馬、前頭前野、帯状回前部における細胞配列の不整、および細胞の位置異常、つまり通常発達の存在しないはずの皮質深部層や白質にとどまっている nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d) 細胞 (Akbarian ら²⁾) や pre- α 細胞 (Falkai ら¹⁵⁾) が見いだされている。皮質層は radial glia に導かれた神経細胞が皮質表面に向かって内から外へと移動して形成される。この神経細胞とグリアの相互作用過程には神経栄養因子の N-CAM (神経細胞接着因子) の関与が推定されている。海馬で N-CAM 陽性細胞の発現が少なかったという報告がある (Barbeau ら⁸⁾)。

また前頭前野、帯状回、上側頭回や海馬・海馬傍回では神経細胞サイズが小さいという所見が比較的一致して観察されている。その他視床背内側核や側坐核の細胞数、あるいは小脳プルキニエ細胞の減少も報告されている。帯状回では GABA 系介在細胞の減少 (GABA_A 受容体の増加) と垂直軸索線維 (グルタミン酸系) の増大、カテコラミン神経入力が増大も認められている (Arnold と Trojanowski⁷⁾)。

これらは全体として、皮質 (灰白質) 形成不全を示唆しており、マクロな灰白質体積の減少に対応している可能性がある。しかも脳室周囲と中脳水道周囲を除いてグリアの増加は認めない報告が大勢であり (Stevens⁴⁶⁾)、グリア細胞反応を伴うような通常の出生後脳侵襲の可能性は今のところ少ないと考えられている。したがって分裂病脳病理の性質として、胎生期以前起源の変化かグリア反応を伴わない未知の脳侵襲過程が想定される。

また、細胞位置異常などの細胞構築の異常は、対応する神経線維連絡の乱れを示唆する (Stevens⁴⁷⁾)。軸索、樹状突起、シナプスや関連蛋白、mRNA によってこの線維連絡や結合障害 miswiring あるいは disconnection 仮説が検討されている。

しかし、分裂病の脳病理に関する細胞レベル以下の検索は膨大な作業を要するため、部位も前頭葉・帯状回前部と側頭葉やその内側部の一部に限られている。現在は、画像研究と併せて、検索部位を拡大して脳病理の全体像を明らかにしていく段階であるが、その効率を高めるには適切な仮説が必要である。

現在の陽性所見からは分裂病患者の脳には、発達的な神経連絡異常が想定される。どのレベルの異常がプロモートしているのか、その主因は何かは今のところ詳らかでなく、遺伝子発現を含めた広範な検討が必要である。神経伝達系については、ドーパミン系は一次性異常というよりも GABA 系とグルタミン酸系の異常との関連で生じている異常の可能性もある。しかし、遺伝子変異研究ではドーパミン受容体遺伝子が分裂病では最も陽性知見が多く、依然としてドーパミン系は重要である。セロトニン系も非定型抗精神病薬の薬理作用との関連で 5-HT₂ 受容体が注目されており、遺伝子連鎖研究、関連研究ともにドーパミン同様陽性所見もある (Karayiorgou と Gogos²³⁾)。

このようにマクロな灰白質形成不全、神経細胞サイズと位置の異常、神経線維連絡・結合異常、神経伝達系異常、さらに受容体や細胞体、線維の構成成分の異常が独立なものか、相互に関連しているのかは今後の研究の焦点の 1 つである。

分裂病の脳病理所見に基づく病態生理仮説

脳画像や死後脳所見と症候学や認知神経科学的知見を統合して、分裂病の脳病態生理機構を説明しようとする仮説がいくつかある。その大部分は前頭葉－辺縁系（＋皮質下諸核）仮説である。他の特徴的なものとして前頭葉－視床－小脳仮説がある。

辺縁系は、伊藤²⁰⁾によれば内部世界が実現されている脳領域であるが、すべての外界情報は当核感覚野で処理された後、感覚情報処理／感覚出入り管理／分脈分析などが想定されるキー構造としての海馬・海馬傍回、および感情の評価・色づを行う扁桃体に集まる。この部位は上述したように分裂病の脳病理所見が最も収斂する。

倉知²⁷⁾は、前分裂病者には扁桃体・海馬系など側頭葉内側部を主とする脳の構造的変化によって認知的枠組み（フレーム）の偏りが生じており、思春期になるとストレスも関与して辺縁系ドーパミン過剰伝達が生じ、前頭葉眼窩面を含む「社会性関連回路」の逸脱した活動、その結果活動期精神病症状に至るとするフレーム・ドーパミン仮説を提唱している。彼らは幼仔期海馬傍回損傷ラットにおいてヒト思春期相当期以後に扁桃体ドーパミン過剰活動を見いだした。Freedman らのグループ（Adler ら¹⁾）の仮説は、海馬の感覚関門機能 sensory gating を重視している。分裂病患者および血縁親族には反復音刺激に対する誘発電位（P50）の抑制不良が認められるとして、連鎖研究を行いニコチン性コリン受容体 $\alpha 7$ 画遺伝子（15q14）とロッドスコア 5.4 の有意な連鎖を見いだした。また海馬（特に CA3 領域）のニコチン性コリン受容体の減少を認め（Freedman ら¹⁷⁾）、コリン性細胞による抑制性 GABA_B 細胞活性賦活の低下を推論している。この仮説は分裂病患者にヘビースモーカーが多いという臨床観察を説明する。

しかし、近年ドーパミン中脳－辺縁・前頭皮質系を介して辺縁系と前頭葉の強い機能的関連が明らかになってきた。そもそも分裂病症状全般を辺縁系機能だけに対応させることは困難として、前頭葉の病理を重視する別の仮説が提唱されている。Ingvar らの hypofrontality 仮説は、PET などを用いて前頭葉賦活課題負荷時の前頭部活性上昇の欠如などにより繰り返し再現された（Weinberger ら⁵¹⁾）。ドーパミン D₁ 受容体の減少（Okubo ら³⁴⁾）や前頭前野や帯状回前部の細胞構築学的異常（Benes ら⁹⁾）も見いだされている。前頭前野低活性の機構は不詳であるが、O' Donnell と Grace³⁵⁾は、神経発達の異常を来した海馬からの直接入力低下や、側坐核（入出力関門機構）を介する前頭前野への入力低下とドーパミン系の変化を想定し、大脳基底核を介した視床への GABA 性入力増大、前頭前野への入力低下の組み合わせによって、陽性、陰性、解体症状を説明しようとする仮説を提示している。

一方、Andreasen ら⁵⁾は、複雑課題処置時の PET 所見で、分裂病では健常対照者にみられる前頭前野、視床、小脳の脳血流増大の欠如を見いだした。彼女らはこの回路障害を神経学的小脳障害の用語になぞらえて、脳病態機構仮説として cognitive dysmetria（認知的測定障害）あるいは poor mental coordination（精神協同障害）を提唱している。小脳の高次認知機能への関与は近年急速に知られるに至った（Posner と Raichle³⁸⁾）。

これらの仮説は、辺縁系、前頭葉、基底核のみでなく視床と小脳が組み入れられたことが新しい。視床は分裂病死後脳、画像研究の新しい関心領域になりつつある。小脳と分裂病の関連も少なくない研究があり（Katssetos ら²⁴⁾）、自閉症と共に今後の検討が必要な部位である。

このように分裂病の脳病態生理は、局在仮説から神経回路網障害説に変化しつつあるように見えるが、分裂病の臨床病態への共通路 common pathway あるいはインターフェイスは、脳のどの解剖学的あるいは機能領域の障害に最も対応するのか、なお多くの検討が必要である。Flor-Henry¹⁶⁾によって提唱された左半球障害説は、Crow¹²⁾による補強を経て、分裂病脳病理の変量として引き続き重視されている。また、脳の各機能領域は約40Hzの頭皮上脳波で示される共鳴の下に活動しているとする Crick ら¹¹⁾の仮説を支持する知見を豊嶋らのグループが示している³⁰⁾。研究の変量や得られる知見の解釈には、このような大きな解剖学的領域や機能領域の障害も考慮に入れるべきであろう。

分裂病研究の課題—おわりに

分裂病概念が脳病理の存在を前提として提示されて100年、その全貌を明らかにするに至っていない理由を改めて考える必要がありそうである。分裂病群と対照群との測定値が重なることは避けられない特徴であるように思える。両群の差異がそれだけ微妙なものであることを物語っているのであろうから、方法的な洗練の必要性を示唆している。筆者らは同一の遺伝的背景とかなり環境的背景を共有する一卵性双生児不一致法による表現型の違いと関連するゲノム、神経発達、環境因、脳病理、精神病理を見いだす方法の有用性を提唱している（岡崎³⁶⁾）。罹病危険性の高いハイリスク者の予見的研究や前駆および初発分裂病患者の研究、縦断的研究も重要な情報をもたらすであろう。しかし、これらの研究はもはや単一施設で担いうる課題ではなくなりつつある。共同研究、対象者や資料バンク、大型の研究費、種々の専門家の共同が必要である（表4）。

「脳科学の時代」がこれらを真に有効に組織しうるならば、分裂病の脳病理とその成因の解明を通じて、分裂病治療の革新と予防の展望を切り開くことも可能になると期待される。

文献

- 1) Adler LE, Olincy A, Waldo M, et al : Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. Schizophr Bull 24 : 189-202, 1998
- 2) Akbarian S, Bunney WE Jr, 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, 1993
- 3) Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, et al : Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry

- 52 : 258-266, 1995
- 4) Andreasen NC : Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 3464 : 477-481, 1995
 - 5) Andreasen NC, Paradiso S, O' Leary DS : "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia : A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry. *Schizophr Bull* 24 : 203-218, 1998
 - 6) Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, et al : Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 343 : 703-704, 1994
 - 7) Arnold SE, Trojanowski JQ : Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 92 : 217-231, 1996
 - 8) Barbeau D, Liang JJ, Quirion R, et al : Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 2785-2789, 1994
 - 9) Benes GW, McSparren J, Bird ED et al : Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 996-1001, 1991
 - 10) Carlsson A, Lindqvist M : Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20 : 140-144, 1963
 - 11) Crick F, Koch C : The problem of consciousness. *Sci Am* 267 : 152-159, 1992
 - 12) 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
 - 13) Crow TJ : Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *TINS* 20 : 339-343, 1997
 - 14) DeLisi L, Sakuma M, Tew W, et al : Schizophrenia as a chronic active brain process : A study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 74 : 129-140, 1997
 - 15) Falkai P, Bogerts B, Rozmek M : Limbic pathology in schizophrenia : The entorhinal region : A morphometric study. *Biol Psychiatry* 24 : 515-521, 1988
 - 16) Flor-Henry P : Psychosis and temporal lobe epilepsy : A controlled investigation. *Epilepsia* 10 : 365-395, 1969
 - 17) Freedman R, Hall M, Adler LE, et al : Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 38 : 22-33, 1995
 - 18) Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, et al : A followup magnetic resonance imaging study of schizophrenia : Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral

- measures. Arch Gen Psychiatry 55 : 145-152, 1998
- 19) Ingvar DH, Franzen G : Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 50 : 425-462, 1974
 - 20) 伊藤正男 : 脳の不思議. 岩波書店, 1998
 - 21) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al : Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet ii : 924-926, 1976
 - 22) 科学技術会議ライフサイエンス部会脳科学委員会 : 脳に関する研究開発についての長期的な考え方. 1997年5月28日
 - 23) Karayiorgou M, Gogos JA : A turning point in schizophrenia genetics. Neuron 19 : 967-979, 1997
 - 24) Katsetos CD, Hyde TM, Herman MM : Neuropathology of the cerebellum in schizophrenia-an update : 1996 and future directions. Biol Psychiatry 42 : 213-224, 1997
 - 25) Kety SS, Posenthal D, Wender P, et al : The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In : Rosenthal D, Kety SS, ed. The Transmission of Schizophrenia. Pergamon Press, Oxford, pp 345-362, 1968
 - 26) Kovelman JA, Scheibel AB : A neurohistological correlate of schizophrenia. Biol Psychiatry 19 : 1601-1621, 1984
 - 27) 倉知正佳 : 精神分裂病の前駆状態の診断. 最新精神医学 3 : 33-38, 1998
 - 28) Lawrie SM, Abukmeil ASS : Brain abnormality in schizophrenia : A systematic and quautitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry 172 : 110-120, 1998
 - 29) Matsuo K, Morikawa M, Okazaki Y : Discordance of anisotropy pattern in MR diffusion imaging between monozygotic twins discordant for schizophrenia. Presented at the 9 th International Congress on Twin Studies, 4-6 June, Helsinki, 1998
 - 30) Matsuoka T, Toyoshima R, Iida H, et al : Event-related multi-regional synchronization of gamma oscillatory activity on the human scalp-recorded EEG during a visuospatial motor task (personal communication, 1999)
 - 31) 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
 - 32) Mednick SA, Schulsinger F : Some premorbid characteristics related to breakdown in children with schizophrenic mothers. In : Rosenthal D, Kety SS, ed. The Transmission of Schizophrenia. Pergamon Press, Oxford, pp 267-291, 1968
 - 33) Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, et al : Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry 45 : 189-192, 1988
 - 34) Okubo Y, Suhara T, Suzuki K, et al : Decreased prefrontal dopamine D 1 receptors in schizophrenia. Nature 385 : 634-636, 1997
 - 35) O' Donnell P, Grace AA : Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological

- bases of schizophrenic symptom clusters. *Schizophr Bull* 24 : 267-283, 1998
- 36) 岡崎祐士：分裂病の成因解明の方略－ハイリスク研究と双生児研究の示唆、精神科治療学 12 : 609-616, 1997
 - 37) Olney JW, Farber NB : Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 998-1007, 1995
 - 38) Posner MI, Raichle ME : *Images of Mind*. Scientific American Labrary, NY, 1994
 - 39) Randrup A, Munkvad I : Pharmacological studies on the brain mechanisms underlying two forms of bahavioral excitation : Stereotyped hyperactivity and “rage” . *Ann NY Acad Sci* 159 : 928-938, 1969
 - 40) Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, et al : Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet* ii : 540-541, 1982
 - 41) Rosenthal D, Kety SS : *The Transmission of Schizophrenia*. Pergamon Press, Oxford, 1968
 - 42) Schulsinger F, Parnas J, Peterson ET, et al : Cerebral ventricular size in the offspring of schizophrenic mothers. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 602-606, 1984
 - 43) Seeman P, Lee T : Antipsychotic drugs : Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188 : 1217-1219, 1975
 - 44) Sherrington R, Brynjolfsson R, Petursson H, et al : Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 336 : 164-167, 1988
 - 45) Snyder SH, Banerjee SP, Yamamura HI, et al : Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Science* 184 : 1243-1253, 1974
 - 46) Stevens JR : Neuropathology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39 : 1131-1139, 1982
 - 47) Stevens JR : Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 238-243, 1992
 - 48) Suddath RL, Christison GW, Torrey EG, et al : Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322 : 789-794, 1990
 - 49) Torrey EF, Bowler AE, Taylor EH, et al : *Schizophrenia and Manic-depressive Disorder : The biological roots of mental illness as revealed by the Landmark study of identical twins*. Basic Books, NY, 1994 (岡崎祐士監訳：ふたごが語る精神病のルーツ。紀伊國屋書店, 1998)
 - 50) Vaughn CE, Leff JP : The influence of family and social factors on the course of psychiatric and depressed neurotic patients. *Br J Psychiatry* 129 : 125-137, 1976
 - 51) Weinberger DR, Berman KF, Zex RF : Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia : I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 114-124, 1986
 - 52) Weinberger DR : Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44 : 259-268, 1987

- 53) Woodruff PW, McManus IC, David AS : Metaanalysis of corpus callosum size in scizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58 : 457-461, 1995
- 54) Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, et al : Cerebral gray matter volume deflcits in first episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 55 : 540-546, 1998

岡崎祐士著：「脳科学の時代」と精神分裂病研究の課題
精神医学・42(2)：185-194, 2000

.....

.

精神分裂病と躁うつ病 (神庭・川村)

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、この病因・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。

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と考えられている。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。

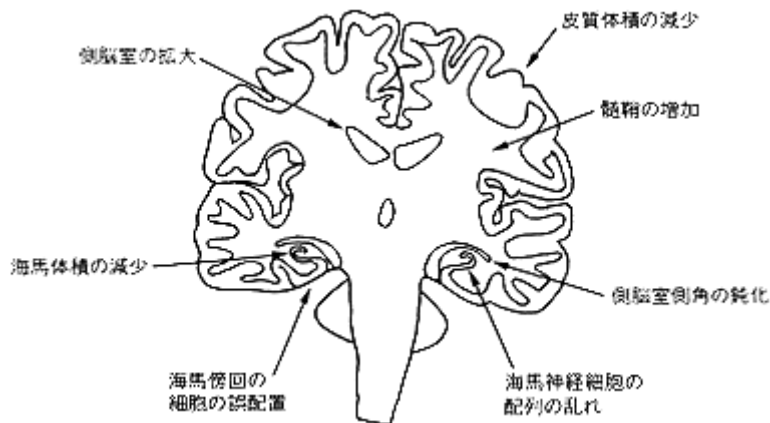


図1 分裂病に見いだされている脳病理所見 (Heyman, I. et al., 1992 より引用)

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 海馬	罹患者 > 非罹患者 罹患者 < 非罹患者	Reveley ら (1982), Suddath ら (1990) 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 (Kovakman 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いている(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。

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)に一举掲載された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る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二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。

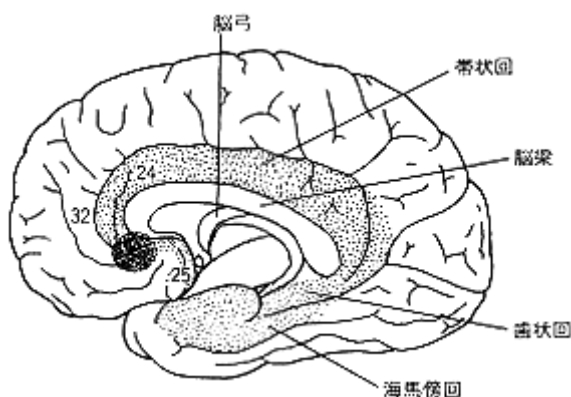


図2 大脳半球の内側表面

点を打った領域が辺緑葉。歯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) 扁桃体

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体に入ってくる。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体である。扁桃体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、左扁桃体における血流に増加を認めた。前頭前野と扁桃体との間には同側性の繊維連絡が存在すること、また扁桃体が感情の制御に深くかかわっていることから、扁桃体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性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コイ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つ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

.....

5a) 躁うつ病の脳科学 (加藤忠史)

bipolar disorder 双極性障害

モノアミン (5-HT, NA, DA) 仮説

- ・抗うつ薬が 5-HT, NA の取り込みを阻害し、シナプス間隙のモノアミンを増やす。
 - ・モノアミンを枯渇させるレセルピンがうつ状態を惹起する。
 - ・躁状態を惹起しうるコカインやアンフェタミンが、モノアミントランスポーター阻害作用をもつ。以上の所見から、躁状態ではモノアミン神経伝達が亢進し、うつ状態では低下していると考えられた。しかし、
- その後の研究で、
- NB! 5-HT 機能については、躁状態、うつ状態にかかわらず、低下しており、カテコールアミン (NA, DA) については、躁状態で亢進、うつ状態で低下していると考えられている。[以上は、躁・鬱という精神症状/病相に効く薬の作用機序に基づくものです。]

細胞内情報伝達系異常仮説

双極性障害の再発予防の薬 (d h、気分安定薬) (主として、リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸) の作用機序を調べることから、.....

- ・リチウムはイノシトールリン脂質系の酵素であることから、..... (略) イノシトールが枯渇するために、イノシトールリン脂質系が脱感作されると考えられている。
- ・最近、カルバマゼピン、バルプロ酸も神経細胞のイノシトールトランスポーターを阻害する作用をもち、リチウムとは別のメカニズムで細胞内イノシトールを枯渇させる可能性が指摘された。イノシトール欠乏作用!
- ・臨床的適応として、作用プロファイルは異なり、リチウムは「爽快気分の目立つ躁病に」、バルプロ酸は「不機嫌な躁病に」有効とされる。

ミトコンドリア機能障害仮説

- ・双極性障害患者のミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) で、5178C 多型、10398C 多型

脳画像研究

MRI での一致した所見は、「皮質下高信号領域」(虚血性病変と思われる所見) である。明らかな原因は不明。

躁状態で、糖代謝が増加し、うつ状態で低下する。本当か？

脳室拡大、海馬体積減少、前部帯状回脳梁下部の体積減少・・・報告あり。

MRS(磁気共鳴スペクトロスコピー)で、脳エネルギー代謝障害を示唆する所見(Kato & Kato, 2000)。Bipolar Disord 2 (3 Pt 1) 180-190.

躁状態（気分高揚、観念奔逸、集中しない活動亢進）に対する治療薬

定型抗精神病薬、

非定型抗精神病薬、オランザピンもいい。

気分安定薬（双極性障害の予防療法に有効で、躁状態、うつ状態にも有効な薬剤）

リチウム (best) ・バルプロ酸・カルバマゼピン

リチウムの作用機序

単純なアルカリ金属イオンで、周期表の中ではナトリウムイオンと同系列であるが、イオン半径がマグネシウムと似ており、条件によっては種々のたんぱく質のマグネシウム結合部位に拮抗するため、これが直接の作用機所と考えられている。問題は、どのようなたんぱく質を阻害するかである。多説あり。

話題として、

SNP(single nucleotide polymorphism, 一塩基多型),

ヒトのゲノムの個人差

CNV(copy number variation、コピー数変異)

遺伝子一つがゴッソリ増えたり、減ったりする。・・・ゲノム研究領域で大きなトピックとなった。Redon et al. Nature 444 (2006) 444-454. Global variation in copy number in the human genom.

リチウムもバルプロ酸も細胞死を抑制する作用があることが注目されている。メカニズムとして、細胞内イノシトール枯渇作用、BDNF-ERK 系への作用、小胞体ストレスへの作用などが提案されている。(in bipolar depr in Ca metabolism change) をもった、細胞をそのレベルで保護する作用があるのか？

では、この細胞レベルの脆弱性とは何か？

・ミトコンドリア機能障害仮説

mtDNA の変異が mt の Ca signaling を障害して、(この異常によって、神経可塑的变化が障害され、その結果、躁になったら抑制し、鬱になったら賦活するような働きが低下してしまうという一つの考え方) Bipol. Depr. に至る (Kato & Kato,2000)。マウスモデル (POLG- mtDNA 合成酵素ポリメラーゼ γ の変異体マウス) を作成した。

・小胞体ストレス反応障害説

小胞体ストレス関連遺伝子、XBPI, HSPA5 (Kakiuchi et al., 2005)

小胞体の働き

作りかけのたんぱく質、あるいは立体構造に異常をきたしたたんぱく質を、シャペロン (介添え役) たんぱく質によって、正しく折りたたむという働きをもっている。

小胞体ストレス

とは、折りたたむべきたんぱく質が大量に小胞体を集まってしまい、シャペロンが不足している状態をいう。

小胞体ストレスが生じると、シャペロンを増やし、タンパク合成を止め、不要なたんぱく質を分解し、最終的には細胞死が誘導される。

HSPA5 は小胞体シャペロンであり、XBPI は小胞体ストレスにより活性化し、HSPA5 を含め、シャペロンを増加させる転写因子であると考えられていた。

注意： ミトコンドリア機能障害、小胞体ストレス反応障害は、双極性障害に特異的なものというよりは、パーキンソン病や糖尿病と共通点をもつ。

気分の調節

DA system, esp., VTA to which projections arise from : (Philpot et al., 2005)

Bg (Acumbens, ventGP, Caudate), Hypoth., Raphe(5-HT), Locus coe(NA), Broca diag.band(Ach), Amygd.BL, ACC, Sept., Habenula., VTA への求心繊維、軸索流法

Philpot KB et al., 2005, VTA に retrograde tracer inject、CTB (コレラトキシン B サブユニット) を用いて。Neurosci. 135(3) (2005) 915-925.

- ・光、視交叉上核 (SCN)、網膜 - 視床下部路
- ・神経ペプチド PACAP
- ・SPZ (subparaventricular zone) 室傍下領域
- ・日内リズム
- ・PVN (アルギニン・バゾプレッシン、CRH、オキシトシン)

気分障害患者死後脳で CRP(+)はむしろ増加していたが、他は減少している。

.....
.

大脳皮質（連合野と小脳）

分子精神医学雑誌より

はじめに

動物は環境からの刺激を知覚し、認知し、認識する。これは大脳活動の受動的側面で、感覚野および感覚連合野（＝後連合野）の働きに依存する。社会生活を営む人間の場合は、言葉を用いて人と交わり、環境社会に対して能動的に働きかける。この機能を制御し、統括する脳内領域は前頭前野（＝前連合野）である。この神経活動の機能的モデルを小脳組織は如何にして作り得るのであるか？

1. 受動性機能（知覚・認知・情動）と能動性機能（企図・行動・意欲）

体内および体外からの刺激は中枢神経系内を脊髄→脳幹→視床→終脳へと向かい、最終的には大脳皮質の知覚野(sensory area)で知覚・認知・認識される。知覚野は感覚野とも言われるが、嗅覚、味覚、体性感覚、聴覚、視覚に関する種々の領域に分かれる。視床の特殊核からの入力を直接受け、要素的な感覚刺激の分析に関与する第一知覚野のほかに、より高次の機能分析に関わる知覚性連合野も含まれる。これらの視床・皮質投射線維は、嗅覚路は前頭葉眼窩面皮質に、味覚路は前中心（脳）回腹側部および島皮質近傍に、体性感覚路は頭頂葉内の後中心回に、聴覚路は上側頭回内側部皮質に、視覚路は後頭葉内側面鳥距溝内皮質に各々終止する。第一知覚野に至るまで、相互間の干渉・融合はなく各々独立した神経路を構成している。皮質連合野において初めて、異なる感覚様態間の相互作用が起こり、知覚機能の融合がみられ、認知機能の統合がなされる。風景を見て音楽を想起し、音楽を聴いて色彩を帯びた形象が「脳裏」に浮かび上がるのは、大脳皮質連合野で起こる機能の発現/神経活動である。その形態的基盤であるニューロン群の機能の特殊分化、興奮伝達系および異種感覚間の連合・統合などの問題についてここで論じるには大き過ぎる。視覚系と聴覚系については図1で説明する。体性感覚系については酒田 26) に詳しい。嗅覚系、味覚系および自律神経系や辺縁系への言及は割愛する。様々の感覚系間の融合・統合の問題も含めて拙書「脳と精神—生命の響き—」 18) を併読いただければ幸いである。

「受動性」機能（知覚・認知など）は頭頂・側頭・後頭葉皮質内の連合野、すなわち一括して後連合野と呼ばれる領域における高次神経活動であるが、便宜的に分けた、脳のもう一つの重要な機能として、前（頭）連合野あるいは前頭前野が関与する「能動性」機能（状況判断・行動・意欲など）、すなわち動物が環境に働きかける高次機能がある。換言すれば、後連合野での知覚・認知機能に、「後部言語野（ウェルニッケ野）」と辺縁系の機能（情動の要素・情報は、実は、側頭葉の他に前頭葉にも入力される）が加わって、その結果が前連合野に伝達される（図2）。この後連合野からの興奮は、「前頭前野」、「高次運動野」で状況

に即して判断され、処理されて、その情報が「一次運動野」に伝達される。この「高次運動野」は運動の順序を決めて準備し、企画し、命令する運動機能に関連する領域である。能動的な運動はこうして実行される。前頭葉における言語（思考）、意欲、記憶などとの関連をも含めて、感覚・運動の情報処理全般について図3にまとめてみた。

2. 連合野の構成および大脳・小脳間の相互作用および関連事項

大脳皮質連合野は、動物が高等化に伴って発達する。領域的にも拡大し、皮質全体に占める割合も増大する。大脳皮質の感覚野、高次運動野、連合野を含む広範囲の領域から、橋核および下オリーブ核を経由して、各々苔状線維および登上線維が小脳皮質の広い領域に投射が行なわれている。その苔状線維投射 **4, 5, 17** および登上線維投射 **3, 9, 10, 16** の局在関係（図4、図5）も調べられている。視床核を介する小脳皮質から大脳皮質への投射にも局在性が認められる。この小脳・大脳関連ループに関しては、小脳半球外側部は大脳皮質の運動野外側部、運動前野および前頭前野との間に、他方、小脳中間部は大脳皮質の全運動野（とくにその中間部）との間に相互連絡が存在することが **Sasaki 28**）によって明らかにされた。

小脳は運動の調節・制御に関与するのみならず、認知・思考を含む言語機能、ひいては広く「精神」機能の制御活動にも関わっていることが注目されている。『小脳は mental skill に貢献しているか?』と題する論文を20年前に発表した **Leiner ら 21**）は、ヒト歯状核外側部の障害症例において、行動を計画し、それを観念として実行するような予測能力が著しく低下していることを観察した。最近では、MRI, PET, rBF（局所脳血流）などを使用して言語やイメージを含む認知機構に、小脳半球、とくに後葉の外側部や歯状核が関与していることが証明されている **22**）。

Ito13,14,15）は、大脳のフィードバック制御の働き、すなわち、「前向き制御」に転換する「予測制御」（工学用語を借用して）の働きを、小脳はもっていることを明らかにし、思考と運動の類似性に注目した。運動の場合には運動前野、補足運動野そして一次運動野を働かせて身体を動かすが、対して思考の場合には言語連合野を働かせて観念や概念を作り、思考過程を前向きに自動化する働きがあると推定した。伊藤は「思考は脳内にあるモデル化された概念を動かすことである」という意味の心理学用語を用いて「思考モデル」と呼び、小脳において提示された運動制御系を大脳のモデル思考制御系に適用（対応）させて提案した。すなわち、大脳皮質内でブローカ野を含む前連合野が、認知思考の要素の貯蔵庫であるウェルニッケ野を含む後連合野内に存在する思考モデルに繰り返し働きかけた結果として、ヒトが大脳皮質内活動として思考、すなわちさまざまに考えることをくり返すうちに、小脳と大脳皮質との間を両方向性に密接に結ぶ結合 **2,28**）を使って小脳内にそのシミュレートされた思考モデルが形成されてしまえば、何度か、既に経験された思考に関して、改めて大脳皮質内活動をすることなく自動的に思考が進むことになるとした。「思考モデル」は以下の順序で進行する。すなわち、①前頭前野が後連合野内の思考モデルに働きかける。②この思考モデルの動特性をシミュレートするモデルを小脳内に作る。③前頭前野はこの小脳内思考モ

デルに働く。この過程を繰り返し続けることにより、半ば自動的に思考することが可能になり、思考モデルの逆モデルが小脳内にできれば、無意識に思考過程が進行するようになる（図6）。

文献

- 1) Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L.
Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Annu. Rev. Neurosci.* 9(1986) 357-381.
- 2) Allen, G.I., and Tsukahara, N.
Cerebrocerebellar communication system, *Physiol. Rev.* 54 (1974) 957-1006.
- 3) Brodal, A., and Kawamura, K.
Olivocerebellar projection : a review, *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 64 (1980) 1-140.
- 4) Brodal, P.
The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization, *Brain* 101 (1978) 251-283.
- 5) Brodal, P.
The pontocerebellar projection in the rhesus monkey: An experimental study with retrograde transport of horseradish peroxidase, *Neuroscience* 4 (1979) 193-208.
- 6) Desimone, R., Schein S.J., Moran, J., and Ungerleider, L.G.
Contour, color and shape analysis beyond the striate cortex, *Vision Res.* 25 (1985) 441-452.
- 7) Flechsig, P.
Meine myelogenetische hirnlehre mit biographischer Einleitung, Springer Verl. Berlin, 1927. 但し、髄鞘発生研究の最初の原著論文は 1898 年に発表されている。
- 8) Freud, S.
Entwurf Einer Psychologie / Project for a Scientific Psychology, 「 $\phi \phi \omega$ 」Theorie (1895); Sigmund Freud, Brief an Wilhelm Fliess (1887-1904 間の手紙で 1950 年に出版)。cf. Freud and the Neurosciences, From Brain Research to the Unconscious, G.Guttman and I.Scholz-Strasser (Eds.) Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Vienna, 1998.

9) Groenewegen, H.J., and Voogd, J.

The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. I. Climbing fiber distribution in the vermis of cat cerebellum, *J. comp. Neural.* (1977) 417-488.

10) Groenewegen, H.J., Voogd, J. and Freedman, S.L.

The parasagittal zonal organization within the olivocerebellar projection. II. Climbing fiber distribution in the intermediate and hemispheric parts of cat cerebellum, *J. comp. Neurol.* 183 (1979) 551-602.

11) 端川勉

聴覚野の機能解剖学、*Clinical Neurology* 24 (2006) 504-507.

12) Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand M.K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S., and Doya, K.

Parallel neural networks for learning sequential procedures, *Trends Neurosci.* 10 (1999) 464-471.

13) Ito, M.

Movement and thought: Identical control mechanisms by the cerebellum, *Trend Neurosci.* 16 (1993) 448-450.

14) 伊藤正男

脳の不思議、1998、岩波書店

15) Ito, M.

Neural control of cognition and language, In: *Image, Language and Brain*, Maranz, A., Miyashita, Y., and O'Neil, W. Eds., Cambridge, MA: MIT Press, 2001, p.149-162.

16) Kawamura K., and Hashikawa T.

Olivocerebellar projections in the cat studied by means of anterograde axonal transport of labeled amino acids as tracers, *Neuroscience* 4 (1979) 1615-1633.

17) Kawamura, K., and Hashikawa, T.

Projections from the pontine nuclei proper and reticular tegmental nucleus onto the cerebellar cortex in the cat. An autoradiographic study, *J. Comp. Neurol.* 201 (1981) 395-413.

18) 川村光毅

19) Kawato, M., and Gomi, H.

A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning, *biol. Cybern.* 68 (1992a) 95-103.

20) Kawato, M., and Gomi, H.

The cerebellum and VOR/OKR learning models, *Trends Neurosci.* 15 (1992b) 445-453.

21) Leiner, H.C., Leiner, A. L., and Dow, R. S.

Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav. Neurosci.* 100 (1986) 443-454.

22) Mathiak, K., Hertrich, I., Grodd, W., and Ackermann, H.

Cerebellum and speech perception: a functional magnetic resonance imaging study, *J. Cognitive Neurosci.* 14 (2002) 902-912.

23) Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Karadi, Z., and Rand, M.K.

Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement, *Exp. Brain Res.* 115 (1997) 1-5.

24) 中村加枝

大脳皮質—基底核関連と情報統合—手続き記憶と閉回路システムによる ‘Executive function’、*Brain Medical* 13 (2001) 343-352.

25) Romanski, L.M., Bates, J.F., and Goldman-Rakic P.S.

Auditory belt and parabelt projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey, *J. comp. Neurol.* 403 (1999) 141-157.

26) 酒田英夫

頭頂葉、2006 医学書院、

27) Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A., and Tanaka, Y.

The parietal association cortex in depth perception and visual control of handaction, *Trends Neurosci.* 20 (1997) 350-357.

28) Sasaki, K.

Cerebro-cerebellar interconnections in cats and monkeys, In: Cerebrocerebellar Interactions, ed. by Massion, J., and Sasaki, K. pp. 105-124, Elsevier, Amsterdam, 1979.

ドーパミン

中脳にある A9 ニューロン群と A10 ニューロン群

哺乳類の脳幹にはカテコールアミンであるノルアドレナリンとドーパミンや、インドールアミンであるセロトニンなどのモノアミンを伝達物質とするニューロンが存在するが、これらは情動機能に深く関与している（図 3 7）。中脳には、黒質緻密部（A9 細胞群）と腹側被蓋野（A10 細胞群）に多数のドーパミンニューロンが存在する。A9 ニューロンは運動の調節に関連する錐体外路系のもので、尾状核と被殻から成る線条体(striatum)への広範な投射をする系である（黒質線条体系、受容体は D1R, D2R）。線条体はアセチルコリン含有細胞、SP（サブスタンス P）ニューロン、GABA ニューロンを含んでいる。

線条体への最大の入力は大脳皮質からのもので、主に運動関連皮質からの投射線維と言われてはいるが、前に述べたように（5, 9 節、参照）、霊長類では 17 野を除いてほとんど全皮質領野からなされる広範囲な投射がみられ、身体全体のトータルのバランスを調節する機能がここにあるとされている。これに対して A10 ドーパミンニューロンは腹側線条体である側坐核や嗅結節に投射しているが（中脳辺縁皮質系）、そのほか、扁桃体中心核、前頭前野、帯状回などの終脳領域にも広く投射が行なわれ、新奇 neugierig なものの刺激に反応する快楽的情動/意欲(emotion/motivation)に関わるものとして関心がもたれている。

目立たなかった側坐核

側坐核は腹側線条体に位置し、視神経交叉の前方で前交連をとり巻く形でみられる、大脳辺縁系に属する細胞集団で、背外側の核部（core）と腹内側の殻部（shell）に分けられる。線維結合上、前者は運動に、後者は情動や自律系に関連が強いと考えられている。shell には豊富なドーパミン線維と 4 型ドーパミン受容体（D4R）の強い発現が認められる。側坐核への神経性入力としては、体性感覚、自律神経系、内分泌系からの刺激を伝える下位脳幹や視床下部からのものと、種々の感覚刺激が処理された形で伝わる大脳皮質、海馬、扁桃体からのものがあり、腹側海馬台（ventral subiculum）および扁桃体の基底外側核・中心核からは、それぞれ、脳弓および分界条を経由した同側性の興奮性入力知られている。これらの刺激はその状況に応じて、A9, A10 から側坐核内に入力されるドーパミンの放出を制御し、その刺激は直接、あるいは腹側淡蒼球のグルタミン酸作動性ニューロンを介して視床下部や下位脳幹に伝えられる。なおドーパミン系には、上記の①黒質線条体系、②中脳辺縁皮質系のほ

かに弓状核、視床下部脳室周囲部を起始核として正中隆起、下垂体へ投射する③視床下部下垂体系が知られている。

注]：ドーパミン産生細胞は中脳の脳室（完成された形では中脳水道）の腹側部神経上皮（基板）においてマウス胎生 8—12 日に誕生したニューロンが放射状グリアに沿って腹側に移動し、さらに接線方向線維(tangential fiber)に乗り変えて内側に移動し、A8：後赤核領域の中脳網様体(midbrain reticular formation), A9：黒質緻密部(SNpc) および A10：中脳腹側被蓋野(VTA)と名づけられた 3 つの部位に定着する [Kawano et al., 1995 ; Ohyama et al., 1998]。

マウスやラットなどのげっ歯類で明らかにされたドーパミン系の構成は、基本的には霊長類にもあてはまると考えられる。しかし進化・発達の度を反映して両者間に差異があることは当然で、その点も含めて、以下に、その対象とする範囲を広げてさらに詳しく考察する。

上述のようにげっ歯類を用いた研究から A10 ニューロン系は線条体の内側部と側坐核や嗅結節など、さらに前頭皮質や帯状回を含む辺縁皮質、扁桃体中心核への投射を行なうとされている。しかし霊長類においては、いずれかの領域、とくに新皮質に傾斜する傾向はあるが、その相違については詳細な研究が必要である。ドーパミン細胞の軸索は無髄で、活動電位の伝達速度も 1—5m/sec と遅く、興奮性アミノ酸（グルタミン酸、アスパラギン酸）や抑制性アミノ酸(GABA)を伝達物質とする神経回路（投射）系のように情報を素早く伝えるという役割をもつ系ではなく、むしろ、標的ニューロンの活動を「調節」する役割を演じている。

このドーパミン線維の分布は大脳新皮質に広くみられるが、その活動のうちでもとくに前頭葉への投射はよく知られている。ドーパミン線維の密度は前頭前野というよりも高次運動野といわれる領野に高いといわれている。皮質へのドーパミン投射は運動の準備、指令を含む随意運動系の制御に関係しているが、線条体投射系は運動の開始と制御に関連している。

ドーパミン受容体と精神疾患

ドーパミン受容体（レセプター）は D1 ファミリー（D1, D5）と D2 ファミリー（D2, D3, D4）に大別される。その主要なタイプは各々 D1 受容体と D2 受容体である。ドーパミン受容体の脳内分布をみると、D1、D2 受容体は大脳基底核全体に[Sibley and Monsma, 1992]、D3 受容体は腹側線条体や扁桃体に[Joyce and Gurevich, 1999]、D4 受容体は大脳新皮質の錐体細胞や海馬、側坐核の shell（殻部）に [Khan et al., 1998]、D5 は海馬や視床下部に強く発現

わする[Sunahara et al., 1991]ことが知られている。またサルを用いた研究により、前頭葉の運動関連領域が担う随意運動のコントロールには D1 受容体の賦活が関わっていることが明らかにされているが[Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Williams and Goldman-Rakic, 1995]、中でも前頭葉の運動関連域の神経活動の内、高次の活動として捉えられるものが自発性、能動性機能の発現に他ならない。つまり表情、感情、意志の発現は、それが言語的表現にしる非言語的表現にしる、その調和的運動調節によって成り立っていることには変わりがなく、その際の主たる形態的基盤は、前頭葉におけるドーパミン線維終末とドーパミン受容体にある。

このドーパミン系が他の伝達物質系、とくに GABA やグルタミン酸を含有する神経細胞とシナプス結合を形成することによって他への作用は行なわれるわけで、その結果、皮質と皮質下との間を結ぶ投射線維とは異なる皮質・皮質間を結ぶ連合線維の存在により海馬、帯状回、基底核、扁桃核、等々との連絡がとられ、これによって GABA やグルタミン酸 (glutamate) による主要な情報伝達系をドーパミンが調節するという形で“精神・神経活動”は発揮されているのである。なお、統合失調症にみられる陽性症状（幻覚や妄想など）は脳内ドーパミン神経伝達の亢進が関与していると考えられてきたが、経験的事実としても、ドーパミン神経伝達を亢進させるアンフェタミン類 (metamphetamine, d-amphetamine) や NMDA 受容体を強力に遮断するフェンシクリジンを用いたとき、統合失調症に類似の精神症状が引き起こされることが知られている。

.....

ストループ効果（注意変換機能の評価）

以上に関連して記述するが、『赤いインクで書かれた「青」という文字のインクの色を答える場合の方が、青いインクで書かれた「青」という文字のインクの色を答える場合よりも時間がかかる』というストループ効果[Stroop, 1935]と呼ばれる現象が知られている。ローレンス、坂上らは、日本ザルに色、形、運動方向などの視覚刺激を組み合わせた課題を学習させ、その課題遂行中の前頭前野のニューロン活動を調べた。その結果、サルにおいても、言葉と色を視覚刺激として用いたときのヒトの場合と同様の現象（ストループ効果）を観察した [Lauwereyns et al., 2000, 2001]。

前頭前野ニューロンの活動

サルの前頭前野には、種々のタイプの神経細胞（ニューロン）が見出されており、報酬情報処理の学習課題を行なった渡辺ら [Niki and Watanabe, 1979; Watanabe, 1989; 渡辺, 2005] に

よれば、① 報酬を貰ったときにはどんなときでも、応答するもの（非選択応答性ニューロン）、② 正解して、報酬を貰ったときに応答するもの（強化ニューロン）、③ 誤答で報酬が貰えなかったときに応答するもの（エラーニューロン）、および ④ 正否や報酬の有無に関係なく、テスト終了時に応答するもの（試行終了ニューロン）などが認められる。これらのニューロンが見い出されているということは、行動選択と実行の際に報酬を期待し、予測するという過程が脳内活動として存在することをニューロンレベルで証している。

動物はこれから起こるであろうでき事を予測し、それを期待するとき、周囲・環境の状況を認知し、その手がかり（cue）を掴んで、得られるべき報酬の大小、多少、好き嫌いなどを評価しながら、行動決定を行なう。目的指向の行動を動物が行なおうとしている時、前頭前野のニューロンはどのように活動するのか。この課題にせまる渡辺のすばらしい研究がある [Watanabe, 1996]。彼は手がかり刺激（cue）の呈示として、サルにその呈示位置を左や右に変えて覚えさせたり、遅延期間後に与える報酬の種類（ブドウ、リンゴ、キャベツ、水、ジュース、ポカリスエット、オレンジ、ポテト）を、つまりサルの好みの強弱を考えて、色々に変えて、「報酬・無報酬ー遅延つき反応時間課題」と「遅延反応課題」の両方の課題を使って、前頭前野ニューロンの活動(activity)を調べた。そして分かったことは、遅延期間中に強く活動する「予測ニューロン」とでも呼び得る、特別な種類の報酬にのみ反応するものがあり、その種類によって、ニューロンの反応の強弱が変わった。その際、cueの呈示位置によっても、cueの呈示と報酬を受けるまでの間の遅延期間で活動様式が変わるニューロンが見い出された。このニューロンは報酬の期待と行動結果をモニターしているように思われる。

この報酬や賞罰に関する将来の予測と強化学習における、黒質、線条体、前帯状回、前頭前野を含むドーパミン系の役割についての神経基盤の問題、およびこれに関連する情動、意欲意思決定、ワーキングメモリー、認識や行動の評価等についての考察は、精神医学的にも重要であり、現在注目されつつある大きな問題である。故に、別に項を改めて論じることにはしたい。ここでは4つの優れた最近の論文[Schultz et al., 1997; Middleton and Strick, 2002; Cohen et al., 2005; Samejima et al., 2005]を紹介するに留めたい。

.....

大脳基底核との関連：

大脳基底核は、扁桃核から情動系の入力[61]が、またさらに新奇物体に対する意欲的行為に関与する中脳の黒質からのドーパミン入力[32]が、終止する場所である。とくにその腹側部には側坐核（＝腹側線条体）と呼ばれる細胞集団が見られ、背外側の核部（core）と腹内側の殻部（shell）に区分されている。そして線維結合上、前者は運動に、後者は情動や自律系に関連が強いと考えられている。shellには豊富なドーパミン線維とドーパミン受容体（D4R）の強い発現が認められる。この領域のニューロンは、形象を（サル）自身にとって意味のある空間内に認知し、その方向に向かって意欲的に行動を開始したときに活動する。側坐核へ

は、脳幹・脊髄から自律神経系の刺激が、また終脳からは分析・処理された形の感覚刺激が伝わる。その他、扁桃核から分界条を経由する興奮性の情動入力に加わる。そしてこれらの入力刺激はドーパミン軸索終末からの放出を状況に応じて制御し、さらに腹側淡蒼球のグルタミン酸作動性ニューロンを介して間脳や脳幹の諸核に興奮を伝えている。このように腹側線条体は大脳辺縁系から情動に関する情報を受けるとともに、報酬を期待することによって動機づけを評価し、その結果を運動情報に変換して情動行動に関与している。近年、機能的核磁気共鳴画像(fMRI)を用いて意欲、感情、報酬（および薬物嗜癖）などとの関係が研究されているが[20, 54]、扁桃体—側坐核—腹側淡蒼球—視床背内側核—眼窩回・帯状回のループはその中核をなしている。

臨床精神医学 2007 より

.....

意識、自己意識に関連して

その脳内基盤

人間の認知機能について論じる場合、不可欠な視点がある。それは、思考レベルの認知機能に深く関わる社会との接触を通じて形成される、「ヒト」を「人間」たらしめる特有な性質、すなわち、「自己意識」の問題である。人間の社会性や自我は、脳の発達の成果であるとともに、社会生活の発展の産物でもある。われわれは自分を取りまく自然や生物を「意識」して生活する。情動の適正な発動、自他の認知、言語による他者とのコミュニケーションという人間としての存在の証（あかし）となる、いわゆる精神の発達とその障害の研究は、言語信号系を備えた脳の保持者である人間を対象とした時にのみその成果を期待できる。

ここで、意識およびその脳内基盤についてコメントをしておきたい。

光、電磁波、音、味物質、匂い物質、痛みなどの外界からの刺激を感覚器官が受容し、そのエネルギーを感覚細胞内で電氣的信号に変換して、脊髄・脳幹に伝えることから、感覚発生のプロセスが始まる。このように物質環境を「反映」する感覚機能を基礎として、脳内において、知覚→具体的認知→抽象的認識という風に、さまざまな意識の段階を経て認知機能が発展していく。その科学的根拠はどうか？

まず、感覚しない物質からどうして感覚する物質である感覚細胞が発生するのか？地球上で、無機物質から有機物質、さらに感覚能力を備えた生物が進化をとげた。生物の基本単位は細胞で、その生命活動の大きな担い手は水と蛋白（質）である。細胞は外から養分を摂取し、蛋白を合成して生命現象を営み、二重ラセンという塩基と核酸の構造を作り、遺伝情報を次世代に伝えることを可能にした。

感覚機能はおじぎ草のようなある種の植物にすら備わっている。単細胞生物のゾウリムシは、運動と感覚の機能を合わせもっている。感覚は意識成立の上で基礎となる機能である

高等動物の受精卵は単細胞から分裂・増殖を繰り返して多細胞となり（量の増加）、感覚、筋肉、上皮、分泌・神経などの特定の機能をもつ細胞群に分化する（質への転化）。今日の生命科学はその発生過程を遺伝子・分子のレベルで解明すべく大きく発展している。ショウジョウバエからヒトにいたる共通性のある、いわゆる相同遺伝子（homologous genes）の発現機構が解明されて、脊椎動物・哺乳類の中樞神経系の下位（尾側）から上位（吻側）へと、すなわち、脊髄から大脳へと形成される過程が研究されている。

以下に、種々の段階でみられる意識の構造について、高度の神経組織の体系を備えるに至った脊椎動物を対象に、[I]、[II]、[III]の順に、階層的な見方で眺めてみる。

[I]：「生きている、息をしている」レベル pre-mammalian の脳髄をもった動物の意識レベル

「細胞→組織→個体が生きている」という生命の根源を支える「低い」段階にある“意識”で、脊髄・延髄・橋・中脳さらには間脳までの組織が活動し、新陳代謝を営んでいるというレベルの話である。脳髄内には脳幹網様体が存在し、前後方向に縦走する汎性視床投射系（diffuse thalamic projection system；Magoun ら UCLA 学派）あるいは視床網様系（thalamic reticular system；Jasper ら Montreal 学派）といわれる組織構造が認められる。この構造内にはアミン、ペプチド、コリンを生産する細胞集団（神経核と呼ばれる）があり、そこから軸索繊維を縦横に網状に伸ばしている。

それらの細胞集団は、名称のみ記載すると、①ドーパミン細胞が、中脳の赤核後部（A8）、黒質（A9）・腹側被蓋野（A10）に、②アドレナリン細胞が、延髄のC1、C2区域に、③ノルアドレナリン細胞が、青斑核（A6、ほかにA1-A7区域がある）に、④セロトニン細胞が、中脳の背側縫線核（B7、ほかにB1-B8区域がある）に、⑤アセチルコリン細胞が、青斑核周囲・中脳・前脳基底核（Ch1-Ch6）に見られ、とくに背外側被蓋核（lateralodorsal tegmental nucleus, LDT）、脚橋被蓋核（pedunculo-pontine tegmental nucleus, PPT or PPN）からは視床中継核・脳幹網様系・前脳基底野（マイネルト基底核、内側中隔核、ブローカ対角帯核などから成る）への投射が行われている。

脳幹の前方は間脳といわれる領域で、脳幹と大脳皮質を結ぶ中継核とみなされてきた背側部の視床核と、内分泌系・自律神経系の中心的な部位にあたる腹側部の視床下部とに大別される。視床（核群）は、間脳の大部を占めている領野で、外界および内部環境からの刺激/興奮を大脳皮質に伝える、脳幹内を上行する知覚伝導路の最前部として位置づけられ特殊核と非特殊核がある。すなわち、①視覚・聴覚・体性感覚など特定の感覚の伝達経路の中継核が前者、②視床網様核、正中核群、髄板内核群などが後者に相当する。両者とも相互的に結合する視床・皮質間の回路をもっている。なお、この②の部位を低頻度反復刺激すると広汎な皮質領域に漸増反応（recruiting response）が得られることが知られている（Morrison, 1942）。

意識との関連で言えば、古くは、Economo（1928）により提唱された「睡眠の中樞説」、

すなわち、「視床下部の前部には睡眠の中枢が、後部には覚醒の中枢があり、両中枢の活動のバランスが変化するために、(徐波)睡眠と覚醒が交互に出現する」という説がある。他に歴史的にも有名なものに、Pavlov (1920s-) の睡眠に関する皮質保護抑制仮説、Moruzzi と Magoun (1949) の脳幹網様体賦活説(網様体→視床非特殊核→新皮質)、セロトニンが減ると覚醒、増えると睡眠という Jouvet (1972) のモノアミン仮説などがある。最新の研究について詳しくは、北浜の名著「脳と睡眠」(2009)を読みたい。

次に、視床下部は前脳とともに覚醒・睡眠を司る中心部位であるが、そのほかに、摂食中枢、性機能、生体リズム、体温調節、エネルギー・水分代謝に関わり、本能行動や感情表出にも関与する。なお、ここには、大脳辺縁系に属する、扁桃体や海馬からの直接投射が存在する

視床には上記の脊髄・脳幹からの、いわゆる賦活系投射(activating system)のほかに大脳基底核と小脳からの大きな入力がある。大脳皮質からの逆投射もある。他にLDT、PPNや前脳基底部からのアセチルコリン系の入力もある。(説明を省略してイメージのみを示した図2を参照されたい)。以上が、「生きている、息をしている」レベルの、すなわち、この世に生をうけた動物の生命活動の根源に関わる生物学的神経基盤となる意識の構造である。

[II] : 感覚器官を通して知覚できる、“状況がわかる” mammalian-lower primate の脳髓をもった動物の意識レベル

サル、類人猿、原人、ヒトへと進化する過程で、樹上に生活し、枝につかまって移動し、食をとる段階から地上四足歩行に、そして身体を支え歩行を可能にした下肢(脚)と、移動(locomotion)の用具から解放された自由上肢(手/前足)を用いて、火打石や子刀を作れるようになり、労働の器官として道具を使用し得るようになった。直立歩行に伴い、発声器官が形態変化(咽頭と舌骨の位置が下降し、鼻腔と喉頭が分離され)を起こし、母音のみを連続的に発声するチンパンジーの段階から子音発声機構を発達させたヒトは、労働の発達の結果、互いに協力するという機会をふやし、集団生活の中でコミュニケーションに必要な音節に分かれた言語、すなわち、言葉を獲得するに至った。そして、これらの新しい環境下で、中枢神経系の構造・機能は身体の形態変化に伴って、発展を遂げた。とくに、大脳皮質領域が活性化され、興奮域と抑制域が動的に変動し、高度の構築をもった皮質に大きく発展した。パブロフの条件反射は、はっきりと脊椎動物のレベルで出現する。[II]の段階では第一信号系(感覚信号系)に留まっているか、あるいは、第二信号系(言語信号系)の初期の段階である。つまり、感覚性言語野が後連合野内に発達する途上の段階である。

この段階の意識形態は、「感覚器官を通して知覚できる」、つまり“状況がわかる”という程度に達しており、その範囲は幅広い。脳内の活動としては、自分の周りの外界/環境に生起する事象を、passiveに感覚・知覚・認知・認識するという段階の意識である。脳内基盤としては、視床・新皮質回路が関与し、一次知覚野と後部皮質連合野(後連合野)で主たる機能が発揮されて外界からの情報が健全な覚醒下で処理される。与えられた環境に適応して活動する動物の生活基盤となるものである。この論旨は本論で考察した主要な部分である

(俯瞰図である図2および図1、3、4、5を参照されたい)。

[III] : 自己意識 mammalian-lower primate higher primate/homo の脳髓をもった動物の意識レベル

最高レベルの意識は、「自己意識」と呼ばれるものである。Jackson理論に従えば、「精神・心・意識は神経系進化の最高段階(を含む階層構造)」である。前頭前野は脳の最高部位としての機能、すなわち、倫理、道徳、美意識などの高度な精神機能の発現に関与する領域とされてきた。最近、前頭葉障害の症例研究、外傷後の性格変化、高度の記憶障害、作業記憶(working memory)の研究、一部の精神病者に認められる脳の萎縮、統合失調症患者と前頭葉器質的障害患者との症状の比較研究など科学的メスが入れられるようになった。それらの研究結果によれば、前頭前野は行動の計画を立て、結果を予測し、判断し、適切な選択を行う上で大きな役割を演じており、その障害が起こると「実行機能」が難しくなる。必要な情報を選択的に取り出して、処理し、感覚系や運動系などの機能系を協調して働かせることが困難になるのである。このような前頭前野という最高の階層に属する脳部位に障害を生じた人たちに対して、どのような科学的な医療が、そして社会的援助(軽労働などによる社会復帰後の生活の保証)がなされるべきか。可塑性をもった神経組織の機能回復を目的に、科学的根拠をもった、身体的および「精神的」リハビリテーションの実行が期待される。

「高次」の意識については、古代ギリシャ哲学者の素朴な推測から、17世紀のデカルトを中興の祖として、近代に至るまで一元論、二元論、唯物論、唯心論など様々な立場からの哲学者や自然科学者の見解がある。筆者は、ひとりの脳科学研究者兼精神科医として、以下に若干の考察を試みてみたい。

サルがヒトとなる(人間化する)条件下で、すなわち、直立歩行、道具の使用、共同労働、言語の使用など(エンゲルスが「自然の弁証法」の中で考察した)が進むに従って、前頭葉とくに言語野を含む前頭前野が著しく発達する。この段階になって条件反射第二信号系(言語信号系)がはっきりとした機能を備えて成立する。

この[III]の段階まで進んだ「意識」の内容は、動物一般→哺乳類→霊長類→ヒトへと進化するにつれて、漸次連続的に高等化する。①認知機能が高まり、その概念化/抽象化が可能となる、②運動性言語野が前連合野(前頭前野)内に発達し、社会集団生活を営む中でサルがヒト化する過程で、条件反射第二信号系が獲得される。③外界または他中心 altrocentric の捉え方から自己中心 ego-centric の認識へ(おそらく頭頂葉⇔前頭葉の連合回路が関わる)、そして全体的・相対的事象の捉え方が可能となる。④脳の発達・進化に伴い海馬→後連合野(&帯状回)→前頭前野へと認知・記憶の面での主要な活動中心が変容する(おそらく、探索活動や定位反射に関わる、 θ 波の形成・伝播が鍵となろう、実験データとしての確たる根拠はないが)。⑤前頭前野の発達と、後連合野⇔前頭前野の相互的連絡、⑥大脳皮質を中心とする皮質内および皮質・基底核・視床・皮質を包摂して循環する、総合的、同時的、並列的、神経回路の機能的役割の飛躍的増大(図5、8参照)、⑦ここで初めて、

ヒトにおける自意識について考察し得る。すなわち、コミュニティー内での共同の作業と言語活動による交流を通じて、健康者と病者、あるいは、障害者と非障害者をともに受け入れて、長い時間をかけて築いてきた「ヒト特有の群れ」の特性である社会性が、前頭前野の活動により、その歴史的進化の蓄積の中で醸成される。

ヒトは家を建てる前に完成した家をイメージすることができる。また、農耕・狩猟生活をするときに、作物・獲物の備蓄について計画を立てることができる。ヒトの場合は、巢を造営し、食物を貯蔵するなどの社会的生活を営むミツバチや働きアリとは、予め意識した計画的行動をなしうるという点で異なる。ヒトは共同生活をするにより身振りと言葉を用いた言語によるコミュニケーションを成立させ、社会生活、コミュニティーを形成してきたこの社会的認知の確立には、前頭前野のはたらきが中心的役割を演じる。しかしその場合、重要なのは、単なる脳の進化の産物とか、「階層の高い脳」だけの働きではなく、その中で生活するヒトという動物が積み上げてきた、全階層の中樞の総合的機能の産物である。今日必要なのは、不幸にして精神疾患や認知機能障害を生じてしまった人たちや高齢者に対して、予防および治療面で、この社会の中で人間としての尊厳を保障した医療・看護、福祉労働を公的な責任で制度として継続させて行くことである。

再び、「階層的」意識の考察に戻るが、[I]は pre-mammalian, [II]は mammalian-lower primate [III]は higher primate/homo の脳髄をもった動物の意識レベルということになるか？ 勿論、これらの三つの段階の間は連続的で、動的に変化する。弁証法的に言えば、量的増大が質的に転化・止揚されている。この活動を支える物質的基盤の単位は“神経細胞”、より正確に言えば、“ニューロン (neuron) とグリア (glia) を主体とするもの”である。これらは物質が高い段階にまで発展した要素単位であり、それ以外の何物でもない。ニューロン、グリア、血管、液性因子を要素としてもつ神経組織は、それらが構成する集団組織の結合から成るシステム (系) である。それらの活動の交流、すなわちコミュニケーションの総生産物が脳機能/高次神経機構で、いわゆる“精神 (認知・情動・運動などの集積・統合) 活動”と一般に言われるものである。

意識 [英]consciousness [英]Bewubtsein [仏]conscience

英、仏語ともラテン語の con(with) と sciens (knowing) から合成された言葉で、ラテン語自体にもともに知るという意味のほかに、己を知るという意味がある。意識は最も直接的な体験なので、哲学や心理学の領域ではその基本的な概念としてつねに本質的に問い直される。精神医学ではこれをふまえながらも、さらに意識混濁などの意識障害や自我障害などの意識の病態から、意識とは何かが問われ、意識に働きとしての概念が与えられる。このように精神医学でいう意識には、内省的、主観的な体験としてとらえられる面と、客観的、現象学

的にとらえられる面がある。ヤスパース K. Jaspers は意識を現在の瞬間における精神生活の全体と定義したが、意識を働きとしてとらえる立場からは、外界からの刺激とその時の自己とを体験として受け入れる働き、自己を外界に表出する働き、およびこれらの心的な活動が行なわれる場としての働きと考えると都合がよい。精神医学で意識または意識障害を考える際には、どうしても“場”の概念の設定にせまられるもので、エー H. Ey においてもこの概念は意識の本質的な構成要素とされる。彼によると“場”は精神活動が展開される空間と時間よるなり、ここではじめて自己と世界が連結する、逆にいえば“場”に乗らない精神活動は意識でないといわれる。さて意識はつねに対象を志向するが（布伦ターノ F. Brentano）、ブント W. Wundt は任意の瞬間の意識の広がり意識野(Bewusstsein)と名づけ、そのうちとくに注意の向かう部分を意識点(Bewusstseinspunkt)と呼んだ。意識点では意識は最も明るく、辺縁にゆくほど暗い。これと別に、ジェームズ W. James は意識の流れに注目して、意識内容はつねに時間とともに連続的に流動するものであるとし、また意識の主体を自我、自我が内省によって自覚されたものを自我意識と定義した。一方、ヤスパースは自我意識に、自分が活動しているという能動性、現在の瞬間に1人であるという単一性、以前から同一人であるという同一性、外界と自分を区別する限界性などの性質があるのを明らかにし、それぞれの障害を自我意識の障害として記述した。以上のいわば醒めている意識に対して、醒めていない意識は無意識とよばれ、通常は自覚されることはないが、意識の下にあつてこれを支え意識に大きな作用を及ぼす。無意識については、意識の辺縁に連なる部分あるいは意識閾下の部分とする立場と、意識とはある程度別個に共存するとする立場とがある。ネオジャクソニズムのジャネ P. Janet は後者に属して、高次の精神現象には心理的な力と緊張が必要であるとし、すべての病的な精神現象は心理的な力と緊張の低下により、低次の心理的な段階に止まるようになるために起こると考えた。この考え方はエーに受けつがれ、精神疾患は心的機能の解体によって、無意識の領域にある低次の心的機能が解放されるものであり、意識の病態としてとらえられるものとされた。またフロイト S. Freud も異なった立場から、自我の下には深く広い無意識の世界があり、ここに本能的、衝動的な存在エスがあるとした。次に、覚醒に対するに睡眠があることから、意識と睡眠との関係においても論じたものがある。ツット J. Zutt は入眠すると意識がなくなるのではなく、別の意識様態になるとして、意識に覚醒意識と睡眠意識の両極構造を考えた。エーは意識と無意識の関係を覚醒と睡眠の関係に対比させた上で睡眠中に現れる夢に着目し、意識障害の本質を単に覚醒度の障害とみないで、夢現象にもなぞらえてみることを主張する。身体的な側面として、意識には全脳に関与が考えられるが、高次の精神活動は大脳皮質で営まれ、本能、情動などその他の精神活動の大部分は旧古皮質などの大脳辺縁系で営まれる。また、これらの意識の働きを維持する機構には、脳幹部の上行性網様賦活系（マグーン、H. W. Magounら）、汎性視床投射系（ジャスパー H. H. Jasper）、視床下部賦活系（ゲルホルン E. Gellhorn）などが考えられた。現在、汎性視床投射系は上行性網様賦活系の一部であつて、新皮質により局在的な賦活効果を及ぼし、注意の集中や慣れの現象を起こすものと考えら

れている。また、時実は上行性網様賦活系と視床下部賦活系との関係を検討し、視床下部が体液性に調節を受け、旧古皮質に対しては直接的に、新皮質に対しては中脳網様体を介して賦活し、睡眠と覚醒、ひいては意識活動を基本的に維持すると考えた。また最近のモノアミン仮説では、インドールアミンやカテコールアミンが徐波睡眠と逆説睡眠の発現と覚醒に関与すると考えられている。

(石黒健夫)

意識中枢 [英]center of consciousness [独]Bewusstseinzentrum [仏]centre de conscience

意識という言葉には種々の意味があるが、ヤスパース K. Jaspers のように意識を「現在の瞬間における精神生活の全体を意識という」というふうに広く定義すると、意識の中枢というようなものは考えられない。ふつう意識中枢という場合の意識とは「覚醒」とほぼ同義である。すなわち、目ざめていて周囲に注意をくばり、ヒトにおいては見当識が保たれ物事を正しく領識しうる状態を意識が保たれているという。このような意味での意識にとくに関係が深い部位は、ひとつの限局した脳部位ではなく、覚醒状態を支えるためのひとつの機能系、すなわち覚醒系として考えられている。歴史的にみると、マウトナー L. Mauthner (1890) やエコノモ C. von. Economo (1926) らは嗜眠性脳炎患者の脳の病理組織学的所見に基づき、視床下部後部から中脳水道周囲の灰白質に覚醒中枢を、視床下部前部に睡眠中枢を想定したが、その後ヘス W. R. Hess, ランソン S. W. Ranson, ナウタ W. J. H. Nauta らの研究により、このような見解がほぼ支持された。マグーン H. W. Magoun (1949, 1952) は、解剖学的ならびに神経生理学的知見に基づき、覚醒状態を保つための機構として上行性網様賦活系を提唱し、中脳網様体から視床汎性投射系を介し、あるいは直接に大脳皮質に広汎に投射する系が覚醒状態を支えると考えた。さらにジャスパー H. Jasper は、中脳網様体は意識の基盤をなす覚醒水準の維持を、視床汎性投射系は同じ意識のうちでもこれよりも分化した注意、統合などの機能をいとなむものとした。これに対してゲルホルン E. Gellhorn (1953) は、覚醒系として中脳網様体よりも視床下部を重要視し、視床下部後部に賦活系（覚醒系）視床下部前部に抑制系を考えた。時実(1960)はマグーンとゲルホルンの考えを統一して、中脳網様体は大脳新皮質にたいする賦活系、視床下部は旧・古皮質（辺縁系）に対する賦活系で、そのうち視床下部後部は古皮質（海馬など）、視床下部前部は旧皮質（梨状葉、扁桃核など）に対する賦活系であると考えた。彼によれば、視床下部や辺縁系と中脳網様体とのあいだにも密接な関係があり、中脳網様体と視床下部とでは、後者がより基本的な調節をしており、視床下部の賦活作用は、ここに入る神経性インパルスによるほか、体液性要因によ

っても駆動されていると考えられる。以上のように、現在の段階では、意識あるいは覚醒状態は視床下部、中脳網様体を中心とする賦活系・抑制系の相互作用によって調節され、そのうち覚醒系としては中脳網様体、視床下部後部が、抑制系としては視床下部前部、尾状核、視床汎性投射系、延髄網様体などが主役を占め、これらの賦活系、抑制系に対して各種の体感覚性、内臓感覚性の上行性神経インプルス、体液性要因、内的インプルス（意志など）などが入力として入り、これらの系を駆動するものと考えられている。

(大熊輝雄)

意識障害

英 disturbance of consciousness, 独 Bewusstseinsstörung, 仏 trouble de la conscience 周囲や自己の状態が全般的によく知られないこと。意識混濁 clouding of consciousness, benumbedness, Benommenheit, Bewusstseinsstörung, obnubilation [ラヌベス 雲]、傾眠*somnolence (浅い)、嗜眠*lethargy、Schlafsucht, 昏眠 sopor (深い)、意識喪失 unconsciousness, Bewusstseinsverlust, Bewusstlosigkeit, inconscience, 昏睡 coma などという種々の色彩の差がある。意識混濁時に夢 dream, Traum, reve という幻覚的精神活動が加わり、同時に運動が加われば譫妄 delirium という。睡眠も意識の混濁であるが、意識混濁というときには病的なものをいう。熟睡と昏睡は形は似ているが、前者はやり起こせば目醒め、後者はそうはいかない。意識変化 verändertes Bewusstsein はもうろう状態*befogged state, twilight state, Dämmerzustand, état crépusculaire といい、平生と連絡のない、全く別の狭い意識状態となっていて、その間にその人の平生にない思いがけない行為をし、あとで醒めるとその記憶がない。これは別の人格になったという意味で二重人格*double personality, doppelte Persönlichkeit といわれる。この二重人格が反覆し、異常な別の人格では互いに連絡があるなら交代意識 alternating consciousness, alternierendes Bewusstsein, état second というが、これは稀にヒステリーにあるのみである。却って小説などに多く、実際にはない。意識変化の場合には極く限られた狭い意識しかないで意識狭窄 limited consciousness, Bewusstseinsengung, restreintissement de champ de conscience という。欠神*absence は、てんかんの短時間の意識中絶である。意識障害は主として急性器質性脳疾患の症状としてあり、ヒステリー性のこともあるが稀である。

意識の内容も形も正常でもいつも変わっているのは意識の流れ flow of consciousness, Bewusstseinsstrom, courant de la conscience (1910 William James) という。意識障害のときに行動や談話にまとまりがなくなるのは、まとまりなさ、散乱*incoherence,

Inkohärenz, 錯乱**confusion*, *Verwirrtheit* といい、意識障害が軽くて自分のまとまりなさ、よく考えられない明識不能**Schwerbesinnlichkeit*, *Unbesinnlichkeit* を感じて困るのは困惑 *perplexity*, *Ratlosigkeit* といい、この状態をアメンチア**Amentia* という。意識混濁のときには見当識喪失**disorientation*, *Desorientiertheit* があり、醒めてから健忘**amnesia*, *Amnesie*, *amnesie* が残る。意識障害のときの諸症状は多くは回復しうるので通過症状群**Durchgangssyndrom* (Hans Heinrich Wieck) の中に入る。失外套症状群**apallisches Syndrom* (Ernst Kretschmer) では意識はないが睡眠と覚醒の交代があり、低い段階の意識である。

フランス語のデリール**delire* は譫妄*とも妄想とも訳される。ドイツでは幻覚妄想状態には意識障害がないことを前提とするが、譫妄*と同等と見ることできる。分裂病には意識障害はないはずであるが急性分裂病にはあるようであり、これはブーフエデリラント**bouffee delirante* と見られる。

譫妄 (せんぼう)

ラ *delirium*, 仏 *delire* [ラ de 外へ、ラ lira 哇] (形容詞は *delirant*, *delirios*) 意識混濁があつて夢幻的で運動現象を伴うもの。ドイツでは意識障害の一つの形をいうが、フランスでは意識障害にも、妄想にも、精神障害一般にもデリール*という語を用いる。急性譫妄 *delirium acutum*, *delire aigu* は、意識混濁のある激しい興奮で、急性致死緊張病**akute todliche Katatonie* もこれに入る。急性アルコール譫妄 *delire alcoolique aigu* は振戦譫妄* *delirium tremens* で、慢性アルコール中毒者の飲酒時に起こるもので、暗示幻視 (リープマン症状*)、多くの小さな動くものの幻視、すてばち諧謔 *gallows humor*, *Galgenhumor* (不安と多幸、ひかれ者の小唄) が有名である。軽いものには夢幻デリール *delire onirique*, 錯乱夢幻デリール *delire confuso-onirique*, 一挙デリール *delire d'emblee* (突然起こる被害、誇大妄想でまもなく消える。1867 Griesinger の初原妄想 *Primordialdelirium* に当たる) などがあり、次第に妄想に近づく。

慢性デリール *delire chronique* は意識障害のない妄想で、解釈デリール *delire d'interpretation*, 理屈狂 *folie raisonnante* はパラノイアに当たる。パラノイア的デリール *delire paranoiaque* は妄想があるが人格がしっかりしているもの、体系的解釈デリール *delire interpretatif systematise* はまとまった体系を作るもの、パラノイド的デリール *delire paranoide* はまとまりなく人格変化のあるもの、パラフレニー的デリール *delire paraphrenique* はパラフレニー*のことである。迫害妄想 *delire de persecution* (*Verfolgungswahn*)、否定妄想 *delire de negation*, Cotard (虚無妄想**nihilistischer Wahn*)、剥奪妄想、*delire de depossession*, 損害妄想 *delire de prejudice*, 敏感関係妄想**delire sensitif de relation* (*sensitiver Beziehungswahn*, Kretschmer)、二人連れ妄想 *delire a deux* (同じテーマの妄想を二人が持つ、*folie a*

denx, 感応反応 folie induite, delire induit, induzierte Reaktion、直観妄想 delire intuitif (妄想* 着想) などという表現がある。

記憶妄想 delire de memoire は新規健忘*ecmnesie [キ` ex 外へ、キ` mneme 記憶] で、昔のことが今として思い出される、今を昔と思っていること。追想の幻覚*もこれに入れられることがある。接触デリール delire de toucher という不潔恐怖*mysophobia のことになる

.....

臺/斎藤の色覚融合テスト、瞬間意識

臺式簡易精神機能テスト (UBOM-4)

統合失調症患者の心理・行動反応における臺の約 50 ミリ秒の (瞬間的) 遅れ、「物差し落としでの単純反応時間の延長」(「臺式簡易精神機能テスト (UBOM-4)」の中のひとつ、2008) や赤と緑の融合によって生じる黄の色覚認知の転移時間窓 (25-50 ミリ秒) 内に限った遅れ (統計的偏り)、いわゆる「臺の瞬間意識障害仮説」(Utena, 2002a ; Saitoh ら、2002b, 2008) の脳内基盤を考えると、線条体-視床-皮質路による抑制機構 (Carlsson, 1988) の働きが低下しているのかもしれない。あるいは、この段階は「視床フィルター仮説」という感覚情報処理の次元を超えて主観的体験 (意識) というより高い階層の領域に踏み込んでいるように思える。しかし、問題の鍵がそこにあるにしても、Penrose (1994) の「量子論的解釈」や Edelman (2004) の「ダイナミックコア仮説」(豊嶋, 2005、を参照) の域内には、筆者の「理解」能力を越えるので容易に踏み込めない。

「簡易精神機能テスト」の中の物差し落としによる単純反応時間検査で、統合失調症患者の行動や言葉に対照正常者の平均から 5-10 cm (25-50 msec) 遅い一瞬の遅れ、もたつき、が認められることを見出し、これに注目した [Utena, 1998, 2000, 2002a; 臺と斎藤、2002b]。

「瞬間意識」— 時間に依存する運動と知覚

- 1 ゲシュタルト心理学の仮現運動視 (apparent motion; Wertheimer) 、すなわち TV や映画の 1 コマの送り (フレーム) 時間が 1/25-30 秒 (33-40 msec) であることや、
② flicker fusion の閾値が約 50 msec であり、また ③ Efron(1973)の色覚融合テスト、すなわち赤と緑の閃光を (同時および 20 msec 以下の) 一定時間の間隔で連続した場合に黄色と知覚されることや、④ Michotte(1963)の「因果性の知覚」実験、すなわち 2 点が無関係に運動し接触するとき、(一方が他方を押し出すと感じられるよう

に) 互いに因果関係があるように知覚されるのは、いずれも時間閾値が 50 msec 以内のでき事である、などを傍証的事実として考えると、時間意識の認識に要する時間は量子的で、その単位は 25~50 msec であるらしいというのである。臺はこのように認識を時間に関連づけてその様態を捉えた場合、認識は単位的であるとして、時間に依存する運動と知覚を合わせて、これを「瞬間意識」(moment consciousness) と名づけ、神経心理学的ならびに精神病理学的に重要な解釈と意味づけを行なった。すなわち、統合失調症にみられる妄想知覚や幻聴などの体験がこの 25-50 msec という「瞬間意識」内に起こる現象とみなされると考えた。さらに統合失調症者に起こるバウム・テストの際のゲシュタルト崩壊や、精神生理実験で知覚入力の開門瀘過 (sensory gating フィルター) 機能の障害が、どれも 50 msec 以内の「瞬間意識」の中に成立する現象であることを注目し、その解析には「脳と心の相関」の研究が不可欠であると指摘した。その機能障害として、①プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition) 、すなわち後発刺激の事象関連電位の p50 成分 (50 msec 陽性波) に対する抑制の欠落ないし不全 (P50 抑制不全) 、および ② 逆行性マスキング/視覚マスキング (backward masking, Breitmeyer, 1984) 、すなわち 2 つの連発刺激における、後発刺激による先発刺激への逆向き抑制の過剰などが知られている。

「瞬間意識」の精神生理学的考察

統合失調症者の認知障害として知覚開門障害 (sensory gating deficit) や逆向き抑制 (=逆行性マスキング、backward masking) の過剰が知られているが (上述) 、いずれも 50 msec 内に生ずる現象である。また、統合失調症者の逆行性マスキングの研究で患者は標的刺激を見分けるために、標的刺激とマスク刺激の間により長い刺激間隔を要することから、情報処理の遅延があるのではないかと考えられている [Braff, 1981]。最近、臺、斎藤らは、統合失調症者と健常者を対象に瞬間意識内のでき事を観測する仮説検証の「瞬間色覚テスト」(momentary color vision test) と称するエフロンの色彩融合テストに倣った実験を行なった [Saitoh et al., 2002]。すなわち、赤と緑の連続フラッシュを 5-100 msec と間隔を変えて与えたときどのように知覚されるかを調べた。その結果以下のような注目すべき成果を得た。すなわち、統合失調症患者群では健常者群と比べて色彩融合が起こるまでに統計的に有意に時間の遅延が認められ、またフラッシュを 40-60 msec 連続の間隔で与えたときのみ両者間で色覚認知に差異が認められた。すなわち、健常者では色彩融合現象の結果、黄と知覚されたのに対して、統合失調症者では色彩融合現象が見られずに緑と知覚されたのである。

この所見は少なくとも色彩融合の知覚現象の場合、ある特定の瞬間意識内において、統合失調症者と健常者とでは異なる知覚ないし時間体験が生じ、その結果、両者間に明らかな deviation/bias が成立したと考えられる。このことは、また、統合失調症者で瞬間意識内において逆行性マスキング (逆向き抑制) が強化されていることを示唆している。以上の考察から、この色彩認知の場としては、色選択性ニューロンが多く存在する V4 野 [Zeki, 1984] から

側頭葉前方域を経て腹外側前頭前野（VLPFC）に至る間に生起する事象であると思われるが、霊長類（サル）の網膜や外側膝状体、さらには第一視覚野(V1野)にも色彩-輝明調節細胞（color-luminance cells）の存在が明らかにされているので[Johnson et al.,2001]、必ずしも前頭前野の関与を必要としないのかもしれない。ともあれ、皮質連合野レベルが深く関与するであろうことは容易に推量され、臺と斎藤(2002b)が指摘するように、統合失調症者における、健常者のそれとは異なる、認識の過程、もしくは認識活動中にフラッシュされる特異な認識構造が見い出された。この「異」構造を「正常化」（normalize）することは統合失調症治療の一つの目標となるのではなからうか。臺らの瞬間意識の仮説提唱は彼ら自身によって検証されつつあるが[Saitohら、2002]、この仮説の真髄は、斎藤（2001）が指摘しているように、『瞬間意識の量子的性格の認識を通じて、（この瞬間における意識が）構造的には「部分の中に全体が自己相似的に入っているフラクタル構造」であること、機能的には<カタチ>→意味または知覚→表象の生成にかかわる時間単位的過程であることを指摘し、瞬間意識内には、統合失調症の場合、体験症状の成因となる機制を説明する安永の「パタン逆転」（たとえば、全体→部分）を生ぜしめる「ファントム空間」的機能が一定の時間的制約を持って存在する可能性を明らかにしたことである。』

.....

Inversion of recognition pattern
Phantom theory or hypothesis (H. Yasunaga, 1972,1987)

Schizophrenia vs Non-Sch.

(concept, pattern)

A=»B	A=«B
A→B	A←B
self	other
whole	part
unity	difference

life death

Proportional constant betw. Stimuli (physical amount) and Perception (physiological threshold)

Morbid changes of the proportional constant

Predominancy of the subjective activity changes momentary

Subordinate to the predominance of the external world in the sensory cognitive function

mrt 1), mrt 2、mrt 3 (西川)

.....

平成 11 年度

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。私たちは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。以上の解析は平成10年度までに開始しており、既に一部の成果が得られつつある。

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、

私たちの研究により、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。

平成 12 年度以降

初年度の研究を継続するとともに、単離・同定された遺伝子群（候補遺伝子群）の生理的機能および分裂病や情動・意欲との関連を検討する。

1) 候補遺伝子群のヒト相同遺伝子の同定と精神神経疾患における変化の検討 国立精神・神経センターの倫理委員会の承認を得た後（現在申請準備中）、分裂病を含む精神神経患者と健常者の血液ならびに死後脳組織において、候補遺伝子の構造ならびに発現を検討し、分裂病特異的な変化の有無を明らかにする。

2) アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを用いた候補遺伝子機能の検討 候補遺伝子 mRNA に対するアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドをラット脳室または脳実質内に投与し、PCP、メトアンフェタミン、コカインなどに対する行動反応や、情動および意欲に関する行動の変化を調べ、これらの行動発現における意義を明らかにする。

3) 候補遺伝子およびその産物の生理機能解析（蛋白に翻訳されない可能性も考慮して研究を進める）

候補遺伝子の生理機能を転写調節、クロマチン調節、蛋白機能調節などにおける役割を中心に解析する。また、大腸菌、動物細胞、カエル卵母細胞などにそれらの遺伝子がコードする蛋白を発現させ、その生理機能を解析する。

4) 遺伝子操作動物の作出 候補遺伝子のうち、分裂病での変化またはアンチセンス法において行動調節への関与が示唆された遺伝子について、マウス相同遺伝子を同定したうえノックアウトまたはトランスジェニックマウスの作製を開始し、分裂病モデル動物または情動・意欲の研究モデル動物の作出の準備を行う。

.....

西川徹らはメトアンフェタミ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

答性をもつ遺伝子を検索した。彼らは、ラットにメトアンフェタミンを急性投与した際に指標として発現誘導せしめた転写制御因子をコードする最初期遺伝子の一つである *c-fos* の脳内における発現パターンが、幼若期と成熟期で異なることを見出した。とくにその発現様式が大脳皮質および線条体で大きく異なっていた。このことは大脳皮質と線条体が行動感作のシステムに関係が深いことを示唆している。このことは大脳皮質と線条体が行動感作のシステムに関係が深いことを示唆している。西川らはこの発現が増加すると考えられる新規の遺伝子転写産物を *methamphetamine-responsive transcript 1* (*mrt 1* と名づけた。*mrt 1*, *mrt 2*, *mrt 3*

.....

「側頭葉二段階発症仮説」(倉知)

一方、倉知グループ[鈴木と倉知、1997, 2001 ; 倉知、2001]の形態的画像研究によれば、上記の諸領域は統合失調症者の大脳皮質で萎縮がしばしば認められる部位に相当する。とくに彼らが指摘する関連、すなわち ① 陽性症状と両側海馬・扁桃、② 幻聴と左側上側頭回前方部、③ 思考障害と左側上側頭回後方部、の各々の体積減少との相関が認められるという所見は注目に値する。胎生期とくにその中期以後に脳内の神経回路網の大筋は形成され、それとともにシナプス、受容体、神経伝達物質に関わる伝達機構が整えられてくるが、この時期の形態形成の異常は精神疾患の「脆弱性」(*vulnerability*) に深く関連するものであろう。もしも統合失調症の多くの臨床例で、高次の認知機能に関わる側頭葉や頭頂葉、とくに左側頭葉で体積減少などの形態変化が、その前駆期/初期段階から認められ、かつ進行している場合(Kasai et al., 2003)、病状の悪化に伴う前頭葉(内側部の前部帯状回を含む)の能動的機能障害が漸次加わってくるのではないか。あるいは、倉知が「側頭葉二段階発症仮説」(Kurachi, 2003)として提唱しているように「前部帯状回など前頭葉の変化が加わると、統合失調症への脆弱性を表わすとされる潜在的な側頭葉機能障害が臨床的に顕在化する」のであろうか?

統合失調症の発病メカニズムについては、認知・行動の異常パターンを構成する後連合野の脆弱性の上に前頭前野や辺縁系におけるドーパミンの過剰伝達が存在し、これらの領域における神経回路/受容体レベルを含む器質的变化が証拠づけられて(前述、44節、西川らのモデル動物実験、参照)、神経発達障害仮説と予防的治療が結びつけられる日が遠からず訪れることを期待する。ここで、安永の「パターンの逆転」仮説と臺の「瞬間意識」仮説を関連づけようとするれば、機能・形態的には、ウェルニッケ言語野を含む聴覚連合野(および視覚連合野)の活動が、血流量の低下などにより推定される機能低下した前頭連合野からの減弱した入力に加えて、萎縮した側頭連合野の活動低下があり、その結果として、適正な判断/認知の機構に正常な状態では起こらない「乱れ」が生じるであろうことは容易に推察できる。以

上見てきたように、現在このように、画像解析（イメージング）により、生きている脳の変化を可視化して調べられるようになり、たとえば統合失調症者の脳の萎縮や機能活動に研究が発表わされてきている。すなわち、側頭葉を含む後連合野、前頭前野、帯状回とくにその前方域の組織変化（主として萎縮あるいは体積減少）についての報告がみられるが、おそらく続いて起こる変化として、線維連絡上対応する視床枕（pulvinar）、背内側核（MD, mediodorsal）、前核（anterior）などの視床諸核にも萎縮性的変化が起こり [Young et al., 2000 ; Byne et al., 2001, 2002]、これらの形態的变化は認知/情動、能動性/自発性、意欲/意志の発動の活動低下に結びつけられ得る。さらに時間を経た間接的な変化として小脳の半球部や虫部にも組織変化が起こるであろう。このように、大脳皮質・視床・小脳（そして大脳基底核）がセットとして関与するこの脳内のメカニズムは、研ぎ澄まされた芸術家の聴覚および視覚連合野において生起する前頭前野からの入力を受け止め方ないし機構となんらかの関連性があるように推量される。

.....

認知機能からみた精神医学の基盤（川村）

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、1993

後連合野（認知機能）から前連合野（能動性機能）へ

前頭前野への求心路

この問題をサルの実験成績からみてみると（川村、1977, 1985）、前頭前野は隣接する6野からのほか、広範囲の後連合野から連合線維を受ける。しかし、運動領やいわゆる第一感覚野（S1, A1, V1）から直接線維を受けない。すなわち、頭頂連合野に属する7野からは弓状溝とその付近の6野、8野に多く投射するが、一部主溝の背側部（9野）および腹側部（10野）にも線維を送る。また、視覚系の後頭連合野からは弓状溝の前方域にある前頭眼野（8野）に投射があるが、それより前方部の9野、10野にはほとんど投射が認められない。一方側頭連合野からの投射についてみると、聴覚系の上側頭回（22野）から主溝腹側部（10野）への強い投射があり注目されるが、そのほかにも、上側頭回から主溝背側部（9野）へ、中および下側頭回（21野、20野）から主溝腹側部へ投射が認められる。このように後連合野から前頭前野への皮質間求心性投射には、かなり構成のはっきりした系が存在していることがわかる。一般に前頭前野への皮質求心路には主溝腹側部に集中性が強いという特徴が認められる。一方、前頭葉極（12野）は前頭前野内の9野、10野からの線維を受けるが、側頭葉極からの線維もかなり存在する。最後に帯状回からの投射であるが、主溝およびその背側域への強い投射が帯状回全域から認められる。8野は主として帯状回の後部（23野）から

の線維を受ける。側頭葉極から強い投射を受ける主溝の腹側域への帯状回からの投射が比較的弱いものであることは、主溝を境にその背、腹域間に皮質間結合上明らかな差異が存在することを示すものであり興味深い。

STS 域から前頭前野への投射

HRP 法を用いて後連合野から前頭葉（とくに前頭前野）への皮質間投射について詳しく調べてみると、連合線維の起始細胞は脳回表面にあるばかりでなく、脳溝をかこむ皮質部分にも多数存在し、とくに STS 域に多いことが判明した (Kawamura and Naito, 1984)。そして、この投射系には明らかに部位局在の存在が認められる (図 6 8)。すなわち、STS 域の尾側半からは 8 野へ、吻側半背側部からは 9 野へ、吻側半腹側部からは 10 野へと比較的強い投射がみられる。さらに注目したい点は、後連合野内の種々の部位で前連合野に直接投射する領域は、STS 域を介して、つまり、そこで一旦ニューロンを変えて二次的に投射する領域と一致することである。この点は、研究がさらに進んだ段階で誤りの少ない考察をしなければならぬと考えている。後連合野から前連合野への投射系に部位局在が存在することの意味づけは、現段階では詳細なデータが集積されていないためむずかしいが、今後重要な問題として議論されるようになると思われる。

大脳皮質間の結合について

大脳皮質間の結合を解剖学的にみたとき、その特徴としていえることは、第一に、体性感覚野、視覚野、聴覚野など、各々の同一皮質感覚野内の領域が、比較的短い連合繊維によって、互いに強く結合されていることである。その反面、異なる第一次の皮質感覚領野間の直接的な結合、あるいは、第一次感覚領野と皮質運動野との間の結合は皆無に近いか、存在したとしても非常に弱い。しかしながら、皮質皮質間結合の第二の特徴として、一般により高次の領域と考えられている皮質連合野間の相互結合はかなり強く存在しており、この結びつきは高等な動物の脳ほど顕著である。このことは、最近、行動生理学的研究によって明らかにされた以下の事実と一致する。すなわち、イヌ、ネコの類では同一

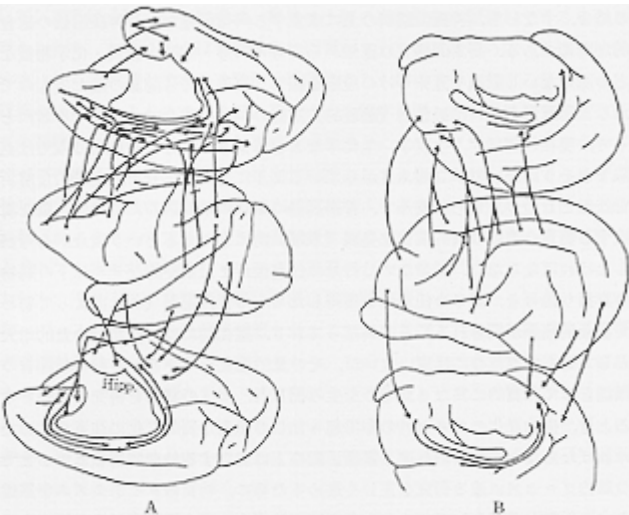


図 6-14 サル(A)とネコ(B)における新しい皮質から古い皮質への連合繊維の投射の比較。(川村, 1977 より)

知覚間照合(intramodal matching)が可能であるが、異種知覚間の照合(intermodal matching or cross-modal transfer)は、サルの段階になって初めて可能となる。この場合には、個々の知覚から独立したイメージ(image)が成立していると推察されるので、次の高い段階である言語的符号ないしシンボルと照合されるまでの途は、すでに踏み出していることになる。次いで、興味深いことは、大脳辺縁

系に属する海馬周辺のいわゆる古い皮質領域と、最も新しいこの皮質連合領域とが相互に強く結合しており、この結合関係も、動物が高等になるほど、領域的にも、量的にも大きく強くなっていることである(図1)(6-14)。

以上の事実は、筆者が、ネコ、サルにみられる連合繊維の結合様式を調べてみた結論であり1930, 40年代に発表されたチンパンジーの皮質間結合の知見をも勘案して、元来実験的に調べることのできないヒトの脳の場合にも当てはまるというのが、筆者の見解である。

見る、聞く、触れる、などの感覚が、感覚器官で受入れられたのち、興奮がニューロンを介して、上位ないし高位の中枢に運ばれて知覚され、そして認知される。このプロセスでは興奮域の周囲が皮質視床間のいわゆる反響回路により抑制的な機能領域となり、皮質感覚野で「浮き彫り現象」的に処理されるという特徴がある。Pavlov流に言えば、大脳皮質の一群の神経細胞に興奮が起こり、他の神経細胞に外抑制の法則によって、誘導のため抑制が起こる。このために、特定の客体が選びだされたり集団化されたりする。次いで、より高次に位する感覚性連合野(後連合野)で、古い皮質、たとえば、海馬などと照合されて、統合的に認知される。ヒトの場合に重要なことは、このほかに、抽象概念を理解できる基盤である言語認識という機構が加わっていることである。次項では、この抽象概念の形成を司る脳領域について考察する。

大脳皮質連合野関連の諸問題

① 後連合野で起こっていること；

後連合野において、外界からの感覚刺激を知覚し、認知する。皮質レベルで連合繊維間の

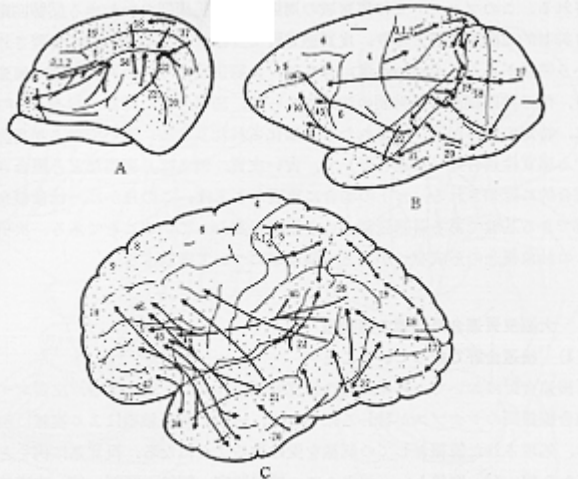


図 6-15 ネコ (A)、サル (B)、ヒト (C) の大脳皮質内において見られるであろう種々の感覚刺激の伝達経路を示す模式図。アラビア数字は Brodmann による皮質区分番号を表す。皮質連合野は点描されている。(川村, 1982 より)

シナプスが替わるにつれて、一般に神経細胞はより複雑に加工され、処理された情報としての刺激を受けとるようになる。視覚系に例をとれば、点から線、形、容貌といったように。感覚器官、脳幹、間脳、第一次感覚野、後連合野内という一連の刺激伝達系と称される神経路内では、段階的(stepwise)に受けとる信号パターンが異なっている。サルにおいては、この連合野内にある特定の領域、すなわち、上側頭溝後部の周囲皮質 (posterior STs 域) に体性感覚、視覚、聴覚などの入力、一定のパターンをもって集中して終わっている。同様の皮質レベルの感覚刺激伝達の集中性は、ネコにおいても認められ、サルの STs 域とネコの中 S 上溝周囲皮質 (MSs 域) が対応している。サルの脳にみられるこの STs 域は、視覚性、聴覚性および体性感覚性の性質をもつ各連合野に囲まれており、ヒトの大

脳皮質の発達段階にくらべて、たとえ質的に“低次”で萌芽的 (rudimentary) であるとしても、皮質内の位置的關係 (やおそらく繊維結合上) の類似性からして、進化論的にみて、ヒトの 39 野 (角回) や 40 野 (縁上回) 一感覚性言語中枢域 (Wernicke 中枢) 一に発達し分化する可能性を内蔵している領域と考えるとよいように思われる (図 2) (6-15)。

系統発生的ないし進化論的にみて、この段階の完成が進むなかで、感覚的知覚・認知から簡単な弁別学習の経過をへて符号認知への基盤が形成されるものと考えられる。さらに高次の符号 (言語) を媒介として抽象的思考の段階に進むためには、より発達した強力な前 (頭) 連合野 (前頭前野) への入力 (形態学的表現でいえば刺激の伝達経路) の存在が必要条件となる。この条件がみたされた時に不断の社会的接触と労働を通じて脳が全体的に発展していく (運動野、感覚野、後連合野の活動で皮質ニューロンは相互に影響を与えつつ機能的に質的發展をとげる)。この過程のなかで前頭前野内に能動的性質をもった言語に関する領野が新しく形成されてくると考えられる。この段階になって初めて概念を形成し判断を下し、推理を試みるという思考能力を備えた前頭葉皮質が形成され発達してくる。このようにみえてくると、「言語」の使用と直立歩行の結果として自由となった手を用いる労働、および、その後の生産の重要な鍵となった「道具」の使用がサルからヒトへの進化の根源となったことが理解される。なお、Pavlov (1927) は感覚、知覚認知と言語活動の関係について考察し、ヒトと動物に共通のものである感覚を「第一信号系」と呼び、これに対置して、ヒトにのみ特有のものである言葉を、感覚の信号 (ないし符号) という意味で「第二信号系」

と名づけた。ヒトの主観的世界（心理や意識や創造性）の中で、客観的実在を思いうかべる記号としての言葉の認知と理解（感覚的構語機能、いわゆる Wernicke 言語中枢において）並びに主観的内的活動を何らかの物理的媒体を通して表出し他の人に伝達しうる言語の構築（積極的構語機能、いわゆる Broca 言語中枢において）も、両者ともに、物質に基盤を置いた自然科学の対象となりうる。こうして、言語が特殊な信号系として追加されることによって、新しい神経活動の原理、すなわち抽象と普遍化が行われるようになる。

② 前頭連合野で起こっていること；

次に、形態学的に前頭連合野への入力についてみると、①視床皮質投射（背内側核 MD 核より前頭前野への投射）と、②後連合野から前頭前野への皮質・皮質間投射の増加が考えられる。ここで、サルとネコとを較べてみると、ネコの後連合野からの前連合野に向かう連合繊維は、量的にはわずかであるが、サルの段階になるとかなり多くなり、その上、集中性の傾向が認められる。しかも、サルの STs 域内の起始ニューロンの部位と前頭前野内の終止部位との間の関係を見ると、この皮質間の連合繊維投射系には、ある程度の部位局在性が明らかに存在する（図 3）。たとえば、STs 域の尾側半からは前頭眼野（8 野）に投射があり、一方、STs 域の吻側半からの投射をみるとその背側壁からは、前頭前野の主溝の背側皮質部分に、その腹側壁からは主溝の腹側皮質部分に、それぞれ、多くの連合繊維を送るといった傾向が認められる。また、興味のひかれる

点は、Walker (1940) が細胞構築学上 45 野と名づけた、弓状溝下行枝の前方域へ投射する起始ニューロンの分布が、STs 域内で Bruce ら (1981) が見いだした STP 域 (superior temporal polysensory area, 上側頭溝周囲皮質内にみられる多種感覚性反応ニューロンが多く存在する領域) の範囲によく一致していることである。一方、逆方向である前連合野から STs 域近傍への投射は発達が悪く、弓状溝前方域や主溝周囲の比較的限られた領野から連合繊維を受けているにすぎない。また、嗅内野など、ヒトでいう海馬傍回の付近からの後連合野への投射も、ある程度の量が存在しており、さらに、鉤状束を形成する前連合野の腹側部分と、側頭連合野の前方域（側頭極）との間の相互結合も、サルの段階ではかなり強く認められる。

次に、サルの前頭連合野の弓状溝の前方域について、その領域が視覚性および聴覚性の選択的注意に関わっていることに触れておきたい。すなわち、この前頭葉内の領域には、物体を注視した時に反応するニューロンが部位局在的に存在しており、また、音源を選択的に注意して聴いた時とくに反応するニューロンも視覚性注視反応ニューロン存在領域の周囲に位置して認められている(弘前大学・鈴木のグループにより、1986)。これらのニューロンが

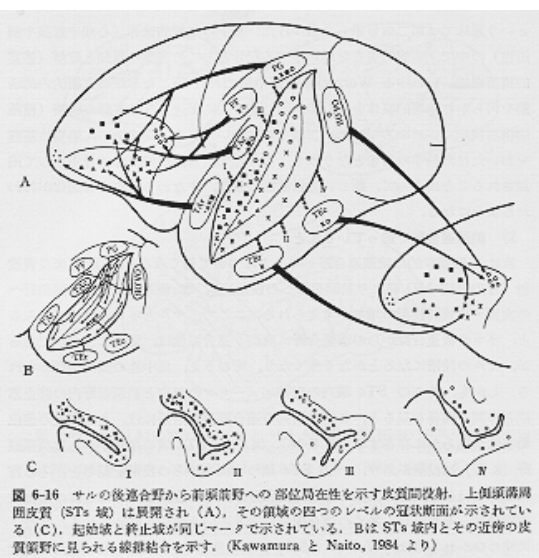


図 6-16 サルの後連合野から前頭前野への部位局在性を示す皮質間投射。上側頭溝周囲皮質 (STs 域) は展開され (A)、その領域の四つのレベルの冠状断面が示されている (C)。起始域と終止域が同じマークで示されている。Bは STs 域内とその近傍の皮質前野に見られる線維結合を示す。(Kawamura と Naito, 1984 より)

同定された領域は、物体の位置や視空間の認知機能に関連している頭頂連合野（5, 7 野）からの連合繊維を受けており、視覚性および聴覚性、さらには体性感覚性の認知（ないし認識）を考察する上で今後重要な機能解明へのターゲットとなってくると思われる。

以上、皮質連合野の発達と機能およびその関連について考察したが、前頭前野から後連合野にいたるいわばフィードバックともいべき逆方向の皮質皮質間投射は、前頭前野への投射に比べて、量的に非常に少ないことをとくに注目したい。なお、連合野で高度に処理された情報のアウトプットについて、その一部を次項で考察する。

抽象的認識の獲得と前脳機能の乱れ

連合野の機能が発揮されるためには、後連合野と辺縁系皮質および前連合野との関連、さらには、前連合野と辺縁系皮質との関連が正しく機能していなくてはならない。これらの関連を生理学的に研究し、明確な結論を引き出すことは現在むづかしいが、解剖学的には、これらの領域は神経繊維によって互いに結合していることが明らかにされている。問題はその構成を霊長類で詳しく調べて、ヒトの脳の前脳機能の基盤を類推することを可能にし、さらに大事なことは、ヒトの非侵襲的検査のデータとつきあわせてその正常および異常（機能の乱れ）の状態を研究することができるようにすることである。

前頭葉の働きを大胆に表現すれば、“低次”から“高次”までを含む発展段階に相応した“運動関連系”の範疇に属するものの総体であると言ってもよいであろう。つまり、病的機転としては、運動麻痺も運動性言語障害も自発性減退もすべて能動的機能の低下または障害として扱われてよい。

基礎的理解として、前頭葉の構造上および機能的な部位局在が、これまた、質的に程度の差こそあれ、明らかに存在することは容認されよう。

Pavlov (1927) の大脳皮質構成に関する動的モザイク説（皮質領野内で、興奮領域と抑制領域とが静的に定常化しているのではなく、その部位と範囲が瞬間、瞬間にダイナミックな変化をするという説）が今やCT(computed tomography), rCBF(regional cerebral blood flow), PET(positron emission tomography), NMR(nuclear magnetic resonance)などの近代的武器を使うことによってヒトの脳を対象にして日常臨床の場で検証される時代に入っている。

ヒトの大脳皮質は、動物の脳と同様に、いや、それ以上に、複雑に走行する皮質間繊維によって結合されている。これらの連合繊維が離断されたときに現われる機能障害（ないし症状）は、それらの起始部位、障害部位、終止部位の少なくとも3つの脳部位に起因する機能障害がミックスされ修飾された形で症候（群）として観察されるものであろう。この切断症状群（disconnection syndrome, Geschwind, 1965）の場合、神経学で問題とされるいわゆ

る器質的な切断のみではなく、機能的な切断をも広く含んでいる。これによる機能障害は episodic に一過性に出現し、概して回復が可能な経過をとるものである。臺(1979)は、切断症候群には「解離現象」と「照合障害」の二面を区別し得るとして、以下のごとき説明を加えている。すなわち、'解離とは、一連の機能系が他から隔離して支配的となり、他の機能系への転換可能性が制限されること'を言い、'照合障害とは、認知面では、外界からの知覚情報とイメージやシエマ(Piaget)との照合、注意の選択的関門、瀟過作用、記憶面では再認や想起、思考面では、論理的整合性や構想の検討、行動面では、企図と遂行のチェック、訂正など、総じて脳内の情報処理過程のうち、異同 (= or ≠) の判別を明らかにする機能の障害'を指している。また、われわれは、"局在"の問題にしても、理論上でなく実際上の問題として、形態的局在から、機能的局在、さらには症候的局在に至るまでの異なる次元での問題を統括して考察できるレベルにまで脳の研究が進歩することを期待するものである。以上 [認知機能からみた精神分裂病] 1993

「おわりに」

Kraepelin 以来、精神分裂病は精神内界の失調 (intrapsychische Ataxie) であるとか、知・情・意の乖離 (Spaltung) とか看做されてきた。'知'とは意識と言語活動を基盤としてはじめて成立する抽象的認識の上に形成されるものである。情'を根源的(一次または低次)なものとして、前者は間脳および辺縁系のレベル、後者は前頭連合野のレベルがその責任領域ということになる。そして、この両者は視床背内側核、視床前核、帯状回を介して互いに結びついている。'意'の成立機序は不明の点が多いが、'情'と密接に関連している(上述)。帯状回前部-補足運動野・運動前野を中心とする前頭葉皮質全体の機能水準と関係するとの説もある。とすれば、diffuse に分布しているカテコールアミン系やインドールアミン系の分布の変化(病的機転でこの変化がみられるであろうことは十分に考えられる)にともなうシナプスレベルの考察も重要であろう。

いずれにせよ、認知・記憶ニューロンの機能的な集団 (module) 間の機能的な連絡が構造的に変化することによって、記憶、ひいては認知のパタンが変化し、一面高次になり、またそれが'乱れ'たときには認知障害を惹き起こす。これらを支えている神経連絡の構造的変化が、新しい神経回路の形成によるとは到底考えにくい。おそらく外界からの強い連続的刺激が加わったとき、シナプスを構成する要素の修飾が起り、シナプスにおける伝達効率の持続的变化を惹き起こすと考えられる。このような修飾の様式として、伝達物質受容体の数の変化、受容体の親和性の変化や、シナプス後膜のイオンチャンネルの透過性の変化が起こることが、Aplysia のような下等動物から哺乳動物にわたる中枢神経系で明らかにされている

る。受容体やイオンチャネルの特性の持続的変化を惹き起こす分子機構の一つとして、蛋白質リン酸化酵素の活性化を介して、受容体やイオンチャネルを構成する蛋白のリン酸化による立体構造の変化が誘導されることが示されている。この蛋白質リン酸化酵素の活性化は、神経興奮によってニューロン内に生成されるセカンドメッセンジャーや、流入するカルシウムイオンによって惹き起こされる。このようなプロセスが認知機構の適応性変化に対応するものであり、外界との適応性の獲得の基礎となっていると考えられる。そして、精神分裂病で認められる、線条体および側坐核におけるドーパミン受容体の数の増加は、病因であるかあるいは病態の結果であるかは現在不明であるとしても、シナプスにおける分子レベルでの異常が外界との適応性の破綻として反映される機序の解明へのいとぐちになると思われる。現在の神経科学は、繊維連絡とシナプス活動の分析的解析から、それらの総合的機能であるヒトの高次神経活動や、その破綻のメカニズムを解明できる地点までには、かなり遠くにあり、近くには到達していないように思われる。しかし、だからと言って、精神の異常と物質的基盤に立った形態・機能の異常とを乖離させるのは、自然科学の領域へ不可知論や観念論がしのびこむ余地を生ぜしむるものであり、正しい科学的発展を阻害するものとなる。

嗅覚的表現で稿を終わるのは本意ではないが、分裂病の認知障害の本質にせまるために臭う相手を指定するとすれば、敵は辺縁系（海馬、扁桃体、視床下部）と連合野あたりにあるように思われる。根拠に乏しいが、筆者の嗅覚をとくに強く刺激するターゲットは扁桃体・視床下部投射系（分界条、*stria terminalis* はその一つ）であり、これらを視床下部の諸核の発達と対応させて研究することによって、何らかの手がかりが得られるような気がしてならない。もちろん、ここで視床下部の機能について論じる際、単に喜怒哀楽とか食欲、性欲などの、いわゆる動物性機能のみでなく、生体（有機体）の内部環境の恒常性を支配する植物性機能や液性伝達経路の機能についても言及することは、個体全体の統一性を考える上で欠くことのできない視点である。種々の理由で、この領域に踏み込めなかったがいずれ視床下部を中心とした分野で仕事をする機会があれば、そのときに考えてみようと思っている。

神経科学の一分野である（生物学的）精神医学が自然科学の分野の成果を広くとり入れ、それを基盤にして観念論哲学や機械論的認識論の影響を排除し、ヒトの高次神経機能の異常にせまってしまうことが現在の重要な課題であると思われる。

以上、 from : 生物学的精神医学 Vol. 4, 1993.

[認知機能からみた精神分裂病] (日本生物学的精神医学会 小島卓也・大熊輝雄 編) 学会

.....

IT (下側頭皮質、Inferotemporal cortex) 野

細胞構築学的には、後半部の TEO 野と、前半部の TE 野に区別される。それぞれが機能区分としての PIT 野と AIT 野 (CIT 野を含む) に対応する。IT 野が損なわれたサルは、視力障害や視野欠損はないが図形弁別や物体認知が困難となる [Mishikin, 1982; 岩井, 1984]。IT 野への主な視覚情報の入力は V4 野からで、主な出力先は嗅周野、扁桃核、大脳基底核および前頭葉皮質である。

後述の視覚性物体認識に関与する腹側経路は V 1 野→V2 野→V4 野→TEO 野→TE 野と表せるが、TEO 野と TE 野では有効刺激図形の複雑さが異なる。すなわち、TEO 野には線分やスポット (点) といった簡潔な図形にも反応する細胞が幾らか複雑な図形に反応する細胞の中に混在しているが、TE 野の細胞の多くは複雑な図形特徴を抽出する反応を示している。

神経線維結合を見ると、TEO 野は MT 野、LIP 野などからの入力を受けて、TE 野に出力線維を与えている。その TE 野は主として V4 野と TEO 野からの入力を受けるが、その他に海馬旁回、嗅周野、嗅内野、前頭葉、頭頂葉極(TG 野)からの入力もある。出力先は TG 野、嗅周野、前頭葉 (12 野、45 野)、大脳基底核、扁桃核、それに TEO 野などである。このように TE 野は視覚系をはじめ多くの情報を統合して情動および認知記憶など多様な機能を果している。また、TE 野には幅 400 μ m のコラム構造の中に、似た図形に刺激選択性をもつ細胞が集まっていることが知られている [Fujita et al., 1992]。特殊な細胞群としては、TE 野や上側頭溝周囲皮質に相貌認識に関与すると思われる顔細胞 (face cell) あるいは顔選択性細胞 (face-selective cell) と呼ばれるものが見い出されている [Perrett et al., 1982]。

また、側頭葉下面で後頭葉に連続している内側後頭側頭回は、紡錘状回(Gyrus fusiformis)の別称でもよく知られている視覚野の延長線上にある領域で、ここには色によって、または或る特定の種の形によって活性化されるなど機能が明確に特殊化されている多数の亜域が密集している[Zeki, 1999]。最近、ヒトを用いた脳画像解析研究により、紡錘状回の働きは静止顔面像の特徴を情報処理して、個人の相貌を認知する領域に相当することが明らかにされた [Kanwisher et al., 1997; Farah and Aguirre, 1999; Haxby et al., 2000]。相貌認知は社会的コミュニケーションの基本となる大切な要素であるが、自閉症者においてはこの紡錘状回の活動が著しく低下していることが指摘されている [Schultz et al., 2000; Pierce et al., 2001]。なお、フィリップスらのグループは fMRI を用いて、22 野が含まれる上側頭回および上側頭溝周囲の皮質領域を中心に、健常者および精神異常者を対象に情動に対応する顔の表情変化の際に起こる神経活動の研究を行なっている [Phillips et al., 1997, 1999; Critchley et al. 2000; Surguladze et al., 2003]。これらの周辺域は視覚系および聴覚系の認知、情動の諸機能が存在する皮質部位に相当しており、社会において表情変化と情動表出に関するこの種の研究の

今後の進展が期待される。

近年、相貌認知や社会性に関わる認知を含めて、これら上述の諸領域におけるニューロン活動の複雑性が明らかになり、単なる視覚弁別や認知の他に、たとえば注意状態による刺激対象の選択の問題（受容野内の刺激が「図」と「地」のいずれであるかによってニューロン活動が変化する：いわゆる図地分化の問題[Baylis and Driver, 2001]など）や、前頭葉や辺縁皮質と関連つけた想起や認知の研究が進んでいる（土井と藤田、2004、による総説を参照）。

.....

受動性機能（知覚・認知・情動）と能動性機能（企図・行動・意欲）

体内および体外からの刺激は中枢神経系内を脊髄→脳幹→視床→終脳へと向かい、最終的には大脳皮質の知覚野(sensory area)で知覚・認知・認識される。知覚野は感覚野とも言われるが、嗅覚、味覚、体性感覚、聴覚、視覚に関する種々の領域に分かれる。視床の特殊核からの入力を直接受け、要素的な感覚刺激の分析に関与する第一知覚野のほかに、より高次の機能分析に関わる知覚性連合野も含まれる。これらの視床・皮質投射線維は、嗅覚路は前頭葉眼窩面皮質に、味覚路は前中心（脳）回腹側部および島皮質近傍に、体性感覚路は頭頂葉内の後中心回に、聴覚路は上側頭回内側部皮質に、視覚路は後頭葉内側面鳥距溝内皮質に各々終止する。第一知覚野に至るまで、相互間の干渉・融合はなく各々独立した神経路を構成している。皮質連合野において初めて、異なる感覚様態間の相互作用が起こり、知覚機能の融合がみられ、認知機能の統合がなされる。風景を見て音楽を想起し、音楽を聴いて色彩を帯びた形象が「脳裏」に浮かび上がるのは、大脳皮質連合野で起こる機能の発現/神経活動である。その形態的基盤であるニューロン群の機能の特殊分化、興奮伝達系および異種感覚間の連合・統合などの問題についてここで論じるには大き過ぎる。視覚系と聴覚系については図1で説明する。体性感覚系については酒田 26) に詳しい。嗅覚系、味覚系および自律神経系や辺縁系への言及は割愛する。様々の感覚系間の融合・統合の問題も含めて拙書「脳と精神—生命の響き—」 18) を併読いただければ幸いである。

「受動性」機能（知覚・認知など）は頭頂・側頭・後頭葉皮質内の連合野、すなわち一括して後連合野と呼ばれる領域における高次神経活動であるが、便宜的に分けた、脳のもう一つの重要な機能として、前（頭）連合野あるいは前頭前野が関与する「能動性」機能（状況判断・行動・意欲など）、すなわち動物が環境に働きかける高次機能がある。この後連合野からの興奮は、「前頭前野」、「高次運動換言すれば、後連合野での知覚・認知機能に、「後部言語野（ウェルニッケ野）」と辺縁系の機能（情動の要素・情報は、実は、側頭葉の他に前頭葉にも入力される）が加わって、その結果が前連合野に伝達される（図2）。野」で状況に即して判断され、処理されて、その情報が「一次運動野」に伝達される。この「高次運動野」は運動の順序を決めて準備し、企画し、命令する運動機能に関連する領域である。能動的な運動はこうして実行される。前頭葉における言語（思考）、意欲、記憶などとの関連をも含めて、感覚・運動の情報処理全般について図3にまとめてみた。

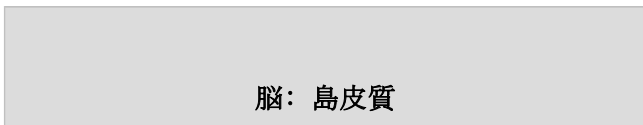
.....

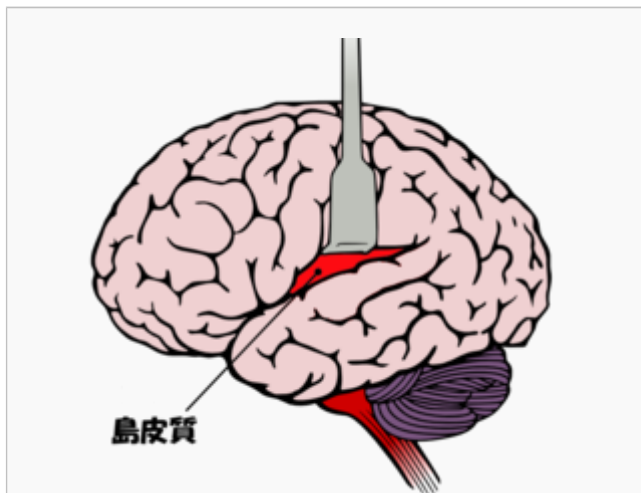
大脳「島 insula」皮質

ヒト大脳皮質島葉(insular cortex)、とくに左側、が言語に関係する領域として注目されている [Dronkers, 1996; Manes et al., 1999; Flynn et al., 1999; Ardila, 1999; 永井ら、2002]。ヒトの島皮質は大脳の外側溝の深部にあつて、その表面は弁蓋部と呼ばれる前頭葉、頭頂葉および側頭葉によっておおわれている。島皮質は前方域でブローカ野と、後方域でウェルニッケ野と隣接しており、おそらく共に短い連合線維 (弓状線維) によって結合されている。またここには、味覚、聴覚、嗅覚、視覚、触覚をはじめ内臓知覚に至るまで種々の感覚の入力があり、それだけに様々な機能に関与すると考えられており、実際、最近の PET や fMRI などの画像脳機能測定技術によりそのことが示されてきた。島皮質は帯状回前部、前頭前野、扁桃体、聴覚連合野、視覚連合野、上側頭回、側頭極、嗅内野など広範囲の脳部位と線維連絡を持っておりここでは異なる感覚種の機能が統合的に処理されている可能性が考えられる。このような領域が信号の符号化といった高次の認知機能を備える「言語 (関連) 領域」に関連しているとしても不思議ではない。この部位の障害により、臨床的にも構音障害、運動性の発話障害、話し言葉でイントネーションやリズムが乱れるアプロソディ(aprosody)などの言語障害が観察されているからである。

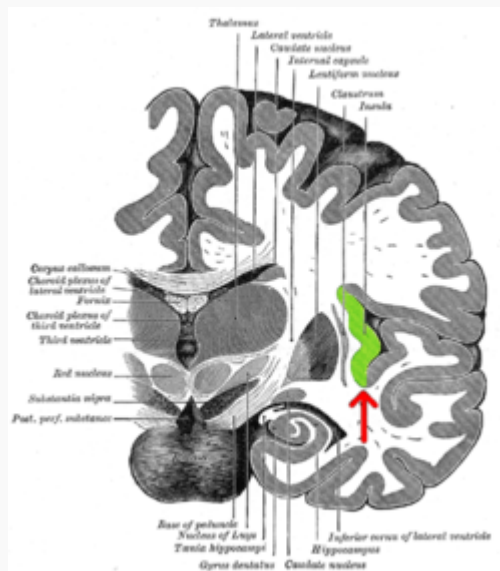
島皮質

Wikipedia





島皮質は外側溝というミゾの奥にある。



橋の前部付近で脳を冠状断した図。
矢印の先、緑色で示す所が島皮質。

島皮質（英: insular cortex）は大脳皮質の一領域。脳葉のひとつとして島葉（insular lobe）と呼ばれたり、脳回のひとつとして島回（insular gyrus）と呼ばれたりする。単に島（insula）とも呼ばれる。島皮質は脳の外側面の奥、側頭葉と頭頂葉下部を分ける外側溝の中に位置している。島皮質は前頭葉、側頭葉及び、頭頂葉の一部である弁蓋と呼ばれる領域によって覆われている。

島皮質はライルの島とも呼ばれ、その別名はオランダの解剖学者であるヨハン・クリスチャン・ライルの名から付けられた。

島皮質は終脳の独立した葉であるとする研究者も存在する^[1]。また、島皮質を側頭葉の一部とする者も存在する^[2]。時に、脳の深くにある大脳辺縁系と共に辺縁葉にグループ分けされることもある。^[要出典]

前部と後部の構造的違い

島皮質は、後部の顆粒細胞から前部の無顆粒細胞まで変化する様々な細胞構造、または細胞構築を持つ。また、その位置に従って異なる皮質、または視床からの入力がある。島皮質前部は視床の内側腹側核基部 (Vmb) から直接の投射を受け、扁桃体の中心核からの強い入力を受ける。加えて、島皮質前部自身から扁桃体への投射が存在する。島皮質後部は二次感覚野 (S2) と相互に接続しており、脊髄視床路によって活動が引き起こされた視床の下後腹側核 (VPI) からの入力を受ける。バド・クレイグ (Bud Craig) らによる、より最近の研究において、この領域は視床の内側腹側核の後部からの入力を受けることが示された。内側腹側核は痛みや気温、かゆみ、周りの酸素の量、性的な感触などの、情動や恒常性に関する情報を担っていると考えられている。ウィリアムソン (Williamson) らはヒトの島皮質後部が運動における目的のための行動の知覚と関係していることを示した。

情動における役割 (辺縁系との関係)

島皮質、特にその前端部は辺縁系との関連がある皮質だと考えられている。島皮質は、その身体表象と主観的な感情の体験における役割に注目が集まっている。特に、アントニオ・ダマシオ (Antonio Damasio) は、この領域が、意識的な感情を生み出す情動の体験に関連する、直感的な状態をマップする役割を持つとした。この研究は、主観的な感情の体験 (つまり気分) は、脳が感情的な出来事によって起きる身体の状態変化を解釈することによって生じるとするウィリアム・ジェームズ (William James) の考えの神経科学的な定式化であるといえる。このことは身体化的認知 (embodied cognition) が生じた例である。

機能的に言えば、島皮質は収束した情報を処理することで、感覚的な体験のための情動に関連した文脈情報を生み出す。より具体的に言えば、島皮質前部は嗅覚、味覚、内臓自律系、及び辺縁系の機能により強く関わり、島皮質後部は聴覚、体性感覚、骨格運動とより強く関わっている。機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) による研究によって、島皮質は痛みの体験や喜怒哀楽や不快感、恐怖などの基礎的な感情の体験に重要な役割を持つことが示された。

[脳機能イメージング](#)によって島皮質と、食べ物や薬物に対する渴望などの意識的な欲望との関連が示唆されている。これらの感情に共通することとして、これらが身体の状態を変化させる点と、高い主観的特性と関連付けられる点がある。島皮質は身体状態に関連する情報を、高次認知と情動の処理に統合する役割を持つと位置付けられる。島皮質は視床を介して恒常性に関する求心性の経路から入力を受け、扁桃体や線条体腹側部や、前頭眼窩野などの、他の多くの辺縁系に関連した領域に出力する。

[核磁気共鳴画像法](#) (MRI) による研究において、[瞑想](#)する人は右の島皮質後部が有意に厚いことが示されている^[3]。

中毒における役割

島皮質は飢餓や渴望といった身体状態を作り、食べ物や薬物への衝動を生み出す^[4]。多くの脳機能イメージング研究によって、島皮質は薬物乱用者が薬物の渴望を引き起こすような刺激を受けたときに活動することが分かっている。この現象は[コカイン](#)、[アルコール](#)、[アヘン](#)、[ニコチン](#)を含む様々な種類の薬物中毒で見つかっている。これらの発見に関わらず、薬物中毒に関わる文献では、島皮質の関与が無視されてきた。このことは現在の中毒のドーパミン報酬説の中心を占める、中脳ドーパミン系の直接の標的がよく分かっていないためと考えられる。最近の研究^[5]では、例えば脳卒中などによって、島皮質にダメージを受けた喫煙者は、煙草に対する中毒症状が事実上消失することが示されている。しかし、この研究は脳卒中から平均して8年後に行われたため、著者らは結果に対し、想起[バイアス](#)による影響があることを認めている。^[6]

他の領域で脳卒中が起きた喫煙者に比べて、彼らは最大136倍以上の中毒症状が失われる傾向が見られた。中毒症状の消失は自己申告による行動の変化、例えば脳損傷から1日以内に煙草を吸わなくなったかや、禁煙で安心感を得たか、禁煙後に煙草を吸わなかったか、禁煙後に煙草を再開する衝動に駆られなかったかを調査することによって行われた。このことにより、ニコチンや他の薬物の中毒の神経科学的機構に関して島皮質が重要な役割を持ち、この領域が中毒症状の新しい治療法の標的となりうることが示唆された。加えて、この発見により島皮質を介した機能、特に意識的な感情が薬物中毒の治療に重要であることが示された。このような考えはそれまでの研究や文献では示されていなかったものである^[7]。

コントレラス (Contreras) らによるラットを用いた最近の研究では^[8]、これらの発見を裏付けるものとして、島皮質の不活性化により、薬物渴望の動物モデルである、アンフェタミンによって条件付けられた場所選好が消失することが示された。この研究において、島皮質の不活性化により、塩化リチウムの注射による不安反応も消失することから、島皮質によるネガティブな内受容性状態が、中毒に一定の役割を持つことが示された。しかし、この研究に

において、条件付けされた場所選好がアンフェタミン注射の直後に起きることから、この場所選好は、島皮質によって引き起こされる、アンフェタミンの離脱症状による遅い嫌悪効果というよりは、アンフェタミン導入による素早い誘因性の内受容性効果によるものと考えられる。

ナクヴィ (Naqvi) らにより提唱されたモデルでは、上で見るような薬物使用による誘因性の内受容性効果（例えばニコチンの気道感受性への効果やアンフェタミンの心臓血管への効果）が島皮質において保存され、薬物使用と関連付けられた刺激に曝されることで、その効果が活性化するとされている。多くの機能イメージング研究において、島皮質が中毒者の薬物使用の際に活性化することが示されている。また、いくつかの研究では、薬物使用者の島皮質が、薬物に関連する刺激を呈示された際に活動し、その活動は被験者の薬物に対する主観的な渴望に比例するとしている。このような研究では、実際に体内の薬物レベルを変化させていないにも関わらず島皮質の活動が起きる。したがって、単に薬物使用による内受容性効果のみではなく、島皮質は過去の薬物使用に関する誘因性の内受容性効果の記憶や、未来におけるそれらの効果の予期にも関連していると考えられる。これらは、まるで身体の内側から湧き上がるような自覚的な渴望を生む。それにより、中毒症状が薬物の使用を身体が望んでいるように感じられるものになるので、この研究によると、島皮質を切除された人は身体が薬物使用に対する衝動を忘れてしまったようであると報告している。

系統的観点

周辺縁皮質としては、島皮質は比較的古い構造であると考えられている。島皮質は、味覚、内臓感覚、自律性調節（恒常性機能とも呼ばれる）などの、基本的な生存に必要な、強く保存された様々な機能を担っている。これらの良く保存された機能に加えて、島皮質はヒトや高等類人猿のみにおいて、より高次の機能を担っている。ジョン・オールマン (John Allman) らは島皮質前部には高等類人猿特有の紡錘形神経細胞 (**spindle neuron**) と呼ばれる細胞が含まれることを示した。この神経細胞は前帯状皮質でも高いレベルで、高等類人猿特有に見つかっている。紡錘形神経細胞は右の島皮質に高密度で存在していた。この神経細胞は高等類人猿特有の共感や自己認識的な感情などの認知-情動処理への関与が疑われている。このことは右の島皮質前部の構造と機能が自身の脈拍を感じたり、他者の痛みに共感する能力と相関していることを示す機能イメージングの結果によって支持されている。これらの機能は島皮質の低次機能と分離可能なものではなく、意識に関する恒常性の情報を担う島皮質の役割の結果によって生じるものと考えられる。

「古典的」言語野の再検討

いわゆる言語野はブローカ野とウェルニッケ野以外にも存在し、言語活動時に画像解析装置で調べてみると幾つかの領野が有意に興奮し、活動していることが示されている。これら4ないし5箇所以上の複数皮質領域が互いに皮質間線維によって連結し合って、すなわち記憶を動員した動的（ダイナミック）な機能的結合が形成されることによって、皮質内の神経回路を電気興奮が伝わり、言語が理解され、意味ある言葉が発せられることになるのである。この際、後連合野から前頭前野への神経伝達に加えて、逆方向にその流れを調節し、あるいは反響する形で前頭前野の能動的作用によって「処理された」情報を前頭前野から後連合野へ伝える神経回路による働きがあつて然るべきである。

この前、後の連合野間の相互結合は、これまた両連合野と大脳辺縁系との相互結合と共に前者の結合は認知機能、後者のそれは情動機能の高いレベルでの活動を支える形態的基盤として重要である。情緒的表現が込められた言葉を用いて思考の道筋を立て、内容的にも、文法的にも通用できる言葉で意志を伝えることが人間社会で日常的に求められるからである。精神障害者、とくに統合失調症者の会話などに見られる感情の乏しい表現や、前後の話し言葉の間に見られる相互の意味関連を欠いた連合弛緩（Assoziationslockerung）は、このようなレベルの第一および第二信号系（条件反射）の機能障害に基づくものであろう。

Fm θ について

知的活動、音楽活動、宗教的瞑想のときなどに見られる Fm θ 波

これまで多くの研究者によって、脳波と精神活動との関連が調べられてきた。脳波は1929年ベルガーによって発見された、ヒトの脳機能に関する基本的な神経・精神生理学的な指標である。その検査の1つに内田－クレッペリン検査という連続して計算（算術）を被験者に行なわせたとき、前頭葉最前部（Fz誘導部位）に θ （シータ）波を初めて観察した、石原と吉井によってFm θ と名づけられた研究がある[Ishihara and Yoshii, 1972]。その後、脳波や脳磁図を用いて前頭連合野（＝前頭前野）の機能に関しての研究が進められてきたが、佐々木ら(Sasaki et al., 1994,1995,1996)は、眼を閉じて音楽を心の中に思い浮かべさせたり(musical imagination, play music in mind)、注意を集中して暗算をさせたりしたとき、被験者の両側前頭葉に5－7 Hz（ヘルツ）のfrontal midline theta rhythm (Fm θ)といわれる律動波を左右の前頭葉－右側が多少より強い－に見出し、それが知的活動に対応していると解析している。音楽を聴いた時には、このFm θ 波がとくに右側前頭葉において検出され、この領域の活動を裏付けている。さらに佐々木ら(1996)は、交響曲やピアノ曲のように多くの音が同時に鳴る音楽、あるいはポリフォニー音楽（モノフォニー音楽では有効でなかった）を心に思い浮かべたときとか、禅僧の瞑想時にこのFm θ がしばしば出現すると報告している。このように、 θ 波帯域(theta band)の活動は様々な高次脳機能に関与していることが示されて

いるが、最近ヒトで、特定の広い空間を囲む四つの壁に沿って走ることを連想し、各コーナーでボタンを押すなど、いわば「空間を走る」という空間移動連想課題を施行しているときに数サイクル続く θ 波オシレーション (oscillation、空間的に離れたニューロン群が同じ刺激に対して同じ頻度かつ同期して発火する現象)が出現わすることが報告されている [Kahana et al., 1999]。

Fm θ 波の発生源

浅田らも脳磁波と脳波の記録を同時併用して、2分間集中して暗算、迷路解きなどのメンタルテストを行なわせ、この際に見られる Fm θ の起源について調べた [Asada et al., 1999]。このようにして脳磁図で解析した結果、双極子追跡法を用いてその電流源/活動源は前頭前野と帯状回前部を含む内側前頭前野皮質であろうと推定した。ところで脳磁図解析法は脳活動に伴う微弱な磁場を検出し、増幅して測定するものである。この際、発生する磁場の分布から逆に脳内の電流源 (双極子) の位置を推定するので解が一義的に定まらないという欠点がある。つまり、推定に過ぎないという批判は避けられない。しかし、サルにおける連合線維結合の研究からではあるが、前頭前野 (とくに 4 6 野)、帯状回の前部と後部、頭頂葉 (その 7a 野)、上側頭溝の諸領域が相互に結合していることが明らかにされている [川村、1977; 1988]。とくに前頭前野と帯状回前部は上述の如く Fm θ 波の発生源と推定されている領域であり、さらに興味深いことに、後述されるように (23 節)、この領域は中脳の腹側被蓋野(VTA)から起こるドーパミン皮質投射線維が多量に終止する皮質領域と一致する。

さらに近年、この領域はまたワーキングメモリーに関連して、前頭前野における D1 ドーパミン受容体の役割について強い関心の下に調べられているところでもある [Sawaguchi and Goldman-Rakic, 1991; Williams and Goldman-Rakic, 1995] (後出、23 節)。なお、高振幅で 1 秒以上の間出現わする 4.5~5-7~7.5 Hz の脳波律動で前頭葉の比較的広い範囲に発生することが、後に MEG によっても Fm θ 波として調べられ、これは最初脳波(EEG)で前頭正中部に最大値となる活動として認められたものである [Yamaguchi, 1981]。最近は、脳波や fMRI (局所血流の上昇や低下を指標として) を用いて、Fm θ 波の出現部位を脳の局所部位として特定しようとするのではなく、シータリズムの細胞が脳内に分散されて存在すると考えられている。そして、それらが動的にリンクされて、前頭前野、帯状回、頭頂葉、側頭葉、および後述 (21 節) される海馬など複数の領域が関連してコヒーレントに (coherent、相関をもって) 活動する「機能的結合性、functional connectivity」という「連接」の経路をシステムとして捉えることによって、高次神経活動 (=精神活動) を解析することに関心が向けられている [Mizuhara et al., 2004, 2005]。なお、このシータ波に対して "midline (正中)" という名が付けられたが、"mental (知的)" と読み替えて「前頭葉知的シータ波、frontal mental theta rhythm (Fm θ)」の方が適当と考える人達も多い。

.....

ワーキングメモリー

次に、以上の諸点を前提に述べておきたいことは、イギリスの認知心理学者バドリーが、前頭葉に関わる認知機能として提唱して以来注目を集めている、ワーキングメモリーと演奏との関連についてである。なおこの関係は、いまは演奏を中心に検討されるが、より広範な意味ではワーキングメモリーと呼ばれる脳のシステム、機能とヒトの表現活動、それも運動によって示される意識や情動、精神の外化との関連性として捉え得るものである。

演奏

演奏（精神活動の外化）とワーキングメモリー遂行中の脳内活動

ワーキングメモリーとは、情報の処理と保持の並列処理を可能とするシステムであると考えられており、長期記憶に情報を転送する前に一時的にそれが貯蔵され、保持される短期記憶の持つ情報の性質を利用して認知処理を行なうことによって、記憶の内容が書き換えられるという能動的機能を持っている[Baddeley, 1986]。

たとえば話し言葉の理解の上に成立する、会話・コミュニケーションを例に説明してみる。話し言葉は音節として発せられ、受容され、理解され、（一時）貯蔵され、消去されてゆく。この経過が繰り返される。当然のことながら、一続きのものとして話の内容を理解するためには、一連の音節群を貯めこんだものを基にして、単語や文章を再構成すべく情報群を消去し、置換し、更新する。音楽に関しても同様で、ピアノやヴィオリンから発した刻々と変化する個々の音を連続した意味のある流れとして捉え、ひとつのメロディーとして受けとめたり、調性を理解したり、モチーフの存在を認めたりすることができる。しかしこのようなワーキングメモリーの作業は決して前頭前野のみの活動だけでは成立せず、辺縁系、基底核、小脳を含む脳全体の同時的・並立的に機能するニューロン・サーキット（神経回路網）の存在が不可欠である。すなわち、ピアノを弾く場合を考えると、初期の学習段階では、譜面を見て手の指を動かすという、意識的コントロール下での随意運動が主導的であるが、日々の練習を繰り返すことによりこのような譜読み→指の運動が自動的に作用するようになる。そしてこのようなときには、運動制御をしながら、並列的に、つぎのメロディーを検索する作業を行なっている。そして、運動変換の際には行為の順序の選択とその決定が行なわれる。また、運動が熟練してくると、おそらく認知処理に要する時間が短縮されるために、ワーキングメモリーの活動が落ちてくると言われる。しかし考えてみると、いわゆる理論的必然性はないにしても、ワーキングメモリーの活動が身体全体の運動制御と深く連動していることから推察されるように、実際には、この作業活動には大脳運動系に加えて

小脳系や大脳基底核系の運動学習やスキル学習に近い形態が少なくとも間接的に関与していると考えられる（19節、37節、38節 参照）。演奏の場合には、無論これに上記の前頭前野を含む皮質系運動が主体とならなければ音楽的演奏にはならない。が、ともかくもこの時の脳はどのように働いているのであろうか。

空間記憶と視空間処理に各々関係する前頭前野と頭頂葉下部との関連については、サルで脳の局所糖組織消費を指標にした¹⁴C-2-デオキシグルコース法によって、視覚性（ではあるが）ワーキングメモリー課題が遂行されると、同時に両皮質領域が賦活化されることが観察されている[Friedman and Goldman-Rakic, 1994]。

霊長類（サルやヒト）におけるワーキングメモリーを研究する場合、視・聴覚系における認知高次機能を支えている後連合野と前連合野間の皮質の間を相互に結んでいる背側経路（where or how path）および腹側経路(what path)の機能について同時的に考察するべく心がけることは一層重要になってきている（4節, 7節, 18節, 19節、参照）。

さて、ワーキングメモリーの課題を遂行中の脳内活動について改めて考えてみると、記憶の貯蔵庫から、目下必要な、いま目にしてしている譜面から情報を取り出し、一時的に（でも）保持し、この情報を外化させるために必要な情報を長期記憶から引き出し、運動反応に変換する（運動系プログラムへの変換）。同時に並列的に、次の響きを運動化させるために必要な事柄を記憶の中からほぼ自動的に検索する。

このような、運動制御を行ないつつ並列的に次の響きの運動を検索するという、音楽演奏におけるワーキングメモリーと呼ばれる活動形態の脳内における部位局在には前頭連合野が関連していると言われているが [Goldman-Rakic, 1992]、PET や MEG を用いてヒトの脳で調べてみると、前頭前野に限局されるものではなく、脳内の広範な部位に及んで運動（演奏＝精神活動の外化）に際しての活性化が認められる。楽譜という記号を視覚的に認識しながら、身体（＝手指をはじめ）の運動と音の響き（内聴と外聴）をカップルさせて、全体像をたえず探りながら瞬間瞬間に部分を補足し、エッセンスを抽出しながら音楽を創り出していく活動が演奏であろう。

ワーキングメモリーと事象関連電位再説

再び、ワーキングメモリーならびに事象関連電位(ERP)と探索陰性電位(search negativity)について立ち帰って考えてみる（前述、10節）。情報が一時的に passive に保持される記憶に対して、ワーキングメモリーとは会話や文章の理解、推理、判断、思考などの様々な認知機能をベースとして支える、短期的な情報の保持や処理機構として働く高次中枢神経系の活動に対して用いられる用語である [Baddeley, 1986; Baddeley and DellaSala, 1998; 船橋, 2001, 2002]。

ワーキングメモリーは一時的に提示された情報の表象が一定時間意図的に(activeに)保持され、不必要となれば消去(リセット)されるものであり、かつまた当座の行為を優先して遂行するという目的志向性が強い。海馬において成立した短期記憶は、(頭の中で繰り返しなされる)リハーサルや事象ないしは形象の符号化・判断・検索などの制御プロセスによって新皮質、とくに側頭葉に貯蔵される長期記憶に転送されて処理されると考えられている[後述、33節、Ribeiro et al., 2002, 参照]。さらに、これらの保持や処理の働きに基づいて、判断、推論や意思決定などの高次元の処理が行なわれる。ワーキングメモリーの脳内機構については、従来、中央実行系(central executive [Baddeley, 1986])および中央実行系のもとで働く2つのサブシステム、すなわち各々言語習得と空間の認識や行動に関わるとされる、①音韻ループ(phonological loop)と②視空間スケッチパッド(visuo-spatial sketchpad)と結びついているとされる46野(しばしば隣接領域の9野、10野、47野も含めて)を中心とした、前頭前野に局在する機能と考えられてきた。が、最近のfMRIやPETで調べた結果、ヒトで大脳皮質連合野に広く、また大脳基底核、小脳、海馬など様々な部位で活性化が起こることが観察されている。このことは為すべき仕事を達成しようとするシステムとしての**ワーキングメモリー**を考えると、目標や課題への志向性が情動や意欲を基盤にして駆動されることを示している。

また、事象関連電位(ERP)は、動物(ここではヒト)が精神作業を行なう際に生じる一過性の電位変動であり、視覚性探索過程を反映するERP成分としての視覚性(記憶)探索(陰性)電位についてはよく調べられている。すなわち、視覚性符号を用いた研究によってそれを反映する活動が視覚系の脳内経路と一致することから、人間の視覚系が外的視覚刺激の処理だけでなく、内的視覚表象の操作にも関与している可能性が示唆されている。また聴覚刺激を用いた記憶探索課題においても、視覚刺激を用いたと同様な分布を示す探索陰性電位が報告されている[Okita, 1989]。このことから聴覚系においても、ヒトでは、外的並びに内的な聴覚表象の処理操作にも、この活動電位が関与していると思われる。

.....

・ イワン・ペトローヴィッチ・パブロフ (И.П.Павлов, 1849-1936)の条件反射の概念



無条件反射は、動物の生命を維持していくための基本的な生理現象であって動物の種に応じていろいろな反射弓をもっている。無条件反射活動はいずれも脳脊髄での構造的発達につれて各種の反射弓が形成されることによって機能化するものであり、それぞれの動物の種に共通してみられるものである。そして動物は進化の段階

に応じ、ますます外界への適応性を広げることになった。つまり動物は、それぞれ生後の経験、つまり「条件づけ」によって、それぞれの個体が獲得した反射活動によ

って行動するようになったのである。そこでこれらの反射活動を無条件反射に対しパブロフは条件反射と名づけた。

このように、無条件反射は生物の種に属し、条件反射は個体によって形成される。条件反射は個体の生活のなかで獲得され、反復され強化されるが、用いられないと消去されてしまう。しかし、同じ種類の条件反射が反復して形成されるような環境に生物が置かれた場合には、生物個体と環境との間に持続的結合関係が成立すると考える。このようにして獲得された環境への適応の仕方が継承され、外見上“遺伝”したかのごとく、その種に定着される。条件反射が無条件反射に転化すると表現される。

ここで生物の種属(同種の個体の集団)と個体(集団を構成する要素)との関係について考えてみたい。個体群である動物の種は、それを構成する個体の無条件反射の結果として、ある個体は環境に適応することに失敗して滅亡し、あるものは成功して生き延びる。こうしたことがきわめて長い時間経過の中で繰り返されたとき、あたかも動物種が条件反射を獲得したかのごとくみえ、その結果として種の環境への適応と放散と繁栄が(時にはその逆が)もたらされる。一方条件反射は個体が獲得するものであるが、高次の神経機能を有する動物種では、ある個体がいつの時に獲得した環境適応への有利な条件反射が、親から子へ、あるいは群の中で次の世代へと継承されて行き、結果として、あたかもその種に固有の無条件反射のようにできていると考えられないであろうか。誤解を与えないために付言すれば、ここで言いたいことは、パブロフの有名な音による唾液分泌の誘発という条件反射がイヌの群の中で次の世代へ継承されるかどうかと言った議論ではなく、例えば保護された幼鳥あるいは幼獣を人工飼育して自然に戻すときに、その種が継承している“しきたり”に順応できず大変苦勞をしている例などを見ると、種の無条件反射とみられるものの中には実は条件反射が継承されている場合もあると考えられるのである。パブロフが提唱した条件反射の今日的な重要性は以下に述べるような大脳機能の解明に重要な一石を投じた点で評価すべきであり、条件反射が“獲得遺伝”によって種に定着するといった考え方は、現在では種の進化とDNA、RNAの進化という最も今日的課題の中でわれわれが検証を迫られている問題ではなかろうか。

条件反射が無条件反射へと転化するという誤解されやすい単純化された概念について、ここでしばらく近代的神経科学の眼から眺めて少し解釈を試みてみようと思う。明らかに条件反射は学習された行動様式を獲得する一つ的手段である。それは、脳内の神経回路の可塑性とその refinement に基づいた高次神経活動であり、個体の発達過程のなかで獲得された神経活動がパターン化されたものである。神経活動のパターンとその表現型としての生物の行動様式は、親から子へと一見遺伝されているよう

にみえるが、世代間に伝わる条件反射ないし「(古典的)条件づけ」の繰り返しとみられる現象である。この際、学習は集団によってなされ、集団生活のなかで維持されている。一般に、種属内集団に特有の高度の行動様式というものは、遺伝子によって規定されている(DNA-dependent)ものと、条件反射獲得の連鎖として世代間に継承されているものが混在(mix)して成立していると考えられる。遺伝(nature)と環境(nurture)の問題は、互いに矛盾する単なる対立概念ではない。これを機械論的に、静的に、質的に変化をする事のない事象としてとらえていては問題は解決しない。対象は幾世代にもわたるダイナミックな生物学的変化の問題なのであるから、形式論理的にではなく、弁証法的(an und für sich)に考察することが要求される。進化の問題を考えるとときには、確率論的に起こった突然変異(mutation)の重複と自然選択の繰り返しが長い世代にわたって経過する間に生じたものが根底にありそれらが継承されてきているということを基本概念としてつかんでおく必要がある。

しかしながら、現代の科学は、いまだ条件反射と遺伝と進化とを結びつけて考察できる段階には達していない。それを承知の上でのコメントであるが、19世紀の三大発見の一つとされる Charles Darwin (1809-1882) の生物進化と自然淘汰(種の起原、1859、刊行)の問題は、今や核酸(DNA、RNA)レベルの遺伝的変化(複製エラー、遺伝子重複、共生進化など)が環境に適応する過程で偶然と淘汰ないし選択への道をゆっくりした速度で(生物の生存安定度と複製すなわち子孫の数を決める生殖能力に依存するが)進行しながら、新しい遺伝子をつくりつつ進化していくという生物学的事象につながっている。現在、脳内の神経回路形成に関わる分子生物学的アプローチの問題を、系統発生的に認識するという基盤の上に立って、条件反射学を見直すべき時が到来しているのではなかろうか。

さて、一定の段階に達した生物において、神経系統の発生によって刺激を受容する部分と刺激を伝達する部分とが分化する。このような分化によって刺激は局所的なものから伝播される性質のものに変わり、また刺激に対する反応の仕方も分化した。このようにして、筋肉の収縮、腺の分泌というような特殊化が起こり、「興奮性」とよばれる刺激反応性を獲得した。また、生物体が自己を保つためには、身体の各部分からくる刺激に総合的に反応する必要がある。そのためには入力される刺激が一カ所に集合されて、まとまった運動を可能にするように身体の各部分にたいして適切な指令が伝達されなければならない。

高等動物の神経中枢は(1)前脳と(2)中脳・後脳との二つの部分に大きく分かれており、機能的にみればこれはおのおの条件反射と無条件反射の器官ともみなしうる。唾液分泌と音の関係でいえば、条件反射の成立後は、イヌは音を聞いただけで、

唾液が分泌されるようになる。この条件反射が形成される以前には、その音は聴神経を刺激し、その興奮は脳へと伝えられるが、聴覚刺激に触発されて脳から唾液腺へそれを伝える回路はなかった。条件反射が形成されたのちには、この興奮が脳から唾液腺へと伝えられるようになる。つまり条件反射の形成とはそのような神経の興奮の伝導路が一時的に形成されることを意味する。

脳が発達して多様な条件反射を形成する可能性が生まれることは、生物体が変化しつつある環境のなかでその変化にすばやく適応して生存しつづける可能性が増大することであって、いうまでもなく生物体の自己保存に有利なことである(上述、ダーウインの自然選択の記述を参照)。

複雑な条件反射の形成にとって必要なもう一つの条件は刺激の小さな差異を区別することである。実験の結果によればイヌにはかなり高度にこの能力があることがわかる。はじめは刺激が一般的な形で新しい条件反射の成分になるが、あとになると刺激は分化する。たとえば音を条件刺激として条件反射を形成すると、はじめいろいろな異なった振動数をもつ音がみな一様に条件刺激になるが、一定の振動数の音だけを使って条件反射の形成をつづけると、ついにはその特定の振動数をもつ音だけが条件刺激となり、その他の振動数をもつ音は無関心刺激になる。このようになることを感受性が分化する、あるいは、刺激が分化するという。また、脳半球の後頭葉と側頭葉を切除したイヌに条件刺激を与えても、物体の形とか運動とかを刺激として条件反射を形成することができない。上述のような条件反射の研究を手がかりにして、パブロフは条件反射が形成されるにあたって脳内でどのような生理的過程が行われているかを追究して、脳生理学を科学的基礎の上にすえた。

上にみてきたように、条件反射が形成されると一時的に新しい神経路が成立する。そして条件刺激(音など)による興奮は脳皮質の一定の領域に到達し、この新しい回路を介して下位にある無条件反射の中枢に伝えられ、無条件刺激(食物など)の非存在下でも反射反応が起こる。また、ここで、条件反射形成時の条件刺激となる「感覚」の性質についてあらためて考えてみると、感覚にも階層性(ヒエラルキー)があることが推察できる。たとえば、①生命維持、種属保存に必須でただちに反応せざるを得ない感覚、②それほど急は要しないけれどもより有利な条件を得るために反応する感覚、③必ずしも反応しなくてもよいが自分のおかれている環境条件を認識している感覚、などである。この感覚の階層性は脊髄・脳幹から脳皮質に至る下位(または低次)中枢から上位(または高次)中枢にひろがる形態的・機能的発達段階の程度に照応する。かくして動物が高等になるにしたがって条件反射が複雑化し、無条件反射よりも大きな役割をもつようになる。中枢神経系の発達は反射の進化に照応してお

り、中枢神経系をもつ動物はすべて条件反射を形成する可能性をもっているが、その最高部位である大脳皮質の発達は、条件反射の進化に互いによく対応している。このようにパブロフの条件反射学説は、高次神経活動の反射的性格を明らかにした。

条件反射が研究される以前には、大脳の機能についてはほとんど何も具体的には知ることができなかった。わずかに、動物の大脳の部分的損傷とその機能障害の観察に基づいて、大脳の一定の部分が一定の機能と関係があると推定した(Fritsch and Hitzig, 1870, イヌの大脳皮質運動領の電気刺激で大脳局在論の曙)。条件反射の研究によって、働いている大脳の中で行われている眼にみえない機能をたとえば唾液の分泌というような測定できるものを通して推定することが可能になった。条件反射学説は心理現象を神の摂理による精神活動を介在させること無しに、ある意味では機械論を一層発展させて、弁証法的方法にしたがって研究しかつ理解する道を開いた。

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、共立出版株式会社、1999 発行 川村光毅

(Conditioned reflex and higher functions of CNS)

条件反射と高次機能

パブロフの睡眠学説

睡眠のリズムはどこでどのように生まれるのであろうか？動物は活動時には「覚醒」しており、非活動時には「睡眠」と呼ぶ状態になる。このような覚醒と睡眠の状態をつくり出す神経生物学的機構は脳のどこにあるのだろうか？昔から「睡眠中枢」についての学説が知られている。しかしパブロフによれば大脳皮質を持つ動物の脳には特別な、局在的な意味での睡眠中枢は存在しない。睡眠は単調で繰り返される刺激あるいは逆に緊張をともなう過剰の刺激によって引き起こされる。そして彼は、感覚刺激と唾液分泌を伴うその効果の強弱を観察した結果、睡眠は神経細胞の活動抑制—これを内抑制（または内制止）という—が大脳皮質全体にひろく拡散し脳幹におよんだ状態で、疲労した大脳皮質に対して「興奮—抑制の連続体を保護する働き」があると考えた。そしてこの抑制は皮質のどこにでも発生し放散する。こう考えるとこの睡眠の問題はリズムの形成や変動に結びつけて考えるよりは、意識レベル（清明度）の変動の問題との関連が重要なものとなってくるように思われる。

.....

6) 小脳

●学習を基礎にした自動的に習熟され計算された巧妙な運動を遂行させるための司令部。苔状繊維 mossy fiber (MF), 登上繊維 climbing fiber (CF), [作用] 3C:co-ordination 協調、calculation 推尺, compensation 代償. ; Pj:500/sq. mm, gr. c. 50 万/sq. mm-1000 倍数、皮質機能遂行の過程に直接的影響を及ぼして、その働きを修正することにより、適正な結果を与えうる一種の機能単位としての役割が蔵されている。大脳の 10-15%重。菱脳唇 (8w)。CF:Szentagothai & Rajkovits (1959);Eccles, Llinas & Sasaki (1966, JP, excit syn action of CF on Pj);The cerebellum is an central organ that made the organism to conduct skillful movement of automatically well-computed device which is based on behavioral learnings. Its function can be summarized in 3 categories;3Cs.

数多くの解剖・生理学的研究が小脳の分野でなされたにもかかわらず、小脳の機能とその他の脳の部分との協同を正しく理解するまでには至っていない。Sherrington は小脳に“固有知覚系の頭部神経節”という名前を献上した。が、後年の研究により、小脳は“固有知覚系のみならず他の機能分野の活動にも関連していることが示された。その繊維結合から判断するに、小脳は脳の(他の)殆どどの部位にも影響を及ぼし得ると思われる。従って、一般に小脳は、筋活動を調節 regulate するとしられていると同じ様式で神経系が関与するほとんどすべての機能をも調整、制御 coordinates and controls すると推量して良いであろう (surmise)。小脳は幾多の身体機能を完成に行うという欠くべからざるものであろう。しかしながら、小脳は生命にとっては不可欠のものではない。事実、小脳が先天性に欠除した人でもさしたる欠陥なく日常生活を営みえるのであるから。

小脳出力系 — 上行性と下行性

小脳は脳幹、脊髄の広範囲の領野から受ける種々の感覚および運動情報を処理して (後述)、それらの結果を前脳 (終脳と間脳)、中脳、後脳 (橋と延髄) 内の下に記述する様々な神経細胞群へ送り返している。すなわち、考えられるすべての神経機能の — その計算 (metric) された上でしかも自動的に (automatic) な働きを通して — 円滑な活動に、大きな影響を与えていると言える。しかし、驚くなかれ、小脳からの遠心性線維の数は求心性のもの約 1/40 に過ぎない [Heidary and Tomasch, 1969]。

「古い」小脳に属する「前庭小脳」(片葉と小節、flocculonodular lobe) のプルキンエ細胞は前庭神経核に直接線維を送っている。これに対して、「脊髄小脳」、「橋核小脳」と呼ばれる領域のプルキンエ細胞は軸索線維をすべて小脳核 (内側核または室頂核、前後の中位核また

は球状核と栓状核、外側核または歯状核) に送っている。上述の微小帯域 (マイクロゾーン) に小脳核/前庭核の細小域が相互に結合することにより密接な対応関係が生じ、機能単位としてのループを構成すると考えられ、俗称「小脳チップ」と呼ばれる。小脳核でニューロンを代えて後、小脳核からの遠心性線維は、上小脳脚 (結合腕) および下小脳脚 (索状体) を通って、小脳の外に出る。上小脳脚内の線維群は上行枝 (赤核、上丘、視床核、視蓋前域へ投射) と下行枝 (一部が延髄まで) に分かれる。下小脳脚の大部分は小脳求心性の線維で構成されているが、小部分が前庭神経核、橋延髄網様体、上部頸髄へ投射する遠心性線維を含んでいる。小脳外側核および中位核から出た軸索線維は上小脳脚を通り、中脳下部で交叉した後、その大部分は反対側の赤核 (外側核からは赤核の小細胞部へ、中位核からは大細胞部へ) および視床の運動核 (ネコの VL 核、VA 核; サルの CL 核、VPLo 核、VLc 核) に終わる。内側核 (室頂核) から出る線維の主たる標的は、前庭神経核外側核 (ダイテルス核) および延髄の巨大細胞網様体核と尾部橋網様体核で部位局在の関係が明らかである。本項 (36 節) で別記されるが、小脳には運動性のほかあらゆる感覚様態の情報が入力されている。出力系としては、視床核からは上行性に大脳皮質に興奮が伝達されるが、赤核、上丘、脳幹網様体、前庭神経核などからは、下行性に脊髄や下オリーブ核などに投射がなされているので、小脳皮質・小脳核・脳幹諸核が構成する神経回路ループの活動は低次から高次にいたるまでの精神活動の形態基盤として重要な視点を提供するものである。

長期抑圧 (LTD) と学習機構

小脳には長期抑圧(long term depression, LTD) と呼ばれる、情報の伝達効率が長期的に抑えられる現象が、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプスに発見されているが、その研究は学習機構に関連して詳しく調べられている[Ito, 2001b ; 2002a]。

上に述べたように、苔状線維から入力を受けた顆粒細胞は平行線維と呼ばれる軸索線維を出してプルキンエ細胞の樹状突起にシナプス結合する。1 個のプルキンエ細胞には沢山の顆粒細胞から運動および感覚の信号を伝える 1 7 ~ 1 8 万本もの平行線維が接続している。この信号は大脳皮質からの情報を橋核で中継して苔状線維—顆粒細胞のルートを経由して伝えるものと、大脳皮質での処理過程を経っていない脊髄や脳幹にある他の「小脳前核」から直接、苔状線維—顆粒細胞を経由して入力される情報信号をともに含んでいる。

これとは将に対照的にプルキンエ細胞には下オリーブ核から数少ない (一般にプルキンエ細胞 1 個に対して 1 本といわれている) 登上線維が多数のシナプスを形成して接続しており (上述参照) 、その結合は強力でこの信号が入るとプルキンエ細胞は必ず発火する。平行線維と登上線維からの興奮信号が同時にプルキンエ細胞に入ってくる時、多様な信号を送っていた平行線維のシナプスの伝達効率が持続的に抑えられてしまう。

この、LTD と呼ばれる現象は伊藤らによって発見されたもので、記憶・学習機能を実現さ

せているものである。ピアノ練習、自転車乗りなどの技術訓練で、誤った運動指令信号が次第に補正されて学習が成立するという、いわゆる「手続き記憶あるいは非陳述記憶」の基盤となっている神経機構である。下オリーブ核—小脳投射を構成する登上線維系は、行為試行の際に生じた「誤差信号」を、抑制性の出力細胞であるプルキンエ細胞に伝えることによって誤った結果を出した原因の平行線維からの入力を、シナプスレベルでの長期抑制によって遮断/消去する。

小脳には運動性信号のみならず、視覚や聴覚など感覚性の信号も入力されることが知られているが、小脳における運動抑制および感覚性認知の両面にわたる機能の処理過程は、外界との関連において運動と感覚の事象を円滑に協調的にまとめ、活動をスムーズならしめるというタイミングの制御に関与している。つまり、知覚認知に基づく運動機能スイッチ・オンのタイミングのコントロールを学習をしているということになる。

小脳の制御作用

これらの入力系を種々の出力系に変換する小脳は、いわば「各種の感覚性入力を素材として、学習を基礎にして自動的に計算された巧妙な運動を時間的・空間的に正しくしかも迅速に遂行させるために必要な情報および統合の司令部」で、工学的概念を借用していえば種々の制御作用（多変数制御、予測制御、学習制御）[伊藤、1980]を行なう器官（機関）である。この場合、小脳の持つ学習システムの機構は「いわゆる誤差信号を修正するという教師の役目(teacher's role)を備えた」、下オリーブ核から起こり小脳内の唯一の抑制性出力ニューロンであるプルキンエ細胞に終わる、登上線維を介する信号によってコントロールされている[Ito, 1984]。

以上 脳と精神より 2006

小脳入・出力系

小脳には求心性繊維として、運動性の他にあらゆる感覚様態の情報が入力されている。これには、中小脳脚（橋腕）および下小脳脚（索状体）を経由する苔状繊維系と登上繊維系の2系列がある(Kawamura と Hashikawa, 1979, 1981)。

小脳からの遠心性繊維は、上小脳脚（結合腕）および下小脳脚を通して、小脳の外に出て脳幹に入る。上小脳脚内の繊維群は上行枝（赤核、上丘、視床核、視蓋前域へ投射）と下行枝（一部が延髄まで下行する）に分かれる。小脳外側核および中位核から出た軸索繊維は上小脳脚を通り、中脳後部で交叉した後、その大部分は反対側の赤核（外側核からは赤核の小細胞部へ、中位核からは大細胞部へ）および視床の運動核（ネコのVL核、VA核；サルのVPLo核、VLc核）に終

わる。内側核から出る繊維の主たる標的は、前庭神経核外側核および延髄の巨大細胞網様体核と尾部橋網様体核である。下小脳脚の一部には前庭神経核、橋・延髄網様体、上部頸髄へ投射する繊維を含んでいる。小脳の解剖・生理学的一般的な記述は他書に譲る (Brodal と Kawamura, 1980; Brodal, 1981 ; 川村,1986) 。

マイクロゾーン

小脳皮質マイクロゾーン (微小帯域) - 小脳核/前庭核を包括する機能単位 (小脳チップ) モデル - をこれから作ろうとする雛形となる元の系と並列的につないで、かつその元の系と小脳チップモデルとの間の出力の差を誤差信号として小脳チップに与えるように組み込む。誤差信号を与え続けると小脳チップの動特性が次第に元の系の動特性に近づいて古典的な制御系を適応制御系に変えることができる。この原理で筋肉骨格系のモデルを小脳内に作り上げ、これに大脳皮質が働いて、小脳を通る内部フィードバックによって、外部フィードバックを置き換えてしまう。これができてしまうと、外部ループなしに小脳の内部モデルの働きだけで筋肉骨格系の動特性を忠実に再現させることができるようになる (「ダイナミクスモデル運動制御系」, forward model) (Ito, 1970)。その後、Kawato と Gomi (1992a, 1992b) によって、小脳の中に筋肉骨格系の動特性の逆数を現わす「逆ダイナミクスモデル運動制御系」 (inverse model) というもう一つのモデル制御の方式が提案された。

視覚性運動、聴覚性運動

視覚系と聴覚系は中枢神経系内の種々の領域で重複ないし隣接している。ネコ、サルの大脳皮質の視覚領や聴覚領を電気刺激したとき小脳虫部の中央部 (虫部葉 VIIA と虫部隆起 VIIB) から反応が誘導される (Snider, Stowell, Eldred, 1944, 1951)。これらの反応は小脳の室頂核の尾部でシナプスを替えて中脳 (上丘の深部中間部と下丘の外核と周辺核) に伝えられる。これは小脳が関与するいわゆる視覚性運動、聴覚性運動の反応で、動く視点や動く音源の同定に関係するシステムである。視聴覚系が動く視点や音源の同定に協同して作働している可能性がある (川村、1984)。

小脳、線条体を含む多様な並列的神経回路のもつダイナミズム

ヴァイオリンやサーフィンを習うタイプのいわゆる「体で覚える技術的性質をもった」記憶

の習得は小脳・脳幹を中心になされており、その学習の習熟のプロセスは視床運動核 (VA, VL) を介して順次大脳皮質の運動関連皮質に伝えられるものである。複雑なことにVA/VL核には小脳から小脳核を介して興奮性入力、また大脳基底核から淡蒼球 (内節) を介して抑制性入力情報が情報として集まって来る。しかし、この2つの入力系は互いに独立に処理されていると考えられ、両系の入力繊維が単一の視床ニューロンにシナプス結合することは稀である (Ilinsky と Kultas-Ilinsky, 1984)。

さらに視床一皮質投射にもこの独立性は凡そ維持されており、主として、大脳基底核からの信号はVA/VLを介して補足運動野に、小脳からの信号はVPLoを介して運動野に、またVLmを介して運動前野に送られるとされてきた (Schell と Strick, 1984)。

このように、小脳系と線条体 (または大脳基底核) 系とは独立性が強いと考えられてきたが、これらはシナプスを超えて直接的につながっていることが、最近のラット (Ichinohe ら, 2000) およびサル (Hoshi ら, 2005) を用いた研究で明らかにされた。とくに、Hoshi ら (2005) はサルの基底核 (被殻と淡蒼球) に狂犬病ウイルスを微量注入して、超シナプス性逆行性に標識される神経細胞を歯状核を主とするすべての小脳核に認めることにより、小脳-基底核路が存在することを証明した。この発見の意義は大きく、「能動性」高次機能の新しい展開の基礎となる画期的な仕事として注目される。

「メトリカル」なリズムと「ノンメトリカル」なリズムの認知

小脳が備えている認知機能に関係する、リズムないし時間情報について考察する。坂井らはヒトに7つの音を異なる時間間隔で聞かせ、12秒後にそのリズムをボタン押しによって再生させた。このようにしてリズムを短期に記憶し、保持しているときの脳内の活動状態をfMRI (functional Magnetic Resonance Imaging, 機能的核磁気共鳴映像装置) を用いて研究した (Sakai ら, 1999)。リズムにはその構成のインターバル比率に依存して、大きく2通りのパターンがあることが観察された。すなわち、①左側の運動前野、頭頂葉と右側の小脳前葉外側部は1: 2: 4および1: 2: 3のリズムに反応し、②右側の前頭前野、運動前野、頭頂葉および両側の小脳後葉半球部は1: 2.5: 3.5のリズムに反応する。このようなニューロン群を持っている。①はわれわれの生活 (環境) に自然な馴染みのある「整数倍」のリズムであり、長期記憶として小脳前葉とそれに関連する領域 (左側大脳皮質運動前野など) に蓄えられているのであろう。これに対して、②は日常にはない一瞬戸惑いを感じさせる「非整数倍」のリズム、すなわち、言い換えれば、「新奇」なリズムは小脳後葉半球部でキャッチされ、この際に活動する大脳皮質領域は右側前頭・頭頂葉である。また、そのリズムが馴染んで自動化されると小脳内の活動は後葉から前葉に移行する。

上のデータを小脳に認知・運動に関わる座標系ないしループが存在すると考えると、一方は①課題に慣れて習熟した段階に関わる、いわば運動実行系の、右側小脳前葉外側部-左側補足運動野などの運動関連皮質-大脳基底核中央 (および後) 部の運動座標系、他方は②運動のタイミングの調節などの新しい課題を獲得しようとする段階に関わる、両側小脳後葉半球部-右側

側頭葉内側部などの連合皮質—大脳基底核前部の視覚座標系という2種類の機能系列の脳内機構としての存在が示唆される。

その根拠は、以下に述べる彦坂グループ (Miyachi ら, 1997; Nakamura ら, 1999; Hikosaka ら, 1999) による、認知→運動記憶への実行系の機構を明らかにした、サルを用いたニューロン活動 (細胞外記録) を調べた研究による。すなわち、① (運動座標でコードされる) 学習が進んだ段階では、補足運動野などの運動関連皮質—大脳基底核中央部ループ (運動ループ) が関与するが、② (視覚空間座標でコードされる) 学習の初期段階では、前頭前野/前補足運動野/頂頭葉内側部などの連合皮質—基底核前部ループ (視覚ループ) が関与することが示された。これは認知・空間座標と運動座標が並行してセットされているという意味で、「パラレル・ニューラル・ネットワーク (parallel neural network)」と名付けられた理論で、運動記憶が、習熟の度を高め、自在に適応可能になる過程で複数の「大脳皮質—大脳基底核 (プラス小脳) 回路」が働き、漸次他の系列に移行する機構の存在を示唆している (図 3)。

このように、小脳系、線条系に加えて、前補足運動野や運動前野や頭頂葉が関与する大脳皮質認知・運動系という新しい系を相互に関連づけて考察し得るようになった。小脳の推尺作用として考えられてきたいわゆる空間的概念のみの捉え方は、筋肉群が連続的に空間・時間的に変化する運動のほかに、今や、言語や思考の分野においても、時間の制御機構ないし小脳による時間的統御の機能としても新たな視点が当てられる段階に達している。

(精神疾患と認知機能 新興医学出版社より 認知機能の脳内基盤について 2009)

大脳・小脳間の相互作用

大脳皮質連合野は、動物が高等化に伴って発達する。領域的にも拡大し、皮質全体に占める割合も増大する。大脳皮質の感覚野、高次運動野、連合野を含む広範囲の領域から、橋核および下オリーブ核を經由して、各々苔状線維および登上線維が小脳皮質の広い領域に投射が行なわれている。その苔状線維投射 **4, 5, 17** および登上線維投射 **3, 9, 10, 16** の局在関係 (図 4、図 5) も調べられている。視床核を介する小脳皮質から大脳皮質への投射にも局在性が認められる。この小脳・大脳関連ループに関しては、小脳半球外側部は大脳皮質の運動野外側部、運動前野および前頭前野との間に、他方、小脳中間部は大脳皮質の全運動野 (とくにその中間部) との間に相互連絡が存在することが **Sasaki 28**) によって明らかにされた。

小脳は mental skill に貢献しているか？

小脳は運動の調節・制御に関与するのみならず、認知・思考を含む言語機能、ひいては広く「精神」機能の制御活動にも関わっていることが注目されている。『小脳は mental skill に貢献しているか？』と題する論文を 20 年前に発表した **Leiner ら 21**) は、ヒト歯状核外側部の障害症例において、行動を計画し、それを観念として実行するような予測能力が著しく低下し

ていることを観察した。最近、MRI, PET, rBF (局所脳血流) などを使用して言語やイメージを含む認知機構に、小脳半球、とくに後葉の外側部や歯状核が関与していることが証明されている 22)。

Ito13,14,15) は、大脳のフィードバック制御の働き、すなわち、「前向き制御」に転換する「予測制御」(工学用語を借用して)の働きを、小脳はもっていることを明らかにし、思考と運動の類似性に注目した。運動の場合には運動前野、補足運動野そして一次運動野を働かせて身体を動かすが、対して思考の場合には言語連合野を働かせて観念や概念を作り、思考過程を前向きに自動化する働きがあると推定した。伊藤は「思考は脳内にあるモデル化された概念を動かすことである」という意味の心理学用語を用いて「思考モデル」と呼び、小脳において提示された運動制御系を大脳のモデル思考制御系に適用(対応)させて提案した。すなわち、大脳皮質内でブローカ野を含む前連合野が、認知思考の要素の貯蔵庫であるウェルニッケ野を含む後連合野内に存在する思考モデルに繰り返し働きかけた結果として、ヒトが大脳皮質内活動として思考、すなわちさまざまに考えることをくり返すうちに、小脳と大脳皮質との間を両方向性に密接に結ぶ結合 2,28) を使って小脳内にそのシミュレートされた思考モデルが形成されてしまえば、何度か、既に経験された思考に関して、改めて大脳皮質内活動をすることなく自動的に思考が進むことになるとした。「思考モデル」は以下の順序で進行する。すなわち、①前頭前野が後連合野内の思考モデルに働きかける。②この思考モデルの動特性をシミュレートするモデルを小脳内に作る。③前頭前野はこの小脳内思考モデルに働く。この過程を繰り返し続けることにより、半ば自動的に思考することが可能になり、思考モデルの逆モデルが小脳内にできれば、無意識に思考過程が進行するようになる(図6)。

13) Ito, M.

Movement and thought: Identical control mechanisms by the cerebellum, *Trend Neurosci.* 16 (1993) 448-450.

14) 伊藤正男

脳の不思議、1998、岩波書店

15) Ito, M.

Neural control of cognition and language, In: *Image, Language and Brain*, Maranz, A., Miyashita, Y., and O'Neil, W. Eds., Cambridge, MA: MIT Press, 2001, p.149-162.

(分子精神医学 2007 より)

.....

文献 : Cerebellum and Nonmotor Function, by Strick, Dum, Fiez 2009

Annu. Rev. neurosci. 32 (2009) 413-434.

大脳-小脳 相互関連 a closed loop circuit 運動と認知の制御に関与。注意、実行制御、言語、作業記憶、学習、痛み、情動、嗜好に対する新しい framework (枠組み) を提供する。

.....

小脳内部モデル理論 (川人光男)

脳科学において、理論と実験を組み合わせて様々な業績を上げた。平衡位置制御仮説の批判的検証、小脳モデル、モザイク理論、視覚の双方向性理論の提案と実験的検証などが世界的に大きな影響を与えた業績としてあげられる。最も顕著な業績として、運動制御と高次認知機能に重要な役割を果たす小脳に、身体の一部、道具、他人の脳などの機能をまねる神経回路が学習によって獲得されるという『小脳内部モデル理論』を提案した。さらにこの理論を神経生理学者とのサルを対象にした共同研究や、ヒトの非侵襲脳活動計測で実証した。これらの研究は、小脳の運動制御と高次認知機能において共通する原理を明らかにしたものである。この原理を、創造科学技術推進事業川人学習動態脳プロジェクトで開発した、ヒトのように自由に手足を使えるロボット DB にも応用し成功を収めた。

計算論的アプローチ、心理学・非侵襲脳活動計測、神経生理学モデリング、ロボティックスの4つの手法を有機的に組み合わせ、学習、思考、コミュニケーションなどのヒト脳の高次機構を計算論的に解明することを目指した。その結果、ヒト小脳内内部モデルの存在証明、平衡位置制御仮説と内部モデル仮説の統合、インピーダンス制御の実験的証明、大脳皮質・大脳基底核・小脳の統一学習モデル、階層多重順逆モデル対によるコミュニケーションの研究、下オリーブ核のカオスによる低発火頻度符号化等の新しい成果が得られた。また、理論を計算の観点から実証するため、ヒューマノイドロボットを開発、見まね学習、前庭動眼反射、平滑性眼球運動などの実装に成功した。さらに、階層強化学習の実証として、起き上がりロボットを開発した。

これらの研究は、脳の仕組み解明に新たなパラダイムを与えるだけでなく、その成果が、リハビリテーションやロボット制御といった様々な応用に繋がることが期待される。

学習アルゴリズムに応じた脳の専門化と組織化

小脳、大脳基底核、大脳皮質はそれぞれ、教師あり学習、強化学習、教師なし学習に特化した回路とする枠組みを提案した。これをもとに、小脳の内部モデルによる状態予測と、基底核の報酬予測による行動選択が、大脳皮質の状態表現のもとで統合される仕組みを明らかにした。

階層並列強化学習システム

柔軟かつロバストな脳の学習の原理に迫るため、並列的な予測と階層的な行動計画を実現する強化学習方式を理論的に定式化した。それらをもとに、ロボットに自ら試行錯誤により起立運動を獲得させる実験に成功し、階層並列強化学習の有効性を実証した。

小脳に獲得される多重内部モデル

人間はさまざまな道具や操作対象物を次々に持ちかえて操作することができる。複数の新しい道具の使い方を学習しているときの脳活動を計測し、小脳の異なる場所に、異なる道具の操作特性を反映する神経機構が学習されることを明らかにした。

不安定な状況下における手先剛性の適応的変化の解明

道具を用いるときなどに、対象物と不安定な相互作用が生じる。マニピュランダムを用いて不安定な環境における手先剛性を測定した結果、不安定な状況では、手先剛性を最適な大きさと方向に予測的に変化させて安定化させていることが明らかになった。

計算神経科学のテストベッドとしてのヒューマノイドロボット研究

計算神経科学のモデルを実験的に探求するために眼球運動系を含んだ全身型ヒューマノイドを開発し、生物の内部モデル学習に関する理論を統計学習アルゴリズムへと組込んで、高次元な内部モデルを実時間で可能なことを示した。また、周期的に腕の運動を生成する制御モデルも開発しドラミングを実装した。

眼球運動制御の計算モデル

霊長類の適応的な眼球運動制御に関する制御モデル構築およびロボットへの実装を行ない、これらの制御に必要な最小限の制御回路の構成や、適応のためのオンライン非線形学習の実装に関して理解を進めた。具体的には、前庭動眼反射、円滑性追跡眼球運動、衝動性眼球運動を実装した。

.....

随意運動制御の計算論的研究（川人光男）

小脳の機能は運動制御であるというのがこれまでの常識であった。ところが最近のヒト脳活動を非侵襲で計測する研究は、この考えを根底からくつがえし、小脳は運動の想像、言語、パズル、心的回転、三次元視覚認識、触覚による物体識別、注意、運動視知覚などヒトの一般的知的活動で興奮し、その働きは脳の高次認知機能に広くまたがることわかってきた。しかし小脳皮質の独特の神経回路と可塑性や他の脳部位

との結合様式から考えて、その機能は大脳皮質、大脳基底核、海馬の機能とは異なる、小脳に特有の何かがあるはずである。

ヒトの脳が霊長類さらには大型類人猿の脳と比べてどのように進化したかを調べると、小脳が大脳と同程度に増大していることがわかる。特に小脳外側核の腹外側部はチンパンジーに比較しても著しく増大しているヒト特有の部位であり、ヒトの知性を支える重要な神経機構であると考えられる。

ではヒトの知性の特徴とは何であろうか。すぐに言語能力や外的シンボルを使う能力が頭に浮かぶが、Merlin Donald (1991)は、ヒト型の脳と文化は300万年以上前から着実に進化を続けているのに対して音節言語は5~30万年程度の非常に新しい現象であり、ヒトの知性の進化はミメシスと呼ばれる第1の段階でよく特徴づけられるという説を展開した。

ミメシスはコミュニケーション信号を随意的に生成し認知するための情報処理能力であり、そのためには自分自身の身体や脳、また他者の脳や身体、そして一般的に言えば外界のモデルを通して双方向に情報が循環する必要があると考えられる。

我々はこれまで、小脳の系統発生的に古い部位に眼球や四肢など運動制御対象の逆モデルや順モデルが存在するという理論を提案し、様々な実験データでそれを裏付けてきた。特に眼球運動に関しては生理学者の協力を得て逆ダイナミクスモデルの存在やその学習による獲得に関して理論を支持する信頼性の高い実験データを得ることができた (Wolpert, Miall & Kawato, 1998)。

我々は、小脳がヒト知性に果たす役割に関する新しい仮説を提案する。それは次のような理論とデータに基づいている。(1)小脳皮質の神経回路構造は一様であるから、計算原理に関しても系統発生的に新しい部分と古い部分で共通性があるはずである。(2)認知機能に関わる新しい小脳部位でも、誤差に誘導される学習が生じていることが、非侵襲脳活動計測から示唆される。(3)小脳外側核の腹外側部とそこに対応する小脳半球外側部はヒト脳にほぼ固有の部位である。(4)ヒト知性の進化の第1段階はミメシスであり、それはコミュニケーション信号を自由に生成認知する情報処理能力に支えられている。(5)この能力を実現するには外界の順方向と逆方向のモデルを含む神経回路が、コミュニケーション信号の生成と認知の両方で使用されなければならない。(6)小脳がこの過程に用いられているという非侵襲脳活動計測のデータがある。

この仮説は2つの部分からなる。(A)小脳外側核の腹外側部とそこに対応する小脳半球は認知活動のために、運動制御対象に限らない外界の内部モデルを提供する。これは他者の脳や身体、あるいは自身の脳の一部等を含む。これらの内部モデルは運動の想像、言語及び非言語的コミュニケーション、思考、自己意識のために必須なものである。(B)ヒト小脳の系統発生的に新しい部分は大脳—小脳連関と、小川の三角形と呼ばれる小脳外側核—小細胞性赤核—下オリブ核が作る閉回路で特徴づけられる。この構造は1つの内部モデルが他の内部モデルが計算する誤差信号に基づいて学習

で獲得されることを可能にしており、ヒト知性の特徴とされる、階層的な埋め込み構造を実現するためのハードウェアである。

文献

- 1) Donald M: Origins of the Modern Mind., Harvard University Press, Cambridge. (1991).
- 2) Wolpert D, Miall C, Kawato M: Internal models in the cerebellum. Trends in Cognitive Sciences, Vol. 2, 338-347 (1998).
- 3) Wolpert D, Kawato M: Multiple paired forward and inverse models for motor control. Neural Networks, Vol.11, 1317-1329 (1998).

.....

小脳疾患/臨床医学

これまで述べてきた解剖学的知識の臨床医学との関連を念頭におきながら“序論的”に記述することにする。ヒトおよび動物を用いての生理学的、生化学的、病理学的研究の上に立って小脳疾患の症候学に進んだ所でヒトの小脳の正常機能と病的過程の理解にいたる階段が“本論”であろう。この教科書の目次はそのような意図を蔵して順序立てて並べられているようである。

ここであらためて小脳の機能を考えてみよう。大脳が種々の感覚入力系の分析と統合をその出発点とするのに対比して、小脳は単に協同運動を複合的反射機構を通じて常同的にコントロールするのみならず、他の感覚系の脳幹レベルで成立する運動反射機構に密接に関連した機能分野の活動のコントロールにも大いに関係が深いように思われる。近年明らかにされた複雑かつ広範にわたるその線維連合の状況から判断されるように、小脳は中枢神経系の広範囲の部分に影響を及ぼし得ると考えられる。

小脳疾患時にみられる症状としては、筋緊張の調節の傷害、筋肉群間の協調の障害、身体の姿勢および平衡の保持の障害などにまとめられよう、全体的に調和のとれた習熟を要する複雑な運動が円滑にして無意識的に行なわれるためには、まず第一に、運動系の活動が正常に統合され、一連の筋緊張の緩徐的変化と筋の収縮と弛緩を起こさせる神経機序がスムーズに働くことが必要な条件である。しかし、これを十分ならしめるためには、これら小脳遠心路が関与する小脳の活動の他に、小脳求心路が関与する種々の感覚受容器——とくに伸展受容器（筋紡錘とゴルジ腱器官）——からのインパルスが正しく入力されていなければならない。これらの入力系を種々の出力系に変換する小脳は、いわば「各種の感覚性入力を素材として、学習を基礎にして自動的に計算された巧妙な運動を時間的・空間的に正し

くしかも迅速に遂行させるために必要な情報および統合の司令部」で、工学的概念を借用していえば種々の制御作用（多変数制御、予測制御、学習制御）50）を行う器官（機関）である。

これまで述べてきたように、実験神経解剖学の分野の研究に限っても、小脳に関して詳細な研究がなされてきた。そして小脳の種々の部位が異なる結合関係（求心性も遠心性も含めて）を有していることが明らかになるにつれて、小脳の一定の部位に選択的に傷害を与えてその脱落症状を観察するといういわゆる別徐ないし破壊実験法を用いた小脳機能の解釈が30年代後半からなされてきた（古典的文献としてDow and Moruzzi³⁴）をみよ）。最近、主として電気生理学的手法を用いた解析が行われている。

先にみたように、小脳皮質の要素的構造はどの領域をとっても均一である。したがって、小脳皮質のどの領域も基本的な動作機構の様式は同じであろうと思われる。とすれば、ある特定領域の機能はその部位への求心線維を介しての入力（感覚情報）とそこからの出力（運動の司令またはメッセージ）の標的が異なることによる表現形態の差を反映しているとみなしうる。この点からみると、小脳皮質領域間に機能的に差違があつて当然である。その入力としては、単に骨格筋の活動に関連する体性運動感覚性（または深部感覚性）のみならず、自律性のもの、視覚性のもの、また聴覚性のものなどおそらくすべての感覚様態に関与するものが含まれる。これらの入力は小脳脚から登上線維と苔状線維という、いわゆる二重のシステムにわかれて小脳内に入り、小脳皮質の定まった領域に終わるが、動物における破壊実験においても、臨床においても、いわゆる機能的にみて要素的な損傷をうけることは実際にはまずみられない。したがって、小脳の慣用的領域区分の障害を手始めとして若干の考案を以下に試みてみたい。

前庭神経核および神経節からの入力は、下小脳脚から入り、“前庭小脳”に終わるが、この系が傷害されると体全体の平衡を自動的に調整する機能が冒され、体の平衡の障害（とくに起立時に）や歩行障害が現れる。しかし協調運動の障害や振戦や筋緊張の低下は認められない。

脊髄からの深部感覚性の刺激は大部分が下小脳脚（背側脊髄小脳路、Flechsig）内を通り、ごく一部が上小脳脚の表面（腹側脊髄小脳路、Gowers）を通る。なお後索核由来の線維によって小脳に伝えられる深部知覚（関節の位置覚など）もあるが、これは脊髄小脳路によって伝えられるものと異なり意識にのぼり、認知することができるものであるとされ、臨床神経学上一般には区別されている。以上の脊髄小脳路を経由するインパルスを受ける領域を“脊髄小脳”と定めるとすれば、小脳の虫部と中間部にあたる。とくに前葉で広い領域を占める。機能的には姿勢の保持ないし調節に関与する。古典的小脳皮質の縦帯構造を基にし

て Chambers と Sprague^{21, 22}) はネコの小脳皮質の破壊実験を行い症状を分析した。彼らが示した結論によれば、虫部は姿勢、筋緊張、動作、平衡などの調節に関与し、中間部は姿勢の踏立ち反射および跳上反射、筋緊張の調節とか同側肢の個別的運動に関与し、半球部は主として同側肢の随意運動に関与する。これに関連して、背側脊髓小脳路と副楔状束核小脳路の主たる終止域が小脳皮質中間部であることは注目を要する。本領域の障害では、四肢の協調運動はかなりよく保たれている。臥床時の下肢の協調運動は保たれている反面、起立や歩行が困難となるのは姿勢反射や平衡機序の異常ないし障害のために認められるものである。

中小脳脚は橋核からの苔状線維のみから成る求心性線維群であるが、この部分の純粋な症状を臨床上みることにはほとんどない。ところで小脳半球は新小脳とか“橋核小脳”とか呼ばれ、橋核からの投射を多く受ける領域といわれているが、ネコの実験データからみる限り必ずしも正しい表現とはいえない。系統発生的にみてサル、ヒトと動物が高等になるにつれて、大脳皮質・橋核・新小脳（橋核小脳）という2つのニューロンによって構成される系が著しく発達してくる。30年代から50年代に行われた破壊実験後の症状を文献的に調べてみると、ネコやイヌで小脳半球に傷害を与えてもさしたる変化はみられないが、サルを用いた例では同側性に筋緊張の低下 (hypotonia, γ 系の機能低下を示す)、動作の拙劣化、四肢の運動失調 (協同不能 asynergia) などが認められるようになる。上肢では物を把むときに、下肢では歩くときにははっきり現れてくる。そして傷害が歯状核にも及んでいるときにはこれらの症状は著明に現われ長く続き、振戦も加わってくる。この振戦は動物が随意運動を行うときはっきり現われてくる。ヒトの小脳半球は運動性小脳、随意性小脳ともいわれるように、随意的な運動 (皮質脊髓路系に関係する運動) の調整に大いに関与している。小脳半球部・歯状核・視床運動核・大脳皮質運動関連領野・脳幹および脊髓の運動ニューロンから成る系が著しく発達することによって熟練を要する巧妙かつ迅速な運動が可能となってくる。したがって、ヒトの小脳半球の病変では筋の協同運動は非常に障害され

(asynergia)、筋収縮の程度や方向や大きさがうまく釣り合った状態で適切に行われることがない。運動を行う際に関係する一群の諸筋肉間の調整が乱れるということは、個々の筋の緊張の変化がトータルとしても、個々のベクトルとしても動的に正しく把えられず、測定障害 (dysmetria) の連続の上に行動が成立するということである。つまり円滑な運動が解体され (decomposition of movement) 単に簡単な運動のみが続行される。半球病変では四肢の運動障害が強く平衡障害はごく軽い。

これらの asynergia と dysmetria を基調とした小脳性の運動失調は、指指試験、踵膝試験、指鼻試験 (とくに眼を閉じて視覚性の補正を不可能にした状態で) を行わせたり、前腕の回内、回外交互反復運動を行わせたりして臨床的に観察される (dysdiadochokinesia, 拮抗運動反復不全・交換運動障害)。さらに企図振戦 intention tremor がみられるが、これは上小脳脚から中脳にかけての病巣があるときに出現するといわれている。眼振 nystagmus

(病巣側に眼を向けたときに著しくなる) や失調性の構語障害 (断綴的、緩慢、単調、爆発的) など、少なくともそれぞれ眼筋および構音筋・発語筋の協同運動の障害として捉えられてよい。この場合に限らないが、小脳疾患一般においても小脳皮質や小脳核のみならず小脳と連絡する脳幹の構造物と小脳脚、ひいては間脳や終脳の組織の病変なども存在する場合、その程度が症状をさらに複雑にしている。一言つけ加えておくと、小脳病変の場合しばしば代償作用 compensation がみられるので時間的経過の観察はとくに重要である。

以上みてきたように、高等哺乳動物で最大の小脳求心線維群である中小脳脚を構成する苔状線維は、他の小脳脚を経由して小脳に入る苔状線維系と異なり、その大きな部分が大脳皮質からの情報をより直接的に受けたものである。皮質橋核投射は大脳皮質のほとんどすべての領域からおこっており、橋核小脳路の投射域は単に小脳半球のみならず小脳皮質全域に終わっている。なお臨床上、中小脳脚が単独で侵されることは皆無に近いが (ほとんどの場合オリブ・橋・小脳萎縮症や脳橋底部の軟化を伴っている)、その主たる症状が病巣側の運動性協調障害であることは、たとえ下および上小脳脚の病変が加わっていても、ヒトにおけるその臨床症状は小脳半球症状にきわめてよく一致するといえる。

半球部と並んで虫部のうち発生的に新しい部分である虫部中央部 (虫部葉と虫部隆起) に病変がある時にはどのような症状が現われるであろうか。ネコやサルを用いた生理学的実験からこの領域は遠隔受容刺激 teleceptive impulses (視覚刺激と聴覚刺激) が到達する部位であることが明らかにされている (82, 83)。解剖学的にも視覚および聴覚系の伝達経路が明らかにされている (58)。この新皮質に属する虫部中央部の領域は、原始皮質に属する片葉、小節と同様に——互いに異なる機序をもってはいるが——眼球運動に関与しており、とくに動く物体に対してその位置を“脳”の内計算して定め (orientation)、それに従って反射的に反応するなど、いわゆる視覚性および聴覚性の運動性反射に関係しているように思われる。この障害は臨床上他の症状に隠れて見落されていることが多いのかもしれない。

小脳の神経学 (pp.325, 伊藤正男ら編、医学書院、1986年) より、

7) 認知症

Alois Alzheimer (1864—1915) (アルツハイマー),

フランクフルトの精神病院で研究し、ミュンヘンのクレペリンの下で大学精神科の解剖研究室主任となり、1912—1915年ブレスラウ大学の精神科主任となった。ニッスル Nissl と

並んで脳の組織病理学者として活躍し、アルツハイマー病とアルツハイマー細繊維変化で有名である。

アルツハイマー病

英 Alzheimer's disease, 独 Alzheimersche Krankheit, 仏 demence d'Alzheimer (1906)

50才頃はじまる初老期痴呆 presenile dementia, prassenile Demenz で、全般的な脳萎縮とアルツハイマー細繊維 Alzheimersche Fibrillen (細繊維太くうねる)、老年プラク plaque senile (ドルーゼ様小壊死巣)、記銘弱と言語障害 (語尾反復 Logoklonie と失語) 落ち着かずにいつも何かやっている作業多動 Beshaftigungsunruhe がみられ、感情反応は活発である。進行性で、筋緊張が増し、著しい痴呆に陥り死亡する。

塩酸ドネペジル

アルツハイマー型認知症

『ウィキペディア (Wikipedia) 』

通常の老人の脳 (左) とアルツハイマー型認知症患者の脳 (右)。解剖学的な特徴の違いが示してある。アルツハイマー型認知症患者は **大脳皮質**、**海馬** の萎縮、および **脳室** の拡大が見られるようになる。

アルツハイマー型認知症 (あるつはいまーがたにんちしょう、**Alzheimer's disease: AD**) は、**認知機能** 低下、**人格** の変化を主な症状とする **認知症** の一種である。日本では、認知症のうちでも **脳血管性認知症**、**レビー小体病** と並んで最も多いタイプである。

アルツハイマー型認知症には、以下の2つのタイプがある。

- **家族性アルツハイマー病 (Familial AD; FAD)**

完全な常染色体優性の **メンデル型** の **遺伝** パターンを示すもの。遺伝性アルツハイマー病ともよばれる。

- **アルツハイマー型老年認知症 (Senile dementia with Alzheimer's type; SDAT)**

アルツハイマー型認知症の中でほとんどを占める。老年期 (60歳以上) に発症するもの。

歴史

「アルツハイマー型」の名は、最初の症例報告を行ったドイツの精神医学者アロイス・アルツハイマーに由来している。アルツハイマーはドイツ精神医学の大家、エミール・クレペリンの指導のもと、[ルードウィヒ・マキシミリアン大学](#)で研究活動に従事していた（なお、「レビー小体型認知症」にその名を残す[フレデリック・レビー](#)も同じ時期同教室に在籍している）。アルツハイマーは、[1901年](#)に[嫉妬妄想](#)などを主訴としてはじめてアルツハイマーの元を訪れた、世界最初の患者アウグステ・D (Auguste Deter) に関する症例を、[1906年](#)にチュービンゲンのドイツ南西医学会で発表した。また、翌年『精神医学および法精神医学に関する総合雑誌』に論文を発表した。その後、この症例はクレペリンの著述になる精神医学の教科書で大きく取り上げられ、「アルツハイマー型痴呆（アルツハイマー病）」として広く知られるようになった。現在は医学用語としては若年層の発症したものを、狭義の「アルツハイマー病」と呼び、60歳以上の高齢者に発症したものを「アルツハイマー型老年認知症」と呼んで区別している。これらの分類は、新薬が出てきた現代では重要度がましてくると推測される。

FADの頻度は全アルツハイマー症候群のうち数%程度である。

家族集積性

アルツハイマー病のサブタイプには、常染色体優性の遺伝をする、「家族性アルツハイマー病」(FAD)がある。原因遺伝子としては4種類が知られており、21番染色体のアミロイド前駆体蛋白遺伝子、14番染色体のプレセニリン1遺伝子、1番染色体のプレセニリン2遺伝子、19番染色体のアポリポ蛋白E遺伝子のいずれかが変異を起こすとFADが発症する。FADは、[常染色体優性遺伝](#)、つまり片方の親がFADであれば子供は性別に関係なく2分の1の確率でFADに罹患するというものである。そうでない大部分のアルツハイマー型認知症にも、遺伝的要因は少し影響する。親族にアルツハイマー型認知症の患者がいる場合、多少罹患のリスクが上昇すると言われている。特に50~54歳に本症を発症した身内がいる場合、本症を早期発症する危険は約20倍に上るというデータがある。

発症の危険因子

[年齢](#)・[家族歴](#)・ApoE4などの[遺伝子型](#)・[高血圧](#)・[糖尿病](#)・[喫煙](#)・[高脂血症](#)・ある種の生活習慣などが本症の危険因子となる。本症を含む認知症の発症危険因子の詳細は、[認知症#危険因子](#)を参照。

たとえば、アルツハイマー病罹患リスクは、糖尿病患者では1.3～1.8倍に、特にApoE4 [アリル](#)が伴う糖尿病の場合は、5.5倍に増加すると報告されている^[1]。

A. 生活習慣上の危険因子

(下記の[予防](#)の項も参照)

- **食習慣**では、魚 ([EPA](#)・[DHA](#)などの[脂肪酸](#)) の摂取、野菜果物 ([ビタミンE](#)・[ビタミンC](#)・[βカロテン](#)など) の摂取、赤ワイン ([ポリフェノール](#)) の摂取などが本症の発症を抑えることが分かっている。1日に1回以上魚を食べている人に比べ、ほとんど魚を食べない人は本症の危険が約5倍であるというデータがある。
- **運動習慣** (有酸素運動で[高血圧](#)や[コレステロール](#)のレベルが下がり、脳血流量も増す) も発症の危険を下げる。ある研究では、普通の歩行速度をこえる運動強度で週3回以上運動している者は、全く運動しない者と比べて、発症の危険が半分になっていた。
- **知的生活習慣**も発症の危険を下げる。テレビ・ラジオの視聴、トランプ・チェスなどのゲームをする、文章を読む、楽器の演奏、ダンスなどをよく行う人は、本症の発症の危険が減少するという研究がある。
- **たばこ**は、発症の危険性を高める。自らタバコを吸う(能動喫煙)だけではなく、非喫煙者であってもタバコから出る有毒物質(受動喫煙)の影響を受け発症率が高まる。
[\[2\]](#)

症状は、徐々に進行する[認知障害](#) ([記憶障害](#)、[見当識障害](#)、[学習](#)の障害、[注意](#)の障害、[空間認知機能](#)、[問題解決能力](#)の障害など) であり、生活に支障が出てくる。重症度が増し、高度になると摂食や着替え、[意思疎通](#)などもできなくなり最終的には[寝たきり](#)になる。

階段状に進行する(すなわち、ある時点を境にはっきりと症状が悪化する)脳血管性認知症と異なり、徐々に進行する点が特徴的。症状経過の途中で、[被害妄想](#)や[幻覚](#)(とくに幻視)が出現する場合もある。暴言・暴力・徘徊・不潔行為などの問題行動(いわゆる[周辺症状](#))が見られることもあり、[介護](#)上大きな困難を伴うため、医療機関受診の最大の契機となる。

病期分類

アルツハイマー病の病気の進行は大きく3段階に分かれる。[根本的治療法](#)のない病気なので下記のように慢性進行性の経過をとる。

第1期

記憶力低下で始まり、学習障害、失見当識、感情の動揺が認められるが、人格は保たれ、ニコニコしており愛想はよい。

第2期

記憶、記憶力のはっきりとした障害に加えて高次機能障害が目立つ時期で、病理学的な異常が前頭葉に顕著なことを反映して視空間失認や地誌的見当識障害が見られる。この時期には、外出すると家に帰れなくなることが多い。更に周囲に無頓着となったり徘徊や夜間せん妄もみとめられる。特に初老期発症例では、感覚失語、構成失行、観念失行、観念運動失行、着衣失行などの高次機能障害も稀ではない。

第3期

前頭葉症状、小刻み歩行や前傾姿勢などの運動障害もみられ、最終的には失外套症候群に至る。

病理学的所見

アルツハイマー病患者（左）と一般人（右）の脳のPiB-PET スキャン画像。アルツハイマー病患者はアミロイドβの沈着量が多い。

狭義のアルツハイマー病では病理学的に脳組織の萎縮、大脳皮質の老人斑の出現がみられる。老人斑はアミロイドβ(Aβ)の沈着であることが明らかになっている。死体の髄液から脳内のAβを定量するキットも実用化されている。

アミロイドβ。リボンモデル。

しかし、このAβが本症の直接原因なのか、それとも結果であるのかについて結論は得られていない。

ただ、FADの原因となるアミロイド前駆体蛋白遺伝子変異、プレセニリン遺伝子変異のいずれもAβの産生亢進を誘導することが判明している。

日本のアルツハイマー型老年痴呆は必ずしも、この病理学的条件を満たしていないものが多く、臨床症状だけで診断されたものも多い。死後の病理解剖で脳動脈硬化病変が主体の認知症も多数含まれている。

日本では家族の、死後の「脳病理解剖」への同意率が極めて低い現状があり、アジア人の認知症の病理研究は、白人に比べ著しく遅れている。

CT・MRIによるもの

CT・MRIでは、進行すると、[側脳室](#)の拡大・[脳溝](#)の拡大・[シルビウス裂](#)の拡大などの[大脳](#)の萎縮が見られるようになる。特に[海馬](#)は、他部位と比較して早期から萎縮が目立つ。

SPECTによるもの

SPECT所見では、[脳血流](#)・[グルコース消費量](#)・[酸素消費量](#)が[側頭葉](#)・[頭頂葉](#)で比較的強く低下するのが特徴とされる。SPECT所見では、[脳血流](#)・[グルコース消費量](#)・[酸素消費量](#)が[側頭葉](#)・[頭頂葉](#)で比較的強く低下するのが特徴とされる。

単一光子放射断層撮影 Single photon emission computed tomography, SPECT、とは、[画像診断](#)法の一つ。

[シンチグラフィ](#)の応用で、体内に投与した[放射性同位体](#)から放出される[ガンマ線](#)を検出し、その分布を断層画像にしたものである。PETと同じく、生体の機能を観察することを目的に使われ、[脳血管障害](#)、[心臓病](#)、[癌](#)の早期発見に有効とされる。PETと異なり、一般の放射性同位体を使用することができるため、[サイクロトロン](#)などが必要で設備が大掛かりなPETに比べて取り扱いが容易だが、体内でガンマ線が吸収・散乱されやすいため、PETに比べて感度が悪く、画像が不鮮明になる傾向があり、改良が進められている。

Single photon emission computed tomography (SPECT, or less commonly, SPET) is a [nuclear medicine tomographic](#)^[1] imaging technique using [gamma rays](#). It is very similar to conventional nuclear medicine planar imaging using a [gamma camera](#). However, it is able to provide true 3D information. This information is typically presented as cross-sectional slices through the patient, but can be freely reformatted or manipulated as required.

The basic technique requires injection of a gamma-emitting [radioisotope](#) (also called [radionuclide](#)) into the bloodstream of the patient. Occasionally the radioisotope is a simple soluble dissolved ion, such as a radioisotope of gallium(III), which happens to also have chemical properties which allow it to

be concentrated in ways of medical interest for disease detection. However, most of the time in SPECT, a marker radioisotope, which is of interest only for its radioactive properties, has been attached to a special [radioligand](#), which is of interest for its chemical binding properties to certain types of tissues. This marriage allows the combination of ligand and radioisotope (the [radiopharmaceutical](#)) to be carried and bound to a place of interest in the body, which then (due to the gamma-emission of the isotope) allows the ligand concentration to be seen by a gamma-camera.

アルミニウム原因説のきっかけ

[アルミニウムイオン](#)の摂取がアルツハイマー型認知症の原因のひとつであるという説がある。この説は、第二次世界大戦後、[グアム島](#)を統治した米軍が老人の認知症の率が異常に高いことに気がつき、[地下水](#)の検査をしたところアルミニウムイオンが非常に多いことがわかったことによる。雨水と他島からの給水によってその率が激減したこと、また[紀伊半島](#)のある地域でのアルツハイマー患者が突出して多かったのが[上水道](#)の完備により解決したことがその根拠とされている。後者も地下水中のアルミニウムイオンが非常に多かったことが示されている（これら調査例は、地域の人口動態などの裏付けがない（家族の集積性や崩壊過程等を考慮しない）単純比較であり、学会や多くの学識経験者が支持している研究成果ではないことに注意）。

薬物療法

近年の研究から、漢方方剤である「[抑肝散](#)」が、進行したアルツハイマー型認知症で起こる妄想や、徘徊（はいかい）、暴力などの抑制に効果があることが知られている [\[5\]](#)[\[6\]](#)。

日本の[エーザイ](#)株式会社により開発された、[アセチルコリン分解酵素阻害薬](#)、塩酸 [ドネペジル](#)（商品名 [アリセプト](#)）が認知改善薬としてアルツハイマー型認知症を中心に使用されている。日本では1999年に薬価基準に収載され [保険診療](#)にて使用されている。記憶や認知機能

にアセチルコリン作動性ニューロンが関与しているという説があるが、ドネペジルはアセチルコリン作動性ニューロンの機能を高めるため記憶機能などが高まるものである。

また、塩酸メマンチンは、中等度・重度アルツハイマー型認知症の改善薬としてEUおよびアメリカで使用されている。日本では臨床試験中である。

その他、アルツハイマー型認知症に伴い、不眠、易怒性、幻覚、妄想などの「周辺症状」と呼ばれる症状に対して、適宜対症的な薬剤（睡眠導入剤、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗うつ薬など）の投与が有効な場合がある。また、易怒性・切迫感・焦燥感のあるものには、加味温胆湯が有効であるという臨床結果が報告されているなど、漢方薬が有効な場合が少なからずある。

老人性認知症

老人性認知症は、認知症のうち、経年変化の寄与が多いと思われる状態。老年痴呆とも。

☆ 一般に脳及び精神に関する疾患は、患者本人の具体的意思を尊重し専門医が問診・診察及び診断をするが、このような疾患をもつ者は、その発言及び行動の一部、時として全てが、凡そ一般の健康な状態の人たち（健康な状態かの解り易い判断は、向精神病薬を常用して期間や副作用などの不快感で決まる）からの視点を中心にみている現実がある為、患者本人の真意が治療の根幹に触れているとは限らない。また、患者本人は、家族、親戚、社会などあらゆる環境と調和することによりかなりの労力と精神力、生命力の全てを費やして生きようとしている。しかし、患者本人は、先に挙げた数多くの不快感などの為、現在、自分が、不快感を持っていることをも認識できないことはよくある。不快感を不快であると感じることの出来る脳の仕組みも機能しない時がある。不快感が、最も、分りづらい病状として躁鬱病・適応障害などが挙げられる。一見、一聴すると元気に見える、落ち込んでいるように見えるだけで周りから見過ごされ、判断されてしまう。しかし、本人は、絶望的に孤立する日常の連続である。また、高齢者の場合、躁鬱病や適応障害が、老人性痴呆症などと誤診されてしまっている例がある。患者本人は、完全に近い状況で社会と自分の存在との間に大きな隔たりと絶望を日々感じて生きていかなければならないので、偶発的・自然的・突発的な自殺などのあり得る危険性に十分考慮し、優しく見つめ続け、患者本人の話していることや感じているものを正面から聴き受け入れることが治療の根本であり不可欠で基本的な

姿勢である。また、このような疾患の人々の生活（衣食住・就学・就業・就労・婚姻などのあらゆる社会的な場面）で、信頼できる心の通じ合った人々が一人でも多くいると患者本人は救われやすいようである。☆ビタミンB3（ナイアシン）を中心とした療法もカナダのフォッファー博士を中心に広まりつつあるが、日本では自由診療の範囲の為、金銭的に諦めている患者も今なお、数多く居る。

レビー小体型認知症

『ウィキペディア (Wikipedia) 』

レビー小体型認知症（英 *Dementia with Lewy Bodies*、通称 DLB）は [アルツハイマー型認知症](#) や [脳血管性認知症](#) と同じく [変性性認知症](#) の一種であり、日本では三大認知症の一つである。[認知障害](#) だけでなく [パーキンソン病](#) のような運動障害も併発するのが特徴。以前は、[びまん性レビー小体病](#) と呼ばれていた。

症状

この病気特有の症状としては、[幻覚](#) をみたり、[妄想](#) をしたりすることがあげられる。やがて、[アルツハイマー](#) のような [認知障害](#) と、パーキンソニズムと呼ばれる [パーキンソン病](#) のような [運動障害](#) の両方が症状として表れる。徐々に進行し、最終的には [寝たきり](#) になる。この病気は [アルツハイマー型](#) に比べ 10 倍も寝たきりになるのが速いとも言われている^[1]。また、薬物に過敏に反応し(薬物過敏性)、アルツハイマーの治療薬やパーキンソン病の治療薬を通常量で投与することは逆に症状の悪化を招くことが多い。初期の段階では、診断が難しく [アルツハイマー型認知症](#) や [パーキンソン病](#) と診断されたり、初期に [うつ病の症状](#) が出てうつ病と診断されることがある。この病気の早期発見と、適切な治療によって進行を遅らせ症状を和らげることができる。

歴史

この病気は日本で発見されたとき、1976 年以降に [小阪憲司](#) 医師によって世界的に知られるようになった。[レビー小体](#) とはドイツの Lewy によってパーキンソン病変の脳幹で発見され名付けられた [封入体](#) であり、[大脳皮質](#) にこれが多く認められることから、小阪氏によってびまん性レビー小体病（びまんせいれびーしょうたいびょう、英 diffuse Lewy body disease; DLBD）と名付けられた。その後 1995 年イギリスにて行われた [第一回国際ワークショップ](#) にて現在の名称になった。

疫学

高齢者に多くみられるが、40歳前後で発病する場合もある。[アルツハイマー型](#)、[脳血管性](#)を合わせるとレビー小体型は約1割以上とされるが、九州大学による研究では41.4%という結果も出ている^[2]。

血管性認知症

抗血小板薬、降圧薬

Pick（ピック）,

J-C（ヤコブクロイツフェルト）,

アルコール中毒

アルコール痴呆 英 alcoholic dementia, 独 alkoholische Demenz

慢性アルコール中毒者の痴呆。これに身体症状（瞳孔、言語）も加わって進行麻痺様に見えれば、アルコール偽進行麻痺 alkoholische Pseudoparalyse という。

アルコール中毒 英 alcoholic intoxication, 独 Alkoholintoxikation, 仏 intoxication alcoolique

急性・慢性の中毒があり、急性には単純酩酊 acute alcoholic intoxication, einfacher Rausch, ivresse, ebriete, すなわち普通の酔い drunkenness, Betrunkenheit と病的酩酊 pathological intoxication, pathologischer Rausch, ivresse pathologique とあり、慢性はアルコール嗜癖 alcoholism, Alkoholismus である。酩酊は皆病的なので病的酩酊といわず複雑酩酊 complicated drunkenness, komplizierter Rausch といった方がよいという人もある。

酔いにはアルコールの量、飲むに要した時間、酒の種類、雰囲気、耐性 tolerance が関係する。アルコール不耐性 intolerance, Intoleranz は体質、疲労、精神的興奮、てんかん、動脈硬化、脳外傷後、向精神薬などによる。渴酒癖 dipsomania [dipsa 渴き] あるいは周期性暴飲 Quartalssaufen は周期的にひどく飲みたくなるもので、慢性アルコール中毒、精神病質、うつ病、てんかん、分裂病など種々の原因による。

酔いの症状は爽快、自負、抑制消失 disinhibition, Enthemmung (社会生活のノルムを破る)、判断浅薄などである。病的酩酊はアルコール不耐性もあって起こるもうろう状態である。

慢性中毒は身体病(肝、血管、多発神経炎、陰萎)と気分変動、知的低下、不道徳を来す。この上にさらに起こるアルコール精神病 alcoholic psychosis, Alkoholpsychose として振戦譫妄 delirium tremens, アルコール幻覚症 alcoholic hallucinosis, Alkoholhalluzinose, 嫉妬妄想 alcoholic paranoid state, alkoholischer Eifersuchtswahn, delire de jalousie chez l'alcoolique, コルサコフ精神病 Korsakov's psychosis がある。振戦譫妄は飲酒や急性身体病に関連して突然譫妄、視触覚幻覚(小さな動くもの多数)、すてばち諧謔 grim humor, gallows humor, Galgenhumor, 作業譫妄 occupational delirium, Liepmann's phenomenon (暗示により幻視)、血行不全と肝不全を起こす。アルコール幻覚症は幻聴と迫害妄想を示し、後者のもならアルコールパラノイアともいう。アルコールてんかん alcoholic epilepsy, Alkoholepilepsie は中毒者に起こるてんかんである。コルサコフ精神病は記銘障害の著しいもので、痴呆も加わればアルコール痴呆 alcoholic dementia, alkoholische Demenz といい、これに進行麻痺様の身体症状麻痺 alkoholische Pseudoparalyse という。

血中のアルコール値は正常は 0.02~0.03%、車の運転は 0.5~0.8% で危険、軽い酩酊 1%、中等度は 2%、重いのは 2.5~3% である。

アルコール犯罪 alcoholic delict, Alkoholdelikt, delit commis en etat d'ivresse は飲酒中の犯罪で、酔いは外因性精神病であるが飲酒は随意行為なので病的酩酊以外は普通の刑となる。

治療はアルコール禁断療法 alcoholic detoxication, cure Alkoholentziehung-skur, cure de desintoxication alcoolique による。飲酒試験 alcohol test, Trinkversuch はアルコール酔いの間の犯罪の鑑定のため、また嫌酒効果検査のための酒を飲ませてみることをいう。

アセチルコリン ACh

Focus: ACh

アセチルコリン ①基底核群(前脳基底核)ACh系 (Substantia innominata of Meynert マイネルトの無名質、中隔隔(内側核)→海馬、Diagonal band of Broca (Brocaの対角帯)、線条体内(AChEアセチルコリンエステラーゼで強染 matrix component と弱染 patch component)とあり。②視床下部 ACh ③他に: 脚橋被蓋核 pedunculopontine tegmental nucleus (PPT or PPN) および 外背側被蓋核 laterodorsal tegmental nucleus (LDT or LDN) ④ 上丘
皮質の萎縮、脳室の拡大

.....

脳内におけるコリン作動性神経経路について大略を示す。二つの系統があり、① 前脳基底部にある神経細胞群である、前脳基底核、線条体から大脳皮質、海馬、扁桃体に投射する経路、② 橋(pons)領域にある神経細胞群である、脚橋被蓋核(PPN)から a)上行性に間脳諸核へ、b)下行性に脳幹、小脳へ投射する経路が知られている。

アルツハイマー(Alzheimer)病患者では、脳内のコリン作動性神経の機能低下が認められ、新皮質、海馬、嗅脳では、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の数が減少している。そして、抗コリンエステラーゼ剤が臨床的に試みられてきた。因みにアセチルコリン受容体はニコチン性(nicotinic、nAChR、イオンチャンネル型: $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$)の他にムスカリン性(muscarinic、mAChR、G蛋白質共役型: M1-M5)も新皮質、海馬、線条体、上丘を含む脳全体に広く分布しているが、その発現部位に関しては、①どの神経投射系にか、②シナプス前終末かシナプス後膜にか、③血管壁内にか等々の細かい点で、分布の量的問題も含めて、今後の課題が残されている。従来 nAChR は骨格筋や自律神経節に、mAChR は脳や副交感神経支配臓器にあると理解されてきたが、なお解明されねばならない点で、とくに臨床医学との薬理学的関連において、多く残されている(Yamada et al., 2001; 宮里, 2001; Sarter and Parikh, 2005)。

8) てんかん

脳波とは?

脳波は、神経細胞(人間の脳には約140億個存在)からなる大脳皮質の表面近くに位置する多数の樹状突起に生じたシナプス電位・後電位などの総和の電位変動を頭皮上から誘導し増幅したものです。したがって、脳の機能状態を簡便かつ無侵襲に検査することができます。すなわち、覚醒・睡眠の別、脳の機能障害(てんかん、意識障害など)の有無およびその程度や

広がりなどを知ることができます。

脳波[EEG]

脳が示す電気活動（電位差）を、増幅器を用いて増幅してオシログラフや用紙上に記録したものである。一般には頭皮上においた電極より導出した電気活動の記録を「脳波」とよび、大脳皮質に直接に接触している電極から導出したもの皮質脳波、脳の深部から導出したもの深部脳波と分けている。脳波は、変動する電位を縦軸に、時間的推移を横軸に画かせ、ある場所の電位を基準の場所の電位と比べた電位差の刻々の変動を表現する。電位差が陰性のとき波が上方にふれ、陽性のとき下方にふれるようにしてある。画かれた個々の波は高さ（振幅）と幅（持続時間あるいは周期）とをもち、多数の波の連なり方から種々の律動（リズム）が形成される。脳波は、直接的には、電極の下にある大脳皮質の多数の神経細胞やシナプスの電気活動（とくに錐体細胞の尖頭樹状突起のシナプス後電圧）の集積・総和を示すと考えられている。しかし、間接的には、より下にある視床と中脳網様体を主とする皮質下構造の活動によって大きな影響を受けている。動物の脳の電気活動を初めて記載したのはケイトン R. Caton (1875)であるといわれているが、初めて人間の脳波を観察したのはベルガー H. Berger (1924)である。脳波の振幅は、心電図のほぼ1/1000と小さく一般に数 μv から100 μv くらいであるが、小児、睡眠、病的状態などでは数百 μv に達することもある。周波数は、ふつう0.5 c/sから30~40c/sくらいまでで、正常成人の安静閉眠時にみられる10c/sを中心とした8~13c/sを α 波と名づけ、より速い波を速波（ β 波）、より遅い波を徐波（ θ 波と δ 波）と帯域分けしている。ふつうの脳波は正弦波様の波形をとるが、波は横と縦の組み合わせで種々の波形を示し、てんかんなどでみられる棘波、鋭波、棘徐波複合などの特殊な波形もある。また、波のふれ方から陰性波、陽性波、単相、二相、三相性の波などに区別される。脳波は時々刻々に変動する脳機能を直接的かつ動的にとらえるほとんど唯一の検査法といえ、脳波検査の「対象」とされる病状には、意識障害、知能障害一般や、失神、けいれん、行動異常、中枢性運動感覚障害、言語障害その他があり、対象とされる病名には、てんかん、脳腫瘍、頭部外傷、脳血管障害、脳炎、脳性麻痺、偏頭痛、発作性自律神経失調神経症状をもつ内分泌性または代謝性障害、非定型精神障害などがある。神経症その他には脳障害の否定のために用いられることがある。多くの疾患では徐波など疾患に特異的でない一般的脳波異常の見られることが多いが、てんかんや肝脳疾患などで得られる脳波はほぼ疾患特異的で疾患診断にも役立つ。臨床脳波診断では、個々の波の周期、振幅、形や、波の連なり方からみた出現量、連続性、時間的推移、さらには部位差や位相関係などが多面的に観察され、脳障害の性質と程度と広がりや経過の憎悪、改善などが総合的に解釈される。

（宮坂松衛・山本絃世）

Hans Berger 1873~1941

ドイツ、イエナ大学精神科教授。犬などの動物実験の後、1924年脳手術で頭蓋骨欠損のある患者の脳皮質から、針電極とガルバノメーターを用いて脳の活動電流の導出記録に成功した。彼はその事実を1929年に始めて発表し、心電図にならって脳電図 (Elektroenzephalogramm) と名づけた。当時は人工産物と考える学者も多く、彼の業績は認められなかったが、1933年高名なイギリスの生理学者エイドリアン E. D. Adrian が追試確認してアルファ波 (α) 波を "Berger rhythm" と呼ぶことを提唱してからは各国で脳波の研究が盛んとなり、ベルガー自身1938年の最後の論文では、ギブス F. A. Gibbs、ジャスパー H. Jasper その他の脳波研究者の仕事を引用している。最初は針電極で皮質から誘導したが間もなく頭皮上から銀箔で誘導しオシロスコープを利用した。アルファ波、ベータ波とともに「おそいアルファ波」としてシーター (θ) ~デルター (δ) 波に当たるものを記載し、対象も正常人、てんかん (大発作、小発作、部分発作)、脳腫瘍、精神病などに及び、臨床現象がない脳波上だけの潜在発作についても論じている。彼が終始研究の目的としたものは、精神機能、意識の状態に対応した脳皮質電気活動の示標を得ることであった。脳波が基礎の生理学者や神経学者でなく、臨床精神医学者によって発見されたことは興味深い。彼の結論は、人間の脳は不可分体 (einheitliches Ganzes) として働いており、視床など皮質外からも影響を受ける。精神活動の随伴現象はアルファ波ではなくベータ波はアルファ波である。意識障害、痴呆など脳皮質の機能低下はアルファ波の周期を延長させ、他の著者がデルター波と称しているものになる (アルファデルター波の連続性を考え、ベータ波はアルファ波とは連続せず、それぞれ脳皮質の別の層から生ずると考えている) というもので現在脳波学上の基本的所見をすでに示したものであった。

(原常勝)

正常脳波

脳波の周波数は δ 波 (0.5~3Hz)、 θ 波 (4~7Hz)、 α 波 (8~13Hz)、 β 波 (14~30Hz) に分類され、 δ 、 θ 波が徐波、 β 波が速波です。健常成人 (18歳以上) の覚醒、閉眼、安静時脳波は α 波と β 波から成り、基礎波としての α 波に β 波が混入します。開眼、計算などの精神作業で α 波が消え、 β 波に置き変わります。

年齢による変化：小児では徐波が多く、18歳前後で成人脳波になり、老人では α 波の徐波化がみられます。

睡眠時脳波：睡眠深度がわかります。入眠期、軽睡眠期、中等度睡眠期、深睡眠期、レム期の各ステージに特徴的な脳波所見から判断されます。脳波に呼吸曲線、眼電図、心電図、筋電図などを加えた多チャンネル・長時間睡眠記録は、睡眠時の種々の異常(睡眠時無呼吸症候群など)の病態解析に役立ちます。

異常脳波

1) 正常所見の抑制・消失や左右非対称、2) 健常人にみられない異常活動(棘波、徐波、棘徐波結合などの発作波)の出現があります。これらの異常脳波から、以下のような疾患の診断や病態解析ができます。また、脳波は脳死判定にも重要な検査です。

◆てんかん：脳波は診断的価値が高く、各臨床発作型に特徴的な発作波がみられます。鑑別診断、治療薬の選択や中止の判断材料になります。

◆脳の感染症：脳炎による脳障害や意識障害の程度、臨床経過、治療効果、予後などの判定や局在診断に役立ちます。クロイツフェルド・ヤコブ病、亜急性硬化性全脳炎、単純ヘルペス脳炎などでは周期性同期性放電がみられることがあり、診断に役立ちます。

◆代謝異常、中毒：甲状腺機能異常、糖尿病性昏睡、低血糖昏睡、無酸素脳症、一酸化炭素中毒、尿毒症、肝性昏睡(三相波)では脳波異常が出現します。

◆脳血管障害、脳腫瘍、頭部外傷、精神疾患、アルツハイマー型痴呆など：徐波化などの非特異的所見を呈します。脳幹症、非定型精神病、行動異常児などの中には特異な発作波を呈するものがあります。

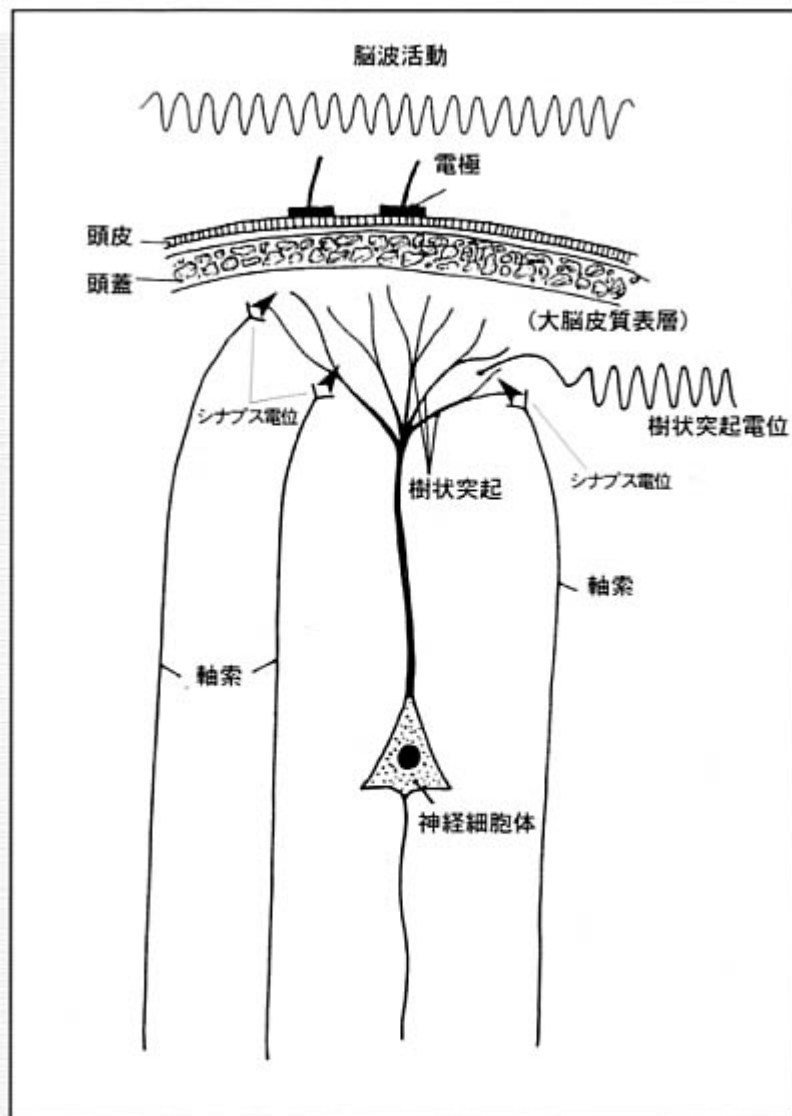


図. 脳波は皮質表層の樹状突起電位を頭皮上で記録したものである。
 (Medical Neurosciences 3rd Ed, 1994より引用・改変)

脳波 (Electroencephalogram : EEG) は、ヒト・動物の脳から生じる電気活動を、**頭皮上**、**蝶形骨底**、**鼓膜**、**脳表**、脳深部などに置いた**電極**で記録し観察する方法である。英語の Electroencephalogram の忠実な訳語として、脳電図、EEG という呼び方もあり、中国語ではこちらの表現法を取っている。医療での臨床検査として、また**医学**、**生理学**、**心理学**、**工学**領域での研究方法として用いられる。

個々の神経細胞の発火を観察する単一細胞電極とは異なり、電極近傍あるいは遠隔部の神経細胞集団の電気活動の総和を観察する（少数の例外を除く）。

近縁のものに、神経細胞の電気活動に伴って生じる磁場を観察する[脳磁図](#)（のうじず、Magnetoencephalogram：MEG）がある。

目次

[非表示]

- [1 脳波の歴史](#)
- [2 脳波の観察・解析](#)
- [3 脳波の記録方法](#)
 - [3.1 国際10-20法（ten-twenty法）](#)
- [4 脳波モニター](#)
- [5 脳波判読](#)
 - [5.1 基礎律動](#)
 - [5.2 基礎律動の異常](#)
 - [5.2.1 非突発性異常](#)
 - [5.3 突発波](#)
 - [5.3.1 突発性異常](#)
 - [5.3.2 てんかん発作と脳波の対応](#)
 - [5.3.3 病的意義の乏しい突発性活動](#)
 - [5.4 脳波の賦活](#)
 - [5.5 睡眠時脳波](#)
- [6 脳の活動と周波数変化](#)
- [7 加算平均法と様々な解析](#)
- [8 関連項目](#)
- [9 参考図書](#)

- [10 外部リンク](#)

脳波の歴史

- [1929年](#) ドイツの精神科医ハンス・ベルガーによるヒトでの初めての報告。
- [1935年](#) [エドガー・エイドリアン](#)がより正確な報告を行い、アルファ波を「ベルガーリズム」と命名。
- [1936年](#) [東北帝国大学](#)助教授の[松平正壽](#)が脳波増幅器を試作。その後1943年までに北海道帝国大学、東京帝国大学で製作された。
- [1942年](#) [名古屋帝国大学](#)教授の[勝沼精蔵](#)が「脳波」という呼び方を提案。
- [1947年](#) 「脳波研究委員会」（委員長・本川弘一東北大学教授）が発足。
- [1951年](#) 三栄測器が国産初の脳波計を商品化。[日本大学](#)文理学部に納入されペットネームは「木製号」で同大学の[山岡淳](#)氏（現在、日本大学名誉教授）により心理学の研

究に使用された。現在、山岡淳日本大学名誉教授の寄贈により[印旛村医科器械歴史資料館](#)所蔵。

- [1958年](#) JIS規格「脳波計」(JIS T1203) 発効。
- [1992年](#) アメリカとドイツで脳波モニターの開発。
- 最近の流れ
 - 多チャンネル化
 - コンピュータの進歩により双極子追跡法など様々な解析が可能に。

脳波の観察・解析]

波形を直接記録するものと、波形に何らかの加工を行って解析する方の2つに分けられる。

- 直接記録する方法はしばしば臨床検査として用いられる。[背景脳波（基礎律動）](#)や突発活動（てんかん波形など）を観察する。各種の[てんかん](#)、[変性疾患](#)、[代謝性疾患](#)、神経系の感染症、脳器質的疾患、[意識障害](#)、[睡眠障害](#)、[精神疾患](#)などの診断の補助・状態把握などに用いられる。
- 波形の加工の方法として、主なものに[加算平均法](#)、[双極子推定法](#)、[周波数解析](#)、[コヒーレンス法](#)、[主成分分析](#)、[独立成分分析](#)などがあり、一部は臨床でも用いられている。

脳波の記録方法

- 頭皮上電極
 - 21個の電極を国際10-20法（ten-twenty法）に従って配置することが多い。しかし研究目的などではもっと多数（60個など）の電極を配置したり、モニタリング目的などでは逆に数個のみの電極を使用したりする。
 - 電極は円盤電極や皿状電極を導電性ペーストや特殊な帽子で頭皮に固定する場合と、針電極を皮内に挿入する場合、スポンジに電解質溶液を満たした電極をバンドなどで固定する場合がある。
 - 長所は、針電極の場合を除き基本的に侵襲性がないこと、安価なことである。しかし短所として、導電率の異なる脳・[硬膜](#)・[脳脊髄液](#)・[頭蓋骨](#)・[皮膚](#)などを通して観察することによる空間分解能の低さ、高周波の活動の低減、頭皮との接触不良による雑音混入、筋電図の混入などがある。
- 脳表電極
 - 設置には開頭手術が必要であり、侵襲は大きい。
 - しかし空間分解能が高い、頭皮上電極では記録しにくい脳底面などの部位にも電極を配置することができるなどの長所がある。

- 難治性てんかんの外科的治療の術前検査などとして行う。

国際 10-20 法 (ten-twenty 法)

鼻根 (N) と後頭極 (I) を結ぶ線を 10%、20%、20%、20%、20%、10%に分割する、前頭部から順に Fpz, Fz, Cz, Pz, Oz となる。外耳孔または耳介前点 (耳珠のすぐ前方で頬骨根部に触れる陥凹部) を A1 (左)、A2 (右) とし N、I、A を結ぶ線をつくる。A から 10%だけ Cz に向かう点が T3 と T4 である。T3, T4 と Fpz, Oz を結ぶ線を作り、左右に N から 10%、20%、20%、20%、20%、10%と分割する。左ならば、N 側から順に Fpz, Fp1, F7, T3, T5, O1, Oz となる。T3, T4 から 20% Cz に向かうと C3, C4 となる。この点は中心溝直上と考えられている。F7, Fz, F8 を結ぶ線で Fz と F7 の中点が F3、Fz と F8 の中点が F4 である。T5, Pz, T6 を結ぶ線で Pz と T5 の中点が P3、Pz と T6 の中点が P4 である。Fpz、Oz に探査電極は張らないので、基準電極を A1, A2 に張る場合は 21 個の電極を張ることになる。

Fpz: 前頭極正中部 Fz: 正中前頭部 Cz: 正中中心部 Pz: 正中頭頂部 Oz: 後頭中央部 Fp1: 左前頭極部 Fp2: 右前頭極部 F3: 左前頭部 F4: 右前頭部 C3: 左中心部 C4: 右中心部 P3: 左頭頂部 P4: 右頭頂部 O1: 左後頭部 O2: 右後頭部 F7: 左側頭前部 F8: 右側頭前部 T3: 左側頭中央部 T4: 右側頭中央部 T5: 左側頭後部 T6: 右側頭後部

脳波モニター

[筋弛緩剤](#)の使用、[神経変性疾患](#)などの場合、異常な脳活動 ([てんかん](#)発作)があっても発見できない。このような場合に、3 個から 5 個の電極を用いて持続的に脳波を監視する。極端な過鎮静を検出する目的もある。[脳低温療法](#)など、日余に渡り筋弛緩剤を使用する場合に有用である。

また装置自体が安価で使用も容易なため、医学以外の領域での脳研究に使用されることもあるが、あくまで簡易な装置であるため、その実験結果のみを基にした理論 ([ゲーム脳](#)など)には疑問の声も多い。

二波長指数(BIS: bispectral index ([en](#)))は専用の装置を用いて計算する尺度で、100 が覚醒、0 が脳死状態である。手術中の麻酔深度の管理に使用される。全身麻酔における至適な鎮静レベルは 40~60 といわれている。BIS は[フーリエ変換](#)を基本としているが、詳しい[アルゴリズム](#)は公開されていない。

脳波判読

基礎律動

ほぼ全般的、持続性に出現し、脳波の大部分を形成する特定の脳波活動を基礎律動（背景脳波）という。基礎律動は覚醒度、年齢、薬物によって変化し、基礎律動が異常をしめす病態もある。基礎律動には周波数帯域ごとに以下のように名前が付けられており、それぞれ異なった生理学的な意義を有している。

- [デルタ波](#) δ （デルタ）：1～3Hz
- [シータ波](#) θ （シータ）：4～7Hz
- [アルファ波](#) α （アルファ）：8～13Hz
- [ベータ波](#) β （ベータ）：14～30Hz
- [ガンマ波](#) γ （ガンマ）：30～64Hz 注） β と γ 帯域の境界の周波数は28Hz とするものなど諸説ある。
- [オメガ波](#) ω （オメガ）：64～128Hz
- [ロー波](#) ρ （ロー）：128-512Hz
- [シグマ波](#) σ （シグマ）：512-1024Hz

一般に健常者では、安静・閉眼・覚醒状態では後頭部を中心に [\$\alpha\$ 波](#) が多く出現する。また睡眠の深さ（[睡眠段階](#)）は脳波の周波数などに基づいて分類されている。

[\$\alpha\$](#) 、 [\$\beta\$](#) などは[ギリシア文字](#)である。順番にいくと [\$\alpha\$](#) 、 [\$\beta\$](#) 、 [\$\gamma\$](#) 、 [\$\delta\$](#) 、 [\$\epsilon\$](#) 、 [\$\zeta\$](#) 、 [\$\eta\$](#) 、 [\$\theta\$](#) となり、順番に名前が付けられているわけではない。 α 波を基準としてそれよりも周波数の遅い波形を徐波、周波数の早い波形を速波という。振幅は正常人は20～70 μV であり、これを中等電位という。20 μV 以下で低電位、100 μV 以上で高電位ということがある。30mm/sec で50 μV /7mm で記録されることが多い。

覚醒度

[意識障害](#)の程度を調べるのに脳波が重要であることがある。

年齢

出生から思春期の間は、脳波の基礎律動は概ね速波化していく。そして思春期から初老期まで基礎律動の周波数は殆ど変化がなく、初老期以降は概ね年齢とともに徐波化していく傾向がある。

薬物

[フェニトイン](#)、フェノバルビタール、ベンゾジアゼピン系の薬物により前頭部に速波が出現する。[カルバマゼピン](#)は θ 帯域が混入する。フェノチアジン系は徐波と鋭波が混入する。

フェニトイン (phenytoin, PHT)

は、[ヒダントイン](#)系の[抗てんかん薬](#)の一種。1908年にドイツ人化学者のHeinrich Biltzにより初合成された。[CAS登録番号](#)は [57-41-0]。[IUPAC名](#)は 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione。日本国内では、[アレビアチン](#)、[ヒダントール](#)という[商品名](#)で発売されている。

カルバマゼピン (carbamazepine)

は、[てんかん](#)の発作や[向精神薬](#)として使われる薬の一種である。脳神経細胞のNaチャンネルを遮断する。一般的に膜活動電位の立ち上がりが阻害されるため、神経細胞の複雑部分発作に効果があるとされており、たとえばてんかんの側頭葉部分発作特効薬として用いられている。長らく三叉神経痛の薬としても使用されてきたが、最近では神経症のひとつである双極性障害の薬としても用いられるようになった。

基礎律動の異常

基礎活動の異常としては周波数の異常、電位の異常、分布の異常などに分けることができる

周波数の異常

周波数の異常には基礎律動の徐波化などがあげられる。限局性の徐波化であればどの電極近傍に腫瘍、炎症、てんかん焦点といった病変が存在する可能性がある。広範な徐波化であれば脳形成障害、広範な病巣や脳症、病巣の多発、内分泌代謝異常、外来物質の影響、脳変性疾患の可能性もある。

α 波の徐波化

基礎律動の徐波化は多くの場合は脳の機能低下を示している。前述のように分布を確認することで原因を推定できることもある。

異常速波

高振幅速波が基礎律動となる場合がある。薬剤性が多いが、内分泌疾患などでも起りえる。

; α 波をはじめ正常の構成成分の異常

局所性振幅の減少や消失、局所性の振幅の増加、局所性の徐波化、位相の乱れなどが認めら

れることがある。障害部位においては覚醒時脳波（ α 波、徐波、速波など）の振幅が低下したり増大したりする。睡眠時脳波でも速波、紡錘波、徐波、K複合波などが患側では振幅が減少したり、欠如する。こういった現象を"lazy activity"という。

基礎活動の異常としては周波数の異常、電位の異常、分布の異常などに分けることができる

突発波

突然始まり、急速に最大振幅に達し、突然終わるような出現様式をとる脳波を突発波という。突発波の判読で最も重要なのはてんかんであり、てんかんの診断、分類、治療効果判定に脳波は行われることがある。突発波の異常には波形の異常、出現の仕方、出現の場所などの性状が知られている。

波形の異常

棘波、鋭波、棘徐波、多棘徐波などが知られている。棘波（spike）とは持続20～70msec程度の尖った波形であり、鋭波（sharp wave）とは持続70～200msec程度の振幅が大きな尖った波である。

出現の仕方

単発、2から3個連なって、群発（数秒続く）といった出現の仕方が知られている。また散在性（sporadic）や律動性（rhythmic）といった表現も用いられる。

出現場所

焦点性、半球性、全般性などが知られている。これらは左右差などに注目するのが重要である。

突発性異常

局在性棘徐波複合

全般性棘徐波複合

不規則性棘徐波複合

多棘徐波複合

てんかん発作と脳波の対応

発作名	発作時脳波	非発作時脳波
定型欠神発作	広汎性 3Hz 棘徐波複合	広汎性 3Hz 棘徐波複合（短い）
非定型欠神発作	広汎性遅棘徐波複合	広汎性遅棘徐波複合他
ミオクロニー発作	広汎性多棘徐波複合	広汎性多棘徐波複合
強直発作	広汎性漸増律動	不定
強直間代発作	広汎性棘波、棘徐波	広汎性棘徐波複合など
部分発作	局在性棘波律動	局在性棘波、棘徐波、徐波あるいは徐波律動（出現しないこともある）

そのた有名なものとして **West 症候群** のヒプスアリスミアや Lennox 症候群非発作期の 2Hz 前後の鋭・徐波複合、irregular な 1.5~2.5Hz の sharp-and-slow-wave-complex などが知られている。

病的意義の乏しい突発性活動 [\[編集\]](#)

下記に述べるものは病的意義に乏しい。

6&14Hz 陽性棘波

自律神経症状を示す、視床あるいは視床下部てんかん患者の睡眠第 1 段階または第 2 段階で認められると報告されているが、健常者でも認められるという報告もある。正常から境界の所見と考えられる場合が多い。

小鋭棘波（SSS・BETS）

6Hz 棘徐波複合（ファントム棘徐波）

欠神発作で認められる広汎性 3Hz 棘徐波複合を小型化したような波形であることからファントム棘徐波とも呼ばれる。内因性精神病、特に統合失調症との関連も提唱されている。しかしこれも健常者でも認められる。睡眠第 1 期で認められることが多いが、過呼吸や光刺激で賦活される。

RMTD

SREDA

ウィケット棘波

頭頂部鋭波

μ 律動

脳波の賦活

開閉眼賦活法

安静閉眼時に開眼 10 秒後に閉眼させる。おもに α ブロックをみるための賦活法である。

過呼吸賦活法 (HV)

1 分間に 20~30 回の速さで 3~4 分間連続して過呼吸を行わせる方法である。過呼吸によって安静時に見られなかった徐波が出現したり、振幅が大きくなることがある。このような変化を build-up という。10 歳以下では build-up 自体に病的な意義がないことも多い。過呼吸を中止し 1 分以内に build-up が消失しなかったらそれも所見である。過呼吸を中止すると徐波が一度減少、消失し再び徐波化する場合を re-build up という。build-up、re-build up ともに [もやもや病](#) などウィリスの大動脈輪障害における所見と考えられている。

光刺激賦活法 (PS)

反復光刺激にて後頭葉の突発波を誘発させる方法である。後頭葉に光刺激の周波数に一致した、あるいは調和した脳波が出現し光駆動といわれる。

睡眠賦活法

睡眠によって突発波誘発させる方法である。自然睡眠で行う場合と薬物により睡眠を導入する場合もある。

睡眠時脳波

覚醒段階 (stageW)

閉眼覚醒では α 波のほか、高振幅の持続性筋電図、急速眼球運動 (REMs) や瞬目もしばしば出現する。

睡眠第 1 段階

まどろみ期、入眠期といわれる。うとうとした状態である。覚醒時に認められた α 波の連なりはリズムを失い徐々に平坦化してくる。低電位の徐波、即ち θ 波が不規則に出現し β 波も混ざる。 α 波が覚醒期の 50% 以下になると睡眠第 1 期とする。第一段階の後半になると頭

蓋頂鋭波（hump）が出現する。頭蓋頂鋭波は左右頭頂葉優位の鈍く尖った高電位の徐波である。

睡眠第2段階

軽い寢息を立てるくらいの状態である。睡眠紡錘波（spindle）とK複合波（K complex）が出現する。睡眠紡錘波は頭頂部に出現する12～14Hz程度の波形である。K複合波は頭蓋頂鋭波に似た二相性ので高振幅の徐波とそれに続く速波で構成される複合波である。

睡眠第3段階

2Hz以下で頂点間振幅が75 μ V以上の徐波が、20%以上50%未満を占める段階である。かなり深い睡眠でありよほど強い刺激でないと知覚されない。通常の脳波検査ではこの段階までいくのは稀である。第3段階と第4段階を合わせて徐波睡眠という。

睡眠第4段階

2Hz以下、75 μ V以上の徐波が50%以上を占める状態である。

REM睡眠

上記の睡眠段階は主にノンレム睡眠である。レム睡眠は脳波に睡眠第一段階に類似した低振幅パターンが出現すること、急速眼球運動（REMs）が出現すること、身体の姿勢を保つ抗重力筋緊張低下を三徴とする。脳波のみでは睡眠第1段階とレム睡眠の区別は困難である。ナルコレプシーの患者では覚醒時から急速にレム睡眠に移行する。また、レム睡眠中に刺激を与え、起こすと夢を見ていたと述べることが多い。

脳の活動と周波数変化

安静・閉眼時に出現していた後頭部優位の α 波は開眼すると速やかに振幅が減衰する。このように、感覚入力（体性感覚、聴覚、視覚など）、運動、覚醒状態の変化、認知活動などによって周波数成分が変わることが知られており、[生理学](#)や[心理学](#)研究で応用されている。[高速フーリエ変換](#)、[周波数フィルタ](#)などの[信号処理](#)技術が必要となる。

.....

逆説睡眠 [英]paradoxical sleep [独]paradoxaler Schlaf [仏]phase paradoxale du sommeil

脳波像は睡眠深度に対応してアルファ波消失と低振幅シーター波出現（第1段階）、頭頂部鋭波・紡錘波出現（第2段階）、紡錘波と高振幅徐波（デルター波）の時期（第3段階）、デルター波が優勢な時間（第4段階）という段階的变化を示し、これらの諸段階は総括して徐波睡眠(slow wave sleep)と呼ばれるが、アセリンスキイ Aserinsky, クレイトマン N. Kleitman (1953, 1955)は、新生児の睡眠の研究をとおして、睡眠には徐波睡眠のほか、脳波は睡眠第1段階に類似し急速な眼球運動を伴う特殊な時期があることを発見した。この睡眠期は、賦活睡眠(activated sleep, デメント W. C. Dement)、深睡眠(deep sleep, ヒューベル Hubel 1958)などとも呼ばれたが、ジュベール M. Jouvet (1959)は脳波が覚醒時に近い波型を示すのに覚醒閾値が高いことは逆説的であるということから逆説睡眠期と命名した。しかもこの睡眠の名称がまちまちなので最近ヒトの場合には、この睡眠期を急速眼球運動(rapid eye movements)が出現するところからその頭文字をとってREM(レム)睡眠期と呼ぶよう提唱されている。

逆説睡眠期には、(1)脳波はヒトでは睡眠第1段階に類似した低振幅シーター波形を示す(2)急速眼球運動の頻発、その他顔面、四肢などの筋の相動性(phasic)の畜擲(ちくでき?)の出現、(3)抗重力筋の筋緊張の低下(持続性 tonic の筋活動の低下)、(4)ふつうは徐波睡眠期を経過した後にはじめて出現する、(5)約90分の周期で出現し、睡眠前半よりも後半に多く、一夜の睡眠の20%前後に占める、(6)感覚刺激に対する感覚閾値は徐波睡眠の第2段階のそれに近い、(7)各種の自律神経機能の不安定化が起こる。(8)男性では陰茎勃起が起こる。(9)この時期に覚醒させると80%前後の場合に夢をみていたとの報告がえられる、などの特徴がある。逆説睡眠の周期は動物の種属によって異なり、ネコでは30~40分、ネズミでは10分前後である。また動物が幼若なほど逆説睡眠が占める時間的比率が高い。徐波睡眠期には交感神経機能が低下して副交感系優位となるが、逆説睡眠期にはさらに副交感系機能も低下するので自律系の機能が不安定化し、脈搏、呼吸などが不規則となる。またこの時期には脊髄反射に対して能動的な覚醒抑制がはたらく。模式的に考えれば、徐波睡眠は大脳の活動水準の低下を起こすので脳の眠りであり、これに対して逆説睡眠のさいには体性神経系および自律神経系の機能低下が起こるので、これを身体の眠りと考えることができる。逆説睡眠は徐波睡眠よりも系統発生的、個体発生的に古い睡眠であり、身体の眠りとして生命維持により重要な睡眠であると考えられる。ジュベールは最初逆説睡眠の中樞は尾側橋網様体とくに青斑核(locus coeruleus)にあると考えたが、最近では神経化学的立場から徐波睡眠期には縫線系(raphe)で生産されるセロトニンが関与し、逆説睡眠には主として青斑核で生産されるカテコラミンが関与するとの仮説をたてている。逆説睡眠が周期的に発現する機序などはまだ不明である。脳波、眼球運動、筋電図などを記録しながら被験者を眠らせ逆説睡眠期(REM期)に覚醒させて夢を聴取すれば、1夜に数個以上の新鮮な夢を蒐集するこ

とができる。この方法はREM期覚醒法とよばれ、最近夢の研究に広く用いられている。ヒトで逆説睡眠だけを除去する選択的部分断眠を行なうと種々の精神異常が出現するとの報告もあるが、否定的意見の方が多い。

(大熊輝雄)

.....

睡眠と覚醒

北浜邦夫 著 **睡眠** 覚醒

.....

てんかん研究の歴史

精神医学の分野で海馬はてんかんの際の病理所見、すなわちてんかん発作による血行障害、酸素欠乏、萎縮性硬化症の存在が知られている。すなわち、古典的には海馬のCA1,CA3,CA4に限局する細胞脱落とグリオシスが強調されてアンモン角硬化(Ammonshornsklerose、海馬硬化: Spielmeyer,1927; Uchimura, 1928)により、痙攣の際の機能的血行障害による断血性の細胞変化と脱落をおこし、その結果二次的にグリア線維が増殖し瘢痕が形成され組織が萎縮する)と言われたが、後に扁桃体、海馬傍回などにも病変が及ぶことが知られて、現在は内側側頭葉硬化(mesial temporal sclerosis)と呼ばれている[Burton, 1988; Lambert et al., 2003]。また、燃え上がり現象(キンドリング: kindling phenomenon)[Goddard et al., 1969]が実験てんかんのモデルの一つとして知られている[佐藤、1975]。燃え上がり現象とは、動物(ネコやラット)の海馬や扁桃体にけいれん閾値以下の電気刺激を1日1回数秒間与えると、てんかん発作の準備状態が形成され、低閾値の刺激で興奮が誘発されやすくなるという現象である。この神経機序には関連する神経回路内のシナプス伝達の長期増強(LPT)が関与すると考えられている。この異常興奮の機序としては、シナプス抑制の減少、シナプス興奮の増大(とくに貫通路「perforant path」が終止する歯状回顆粒細胞

におけるグルタミン酸シナプス伝達の増強)、さらにニューロンの発芽現象(sprouting)およびシナプス再構成が起こる結果とされている[植村ら、1996] (注：参照)。

注]：歯状回皮質は分子層、顆粒細胞層、多形細胞層の3層から成る。顆粒細胞層にはグルタミン作動性(興奮性)の顆粒細胞とGABA作動性(抑制性)の籠細胞が存在する。そして、後者は前者を抑制する(フィードバック回路)。

顆粒細胞の樹状突起は、分子層内の遠位部で嗅内野や嗅周野から起こる貫通線維を、近位部でCA3とCA4から起こる線維を入力として受ける。また、アンモン角(cornu ammonis)は海馬台側からCA1,CA2,CA3,CA4[Lorente de Nó, 1933-4]の順に領域的に区分される。歯状回顆粒細胞の軸索は苔状線維と呼ばれ、CA3,CA4の細胞に興奮性のシナプスを与える。

CA3,CA4の錐体細胞の軸索は、主として海馬後部からは海馬采より出て脳弓線維となって視床下部とくに外側乳頭体核に、また主としてその前部からは外側中隔核に終わる。そしてこれらの軸索はシェファー(Schaffer)の側枝を出してCA1細胞にシナプスを作る。

CA1からは線維が出て嗅内野に戻る。海馬への求心性線維としては、貫通線維のほかに内側中隔核や対角帯(Broca)や無名質から入るアセチルコリン性の中隔海馬線維、青斑核からのノルアドレナリン線維および縫線核からのセロトニン線維などがある。なお、CA3野から出る錐体細胞軸索の側枝が同じCA3野内の神経細胞にシナプスを形成するという構造を示す、反回性経路(recurrent pathway)がみられるが、このようなネットワークの特徴は記憶の蓄積や想起に貢献する構造の仕組みと考えられている。

LTPという現象は、てんかん発症(epileptogenesis)のメカニズムの解明に関連があると思われるが、これまでは記憶や学習との関連で多くの研究がなされてきた。本格的な臨床研究が始まったのは、てんかん治療のために両側海馬切除手術を受けたH.M.という名前の患者が、てんかんの発作は治まったが、予想外に、あるlife eventをきっかけにその後の記憶を失うという現象である「前向性健忘症」が発見されて以降のことである[Scoville and Milner, 1957]。

最近では海馬に発現する酵素などの特定の遺伝子を空間的・時間的に、人工的に破壊して、働かないようにして作製した遺伝子に異常のある「ノックアウト」マウスを用いた研究を行ない(例として、前述、利根川グループの研究など)、シナプスレベルでのLTPの発現機序と行動レベルでの記憶・学習の関連について調べ、その相関を明らかにしている。もっとも、LTPとキンドリングはともに電気刺激に対して作られる長期間持続する可塑的变化であるという点では同じではあるが、LTPが反復刺激の短いバースト(burst、群発射)を与えることで作れるのに対して、キンドリングの方は数日から数週かけて毎日繰り返し刺激を与えなければ成立しないという現象である。その点からして、両者は現象としては似てはいるけ

れども同じ機序として説明することは難しい。実際、この2つの現象の誘導過程において、歯状回の顆粒細胞で *c-fos*, *c-jun*, *jun-B* など最初期遺伝子群の mRNA の発現を比較して可塑的变化について調べてみると類似性はあるものの、確かな相違が認められる (Cole et al., 1989)。また、キンドリング現象は扁桃体に反復電気刺激を与えることによっても成立する (Uno and Ozawa, 1983)。

扁桃体は嗅内野でシナプスを介して歯状回と線維連絡があり(前述、本21節)、神経系の可塑的な変化の故に、キンドリングの形成過程で相互に二次的なてんかん原性 (epileptogenicity) を獲得する可能性は十分に考えられる。てんかんの他に、最近は、統合失調症、うつ病、外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder, PTSD) の患者の脳でも、海馬や扁桃体の機能異常や萎縮、神経細胞の脱落などの形態変化が報告されている。善悪、好悪、是非、賞罰の識別や情緒・気分状態の健全な切り替え、さらには自律神経・内分泌系 (25節、参照) が深く関与する大脳辺縁系の快楽や恐怖への感知システムに対して、如何に適切に前頭葉皮質の制御機構が働いているのか、現在、治療法の開発と結びついたこれらの研究が進んでいる。それにつけても、大脳辺縁系—視床下部—前頭前野を中心に大脳皮質連合野を基盤とする神経回路の発達障害の原因究明については今後の研究に俟たねばならないが、これらの精神疾患の易再燃性 (後述：臺の履歴現象、44節、参照) について考えるとき、人間の精神のはたらきを深いところで支えている、辺縁系が演じる根源的な役割にあらためて気付かされる。

.....

幻覚や思考障害を呈する統合失調症患者の脳で、しばしば左側の側頭葉萎縮が観察されるが、秋元(2002)によれば、側頭葉てんかんと精神症状に関する側方性(laterality)との関連は以前からよく知られており[たとえば Flor-Henry, 1969a,b]、左側に焦点をもつ側頭葉てんかん患者は統合失調症様疾患に、焦点が右側にある場合は気分障害に結びつく可能性が高いと、論争はあるものの、説明されてきた。

.....

睡眠

睡眠と覚醒のリズム

「原始睡眠」から「睡眠」への発展・進化—大脳皮質の発達

概日リズム（サーカディアンリズム、生物リズム）の他に性周期、体温、呼吸、循環など直接的にしる間接的にしる自律神経系が関与する、そしてそのコントロール下にある生体内のリズムも多く存在する。ここでは、意識状態と関連のあるリズムである睡眠・覚醒リズムを取り上げてみる。1個の細胞が生体リズムをもち、その集合である組織が同様にリズムを有し、組織が運動系と感覚系に分化し、進化の道筋を上りつつ、中枢神経系の器官である脳と脊髄に生体全体を調節する生体内リズムのセンターが局在するようになると、その活動のエネルギー量は大きなものとなる。しかし、多くの無脊椎動物や恒温性を確立していない変温動物、すなわち大脳新皮質の発達していない魚類、両生類のレベルの眠りは未だ「原始睡眠」に留まっており、脳波上睡眠と定義できるような段階に達してはいない。明らかに概日リズムは系統発生的に見て、睡眠覚醒リズムよりもはるかに古い。

個体発生的に見ても、ヒトの睡眠のパターンも加齢的に変化し、幼児期には未分化な多相性睡眠（いつも眠っている新生児の状態）から、単相性睡眠（1歳を過ぎて夜間睡眠が持続的になり、4歳頃には日中睡眠は午後だけになり、6-10歳にかけて夜間のみ睡眠となる）として、成年期に成るにしたがって統合される。そして老年期にはこの統合が緩んで多相性睡眠の傾向が強まる。

睡眠は神経活動の停止ではなく、脳のために必須の、能動的な、生体防御的な生理機能を持っている。生物の進化につれて発達した、精神神経活動（認知、判断、決定などの情報処理）を行なうべく大脳皮質に新しく備わった、規則的に効率よく休息するという機能である。このように、進化史的に見て、睡眠は前節（32節）でみたように、①脳内の生物時計によって支配される「サーカディアン・リズム」と ②大脳皮質の疲労回復のために必要とされる睡眠の量と質によって支配される「ホメオスタシス」とから成っている。そして、これらは時刻依存性および時刻非依存性という、二重の機能によって各々調節されている。

脳波（脳内ニューロンの電気活動）

われわれは頭皮上から脳の電氣的活動波、詳しくは、脳内の無数のニューロンの電気活動により生じた細胞外電位の集合である脳波を記録することによって脳の活動状態を知ることができる。なぜなら、意識の各レベルに対応して脳の活動のパターンが図49にみるように変動するからである。通常臨床脳波では、頭の皮膚の上から約0.5-30Hzの範囲の周期数で、5-300 μ V(マイクロボルト)程度の電圧の変動をみる。脳波上の波はその周波数によって、 β 波(13Hz<)、 α 波(8-13Hz)、 θ 波(4-8Hz)、 δ 波(4Hz>)と呼ばれ、 β 波を速波、 θ 波・ δ 波を徐波という。

(図49)

覚醒、徐波睡眠（ノンレム睡眠）、逆説睡眠（レム睡眠）

意識状態の変化、すなわち覚醒／睡眠の変化を①覚醒（段階0）、②徐波睡眠（ノンレム睡眠、NREM or Non-REM、段階I-IV）、③逆説睡眠（レム睡眠、REM）の3期のリズムに分けて、それをポリグラフ上に、電圧の変化を時間の関数曲線として見ることができる（図49）。健康な成人では、ノンレム睡眠とレム睡眠が交互に現われ、両者合わせて90-100分間のサイクル（周期）をもって繰り返す、一夜の睡眠を構成している。この持続的夜間睡眠を構成する単相性リズムは一見サーカディアンリズムに同調しているように見えるが、複数の睡眠単位が連結したものである。別の言い方をすれば、全生物が共有する、普遍的な性質を持った概日リズムと、より短い周期（超日リズム）を生得的に持つ睡眠覚醒リズムとは別物である。レム睡眠時に、急速眼球運動やPGOスパイク（注：参照）が観察されることから考えて、脳幹網様体内の感覚・運動回路網が賦活化され、その興奮（情報）が大脳皮質の感覚野に到達した後に、視覚野や聴覚野内で個人体験に依存した記憶が想起されて、夢の内容が構成されるとされている[Hobson and McCarley, 1977]。ノンレム睡眠とレム睡眠と分化した睡眠形態を備えている高等脊椎動物では、それぞれが異なる役割を分担している。両者の性質は相互補完的で、ノンレム睡眠は大脳皮質を鎮静化してその機能を回復させレム睡眠はその機能を活性化させる。なお、睡眠覚醒調節のメカニズムに関しては、液性および神経の相補的関係にある二つの機構がある。前者は睡眠物質に基づくこととされ、後者については、ノンレム睡眠の中枢は中脳、橋、延髄に、レム睡眠の中枢は間脳とくに視床下部と前脳基底部に首座があり、しかもその各々の中枢が覚醒中枢と並列的に神経回路を構成していると考えられている。

急速眼球運動

急速眼球運動(rapid eye movement, REM)が睡眠中の或る時に短時間に断続的・群発的に起こる。これがレム睡眠であり、身体の筋肉は弛緩し、脈拍・呼吸・血圧などの自律神経機能が不規則に変化する。すなわち、行動的には睡眠であるのに、脳波の眠りは浅くθ波もみられ、「まどろみ」から覚醒に近い状態にある。レム睡眠中に特徴的に現われる事象として、脳波が低振幅速波化（脱同期化, desynchronization）し、抗重力筋や姿勢筋は緊張が著しく低下し(tonia)、かつ性器の勃起がみられる。この時、ヒトで局所脳血流量を調べてみると、脚橋被蓋核(PPN, コリン作動性ニューロンを含む、後出、38節)、両側扁桃体および前部帯状回などで神経活動が亢進し[Maquet et al., 1996]、さらに深部脳波の変化としては、橋(Pons)－外側膝状体(Geniculate body)－後頭葉皮質(Occipital cortex)で著明に見られる棘波（PGOスパイク）が出現する。このようなことから、レム睡眠中における記憶活動の賦活や夢の出現の示唆がなされている。

睡眠と記憶 (zif-268 遺伝子)

睡眠の機能についても、自律神経系や内分泌系などの身体機能との関連の他に、睡眠は日中の不必要な記憶や結合を一掃し記憶を固定させると言われてきた[Jackson, 1931-32]。どのようにして、睡眠中に陳述記憶が固定化され、手続き記憶が強化されるのだろうか。そしてその時、覚醒時に入力された情報を選択して整理し、思考の再構成を行なう。最近、リベイロらは、ラットを用いて、覚醒時に海馬で長期増強(LTP)を起こさせた後、続いて起こるレム睡眠までの間に *zif-268* 遺伝子の発現が嗅内野/海馬旁回や扁桃体に認められること、さらに次のレム睡眠エピソードへと進行するにつれて、その活性化される領域が皮質聴覚野、次いで体性感覚野、運動野へと移動することを示した[Ribeiro et al., 2002]。神経興奮伝達の際のカルシウム・シグナル伝達によるシナプス活動に反応して急速にかつ一過性に *zif-268* 遺伝子発現が誘導されることを考えると、彼らのこの知見は海馬から新皮質へと記憶が記録され、固定化されるという長期記憶化の過程の分子メカニズムについての有益な示唆を与えるものである。また、睡眠と記憶との関連について、経験依存的な視覚情報の処理（機構）と徐波睡眠の発達との結びつきを拠り所とする研究も進んでいることを付記しておく[Miyamoto et al., 2003]。

エコノモやブレマーの中枢説

パブロフ以外の睡眠学説として、1916-17年に南ヨーロッパに流行した嗜眠性脳炎患者の脳や極度の不眠状態後に死亡した患者の脳などの病理解剖所見をもとにしたオーストリアの内科医、フォン・エコノモの仮説をあげることができる。すなわち、エコノモは、「睡眠と覚醒の中枢はそれぞれ視床下部の前部と後部にある」と考えた[Economo, 1928]。両中枢の（活動の）バランスが変化するために、（徐波）睡眠と覚醒が交互に出現するという説で、いわゆる「睡眠の中枢説」の端緒である。また、ベルギーのブレマーはネコの脳幹の切断実験—中脳レベルで切断した上位離断脳 (*cerveau isolé*) と延髄下部を切断した下位離断脳 (*encéphale isolé*)—を行ない、外界の刺激入力が断絶した前者の状態では、睡眠に近い徐波優位の脳波を認めたが、これに対して、外界からの刺激がまだ受け入れられる後者の状態では睡眠と覚醒の脳波変化を認めたとして、脳幹が睡眠と覚醒の変化にとって重要であると結論づけた[Bremer, 1935]。

モルツィーとマグーンの脳幹網様体賦活系

その後、モルツィーとマグーンは、脳幹の種々のレベルの網様体、とくに中脳網様体を刺激（覚醒反応を引き起こす）し、あるいは破壊（睡眠/昏睡を引き起こす）する実験を積み重

ねた結果、この問題を上行性または脳幹網様体賦活系 (ascending or brainstem reticular activating system) の説として包括した[Moruzzi and Magoun, 1949]。そこで、脳幹を上行する感覚伝導路の側副路を通して、外界からの種々の感覚情報が網様体に伝わり、さらに視床の髄板内核および正中核群を含む非特殊核を介して、大脳皮質を広汎に賦活するという、感覚刺激による覚醒効果を説明した。

ジュヴェのモノアミン睡眠説

しかし、その後この説では説明することのできないREM睡眠が発見されるに及んで、モノアミン作動性汎性投射系ニューロンの分布と推測されるその作用をもとに、フランスのジュヴェによって「徐波睡眠はセロトニン (5 HT) 作動性ニューロンの働きで、覚醒および逆説睡眠はノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンの働きによる」という睡眠モノアミン説が提唱された[Jouvet, 1967, 1969, 1972]。強い支持を得てきている説ではあるが、中脳網様体を上行し、大脳を覚醒させるシステムとしては、これら2者 (5 HT と NA) に加えて、1990年頃から注目されたコリン(Ach)作動性やヒスタミン(HA)作動性投射系も視野に入れなければならなくなった[小山と香川、1999；香川ら、2004の総説を参照]。

ジュヴェのモノアミン説は中枢説と化学説の両方をうまくとりこんだ魅力的なものではあるが、ラットを用いてこれらの各ニューロンが含まれる縫線核や青斑核を電気刺激してもNREM睡眠やREM睡眠は必ずしも起こらず、これだけで単純に説明することはできない。昼夜リズムや睡眠・覚醒リズムの活動が、このような脳幹網様体を上行する系を介して脳全体に広範に作用し、視床下部一下垂体系に中枢機構をもつ内分泌活動にもリズムを生ぜしめると考えられる。

このように視床下部は、生体情報を統合しつつ睡眠・覚醒の状態のスイッチングを行なう場として注目されている。すなわち、視床下部前部にある「睡眠中枢」としての腹外側視索前野 (VLPO) 神経核群と視床下部後部より脳幹にいたる「覚醒中枢」としてのモノアミン系 (ノルアドレナリン性の橋被蓋青斑核、セロトニン性の背側縫線核、ヒスタミン性の結節乳頭核)、さらには視床や前脳基底部を介して大脳全体の機能状態をコントロールしている、コリン系 [橋被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus, PPT or PPN) および外背側被蓋核 (laterodorsal tegmental nucleus, LDT or LDN)] も加えた、睡眠/覚醒の両中枢の間には互いに抑制性の軸索投射がみられることが明らかにされ[Saper et al., 2001] で睡眠説は多様化している。

睡眠研究と睡眠障害に対する光療法

ジュヴェのREM睡眠の発現に関する神経機構の存在の解明[Jouvet, 1967]より38年後の現在、睡眠と覚醒に関する神経機構の研究は大きく発展しているが、今なおプロスタグランジン、アデノシン、神経ペプチドを含む睡眠物質やオレキシン神経系、ヒスタミン神経系のよ

うな覚醒中枢の活性化について、さらには種々の睡眠・覚醒のモデルや仮説の提唱など研究が進んでいる。ともかくも視交叉上核から覚醒と睡眠の発現をもたらす神経機構へ伝えられる神経活動によって、ヒトでは夜間に眠って日中は覚醒するという概日リズムが生み出される。この睡眠覚醒のリズムが損なわれると、概日リズム睡眠障害、老人性睡眠障害、季節性感情障害（うつ状態）などの症状が現れる。これに対して、照度 2500—3000 ルックスの光を約 2 時間照射して、望ましい時間帯まで障害者の睡眠相をシフトさせて治療するという「高照度光療法」が施行されている（渡辺、2001）。

現在の科学が教えるところでは、NREM 睡眠、REM 睡眠、覚醒のそれぞれの状態を発現させるのに中心的役割を果たしている神経組織があり、これらの組織部位の活動のバランスによって、睡眠⇔覚醒、REM 睡眠⇔NREM 睡眠が交互に生じるとされている。覚醒時には脳幹のアミンニューロンは最大の活動を示し、反対に REM 睡眠時にはアミン系は活動を停止し、コリン系は上昇するなど、アセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミンなどの神経伝達物質が重要な役割を演じるというのである。

なお、往々にして看過されがちであるが、この脳幹網様体の全領域に対して大脳皮質、とくに知覚運動野[Kuyper, 1958 ; Kuyper and Lawrence, 1967]、小脳核とくに室頂核[Walberg et al., 1962]、および上丘[Kawamura et al., 1974]から広汎な投射がなされている。従って、脳幹にある覚醒・睡眠の機構を維持する働きは、末梢感覚器官から大脳皮質までの脳全体の活動に依存しており、これらの複雑な神経回路から成るシステムが関与していると考えておかねばならない。そして、以上考察したこれらの総体的働きなるものが外界とのズレに対して統一的に適応する生体活動に他ならない。

9) 人格障害

Kurt Schneider 精神病質人格 Die Psychopathischen Persönlichkeiten

1. 発揚情性型精神病質人 hyperthymische Psychopathen
2. 抑鬱型精神病質人 depressive Psychopathen
3. 自己不確実型精神病質人 selbstunsichere Psychopathen
4. 狂信型精神病質人 fanatische Psychopathen
5. 自己顕示欲型精神病質人 Geltungsbedürftige
6. 気分易変型精神病質人 stimmungslabile Psychopathen
7. 爆発型精神病質人 explosible Psychopathen
8. 情性欠如型精神病質人 Gemütlose Psychopathen
9. 意志欠如型精神病質人 willenlose Psychopathen
10. 無力型精神病質人 asthenische Psychopathen

気質、病質、人格とその異常/障害に関する問題は、Schneider K [51]に代表されるように、対象を平均基準からの偏倚かつ変異概念として捉えて、類型学的記述にとどまったが、現代の科学水準に立った精神医学が社会の要請にどのように応えられるか大きな課題の一つであろう。

5 1) Schneider K : Die Psychopathischen Persönlichkeiten. 9 Aufl. Franz Deuticke, Wien, 精神病質人格、懸田克躬、齋崎 轍 訳、みすず書房、1954
初版は、1923、Leipzig und Wien.

シュナイダー Kurt Schneider (1887～1967)

1919年ケルンのアシャフェンブルクの許で資格を取り、1931年ミュンヘンのドイツ国立精神医学研究所臨床部主任、1946-1955年ハイデルベルク大学教授。ドイツのオーソドックスの精神医学で、ヤスパース流の精神医学病理学。1923年「精神病質人格」、1931年「一般医家のための精神医学」、これがのちに「臨床精神病理学」に発展、1928年「宗教精神病理学」を著す。

Schneider は、精神病質の上位概念としての平均からの一正負いずれかへの一量的隔たりである異常人格を設定した。その理由は社会的価値判断を排除することに特にこだわったからであろう。それは1920年代という第一次世界大戦直後の社会的混乱の中にあったから。つまり、精神病質を反社会性と同義ととらえていた風潮があったからであろう（価値判断の

排除)。

もうひとつは、**精神病質と精神病との不連続性**、根本的相違 (grundsätzliche Unterscheidung)。移行や境界状態は存在しない。

Kraepelin や Kretschmer は精神病質を精神病と連続するスペクトラムとして理解したが、Schneider は正常でも現れる特性の極端な場合である社会的逸脱とした。了解可能な生成である人格の発展と人格疎遠で新奇なものが現れる精神病過程とを峻別した。すなわち、精神病質では、その人の個性や生活史の内容が病理を構成し、その**意味連続性が保持されている**。精神病質では内容的なものが本質的である。

Cf. Schneider より前に、

Koch JLA **1891-1893**, 3 Vols : 正常と精神病の間を「**精神病質低格**、psychopatische Minderwertigkeiten」と定義した。

.....

脳幹部にはモノアミン、ペプチド、コリンなどを含む神経細胞や線維が存在しており、自律系・内分泌系・情動系の中枢部である視床下部/扁桃体に入力線維を与えている。

興味深いことに、種々の神経伝達物質、①ドーパミン系、②セロトニン系、③ノルエピネフリン系という生物学的基盤があるとして、社会的、行動的、心理的、各次元の総合である人格 (パーソナリティ) のモデルの一つとして、各々、①新奇性探求 (novelty seeking)、②危機回避 (harm avoidance)、③報酬依存 (reward dependence) と関連づけられて、一見単純な形で提唱されているものがある[11]。ところで「人格」とは、性格や性質とは異なり、感情/情緒を伴った自我意識をもって持続的に統一しており、しかも行動的特性の全体を表わすものである。従って、精神医学的にみた人格障害の生物学的見解を求められる時には、(思考・意志/行動決定・理性に関わる) 皮質連合野や (動機づけ・モチベーション・情動行動に関わる) 大脳辺縁系の機能を考慮して論じたいものである。

1 1) Cloninger CR : A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal. Arch Gen Psychiat 44: 573-588, 1987

1 0) 自閉症

男性優位

5-HT,& DA (アミン系) 神経系の活動低下

睡眠・覚醒リズムの発達障害

ロコモーションの遅れ

1940年代に

Kannerによる 自閉症の報告、

Aspergerによる アスペルガー障害の報告

3歳以前に症状が現れ始める発達障害、

目を合わせない（対人相互反応の質的障害）、

コミュニケーションの障害（言葉障害—象徴機能の障害を反映している）、

きまりへのおだわり（常同性；同じ道を通る、叶わないと混乱する、時に奇声をあげる）、

多くの場合、知能障害を伴う（異常のない場合を「高機能自閉症」という）

- ・成人後は言語を習得し、対人関係も理解できるようになっていく。
- ・アスペルガー障害：対人関係の質的障害や情動性をもつが、言語障害を伴わない。
- ・サバン症候群； 特定の領域で勝れた能力を発揮する、自閉症者の一部にある。

出生時には、むしろ脳は小さいが、生後1—2カ月から6—14カ月の間に、大脳が過剰に発達する。とも考えられる。？

社会脳 (social brain)

と呼んだ。Brothers L. によるサルの研究、Concepts in Neuroscience, 1 (1990) 27-51. 顔の認知を中心として社会的な認知に関わる

脳の領域（扁桃体、上側頭回、前頭葉眼窩面皮質）

心の理論 TOM 他者の考えを推論する能力、サリーとアンの課題（ビー玉が箱に移されたことを知らないサリーh、まだビー玉がかごに入っていると信じているだろうと推測することが要求される。

心の理論の脳内基盤：mirror neuron system と命名して、これとの関連を推測した Rizzolatti ら、実際手を動かしていないサルの運動前野のニューロンが活動した。他のサルが手を動かしているのを観察しているときに。「Di Pellegrino, G. et al., Exp. Brain Res. 91 (1991)176-180」自閉症者で、下前頭回（弁蓋部）における mirror neuron の活動低下？（情動を示す表情を観察している時と表情を模倣しているときに fMRI で調べた）Dapretto et al., Nature Neurosci 9 (2006) 28-30.

)

自閉症

大黒成夫 著 2009 Aug

知られざるころの病—自閉症の謎を追った神経科学的考察（大黒）

cf. p.51-53

・ cortico-thalamin fibers (CT) glutamate excitatory, while thalamo-cortical fibers (TC) GABA inhibitory

・ 視床の大きさは、健常児に比して小さい

(Tsatsanis et al, , Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism, *boil. Psychi.* 53 (2003) 121-129) 。

・ 小脳視床路 (unilateral)で 5-HT 合成能力の変調

(Chugani et al, Altered serotonin synthesis in dentatothalamocortical pathway in autistic boys, *Ann Neurol.* 42 (1997) 666-669)

PET study. 前頭葉・視床・in 左側(5/7), 右側 (2/7) decreased (低下) in r. or l. asymmetry 齒状核 (小脳)、全例に反対側の 5-HT 合成が亢進していた。

・ 視床と辺縁脳の神経結合の異常

(McAlonan et al., Mapping the brain in autism: a voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 128 (Pt2) (2005) 268-276.

社会脳の神経回路における機能異常と代謝の disconnectivity.

Grey matter reductions within fronto-striate and parietal networks , Also decreased in ventral and superior temporal grey matter .

・ 乳頭体をめぐる状況

海馬 (体) から乳頭体へ行く脳弓、乳頭体から視床の前核 (Fasiculus mamillothalamicus)、視床前核から前帯状回、乳頭体から下行性に脳幹 (中脳、橋、さらに小脳へ)、前方には下垂体 (視床下部底にあるロート状の凹みの先端に。)

以上につき、自閉症者でどれほど調べられているか。

・ 右半球の紡錘状回

(right fusiform gyrus) の灰白質量が異常に autism で大きいことを指摘した。Also in the right temporo-occipital region, and the left frontal pole extending to the medial frontal cortex. しかし、右側視床の灰白質は減量している。

局所的灰白質の増量が autism 発生の引き金になっているのか？

The greatest in the area related with social recognition, particularly face recognition, mental state attribution: 'theory of mind' (ACC and STS; sup tem. sulc) and perception of eye gaze (STG). この異常所見 (increased grey matter) は autistic syndrome における etiology の pivotal role 。

(Waiter et al., A voxel-based investigation of brain structure in male ad;escents with autistic spectrum disorder, *Neuroimage* 22 (2004) 619-625

・ kurz, 発生早期の CT と TC 回路の形成異常に関係在りか？
PFC, MD, A of Thal.nucl, Amygd, TempCx, ACC, corpus mamill. etc.

・ CSTC 回路 と 視床について

他に関連論文として、

Mirror Neuron System (MNS) cortical thinning

Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism, by Hadjikhani et al., In Cerebral cortex 16 (2006) 1276-1282.

MNS in human, pars opercularis of inf fron cx (IFC), inf Pariet lobule (IPL), sup tem sulc (STS) which are activated during the observation and imitation ao an action. Basis of mind reading, imitative learning, empathy, dh., social-communicative functioning.

いい文章なので再読すること。

自閉症の神経学的モデル（瀬川昌也）

アミン系神経系・・・情緒、行動の異常、言語障害

神経伝達物質 セロトニンの運搬を担うたんぱく質の機能が、自閉症者で健常者より 30%低かった（森則夫、浜松医大、2010、Archi Psychiat 2010, Feb? PET study. 新聞記事 5-HT 合成能力の低下

自閉症（ウィキペディア、Wikipedia）より

Autismは、社会性や他者とのコミュニケーション能力の発達が遅滞する発達障害の一種。先天性の脳機能障害であるが、脳機能上の異常から認知障害の発症へといたる具体的なメカ

ニズムについては未解明の部分が多い。時に、早期幼児自閉症、小児自閉症、あるいはカナー自閉症と呼ばれる。

定義

アメリカ精神医学によるDSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders) によると 第一軸の「通常、幼児期、小児期、または青年期に初めて診断される障害」における**広汎性発達障害** (pervasive developmental disorders) に位置づけられている。

自閉性障害の基本的特徴は3歳位までに症状があらわれ、以下の3つを主な特徴とする行動的症候群である。

1. 対人相互反応の質的な障害
2. 意思伝達の著しい異常またはその発達の障害
3. 活動と興味の範囲の著しい限局性

原因

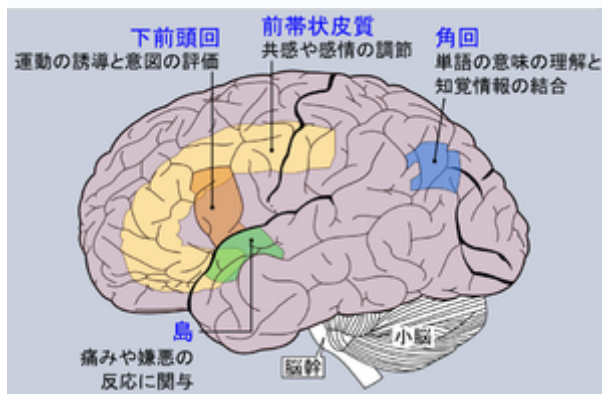
現在では先天性の**脳機能障害**によるとされており、多くの**遺伝的因子**が関与すると考えられている。

- フランス・**パスツール研究所**の研究チームが、**フランス国立医学研究機構**およびスウェーデン・**イエーテボリ大学**と行った共同研究では、自閉症者の脳内で遺伝子「**シャंक3** (SHANK3)」に異常があることが指摘されている。ただし、研究チームからはシャंक3で自閉症の全ての症状を説明できるわけではないと警告が發せられており、主要な社会的障害についてある程度説明ができるかもしれないと述べるにとどまっている。
- 父親が中高年のときに授かった子供である場合、新生児が自閉症になりやすいとする近年の米国の研究がある。同研究によると、父親が40歳以上の新生児は、自閉症や関連の症例が30歳未満の父親の場合の約6倍で、30～39歳の父親と比較すると1.5倍以上であったとされている。一方、母親については、高齢者で多少の影響を及ぼす

可能性は排除できないものの、子供の自閉症に与える影響はほとんど認められなかったとされている^[1]。

- 日本の独立行政法人[理化学研究所](#)は、神経細胞の生存や分化に重要な神経栄養因子の分泌を調節する遺伝子（CADPS2 遺伝子）の異常が、自閉症の発症メカニズムに関係しているとの研究成果を発表している^[2]。

ミラーニューロン



自閉症に関係するとされている脳領域。ミラーニューロンは自閉症との関連性が指摘されているが、確固とした証拠はまだ見つからない。

ミラーニューロンとは、他者の動作を観察している際に、自分が動いている時と同じように反応する神経細胞（ニューロン）で、イタリアにあるパルマ大学のジアコーモ・リゾラッティ（Giacomo Rizzolatti）らの研究グループによって、1996年に発見された。

論文：The Mirror-neuron system by Rizzolatti & Craighero

Giacomo Rizzolatti and Laila Craighero, Annu.Rev. Neurosci.27 (2004) 169-192

The mirror-neuron system, Annu. Rev. Neurosci., 27 (2004) 169-192.

他の文献：

Honaga et al., Neuromagnetic oscillatory responses related to the mirror neuron system, Intern Congress Series 1270 (2004)229-232.

Molnar-Szakacs et al., Observing complex action sequences: the role of the fronto-parietal mirror neuron system, *NeuroImage* 33 (2006) 923-935.

Iriki, The neural origins and implications of imitation, mirror neurons and tool use, *Current Opinion in Neurobiology* 16 (2006) 660-667.

Kokal et al., Acting together in and beyond the mirror neuron system, *NeuroImage* 47 (2009) 2046-2056

生きるために他人の行動を理解しなくてはならない。行動を理解することなしには、社会を構築することはできない。ヒトは他人を観察して、模倣学習をする。この能力があつてこそ文化が作られる。ミラーニューロンのメカニズムが、行動理解と模倣の基礎である。そして最後に、ミラーニューロン系と言語の関係を議論する。

.....

サルなどの動物の**大脳皮質の前頭葉**に**運動前野**と呼ばれる領域があり、この領域にあるニューロンは、サルが自分で動いている時に反応するだけでなく、ヒトが自分と同じ動きをしているのを見ている時にも反応した。このように他者の動作に対しても、まるで鏡を見ている様に反応することから、ミラーニューロンと名づけられ、その後、**fMRI**によってヒトでも同様のミラーニューロンの存在が示唆された。

ヒトのミラーニューロンは大脳のいくつかの部位に存在していると見られており、例えば、**前帯状皮質**の一部の領域は、自分の痛みだけでなく、他人が痛がっている場面を見た場合も同じように反応することが確認されている。

カリフォルニア大学の**V. S. ラマチャンドラン**と L. M. オバーマン (Lindsay M. Oberman) らのグループ、スコットランドのセントアンドリュース大学のホイッテン (Andrew Whitten) らのグループは、ほぼ同じ時期に、対人スキルや共感の欠如、言語障害、模倣が上手く出来ない等の自閉症の特徴は、すべてミラーニューロンの機能不全と同じ特徴を持つとの説を発表した。

この仮説に基づき、カリフォルニア大学のアルトシュラーが、知的障害が少なく低年齢でもない自閉症児達の**脳波**を調べた結果、手を握ったり開いたりするなど、意識的に体を動かす「随意運動」を行なう際に抑制される「ミュー波」が、正常なヒトでは他者の随意運動を見て

いる時も抑制されるのに対し、自閉症児の場合、自分で動く時には抑制されるものの、他者の動作を見ている時に抑制されることはなかった。

ヘルシンキ工科大学のハリ (Rittea Hari) のグループは、[脳磁図](#)を使って、自閉症児の子供ではミラー・ニューロンが存在すると見られる領域に活動の異常があることを見出した。ハリと同様のことは、カリフォルニア大学ロサンゼルス校のダプレット (Mirella Dapretto) らによっても、fMRI を使って観察された。

以上のように[ミラーニューロンと自閉症](#)との関係が示唆されている。しかし、ミラーニューロンが[ヒトに存在すること自体がまだ完全に証明された訳ではなく](#)、このニューロンと自閉症との関係もいまだ不透明である。また、異常があると自閉症になるという可能性はあるが、体を揺らす、アイコンタクトの回避、知覚過敏、特定の音に対する嫌悪などの自閉症特有の症状は、ミラーニューロンの異常だけでは説明できない。

これらの症状の原因については、ラマチャンドランらのグループから出された「突出風景理論」 (salience landscape theory) と呼ばれる仮説で、[大脳の感覚野と扁桃体](#)のあいだの連絡が正しく行なわれない為に、外部刺激に対する反応が正常に行なわれず、極端な感情反応を示すことになると説明されている。

しかし、ミラーニューロン仮説も、突出風景理論も、自閉症の原因の全てを解明するものではない^[3]。

統計

国際的な統計は少なく、現段階では増加傾向にあることだけがはっきりしている。

日本では1000人に1~2人の割合で生じているが、どこまでを自閉症の範囲とするかによって発生率は大きく違う。男性と女性の比率は4:1程度と言われている^[4]。

しかし、この障害を持つ女子は、より重度の精神遅滞を示す傾向がある。^[5]X染色体の異常に起因する脆弱X症候群による説明の可能性が考慮される。

日本自閉症協会によると現在日本国内に推定36万人、[知的障害](#)や[言語障害](#)を伴わない高機能自閉症 ([アスペルガー症候群](#)、またはアスペルガー障害) など含めると120万人いるといわれている。

分類

自閉症は症例が多彩であり、[健常者](#)から重度自閉症者までの間にははっきりとした壁はなく、[虹](#)のように境界が曖昧であるため、その多様性・連続性を表した概念図を[自閉症スペクトラム](#)や[自閉症連続体](#)などと呼ぶ。

知的障害を伴う場合が多いが、知的能力（一般的にIQで判断される）が低くない自閉症のことを高機能自閉症と呼ぶことがある。また、知的能力の優劣に関わらず、一部の分野で驚異的な能力を有する場合もあり、その驚異的な能力を有する者を[サヴァン症候群](#)と呼ぶ。なお、「高機能自閉症」と「アスペルガー症候群」、「低機能自閉症」と「カナー症候群」は基本的には類似しており、臨床的には区別がつきにくい場合が多い（DSM-IV、ICD-10では[言語障害](#)がないものをアスペルガー症候群、言語障害があるものを自閉性障害、小児自閉症（カナー症候群）と分類する）。本記事では同一のものとして扱う。

高機能自閉症

[自閉症スペクトラム](#)のうち、知的障害がないもの（一般的にはIQ70以上）を[高機能自閉症](#)（[知的遅れのないカナータイプ](#)）や[アスペルガー症候群](#)（[言語障害は無いが、視覚認知・空間認知力に、問題を生じる](#)）と呼ぶことがある。「高機能」というのは知能指数が高いという意味であるが、平均的な健常者より高いとは限らず、知的障害との境界域の場合もあれば一部平均的な健常者をはるかに上回る場合もある。1980年代以降、急速に認知されてきた。

症状

言語の発達の遅れ、対人面での感情的な交流の困難さ、反復的な行動を繰り返す、行動様式や興味の対象が極端に狭い、極度の自己中心的思考になる、被害妄想を持つ、ストレスによる[DV](#)発症などの様々な特徴がある。

喋らなすぎるにせよ、喋りすぎるにせよ、プロトコルの互換性が低いがために対他的コミュニケーションポートが相対的に“閉じ”気味の存在であることは、あらゆる自閉症児に共通する。

「自閉」という言葉から、他者とのかかわりを一切持たない、寡黙というイメージを連想することもあるが、実際の自閉症の場合は、一般的に恥ずかしいと思って秘密にするような事でも正直に話してしまうなど、むしろイメージ的には自閉とは逆の「自開」であるという人もいる。

なお、自閉症の症状は人によってかなり異なり、以下の特徴が当てはまらない場合もある。

DSM の診断基準

DSM の診断基準に挙げられている症状は次の通り。

- コミュニケーションにおける質的な障害
 - 視線の相対・顔の表情・体の姿勢・身振り等、非言語行動がうまく使えない。
 - (例) 会話をしているにもかかわらず目線が合わない。叱られているのに、笑っている。
 - 発達の水準にふさわしい仲間関係が作れない。
 - 興味のあるものを見せたり指さしたりする等、楽しみ・興味・成果を他人と自発的に共有しようとならない。
 - 対人的または情緒的な相互性に欠ける。
 - (例) 初対面の人に対する無関心。
- 意思伝達の質的な障害
 - 話し言葉の発達に遅れがある。または全く話し言葉がない。
 - (例) クレーン現象^[6]
 - 言語能力があっても、他人と会話をし続けることが難しい。
 - (例) 一問一答の会話になってしまう。長文で会話ができない。
 - 同じ言葉をいつも繰り返し発したり、独特な言葉を発する。
 - (例) 人と会話をする際に同じ返事や会話を何度もする。
 - 発達の水準にふさわしい、変化に富んだ『ごっこ遊び』や社会性を持った『物まね遊び』ができない。
- 限定され、いつも同じような形で繰り返される行動・興味・活動（いわゆる「こだわり」）
 - 非常に強く、常に繰り返される決められた形の一つ（もしくはいくつか）の興味にだけ熱中する。
 - (例) 特定の物、行動などに対する強い執着心。
 - 特定の機能的でない習慣・儀式にかたくなにこだわる。
 - (例) 物を規則正しく並べる行動^[7]。
 - (例) 水道の蛇口を何度も開け閉めする行動。
 - 常同的で反復的な衝動（げんき）的運動物体の一部に持続的に熱中する。
 - (例) おもちゃや本物の自動車の車輪・理髪店の回転塔・換気扇など、回転するものへの強い興味。

- (例) 手をヒラヒラさせて凝視する。

視覚の優位性

自閉症児者は、耳で聞くよりも眼で見るほうが認識しやすいという視覚優位の特性がある。このため、自閉症児に注意を与える時は紙などに書いて見せると効果があるとされる^[8]。ただし、高機能自閉症及びアスペルガー症候群の中には、目で見たと情報がかえって伝わりにくい場合もある（各個の症状の出方による。高機能自閉症及びアスペルガー症候群でも視覚優位特性があるケースもある）。

心の理論

心の理論とは、「自己と他者の識別、自分や他者の心の動きを推測する能力」のことであり、自閉症者はこの「心の理論」において障害があるため、相互の人間関係に疎い、会話やその場の雰囲気を理解出来ない、冗談を冗談と受け止めず真に受けてしまう、言外の意味を捉えられないなど、対人関係に問題を生じやすい。

これは知的障害がない高機能自閉症においてもあてはまり、やはり対人関係に問題を生じるケースがある。

また、他人のする事を自分の立場に置き換えられずにそのまま真似するため、手のひらを自分側に向けてバイバイする。言語においても同様に相手の言葉を自分に置き換えて返答することが苦手で自分の事を「あなた」などの二人称で、相手の事を「わたし」などの一人称で呼んだりすることや、自分に対して「～してあげようか」と聞かれると「～してあげたい」等と返答したり、オウム返しなどの現象が見られる。

心の理論の能力を調べる検査として、「サリーとアン課題」などがある。

日常生活における困難

当事者が普段の生活で気になる・困る事項は下記のようなものがあげられる。

- 同一性が保持されない。
 - (例) 本棚の本が巻数ごとにちゃんと並んでいない。（一見乱雑だが、本人のこだわりとして寸分違わず物を配置していることもある）

- (例) 同じ時間にくる電車・バスだが、形式等が違う。(細部であっても許容できない場合もある)
- 未経験、予想外の状況、急な予定変更。(特に本人にとって不都合な事態が生じた場合)
 - (例) 学校などで行事のため普段と日課が変わってしまった。
 - (例) 楽しみにしていた行事が突然中止になった。
 - (例) 気に入っていたおもちゃなどが紛失・破損してしまった。
- 本人のこだわりが内的要因、外的要因問わずできなくなってしまう。
 - (例) 周囲の人が本人のこだわりと理解していないため、その行為をやめさせてしまう。

同一性の無さや、先の見通しが立たないこと、自分のやりたいこと(特にこだわり)が実現できないことに非常に不安、ストレスを感じる場合が多く、そういったことに対するストレス耐性は強くない人が多い。

ストレスが過度に高まった状態で、さらにストレスを増加させる事態(普段は本人も気にしないような日常の些細な出来事でも)に遭遇すると、それをきっかけに突然「[パニック発作](#)」を起こしたり「[自傷・他害行為](#)」を行うこともある。ストレスの原因が取り除かれる、あるいはパニック行為が終わった後は普段の状態に戻るが、情緒の不安定さはしばらく続くこともある。

しかし、事前に連絡を受けていたり、詳しい内容を把握できていれば、大抵のことは納得して受け入れられる当事者は多い。

診断

医学的には、[DSM-IV](#)か[ICD-10](#)の診断基準により診断される。なお、知的障害の有無は診断に関係ない。

「自閉症」という言葉には様々なイメージがあり、中には誤っているイメージも多い。このため、医師が親に話すときに「自閉症」という言葉を使うと、親が誤ったイメージを持ってしまう危険がある。このため、より広い概念の「[広汎性発達障害](#)」という言葉を使う場合もある。

自閉症スペクトラム指数 (AQ)

自閉度(自閉症傾向)を測る指標の一種^[9]。正常知能の成人を対象にしており、自己回答方式で、自分の「自閉症傾向」を測ることができる^{[10] [11] [12]}。

ただし、AQは「診断ツール」ではなく、自閉症傾向のスクリーニング用ツール、つまり、自閉かどうか診断する前の、おおまかなふり分け用のツールなので、**AQだけで自閉症であるかどうかの診断はできない。**

- AQ測定による調査でわかったこと
 - 社会人や大学生の中にも、少数だがAQ上でAS/HFA群と同じ程度の高得点を示す人がいる
 - 自閉症の診断を受けていない人にも、自閉症的な傾向を持つ人がいる
 - AQで測定される**自閉症スペクトラム**傾向にはかなりの個人差がある
 - 今後自閉症症状のメカニズムを解明する上で、アナログ研究的アプローチが可能である
 - コントロール群の平均スコアは16.4(♂~17、♀~15)^[13]
- **自閉症スペクトラム**指数のカット・オフ点
 - 自閉症スペクトラム指数で高得点(33点以上)をとった学生12名を診断したところ、12名中7名が自閉性障害またはアスペルガー障害の診断基準にあてはまった(ただし、生育史が不明であることと、現在不適応を起こしていないため、自閉性障害とは診断されていない)。
 - 自閉症スペクトラム指数33点以上には成人のアスペルガー症候群・高機能自閉症者群の9割近く(87.8%)が含まれるのに対し、健常群で33点以上をとるのはわずかに3%弱であることから、自閉症スペクトラム指数のカット・オフ点(健常者と自閉症の識別点)は33点と決定された^[14]。
 - アスペルガー症候群の診断スクリーニングとして使用する場合、スコア26以下で有効に除外可能であることが示唆される^[15]

治療

現代医学では根本的な原因を治療する事は不可能とされている。「**TEACCH**」「**ソーシャルスキルトレーニング**」などの各種プログラムなどによって、健常者に近い社会生活が送れるようになる場合もあるが、これらのプログラムは本人の社会生活における困難を軽減するものであって、根本的な原因が治癒したわけではないとされる。

原因が完全に究明されていない現在、疫学・予防策は確立されていない。

歴史

- 病気の発見(認知)の歴史的変遷

- [アメリカのジョンズ・ホプキンス大学の児童精神科医であるレオ・カナー](#)が「[早期幼児自閉症](#)」として [1943年](#)に報告した^[19]。カナーは、「[聡明な容貌・常同行動・高い記憶力・機械操作の愛好](#)」などを特徴とする一群の幼児に対し、[統合失調症](#)（[精神分裂病](#)）の一症状を表す用語である「[自閉](#)」という言葉を用い、「[自閉症](#)」（[オーティズム](#)）と名づけたのである。カナーの報告した子供たちは、現在の低機能自閉症に当たるとされる。なお、カナーは自閉症の研究で自説に反する新事実が発見されると、自説の誤りを認識し訂正していた。
- 翌年の [1944年](#)、[オーストリアのウィーン大学の小児科医ハンス・アスペルガー](#)が、カナーの報告よりも一見軽度ではあるが、共通点がある一群の子供たちのことを報告した（両者に交流はない）^[20]。当時ヨーロッパは大戦中であり、オーストリアは敗戦国側であったため、この報告は戦勝国側では [1980年代](#)まで脚光を浴びることはなかった。アスペルガーの報告した子供たちは、現在の高機能自閉症に当たるとされる。
- 原因の発見の歴史の変遷
 - カナーの報告から [1960年代](#)ごろまで、[精神分析家のブルーノ・ベッテルハイム](#)らにより後天的原因説（「[冷蔵庫マザー](#)」理論）が唱えられていた。
 - [1960年代](#)後半、[イギリスのモズレー病院のマイケル・ラター](#)によって、自閉症は先天性の[脳障害](#)だという説が発表され、自閉症の学界はコペルニクスの転回を迎えることになった。現在でも自閉症の原因は諸説あるが、現在主流の説はラターの説が元となっている。
 - 日本では [1980年代](#)頃まで、（専門家を除き）心理的な[ストレス](#)によって自閉症になる（本当は[場面緘黙症](#)）と信じられていた。
- 症状の歴史の変遷
 - カナーは自閉症児について、「[先天的な知的障害があるわけではなく、心を閉ざしているだけであり、本来は聡明なのだろう](#)」と考えた。
- 分類の歴史の変遷
 - アスペルガーの死去の翌年の [1981年](#)に、自身にも自閉症の娘がいるモズレー病院の医師 [ローナ・ウィング](#)が、英語圏ではほとんど忘れられていたアスペルガーの論文を英訳して再発表し、高機能自閉症の存在を広く知らせた。それまでのイギリスでは知的障害のある自閉症児にしか福祉の手が差し伸べられていなかったのであるが、自閉症の本質は知的障害や言語障害ではなく対人関係の障害であるため、高機能自閉症も支援の対象にするべきだとの考えである。
- 診断の歴史の変遷

- カナーは自閉症を統合失調症の幼児版であると考え、「小児分裂病」とも呼んだ。
- ラターによる脳障害説以降、自閉症と統合失調症はまったく違う障害である事が分かってくる。
- 治療の歴史の変遷
 - カナー、ベッテルハイムにより唱えられた後天的原因説によって、各地の治療施設では、虐待によって発症したのならばその逆をやればよいとの考えのもと、「絶対受容」という治療方針が取られたが、あまり治療効果はなく、むしろ成年以降の社会適応が困難になったといわれる。ベッテルハイム自身も障害児の入所施設の所長であったが、入所児童への虐待やデータ捏造などがあったという疑惑がある。なお、ベッテルハイムはのちに自殺した。
 - アメリカの精神分析のメッカであるカール・メニンガー病院では、一時期自閉症も精神分析治療の対象としたが、精神分析が自閉症に効果がないと判明すると、潔く自閉症部門を閉鎖した。このように精神分析や受容療法などの試みが一時期脚光を浴びたが、あまり効果がないと次第に分かってきた。

原因

- [遺伝子](#)の異常説。
- [水銀](#)などの[重金属](#)の蓄積が原因だとの説^[22]がある。ただしこれらの説はMMRワクチンに含まれる水銀化合物が自閉症の原因であるとする論文^[23]をベースにしているが、この論文にはデータに捏造があったことが発覚し^[24]、掲載したLancet誌は2010年2月にこの論文を撤回した^[25]。

以上 Wikipedia

.....

脳の発達には髄鞘化の他に神経細胞（ニューロン）の樹状突起の発達、ニューロン間の互いの連絡すなわち回路網の形成、条件反射に基づく伝達効率が進んだ機能的連合回路の発達、それに、カテコールアミン系（ドーパミン、ノルアドレナリン）、インドールアミン系（セロトニン）、アセチルコリン系の大脳皮質への入力と樹状突起へのシナプス形成と過剰入力への除去、トリミング（elimination, trimming）、皮質と皮質下との構造物間の刺激と抑制のバランスの確立、それに磨きをかけるかのように画竜点睛ともいふべき言語中枢を含む認知機能、能動性発揮の機能と情動機能との有機的な連携が、すなわち適正な外界からの刺激によって情と意と知の豊かに成熟した発達が、青年期までの長いスパンで緩やかに

形成されていくのである。

この発達期に情操を豊かに育てることと子供を「プラス」の行為に動機づけることが重要である。それには、発達期の幼児・児童が社会生活の中で身につけていく認知・情動の「世界」を深化させることによって、「単に理解されているだけの動機」を「実際に実効性のある有効な動機」に転化させていくことが大切である。この際、その時点での子供の脳の働きと与えられる情報の処理水準をできる限り一致させるように配慮することによって、発達段階にある機能単位系[Luria, 1973, 前述]の脳のブロック域を、他の部分の協力を得て、活性化することが重要である。子供は2-3歳頃から片言を独語のように呟きながら遊んでいるが、やがて大人が傍らにいただけで、子供は自己中心言語を増やしていく。この幼児期は脳内に他人の心を推測する「内部モデル」が形成される時期に相当する。前(36節)にも若干触れたが、「心の理論(ToM)」の課題遂行実験[Baron-Cohen et al., 1985]は、他者の心の内面すなわち心理状態を想定するもの、すなわち、表象を表象する「メタ表象、meta representation」属するもので、コミュニティー活動を支える精神的活動としての「社会的認知、social cognition、(機能)」を反映するいわゆる「社会脳機能」を診るものである。「ToM」という言葉はもともとチンパンジーに他者の心の状態を読む推論系(system of inferences)が備わっているかどうかを調べようとした論文の中で最初に使われた用語である[Premack and Woodruff, 1978]。この「社会脳」(social brain)の認知機能を支える生物学的神経ネットワークとしては、前頭前野、前頭葉の腹内側部および眼窩部、上側頭溝および回の領域、紡錘状回、扁桃核、視床下部などが挙げられ、その機能低下を社会性の獲得障害として自閉症との関連で捉えられている。

心の理論(ToM)

“他者の内部に自分と同様の精神活動が存在することを想定する能力のこと。この能力があるために他者の行動の意味を解釈し、その行動を予測しうる。”

人の身振りを見てその人の考え、気持ち、意図を推測する、すなわち他人の心を読む能力の内部モデルが3-4歳で形成され、その機序に、大脳とくに前頭葉、さらに小脳や扁桃核が関わっていることなどが、「心の理論 (Theory of mind, ToM) 課題」という心理テストの研究によって明らかにされた[Siegel and Varley, 2002; Shaw et al., 2004]。3-4歳の幼児に以下のような寸劇を見せる。太郎と次郎がボール遊びに疲れて、太郎は次郎の目の前でボールを箱の中にしまう。次郎が用事で部屋の外に出て行なった後に、太郎は再びボール遊びをした後ボールを今度は棚の上に片付ける。数分して戻ってきた次郎はまたボール遊びをしたいと言って、ボールを見つけようとする。次郎は箱の中を探すでしょうか、それとも棚の上を探すでしょうか？ このような寸劇を見た幼児に、次郎はどう考えて行動するかを、すなわち他人の心の中を推論させるテストである。普通4歳くらいで「ほかの子が何を考えているか、どんな気持ちか」を推し量ることができるようになるという。対して、自閉症児の多く(80%)に誤答が見られるという。この ToM 課題テストから推論される内部モデルの形成

障害と自閉（autism—元来が Bleuler が統合失調症の基本症状の一つとして用いた造語である）が結びつくという仮説が今後どのように展開されていくのであろうか。時折誤用されるので付言しておくが、「自閉」は統合失調症や広汎性発達障害(pervasive developmental disorders, PDD)などに見られる対人関係障害の症状名であり、「自閉症」は 1980 年代後半以降に社会認知障害という視点から再考されるようになった、統合失調症とは異なる疾患名である。

．．．．．

瀬川グループの研究報告

神経ペプチド、アミン、ホルモンについては第 8 章（とくに 23 節—25 節）で、主に基礎医学的な側面から考察したが、ここで神経ペプチドについて、その臨床的側面とくに子供の脳の発達に視点をおいて取り上げてみたい。ヒトにおいても、他の動物に見られるように、セロトニン(5-HT)、ノルアドレナリン(NA)、ドーパミン(DA)を刺激伝達物質とするアミン系神経系にも、脳の発達過程の特定の時期、すなわち臨界期または臨界齢と呼ばれる時期、にその神経回路形成とその機能発現のために働くことが決定的に重要であることが明らかにされている。以下に、最近の瀬川グループの研究報告をもとに要述する(瀬川、2004)。

1. 自閉症の病因となる生後 4 ヶ月までの概日性睡眠・覚醒リズムの形成に関与する 5-HT 神経は、胎生早期 20 日までに発現し、辺縁前脳部のシナプス形成に関与する。これらは母子関係、環境順応能、本能行動の発現や大脳左右脳の分化に関わる。
2. 胎生早期に発現する NA 神経は、小脳プルキンエ細胞・歯状核の発達、扁桃体の機能発現、記憶処理機能の制御に関わる。
3. さらに、5-HT 神経系と NA 神経系は、ロコモーション（とくに乳幼児の這いはい・二足運動など上下肢の協調運動からなる移動運動）機構を発達させ、乳幼児後半から幼児期にかけて、大脳部位別機能分化と前頭葉機能の発達に関わる。すなわちロコモーションは脳の各部位でアミン系神経系の活性を亢進させるが、早期のロコモーション（這いはい）に関与する系はコリン系の脚橋被蓋核の活性化を介して黒質—大脳基底核 DA 系を活性化する。
4. DA 神経系の異常（活性低下）は、ロコモーションに関与する 5-HT 神経系と NA 神経系の異常に遅れて発現し、その活性低下に続発して DA 受容体過感受性が出現する。この DA 神経系の異常は脚橋被蓋核の異常に起因すると思われるが、これが大脳基底核と視床を介して、前運動野ならびに補足運動野の機能の障害をもたらす。
5. レット症候群、トゥレット症候群（別名ギル・ド・ラ・トゥレット症候群、運動チック・発声チック、注意欠陥多動障害）とダウン症候群（21 番染色体のトリソミーを持つ知能障害）の病因となる乳児期後半の昼間睡眠の残存、ロコモーション

発達障害に関与する脳幹アミン系神経系は、胎生後半に発現し、胎生 38 週にその臨
界年齢を有し、大脳のシナプス形成に関与する。なお、DA 神経系および 5-HT 神経系
はレット症候群の発症に関与し、幼児期に臨界年齢を持つ。

高次脳機能の発達過程には遺伝的要因と環境要因がともに重要な役割を演じているが、
乳幼児、児童、青少年の成長・養育・教育の問題のみならず、精神医学の抱えている社会的
問題とも深く関わる問題であり、これらの解明は今後の大きな課題である。

.....

脳の発達に重要な「臨界期」には何が起きているの？

(山下) 脳の謎を解く①久保田 競編より

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ると、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**（カラムともいう）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、もう片目を閉じても、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、一匹だけで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大脳は大きくなり、神経細胞の樹状突起の枝のは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、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

1 1) 広汎性発達障害 Pervasive developmental disorders、F84 ICD-10

『ウィキペディア (Wikipedia) 』

広汎性発達障害 (PDD, pervasive developmental disorders) とは、[社会性の獲得](#)や[コミュニケーション能力の獲得](#)といった、人間の基本的な機能の発達遅滞を特徴とする[精神疾患](#)である。

概要

広汎性発達障害には、知能指数が低い場合と高い場合の双方が見られる。知能指数が低い場合の方が、発見が比較的容易だったとされることから旧来より認知されてきており、知能指数の高い場合については、1980年以降からしばしば認知されるようになった。

広汎性発達障害の「広汎性」というのは、「特異的」のものに対する概念のことである。「広汎性」という語が含まれることから、広汎性発達障害という語の方が発達障害という語より広義であるような印象を持たれることもあるが、日本においては、単に「[発達障害](#)」と呼んだ方が広義である。「広汎性発達障害」というのは、[世界保健機関](#)が定めた [ICD-10](#) (疾病及び関連保健問題の国際統計分類 第10版)、[アメリカ精神医学会](#)が刊行した [DSM-IV-TR](#) (精神疾患の分類と診断の手引 第4版新訂版) などにおける分類上の概念である。いずれも日本における「発達障害」より狭義である。

知能指数が知的障害の領域にないものは、**高機能広汎性発達障害**と呼ばれることもあり、**発達障害**に分類される。**自閉症**には、知的障害をともなう場合と、知的障害をともなわない場合である**高機能自閉症**があり、これらは、別個の障害ではなく一連の要素を含む**先天性認知障害**である。

世界保健機関 (WHO) の ICD (疾病及び関連保健問題の国際統計分類) においては、症状がいつ認められるかについて統一性がない。自閉症は遅くとも生後 30 ヶ月以内に症状が認められる症候群であるとされているが、小児期崩壊性障害 (レット障害) はそうではない。

また、広汎性発達機能障害、高機能自閉症、アスペルガー症候群などを合わせて、**発達機能障害**と呼ばれることもある。

種類

ICD-10 に基づいて分類すると、下記のものが概ね該当する。

F84.0 **自閉症**

カナリー症候群、**高機能自閉症**、**児童精神病**、**自閉症**、**小児自閉症**、**小児精神病**
診断基準としては、3つの点が基本障害とされている。

1. 対人的な相互反応の障害、社会性の障害。
2. 言語・**非言語**による**コミュニケーション**の障害。
3. 想像力の障害とそれに基づく行動の障害。

てんかんなどの脳波異常や脳室拡大が合併する事もある。

難治性ではあるが特定の症例を除き進行性ではなく、一患者に於いては発達が見られる。古典的タイプのカナリー型自閉症の発症率は約 1,000 人に 1 人で男:女=4:1 とされる。人種による差はない。

アスペルガー症候群を除き言葉の発達の障害が見られるため聴覚障害と鑑別しなければならない。聴覚障害や癲癇 (てんかん) は脳波を取ることで客観的に検査できる。治療は、コミュニケーションを促す療育的対応を基本として、個別一過性の症状には対症的な薬物療法を行う。薬物療法は、**自傷行為**に対して向精神薬を用いる等する。

F84.1 非定型自閉症 **atypical autism**

自閉的特徴を伴う精神遅滞、非定型自閉症、非定型小児精神病

F84.2 **レット症候群** **Rett's syndrome**

レット症候群

1966 年、ウイーンの小児神経科の医師 Andreas Rett (アンドレアス・レット) 博

士によって一つの症例が発表され、彼の名を取って「レット症候群」と名付けられた。ほとんど女兒に起こる進行性の神経疾患で、知能や言語・運動能力が遅れ、常に手をもむような動作や、手をたたいたり、手を口に入れたりなどの動作を繰り返すことが特徴。

生後六ヶ月から一年六ヶ月の頃に発症。児童期には体幹失調・脊椎変形・舞踏病様運動・てんかん発作が現れ、進行性。運動機能が崩壊する。精神遅滞は重度。ほとんど女兒に発症。発症率は、女兒一人から一万五千人に一人といわれている。

F84.3 その他の小児期崩壊性障害・児童期崩壊性障害 Other childhood disintegrative disorder

ヘラー症候群、共生精神病、崩壊精神病

F84.4 知的障害（精神遅滞）と常同運動に関連した過動性障害 Overactive disorder associated with mental retardation and stereotyped movements

精神遅滞と常同運動に関連した過動性障害

F84.5 アスペルガー症候群 Asperger's syndrome

アスペルガー症候群、自閉的精神病質、小児シゾイド障害、小児期型統合失調症 一般的には自閉症の軽度例と考えられているが、自閉傾向が強い場合は社会生活での対人関係に大きな問題が起きるため、必ずしも知的障害がないから問題も軽度であるとは限らない。言語・認知的発達の遅滞はない点で、自閉症から区別される。

F84.8 その他の広汎性発達障害

自閉性精神発達遅滞

F84.9 広汎性発達障害、特定不能のもの

上記の広汎性発達障害のいずれにも分類されないものを指す。。

Pervasive developmental disorders,PDD (F84 , ICD-10)

小児自閉症 **Childhood autism**

3歳以前に出現、男児に多い、3-4倍、社会的 - 情緒的障害、狭小で反復性の常同的行動

レット症候群 **Rett's syndrome** :

ほとんど女兒のみ、半年 - 2年に発症、ねじるような手をもむ常同運動、児童期には体幹失調・脊椎変形・舞踏病様運動・てんかん発作が現れ、進行性。運動機能が崩壊する。精神遅滞は重度。1966年、ウィーンの小児神経科の医師 Andreas Rettによって一つの症例が発表され、名付けられた。進行性の神経疾患で、知能や言語・運動能力が遅れ、常に手をもむような動作や、手をたたいたり、手を口に入れたりなどの動作を繰り返すことが特徴。

トゥレット症候群（別名、ギル・ド・ラ・トゥレット症候群） Gilles de la Tourette 典型的なチック（突発的、常同的、反復的な運動や発声）に加えて、外からの刺激に誘発されて、したくないことをやってしまう。考えたくないことを考えてしまう。言葉や表象が半自動的に浮かんでしまう。やめようとしてもダメ。

トゥレット障害の30%にOCDを併発。ADHD併発も高率である。

顔を顰める、首の急激な動き、肩をすくめる、・・・単純運動チック

咳払い、鼻をクンクン鳴らす・・・単純音声チック

跳ねる、地団太を踏む・・・複雑運動チック

トゥレット障害の病態はなお不明であるが、cortico-striato-thalamo-cortical circuit (CSTC回路) の異常が中核と想定されている (Peterson, 2001; Harris & Singer, 2006; Mink, 2006)

文献：

Peterson BS, Neuroimaging studies of Tourette syndrome: a decade of progress, Adv. Neurol 85 (2001) 179-196.

Mink, JW, Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs, Adv. Neurol. 99 (2006)89-98.

運動チック、発声チック、注意欠陥多動障害 ？

鵜

精神遅滞 mental retardation、

精神遅滞 (Mental Retardation)

疾患概念

精神の発達停止あるいは発達不全の状態であり、発達期に明らかになる全体的な知的水準に寄与する能力、例えば認知、言語、運動および社会的能力の障害によって特徴づけられる。

IQによる分類

軽度精神遅滞

IQ 50～69. 身辺処理能力あり。主な障害は通常学業にみられるため、学力の達成をほとんど要求しない社会文化の中では問題にならない。情緒的社会的に未熟な場合は結婚や育児に対処する能力の欠如、文化的伝統や慣習に従う際の困難が出現する。

中度精神遅滞

IQ 35～49. 言語の理解と使用の領域の発達が悪く、最終的な達成に限界がある。適切な監督下で単純作業が可能であるが自立した生活ができるものは希である。

重度精神遅滞

IQ 20～34. ほとんどのに顕著な運動障害やその他の合併する欠陥があり、臨床的に顕著な中枢神経系の障害あるいは発達の悪さの存在が示唆される。

最重度精神発達遅滞

IQ 20未満. ほとんどの者で器質的病変を同定することができる。移動の障害がある重度の身体障害がみられ、常に援助と管理を必要とする。

病理的要因による分類

- A) 感染あるいは中毒に続発するもの
Cytomegalovirus, Rubella, Syphilis, Toxyoplasma, 妊娠中毒症, ビリルビン脳症, 出生後脳感染症
 - B) 外傷または物理的要因によるもの
 - C) 代謝, 発育, 栄養障害
Phenylketonuria, Maple syrup urine disease, Galactosemia, Cretinism
 - D) 生後の脳器質変化に伴うもの
Neurofibromatosis, Tuberosus sclerosis, Sturge-Weber-Dimitri (Trigeminal cerebral angiomatosis), Laurence-Moon-Biedl Synd.
 - E) 原因不明の先天性疾患に伴うもの
Aencephaly, Microcephaly
 - F) 染色体異常を持つもの
Down's synd. (21 trisomy, 15:21 translocation, 21:21 iso-chromosome, 21:22 translocation), Edwards synd. (18 trisomy), Patau synd. (13 trisomy), Cat-cry sund. (No.5 短腕欠損), Klinefelter synd. (XXY), XYY, Turner synd. (XO)
 - G) 未熟産に伴うもの
 - H) 精神医学的障害に続発するもの
 - I) 心理, 社会的剥奪によるもの
-

[精神遅滞(mental retardation), 精神薄弱(mental deficiency) : 知的障害]

精神遅滞(mental retardation)とは先天性の精神発達の全般的な遅れのことを意味する概念であるが、特に知的機能の発達が大幅に遅れた状態像のことを指している。現在では、精神遅滞や知恵遅れという概念は用いずに、『**知的障害**』のカテゴリーに分類されることも多いが、知能の発達水準はビネー式知能検査やウェクスラー式知能検査といった知能テストによって測定される。精神遅滞や知恵遅れという言葉には、『差別・偏見・誤解』につながるという批判が根強くあり、現在では知的障害という呼称が一般的である。

精神遅滞という概念は1994年頃から日本で使われるようになったが、それ以前には**精神薄弱(mental deficiency)**という概念で知的障害が表現されていた。精神薄弱とは知的機能が発達年齢に応じて成熟することがなく、知的機能が未熟で弱いままであるという意味であるが、精神遅滞よりも『確定度・固定性の高い知的障害』に対して用いられていた。精神薄弱は知的水準が明らかに標準よりも低く、学校教育や社会適応に大幅な障害を抱えている状態のことを指す概念であった。現在では、精神薄弱という概念は法律用語や行政用語に痕跡を残すのみで、一般的な精神医学や発達臨床心理学、教育学の分野で精神薄弱という言葉が用いられることは無くなっている。

米国精神薄弱学会 (AAMD) の定義では『**精神遅滞とは、一般的な知的機能が有意に平均より低下しており、適応行動における障害を伴う状態で、それが18歳以下の発達期に現れるもの (1973)**』とされているが、精神遅滞はいわゆる精神疾患 (心の病気) と同列のものではなく、その個人の尊重されるべきパーソナリティの特徴である。今では

『精神年齢÷生活年齢（実年齢）』で測定される**知能指数(IQ: Intelligence Quotient)**を基準にして精神遅滞（知的障害）の診断が下されるが、ビネー式知能検査ではIQが68以下（100が標準）の子どもを精神遅滞と判断している。アメリカ精神医学会が編纂するDSM - IVの診断基準では、IQ70以下が知的障害と診断される。

精神遅滞の人は知能水準が明らかに標準を下回っていて、日常生活の様々な活動場面のうち2つ以上に関して、状況対応能力（適応能力）が限定されてくる。日常生活の活動場面には、以下の5つが想定されている。

1. 他人とコミュニケーション（意思疎通）をすること。
2. 自宅で通常の生活をする事。
3. 意思決定を含めて身辺動作（身の回りのこと）を自分ですること。
4. 余暇活動、社会活動、学校活動、作業活動などへの参加。
5. 自分の健康状態と安全管理に最低限の注意ができること。

精神遅滞（知的障害）には『**知能指数（IQ）の高さ**』と『**問題・障害の内容**』によってさまざまなレベル（水準）があり、それぞれの障害の程度・レベルに見合った適切な療育や教育体制、生活援助（介助）が必要になってくる。精神遅滞のレベルは『**軽度（IQ52～68）・中等度（IQ36～51）・重度（IQ20～35）・最重度（IQ19以下）**』に分類されるが、重度と最重度の場合には社会的能力・職業能力の習得は極めて困難であり、生活支援・環境管理（保護された環境の整備）や介助・介護などが必要になってくることが多い。

軽度の知的障害を持つ人の場合には、適切な生活習慣のトレーニングをして、自分に適した職業能力を身に付ける療育が行われれば、一定以上の社会適応能力を習得して自立することが可能である。軽度・中等度の知的障害者の場合には、最終的に精神年齢が10～12歳前後までは発達することが多い。そのため、適切な特別教育の支援によって『**基礎的な学力（言葉・算数・コミュニケーションの方法）**』を身に付けられれば、社会生活・職業活動に自分らしく適応することが十分に期待できる。

適応的行動スキル(adaptive behavior skill)には概念的スキルとして、『**言葉の理解と表現・読み書き・お金の概念・自律性・社会的スキル（コミュニケーション能力）・対人関係・責任能力・適切な自己評価・常識やルールに従う・犠牲の回避・ナ**

イーブさ・だまされにくさ』などがある。適応的行動スキルの実践的スキルとしては、『日常生活動作(ADL)・食事・身支度・移動・排泄・食事や家事の準備・服薬・電話の使用・お金の管理・職業スキル・身体の安全確保』などがある。

.....

精神薄弱

英 oligophrenia[キ`oligos 少ない、キ`phren 心]、mental deficiency, amentia[う a 否、う mens 心]、anoia[a 否、キ`noeo 認識する]、feeble-mindedness, mental retardation, 独 Schwachsinn, 仏 arriération mentale 精神発達不全。知能が低く、人格も低格か単純。三段階に分ち、白痴* idiocy, Idiotie は教育不能で、I.Q.20 以下、痴愚* imbecility, Imbezillitat は実生活で独立してうまくやれないもので、I.Q.20~50, 軽愚* debility, moronism, Debilitat は専門職を習得できないもので、I.Q.50~75 とする。原因は遺伝、胚種破壊、胎内疾病、出産時破壊、幼時の脳破壊であり、痙攣発作と身体的故障を伴うものが多い。原因のはっきりしたものとして、中毒は鉛、一酸化炭素、核黄疸、伝染病はウイルス、梅毒、トキソプラズマ、*代謝障害はリポイド症(黒内障白痴*、白質ジストロフィー*)、アミノ酸尿症*(フェニルケトン尿症*、楓糖尿病*、ハートナップ病*、など多くのものがある)、発作的に注視点に光る「ぎざぎざ」が現われてそこが見えなくなる。あとで嘔気や片頭痛 * migraine が起こることが多い。(西丸)

.....

アスペルガー症候群 Asperger syndrome :

言語あるいは認知の遅延・遅滞はない(全体的知能は正常である)。この点、自閉症とは異なる。男児に多い。8倍。自分の社会性障害に気づいてない。感情認知障害、相手の感情が読み取れない、

1943 Kanner 幼児早期自閉症

1944 Hans Asperger (オーストリア小児科医) 自閉性精神病質 を報告

高機能自閉症とアスペルガー症候群は同じか違うか? 議論あり。連続性ありの見解が優勢

.....

アスペルガー症候群 (Asperger syndrome: AS)

from Wikipedia

は、興味・関心やコミュニケーションについて特異であるものの、[知的障害](#)がみられない[発達障害](#)のことである。「知的障害がない[自閉症](#)」として扱われることも多いが、公的な文書においては、自閉症とは区分して取り扱われていることが多い。[精神医学](#)において頻用される[アメリカ精神医学会の診断基準 \(DSM-IV-TR\)](#) ではアスペルガー障害と呼ぶ。

対人関係の障害や、他者の気持ちの推測力、すなわち[心の理論](#)の障害が原因の1つと考えられている。特定の分野への強いこだわりを示したり、[運動機能](#)の軽度な障害も見られたりする。しかし、[カナータイプ](#) (伝統的な[自閉症](#)とされているもの) に見られるような[言語障害](#)は、比較的少ない。

歴史

- [1944年](#)、[オーストリアの小児科医ハンス・アスペルガー](#) (Hans Asperger) によって初めて報告されたが、[第二次世界大戦](#)のため、その論文は戦勝国側では注目されていなかった。
- [1981年](#)、イギリスの医師[ローナ・ウィング](#) (Lorna Wing) がアスペルガー症候群の発見を紹介^[1]。
- [1989年](#)、[社団法人日本自閉症協会](#)設立
 - [1990年代](#)になり世界中で徐々に知られるようになった。しかし、日本ではドイツ精神医学の影響が強かったことから、ローナ・ウィングの紹介以前に知られていた^[2]。
- [1992年](#)、[世界保健機関](#) (WHO) の「[疾病及び関連保健問題の国際統計分類](#)」に診断基準が初めて掲載される (ICD-10)。
- [1994年](#)、[アメリカ精神医学会](#)の「[精神障害の診断と統計の手引き](#)」に診断基準が初めて掲載される (DSM-IV)。
- [2005年](#)、[発達障害者支援法](#)施行
- [2006年](#)、[障害者自立支援法](#)施行

発症の原因については[自閉症#原因](#)を参照のこと。近年、脳の先天的な機能障害と理解されるようになった。

概要

「アスペルガー症候群の定義」や「アスペルガー症候群と高機能自閉症は同じものか否かについて」は、諸説あるが、日本国内においては**高機能自閉症**（知的障害のない、あるいはほとんどない自閉症）と区別されることは少ない（アスペルガー症候群は、知的障害の有無を問わず、言語障害のない自閉症を指すという研究者もいる）。

自閉症の軽度例とも考えられているが、知的障害でないからといっても、社会生活での対人関係に問題が起きることもあり、知的障害がないから問題がほとんどないとはできない。知能の高低については、相対的に低いよりは高い方が苦しみが軽いという見解がある。日本では従来、アスペルガー症候群への対応が進んでいなかったが、2005年4月1日施行の**発達障害者支援法**によりアスペルガー症候群と高機能自閉症に対する行政の認知は高まった。しかし、依然社会的認知は低く、カナータイプより対人関係での挫折などが生じやすい環境は変わっていない。

また、**注意欠陥・多動性障害**（AD/HD）や**学習障害**（LD）などを併発している場合もある。このような合併障害があることと、「アスペルガー」や「自閉症」という言葉には偏見があることなどを理由に、まとめて「**広汎性発達障害**（PDD）」や「**発達障害**」と呼ぶ医師も増えている。なお**自閉症スペクトラム**の考え方では、**定型発達者**とカナータイプ自閉症の中間的な存在とされている。

特徴

自閉症スペクトラムに分類されている他の状態同様、アスペルガー症候群も性別との相関関係があり、全体のおよそ75%が男性である。ただし、症状が現れずに潜在化（治療ではない）する場合も勘案せねばならず、この数値にはある程度の疑問も残る。

コミュニケーション上の主な特徴

非自閉症の人（NT:neurotypical, 典型的な精神の人）は、他者の仕草や雰囲気から多くの情報を集め、相手の感情や認知の状態を読み取れる。しかし自閉症の人はこの能力が欠けており、心を読むことが難しい（**心の理論**）。そのような、仕草や状況、雰囲気から気持ちを読み取れない人は、他人が微笑むことを見ることはできても、それが意味していることが分からない。また最悪の場合、表情やボディランゲージなど、その他あらゆる人間間の**コミュニケーション**におけるニュアンスを理解することができない。多くの場合、彼等は行間を読むことが苦手あるいは不可能である。つまり、人が口に出して言葉で言わなければ、意図していることが何なのかを理解できない。しかし、これはスペクトラム状（連続体）の特徴であ

る。表情や他人の意図を読み取ることに不自由がないアスペルガーの人もある。彼らはしばしばアイコンタクトが困難である。ほとんどアイコンタクトをせず、それをドギマギするものだと感じる場合が多い。一方、他人にとって不快に感じるくらいに、じっとその人の目を見つめてしまうようなタイプもある。相手からのメッセージ（アイコンタクトなど）が何を示すのか、彼等なりに必死に理解しようと努力するのだが、この障害のために相手の心の解読が困難で、挫折してしまうパターンが多い。例えば、初対面の人に挨拶をする際に、社会的に受け入れられている方法で自己紹介をするのではなく、自分の関心のある分野に関して一人で長々と話し続けるような行動をとる場合がある。

コミュニケーション上の特徴が障害とは限らない

症候群という表現は、アスペルガーの人は障害者（異常）で、その他の者は定型発達者（正常）というように感じる。しかし、特徴の見かたを変えると、客観的で、事実を正確に理解して表現することに長けているともいえる。以下に挙げられている「言葉を額面どおりに受け取る」や「些細なことにこだわる」という特徴も「厳正に規則を守る」と言い換えることもできる。例えば、パソコンのように順序だったものや規則的なものに興味を持てば、才能を開花させることも可能である。また「行間を読むことが苦手」というのは、行間を読まないコミュニケーション方法ということである。それは「行間を読むコミュニケーション（アスペルガー以外の多数派）」に対しての「少数派の方法」という関係である。

つまり、少数派であるために、多数派の人と自由にコミュニケーションが取れない、或いはコミュニケーション方法の違いを理解されないという問題が、社会生活での障壁となりやすい。

主な問題点

アスペルガーの人は、多くのアスペルガー以外の人と同様に、またはそれ以上に強く感情の反応をするが、何に対して反応するかは常に違う。彼等が苦手なものは、「他人の情緒を理解すること」であり、自分の感情の状態をボディランゲージや表情のニュアンス等で他人に伝えることである。多くのアスペルガーの人は、彼等の周りの世界から、期せずして乖離した感覚を持っていると報告されている。

例えば教師が、アスペルガーの子供に（宿題を忘れたことを問いたただす意味で）「犬があなたの宿題を食べたの？」と尋ねたら、その子はその表現が理解できなければ押し黙り、教師に自分は犬を飼っておらず、普通犬は紙を食べないことを説明する必要があるのかどうか考えようとする。つまり教師が、表情や声のトーンから暗に意味している事を理解できない先生は、その子が傲慢で悪意に満ち、反抗的であると考え、フラストレーションを感じなが

ら歩き去っていくかもしれない。その子はその場で何かがおかしいとフラストレーションを感じながら、そこへ黙って立ち尽くすことだろう。

アスペルガーの子供は、言葉で言われたことは額面どおり真に受けることが多い。親や教師が励ますつもりで「テストの点数などさほど大事ではない」などとあまりきれい事ばかり聞かせたり、反対に現実的なことばかり教えたりすると、真に受けてしまい、持つべき水準からかけ離れた観念を持ってしまう危険がある。彼らは、“大人の発言には掛け値がある”という疑いを持ちにくく、持ったとしても、はたして掛け値がどのくらいなのかを慮ることが困難であるため、発言者の願望を載せて物事を大げさに表現すると狙った効果は効き過ぎることになる。この傾向を助長する要因の一つに、通常であれば日常生活で周囲の人の会話などから小耳に挟んで得ているはずの雑多な情報を、アスペルガーの人は（アスペルガー特有の“興味の集中”のため）“聞こえてはいる”ものの適切に処理することができないことが考えられる。

限定された興味、関心

アスペルガー症候群は興味の対象に対する、きわめて強い、偏執的ともいえる水準での集中を伴うことがある。例えば、1950年代のプロレスや、アフリカ独裁政権の国歌、マッチ棒で模型をつくることなど、社会一般の興味や流行にかかわらず、独自の興味を抱くケースが見られる。輸送手段（鉄道・自動車など）、コンピューター、数学、天文学、地理、恐竜、法律等は特によく興味の対象となる。しかし、これらの対象への興味は、一般的な子供も持つものである。両者の違いは、その異常なまで興味の強さにある。アスペルガー児は興味対象に関する大量の情報を記憶することがある。

また一般的に、順序だったもの、規則的なものはアスペルガーの人を魅了する。これらへの興味が物質的あるいは社会的に有用な仕事と結びついた場合、アスペルガーの人は実り豊かな人生を送る可能性がある。例えば、コンピューターに取りつかれた子供は大きくなって卓越したプログラマーになるかもしれない。それらと逆に、予測不可能なもの、不合理なものはアスペルガーの人が嫌う対象となる。

彼らの関心は生涯にわたることもあるが、いつしか突然変わる場合もある。どちらの場合でも、ある時点では通常1~2個の対象に強い関心を持っている。これらの興味を追求する過程で、彼等はしばしば非常に洗練された知性、ほとんど頑固偏屈とも言える集中力、一見些細に見える事実に対する膨大な（時に、写真を見ているかのような詳細さでの）記憶力などを示す。ハンス・アスペルガーは、彼の幼い患者を『小さな教授』と呼んでいた。その13歳の患者は、自分の興味を持つ分野に網羅的かつ微細な、大学教授のような知識を持っていたからである。

臨床家の中には、アスペルガーの人がこれらの特徴を有することに全面的には賛成しない者もいる。たとえばWing と Gillberg はアスペルガーの人が持つ知識はしばしば理解に根付いた知識よりも表層だけの知識の方が多い場合がある、と主張している。しかし、このような限定はGillberg の診断基準を用いる場合であっても診断とは無関係である。

アスペルガーの児童および成人は自分の興味のない分野に対しての忍耐力が弱い場合が多い。学生時代、「とても優秀な劣等生」と認識された人も多い。これは、自分の興味のある分野に関しては他人に比べて遙かに優秀であることが誰の目にも明らかなのに、毎日の宿題にはやる気を見せないからである（時に興味のある分野であってもやる気を見せない、という意見もあるが、それは他人が同じ分野だと思うものが本人にとっては異なる分野だからだと思われる。例えば、数学に興味があるが答えが巻末に載っている受験数学を自分で解くことには興味を持ってない、日本語の旧字体に興味はあるが国語の擬古文の読解問題には興味を持ってない、など）。ノートやテスト用紙に文字を手書きすることを、とても面倒で苦痛に感じる子供もいる。一方、反対に学業において他人に勝つことに興味を持ったために優秀な成績を取る人も居り、これは診断の困難さを増す。他人に自分の主張を否定されることに強く嫌悪感を覚えるという人もいる。このことは学校などで学習上の大きな障害となる。例えば教師が生徒にいきなり答えさせ、生徒：「これは〇〇だと思います」先生：「違うよね、これは××だよ」というように、否定して答えやヒントを教えるような方法は、アスペルガーの人には相当な苦痛となる。しかし多くの成人は、忍耐力のなさや動機欠如などを克服し、新しい活動や新しい人に会うことに対する耐性を発達させている。

アスペルガーの人は高い知能と社交能力の低さを併せ持つと考える人もいる。

このことは子供時代や、大人になってからも多くの問題をもたらす。アスペルガーの子供はしばしば学校でのいじめの対象になりやすい。なぜなら彼等独特の振るまい、言葉使い、興味対象、身なり、そして彼等の非言語的メッセージを受け取る能力の低さを持つからである。彼等に対し、嫌悪感を持つ子供が多いのもこのことが要因だろう。このため教育の場である学校において、今後はサポート体制の確立や自立の支援、他の子供への理解を深めさせる、といった総合的な支援策が必要になるだろう。

「アスペルガー」という一つのカテゴリーであっても、人によって障害の度合いは千差万別である。例えば学校の友達と上手く話せたり、話を上手くまとめられるなど、至って軽度な場合もある。また、上手く話せず、それでもよい友達に巡り会えたから必死で耐えている、というように、自閉度が中度-重度なこともある。この障害は、カナータイプの自閉症などと違い、一見「定型発達者」に見えるために、周りからのサポートが遅れがちになったりすることが問題となっている。

アスペルガーの人は他の様々な感覚、発達、あるいは生理的異常を示すこともある。その子供時代に細かな運動能力に遅れをみせることが多い。特徴的なゆらゆら歩きや小刻みな歩き方をし、腕を不自然に振りながら歩くかもしれない。手をぶらぶら振るなど（常同行動）衝動的な指、手、腕の動きもしばしば認められる。

アスペルガーの人は感覚的に多くの負荷がかかっていることがある。音、匂いに敏感だったり、あるいは接触されることを嫌ったりする。例えば頭を触られたり、髪を触られるのを嫌う人もいる。音に神経質過ぎて不眠を訴える人も多い。これが子供の場合、例えば教室の騒音が彼等に耐えられないものである場合等、学校での問題をさらに複雑にすることもある。

別の行動の特徴として、やまびこのように、言葉やその一部を繰り返す反響言語（エコラリア）と呼ばれる症状を示す場合がある。

アスペルガー症候群の援助

アスペルガー症候群の人は、現代社会に対し、非常に適応しにくい困難さをかかえている。あちこちで衝突が起こり、[引きこもり](#)になっていることも少なくない。自分自身に強いコンプレックスを抱え、[自殺志願](#)を持つ人も決して少なくない。そういうアスペルガー症候群の人に援助をする必要が急がれている。[発達障害者支援センター](#)などをはじめ、少しでもアスペルガー症候群の人が社会で暮らしやすいよう、[地域活動支援センター](#)や[デイケア](#)などの設備を整える必要が早急に問われている。最も必要なことがこの障害を理解し、受け入れる環境的素地を作り上げることである。

1 2) 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)

Attention deficit/hyperactivity disorder,

トゥレット障害の併発症の中でも、ADHDはOCDと並んでその頻度が高く、50%にも及ぶという報告もある。一方、ADHDのトゥレット障害の頻度は10%異常であるという。

不注意、多動性、衝動性（待てずに、よく考えずに行動してしまう）

7歳未満に発症

薬物療法：中枢刺激剤：[Methylphenidate](#)

薬物療法：中枢刺激剤　メチルフェニデート（リタリン）[Methylphenidate](#) (Ritalin)
[dopamine reuptake](#)を阻害する。副作用：頭痛、胃痛、嘔気、不眠、

Cf. Hyperkinetic disorders 多動性障害 (HD) , AD/HD と診断基準がほぼ同じ。
多動症候群 (略して「多動症」) とも言う、3 主症状: 「多動」、「衝動性」、「注意欠陥」
.....

NB.

注意欠陥・多動性障害 または**注意欠陥/多動性障害**

AD/HD (Attention-Deficit/Hyperactivity-disorder)

アメリカ精神医学会の診断基準第 4 版 DSM-IV にある診断名。

多動性障害 Hyperkinetic disorders

世界保健機関 (WHO) による国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) にある名称。

)

From: ウィキペディア (Wikipedia) 注意欠陥・多動性障害

AD/HD: Attention Deficit / Hyperactivity Disorder) は多動性、不注意、衝動性を症状の特徴とする**発達障害**もしくは**行動障害**。

概要

注意欠陥・多動性障害は多動性、不注意、衝動性を症状の特徴とする**発達障害**の一つとされているが、[DSM-IV-TR](#)では行動障害に分類されている。じっとしている等の社会的ルールが増加する、小学校入学前後に発見される場合が多い。一般に遺伝的原因があるとされる^[1]が、他に適切な診断名がなく同様の症状を示す場合を含む。なお「注意欠陥・多動性障害」は DSM-IV-TR による正式名である (AD/HD: Attention Deficit / Hyperactivity Disorder)。注意力を維持しにくい、時間感覚がずれている^[2]、様々な情報をまとめることが苦手などの特徴がある。日常生活に大きな支障をもたらすが適切な治療と環境を整えることによって症状を緩和することも可能である。脳障害の側面が強いとされ、しつけや本人の努力だけで症状などに対処するのは困難であることが多い。診断は、多くの精神疾患と同様に問診等で行われ、ADHD に特化した生物学的マーカーや心理アセスメントは開発中であり、一般的でない。ADHD の医学的なあり方に疑問を持つ専門家も多く、アメリカでは [ADHD に関する論争 \(英語版へのリンク\)](#) が盛んである。DSM-IV-TR では症状に従い、以下の 3 種に下位分類がされる。

- 多動性・衝動性優勢型
- 混合型
- 不注意優勢型 (ADD)

一般に ADHD として扱われる [ADD](#) は、多動性が少ない不注意優勢型であることが多い。子供では [ICD-10](#) による **多動性障害** (たどうせいしょうがい、Hyperkinetic Disorders F90) の診断名がひんぱんに適用される。学童期までの発症率は 1 - 6% で男子の方が女子よりも高い^[3]。ただし、女子の場合は多動が目立たない不注意優勢型に分類されることが多く、発見が遅れがちである。よって、認知される人数が少ないことが推測され、実際の発症率の男女差はもっと小さいとする説もある^[4]。

症状

集中困難・過活動・不注意などの症状が通常 7 歳までに確認されるが、過活動が顕著でない不注意優勢型の場合、幼少期には周囲が気付かない場合も多い。

年齢が上がるにつれて見かけ上の「多動」は減少するため、かつては子供だけの症状であり、成人になるにしたがって改善されると考えられていたが、近年は大人になっても残る可能性があるとして理解されている。その場合は多動ではなく、感情的な衝動性や注意力や集中力の欠如が多い。^[4] 遺伝的な形質であるため症状は育て方や本人の努力で完治することはないとも言われている。ただ、子供の ADHD でさえ曖昧な点も多く、日常生活に支障をきたす精神的な特性を何でもかんでも障害に含めるべきではないとする意見も存在する。成人に ADHD を認めるべきかどうかは医師によって考え方がまちまちであるが、近年では認めないとする意見は少数派である。ただし、近年の動向を知らずに「ADHD は子供だけの症状である」と考えている医師は少数ではない。

原因

原因は 2007 年現在、解明に向けて進んでいるがまだすべてが理解されてはいない。その他にも、遺伝的な要素が指摘され、一卵性双生児ではきわめて高い頻度で一致し、血縁者に共通してみられることも多い。遺伝的な要素に様々な要因が加わり、症状を発現させる。抑制や自制に関する [脳](#) の神経回路が発達の段階で損なわれているという点までは、確からしいが、その特定の部位・機能が損なわれる機序は仮説の域を出ない^[4]。

脳の一部

機能不全が疑われている脳の一部には、大きく3箇所ある。ADHDの子供達はこれらが有意に縮小していることが見出される。

右前頭前皮質

注意をそらさずに我慢すること、自意識や時間の意識に関連している

大脳基底核の尾状核と淡蒼球

反射的な反応を抑える、皮質領域への神経入力を調節する

小脳虫部

動機付け

多くの研究者が複数の遺伝子異常が原因で、これらの部位の萎縮に関係しているのではないかと考えている^[11]。

ADHD の神経基盤

1990年に米国のNIMHのザトメキン (Zametkin) らのグループは、PETスキャンを用いて、ADHDの成人25人の脳の代謝活性を測定し、対象者群より低下していることを明らかにしてADHDが神経学的な基盤を持っていることを目に見えるかたちで証明した。具体的には、健康な前頭前野は行動を注意深く選定し大脳基底核 (Basal ganglia) は衝動性を押さえる働きを持つがADHDのケースではそれがうまく作動しておらず、活発な行動が出来ない。エイメン (Amen, 2001)は、脳スPECT画像から、SPECT結果と主な症状から6つのタイプを考案している。

てんかんとの関係

ADHDを持つ児童のうち約3割が脳波異常、特にてんかんに似た脳波を記録することが確認されている^[12]。

診断

現在、全世界で、最もよく使われている診断基準 (特に統計調査) は、アメリカ精神医学協会が定めたDSM-IV (1994) とその改訂版のDSM-IV-TR (2000) のAD/HDであり、不注意優勢型と多動衝動性優勢型と、その混合型という3つのタイプに分けられる。DSM-IVではMRIや血液検査等の生物学的データを診断項目にしていない。1994年に改訂されたWHOの診断基準のICD-10は、ADHDではなく、「多動性障害 (Hyperkinetic Disorder)」とされており、

注意の障害と多動が基本的特徴で、この両者を診断の必要条件としている。ICD-10の「多動性障害」は、細部では若干の違いがあるものの、DSM-IVのADHDの「混合型」に匹敵する。

薬物療法

覚醒水準を引き上げることで症状を防ごうという理由で、治療には[中枢神経興奮薬](#)が用いられる。対症療法であり根治を目指すものではない。日本では一般に、[塩酸メチルフェニデート](#)（商品名「[リタリン](#)」）が使用されていたが、ADHDへの使用は認可されていなかったため、二次障害のうつ病に対して処方するという形をとっていた。しかし、2007年10月、リタリンの適応症からうつ病が削除され^[12]、代わってメチルフェニデートの[徐放剤](#)（商品名「[コンサータ](#)」）が小児期におけるADHDの適応薬として認可された^[13]。また、2009年4月に[ノルアドレナリン](#)の再取り込みを阻害作用を有する[アトモキセチン塩酸塩製剤](#)（商品名「[ストラテラ](#)」）が認可されたが、本剤も承認範囲は小児に限定されており、2009年6月現在、成人に対しては処方可能な治療薬は存在していない^[14]。ただし、成人向けにアトモキセチン塩酸塩の治験は行われてきており、2009年9月現在インターネット上での被験者の公募も行われている^[15]。治験が順調に進展すれば、数年以内に成人への処方も認可される可能性が大きい。

塩酸メチルフェニデートは[覚醒剤](#)として機能するため、長期摂取による依存性や何らかの副作用が懸念されるが、処方に従っている限り薬剤耐性はつきにくく依存の心配を含めて重い副作用は報告されていないとされている。実際、ADHDの場合止められなくなるどころか飲み忘れて貯めてしまうことがよく見受けられる。特に思春期以前の児童に関しての投薬も依存の危険はないとされるが、米国ではあまりに安易に幼年児にも処方するため、2~3歳児への処方では実際にはADHDではないケースがかなり含まれているのではとの懸念がなされている^[11]。メチルフェニデートは前頭前野皮質のノルエピネフリン・トランスポーター（NET）に作用し細胞外[ドーパミン](#)の濃度が上昇、治療効果をもたらすという仮説がある。^[16]リタリンは、脳内のドーパミン・トランスポーターとノルアドレナリン・トランスポーターに作用する事で、ドーパミンやノルアドレナリン量を増やす。セロトニン・トランスポーターにはほとんど作用しない^[11]。

一部にはペモリン（薬剤名ベタナミン錠）が効果を持つ場合もあるが、強い肝臓への副作用が懸念される。効能自体も多くのADHD患者に効果がなかったり、十分でないといった問題があり代替薬とは言えない状況である。ADHDの症状を緩和させる為に、カフェイン（コーヒー等の摂取）で代用している人も居る。

ベタナミン錠もリタリンと同じく規制対象になる可能性が高く、ADHD 患者、特に成人期の ADHD 患者を取り巻く治療薬問題は大変に厳しいものになっている。ベタナミン錠は肝臓への負担が大きいため、アメリカでは製造中止になっている。

精神医療における大麻の有効性が広く認知されるようになった最近では、規制の緩和された米国やカナダで精神科医が大麻を患者に処方する場合が増えており、中枢神経興奮薬に比べ副作用や依存の少ない有力な代替薬として使用されている^[17]。

ワーキングメモリトレーニング

この数年でワーキングメモリにおける障害は、ADHD の主要な障害または中間表現型（エンドフェノタイプ）であることが明らかにされた。神経生理学的には ADHD は脳の前頭葉とドーパミン・システムの変異した機能 (altered function) と関係がありえる。(Castellanos and Tannock, 2002^[19]; Martinussen et al., 2005^[20])

家庭での配慮

家庭では、勉強をしているとき外的刺激を減らしたり、子供の注意がそれてしまった時に適切な導きを与えてやったり、ころあいを見計らって課題を与える、褒めることを中心にして親子関係を強化するなどが挙げられる。一例として「勉強しなさい」と言うよりも机の上はその子供の注意を引きそうな本をさりげなく置いておく、新聞や科学雑誌を購読する等である。

学校生活への影響

ADHD と LD (学習障害) とを同時に罹患する子供は多いが、ADHD を持つ子供が必ずしも LD を発症するわけではない。また ADHD は知能の低下をもたらさない。教室で教師は生徒が ADHD をもっていても多動衝動をコントロールしていれば普通の生徒として評価することが判っている^[要出典]。学習面においては、計算などの単純作業において障害が原因で健常児と比較してミスが多くなる傾向はあるが、周囲の人間の適切なフォローや本人の意識によってミスを減らすことは可能であるとされている。ADHD だからという理由でレッテルを貼ったり、甘く評価するなど是不適切な対応であるという意見もある^[29]。かといって、現在では一般教諭が ADHD 児に対して常に適切な対応を取ることは容易だというわけではない。

学習機能面以外の問題として、ADHD 児は授業中に立ち歩く、他の生徒とずっとおしゃべりをし続けるなど、教諭や他の生徒にとって迷惑な存在になるケースも多い。これは、生徒に対

する評価に「授業態度」が決して少なくない割合を占める日本の教育現場においては、本人にとっても困難な状況であるといえる。

13) ヒステリー Hysteria

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* [ギ choreia 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 *hysterogetic zone*, *hysterogetic Punkt*, *zone hysterogetic* 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)。

ヒステリー [英]hysteria [独]Hysterie [仏]hysterie

もと、子宮を意味するギリシャ語から生まれたヒステリーという病的状態は、ヨーロッパ文化圏において、古代から現代に至る長い医学の歴史の中で時々の医学思想を反映した疾病観によってさまざまに解されるとともに、それらを伝統的意味として重積しつつ、今日、なお論争を残している精神医学の対象である。ギリシャ、ローマ時代を通して、ヒステリーは、「性」に関係して、「女性」に生ずる疾病と解され、「体内で子宮が動き回る婦人病」（ヒポクラテス）とか、「子宮が充血し、局在的に窒息が生ずる病い」（ガレノス）といわれていた。たまたま、中国の古書、張仲景の「金匱方論」にも、「婦人臑躁」として、「子宮虚血」による精神障害が記載されており、これがヒステリーの古代的意味に相当しているといつて、呉秀三はヒステリーを「臑躁病」と訳していた。中世期、鬼神論が盛んなころは、ヒステリーは、体内を徘徊する子宮に鬼神が宿るために生ずると見なされた。鬼神論者は、悪魔にとりつかれた印として、「皮膚の感覚喪失」など多くの徴候(stigmata)を研究した。今日、ヒステリーの身体症状をスチグマータと呼び、ヒステリー球、卵巣痛、ヒステリー弓、オピストトヌス、感覚脱失、視野狭窄、ヒステリー性盲・聾、失声、麻痺、失立・失歩、けいれん、局限性頭痛などが挙げられているのは、その研究の換骨奪胎である。「魔女狩り」が激しくなったルネッサンス期には、このスチグマータのために魔女とされたヒステリー女性が多かった。が、同じころ、パラケルススは、ヒステリーを *chorea lasciva*（好色性舞踏病）と名付け、この原因を「無意識的に幻想を抱くこと」にあるとしていた。19世紀中頃から、ヒステリーは、進化論の登場と歩をそろえた「変質説」のもとで、遺伝的な「変質性精神病」とされたが、日本人に移入された「ヒステリー」の概念はこの期のもので、今日、語源俗解されて一般に「ヒス」とまで省略されるほど人工に膾炙するに至っている。1870年代、シャルコー J.M. Charcot は、「屍体になんらの実質的痕跡を残さないヒステリー」を、一層神経学的に追及しようとして「催眠術」を応用し、それによってスチグマータが消長することをあきらかにした。「催眠術」は、ベルネーム H.M. Bernheimによって、「精神療法」の技法として確立され、ヒステリーの治療にも応用されたが、その作用機序は、「暗示」という心理作用にあるとされ、ヒステリーのスチグマータのような症状は、シャルコーが主張したような「解剖学的領域に限られた機能障害の結果でなく、その「暗示」によって生じた機能障害だとされた。以来、ヒステリーは、女性に限られない、「表象によって生じ、表象によって影響される病的状態」とされ、バビンスキー J. Babinski などは、「ピチアチスム」(pithiatisme)と呼んで、ヒステリーを「説得によって治療可能」だと主張し、ヒステリーの「心因説」の基礎をつくった。これを基礎にして、心因症 (Psychogenie), 心因反応という名称も生まれた。が、この「心因説」は、外傷、賠償闘争、拘禁、戦争などのような特殊状況のもとで生じる「神経症」（主としてヒステリー）に適応されるにつれ、「要求表象」が賠償を得たいとか、その場から逃れたいという「願望」と結びつくという「心因」に変様し、ヒステリーは「詐病」(Simulation)と区別しがたいとまでいわれるようになって、「道徳的評価」のもとにおかれ、「健康良心の欠落」、「道徳的精神薄弱」とまで貶せ

られるに至った。そして、この「道徳的心因説」は、「変質説」がつとに認めていた「ヒステリー性格」の素因のもとにヒステリーが発生するとした。「虚栄的、顕示的、誇張的、演劇的、自慢的、自己中心的、虚言的、多弁的、お天気屋的、被暗示的、依存的、退行的、コケティシユ的」といった「ヒステリー性格」は、シュナイダー K. Schneider によって「顕示欲性」の「精神病質」として整理されている。ヒステリーの精神症状としては、健忘、せん妄、空想虚言、記憶障害、もうろう状態、昏迷、偽痴呆、ガンザー症状群などが知られている。これらの症状は、器質性障害ではないので、いずれも回復可能である。とって、意識的な「説得」だけで成功するとは限らない。それは「許病」だからではなく、クレッチマー E. Kretschmer によれば、生物学的機構を備えた「深層人格」が、反射的、無意識的に状況に即した「原始反応」を起こした諸形態がヒステリーの心身症状だからである。一方、フロイト S. Freud ら精神分析派によれば、自我が防衛のために抑圧した本能的衝動によって生じた無意識の心的葛藤が、運動性、感覺性、精神神経性の障害、精神障害として、象徴的に顕現したのが、つまり一口にいて「転換」したのが、ヒステリーの心身症状だからである。

(畑下一男)

Jean Martin Charcot (1825-1893)

1862年からサルペトリエール病院で神経精神医学ことに催眠とヒステリーの研究を行い、著者には神経系疾患の講義 *Lecons sur les maladies du systeme nerveux* (1873)、大脳疾患の局在 *Localisations dans les maladies du cerveau* (1876-1880) がある。シャルコー関節 *Charcot's arthropathy*, *Charcotsches Gelenk* は脊髄癆性関節病 *arthropathia tabica* (1865) のこと、シャルコー病 *maladie de Charcot* は筋萎縮性側索硬化 (1865) のこと、シャルコーの浮腫は神経性の四肢浮腫 (1890) のこと、シャルコーの三徴候 *Charcot's triad*, *Charcotsche Trias*, *triade de Charcot* は多発性硬化の企図振戦* *intention tremor*, *Intentionstremor*, *tremblement intentionnel*, 断節言語* *scanning speech*, *skandierende Sprache*, *parole scandee*, 眼振* *nystagmus* (1879) のことで、これらは小脳性の病気の徴である。シャルコー区域 *Charcot's zone* はヒステリー発生帯 *hysterogene Zone* のことで、たとえば卵巣点 *point ovarien de Charcot* のごとくそこを押えるとヒステリー発作を起こす場所をいう。シャルコー徴候 *Charcot's sign* はバセドウ病の際の手のふるえをいう。弟子にはフロイト*、ジャネ*、バビンスキー*、マリー*、ジルドラ トウレット*、ブリソー*などがある。

Sigmund Freud (1856—1939)

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。

無意識

英 *unconscious*, 独 *unbewusst*, 仏 *inconscient* 意識されない精神的なものがあることは記憶貯蔵をみても明らかであるが、これが無意識の中で活動していることはある程度認めるべきであっても、精神分析ではこれを極端に押しすすめているので、どこまで信用すべきか分からなくなる。フロイト*は個人の経験が無意識になった個人的無意識 *personliche Unbewusste* を取り扱うが、ユング*は集団的無意識**collective unconscious*, *kollektives Unbewusstes*, *inconscience collectif* といって、生物学的に伝えられるごとき形象を考えソンディ Szondi は家族的無意識**familiares Unbewusstes* といって家族の歴史により、その成員の友人、配偶者、職業の選択が無意識に運命的に行われるとする。構造主義**structuralisme* のレヴィーストローズ *Levi-Strauss* の構造 *structure* はユングの集団的無意識と似た、内容ではなく構造である。下意識 *unterbewusst* は意識されずに進む精神身体的自動的過程についていい、意識しようとするばいつでも意識されうるもの。

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 Verstandlichkeit, 意味含有性 meaningfulness を機械仕掛で説明する。

.....

力動精神医学 [英] dynamic psychiatry

[独] dynamische Psychiatrie [仏] psychiatrie dynamique

人間の精神現象を、生物・心理・社会的な諸力による因果関係の結果として了解することを、方法論的な基礎とする精神医学。精神医学に物理学における力学の概念を導入し、精神現象の了解原理（精神力学、psychodynamics）として用いて発展した。記述精神医学（[英] descriptive psychiatry [独] descriptive Psychiatrie [仏] psychiatrie descriptive）すなわち、精神現象の厳密な記述をその方法論的基礎とする精神医学に対比して用いられる概念である。広義には、ドイツのクレッチマー E. Kretschmer, フランスのジャネ P. Janet, エー H. Ey, アメリカのマイアー A. Meyer など多岐にわたる精神医学の諸学派も含まれるが、狭義には、もっぱら精神分析的な精神医学（psychoanalytic psychiatry）のことを意味する固有名詞として用いられている。それは、精神力学ということばが、フロイト S. Freud の力学的見地（dynamic aspect）に発した精神分析学的概念を意味するからである。狭義の力動精神医学は、現在まで主としてアメリカで発達してきている。フロイトは 1909 年、アメリカに招かれて講演旅行をした。これを機にアメリカでは精神分析学の影響が徐々に広まりつつあった。一方アメリカ精神医学の始祖マイアーは、イギリスの神経学者ジャクソン H. Jackson の器質力動的な考え方、ドイツの精神学者クレペリン E. Kraepelin の記述精神医学およびアメリカの哲学者デューイ J. Dewey のプラグマティズムをそれぞれ学び、それらを総合する立場から、精神障害を個体の環境に対する反応としてとらえる基本的な考え方、すなわち反応型（concept of reaction types）を発展させていた。この伝統が、精神分析学との統合を促し、力動精神医学の発展の素地となった。とくに第 2 次世界大戦を契機に、ヨーロッパで育った精神分析医が続々とアメリカに亡命・移住した歴史的状況が、いっそうこの傾向を助長した。さらに、メンンガー兄弟 K. & W. Menninger らをはじめとするアメリカ育ちの分析医の貢献も加わり、現在ではアメリカのみでなく、世界的に記述精神医学と並んで精神医学の二大主流をなすに至っている。わが国においては第 2 次世界大戦前に、東北大学の丸井清康、古沢平作らによって、力動精神医学ないし精神分析学がとり入れられていたものの、当時はまだ日本の精神医学の一分野としての地位を確立するには至らなかった。しかし戦後、古沢によって教育された精神科医たち、および欧米に学んだ精神医、心理学者、ソーシャル・ワーカーたちによって発展をみて、わが国でも力動精神医学に対する認識・評価は高まりつつある。そして、わが国の精神医学の伝統であったドイツ的な記述精神医学との統合の必要性が強調されている。

上述のような歴史的発展の過程を経て、現在力動精神医学は次のような基本的諸観点を包含・統合するに至っている。(1) 力動的観点 (dynamic aspect) : 上述、(2) 構造論的観点 (structural aspect) : 人格構造を超自我 (superego)、自我 (Ego)、エス (Es) によって構成されると考える観点、(3) 局所論的観点 (topographic aspect) : 精神現象が意識、前意識、無意識の三領域によって規定されているとの観点、(4) エネルギー経済論的観点 (economic aspect) : 精神現象をエネルギーの移動、増減の側面から理解する観点、(5) 発生論的観点 (genetic aspect) : 人格を幼少時の諸体験との関連において理解する観点、(6) 適応論的観点 (adaptive aspect) : 個体の環境への適応という側面から理解する観点。

(岩崎徹也)

エス[英]id [独]Es [仏]ca [川村光毅のホームページへ](#)

“精神医学事典”、加藤正明、保崎秀夫ほか編集、1975、弘文堂 より（その後1993に新版）引用

フロイト S. Freud によって用いられた本能エネルギー組織に関する精神分析の基本概念。彼によれば、人間は生得的に、生物学的に規定された本能的欲動をそなえ、この欲動は成長とともに発達のプログラムに従って自然に成熟するが、エスは、このような本能的欲動に由来する心的エネルギーを意味する。はじめ、精神分析学者グロデック Grodeck (1923) は、ニーチェ F. Nietzsche が、人間の中の非人間的なもの、自然必然的なものについて、文法上の非人称の表現 “エス (Es)” 用いたのに従って無意識的な本能的欲動をエスと名づけた。『自我とエス』の中でフロイト (1923) はこのグロデックの命名法を自らの用語として採用したのである。エスは系統発生的に与えられた本能エネルギー (攻撃的・リビドー的) の貯蔵庫であり、快感原則だけに従い、無意識的であり、現実原則を無視し、直接的または間接的な方法 (症状形成や昇華) によって満足を求める。それは論理性を欠き、時間をもたず、社会的価値を無視する。したがってわれわれはエスを自我機構を介してしか体験することができない。また、フロイトは、このエスの内容を初め自己保存本能と性本能、次いでエロス (生の本能) とタナトス (死の本能) に分類したが、精神内界においてエスは、常に現実の拒否 - 不安と超自我の批判 - 罪悪感、これらの不安に基づく自我の防衛機制の働きによって

その意識化を阻止されている部分と、これらの拒否－不安との内的葛藤を伴うことなしに充足－解放または昇華される部分とに分かれる。

(小此木啓吾)

エス[英]id [独]Es [仏]ca

フロイト S. Freud によって用いられた本能エネルギー組織に関する精神分析の基本概念。彼によれば、人間は生得的に、生物学的に規定された本能的欲動をそなえ、この欲動は成長とともに発達プログラムに従って自然に成熟するが、エスは、このような本能的欲動に由来する心的エネルギーを意味する。はじめ、精神分析学者グロデック Grodeck (1923) は、ニーチェ F. Nietzsche が、人間の中の非人間的なもの、自然必然的なものについて、文法上の非人称の表現 “エス (Es)” 用いたのに従って無意識的な本能的欲動をエスと名づけた。『自我とエス』の中でフロイト (1923) はこのグロデックの命名法を自らの用語として採用したのである。エスは系統発生的に与えられた本能エネルギー (攻撃的・リビドー的) の貯蔵庫であり、快感原則だけに従い、無意識的であり、現実原則を無視し、直接的または間接的な方法 (症状形成や昇華) によって満足を求める。それは論理性を欠き、時間をもたず、社会的価値を無視する。したがってわれわれはエスを自我機構を介してしか体験することができない。また、フロイトは、このエスの内容を初め自己保存本能と性本能、次いでエロス (生の本能) とタナトス (死の本能) に分類したが、精神内界においてエスは、常に現実の拒否－不安と超自我の批判－罪悪感、これらの不安に基づく自我の防衛機制の働きによってその意識化を阻止されている部分と、これらの拒否－不安との内的葛藤を伴うことなしに充足－解放または昇華される部分とに分かれる。

(小此木啓吾)

解離性 (転換性) 障害 Dissociative (conversion) disorders F44

解離性 (あるいは転換性) 障害が共有する共通の主題は、過去の記憶、同一性と直接的感覚および身体運動のコントロールの間の正常な統合が部分的あるいは完全に失われることである。直接的注意の対象としてどのような記憶と感覚が選択されるか、そしてどのような運動が遂行されるかについて、正常ではかなりの程度の意識的コントロールが行われる。しかし、解離性障害においては、意識的で選択的コントロールを行う能力が日ごとにあるいは時間ごとに変化するほど損なわれていると推定できる。

ICD-10 guid-line より。

以下、ウィキペディア Wikipedia より、
解離性同一性障害

は解離性障害の一種で、虐待などの強い心的外傷から逃れようとした結果、解離により一人の人間に二つ以上の同一性または人格状態が入り替って現われるようになり、自我の同一性が損なわれる疾患。略称はDID (Dissociative Identity Disorder) である。

解離性障害

とは、心的外傷への自己防衛として、自己同一性を失う神経症の一種。自分が誰か理解不能であったり、複数の自己を持ったりする。症状の発生と、ストレッサーの間に時期的関連があることが診断の必要条件である。

心的外傷

とは、外的内的要因による衝撃的な肉体的、精神的ショックを受けた事で、長い間心の傷となってしまうことを指す。外傷体験 (traumatic experience) ともいう。これが精神に異常な状態を引き起こすと心的外傷後ストレス障害となる。

ストレッサー

とは、ストレスを生物に与える何らかの刺激のことを言う。また、その範囲は広い。主に物質的な刺激のことをいうが心理的な意味も含まれる (暑さ、寒さ、痛み、生理的物質への反応、怒り、苦しみ、など)。この用語は主に心理学、生物学等においてストレスの原因の意味として使われる。ストレッサーが存在すると生体は各種ストレスホルモン分泌を増加させ、ストレッサーに対する防衛機構を働かせる。これをストレス反応と呼ぶ。この反応が強すぎると適応不全症候群を引き起こす原因となる。

.....

ユング Carl Gustav Jung 1875~1961

スイスのケスヴィルに牧師の子として生まれた。バーゼル大学医学部を卒業後、チューリッヒ大学の精神科でブロイラー E. Bleuler の指導を受けた。フランスに留学しジャン P.

Janet の下で研究し、帰国後、言語連想法の実験による研究を発表し有名となった。精神分裂病者の妄想や幻覚内容をできるだけ理解しようと努め、無意識の心的過程の存在やコンプレックスの存在を仮定するようになる。精神病者の妄想や幻覚内容を心理的に了解しようと試み今世紀の始めに行ない、症例について発表を行なったが、これは精神分裂病者に対する心理療法的接近の幕開けとして記録すべきことと思われる。1907年フロイト S. Freud と知り合い、精神分析学の発展に寄与するが、1913年には早くも両者は離反することになる。ユングは主として精神分裂病者に関心をもち、フロイトは神経症者に興味を抱いていた点もあって、ユングは無意識を二層に分け、個人的無意識と普遍的無意識として捉え、人類に普遍的な無意識の深層から生じる心的内容として、分裂病者の幻覚などを神話、昔話、夢などと比較して研究しようとした。このような考えに基づいて1912年に出版した「リビドーの変遷と象徴」Wandlungen und Symbole der Libido は両者の別れを決定的なものにした。フロイトと別れた後ユングは強い方向喪失感に襲われ凄まじい内的体験をもつが、この間におけるかれ自身の体験が後年における学説の発展の基礎となった。1919年に初めて元型 (Archetypus) の概念を明らかにした。それまでも分裂病者の幻覚と古代の宗教書にあるヴィジョンの類似性を指摘し、それをブルクハルト J. Burckhardt の言葉をかりて原始心像などと呼んでいたが、普遍的無意識内における表象可能性としての元型と、それが自我によって把握されたものとしての元型的心像とを分けて論じるようになった。1929年には自己 (Selbst) の概念を明らかにし、それ以後は自己実現の過程について夢分析を通じて知ることにつとめる。1944年バーゼル大学教授となるが病気のため一年で退職、以後は治療と研究に専念した。1961年に86歳で没したが、その研究はチューリッヒにあるユング研究所において受けつがれている。

(河合隼雄)

1 4) 神経症

神経症 英 neurosis, 独 Neurose, 仏 nevrose

(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。フロイトは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相当だという。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 *Randneurose* (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) を分かたすが、これは大体的な体験反応、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 nevrose* という。西丸

神経症 [英]neurosis [独]Neurose [仏]nevrose

心因性に生じる心身の機能障害で、器質的原因の除外、特有な症状群ないし状態像、それらの発生・固定・消長と心因との相関関係の確認、精神病、心身症、性格障害などとの鑑別によって診断されるが、歴史的には、スコットランドのカレン W. Cullen (1777) が、現代よりはるかに包括的な概念として用いたのが最初である。すなわちカレンは、全疾患を *pyrexiae* (熱性疾患)、*neurosis* (神経疾患)、*cachexiae* (消耗性疾患)、*locales* (局所

性疾患)に分けたが、このneurosisはさらにcomata(卒中や麻痺)、adynamiae(消化不良、心気症)、spasm(舞踏病、てんかん、ヒステリー、心悸亢進、呼吸困難)、vesaniae(幻覚、妄想を示す精神病を含む)の四に分けた。そして、その後の歴史の中で、器質的神経疾患、進行麻痺、てんかん、内因性精神病、内分泌障害その他が独立疾患として「神経症」の概念から排除されたが、このような歴史を担うだけに、現在でもなお、雑多なものが包含される可能性のこり、細部については、境界のあいまいさがみられる(たとえば正常、性格障害、精神病、心身症などとの間で)。しかしその一方で、19世紀末以降、シャルコー J.M. Charcot, ジャネ P. Janet, フロイト S. Freudらによる「心因性」への注目と、これに伴う神経症の心理機制作の解明に基づく神経症理論およびそれに基礎をおく神経症の定義・分類が活発になり、より積極的な「神経症」概念の成立がみられるに至った。しかしドイツでは、ゾンマー Sommer (1889)の「心因症」(Psychogenie)の概念以後、心因反応の中に神経症を含める傾向があり、ブラウン Braun(1927)は、心因反応を人格反応と環境反応に分けた。シュナイダー K. Schneider (1957)も、神経症と心因反応を含めて、異常体験反応(abnorme Erlebnisreaktion)とよび、これを外的体験反応(aubere Erlebnisreaktion)、内的抗争反応(innere Konfliktion)に区分し、彼のいわゆる精神病質との密接な関係を認め、後者をいわゆる神経症に相当すると考えたが、神経症という名称はこの病気の本質をあらわしていないから不適当だという。

神経症の分類は、それぞれの立場・理論によって多岐にわたっているが、一応次のように総括されるであろう。(1)症状学的分類：特有な症状群ないし状態像として、不安状態、心気状態、神経衰弱状態、ヒステリー状態、抑うつ状態、強迫状態、恐怖症状態、離人症状態などがあるが、これらに即して不安神経症、心気症ないし心気神経症、神経衰弱、ヒステリー、抑うつ神経症、強迫神経症、恐怖症、離人神経症などの神経症の病型がの病型が区別される。また米国(APA)では、それぞれをpsychoneurotic reactionsの各反応型として分類していたが、DSM-II(1968)では神経症を、不安神経症、ヒステリー(型)神経症(転換型・解離型)、恐怖(症型)神経症、離人(症型)神経症に分類している。またこのような分類に際して、セネストパチー、神経性無食欲症、自己臭症、離人症、汎神経症、妄想反応などは、それぞれ特異な臨床単位としてのまとまりをもち、神経症の病型の一つとして分類すべきかどうかについては議論があり、さらに精神病(とくに分裂病)との境界例が問題になっている。(2)神経症理論による分類：ジャネのヒステリーと精神衰弱の分類、フロイトの精神神経症と現実神経症、自己愛神経症と転移神経症の区別、精神分析学による転換反応(conversion reaction)と植物神経症(vegetative neurosis)ないし器官神経症(organ neurosis)の区別のような心身機制に即した分類、森田学派による神経質とヒステリーの分類、シュルツ J. H. Schultzの中核神経症、辺縁神経症、層神経症、他者神経症の分類などがある。とくに米国では精神分析学派の見地に基づいて、ヒステリー型神経症は転換型(conversion type)と解離型(dissociative type)に分類されている。(3)神経症的人格との関連による分類：神経症の症状とその背後に神経症的人格との結びに注目し、シュナイダーは、みずから悩む傾向

の強い精神病質である無力性（神経質）、抑うつ性（抑うつ）自信欠乏性（強迫）、自己顕示性（ヒステリー）などの精神病質の類型を分類し、ヒラヒ W. Reich は症状神経症とその神経症的性格反応基礎(neurotic character reaction basis)に注目し、後者について、ヒステリー性格、強迫性格、マゾヒズム性格、受身的女性的性格、男根期自己愛的性格などを分類した。(4)発病状況による分類：神経症の発病の特異性に即して、外傷神経症、災害神経症、補償神経症、戦争神経症、医原神経症、転移神経症などの概念が用いられている。

(小此木啓吾)

15) 境界性パーソナリティー障害 (Borderline Personality Disorder, BPD)

BPD が広く承認されて、[精神障害の診断と統計の手引き第3版] (DSM-III; 1980) に採用され、記載されるまでの経緯。SHZ (or Psychose) と Neurose と判別しがたい境界圏の臨床群が着目されてから数十年にわたる議論がある。

DSM: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders .

19C 末—20C 初 SHZ 確立 Kraepelin, Bleuler

20C 前半 狭義の SHZ には含め難い臨床群に着目、精神分析の領域でも、S or N ?

N ならば、自由連想法による標準的精神分析療法

S ならば、適用外とする考え方。

1953 年、精神分析家 ナイト の論文 「境界状態」発表。境界例概念 議論 契機となる。

以後、治療上、

積極的に論じられるようになった。

「パーソナリティー障害」についての重要なコメント

「パーソナリティー障害」は広義の「神経症」に入る概念である。

現在の精神科の病名は、とくに広義の「神経症」に分類されるものでは、ほとんどが患者の苦しみ・辛さの中心となっている問題に「障害」を付ける形で名づけられている。たとえば、パニック障害、強迫性障害、など。しかし、もっと重篤な 1—2 の症状に限局出来ない、慢性的な、対人関係の不安や困難さをもった、「幸せに人生を生きられない」というより広範囲な問題がある。

「自分が自分であることそのもの」

「生きることそのもの」

つまり、その人の「パーソナリティ」が苦しみ・辛さの中心であるとしか表現できない様ような問題を「パーソナリティー障害」（人口の5%はいるという）と呼ぶわけである。

かつて、**personality disorder** を「人格障害」の訳語が付けられていたが、「人間失格」と呼ばれる印象があり、不適當であろう。「パーソナリティー障害」と言ったほうがよい。

「パーソナリティー障害」は、その人の対人関係のスタイルとか、性格とか、あり方の問題であるから、100人いれば、100通りの問題があると言える。

「境界性パーソナリティー障害」の特徴

漠然としたままの主観的、思考・感情・コミュニケーションの様式

「自分がない」感覚、独特の空虚感、（同一性障害）

リストカット（自傷行為）、痛みに対する体性感覚野の反応が低い（前から言われていたように）だけでなく、自傷行為をした場合、扁桃核（全体）の反応が抑制されてしまう（**Schmahl, C.** 2006; Arch Gen Psychiatry, 63; 659-667, Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder）

感情の不安定さ、共感性が低い（他人の気持ちの把握）、情緒的コミュニケーションを効果的にとれず、対人関係の中で孤独感、見捨てられ感を生じる。

わがままで無計画で衝動的な行動パターン、

対人関係でのトラブル頻発、

治療を求めてくると同時に治療を破壊しようとする矛盾、難治性

前頭前野機能の弱さ（なにも BPD だけではない！）

不安、それに伴う怒り、攻撃性、回避反応など、動物が生き残るに必要な辺縁系とくに扁桃体を中心とする情動の働きを、Amygd が勝手に反応してしまう前に、少し遅れて、PFC からの抑制を Amygd が受ける。

同時に、人が生得的にもっている、怒り、攻撃性、性衝動などの「衝動や欲動」を、社会的文脈に照らして、適切に「人間らしく思慮深く」行動・思慮をコントロールする。

前頭葉 外側：認知的な「遂行（すいこう）機能、executive function」,

内側から下側： 対人関係認知、社会的行動（共感性）に関する

帯状回： 動機づけや行動選択・葛藤解決に関与している？

16) グリア細胞（神経膠細胞）について

Rate of glia and neuron in numbers : 9:1

栄養分を血管からニューロンへ

脳内のイオンバランスを正常に保つ

免疫系をかいくぐって侵入してきた病原菌を撃退する

Recently added new ideas/facts indicating that 「N,G 間の情報のやりとり」 胚発生期から老年期まで、高感度の画像技術の開発で。1) synapse formation に影響。2) ニューロン間結合の強弱を決める (important for 学習・長期記憶)。

Glia 同士で連絡, network を作っている。G は、電気信号によってではなく、化学信号によって message を伝える。

Myelin sheath ミエリン鞘/絶縁体： シュワン細胞 (PNS)、オリゴデンドロサイト(CNS)

N/G 間の情報のやりとり：

G (アストロ) が neurite 軸索内のインパルス活性を検出して、それを取り込んで (感知して)、細胞質内の Ca 濃度を高めるという反応を示した。アストロはニューロンと同じ物質 (伝達物質と ATP「アデノシン三リン酸」：これがアストロへの Ca 流入を引き起こす) を放出することによって、情報伝達を強化 or 弱める (この際は、標的への到達を妨げるたんぱく質を分泌することによって)、d h 修飾する (可能性)。

(以上、日経サイエンス 2004 年 7 月号、by RD fields 思考をつかさどる影の立役者 グリア細胞)

グリアの発生・分化

GCM

アストログリア

オリゴデンドログリア (oligodendrocyte, 乏突起神経膠細胞)

S で、Sox10 遺伝子 (転写因子) の配列を調べた (発現量低下?)。CpG アイランド (Sox10 の中の部分で、そのメチル化が RNA への転写に重要な働きを持つと考えられている部分) のメチル化に・・・ DNA methylation status of the SOX10 CpG island could be an epigenetic sign of oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia.

文献

#1 Iwamoto, Bundo,....**T.Kato**, J Neurosci. 25 (2005)5376-5381.

DNA methylation status of SOX10 correlates with its downregulation and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia.

#2 Hoistad et al.,

Linking white and grey matter in schizophrenia: oligodendrocyte and neuron pathology in the prefrontal cortex, *Frontiers in Neuroanatomy*, 3 (2009, July) 1-16.

#3 Haroutunian and Davis

Introduction to the special section: myelin and oligodendrocyte abnormalities in schizophrenia, *Int J Neuropsychopharmacology* 10 (2007) 499-502.

#4 Ross et al.,

Neurobiology of schizophrenia, *Neuron* 52 (2006) 139-153.

#5 Hof et al.,

Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia, *Neurochemical Res.* 27 (2002) 1193-1200

#6 Corfas et al.,

Neuregulin 1-erbB and the molecular/cellular basis of schizophrenia, *Nature neuroscience* 7 (2004) 575-580.

#7 梶畑と黒木

非定型抗精神病薬とグルタミン酸系神経伝達—アストロサイトとニューロンの機能的連関に注目して、*分子精神医学* 3 (2003) 13-19.

アストロサイトとニューロンの機能的連関: 非定型抗精神病薬 (クロザピン、オランザピン、リスペリドン) はアストロサイトのグルタミン酸トランスポーター、GLT-1 機能を変化させることによって、非シナプス性グルタミン酸の動態に影響を及ぼし、グルタミン酸系神経伝達を増強すると推測される。

非定型抗精神病薬の特徴: 弱い D2 Receptor 親和性と相対的に強い 5-HT 2A Receptor 親和性に関連している。

ニューロンとグリアの相互関係

グリアによる乳酸を介したニューロン発火活動の制御

檜山と野田 2008

脳には体内の Na レベルを監視する機構がある。その中心的役割は glia-neuron 情報伝達である。グリア細胞が体内の Na レベルの監視では、主体的に、自らのセンサー分子の情報に基づいて、乳酸を通して神経活動を制御している。

その中枢は SFO (脳弓下器官)

Na 恒常性維持の分子機構

Na/water balance 多飲水、脱水、

体液中の Na ion レベルの上昇 (または変動) をどこでどのように感知しているのか?

- 1) 第三脳室の前壁 (AV3V) が主要な場で、そこには血液脳関門の外に位置する、脳室周囲器官(CVOs)を構成する、脳弓下器官 (SFO) と終板脈管器官(OVLT)が存在する。ここには他と異なって、神経細胞が存在する。
- 2) このことから、感覚性脳周囲器官(sensory CVOs)と呼ばれ、脳脊髄液と血液中の物質レベルをモニターするのに適した部位と考えられている。Na⁺ レベルを感知する Na 受容体と浸透圧を感知する圧受容体の 2つの独立したモニタリング機構が存在するらしい。
- 3) SFO と OVLT の間には神経連絡がある。両器官は vasopressin 含有大細胞のある、室傍核(PVN)、視索上核 (SON) に出力繊維を送りその分泌活性を制御している。
- 4) SFO, OVLT は angiotensin II の受容体が多く発現されており、水分、塩分両方の摂取を亢進することが知られている。

生田先生紹介

阿相先生紹介

17) 再生、移植

神経細胞、neuron と神経膠細胞、glial cell, glia

脳を構成する主たる細胞（神経細胞、neuron と神経膠細胞、glial cell, glia）が正常に活動しており、循環系に異常がみられない範囲で、これらの細胞、とくにニューロン間の相互連絡が、“正常”状態に保たれているとき、その総体的活動の所産として現れる脳機能は、その保持者である有機体（動物）において、その年齢に応じて働いている。一口に脳を構成するニューロンといっても、種種の活性物質を産生する 100 億以上の数の神経細胞があり、おのおのが神経回路網を形成する過程で標的（target）を認識する。その事象は、標的細胞の膜に特異的に出現する受容体（receptor）とよばれる蛋白質を主体とする分子を探し求める幼若な、または、再生期の神経突起による試行錯誤（trial and error）の営みにほかならない。神経突起ないし軸索が成長しながら進む道筋や最終結合部位における分子生物機構の問題は、即、一定の自由度内で計画された一群の、連続的に変化する、空間のおよび時間的に特異的な、遺伝子の発現（expression）ないし抑制（suppression）という物質の消長の問題に帰結する。さらに、ニューロンとグリアとの間の接触や相互作用の問題が避けられない研究課題として入ってくる。「脳は複雑である」とか、「これからの研究分野である」と巨大な対象を前にして嘆息しながら心をおどらせるとき、われわれは、神秘主義（不可知論）と闘わなければならないことになる。

分裂し増殖する能力がなく、再生能力も低下している成熟脳の神経細胞は、身体の他の組織の細胞と比較して完成度も精巧さも著しく高いということは常識的見解である。傷害された脳組織を再構築し、そのある程度の回復を目的とする哺乳動物（主としてラット）を用いて行われた脳組織の移植実験は、実に、百年余の歴史があるのだが、その研究成果の上に立ってパーキンソン病患者に症状改善を期待して適用されたのは、ごく最近（Backlundら、1985）のことである。薬物による治療法では効を奏しない重篤な患者が存在するという現実を前にして、ごく最近、このような移植による手術がスウェーデン、メキシコ、キューバ、中国、アメリカ、日本、英国で行われた（後述）。立場により考え方に相違があるのは当然のことであろうが、このような臨床への適用は、基礎的な生物学的研究を基盤としなければならない。以下にパーキンソン病を対象とした神経組織の移植について若干の考察をするが、臨床医学の研究は本来的に生物学的基礎研究の上に立脚するものであるということを強調したいがために、本稿の頭書があると理解されたい。効用について弁ずることは銀であり、不易の証拠を黙して提示することは金である。脳組織移植の研究分野において、われわれは現在、これらの銅脈を発掘中である。

神経細胞の発生 (development) と再生 (regeneration)

神経細胞の発生と再生の機構は似而非なる現象のようであるが、たがいに深く関連があるように思われる。神経移植に関係のある事象として、細胞の突起伸展 (neurite outgrowth) や側枝発芽 (collateral sprouting) や細胞の移動 (cell migration) を考えてみると、発生の場合も、再生の場合も、いずれも神経細胞の最終分裂終了後の現象であり、その細胞自体間および細胞間基質物質との相互作用の問題である。神経結合形成を成就させるために標的細胞を求めて活動するこれらの細胞の相互作用には、ニューロンばかりではなく種々のグリア細胞 (単にアストロサイトとして一括して話を進めることは早晚時代遅れとなるだろう) も同様に関与している。そのグリアの役割を示唆する形態的証明は少ないが、ニューロンとグリア間の認識の問題は特異的かつ重要なものであろう。また、発生や再生のプロセスのなかで時期的に、あるいは部位的に特異的に発現する物質の同定はこの種の研究の焦点となる課題である。成長因子、接着因子、また、それらのレセプターの問題は、現在の細胞生物学の檜舞台に登場している日進月歩の問題である。神経成長因子 (nerve growth factor, NGF)、コラーゲン (collagen)、フィブロネクチン (fibronectin)、ラミニン (laminin)、HSPG (heparan sulfate proteoglycan) などの分子構造、活性部位、細胞特異性、特異的作用が次第に明らかにされてきた (詳細は他書にゆずる)。神経突起成長因子として最初に記載された NGF (Levi-Montalcini と Angelletti, 1968) についてはよく知られているが、最近、基底膜 (basal lamina) を構成する主成分である HSPG とラミニンが、おのおの異なるタイプの神経突起の誘導に関与していることが、脊髄ニューロンの培養系の仕事で示されている (Hantaz-Ambroise ら、1987)。また、上皮細胞を除去したヒト羊膜の基底膜を巻物状にしてラットの中隔野と海馬の間に移植して、その膜面上に神経突起を伸展、成長させるという論文もある (Davis ら、1987)。脳移植シンフォニー第 4 楽章が聴けるのはこれら何年先であろう。

.....

Ramon y Cajal (1852-1934) の代表的著作

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。

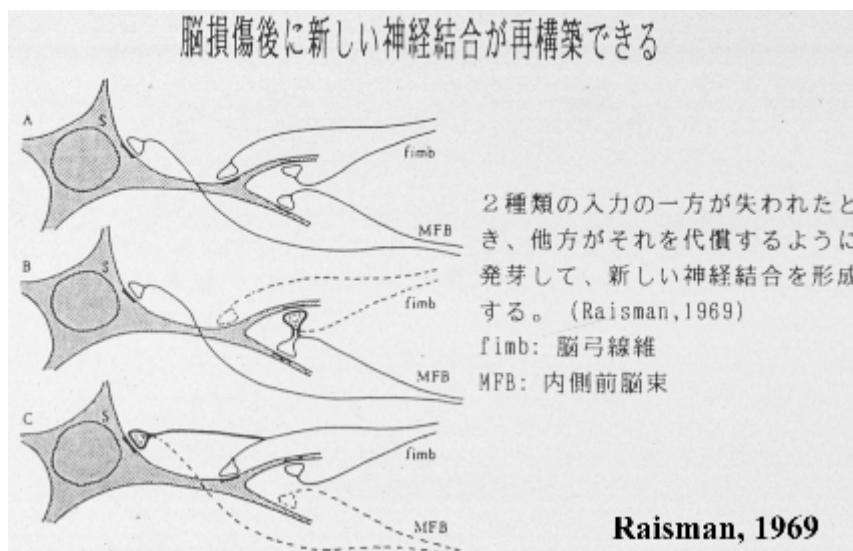
ところで、脳組織を含めて、生きている組織の細胞成分が互いに認識しあうということは一般的な法則である。この細胞間の認識は、組織の発達過程において種々の異なるタイプの細胞が分化をとげ、正しく集合する上で必要欠くべからざる事象である。また一歩踏み込みこんで、一旦完成した組織の構造パターンを維持する上でも、環境の変化に反応して適応した再構築(adaptive remodeling)を作り出すためにも、更には、組織の損傷後に元々のパターンに出来るだけ近いものを再構成することによって、そのもの自体を修復することを可能にするためにも、細胞成分間の正しい認識機構は必要なものである。

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。

Geoffrey Raisman

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ーンの研究という“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、海馬采



(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、入力が絶たれた領

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性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。

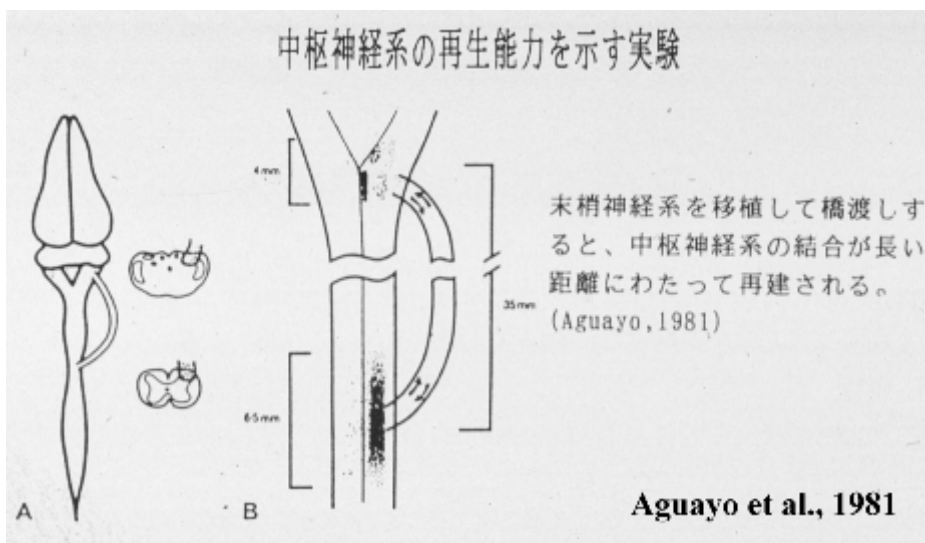
Anders Bjorklund

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が遊泳中であつたのだが。

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。

Albert Aguayo

ロンドン滞在中に Queen's Square 病院で Albert Aguayo の招待講演を聞いた。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



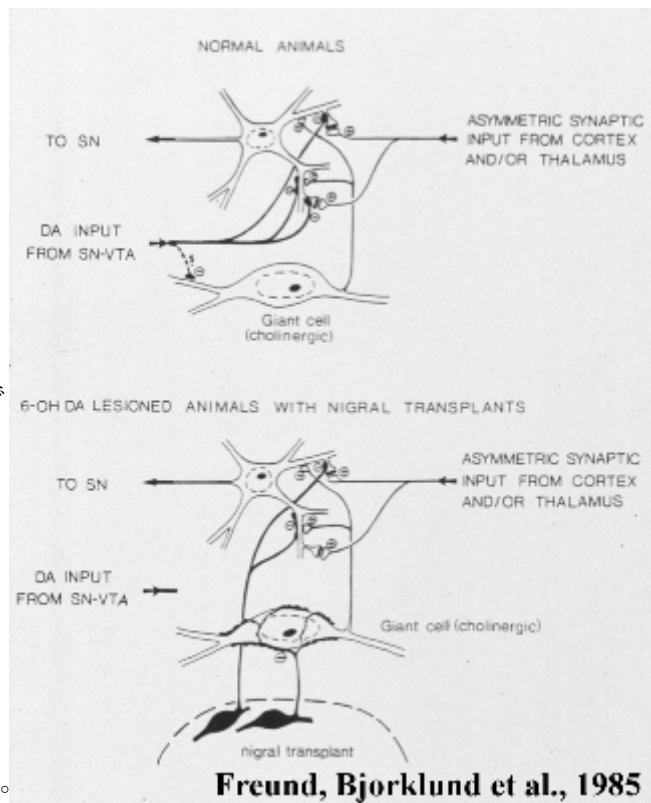
ット脳内に移植すると、この末梢神経の環境内に中枢性の軸索の再生経路が形成され、普通だとせいぜい $500\ \mu\text{m}$ ~ 1mm しか伸長しない中枢神経軸索がこの経路に沿って数 cm も伸長するというものである。俗に bridge formation graft (橋渡し移植) といわれるものである。最近では、視神経断端に坐骨神経端をつなぎ、その他端を大脳皮質、上丘、小脳に移植して、電気活動やシナプス形態を調べて再構成の研究を進展させている (Battam, 1990, 他)。これらの一連の仕事の point (眼目) は何かと言えば、中枢神経系 (CNS) の環境を末梢神経系 (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、ひいては標的的認識やシナプス形成などの諸問題に連なるものである。

Freund ら (1985)

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 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。

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も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、①Raisman(1969)の発芽や可塑的变化の発見、②Aguayo(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。

.....

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ふ点で、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との間には、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ることができる。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、その実体についての説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説明、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るであろう。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

18) リハビリ

神経疾患

精神疾患

19) 神経科学の基礎

神経興奮のメカニズム

ニューロン —興奮が伝わるしくみ—

神経は、運動の指令や感覚の情報を、身体のすみずみにまで運びます。神経には細い線維がたくさん集まっていて、その線維が情報を運びます。神経の線維の正体は、実は神経細胞が出す細長い突起なのです。核のある細胞体から、突起の先端までが一つの細胞ですが、その突起があまりに長いので、細胞の全体像を一目でみることはできません。そこで、細胞体とすべての突起を含む神経細胞の全体を、ニューロンとよぶのです。

ニューロンの細胞膜は、興奮します。細胞膜のどこかが興奮すると、その興奮を伝えていく性質を、ニューロンの細胞膜はもっています。その性質によって、ニューロンは興奮を遠くに伝えていくことができるのです。

ニューロンはたくさんの突起を出して、しかもその形はさまざまです。でもよくみると、ニューロンの突起には、二種類あることがわかります。一つは、軸索突起といって、遠くまで

一本長く伸びていく突起で、興奮を遠くへと伝えていきます。もう一つは、樹状突起といって、細胞体の近くで、木の枝のように張りめぐらされていて、ほかの神経細胞からの興奮を受け取る役目をします。

では、ニューロンの細胞膜が興奮するとは、どういうことでしょうか。そしてニューロンは、次のニューロンにどうやって興奮を伝えるのでしょうか。

興奮というのは、細胞膜の電気の流れです。ニューロンも含めて細胞は、細胞の中にカリウムイオンを集め、またマイナスの電気を帯びています。細胞の外の液は、ナトリウムイオンを多く含んでいます。この細胞内外のイオンと電気の偏りが、興奮の基礎になっています

細胞が興奮するというのは、細胞膜の上にあるナトリウムを通すチャンネルが一瞬開いて、プラスの電気をもったナトリウムイオンが細胞内に流れこんで、プラスの電気を細胞内にもたらし現象です。興奮は、周辺の細胞膜を興奮させる性質をもっているのです、神経線維の膜の上を進んでいくのです。

また、隣のニューロンに興奮を伝えるには、伝達物質が使われます。神経線維の先端が少し膨らんで、隣のニューロンにくっついている場所を、シナプスといいます。線維の先端に興奮が伝わると、膨らみの中に蓄えられた伝達物質が、放出されます。相手のニューロンの細胞膜には受容器があって、その伝達物質を受け取って細胞膜に興奮を起こします。

身体に効く毒や薬で、細胞膜の興奮や伝達物質の働きを、強くしたり抑えたりするものが、いくつもあります。たとえばフグの毒は、テトロドトキシンといい、ナトリウムのチャンネルを開かなくする働きがあります。また鎮痛剤として用いられるブスコパンは、副交感神経の伝達物質のアセチルコリンが、内臓の平滑筋に働くのを抑えます。

神経細胞の基本的性質

1. 悉無律
2. 一方向伝送
3. 多入力一出力
4. 空間的加重
5. シナプス遷延
6. 閾値
7. 不応期
8. 時間的加重

ニューロンの膜の興奮

●ニューロンの膜興奮、活動電位：細胞内外の電位差を測定し、原形質膜の膜電位を知ることができる。静止電位（神経非興奮時） $-50\sim-100\text{mV}$ （細胞内液の電位は外液に対しマイナスである）。静止膜は高い抵抗（膜抵抗）を示す。この為、膜に電流を与えると、膜電位は変化する。電流が膜に対し外向きの時は、細胞内電位はプラスに動き、静止電位の絶対値は減少する。これを＜脱分極＞という。脱分極がある閾値を越えると、膜は興奮状態に陥り、活動電位の発生を見る。電流が膜に対して内向きのときは、細胞内電位はマイナスに動く。これを＜過分極＞

という。過分極によっては膜は興奮しないが、電流が強い時には、電流を切った後に活動電位の発生を見ることがある。これを陽極解放性興奮という。興奮時には、神経繊維の膜のインピーダンスが強く低下する。また、膜のイオン透過性は著しく増大する。Na, Ca . in, K . out, 活動電位はスパイク（+方向の電位変動でピーク後静止電位の方向へ）と後電位（後脱分極と後過分極）とから成る。ピーク時電位、外液の電位を超えることが多い。この時、細胞内がプラスとなるので、これを<膜電位逆転>という。

a. 活動電位

神経繊維の細胞内に電極を刺入し、他の一つの電極を細胞外液中に置いて、細胞内外の電位差を測定し、原形質膜の膜電位を知ることができる。神経繊維が興奮していない時（静止時）には、細胞内液の電位は、外液に対しマイナスである（大きさは $-50\sim-100\text{mV}$ ）。これを静止電位という。静止膜は高い抵抗（膜抵抗）を示す（大きさは $1000\ \Omega\text{cm}^2$ の程度）。このため、膜に電流を与えると膜電位は変化する。電流が膜に対し外向きの時は、細胞内電位はプラスに動き、静止電位の絶対値は減少する。これを脱分極という。脱分極がある閾値を越えると、膜は興奮状態に陥り、活動電位の発生を見る（図 1-13 A）。電流が膜に対し内向きの時は、細胞内電位はマイナスに動き、静止電位の絶対値は増加する。これを過分極という。過分極によっては膜は興奮しないが、電流が強い時には、電流を切った後に活動電位の発生を見ることがある（図 1-13 B）。これを陽極解放性興奮という。

活動電位は、スパイクと後電位とから成る。スパイクはプラスの方向に向う大きな電位変動で、鋭いピークを作って再び静止電位の方向へ戻る。ピークでの電位は、外液の電位を超えることが多い。この時、細胞内がプラスとなるので、これを膜電位逆転という。電位は、このあと、すぐ静止電位に戻ることなく、尾をひくことが多い。これを後電位とよぶ。後電位が静止電位より正の方向にある時は後脱分極、負の方向にある時は後過分極と呼ぶ。

活動電位が発生したのち、神経繊維は、短期間、全く興奮性を失う。これを絶対不応期という。これに続いて、興奮性が次第に回復してくる時期がある。これを相対不応期という。相対不応期の間は、神経繊維は、強い刺激にのみ反応し、出現する活動電位は不応期でない時のものより小さい（図 1-13 D）。

興奮時には、神経繊維の膜のインピーダンスが強く低下する（図 1-13 F）。イカ巨大線維では、膜抵抗は $1/40$ に低下するが、並列に存在する膜容量は、ほとんど変化しない。このことから、興奮時には、膜イオン透過性は著しく増大することがわかる。実際、アイソトープによる測定で、 Na^+ 、 Ca^{2+} の細胞外より細胞内への流入、 K^+ の細胞内より細胞外への流出が観測されている。

b. ナトリウム説

以上に述べた変化のうち、電気的変化のほとんどすべては、1952年にHodgkinとHuxley

により提唱されたナトリウム説によって説明される。刺激によって脱分極が起こると **gating mechanism** と呼ばれる機構によって、膜の Na^+ イオンに対する透過性が増大し、これから、やや遅れて、膜の K^+ イオンに対する透過性が増大する。この、イオン特異性のある透過性の変化は、膜電位の変化をもたらす。膜が、 Na^+ にのみ透過性を持つときには、膜電位は、 $E_{\text{Na}} = RT/F \times \ln [\text{Na}]_o / [\text{Na}]_i$ という、いわゆるナトリウム電位となり、 K^+ にのみ透過性をもつときには、 $E_{\text{K}} = RT/F \times \ln [\text{K}]_o / [\text{K}]_i$ という、いわゆるカリウム電位となるはずである。一般に、細胞内液の K^+ 濃度は Na^+ 濃度より高く、細胞外液の Na^+ 濃度は K^+ 濃度より高いので、 E_{Na} は正、 E_{K} は負となる。活動電位の発生のさいには、 Na^+ に対する透過性も K^+ に対する透過性も相ついで上昇するので、電位は、 E_{Na} と E_{K} の間の値をとって時間的に変化してゆくことになる。

g_{Na} および g_{K} は、膜電位と時間の関数であるが、比較的簡単な数式で表現できることは驚くべきである。数式は、次のようなモデルにもとずいて組立てられている。 g_{K} についていとうと、膜の外面に電荷を持った粒子 (gating particle と呼ばれる) 4 個を想定し、脱分極によってこれが膜の内面に向って動き、4 個とも内面に到着した時に、 K^+ を通す通路 (K^+ チャネルと呼ばれる) が 1 つ開くと考える。 g_{Na} については、同様に 4 個の粒子を考えるが、その中で活性化に関するもの (m 粒子と呼ばれる) が 3 個、不活性化に関するもの (h 粒子と呼ばれる) が 1 個あって、 m 粒子が 3 個到着した時に、 Na^+ を通す通路 (Na^+ チャネルと呼ばれる) が開くが、 h 粒子が到着すると、通路は再び閉せられると考える。これらの仮説は、Hodgkin と Huxley により、1952 年に提出されたものであり、現在でも有用な考え方の一つであるが、証明されているわけではない。ことに h 粒子による不活性化機構については、実験的な反証もあげられている。それにもかかわらず、このモデルによって作成された g_{Na} と g_{K} の曲線は、実験的に得られた g_{Na} と g_{K} の曲線とよく合わせるができる。

膜の性質を記載する数値がわかると、これを利用して活動電位を計算できる。この、再構成された活動電位は、実験的に得られた活動電位と、時間経過および大きさがほとんど等しい。形のみでなく、前の節に述べた活動電位の多くの性質 (全か無の法則、閾値の存在、極興奮の法則、陽極解放性興奮、閾値付近の刺激による局所応答の出現、不応期の存在など) をすべて再現する (図 1-13 を参照)。また、考察を拓げると、神経線維の伝導速度も計算することができるし、外液中の Ca^{++} 濃度の変化による神経線維の性質の変化についても説明を与えることができる。それ故、ナトリウム説の採用した仮定やモデルが、興奮機構の本質を正しく把握したものであることを疑うことはできない (ナトリウム説をはじめ、興奮学説についての最近の綜説としては、松本 1981-1982 を参照)。

c. イオン特異性チャネル

ナトリウム説の等価回路は、興奮性膜が、一種のモザイク構造となっていて、 Na^+ のみを通す部分（Na-チャネル）と、 K^+ のみを通す部分（K-チャネル）が、独立に存在する、と考えれば、よく理解できる。この2つの機構に独立性があることは、この中の一つのみを選択的に停止させる毒物があることから確かめられる。Naチャネルの活動を選択的に停止させる代表的な毒物にはフグ毒テトロドトキシン（TTX）、貝毒サキシトキシン（STX、鞭毛藻類中で作られ貝類に蓄積される）などがある（Narahashi, 1974）。これらの毒物は低濃度でNa電流を押えるが、K電流には影響を与えない（図1-14-bA）。Kチャネルの活動を選択的に押さえるものとしては、テトラエチルアンモニウム（TEA）、4-アミノピリジン（4AP）などが知られている。TEAは、やや高濃度を必要とし、Naチャネルにも影響を与えるが、4APは、低濃度でよくK-チャネルを押える。

脳の構造と機能（上）より大村編（1985）。

◎活動電位 action potential 【動作電位】

興奮性細胞（神経細胞および筋細胞）が、興奮にあたって生ずる一過性の電位変化。静止時には細胞内が $-60 \sim -80\text{mV}$ の負電位であるが（静止電位）、興奮時には電位差が減少し（脱分極）、瞬間的に内側が正電位となる（オーバーシュート）。この変化は Na^+ チャネルの開口によって Na^+ が急激に流入するために起こる。ついで K^+ チャネルの開口で K^+ が流出するので、電位差は一度行き過ぎ気味（過分極）になってから、静止電位に戻る（図）

イカの巨大神経突起（giant axon）を用いた活動電位測定は、イオンポンプ説提唱の実験的根拠となった。活動電位の全経過スパイク（spike）といい、その開始を興奮性細胞のfiring（ピストルの引き金を引く意味）という。活動の結果として流出したイオンは、細胞膜の Na^+ 、 K^+ -ATPアーゼによってもとにもどされる。活動電位を発生する細胞と電位誘起イオンは、各生物や細胞によって異なる。植物細胞（ジャジクモ、カサノリ）では Cl^- 、原生動物（ゾウリムシ、テトラヒメナ）では Ca^{2+} 、骨格筋細胞（カニ、カリイカ、フジツボ）では Ca^{2+} 、心筋細胞（カエル、ヒツジ、ウシ）では Na^+ と Ca^{2+} 、平滑筋細胞（モルモット、ブタ）では Ca^{2+} である。

神経伝達物質の発見の歴史

神経伝達物質研究90年の流れ

1. 末梢神経系の伝達物質

神経伝達物質の研究が始まったのは、今世紀の初頭ということができる。1901年に高峰讓吉がアドレナリンを単離結晶化し、その結果、CambridgeのLangley研究室においてアドレナリンの作用と交感神経の刺激効果とが類似していることが明らかになった。この事実に

基づいて Cambridge の学生であった T. R. Elliott が 1904 年「交感神経の作用はその終末から放出されるアドレナリンによって効果器に伝えられる」という化学伝達の考えを初めて提唱した。今世紀の前半は主として末梢神経系、とくに自律神経系を中心に研究が進められアセチルコリンとノルアドレナリンの 2 つが伝達物質として見出された。

2. アミノ酸神経伝達物質

今世紀後半になると、研究の興味は中枢神経系に向けられ、中枢ニューロンの多くがアセチルコリン、ノルアドレナリンなどに感受性をもたないことが分かり、中枢にはこれ以外の重要な伝達物質の存在することが推定された。このような状況の中で、1960 年代に GABA が抑制性伝達物質であることが見出され、次いでグリシンも抑制性伝達物質として働くことが明らかにされた。このようにして中枢神経系の抑制性シナプス伝達は、主としてのこの 2 つのアミノ酸神経伝達物質で説明されるようになった。

1960 年代 GABA が抑制性伝達物質として確立したのに伴って、**構造的に近縁のグルタミン酸が興奮性伝達物質として提唱された**。しかし、グルタミン酸の方の証明は意外に難航し、多少の疑念を残したまま長い時間が経過したが、1980 年代になって漸く多くの研究者によって、グルタミン酸が中枢神経系の主要な伝達物質であると信じられるようになった。これに伴ってグルタミン酸と近縁のアスパラギン酸もグルタミン酸と同じように興奮性伝達物質として働くことが推定され、グルタミン酸ほど確定的な証拠はないながらも、グルタミン酸とともに興奮性アミノ酸神経伝達物質として一括されている。

このようにして GABA、グリシン、グルタミン酸などアミノ酸が脳内のシナプス過程の主役として働くことは確実と一般に考えられている。

3. モノアミン

後にも述べるが 1950 年代、1960 年代に精神神経薬理の分野でドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンおよびセロトニンに関する研究が進展し、とくに疾患とモノアミンとの密接な関係が明らかになるに従い、ドーパミン、セロトニンも次第に伝達物質として考えられるようになった。勿論、厳密な電気生理学的検討も下等動物の神経系などを用いて行なわれた。一方、蛍光組織化学でそれぞれのモノアミンが中枢の単一ニューロン中に染め出せるようになったこともドーパミン、セロトニンを伝達物質と信じさせる有力な根拠となった。

4. ペプチド神経伝達物質

1960 年代にはこれまで述べた物質を含めて、伝達物質の種類は全部で 10 種以下であろうと推定されていた。しかし 1970 年代になってペプチドの 1 つであるサブスタンス P が神経伝達物質として働くことが次第に明らかになり、それに引き続いて多種多様のペプチドが伝達物質として提唱されたため、伝達物質の種類は急に増え、現在では 50 あるいはそれ以上と考えるのが一般的となっている。

5. ATP と一酸化窒素

ATP が伝達物質として働く可能性は 1954 年 Holton らによりすでに述べられていた。1970 年代になって平滑筋組織でアセチルコリン、ノルアドレナリンに依らないシナプス伝達の存在することが示され、そこで ATP が伝達物質として働くことが G. Burnstock により提唱された。ATP の伝達物質としての役割については、現在では中枢神経系および平滑筋組織で確証が得られている。一方、平滑筋組織とくに消化管ではタキキニン、エンケファリンなどのペプチドが伝達物質として働いていることは確実であり、また一酸化窒素 NO も抑制性伝達物質として働いていることを示す有力な証拠がある。最近になって NO が血管拡張性神経伝達物質として働くことが有力な証拠を以て示された。

(大塚正徳、神経精神薬理、Vol. 19, 1997, Feb, 増刊号)

.....

脳内アミン [英]amine in brain [独]Amin im Hirn [仏]amine dans l'encephale

脳組織にみいだせる生物学的活性芳香族アミンを脳内アミンと総称しているが、この中にはカテコールアミン、セロトニンおよびその他のアミンが含まれる。カテコールアミンは脳内でも生合成されるが、その経路はチロジン→3, 4-ジオキシフェニールアラニン

(DOPA) →ドーパミン→ノルアドレナリンであることが明らかにされている。末梢に投与したノルアドレナリン、ドーパミンは血液脳関門を通過しないので脳組織内には達しない。このうちノルアドレナリンは視床下部およびいわゆる網様体(reticular formation)に高濃度に分布し、一方ドーパミンは視床下部、尾状核およびレンズ核をはじめとする錐体外路系の諸核に選択的に局在する。これは両アミンがこの局在部分でなんらかの機能的役割を果たすことが推測される。事実錐体外路疾患であるパーキンソンニムズの場合錐体外路諸核のドーパミン量は減少し、前駆物質である L-ドーパを投入すると、振戦、筋強剛、寡動などの神経症状が改善されることもドーパミンの生理的役割を示すものであろう。また躁うつ病のカテコールアミン仮説として中枢神経系の興奮に脳内ノルアドレナリンの増加、抑制に減少が深い関係を持ち、躁病患者で脳内ノルアドレナリンの絶対的または比較的過剰、うつ病患者は減少を持つかも知れぬという意見、あるいは抗うつ剤が脳内ノルアドレナリンの増量をもたらすこともカテコールアミンの果す役割を示唆している。脳細胞中のカテコールアミンの約半分は顆粒分画に不活性の形で貯蔵され、約半分が cytoplasma 中に活性の形で存在するとされ、前者は release されて後者になる。レセルピンは遊離作用を持ちノルアドレナリン脳内濃度を低下させる。細胞質内のカテコールアミンはモノアミン酸化酵素や O-メチルトランスフェラーゼの働きで代謝され、ドーパミン→ホモワニリン酸
ノルアドレナリン

→ノルメタネフリン→ワニルマンデル酸

→3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニールグルコール

へと代謝産物を生じる。次にセロトニン(5-ヒドロキシトリプトタミン)(5-HT)も脳内活性アミンの一つである。脳内でも5-ヒドロキシトリプトファン→セロトニンへと生合成され、セロトニン→5-ヒドロキシインドールアセトアルデヒド→5-ヒドロキシ醋酸へと代謝される。セロトニンも脳細胞内では顆粒内に貯蔵される。脳内局在は哺乳動物では扁桃核、梨状核、海馬角、中隔野を経て視床下部にいたるポリシナプス性下降線に沿った灰白質に多く含まれ、したがって情動に関係した自律神経系の機能に関係していると論ぜられている。カテコールアミン仮説をそのままセロトニンにかえたのがうつ病のセロトニン仮説で、うつ病疾患患者尿中のトリプトミン減少、血中セロトニンの減少、髄液中5-ヒドロキシインドール醋酸の減少、うつ病自殺者の脳内セロトニン、5-ヒドロキシインドール醋酸の低下、うつ病患者に5-ヒドロキシトリプトファン(5-HTP)投与による症状改善などがこの仮説の裏付けとなっている。その他の脳内アミンとしては、 β -フェニルエチルアミン、チラミン、トリプトミン、メラトニン、ヒスタミンその他の存在が報告されている。

(伊藤 斉)

.....

●神経伝達物質 neurotransmitter

隣接するニューロン間のインパルスはシナプスを介して伝達される。シナプスには電気的シナプス (electrical synapse) と化学的シナプス (chemical synapse) とがあり、化学的シナプスに含まれ、神経伝達に関与する物質が神経伝達物質である。神経伝達物質は通常終末小胞中に含まれ、それらが終末からシナプス間隙中に放出され、シナプス後膜に存在するレセプターに結合し、それが引き金となり細胞内セカンドメッセンジャーが活性化され、後シナプス神経要素に脱分極、過分極、活動電位の発生や細胞内での物質産生などが起こる。セカンドメッセンジャーとしてはイオンチャンネルの開口、アデニル酸シクラーゼの活性化、Gタンパク質、プロテインキナーゼの活性化によるタンパク質のリン酸化などがある。

神経伝達物質にはアセチルコリン、カテコールアミン (ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン)、5HT (hydroxytryptamine ; セロトニン)、ヒスタミン、GABA、グリシン、グルタミン酸などがあり、それらのうちあるものは神経細胞体で合成されシナプスに運ばれ、あるものはシナプスで合成される。レセプターについてはアセチルコリンにはニコチン性とムスカリン性レセプター、ノルアドレナリン (アドレナリン) には α_1 、 α_2 -アドレナリン性レセプター、 β_1 、 β_2 -アドレナリン性レセプター、ドパミンには $D_1 \sim D_4$ レセプター、セロト

ニンには 5HT₁、5HT₂ レセプター、ヒスタミンにはヒスタミンレセプター GABA には GABA-A、GABA-B レセプター、グルタミン酸には NMDA、カイニン酸、AMPA 型レセプターなど特異的レセプターが存在し、それらを介するセカンドメッセンジャーの活性化にも相異がみられる。

以上が現在、神経伝達物質のカテゴリーに入る化学物質である。その他神経伝達物質の機能を調節・補完する物質に神経修飾物質 (neuromodulator) がある。なお、神経伝達 (修飾) 物質として働くものに神経ペプチドがあり、その多くは神経伝達物質とシナプス内に共存する。→神経ペプチド

●神経ペプチド neuropeptide

アミノ酸鎖 (ペプチド) からできており、小さいものでは数個のペプチド、大きいものでは数十個のペプチドからできている。神経ペプチドの産生には遺伝子の賦活、DNA 転写、RNA 翻訳などの過程が必要であり、この点、多くの神経伝達物質のように細胞内酵素により短時間に合成されるものとは異なる。神経ペプチドは、①下垂体前葉ホルモンの産生・放出を調節するもの (LHRH、ソマトスタチンなど)、②下垂体後葉ホルモン (バソプレシン、オキシトシン)、③脳-腸管ペプチド (ニューロテンシン、VIP など)、④内因性アヘン様物質 (オピオイドペプチド、エンケファリン、エンドルフィンなど)、⑤心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) などに分類される。

神経ペプチドは神経細胞体で産生され、軸索流により軸索末端に運ばれ、軸索末端からシナプス間隙や毛細血管中に放出され、神経修飾物質 (neuromodulator; 神経伝達物質の機能を調節・補完する物質) やホルモンとして作用する。神経ペプチドの多くは、それらを含む前駆体タンパク質が最初に産生され、酵素によって切断されて産生される。その場合、VIP (vasoactive intestinal peptide) と peptide histidine isoleucine (PHI)、LHRH と gonadotropin releasing hormone associated peptide (GAP) などのように同一前駆体タンパク質からできるものもある。神経ペプチドの多くはシナプス中にあり神経伝達物質と共存しており、共にシナプス間隙や毛細血管中に放出される。その場合、神経伝達物質は作用時間が短くミリ秒単位のものが多いが、神経ペプチドは秒、分単位と長い。神経ペプチドもシナプス間隙に放出されると、シナプス後膜に存在するレセプターに結合し作用すると考えられているが、神経ペプチドのレセプターについてはオピオイドペプチド (opioid peptide) でよく研究されており、 μ 、 δ 、 κ レセプターが知られている。

チャンネルとレセプター

伝導と電位依存性イオンチャンネル

興奮の伝導

Hodgkin と Huxley らの電気生理学的研究によって神経細胞の興奮とその伝導は細胞膜のイオン透過性の変化に基づくことが明らかにされ、細胞膜にあつて膜電位の変化に応じて特定のイオンを選択的に透過させるチャンネルの存在が示された。刺激を受けた神経細胞が興奮すると活動電位が発生する。活動電位の大きさは刺激の強さに依らず一定であり、刺激が強くなればその頻度が増す。活動電位は速やかに軸索中を伝えられていく。神経細胞の興奮、すなわち脱分極は電位依存性 Na^+ チャンネルを活性化し、 Na^+ が濃度勾配と電位勾配に従って細胞内に流入し、さらに正の電位にまで脱分極を推し進める。この正への電位変化は隣接する膜面との間に局所的回路を作り、その部分を脱分極に導く。この脱分極によってその部位の Na^+ チャンネルが活性化され膜興奮が起こりさらに Na^+ の流入が進む。この過程がつぎつぎに起こることによって興奮が軸索を伝わっていく。(図 3.10)。また膜興奮が一方方向のみに伝わるのは、一度活性化された Na^+ チャンネルがすぐ不活化され、不応期があるためその膜面がすぐには興奮しないことによる。興奮によって生じた膜の脱分極は、 Na^+ チャンネルに少し遅れて、やはり脱分極によって活性化される電位依存性 K^+ チャンネルによる K^+ の流出で解消され、負の膜電位が回復される。有髄神経の場合には、軸索の外側を取り巻く髄鞘が高い電気抵抗を持っているので、興奮によって生じた局所回路は髄鞘の間隙であるランヴィエ絞輪ごとにかかる。このため伝導はいちじりしく速くなる(跳躍伝導)。

電位依存性イオンチャンネル

Na^+ チャンネルは Na^+ 透過性を電位に依存して変化させる膜タンパク質であり、活動電位の発生に必須の役割を担っている。 Na^+ チャンネルは約 2000 アミノ酸からなる巨大膜タンパク質で、分子内に 4 回の繰り返し構造を有している。各繰り返し単位がアセチルコリン受容体チャンネルのサブユニットのようにほぼ同心円上に配位して中央にイオンチャンネルを形成していると想像されている(図 3.11)。それぞれの繰り返し構造には五つの疎水性領域(S1, S2, S3, S5 および S6)と一つの正に荷電した領域(S4)が存在し、これらの領域で膜を貫通しているものと推定されている。さらに、S5 と S6 の間の領域が膜中であつてチャンネルの内壁を形成していることが示唆されている。 Na^+ チャンネルが膜電位に依存して開閉することはその分子内に膜電位の変化を感受する部位すなわち電位センサーが存在することを意味するものと考えられている。実際、膜の電場の影響によって移動する電荷の集合が電流(gating current)として測定されている。正に荷電した領域 S4 は種を越えて保存されており、3 塩基ごとに並んだアルギニンまたはリジンを含んでいることから、この領域が電位センサーとして働いているものと推測されている。

電位依存性イオンチャンネルの一つである Ca^{2+} チャンネルは、膜電位の変化という電気信号で送られる神経情報を種々の細胞応答に変換するのに重要な役割を担っている。電位依存性 Na^+ チャンネルと K^+ チャンネルの働きで、神経終末まで達した神経細胞の興奮は電位依存性 Ca^{2+} を開口し、 Ca^{2+} を流入させることによりシナプス小胞から神経伝達物質を放

出させる。一方、骨格筋および心筋には興奮から筋収縮に導く過程を担っている Ca^{2+} チャンネルが存在している。これらの筋の電位依存性 Ca^{2+} チャンネルは電位依存性 Na^+ チャンネルと類似の構造的特徴を有しており、特に電位センサーと考えられる正に荷電した領域 S4 をはじめ四つの分子内繰り返し単位において高いアミノ酸配列の相同性を示す。さらに、骨格筋のジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネル (L型) は Ca^{2+} チャンネルとしてだけでなく筋膜の興奮を筋小胞体膜に伝え Ca^{2+} の放出を引き起す過程 (興奮-収縮連関) の必須の成分としての役割を果たしていると考えられている。すなわち、骨格筋において興奮-収縮連関と L型 Ca^{2+} チャンネル活性を同時に欠損する遺伝性筋変性疾患マウスの骨格筋細胞にクローン化した Ca^{2+} チャンネルの cDNA を導入発現させることにより、両者の機能がともに回復することが示された。骨格筋の興奮-収縮連関の機構として、電位センサーとしての L型 Ca^{2+} チャンネルが筋小胞体の Ca^{2+} 放出チャンネルに直接作用するという考えが提出されている。

また電位依存性 K^+ チャンネルは Na^+ チャンネルや Ca^{2+} チャンネルの繰り返し単位 1 個分に相当しており、電位センサーと考えられる正に荷電した領域 S4 を有している。したがって、これら一群の電位依存性イオンチャンネルは構造的にも機能的にも類似した電位依存性イオンチャンネルのファミリーを形成していることが明らかとなった。

Gタンパク質共役型神経伝達物質受容体

光情報の伝達

神経系の情報伝達にはイオンチャンネル以外に Gタンパク質と共役して働く受容体も重要な役割を果たしている。われわれが世界を感じる主な手段である視覚、聴覚、味覚、嗅覚および体性感覚の五感の中で、比較的よく理解されている視覚系を一つの例として取りあげる。

脊椎動物の網膜は視細胞と神経細胞から成っている。光情報は視細胞で捕捉され、膜電位の変化を引き起こす。この過程で光情報は神経情報の形に変換され、神経細胞群により情報処理を加えられ視細胞を経て脳へ伝達される。

視細胞には脂質二分子膜で囲まれている円板が数百枚も積み重なっており、この円板膜を貫く形で視物質ロドプシンが存在している (図 3.12)。ロドプシンは 7カ所の疎水性領域で膜を貫通しているものと考えられており、7番目の推定膜貫通領域のリジン残基の ϵ アミノ基に発色団 11 シス型レチナールがシッフ塩基を介して結合している。視覚の初発段階は、一つの光量子が発色団レチナールのシス-トランス異性化反応 (11 シス型 \rightarrow 全トランス型) を引き起こすことである。ロドプシン分子中のレチナール結合部位は、11 シス型レチナールによく適合する形をしているので、光異性化直後のレチナールはかなり歪んだ形となり、ここに蓄えられたエネルギーがロドプシンの高次構造の変化を起し、活性化する円板膜の細胞質側に存在する Gタンパク質 (トランスデュシン) はロドプシンにより

GDP 結合型から GTP 結合型へと変換され、GTP と結合したトランスデューシン α サブユニットが遊離してくる。この活性化型 α サブユニットは cGMP ホスホジエステラーゼを活性化し細胞内の cGMP が速やかに分解される。cGMP 濃度の減少により細胞膜に存在する cGMP 依存性カチオンチャンネルが閉じ、暗状態で続いていた Na^+ の細胞内への流入（暗電流）が停止し、細胞膜電位が過分極側へ傾く。視細胞は、暗状態で cGMP 依存性カチオンチャンネルによって脱分極し、次の神経細胞（双極細胞）に抑制性の神経伝達物質を放出しているが、光刺激により膜電位が過分極方向に変化し、伝達物質の放出が抑制され、その結果、双極細胞が興奮し、光情報が伝達されるといわれている。上記の一連の過程において、1 分子の活性化されたロドプシンは数百分子のトランスデューシンを活性化し、さらに活性化されたホスホジエステラーゼは非常に高い代謝回転速度で cGMP を分解するので、光情報はいちじるしく増幅される。また、情報伝達の各段階にはそれぞれ停止機構が存在し、光刺激の停止とともに細胞内情報伝達も速やかに遮断される。

心筋機能の神経調節

イオンチャンネルを持たない神経伝達物質受容体の多くは、光の受容体であるロドプシンと同様に G タンパク質と共役してシナプスにおける情報伝達を担っている。心筋機能は促進的に働く交感神経と抑制的に働く副交感神経によって拮抗的に調節されている（図 3.13）。交感神経の興奮により終末から放出されるノルアドレナリンは β アドレナリン受容体に結合し、主として Ca^{2+} チャンネルの開口確率を高めることにより細胞内への Ca^{2+} 流入を増大させ、心筋収縮力の増強、心拍数の増加を引き起こす。 β アドレナリン受容体は、促進性 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、cAMP 濃度を上昇させる。これによって活性化された cAMP 依存性プロテインキナーゼが Ca^{2+} チャンネルをリン酸化し、その開口確率を高める。一方、副交感神経の興奮により放出されるアセチルコリンはムスカリン性アセチルコリン受容体に結合し、主として**特異的な K^+ チャンネルを活性化**し膜電位を過分極側に押しやることにより、心筋活動の抑制を引き起こす。この場合、ムスカリン性アセチルコリン受容体によって活性化された G タンパク質が直接 K^+ チャンネルを活性化するものと考えられている。

このように、アドレナリン受容体やムスカリン性アセチルコリン受容体は、G タンパク質と共役し間接的にイオンチャンネルを調節することによって神経情報の伝達に関与している。これらの受容体および前述の光の受容体であるロドプシンはともに七つの疎水性膜貫通領域を有すると推定されており、共通の基本構造を持つことが明らかになっている（図 3.14）。その後、セロトニン受容体、ペプチドであるサブスタンス K やアンジオテンシンの受容体ならびに脂質である血小板活性化因子の受容体などの一次構造が決定され、G タンパク質と共役する受容体はいずれも同様な基本構造を有することが明らかとなった。したがって、これらの神経伝達物質あるいは神経修飾物質（neuromodulator）受容体の作用機

構はGタンパク質共役型ホルモン受容体と基本的に同じである。Gタンパク質と共役して情報を伝達する受容体には、同一の神経伝達物質、神経修飾物質あるいはホルモンに対しても複数のサブタイプが存在し、サブタイプによって共役するチャンネルや酵素などの効果器を異にする場合が明らかになり、機能的多様性を生み出す一因となっている。主要な情報伝達経路としては次の三つが考えられている。

(1) アデニレートシクラーゼを活性化あるいは不活化することにより cAMP 濃度を変化させ、cAMP 依存性プロテインキナーゼによるリン酸化あるいは cAMP の直接作用によりイオンチャンネルの活性を調節する。

(2) イノシトールリン脂質の代謝回転を促進し、細胞内に蓄えられていた Ca^{2+} を細胞質に放出させ、またプロテインキナーゼ C を活性化する。遊離した Ca^{2+} は直接あるいは Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼを介して、プロテインキナーゼ C はリン酸化により、イオンチャンネルの活性を調節する。

(3) Gタンパク質が直接イオンチャンネルに作用し、活性を調節する。

Gタンパク質共役型受容体を介する応答はゆっくりかつ長く持続し、神経伝達物質依存性イオンチャンネルが担う速いシナプス伝達に対して調節的に働いている。 カテコールアミンや神経ペプチドなど多くの神経伝達物質や神経修飾物質がこのような作用を示す (図 3.14)。神経ペプチドは大きな前駆体から生成し、多くの場合複数のペプチドが前駆体に含まれている。また神経ペプチドは神経終末で他の神経伝達物質あるいは神経修飾物質と共存している場合が多いことが知られている。

Gタンパク質共役型受容体は単に情報伝達を担っているのみならず、より高次の神経機能である古典的条件学習にも重要な役割を果たしていることが明らかにされている。Kandelらは軟体動物アメフラシが比較的少数の大きな神経細胞を持つため個々の神経細胞の同定が容易なことに着目し、アメフラシを用いて条件反射の機構を探究してきた。アメフラシはエラ周辺の刺激によってエラを引っ込めるという反射行動を示すが、頭部に同時刺激を加えると反射行動が増強される。この頭部刺激の効果はGタンパク質と共役するセロトニン受容体を通じて感覚細胞と運動細胞とのシナプス伝達の効率を調節することによって発揮される (第4章参照)。

シナプス伝達の可塑性と記憶

学習、記憶の基礎となる中枢シナプスの可塑性に神経伝達物質依存性イオンチャンネルが関与していることが明らかにされている。臨床的研究から海馬を破壊すると過去の記憶は保持しているものの新しい記憶を獲得する能力を喪失することが報告されており、高等動物の脳で海馬が学習に重要な役割を担っていると考えられてきた。BlissとLømoは海馬体のシナプスにおいて短時間の高頻度刺激によってシナプス伝達効率が上昇し、長時間保持される現象を見出し、**長期増強**と名付けた。このような入力様式に応じて伝達効率を

変えて情報を蓄積できる可塑性シナプスの存在が脳の学習、記憶を可能にするものと考えられている。

中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸であり、長期増強を示すシナプスの伝達物質もグルタミン酸である。海馬 CA1 領域のシナプス後膜には2種類のグルタミン酸受容体チャンネル、すなわちキスカル酸/カイニン酸受容体（非 NMDA 型）と N-メチル-D-アスパラギン酸受容体（NMDA 型）が共存している（図 3.15）。シナプス前細胞の興奮に応じて終末からグルタミン酸が放出されると、非 NMDA 型グルタミン酸受容体チャンネルが活性化され、Na⁺を流入させ脱分極を引き起こし、興奮性シナプス後電位が発生し、興奮が伝達される。NMDA 型グルタミン酸受容体チャンネルはグルタミン酸依存性であると同時に電位依存性であり通常の分極状態では Mg²⁺でそのチャンネルが閉塞されているため、グルタミン酸が放出されても機能しない。ところが、シナプス前細胞の高頻度の興奮により繰り返しグルタミン酸が放出されると非 NMDA 型グルタミン酸受容体チャンネルによってシナプス後細胞に強い脱分極が惹起される。この脱分極条件下では、NMDA 型受容体チャンネルに対する Mg²⁺閉塞が解除され、NMDA 型受容体チャンネルが活性化される。NMDA 型グルタミン酸受容体チャンネルは Na⁺のみでなく Ca²⁺に対しても透過性を有しており、シナプス後細胞に Ca²⁺が流入する。この NMDA 型受容体チャンネルを介するシナプス後細胞への Ca²⁺の流入が長期増強の誘発に必須であることが明らかにされている。長期増強の確立、維持の機構についてはシナプス後細胞側の変化によるとの説と、Ca²⁺の流入によってシナプス後細胞にもたらされた情報がシナプス前細胞に伝えられそこで変化を引き起こすとする説の両者が提唱されている。

神経科学に分子生物学をはじめとする新しい手法が導入されたことにより、神経情報の伝達、伝導に中心的役割を担っている神経伝達物質受容体およびイオンチャンネルの実体が明らかにされ、その機能が構造との対応において解析されるようになった。その結果、これらの多様な膜タンパク質はその構造と機能において少数の基本型から成り立っていることが示された。本章で紹介した神経伝達物質依存性イオンチャンネル、電位依存性イオンチャンネル、Gタンパク質共役受容体が代表的な基本型である。これら以外にも視細胞の cGMP 依存性イオンチャンネルと嗅覚細胞の cAMP 依存性イオンチャンネルの類似性、および細胞内膜に存在する Ca²⁺放出チャンネルである IP₃受容体とリアノジン受容体の類似性が指摘されている。

それでは神経情報伝達を担う素子がどのようにイオン透過を調節しているのでしょうか。この問題については各基本型を代表する受容体とチャンネルについて cDNA の発現、特定の部位への変異導入、単一チャンネル機能解析などの手法を用いて精力的に研究が進められている。この分野では受容体、チャンネルの高次構造を明らかにすることが当面の課題であるが、膜タンパク質の結晶化、X線解析は多大な労力と幸運を必要とする。新しい簡便で確実性の高い方法の開発が切望される。立体構造が明らかにされればこれに基づいた構造一

活性相関の知見と理論モデルとの対応によってイオン透過調節の分子機構を理解することが可能となるであろう。

神経伝達物質受容体やイオンチャネルの構造と機能の解析が進められているのは、これらの知見が脳・神経系の高次機能の理解に必要であるからである。今後は、解析だけにとどまらず神経情報伝達の基本分子をもとに脳・神経系の生理機能を明らかにしていこうとする方向が重要である。すなわち、シナプス伝達にその基礎をおくことが次第に明らかにされてきた情報の統合、処理および行動、学習、記憶など脳研究の最も魅力的な高次機能を分子レベルで理解しようとするものである。このためには分子レベルと個体レベルとを結ぶ研究が大切であろう。さらに、中枢シナプス伝達機序の分子的理解は未だ断片的であり、伝達物質放出の機構、長期増強に至る過程など解決すべき数多くの重要な問題が残されている。

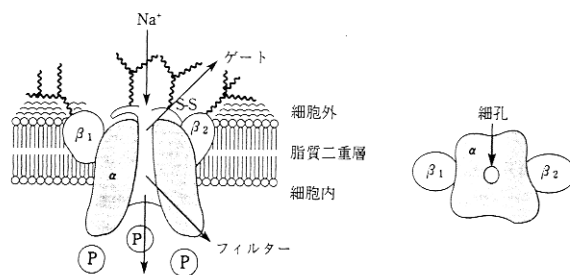
イオンチャネルと種類

神経、筋肉、感覚受容器などの興奮性細胞は、化学物質によるシナプス入力により、細胞膜上で**活動電位**とよばれる電氣的興奮が引き起こされる。この活動のにはない手は生体膜に存在する**イオンチャネル**とよばれる**タンパク質**である。哺乳類細胞ではNaイオンは細胞外145mM、内12mM、Caイオンは外1.5mM、内0.1 μ M、逆にKイオンは細胞外4mM、内155mMに保たれている。これはイオンチャネルの開閉に伴い、イオン濃度勾配により素早くイオンが出入りする一方、つねにイオンポンプ、交換系によりイオンが汲み出されているからである。このような膜を隔ててのイオン濃度勾配は、そのイオン電荷により結果として細胞内側から負に荷電し、約 $-70\sim 80$ mVの静止電位が存在する。**イオンチャネルの開閉によって流入（出）されるイオンによって生じた電位の変化が細胞の興奮となって現れる**。イオンチャネルには大きく2つに分類される。1つは**膜電位の変化に応答してチャネルが開閉する電位型チャネル**と、特定の**伝達物質**の結合が作動する**リガンド型チャネル**とがある。いずれのイオンチャネルも細胞膜を数回貫通するサブユニット数個からなる構造をとり、中央にイオンを通す細孔には、その開閉を行う**ゲート**、イオンの選択を行う**フィルター**と2つの独立した機能部分をもっている (①)。

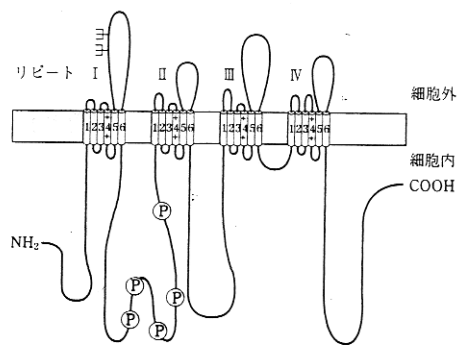
電位型イオンチャネルには、Na, K, Caイオンチャネルが知られている。電位型Naイオンチャネル分子構造は最も調べられており、巨大分子のサブユニット（約260kDa）の他、小さな β_1 (36kDa)、 β_2 (33kDa) サブユニットとからなる**糖タンパク質**である (①)。 α 鎖は相同性の高い4つの繰り返し構造（リピート）があり、このリピート中に細胞膜を貫通するセグメント（S1-S6）が6つ存在する。KチャネルはNaチャネルのリピート1つに相当し、50~60kDaのサブユニット4個からなる。各サブユニットをコードする遺伝子は多数存在し、4量体の組合せで数多くのタイプが存在し、機能面でも膜電位に応答し、素早くチャネルが開くものも遅く開くもの、さらに逆向きにイオンを通すものも知られている。

一方リガンドを受容したときにイオンチャネルの開閉が制御される **リガンド型チャネル** (イオンチャネル内臓型受容体) には神経細胞シナプスに多く存在する、神経伝達物質受容体群があげられる。最もよく調べているニコチン性アセチルコリン受容体は5個のサブユニットからなり、分子量約290kDaのNaチャネルである。一方ムスカリン性アセチルコリン受容体は、Gタンパク質を介し活性化される7回膜貫通型のCaチャネルであり、その応答はニコチン性のものより遅い。**グルタミン酸受容体**は種類が多いが、大きく2つに分類されている。速い神経伝達をになう non-NMDA 型とシナプスの可塑性に関わる NMDA 型であるが、non-NMDA 型はNa、Kチャネルであるのに対し、NMDA 型はCaチャネルである。これらのカチオンチャネルに対し、Clチャネルをもつ受容体にはGABA (γ -アミノ酪酸) 受容体があげられる。

図解、生物科学講座 (1998)、分子生物学 (村松 正実編著)

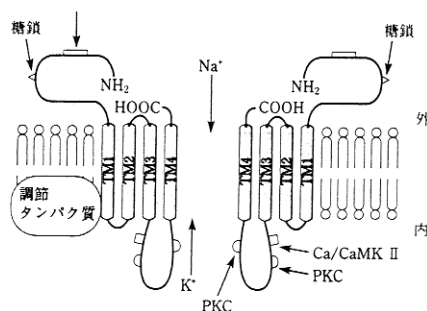


(a) Naイオンチャネルの立体構造模式図



(b) Naイオンチャネル α -サブユニットの細胞膜内モデル
リピート(I-IV)とセグメント(1-6)を示す。

① 電位型イオンチャネル(Na)の分子構造



② リガンド型イオンチャネル(non-NMDA受容体) 構造の模式図

リガンド(グルタミン酸)結合部位、リン酸化部位(PKC, Ca/CaMK II)は矢印で示した。

●カルシウム (Ca^{2+}) チャネル calcium channel

カルシウムイオン (Ca^{2+}) を通過させて情報伝達をになう膜貫通型タンパク質。受動輸送系で、膜電位感受性 (voltage-sensitive Ca^{2+} channel) とレセプター作動性 (receptor-operated Ca^{2+} channel) の2種類に大別されている。膜電位感受性 Ca^{2+} チャンネルは、電気生理学や薬理的にT型、N型、L型、B型、P型の5種類が同定される。T型は、神経、筋、分泌細胞を含む多くの組織に同定され、活性化の域値が低く (-70mV)、膜電位依存性に速やかに不活性化される。N型は神経系にのみみられ、域値が高く Ca^{2+} 依存性に不活性化される。 ω -コノトキシン (ω -conotoxin) によって不可逆的に抑制を受け、脳や神経終末からの神経伝達物質の放出が阻害される。L型は、遅い不活性化のため持続的高濃度の Ca^{2+} が必要な反応系の賦活化に適している。 ω -コノトキシンによって不可逆的に抑制を受ける。また、カルシウムチャンネル拮抗薬はこの Ca^{2+} チャンネルに作用する。L型もT型と同様各種臓器に分布し、心臓の収縮、副腎髄質や膵臓 β 細胞などのホルモン放出に関与している。B型は、静止膜電位で開き、不活性化はない。心臓にあり、静止時の Ca^{2+} 濃度の維持に関与していると考えられる。P型は、モルモットの小脳プルキンエ細胞の樹状突起やイカ巨大シナプスの前末端にある。クモ毒 (funnel web spider toxin) によって阻害を受ける。レセプター作動性 Ca^{2+} チャンネルは、脱分極を伴わずに関連したレセプターの活性化によってチャンネルが開く。レセプター分子がチャンネルのポア (pore: 小孔) を含むものとして、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリンレセプター、GABA レセプター、グルタミン酸レセプター (NMDA) などがある。一方、レセプター分子がポアをもたず Ca^{2+} チャンネルに関連しているものが、T細胞、好中球、血小板に見出されている。細胞内に Ca^{2+} チャンネルが存在していることが明らかとなった。筋小胞体の貯蔵 Ca^{2+} 、T管膜のL型チャンネルの活性に関連し、 Ca^{2+} 放出チャンネル分子 (リアノジンレセプター) から放出される。L型チャンネルは、5種のサブユニット (α_1 、 α_2 、 β 、 γ 、 σ) から構成され、c DNA の構造解析から、 α_1 にチャンネルポアが存在する。→イオンチャネル

パッチクランプ

これまで紹介してきた記録法では、イオンチャンネルを多数もつ膜全体の電氣的挙動は測定できるが、一つのチャンネルの特性を得るには全体の挙動から推量するしかなかった。そのような推論法として、ノイズ分析または変動分析といわれる方法が1970年代に導入された。これは、一つのイオンチャンネルの開閉で起きる電気ノイズの増加を分析し、一つのチャンネルの振幅と時間変化を推論する方法であった。役には立ったが、個々のチャンネルの挙動についての間接的な情報しか得られなかった。

Erwin Neher と **Bert Sakmann** は 1976 年に初めて、パッチクランプという記録方法を用いて、一つだけのチャンネルを流れる電流を直接観察した。この方法では、熱で先を細くして先端直径が 1 ~ 5 μm になるようにしたガラス製の微小ピペットを、蛋白質分解酵素処理で細胞外マトリックスと粘着物質を除いた細胞表面に接触させた。ピペット先端と膜が接触し、ピペット先端内に小さい膜のパッチができた。このパッチは電氣的に隔離されており、そこを記録に用いた。Neher がのちに重要な改善を行い、ピペットをわずかに吸引することでピペット開口部と脂質二重膜間を非常にしっかり密閉した（ギガオームの密閉状態）。このような密閉のよさから、二つの重要な結果が得られた。第一は、**ピペットの内側と細胞外液の間の電気抵抗が非常に大きい**（100 ギガオーム = $10^{11}\Omega$ ）**ため**、膜内のたった一つのチャンネルの開閉で生じるごくわずかの電気抵抗の変化を見つけることができることである。第二は、ピペットと膜の間の密閉が機械的に非常に強いことである。

ギガオームの密閉状態は機械的に非常に強いので、いく通りかの組み合わせの記録法を行うことができる（図 A）。細胞に付着したままのパッチでは、電極を使ってピペット開口内の膜のパッチを電氣的に隔離する。これにより単一チャンネルの活動が直接観察可能となる。一方、さらにピペットを吸引すると、先端内の膜がこわれ、細胞内部に通じる抵抗の低い経路ができる。この全細胞型記録法は普通、通常の微小電極で細胞を貫くよりも損傷が小さい。また細胞内への抵抗が低いため、記録時のノイズが少ない。さらに、ピペットにより細胞内に物質を拡散させて導入することができる。実験が難しくなるが用途がふえる。例えば、G 蛋白が活性化を仲介するチャンネル（第 6 章参照）は、ピペットから GTP を供給しないと活性がない。

ギガオームの密閉状態は機械的に強いので、ピペットの先端部で膜のパッチを周囲の膜から引き離すことができる。細胞に付着するパッチを作製後、ピペットを細胞から引き抜きピペットの先端を空気に短時間さらすと、外表面が壊れた膜の小胞が簡単にできる。これで細胞質面が外液に面している内外逆転膜がピペット先端についたままとなる。一方、全細胞型から始めてピペットを引き抜くと、外が外のままのパッチができ、膜の外表面が外液に面する。この方法を用いれば、低分子や蛋白質、あるいは試薬などを膜のどちら側にも容易に投与することができる。通常の方式で、電圧固定回路によって膜電位を容易にコントロールすることができる。

ギガオームの密閉状態により電気生理学に革命が起こり、以前にまったく例がないほど細かく個々のイオンチャンネルの研究が可能となった。さらに、他のさまざまな応用も可能となり、細胞だけでなく通常の微小電極を挿入すると非可逆的損傷が生じる細胞内小器管からも、また純粋な膜蛋白質を含む脂質小胞からも、全細胞記録が得られるようになった。また、全細胞記録は細胞静電容量の測定に適当な電気回路としても使えた。開口分泌 **exocytosis** と飲食作用 **endocytosis** によって表面膜の面積が変わり、その結果、膜静電容量も変わるため、その生理的過程が新しい方法で研究できた。分離したパッチを使うことで、調べたいイオンチャンネルと精製蛋白質の相互作用を研究することが可能となった。また、生物活性のある少

量の分子に感受性をもつチャンネルを含むパッチを分離して使うと、生物学的“試験”に用いることができる。ACh受容体を含む筋線維膜の外外パッチをこのように用いて、一つの成長円錐が放出するAChを発見できた。

パッチクランプと全細胞記録のいろいろな技術が今や多くのタイプの細胞とイオンチャンネルに使われている。アフリカツメガエル卵母細胞 *Xenopus oocyte* と、トランスフェクションさせてイオンチャンネルの突然変異体をもつようにした細胞のチャンネル1個を解析分析することは、イオンチャンネル機能の分子的基礎を研究するうえで特に重要だった（第3章参照）。この記録技術は培養細胞中で非常に容易に使われるが、最近の進歩では、脊椎動物のCNSからの薄片神経組織にも応用可能となった。このようにして、CNS中のシナプスの複雑な相互作用の理解に、新しい進歩の波がやって来るのを期待できるであろう。

From Zach W. Hall, *Mol, NB*, 1992/96 (訳本)

RRA (Radio labeled Receptor Assay) – Scatchard plot

レセプターの親和性、結合部位の数などを知るために一般に用いられているのが、Scatchard plotである。神経伝達物質やホルモンとレセプターとの結合は可逆的で、平衡状態をとることから質量作用の法則により、次の式が成立する。



$$K_a = [LR] / [L][R] = 1 / K_d \dots\dots\dots (1)$$

[L] = 未反応のリガンド濃度 K_a = 親和定数

[R] = 未反応のレセプター濃度 K_d = 解離定数

[LR] = リガンド-レセプター複合体濃度

全レセプター濃度を [Rt] とすると、

$$[Rt] = [R] + [LR]$$

$$[R] = [Rt] - [LR] \dots\dots\dots (2)$$

(1) 式より、

$$[LR] / [L] = [R] / K_d = - ([LR] - [Rt]) / K_d \dots\dots (3)$$

$[LR] / [L]$ (結合型リガンド (Bound) / 遊離型リガンド (Free) ;

B/F) を $[LR]$ (結合型リガンド濃度 ; B) に対してプロットすると、図I-14のようになる。これは傾きが $-1/K_d (= -K_a)$ の直線で、 $[LR] = [Rt]$ の時この直線は横軸を切り、レセプター総数 (最大結合量 ; B_{max}) が求められる。これが Scatchard 解析であるが、この解析法が成り立つためには、

- 1) 反応が平衡状態に達していること

- 2) レセプターに相互作用がないこと
 - 3) リガンドとレセプターは **homogeneous** であること
 - 4) 遊離型リガンド濃度が正確に測定されていること
 - 5) 非特異的結合が正しく確認されていること (過剰の非標識リガンドによってレセプターがマスクされるのが普通であるが、用いる非標識リガンド濃度が必要以上に高すぎると、標識リガンドのレセプター以外の部分、例えば試験管壁などへの結合さえも阻害するため見かけ上特異的結合が増えてしまうおそれがある)
- などの条件が満たされていなければならない。しかし、実際のところこれらの確認は困難であり、未確認のまま解析が行われることが多く、RRA の解析上の一つの問題点となっている。
- (新脳のレセプター 小川紀雄編著 平成元年)

チャンネルとレセプター (その二)

グルタミン酸受容体チャンネル (受容体カチオンチャンネル)

哺乳動物中枢神経系内の興奮性シナプス伝達の大部分はグルタミン酸 (Glu) によって担われている。また、脳機能の最大の特徴と云ってよい記憶現象も、Glu 作動性シナプスに固有の性質に帰着すると考えられている。そうした意味で Glu 受容体 (GluR) のもつ生理学的役割は大きく、その分子実体の解明と性質の解析は現代神経科学の最も大きな課題の 1 つといえる。

Glu 受容体は、G 蛋白共役型とイオンチャンネル共役型とに大きく 2 分されるが、本稿では後者について解説する。

イオンチャンネル共役型 Glu 受容体も、単一の分子種ではない。表 1 に挙げたように、作動薬・阻害薬の種類や透過イオン種などの特徴から、**NMDA** (N-メチル-D-アスパラギン酸) 型・**AMPA** (アミノヒドロキシメチルイソキサゾールプロピオン酸) 型・**カイニン酸型** の 3 分法、または NMDA 型と非 NMDA 型の 2 分法が行われてきた。最近になり、脳 mRNA の発現クローニング法によってこれらの受容体 cDNA のクローニング・シーケンシングが進み、従来の薬理学・生理学的分類と蛋白質としての分子構造上の分類とが対応していることが確かめられた。

cDNA 解析の結果からは逆に、各亜型がさらに複数の分子種を含むファミリーをなしていることが推測されている。したがって、将来それらのメンバーを識別するリガンドが発見さ

れて薬理的な細分類が進む可能性がある。また、現在 cDNA はとられているが、いずれの既知リガンドとも結合が弱くて分類の確定していないもの（三品らの δ 型）に、将来特異的リガンドが発見されて別の亜型に落ちつく可能性もある。したがって現在の分類法が将来も不変とはいえない。

名称	NMDA 型	非 NMDA 型 (AMPA/カイニン酸型)	
() 内は別名		AMPA 型	カイニン酸型
アゴニスト	Glu、NMDA、	Glu、キスカル酸	Glu、カイニン酸
[] 内はアロステリックアゴニスト	イボテン酸 [グリシン]	AMPA	ドーモイ酸 アクロメリン酸
アンタゴニスト	APV, CGS19755,	CNQX, DNQX, NBQX	
各カッコ内は非拮抗阻害薬	$\langle \text{Mg}^{2+} \rangle$, [7CK], [MNQX], {MK801}		
透過イオン種	Ca >> Na, K > Mg	Na, K >> Ca, Mg (mRNA 未編集型は Ca, Mg > Na, K)	
単位導電率/開存時間 (典型値)	大/長 (30pS/10ms)	中/中 (10pS/5ms)	小/短 (2pS/2ms)
脱感作	弱	強	弱
アイソフォーム分子の名称	NR1 ^{938N} (* ζ 1 ^{920N})	GluR1 ^{889Q} (GluRA、* α 1 ^{889Q}) GluR2 ^{862R} (GluRb、)* α 2 ^{862R})	
() 内は別名、*	NR2A ^{1445N}	GluR3 ^{866Q} (GluRC)	
印はマウスでの相同	(* ϵ 1 ^{1442N})	GluR4 ^{881Q} (GluRD)	
分子、小数字はアミノ酸残基数、小英字	NR2B ^{1456N} (* ϵ 2 ^{1456N})	GluR5 ^{875Q-R} GluR6 ^{877Q-R} (* β 2 ^{833Q})	
は M2 中の極性アミノ酸種	NR2C ^{943N} (* ϵ 3 ^{1220N})	KA-1 ^{935Q} * γ 2 ^{961Q}	

表 1 イオンチャネル共役型グルタミン酸受容体の分類。

本文中に記したように、従来、生理学・薬理的な基準から 3 分法がなされてきたが、分子生物学的知見から現在は後 2 者を同一種分子群のもつ 2 種の制御様式と考えて、一括して扱う場合が多い。他に APB (アミノホスホノ酪酸) 型を提唱する研究者もあるが、これはチャネル共役型か G 蛋白共役型か確定していない。

1) NMDA 型受容体

NMDA は、 Ca^{2+} に対し高い透過性があるため単位導電率の大きなイオンチャネルを活性化

する（図1）。ただし、通常の興奮性神経伝達では活性化しないと考えられる。それは細胞外液中の Mg^{2+} によって抑制を受けているため、細胞膜が何らかの原因で脱分極状態にあると、 Mg^{2+} 抑制が解除されて活性化する（図2,3）。この「膜電位と Glu という2つの因子が同時に働いて初めて細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇という1つの効果を生む」という性質は「本来独立だった2つの情報が連合される」点で記憶現象の本質と重なるうえ、実際この受容体の阻害薬である APV（アミノホスホノ吉草酸）を投与すると、海馬長期増強に代表される記憶の原型現象の成立が阻まれるため、近年強い関心を集めている。通常は抑制性神経伝達物質と考えられているグリシンが、この受容体の活性化に必要なことも特徴的である。

分子的には現在までに2つのアイソフォーム（NR1とNR2、NR2にはAからCのホモログがある）が同定されている。mRNAの *in situ hybridization* の結果からは、それぞれが脳内で特徴的なパターンをもって発現していることが示唆されるが、現在の時点ではアイソフォーム特異的な抗体は得られておらず、蛋白としての脳内分布・細胞上分布パターンはわかっていない。いずれのアイソフォームも、分子の全形としては他のイオンチャネル共役型受容体と共通で、N末端に大きな細胞外領域があり、C末端近くに4本の膜貫通領域をもっている。

卵母細胞発現系で検定するかぎり、NR1は受容体チャネル活性をもつが、NR2群はそれのみでは活性を示さない。ところが、NR1とNR2を共発現させると活性が飛躍的に増大する。したがって、生体内ではNR1とNR2が数個ずつ集まってヘテロオリゴマーをなし、数個のGlu分子の結合によってチャネルが開くと考えるのが妥当である。つまり、NR1とNR2をニコチン性アセチルコリン受容体の α と非 α サブユニットになぞらえて考えることができる（図4）。

プロテインキナーゼによるリン酸化を受けると、活性化に必要なGlu濃度閾値や Mg^{2+} 阻害特性が変化することも知られており、脳内の他の受容体（カテコールアミンやペプチド類）との相互作用の可能性が推測される。

2) 非NMDA型受容体

Na^+ と K^+ に対して透過性を持ち、脳内の通常の興奮性シナプス伝達はこの分子によって担われている。分子的には、すでに8種以上のアイソフォームが同定されており、ホモロジーの程度ごとにサブグループに分けられている。それぞれにスプライシング様式の異なる分子種があり、しかも上記NMDA受容体と同様に、機能的単位としてはヘテロオリゴマーを作っていると考えられるので、生体中に現実に発現しているサブタイプの種類は膨大な数になると思われる（表1）。

分子の全形は、NMDA受容体と同じく、大きなN末端側細胞外領域に続く後半（C末端側半）部に4本の膜貫通領域がある。Glu結合部位がどこにあるかはまだ同定されていない。

従前、非NMDA受容体をキスカル酸型（またはAMPA型）とカイニン酸型とに大別する分類が行われてきた。両アゴニストによって引き起こされる反応は確かに異なるのだが

(図1)、再構成実験ではいずれの分子種も両アゴニストに対して反応を示すので、最近では両者を非NMDA型受容体(またはAMPA/カイニン酸受容体)とよんで一括して扱い、ただ分子種ごと(または組合せごと)にアゴニストへの相対的な結合定数が少しずつ違い、かつアゴニストによってチャネルの開閉様式が違うという解釈がとられている。

NMDA受容体チャネルとの特徴的な差はCa²⁺の透過性にあるが、これは4本の膜貫通領域のうちの1本(M2)の特定位置の1個のアミノ酸(極性アミノ酸)の差によっているらしい(図4)。この位置が、NMDA型では**中性(極性非荷電)のアスパラギン**だが、非NMDA型の一種、GluR2では**塩基性のアルギニン**である。このアルギニンを中性残基、たとえばアスパラギンやグルタミンに置換するとCa²⁺透過性を示すようになる。

ところが、非NMDA型でもGluR1、3、4は中性のグルタミンで、これが発現されれば、Ca²⁺透過性のある非NMDA受容体ができるはずである。それは卵母細胞での発現実験で確かめられた。実際にも**培養海馬神経細胞や小脳ベルグマングリア細胞などでは、Ca²⁺透過性の高い非NMDA受容体が相当程度発現している**。そこで、GluR1などとGluR2とを共発現させてヘテロオリゴマーを作らせたところ、Ca²⁺透過性を失うことがわかった。したがって、GluR2サブユニットの発現の有無が非NMDA受容体の透過イオン種の決定要因と考えられる。

さらに興味深いことに、実はGluR2も遺伝子上のこの位置はグルタミンをコードするCAGであることがわかった。つまり、そのまま蛋白に解釈されればCa²⁺透過性になるはずなのだが、mRNAの段階で1塩基が選択的に置換されてCGGとなり、これが翻訳されてアルギニンが代入されるために最終的にCa²⁺非透過性になるらしい。この塩基置換は、細胞の成熟のある段階から始まるという。いずれにしてもこの塩基置換(**mRNA編集**という)現象は遺伝学セントラルドグマを崩す現象なので、脳研究者以外の分子生物学者の注目を集めている(図5)。

文献

個々のデータは多数の原著から引用した。また、この分野は競争が激しく、公平さを尊重すると相同内容の複数の文献を引用しなければならず膨大になる。これを避けるため、各テーマに代表文献を挙げるにとどめたので、興味ある読者はそのなかの引用文献に遡って検索されたい。

Glu受容体全般については、

実験医学 1991年5月号「特集/グルタミン酸レセプター」

Glu受容体cDNAの構造については、

Kutsuwada, T. et al. : Nature 358 : 36~41、1992.

mRNA編集現象については、

Sommer, B. et al. : Cell 67 : 11~19、1991.

小倉明彦 (1993)

GABA 受容体チャネル（受容体アニオンチャネル）

GABA（ γ -アミノ酪酸）は、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質として知られているが、この抑制性の機能は GABA の作用点である GABA 受容体が担っている。GABA 受容体には、大別して GABA_A と GABA_B の 2 種類の受容体が存在することが知られている。これらの受容体は当初、薬物の選択性の違いから見出されてきたものであるが、現在ではその薬理的、生化学的性質などが異なる、それぞれ独立した受容体であることが確立されつつある。すなわち、GABA_A 受容体はイオンチャネル型であり、GABA_B 受容体は代謝調節型であると考えられるようになったのである。このようなイオンチャネル型と代謝調節型の受容体を有する神経伝達物質としては、ほかにアセチルコリン、セロトニン、グルタミン酸などあげられる。これらの受容体のうちイオンチャネル型のものは、前項で述べられているように、いずれもカチオンチャネルを形成しているが、GABA_A 受容体やグリシン受容体はアニオンチャネルを形成している点で異なっている。したがって、本稿ではこのアニオンチャネルを包含する GABA_A 受容体について、最近の分子レベルでの話題を中心に紹介することとする。

GABA_A 受容体の薬理学

GABA 作動性神経のもたらす抑制能は、後シナプス膜において Cl⁻ の透過性が高まることに起因することは古くから知られていた。この作用は、GABA_A 受容体分子自身が Cl⁻ チャネルを形成しており、GABA が GABA_A 受容体に結合することで活性化され、Cl⁻ チャネルを開口させるためであると理解されている。すなわち、迅速型抑制性シナプス後電位（fast IPSP : fast inhibitory postsynaptic potential）を生じ、情報の伝達を行っている。それに対し、代謝調節型の GABA_B 受容体の活性化は緩徐型抑制性シナプス後電位（slow IPSP）を生じると考えられている。

この GABA_A 受容体には多くの中枢作用薬の結合部位が存在することも注目をあびる理由の一つである（図 1）。代表的なものが、抗不安薬であるベンゾジアゼピン系化合物、あるいは催眠導入薬であるバルビツール酸誘導体の受容体あるいは結合部位などであり、これらの薬物は GABA_A 受容体の活性化を促進させることで神経抑制をかけ、このことがそれぞれの薬物の薬理作用発現につながるものと考えられている。特にベンゾジアゼピン類の特異的な結合部位はベンゾジアゼピン受容体とよばれ、薬物受容体の代表的な例として知られている。この部位は、GABA_A 受容体のなかで GABA 結合部位、あるいは Cl⁻ チャネル部位と異なったものとされている。Cl⁻ チャネル部位は上述のバルビツール酸類により活性化される一方、神経毒であるピクロトキシンにより阻害され、このピクロトキシンは硬直性の痙攣を誘発する。最近では、ニューロステロイドとよばれる内在性の物質がこの Cl⁻ ち

チャンネル部位に作用し、GABA_A受容体の機能を増強させることも知られている。

GABA_A受容体の構造

電気生理学的観点から GABA によって Cl⁻電流が生じることはよく知られていたが、その後、物質的な観点からもその分子機構が明らかにされてきた。まず、受容体の精製が行われたことにより、GABA_A受容体複合体は α と β の主要なサブユニットが集合した分子量 20~30 万の蛋白質であることが明らかとなった。また、精製受容体を人工リン脂質膜上に再構成することで、GABA 誘発性の Cl⁻流入の発現を確認することができた。これらのことから、GABA_A受容体自身が Cl⁻チャンネルを形成していると認められるようになったのである。

さらに、受容体サブユニットの分子クローニングの成功が、より多くの情報をもたらしてきている。すなわち、得られた cDNA から予想される一次構造より膜貫通領域と考えられる部位が 4 カ所存在することが明らかとなった (図 2)。特に、N 末端側から 2 番目の領域は、チャンネルを形成する上でイオンの確認に重要な場所と考えられる。また、細胞膜の外側にはジスルフィド結合や糖鎖付加部位の存在が認められている。逆に、膜貫通領域の 3 番目と 4 番目の間を形成する細胞膜の内側の部位には、リン酸化酵素による修飾を受ける部位が存在している (図 3)。これらの特徴は、他のイオンチャンネル型の受容体と共通であり、これらの受容体は遺伝的に同一のファミリーに属すると考えられている。

もう一つの大きな特徴は、GABA_A受容体サブユニットに分子多様性が存在することである。上述のように、GABA_A受容体の精製結果より、 α と β の 2 種類のサブユニットが存在するものと考えられていた。その一方、ベンゾジアゼピン受容体の観点から、多様性の存在を示唆する報告もされていたが、クローニングの発展は、同時に多数にサブユニットの存在を明らかにしたのである。すなわち、各サブユニットを、ホモロジーをもとに分類した結果、まず α 、 β 、 γ 、 δ そして ρ の 5 種類のサブユニットの存在が確認された (図 2)。その後これらのサブユニットのなかにも、さらに多数の亜型が存在することが順次明らかにされたものである (表 1)。実際には、これらのサブユニットが 4 あるいは 5 個組み合わされて、1 つの GABA_A受容体複合体が形成されている (図 4)。したがって多数の組合せが可能となるが、各サブユニットの発現レベルや機能的観点から、これらのなかで実際に機能しているものは、ある程度の数に限られているものと推測されている。

GABA_A受容体の機能調節

上述のように、GABA_A受容体には多数のサブユニットの組合せをもったものが存在するが、それらの機能的意義は、最終的には Cl⁻チャンネルの機能変化の面から判定されることになる。すなわち、これらのサブユニットの組合せの差異に

より、チャネルの開口時間、イオンの通過量などが異なり、その結果生じる Cl⁻電流のシグナルが変化することになる。現在では α 、 β 、 γ の3種類のサブユニットの組合せが、生理的な GABA_A受容体を形成しているものと考えられている。この場合に初めて、GABA_A受容体構成因子の一つであるベンゾジアゼピン受容体の反応性が認められるようになるからである。すなわち、サブユニット多様性 GABA に対する親和性を変え、また α サブユニットの多様性はベンゾジアゼピン受容体サブタイプの出現を規制する因子となると考えられるようになってきたのである。

一方、受容体の機能変化は、神経活動を維持していくうえで重要なものである。受容体作動薬が働いたのち、受容体は脱感作現象あるいは“down regulation”を引き起こす場合があることはよく知られている。GABA_A受容体の場合もその例外ではない。これらの変化は受容体の活性化に伴う情報により、蛋白質リン酸化酵素が働くためと考えられている。その結果、GABA_A受容体の場合、上述のように細胞膜の内側にあるリン酸化部位がリン酸化を受け、それが受容体蛋白の構造変化につながりチャネル活性が低下する。また、長期的な受容体刺激下においても、GABA_A受容体の機能低下が認められる。このような長期的な受容体刺激に伴う、GABA_A受容体の機能的変化は、受容体蛋白レベルだけでなく、mRNA レベルでの低下をも随伴することが明らかとなっている（図5）。すなわち、GABA_A受容体を介した持続的な情報伝達が、その遺伝子の転写調節に影響を及ぼしているのではないかと推測されるのである。近年、情報伝達の過程でのリン酸化反応の重要性が唱えられている。すなわち、遺伝子の転写調節の過程においても、転写調節因子のリン酸化がプロモーターに作用する引き金となると考えられているのである。しかしながら、GABA_A受容体のようなアニオンチャネル型受容体の場合、受容体の活性化がどのような作用機構によりリン酸化反応の発現と結びつくのかについての明確な結論は出ていない。このように、GABA_A受容体も自己調節的な能力を有していると考えられるが、その発現機構や生理的な役割については不明の点が多い。神経内の環境変化、病態時、あるいはその保護のための機能変化につながるのではないかと予想されるが、その詳細については、今後の検討課題といえる。

おわりに

GABA_A受容体に関する研究は、クローニングの成功により分子レベルでの解明が大いに進歩したといえよう。以前は蛋白レベルにおいて多数の受容体サブユニットを明確にとらえることは困難であったが、一次構造が明らかになったことで、特異抗体を作製し、個々のサブユニットを同定するような成果も得られるようになってきている。また、得られた cDNA を利用して変異受容体を作製し

GABA_A受容体複合体分子内における GABA やベンゾジアゼピン類の結合部位を同定するような、より詳細な解析も、最近試みられるようになってきている。さらに、GABA_A受容体複合体の遺伝子構造の解明や、ヒトにおける遺伝子座の決定も一部でなされてきている。これらの研究は、脳内 GABA_A受容体複合体の変異に基づく遺伝性神経疾患の在否を検討するうえでも、有力な手がかりを与えるものと考えられる。

一方、シグナル伝達における Cl⁻の重要性も最近再び注目を集めている。一般に Cl⁻は細胞膜の外側に多く存在するイオンの1つであるが、胎児の海馬の神経系では濃度勾配が逆であり、したがって GABA_A受容体が活性化されると脱分極を生じるという報告もある。また、Cl⁻がG蛋白質を直接活性化する作用をもつことも明らかにされつつある。このように、脳神経系における GABA_A受容体や Cl⁻の役割については、まだ不明の点も多く、今後の多角的な研究の進展が期待されるのである。

文献

- 1) Olsen, R. W., Bureau, M. H., Endo, S. and Smith, G. : The GABA_A receptor family in the mammalian brain. *Neurochem. Res.* 16 : 317~325, 1991.
- 2) Burt, D.R. and Kamachi, G. : GABA_A receptor subtypes : from pharmacology to molecular biology. *FASEB J.* 5 : 2916~2923, 1991.
- 3) Schofield, P. R., Darlison, M.G., Fujita, N., et al. : Sequence and functional expression of the GABA_A receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 328 : 221~227, 1987.
- 4) Olsen, R. W. and Tobin, A. J. : Molecular biology of GABA_A receptors. *FASEB J.* 4 : 1469~1480, 1990.
- 5) Hirouchi, M., Ohkuma, S. and Kuriyama, K. Muscimol-induced reduction of mRNA for GABA_A receptor α_1 -subunit in primary cultured cerebral cortical neurons. *Mol. Brain Res.* 15 : 327~331, 1992.
- 6) Doble, A. and Martin, I. L. : Multiple benzodiazepine receptors : no reason for anxiety. *Trends Pharmacol. Sci.* 13 : 76~81, 1992.
- 7) Cherubini, E., Gaiarsa, J. L. and Ben-Ari, Y. : GABA : an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 14 : 515~519, 1991.
- 8) Higashijima, T., Ferguson, K.M. and Sternweis, P.C. : Regulation of hormonesensitive GTP - dependent regulatory proteins by chloride. *J. Biol. Chem.* 262 : 3597~3602, 1987.

栗山欣弥、廣内雅昭、大熊誠太郎、

(1993)

血液脳関門と細胞外空間

血液脳関門の構造

血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) とは、血液中の物質が脳に移行しにくいという「現象」である。この現象を初めて記載したのは、P. Ehrlich (1854-1915) であった [1885]。アニリン色素を静脈注射すると、いろいろな器官は強く染色される (生体染色) が、脳は脈絡叢 (choroid plexus) を除いてほとんど染らない。

脳の電顕写真を見ると、ニューロン、グリア細胞および毛細血管などの細胞要素がぎっしりと詰まり、広い細胞外空間 (extracellular space) は認められない。図 2-6 はこのような関係を模式図として示したものである。ニューロンとグリア細胞、あるいはグリア細胞とグリア細胞が接するところには、ふつう 15~20nm の狭い間隙が認められるに過ぎない。このような電顕像から計算すると、細胞外空間は脳組織の 5% 以下になるといわれる。血液脳関門の「現象」は細胞外空間が狭いためであって、いろいろな物質はグリア細胞 (アストログリア) の細胞質の中を移動すると考えられたことがある。

イヌリン (inulin; 分子の直径 3nm) をマーカーとして細胞外空間 (イヌリン空間、inulin space) を測定すると、いろいろな種類の動物の脳皮質で 17~23% である。イヌリンはニューロンやグリア細胞に取り込まれうることが知られているから、イヌリン空間は真の細胞外空間よりも大きい可能性がある。急速に凍結固定した脳の標本の電顕像から細胞外空間を計算すると、イヌリン空間とほぼ同じ値が得られるという。さらに、フェリチン (ferritin; 分子量 900,000; 分子の直径 10nm) あるいは西洋ワサビのペルオキシダーゼ (peroxidase; 分子量 43,000; 分子の直径 5~6nm) を脳室内に注入して行くえを電顕で追跡すると、上衣細胞層 (ependymal cell layer; 脳室と脊髄中心管の内側を覆っている一層の上皮細胞層) および脳軟膜や表層グリア限界膜を容易に通過して、脳の細胞外空間を満たしているのが認められる。すなわち、フェリチンやペルオキシダーゼは脳組織の細胞外空間を通ることができるのである。

脳の毛細血管の内皮細胞 (endothelium) は密着結合 (tight junction) で結ばれている。つまり、毛細血管の内腔は透き間なく形質膜の層で覆われていることになる。西洋ワサビのペルオキシダーゼを血管内に注入すると、脳では毛細血管内腔にとどまって細胞外空間には出現しない。反対に、脳室に注入して細胞外空間に達したペルオキシダーゼは、毛細血管内皮細胞層のすぐ外側にとどまっており、内皮細胞の密着結合にさえぎられて毛細血管腔内には入ることができない。すなわち、高分子のタンパク質の通過に対して、毛細血管の内皮細胞層が BBB であるということになる。

一方、脳室の脈絡叢では、ペルオキシダーゼは毛細血管腔を出て脈絡上皮細胞 (choroid epithelium; 脳脊髄液を生成分泌する細胞) の層に達している。脈絡叢の毛細血管の内皮

細胞層には20~100nmの窓（fenestration）があつて（有窓毛細血管）、ペルオキシダーゼを通すのである。ところが、脈絡上皮細胞層は密着結合で結ばれて連続した膜となっているから、ペルオキシダーゼを通さない。

BBBが存在しないという下垂体後葉、松果体、正中隆起、最後野などの毛細血管は有窓毛細血管である。これらの部位は機能的にも特殊であつて、血液と直接に接触するのが都合がよい。下垂体後葉と松果体はホルモンを分泌し、正中隆起はホルモン・レセプターを含み、また最後野には呼吸運動の調節に関与する化学レセプターが含まれている。このようなBBBを欠く部位では、上皮細胞は密着結合してをいる。

イオン通路としての細胞外空間

神経系の細胞外空間が、高分子のタンパク質のみでなく低分子の物質やイオンを通す通路でもあることが、ヒルの中枢神経（神経節）やイモリ（Necturus）の視神経を用いた実験から示されている。イモリの視神経をRinger液中で摘出し、 Na^+ をショ糖またはコリン（choline）で置換したRinger液で灌流すると、12秒以内に軸索の周囲の Na^+ の60%以上が失われて、視細胞の伝導がブロックされる。ところが Na^+ が失われたのちでも軸索の周辺に存在するグリア細胞の膜電位はほとんど変化しない。ヒルや両生類のグリア細胞の膜電位は、細胞内外の K^+ 濃度差によって規定される。したがって、ショ糖やコリンによる Na^+ の置換に伴ってグリア細胞の膜電位が変化しないのは、 Na^+ 、ショ糖やコリンが細胞外空間を通過して灌流されたことを示している。もしグリア細胞内を通過して灌流されるのであれば、当然細胞内の K^+ 濃度は減少するはずで、したがって膜電位は低下するはずである。細胞外空間の幅を15nmとすれば、直径0.44nmのショ糖分子の拡散は溶液中の自由な拡散に比べてわずか18%制限されるのみであるから、 Na^+ や K^+ は細胞外空間をほとんど自由に拡散しうることになる。

刺激によってヒルやイモリのグリア細胞に伝導性のインパルスは発生しない。しかしニューロンの活動に伴って、その近傍のグリア細胞の膜電位が低下（脱分極）する。ニューロンの活動によって、 K^+ が放出されて細胞外空間に蓄積し、そのためにグリア細胞膜が脱分極するのである。ニューロンを連続刺激した場合には、その近傍の細胞外空間に相当量の K^+ が蓄積する。この K^+ はもちろんやがて拡散し、あるいはニューロンに取り込まれるが、またグリア細胞にも取り込まれることが示唆されている。グリア細胞は互いに間隙結合で連結し電氣的に結合している。したがって、活動したニューロンの近傍のグリア細胞に脱分極が生じさらに K^+ 濃度が増加すると、膜電位が正常な離れてあるグリア細胞との間に電位差が生じ、 K^+ はそのグリア細胞から放出されることになるだろう。こうしてグリア細胞はspatial bufferとして働き、細胞外空間の K^+ 濃度を平均化するのに役立つはずである。

（神経生化学I、高垣、S56より）

現代の脳研究者の道程と恩恵（20世紀の脳研究の歴史）

1930年代以前

ニューロンの形態、連絡、神経解剖学と大脳生理学、神経移植（濫觴）

R. y Cajal, I. P. Pavlov, C. S. Sherrington(1857-1952) cf. 川喜田 p1064

30年代以降

40年代以降

脳幹網様体、ascending activating system, Magoun

50年代以降

大脳辺縁系、limbic system, cf. Meynert (1872), P. Broca (1878)

神経伝達物質、

60年代以降

神経分泌、内分泌、

電気生理学、微小電極(ジェラード/高木)興奮と抑制、Nauta 髄鞘変性鍍銀法

70年代以降

神経軸索流、HRP, ARG、神経回路網

神経再生、移植、Björklund, 可塑性、Raisman

80年代以降

栄養成長因子ほか、受容体

90年代以降

遺伝子操作

20) 神経科学の基礎—続き

神経細胞の分化・移動と形態形成

from Dr. S. Yuasa

サマリー

中枢神経系の発生過程において、幼若なニューロンは各領域・部位に特有な様式に従って移動、配列し皮質構造あるいは神経核を形成する。この多様な神経細胞構築が高次神経回路が発達する基盤となる。幼若ニューロンが示す多様な移動様式と、その移動をガイドするグリア、神経軸索などの部位特異的な構造、また、その移動と位置情報認識にかかわる分子の空間的・時間的に調和のとれた発現によって、各領域に特徴的な構築が完成されてゆく。現在、形態学的手法と分子生物学的手法の協同により、神経構築形成の各過程のメカニズムが遺伝子、分子のレベルで解明されつつある。

はじめに

中枢神経系は、神経外胚葉から分化した神経管を原基として発達する。神経管の内腔は中心管として将来脳室へと分化し、神経管内面は脳室面神経上皮として中枢神経系を構成するほとんどすべての細胞成分の産生起源となる。中枢神経系の各領域への分化が決定された神経上皮内で個々の細胞成分についてニューロンあるいはグリアへと分化の方向性が決定された後、どのようにして中枢神経系の高次の細胞構築が形成されるのであろうか？この機構を明らかにするためには、神経上皮から幼若な細胞成分がどのような秩序で発生・移動し、配列してゆくかということを、形態学ならびに分子機構の両面から解明してゆかねばならない。この過程は幼若細胞間の精妙な相互作用が基本となっており、中枢神経系の各領域の高度に分化した構築の形成が、基本的な共通機構と各領域におけるバリエーションとのいかなる組み合わせで成し遂げられてゆくかを、分子の言葉で説明できることが最終の目標である。

現在、神経組織の初期発生機構は強力な分子生物学的手法によって破竹の勢いで明らかにされつつある。中枢神経高次構築の形成についても分子機構を語る事が可能になりつつあるが、特に哺乳動物神経系においては形態学的な解明が必要な分野もまだ多く残されている。本稿では、形態学と分子機構の接点に注目しつつ中枢神経構築の形成メカニズムを概説し、高次神経回路形成の機構を理解する上での一助としたい。

1. 中枢神経発生における神経細胞移動のパターン

脳室面神経上皮で分裂を繰り返していた幹細胞から、最終分裂を終えたものが幼若ニューロンとして発生・分化する。この幼若ニューロンは表層へ向かって移動するが、発生部位から中間層 (intermediate zone) を放射状に移動して (radial migration) 皮質あるいは神経核を構成する様式とともに、発生後、脳室下層 (subventricular zone)、中間層あるいは軟膜下を表層と平行に接線方向に移動する様式 (tangential migration) がある。また、個々の細胞が分離して移動する様式に加えて、早期に移動を始めたニューロンのあとから、先行するニューロンに鎖状に連なる形で長い数珠状の流れを形成して移動する様式 (chain migration) も認められる。さらに、幼若ニューロンが移動方向に突起を伸展し、その突起内を細胞核およびその周辺部の構造が移動することにより細胞体の位置の変化を生ずるような移動方法 (perikaryal translocation) も認められる。中枢神経系の各領域は多様な神経細胞群で構成されており、異なった移動様式を示すニューロンの各サブセットの組み合わせによって皮質ならびに神経核が構成されてゆく。ニューロンの移動様式の種類と、これに対応する代表的なニューロンサブセットについて以下に概観する。

放射状移動 (radial migration) は皮質層構造形成あるいは神経核形成に関わるニューロン神経細胞の多くのものについて認められる。このようなニューロンの発生起源は神経上皮内でモザイク状に分化しており、表層へ向かって放射状に移動したニューロンは皮質へカラム状に配列してゆく。これは、分裂中の神経上皮内へレトロウイルスベクターを用い

て標識遺伝子を導入し、標識された幹細胞 (stem cell) からクローンとして発生したニューロンの分布様式を解析することによって明らかにされた¹⁾。放射状移動は大脳新皮質、海馬アンモン角、中脳被蓋、小脳プルキンエ細胞層のような皮質層構造をもつ領域の形成や、線条体、間脳のような神経核の形成において広く認められる。大脳、海馬、小脳のような典型的な皮質層構造の形成は、後述するように *reelin*、*mouse disabled 1 (mdab1)* をはじめ種々の遺伝子による制御を受けており、このような遺伝子の欠損したミュータントマウスではニューロンの放射状の移動と層状配列が障害されている。また、線条体発生過程におけるニューロンの発生と放射状移動は、ホメオドメインをもつ転写因子をコードする *Dlx* 遺伝子群によって制御されている²⁾。

一方、接線方向移動 (tangential migration) の存在も、レトロウイルスベクターによる標識実験から示唆された³⁾。すなわち、神経上皮内で理論的にごく少数の幹細胞が標識された場合でも、皮質に向かって移動し配列したニューロンの中には、放射状移動によって形成された限局性のカラム構造から遠く離れた領域へ分布するものが認められ、*intermediate zone* を接線方向に移動することが示された。また、*in vivo* および培養大脳スライスにおいて、神経上皮を蛍光色素で標識し、発生・移動する標識細胞を直接観察することにより接線方向の移動がより明確になった^{4,5)}。このような移動様式をとる細胞は大脳新皮質では主に介在性ニューロンへ分化し、また皮質下の白質内へ分布するニューロンも同様の移動様式をとると考えられている。大脳皮質において接線方向への移動を示すニューロンのうち、発生起源を大脳基底核原基の外側部 (*lateral ganglionic eminence*) の神経上皮とするものについて研究が進んでおり^{6,7)}。このようなニューロンサブセットの移動は、線条体発生にも関与する *Dlx* 遺伝子群によって制御されている⁸⁾。

小脳、海馬、脳幹の発生過程でのニューロンの接線方向移動は軟膜下で認められる。小脳顆粒細胞は小脳原基外尾側の二次菱脳唇 (*second rhombic lip*) から発生し、小脳原基表層の軟膜下を移動して原基表層に外顆粒層を形成する⁹⁾。また、同じ二次菱脳唇の腹側部から発生したニューロンの一部は脳幹の表層軟膜下を橋へ向かって移動し、橋核を形成する¹⁰⁾。海馬歯状回を形成する顆粒細胞も同様に軟膜下を接線方向に移動した後に層状に配列する¹¹⁾。

接線方向移動の一つとして、脳室下層神経上皮で発生した幼若ニューロンが早期に移動を開始したニューロンに接して鎖状につながり、最終的に分布する領域に至るまで実質内に細胞移動の流れを形成する様式 (*chain migration*) が、側脳室前外側部の脳室下層から嗅球へと至る顆粒細胞移動に際して認められる。この移動は *in vitro* でも再現可能で、グリアによる誘導を必要としない¹²⁾。これは、上記の軟膜下の接線方向移動と本質的には同じものと考えられる。興味深いことには、細胞移動のまとまった流れを形成して、かなり離れた部位へ移動する小脳、海馬、嗅球の顆粒細胞は、転写因子 *RU49* を共通して発現しており¹³⁾、この転写因子は共通した細胞移動制御機構に関わる遺伝子の発現を調節していることが示唆される。

上記のような、かなり長い距離の細胞移動に対し、近距離の移動には perikaryal translocation が認められる。未分化神経上皮細胞は突起の一端を神経管の脳室質面、他端を軟膜面に伸ばしたまま、細胞核とその周辺構造が突起内を往復し、神経管におけるエレベーター運動¹⁴⁾ のような発生の初期の段階で認められる。小脳顆粒細胞が外顆粒層から内顆粒層へ移動する際にも、外顆粒細胞は表層に平行線維を伸展するとともに深部に向かって先導突起 (leading process) を伸ばし、その突起内を細胞核とその周辺構造が移動することによって、細胞体が内顆粒層へと移動すると考えられる¹⁵⁾。また、蝸牛神経背側核の投射ニューロンの発生に際しても、軸索伸展と同時に perikaryal translocation が認められる¹⁶⁾。

文 献

- 1) Cai, L., Hayes, N. L., Nowakowski, R. S.: J. Neurosci., 17, 2088-2100 (1997)
- 2) Liu, J. K., Ghattas, I., Liu, S., Chen, S., Rubenstein, J. L. R.: Dev. Dynamics, 210, 498-512 (1997)
- 3) Walsh, C., Cepko, C. L.: Nature, 362, 632-635 (1993)
- 4) O' Rourke, N. A., Sullivan, D. P., Kaznowski, C. E., Jacobs, A. A., McConnell, S. K.: Development, 121, 2165-2176 (1995)
- 5) O' Rourke, N. A., Chenn, A., McConnell, S. K.: Development, 124, 997-1005 (1997)
- 6) De Carlos, J. A., Lopez-Mascaraque, L., Valverde, F.: J. Neurosci., 16, 6146-6156 (1996)
- 7) Tamamaki, N., Fujimori, K. E., Takauji, R.: J. Neurosci., 17, 8313-8323 (1997)
- 8) Anderson, S. A., Eisenstat, D. D., Shi, L., Rubenstein, J. L. R.: Science, 278, 474-476 (1997)
- 9) Ryder, E. F., Cepko, C. L.: Neuron, 12, 1011-1029 (1994)
- 10) Ono, K., Kawamura, K.: Anat. Embryol., 182, 11-19 (1990)
- 11) 湯浅茂樹: 神経進歩, 39, 801-813 (1995)
- 12) Wichterle, H., Garcia-Verdugo, J. M., Alvarez-Buylla, A.: Neuron, 18, 779-791 (1997)
- 13) Yang, X. W., Zhong, R., Heintz, N.: Development, 122, 555-566 (1996)
- 14) Hinds, J. W., Ruffett, T. L.: Z. Zellforsch., 115, 226-264 (1971)
- 15) Hager, G., Dodt, H. U., Zieglgansberger, W., Liesi, P.: J. Neurosci. Res., 40, 207-219 (1995)
- 16) Ivanova, A., Yuasa, S.: Dev. Neurosci., in press.

2. 皮質ならびに神経核の形成過程と神経細胞移動

幼若なニューロンの移動の多様な様式がどのように組み合わせられて中枢神経系の構築が形成されるかを代表的な領域についての簡単に解説し、細胞移動のガイド機構を考察する上での基礎としたい。説明の中で、発生時期に関しては、特に断らない限りマウスを基準にして記載した。

a. 大脳新皮質

脳室面神経上皮から最終分裂を終えた幼若ニューロンが移動を開始するが、表層へ向かって放射状に移動するものと、脳室層、脳室下層あるいは中間層を接線方向に移動するものがある。放射状に移動するもののうち、最も早期（胎生 11 日、E 11）に最終分裂を終えた神経細胞は preplate を形成する。その後（E12-17）に発生・移動したものは preplate の間に割り込んで配列し、皮質板（cortical plate）を形成してゆく。配列の順序は最終分裂の時期が早いものほど深層へ、遅いものほど浅層へ分布して、inside-out パターンと呼ばれる様式で VI 層から II 層が形成される。preplate は cortical plate によって上下に分離され、表層には Cajal-Retzius ニューロンによって I 層が形成され、深層には VI 層の下部に subplate が形成される 17, 18)。Subplate ニューロンは発生過程で一過性に存在し、成体になるまでに大部分が細胞死におちいると考えられている 19)。Subplate neuron は大脳皮質求心線維の誘導に関与する 20)。一方、接線方向に移動する神経細胞は各層にひろく散在性に分布し、大部分が皮質内あるいは皮質下において介在性ニューロンに分化する 4)。

b. 小 脳

小脳は胎生期菱脳の外側部が隆起した菱脳唇（rhombic lip）から分化発達する。第 4 脳室に面した神経上皮（primary rhombic lip）からはプルキンエ細胞 [E11-13] ならびに小脳核ニューロン [E 11-12] が発生して放射状に移動する。小脳核ニューロンは皮質下に細胞集団を形成する。これが対し、プルキンエ細胞はやや遅れて発生し、皮質へ移動して最初は多層に配列するが、周生期に一層に配列するようになる。一方、顆粒細胞は胎生期の脳室面神経上皮外尾側の限局された領域である二次菱脳唇（secondary rhombic lip, germinal trigon と呼ばれる）から発生し（E13 以降）、小脳原基表層軟膜下を接線方向に移動して外顆粒層を形成する。この外顆粒層のニューロンは分裂能をもっており、生後、分裂を終了した外顆粒細胞は深層へむかってプルキンエ細胞層を通過して移動し、内顆粒層を形成する（生後 2 週まで）21)。最終的に外顆粒層は消失し、表層から深部へ分子層、

プルキンエ細胞層、顆粒細胞層からなる小脳皮質が形成される 22、23)。

c. 海馬

海馬皮質構造はアンモン角と歯状回から構成されている。このうち、アンモン角を構成するニューロンは、胎生期側脳室に面した神経上皮から放射状に移動し (E11-17)、表層に層状に配列する。早期 (E 11-12) には大脳新皮質発生過程で認められる Cajal-Retzius 細胞、subplate neuron に相当する神経細胞が表層に移動し、遅れて (E 13-17) 皮質板を形成する神経細胞がその間に移動して層状に配列する 24、25)。一方、歯状回については、これを構成する顆粒細胞は海馬采に接した限局された領域の神経上皮から発生し、軟膜下を接線方向に移動して歯状回形成部位へ集積する (E13-18)。顆粒細胞は集積後も分裂能を保持しており、生後、層状に配列して C 字型の皮質構築が形成される 11)。

d. 嗅球

嗅球を構成する顆粒細胞は側脳室の前外側部の脳室下層から発生し (E18 から始まり、生後も発生が持続)、嗅球へ連続する脳室下層内を吻側へ向かって移動する。このニューロンは分裂能を保持するとともに、移動方向に各細胞が鎖状に連なって流れを形成する (chain migration)。一方、顆粒細胞以外の嗅球形成ニューロンは嗅球固有の神経上皮から発生する。mitral cell は E11-13, tufted cell は E13-18 に最終分裂を終え、放射状に移動して層状に配列する 26、27)。

e. 間脳

第三脳室に面した神経上皮はモザイク状に分化し、各々の領域では神経上皮細胞の最終分裂時期が異なっている [E 10-15] 28)。ニューロンは発生後、表層へ向かって放射状に移動し、種々の領域で集団を形成する。表層まで移動した後、軟膜下を接線方向に移動するもの、モザイク構造に対応したカラム構造内での放射状移動からはずれて散在性に分布するサブセットも存在する 29)。また、一部のニューロンは間脳と接した側脳室内側部 (間脳-大脳間の境界) の神経上皮から発生して視床あるいは視床下部へ移動するものも認められる。すなわち、gangliothalamic body からは視床枕が形成され 30)、また ganglionic eminence 内側の神経上皮からは視床下部、視索前野への神経細胞移動が認められる 31)。

f. 線条体

前脳腹側の側脳室内へ隆り上がった領域である基底核原基 (ganglionic eminence) の脳室面神経上皮から線条体ニューロンが発生する。脳室面から発生した神経細胞は、まず脳室下層を形成し、ついで脳室下層から表層へ放射状に移動して神経核を形成する 32)。早期 (E 11-12) に発生したニューロンサブセットは線条体内の striosome (patch) を形成し、遅れて (E 15-16) 発生したニューロンは matrix を形成する。また、大脳皮質と lateral

ganglionic eminence との境界部からは背外側方へ接線方向に移動するニューロンが発生して新皮質の介在性ニューロンに分化する6、7)。一方、medial ganglionic eminence 内側の限局された神経上皮からは扁桃体ニューロンが発生移動する(湯浅、川村ら、未発表)

文 献

- 6) De Carlos, J. A., Lopez-Mascaraque, L., Valverde, F.: J. Neurosci., 16, 6146-6156 (1996)
- 7) Tamamaki, N., Fujimori, K. E., Takauji, R.: J. Neurosci., 17, 8313-8323 (1997)
- 11) 湯浅茂樹: 神経進歩、39、801-813 (1995)
- 17) Caviness, V.: Dev. Brain Res., 4, 293-302 (1982)
- 18) 湯浅茂樹: ブレインサイエンス、5, 25-37 (1994)
- 19) Price, D. J., Aslam, S., Tasker, L., Gillies, K.: J. Comp. Neurol., 377, 414-422 (1997)
- 20) Yuasa, S., Kitoh, J., Kawamura, K.: Anat. Embryol., 190, 137-154 (1994)
- 21) Miale, I. L., Sidman, R. L.: Exp. Neurol., 4, 277-296 (1961)
- 22) 湯浅茂樹、川村光毅: 神経進歩、36, 813-828 (1992)
- 23) 湯浅茂樹: 医学の歩み、170, 565-571 (1994)
- 24) Angevine, J. B.: Exp. Neurol. Suppl., 2, 1-70 (1965)
- 25) Soriano, E., Del Rio, J. A., Martinez, A., Super, H.: J. Comp. Neurol., 342, 571-595 (1994)
- 26) Hinds, J. W.: J. Comp. Neurol., 134, 287-304 (1968)
- 27) Hinds, J. W.: J. Comp. Neurol., 134, 305-322 (1968)
- 28) Angevine, J. B.: J. Comp. Neurol., 139, 129-188 (1970)
- 29) Golden, J. A., Cepko, C. L.: Development, 122, 65-78 (1996)
- 30) Letinic, K., Kostovic, I.: J. Comp. Neurol., 384, 373-395 (1997)
- 31) Tobet, S., Paredes, R. G., Chickering, T. W., Baum, M. J.: J. Neurobiol., 26, 75-86 (1995)
- 32) Anderson, S. A., Qui, M., Bulfone, A., Eisenstat, D. D., Meneses, J., Pedersen, R., Rubenstein, J. L. R.: Neurol., 19, 27-37 (1997)

(From S. Yuasa, 1998)

3. 神経細胞移動のガイド機構

脳室面神経上皮から発生したニューロンが皮質層構造あるいは神経核を形成する部位へ移動するためには、移動の方向と到達部位に関する何らかの位置情報が必要である。このような位置情報として、移動ニューロンと接触して到達部位へと誘導する構造が考えられ (contact guidance)、放射状グリア (radial glia) の突起、あるいは早期に形成される神経軸索が候補として挙げられる。

放射状グリアはその細胞体が脳室面神経上皮に分布し、放射状の突起を神経管表層軟膜下まで伸展している。神経上皮で発生した幼若ニューロンのうち放射状に移動するものの多くは、放射状グリアの突起と密接に接触して表層へと移動する (図1)。良く発達した霊長類大脳新皮質の発生過程のように、長い距離を移動する場合は移動神経細胞と放射状グリアとの接触した像が頻繁に認められる³³⁾。放射状グリアの配列とニューロンの移動様式との対応は大脳新皮質 (図1)、小脳 (図2)、海馬 (図3) 等の皮質構造形成や線条体 (図5 A)、間脳 (図5 B) のような神経核形成に際して広く認められる。これに対し、接線方向への細胞移動のガイドに直接関与するようなグリア突起の配列はこれまで見いだされていない。

大脳の脳室面神経上皮で発生した幼若ニューロンのうち、あるものは放射状に、あるものは接線方向に移動するが (図1)、どのようにして放射状移動と接線方向移動をするサブセットに振り分けられるのであろうか? 最近、**神経上皮内で放射状グリアを取り囲んだ特定のグループの幼若ニューロンはグリア突起と gap junction を形成していることが明らかとなった。gap junction は、これらのニューロンが放射状に移動を始めると消失する³⁴⁾。**このような知見から、神経細胞の移動様式が放射状グリアとの接触形態により決定される可能性があり、神経上皮内でグリア突起と gap junction を形成していた幼若ニューロンは放射状に移動し、gap junction を形成しないニューロンは接線方向に移動するように運命づけられる可能性がある。

放射状グリアによる幼若神経細胞移動のガイドは培養系においても再現されている。生後小脳から分離した顆粒細胞と小脳内アストログリアとを共培養すると、アストログリアは突起を伸展して放射状グリアの形態を示し、この突起に培養顆粒細胞が接して移動する³⁵⁾。胎生期大脳新皮質におけるニューロン移動の放射状グリアによるガイドも、新皮質原基スライスから放射状グリアと移動ニューロンとが接触した状態の組み合わせを、そのままガラス板上に移しとって、さらに培養を続けるという非常に巧妙な手法により *in vitro* で再現されている³⁶⁾。

放射状グリアは特定の中枢神経領域内における神経細胞移動だけでなく、異なった領域間の細胞移動のガイダンスにも関与することが示されている。すなわち、間脳を構成するニューロンは基本的に第三脳室神経上皮から発生するが、一部のニューロンは側脳室神経上皮から発生し、終脳-間脳の境界を越えて移動することがレトロウイルススペクターを用いた標識実験で示されている³⁰⁾。脳の分節構造 (neuromere) の境界を越えたニューロンの移動機構はほとんどわかっていないが、この側脳室神経上皮-視床下部間には移動経路に

一致して放射状グリアの突起配列が認められ、移動神経細胞の接着像も認められる³²⁾。

一方、移動細胞のガイダンスにかかわる突起構造として神経軸索が関与する例も明らかにされている。鼻ブラコードから視床下部へ移動する luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) 産生ニューロンは TAG-1、PSA-NCAM のような細胞接着因子を発現した vomeronasal nerve (鋤鼻神経) に接しており、神経線維親和性の移動様式を示す³⁷⁾ (図 4)。これらのニューロンは軸索をとりかこむ olfactory ensheathing cell と呼ばれるグリアに接しており、この移動には軸索自体、あるいはグリアの配列のいずれが関与するかの結論は出ていない。頸髄においては、コリン作動性ニューロンが TAG-1 を発現した脊髄交連線維に沿って移動することが示されている³⁸⁾。

中脳黒質を形成するニューロンは脳室面神経上皮から発生した初期過程では放射状グリアに接して移動するが、途中で移動方向が変化し、神経軸索によるガイダンスに切り換わり同一のニューロンが複数のガイド機構を利用して移動する³⁹⁾。同様な例は間脳原基においても認められ、第 3 脳室面神経上皮から発生した直後はグリアの突起に沿って放射状に移動するが、表層に近づくと神経軸索に沿って接線方向に移動する⁴⁰⁾ (図 5B)。

また、従来、放射状グリアによる細胞移動のガイドの典型的な例と考えられていた小脳顆粒細胞移動の Bergmann glia によるガイダンス⁴¹⁾ には、神経軸索との相互作用も大きく関与することが示されている (図 6)。マウス新生仔小脳皮質の explant culture において、培養組織片から遊走した顆粒細胞は、組織片から伸び出した軸索に直交した方向に先端突起 (leading process) を伸展して移動する (直交性コンタクトガイダンス)^{42,43)}。このガイダンスにはグリア突起は関与せず、顆粒細胞が leading process を伸展し、そこから側方へ直角にサイドスパイクを出して、直交する軸索に接触することがシグナルとなる考えられている。in vivo において外顆粒層から分子層を経る顆粒細胞移動が平行線維に直交することが、in vitro での直交性コンタクトガイダンスに対応すると考えられる。したがって、小脳顆粒細胞の in vivo での移動にはグリア突起、神経軸索の両者がガイダンスに関与していると考えられるが、各々がどのような意義をもって関わっているかについては今後の検討が必要である。

文 献

- 30) Golden, J.A., Cepko, C.L.: *Development*, 122, 65-78(1996)
- 32) Tobet, S., Paredes, R.G., Chickering, T. W., Baum, M. J. *Neurobiol.*, 26, 75-86(1995)
- 33) Rakic, P.: *J. Comp. Neurol.*, 145, 61-84(1972)
- 34) Bittman, K., Owens, D.F., Kriegstein, A. R., LoTurco, J.J.: *J. Neurosci.*, 17, 7037-7044(1997)
- 35) Hatten, M.E.: *Trends Neurosci.*, 13, 179-184(1990)
- 36) Anton, E.S., Marchionni, M.A., Lee, K.F., Rakic, P.: *Development*, 124, 3501-

3510(1997)

- 37) Yoshida, K., Tobet, S.A., Crandall, J.E., Jimenez, T.P., Schwarting, G.A.: J. Neurosci., 15, 7769-7777(1995)
- 38) Phelps, P.E., Vaughn, J.E.: J. Comp. Neurol., 355, 38-50(1995)
- 39) Kawano, H., Ohyama, K., Kawamura, K., Nagatsu, I.: Dev. Brain Res., 86, 101-113(1995)
- 40) Golden, J.A., Zitz, J.C., McFadden, K., Cepko, C.L.: Development, 124, 3525-3533 (1997)
- 41) Rakic, P.: J. Comp. Neurol. 141, 283-312 (1971)
- 42) Ono, K., Shokunbi, T., Nagata, I., Tokunaga, A., Yasui, Y., Nakatsuji, N.: Exp. Brain Res. 117, 17-29 (1997)
- 43) 永田 功、小野勝彦、木村一黒田純子、中辻憲治: 生体の科学、48、560-564 (1997)

4. 神経細胞移動の分子機構

神経細胞移動の分子機構を考える上で、細胞が足掛かりとするグリア突起、神経軸索等の構造との相互作用、すなわち適度の接着性をもって移動し、かつ適切な時期に適切な部位で足掛かりとする構造から乖離する現象がどのように制御されているかを明らかにすることが重要な問題である。この相互作用によって活性化される移動細胞の細胞内情報伝達系と、これに連動した細胞骨格系による運動制御機構(図6)も神経細胞移動を考える上で重要である。

神経細胞移動における細胞相互作用には種々の細胞接着因子が関与する。NCAMは免疫グロブリンスーパーファミリーに属するhomophilicな細胞接着因子で、胎生期中枢神経系にはシアル酸が多数結合したpolysialic acid (PSA)-NCAMが発現している。この遺伝子をノックアウトしたマウスでは側脳室脳室下層から嗅球への接線方向の顆粒細胞移動(図4)が障害され、嗅球の低形成が起こる。さらに、sialidase脳室内投与によってノックアウトマウスと同様の細胞移動障害が引き起こされることから、この移動障害にはNCAM分子に結合したポリシアル酸が必須であることが証明されている⁴⁴⁾。PSA-NCAMはchain migrationにおけるニューロン間相互作用に関与すると推測されるが、詳細な機構の解明は今後の課題である。

従来、種々の細胞接着因子が放射状グリアの突起あるいは移動神経細胞に発現し、両者の相互作用に関与すると考えられてきた。これらの多数の分子について、培養系で抗体を用いて細胞に対する移動障害効果が確認されてきた。このような分子の遺伝子ノックアウトマウスが作成され、神経発生過程の解析が行われた結果、大部分の遺伝子欠損マウスではほとんど発生過程の障害が検出されていない⁴⁵⁾。これは、おそらく生体内では欠損分子の機能が他の類似分子の作用で代償されるため、結果として微細な変化にとどまっていることが多

いと考えられ、ノックアウトマウスの解析には、より詳細な検討が必要と考えられる。

神経細胞の移動と皮質層形成に関わる重要な分子で、現在研究が大きく進んでいるものとして reelin が挙げられる。この分子の欠損したミュータントである reeler mouse では、大脳新皮質において II-VI 層の一部逆転を含む層形成異常がおこるとともに、**subplate が表層へ転位して第 I 層と一緒に**なり、正常ではみとめられない **superplate** が形成される (図 1)。また小脳プルキンエ細胞、海馬歯状回・アンモン角の著明な層構造形成障害も認められる。reelin は大脳新皮質では第 I 層の Cajal-Retzius 細胞に強く発現する⁴⁶⁾。また、胎生期小脳においても表層の外顆粒層に発現している⁴⁷⁾。reelin は EGF repeat をもつ細胞外分泌性の高分子量の糖蛋白である。その作用機構としては、層構造の表層に分布する reelin 遺伝子発現細胞によって細胞外へ分泌された reelin 蛋白が後から移動してきたニューロンを反発して遠ざけるように働くか、あるいは、表層へ向かって移動してくる神経細胞は、発生時期が遅いほど表層の reelin 産生細胞と高い親和性を有することにより、前述したような哺乳類大脳新皮質に特有の inside-out パターン形成されると考えられている。さらに、分泌された reelin 蛋白がいったん放射状グリアに働きかけてグリアの機能を制御することにより間接的にニューロンの移動をコントロールする可能性もある^{48, 49)}。

この reeler と、中枢神経系の形成障害が非常に類似したミュータントマウスである scramblar, yotari の遺伝子欠損が最近明らかにされた⁵⁰⁾。これらのミュータントでは mouse disabled-1 (mdab-1) 遺伝子が欠損しており、reelin 遺伝子の発現は認められる。**Mdab-1 遺伝子産物は src, fyn のような non-receptor type tyrosine kinase によってリン酸化され、細胞骨格蛋白の機能制御にかかわることが示唆されている**⁵¹⁾。このような知見から、機能的に reelin 遺伝子が最も上位にあり、その下流 (制御下) に mdab-1 遺伝子が位置していると考えられる。そして、チロシンリン酸化酵素系による mdab-1 遺伝子産物の機能修飾と細胞骨格に関連した細胞接着機構を介して、ニューロンの移動が制御されていると推測される。

ニューロンの細胞内骨格蛋白リン酸化にかかわる cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) および Cdk5 の神経特異的調節サブユニット p35 の遺伝子ノックアウトマウスは、いずれも大脳新皮質、海馬、小脳の層構造形成障害を示し^{52, 53)}、また fyn 遺伝子欠損マウスでは reeler, scramblar ほど広汎でなく、より限られたニューロンサブセットの位置異常を示す (湯浅、八木-未発表)。これらの知見は reelin-mdab-1 系による細胞移動調節系を考えるうえで示唆に富むものであって、上記の種々の遺伝子産物がカスケードを形成して、位置情報を最終的に神経細胞の移動と静止へ反映させる制御系を形成していると考えられる⁵⁴⁾。

さらに、最近、ニューロン-グリア相互作用に直接関わる移動制御系の存在が大脳皮質ニューロンおよび小脳顆粒細胞の移動について示唆されている (図 6)。大脳皮質ニューロン移動の放射状グリア突起によるガイドは、前述したように in vitro で再現できるが、移動神経細胞に neuregulin/glia growth factor が発現し、放射状グリアの突起にはその受容体である receptor tyrosine kinase erbB2 が発現していることが見いだされた

³⁶⁾。neuregulin は放射状グリアの突起伸展と、放射状グリア特異的分子である brain lipid-binding protein の発現を促進する。これとともに、neuregulin の添加により、in vitro における放射状グリア突起上の神経細胞移動が強く促進される。さらに erbB2 遺伝子ノックアウトマウスでは、neuregulin 受容体が欠損しているためにシグナルがグリアの細胞内に伝達されない状態にあり、放射状グリアの突起形成不全が認められた³⁶⁾。このような知見から、neuregulin-erbB2 系は放射状グリアの分化・発達と神経細胞移動の制御に重要な役割を果たしていると考えられる。今後、neuregulin によってグリアに誘導される分子が神経細胞の運動をどのように制御するか、その分子機構の解明が期待される。

小脳顆粒細胞の外顆粒層から内顆粒層への移動においても（図 6）、顆粒細胞に発現する astrotactin は、移動をガイドする Bergmann glia の突起と顆粒細胞との接着に関与するとともに Bergmann glia の分化を促進することが明らかにされている。astrotactin は EGF repeat と fibronectin type III repeat を分子内にもち、tenascin など他の neuron-glia 接着に関与する分子との類似性からも、グリア上の受容体の解明が期待される⁵⁵⁾。

上記の細胞接着性に基盤においた細胞移動機構の調節因子として移動細胞の内外の適正なカルシウムイオン濃度が関与し、特定のイオンチャネルの時期特異的な発現が重要な役割を演ずることが報告されている（図 6）。Bergmann glia 突起にガイドされた小脳外顆粒細胞の内顆粒層への移動において、スライスをを用いた実験では、**NMDA 受容体ブロッカー**、**N-type カルシウムチャネルブロッカー**が細胞移動を特異的に阻害することが示されている⁵⁶⁾。従って、この細胞移動にはカルシウムに依存した細胞骨格系、特に actin filament の動態が関与すると考えられる。

Dlx-1、Dlx-2 遺伝子はホメオドメインを有する蛋白をコードし、胎生期 ganglionic eminence の脳室層および脳室下層に発現する。Dlx-1 あるいは Dlx-2 いずれかの遺伝子を単独でノックアウトしても前脳の形成に障害は認められないが、ダブルノックアウトマウスでは線条体の形成障害が引き起こされる。早期（胎生 11.5 日）に発生するニューロンは**線条体 striosome** (patch) を形成するが、ダブルノックアウトマウスではこの過程は正常に進行して、ニューロンは外套層 (mantle) へ放射状に移動する。これに対し、後期（胎生 15.5 日）に発生するサブセットは移動が選択的に障害されて、lateral ganglionic eminence の脳室下層に蓄積するため**線条体 matrix** が形成されない。後期に発生するサブセットはいったん脳室下層を形成したのちに移動する。したがって、ダブルノックアウトマウスでは線条体脳室下層の発生異常と、そこから発生する matrix 形成ニューロンの移動・分化の異常がおこる²⁸⁾。さらに、このダブルノックアウトマウスでは lateral ganglionic eminence から発生して大脳新皮質へ接線方向に向かう GABA 陽性の介在性ニューロンの発生と移動も障害されている⁸⁾。これらの知見は、特定の転写因子が特定のニューロンサブセットの移動に直接関わることを示すものとして興味深い。

文 献

- 8) Anderson, S. A., Eisenstat, D.D., Shi, L., Rubenstein, J.L.R.: Science, 278, 474-476 (1997)
- 28) Anderson, S.A., Qui, M., Bulfone, A., Eisenstat, D.D., Meneses, J., Pedersen, R., Rubenstein, J.L.R.: Neuron, 19, 27-37 (1997)
- 36) Anton, E.S., Marchionni, M.A., Lee, K.F., Rakic, P.: Development, 124, 3501-3510 (1997)
- 44) Ono, K., Tomasiewicz, H., Magnuson, T., Rutishauser, U.: Neuron, 13, 595-609 (1994)
- 45) Hynes, R.O.: Developmental Biol., 180, 402-412 (1996)
- 46) Ogawa, M., Miyata, T., Nakajima, K., Yagyu, K., Seike, M., Ikenaka, K., Yamamoto, H., Mikoshiba, K.: Neuron, 14, 899-912 (1995)
- 47) Miyata, T., Nakajima, K., Aruga, J., Takahashi, S., Ikenaka, K., Mikoshiba, K., Ogawa, M.: J. Comp. Neurol., 372, 215-228 (1996)
- 48) 小川正晴, 宮田卓樹, 仲嶋一範, 御子柴克彦: 蛋白質 核酸 酵素, 42, 577-583 (1997)
- 49) 宮田卓樹, 仲嶋一範, 御子柴克彦, 小川正晴: 実験医学, 15, 1600-1606 (1997)
- 50) Sheldon, M., Rice, D.S., D' Arcangelo, G., Yoneshima, H., Nakajima, K., Mikoshiba, K., Howell, B. W., Cooper, J. A., Goldowitz, D., Curran, T.: Nature 389, 730-733 (1997)
- 51) Gertler, F.B., Hill, K.K., Clark, M. J., Hoffmann, F.M.: Genes and Development 7, 441-453 (1993)
- 52) Ohshima, T., Ward, J. M., Huh, C. G., Longenecker, G., Veeranna, Pant, H.C., Brady, R., Martin, L. J., Kulkarni, A.B.: Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 11173-11178 (1996)

53) Chae, T., Kwon, Y. T., Bronson, R., Dikkes, P., Li, E., Tsai, L. H.:
Neuron, 18, 29-42 (1997)

54) Goffinet, A.: Nature, 389, 668-669 (1997)

55) Zheng, C., Heintz, N., Hatten, M. E.: Science, 272, 417-419 (1996)

56) Rakic, P., Komuro, H.: J. Neurobiol., 26, 299-315 (1995)

湯浅茂樹 (1998)

21) 補筆

脊椎動物のホメオボックス遺伝子

ショウジョウバエのホメオボックス、つまりほぼ共通した180塩基対からなるDNA断片をプローブ（探索子と訳している。DNAの塩基配列の共通性を調べるときの目印）として用い、さまざまな動物のDNAを解析することができる。いろいろな動物のゲノムDNAを取り出し、ホメオボックスと共通した塩基配列があるかどうかを、サザン・ブロットという方法で調べるのでズー・ブロットと呼んでいる。

これまでに、脊椎動物を含めさまざまな動物でホメオボックスが発見されている。環形動物（ミミズやゴカイ）以上すべての門。亜門の動物から報告されている（表3）ので、体節をもつ動物がホメオボックスをもち、体節のない生物ではホメオボックスはないようである。

脊椎動物では、カエル、ニワトリ、マウス、ヒトなどで詳しく調べられ、たくさん遺伝子がクローニングされている。しかし、まだその遺伝子産物の機能と直結したデータは得られていない。

ヒトの場合、ホメオボックスをもつ遺伝子は10~20個くらいあると考えられているが、これらの遺伝子がつくりだすタンパク質の機能はまだ充分にはわかっていない。

発生初期に働く遺伝子のプロモーター領域（DNA上の領域で、普通ここにRNAポリメラーゼが結合し、RNAへの転写が始まる）に結合して、その遺伝子が発生のある特定の時期になるまで発現しないように調節しているタンパク質ではないかと推定されている。

カエルのホメオボックス遺伝子の働きについては、第4章で詳しく述べる。
(若原より)

.....

感覚細胞の発生と感覚神経系の成立

刺激と受容・・・感覚器官と感覚受容の分子機構

刺激と受容・・・感覚器官と感覚受容の分子機構 光、音、機械刺激、化学刺激などが、感覚器官にある特殊な易刺激性の上皮細胞を興奮させることからその源である事物を感覚することが始まる。一般に、上皮細胞の膜表面には上記の特定の感覚刺激に特異的に反応する受容蛋白が局所的に存在しており、この受容体にある蛋白分子が反応し、変化し、さらに、つぎのステップの細胞内化学変化をひきおこす。その分子機構について、現在最も良く研究されている視覚性感覚細胞について述べることにする。

感覚と知覚について

われわれをとりかこむ環境のなかの事物や過程が、感覚器官へ直接間接に働きかけるとき、脳髓のなかに生じるそれらの反映を感覚および知覚という。感覚と知覚が発生するには、光であれ音であれ、何らかの物質的刺激物（客体）によって一つまたはいくつかの感覚器官が直接に刺激される必要がある。それゆえに、感覚と知覚は感性的映像といわれる。これは、感覚器官への働きかけが終わると停止する。この点、感情や思考と異なる。感覚が物質的世界の客体（刺激物）が感覚器官に作用するとき、それに固有で単純な（黄色いとか、柔らかいとか、痛いとかの）感性的特性が反映した映像であるのに対して、知覚は、物質的世界の客体が感覚器官に作用した結果生じる映像が結合され意味づけされたものといえよう。生理学的にいえば、刺激受容器に起こる興奮が大脳皮質に達し、その領域の特殊な神経細胞を興奮させた結果感覚は発生するもので、その過程はまったく客観的なものである。そして、感覚が発生するとき、刺激物（物質的客体）が分析される。さらに、大脳皮質間の結合が働いて、連合野を含む一群の皮質神経細胞の興奮が広範囲に起こることにより、特定の客体が選び出されたり集団化され、かつ表象言語野と結びつけられてはじめて客体が知覚される。

.....

脊髄と反射

人間は、自由意志に基づいて外界に働きかけ、意志的、創造的な運動を行う点で特別な位置にたつ動物であるとはいえ、そうした**随意的運動は、人間進化の過程で、反射運動のうえに構築されたものとして理解する必要がある**。脊髄はあとでみる脳幹とともに、反射のための基盤として、依然として重要であり、大脳皮質を介しての随意運動の存在によって、なんらその価値と重要性を減ずるものではない。

脊髄を横断面でみると、中央部にH字状をした灰白質（神経細胞からなる）と、それを取り巻く白質（神経線維からなる）とがあり、中心部には脊髄中心管とよばれる管構造がみられる。

灰白質を三区域に大別し、前に突出する部分を前角（または前柱）、後ろに突出する部分を後角（後柱）、そして両者をつなぐ部分を中間質（その側方への突出部を側角、または側柱）とよんでいる。（図2-8）。前角には、運動神経線維を派出して身体末端部へ運動の指令を伝える運動神経細胞がある。後角には、知覚に関係する神経細胞がある。また、中間質は自律神経に関係の深い部分であって、その一部である側角には、交感神経のはじまりになる神経細胞がある。

さて、脊髄からは合計31対の脊髄神経が出入りしており、頸神経8対、胸神経12対、腰神経5対、仙骨神経5対、および尾骨神経の1対である。

これらの脊髄からの出入状態をみると、脊髄の前外側部と後外側部からそれぞれ前根、および後根として出入し、後根は膨大して脊髄神経節とよばれる知覚性神経細胞の集合する場所をつくったのち、前根と一緒に椎間孔を経て脊柱管から離れ、それは前枝と後枝とに分かれる。後枝は背部の皮膚知覚と筋肉運動を支配するが、前枝は背部を除く体幹と四肢に分布して、その皮膚知覚と筋肉運動をつかさどる。この場合、図2-9から明らかのように、前枝と後枝はそれぞれ知覚性と運動性の神経線維をともに含んでおり、知覚性のものは、末梢からの知覚性インパルス（**インパルスは興奮の生理学的表現**）を脊髄にもち込み、運動性のものは運動性インパルスを末梢の運動器官に伝える。

なお、前枝についていえば、胸神経のそれを除いては単独に経過することなく一定の規範に基づいて上下数本のものが吻合して神経叢をつくったのち、それからの分枝として末梢神経が出る。たとえば、坐骨神経は仙骨神経叢の枝であり橈骨神経、尺骨神経、正中神経などは腕神経叢の枝である。胸神経の前枝だけは、肋間神経として吻合することなく単独に経過する。

つぎにここで、以上にみた解剖学的事項を基礎として、反射の原理を取り扱う。すでにみたように、知覚性インパルスを運んで脊髄にはいる知覚線維（その細胞体は脊髄神経節にある）と、運動性インパルスを運んで末梢の筋などの運動

実行器に伝える運動線維（その細胞体は脊髄の前角細胞）がある。知覚線維は後根からはいり込み、そのまま運動性前角細胞に連絡する場合と、さらに脊髄を上行するものがあり、前者においては、ここに反射弓が成立することになる。いわゆる脚気のときに膝蓋腱をたたいて行う大腿四頭筋腱反射（膝蓋腱反射）などは、もっとも簡単な反射弓でできており、知覚線維と運動線維とがただ1個の介在細胞を介してできたもので、これを単シナプス性反射とよんでいる（図 2-10）。これにたいする多シナプス性反射というのは、両線維の間に介在する神経細胞の数が多いのをいい、反射弓は複雑な構成をとる。

（藤原 知著）

下部脳幹（延髄、橋）

網様体（上行性網様系 ascending reticular system, diffuse activating system）

脳幹網様体 formatio reticularis 以下 from Brodal

脳幹網様体は古典的神経解剖学者により CNS 中の1つの分離された部分として認められた。世紀の変わり目に reticular formation の結合が大筋として知られ、その機能に関する仮説が打ち出された（勇敢にも）。しかしながら、形態学者も、生理学者も、臨床家も今世紀前半の間それ程注目しなかった。今や古典となった Moruzzi と Magoun による“脳幹網様体と脳波の活動”が1949年に出版されて以後、この状況は全く一変した。その主たる理由は、網様体が、われわれが意識と呼ぶなど秘めた機能の維持に関与している如く思えたからである。それについて、生理学的研究は Moruzzi と Magoun のこの最初の観察を確認し更におしすすめた（Rossi と Zanchetti, 1957 の総説をみよ）

網様体と上行性賦活系

Chloralose で麻酔されたネコで脳幹を電氣的に高頻度の刺激を与えると、脳波上の高振幅除波（註：睡眠パターン）の同期性発射が低振幅速波活動（註：覚醒パターン）に置き替えられる。これはヒト脳波でみられるリラックスしたねむたげな（drowsy）状態から注意をむけた覚醒した状態（alert）への移行に見られる相当する変化に大変よく似ている。これらの変化は一般に脱同期性（desynchronization）賦活（activation）又は覚醒反応（arousal reaction）と呼ばれる。これらは前皮質に広範に起こり。“広帆性視床（投射）系”（diffuse thalamic system, H. H. Jasper）を介すると考えられている（第2章で言及したがこの章でも後で考察する）。これらの変化は、内側の延髄 reticular formation, 橋および中脳の被蓋それに背側視床下部、および視床下核

(subthalamus)の刺激で起こる。同様の変化が脊髄神経、三叉神経、内臓神経(?、splanchnic)、迷走神経、聴神経、他の脳神経の自然又は電気刺激によっても惹起される。(文献についてはRossi と Zanchetti, 1957)。これらの経路により reticular formation に入ってくる刺激は、potentials が記録される。大脳を電氣的に又はストリヒニンにより刺激すると、同様に、reticular formation に potentials を与える。且つ、又、睡眠の中の“下位離断脳 encephale isolé”ネコ(脊髄が他の脳部分から分離されたネコ：延髄・脊髄間切断ネコ—“註”Bremer, 1937)において EEG arousal 脳波上の覚醒パターンを引き起こすことがある。室頂核刺激は reticular formation を介して皮質電位に影響を及ぼす脳幹で“特殊感覚路”を切断した後(内側毛帯と脊髄視床路切)、神経や reticular formation の刺激で脳波の賦活がなおも得られる。しかしながら、脳幹の中心部を破壊してしまうと、行動上催眠状態となり、皮質電位は同期性 synchrony となる。そして、中心部が正常の時は有効であった刺激でによっても賦活化は得られなくなる。同様の結果でサルでも(French, von Amerongen と Magoun, 1952)。これら及び他の観察から、“上行性網様系”(ascending reticular system)が脳幹にあると結論された。この概念は更に研究されて elaborate された(きめこまかくされた)。この系は tonically active(持続性 or 緊張性に活動化する)活動レベルは求心インパルスの量、humoral の物質、アドレナリン、CO₂に依存し、系の活動は脳波に反映し、完全な覚醒と集中からうとうと～睡眠に至るさまざまな種類の意識レベルを決定すると考えられた。この系は“特殊”“感覚系”と対照的に、全く広帆に構成されていると考えられた。上行性賦活系の構造上の基盤は、脳幹の reticular formation “非特殊性”視床核(前者から後者への上行性結合を含み)又更に視床から皮質への投射である。この上行性伝達の生理学的観察により一連の短い軸索をもった細胞 short-axoned cells から成るとされた。更に、この系の賦活は第一義的に特殊感覚路からの“側枝によるひろがり”(collateral spread)により起こると結論された。

“賦活系、activating system”が脳幹に存在することは確立され、この発見が脳の重要な機能を大幅に理解せしめたが、以後この系の解剖学的基盤に関する修飾が起こって来た。Moruzzi と Magoun(1942)はこの点、彼らの結論は、解剖学知見が少ないが故に彼らの結論は一時的 tentative 也と明白に述べている。後年この原著名の断言(ことわり)—保留—が無視された。著者らが”reticular 網様体”ということばを命名(ascending reticular system 註)に含めたことは(不幸)まずかった。これは形態学上の言葉であり生理学的知見が、形態学に定められた網様体よりも吻側に広げてしまったことは明白である。視床の一部は賦活のメカニズムに関与し、昔の anatomist により網様核と名づけられたとしても、

之を reticular formation とは正当には含めることは出来ぬ。命名するにあたって明白さが欠けていた為に大きな混乱が起こった。賦活系の同義語として網様系ということばをしばしば用いられているが、これは只事態を混乱におとしいれるだけである。” activating system” は機能的概念であり、” reticular formation” は形態学的概念である。ことは明白にすべきである。この理由で、この教科書で Moruzzi と Magoun の概念を云々する際には” reticular” という言葉は用いない。“上行性 ascending” という言葉を残しておくこともまずい(誤解を招く)なぜなら、上行性賦活に関連する領域は相応する活動を脊髄にも為すからである。“賦活系”について語るとき“脳幹の”という言葉を用いた方がよい。脳幹という術語は異なって使用されるからである。一般の使用に賛同してここでは、肉眼的意味に取り、延髄、橋、中脳を含んで使用しよう。網様体の構造を結合について説明した後に、われわれは、その機能と賦活系の主題に立ち戻ろう。

網様賦活系 [英]reticular activating system [独]retikulares Aktivierungssystem
[仏]systeme d'activation reticulee

網様体 (formatio reticularis) は、各方向に走る多数の線維のなかに各種の神経細胞が散在する神経組織で、白質と灰白質の中間の性質を示す。脳幹網様体 (brain stem reticular formation) は脳幹の全域にわたって主として中心管 canalis centralis 腹側に瀰漫性に存在する網様体で、中脳網様体、橋網様体、延髄網様体などにわけられ、視床の非特殊核もその吻側端を形成するとみなされる。脳幹網様体の機能は複雑であり、上行性に各種の促通・抑制作用を及ぼすが、そのうちでも中脳網様体は、モルツツィ G. Moruzzi, マグーン H. Magoun (1949) らの研究により上行性の強い賦活作用をもつことが明らかにされ、網様賦活系 (reticular activating system) あるいは上行性網様賦活系 (ascending reticular activating system, ARAS) とよばれる。すなわち、上行性の体性および内臓性感覚系は、脳幹部を上行するさいに脳幹網様体に多くの側枝を出し、そのインパルスは網様体内で多くのシナプス接続をへて上行して視床の汎性投射系 (髄板内核、中心核など) に至り、ここから大脳皮質の広汎な領域に投射するほか、網様体から視床を介さず直接に大脳皮質に上行する系路もある。このような上行賦活系は、大脳とくに新皮質系の全般的活動水準を維持し、覚醒水準ないし意識の維持に重要な役割を果す。すなわち、ネコなどで中脳網様体を破壊すると昏睡状態におちいり、中脳網様体に高頻度電気刺激を与えると動物は覚醒し脳波は全般性の覚醒波形を示し、また臨床的にもこの部位の機能低下で意識障害が起こる。網様賦活系 (中脳網様体) にたいしては、大脳皮質から促通的あるいは抑制的影響を及ぼす下行路もあり、また延髄網様体から中脳網様体にたいする抑制的影響もある。このように脳幹網様体とくに中脳網様体は、各種の上行性感覚性インパルスあるいは意志的努力

(大脳皮質からの下降性インパルス)により、覚醒水準を保つ働きをしていると考えられる。なお網様賦活系のうちにも機能分化があり、ジャスパー H. Jasper らによると、中脳網様体は脳全体の活動水準を維持し、視床汎性投射系はこれよりも分化した注意その他の機能を果たすと考えられている。また脳幹網様系は辺縁系にたいしても辺縁・中脳路を介して影響を与えている。

(大熊輝雄)

網様体の解剖

脳のある部位がいわゆる網様構造を呈しそのために“網様体”といわれることがあったとしても、例えば脊髄の如き、ここでは脳幹の網様体を取り扱う。上に述べた境界を定め(定義)に従って、Medulla, pons と mesencephalon をいうことになる。系統発生的に脳の古い部分、昔の解剖学者により名付けられた。その特徴は、構造上、すべての方向に走るたくさんの繊維群により分離されている種々の型と大きさの細胞の散在性の集団(diffuse aggregations of cells)からできている。境界のはっきりした細胞群、赤核、上オリーブ核、脳神経核は、含まれない。かなり輪郭のとれた核 Nrl(nucleus of the lateral funiculus ともいう)、Nrt(Bechterew)は構造上 reticular formation に属するが、一般に reticular formation といったときには除かれる。これらの核は(paramedian reticular nucleus と共に)reticular formation の残りとは異なり、小脳に投射するので正当な理由となろう。これは5章で述べたが、かくして他の機能的にもことなる。

縫線核 raphe、網様構造にも関わらず特別名称、故に含有せず。

以下 reticular formation は Nrt, Nrl, Nrm を除く中脳一橋一延髄の網様構造を呈する域とする大雑把に脳幹の中心部、末梢に長神経束 (medial longitudinal fasciculus, medial lemniscus, spinothalamic tract) と接す。

Meessen と Olszewski (1949)	ウサギ (細胞群に分ける)
Olszewski と Baxter (1954)	ヒト
Brodal (1959)	ネコ
Valverde (1962)	ラット
Petrovicky (1966)	モルモット

図6-1 ヒト reticular formation Olszewski と Baxter (1954)

図6-2 ネコ reticular formation Brodal (1975)

大細胞が reticular formation 内側(約内側 2/3)にある。小、中と混じて、外側 1/3 は小細胞のみ。

また大細胞はあるレベルに特にみられる(図6-4をみよ)

R. gc. gigantocellularis (延髄)

R. p. c. pontis caudalis → R. p. o. 暫時移行(巨大細胞を欠く)

Golgi 研究

Scheibel と Scheibel (1958)

Leontovich と Zhukova (1963) “すべて axons は前後方向に多少走る如し”

典型的な Golgi II 細胞なし (短軸索、多枝、介在ニューロン又は連合細胞の原型 prototype)

ラットで Valverde (1961b) は外側の小細胞性領域に極めて少数の Golgi II 型をみる。

すべての長軸索よりいくつかの側枝を出し、分子パターン一様ならざる如し、樹状突起は通常長く放射状にひろがる。いわゆる isodendritic 型(Ramón-moliner と Nauta, 1966; 他)。ほとんどが、脳幹の長軸に対して垂直面に dendrite がひろがることは特徴的である。脳幹正中部に神経細胞周囲—raphe nuclei (縫線核)

区分—Taber, Brodal と Walberg (1960)

細胞の型及び他のいくつかの点で縫線核は網様体に似る。

PPRF(paramedian pontine reticular formation)

reticular formation の背部にある特定の散在性に区分される領域で水平視 horizontal gaze のコントロールに関連(7章の g. 参照)

“the reticular core of the brainstem”

reticular formation と若干の他の細胞群をまとめて命名として若干の研究者はこの名称の使用を好む(討論については Scheibel 1980)をみよ。

網様体の繊維結合

遠心性繊維：脊髄、視床、および脳幹内及びより吻側の他の諸核へ。

reticulospinal tracts (4章. p.205).

図6-4. 主に2つの域(pons(→主に同側性)と medulla(→両側性)), 内側 2/3 of reticular formation 小と大細胞。脊髄の運動ニューロンとはシナプス結合をせずに VI-VIII に終わる。

上行性投射

下行性と同じく選択的起始部位(2つ)がある。内2/3から1つは延髄、他は橋下部—延髄上部(2つの巨大細胞は上行せず(下行繊維のみ出す)脊髄への影響のみ)。両側性(図6-4)(Brodal と Rossi, 1955)(又 Golgi と Nauta 法で)上述の域の少なくとも1/3の細胞は中脳より前方に axon を出す如し。加え、中脳 reticular formation よりも上行繊維あり(Nauta と Kuypers, 1958)。可成りの上行繊維が、若干の“非特殊核”に終わる(cp. 6-12 図、430 頁)しかし上行繊維の終止に関しては open question 也。中脳 reticular formation → 視床下部、preoptic area, 内側中隔核、更に尾状核やレンズ核、この中脳からの繊維は視床を貫通せずその腹側を通る。この興味ある点は後述する。以上の所見は鍍銀法で大体確かめられた(Lynch et al., 1973)(又、Bowsher, 1975)橋 reticular formation 以下の傷は繊維では繊維は視床下核を超えて吻側へ行かない。それよりも吻側の傷では、若干の繊維が e. g. 尾状核、前頭葉にさえも追跡し得る。reticular formation 上行繊維の少なくとも若干のものはコリン作動性(Shute と Lewis, 1967)又、2つの豊富なノルアドレナリン性の上行投射あり(脳幹 reticular formation から)(Fuxe, ら, 1970)このコリン性をノルアドレナリン性は上行賦活系の一部と考えられる。

長い上行、及び下行投射の解剖学的特徴

1. 可成りの細胞が長い2分されて、1方が視床、他方が脊髄に至る長い軸索。(図6-5, 6)(マウス・ラット)生理学的にも同定さる(Magni と Willis, 1963).
2. 上行投射ニューロンは下行投射ニューロンよりも大筋でより尾方に位置する。(重複あるが)

下行、上行インパルス互いに影響をおよぼす(図6-6)(左)。非常に密接な integration がある。

側枝が、脳神経核(すべての)に一知と運と—後索核にも側枝行く如し。reticular formation → 前庭神経核へも(Hoddevik, Brodal と Walberg, 1975). 主として R, gc. 中脳 reticular formation からない。

求心性繊維(reticular formation へ)

脊髄から多数、これは直接の脊髄網様体繊維入力で前側索を脊髄視床路に混じて上行する。内側毛帯の側枝は証明できずこの二次知覚繊維により activate されるものは少ない脊髄視床路の側枝もさして重要でない脳幹では背内側方向

に分かれ、終末枝と側枝を reticular formation 細胞の大多数の dendrites と同じ面、脳幹長軸に垂直に出す。両側性、内側 2/3、ネコで、R. gc, R. p. c. - R. p. o. の 2 域に多く終わる (Rossi, Brodal, 1957)。この areas は大体、長上行性繊維の起始領域に相当する。このことは reticular formation を介して脊髄から視床への直接的経路があることを示している。又、nucleus subcaeruleus にも多く終わるといふ。reticular formation に入る脳神経知覚繊維のインパルスについてはよく知られてなく少ないようだ (第一次知覚繊維)。第二次知覚繊維は、しかしながら、その側枝を reticular formation に出すことが Golgi で示さる。三叉神経脊髄路核から、前庭神経核から然り。前庭 (第二次) 網様体繊維は比較的特殊なパターンあり (Lapdli と Brodal, 1968)。4 つの主核より出ず。しかし分布域は異なる主は R. gc. と R. p. c. (PPRF) - 水平性眼球運動にとり neural substrate (7 章)。上行性 acoustic 路も側枝、視覚性 impulses 上丘 → reticular formation 上丘からも来る。

嗅覚性インパルスはよくは判らぬが可能な路が Guillery 1956, 1957; Nauta 1956, 1958 により挙ぐ。

前章で述べたが小脳からの繊維がある。特に室頂核から、内側 2/3、特に延髄 reticular formation (Walberg, Pompeiano, Westrum, と Hauglie-Hanssen 1962) この繊維は前方投射域、を共に供給する。

“Higher level”からは

外側視床下部 (Nauta, 1958, および 11 章)

淡蒼球 (Johnson と Clemente 1959; Nauta と Mehler, 1966) 主に中脳に終わる。

上丘から、2 つの maximum termination area 皮質 reticular formation 繊維の主たる終止域に一致する。網様体脊髄繊維を出すと同定された若干のニューロンを含めて、多くのニューロン

上丘刺激で単シナプス性に興奮する (Udo と Mano, 1970; Peterson ら 1974)

皮質網様体繊維 (視蓋網様体よりも impressive)

2-6 msec の短潜時反応、(Hugelin et al., 1953) 主に知覚運動野から、皮質脊髄路と共に下行し脳幹で経過中これを離れ reticular formation に。(皮質網様体繊維のあるものは皮質脊髄路の側枝からも)。一様に密に終わるのでなく 2 域 R. gc と R. p. c. - R. p. o. (Rossi と Brodal, 1956a). 他の動物でも同様 lateral parvicellular reticular formation へも (弱い投射あり : サル・ラット) 中脳 reticular formation へも (Szentágothai と Rejkovits, 1958; Pearce, 1960;

Valverde, 1962).

黒質からも(網様部)→中脳、橋、延髄レベルの reticular formation へ (Rinvik, Grofová と Ottersen, 1976; Jayaraman, Batton と Carpenter, 1977). 他には縫線核からも投射がある。

網様体の構成

今まで見て来た処、繊維結合から reticular formation は diffuse 散漫に構成されているのではないことがわかる。いくつかの主たる求心繊維の終末部とか長遠心性繊維の起始部とかは主なる部位がかなりハッキリと決まっている。これら終止部起始部とかは特定核群にキツカリと対応している訳ではないけれども。又、reticular formation の内側 2/3 と外側 1/3 域とでは注目すべき差異がみられる。外側 1/3 は小細胞のみで上行繊維にしても下行繊維にしても軸索は比較的短い。内側 2/3 だけが多くの大型細胞を含み、可成りの数の上行及び下行繊維を出している。従って、reticular formation の effector 機能と呼ぶものは、主として、その内側 2/3 によって介されており、一方外側 1/3 は細胞内側に伸びた axons により、大部分前者(内側 2/3)に影響を与えるように思われる。特に reticular formation の外側部はしばしば loosely に連合の領域といわれるところの機能を行うということはあるような仮説である。内側 2/3 域には、更に、不完全ではあるが、レベル間に分割がみられ(segregation)。あるレベルは主たる影響を脊髄に与え、他のレベルは脳のもつと前方に act する(6-4 図をみよ)。これらの reticular formation の形態学上の構成は、reticular formation は機能上一つの散漫性に構成された単位 entity であるとする仮説に強く反論となる。

細胞構築や繊維結合の研究だけでは一部の Golgi 所見も重要。樹状突起パターンと軸索の分子など Golgi 研究で明らかにされる特徴がある。reticular formation の典型的細胞は可成り長い樹状突起をもっており、Golgi 標本で、細胞の” dendritic fields” がいかに重複しているか顕著に見られる。更に異なる種々の求心系に属する繊維の側枝が広い範囲に互り重複していることを見ることができる。Scheibel と Scheibel (1958)により強調された通り、この(重複 etc.)は内側部(reticular formation)で優勢にみられる。そしてここから長い上行及び下行投射繊維が起こるのである。軸索分岐のこの重複は“特定入力がいかに保たれるかをみることをむづかしくされている”(Scheibel と Scheibel, 1958, p. 34)。

Reticular formation は散漫性に構成されているといい印象を与える。多くの所で reticular formation の細胞の dendrite が近辺の核に拮がる。逆も然り。すべての脳神経核⇔reticular formation, collaterals を Golgi II 欠く、

(大多数の細胞脳幹の長軸に沿って軸索をのぼす。Scheibel (1958) (p. 42) reticular formation の内部結合について興味ある認識を示した。“むしろ、脳幹の微細構造は以下の如くなるべし。即ち、適正なる生理学的条件下では、一つのインパルスパターンは、諸要素の相互結合が広帆なるが故に、いかなる考え得るうる経路とも reticular formation 内に恐らく記し得よう” しかしながら Golgi の実験所見から彼らは興味ある特徴に注目した。reticular formation は 6-3 図に例示した如く一連の分節より成る如し、構成の原則は同じでも、各“分節”の機能は異なるであろう。①上行性細胞、下行性細胞の別がレベルにより異なる。②求心繊維レベルにより異なる。reticular formation 求心繊維の主たる分布域についての研究から

従って、皮質、小脳(室視核から)上丘、前庭インプットは最も一番に(それだけではないにしても)脊髄の reticular control に影響をおよぼしていると考えることができる。

生理学的データと一致する。

種々の源からの知覚情報は reticular formation 全体に到達するようにみえるために reticular formation への求心性インプットは diffuse であると一致に云われるが厳密には正しくない。Scheibel, Scheibel, Mollica, Moruzzi (1955). Reticular formation の units 上に求心インパルスの広範な convergence があつたとしてもこの convergence は not unlimited だ。

厳密な意味で reticular formation に密接に関連している3つの小域、縫線核、青斑核、中心灰白質について考察する。縫線核と青斑核は省略し、他の項へ。

中心灰白質

Nissl 標本で区別される所なるも生理・解剖上問題多し、比較的密な、主として小型の、細胞より成り。小部分に区分内側、外側、背側(部)核(Hamilton と Skultety, 1970; Hamilton, 1973a)。ヒトでの Olszewski と Baxter (1957) による示唆と一致。

(遠心路は)

内側から被蓋へ、前方へ Forel 野、(VTA)へ、

背側核から同側の視蓋域、外側手綱核外側核から、後部視床下部、いくつかの視床核：下オリブ核(Walberg, 1965, 1974a)。

研究は少ないが(求心繊維)も同側核、背側核と異なるが予測さる。(全体としてみると)帯状回から、前頭前野、海馬、中隔核、外側視床下部、脚間核から、他に

脊髄、reticular formationから黒質、不確帯、視床網様核、視床下部(VM核)。

生理学的には、怒り反応、食餌反応、膀胱トーンスへの影響、痛みに関連、中心灰白質を電気刺激すると、侵害刺激に対する反応性が消失する。この効果は、痛みを伝える脊髄ニューロンに対する抑制(反応)actionによるものと一般に考えられている。中心灰白質から脊髄への直接投射はないようだし、縫線核とくに raphe magnus (R. m.)の刺激で鎮痛作用を引き起こすので、c. g. →R. F. →spinal cordと示唆される。

中心灰白質は縫線核と共に、morphine-induced analgesiaと関連ありと推測されている。脳刺激による鎮痛とモルフィンによる鎮痛作用との間に類似があると云っても、両方のメカニズムに関しては多くの点でなお推測の域を出ない。

網様体の機能的側面

多数の機能が網様体(reticular formation)により影響をうけることが知られている。事実、小脳の如く、脳の他の部分との相互結合を考えたとき、神経系によってコントロールされているほとんどすべての機能に対して reticular formationは重要なものであるであろう。reticular formationの機能的役割のいくつかの側面をここで考察してみよう。上行性賦活系の概念については次節で述べる。ここでは、主としてreticular formationの“下行性”の作用すなわち、体性、内臓性特に脊髄メカニズムに対する影響について考えてみよう。

往時より脳幹が、筋のトーン(緊張)、反射、呼吸、他の自律機能とくに心臓血管コントロールに必要なある一部の部位を持つことが知られていた。中枢神経系の構成に関する一般的見解を軌を一として、40年ばかり前は、このような機能のコントロールに関与する特定の“中心center”を脳幹が持っているとは推量されておった。reticular formationの特定部位を刺激又は破壊して運動活動、血圧、呼吸の↑や↓が実験的に調べられた。どのareaがというように。大筋でこの中心対(ペア)は空間的に一致する。たとえば、筋抑制—血管抑制—吸気—(たとえば Test-figure 17, Brodal, 1957をみよ)。

後年になって以上は極端な単純化なることを知る。—相互的に拮抗的センター域—統合されて起こる。変化も同時に起こる。Bach (1952)…reticular formation 統合コントロールの複雑性 複雑豊富な相互結合をこの integrationは要求する。瞬間々で変化する。ホルモン因子によっても影響されよう。とはいっても、このことはreticular formationの一定部位が他と違う何かの特定のある機能があるという可能性まで排除しているものではない。基本的には、脳領域間のすべての cooperation 協同は、直接、間接の相互結合に依存しているものだ。

知識はしかしながら、断片的也。

Magoun と Rhines (1946), Rhines と Magoun (1946). 延髄 reticular formation の腹内側部抑制性 (myotatic reflex と muscle tone) … 除脳動物における硬直した四肢が弛緩 flaccid する上記の抑制野よりも外側部、および吻側の橋・中脳部視床の正中核および中心灰白質、視床下核、視床下部 … 促通域。

形態学的にみて興味あるものはこの Magoun の抑制域は、網様体脊髄繊維を出す延髄脊髄領野と可成りよく一致する。この領域を刺激すると、屈筋および伸展運動ニューロンに IPSP が記録さる。(たとえば Jankowska, Lund, Lundberg, と Pompeiano, 1968 をみよ)。

促進効果に関してはもっと複雑なもの。

以上 from Brodal' s Text

.....

上行性投射系、Catecholamine (DA, NA, A), Indoleamine(5-HT),

青斑核 nucleus locus coeruleus

昔、細胞の強い色素沈着の故に注目(しばしば nucleus pigmentosus pontis と呼ばれる)。すべての哺乳類にある如し、第四脳室の前部の床の近くにある。三叉神経主知覚核のやや前方から尾端が始まり、前方に三叉神経中脳路核の腹方と(一部細胞が混じながら)のびている。青斑核は主に中型ニューロンから構成されており、細胞質にやや粗なメラニン顆粒をもつ。加え、小型のニューロン(通常メラニンを含まず)がみられる。青斑下核 nucleus subcaeruleus は、青斑核の腹外側にみられるやや散在性の細胞群をさす名称である。ノルアドレナリンに富む脳幹の域に属する。1964年に Dahlström と Fuxe はラットでかかる細胞群を 12, A-1~A-12 と名付けた。ノルアドレン(ノルエピネフリン) Falck-Hillarp 法で緑の蛍光。A6 が青斑核に相当する。noradrenergic neurons を多く含むネコ、サル、恐らくヒトも、しかしながら、中止すべきは NA 細胞の位置はネコでもサルでも青斑核の領域に厳密に相当するのではなく。例えば青斑下核や結合腕付近にまでひろがる。動物種により差違あり。

遠心性結合

非常に広帆、組織蛍光法(正常標本及び青斑核又は遠心路破壊後に繊維を追

跡)と化学的分析との相関とから、2つの主たる上行性NA神経路が定められた背側の経路は、好んで、全大脳皮質、海馬、扁桃体を支配する。そして視床中継核 thalamic relay nuclei にたくさんの側枝を出す。腹側又は中間の経路は、視床下部を支配する。他の繊維は上小脳脚を通り、小脳へ行く (Olson と Fuxe, 1971, 他)。それから尾方への投射は網様体を含めて下部脳幹に行く (Olson と Fuxe, 1972)。1個のノルアドレナリン性脂肪が分岐により、全大脳皮質を供給し得る (Olson と Fuxe, 1971; Maeda と Shimizu, 1972)。終末枝はたいへん細く。varicosities が密。他に HRP など、ARG. …

両側性に広範な大脳皮質へ

同側性に前索を通り、腰髄まで、

縫線核へも行く。

求心性結合。……少ししか判っていないし……

視床下部(ここに少しNA細胞を含む)からウサギ青斑核へ(永野と中村1970)EM.

帯状回からも投射あり Domesick (1969)

小脳から Snider (1975)

縫線核(特に R. p., R. d.)から Sakai ら(1977)

黒質から Sakai ら(1977)

扁桃核から Hopkins と Holstege (1978)

青斑核と付近の域は、縫線核同様に、非常に広範な遠心系、ほとんどすべての CNS へ。分岐が激しい。ラットで全体の1400ヶと数が制限(Swanson, 1976)。仮定として、賦活系の大切な部分ならん。且、たとえば、皮質の覚醒 cortical arousal, 逆説睡眠 paradoxical sleep への導入(Jouvet 1972をみよ)末梢性血管に対する圧・反応を mediate 調節する。(脊髄への投射と介して)(Ward と Gunn 1976)

黒質(substantia nigra)

ヒトでよく発達している。内眼で暗黒く弓状の帯、大脳脚内に両側にみえる。細胞内密に詰まった色素顆粒(メラニン)、この dark zone(ゆわゆる緻密部 pars compacta)の腹側に特、黒質はより散在性の細胞よりなり、それが一部腹側の方に向かって大脳脚中に侵入しているところの一つの境界帯式を作る。黒質のこの部分は(いわゆる網様部 part reticulata)内眼でも黒い帯の腹側部に区別し得る。淡蒼球や赤核と同様黒質は鉄を一定、とくに glia 細胞内に含んでいる。緻密部の多数の細胞がその樹状突起を腹方に網様部に向かって送っていることは特別に興味あることである。電子顕微鏡の研究で、この dendrites は神経終末に密に包まれている。その結果、緻密部 neuropil が微細構造に淡蒼球とすごく似た形を示す。この類似点の他にこの2つの核は病理学的状態で相応して変化をし

ばしば示す。

基底核と関連核の繊維結合

われわれの知識はいまだにむしろ不完全である(この主題に関して)。

確証は、顕著な黒質：線状体ドーパミン投射と縫線背核 dorsal nucleus of the raphe からのセロトニン結合

ARG, HRP 法正確で詳細な構成

以前考えられた以上に結合があり、核間の結合は以前信じられていたよりも(より)特異的 specific 一般に種々の亜核は豊富に相互に結合されている。

大きい求心結合は大脳皮質から尾状核と被殻への繊維の如し、淡蒼球内節と黒質のみが固有大脳基底核以外の部位に相当程度(量)の投射をするように思われる。主な結合のいくつかを Fig4-11 に示した。

大脳皮質からの投射：すべての皮質からといってよい。尾状核と被殻へ局在性あり、重複あるが(前後内外も)側頭葉が霊長類で発達するために動物差がみられる(局在性に)。しかし ARG 以後、4野→両側性に被殻へ 3. 1. 2野→厳密に同側性に被殻へ 9野は+らしいが尾状核投射は無視できるほど少ない。

以上の ARG の仕事からみて、尾状核と被殻を一つの機能上単位と見做し得ず。又、Yeterian と Van Hoesen (1978) Brain Research サル 連合野→尾状核内で 1カ所以上に。皮質間相互結合のあるつの部位から尾状核の同一部位に終わる。尾状核を“運動”か“知覚”かのみ機能を持つと考えると注意を喚起した(Teuber 1976)。単一独立の皮質、線状体ニューロンか又は皮質脊髄路などの axon か、解決していないが独立らしい。V層、(Wise と Jones, 1976, Jones, Coulter, Burton, と Porter 1977)。

黒質からの投射：

大きな源泉也。大部分が緻密部の細胞が起始。(pars compacta)。少数が網様部からと ventral と ventrolateral 被蓋域にある黒質近傍細胞群から起こる。この繊維は局在的構成黒質の背内縁部に沿って上行し、視床下部へ、そして内包の内側部に入り、それから背吻側方向に走り、尾状核の頭部と被殻の前部に至る。線状体のもっと後部に行く繊維は Forel 野で主たる神経束から離れ外側を走り、視床下核の背側を通り、内包の後部と淡蒼球を貫いて走る。ドーパミンを含む。線状体ドーパミンの主たる源である。この繊維系の変性はパーキンソン病の病因上重要な面と考えられている。ドーパミン合成の前駆物質(1-Dopa)-1-dihydroxyphenylamine 治療。しかしながら近年 CNS 中のドーパミン病以外の種々の疾患について関連している。

分裂病治療に用いる薬物は脳内においてドーパミン antagonist (拮抗薬)である(総説として Matthysee, 1973; Snyder, Banerjee, Yamamura と Geenberg,

1974; Iversen, 1975 をみよ) という知覚はとくに興味あるものである。dopaminergic 路は脳内にもある故、ドーパミン受容体のブロック阻止(後)に観察される抗精神薬効果にとってどのドーパミン経路が crucial カギなのか、明らかになるにほど遠い。

視床からの投射:

第3番目の重要な線条体求心繊維の成分は視床からのもの也。髄板内核群から、局在性あり。

centralis lateralis CL

centralis medialis CM

paracentralis →線条体の前部へ

centrum medianum CM

Parafascicularis PF →線条体の後部へ

cp. 新見教科書。 中心内側核 Nucleus medialis centralis (中心正中核 Nucleus centromedianus) 視床線条体路同様 patchy の終止。

CM→尾状核、被殻(ネコ) Royce (1978a)

CM→被殻のみ(サル) Kalil (1978) 種による差かどうか?

縫線核からの投射

第4番に量的に重要な源は raphe nuclei と思われる。

Dorsal nucleus of the raphe この核を破壊すると線条体セロトニン量↓と合成酵素の tryptophan hydroxylase ↓。脳内で最も高いセロトニン濃度が線条体にみられるが、主に striatum の腹尾域であるようだ。この系は抑制系。しかしこの系の(線条体へのセロトニン入力)の機能的意義については実線条体を均一なる構造物と考えてはならぬ。このように線条体は少なくとも4つの主な求心繊維成分を受けるが、よく記載されている尾状核と被殻への遠心性投射は淡蒼球へ行くものと黒質へ行くものとである。

線条体遠心繊維は非常に細く(平均0.6μm) 乏髓 poorly myelinated である。小束として Wilson の” pencil” として集まり淡蒼球に集まりそれからこの核内を又沿っていく。尾方へは大脳脚を Edinger の” comb system” の腹側成分として横切り、それから、黒質に至る。Golgi および EM の研究で、線条体淡蒼球繊維は、黒質へ行く繊維(軸索)の側枝であることが示された(Fox and Rafols, と Cowan 1975)。線条体遠心路には正確な部位局在がある。(サル、ラット、ネコも同類)。

尾状核→淡蒼球

(内・外の両節)の背側

被殻の後部→最も外側

黒質はもう一方の線条体からの終止野であるこの10年前黒質求心系の多くの仕事があり図4-11,4-12にまとめた。内包の後肢と大脳脚中を通過中に(striatumの)腹内部と最吻側から出た繊維は、より尾方；背側域から出た繊維により次第に背側方におしやられる線条体黒質繊維は緻密部と網様部へ共に分布する。明瞭な内・外の部位局在をもつ、尾状核頭部の腹内側→黒質の最も内側被殻の後部→最も多側。

淡蒼球黒質繊維

変性鍍銀法では通過繊維のため決定がむづかしかったが、ARG. HRPにより存在が確定した。更にネコでGrofová 1975, 1979)はentopeduncular核(脳脚内核)(淡蒼球内節に相当)からも緻密部に(網様部にはない)弱い投射を証明した。

他の黒質求心繊維の起始核として

縫線核背核、扁桃体の中心核、分界条(stria terminalis)のbed nucleus他、側坐核(nucleus accumbens septi)からBunney と Aghajanian (1976a), Swanson と Cowan (1975)-ARG. しかし他の研究者(HRPで)negative.

この所見の違いの説明は恐らく、Tsaiの腹側被蓋野(VTA)および黒質緻密質内側部にあるドーパミン細胞を区別することがむづかしいことであろう。他方、しかしながら、VTAから側坐核への投射は確立されるが如し(Björklund と Lindvall, 1978, for reference)

皮質黒質路、一つの論争点であるが

変性法(Rinvik, 1966), EM(Rinvik, と Walberg, 1966)は疑問としたがHRP法で何人かの研究者は、前頭前野(少数の散在性に)→黒質ARG(Künzle, 1978) 6.9野→緻密部(サル)。patchy分布。第3番目の、最近まで予期されなかった源は、恐らく(+)のちに確証。

視床下核 subthalamic nucleus

最近Nauta と Cole (1978)ARGで多量にあることをサル、ネコで認めた。上述の多くの研究から黒質は新線条体からの投射に加えていくかの求心繊維系があることが明瞭たるべし。同様な黒質はその繊維を線条体にばかりおけているのではないことも明白となった。すなわち、顕著な黒質視床投射が証明された。このことは黒質が視床を介して大脳運動皮質に影響を与えることを可能ならしめる。しかしながら、黒質線条体により(介して)、黒質—線条体—淡蒼球—視床—皮質のルートを通じて同様の影響を大脳皮質に対して与えることができよう

専らでにとしても、主として黒質網様部の細胞から黒質・視床投射がおこるようだ。終止はVMとVLの内側部の一部。VLからは(2章をみよ)。大脳運動領へ投射がいられている。

黒質視蓋投射

両側性(同側性優位)恐らく網様部のみから出て、上丘の中間～深層にYork と Faber (1977)の生理学的仕事によれば視覚性定位行動に関して重要であろう Bontivoglio, van der Kooy と Kuypers (1979)逆行性蛍光二重標識法によれば網様部の大多数が上丘か又は視床に投射する。しかし、可成りの細胞が両方に繊維を送る(dichotomizing axons)。同研究で彼らは黒質・線条体繊維には分岐軸索はみられなかった。

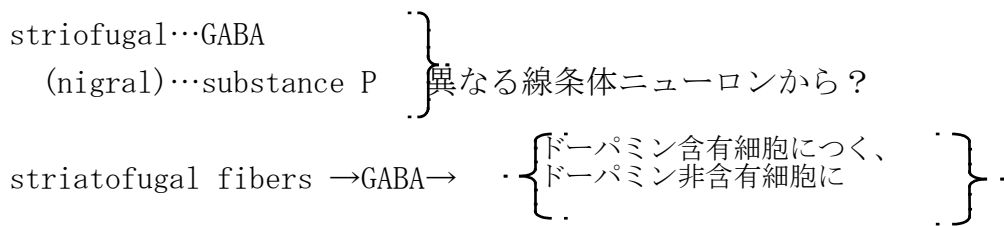
以上に加えるにHRP法で最近で弱い投射が次に見られた。

黒質→下部脳幹 reticular formation (Rinvik, Grofová と Ottersen, 1976)

→ 中心灰白質 (Hopkins と Niessen, 1976; Grofová, Ottersen と Rinvik, 1978)

特に興味あるのは黒質の緻密部から線条体へ行くものばかりでなく。他に olfactory tubercle (嗅結部)、扁桃体のような basal forebrain structures へ更に皮質前頭葉にさえ行くものがあるという研究である。これら脳底前脳部 (basal forebrain structure)への黒質遠心性投射はドーパミン性である。これらが黒質線条体繊維(ドーパミン性の)の分岐かどうか定められていない。Fallonら(1978)は新線条体へと allocortex へ投射する nigra 緻密部でドーパミンを含む細胞が分離集団を作っていることを示した。

脳内のいわゆるドーパミン経路が多く出版させた。この投射についての大きな関心はとくに分裂病治療に使用する薬物は脳内でドーパミン拮抗薬 dopamine antagonist として動く(作用する act)という観察に由来する。黒質線条体投射は CNS 内で最大の—少なくとも一番よく調べられている—ドーパミン経路であろうが、この数年のいくつかの lines が明らかに示すところで、中脳におけるドーパミン含有細胞は黒質の緻密部にのみ局在しているのではない。この部から連続して内側にある Tsai の ventral tegmental area へ nigra からつづいており、背側へは中脳 reticular formation の腹側部にドーパミンを多量に含んだ細胞が散在している。(最近の総説として Björklund と Lindvall, 1978 をみよ)。このニューロン帯(band)の内の細胞ははっきりした distinct な遠心性および求心性の繊維結合を持っている。この事実は心に銘記すべきである。脳機能中でのドーパミンの役割に関して一般化することに対する警告(Warning として役立つ。)である。種々の求心遠心結合により、一目瞭然、黒質は様々の高次脳機能に多方向の活躍をする。ドーパミン以外の伝達物質候補に注目。



共に(単シナプス性に黒質視床細胞黒質上丘細胞にがドーパミン性黒質線条体細胞に単シナプス性につくかは今はお、論じている。(deleted)議論のあるところ)

pallidonigral fibers→GABA→

ドーパミン性黒質線条体ニューロンは直接尾状核の黒質への投射のニューロンに接触するのではなく (Kitai et al.) 線条体の介在ニューロンにつく (McGreer ら、1975)。

黒質視蓋ニューロンは恐らく GABAergic

視床下核の繊維結合(4-11 図をみよ)はとくにむづかしかった。

非常に最近まで確証さえしていたものは淡蒼球外節から視床下核へあるだろうということ (Ranson ら 1941) (他に)。この淡蒼球、視床下核、投射には部位局在がみられ、GABA 性らしい。この他の視床下核求心性投射として、origin が HRP で(ネコ、サルで)。

縫線核背核 dorsal raphe nucleus

青斑核

黒質緻密部 (これは相互性結合！！)

(大脳)脚橋核 pedunclopontine nucleus

上述の如く淡蒼球は内節と外節とから成っている。
 ARG(サル、ネコ)。Nauta と Cole (1978)は視床下核は以前一般に考えられていたように内節へだけでなく。内・外両節へ投射することを示した。淡蒼球の内節は黒質の網様部と共に、基底核固有部以外に繊維を送る基底核(群)の唯一の部分である。これらの淡蒼球より出る遠心性繊維は2つのはっきりした束に分かれている。

一つは ansa lenticularis レンズ核(係蹄)

他は fasciculus lenticularis レンズ核(索 or 束) 内包に対し(関し)異なるコースをとる。

レンズ核蹄は主に淡蒼球内節の外側部から起こる。この繊維は淡蒼球の腹側縁に沿って走り、内包の後肢のまわりをかすめて通り、Forel の H 野に入る。レンズ核束の方は、内節の背内側より起こり、内包内を数ヶの小さい束を作って通り

抜ける。レンズ核蹄は及び束を作って通り抜ける。レンズ核係蹄及び束は、Forel H野の中で合体し、外側及び前方方向に fasciculus thalamus 視床(核)束を通る fasciculus thalamicus 中の繊維の大部分は VLo, VLm の外側部、VApc に終わる。又 CM 核にも終わる他に pedunculo-pontine 核(脳幹、上小脳脚繊維の一部埋もれている)。

前障 claustrum

ハッキリした機能は知られていないようだ。全大脳皮質から局在パターンを示して前障に投射があるという点で皮質線条体投射によく似ている。相互結合がある。前障→皮質で運動量へ行くものが両側性(同側優位)なるは興味あり、他の前障遠心系は充分には知られていない。

視床下核と黒質を含んだ大脳基底核の繊維結合は完全にほど遠い。しかい明瞭なるべきことは、これらの脳の部分は、脊髓繊維を与える諸核に対して限られた範囲の影響しか与えないということである。実際、たった一つの重要な候補としては黒質視蓋路のみである。基底核は、何をさておいても第一に、大脳と視床核との間の collaboration に関与しているように思われる。このことは次の事実から云えよう。即ち、基底核はよく構成された皮質投射をうけており大量の遠心繊維を視床核に送る。他方、最近の研究で基底核の繊維結合は思ったよりももっとももっとこみいつていることが判った。臨床との結びつきは gap がある。

縫線核(nucleus raphe)

細胞構築上区別されるいくつかの minor 細胞群から成っている。比較的せまい多少とも連続している延髄下端から中脳前部まで脳幹の正中部に沿ってひろがっている(raphe = seam 縫目)細胞周囲である。種々の亜核群は互いにあるレベルで融合し、どこでも reticular formation とはつきり境界づけされている訳ではない。6-8 図はネコ水平断切片の主たる局在を示す図。全部で 8 つの核が区別、尾方から前方に

the nucleus raphe obscurus (R. o.)
nucleus raphe pallidus (R. pa.)
nucleus raphe magnus (R. m.)
nucleus raphe pontis (R. p.)
nucleus centralis superior (C. s.)
nucleus raphe dorsalis (R. d.)
nuclei linearis intermedius (L. i.)

nuclei linearis rostralis (L.r.)

cp. Taber, Brodal, と Walberg (1986)他の動物、ヒト、他研究者のもの、細点除き、一致、

解剖学的構成と結合に関して、縫線核はmain reticular formationといくつかの類似点を示す。種々の raphe nuclei はある程度特別の単位であろう。

縫線核(特に R. d. と C. s.)はセロトニン(5-HT)含有細胞を含む脳の主要部分となるべし

(Dohlstöm と Fuxe, 1964; Björklund, Falck と Stenevi, 1971)縫線核の遠心性結合(efferents)(6-9 図をみよ)Brodal, Taber と Walberg (1960)(modified Gudden 法)ネコ

後年 鍍銀法、ARG 法、上行性遠心路は豊富で非常に広汎であることが確証された。

ラット(Conrad, Leonard と Pfaff, 1974)ネコ(Taber, Foote と Hobson, 1976; Bobillier ら、1976)。終止(or 供給する)部位として(上行性)

中脳のいくつかの細胞群(e. g. 中心灰白質)

視床下部の核

髄板内核および他の核(視床)

小脳

扁桃体の一部(あるもの)

海馬形成のあるもの

中隔

尾状核、被殻

大脳皮質さえ：特に前頭葉

Falck-Hillarp 法で大体として上記域にセロトニン繊維分布(Fuxe, Hökfelt と Ungerstedt, 1970)。すべての遠心繊維がセロトニン作動性でないかもしれぬ。特に raphe dorsalis (R.d.) と centralis superior (C.s.)からとくに R.d. から起こる。前頭葉にもいく(Lorens と Guldberg, 1974)。他に raphe efferents の特別な目標として大脳の脳室壁

上衣細胞 ependymal cells の表面の cilia と microvilli に繊維。細かい varicose の神経繊維セロトニン含む。(Falck-Hillarp 法)。←rostral raphe nuclei から、

.....

2 2) 文献