

情動と精神の異常 一脳のしくみ一

臨床精神医学の症例.....	3
・ 睡眠障害の症例.....	3
・ 摂食障害の症例.....	3
・ うつ病の症例.....	4
・ 躁うつ病の症例.....	4
・ PTSD の症例.....	4
・ 神経症の症例.....	4
A)神経症 英 neurosis, 独 Neurose, 仏 névrose (西丸) .....	4
B)ヒステリー 英 hysteria, 独 Hysterie (西丸) .....	4
C)躁うつ(鬱)病 英 manic-depressive psychosis, 独 manisch-depressives Irresein, 仏 psychose maniaque-dépressive (西丸) .....	5
リズムの発生 リズムと脳.....	5
呼吸・循環・睡眠・意識.....脳幹、脊髄.....	5
自律神経系.....	5
神経内分泌系.....	7
脳幹網様体.....	9
感情・情動.....脳辺縁系・間脳・視床下部・小脳.....	10
情動機構の形態的ベースとその障害(図2) .....	10
脳辺縁系.....	11
脳辺縁系の発達異常と高次神経活動.....	11

躁うつ病の神経解剖学的考察.....	12
1 情動とその座.....	12
2 躁うつ病と前頭前野.....	13
3 躁うつ病と皮質下構造.....	14
大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	17
1. はじめに.....	17
2. 大脳辺縁系の解剖および機能.....	17
3. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	19
うつ病ではアミンの受容体に異常があるか.....	20
躁鬱病における感情障害について.....	20
精神分裂病と躁うつ病.....	22
精神病と受容体（レセプター）.....	33
受容体過感受性仮説.....	33
ストレス.....	35
過労.....	35
子供の社会への適応障害.....	35
心因反応.....	35
パニック障害.....	35
広汎性・・・障害.....	35
ADHD 多動注意欠如.....	35
森田神経質.....	35
感情障害.....	36
人格障害.....	36
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」.....	36

摂食障害（川野） .....	37
摂食調節のしくみ.....	37
1. はじめに.....	37
2. 満腹感の発生.....	37
3. 空腹感の発生.....	38
4. 視床下部による摂食調節.....	39
摂食調節の新しい概念.....	40
1. レプチン.....	40
2. 視床下部の摂食関連ペプチド.....	42
満腹中枢はどこにあるのか？.....	45
1. 金硫化グルコース（GTG）投与実験.....	45
2. ラット視床下部の電気破壊実験.....	47
3. 摂食抑制機構における $\alpha$ -MSH の重要性.....	49
摂食促進のしくみ.....	51
1. 視床下部外側野の摂食促進ペプチド.....	51
2. MCH.....	52
3. 視床下部弓状核の摂食促進ペプチド.....	52
4. 摂食促進のメカニズム.....	54

## 以上目次

## 臨床精神医学の症例

### ・ 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』

## ・ 躁うつ病の症例

## ・ PTSD の症例

戦争（ベトナム、 イラク） サリン事件

## ・ 神経症の症例

---

以下の A)–C)は単なるメモである。

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

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なければならないが、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。

### B) ヒステリー 英 hysteria, 独 Hysterie (西丸)

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

C)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》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、数週から数カ月のごとが多く、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——が現われうる。

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。

---

## 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。<sup>9)</sup>

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。

.....

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。

## 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<sup>12)18)</sup>である。

.....

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、視床下部一下垂体一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) 視床下部一下垂体一副腎皮質 hypothalamo-pituitary-adrenal 系 (HPA)
- 2) 視床下部一下垂体一甲状腺 hypothalamo-pituitary-thyroid 系 (HPT)
- 3) 視床下部一下垂体一性腺 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

## 脳幹網様体

脳幹網様体は延髄、橋、中脳の中心部、視床汎性投射系にいたるニューロン網で構成されている領域で、知覚伝導路の側枝をいれ、汎性視床投射系を介して新皮質に広汎にわたってインパルスを送るとともに、中脳網様体を介して辺縁系、視床下部にもインパルスを送っている<sup>1)2)3)</sup>。Magounらの実験<sup>13)</sup>は、網様体を刺激すると、その部位によりさまざまなストレス反応を惹起することを証明している。ストレス反応が、新皮質を除去した動物にも網様体の刺激によって起こる事実は、ストレス処理の脳のしくみが新皮質のあまり発達していない動物にも存在すること、個体発生的には出生と同時にそれが存在することとよく符合する。

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

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

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

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

②ストレスを軽くするための工夫が必要である。そのため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。

**感情・情動** . . . . . **大脳辺縁系・間脳・視床下部・小脳** .

## 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<sup>18) 19)</sup>、それを見て  
いただきたい。神経解剖学で大脳辺縁系と呼んでいる部分は、人間で最もよく発達した大脳  
半球表面の新皮質におおわれて外面では見ることができない。左右半球をたてに切断する  
と見ることのできる、脳の中心部(脳幹)を取り囲む帯状の領域なので辺縁という名がつけ  
られている。新皮質よりも発生の古い海馬、帯状回などの皮質と扁桃核その他の神経核から  
構成されている。

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

辺縁系が活動する機序については、新皮質との連絡があって、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)と考えられている。このような機序がある  
ことは確かであるが、その他に脳幹網様体が重要な役割を果たしていることがアメリカ  
の神経解剖学者 Horace W. Magoun (1907- )<sup>13)</sup>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の段階になると、価値判断ニューロンが存在する扁桃体の研究の  
外に、周囲の状況を判断して行動する動物のパタ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。

## 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\*<sup>1</sup>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\*<sup>2</sup>。

### 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<sup>\*3</sup>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。H<sub>2</sub><sup>15</sup>OPET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、認められた器質的変化は、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変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っきりしてきた段階で、取り上げてみたい魅力的な研究領域である。

1998. 3 No.10 Psychiatric Bulletin 神庭重信

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

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

### 2. 大脳辺縁系の解剖および機能

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

#### 1) 解剖

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

大脳辺縁系へは、感知された環境刺激に由来するあらゆる種類の感覚情報が、大脳新皮質で情報処理された後に流入してくる。すなわち、視覚、聴覚、触覚などの感覚情報が、それぞれの第1次感覚皮質や連合野を経て側頭葉へ集まり、そこから皮質下へと下降して海馬あるいは扁桃核に到達する（図3）<sup>10</sup>。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）<sup>6</sup>。

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<sup>7</sup>や成書<sup>14</sup>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<sup>3</sup>。

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<sup>14</sup>。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<sup>6</sup>。すなわち、扁桃核系は、そのような感覚入力を受けて怒りや恐れを**脳幹情動系を駆動・促進し、性行動や食行動は抑制する**。これらの機能は、その逆転像として古くから、扁桃核を含めた側頭葉を両側性に破壊されたサルにみられる **Klüver-Bucy 症候群**としてよく知られているところである。

人間でも、扁桃核を電気刺激すると怒りや恐怖の感情が起こる<sup>3,13)</sup>。

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

Klüver-Bucy 症候群として知られる精神盲や怒り・恐れ<sup>14)</sup>の喪失も、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<sup>1,5,9)</sup>

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

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

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

### 3. 大脳辺縁系の機能からみたうつ病

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

大脳辺縁系の主な機能は情動と関係していることから、当然のなりゆきとして、うつ病ではどのような情動・感情の変化がみられ、それは大脳辺縁系のどのような機能状態を示唆

しているかということがまず第1の分折点となる。うつ病の症状が完成されると、生の喜びや愉悦の感情がみられなくなるだけでなく、怒りや恐れ（恐怖）の情動も抑制されており、情動のあらゆる面が凍結されているかのようにみえる。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にはなはだ困難である。これまで推定してきたような大脳辺縁系、前頭前野、さらには視床下部を含んだ広範な部位の機能抑制を背景にして初めて発現する感情なのかもしれない。また、うつ病患者にしばしば見られる心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。

うつ病ではアミンの受容体に異常があるか

## 躁鬱病における感情障害について

二大精神病である躁鬱病には、生物学的深刻さは浮き彫りにされておらず、崩壊には至っていない第二信号系（パブロフ流）の解放ないし抑制であろう。ジャクソン流のヒエラルキーの位置づけは比較的"より単純で次元の低い"ものであろう。躁鬱病は爽快と憂鬱、行動の増減（興奮と抑制、思考一言語行動なら奔逸と抑制）が対をなす主症状を呈する。躁病で

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

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）、—甲状腺系（HPT系）、—性腺系（HPG系）を主とするホルモン分泌調節障害による機能異常という諸要素の変調が基盤になっているものと考えられ、種々の仮説が提唱されている。脳梁下領域における形態異常の所見も報告されている。

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

鬱病の症状が進行すると、生の喜びや愉悅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

神庭重信・川村光毅

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



[はじめに](#)



[4-4-1 精神分裂病](#)

[A. 分裂病の遺伝子はどこまでわかったか](#)

[B. 分裂病の神経解剖学的研究: 神経発達仮説](#)

[C. 分裂病のドーパミン仮説の現状](#)



[4-4-2 躁うつ病](#)

[A. 躁うつ病の遺伝子はどこまでわかったか](#)

[B. 躁うつ病の神経解剖学的所見](#)



[おわりに](#)



[文献](#)

---

はじめに

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

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

---

#### 4-4-1 精神分裂病

##### A. 分裂病の遺伝子はどこまでわかったか

分裂病(ある亜型)が遺伝性の疾患であることは、従来からの家族研究、双生児研究、養子研究によりほぼ確実なことで考えられている。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(VCF)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、分裂病患者に特徴的な脳病理所見を報告した(立津、1967)。要約すると、軸索の肥大化、硬化、乱雑な配列、神経細胞の周囲の空隙が狭い、神経細胞およびその核が大きい、などの所見であった。立津が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。

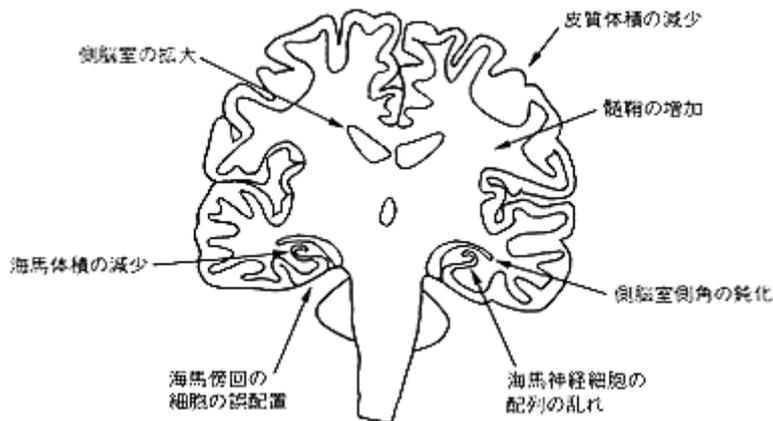


図1 分裂病に見いだされている脳病理所見 (Heyman, I. et al., 1992 より引用)

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	罹患者 > 非罹患者	Reveley ら (1982), Suddath ら (1990)
海馬	罹患者 < 非罹患者	Suddath ら (1990)
機能画像：WCST による 前頭葉賦活	罹患者 < 非罹患者 = 健常組	Berman ら (1992)
神経心理学的機能 (WCST, 注意, 記憶など)	罹患者 < 非罹患者 = 健常組	Goldberg ら (1990)

WCST: Wisconsin カード分類検査

(倉知ら、1996 を一部修正のうえ引用)

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

さらに細胞構築を調べると、海馬の錐体細胞の配列に不整が認められており (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。

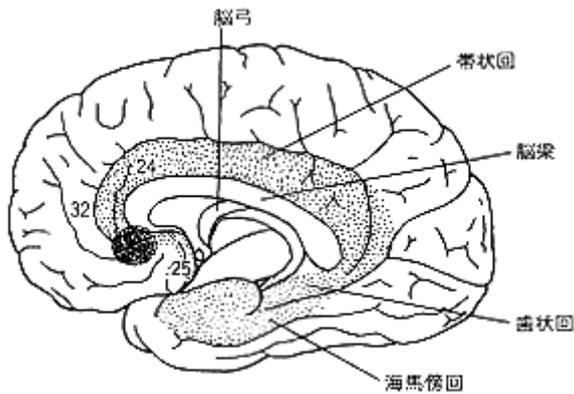


図2 大脳半球の内側表面

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しれない。あるいは、前頭前野の機能障害が、皮質下の障害により2次的に生じている可能性も十分考えられる。そこで以下に、躁うつ病の皮質下の構造について行われた研究を紹介したい。

## b.躁うつ病と皮質下構造

### (1) 扁桃核

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

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

### (2) 尾状核

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

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

### (3) 海馬

かつてAxelsonら(1993)は、うつ病患者で、血中コルチゾールレベルの高値と海馬の萎縮の程度との間に相関を見いだしていた。1996年になって再発性うつ病患者(Shelineら、1996)とベトナム戦争のために心的外傷後ストレス障害を呈した患者(Gurvitsら、1996)において、MRIでの海馬に萎縮がみられることがあいついで報告された。海馬は、グルココルチコイド受容体が密に分布している部位であり、うつ病で機能の亢進がみられるHPA系(hypothalamo-pituitary-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

## 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。

### 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<sub>1A</sub>受容体（5-HT<sub>1A</sub>）の機能低下が見出される一方、5-HT<sub>2A</sub>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<sub>2A</sub>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<sub>1A</sub>受容体機能低下や5-HT<sub>2A</sub>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<sub>1A</sub>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<sub>1A</sub>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<sub>2A</sub>受容体密度を増加させ、副腎摘除はこれらの5-HT<sub>2A</sub>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<sub>2A</sub>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）

## ストレス

過労

### 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

広汎性・・・障害

### ADHD 多動注意欠如

DA, NE 池田（精神研）、川野

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

## 森田神経質

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

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

## 感情障害

## 人格障害

人格発達の土台中の土台は対人関係・社会性である。

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

障害：disturbance; 偏より 例：Phineas P. Gage, 25歳、1848年9月13日、  
鉄道の敷設工事の指揮をとっていた優秀な技師、事件（脳障害）後の性格変化、すなわち  
責任感の強い知的で社交的（social）→ 礼（儀）を「わきまえない（rude）気まぐれで  
不作法（unsocial） 障害部位は：まとめて言うと、前頭葉腹内側部。詳しくは、左脳の前頭  
葉眼窩面前半部（B.11,12）、前頭極、前頭葉内側部（B.8,10,32）、前帯状回（B.24）。  
および、右脳の前頭葉眼窩面前部および内側部（B.12）、前頭極およびその内側部  
（B.8,10,32）、前帯状回（B.24）

## 性格障害: 気質・病質・病気（異常—精神病） クレッチマー「性格と 体格」

慶應・北里図書館：「人格障害と生物学」 WM190,N77j,1996

：「性格の病理」（シリーズ・人間と性格、第8巻）詫摩ら編、ブレ  
ーン出版、BF698, S485-8, 2001

文献

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

## 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

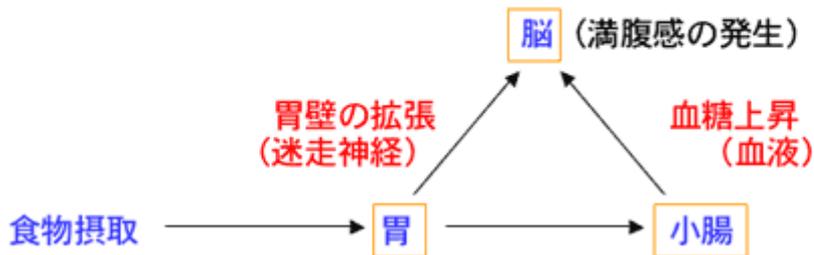
#### 1. はじめに

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

## 1. 満腹感の発生



## 2. 空腹感の発生

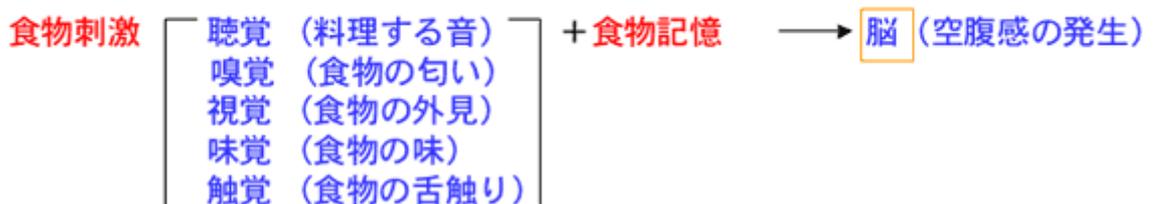


図1.

### 3. 空腹感の発生

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

#### 4. 視床下部による摂食調節

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

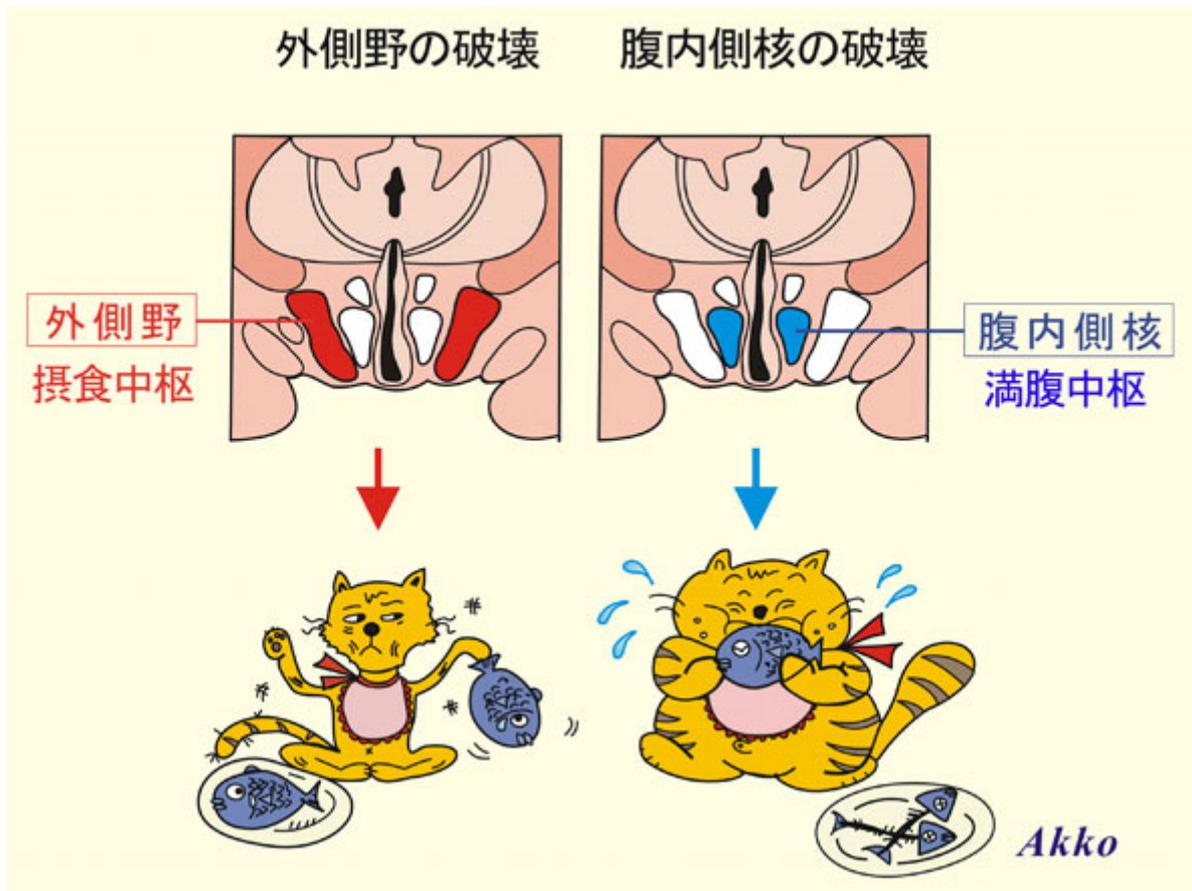


図2. 摂食調節の古典的概念 外側野と腹内側核を破壊するとそれぞれ痩せと肥満が誘導されると言われてきた。

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

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

---

・次回は摂食調節の新しい概念について紹介します。

[第1話](#) [第2話](#) [第3話](#) [第4話](#)

## 摂食調節の新しい概念

### 1. レプチン

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

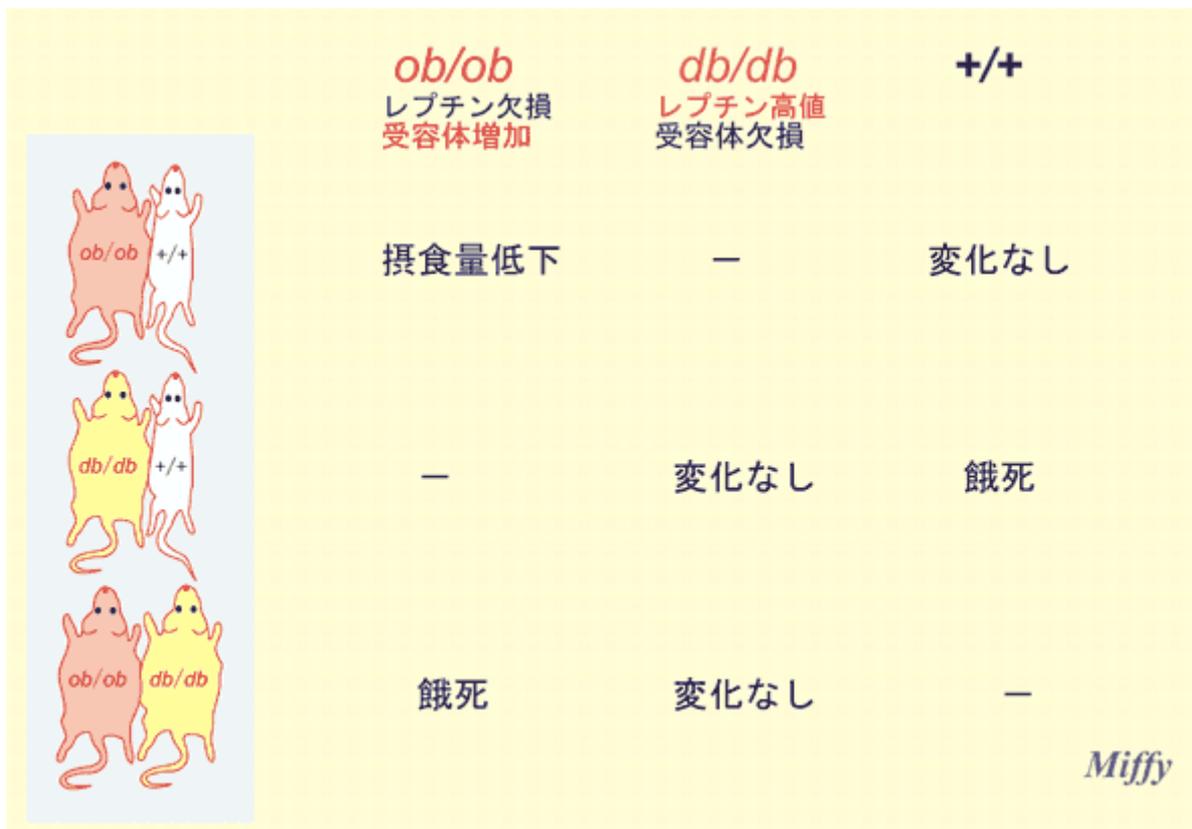


図3. 遺伝性肥満マウスの併体結合実験 (parabiosis) 当初、遺伝性肥満マウスである *ob/ob* マウスと *db/db* マウスはどのような異常があるか不明でした。そこで二匹のマウスの皮膚と血管を外科的に結合する併体結合実験が行われました。すると結合された *ob/ob* マウスの摂食量が減少するところから、*ob/ob* マウスでは正常に存在する液性の飽食因子が欠如していた。また、正常マウスと結合された *db/db* マウスは摂食が抑制されず、反対に正常マウスが餓死したことから、*db/db* マウスは飽食因子に対する反応性が欠如し、飽食因子が過剰に産生されていると考えられ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

**レプチンの作用**

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

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

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

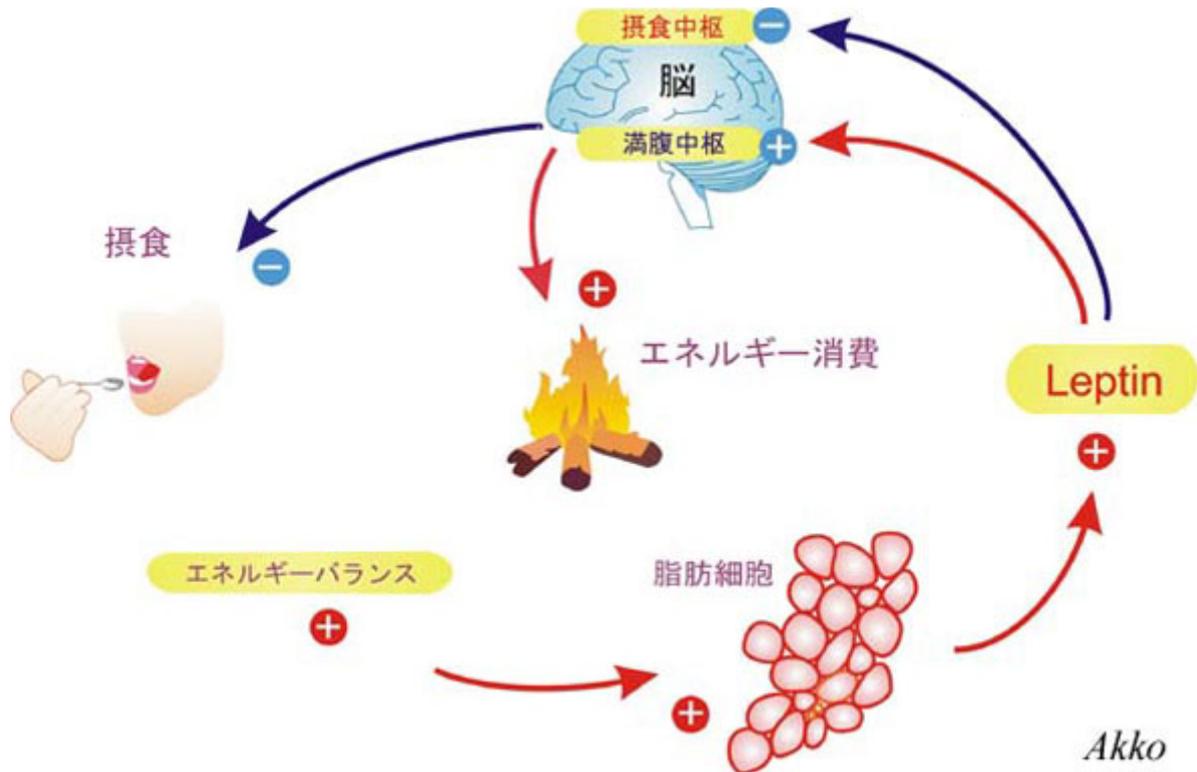


図4. レプチンによる摂食調節体内のエネルギーバランスが正の時には、脂肪細胞が肥大し、レプチンの分泌量が増加し、脳に作用し、摂食中枢を抑制し満腹中枢を刺激することによって、摂食を抑制し、エネルギー消費を増大させると考えられる。

## 2. 視床下部の摂食関連ペプチド

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

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

(MCH)、オレキシン(ORX)、アグーチ関連蛋白(AgRP)、グレリン Ghrelin などがあります。一方、摂食を抑制するペプチドには色素細胞刺激ホルモン( $\alpha$ -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	$\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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)。

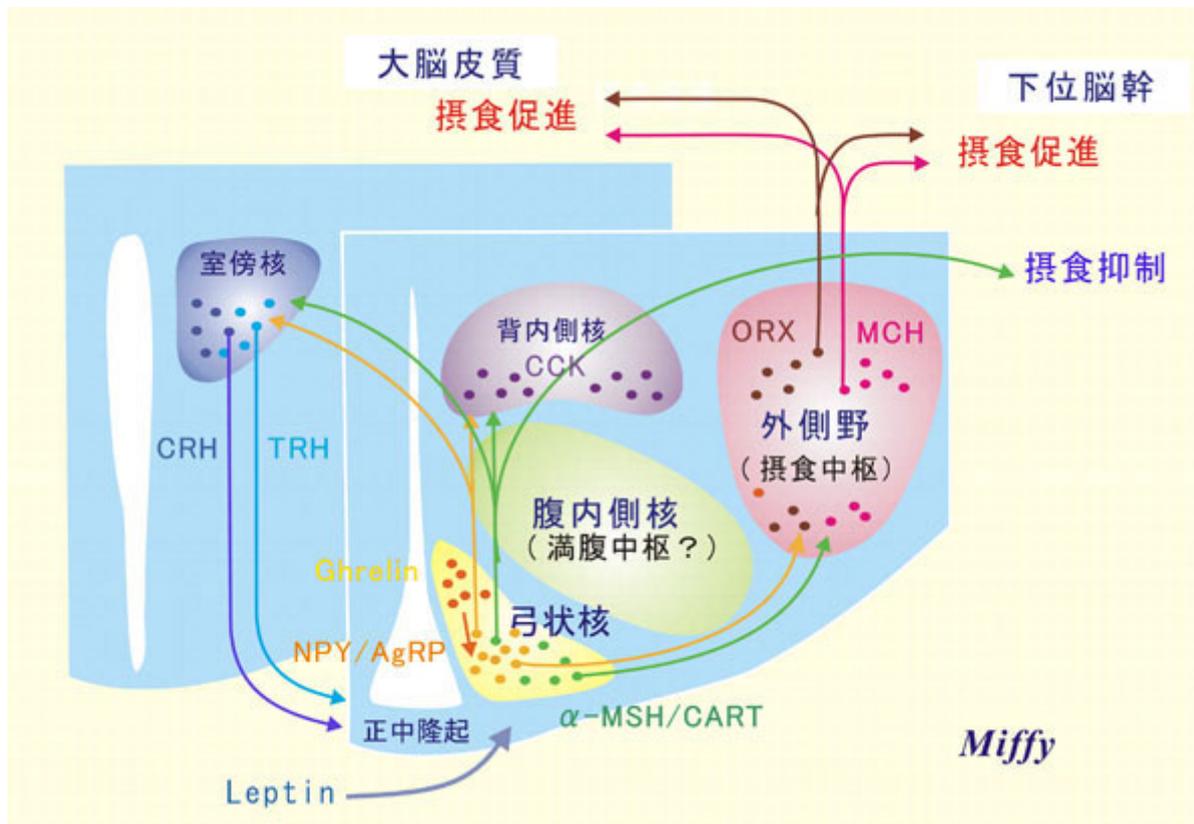


図5. 視床下部の摂食関連ペプチドニューロンによる摂食調節機構



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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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。)

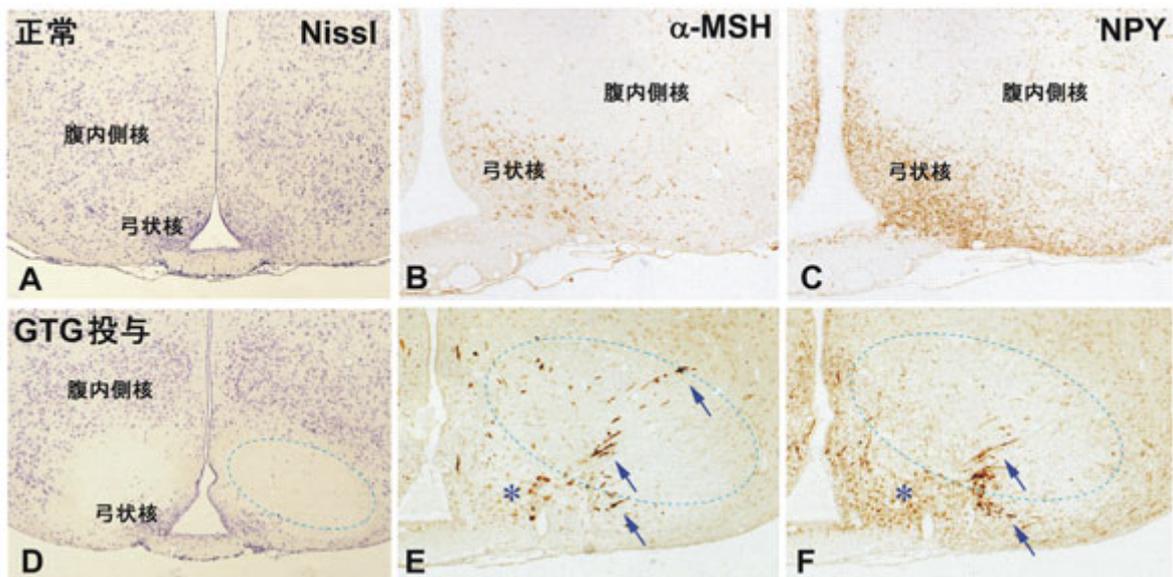


図7. 正常マウス(A)とGTG投与2日後(D)の視床下部のニッスル染色 GTGにより腹内側核の腹側部から弓状核の背側部が破壊されている(点線で囲った部分)。正常マウスでは $\alpha$ -MSH(B)とNPY(C)に陽性の細胞は弓状核に存在する。GTGでは $\alpha$ -MSH(E)とNPY(F)ともに、弓状核の背側部のニューロンは破壊されるが、腹側部のニューロンは残っている(星印)。これらの細胞からの線維は破壊領域(点線)内で切断され、濃く染まっている(矢印)。

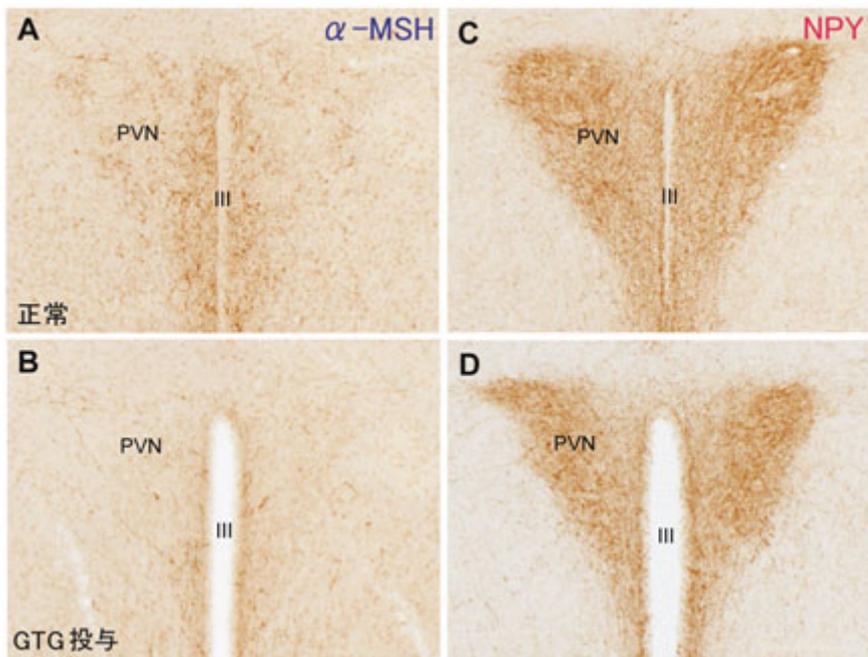
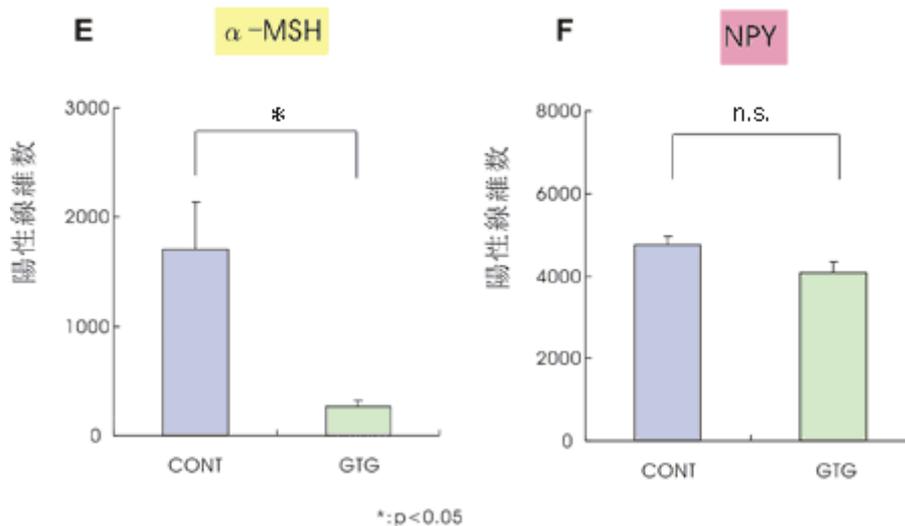


図8. GTG 投与2週間後のマウス室傍核における  $\alpha$ -MSH 線維と NPY 線維  
 $\alpha$ -MSH 線維は正常(A)に比べ激減しているが(B)、NPY 線維は正常(C)と変わらない(D)。線維の数を画像解析装置を用いて自動的に計測すると、GTG 投与後2週間で室傍核の  $\alpha$ -MSH 線維数は有意に減少する(E)が、室傍核の NPY 線維数に変化はない(F)。



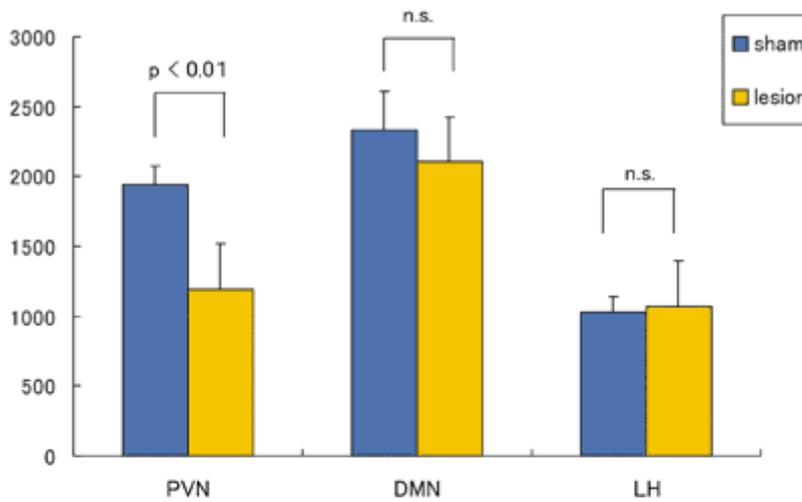
## 2. ラット視床下部の電気破壊実験

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 $\alpha$ -MSH線維路に一致している。DMN:背内側核、VMN:腹内側核。

### A. $\alpha$ -MSH 線維



### B. NPY 線維

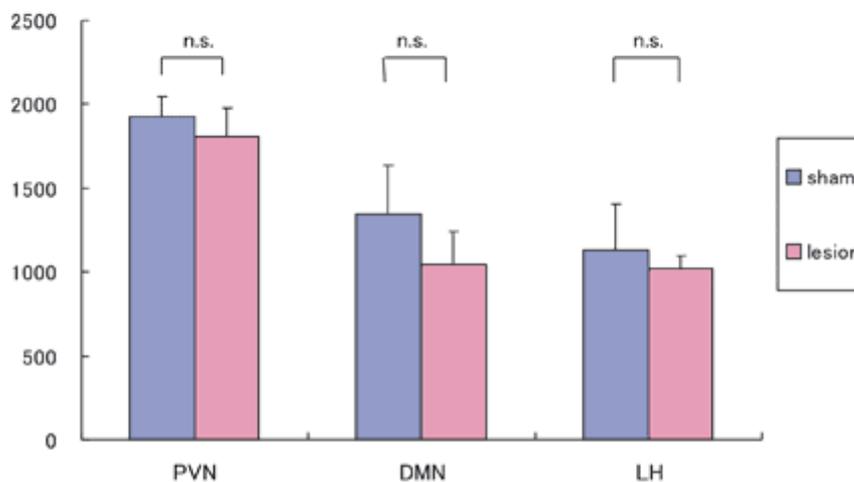


図 10. 電気破壊ラットの視床下部における  $\alpha$ -MSH 線維と NPY 線維の数  
電気破壊 10 日後、 $\alpha$ -MSH 線維は室傍核 (PVN) のみで減少し、背内側核 (DMN) や外側野 (LH) では変わらない(A)。同様の破壊で NPY 線維はどの部位でも変化は見られない(B)。

### 3. 摂食抑制機構における $\alpha$ -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  $\alpha$ -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、 $\alpha$ -MSH だけですし、 $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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。

$\alpha$ -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  $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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  $\alpha$ -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）。

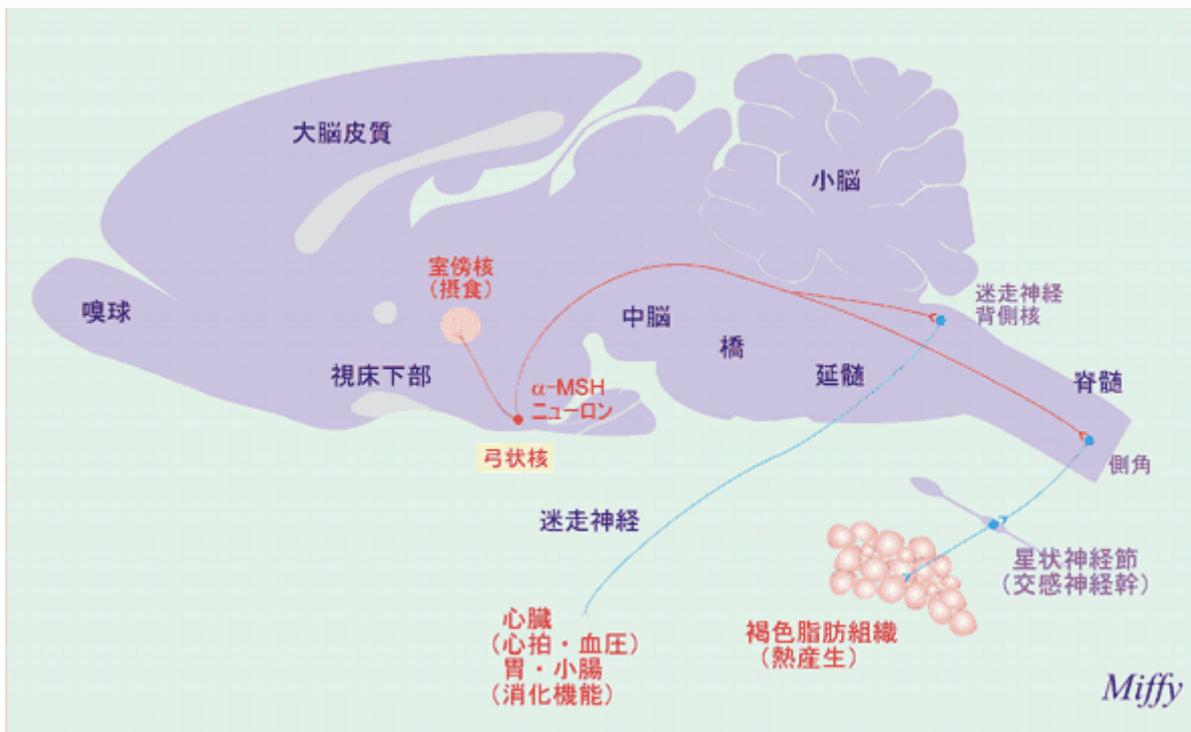


図 11. 弓状核の  $\alpha$ -MSH ニューロンの線維投射と機能 視床下部、とくに室傍核への投射は摂食抑制に重要であり、延背側核や脊髄交感神経節後ニューロンへの投射は消化管機能抑制や褐色脂肪組織による熱産生の亢進に重要である。

・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。

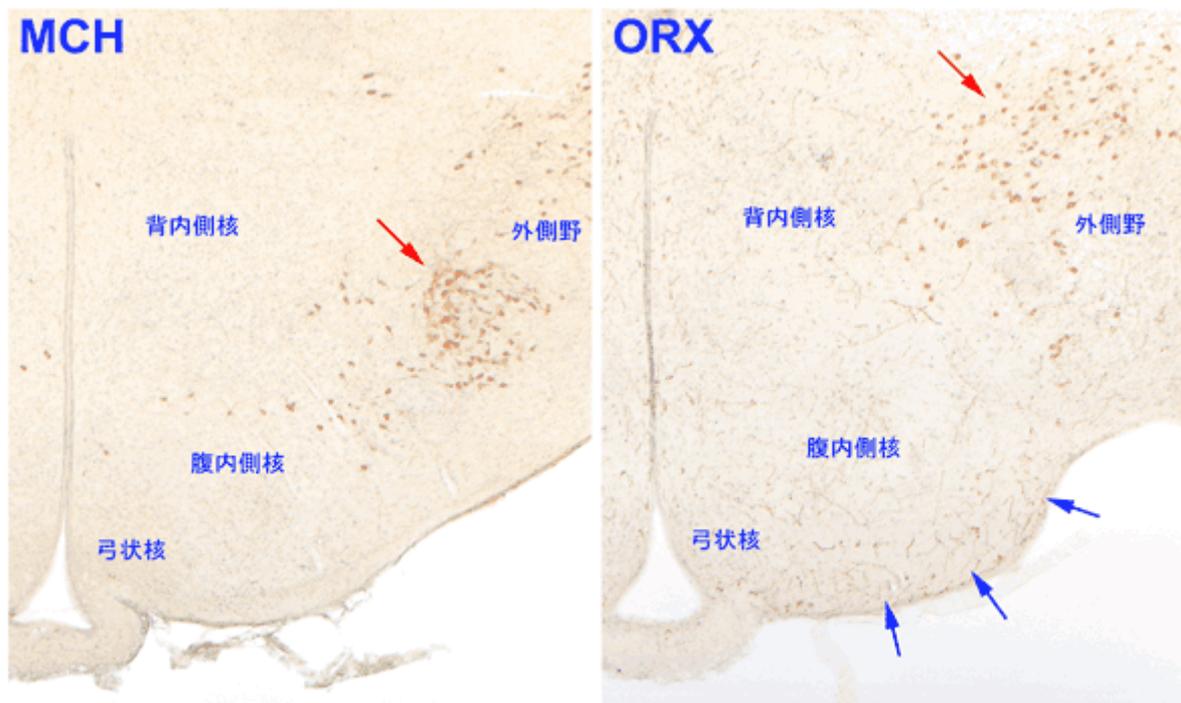


図 12. マウス視床下部外側野における MCH ニューロン(左)とオレキシン(ORX)ニューロン(右) 外側野の中で細胞体  
ている(赤矢印)。また、オレキシン線維は視床下部に豊富に存在する(青矢印)が、MCH 線維は視床下部には少ない。

## 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 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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。

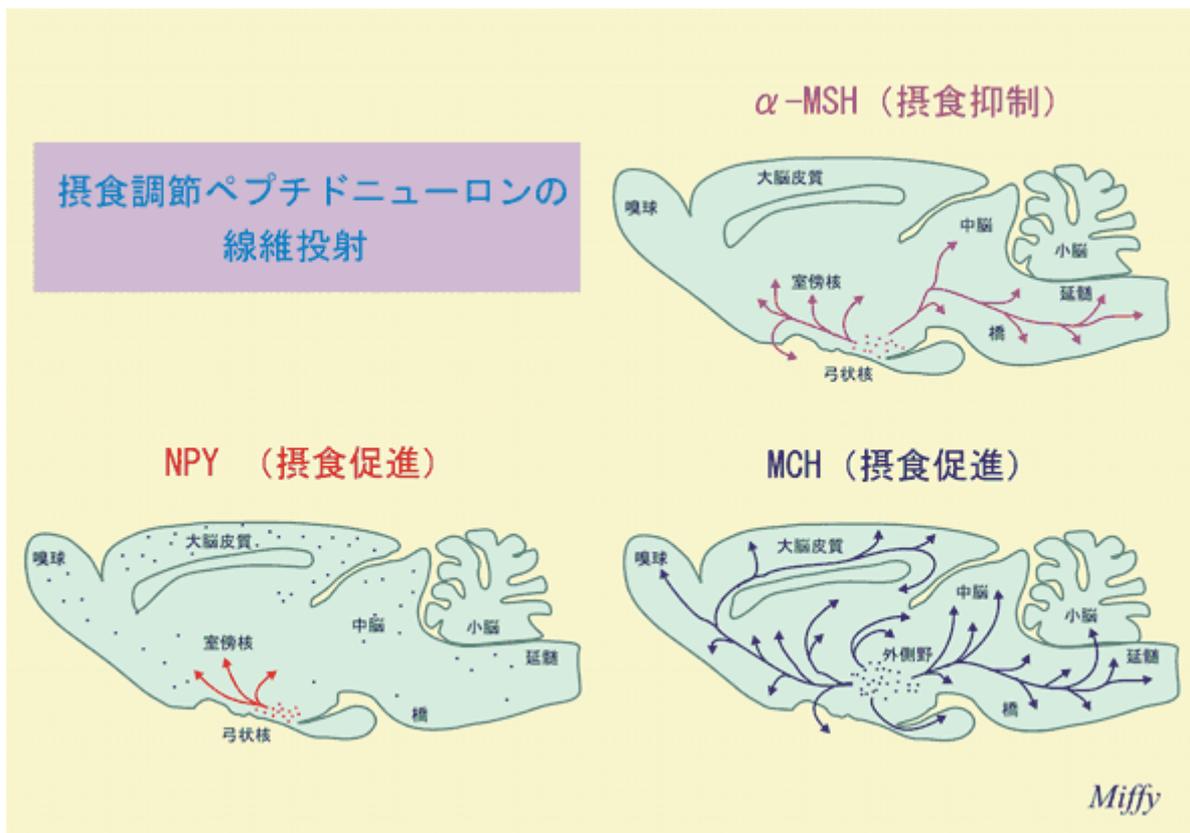


図13. 摂食関連ペプチドニューロンの線維投射の比較  $\alpha$ -MSHニューロンやNPYニューロンに比べ、MCHニューロンは外側野に線維を投射する。

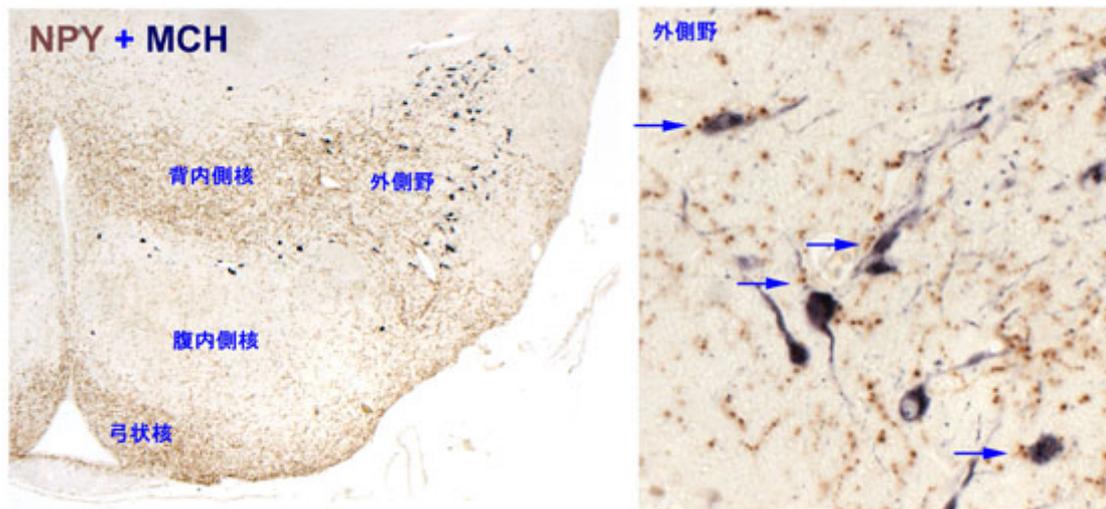


図 14. マウス視床下部における NPY (茶色) と MCH (紺色) の二重染色 左: NPY の細胞体は弓状核にあり、背内側核や外側野を投射する。右: 外側野を高倍率で見ると、NPY 線維が MCH 細胞体と密接に存在していることがわかる (矢印)。

#### 4. 摂食促進のメカニズム

空腹時や飢餓時に血中レプチン値が低下すると、弓状核の  $\alpha$ -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。)

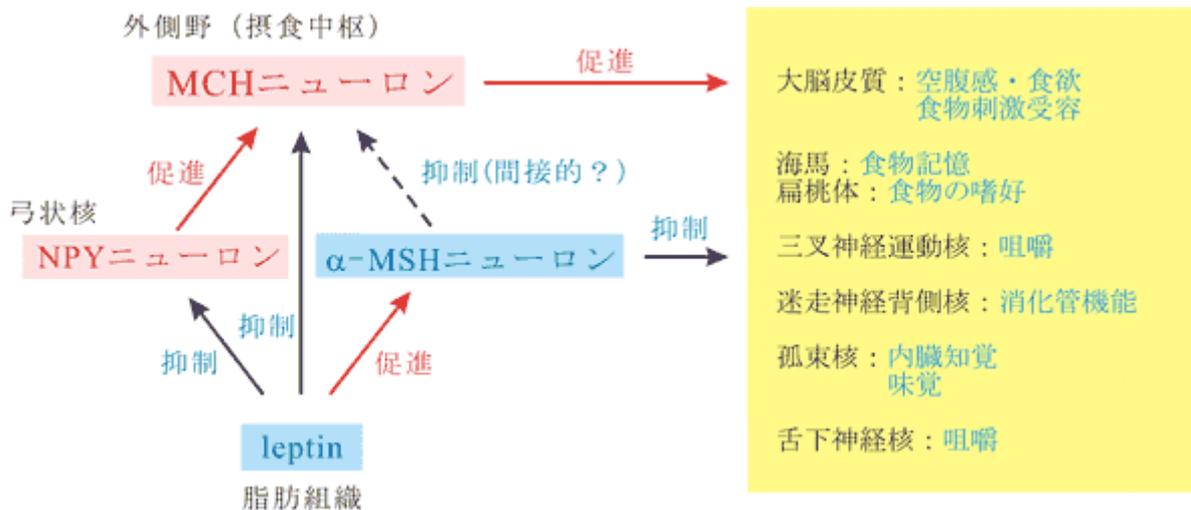


図 15. MCH ニューロンを中心とした摂食促進のしくみ 脂肪組織から分泌されたレプチンは弓状核の NPY ニューロンを MSH ニューロンを活性化するが、。NPY ニューロンの刺激は外側野の MCH ニューロンに伝達され、さらにそこから脳内へ伝えられる。食欲の発現や消化管調節など摂食に関連した機能は脳のさまざまな領域に関係し、MCH ニューロンが活発には、全体として摂食促進とエネルギー消費抑制に働くと考えられる。

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