

情動と生命のリズムと社会性 一脳と精神一

生命のリズム (序章：巻頭言)	7
天上の序曲 ゲーテ、日輪 Goethe.....	7
リズムの発生 リズムと脳.....	7
呼吸・循環・睡眠・意識.....脳幹、脊髄.....	7
自律神経系.....	7
神経内分泌系.....	8
脳幹網様体.....	9
1. 自律神経系.....	10
2. 内分泌系の調節.....	11
感情・情動.....脳辺縁系・間脳・視床下部・小脳.....	13
情動機構の形態的ベースとその障害 (図2)	13
脳辺縁系.....	14
脳辺縁系の発達異常と高次神経活動.....	14
認知と情動と運動について.....	15
ロゴスとパトス.....	16
臨床精神医学の症例 (発症、経過、治療)	18
・睡眠障害の症例.....	18
・摂食障害の症例.....	18
・うつ病の症例.....	18

・ 躁うつ病の症例.....	20
・ PTSD の症例.....	21
・ 神経症の症例.....	21
ジャクソンの階層理論とエイの器質力動論.....	23
アンリ・エイ Henri Ey の学説—下位構造から上位構造への発達と組織化およびその解体の 弁証法的学説—.....	24
神経症 (ノイローゼ、neurosis).....	33
神経症 英 neurosis, 独 Neurose, 仏 névrose (西丸)	35
ヒステリー 英 hysteria, 独 Hysterie (西丸)	35
Sigmund Freud (1856-1939) 精神分析 Darwin に学ぶところ多かった? (p.993).....	36
フロイト Freud, Sigmund 1856~1939 (415).....	36
精神分析 英 psychoanalysis, 独 Psychoanalyse (1893 Freud) 、 仏 psychanalyse.....	36
躁うつ病、うつ病、鬱と躁.....	37
躁鬱病 (manic-depressive psychosis)	37
躁うつ (鬱) 病 英 manic-depressive psychosis, 独 manisch-depressives Irresein, 仏 psychose maniaque-dépressive (西丸)	38
躁うつ病の神経解剖学的考察.....	39
1 情動とその座.....	39
2 躁うつ病と前頭前野.....	40
3 躁うつ病と皮質下構造.....	41
f. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	44
1. はじめに.....	44
2. 大脳辺縁系の解剖および機能.....	44
3. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	47
4. てんかん性抑うつ (ictal depression)	47
5. おわりに.....	48
文献.....	48
g. うつ病のモノアミン仮説はどう変わったか.....	49
I. モノアミンと躁うつ病.....	50

II. うつ病ではアミンの受容体に異常があるか.....	52
III. アミン機能低下説の再登場.....	54
おわりに——遺伝子レベルの研究から、包括モデルへ.....	55
参考文献.....	56
h.躁うつ病（単極型うつ病を含む）および抗うつ薬のモノアミン仮説.....	56
1) 5-HT 代謝の異常.....	57
2) catecholamine 代謝の異常.....	58
躁鬱病における感情障害について.....	61
精神分裂病と躁うつ病.....	63
精神病と受容体（レセプター）.....	78
受容体過感受性仮説.....	78
二次メッセンジャー仮説.....	80
Dopamin D2 受容体 と Glutamate NMDA 受容体.....	83
社会と個の接点、その上に生じる病気・人間的つながり.....	85
顔の表情.....	85
目の動き.....	85
ストレス処理のためのこころと脳のしくみ.....	85
A, こころのしくみ.....	85
B, 脳のしくみ.....	86
過労.....	86
臨界期について.....	86
脳の発達に重要な「臨界期」には何が起きているの？.....	87
臨界期（運動・精神・こころ）と教育（津本より）.....	89

脳 の 性分化.....	94
1. 脳 の 性分化と臨界期.....	95
2. 脳 の 性分化と性ホルモン	95
3. 脳 の 性分化 の 防御.....	96
4. 脳 の 形態 的 性差.....	96
5. 脳 の シナプス結合様式 の 性差.....	97
6. 脳 の 機能 的 性差.....	98
発達障害（発達と臨界期）	99
子供 の 社会 へ の 適応障害.....	99
心因反応.....	99
パニック障害.....	99
摂食障害（川野）	100
摂食調節 の しくみ.....	100
1. はじめに.....	100
2. 満腹感 の 発生.....	100
3. 空腹感 の 発生.....	101
4. 視床下部 による 摂食調節.....	102
摂食調節 の 新しい概念.....	103
1. レプチン.....	103
2. 視床下部 の 摂食関連ペプチド.....	105
満腹中枢 は どこ に ある の か？.....	108
1. 金硫化グルコース（GTG）投与実験.....	108
2. ラット視床下部 の 電気破壊実験.....	110
3. 摂食抑制機構 における α -MSH の 重要性.....	112
摂食促進 の しくみ.....	114
1. 視床下部外側野 の 摂食促進ペプチド.....	114

2. MCH.....	115
3. 視床下部弓状核の摂食促進ペプチド.....	115
4. 摂食促進のメカニズム.....	117
広汎性・・・障害.....	118
ADHD 多動注意欠如.....	119
森田神経質.....	119
感情障害.....	119
人格障害.....	119
性格障害: 気質・病質・病気 (異常—精神病) クレッチマー「性格と体格」	120
機能障害 (脳・精神) とリハビリテーション.....	120
神経の再生・移植.....	120
神経組織の脳内移植についての私見.....	120
神経移植の現況と展望(neural transplantation)	126
PLASTICITY/REGENERATIION/TRANSPLANTATION.....	129
ES cells, stem cells,	129
NEURON AND GLIA	129
神経科学の基礎的研究.....	129
細胞内シグナル伝達.....	130
●Gタンパク質 G protein.....	130
●シグナル伝達 signal transduction [細胞情報伝達]	131
●セカンドメッセンジャー second messenger [細胞内情報伝達物質 intracellular messenger]	133

細胞内シグナル伝達 (レセプター・キナーゼ、図)	133
膜受容体の種類と機能.....	133
プロテインキナーゼ概要.....	134
Aキナーゼ, Cキナーゼ, CaMキナーゼ.....	135
MAPキナーゼカスケード.....	140
レセプター型チロシンキナーゼ.....	142
細胞質型チロシンキナーゼ.....	144
脳の画像解析 (BRAIN IMAGING)	147
MRI (magnetic resonance imaging) T1 weighted: (脳室—黒 ; 白質・線維—白).....	147
CT (X-ray computed tomography).....	148
DTI(diffusion tensor imaging)	148
TMS (transcranial magnetic stimulation).....	148
PET (positron emission tomography).....	148
MEG(Magnetoencephalography、脳磁図).....	148
EEG(Electroencephalography、脳波、脳電図).....	148
遺伝子.....	148
神経回路網.....	148
Mental activities: 脳全体の機能.....	148
神経栄養因子.....	148
NGF.....	148
BDNF.....	148
接着因子.....	149
細胞接着分子 (分子構造モデルの図入り) 基礎知識として」書いておく	149
A. 研究小史.....	151

B. 細胞接着分子.....	153
C. 細胞基質接着分子.....	157
D. 基質（間）接着分子.....	158
●RGD 配列 [RGD sequence]	162
R G D [配列]（分生KW辞典）.....	163

以上目次

生命のリズム（序章：巻頭言）

天上の序曲 ゲーテ、日輪 Goethe

CLOCK・・・すべての key words となる

この最初の言葉が Leitmotif となる。書の意図する方向性を示す。

小宇宙から大宇宙へ Faust, Mephist

リズムの発生 リズムと脳

参考文献

川村浩： 「脳とリズム」 朝倉書店 1989

Russell Foster and Leon Kreitzman:

Rhythms of Life, profile Books, 2004

本間徳子 訳 「生物時計はなぜリズムを刻むのか」、日経 BP 社 2006

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

呼吸・循環・睡眠・意識・・・・・・脳幹、脊髄

自律神経系

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

経線維はすべてコリン作動性である。

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

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

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

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

神経内分泌系

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

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

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

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

脳幹網様体

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

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

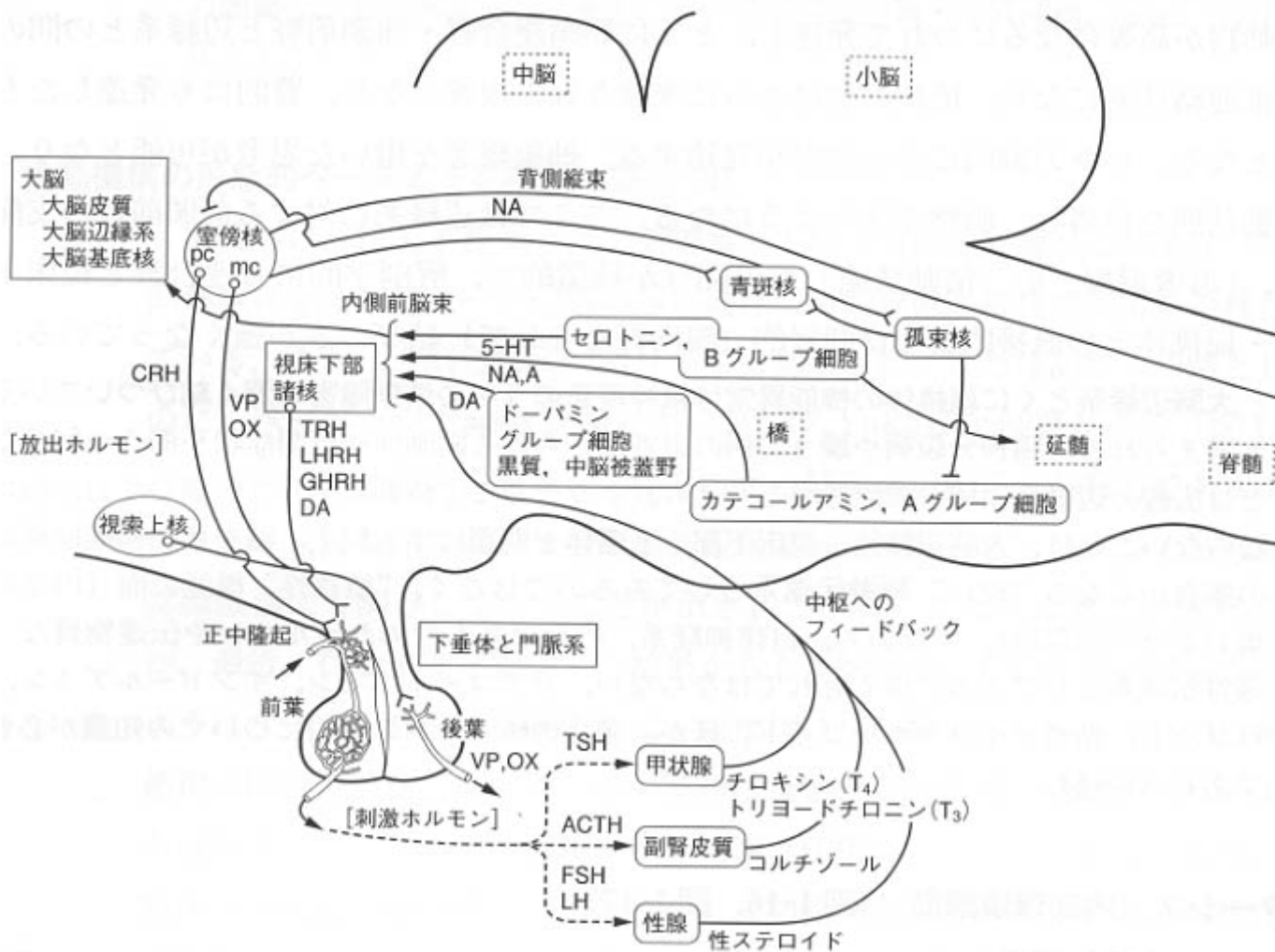
人において最も高度に発達した新皮質は、既成の古い脳構造（辺縁系、脳幹網様系）がになっているストレス処理のしくみを強化し、修正する役割を果たしている。

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

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

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

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



1. 自律神経系

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

交感神経は身体を活動的な状態にする働きがある。心拍数を増やし、血圧を高め、消化管の運動を抑制する。これに対して、副交感神経は身体活動を準備するように働く。心拍数は減り、血圧は下がり、消化管の運動は盛んになる。すなわち、交感性反応は身体の広い範囲に影響を及ぼすタイプであり、他方、副交感性反応はローカ

ルに作用してエネルギーを貯めるタイプと考えられる。

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

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

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

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

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

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

2. 内分泌系の調節

内分泌系の作用として、内外の環境変化に対応して、自律神経系と協調しつつ、生体の恒常状態を維持する(ホメオスターシス)ということがある。内分泌系の調節は、インスリンと血糖のように、内分泌腺と標的細胞の間のフィードバックだけで決定されるものもあるが、多くの場合には、視床下部、下垂体を介した複雑な調節が行われている。すなわち、①視床下部からの放出(調節)ホルモンが、下垂体前葉ホルモンの分泌を促進あるいは抑制する。②下垂体前葉ホルモンがそれぞれの標的器官に作

用してホルモンの分泌を促す。③末梢ホルモンは標的細胞に作用してその機能を変化させるとともに、視床下部あるいは下垂体前葉にフィードバックをかけてホルモン分泌を抑制する。また、下垂体前葉ホルモンによる視床下部へのフィードバックもある。また脳は単にホルモンの調節器官であるのみならず、ホルモンの標的器官でもあって、たとえば女性性周期が正常に発現するためには、脳の発育過程において特定時期の特定部位にホルモンが作用しなければならない。さらにまた脳内のペプチドホルモンは、ホルモン作用をもつのみならず神経伝達にも重要な関わりがある。

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

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

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

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

これに関係するホルモンとして、以下のものがある。すなわち、

① 視床下部のホルモンには、

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

② 脳下垂体のホルモンには、

成長ホルモン(GH)、プロラクチン(乳腺刺激ホルモン)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、エンドルフィン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH)、メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)、バゾプレッシン、オキシトシン

情動機構の形態的ベースとその障害（図2）

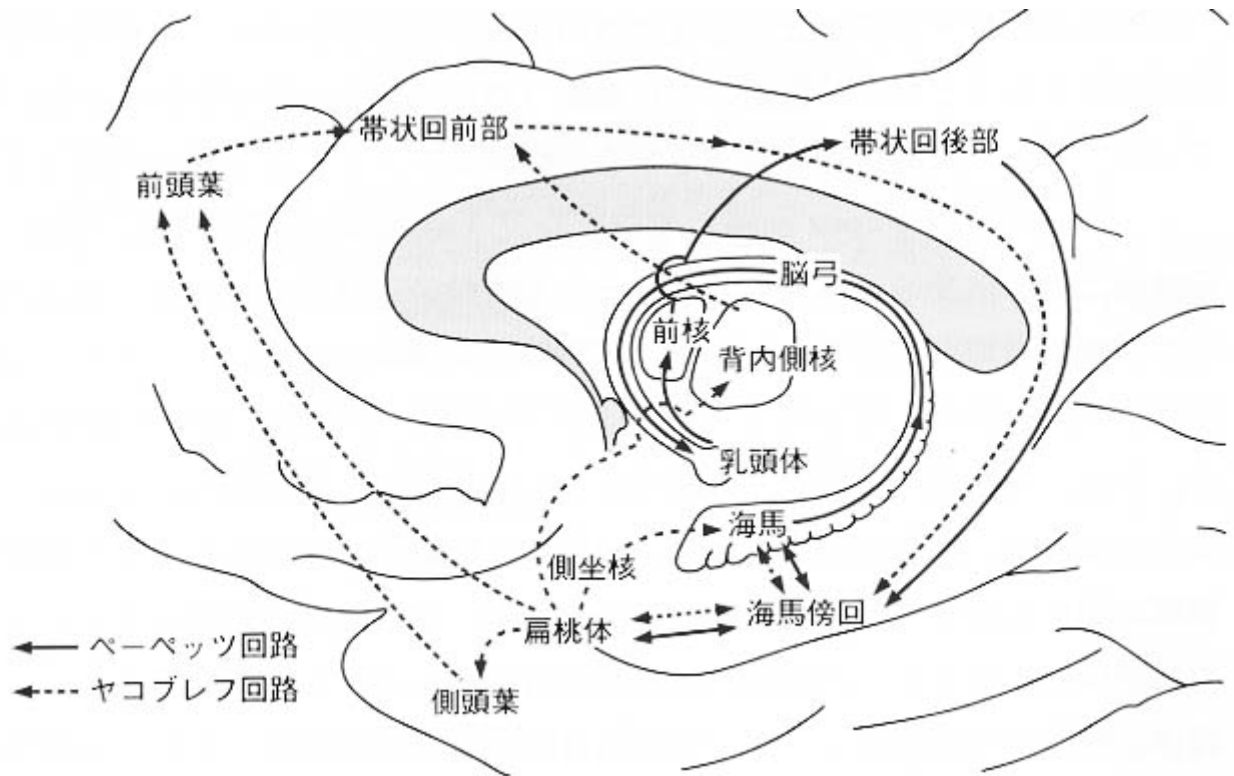


図2: 情動機構を説明するうえでのキーワードとなる構造物とそれらを連結する神経回路 (Papez 回路、Yakovlev 回路) を示す模式図。

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

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

大脳辺縁系

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

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

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

大脳辺縁系の発達異常と高次神経活動

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

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

ヒトの大脳皮質は、新皮質の幅、ひろがり、線維結合などの面において、サルに比べてはるかに高度である。組織学的にみて、神経細胞が密に分布し、錐体細胞の樹状突起がより高度

に分化し、回路網が著しく発達している。ヒトの脳ではヒエラルキーの高い情動系と言語系（パブロフの条件反射第二信号系）が結びつき、外界からの情報を処理し、環境に対して労働する過程で解析力や総合力が格段に高まる。またヒトの新皮質は領域化と層状化にも特徴ある発展がみられる。つまり分析的な知覚性皮質野と後連合野、さらに、前頭前野への発展というように“上向”的にヒトの脳皮質をみたとき、下等動物には存在しないヒトの皮質の高次化された形姿が浮かび上がってくる。ネコでは混在している運動野と体性知覚野が、サルやヒトの皮質機能域では分離し、さらに細分化されてくる。「受動的」皮質におこる諸活動を統合して「能動的」機能を発揮できるように変換・総括する機能もつ皮質領域がヒトで発達してくる。この領域が連合野とくに前頭前野である。

認知と情動と運動について

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

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

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

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

(J. W. Goethe 原文)

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

(森林太郎 訳)

ロゴスとパトス

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

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

臨床精神医学の症例（発症、経過、治療）

・睡眠障害の症例

・摂食障害の症例

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

・うつ病の症例

『気分障害（感情障害）うつ病エピソード』

① Kw 『症例』 女性 30歳

軽症うつ病エピソード (F 3 2 . 0 1)

『初診時主訴』 不安、考え込んで落ち込む

『家族歴』 なし

『既往歴』 なし

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

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

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

『初診時所見、診断とその根拠』、3ヶ月前に就職。職場内の人間関係で悩んでいた時、また夫の転勤の話があり、仕事をやめた。引越しの準備が多忙で落ち込み、気分は不安定になった。未知の地で、不安と疲労感が強まり意欲も起きない。何事にも臆病になり、社会へ出たいという気も薄れてきた。子どもを欲しくても服薬しては子を持つことも出来ないと考え

え込んでますます落ち込んでしまう。知的な印象だがやや暗く笑顔が見られない。食欲不振あり。上記所見とこれまでの経過から軽症うつ病エピソードと診断する。

『治療方針』 受容的支持的精神療法と前医の処方薬の増量で経過をみる。

『治療経過』アモキサピン75mg、クロキサゾラム3mgとやや増薬して症状は改善傾向にあったが家の中の少しのごみも気になり、家の中を片づけようと焦ってしまう。脈拍が90を超えて動悸が気になる等を訴えたため4週後パロキセチン10mg、クロキサゾラム3mgに切り替えた。精神症状は落ち着き身体上の訴えも解消したが暑い季節はいつも消化器症状で悩むといい、食欲低下、吐き気、胃痛、下痢などの症状がみられた。朝なかなか起きられず、何をするのも億劫で、午後になって何かやろうかなと言う気になる。外出したくないし、用事で外出すると疲れて翌日は一日寝込む。パロキセチン15mgに増量し次第に動けるようになり友人や妹を泊りがけで呼ぶことを楽しめるまでになる。しかし独りで買い物に行くのが苦手。仕事で帰りの遅い夫を待っている間ぼーっと過ごすことが多い。落ち込みは無いという。パロキセチンを20mgに増量しクロキサゾラムは1mgまで漸減してX年の年の暮れを迎えた。積極的に何をするでもなく、朝起きて家事を少しやり、夕方元気が出て買い物に行く。特に辛いことも無く、土日は夫と遊びに出かける。胃腸は普通になった。X+1年正月には、楽に買い物ができるようになった。昼間に眠気を感じるとの訴えでクロキサゾラム1mgは隔日の服用とする。X+1年2月初旬、気分には波はあるも全般的に体調は良好と。一年後の春に夫の郷里に戻る予定なのでそれから妊娠を計画したいと。減薬の手始めとしてクロキサゾラムは不安時の頓服とし、パロキセチンを15mgとする。2月下旬独りで旅行し、旅先で夫と合流することが出来た。X+1年3月に入り、不調となり月経前の苛立ちを訴える。クロキサゾラム頓用で対処。パロキセチンは10mgに減。4月、良い感じで毎日の生活が出来ていると。パロキセチン10mg、緊張時、手足に汗をかく時、不眠時にクロキサゾラム頓用。5月初旬良い状態で、パロキセチン5mgに減。6月安定した元気な生活をしており、パロキセチンを隔日とする。7月初旬、気分も体調も安定し良い状態となる。ここで、外来治療をひとまず終了する。

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

(字数：1,966字)

・躁うつ病の症例

Tk③『症例』

62歳 女性 双極性感情障害 (F31.3)

『家族歴』母 躁鬱病。母方の祖母及び伯父、伯母が躁鬱気質。母方従兄一人自殺

『既往歴』 無し

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

『病前性格』 明るく陽気で人を楽しませ笑わせるのが好き

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

『初診時所見、診断とその根拠、治療方針』

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

『治療経過』 B病院のリチウム800mgを漸減し、レボメプロマジン75mgは漸減中止とする。リチウム400mg迄減じ、バルプロ酸100mg、ロフェプラミン20mgで6週目には落ち着き、デイケアで楽しそうにマージャンをやるなど経過良。しかし“早く死にたいと毎日思う。連休に独りであるのが怖い。”など希死念慮、不安感の訴えあり。ロフェプラミン30mgに増量、アミトリプチリン10mg追加で初診より8週目には声が大きく化粧も濃く、服装も派手になる。10週目別居の息子より医師宛に電話あり“入院前と同じように息子を責め、嫁と別れる等のひどい手紙が頻繁に来る。こうなると次第に上がって手がつけられなくなる”と。デイケアでも多弁多動が見られアミトリプチリン、ロフェプラミン抜きバルプロ酸、非定型薬追加で落ち着く。睡眠障害、倦怠感、持続力低下を時に訴えるが問題無く経過。初診から5ヶ月目のX年7月、“もっと飛び跳ねたい、それが躁鬱病たる所以でしょ、物足りないけどこれ位が丁度いいんでしょ”などと明るく言う。過去の病状について、躁の時一番の迷惑行為は、息子と友人に根拠も無く相手を責める罵詈雑言の手紙を書きまくり、切手も貼らずに出した。友人はみな絶交になった。高価な着物を作った浪費が悔やまれるなど語る。その後もデイケアに週6日通う。リチウム400mg、バルプロ酸R400mgを主とし睡眠薬を調節して穏やかに経過する。検査の結果空腹時血糖値170mg/dl、ヘモグロビンA1c6.1%と軽症糖尿病あり、食事指導を続ける。時に手のむくみ、痺れを訴え

るもさしたる変化も無く経過。X+1年8月8日夕方買い物帰りにひたたくりに遭い、財布、鍵、保険証、住民票など一切を盗られ警察で夜遅く迄話を聞かれた。“この事件のショックで変なパワーを貰って元気になった”という。声も大きく、昔懐かしい街をあちこち独りで歩いて来たと、かつての料亭街の現在の様子等楽しそうに話す。自分でも上がってくるのが心配だと。デイケアでもやや攻撃的で当面、バルプロ酸 R200 mg 追加。その後仲間との和を保ち平穏に経過。デイケア職員に対し“自分で判らなくなるから上がってきそうな時は注意して下さい”が口癖である。

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

・ PTSD の症例

戦争（ベトナム、イラク） サリン事件

・ 神経症の症例

Tk② 『症例』

27歳 男性 全般性不安障害 (F 4 1 . 1) (不安神経症)

『家族歴』 母方の従兄が10代でひきこもりになったがその後のことは不明。

『既往歴』 無し

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

『病前性格』 内気 恥ずかしがり

『現病歴』 X-11年7月、高校2年、不登校。友人が出来ない。勉強についていけない。視線が気になる。親の育て方が悪いせいでと母親に暴力。作為体験、幻覚妄想は否定。薬物治療、カウンセリング開始。初診2ヶ月小学校時理由も聞かず叱ったと父を責め暴れ母親が巻き込まれて腰を怪我し入院。半年後服薬拒否しカウンセリングのみとなる。X-7年10月20歳、来院。動悸、呼吸困難等不安発作を訴え治療再開。デイケア開始。自分は精神分裂病だ、親のせいで、親を殺して死ぬと家で暴れる。虚しく、苦しく、淋しく胸が突きあげられて泣き喚き、興奮する。外では緊張しているが家では暴れなくては治まらない。正気に返ると罪悪

感で又いらつくと。夜は寂しい、虚しい、動悸が怖いと母の隣で寝る。X-6年4月、寂しい悲しい、元気出ないと。8月バットでガラス8枚、ビール瓶等割り措置入院になる。4日で強引に退院。暴れたのは眼鏡が見つからず親と喧嘩したから。4ヶ月間落ち着いて通院。処方プロペリシアジン25mg、ノルトリプチリン25mg、プロマゼパム10mg。X-5年1月、家で暴れているとの報せに職員が出向くと胃の具合が悪く癌ではないか不安で暴れたと。4月、専門学校入学するも緊張強く、講義の始まる直前に息苦しくて教室を飛び出し3日で退学。社会復帰出来ない、この世から逃げ出したい、何もせず悔しくて胸が詰まると。昼迄寝てデイケアに来る生活。6月母を殴る蹴るで母筋肉を傷め入院。7月痙攣発作の申告あり、脳波異常疑われB医院へ紹介転院。X-3年8月B医院より脳波正常カルバマゼピン300mg、ジアゼパム6mg処方中と連絡あり。X-1年2月当院へ戻る。手のふるえ、緊張、不眠、不安感、死の恐怖一心臓が悪いのではと不安。良くないことが起こるのではないかと不安等の訴え。6月、少し前からの独り暮らしのアパートから親元へ来ていた時母の“アルバイトでもしたら”の言葉に激怒し暴れ、当院へ“これから家に火をつけて死にます”と電話してくる。父親、保健所に連絡し未然に防ぐ。X年2月交代で申請者が主治医となる。

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

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

『考察』 思春期以来の母への甘えが根底にあっての度重なる過激な不安暴発は年齢と独居の効果からか治まった。しかし、未だに不安が強く他人との交流が出来ないのが大きな問題である。自力で大検全課目、英検2級取得しているが現在の仕事は社会復帰の第一歩だと励む。働く仲間に溶け込めない辛さは増す一方だが一年半勤続している。緊張と不安は主治医との面接でその都度細かく語る。抗不安薬の効果は感じていると言う。最近ではデイケアで

職員に不満をぶつける等顕在化すると共に、恐る恐る合唱に参加する等少しずつ人の和の良さを体得してきている。今後焦らずに社会性を身につけていければと考える。

ジャクソンの階層理論とエイの器質力動論

今世紀のなかばに至って、フランスの精神科医エイ Ey, H. (1900～1977)は、ジャネの心的緊張の概念、フロイトの力動論、ジャクソンの階層理論を結び付け、それを基盤として一段と発展させた学説「器質力動論」organo-dynamisme を発表した。この学説は現在に至るもフランス、アメリカはもちろん日本の若干の精神科医の神経病理学、精神病理学の理論的基礎となっている。

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

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

エイ自身も下記のように疑念をもたらしめている。

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

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

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

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

臨床精神薬理学（小林 著、1997）より

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

すでに述べたように、精神病理学にはいわゆる“記述的精神病理学”と“力動的な精神医学”がある。前者は Jaspers, K. (1883~1969) によって厳密な方法論

が確立された。これは精神現象を先入観念と仮説を排して、もっぱら患者の述べる自覚的体験を治療担当者の心の中に再現させて症状を把握する方法である。この学派は第3章1.6項チュービンゲン学派とハイデルベルグ学派（148～152ページ参照）で詳述したシュナイダー Schneider, K. とグルーレ Gruhle, H. によって飛躍的に発展した。

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

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

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

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

② 病理解剖学的過程がもたらす刺激によって基本的症状が直接引き起こされる。

③ 個々の病的過程はそれぞれ特異的で、単一疾患を構成する。

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

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

Ey によれば、生体と精神は異質の2つのものではなく、精神は生体を含み、そ

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

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

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

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

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

また Ey によれば、神経症も精神病も程度の差はあれ、精神病理学的構造であって、器質的混乱の結果として表出されるとして、表 4-1 に示すように、精神分裂病とともに神経症をも人格の病態として分類している。これは著者小林には理解し難い。さらに慢性精神疾患として、精神分裂病とともに精神病質、神経症を加えていることも、著者小林を当惑させる。詳しくみると、Ey は意識の病理学的表象、すなわち急性精神疾患（発作性疾患、crises, 突発性疾患、accès, 激越状態 états paroxystiques）として、急性神経症性反応（情動性精神神経症）をあげる一方で、人格の病理学的表象、すなわち慢性精神疾患として不安神経症、恐怖

症、ヒステリー、強迫神経症、“全般型”神経症（おそらくこれはいずれの subtype の症状をも有し、しかもいずれにも決め難いものと呼んでいるのであろう）を加えているのである。もちろんこれらを狭義の精神病 *psychose*（分裂病、パラノイア、パラフレニー等々）には加えず、広義の精神疾患 *maladie mentale* の中に含めているが、その精神病者、神経症者に対する病態の説明はほとんど同様である。

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

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

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

③性格の病的形態の臨床は、素因的偏見から始めるべきではない。

..... . .

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

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

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

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

神経症は果たして人格の病態（すなわち自我の解体の段階的変容）であろうか。Eyによれば神経症者は、精神病質者に比べてさらに自己意識の変容度が高く人格の統合が崩れている。すなわち人格が解体され、二重化している。そして神経症的自我とは自我を作るプロセスの奇型であり、その下部水準への退行である。換言すれば、神経症者では自我の属性が他者に所有されている。すなわち自己意識を2つにわか身分身的一方が他者の姿をとっている。神経症的であるとは、“他者とその偽りの歴史に捕らわれの身となった自己意識”をもつことである。この他者は「彼」にとって決して歓迎されているものではないが（この点は分裂病者の意識の中の他者に対する「彼」の態度とは異なるが）、彼にとり憑いて離れようとしない。そして“他者”によってさまざまな“ドラマ”を演じさせられる。

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

じてみせるのである（転換ヒステリー）。

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

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

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

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

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

法的特徴である「反疾病分類主義」がある。

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

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

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

がわずかしみられないが、陽性症状は多彩である。解体が進行した分裂病でも少なくともその最初の段階では華々しい陽性症状“florid syndrome”を示すものが多いが、解体がさらに深まると、さまざまな陰性症状（感情の鈍麻・平板化、思想の貧困、意欲の欠如、快感消失、社会的ひきこもり等々）が出現する。

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

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

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

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

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

はないのである。

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

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

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

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

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

臨床精神薬理学（小林雅文著） 南山堂（1997）より、

神経症 (ノイローゼ、neurosis)

Pavlov の犬を用いた実験神経症は後世に残る仕事である。

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

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

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

82歳の高齢に達したパブロフが、1931年、ベルンで開かれた第一回国際神経学会で、「実験的神経症」として講演したものによると、動物が異常行動、パブロフのいわゆる実験的神経症を起こすのは、非常に強い刺激を与えられるとか、動物が判断に迷うような複雑な刺激を与えると、あるいは延滞条件反射によって制止過程が消耗させられるとか、昂奮過程、制止過程とを相剋させるような条件が与えられるとかの

場合であるという。そして、これらはいずれも、興奮過程と制止過程のどちらか一方、あるいはその両方の神経活動が、弱められるか、混乱におちいらされるかするためだと彼は説明した。要するに、条件反射に参与する大脳皮質の興奮作用と抑制作用とのバランスがとれていることが正常な精神機能の基本であり、この二つの作用のどちらか一方、あるいは二つの作用間の関係に何らかの異常が起こった時に異常な反応が見られるとしたのである。

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

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

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

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

(内村「精神医学の基本問題」より)

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

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

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

Schultz は他者神経症 *Fremdneurose* (外部の影響による)、辺縁神経症 *Raudneurose* (人格の辺縁の身体的なものから起こったもの)、層神経症 *Schichtneurose* (人格の中間層の精神から)、核神経症 *Kernneurose* (人格の中核から) を分かすが、これは大体外的体験反応、器官神経症、内的葛藤反応、神経症、精神病質に当たる。知因神経症 *noogene Neurose* [nous 知力]、実存神経症 *existentielle Neurose* は人間存在の意味や価値を見失って精神的貧困に陥るための神経症 (Gebattel, Frankl)、実験神経症 *experimental neurosis* (Pavlov) は動物にどっちにしてよいか分からぬ課題を与えて起こる落ち着きのなさ、医原神経症 *iatrogene Neurose* (Frankl) は医師が患者に病気の懸念を起こさせるため、社会神経症 *social neurosis* は幼時時代からの家庭環境や家庭外の社会構造による人格発達障害から神経症となるものをいう。植物神経症 *vegetative neurosis* は神経症による感情緊張に伴う植物神経機能障害で、転換神経症のように葛藤を象徴的にあらわして発散するものではないので、現実神経症に入る。それ故、植物神経症状は植物神経失調症、植物神経症、転換神経症のいずれかに分けられることになる。ある患者がなぜこの形の神経症となるかの構造分析を神経症選択 *choice of a neurosis*, *Neurosenwahl*, *choix de la névrose* という。(西丸四方)

ヒステリー 英 *hysteria*, 独 *Hysterie* (西丸)

[^キ*hysteria* 子宮] 心因性反応のある形のもので、はでな症状を呈するもの、神経症はしけた症状のもの。精神症状では意識障害が主で、このほか不機嫌、昏迷、偽痴呆、記憶喪失、神経学的症状には感覚や運動の麻痺、失調、植物神経障害がある、両者混合のものもある。ヒステリー発作は意識障害と痙攣で、精神的発作 *accident mental* ともいう。生物学的にはもともとある原始的機構が心因反応のときに一種の防御反応として現われるものと考えられる。病気になって得をしようという下心 *tendance*, 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は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 [*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 hysterogenic zone, hysterogener Punkt, zone hystérogène はそこを押すとヒステリー発作を起こす点であるが、これは暗示で、どこでもよい。もとは卵巣部や乳房などを圧したが、そこに何か意味があると思われた(性的)。(西丸四方)

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

フロイト Freud, Sigmund 1856~1939 (415)

オーストリアの生理学者、精神病理学者、精神分析の創始者。チェコのユダヤ人系の家庭に生まれ、幼いときからウィーンに移り、そこの大学で医学を学び、1938年ナチスの迫害をのがれてロンドンに亡命。かれは心的過程の病理学的研究から、心的作用の変化を生理学的原因に帰着させて説明する俗流唯物論的な方法をしりぞけて、同時に唯物論一般を否定し、心的作用の研究に客観的方法を用いることをもしりぞけて、主観的理論をたてることになった。心的作用を物質的諸条件から切りはなし、心的過程は物質的過程と並行して存在する独立なものと考えて(精神物理的並行論→並行論)、意識の深層にある特殊な、不可知的な、永久的な心的力が、心的過程を支配しているとみて、ここから精神分析なる理論をつくりあげた。

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

心因反応では動機から今の病的症状が了解しうるごとく(意味を持って)現われるのであるが、精神分析では意識されない動機、コンプレックス complex を想定して、了解されない病的症状にまで了解を広げる。動機は放置されえず、正しく消化されて解消 abregieren されないとそれは当人に不満の苦しみを与えるので、間に合わせの解消をはかる。これはすべて無意識的に自動的に行われるので、防御機構 defence mechanism, Abwehrmechanismus といわれ、想定された無意識の動機からの症状の出現は了解されるものである。間に合わせの解消によ

って現われるものは意識された神経症やヒステリーの症状、あるいは夢である。動機は無意識的なものの場合には了解性が漠然としていて、象徴的に意味づけられるやっとのことでの了解なので、これを解釈 *interpretation, Deutung* という。神経症の症状から無意識の動機を解釈的に想定してその存在が納得され正しく解決されれば動機は解消されるが、このためには同じ動機から出る夢（動機の象徴的出現の意味で神経症の症状と同列のもの）を解釈したり、実験的場面での自由連想 *free association, freie Assoziation, association libre* で動機の姿が知らず知らずに出現するのを発見したりする。症状は全部動機から象徴的に意味づけられ、人間のあらゆる行動も性格もこのように意味づけられる。根本的には動機は無意識の性欲エス *id, Es* で、これを社会的規範、超自我 *superego, Überich* が抑圧 *repress, verdrängen* するのであるが、こういう力の作用も無意識に動く。意識的な心は自我 *ego, Ich* としてこの2つの力の間に左右される。

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

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

躁うつ病、うつ病、鬱と躁

躁鬱病（manic-depressive psychosis）

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

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

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

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

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

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

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

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

の憂うつで身体あるいは器官の不調 devitalization, dysvitalization といわれる。このため身体病としての疾病感、身体的不調——仮面うつ病 masked depression, maskierte Depression, dépression masquée——が現われる。

躁病では爽快と興奮、うつ病では憂うつ（不安）と抑制が組になっているが、爽快と抑制、憂うつまたは興奮が組になれば混合状態 mixed state, Mischzustand, état mixte で興奮性抑うつ、不安躁、躁性昏迷などの形もありうる。更年期にはうつ病が起りやすいが不安な落ち着きなさ、単調な歎き moan, Jammern, geindre のある興奮がよくある。うつ病の自発性や活動の減少を無為 abulia といわないのは習慣である。またうつ病患者は分裂病患者より精神的に影響されにくい点で「自閉的」であるがこれも習慣上自閉といわない。うつ病が精神的状況によって誘発されると心因反応的に見れば、ストレス、根こぎ、実存、引越し、荷おろし、喪失、抑うつであり、体因・内因・心因が併せ考えられ、反応性のものより生氣的 vital である場合には内因反応性気分変調 endoreaktive Dysthmie (Weitbrecht) である。更年期うつ病というと内因性よりよけい身体側に近よる。うつ病の危険は自殺、躁病の危険は向こうみずなやりすぎと脱線行為である。mania, depression は躁病、うつ病というべきときと、躁、抑うつ（状態）というべき場合とある。（西丸四方）

躁うつ病の神経解剖学的考察

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

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

1 情動とその座

ここでまず情動と情動の座について説明を加えたい。なぜならば、躁うつ病の障害部位は

情動の座を巻き込んでいると考えられるし、情動は実験動物で実によく調べられているからである。

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

感覚入力には、外部環境や内部環境を背景として、情動的評価が付加される。この時、ヒトの二次性情動は、多くを学習に依存し、過去の体験により修飾を受ける。そして、その脳内過程には、一次性情動の主要な座である扁桃体と視床下部から構成される辺縁系の基本回路に、前頭葉腹内側部（主に、眼窩前頭皮質）が加わるとされる（永福ら、1998）。トラの叫び声は、動物園で聞けば感動を呼び起こすだろうが、闇のジャングルで聞こえたならば、身も凍るような体験に生まれ変わる。感動が、辺縁系と前頭葉の営みで決定されているがゆえにこの様な違いが生じるのである。

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

2 躁うつ病と前頭前野

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

MRIによる検討では、前頭前野の容積が、重症のうつ病患者（48名）では、健常者（76名）に比べて、7%少なかったという報告がある（Coffeyら、1993）。MRSで同部位に生化学的異常を報告した研究も数多い（加藤、1996）。FDG PETで、脳代謝率を調べたBaxterら（1989）の報告では、左前外側前頭前野（ALPFC）での糖代謝率が、すべてのうつ病患者で健常者に比べて低下していた。しかもうつ病の重症度と糖代謝率との間に負の相関がみられ、うつ病が改善した時には糖代謝率も改善したという。前頭前野、中でもALPFCの血流の低下も数多く報告されている。H₂¹⁵OPETで局所脳血流を測定したBenchら（1992、1993）によれば、うつ病患者（33名）は年齢をマッチさせた健常者（23名）に比べて、左帯状回（前

部) および左 ALPFC の血流が低下していたという。しかも、①精神運動制止の程度と左 ALPFC の血流低下との間に、また②認知機能障害と左内側前頭前野の血流低下との間に、さらに③不安の強さと右帯状回および両側の頭頂葉下部の活動性の亢進との間に、それぞれ相関が認められている。SPECT による血流測定においてもほぼ同様の結果が出ている。高齢うつ病患者ほど左前頭葉の血流低下が著明であったという報告もある (Anstyn ら、1992)。Mayberg ら (1994) は、再発性で治療抵抗性の重症うつ病患者において、前頭部、側頭葉前部、帯状回前部、尾状核の両側性の血流低下、中でも前頭葉下部、側頭葉前部、帯状回などの傍辺縁皮質での著明な血流低下を認めている。

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

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

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

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

3 躁うつ病と皮質下構造

扁桃体

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

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

尾状核

尾状核をはじめとする大脳基底核とうつ病との関係は、この部位に器質性あるいは機能的変化を起こすハンチントン病や多発性硬化症あるいはパーキンソン病に、感情の障害が多くみられることから、古くより関心が持たれてきた。Drevetsら（1992）の上述の研究では、両側尾状核の血流低下も認められており、この結果はBaxterら（1985）の結果ともよく一致している。

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

海馬

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

本文、完

註

* 1. 感情の座

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

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

* 2. 躁うつ病の障害部位

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

* 3. 前頭前野（PFC）系

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

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

* 4. 潜在性脳梗塞（SCI）

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

* 5. 海馬の萎縮

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

1998. 3 No.10 Psychiatric Bulletin 神庭重信

f. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病

1. はじめに

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

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

2. 大脳辺縁系の解剖および機能

大脳辺縁系は古くは旧皮質、古皮質などと呼ばれた脳部がその主体をなし、系統発生的にも下等な哺乳動物からよく発達しているが (図 1)、また、情動脳とも呼ばれていたように情動との関連がよく知られている部位でもある。近年では、それに加えて記憶との関わりも

強調されるようになってきているが、まず、これらの事情を簡単に概観してみたい。

1) 解剖

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

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

大脳辺縁系からの主な下降性遠心路について述べると、**海馬からの出力線維**は脳弓を通過してまず**外側中隔**に投射し、そこでシナプスを介してさらに外側視床下野などの脳幹部へ到達する。**扁桃核からは**、分界条や腹側投射系を通過して内外の視床下部や他の脳幹部へと投射する(総説参照)⁶⁾。

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

2) 海馬・中隔系の機能

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

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

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

3) 扁桃核系の機能

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

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

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

4) 前頭前野の機能^{1,5,9)}

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

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

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

3. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病

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

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

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

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

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

4. てんかん性抑うつ (ictal depression)

てんかんの発作症状として抑うつがみられることがある^{15,16)}。報告はそれほど多くはな

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

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

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

5. おわりに

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

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

文献

- 1) Fuster, J. M. : The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. Raven Press, New York, 1980.
- 2) Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. F., Andermann, F., & Horowitz, S. : The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol, 12 ; 29-144, 1982.
- 3) Heath, R. G. : Brain function and behavior. J Nerv Ment Dis, 160 ; 159-175, 1975.
- 4) 岩井栄一、渡辺譲二、鞆負正雄 : 大脳辺縁系と記憶・学習. Clinical Neuroscience, 5 ; 157-160, 1987.
- 5) Luria, A. P. (鹿島晴雄訳) : 神経心理学の基礎. 医学書院, 東京, 1978.

- 6) 前田久雄：意欲発動. 神経精神薬理, 12 ; 661-672, 1990.
- 7) 前田久雄：総説 中隔と攻撃行動. 九神精医, 23 ; 7-16, 1977.
- 8) 前田久雄：情動と情報処理. 臨床精神医学, 22 ; 1261-1267, 1993.
- 9) 前田久雄、平田健太郎、向野英介：情動行動における前頭前野の役割に関する文献的考察. 九神精医, 27 ; 267-275, 1981.
- 10) Mishkin, M. : A memory system in the monkey. Phil Trans R Soc Lond B 298 ; 85-95, 1982.
- 11) Moore, R. Y. & Bloom, F. E. : Central catecholamine neuron systems : Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. Ann Rev Neurosci, 2 ; 113-168. 1979.
- 12) Moore, R. Y., Halaris, A. E. & Jones, B. E. : Serotonin neurons of the midbrain raphe. Ascending projections. J Comp Neurol, 180 ; 417-438, 1978.
- 13) Penfield, W. & Perot, P. : The brain's record of auditory and visual experience — a final summary and discussion. Brain 86 ; 595-696. 1963.
- 14) Squire, L. R. (河内十郎訳) : 記憶と脳. 医学書院, 東京, 1989.
- 15) Trimble, M. R. : The psychoses of epilepsy. Raven press, New York, 1991.
- 16) Williams, D. : The structures of emotions reflected in epileptic experiences. Brain, 79 ; 29-67, 1956.

(こころの臨床ア・ラ・カルト、1994, Sept.前田久雄)

g. うつ病のモノアミン仮説はどう変わったか

—アミンの欠乏から受容体へ、そして脆弱性—ストレスモデルへ—

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

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

一体何が原因で数ヶ月にわたり、死をも考える程の気分や意欲の低下、快感の喪失、身体的不調が生じるのであろうか。本稿では躁うつ病の基盤にある脳の機能異常や薬の奏効す

るメカニズムを考えるうえで、欠かすことのできないアミン仮説がどう変わったかを紹介し、この疑問に答える手掛かりを提供してみたい。

I. モノアミンと躁うつ病

1. 脳のセロトニンとノルアドレナリン

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

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

2. 初期のモノアミン欠乏説の誕生

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

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

a. ノルアドレナリン欠乏説の登場

まずイミプラミンやイプロニアジドの薬理作用がうつ病の病態を解明する手掛かりとし

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

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

こうした研究成果をもとに、1965年にハーバード大学のシルトクラウトはアメリカ精神医学会誌の第122巻に「感情障害のカテコールアミン仮説」と題する論文を発表した (Schildkraut, 1965)。彼は、「うつ病は脳内のカテコールアミンニューロンのシナプス間隙において作用するノルアドレナリンの量が、何らかの原因で絶対的ないし相対的に減少することによって生じ、抗うつ薬はシナプス間隙におけるアミンの再取り込みや分解を阻害し、その濃度を高めることによって効果を発揮し、躁病は逆にシナプス間隙におけるノルアドレナリン量の過剰によって生じるのではないか」という仮説を提唱した。同じ年にバニイとデーヴィスも同様の仮説を提唱している (Bunney and Davis, 1965)。

b. セロトニン欠乏症

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

c. セロトニンとノルアドレナリンを組み合わせた説

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

これに対して、躁うつ病患者ではもともと脳のセロトニン系の機能が低下していて、ストレスなどによりノルアドレナリン系の機能が低下するとうつになり、逆にノルアドレナリン系の機能が亢進すると躁になるという説も唱えられ注目された。この説では病気になり

易さ（脆弱性といい、おそらくは遺伝子レベルの問題）と発症のメカニズム（病態生理）とを区別している点が特徴である。

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

II. うつ病ではアミンの受容体に異常があるか

1. うつ病患者の脳でアミンは欠乏しているか

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

2. 受容体異常説の登場

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

a. アミン欠乏説の矛盾

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

が解明できるのではないかと期待され、多くの研究者により追及されるようになった。

b. うつ病のβアドレナリン受容体機能亢進説

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

1981年に米国のチャーニィらはそれまでの研究成果をまとめ、「受容体の感受性と抗うつ薬治療の作用メカニズム」と題する論文を発表し大きな話題となった（Charney et al., 1981）。抗うつ薬やECTは慢性投与により、脳のβアドレナリン受容体とくにそのサブタイプのひとつであるβ1アドレナリン受容体数を減少させ、ノルアドレナリンの神経伝達を低下させることにより効果を発揮すると考えられるようになった。

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

3. セロトニン受容体機能亢進説

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

このほかにも、感情障害ではノルアドレナリンニューロンの細胞体や神経終末にあって、神経の活動やアミンの遊離を抑さえ、自己調節のはたらきをしているα2アドレナリン自己受容体に異常があり、抗うつ薬はこの受容体のはたらきを正常化することにより効果を発揮するという説や、β受容体と同様にシンプス後部側においてノルアドレナリン系の神経伝達を担っているα1アドレナリン受容体を介した神経伝達が躁うつ病治療薬の作用点で、これを介した神経伝達が異常に低下するとうつになり、逆に亢進すると躁病になるというα1アドレナリン受容体仮説なども提唱された。

このようにアミン欠乏説とは逆に、ノルアドレナリンかセロトニンの機能亢進がうつ病

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

Ⅲ. アミン機能低下説の再登場

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

1. セロトニンブームとセロトニン機能低下説の再登場

これに対して、ノルアドレナリンやセロトニンの受容体はその後の情報伝達の仕組みが異なっていることが明らかとなった。アミンの受容体は膜に存在するGタンパクと呼ばれる情報を増幅する分子と組み合わさっており、その後細胞内の2次的、3次的な情報伝達のメッセンジャーとなる物質を介してゆっくりと生理的な機能を発揮する。受容体にはさまざまな種類があるが、細胞の中の情報を伝達する経路はどの細胞でも共通していて、数種類に限られ、異なる受容体からの情報が細胞内でクロストーク、すなわち相互作用していることがわかっている。

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

2. セロトニン／ノルアドレナリン機能低下説

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

える（図2）。

3. ドーパミン機能異常説

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

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

いずれにしてもこれらの神経系は相互に機能が関連しているので、どれもなんらかのかたちで躁うつ病の発症に関与していると考えるのが妥当であろう。

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

おわりに——遺伝子レベルの研究から、包括モデルへ

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

このように生体内では神経系と内分泌系、免疫系の3つが相互に関連しあって情報を伝達し、種々のストレスに対する防御機構として働いているが、躁うつ病もこれらの系に異常が生じているものと推定される。最近ではストレス刺激により遺伝子レベルでの変化つま

り長期に持続する蛋白合成の変化が生じることも明らかとなり、遺伝的な脆弱性と心理社会的ストレスを組み合わせた病因モデルの物質的基盤が示され、より包括的なモデルと、それによる新たな治療法、治療薬の開発が可能となりつつある。

参考文献

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

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

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

(こころの臨床ア・ラ・カルト、1994, Sept. 田島 治)

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

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

躁うつ病治療薬の歴史の項で触れたが、1950 年代後半に、より良い抗精神病薬を得るため chlorpromazine の構造を一部変えた薬剤を合成し、臨床応用した。この薬剤は分裂病のため諸症状を改善することはなかったが、その代わりうつ病の若干の症状を著明に軽減した。これが imipramine であり、モノアミン仮説の端緒となった。当初 imipramine の抗うつ効果として考えられたものは、本剤による脳内 monoamine 再吸収阻害作用であった。すなわちうつ状態とは神経端末からシナプス間隙に放出される monoamine が正常者より著しく再取り込みされ、したがってより早く不活性化されてしまう状態であること、換言すれば生物活性をもつ noradrenaline (以下 NA と略)、serotonin (5-hydroxytryptamine, 以下 5-HT と略) の脳内での減少が神経伝達を停滞させ、これがうつ病を起こすとする考え方であった。ところで

imipramine はシンプス間隙に放出された NA, 5-HT の再取り込みを阻害する結果これらのアミン量を増やすので、今までうまくいかなかった神経伝達が円滑にいくようになり、これがうつ病を改善させるとの解釈であった（図 1-5）。その後この取り込み阻害作用と治療効果が時期的にずれることが明らかになったので、この古典的仮説は否定されているけれども、これをきっかけに imipramine 類似薬すなわち一連の三環系抗うつ薬が合成された。

次に脳内 monoamine を不活性化するもの一の機構として酵素による分解があげられるが、その分解酵素の一つである **monoamine oxidase (MAO)** の活性の異常な高まりが **monoamine level** を低下させるので、これがうつ状態を発現するものと考えられた。事実 MAO の活性を阻害する薬物すなわち MAO inhibitor (MAOI) は、結果的に脳内 monoamine level を高めるのであるが、とにかく抗うつ作用を示した。本剤使用の発端は結核の治療薬の iproniazid であり、1952 年 Delay, J. らは同薬剤を投与された結核患者に気分の高揚と食欲の亢進を見出した。しかし肝毒性のため使用は中止された。これを契機にうつ病の治療薬として多くの MAO 阻害薬が合成されたが、肝毒性のためそのほとんどの薬剤の使用が中止された。現在わが国で発売されているのは safrazine だけであって、難治性うつ病や遷延性うつ病に限り一部の臨床家が三環系抗うつ薬と併用して投与している。しかしながら当初推定されたうつ病患者における monoamine 代謝関連酵素の活性の異常は、その後の研究では認められていない。すなわち血漿や脳脊髄液 (CSF) 中の dopamine- β -hydroxylase (DBH) 活性あるいは赤血球の acatechol-o-methyltransferase (COMT) 活性はうつ病と対照者との間に著明な差はないし、血小板の MAO の分析では当初うつ病患者ではこの活性が亢進していると報告されたが、その後の研究では構想の活性は家系と密接に関連しているけれども、うつ病躁病とは関連がないことが明らかになった。

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

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

1) 5-HT 代謝の異常

1960 年代の CSF を用いた研究では、うつ病患者における 5-HT と 5-HIAA 濃度が正常者

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

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

死後脳を用いた研究は、CSF の研究とは別の意味での問題点をもっている。特に自殺者の場合、うつ病の既往をもっていたとしても、自殺した時点で本当にうつ状態にあったかどうか不明である。というのは、自殺者の若干は、死直前に通院加療を受けていないからである。またすでに記載したように、うつ病の回復期にも自殺しばしば認められることから、うつ病発現に関与している生化学的変化は、自殺時点（すなわち回復期）では正常域に近づいている可能性もある。

2) catecholamine 代謝の異常

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

ところで、三環系抗うつ薬のシナプス間隙における NA、5-HT の再取り込み阻害作用 (図 1-5、表 1-5) については既述したが、これが投与後ただちに起こってくるのに対し、抗うつ作用の発現は 1～3 週間投与してからでないと認められないので、これら amine の取り込み阻害の対象の amine に対する選択性の違いは、臨床効果の違いと関連するのかもしれない。例えば第二級 amine に属する desipramine, nortriptyline は NA 取り込み阻害はきわめて

著明であるが、5-HT 取り込み阻害は軽度である。そしてこれらの薬物は意欲賦活作用をより著明にもっている（表 1-5）、狭義の気分障害（病的な悲哀感、抑うつ感、孤独感等々）に対する治療よりも、精神運動抑制、意欲減退等に対する治療に向くといわれる。その一方、第三級 amine に属する imipramine, clomipramine のように他の抗うつ薬に比べて 5-HT 取り込み阻害がきわめて著明な薬剤（表 1-5）は、狭義の気分障害に対する治療効果が大きいといわれる。このように三環系抗うつ薬に限って言えば、おのおの amine に対する阻害効果の違いに対応して治療効果が異なってくるのだが、これがどのような仕組みによるのか、あるいは偶然そのような組み合わせになったのか、現在のところは不明である。

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

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

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

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

多くの研究において三環系抗うつ薬の慢性投与は、共通してラット脳の β 受容体（小脳以外のすべての脳部位の β 受容体の約 60%を β_1 が占める）を減少させることを確認した。この理由として、ラット脳における β 受容体の減少は、三環系抗うつ薬による NA のシナプス間隙における取り込み阻害の結果、同間隙内の NA 量が日数の経過につれて増加し、一定 level に達した時に feedback mechanism によって二次的に生じてくるものと推測されたが、iprindole のように再取り込み阻害効果のないものでも何故か β 受容体の down regulation を

引き起こすので、前記の推測では不十分であろう。いずれにしても抗うつ作用が認められる時点で β -receptorのdown regulationが発現するため、一部の研究者は β -receptorのdown regulationが抗うつ薬の作用機序であると提唱した。換言すれば β -receptorのup regulationが抑うつ状態をもたらすということになる。しかし β 受容体の働きは、主として心機能の促進、脂肪分解促進（いずれも β_1 ）、平滑筋弛緩（ β_2 ）にあって、中枢作用は不明である。例えば β 遮断薬のうちプロプラノロールpropranololは容易に中枢に移行し、実験動物に大量投与するときは鎮静をもたらすが、それが脳内の β 受容体を遮断（結果としてdown regulationと同じ）した結果かどうかは不明である。加えて、ヒトに投与した場合には、抗不安薬の代償効果は認められるが（208～209ページ参照）、抗うつ効果は示されない。したがって各種抗うつ薬の慢性投与の結果 β 受容体のdown regulationが認められても、それで抗うつ作用を説明することはできない。

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

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

抗うつ薬にみられる5-HT₂receptor down regulationは、もちろんこれら薬物の作用機序と直接つながるものではない。まして5-HT₂receptorのup regulationがうつ状態を誘発する可能性は臨床では明示されていない。しかしながらうつ病の中のある一定の症状の発現とその持続を抗うつ薬が抑制していく過程に、このdown regulationが随伴してくる可能性は否定できない。

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

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

た。

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

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

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

臨床精神薬理学（小林 著、1997）より

躁鬱病における感情障害について

二大精神病である躁鬱病には、生物学的深刻さは浮き彫りにされておらず、崩壊には至っていない第二信号系（パプロフ流）の解放ないし抑制であろう。ジャクソン流のヒエラルキーの位置づけは比較的"より単純で次元の低い"ものであろう。躁鬱病は爽快と憂鬱、行動の増減（興奮と抑制、思考一言語行動なら奔逸と抑制）が対をなす主症状を呈する。躁病では爽快と興奮、鬱病では憂鬱（不安）と抑制が組になっている。この躁鬱病にみられる情動障害は、分裂病にみられるそれとは質的に異なったものである。前者はバランスは崩れているが感情は<ずっしりと重く、厚みがあり、人間的なもの>が感じられる。後者は対照的に<碎けやすく、薄脆で不人情的>で定型を失っている。躁鬱病は、辺縁系および連合野—視床下部—脳下垂体を主座とするアミン/ペプチド系の分泌調節の障害が

気分変調の基調をなすものと思われる。事実、臨床的にモノアミン系の神経終末にあるトランスポーターやモノアミン酸化酵素が抗鬱薬の作用点であることが知られている。さらに想像をたくましくすれば、神経細胞とくにモノアミン・ニューロンの phenotype が決まり、その数も決定した後の発達期の障害、すなわち、ホルモンや伝達物質とそれらの受容体（レセプター）の数量のバランスが決定される時期における、脳内の比較的広範囲の障害であろう。

本疾患の本態を考えてみるに、脳幹のアミン系、とくにインドールアミン（セロトニン）系の機能調節異常および視床下部－脳下垂体－副腎皮質系（HPA系）、一甲状腺系（HPT系）、一性腺系（HPG系）を主とするホルモン分泌調節障害による機能異常という諸要素の変調が基盤になっているものと考えられ、種々の仮説が提唱されている。脳梁下領域における形態異常の所見も報告されている。

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

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

加藤忠史（理化研）ミトコンドリア、Transgenic mice, 第三脳室周囲(SCN, PVZ, PVN, LH)

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

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

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



[はじめに](#)



[4-4-1 精神分裂病](#)

[A. 分裂病の遺伝子はどこまでわかったか](#)

[B. 分裂病の神経解剖学的研究: 神経発達仮説](#)

[C. 分裂病のドーパミン仮説の現状](#)



[4-4-2 躁うつ病](#)

[A. 躁うつ病の遺伝子はどこまでわかったか](#)

[B. 躁うつ病の神経解剖学的所見](#)



[おわりに](#)



[文献](#)

はじめに

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

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

4-4-1 精神分裂病

A. 分裂病の遺伝子はどこまでわかったか

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

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

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

1995)。ただし最近では、VCFSに関連して躁うつ病が多く現れるという報告もある。

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

B. 分裂病の神経解剖学的研究: 神経発達仮説

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

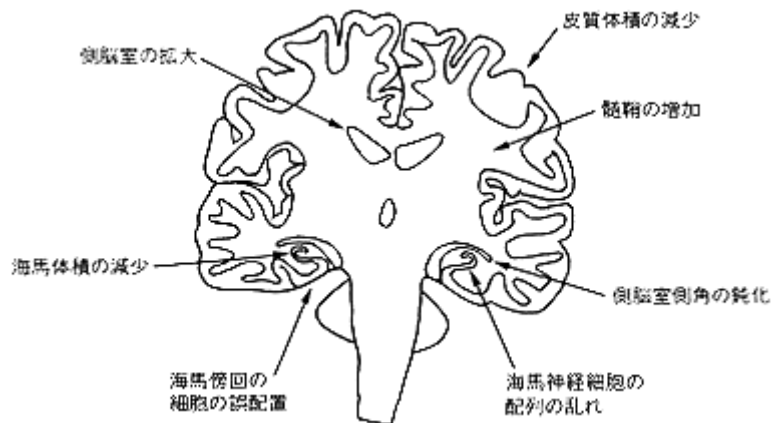


図1 分裂病に見いだされている脳病理所見 (Heyman, I. et al., 1992 より引用)

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。

4-4-2 躁うつ病

A.躁うつ病の遺伝子はどこまでわかったか

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

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

B.躁うつ病の神経解剖学的所見

a.躁うつ病と前頭前野

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

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

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

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

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

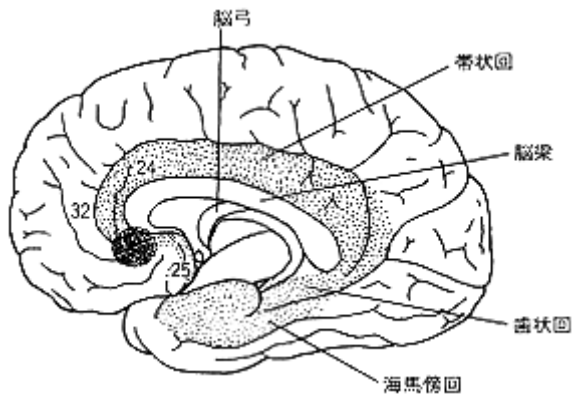


図2 大脳半球の内側表面

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

前頭前野は大脳基質核や辺縁系などと密接な神経ネットワークを形成しており、これらのループ機能の障害が躁うつ病の広範囲にわたる臨床症状の形成に重要な役割をもつのかもかもしれない。あるいは、前頭前野の機能障害が、皮質下の障害により二次的に生じている可能性も十分考えられる。そこで以下に、躁うつ病の皮質下の構造について行われた研究を紹介したい。

b.躁うつ病と皮質下構造

(1) 扁桃核

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

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

(2) 尾状核

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

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

(3) 海馬

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

c.躁うつ病のモノアミン仮説の現状

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

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

おわりに

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

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

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

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

註 1)

視床下部-下垂体-副腎系(HPA系)は自律神経系と並ぶストレス応答システムである。周知のように、Selyeは、副腎から放出されるグルココルチコイドは、危急反応において生体防衛的に作用することを明らかにした。また、グルココルチコイドは海馬に高密度に分布するステロイド受容体に結合し、視床下部へネガティブフィードバックをかけ、ストレス応答を弱める作用をもつ。ところが、グルココルチコイドが過剰に、かつ長期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) Matthysse, 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

i) D₁受容体群

D₁受容体は、³H-フルペンチキソールでラベルされ、抗精神病薬のなかでは phenothiazine 系薬物が比較的親和性が高いものの、butyrophenone 系や benzamide 系は低く、臨床用量と受容体への親和性には相関がない。このため、分裂病のドパミン仮説としては D₂受容体が主に研究され、D₁受容体についてはほとんど顧られていなかった。しかし、SKF-38393 や SCH23390 のような D₁に選択的な作動薬や拮抗薬 (respectively) が開発されてから、次第にその重要性が指摘されるようになった (表 3)。また、受容体の遺伝子クローニングによって、この受容体に薬理的には類似しているが、これとは別の D₅受容体の存在が確認され、それぞれの役割に注目が集まっている。

(1) D₁受容体

行動薬理学的研究で、D₁の拮抗薬が、動物で多動や常同作動などの D₂作動性の行動を抑制し、D₂のみの拮抗作用と思われていたカタレプシーを出させるこ

と、また、D₁作動薬のD₂作動薬の間には相乗効果があることなどがわかり、現在ではD₁受容体とD₂受容体は機能的に独立しているものの、脳内では相互に協力しあってドパミン機能を営んでいると考えられている。

D₁受容体の分布は、線条体や側坐核、嗅結節に多く、黒質網様層にも存在する。D₂受容体群とは異なり、自己受容体としては存在しないと考えられている。ヒトの前頭葉皮質ではD₁はD₂よりも10倍も多く、D₂が皮質第・層にのみ存在するのに対して、D₁はI、II、III a、V、VI層と広く分布し、前頭前野における認知や記憶機能に重要な役割を果たしていると考えられ、分裂病においても何らかの障害を受けている可能性がある。

分裂病の死後脳ではD₁受容体密度は変化していないと報告され、分裂病とこの受容体の異常とを直接示唆する所見には乏しい。しかし、分裂病の脳でD₁受容体作動薬のSKF-38393刺激によるアデニル酸シクラーゼ活性の亢進の報告があり、D₁と情報伝達系との共役の障害が指摘されている。D₁受容体に比較的親和性の高い抗精神病薬には、chlorpromazine、thioridazine、zotepine、clozapine、fluphenazine、thiothixeneなどがあるが、このうちfluphenazine、thiothixeneは特に選択性が高い（表4）。

(2) D₅受容体

D₅受容体は、ラットで当初言われたD_{1b}受容体に相当する。ドパミンそのものへの親和性がD₁よりも10倍高いというが、拮抗薬の抗精神病薬に対してはどの薬物もD₁受容体とほぼ同様の親和性を示す（表4）。この受容体に選択性の高い薬物はまだ見出されていないため、その分布を知るにはmRNAの分布から推測するしかない。D₁受容体と異なり、D₅受容体は発現量が少ないものの、海馬や乳頭体に比較的多く発現している。また、脳以外にも末梢リンパ球で発現しており、その機能は不明であるが、この受容体に親和性の高い薬物が投与された場合、脳への移行前にリンパ球への結合を考慮する必要がある。その他に、D₅受容体には2つの偽遺伝子が存在することが知られている。

ii) D₂受容体群

かつて³H-spiroperone、³H-sulpiride、³H-haloperidolなどでラベルしていたD₂受容体は情報伝達系としてGiに共役し、アデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMPの産生を抑えることが知られていた。しかし、D₂受容体に薬理的には類似するもののこれとは異なるD₃とD₄受容体の存在が確認され、その脳内分布や抗精神病薬への親和性から、錐体外路系副作用に関連が深いD₂よりもむしろD₃やD₄に抗精神病作用が関係しているのではないかと議論されるようになった。

(1) D₂受容体

1988年にアドレナリンβ₂受容体遺伝子を用いてラットD₂のcDNAを捜し出したのがドパミン受容体遺伝子のクローニングの最初の報告である(表2)。その後、RNAスプライシングによって29アミノ酸の有無による長短2つのD₂受容体が発現していることが分かった(図2)。現在までのところ、この長短2つの受容体の薬理的性質の明らかな違い見出されておらず、各抗精神病薬の親和性に有意な差はない。しかし、この差がG蛋白との共役に関与している第3番目の細胞内ループの位置にあるため、G蛋白との共役に差があることが予測されるが、今のところそういった報告はない。むしろ、プロテインキナーゼCによる影響や受容体刺激後の脱感作の様式に差があるとの報告がある。また、組織における発現では、短い受容体が下垂体で12~15%であるのに線条体をはじめとする他の部位では20~30%と発現の程度に差があることがわかっている。

Seemanらは、ヒトや動物の脳組織や遺伝子発現させた培養細胞のD₂受容体を用いて³H-nemonaprideと³H-siperone結合を行ったところ、前者が後者の約2倍の結合数(Bmax)を示すことから、前者はD₂受容体のmonomersに結合するのに対して後者はdimersに結合することを反映していると考察した。これは、従来の受容体結合実験のbutyrophenone系薬物とbenzamide系薬物の結合数の違いを説明するのに役立つが、生体内で実際にD₂受容体がmonomers/dimersの存在形態を取っているのかどうかは不明でさらに検証が必要であろう。

これまでの抗精神病薬の多くはD₂受容体への親和性が強く、抗精神病作用も錐体外路系副作用もこの受容体遮断のためと考えられていたが、最近ではclozapineに代表されるようなD₂以外のドパミン受容体亜型への遮断作用を持つ薬物の開発が進められている。そうしたなかでD₂受容体はますます錐体外路系の副作用との関連を指摘されることが多い。例えば、最近、ドパミンD₂受容体を分子生物学的手法で欠損させた(ノックアウト)マウスを作成したところ、パーキンソン病様の運動緩慢を示すようになったという報告がある。今後、D₂受容体と抗精神病薬によるパーキンソン症状との関連を検討するのに有力な動物モデルになると考えられる。

抗精神病薬を動物に慢性投与すると、受容体遮断の代償作用として脳内のD₂受容体数が増え(up-regulation)、行動上はドパミン作動薬に対する過感受性が生じる。これは、臨床的には遅発性ジスキネジアの発現機序と考えられている。この時、D₂のmRNAについては増加するという報告と不変とする報告があり、結果が一定していないが、受容体の合成の場であるmRNAが増加している可能性は高いと思われる。しかし、不可逆性に受容体を阻害する薬物を加えてその代償を調べたデータでは、受容体の合成も分解も共に低下しており、受容体数の増加はむしろ分解の低下によるという報告もある。

iii) ドパミントランスポーター (DAT)

神経伝達物質として放出されたモノアミンの一部は再びシナプス前へ取り込まれるが、その機序については最近まで不明の点が多く、その部位についても概念的に取り込み部位と呼んでいた。しかし、その部位が特異な構造をした膜蛋白であることがクローニングによって明らかになり、トランスポーターと呼ばれるようになった。この蛋白は、N末端もC末端も細胞内にあり、膜を12回通過する疎水性のアミノ酸配列を持つ一次構造をしており、これはドパミン以外の神経伝達物質のトランスポーターにも共通している。(図2)。動物でのDATの分布は、線条体、嗅結節、側坐核で多く、黒質、扁桃核、視床下部でもみられるが、mRNAはほとんどドパミン細胞体の存在する中脳(黒質緻密層と腹側被蓋野)に存在し、他の脳部位ではみられない。ドパミンの輸送は、 Na^+ と Cl^- イオンの流れと共役している。つまり、DATの細胞外表面に Na^+ 、ドパミン、 Cl^- の順で結合すると蛋白のコンフォメーションが変わって結合部位が細胞内へ向き、結合していたものが細胞内へ離れて行き、再び結合部位が細胞外へ向くという説である(Boja et al.,1994)。

ドパミンのトランスポーターは、コカインの作用部位として注目されており、精神症状にも関連が深いと考えられている。しかし、コカイン慢性投与した場合にDATの密度には影響を受けないという報告が多い。また、分裂病の死後脳の研究では、側坐核や尾状核でドパミンやノルアドレナリンのトランスポーターの**Km**や**Vmax**がともに増加しているとの報告がある一方、DAT密度を直接測定した結果では不変との報告が多い。しかし、パーキンソン病のPETや死後脳研究ではDATは減少しており、その程度は臨床症状とも関連していると言われ、DATはドパミンニューロンの脱落の指標となりうる。

表5にDATに対する各種薬物の親和性を示す。これによると、抗肥満薬のマジンドールやコカインが親和性が高く、抗精神病薬の中ではpimozideが比較的親和性が高い。ちなみにこの薬物は、抗幻覚妄想作用だけでなく賦活作用も併せ持ち、慢性投与でプロラクチン放出を抑制したり、 D_2 受容体感受性を低下させるなどドパミン遮断とは逆の作用が指摘されているが、これはDATへの作用によるものかもしれない。ノルアドレナリンやセロトニンのトランスポーターに親和性の高い抗うつ薬はDATには高くない。

(抗精神病薬の使い方、大月三郎監修・藤原 豊著。1996)

精神病と受容体（レセプター）

受容体過感受性仮説

Receptor hypersensitivity hypothesis

受容体過感受性仮説とは

躁うつ病などの感情障害や精神分裂病の病態としてアミン神経伝達の異常が想定されているが、アミンの合成、分泌の異常が必ずしも明確ではないので、アミン情報を受け取る側である受容体の過感受性がそれらの精神障害の病態ではないかという仮説である。

精神分裂病のドーパミン受容体過感受性

精神分裂病治療薬はドーパミン D₂や D₄ 亜型とよばれるドーパミン受容体を占拠し、ドーパミン神経情報の伝達を阻害する薬効を有し、また、精神分裂病死後脳の線条体における D₂や D₄ 受容体密度は増加していることが知られており、精神分裂病においてドーパミン受容体過感受性が存在すると考えられている。近年開発された非侵襲的脳機能解析法としてのポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET）を用いた解析でも、抗精神病薬服用中の精神分裂病患者線条体の D₂や D₄ 受容体はそれらの抗精神病薬により占拠されていることが脳画像学的に証明されており、また、必ずしも一致をみているわけではないものの、PET 画像での D₂ないし D₄ 受容体結合強度が精神分裂病者の線条体を中心とした領域で増加していることが報告されてきており、ドーパミン受容体過感受性仮説が支持されている。ただし、精神分裂病はおもに思春期に発症するので、このドーパミン受容体過剰発現が生来性であるのか、それとも発症時に突然増加するものであるかという点も含めて、この仮説では思春期発症の理由を説明しづらいという難点が指摘されている。最近、細胞構築学的研究から脳形成時期における何らかの障害が精神分裂病の発症と関連している可能性が指摘され、神経発達学的病因仮説とよばれているが、新生児期に両側の海馬を破壊したラットが生殖可能な時期になってはじめて対照にくらべ、アンフェタミンに対する行動学的反応が過剰となり、その異常は抗精神病薬の投与で阻止できることから、発達期の海馬破壊に対する代償的な神経回路の変化が成長後にドーパミン神経伝達や受容体機能を亢進させる可能性があることになり、精神分裂病のドーパミン受容体過感受性仮説が思春期発症という面でも矛盾しない可能性があることになる。

感情障害のセロトニン受容体過感受性

躁うつ病などの感情障害死後脳のセロトニン濃度は不変であることから、後

シナプスのセロトニン受容体および細胞内情報伝達系機能の低下が感情障害の病態を形成するのではないかと考えられ、セロトニン受容体機能の研究がおこなわれてきたが、セロトニン_{1A}受容体（5-HT_{1A}）の機能低下が見出される一方、5-HT_{2A}受容体機能の亢進が確認されるに至っている。感情障害における5-HT受容体過感受性仮説は発症前からセロトニン神経伝達の低下と受容体機能の亢進が同時に存在していて平衡が保たれているが、ストレスに曝されてセロトニンの分泌が亢進し、受容体感受性がそもそも亢進しているため、セロトニンの情報伝達の異常をきたすという説であるが（図1）、少なくとも動物実験の結果ではセロトニン神経伝達低下のための代償的な5-HT_{2A}受容体機能の亢進である可能性は否定的である。

感情障害における視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進とセロトニン受容体

感情障害には視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進が見出されることが多く、最近の研究でもうつ病死後脳の視床下部室傍核におけるコルチコトロピン遊離促進ホルモン陽性細胞が増加していることが報告されており、また、MR画像で計測した副腎の容積がうつ症状に連動して増加していることが報告されている。最近、この副腎皮質機能亢進と、5-HT_{1A}受容体機能低下や5-HT_{2A}受容体機能亢進とが密接に関連していることが明らかにされている。ラット海馬の5-HT_{1A}受容体メッセンジャーRNAの発現は副腎摘除で増加し、コルチコステロンを補充することでその増加が阻止されることが明確にされているばかりか、慢性的な心理的ストレス負荷でその5-HT_{1A}受容体密度が低下することも明らかにされている。一方、ラットへのコルチコステロンやコルチコトロピンの反復投与、ならびに長時間の回避不可能なストレス負荷の反復処置が大脳皮質の5-HT_{2A}受容体密度を増加させ、副腎摘除はこれらの5-HT_{2A}受容体機能の亢進を阻止することが明らかにされている。したがって、セロトニン受容体過感受性仮説は、感情障害の発症前から視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進を起ししやすいストレス脆弱性があり、そこにストレス負荷が加わると、視床下部－下垂体－副腎皮質系の機能亢進と5-HT_{2A}受容体機能の亢進が生じ、感情障害を発症するというように修正して考えられるようになってきている。そのストレスに対する脆弱性は幼若期のストレス性刺激に対する脳の可塑性や遺伝的要因が決定因子となっていると考えられている。

（三國雅彦）

二次メッセンジャー仮説

Second messengers

二次メッセンジャーとは

情報処理システムとして神経細胞を眺めると、細胞膜受容体に細胞外情報物質である神経伝達物質が結合して、膜イオン透過性の変化あるいは新たな情報伝達物質（細胞内情報伝達物質）の生成が起こり、種々の細胞内酵素の活性が調節され、細胞外情報が細胞内情報に転換されることになる。このシステムのなかで、神経伝達物質の受容体刺激から生じた細胞内情報伝達物質を二次メッセンジャーという。

二次メッセンジャー系は受容体結合性イオンチャネルにくらべゆっくりと持続的な情報伝達を担っていることが特徴であるが、厳密には、①ある特定の酵素が存在すること、②代謝物質を分解する特異な代謝経路があること、③神経伝達物質に反応すること、④特異的経路が薬理的（アナログ、阻害物質の投与）に証明できること、⑤結果としてある特定の変化を起こすこと、の5つの基準を満たすものが、二次メッセンジャーであると考えられている。

種々の神経伝達物質のもたらす情報は、これらいくつかの二次メッセンジャーの増減に変換され（表①）、最終的に受容体-信号変換系へフィードバックされたり、フィードフォワードされて遺伝子発現に影響を与えるのである。

表① 各種神経伝達物質受容体と二次メッセンジャーの変化

サイクリック GMP 生成促進	β_1 、 β_2 、 β_3 、 D ₁ 、D ₅ 5-HT ₄ 、5-HT ₆ 、5-HT ₇ A ₂ E ₁ 、E ₂ H ₂ AT ₁
サイクリック AMP 生成低下	α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2c} 、 α_{2D} D ₂ 、D _d ? 5-HT _{1A} 、5-HT _{1B} 、5-HT _{1D} 、5-HT _{1E} 、 5-HT _{1F} m ₂ 、m ₄ A ₁

IP₃/DG 生成促進

mGluR₂、mGluR₃、mGluR₄、
mGluR₆、mGluR₇、mGluR₈、
α_{1B}、α_{1c}、
5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2c}
m₁、m₃、m₅、
H₁
mGluR₁、mGluR₅、
NK₁、NK₂、NK₃
AT₁

α、β：アドレナリン受容体、D：ドーパミン受容体、5-HT、5-HT₁：セロトニン受容体、m：ムスカリン性アセチルコリン受容体、H：ヒスタミン受容体、mGluR：代謝型グルタミン酸受容体。NK：タキキニン受容体。AT：非ペプチド性アンジオテンシン受容体

G 蛋白と二次メッセンジャー

二次メッセンジャー系をもつ受容体は細胞膜に存在し、よく知られているものの多くは、その分子構造から 7 回膜貫通 - G 蛋白連関型（蛇行型：serpentine）

受容体とよばれ、G 蛋白〔グアノシン三リン酸（guanosine triphosphate : GTP） - binding protein〕と共役している。非活性 G 蛋白は GDP と結合しているが、神経伝達物質が受容体に結合することにより GDP が解離し GTP が結合する。

G 蛋白は α、β、γ の三つのサブユニットからなり、α サブユニットの違いからアデニル酸シクラーゼ（AC）を刺激する G_s と抑制する G_i、ホスホリパーゼ

（PL）Cβ を刺激する G_o、G_q、サイクリック GMP ホスホジエステラーゼを刺激する G_t などがある。受容体刺激を受けた G 蛋白は GTP 結合型 α サブユニットと βγ サブユニットに解離し、これらサブユニットが活性化 G 蛋白として酵素の活性制御やイオンチャネルの開閉に作用する。

これらの G 蛋白が関係する二次メッセンジャーにはサイクリック AMP、ジアシルグリセロール、イノシトール三リン酸（inositol triphosphate : IP₃）、サイクリック GMP などがあるが、最近ではアラキドン酸代謝物、一酸化窒素（nitric oxide : NO）も二次メッセンジャーとして考えられている。

精神疾患と二次メッセンジャー系の変化

うつ病患者における低体温、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone : ACTH）/コルチゾル反応不良、コルチゾルの基礎値が高いことなど

から $5HT_{1A}$ -Gi-AC 系の感受性低下と $5HT_2$ -Go-イノシトールリン脂質代謝系の感受性亢進に関係があるのではないかという報告、うつ病者の血小板の AC 活性が対照者より低いとする報告、躁うつ病患者の死後脳において Gs の α サブユニット (α_s) レベルが対照にくらべて高く、その機能亢進を示唆する報告、うつ病で自殺した患者での α_s サブユニットレベルが対照より高いという報告などがあり、AC 系の異常が感情障害と関係するようと思われる。

また、抗うつ薬が有効であるパニック障害や心的外傷後ストレス障害においても血小板の AC 活性の低下が報告されている。気分安定作用をもつリチウムは Gi を介して AC 活性を下げるとされ、抗うつ薬は必ずしも一致した知見ではないが AC 活性を低下させるという報告がみられており、治療の観点からも AC 系の異常と感情障害やその周辺疾患との関連が推測される。

慢性的アルコール摂取はサイクリック AMP 産成低下と AC の感受性低下を引き起こし、アルコール依存症者では、リンパ球や血小板の AC 活性低下が示唆され、血小板の Gs レベルが対照者とくらべて低く、血小板 AC 活性がアルコール依存症の予測因子になりうると期待されている。

ドーパミンの D_1 受容体は G 蛋白の $\beta\gamma$ サブユニットを介して D_2 受容体のリガンド結合に影響を与えている (D_1 - D_2 連関) が、精神分裂病患者の死後脳では正常者にくらべ、その連関が低いことが報告され、左被殻の Gi あるいは Go の機能低下の報告と考えあわせるとドーパミン-AC 系の機能亢進が疑われる。また別の研究でも左海馬傍回での α_s と AC の結合亢進が推測されていることはそれを支持するものであろう。

ここにあげたいいくつかの所見はまだ、確定されたものではなく、更なる研究が必要である。とくに二次メッセンジャーに伝達された情報は、複雑なネットワークを介して、複数の反応を引き起こす点に注意しなければならない。一つの神経伝達物質が複数の細胞内効果器に作用し、逆に複数の受容体が一つの効果器に作用する、あるいは、PLC β 賦活によって PKC が刺激され、 β 受容体と Gs の解離が起こる (down regulation) といった二次メッセンジャー系のあいだの相互作用もある。したがって、二次メッセンジャーの変化が、すなわちある神経系の変化をあらわしていることにはならず、複雑な関係にあることを考慮して解析がおこなわれる必要がある。

(石田展弥／加藤進昌)

レビュー文献

- 1) Manji, H. K. : G proteins : implications for psychiatry. A. J. Psychiat. 146. : 746-760、1993
- 2) Lamb, T. D. and Pugh, E. N. Jr. : G-protein cascades : gain and kinetics.

Trends in Neurosci. 15 : 291-298、1992

3) Spiegel, A. M. : Heteromeric GTP-binding proteins : an expanding family of signal transducers. Med. Res. Rev. 12 : 55-71, 1992

4) Walaas, S. I. and Greengard, P. : protein phosphorylation and neuronal function. Pharmacol. Rev. 43 : 299-350, 1991

〔関連語〕

G 蛋白 (GTP-binding proteins)

ホスホリパーゼ (PL) C β

アデニル酸シクラーゼ (AC)

Dopamin D2 受容体 と Glutamate NMDA 受容体

精神分裂病(分裂病)では、情動、意欲、思考、知覚などの障害を中心として高次脳機能が広範に障害され多彩な精神症状が出現することから、分裂病における 脳の情報処理障害の分子メカニズムを解明することは、情動および意欲の神経機構とその病態を理解する上でも最も有用なアプローチのひとつとなる。同時に、分裂病は一般成員の約0.8%の高率で思春期から青年期にかけて発症し、抗精神病薬の開発にもかかわらず十分な回復が得られずに慢性経過をとる場合が多い。しかし、分裂病は原因の異なる多くの因子から構成されると考えられる上、生物学的マーカーも確立されていない。また、現在分裂病患者で推定されている脳内のドーパミン伝達亢進やグルタミン酸伝達低下だけでは、分裂病の多様な異常は理解できない。

西川らの研究では、分裂病の成因、発症および種々の症状に関与する分子異常を明らかにし情動や意欲の病態生理学的研究に応用する目的で、これまでとは別の視点から、ラットを用いて分裂病様症状発現薬に特異的応答を示す未知遺伝子を検索し、分裂病患者における変化と動物の行動発現における意義を検討する。すなわち、1)分裂病が思春期以降に発症し、2)薬物による分裂病様症状も一定の発達段階以降に生じやすくなること、3)実験動物においても分裂病様症状発現薬による行動や脳の神経活動の異常は生後発達に伴って変化することなどに着目し、フェンサイクリジン(PCP)、メトアンフェタミン、コカインなどの分裂病様症状発現薬に対する応答が発達依存的に変化する遺伝子を検索する。一方、これらの薬物が実験動物に引き起こす異常を抑制する作用を示す新規内在性物質である D-セリンの代謝および機能にかかわる遺伝子を単離・同定する。さらにこのような遺伝子群に関して、発現操作を行った動物の行動変化や、ヒト相同遺伝子の分裂病における変異の有無を明らかにする。

1. 分裂病症状を引き起こす情報処理障害に関連する候補遺伝子のラット脳における探索：

分裂病様症状発現薬のうち、アンフェタミン類やコカインは主として幻覚・妄想などの抗精神病薬反応性の症状を発現させるが、PCPをはじめとするNMDA型グルタミン酸受容体（NMDA受容体）遮断薬はこれらに加えて感情鈍麻、意欲減退を中心とした抗精神病薬に抵抗する症状を引き起こすという違いがある。そこで、1)メトアンフェタミンおよびコカインに対して、発達依存的で抗精神病薬によって抑制される応答性をもつ遺伝子と、2)PCPへの応答が発達依存的かつ抗精神病薬非感受性の遺伝子、を検索する。西川らはc-fos遺伝子の発現を指標とした脳のactivity mapping法を用いて、分裂病様症状発現薬投与後の神経活動の異常は大脳新皮質、線条体または視床で最も著しい生後変化を示すことを見いだしたことにもとづき、幼若期（生後8日令）および成熟期（生後50日令）のラットにメトアンフェタミン、コカインまたはPCPを急性投与し、これらの脳部位において、既に確立したRAP-PCR（RNA arbitrarily primed PCR）法と定量的PCR法を組み合わせ、薬物応答に差のある遺伝子をクローニングする。さらに抗精神病薬やその他の向精神薬に対する反応性を定量的PCR法により検討する。選択された候補遺伝子の全構造を決定し、in situハイブリダイゼーションやノーザンブロット分析によって、体内および脳内分布と細胞レベルでの局在を明らかにする。また、予想されるアミノ酸配列から遺伝子産物に対する抗体を作製し、免疫組織化学により脳内分布を検討する。

2. 新規内在性物質D-セリンの代謝および機能に関連する候補遺伝子のラット脳における探索：

D-セリンは、NMDA受容体グリシン調節部位の選択的なアゴニストとして知られており、西川らの研究により、1)脳組織選択的でNMDA受容体R2BサブユニットmRNAと酷似した分布を示すこと、2)細胞外に放出され、3)脳組織に取り込まれること、4)内在性D-セリン濃度はL-セリンおよびグリシン代謝と関係することなどが明らかになった。したがって、分裂病様症状発現薬に拮抗することを考え合わせると、D-セリンは少なくともNMDA受容体の内在性調節因子であり、精神機能の制御に関与する可能性がある。そこで、分裂病の病態との関連を調べるため、アフリカツメガエル卵母細胞の発現系やRAP-PCR法を用い、D-セリンのトランスポーター、ラセマーゼおよびD-アミノ酸酸化酵素以外の分解酵素などをコードする遺伝子のクローニングを試みる。

3.各候補遺伝子のヒト相同遺伝子の同定：

ラットで同定された分裂病様症状発現薬に発達依存的応答を示す遺伝子群と内在性D-セリンに関連する遺伝子群のヒトにおける機能と病態を検討するため、主にコード領域をプローブとして、ヒト脳組織の遺伝子ライブラリーをスクリーニングすることにより、ヒト相

同遺伝子を単離・同定する。

社会と個の接点、その上に生じる病気・人間的つながり

顔の表情

目の動き

ストレス処理のためのこころと脳のしくみ

人の人生はストレスとの闘いであるといつてよい。生まれたときから死ぬまで、その人のライフサイクルに対応して様相を異にしたストレスが連続する。先に述べたように、ストレスはしばしば人の健康を損なう病因としての役割を果たすが、その半面、人はストレスを体験することによってそれに打ち勝つことをおぼえ、人生をより豊かに生きぬくことができる。だから、ストレスは人の発達と成長にとって、欠くことのできない教材であるといつてよい。ストレスがこのような役割を果たすことができるのは、人（もっと広くいえば生体）にストレスを処理する機構がそなわっているからである。

ストレスの処理機構のかなめはこころ **mind** と脳 **brain** である。こころと脳（もっと広くいえば身体）の関係については古来、両者は別個の存在とする二元論（身体は亡くなくてもこころ一靈魂は残る）と、両者は一つとする一元論（こころは脳のはたらき）があるが、科学（ただし科学者のなかにも二元論を信奉する人がいる）が一元論の立場であることはいうまでもない。⁵⁾

こころは脳のはたらきに依存しており、両者は一体であるといつても、次元を異にしており、こころにはこころとしてのしくみがあり、脳には脳としてのしくみがある。だから、こころのしくみについては心理学、精神病理学、社会心理学などの学問が存在するし、脳のしくみについては神経解剖学、神経生理学、神経生化学、神経内分泌学、神経精神薬理学などの神経科学の専門分野が発展している。そこでストレス処理のしくみが、こころと脳の両側面から研究が行われ、新しい知見が開発されている。

A, こころのしくみ

ストレス処理のこころのしくみは、こころの発達に伴って複雑になるが、その萌芽は出生

とともに観察される。空腹、渇き、痛みなどの内外環境ストレスには泣き声をあげる。むずかるなどのストレス反応がみられる。このような他者の介助を求める依存的な処理から、母親の乳房を吸う、ふれる、母親にまとわりつく、といったスキンシップ、アンタッチメントによる処理、おしゃぶり、体ゆすりなどの自慰的処理にはじまって、新奇刺激に対する探索、逃避あるいは攻撃などの自由選択の余地のある処理機構が発達してくる。精神分析理論は抑圧、退行、反動形成、分離、投射、取り込み、逃避、代償、置き換え、同一化、合理化、昇化などの防衛機制についてそのしくみを体系化しているが、ストレス処理のこころのしくみを考えるうえで教えられるところが多い。

出生とともに始まるストレス処理機構は生得性であるとともに、経験、教育、学習、訓練によって発達する。とくに発達期の「しつけ」が大切である。前述のように精神障害のなかにはストレス処理の未熟をもつものがあるから、その訓練が治療・リハビリテーションで活用されなければならない。

B, 脳のしくみ

ストレス処理の身体機構として内分泌系が主役を演ずることを明らかにしたのはセリエの研究であるが、それにさきだってアメリカの生理学者 Walter Bradford Cannon (1871～1945)⁶⁾ は、侵害刺激、今日というところのストレスに対抗して生体内環境の恒常性（彼はホメオスターシス homeostasis という新用語を提唱した）を回復、維持する役割を交感神経副腎髄質系が果たしていることを確かめた（キャノン学説）。

その後の多くの研究によって、ストレス処理のしくみの直接の責任者は自律神経系であるが、それらを指揮、監督する役目をもつ大脳領域が存在することがわかってきた。このストレス処理に関する脳のしくみの 1950 年代以降の研究は目ざましいものがあり、その進歩には、わが国の精神医学、神経学、神経解剖学、神経生理学、神経生化学などの関連分野の研究者も大きく貢献している。ここでは、ごくおおまかなあらましだけを述べることにする。

過労

臨界期について

昨年知能研究所の講演会でヘンシュ貴雄先生（理化学研究所、脳科学総合センター、ニューロン機能研究グループディレクター）「脳の発達に環境はいかに影響するか」という研究のお話を聞きました。

マウスの実験により生後間もない時期に片目を閉じて育てると大脳皮質内の開いている目

に対するインプットは広がり、閉じた方のインプットは永久に狭くなる。臨界期の時期設定には抑制性の刺激が不可欠であるということが初めて科学的に確認されました。

人間ではこの臨界期が生後間もなくから始まり12歳頃までであろうと言われています。しかし、アメリカではこの結果が報道陣によって誤って報道されこの時期にどんどん教え込む教育が広がり問題になったということです。

脳が発達する時期に適切な刺激が必要だということで、知識を詰め込むことではないのです。

日本では昔から「三つ子の魂百まで」という言葉があります。昔は自然に行われていた体験して学ぶということが今は少なく、知識の量が頭の良し悪しと判断されること事態が間違っているのではないのでしょうか。

脳を刺激するというのは体験であり経験です。体を動かす体験、人と接する体験、遊びの体験、体の機能、心の機能を使う経験をすることが全て脳に刺激を与え脳細胞のネットワークの機能を完成させていくのです。

このネットワークができるのが臨界期といわれる時期でこの臨界期を逸すると、同じような刺激を与えてやっても脳のネットワークが完全な形に改良されていかないということです。

私は特に幼児期に知識を覚えさせるだけの教育は脳全体の刺激ではなく記憶の部分だけの刺激にしかすぎないと思います。

もっとも幼児期、この臨界期に経験しなければならぬことがあるのです。

脳の発達に重要な「臨界期」には何が起きているの？

子供のころ角膜が濁っていて目が見えなかった人が、大人になってから開眼手術をしても、なかなか視力を回復しません。目は見えているはずなのですが、物を「見て」認識するが難しく、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目に眼帯のようなものをつけて外界からの視覚入力制限をした場合、大人になってその眼帯を外しても、まるで見えていないかのような行動をとります。このような動物の網膜細胞の活動を調べますと、網膜への光刺激は正常に入っており、光刺激に反応しています。しかし、大脳の視覚野での神経細胞の反応が正常ではありません。目には見えていても「こころ」（脳）には見えていないのです。

また、**臨界期のネコ**に縦縞だけを見せて育てると、大人になっても横線をうまく認識できません。このネコにさまざまな方向の線を見せて、その時の大脳皮質視覚野における神経細胞の反応を調べてみます。すると、正常な動物だと縦、横、斜めと、各方向によく反応する神経細胞がバランスよく存在するのに対して、縦方向の線によく反応する神経細胞が多くなり、逆に、横線によく反応する細胞が少なくなっています。

さらに、第一次視覚野には**眼球優位コラム**（コラムともいう）というものが存在しますが、右目からの情報が入ってくる部分と左目からの情報が入ってくる部分が分かれていて、個々がコラムを形成しています。個々の目に優位に反応するコラムは互いに一つおきに並んでいて、大脳皮質視覚野を表面から見ると、左右左右…とコラムが縞模様のように並んでいます。

上の図はコラム発達の様子を模式的に表しています。白い枠が一方の目に応答するコラムを表し、黒い枠がもう片方の目に応答するコラムを表します。正常に発達した動物では図の左一番下のように、大脳皮質の視覚野には、左右の目に対応するコラムが同じ大きさで白・黒・白・黒…と順番に並んでいます。生まれてすぐ白い枠に対応する方の目を閉じて、光が入らないようにすると、大人になって両目を開いても、閉じなかった目に対応する黒い枠のコラムしかありません。生後2週間、3週間と発達が進んでから白い枠のコラムに対応する目を閉じると、開いている側の目に対応する黒い枠で表されるコラムが大きくなりますが、閉じた側の目に対応する白いコラムも、大人になっても小さいながら存在するようになります。6週間が過ぎると、もう片目を閉じて、白い枠のコラムと黒い枠のコラムの大きさには違いがなく、眼球優位コラムの形成には影響を与えることはなくなります。この**6週間**が、視覚野のコラム形成の「臨界期」にあたります。

おそらく、最初は両方の目に応答する細胞が、発達が進むにつれて、入力のある方の目にだけ応答するように性質を変えてしまうのです。よく使われていた経路が他の経路の成長を抑制して、自らはもう一方の働きを補うかのように大きくなっていくのです。

ヒトを含む霊長類のほとんどは、視覚情報を重視して行動の基とする視覚動物です。私たちは視覚に関する事実を、体験的に理解しやすい性質を持っています。そのため、臨界期に限らず、神経系の研究や実験も、視覚に関するものが最も多いのです。しかし、他の機能についても同様の発達経過があり、それぞれの臨界期が存在すると考えられます。

回し車などのおもちゃをたくさん入れたカゴで、ラットを数匹いっしょに育て（豊かな

環境)、一方では、一匹だけ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て、問題を投げかけているのではないのでしょうか。

(山下) 脳の謎を解く①久保田 競編より (1995年) 朝日文庫

.....

臨界期 (運動・精神・こころ) と教育 (津本より)

幼若ラットを遊具が多く刺激に富むケージで飼育すると、そうでないラットに比べて大脳皮質が厚くなり、皮質ニューロンの樹状突起の発達が良くなることは既に1960年代にRosenzweigやDiamondらによって報告された。この変化は特に視覚野に顕著なことも知られている。また、子ネコや子ザルを使った動物実験において、生後初期の入力に対応して視覚野神経回路のコラム状構造や神経細胞の光反応性が変化することも知られている。このように大脳皮質の構造と機能に変化が生じることが、遊びの少なさ等の乳幼児期の環境がヒトの脳発達、ひいてはヒトの人格形成に重大な影響を与える生物学的基盤と考えられて

いる。

一方、神経成長因子で代表される神経栄養因子は発達期の脳において、神経細胞の分化や突起の伸長及びその維持に関与していることは古くから知られている。また、最近、神経栄養因子の一つである脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor, 略称 BDNF）が、眼優位コラムの形成等大脳皮質における神経回路網の形成に関与していることが我々を含めた幾つかの研究室から報告された。そこで、本研究では子ネコの大脳皮質視覚野における眼優位コラムの形成に及ぼす入力遮断の影響、及びその変化に対する BDNF の作用を調べた。その結果、以下のことが明らかとなった。

3. 生後 5-7 週の子ネコにおいて、大脳皮質に留置した浸透圧ミニポンプから BDNF を直接視覚野に持続的に投与すると、遮閉眼から入力を受ける眼優位コラム及び開眼側から入力を受けるコラムの両者とも拡大した。

4. このような BDNF の眼優位コラム拡大作用は成熟ネコではみられなかった。

以上の結果は、乳幼児期の入力が大脳皮質視覚野の構造と機能の発達に影響を及ぼすこと、及びこのような発達期の変化には脳由来神経栄養因子が関与していることを示唆している。

（臨界期 / 感受性期）

D・H・ヒューベルと T・N・ヴィーゼルが行った子猫の実験等により注目されるようになりました。どんな実験かと言いますと、生まれたばかりの子猫のまぶたを縫い合わせ、数月間そのままに放置しておいたのです。

（何とむごい！）数ヵ月後に抜糸してみたところ、目に映っているものが何であるのかを認識する機能が失われていたのです。そして、この機能は 2 度と回復することがなかったのです。このことから、ある機能を獲得するためには、適切な期間があるのではということになり、その期間が臨界期または感受性期と呼ばれています。人間の場合は、脳の一部に障害を受けても、別の脳領域が働くなどして多少は回復する可能性があることが、最近の脳研究で明らかにされてきています。

例えば言語の場合、損傷が 2 歳前であればかなりの程度まで立て直しが利き、別の領域が肩代わりしますが、

4 歳位に達しますと、言語のしなやかさがやや損なわれ、損傷が重い場合学習障害は招くが、覚

えた言語の

大半は残っています。

しかし、言語回路を作る好機が終わる頃にいったん失った言語は、半永久的に戻ってこないといわれています。

やはり臨界期には、生きるために必要な刺激や心を豊かにする刺激は、時機を逸せず与えることが必要です。それぞれの臨界期が幼児の期間に集中していることは確かなのですが、脳の領域（感覚野・運動野・連合野など）ごとにそれぞれ臨界期が異なっています。臨界期は、環境から刺激が入ってきた時、脳の中の覚えたり・感じたりする神経回路が、その刺激の影響で集中的に作られたり、回路の組み換えが盛んに行われる時期なのです。そして、一つの機能の臨界期は、一生のうちで1回きりなのです。ということは、幼児のうちに様々な刺激を脳に与えておいた方が絶対に良いということになりそうです。言語系では、生後約6ヶ月ぐらいから神経回路の組み換え（臨界期）が始まり、12歳前後で臨界期が終わるといわれています。また、絶対音感は遅くとも3・4歳までに訓練しておかないと正しい音階が判断できないといわれています。

例えば、鳥はオスがメスにラブコールを送るために歌をさえずります。

そのさえずり方を子供の鳥は父親から学ぶのですが、3段階の臨界期があるのです。

臨界期は生後30～60日の間

①『歌を聞く』（学習する）

この期間に、父親などからモデルとなる歌を聞くという体験をしておかないと、その小鳥は絶対に歌をさえずらなくなってしまいます。

②『聴いている歌と、自分の発声する歌の一致』

自分の歌を聞き、脳の中に保存しておいたモデルの歌と比較しながら繰り返し練習するという筋肉の運動が、この時期に何らかの原因で出来ないと、後で筋肉が治っても歌をさえずることができないのです。

③『固定化』（自分の歌がしっかりと定着）

この時、まだ脳は外界の刺激に対して柔らかい状態なので、別の運動が入ってきたりするとせっかく学習したものが崩れてしまいます。

機能によって異なる『臨界期』に必要な刺激を受けて、しっかりと練習しておかないと、完全にうまく歌をさえずることが、一生できなくなってしまうのです。

それぞれの機能を成熟させて持つまでの期間、ということです。

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
ですが、その間の成長の仕方によって、一度できあがってしまうとなかなか優柔が□かなくなる、これが□の成長なのです、と一言を言っているわけですね。

□□□□□□□□□□□□□□□□、
といったことが言われますが、これも、□の成長の臨
界期をうまく活かして、スペシャリストを育てたり、社□に
適□もない大人に
させないための□育であつたりします。私たちは生まれつきいろいろな全てのことによって、その育ち方も大きく変わってくる、ということです。

□□□□□□□□□□□□□□□□
私たち「人」の持つ可能性は社会が作り上げる、ということもいえそうです。

□□□□□□□□□□□□□□□□□□
それぞれある程度□の中での「□」□□□□□□□□□□□□□□□□
あれば。「プロ□カ野」や「ウェルニッケ野」といった脳の中の特定の箇所がその役割の多くを担っているのです。

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
います。これは、その□きが大胆に□わりやすい、ということでもあり、□の中で起きる□□な障害や機能を、ほかの神□細胞が肩代わりするように埋め合わせていきます。

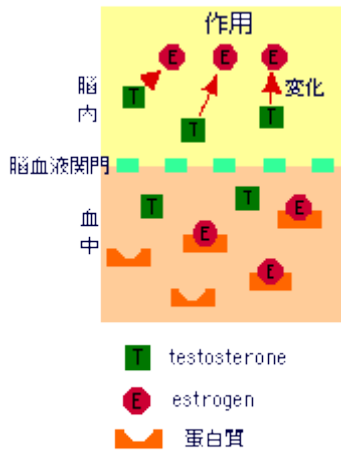
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
界期と大きく□係する
と考えられますね。臨界期以後はこの依存的な□化がある程度少なくなってしまう、ということです。臨界期というのは、ある意味、□の神□細胞の成長自体すべてが依存的に成長している、ともいえるものです。

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
らの理論は、子供の□達や□育と重ねられて論ぜられることが多いようです。問題を起こす子供やたとえばキレル子供、といった場合に、この□の配線、つまりは神□細胞の成長が「うまくいかなかったである」という見方です。そこから導き出されることは、「□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
注意と理解を持って、育□や教育に取り組みしましょう」というものです。

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
「□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

testosterone が直接脳には入るのではなく、脳内で estrogen となり、この形で脳に入るとは考えられています。

3. 脳の性分化の防御



母体血中の estrogen は雌の胎児に影響しないのでしょうか。

estrogen と特異的に結合する蛋白質が血液中に作られます。そしてこの蛋白質と結合した estrogen は脳に入ることができなくなります。もし、この蛋白質よりもっと多い estrogen があれば脳内へ入ることができます。

aromatase 活性 (testosterone が estrogen に変化する速度) は testosterone によって上昇し、臨界期を過ぎると低下します。

estrogen から保護されています。

testosterone シャワーを浴びるかどうかで決まるようです。そして、多くの脊椎動物にもこのことが当てはまるので、おそらくヒトでも同様だと考えられています。

4. 脳の形態的性差

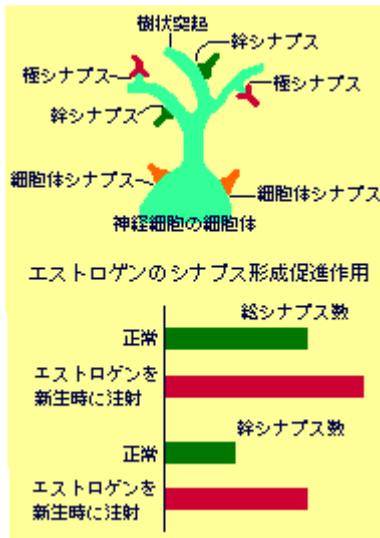


1980年 Gorski は、脳内の内側視索前野という部分の神経核に性差があることを示し、さらに、この体積の大小に性ホルモンが関与していることを証明して、この部分は性的二型核 (sexually dimorphic nucleus) 。

SDN) と呼ばれるようになり
ました。

その後、脳のいくつかの部分の体積に性差が見つか
っています。例えばカナリア（雄はさえずり、雌はさえずらない）のさえずり
中の神経核の大きさには性差があり、雌のヒオにtestosteroneを投
すとさえずり中が雄性化することが分かっています。
また、ヒトでは、同性愛者であるLeVayが最愛の相手をエイズで失い、同性愛
も異性愛と同く人間の本性であるという信念から
エイズで死亡した人たちの性的二型核を調べ、同性愛者のそれは異性愛男性の
半分で、異性愛女性と同じ大きさであったと報告しています。

5. 脳のシナプス結合様式の性差



を形成しています。このシナプス結合には、幹シナプス、極シナプス、細胞体シナプスと呼ばれる3種類の結合方式があり、この割合が、性ホルモンの作用で変化することが分かっています。

estrogenを注射すると、シナプスの数がえ、特に幹シナプスに特異的に化が現れます。幹シナプスがえると、極シナプスが割合として減少し、神経回路の構成が違ったものになります。神経回路が異なれば、ある刺激に対する伝わり方に差が出るようになり、最終的な反応に違いが出てくる
ことが予想されます。そこから、男の考え方、女の考え方といった違いも出てくるのかもしれませんが。

estrogenの影響を受けない雌ラットには、あらかじめプログラムされていた雌型の神経回路が形成

の閾値が低くなることも分かってきました。つまり、小さな刺激にも反応するという事です。男性では、ホルモンはほぼ一定に保たれていますが、女性では、およそ28日周期で動いていきます。28日間のなかで、ホルモンの動は合わせ閾値が高くなったり低くなったりします。このようなことから「女性はコックさんにむかない」と言われる理由を考えてみると、同じ塩加減でも、閾値が低いときは塩辛いと感じるし、閾値が高いときは塩が足りないと感じてしまい、味が一定にならないからかもしれません。

発達障害（発達と臨界期）

子供の社会への適応障害

「いじめ」という曖昧な言葉。犯罪であることをはっきりさせること。

心因反応

パニック障害

摂食障害（川野）

脳の摂食調節機構

第1話 第2話 第3話 第4話

摂食調節のしくみ

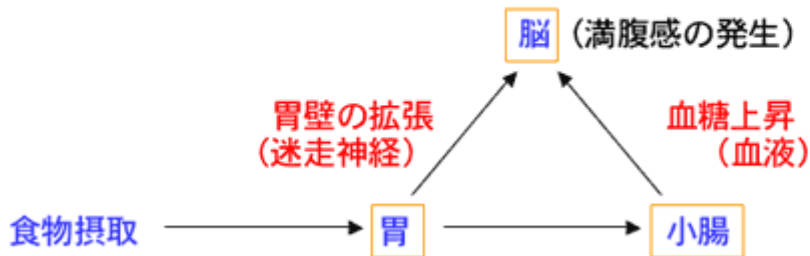
1. はじめに

摂食は、すべての動物に共通する、生きるために必要な栄養分を摂取する行為です。そして、摂食が正常に行われないと、私たちの体にさまざまな弊害が現れるので、個人個人に見合った適切な量と質の食物を摂取することは非常に大切です。そのための摂食調節のしくみはもとも私たちの体に備わっています。例えば食事を始めるとしばらくして満腹になり、それ以上食べられなくなります。また、反対に一定時間以上食事をしないと空腹になり、食事をせずにはいられなくなります。さらに必要な栄養素、たとえばビタミンCが足りないときには、自然と果物に対する欲求が強くなったり、ナトリウム欠乏になると、手づかみで食塩を食べるいわゆる「食塩欲求」などもみられます。今の日本には、毎日の摂取カロリーを計算してダイエットに励む人が大勢いますが、基本的には日常の食事の際にいちいち栄養素やエネルギーを計算しなくても、このような「自然の摂理」により摂食の調節は行われるようになっているのです。では、私たちの体に備わっている摂食調節のしくみとはどのようなものなのでしょうか。

2. 満腹感の発生

私たちが食事の際に満腹感を感じるのは、**胃壁の拡張**の刺激が脳に伝わるからだと言われています。食物が胃に充満すると、胃壁が拡張し、胃に分布している**迷走神経**（消化器などの機能を調節する副交感神経の最大のもの）が刺激され、それが脳に伝わって、満腹感を生み出すというものです。実際に胃潰瘍などで胃を半分以上切除した手術の後では、少量の食事でもすぐに満腹になるという話を聞きますし、「茶腹も一時」というように、水分で胃を満たすことにより一時的な満腹感を得ることもできます。しかしながら、ラットで迷走神経を切除しても摂食量が変わらないという事実は、より重要な満腹の刺激が他にあることを示しています。それが**血糖値の上昇**です。食物中の糖類が分解されて生じるぶどう糖（グルコース）が血液によって脳に到達すると満腹感が生まれます。確かに食事の前に甘い菓子を食べると食欲が落ちることや、血糖値が上昇するより早く食べてしまう、いわゆる“早喰い”が過食を招くことを私たちは経験的に知っています。また、でんぷんを多量に摂取できる米食は「腹持ちが良い」と言われます。このように胃壁の拡張と血糖上昇という2種類の刺激は、それぞれ食事の量と質の限度を規定していると考えられます（図1）。

1. 満腹感の発生



2. 空腹感の発生

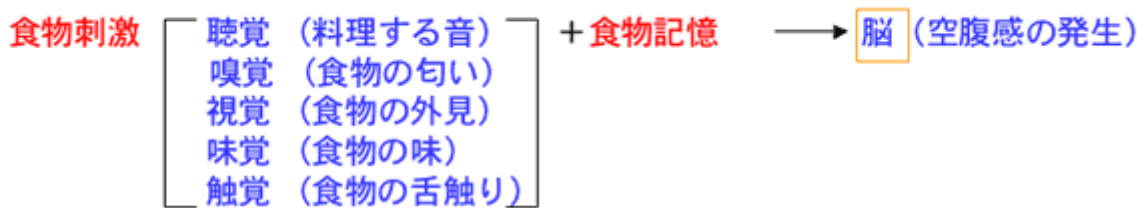


図 1.

3. 空腹感の発生

満腹感に比べると、空腹感が生じる仕組みは良く分かっていません。血糖上昇が満腹感を発生させるのなら、血糖値の低下が空腹感の引き金になると考えたいのですが、実際に測定すると、食事の前にグルコースの血中濃度が低下するような現象は見られません(体や脳の活動を維持するために血糖値は一定以下に下がらないように調節されています)。したがって血糖値の低下が直接空腹感を生み出すとはいえません。また胃壁の弛緩も空腹感を生み出す直接的な刺激にもなっていないようです。実際に、食事の後ずいぶん時間が経って胃が空になっているはずなのに、遊びや仕事に熱中していると空腹を忘れるのはよく経験することです。血糖値が上昇せず、胃壁が弛緩している状態は空腹感を生み出すために必要ですがそれだけでは十分でないようです。しかし、それまで空腹だと感じていなくても、おいしい匂いを嗅いだり、他人が何かを食べるのを目撃したり、さらには食べ物の話をしたり、想像しただけで突然、猛烈な食欲に襲われることがあります。したがって、食欲は空腹時に、なんらかの食物に関連した刺激が加わることによって誘導されると考えた方が正しいかもしれません。つまり、視覚、聴覚、嗅覚などを介した食物刺激や食物に関する想いが脳を刺激し、食欲を生み出すと考えられるのです。ただし、満腹の時には、このような刺激に反応しないどころか時に嫌悪感を抱くことさえあります(図1)。

4. 視床下部による摂食調節

摂食の調節に脳が関係することは半世紀以上前から実験的に証明されていました。ネコやラットの脳を電氣的に破壊して、摂食量と体重変化を調べる実験が行われた結果、大脳皮質の内部に隠れた**間脳の視床下部**という小さな部分が摂食に重要であることが分かりました。面白いことに、視床下部の内側部を破壊すると動物は過食・肥満し(Hetherington and Ranson, 1940)、外側部を破壊すると摂食量が減り痩せました(Anand and Brobeck, 1951)。この結果から、視床下部の**腹内側核**が **satiety center 満腹中枢** (飽食中枢)、**外側野**が **feeding center 摂食中枢** (空腹中枢)と名付けられました(図2)。

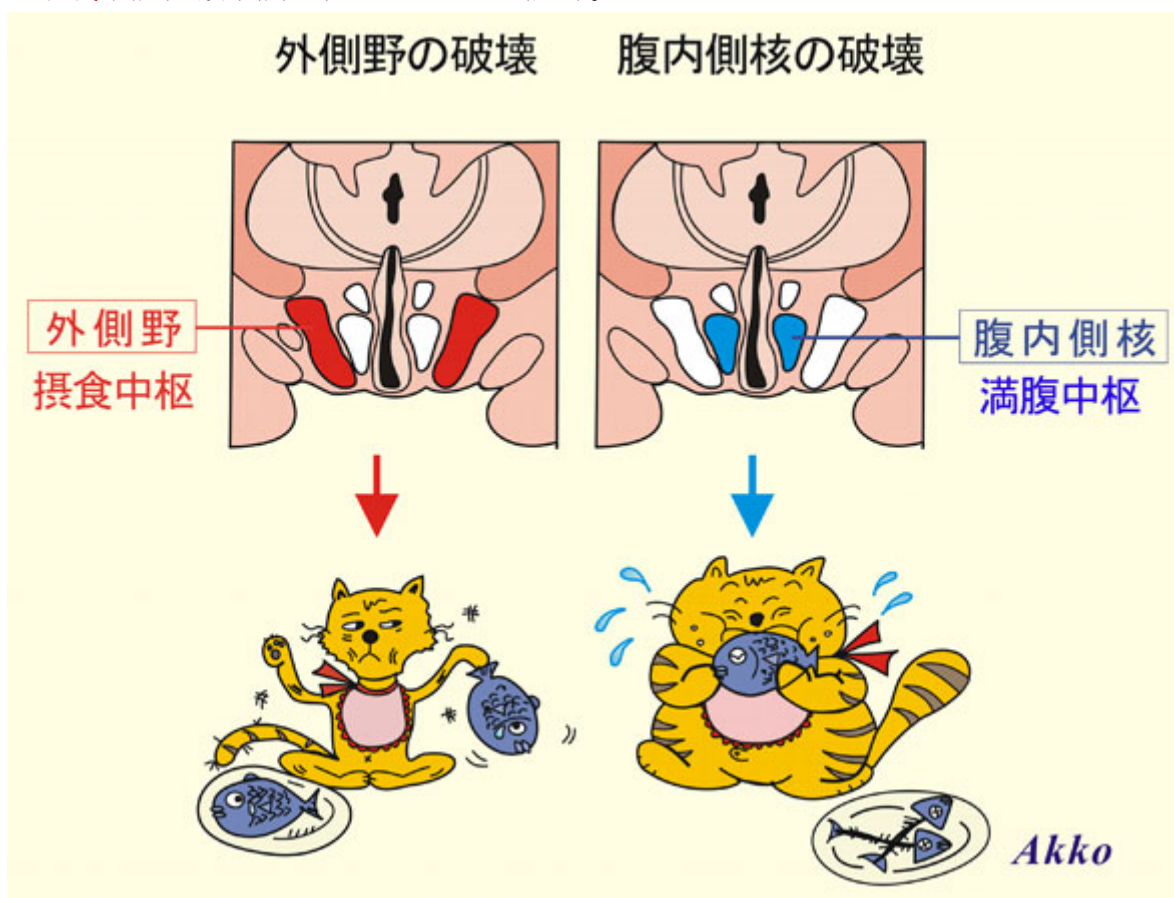


図2. 摂食調節の古典的概念 外側野と腹内側核を破壊するとそれぞれ痩せと肥満が誘導されると言われてきた。

この「2つの中枢説」を補強したのが**糖定常説** (glucostatic theory) です(Mayer,1955)。先にも述べたように、食後上昇する血中のグルコースは脳を刺激して満腹感を生み出すと考えられます。糖定常説では、脳に運ばれたグルコースは摂食抑制作用を持つ腹内側核のニューロンを興奮させ、反対に摂食促進作用を持つ外側野のニューロンを抑制し、その結果、満腹感が誘発されると説明しました。その後、実際にグルコースによって興奮するニューロン(**グルコース受容ニューロン**)が腹内側核に、またグルコースによって抑制されるニューロン(**グルコース感受性ニューロン**)が外側野に多く存在することが大村ら(1964～1969)によって報告され、この仮説を裏付けました。この糖定常説は摂食の停止の機序をうまく説明できるため、摂

食機能は腹内側核と外側野の2つの中枢により調節されており、血糖値の変化がそれらのニューロンに末梢のエネルギーバランスの状態を伝達するという図式が現在でも多くの教科書に描かれています。これが脳による摂食調節の古典的概念です。

・次回は摂食調節の新しい概念について紹介します。

[第1話](#) [第2話](#) [第3話](#) [第4話](#)

摂食調節の新しい概念

1. レプチン

Mayer の糖定常説が発表されてから 40 年後に、視床下部による摂食調節の図式に大きな変化をもたらす発見がありました。1994 年に摂食抑制作用を持つホルモンである**レプチン**が発見されたのです(レプチンはギリシャ語の leptos やせるに由来する)。遺伝的に肥満を示すマウス(*ob/ob*) (*ob* は obese 肥満の略)ではレプチンの遺伝子に異常があり、正常なレプチンが作れないことから肥満が起こります。興味深いことに、レプチンはそれまで単なるエネルギーの貯蔵庫と考えられてきた脂肪細胞で作られ、ホルモンとして血中に分泌されます。しかも、レプチンは脳、とくに視床下部に存在する受容体(Ob-R)に作用することも分かりました。もう一種類の遺伝性肥満マウス(*db/db*) (*db* は diabetes 糖尿病の略)ではレプチン受容体の遺伝子に異常があることも発見され、グルコースに加えて、レプチンが末梢のエネルギーバランスを伝える重要な情報伝達物質として認められたのです。



図3. 遺伝性肥満マウスの併体結合実験 (parabiosis) 当初、遺伝性肥満マウスである *ob/ob* マウスと *db/db* マウスはどのような異常があるか不明でした。そこで二匹のマウスの皮膚と血管を外科的に結合する併体結合実験が行われました。すると結合された *ob/ob* マウスの摂食量が減少するところから、*ob/ob* マウスでは正常に存在する液性の飽食因子が欠如していた。また、正常マウスと結合された *db/db* マウスは摂食が抑制されず、反対に正常マウスが餓死したことから、*db/db* マウスは飽食因子に対する反応性が欠如し、飽食因子が過剰に産生されていると考えられました。今から半世紀前にすでにレプチン受容体の存在を予見していたこととなります。(海老原ら、ホルモンと臨床 47:539-547、1999 を改変)

レプチンの作用

レプチンの分泌量は脂肪組織の量に比例します。ですから人が肥満して脂肪組織が大きくなるとレプチンの分泌量が増加して摂食を抑制します。このことから、発見された当時レプチンはやせ薬として使用できるのではないかと考えられました。しかし、多くの肥満症の人では血中レプチンは高値を示しており、いわゆるレプチン抵抗性が見られます。このような人にレプチンを投与しても痩せることはできません。

レプチンは主として長期のエネルギーバランスの調節に与ると考えられています。しかし、血糖値や、いろいろなホルモンの投与によっても血中レプチンの値は変化するので、短期の摂食調節にも作用する可能性があります。

レプチンが発見された時、このホルモンは当然、視床下部の満腹中枢と摂食中枢に作用すると考えられました。すなわちレプチンが満腹中枢のニューロンを刺激し、かたや摂食中枢のニューロンを抑制することで摂食を抑制すると思われたのです(図4)。しかし実際に調べてみると、確かにレプチンの受容体は視床下部に豊富に存在していましたが、その局在は腹内側核と外側野だけでなく、弓状核、室傍核、背内側核などの広い領域に認められたのです。そこで、レプチンはどのようなニューロンに作用するかに興味が移りました。

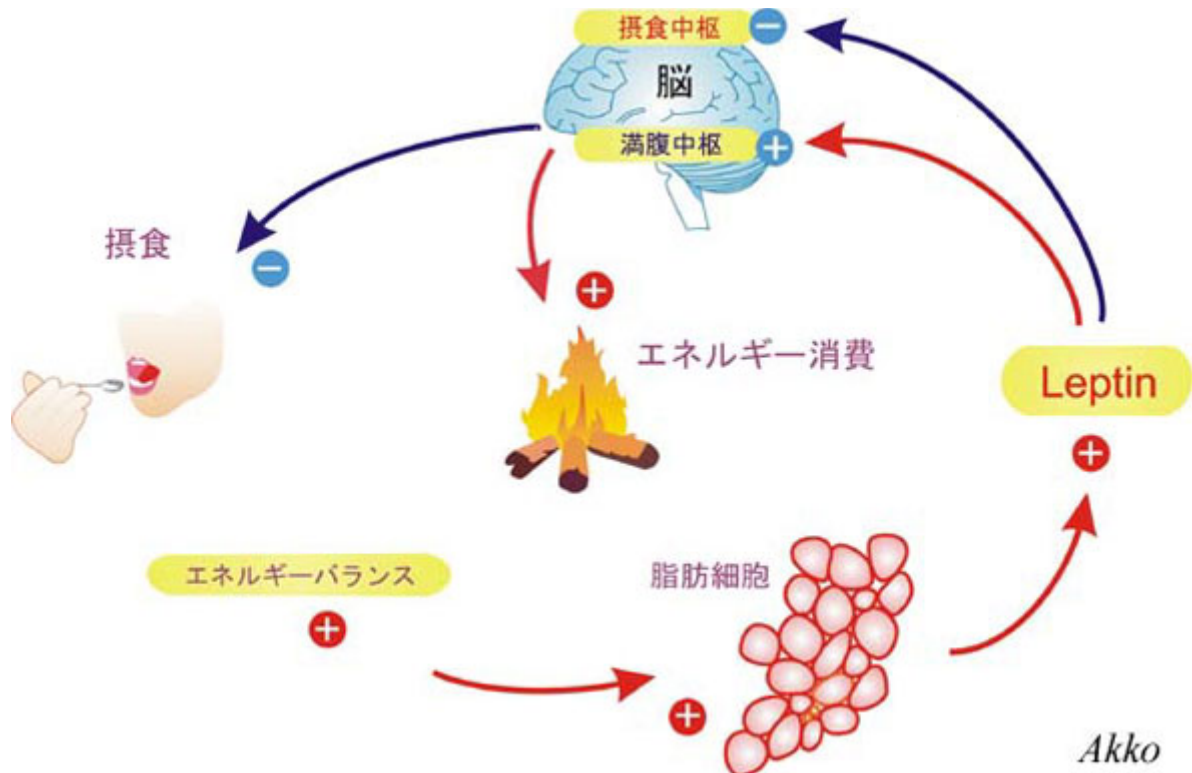


図4. レプチンによる摂食調節体内のエネルギーバランスが正の時には、脂肪細胞が肥大し、レプチンの分泌量が増加し、脳に作用し、摂食中枢を抑制し満腹中枢を刺激することによって、摂食を抑制し、エネルギー消費を増大させると考えられる。

2. 視床下部の摂食関連ペプチド

レプチンが発見されたのとはほぼ同じ時期に、視床下部に**摂食に関連する神経ペプチド**が多種存在することが明らかになりました。以前から、脳内に微量注入すると摂食を変化させるペプチドがあることは知られていましたが、レプチンの発見を機に、視床下部の既知あるいは新規ペプチドの摂食に対する作用が詳しく調べられ、多くのペプチドが摂食に関連することが分かってきました。それらの神経ペプチドは脳室内に投与した時に摂食を変化させることから、いずれも脳内で作用すると考えられ、実際、これらのペプチドに対する特異的な受容体は視床下部を含む脳の様々な領域に発現しています。

これらの摂食関連ペプチドは、摂食に対する作用によって大きく2つのグループに分けられます(表1)。摂食を促進するペプチドにはニューロペプチドY(NPY)、メラニン凝集ホルモン

(MCH)、オレキシン(ORX)、アグーチ関連蛋白(AgRP)、グレリン Ghrelin などがあります。一方、摂食を抑制するペプチドには色素細胞刺激ホルモン(α -MSH)、コカイン-アンフェタミン調節転写産物(CART)、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)、コレシストキニン(CCK)などが含まれます。これらの神経ペプチドは視床下部の様々な部位のニューロンで作られますが、とくにこれまで摂食やエネルギー代謝に関係するといわれてきた視床下部の弓状核、室傍核、外側野などに多く存在します。また、それらのニューロンは視床下部内部で相互に連絡するとともに、脳や脊髄に広く投射することも分かってきました。

ペプチド		アミノ酸数	細胞体の局在	線維投射	ノックアウトマウスの表現型
摂食促進作用を持つもの	NPY	36	弓状核	視床下部	正常
	MCH	19	外側野	脳全体	摂食量・体重減少
	ORX	A:33、B:28	外側野	脳全体	摂食量減少・過眠
	AgRP	50	弓状核*	視床下部	正常
	Ghrelin	28	弓状核	弓状核	正常
摂食抑制作用を持つもの	α -MSH	13	弓状核	視床下部・脳幹	摂食量増加・肥満
	CART	116、129	広範囲**	視床下部	高脂肪食で体重増加
	TRH	3	室傍核	正中隆起	高血糖
	CRH	41	室傍核	正中隆起	正常
	CCK	8	背内側核	視床下部?	正常

表 1. 視床下部に存在する摂食関連ペプチド

* NPY と共存する。

** 弓状核で α -MSH と共存する。

摂食関連ペプチドの遺伝子ノックアウトマウス(表1)

これらのペプチドの生理的な役割を調べる目的で、現在まで摂食関連ペプチドを欠損する遺伝子ノ

ックアウトマウスが数多く作成されました。しかし、摂食や体重の変化に異常を示すマウスはごくわずかです。その中では、摂食促進ペプチドである MCH を欠損するマウスは摂食量と体重が減少し、摂食抑制ペプチドである α -MSH を欠損するマウスは過食と肥満を示します。その後、MCH と α -MSH に対する受容体の遺伝子ノックアウトマウスもそれぞれよく似た摂食異常を示したことから、少なくともこの2種類のペプチドは視床下部の摂食調節機構において生理的に重要であると考えられます。

レプチン受容体は、**弓状核**(NPY ニューロンと α -MSH ニューロン)、**外側野**(MCH ニューロンと ORX ニューロン)、**室傍核**(CRH ニューロンや TRH ニューロン)、それに**背内側核**や**腹内側核**に豊富に発現しています。とくに視床下部の内側底部は脳血管関門が欠如し、血中のレプチンが容易に脳内に侵入できることから、弓状核の NPY ニューロンと α -MSH ニューロンはレプチンの重要な標的であると考えられています。実際にレプチンの摂食抑制作用は α -MSH を興奮させることで誘導されますし、このとき NPY ニューロンはレプチンによって抑制されます。またレプチンの作用が欠如した *ob/ob* マウスや *db/db* マウスでは NPY の発現が亢進すると同時に、 α -MSH の発現が低下しています。以上のような新たな発見により最近 10 年間にレプチンと視床下部のペプチドニューロンによる新たな摂食調節の図式が出来上がりました(図5)。

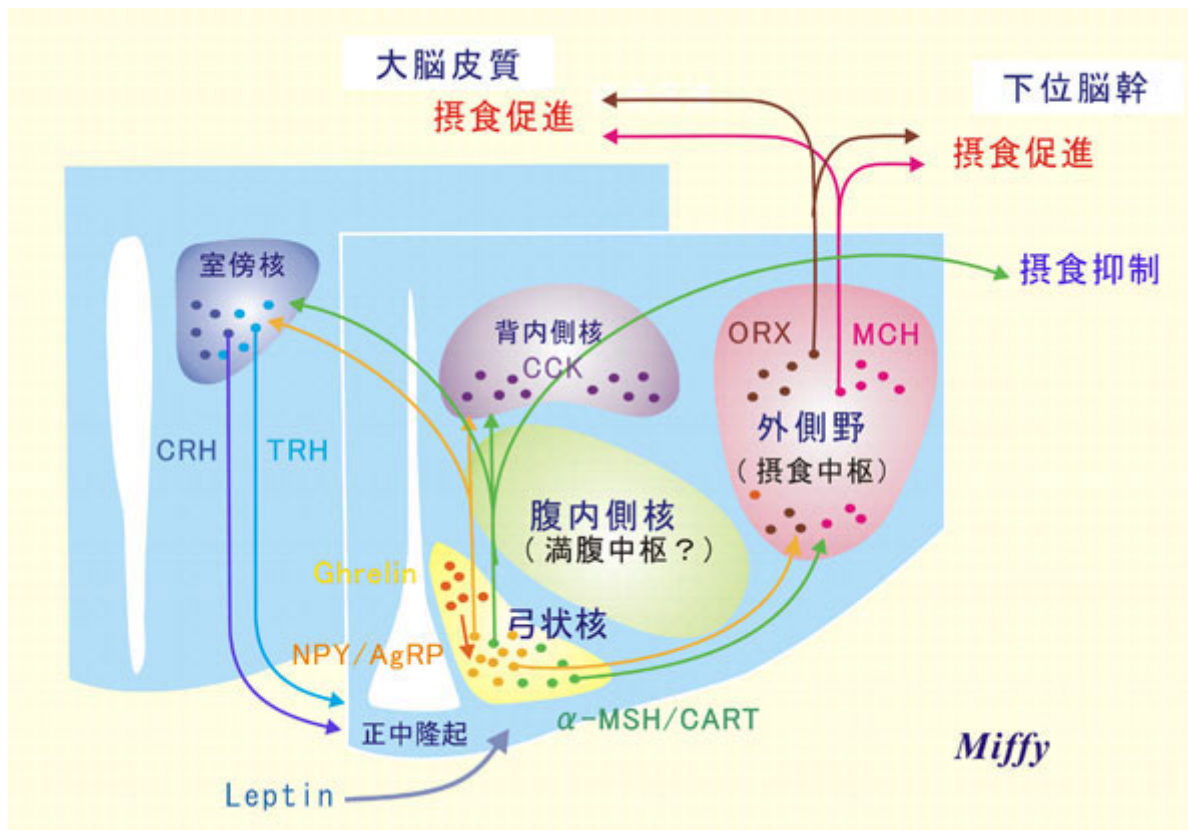


図5. 視床下部の摂食関連ペプチドニューロンによる摂食調節機構

・今回は「満腹中枢はどこにあるのか？」について説明します。

第1話 第2話 第3話 第4話

満腹中枢はどこにあるのか？

それでは、約半世紀にわたって信じられてきた「2つの中枢説」は、現在提唱されているレプチンとペプチドニューロンからなる摂食調節の図式にどのように組み込まれているのでしょうか。実は、以前から満腹中枢と言われてきた腹内側核には摂食抑制作用を持つペプチドはほとんど見つかっていません。これが視床下部の摂食調節機構を考える上で大きな疑問です。私たちはこの問題に実験的に取り組みました。

1. 金硫化グルコース (GTG) 投与実験

GTG はグルコース分子に硫黄と金が結合した化合物(図6)で、始めリウマチの金療法の特効薬として用いられたのですが、その副作用として GTG を投与された患者に肥満が多発しました。実験的に成熟マウスの腹腔内に GTG を投与すると、肥満が誘導され、視床下部の内側底部が破壊されていました (Marshal et al., 1955)。この観察から、GTG 投与は視床下部の摂食調節機構を調べる実験的手段として盛んに用いられるようになりました。その結果、例えば金硫化ガラクトースのような、グルコース以外の糖を金硫化した化合物をマウスに投与しても、視床下部の破壊が見られないことから、GTG の作用にはグルコース分子が重要であることが明らかとなりました。前述の糖定常説に従えば、GTG はグルコース受容体に特異的に結合し、組織毒である金が満腹中枢のニューロンを選択的に死滅させると解釈できることから、GTG 投与マウスは腹内側核が満腹中枢であるという説を裏付ける格好の動物モデルとして広く知られるようになりました。

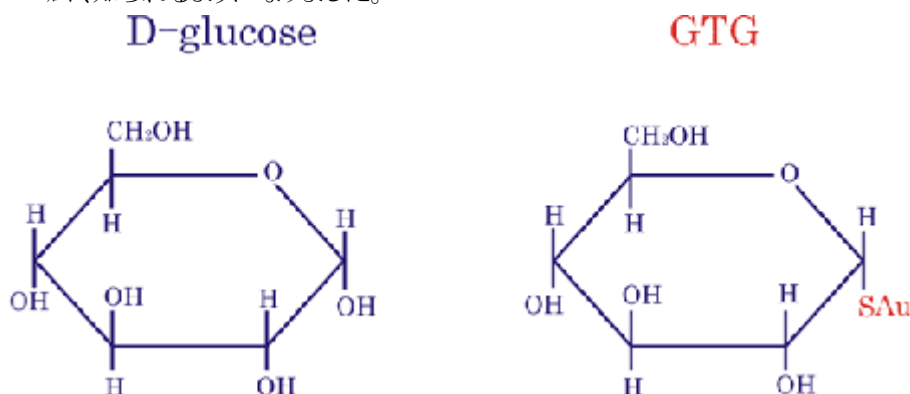


図6. GTG(右)はD-グルコース(左)の1位の炭素の側鎖のOHが硫化金(SAu)に置換した分子であり、グルコースによく似た分子構造を持っている。

しかし、実際に GTG をマウスに投与して調べてみると、破壊領域は腹内側核に限ったものではなく、腹内側核の腹側部から、隣接する弓状核の背側部に及んでいました(図7 A,D)。このようなマウスでは、弓状核に存在する摂食抑制作用を持つ α -MSH ニューロンの約半数が消

失し、さらにGTGによる破壊をのがれた細胞から伸長する線維も破壊領域内で変性・切断されていました(図7 B,E)。その結果、投射部位である室傍核や背内側核では α -MSH線維が激減していました(図8 A,B)。視床下部内のペプチド線維の数を測定すると、GTG投与により視床下部内の α -MSH線維が有意に減少していましたが、同じく弓状核に存在するNPYニューロンの線維に変化は見られませんでした(図8 E,F)。脳内の α -MSH線維はすべて弓状核に由来しますが、NPYニューロンは弓状核の他にも、視床下部の他の部位や下位脳幹に存在するので、弓状核以外のニューロンからの線維が存在することによるのかもしれませんが。いずれにせよ、GTG投与は視床下部内で摂食抑制ペプチド α -MSHを含む線維を選択的に減少させ、これが過食と肥満を誘導すると結論されました。

参考文献:本間明子、川野 仁、本間 静、川野 因:金硫化グルコース(GTG)投与による視床下部の破壊と肥満誘導のメカニズム 肥満研究 9:108-113, 2003.

(別刷り希望の方は氏名と住所を明記の上、query@tmin.ac.jp までメールで請求して下さい。)

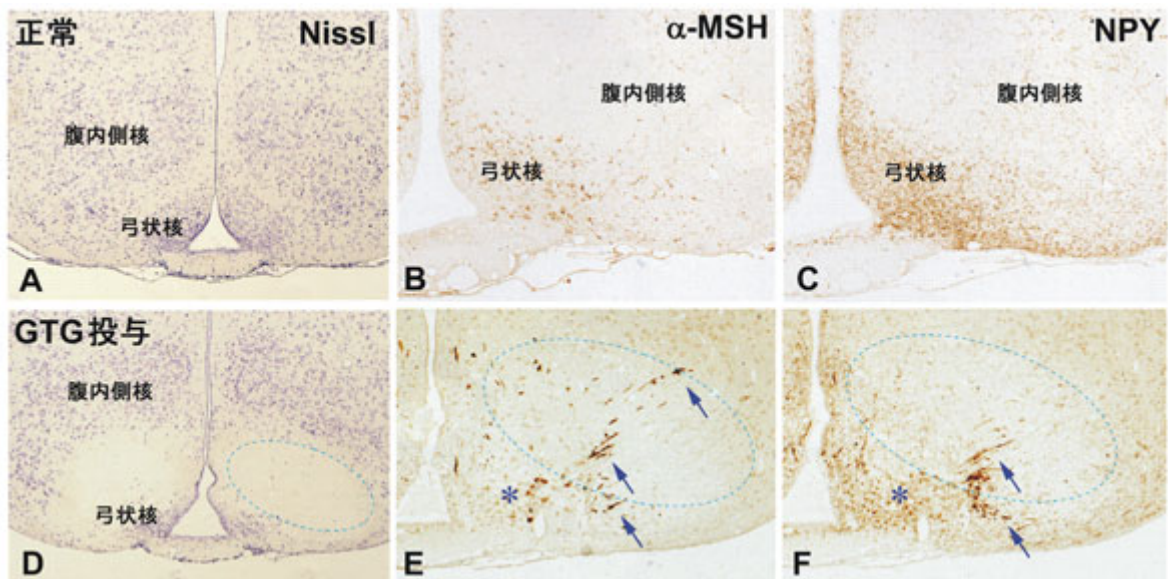


図7. 正常マウス(A)とGTG投与2日後(D)の視床下部のニッスル染色 GTGにより腹内側核の腹側部から弓状核の背側部が破壊されている(点線で囲った部分)。正常マウスでは α -MSH(B)とNPY(C)に陽性の細胞は弓状核に存在する。GTGでは α -MSH(E)とNPY(F)ともに、弓状核の背側部のニューロンは破壊されるが、腹側部のニューロンは残っている(星印)。残った細胞からの線維は破壊領域(点線)内で切断され、濃く染まっている(矢印)。

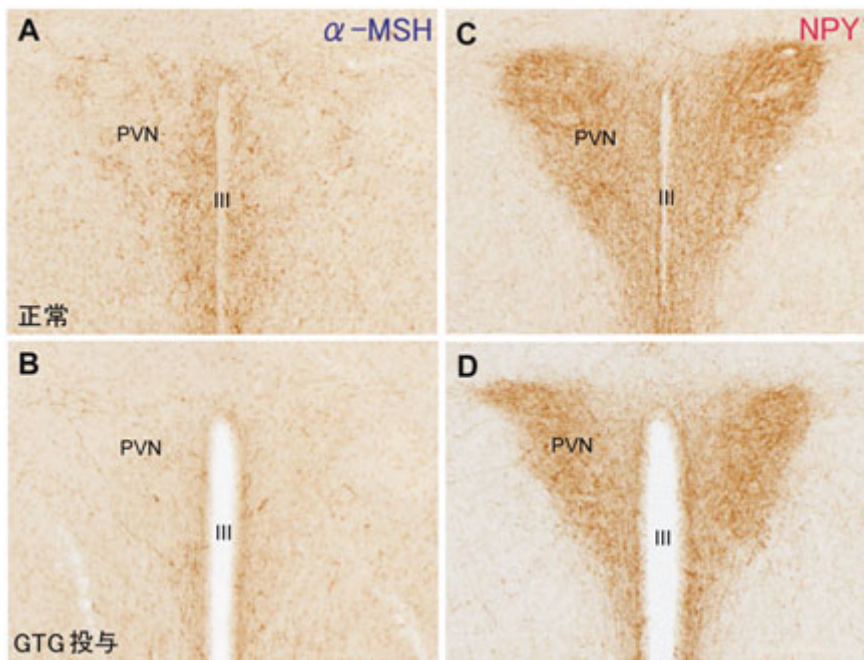
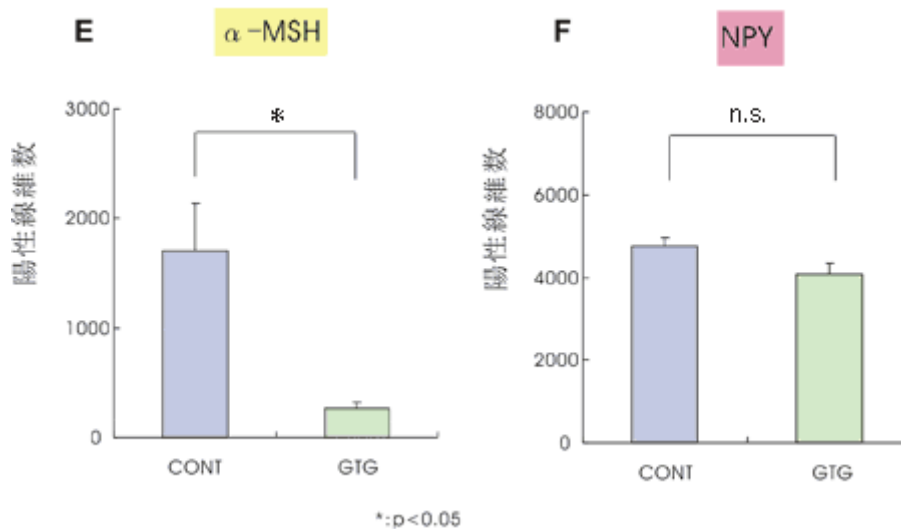


図8. GTG 投与2週間後のマウス室傍核における α -MSH 線維と NPY 線維

α -MSH 線維は正常(A)に比べ激減しているが(B)、NPY 線維は正常(C)と変わらない(D)。線維の数を画像解析装置を用いて自動的に計測すると、GTG 投与後2週間で室傍核の α -MSH 線維数は有意に減少する(E)が、室傍核の NPY 線維数に変化はない(F)。



2. ラット視床下部の電気破壊実験

さらに、ラット視床下部の電気破壊の実験でも腹内側核そのものの破壊では肥満が生じないとする結果がすでに30年以上前に報告されています(Gold, 1973)。私たちも実際に電気破壊によって肥満が生じる部位をラットで調べました。その結果、**弓状核と室傍核の間の脳室周囲領域**を破壊すると著しい体重増加が起こることを新たに見いだしました(図9)。この部位はちょうど弓状核から室傍核への α -MSH ニューロンの線維路にあたりますが、このような動物では視床下部の中で室傍核だけの α -MSH 線維が有意に減少していました(図10)。この場合も GTG 投与と同様に視床下部の NPY 線維は減少していませんでした。

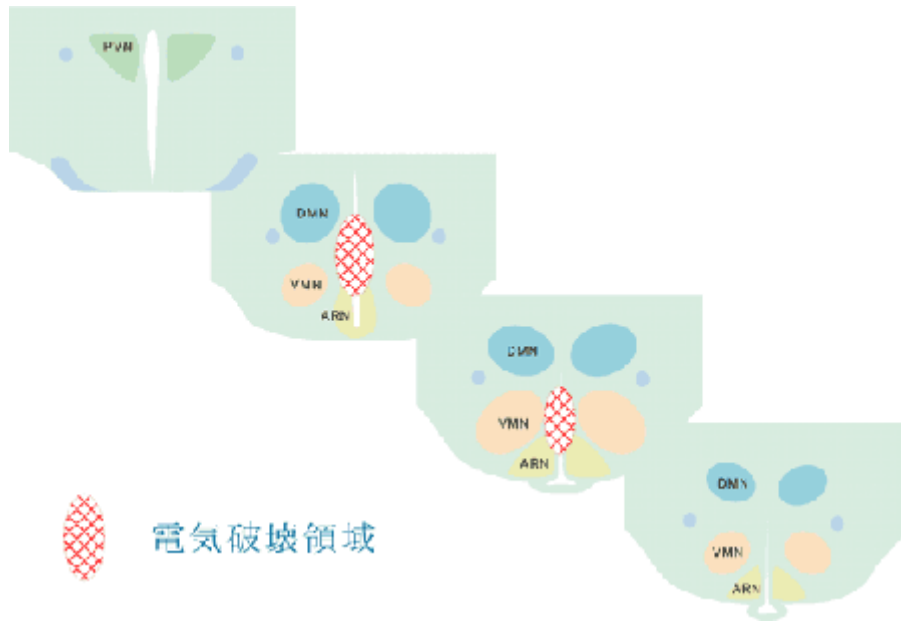
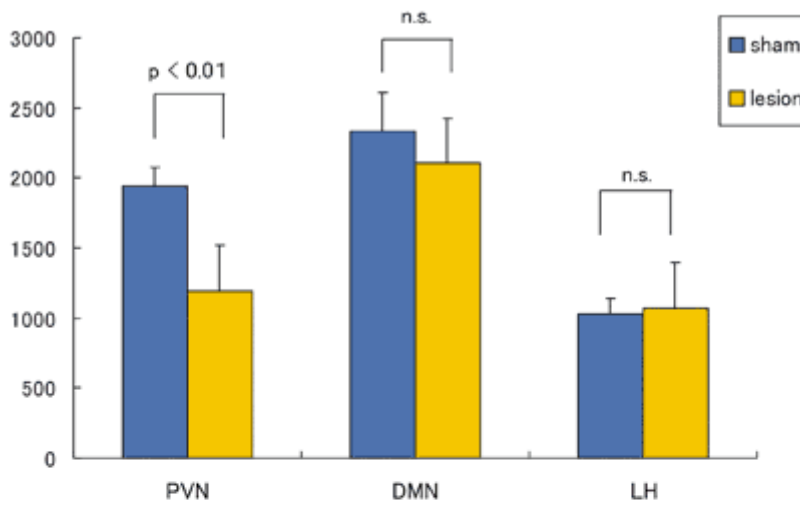


図9. 肥満を誘導する視床下部の電気破壊部位
 視床下部の断面を前(左上)から後(右下)に並べている。破壊領域は弓状核(ARN)から室傍核(PVN)に投射する α -MSH線維路に一致している。DMN:背内側核、VMN:腹内側核。

A. α -MSH 線維



B. NPY 線維

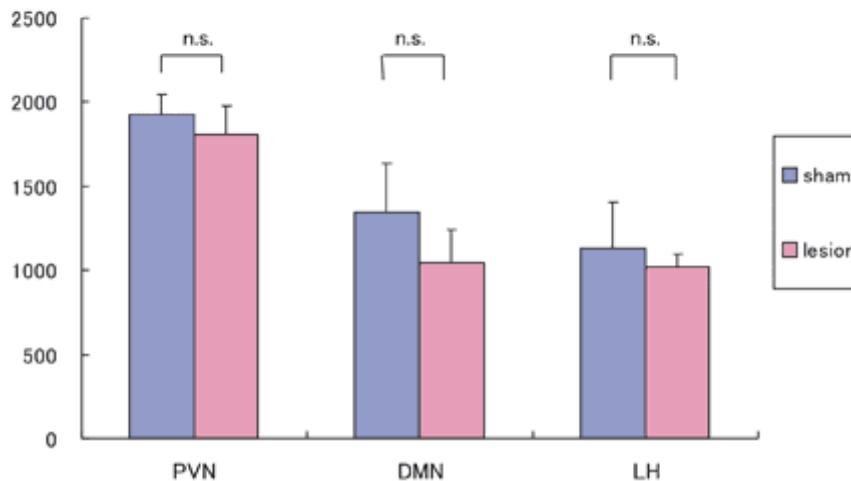


図 10. 電気破壊ラットの視床下部における α -MSH 線維と NPY 線維の数
電気破壊 10 日後、 α -MSH 線維は室傍核 (PVN) のみで減少し、背内側核 (DMN) や外側野 (LH) では変わらない(A)。同様の破壊で NPY 線維はどの部位でも変化は見られない(B)。

3. 摂食抑制機構における α -MSH の重要性

先に述べたレプチンを欠損する *ob/ob* マウスやレプチン受容体を欠損する *db/db* マウスでは弓状核の α -MSH の発現が減少しています。さらに、数ある摂食抑制ペプチドの中で遺伝子ノックアウトマウスに肥満が現れるのは、 α -MSH だけですし、 α -MSH の脳内特異的受容体である4型メラノコルチン受容体 (MC-4R) を欠損させたマウスも過食と肥満を示します。したがって、弓状核の α -MSH ニューロンは視床下部の摂食抑制機構において生理的に重要であると考えられます。

今回の実験結果から、GTG 投与や電気破壊など、以前は腹内側核が満腹中枢であることの根拠となった実験における過食と肥満は、いずれも室傍核における α -MSH 線維の減少を伴うことがわかりました。この結果は満腹中枢の本体が弓状核の α -MSH ニューロンであることを示しています。しかしながら、腹内側核にはレプチン受容体が存在し、摂食抑制作用のあ

るCRF 2型受容体も高濃度に発現するなど、まだ摂食に関して何らかの重要な役割を果たす可能性もあります。今後さらに詳細な研究が期待されます。

化学調味料と肥満

化学調味料として使われているグルタミン酸ナトリウムを生まれたばかりのラットやマウスに投与すると、脳内で弓状核だけが破壊されます。グルタミン酸は脳内の重要な伝達物質であり、弓状核は前章で述べたように脳血管閉塞を欠くため、高濃度のグルタミン酸によってニューロンが興奮しすぎて死んでしまうと考えられています。このような動物は成長ホルモンの分泌低下により体長が短くなりますが、加齢とともに肥満します。この原因は長い間不明でしたが、その後、弓状核の α -MSH ニューロンが著しく減少していることが報告されました。

α -MSH が脳のどの部位で摂食抑制作用を発揮するかについてはいまだ明らかではありませんが、今回の電気破壊実験の結果から、室傍核に投射する α -MSH 線維が視床下部の摂食抑制機構において重要であることが示唆されました。室傍核にはCRHやTRHといった摂食抑制ペプチドを含むニューロンが存在しますし、摂食促進物質であるNPYやノルアドレナリンを室傍核に微量注入すると摂食量が急激に増加することが知られています。また室傍核そのものや近傍の電気破壊が肥満を誘導することも以前から報告されています。

なお、 α -MSH は摂食を抑制するとともにエネルギー消費（活動亢進、体温上昇、交感神経の活性化など）を促進します。最近、弓状核の α -MSH ニューロンから脊髄に投射する線維が、自律神経を介して褐色脂肪組織（ラットの背中に存在する主に熱産生を行う脂肪組織）を調節していることが示されました（図11）。

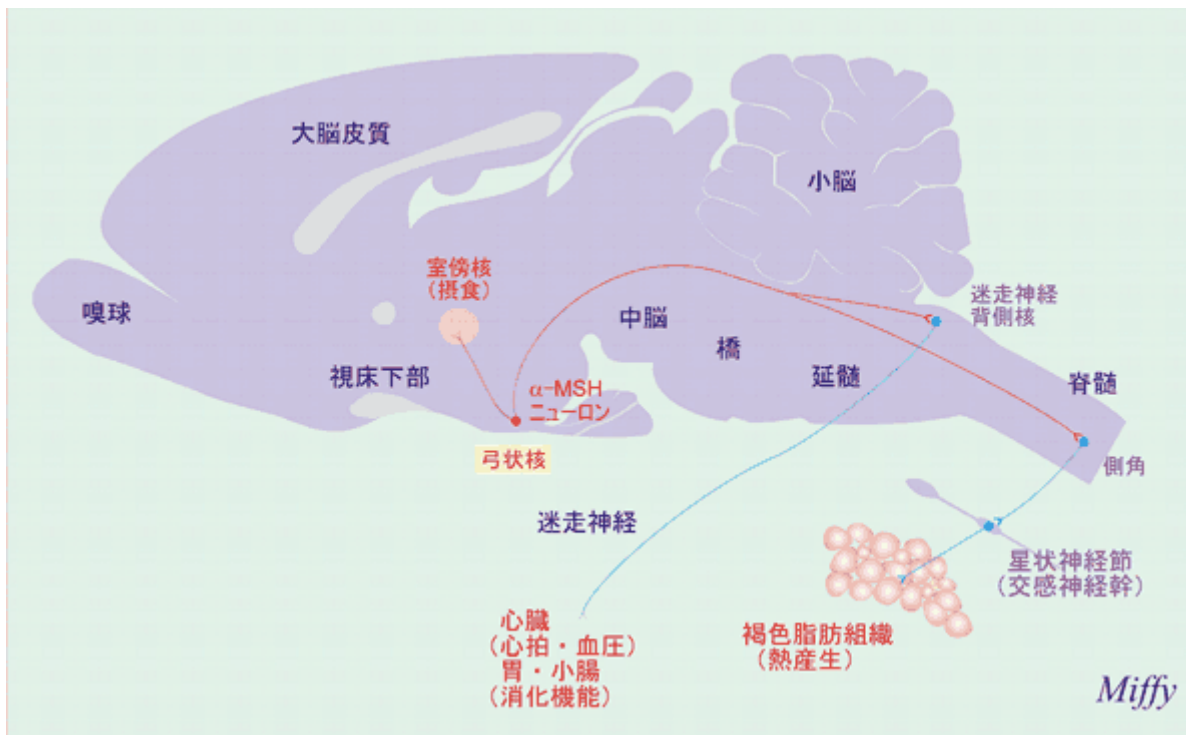


図 11. 弓状核の α -MSH ニューロンの線維投射と機能 視床下部、とくに室傍核への投射は摂食抑制に重要であり、延背側核や脊髄交感神経節後ニューロンへの投射は消化管機能抑制や褐色脂肪組織による熱産生の亢進に重要である。

・次回は摂食促進のしくみについて解説します。

第1話 第2話 第3話 **第4話**

摂食促進のしくみ

1. 視床下部外側野の摂食促進ペプチド

摂食中枢に関しても、最近非常に興味深い実験結果が得られています。以前から視床下部外側野は、電氣的破壊により摂食量が減少し、逆に電氣的刺激により摂食量が増加することから、摂食中枢であると考えられていましたが、この部位には先に述べたように摂食促進作用を持つペプチドである **MCH** と **オレキシン** をそれぞれ含む2種類のニューロンが見つかります(図 12)。ですから、以前報告された外側野の電気破壊は MCH やオレキシンを含むニューロンを破壊していたと考えられるのです。ただし、オレキシンは最初、その摂食促進作用が注目されましたが(その名も orexigenic 摂食を促進する、に由来します)、その後、オレキシンの遺伝子ノックアウトマウスが人のナルコレプシー(居眠り病または嗜眠症と訳される)と似た睡眠障害を示すこと、またナルコレプシーの人の脳でオレキシンニューロンが脱落していること、さらにはイヌのナルコレプシーの原因がオレキシン受容体の遺伝子異常であることが示され、現在ではオレキシンは摂食よりむしろ覚醒-睡眠の調節に重要であると考えられています。

なお、MCH は摂食を促進するとともにエネルギー消費を抑制し、体のエネルギーバランスを正の方向に向かわせますが、オレキシンは運動量を増加させ、エネルギー消費を促進します。

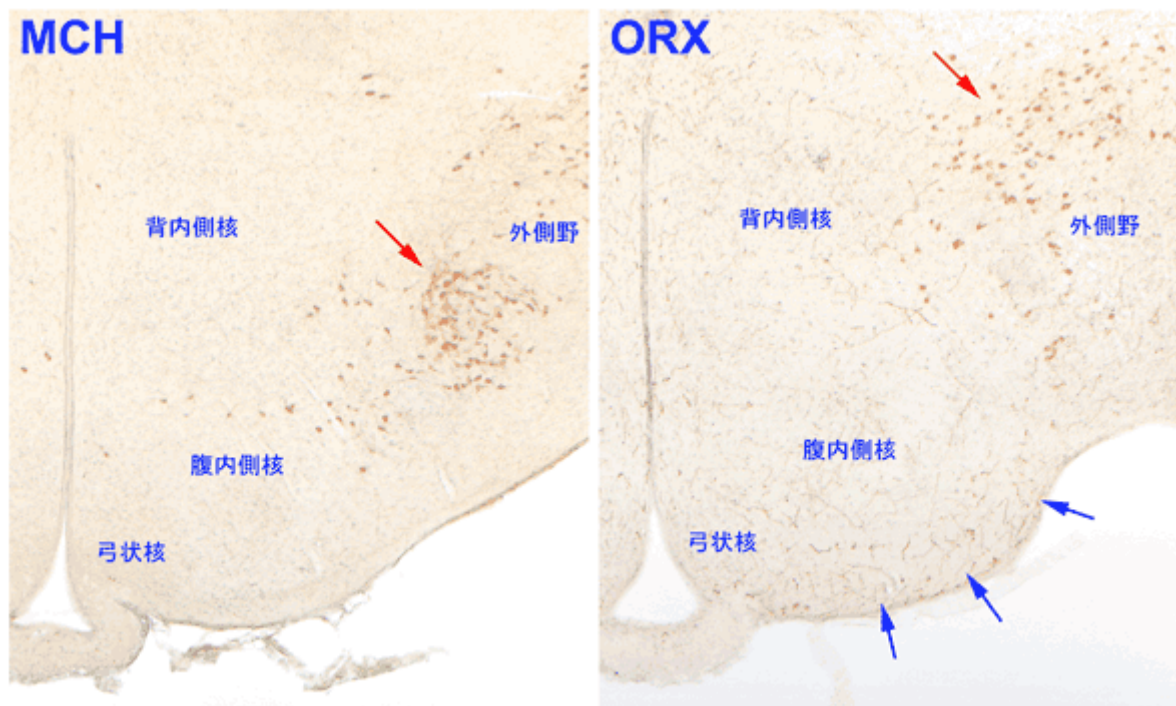


図 12. マウス視床下部外側野における MCH ニューロン (左) とオレキシン (ORX) ニューロン (右) 外側野の中で細胞体
ている (赤矢印)。また、オレキシン線維は視床下部に豊富に存在する (青矢印) が、MCH 線維は視床下部には少ない。

2. MCH

MCH は、1983 年にサケ下垂体から発見された 19 個のアミノ酸残基からなる環状のペプチドで、魚類では皮膚の色素細胞のメラニンを凝集し、体色を白く変化させることから、**メラニン凝集ホルモン** (melanin-concentrating hormone) と名付けられました。その後、ほ乳類では MCH が脳内で摂食促進作用を持つことが示されました。哺乳類では MCH ニューロンは視床下部外側野だけに細胞体が存在し、その線維は脳全体から脊髄まで投射しています (図 13)。MCH の摂食促進作用は NPY ほど強力でなく、しかも脳内に持続投与すると摂食促進作用が見られなくなることから、初めは本当に摂食調節に関与する物質であるかが疑問視されていました。ところが MCH の遺伝子ノックアウトマウスは摂食促進ペプチドの中で唯一摂食量と体重が減少しました。さらに MCH を過剰発現したマウスでは摂食量や体重が増加しますし、MCH に対する特異的な受容体を欠損させたマウスでも体重の減少が見られました。これらの結果から、MCH ニューロンは視床下部の摂食促進機構の中で生理的に重要な役割を果たしていると考えられるようになりました。

3. 視床下部弓状核の摂食促進ペプチド

視床下部では、外側野の他に弓状核にも複数の摂食促進ペプチドが見つっています。**NPY**、**アグーチ関連蛋白** (agouti-related protein, AgRP)、グレリンなどです。この内、NPY と AgRP は弓状核で同じニューロンに含まれます。NPY の摂食促進作用はペプチドの中でも最も強力ですが、NPY の遺伝子ノックアウトマウスは何の異常も示しません。さらに、NPY の 2

型および5型の受容体を欠損させたマウスでは摂食量と体重が増加するという予想外の結果が得られています。NPYの摂食促進作用については今後も検討する必要があるようです。AgRPは α -MSHの受容体である4型メラノコルチン受容体(MC-4R)に結合し、 α -MSHの摂食抑制作用を拮抗的に阻害することにより、摂食促進に働きます。したがってNPY/AgRPニューロンが活性化すると、NPYが作用すると同時に、 α -MSHの働きを抑制してさらに摂食促進に働きます。弓状核のNPYニューロンは視床下部内に投射しており(図13)、室傍核、背内側核、外側野などでは密な線維網を形成しています。とくに外側野ではNPYの線維がMCHニューロンに接して存在し、NPYニューロンはMCHニューロンを調節していると考えられています(図14)。NPYのノックアウトマウスで異常が見られなかったのは、NPYの下流にMCHがあり、NPYの欠損の効果をMCHが代償していたのかもしれませんが。これに対して、グレリンは弓状核のNPYとAgRPを活性化させて摂食を促進することが報告されています。なお、グレリンは胃の細胞でも多量に作られ血中にホルモンとして分泌されています。他の摂食関連ペプチドと異なり、グレリンは脳内だけでなく静脈や腹腔内に投与しても摂食が促進されるので、その作用機序はさらに複雑です。

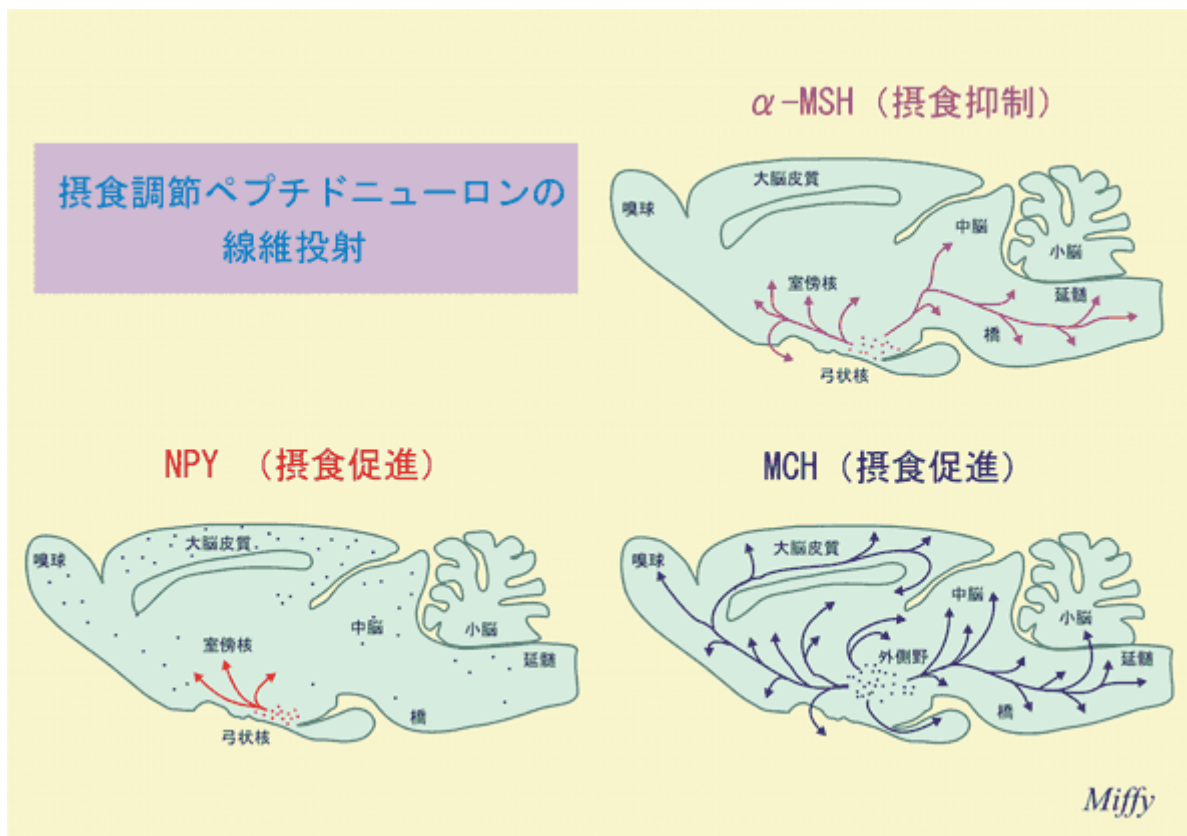


図13. 摂食関連ペプチドニューロンの線維投射の比較 α -MSHニューロンやNPYニューロンに比べ、MCHニューロンは外側野に線維を投射する。

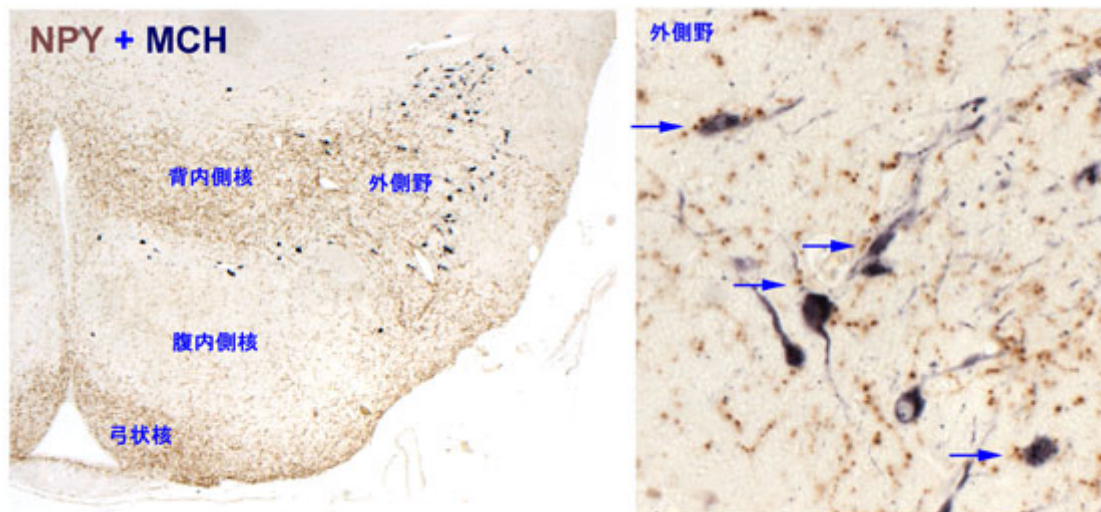


図 14. マウス視床下部における NPY (茶色) と MCH (紺色) の二重染色 左: NPY の細胞体は弓状核にあり、背内側核や外側野に投射する。右: 外側野を高倍率で見ると、NPY 線維が MCH 細胞体と密接に存在していることがわかる (矢印)。

4. 摂食促進のメカニズム

空腹時や飢餓時に血中レプチン値が低下すると、弓状核の α -MSH ニューロンの働きが抑制され、NPY ニューロンは興奮します。これらの刺激は視床下部内の線維終末に伝えられます。NPY ニューロンは室傍核の TRH (摂食抑制) や、外側野のオレキシンと MCH (ともに摂食促進) を含むニューロンとシナプスを作っていることが知られています (図 14)。さらに MCH ニューロンはそれ自身レプチン受容体を持っており、MCH の発現はレプチンによって抑制されます。したがって、血中レプチン値の変動は直接、または弓状核を介して間接的に MCH ニューロンに伝わります (図 15)。MCH ニューロンが興奮すると、脳内に広範囲に分布する線維終末から MCH を放出し、その刺激は MCH 受容体に伝わります。MCH 線維と MCH 受容体は脳全体から脊髄にまで分布しています (図 13) が、それらすべてが摂食に関する機能を持つかについてはまだ分かっていません。

興味深いことには、脳内の MCH 受容体の発現もレプチンによって抑制性の調節を受けています。レプチンを欠損する *ob/ob* マウスでは脳全体の MCH 受容体の発現は増加しており、このマウスにレプチンを投与すると、MCH の発現量は元に戻ります。ですから絶食時のような血中レプチン値の低い時には、視床下部の MCH ニューロンも脳内の MCH 受容体を発現するニューロンとともに活性化されると考えられます。このことは生理的に考えると理に叶っていて、例えば飢餓に直面した時には、MCH の作用が強くなり、脳全体が摂食促進に働くようになっているのかもしれない。

摂食に関連する機能には脳の様々な領域が関係します。一番最初に述べた食欲 (空腹感) の発現には大脳新皮質の扁桃体 (好き嫌いの決定) や前頭前野 (意欲の発現) が関係すると言われています。また食物刺激の受容には視床や大脳新皮質の味覚野、視覚野、聴覚野などが関わります。また摂食の際の咀嚼・嚥下には下位脳幹の運動ニューロンが関係しますし、

延髄から伸びる迷走神経は胃腸の蠕動運動や消化活動を調節します。このように摂食促進作用には単に視床下部だけでなく広範囲の脳の領域が関係します。

MCH 線維と MCH 受容体は大脳新皮質、海馬、扁桃体、視床、視床下部、下位脳幹の運動核、迷走神経背側核などにとくに豊富に存在します。したがって、視床下部外側野から脳内に広く投射する MCH ニューロンは摂食促進の刺激を大脳皮質、辺縁系や脳幹などに直接伝達する働きを担っていると考えられます(図 15)。

参考文献: Kawano H, Honma S, Honma A, Horie M, Kawano Y, Hayashi S: Melanin-concentrating hormone neuron system: the wide web that controls the feeding. *Anat. Sci. Int.* 77:149-160, 2002.

(別刷り希望の方は、query@tmin.ac.jp までメールで請求して下さい。)

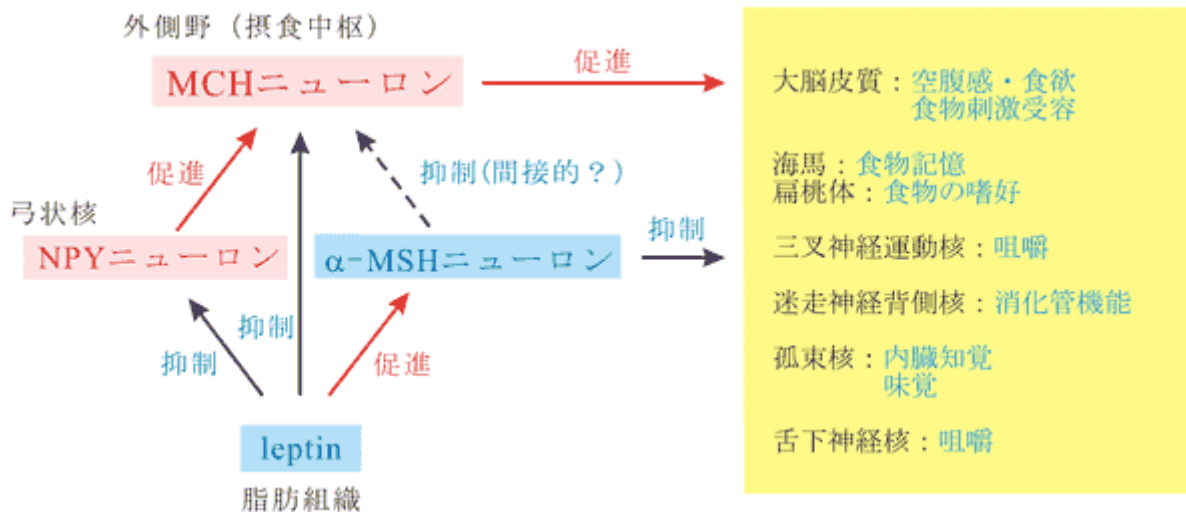


図 15. MCH ニューロンを中心とした摂食促進のしくみ 脂肪組織から分泌されたレプチンは弓状核の NPY ニューロンを MSH ニューロンを活性化するが、。NPY ニューロンの刺激は外側野の MCH ニューロンに伝達され、さらにそこから脳内へ伝えられる。食欲の発現や消化管調節など摂食に関連した機能は脳のさまざまな領域に関係し、MCH ニューロンが活発は、全体として摂食促進とエネルギー消費抑制に働くと考えられる。

反対に、 α -MSH ニューロンが活性化すると、下位脳幹に作用してエネルギー消費を増大させる。また、視床下部では、 α -MSH ニューロンは MCH ニューロンに対し抑制的に作用すると思われるが、その作用は間接的である。

広汎性・・・障害

ADHD 多動注意欠如

DA, NE 池田（精神研）、川野

東京大学、笠井清登、加藤進昌、ACC, Amygdala (扁桃体活動を抑制している前帯状回の機能が低下し、その結果、扁桃体活動が亢進する), 5-HT (セロトニンの多型、short type)

森田神経質

森田正馬（しょうま、高知県生まれ）著・「神経質の本態と療法、精神生活の開眼」、白揚社、1961(第1版、第1刷)、

c f 河合博、解説の著：「心の病気とその世界」（白揚社）に神経質と抑うつ症との鑑別や両者の関係の記載がある（参照）

感情障害

人格障害

人格発達の土台中の土台は対人関係・社会性である。

現代の子供の事件に共通しているのは、「子供の社会性の遅れ」で、この社会性は友達と一緒に楽しく遊ぶ中から獲得されるもので、「遊びよりも勉強」を強いられる社会で過ごす子供の社会性は遅れ、健全ではない。

障害：disturbance; 偏より 例：Phineas P. Gage, 25歳、1848年9月13日、

鉄道の敷設工事の指揮をとっていた優秀な技師、事件（脳障害）後の性格変化、すなわち責任感の強い知的で社交的（social）→ 礼（儀）を「わきまえない（rude）気まぐれで不作法（unsocial） 障害部位は：まとめて言うと、前頭葉腹内側部。詳しくは、左脳の前頭葉眼窩面前半部（B.11,12）、前頭極、前頭葉内側部（B.8,10,32）、前帯状回（B.24）。

および、右脳の前頭葉眼窩面前部および内側部（B.12）、前頭極およびその内側部（B.8,10,32）、前帯状回（B.24）

性格障害: 気質・病質・病気（異常—精神病） クレッチマー「性格と体格」

慶應・北里図書館：「人格障害と生物学」 WM190,N77j,1996
：「性格の病理」（シリーズ・人間と性格、第8巻）詫摩ら編、ブレン出版、BF698, S485-8, 2001

文献

「気分障害の治療ガイドライン」、精神科治療学 Vol.17, 増刊号、2002年10月

機能障害（脳・精神）とリハビリテーション

皮質・・・・精神医学・・・精神病

脊髄・・・・運動麻痺・・・移植 enthesing cells

参考文献

・ historical review

・ 新世紀の精神科治療 Vol.10、慢性化防止の治療的働きかけ の中の 1) 精神疾患と身体疾患の時間軸、生物時計 から記述。by、武田雅俊（阪大教授）三芳図書にある文献

Geoff Raisman

Okano

小生の論文（総論、再生、移植）を再検する

21世紀は□の分野における□究が飛躍的に進むであろうと言われています□

神経の再生・移植

神経組織の脳内移植についての私見

川村光毅

神経組織の脳内移植についての私見. 生体の科学(医学書院) 42 : 82-85,1991.より

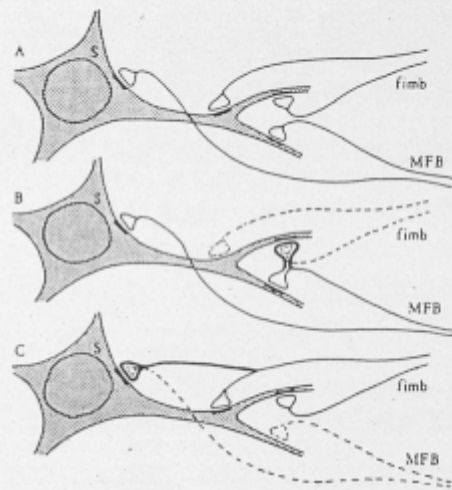
「脳の移植」という編集室からいただいた標題はキーワードとしてはよいが、衝撃的な響きもするし、まるごとの脳のことかと誤解する人もいるかもしれないので、表題のように「神経組織の脳内移植」という面倒でもより正確な表現を用いることにする。

私自身はこのテーマに関する歴史的背景については、読書家並みの知識(Gash, 1984; Bjorklund and Stenevi, 1985)しか持ち合せていないのだが、異種間の哺乳動物成体の脳組織の移植を行った Thompson(1890)を嚆矢とするという。丁度 100 年前で、日本では帝国憲法が制定されて間もない頃である。当然のこととして、神経組織は拒絶されて生着しなかった。1917 年になって初めて同腹の幼若ラット(生後 9-10 日)間の大脳皮質組織の移植実験成功例が Dunn(1917)によって報告された。彼女のこの研究は実験開始後世に問うまで 14 年間かけている。

神経組織の構築や再構築の問題について、衆目の一致するところとして、Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)の代表的著作で“硬い”タイプの古典として「Histologie du Systeme Nerveux I, II」が、“軟かい”タイプのバイブルとして英訳本の「Degeneration and Regeneration of the Nervous System I, II」と「Studies on Vertebrate Neurogenesis」が挙げられよう。これ以上の深入りをせずに結論的な言い方をすれば、大胆な試みであった脳内神経移植の実験が科学的な試みとしての根拠をもつようになるには、かなりの年月が必要であったと言えよう。なお、この分野の研究を支えた関連科学分野の進歩の概略については、他の拙論(1989a,b)で多少言及した。

ところで、脳組織を含めて、生きている組織の細胞成分が互いに認識しあうということは一般的な法則である。この細胞間の認識は、組織の発達過程において種々の異なるタイプの細胞が分化をとげ、正しく集合する上で必要欠くべからざる事象である。また一歩踏みこんで、一旦完成した組織の構造パターンを維持する上でも、環境の変化に反応して適応した再構築(adaptive remodeling)を作り出すためにも、更には、組織の損傷後に元々のパターンに出来るだけ近いものを再構成することによって、そのものの自体を修復することを可能にするためにも、細胞成分間の正しい認識機構は必要なものである。

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



2種類の入力的一方が失われたとき、他方がそれを代償するように発芽して、新しい神経結合を形成する。(Raisman, 1969)
fimb: 脳弓線維
MFB: 内側前脳束

Raisman, 1969

た。そしてそれを再構築する方策を案出することは不可能であると考えられてきた。

筆者がこの固定観念の変革を意識させられたのは1971年のOxfordの

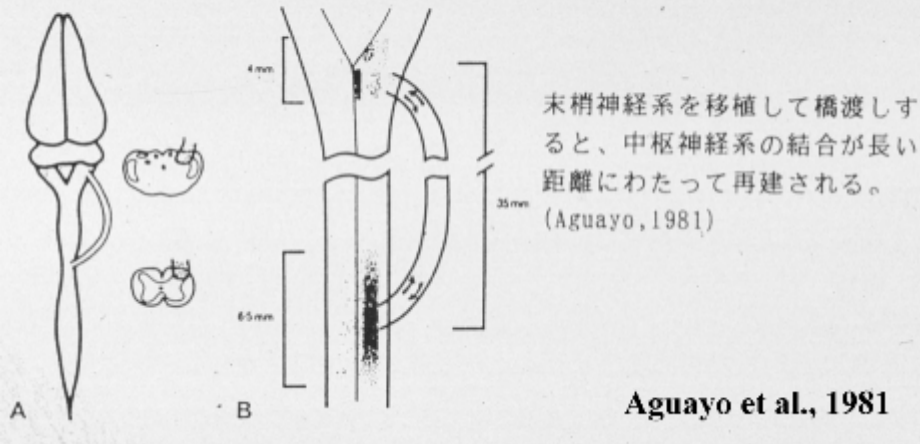
集会でGeoffrey Raismanの特別講演を聴いた時からであった。当時ノルウェーのOslo大学でAlf Brodal教授の指導の下に脳幹内の線維結合の構成パターンの研究という“硬派”の仕事をしていたのでこの革新的な思想をじっと温めることにした。

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、入力絶たれた領域の中で新しいタイプのシナプス結合が形成される。この神経再支配は局所における内側前脳束に由来する軸索終末の発芽(sprouting)である。これは、定量的電子顕微鏡的手法を導入して初めて明らかにされた現象で、彼はこれに可塑性(plasticity)という名称を与えた。この可塑性という概念に含まれる基本的な提唱は何かといえば、中枢神経系の発達中に作働していた細胞間認識の機構の種々のタイプが、成熟した中枢神経系においても働きつづける、あるいは、少なくともひき起こされるということである。その後、脳内の種々の部位で可塑的性質が存在することが証明されてきたが、それと平行した形で、幼若な神経組織の一部を成熟した脳内に移植し、生着せしめ、環境の変化に適した脳組織を再構築し、傷害された機能の回復を目指すという研究の土壌が形成されたのである。

Anders Bjorklundの「神経移植を用いた哺乳動物の脳内の神経結合の再構築」という特別講演があったのは1982年4月Lausanne(第1回IBRO会議)においてであった。中隔核—海馬系と黒質—線条体系の両つの領域で形態から行動までを対象にした驚嘆すべき内容として聴衆を魅了した。移植操作による神経軸索の再生と神経支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カ月間、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

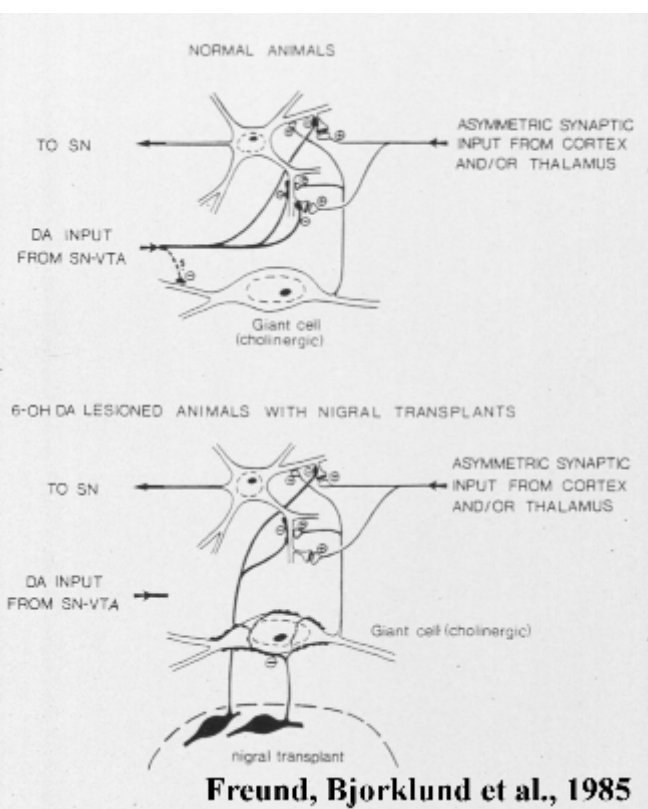
中枢神経系の再生能力を示す実験



の指導を得、爾来、神経組織の移植、再生、再構築という問題に発生学的立場とも関連づけて主として小脳の領域で“軟派”の仕事にとりくむことになった。その研究室には、Neurotrophin-

3(NT-3)を最近(1990)発見した Ronald Lindsay もおり、神経成長因子と神経移植との関連について話を聞いたり、「Gene and Gene Manipulation」のコース(Paddington 校にて)と一緒に受講したりした。7年余り昔のことである。

ロンドン滞在中に Queen's Square 病院で Albert Aguayo の招待講演を聴いた。内容は、1981年に Science 誌に発表したものを発展させた画期的なもので、自己の坐骨神経をラット脳内に移植すると、この末梢神経の環境内に中枢性の軸索の再生経路が形成され、普通だとせいぜい $500\ \mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ しか伸長しない中枢神経軸索がこの経路に沿って数 cm も伸長するというものである。俗に bridge formation graft (橋渡し移植)といわれるものである。最近では、視神経断端に坐骨神経端をつなぎ、その他端を大脳皮質、上丘、小脳に移植して、電気活動やシナプス形態を調べて再構成の研究を進展させている(Battam, 1990, 他)。これらの一連の仕事の point (眼目)は何かと言え、中枢神経系(CNS)の環境を末梢神経系(PNS)の環境にかえてやることにより、CNSの軸索伸長を促進することが出来るのではないかという発想に基づくものであろう。この仕事は、CNS内の軸索再生、突起伸展の機構やこれに関与すると考えられる種々の因子(factor, agent)の研究、ひいては標的の認識やシナプス形成などの諸問題に連なるものである。



初期の重要な研究としてもう一つ特記しておかなければならない仕事に Freundら(1985)のものがある。これは 1984 年 6 月、スウェーデンのルンド市郊外で開催された第 1 回 Transplantation in the Mammalian CNS Symposium で発表されたものである。すなわち、あらかじめ 6-hydroxydopamine(6-OH)の投与によって黒質ニューロンが破壊された線条体内に胎生の黒質組織が移植されたラットで、donor 由来の tyrosine 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、① Raisman(1969)の発芽や可塑的変化の発見、② Aguayo(1981)による橋渡し移植の着想、③ 上述のヨーロッパ連合軍による移植脳内における新生シナプス形成という重要な証拠、など 60 年代後半以降の epoch-making な仕事を紹介した。生物学的立場からみて重要な他の仕事もあろうが、これらを列挙することは今回の役割ではないので、“私見”と理ってあるのに免じて許していただきたい。

神経組織を移植することによって、失われた“局所の”脳の機能の修復ないし回復をより直接的に目指そうとする研究も当然のことであるが重要なものである。その典型的なものとしては“パーキンソン・モデル動物”への脳内移植があるが、本特集号でも何編かの執筆があり筆者の出る幕はない。なお、脳の機能修復を目的としたわが国で行なわれた先駆的な仕事として、体内時計(視交叉上核)を移植してサーカディアン

リズムを回復させた川村浩先生ら(1984)の研究と、視床下部の主に視束前野を移植して衰えた生殖機能ないし性周期を回復させた新井康允先生ら(1984)の研究をここに特筆しておきたい。共に学術誌に発表されたのは1984年のことである。

その後、本邦においても、この神経組織の移植、再生、発生、再構築、栄養因子など互いに関連する分野での研究が進展してきた。本特集への執筆者の顔触れと標題からみて、パーキンソン病モデル、キメラによる解析、移植免疫、シナプス形成と神経回路、新しい移植手技の開発、ホストとドナーとを識別するマーカーの利用、神経系機能の修復など多岐に至る内容が盛り込まれているようである。

筆者らも、今まで、移植実験の仕事を、小脳系、視床下部系、海馬系で行い、異系間および異種間の免疫反応(Date, et al., 1988 a,b,c)、移植された神経細胞の宿主脳内への移動(Kw, et al., 1987,1988)、移植脳内にみられる発芽とシナプス再形成(Kw, et al., 1990a,b)、視床下部腹内側核(VMH)の移植による過食性肥満ラットにおける機能回復(Ono, et al., 1990)、移植細胞への外来遺伝子の導入と発現(Tsuda, et al., 1990)などの研究発表を行ってきた。「もう神経移植の研究は先細りだ。」という人がいる。またある人は「対象とする敵は多く、手強い。」という。Winston S. Churchill (1942) を引き合いに出すのも変だが、彼の有名な演説にこんなものがある。

Now this is not the end.

It is not even the beginning of the end.

But it is, perhaps, the end of the beginning.

「この戦争」を指す“this”を「この研究」の意と解してみると、身につまされる思いがする。

神経移植の分野の研究もシンフォニーの第一楽章がようやく終りに差し掛ったところかもしれない。何が第一主題で、どれが第二主題かもそれを聴く人によって違うようだ。最近、神経軸索の再生、伸長に関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

一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関与するという重要な所見が得られた (Yuasa, Kw, et al., 1991)。第3に、登上繊維を破壊したラット小脳内に移植された胎生オリブ核由来の新生登上繊維によって、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困っている。この立場からニューロン、グリア、細胞外基質を含めて相互に干渉し、認識する機構の物質的基盤を探って行きたい。正常の神経組織における形態形成(発生)と移植神経組織にみられる再構築(再生、可塑性)との関連を物質を第一義的なものとして追求して行くことが、生物学的に研究すると公言(広言ではない、まして巧言ではない)する者の課題であろうと思っている。

文献(略)

神経移植の現況と展望(neural transplantation)

川村光毅

人間を含めて哺乳類の中樞神経系に損傷あるいは変性がいったん起こると、再生・修復は不可能であるということが、従来の一般的常識であった。成体脳組織を固定化した配線構造物とみなすこのような考え方をくつがえすいくつかの実験結果が、近年、明らかにされてきた。1969年に、Raismanは、成体ラットにおいて、中隔核への求心線維のうちの海馬采を切断すると、海馬采に由来するシナプスは変性するが、これらのシナプスが失われた部位に、他の求心線維である内側前脳束に由来する神経終末が発芽して、新しいシナプスが形成されることを示し、脳の可塑性(plasticity)という概念を確立した。また、1982年に、Bjorklundは、損傷を受けた哺乳類成体の脳内に胎生神経組織を移植すると、移植組織は発達・分化して、宿主神経細胞とシナプスを形成し、神経回路の再構築が起りうることを、黒質-線条体投射系ならびに海馬-中隔核投射系で明らかにした。これらの実験結果は、成体脳組織にも、損傷後、軸索の

発芽・再生、シナプスの再形成のような再生・修復能力が発現しうることを初めて明確に示したものである。このような基本的概念の確立により、脳組織の損傷、変性の結果失われた機能の回復をめざして、神経移植の実験が行われるようになり現在に至っているのであるが、この方面の研究として、移植された幼若な神経組織が宿主脳内で分化成長し、損傷を受けた宿主神経回路を再構築する過程を形態学的ならびに機能生理学的に解析することが行われている。これとともに、失われた脳の機能の回復をはかるという点で、特定の神経細胞群の変性により欠乏した、神経伝達物質あるいは神経栄養因子のような液性因子を補うために、これらの因子を産生する細胞を移植することにより、機能の改善をはかる試みも行われている。前者に属する研究は、線維構築の明確な海馬、小脳などを対象として行われてきた。また、後者に属する研究は、ドパミン作働性の投射系を中心として、Parkinson 病の治療を目標として行われてきたが、今後はコリン作働性の投射を対象として、Alzheimer 病の機能回復をめざす研究がさらに活発となるであろう。

このような損傷を受けた、あるいは変性した脳の構造ならびに機能を再構築するという観点から行われる神経移植実験において、成体中枢神経組織の再生能力・可塑性がいかんして発現するかということ、および、移植された幼若神経組織の成長・分化が異所的環境でどのように進行するかということと、このような過程をいかんして促進させうるかが、現在ならびに今後の大きな問題となってくる。損傷を受けた成体脳組織と移植された幼若神経組織の間には、最終的に神経結合の再形成が起こりうる。この過程において、移植組織の成長に注目すると、幼若神経細胞の移動、分化、突起伸展のような神経の正常発生において認められる諸々の現象が不完全ながら再現されることが考えられる。そして、宿主側にも、移植組織に由来する神経細胞の移動、神経突起の伸展を可能にする状況、シナプス形成を受入れることができる状況が生じているはずである。このような宿主と移植組織との間の相互作用は、これまで何らかの栄養因子 (trophic factor) によって媒介されると考えられてきたが、その実体に関しての解明はほとんど行われていなかった。これに対して、最近の、分子生物学、細胞工学を駆使した神経発生生物学の発展により、種々の神経栄養因子、細胞接着因子が見いだされ、さらに、これらの因子に対する受容体も明らかにされて、遺伝子発現、蛋白分子の局在はもとより、これらの因子の発現制御の機構を研究することも可能になった。とくに、神経栄養因子として BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin-3) など NGF (nerve growth factor) の新しいファミリーが見いだされ、その受容体の構造ならびにシグナル伝達機構も明らかにされつつある。またサイトカインにも神経栄養作用が見いだされており、損傷に対する脳組織としての反応にどのように関与するか興味深い。神経発生過程における細胞移動、神経突起の伸展には免疫グロブリン-スーパーファミリー、tenascin, laminin など種々の細胞

接着因子が重要な役割を演じることが明らかにされている。これらの、発生過程に特異的な栄養因子、接着因子の再生過程における発現は、成体脳組織に潜む再生能力の本体の、少なくとも一部を構成することが予測される。宿主-移植組織間の相互作用を考える上で、損傷を受けた宿主に由来する、移植組織の分化・成長を促進する因子の同定と発現様式の解明、および、逆に移植組織に由来する、宿主脳組織に再生能力を誘導する因子の同定と発現様式の解析などが今後大きな問題になると考えられる。

さらに、1981年に Aguayo らが、末梢神経移植による橋渡しによって、中枢神経伝導路の再生が強く促進されることを明らかにした研究は、末梢神経の旺盛な再生能力の本体が Schwann 細胞の産生する種々の因子によって形成される環境にあることを予測させる。とくに、Parkinson 病の治療をめざした脳内への副腎移植実験において、末梢神経の同時移植が効果を促進することを考慮すると、Schwann 細胞の神経再生過程における役割のより集中的な研究とその成果の神経移植への応用が期待される。また、神経組織内における神経栄養因子の人為的な発現促進手段の開発として、カテコールアミン誘導体を用いた薬理的なアプローチが成果を挙げているが、今後、中枢神経再生過程への効果の検討が期待される。神経移植実験は、これまで述べてきた損傷脳組織の再構築の手段であるとともに、神経組織という *in vivo* の環境において、胎生神経組織の発生、分化を研究する重要な手段でもある。このような研究においては、移植細胞として、*in vitro* で培養し、増殖させることが可能で、かつ移植後、脳内で神経細胞に分化するような、均一な細胞集団を用いることが望ましい。最近、未分化神経上皮細胞に発癌遺伝子を導入して、このような細胞株を確立し、これを脳内に移植する研究も行われるようになっており、神経発生における環境因子の研究が進むものと考えられる。

損傷を受けた中枢神経の再生能力発現と神経発生過程の類似点を結びつけて考えると、神経移植実験は、発生の個々の過程で発現し、*in vitro* でもその作用が確認された種々の神経栄養成長因子群の発現の意義を、実験者が希望する部位と時期に *in vivo* に還元して検証しうる有用な実験系ということができるであろう。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

Plasticity/Regeneratiion/Transplantation

ES cells, stem cells,

Neuron and glia

神経科学の基礎的研究

細胞内シグナル伝達

GTP 結合蛋白質（G 蛋白質） 情報伝達系の中核を占めている。受容体（receptor）とは、細胞外情報を細胞内情報へ転換する機構の名称ともいえる。G 蛋白質はこの受容体と協力して情報の転換に重要な役割を果たしている。[受容体は、細胞膜上のみならず、細胞質内または核内にも存在することが知られている。] 圧倒的多数の細胞外情報物質（neurotransmitter, hormon, autacoid）は、細胞膜受容体を外側から刺激し、多くの場合はG 蛋白質を介して細胞内情報を生起させる。細胞膜を発した細胞内情報物質（俗にセカンドメッセンジャーと呼ばれる）は、結局、細胞内の機能蛋白質を標的として、それに一種の化学修飾を施し、その機能を変化させる。この機能蛋白質が迅速かつ可逆的なコンフォメーション変化によってその機能の程度（活性）を変化させたものが、真の細胞機能に反映される。この真の活性状態を「演出型（dramatype）」と呼ぶ。すなわち、細胞膜受容体を発した細胞内情報物質の標的は表現型（phenotype）であり、この細胞内情報によって初めて演出型が生成すると考えられる。表現型に施される化学修飾のうち、おそらく最も重要なものは、リン酸化である。このような、陰性荷電の付加によって蛋白質のコンフォメーションが変化し、その活性が変化するものと思われる。（宇井理生）。 GTP-binding protein, G-protein

●Gタンパク質 G protein

1 おもに細胞膜において、膜を隔ててのシグナル伝達にあずかる一群のヘテロ三量体タンパク質。 α サブユニットは分子量約4～5万のGTP結合タンパク質であり、Gタンパク質の名前はここに由来する。 β サブユニットは分子量約3.5万、 γ サブユニットは分子量約1万で、 $\beta\gamma$ 複合体としてかなり強固に膜に結合している。どのサブユニットにも多様性があるが、特に α サブユニットには何通りものサブクラスが存在し、生物種によって、またどのようなシグナルを伝えるかによって、そのバリエーションはさまざまである。

代表的な例として、哺乳動物細胞においてアデニル酸シクラーゼの活性化に働くGsのモデルを図（次頁）に示す。他に、アデニル酸シクラーゼに阻害的に働くGi、神経細胞に多くみられるGo、光受容細胞に存在しcGMPホスホジエステラーゼの活性化を行うGt（トランスデューシン）などよく知られている。 α サブユニットは、休止状態ではGDP結合型（不活性化）で $\beta\gamma$ サブユニットとともに膜に結合しているが、レセプターにリガンドが結合するとこれが引き金になってGTP結合型（活性型）に変換し、 $\beta\gamma$ サブユニットから解離すると同時に下流のカスケード反応のスイッチをONにする。やがてGTPアーゼ活性が発現して不活性型のGDP型に戻るまで、シグナルは下流に伝えられ続ける。一般にGタンパク質のすぐ下流でシグナルを受け取る分子をエフェクターとよぶが、Gs

の場合、エフェクターに当たるのはアデニン酸シクラーゼで、さらに cAMP の合成、A キナーゼ（プロテインキナーゼ A）の活性化へと反応は進む。下流にシグナルを伝える役割は、多くの場合 α サブユニットがになっているが、むしろ $\beta\gamma$ サブユニットの方が主体であるような例（例えば酵母の G タンパク質）も見出されている。 α サブユニットの機能を修飾するようなさまざまな物質が知られており、例えばコレラ毒素は $G\alpha$ に作用して活性型に固定する。百日咳毒素はレセプターと $G\alpha$ 、 $G\beta$ の相互作用を遮断する効果がある。G タンパク質の各サブユニットをコードする多数の遺伝子が、すでにさまざまな生物種よりクローン化され、構造が決定されている。→シグナル伝達

②広義には GTP 結合タンパク質全般を G タンパク質とよぶ。例えば、①の狭義の G タンパク質を高分子 G タンパク質（large G protein）、ras タンパク質のような分子量 2～3 万のものを低分子 G タンパク質（small G protein）とよぶことがある。

●シグナル伝達 signal transduction [細胞情報伝達]

細胞外にあって情報を含んだ生理活性物質（典型的にはホルモンや神経伝達物質）が、レセプターに結合し細胞へなんらかの手段で情報を伝えることをいう。細胞が正しく機能していくためには、自分の遺伝情報の時間表に則した活動をしているだけでなく、外界のシグナルをキャッチして反応し、それに合わせた遺伝子発現をしていかなければならない。外界のシグナルは主にレセプターとよぶタンパク質でキャッチされる。それぞれのレセプタータンパク質は、それぞれの化学物質と特異的に（低い濃度でも）結合する。

この細胞外の化学シグナル物質をアゴニストとよび、一方この結合を特異的に遮断する物質をアンタゴニストとよぶ。

レセプターは、（I）それ自身イオンチャンネルを形成しているもの（典型的には筋肉の収縮に関与するニコチン性アセチルコリンレセプター）、（II）GTP 結合タンパク質と相互作用しシグナルを伝えるもの、（III）細胞内タンパク質の C 末端側にリン酸化を行うキナーゼ酵素活性をもつものに大別されるが、（IV）レセプター自身の細胞内への取り込みインターナリゼーションが機能と直結する場合もある。

（I）の様式によるシグナルのキャッチは、直ちにイオンの透過性の変化として現れ、膜の過分極や脱分極を生じ、電気シグナルの新たな発生や変調（モジュレーション）、収縮、分泌などを短期間に行い応答は終了する。

（II）の様式は、代謝を伴う様式で、GTP の水解を行う酵素がエフェクターと

よばれる酵素を活性化することにより、外界のシグナルが細胞内セカンドメッセンジャー（例えばサイクリック AMP ; cAMP）に伝えられる。狭義には、この経路（R→T→E→セカンドメッセンジャー；Rはレセプター、Tはトランスデューサー〔GTP 結合タンパク質〕、Eはエフェクター〔アデニル酸シクラーゼなどの酵素〕）を指して情報交換、伝達ということもある。タンパク質の相互作用によりレセプタータンパク質は GTP 結合タンパク質を活性化する。レセプターとエフェクターであるアデニル酸シクラーゼの間に GTP が関与していることは Rodbell と Birnbaum により提唱された（1970）。GTP 結合により活性状態を示し、GTP 分解酵素により不活性状態となるタンパク質が介在していることがわかり、Gilman によって GTP 結合タンパク質と名づけられた。アデニル酸シクラーゼの活性を上昇させる S 型（Gs）と抑制する I 型（Gi）などが知られている。コレラ菌や百日ぜき菌の毒素はこのタンパク質の機能を低下させる作用をもっている。（→Gタンパク質）。

またエフェクターがホスホリパーゼ C である場合には、イノシトール三リン酸とジアシルグリセロールが生成されてセカンドメッセンジャーとして作用する（→イノシトール回転、ジアシルグリセロール）。これらのセカンドメッセンジャーはタンパク質リン酸キナーゼ（A キナーゼや C キナーゼなど）を活性化する cAMP の上昇に伴い、ペプチドホルモン（例えば血管作動性腸管ペプチド VIP）の合成が開始される。これは、DNA 結合タンパク質が cAMP 依存性キナーゼによりリン酸化されて DNA に結合し、mRNA の合成を促進するためと考えられている。このように、外界のシグナルは、一連の分子的伝達により遺伝子にまで到達する。ジアシルグリセロール（DG）や I (1,4,5) P₃ により活性化される C キナーゼにより、Fos や Jun などの癌遺伝子産物が DNA に結合して、RNA 合成あるいは DNA 合成の開始を調節する。

(III) の様式は、アゴニストによるレセプター結合が GTP 結合タンパク質を経由しないで、レセプター自身のタンパク質リン酸化酵素作用によって、細胞内タンパク質のリン酸化を行い、DNA に情報を伝える。（→上皮増殖因子、インスリン）

(IV) の様式は、レセプターにアゴニストが結合した状態で情報をもって入り、細胞内の別のレセプターがそのアゴニストを感知し、情報が伝達される（→LDL レセプター、ステロイド）。

このように細胞外のシグナルは大別して、4 種類の異なる方法で細胞内に伝達される。最近では、代謝型のシグナル伝達が細胞内 Ca²⁺濃度の振動をもたらし、シグナルを増幅、確実化することもわかってきた。

●セカンドメッセンジャー second messenger [細胞内情報伝達物質 intracellular messenger]

細胞内で信号の伝達の役をになう物質群。生体内の細胞外で情報伝達を行う物質、例えばホルモンや神経伝達物質などのファーストメッセンジャー（この表現はそれほど用いられていない）を細胞表面のレセプターがキャッチして、GTP 結合タンパク質などを介し、エフェクターとよばれる酵素を活性化した結果、一時的にセカンドメッセンジャーとよばれる低分子量の物質が細胞内に増加する。その増加により、次のステップ（プロテインキナーゼなどの活性化）へ信号が伝達される。増加したセカンドメッセンジャーは分解酵素により速やかに元のレベルへ戻り、次の刺激に対応する。まとめると図のような流れが細胞外の情報を細胞内の信号に変換し、仲介する。

セカンドメッセンジャーの代表である環状 AMP (cAMP) を例にとるとアドレナリンなどで細胞を刺激すると、アデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内 cAMP の濃度が数倍～数十倍増加する。cAMP は cAMP 依存性プロテインキナーゼを活性化し、細胞内反応に必須な機能タンパク質をリン酸化（活性化）する。そしてホスホジエステラーゼにより cAMP は分解される。

細胞内シグナル伝達（レセプター・キナーゼ、図）

膜受容体の種類と機能

水溶性、脂溶性情報伝達物質を受容する膜受容体は、受容体構造とシグナル伝達様式から大まかに分類することができる。①に示すように膜受容体の構造からは大体5つに分類することができる。これらの受容体の細胞膜貫通領域は22～26個のアミノ酸からなっている。7回膜貫通型受容体には、アドレナリン、ムスカリン様アセチルコリン、ロドプシン、プロスタグランジン受容体などが知られている（①a）。EGF、PDGF、IGF、NGFなどの受容体は、細胞膜貫通1回の単一ペプチドである（①b）。サイトカイン受容体は2つのサブユニット（ホモあるいはヘテロ2量体）からなる（①d）。インスリンやIGF-I受容体は、 α 、 β 2種のサブユニットが4個集まったヘテロ4量体（ $\alpha_2\beta_2$ ）だが β -サブユニットのみ膜貫通する（①c）。ニコチン様作用アセチルコリン受容体は、各サブユニットには4～5回膜貫通した5個のサブユニットからなり、イオンチャネルを形成する。このようにイオンチャネル内臓型受容体には他にGABA、グリシン、グルタミン酸受容体など神経系に働くものがある。これら受容体はリガンド結合によって引き起こされる構造変化により選択的なイオンチャネルが開閉し、そ

の結果電気信号を発するものである (① e)。

一方前半の4つのタイプの受容体は、リガンド結合後に2次メッセンジャーに増幅され、キナーゼが活性化、酵素などをリン酸化することで生物反応が現れる。したがって膜受容体からの情報伝達は、キナーゼ (A、C、MAPK) の種類によっても分類することができる。Aキナーゼを活性化する受容体はリガンド結合後GTP結合タンパク質 (Gタンパク質、No. 25 参照) が活性化され、その結果アデニルシクラーゼが活性化される。その結果ATPからcAMPが2次メッセンジャーとして合成されAキナーゼ (No. 32 参照) が活性化される (① a)。このタイプにはグルカゴンなどのペプチドホルモン、アドレナリン (β)、ヒスタミンなどの7回膜貫通型の受容体がある。一方同じ7回膜貫通型であるアドレナリン (α) やムスカリン性アセチルコリン受容体ではリガンド結合後Gタンパク質を介し、まずホスホリパーゼCが活性化される。この酵素は細胞膜のイノシトールリン脂質の加水分解 (No. 26 参照) を促進し、イノシトール三リン酸 (IP_3) とジアシルグリセロール (DAG) が生じ、 IP_3 は受容体を介しCaイオンの動員、DAGはCキナーゼを活性化することでシグナルを伝える (① b)。一方増殖因子 (PDGF、EGF、インスリンなど) 受容体群には自身にチロシンキナーゼを有するか、または細胞内面で非受容体型チロシンキナーゼと会合している。これらチロシンキナーゼは低分子量Gタンパク質であるrasを介し、MAPキナーゼが活性化される (① b, c, d,)。その結果細胞増殖に重要

な因子がリン酸化活性化される。一方TGF β 受容体のように自身にセリン/スレオニンキナーゼ活性があるものも見出されているが、細胞内情報機構は明らかでない。

このような細胞内情報伝達を行う狭義の意味での受容体の他に、LDLやトランスフェリンなどのリガンドを取り込むための受容体や、細胞外マトリックスと細胞骨格を結びつけるインテグリン受容体群などがある。

プロテインキナーゼ概要

リン酸化はタンパク質の主要な翻訳後修飾反応の1つであり、真核細胞においては細胞内タンパク質の多くがリン酸化されている。プロテインキナーゼはATPの γ 位のリン酸をタンパク質のセリン、スレオニン、チロシンなどの水酸基に導入する反応を触媒する酵素である。プロテインキナーゼに対しタンパク質中のリン酸基を外す酵素も存在し、これはプロテインホスファターゼ (タンパク質脱リン酸化酵素) とよばれる。多種のプロテインキナーゼとプロテインホスファターゼが存在する。タンパク質リン酸化反応は瞬時にかつ可逆的に起こり、タンパク質の活性制御の主要な様式として細胞内情報伝達の基本的な素

過程の1つとなっている。

真核細胞にはきわめて多様なプロテインキナーゼが存在する。リン酸化するアミノ酸残基の特異性から、セリン/スレオニン残基に特異的なセリン/スレオニンキナーゼ、チロシン残基に特異的なチロシンキナーゼ、セリン/スレオニン/チロシンすべてをリン酸化する両特異性キナーゼ (dual specificity kinase) に分類される。すべてのプロテインキナーゼは進化的に保存されたキナーゼドメインを有する。チロシン特異的なチロシンキナーゼは単細胞の酵母等では見出されず、多細胞生物に特有である。それ以外の多くのキナーゼは酵母にも相同なキナーゼが存在する。多くのキナーゼはキナーゼドメインに加え、それぞれ固有の制御ドメインを有し、その活性化様式が異なる。

細菌には上述のプロテインキナーゼとは全く異なるプロテインキナーゼが存在し、刺激応答の中心となっている。これは自身のヒスチジン残基にリン酸基を導入するヒスチジンキナーゼと、そのリン酸基をアスパラギン酸残基に受け取るタンパク質であり、二要素系とよばれる。酵母や下等真核生物でもこの系が存在し、動物細胞にも存在する可能性がある。

細胞内情報伝達におけるタンパク質リン酸化の重要性は、肝臓における糖代謝のホルモン調節の作用機作の研究から明らかとなった。その過程で、cAMP という細胞内2次伝達物質によって活性化されるプロテインキナーゼ (cAMP 依存性プロテインキナーゼ)、複数のプロテインキナーゼを介したキナーゼカスケード反応の存在が生化学的に明らかにされた。その後、細胞膜リン脂質の代謝産物や発癌プロモーターによって活性化されるプロテインキナーゼ (プロテインキナーゼC)、カルシウムにより活性化されるカルシウムカルモジュリン依存性プロテインキナーゼ等が同定された。一方、癌遺伝子産物の多くがプロテインキナーゼであること、さらに多くがチロシン特異的なキナーゼ (チロシンキナーゼ) であること、また上皮成長因子を初めとする細胞増殖因子の受容体がチロシンキナーゼをコードしていることが見出された。さらに、酵母の細胞周期変異体の解析から、細胞周期の調節因子の多くがプロテインキナーゼをコードしていることも明らかとなった。種々の刺激で共通に活性化されるプロテインキナーゼカスケード (MAP キナーゼカスケード) も複数存在する。

図解、生物科学講座 (1998) , 分子生物学 (村松 正実編著)

A キナーゼ, C キナーゼ, CaM キナーゼ

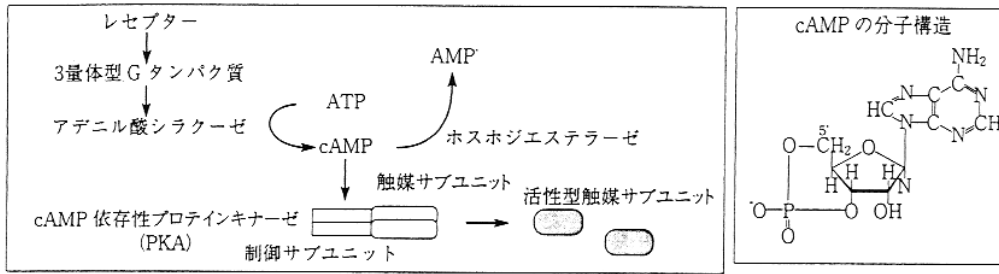
3量体型Gタンパク質 (GTP 結合タンパク質) に共役した受容体の多くは特定のGタンパク質を介してアデニレートシクラーゼを活性化し、その結果 ATP

から cAMP を生ずる。この cAMP の標的タンパク質が cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA, A キナーゼ) であり、cAMP を介する反応をになっている。PKA は種々のホルモン神経伝達物質の作用を媒介し、上述のグリコーゲン分解などの代謝調節以外にも多彩な細胞機能に関与している。cAMP/PKA を介する情報伝達経路はホルモン刺激から遺伝子発現調節に至る経路が明らかにされた経路としても重要である。種々の遺伝子が cAMP/PKA 経路で転写調節を受けるこれらの遺伝子の上流領域には cAMP 応答性の転写シス因子 (CRE, cAMP response element) が存在する。CRE に結合する転写調節因子として CREB (CRE binding protein) を初めとする多数の関連転写因子が単離、同定されている。活性化型 PKA (触媒サブユニット) は核内に移行し、CREB を直接リン酸化し活性化する。

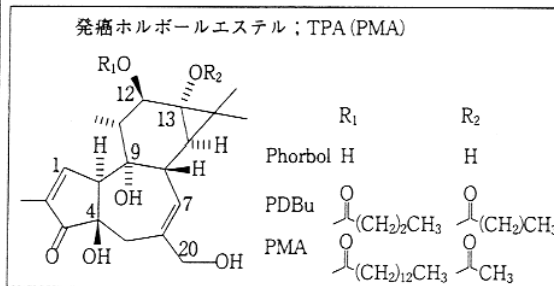
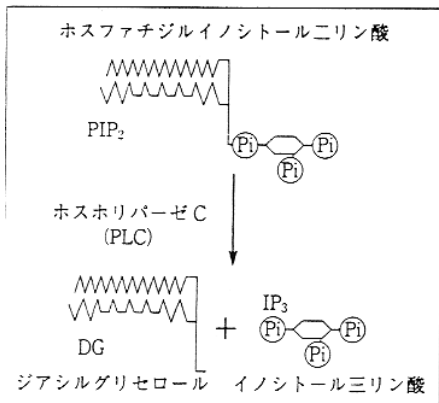
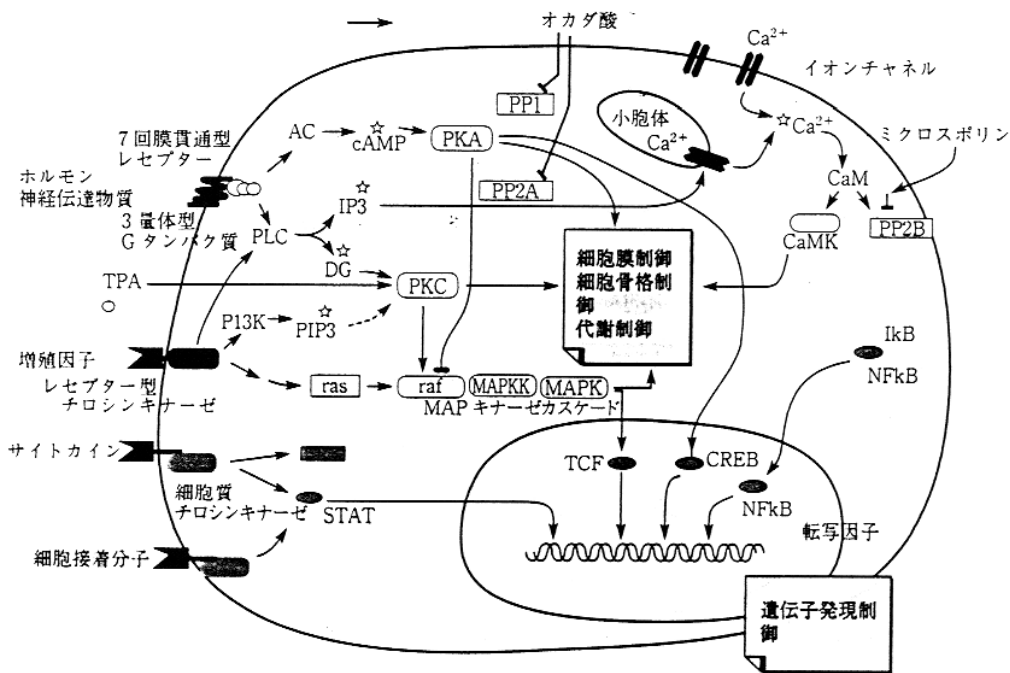
カルシウムは真核細胞においてきわめて重要な細胞内情報伝達物質である。カルモジュリンは多種ある細胞内カルシウム結合タンパク質の代表格であるがこのカルシウム/カルモジュリン複合体を認識し、活性化されるプロテインキナーゼが CaM 依存性プロテインキナーゼの一群である。ミオシン軽鎖キナーゼや PKA によって活性化されるグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼもカルシウム/カルモジュリン依存性のキナーゼである。基質特異性がより広く、多くの細胞や脳でカルシウム作用の多くをになっているものがカルシウム/カルモジュリン依存性キナーゼ II (CaM キナーゼ II) である。

外界シグナルは多くの場合、膜リン脂質の代謝を誘導し種々の脂質性セカンドメッセンジャー分子を生ずる。この中でその意義が最もはっきりしているものがジアシルグリセロール (DG) であり、細胞膜リン脂質の微量成分、ホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸 (PIP₂) がホスホリパーゼ C (PLC) によって分解され、IP₃ と同時に生成する。膜リン脂質の主要成分であるホスファチジルコリンからホスホリパーゼ D (PLD) を介する DG 生成経路も存在する。この DG の標的がプロテインキナーゼ C (C キナーゼ, PKC) である。TPA (PMA) などの発癌プロモーター作用を示す物質は PKC に直接結合しキナーゼ活性を活性化させる。これを用いて様々な細胞応答系に PKC 経路が関わっていることが明らかとなっている。PKC には cPKC、nPKC、aPKC とよばれる 3 種の分子群が存在し、この中で TPA、DG によって活性化される PKC は cPKC と nPKC 分子群である。n PKC と aPKC 分子群は PI3-キナーゼを介しても活性化される。TPA は種々の遺伝子の転写を活性化するが、それに関わるシス因子、TRE (TPA response element) は癌遺伝子産物 FOS, JUN からなる転写活性化因子、AP1 の標的配列として知られている。NFκB という転写因子も TPA により活性化される。

図解、生物科学講座 (1998) , 分子生物学 (村松 正実編著)



プロテインキナーゼを介した細胞内シグナル伝達経路



MAP キナーゼカスケード

血清などの増殖刺激に伴い一過的に活性化するプロテインキナーゼの一群が生化学的に同定され、近年急速にその普遍性、生理的な意義が明らかにされた。MAP キナーゼ (mitogen activated protein kinase, MAP kinase) は細胞増殖因子の

刺激で速やかに活性化されるキナーゼとして同定された。その活性化機構の解析からこれがスレオニンとチロシン残基のリン酸化により活性化することが明らかとなった。次に、不活性型（脱リン酸化型）の MAP キナーゼを試験管内で活性化するキナーゼ、MAP キナーゼキナーゼ（MAPKK）が単離された。MAPKK は MAP キナーゼのスレオニン、チロシン残基をリン酸化する dual specificity kinase であった。さらに、MAPKK の活性自体も増殖因子の刺激で活性化されること、これがセリンのリン酸化で起こることが見出され、これを活性化する MAP キナーゼキナーゼキナーゼ（MAPKKK）の探索が行われた。この結果癌遺伝子として同定されていたセリン/スレオニンキナーゼ、Raf が MAPKKK をリン酸化し、活性化することが見出された。癌遺伝子産物である Mos も MAPKKK 活性を示す。

癌遺伝子産物であり、低分子量Gタンパク質の Ras は Raf に結合する。この結合は Raf の活性化に必要であるが十分ではない。Ras による Raf の活性化にはこれ以外にいくつかのタンパク質が関与している。レセプター型チロシンキナーゼから、Ras を介して MAP キナーゼに至るこの一連のシグナル経路は増殖シグナル経路の主経路と考えられる。MAP キナーゼはチロシンキナーゼを介するシグナル経路を初めとして、3 量体型Gタンパク質を介した経路など、様々な細胞外刺激に際して作動している。PKC を活性化する TPA も MAP キナーゼを活性化する。

MAP キナーゼは核に移行して種々の転写因子を直接リン酸化すると同時に、種々の代謝酵素、細胞骨格の制御タンパク質などをリン酸化し、様々な細胞機能を制御する。

MAP キナーゼ、MAPKK、MAPKKK と同様のキナーゼは単細胞生物である酵母にも存在し、同様のキナーゼカスケード（MAP キナーゼカスケード）を形成している。また、ショウジョウバエの発生過程の変異体の原因遺伝子がレセプター型チロシンキナーゼ、Ras、Raf、MAPKK、MAP キナーゼ、それによりリン酸化される転写因子などの一連の分子群をコードしている。この一連の経路が発生、分化の過程で必須であることを示している。

酵母には少なくとも4種のそれぞれ独立に作動する MAP キナーゼカスケードが存在する。それぞれの経路は独立に作動し、それぞれ全く異なった機能になっている。最近、動物細胞においても、ストレス刺激で作動する別種の MAP キナーゼ（stress activated protein kinase, SAPK）とその活性化に至るプロテインキナーゼ経路が見出され、異なった機能に関わる多数の MAP キナーゼカスケードが存在することが確認された。

図解， 生物科学講座（1998）、分子生物学（村松 正実編著）

レセプター型チロシンキナーゼ

動物培養細胞の増殖や分化を指標として、種々の増殖因子、分化因子が同定精製されている。これらの多くは細胞外に分泌されるタンパク質性の因子である。上皮成長因子（EGF）、神経成長因子（NGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）などである。名前は同定の経緯を表すが、その生理作用を現すものではない。例えばEGF、PDGFは多くの細胞の細胞分裂を誘導するが、NGFはニューロンのニューライトの伸長を助け、増殖促進作用はない。

EGF受容体の構造解析を契機として、多くの増殖因子、分化因子の受容体がチロシンキナーゼをコードしていることがわかった。また、癌遺伝子の中に増殖因子、あるいはその受容体（レセプター）をコードするものがみつかった。

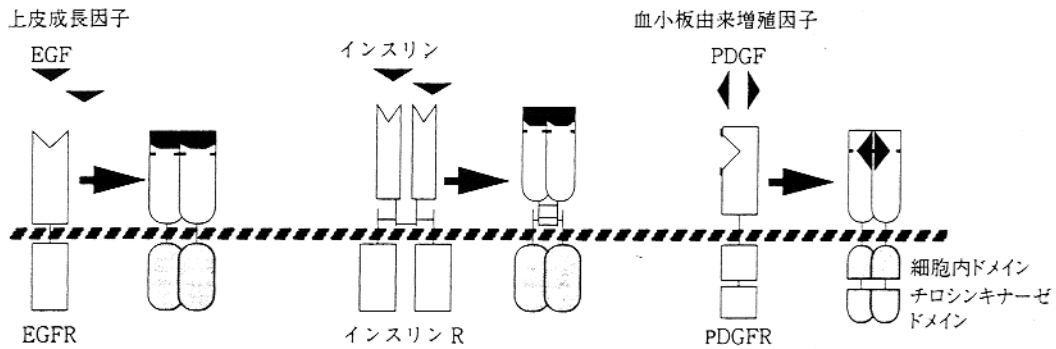
細胞増殖因子（レセプターに対しリガンドとよぶ）のレセプターへの結合は、多くの場合受容体の2量体化を引き起こす。これにつづいて受容体の細胞内ドメインに存在するチロシンキナーゼの活性化が起こり、受容体自身の複数のチロシン残基のリン酸化が起こる（受容体の自己リン酸化）。これが引金となつて、種々の細胞内変化が誘導される。まず、種々の細胞内タンパク質がリン酸化チロシン残基をめぐって結合する。このようなタンパク質の中には、低分子量Gタンパク質（ras）の活性制御タンパク質群、膜リン脂質の微量成分 PIP_2 を分解し IP_3 とジアシルグリセロールという細胞内2次メッセンジャー分子を生成するホスホリパーゼC、 PIP_3 を生成するPI3キナーゼ、チロシン特異的ホスファターゼ、Srcとよばれる細胞質型チロシンキナーゼなどが存在する。受容体の活性化はこれらのタンパク質群の活性化をもたらす。それぞれのシグナル伝達タンパク質の意義は必ずしも解明されているわけではないが、Ras→Raf（セリンスレオニンキナーゼ）→MAPキナーゼを介する経路の重要性は疑う余地がない。異なった受容体はその活性化に伴い上述のシグナル伝達タンパク質を異なった程度で結合し、これが受容体の作用の違いを説明する。癌遺伝子として同定された受容体型チロシンキナーゼは変異により刺激非依存的に活性化型になったものであることが示されている。

チロシンリン酸化を引金とするタンパク質複合体形成反応は受容体型チロシンキナーゼに限らず、チロシンキナーゼの関与するシグナル伝達機構の大きな特徴である。この機構はきわめて単純である。リン酸化チロシン酸基を認識するタンパク質はSH2ドメインとよばれる特有のドメインを分子中にもち、これがリン酸化されたチロシン残基を周囲の数個のアミノ残基を含めて確認し、強固

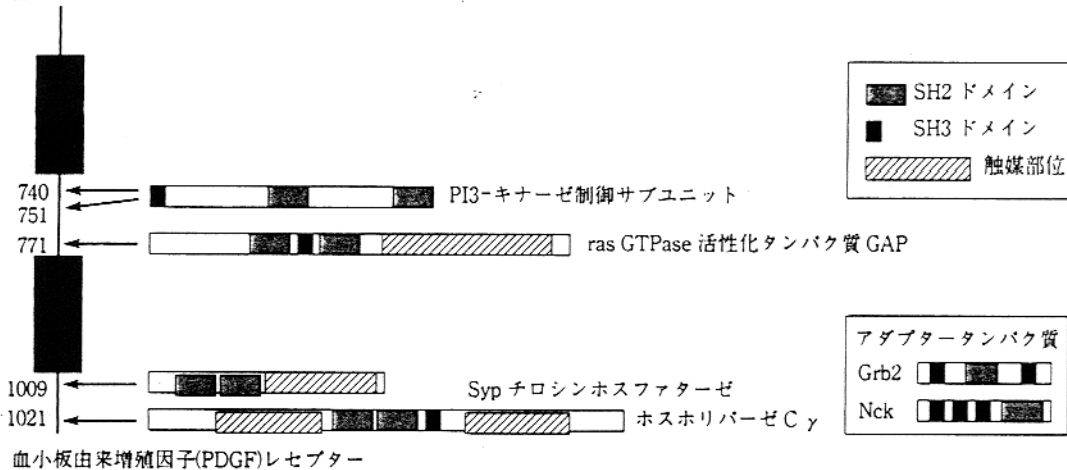
に結合する。SH2 ドメインの構造はタンパク質により少しずつことなり、それに応じて異なった場所のリン酸化チロシンを確認する。SH2 ドメインをもつタンパク質の多くは同時に SH3 ドメインとよばれる特異的な構造をもつ。SH3 ドメインはプロリンに富んだ特有のアミノ酸配列の結合する。SH2、SH3 ドメインのみをもつタンパク質はアダプタータンパク質とよばれ、種々の組合せのシグナル伝達タンパク質を活性化受容体などのチロシンリン酸化部位に集結させる役割を果す。

図解、生物科学講座（1998）, 分子生物学（村松 正実編著）

リガンドの結合はレセプターの 2 量体化を引き起こし、チロシンキナーゼを活性化する。チロシンキナーゼの活性化は自己リン酸を引き起こし、リン酸化チロシンに種々のシグナルタンパク質が結合、活性化される。



① レセプター型チロシンキナーゼの活性化機構



② レセプターの細胞内ドメインの自己リン酸部位へのシグナル分子の結合とシグナル経路の活性化

細胞質型チロシンキナーゼ

チロシン残基に特異的なチロシンキナーゼは多細胞生物に特有である。細胞膜レセプター中のレセプター型チロシンキナーゼと、細胞質に存在する細胞質型チロシンキナーゼとに分類される。細胞質型チロシンキナーゼもまた、いくつかのザブファミリーに分類される。src は最初に見出された細胞性癌遺伝子産物であるとともに、最初に見出されたチロシンキナーゼでもある。

細胞間のシグナル伝達は多細胞生物の発生、分化、組織維持などの根幹であるこれをになう細胞外シグナル伝達物質（増殖因子など）の細胞膜レセプターの一類はチロシンキナーゼをコードしている。一方、血球系の増殖因子ともいえるサイトカイン（インターロイキン、インターフェロン、コロニー増殖因子など）のレセプターの多くやT細胞・B細胞の抗原レセプターは自身の触媒活性をもたない。しかし、リガンド結合によるレセプターの活性化は種々の細胞内タンパク質のチロシンリン酸化を引き起こす。これに関わっているのが細胞質型チロシンキナーゼの一類である。液性の細胞外シグナル伝達因子に加え、細胞接着分子などを介した細胞間相互作用も重要であるが、細胞質型チロシンキナーゼはここにも関与している。

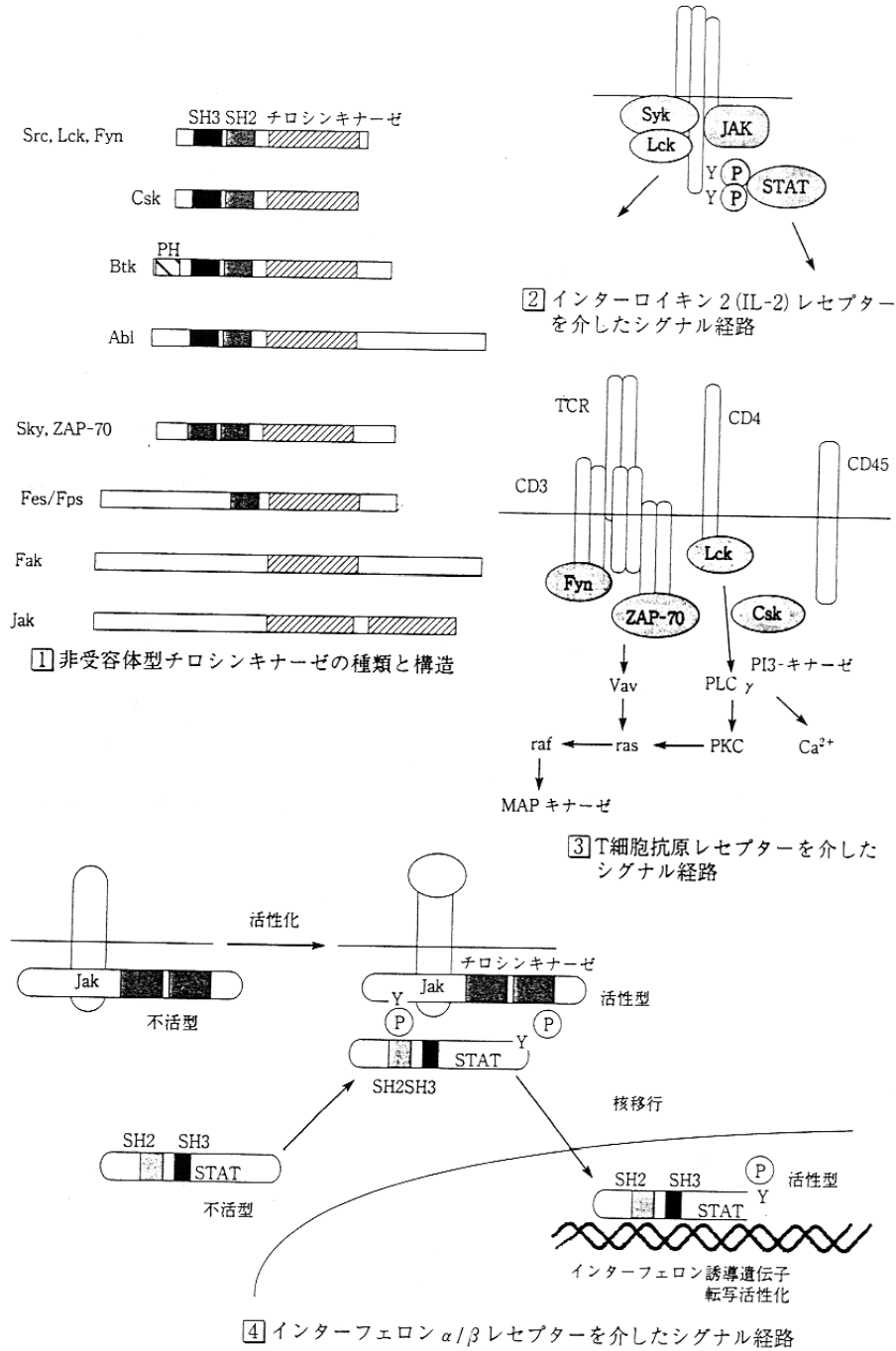
チロシンリン酸化を介したシグナル伝達機構の最も基本的な特徴はタンパク質分子間の相互作用の調節にある。レセプターへのリガンドの結合を引金としたシグナルはチロシンキナーゼによる種々のタンパク質のチロシンリン酸化を引き起こす。この中には**レセプター自身**も含まれる。次にこれが引金となり、他のシグナル伝達タンパク質群の結合を誘導する。ここではリン酸化チロシンを認識し強固に結合する特有のSH2ドメインが関わる。これ以降の過程はレセプターゼ型チロシンキナーゼの場合と同様である。細胞質型チロシンキナーゼの多くは、自身がSH2、SH3ドメインをもつ。SH2、SH3ドメインは元来Srcファミリーに保存された配列として名づけられたものであるが、多くのシグナル伝達分子に同様のモチーフが存在する。Btkはこれらに加え、PHドメインとよばれる構造を有し、これもまた種々のシグナルタンパク質との結合に関与している。PHドメインも種々のシグナル分子に存在する。

インターフェロンレセプターの活性化に伴って活性化するSTATとよばれる転写因子の一類もSH2ドメインを有し、レセプター直下のチロシンキナーゼによりリン酸化され、核に移行し、一群のインターフェロン誘導遺伝子を活性化する。これに関わるキナーゼはJakとよばれる。Jak、STATを介したシグナル経路は種々のサイトカインレセプターのシグナル伝達に関わっている。

レトロウイルスRSVのsrc癌遺伝子にコードされたSrcタンパク質は、変異の結果刺激非依存的な活性型分子となっている。また、Btkは抗体産出細胞の分化

異常に起因する無ガンマグロブリン症の原因遺伝子である。

図解、生物科学講座（1998）、分子生物学（村松 正実編著）



脳の画像解析 (Brain Imaging)

脳の構造や活動状態を外からみるため、さまざまな映像化技術が開発されてきた。脳研究や医療の現場では、すでに必要不可欠な技術となっている。

脳の構造を解析するにはCT (コンピューター断層撮影) やMRI (核磁気共鳴映像法) などがある。CTはX線を照射して脳の断面を映像化する方法で、脳や骨格の形状を鮮明な画像で映し出すことができる。MRIは脳組織の磁気的な情報を検出する方法で、血管網などのやわらかい組織も映像化できる点ですぐれている。どちらの方法でも、いくつもの断層写真を合成して脳の立体画像をつくることができる。

一方、脳の活動状態を調べる方法にはPET (陽電子放射断層撮影法) がある。この方法では脳の神経やシナプスの機能を、脳内の酸素やブドウ糖の消費量や血流などの変化によって化学的に調べることができる。とくに脳内物質と似たはたらきをする物質を使って、情動や感覚、運動などによる脳内の物質的な変化を調べるのに最も適している。脳研究だけでなく、脳腫瘍やてんかん、痴呆などの脳の機能障害を診断するのにもよく使われている。

このほか脳機能の映像化技術として最近開発された方法に、機能的MRIがある。活動時と平静時のMRI画像を比較し、その差から脳の活動部位をみちびき出す方法で、脳の活動状況をほとんど瞬時に画像化できる。この方法では脳に造影剤などを注入する必要がないので、時間を追って何度でも検査できるのが特徴である。

そしてこの分野で現在最も新しい方法が、SQUID (超電導量子干渉素子) を用いたものである。SQUIDという超電導センサーで脳が活動するときに発生する微弱な電磁場を計測し、その活動源を推定する方法である。システムの性能を向上させ、活動源をほぼ瞬時に、しかも立体的に表示できるようになってきている。

さらにこの次にくる映像化技術の一つが、「3次元データ収集PET」である。この方法はPETの特徴を生かしたまま、脳のどんな断面でもすぐれた解像度の画像を得ることができる

こうしてさまざまな映像化技術が開発され、解像度が向上していけば、もっと高度な精神活動も映しだせるようになるだろう。近い将来、人間の心が脳の中でゆれ動くようすが手に取るようにみえるようになるかもしれない。

cf. SPECT (シングルフォトンCT、use single photon emitter of ^{133}Xe etc. for rCBF)

MRI (magnetic resonance imaging) T1 weighted: (脳室—黒 ; 白質・線維—白)

T2 weighted : (脳室—白 ; 白質・線維—黒)

CT (X-ray computed tomography)

DTI(diffusion tensor imaging

- ...p.59 of NP text book)

TMS (transcranial magnetic stimulation)

PET (positron emission tomography)

MEG(Magnetoencephalography、脳磁図)

- . . . 空間分解能に優れている

EEG(Electroencephalography、脳波、脳電図)

- . . . 時間分解能に優れている

遺伝子

神経回路網

Mental activities: 脳全体の機能

神経栄養因子

NGF

BDNF

接着因子

L1, TAG1, CADherin, N-CAM

細胞接着分子（分子構造モデルの図入り）基礎知識として書いておく

多細胞生物の細胞は強固で特異的な細胞間接着性によりバラバラになることなく、そこには特異的細胞接着分子が関与する。一般性の高い細胞接着分子として、竹市らにより発見されたカドヘリンがある。カドヘリンのプロトタイプとしてはNカドヘリン（神経）、Eカドヘリン（ウボモルリンあるいはL-CAM）（上皮性）、Pカドヘリン（胎盤）があるが、アイソフォームとして、それ以外にも多数の分子が存在する。典型的なカドヘリン分子（N端からEC1～5の細胞外ドメインの次に膜貫通部位をもち、C端に細胞内ドメインをもつ）の他にも膜貫通部位がないもの、デスモソーム（細胞間接着装置の一種）に特異的なもの、あるいは細胞外ドメインの数が少ないプロトカドヘリンファミリーなどがある。

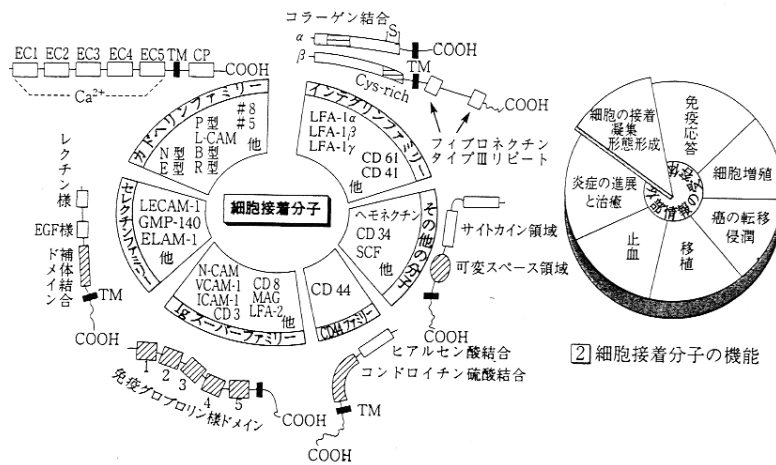
カドヘリンは同種分子どうしがホモフィリックに結合する。カルシウムイオンはカドヘリンの機能発揮に必須であるが、**カルシウムイオン**はタンパク質分解酵素に対する抵抗性と構造変化をカドヘリンに与える。カドヘリンの細胞質ドメインには3種のタンパク質カテニン（ α , β , γ ）が結合し、これがビンキュリン/ α -アクチニンの架橋を介してアクチンフィラメントと結合している。この他、アンキリンやフォドリンなどの裏打ちタンパク質もカドヘリンと結合する。これらカドヘリンに直接・間接に結合するタンパク質は、**アドヘレンス・ジャンクション（AJ）**とよばれる細胞間接着装置に濃縮しており、これによってカドヘリンの局在が起こり、強い細胞接着が可能になる。

インテグリンは別のクラスの細胞接着分子で、大サブユニット（ α ）と小サブユニット（ β ）からなる $\alpha\beta$ の**ヘテロ 2量体**として**会合**しており、種々のリガンドと結合し、細胞-細胞、細胞-基質相互作用を起こし、創傷の治癒、免疫、止血、癌の移転などに重要な役割を果す。フィブロネクチンの**RGD**部位を介してインテグリンとの結合が起こる。細胞基質間AJにおいて、インテグリンはテーリン/ビ

ンキュリン/ α -アクチニン/ α -アクチンという順序で相互作用していると考えられている。インテグファミリーは細胞基質間接着装置のヘミデスモソームに存在している。接着分子として最も初期に発見された一般的細胞接着分子である一群のCAMは、ICAM、VCAMなどと類似の構造をもつ多くの分子が存在するが、これらは免疫グロブリンと類似の構造モチーフをもち、Ig スーパーファミリーとよばれている。ミエリン形成に関わる接着分子MAGや、ショウジョウバエで知られているニューログリアンなども同じファミリーに属する。

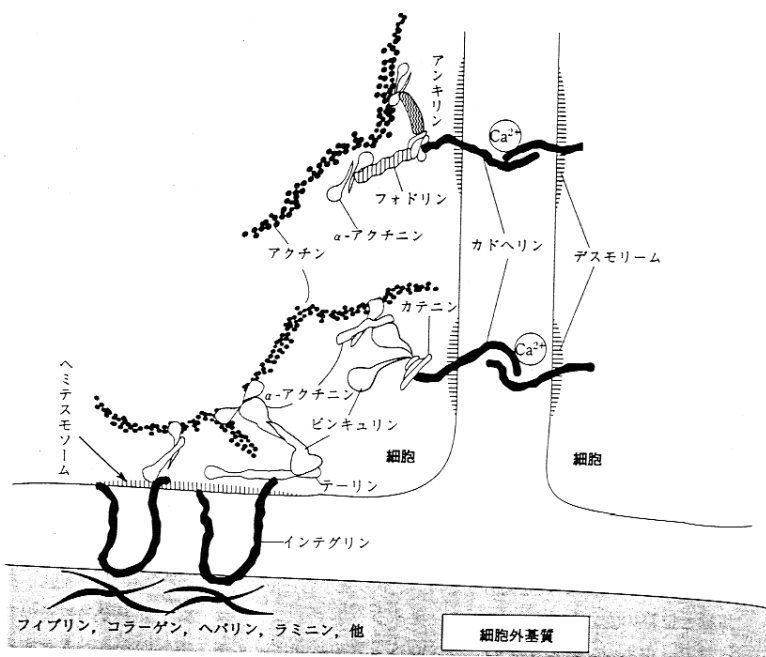
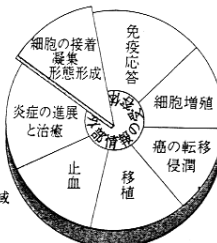
細胞接着分子の中には**レクチン結合領域/EGF 様領域/補体結合タンパク質領域を細胞外領域にもつ一連タンパク質があり、総称してセレクチンファミリー、あるいはLEC-CAMファミリーとよばれる。**CD44はコラーゲン受容体、フィブロネクチン受容体、ヒアルロン酸受容体をもつ接着分子で、他の細胞接着分子ファミリーのいずれにも属さない。CD44は選択的スプライシングにより多数のアイソフォームが見出されているが、リンパ球どうしの凝集の他、リンパ球の増殖や活性化に関与するなど、情報伝達物質としての機能をもつ。細胞接着分子にはこの他にも、造血に関与するヘモネクチン、トロンボスポンジン、血液幹細胞で発現するSCF、CD34などが知られている。細胞接着分子はこのように単なる“糊”ではなく、さまざまな情報伝達経路を介して、多彩な生命現象に関わる。

図解、生物科学講座（1998）、分子生物学（村松 正実編著）



① 細胞接着分子の種類と分子構造の既様

② 細胞接着分子の機能



③ カドヘリン、インテグリンのアドヘレンスジャンクションでの分子構造モデル

A. 研究小史

上皮組織を構成する細胞は、類似の形態をもつものが列状に連なって外界や体腔などに面して細胞性の境界膜を形成している。筋細胞は集合し、筋組織を形成している。生体内にあって同種の細胞からなる集合体が、どのような機構によってつくられるのかという疑問は、古くから生物学の研究者が興味を抱く研究課題の一つであった。上皮細胞の表面に存在し、個々の細胞の境界に一致して、

鍍銀法や Heidenhain 鉄へマトキシリン染色で示される網目状の構造は、閉鎖堤 terminal bar とよばれ、上皮細胞相互を接着する装置とみなされた。また皮膚表皮の有棘細胞間に認められる細胞間橋 intercellular bridge も、細胞間を結合し、外界から加わる物理的な力による細胞の剥離を防ぐ装置として理解されてきた。電子顕微鏡による研究の進歩に伴って、これら一連の装置は、なんらかの接着物質（細胞間セメント物質 intercellular cement substance）を介して相対する細胞膜の特殊な分化によって構成された構造体であることが明らかにされ、その超微細構造の違いから閉鎖結合、接着結合など種々の型に分類された。

以上のような純形態学的観点から進められた研究とは別個に、単細胞生物から多細胞生物にかけて、また原核生物 prokaryotes から真核生物 eukaryotes に広くみられる現象として、細胞間結合の問題がとくに発生生物学者の間で研究されてきた。Wilson (1907) は、カイメンを布で押しつぶして瀘過し、解離した細胞を集めて静置しておく、それらがやがて集合し、元と同様の組織をもつカイメンが再生されてくることを見いだした。Wilson はまた異なる 2 種類のカイメンから得た解離細胞を混合しておく、同種の細胞同士が集合し、それぞれ元の 2 種類の個体ができ上がることを認めた。この研究は、接着という生物学的現象を動的観点からとらえた最初の業績として高い評価を与えられている。Wilson の成果は、DeMorgen and Drew (1914)、Chalkey (1945) によって腔腸動物において追認された。その後 Holtfreter (1939) はイモリ胚をアルカリ処理して細胞を遊離させ、これらの細胞を培養下において観察すると、胚葉起原を同じくする細胞は相互に集合し、本来の組織に近い構造を再構成することが明らかにした。彼はこの現象を組織親和性 Gewebeaffinität と表現した。同じ年、彼の研究室で Chuong (1939) が神経管の局所ごとにかかる発生の特異性が、神経管に接する周囲組織の違いによってもたらされることを明らかにしたが、これらの研究を通して Holtfreter は、細胞がそれぞれを認識し、接着する機構になんらかの物質が関与するとの推測を深めていった。そして 1948 年に単独で発表した二つの論文と、Townes and Holtfreter (1955) の論文で、異なる細胞が選択的に相互を認識し合い、接着することによって組織を形成することを体系づけた。彼らの実験は同時に Wilson (1907) の仮説を次の点で訂正した。

Wilson はカイメンを用いた実験で、細胞をばらばらに分離した場合、解離細胞は脱分化するが、再集合することによって再分化し、その結果組織形成に向かうと考えた。しかし、Holtfreter らの実験では、細胞は脱分化する必要はなく、単に同じ胚葉起原をもつ同種の細胞が接着し、再配列を示すに過ぎないことが明らかにされた。この見解は Moscona (1952, 1956, 1957, 1962, 1974,)、Weiss and Taylor (1960)、Steinberg (1970) らの研究によってニワトリ、マウスなど胎生期細胞で広く支持された。

以上のような研究が動機となって、細胞間を接着する物質の分離、接着の選択性、あるいは特異性をめぐる検索が Balsamo and Lilien (1974)、Merrell, Gottlieb and Glaser (1975)、Oppenheimer (1975)、Shur and Roth (1975)、Hausman and Moscona (1976) らによってつづけられた。しかし細胞の接着については古くから静電的または van der Waals 力などの物理的な引力によるという一般的な見解が存在し、分子間の結合、化学的親和性、thermodynamic な結合など種々の仮説が発表されたが、いずれも接着の本態に迫る、科学的裏付けをもった学説とはならなかった。しかし 1977 年を迎えて、**細胞接着分子 cell adhesion molecules (CAMs)** としての高い可能性をもつ物質の抗体を用いて接着を阻害できることが判明し、候補物質が単離された (Brackenbury et al 1977, Thiery et al 1977, Gerisch 1977)。Letourneau (1975) は感覚ニューロンの成長円錐の伸長を培養条件下で観察し、その先端が明らかに基質に対し好悪の等級 hierarchy を示して選択しつつ前進し、接着することを認めている。**Edelman (1976)** はこのような学問的背景から接着分子を、それぞれの細胞によって合成され、細胞膜表面に分布して、特定の細胞間の集合と接着を通して形態形成 morphogenesis と組織形成 histogenesis に本質的な役割を果たす物質と意義づけた。

接着分子の研究はまず Edelman とその共同研究者によって精力的に進められ、細胞・細胞間の接着に関与する狭義の接着物質、すなわち細胞接着分子 cell adhesion molecules (CAMs) が細胞膜に組み込まれた糖タンパクとして、細胞膜表面に接着点を形成しているのに対し、さらに異なる様子で分布する接着分子が広く存在することが明らかにされた。この項の冒頭に記述した細胞間結合装置 junctional complex に存在するセメント物質は、細胞結合分子 cell junctional molecules (CJMs) とよばれる。また細胞外の基質中に広く分布し、細胞と基質または基質間を結合する分子を基質接着分子 substrate adhesion molecules (EMAMs) とよぶ。CAMs, CJMs, SAMs などいろいろなグループ分類される接着分子はそれぞれ特徴的な化学構造をもつ物質で、その分布域、分布量遺伝子発現による産生時期とその存在の持続期間、接着機構を異にし、それが巧妙に組み合わせられて胎児期における形態形成や組織形成に重要な役割を演じ、また成長した個体にあっても形態の保持のみならず、障害された組織の修復や成長に深く関与している。神経系にあっては、成長円錐の前進に伴う軸索の伸長神経経路の決定、シナプス形成に至る誘導と接着にも本質的な役割を果たしている (Edelman 1983, 1984, 1985, 1986, 1989, Takeichi 1988, Rutishauser and Jessell 1988, Linnemann and Bock 1989)。

B. 細胞接着分子

細胞接着分子 cell adhesion molecules, CAMs はいずれも細胞膜に組み込まれ

た糖タンパクである。CAMsのうち同一のCAMsの間のみ特異的に結合するものを同（種）好性結合 **homophilic binding** とよび、異なる型のCAMとも結合する場合を異（種）好性結合 **heterophilic binding** という。1個の細胞が1個のCAMを所有するのではなく、多くの細胞は何種類かのCAMsをもっており、異なる様式による結合を示すことが可能である。ニューロンはすべて同一のCAMsを所有するのではなく、ニューロンによって、またその個性発生期間の時期によって異なる型のCAMを備えている。CAMsは近在の細胞間の結合に関与するが、SAMsは基質内にび慢性に分布しており、広範囲の細胞と基質の接着にあずかる。CAMsの分子は細胞膜表面から基質へ向かって長い細胞外ドメインを出しているが、形質内ドメインは細胞膜を裏付ちしているアクチン細糸系と連なっている。

CAMはその働きがCa²⁺依存性か、非依存性かによって二つの群に大別される前者は **cadherin family** に当たり、後者は **immunoglobulin superfamily** に当たる。

1) Cadherin family

CadherinはCa²⁺依存性の同種好性の接着分子で、723-748個のアミノ酸からなる124-127kDaの分子量をもつ糖タンパクである。Cadherin分子のC端は細胞質中に位置し、N端が細胞外に出てCa²⁺との結合部位をつくっている（Shirayoshi et al 1986, Takeichi 1988）。この分子をコードするcDNAのcloningはGallin et al（1987）、Nagafuchi et al（1987）、Hatta et al（1988）によって行われた。CadherinにはE-cadherinとN-cadherinの亜型が存在するが、それぞれは同種性にしか結合しない。E-cadherinはきわめて早期の形態形成にとって重要な分子である（Hyafil et al 1980, Hyafil, Babinet and Jacob 1981, Shirayoshi, Okada and Takeichi 1983, Damsky et al 1983）。N-cadherinは体節somitesの形成期間中の中胚葉細胞の接着や中腎の形態形成にも利用されるが（Hatta and Takeichi 1986, Hatta et al 1987）、神経板を形成する神経上皮細胞には、E-cadherinの消失に代わって出現する。この接着分子は分化したニューロンには存在しない。**神経堤起原の細胞では、その移動がはじまる前にN-cadherinは消失するが、目的に到達すると再び出現する。**Tomasselli et al（1988）によれば、成長中の軸索はN-cadherinを所有し、それによってN-cadherinをもつニューロンまたは星状膠細胞に接着する。

2) Immunoglobulin superfamily

この型の接着分子としては神経細胞接着分子 **nerve cell adhesion molecule**（N-CAM）、グリア細胞接着分子 **neuroglia cell adhesion molecule**（Ng-CAM, L1）および一過性に軸索表面に出現する接着性の糖タンパク **transiently expressed axonal surface glycoprotein**（TAG-1）の3種が代表的分子として挙げ

られる。

N-CAM :

この分子は培養ニューロンにおいては同種の分子をもつ細胞の集合のみならず、軸索の伸長、近接して延びる軸索の集束 fasciculation にも関与する。N-CAM は 120kDa、140kDa および 180kDa の 3 種の糖タンパクから構成され、単一の遺伝子から encode される。3 種の N-CAM の mRNAs はそれぞれ異なった様式の splicing によって産生される。N-cadherin についても同じ現象がみられるが、N-CAM の抗体によって培養ニューロンからの軸索の発芽や集束機能を阻害することができる。しかし、laminin のような基質接着分子で coating した基質上での軸索の伸長は抑制できない (Hoffman and Edelman 1983, Sadoul et al 1983)。N-CAM 抗体による集束の抑制は in vivo でも網膜視蓋路を形成する軸索の成長で認められている (Thanos, Bonhoeffer and Rutishauser 1984, Fraser et al 1984)。このことから N-CAM は胎生期における軸索の伸長に関与するが、誘導には直接的な働きをもたないとみられる。N-CAM はまた軸索と schwann 細胞間の接着に関与し、軸索の再生や髄鞘形成に重要な役割を果たしている。(Fawcett and Keynes 1990, Wood, Schachner and Bunge 1990)。

N-CAM は細胞外にあって同種好性の結合を示す N 端を含む immunoglobulin domain、細胞膜を貫き形質内の C 端に至る intracellular domain およびそれらの中間に介在する polysialic acid の連鎖 (fibronectin repeats) からなる extracellular intermediate domain の三つの部分からできている (図 VI-22)。中間部ドメインに当たる polysialic acid の量と N-CAM の結合力の強さとの間には反比例の関係があり、発生期間中にはその量が増加することによって働きが調節されていると考えられている。すなわち発生初期の神経上皮胚細胞と分化をとげたニューロンにみられる N-CAM 分子を構成する polysialic acid の量は少なく、したがって接着は強固であるが、移動中、あるいは突起を伸長中のニューロンにおける N-CAM の polysialic acid の量は多く、結合力はゆるい (Sunshine et al 1987, Rutishauser et al 1988)。

Ng-CAM (L1, NILE, 69A1) :

これは Ca^{2+} 非依存性の神経性接着分子で、Rathjen and Schachner (1984)、Faissner et al (1984, 1985)、Moos et al (1988)、Grumet and Edelman (1988) によってマウスとニワトリで発見された。Ng-CAM の分子量は 200kDa で、膜貫通性の糖タンパクで、有糸分裂終了後のニューロンとグリア細胞に存在する。ただしマウスのグリアはこの分子をもたない。Grumet and Edelman (1988) は liposomes や covaspheres に Ng-CAM を組み込んだ場合の接着状態を観察し、この分子には homophilic な性質と heterophilic な性質とが共に認められるとしている。Ng-CAM の成長円錐の誘導と軸索に対する集束作用に

ついて Lindner, Rathjen and Schachner (1983)、Lindner et al (1986)、Fischer, Künemund and Schachner (1986) らが報告している。

TAG-1 :

これは Tessier-Lavigne et al (1988)、Furley et al (1988) らによって注目された接着分子で、胎生期の脊髄の交連性の介在ニューロンの軸索表面に分布している。彼らの研究によれば、後柱に存在するこの種のニューロンの軸索は、腹側に向かって伸長し、腹側の底板 floor plate に到達すると直角に曲がって反対側に入り、脊髄長軸に並行して縦走する。TAG-1 の発現が停止すると、代わって Ng-CAM が軸索の遠位部に出現する。そして軸索は集束されて縦走する神経束になる。このニューロンでは N-CAM も軸索のあちこちに分布している。TAG-1 の分子は N 端につづく immunoglobulin 様の反復からなるドメインと type III fibronectin の反復からなる中間ドメインからなり、N-CAM や Ng-CAM のような C 端につづく cytoplasmic なドメインを所有しない。そのため細胞膜とは **glycosyl-phosphatidylinositol** によって結合している。

Fasciclins :

Bastiani et al (1987) によってバツタとショウジョウバエから得られた糖タンパクで、その組成の違いから fasciclin I, II および III の三つの型が分けられる。これらは成長する軸索が相互に集合して、神経線維束を形成するのに役立つ分子で、**集束 fasciculation** に関与することからその名が与えられた。Fasciclins は軸索膜表面に分布し、軸索間を接着すると考えられ、immunoglobulin superfamily に属する分子として、細胞外に存在する immunoglobulin domain と C 端の cytoplasmic domain とからできている (Harrelsson and Goodman 1988)。

その他の細胞接着分子 :

上記の代表的な細胞接着分子のほかに、neuroglial, F11, apCAM, MAG などと命名された種々の物質が挙げられる。それらの構造形態は図 VI-22 に模型的に示されている。

MAG (myelin associated protein) は中枢神経系のミエリン総量の 1% に当たるタンパク質で (Martini and Schachner 1986、Martini, Bollensen and Schachner 1988)、**希突起膠細胞** または **Schwann 細胞** と軸索との**接着**に関与している。ただしミエリンが完成し、膜と膜との密着化 compaction が進むと消失する。MAG には long MAG (MAG-L) と small MAG (MAG-S) の 2 亜型が存在し、cytoplasmic domain をつくる C 端のアミノ酸が後者では 10 個少ない (Salzer, Holmes and Colman 1987)。MAG-L も MAG-S も中枢、末梢のいずれにも分布するが、前者は成熟期に多く、後者は胎生期に多く存在する。

C. 細胞基質接着分子

N-cadherin や N-CAM が細胞と細胞の間を接着する分子であるのに対し、細胞と基質との間の接着に当たる分子群を細胞基質接着分子 **cell-matrix adhesion molecules** とよぶ。これらの分子は、細胞外基質中に分布する分子を認識し、細胞と基質を結合するので、多数の異なる性質をもつ分子がこれまでに発見されている。

Integrin :

細胞・基質接着分子を代表する分子群の総括的名称として **integrin** という呼称が用いられる。この名称は、タンパクが細胞質の反応と協調する細胞外シグナル **integrating extracellular signals** の機能をもつ分子であることに由来する。

integrins は二つの異なる **subunits**, すなわち α -と β -**subunits** から構成された、細胞膜を貫通する糖タンパク分子で、**subunits** は、 α 、 β 共に化学的組成の上から多数の型に分かれる (Nermut et al 1988)。ニューロンや他の細胞が所有している **integrins** は、異なる型の α -と β -**subunits** のさまざまな組み合わせから構成され、その差異によって結合する基質の種類が変化する。ここに掲げた表 VI-3 は Reichardt and Tomaselli (1991) の研究に基づくもので、これから読み取れるように、異なる **subunits** の組み合わせからなる **heterodimers** をもつ細胞は、それぞれが異なる基質分子と特徴的な接着を示すこととなる。

異なる **integrin** 分子の特異抗体を用いて処理することによって細胞と特定基質タンパクとの結合は阻止される。このことからニューロンと基質の結合の分離は、それぞれのニューロンが産生し、保有する **integrins** の性質によって決定されると考えられる。この分子の細胞質ドメインは細胞膜を裏打ちする細胞骨格の **talin**, **vinculin**, α -**actinin** などのタンパクに直接に、また調節性の **second messenger** を介して間接に信号を送る。

ニューロンはその発生、成熟の経過中に種々の型の **integrins** を切り換えて発現させる。たとえば網膜神経節細胞の軸索は **laminin** の豊富な経路に沿って視蓋へ向かって伸長する。これらのニューロンは **laminin** に対し高度な親和性を所有する。しかし、**Laminin** 量の少ない視蓋に到達すると、このニューロンの **laminin** 受容体の接着性は低下し、軸索の伸長性は失われる。このように **integrin** に対する **down-regulation** が起こるのは、 α_6 -**subunit** をコードする遺伝子発現がおさえられることによるとみられている。発生経過中にみられる **integrins** のニューロンにおける発現内容の変化は、培養下における軸索の **laminin** 表現への伸長性の差異を検定することから判断される。

細胞・基質間の接着分子の主体は **integrin family** に属する分子群であるが、それ以外にも同様な接着性によって軸索の伸長に促進的な影響力をもつ分子が存在する。例えば **galactosyltransferase** は細胞膜表面に存在する酵素で、これは

laminin と結合し、そのC端側の分子鎖を変化させる。この酵素の働きを阻害したり、laminin を認識する glycosyl 基質の部位をこわすと、軸索の伸長を停止させることができる。

Adheron :

Schubert et al (1983) はニワトリ胚の網膜ニューロンから得られた 12S の巨大分子で、heparan sulfate proteoglycan などの細胞外基質を構成する糖タンパクのほか4種以上の糖タンパクが一体となって構成している。Adheron は糸状足の先端部に局在し、細胞外基質との接着に関与する分子と考えられている (Tsui, Schubert and Klein 1988)。この分子は、fasciclins や protease と協調し、成長円錐が標的へ向かって伸長し、標的を認識し、さらにシナプスを形成するのに重要な働きをする分子と考えられている。

D. 基質 (間) 接着分子

細胞間の接着や、細胞・基質間の接着に関与する分子が細胞膜に組み込まれた形で存在するのに反し、細胞から基質中へ放出され細胞外で基質間の接着を行う多数の分子群が見いだされている。これらを基質 (間) 接着分子 (extracellular) matrix adhesion molecules とよぶ。

Laminin :

この物質は成熟動物においては基底膜に限局して存在する接着因子で、fibronectin が細胞と結合組織を直接接着させるのに対し、細胞を基底膜を介して接着させるのに関与している (Martin and Timpl 1987, Leblond and Inoue 1989, Yarchenco and Schittny 1990)。Laminin は約 850kDa の大分子の糖タンパクで、1本のA鎖 (~450kDa) と2本のB鎖 (それぞれ~210kDa) から構成されている。これら3本の鎖は **S-S 結合** によって接着され、2本のB鎖はA鎖をコイル状に巻く部分と、これから離れて遊離している部分からなり、全体として laminin は1本の長腕と3本の短腕からなる十字架状の分子として認められる (図VI-23)。短腕にはそれぞれ2個の球状の膨大部があり、長腕の先端にも1個または2個の膨大部が存在する (Hogan et al 1985, Ohno et al 1985)。

Laminin 分子のうち長腕の末端部 (a) は軸索成長に関与する fragment E8 で、十字架の中心部、すなわち fragment 1 の部位が細胞膜との接着に関与する domain である。B鎖からなる短腕の先端部にはIV型 collagen と結合する domain がある (Hakomori et al 1984)。このように laminin は一方で細胞に、他方で基板に結合し、物質としては laminin 相互間、細胞表面の proteoglycan や integrin 受容体と相互作用を行う。培養条件下では、laminin は 10-100ng/ml 濃度で軸索伸長を促進する働きをする。

末梢神経の形成に当たって、laminin の存在は重要で、軸索はこの分子を介して

標的細胞と相互に作用し合う。培養ニューロンにおける実験的研究では、laminin がニューロンの生存と突起の伸長を促進する働きのあることが知られている。前記のようにA鎖の先端にある球状部とそれにつづく fragment E8 とよばれる部位がその働きをもっている。したがってA鎖先端球状部 (fragment 3) の抗体を用いて fragment E8 を処理すると、培養ニューロンの軸索の伸長は抑制される (Edgar, Timpland Thoenen 1984)。A鎖先端の球状部は heparin 結合 domain でもある。このことから laminin は、この部分で integrin 受容体とは別個にニューロンの軸索表面に存在する heparan sulfate proteoglycan と結合することによって、細胞の生存と突起の伸長に有効な働きをもつと推測されている。

Bixby and Jhabvala (1990) は、laminin を基質としてニューロンを培養するとき、**protein kinase C** の阻害剤である **H7** を与えると、濃度依存性に突起の伸長が抑えられ、逆に酵素作用を賦活する **phorbol ester**, 1-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate (**TPA**) を与えると、基質の laminin 濃度が至適濃度より低くても突起の伸長が促進することを認め、laminin の作用が protein kinase C を介して細胞内情報伝達系に影響すると考えている。

脊髄神経や脳神経の伸長に対して、laminin が突起の伸長と誘導に関与していることは Sanes, Schachner and Covault (1986)、Rogers et al (1986)、Krotoski, Domingo and Bronner-Fraser (1986)、Riggott and Moody (1987)、Lander (1987)、Sephel, Burrous and Kleinman (1989) ら多くの研究者によって認められた。しかし laminin は成熟動物の中樞神経系では存在せず、胎生期にのみ一過性に低濃度で存在することが知られている (Alitalo et al 1982、Liesi 1985、Madsen et al 1986、McLoon et al 1986、Cohen et al 1986、1987、Letournean et al 1988)。網膜の神経節細胞の培養実験では、これらのニューロンは胎児期に軸索の成長中は laminin 様抗体に対して免疫組織化学的反応に陽性を示すことが Liesi (1985)、McLoon et al (1986)、Cohen et al (1986) によって報告されており、幼若な個体では、機能的にも laminin の軸索伸長促進効果に反応することが明らかにされている (Hall, Neugebauer and Reichardt 1987、Halfter, Reckhaus and Kröger 1987)。

なお laminin は末梢神経系における軸索の伸長に大きな機能的意義をもつが、この分子は神経堤由来の細胞の移動に際し、誘導の役割を果たすことが Newgreen and Erickson (1986)、Duband and Thiery (1987)、Perris, Paulsson and Bronner-Fraser (1989) らによって報告されている。

Thy- 1 protein :

中樞神経系においては laminin が欠如するが、これに代わる物質として Thy- 1 とよばれるタンパクが注目されている (Morris 1985、Bolin and Rouse 1986、Greenspan and O' Brien 1989)。Leifer et al (1984) はタンパクの抗体がラ

ット網膜の神経節細胞の突起の出芽と伸長を促進する働きをもつことを明らかにした。Messer, Snodgrass and Maskin (1984)もまたマウスの培養 Purkinje 細胞の生存を延長させると報告している。Thy-1 分子の末端に存在する cysteine は、phosphatidylinositol を含む膜糖脂質と結合することによってニューロンの形質膜の表面に接着している。Hokin (1985)によれば、この種の接着は second messenger に仲介され、細胞膜を通過する signal transduction に関与する。このことは、Thy-1 が小脳の登上線維のように非常に長く延びた軸索に局在していることから承認される。

Fibronectin :

これはそれぞれ~220kDa の 2 本の polypeptide が S-S 結合によって複合されたタンパクで、基底膜や間質中に広く分布し、末梢神経の軸索の伸長を促進させる作用をもっている。このタンパクは laminin と同様、成熟した脊椎動物の中樞神経組織には存在しないが、胎生期には一過性に出現することがわかっている (Yamada 1983, Furcht 1983, Hynes 1985, Chun, Nakamura and Shatz 1986, Pearman, Kim and Schmitt 1986, Lander 1987, Dufour et al 1988)。Fibronectin は合成の過程で splicing の切り方、翻訳後の修正などで多数の類似の subunits が生じるので、厳密にはその分子構造の内容は一致していない。したがって異なる構造をもつ fibronectin はそれぞれ多少とも異なる機能をもつと考えられる。fibronectin の軸索伸長に対する促進作用は laminin に比較するとやや弱い。この物質は末梢神経系ではすべてのニューロンに対してその成長を刺激するが、中枢性ニューロンには作用しない (Baron-van Evercooren et al 1982, Rogers et al 1983)。

Fibronectin の作用は、このタンパクの抗体を与えることで完全に遮断されることが培養ニューロンで確かめられている (Bozyczko and Horwitz 1986, Hall, Neugebauer and Reichardt 1987, Letourneau et al 1988)。Ruoslahti and Pierschbacher (1986, 1987)、Hynes (1987)らは、fibronectin 抗体が、細胞表面に分布する laminin と fibronectin の受容体である integrin と反応することが認めている。Laminin と fibronectin 分子には共に Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) の配列を示す部分がある。RGDS は細胞接着 domain で、この部分が integrin family に属する細胞膜受容体によって認識される。Fibronectin の効果は成長円錐の表面に局在する integrin-family からなる受容体によって仲介される。この受容体は、成長円錐と糸状足の細胞膜の内面に分布するアクチン細糸と関連している (Buck and Horwitz 1987, Hynes 1987, Ruoslahti and Pierschbacher 1987)。

神経堤由来の細胞は laminin, fibronectin および collagen を含む人工基底膜上を移動する。この移動は RGDS を阻害する合成ペプチド Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg (YIGSR) によって抑制される (Bilozur and Hay 1987)。

その他の基質接着分子：

Tenascin (J1, cytotactin)、thrombospondinなどの分子が細胞外基質中に分布する接着分子として挙げられる (Lander 1989, Reichardt and Tomaselli 1991)。Tenascinはfibronectinと同様 type III fibronectin repeats を多数含み、また tenascin と thrombospondin は laminin と同様 cystin に富む epidermal growth factor (EGF) -like domains を多数含んでいる。これらはそれぞれ決まった細胞との結合部 cell-binding domains, heparan sulfate proteoglycan との結合部 heparin-binding domains を所有している。

種々の細胞外基質に分布する接着分子の機能的意義について、Grumbacher-Reinert (1989)、Masuda-Nakagawa and Nicholls (1991) らはヒルのニューロンを培養し、concanavalin A で coating した培地上で tenascin や laminin を含む基質と軸索の伸長との関連を詳細に観察した。その結果、これら二つの接着分子は軸索の伸長に支持的役割を果たすのみならず、伸長のパターンに影響を与え、また細胞膜上の Ca チャネルの分布にも関与することを明らかにした。また異なる種類のニューロンはそれぞれ独自の方法で特定の基質接着分子に反応し接着することからも生体内にあって、接着分子の種類は必ずしも多くはないが、わずかな接着分子がニューロンの多様な動的変化を誘発することができることがわかる。

基底板：

上皮細胞、内皮細胞、筋細胞、脂肪細胞などの結合組織に相対する表面には、銀好性の境界膜が存在し、古くから基底膜 basal membrane とよばれてきた。またこの膜に一致して PAS 反応が陽性を呈することから、組織化学的に多糖類がこの膜の主要な成分をなしていると推測されてきた。電子顕微鏡的研究が進むにつれて、基底膜は、電子密度の高い緻密層 lamina densa を中心に、これと細胞との間の明るい透明層 lamina lucida または lamina rara, および結合組織側の網状層 lamina reticularis の3層が区別されるようになった。緻密層はIV型 collagen からなる層で、狭義の基底板 basal lamina とよばれる。網状層はIII型 collagen が付着する層で、結合組織に移行している。3層からなる基底膜の厚みは50-100nm で、光顕的にも、電顕的にも連続する膜として認められる。これまでこの菲薄な境界膜を基底膜と表現してきたが、近年は基底板 basal lamina という語を広義に用い、3層を含めてよぶことが多くなった。そのため本書ではもっぱら基底板を広義に用い、従来の基底膜の語に換えて使用している。

基底板は化学的にはIV型 collaegn を主体に、V型 collagen, laminin, heparan sulfate proteoglycan (mucopolysaccharide の一種)、entactin などから構成されている。硬タンパクに属する collagen は、哺乳類では全タンパク質の25%を占める重要な成分で、3本の α 鎖とよぶ collagen-polypeptide 鎖が規則的に組み合わさった

超螺旋構造を示す。I、IIおよびIII型 collagen は原線維コラーゲン fibrillar collagen で、細胞外で膠原原線維 collagen fibrils を形成するのに対し、IV型 collagen は基底板に局限して存在するもので、布状の網目構造を示し、原線維にはならない。

透明層には細胞膜と緻密層を橋渡しする細いフィラメント anchoring filaments が存在し、網状層には特徴的な横縞をもつVII型 collagen からなる架橋原線維 anchoring fibrils が存在する。これらの架橋構造によって細胞は結合組織に接着されている (Reene et al 1987)。一般に laminin は透明層に多く分布し、細胞と基底膜の接着に当たり (Tohyama and Ide 1984)、proteoglycan は緻密層の両側に存在するが、とくに網状層に多いことが Schwann 細胞の基底板について認められている (Yokata, Tohyama and Ide 1983)。

末梢神経では Schwann 細胞による鞘の外表面に沿って基底板が存在し、それは Ranvier 絞輪の部位も途切れることなく連続している。中枢神経組織ではグリア細胞は原則的に基底板をもたない。星状膠細胞が軟膜および血管に相対する部位にのみ基底板が形成される。Laurie, Leblond and Martin (1982) によって明らかにされたように、IV型 collagen は上皮細胞ではその粗面小胞体において生産され、細胞の基底面から放出される。発生初期の Schwann 細胞は、筋細胞などと同じように基底板をもっていないが、成熟するにつれてその外表面に基底板を形成する。このことは幼若な細胞は結合組織と直接する能力をもつが、成熟するとその機能を失い、基底板を介して間接的に接着することになることを示している。

基底板は、細胞を結合組織に接着させるという働きをもつと同時に、細胞に極性 polarity を与え、細胞への物質の供給に際して物質交流のためのフィルターとして機能し、あるいは細胞の分化に対してもなんらかの影響をもつと推測されている。また本項に記述したように、軸索の再生と伸長に対してその経路としての足場を提供することを示している (Ide et al 1983)。このような基底板の種々の機能的役割については Vracco (1978) が骨格筋細胞、血管内皮細胞、肺胞上皮細胞など種々の細胞を材料として詳述している。

(佐野 豊著、神経科学、1985年)

●RGD 配列 [RGD sequence]

RGD 配列は細胞接着活性をもつ代表的なアミノ酸配列で、Arg-Gly-Asp (一文字表記で RGD) から構成される。1984年、E, Ruoslahti により、細胞接着分子フィブロネクチンの機能部位として、テトラペプチド RGDS が同定された。その後、S (Ser) だけは A (Ala)、T (Thr)、V (Val) などで代用できることがわかり、RGD が最小機能単位とされた。この RGD 配列はビトロネクチン、フィブ

リノーゲン、ラミニン、コラーゲン、テネイシン、フォンウィルブランド因子、オステオポンチンなどの他の細胞接着分子の機能部位としても、共通に存在している。

RGD 配列をもつ細胞接着分子は、細胞外マトリックスと細胞との接着や細胞どうしの接着に関与しているリガンド蛋白質であり、そのレセプターは細胞表面に存在するインテグリンファミリーとよばれる蛋白質群である。各々の細胞接着分子には、RGD 配列のほかに第2のインテグリン結合部位が推定されているが、RGD 配列だけでもかなりの親和性をもってインテグリンに結合できる。このように機能部位が RGD というきわめて簡単な、しかも連続したアミノ酸配列に収束できることは、他のリガンドレセプター系にはない特徴である。

RGD 配列は 100 種以上の蛋白質にその存在が認められているが、細胞接着機能を示すものは上記の細胞接着分子と総称される少数の蛋白質に限定される。この事実から、RGD 配列がインテグリンと結合し接着機能を発揮する際、RGD 領域が蛋白質分子表面に露出しているだけでなく、ある特定の機能構造をとっていることが容易に想像できる。RGD 配列が関与する細胞接着現象は、多細胞生物の発生と形態形成に不可欠であるとともに、臨床的にも、創傷治癒、血栓形成、骨吸収、癌転移などの病態の場において重要な役割を演じていることが知られている。したがって現在、この RGD 配列の機能構造は、医薬品開発の主要なターゲットの 1 つになっている。

[→pp.31 41 山田隆央]

RGD [配列] (分生KW辞典)

トリペプチド, Arg-Gly-Asp のアミノ酸配列を一文字表記したもの (Arg=R:アルギニン, Gly=G:グリシン, Asp=D:アスパラギン酸). フィブロネクチン, ビトロネクチン, ラミニン, コラーゲン, オステオポンチン (osteopontin), トロンボスポンジン, ヴォンビレブランド因子 (von Willebrand factor) などの細胞接着性糖タンパク質 (cell-adhesive protein) の細胞接着活性部位の活性最小単位ペプチド.

1980 年代前半, フィブロネクチンの細胞接着活性部位を M.D.Pierschbacher と E.Ruoslahti が追求し, Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) のテトラペプチドに細胞接着活性を認めた. その後, S (Ser) は V (Val), T (Thr), A (Ala) でも活性が変わらないことから RGD が本質的な細胞接着活性ペプチドであると結論された. RGD 配列は, フィブロネクチンだけでなく, 上に示すようないろいろなタンパク質に含まれている. また, RGD ペプチドによる細胞接着は, 動物細胞のほか原核生物, 植物細胞でもみられ, 生物界に普遍的である. ただし, RGD 配列を含んでいても, 細胞接着活性を示さないタンパク質もある. RGD 配列を認識する動物細胞表面

のレセプターはインテグリン (→インテグリンファミリー) で、現在約 25 種類発見されている。in vitro 実験では、RGD 配列を含むペプチドを基質に固定すると、細胞はこの RGD 配列を認識し個室に接着する。逆に、細胞接着性糖タンパク質を被膜した基質への細胞接着は、溶液中に加えた RGD ペプチドで阻害を受ける。in vivo では、この合成ペプチドを両生類の後期胞胚に注射すると、フィブロネクチン抗体を注射した場合と同様の原腸胚形成異常が生じる。また、マウスでは、メラノーマ細胞の癌転移を RGD ペプチドが阻止する。