

Essay of Brain and Mind in particular relation to Psychiatry

内容

精神病の概念.....	10
# 統合失調症, 精神分裂病 Schizophrenia SZ.....	10
精神分裂病の神経解剖学的研究.....	12
1 分裂病と脳の形態学的変化.....	12
2 分裂病と脳の構築過程.....	13
3 脳の構築過程の環境因子.....	14
4 分裂病の思春期発症の謎.....	15
註.....	15
* 1 立津らの報告した脳病理所見.....	15
* 2 神経発達障害の傍証.....	15
* 3 注目される扁桃体の障害.....	15
* 4 神経細胞の分化過程.....	16
* 5 分裂病と周産期障害.....	16
* 6 分裂病ウイルス仮説.....	16
* 7 分裂病とエストロジェン.....	16
躁鬱病.....	17
躁うつ病の神経解剖学的考察.....	18
1 情動と情動の座.....	18
2 躁うつ病と前頭前野.....	19
3 躁うつ病と皮質下構造.....	20
扁桃体.....	20
尾状核.....	20
海馬.....	21
註.....	21
* 1. 感情の座.....	21
* 2. 躁うつ病の障害部位.....	22
* 3. 前頭前野 (PFC) 系.....	22
* 4. 潜在性脳梗塞 (SCI)	22
* 5. 海馬の萎縮.....	22
癲癇、てんかん (epilepsy).....	23
Minkowski, Janet, 現実機能の喪失、生ける現実との接触の喪失、心的エネルギー低下...25	
Weinberger 神経発達の成因仮説.....	25
Pinel, Ph. (1745-1826) Esquirol(1772-1840), Morel, B.A. (1809-1873).....	25
ジャクソンの「階層理論」.....	25
# Jackson(階層理論)and Ey(器質力動論).....	26
中枢神経系を3つのまとまりとして理解する.....	27
# I.P. Pavlov と精神医学への考察 cf. and (his mentor) Sechenov.....	28
セーチェーノフ 1829～1905.....	28
無条件反射と条件反射.....	34

言語に対する条件反射の機制.....	38
Pavlov again.....	40
Erklärung der Entstehung der Sprache aus und mit der Arbeit.....	45
Crow, Tim.....	46
Schizophrenia as an Anomaly of Development of Cerebral Asymmetry.A Postmortem Study and a Proposal Concerning the Genetic Basis of the Disease.....	47
Constraints on concepts of pathogenesis, Crow, Arch Gen Psychi 46(1995)1011-14.....	49
左右脳の図.....	50
左右半球間の分割.....	50
TJ Crow, 2000, Schizophrenia as the price that Homo.....	51
sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species.....	51
機能的結合の解離・離断.....	51
皮質・皮質下間の分割 (①の考察)	52
左右半球間の分割 (②の考察)	53
1. 脳幹における左右連絡.....	53
2. 前脳 (終脳と間脳) における左右結合.....	53
3. 脳梁切断.....	54
4. 半球の特殊化 (ラテラリゼーション)	55
5. ヒトの右半球と左半球.....	56
6. 左右半球間の機能上の相異.....	56
7. Harmonic 音 と inharmonic 音に振り分ける機構 (角田)	58
能動脳と受動脳間の分割 (③の考察)	59
精神医学的考察.....	60
左右脳の図.....	61
# 症状論の生物学的領域への展開.....	62
MRI (Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像)	62
PET (Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影).....	63
SPECT (Single photon emission computed tomography, 単一光子放射断層撮影) (シングルフォトンCT、use single photon emitter of 133Xe etc. for rCBF)	63
MEG (Magnetic emissions graph, Magnetoencephalography 脳磁図).....	63
CT (X-ray computed tomography).....	63
DTI(diffusion tensor imaging).....	63
NIRS (Near-Infrared Spectroscopy)	63
光トポグラフィにおける脳血流計測の意義.....	64
Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging (MR-DTI).....	65
脳の画像解析 (Brain Imaging)	67
# SZ の精神生理学的異常 (臺弘) 3 知見.....	68
Baum drawing.....	69
色彩融合 瞬間意識.....	70
# colour fusion test , healthy vs schizophrenic subjects.....	71
「瞬間意識」.....	75
Utena's insight "moment consciousness" hypothesis,.....	76
知覚関門 (フィルター) 障害 *sensory gating deficit.....	78
MMN mis-match negativity.....	78
SCZ における 解離と照合障害.....	79
# 統合失調症の動物モデル DA 仮説 他.....	80
ドーパミン受容体の過敏状態の形成 (臺)	80

ドーパミン神経伝達の亢進（陽性症状）とグルタミン酸神経伝達の低下（陰性症状）	81
統合失調症の神経発達障害仮説	81
発達依存的に抗精神病薬に応答する遺伝子の検索（西川）	82
# Animal models of Schizophrenia (in English)	83
履歴現象と機能的切断症状群 cf. 臺、1979	85
Hysteresis and functional Disconnection ---A Biological Theory of Schizophrenia	85
自閉的な自我障害 M e b i u s	87
# 安永理論	88
Phantom theory or hypothesis (H. Yasunaga, 1972,1987)	88
Inversion of recognition pattern	89
「パタンの逆転」（安永）日本語	90
受動的体制化と能動的体制化（鹿島）	91
# Auditory system and visual system 視聴覚	92
Common features in visual and auditory functions in music and arts	92
# Somatosensory system 頭頂葉 Mountcasle, Sakata 体性感覚	95
# Cortex—Striatum—Pallidus—Thalamus—cortex	99
# 大脳皮質—基底核—視床—大脳皮質のループ	100
# Carlsson filtering function 視床のフィルター機能	103
Filter 機能（大熊輝雄 text p. 329）	104
視床フィルター障害仮説	104
ミスマッチ陰性電位 MMN :	104
プレパルス抑制 prepulse inhibition (PPI)	105
# Defort Mode Network or Connectivity	105
default-mode network と認知障害：高島圭輔、加藤元一郎 神経心理学 30	30
(2014) 259-267	105
Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. 2009 Broyd	108
Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis	108
2002 Greicius, Menon	108
Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain	111
function 2001, Gusnard, Raichle	111
脳の functional connectivity network 桐野衛二、田中昌司 Defort mode network 神経内科	113
2014	113
# Mirror Neuron System	120
The mirror system and its role in social cognition 2008 Rizzolatti	120
Introduction	120
The mirror mechanism in monkeys	121
Mirror-mechanism in humans	122
Conclusions	123
「霊長類の知性進化の神経生物学」 Iriki	125
Parietal lobe：筒井健一郎	126
# 社会脳 「心の理論(Theory of Mind, ToM)」	127
前頭前野（内側面および外側面）が関わる能動性・「社会脳」機能	127
# 意識——進化論的に自己流の考察	128
Consciousness from evolutionary points of view :	128
Brief summary and a plan for further interests to be studied:	130
6) Psychiatric points of view	131
Self-disturbance	132
Filtering function in thalamus	132
Collorary discharge and efference copy	132

Matching, its disturbance.....	133
# Self vs Non-self Dr. 前田貴記 Sense of Agency (SoA).....	136
# 統合失調症における自我障害 (Ichstörung).....	140
Sense of agency task (Keio Method) : agency attribution task on “external agency”.....	140
# 沖村幸 田中昌司 計算論的精神医学 Computer.....	141
Yamashita Y, Tani J (2012).....	142
Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex ET Rolls et al.....	144
光遺伝学 (optogenetics).....	147
図1. 電気刺激と光活性化タンパク質を介した光刺激.....	147
光活性化タンパク質の基本的構造.....	148
チャンネルロドプシン2.....	149
光活性化タンパク質の導入方法.....	149
ウイルスベクターを用いた方法.....	149
Cre マウス+ウイルスベクター.....	149
遺伝子改変動物を作製する.....	150
# connectom.....	150
ブレインマッピング ;—電子顕微鏡によるコネクトミクス解析—.....	150
コネクトミクスとニューロサイエンス.....	150
Brainbow toolbox Cai et al. 2013.....	151
# ニューロコンピューティングからみた前頭前野神経回路の不安定性と統合失調症 田中昌司.....	153
DOPAMINERGIC CONTROL OF WORKING MEMORY AND ITS RELEVANCE TO SCHIZOPHRENIA: A CIRCUIT DYNAMICS PERSPECTIVE.....	154
「側頭葉二段階発症仮説」 (倉知).....	155
# ANS Autonomic Nervous System 自律神経系.....	156
自律神経 (交感神経と副交感神経) のはたらき.....	157
自律神経系.....	158
神経内分泌系.....	159
Hypothalamus.....	161
ホルモン、(活性)アミンなど脳内液性伝達系.....	163
# 日周リズム.....	164
環境シグナルによる昼夜リズムの修正.....	164
体内時計の乱れと回復.....	165
リズム遺伝子.....	166
「もっと光を」.....	166
「原始睡眠」から「睡眠」への発展・進化—大脳皮質の発達.....	167
脳波 (脳内ニューロンの電気活動).....	167
覚醒、徐波睡眠 (ノンレム睡眠)、逆説睡眠 (レム睡眠).....	168
パブロフの睡眠学説.....	169
覚醒から自己意識まで.....	169
エコノモやブレーマーの中樞説.....	170
モルツイーとマグーンの脳幹網様体賦活系.....	171
脳幹網様体 ストレス反応.....	171
ジュヴェのモノアミン睡眠説.....	172
睡眠研究と睡眠障害に対する光療法.....	172

# 液性伝達 脳内.....	173
# 1 中脳にある A9 ニューロン群と A10 ニューロン群 (ドーパミン系)	174
# 2 側坐核(accumbens)について.....	175
# 3 セロトニン系について.....	175
# 4 アセチルコリン系について.....	176
# 扁桃体, 海馬, 大脳辺縁系.....	179
Limbic system 大脳辺縁系:.....	179
マクラーンの「三位一体脳仮説」	182
原始爬虫類脳.....	183
旧哺乳類脳.....	183
新哺乳類脳.....	184
動物にみられる情動発現—サカナ・トリからネコ・ヒトまで.....	185
扁桃体からの出力 :.....	189
扁桃体への入力 (系) :.....	189
扁桃体からの出力 (系) :.....	191
扁桃体と視床下部との関連 :.....	191
辺縁系のサブシステム.....	193
情動の神経回路—扁桃体、前頭前野、側頭葉—についての概説.....	195
①「原始的感覚」としての嗅覚 (・味覚) と情動と生命を支える自律機能.....	195
② 側頭葉の紡錘状回が関わる表情の認知.....	196
③ 前頭前野 (内側面および外側面) が関わる能動性・「社会脳」機能.....	196
大脳辺縁系の機能からみたうつ病.....	197
# 情動と認知.....	198
大脳皮質の高等化と情動機能.....	198
ヒト大脳皮質の「領域化」と「層状化」.....	199
# 小脳.....	199
大脳・小脳 ループ 自動性 運動と思考.....	200
The cerebellum as organ of movement and thought.....	204
連合野の構成および大脳・小脳間の相互作用および関連事項.....	204
The cerebellum revisited.....	205
4.4. Modeling cerebellar circuitry.....	206
4.5. Cognitive functions of the cerebellum.....	206
5. Concluding comments.....	208
小脳の構造と機能 — そのリズムカルな運動と思考作用 (脳と精神より、まとめ)	211
運動関連領野 (丹治).....	226
高次運動野の機能.....	226
運動前野と前頭眼野.....	227
運動野と補足運動野.....	227
運動前野 :.....	227
補足運動野 :.....	227
前補足運動野 :.....	227
帯状皮質運動野 :.....	228
なぜ複数の運動野が必要なのか.....	228
認知症.....	232
分類.....	232

血管性認知症：vascular dementia.....	233
多発梗塞性認知症広範虚血型（Binswanger型白質脳症を含む）.....	233
多発脳梗塞型.....	233
限局性脳梗塞型.....	233
遺伝性血管性認知症：CADASIL など.....	233
変性性認知症.....	233
アルツハイマー型認知症：Alzheimer's disease (AD)または senile dementia Alzheimer's type (SDAT).....	233
パーキンソン病：Parkinson's disease (PD) with dementia.....	233
前頭側頭型認知症：frontotemporal dementia (FTD).....	233
ピック病.....	233
びまん性レビー小体病：Diffuse Lewy body disease (DLBD).....	233
疫学.....	234
原因.....	234
病態.....	234
感染.....	235
クロイツフェルト・ヤコブ病.....	235
概念.....	235
歴史.....	236
認知症の危険因子.....	236
症状.....	237
中核症状.....	238
周辺症状.....	238
診断.....	238
治療.....	238
名称変更.....	239
参考.....	240
# 照合機能/作用とその障害.....	240
照合（ Matching ）の hierarchy ヒエラルキー.....	240
照合の階層性 or 階層構造.....	241
照合方程式.....	241
B)「自他意識」	241
外界の自然からの入力.....	243
外界の自然への出力（詳しくは後出する、労働—社会—進化に言及）.....	244
# 「自己意識」：（人は）自分を対象とする意識。自分で自分を自覚的に変革する可能性をもち得る。自己と他者とを照合させる？.....	244
# Cingulate cortex ant. and post.....	246
Anatomy of Self/Non-self.....	247
Insula.....	247
Functions of the insular cortex.....	248
Risky decision making.....	248
Moral decision making.....	248
Anxiety and neuroticism.....	249
Bodily awareness.....	249
Motor control.....	249
Precuneus.....	249
# 思考の運動を意識の知覚（認知）に照合・統一・融合させる。.....	252

言語.....	252
# Corollary discharge 随伴発射 and Efference copy エフェレンス・コピー.....	254
Schizophrenia(SCZ 統合失調症)—as a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with sensory systems of consciousness.....	254
用語の定義 feed forward (CD-FF).....	255
これから行う運動を感覚系に知らせる.....	257
[edit] Corollary discharge.....	259
CD-FF, Schizophrenia.....	259
Schizophrenia--a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness.....	259
Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations?.....	260
Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia..	261
運動の「ゲシュタルト」—運動・意欲・評価.....	262
脳と心を操る物質.....	269
信号処理機構.....	274
# 神経組織の脳内移植について (1991, shortend)	274
# 自己意識・社会性・他者と自然・医療と福祉.....	278
# 外界の自然への出力 行動面の照合 (Matching) Labour (労働).....	279
Anteil der Arbeit an der Menschwerdung des Affen.....	279
動物と人間との本質的区別.....	280
人間労働の三要素 として、cf. In DK Vol.1 「労働過程論」	280
Zuerst infolge des Gesetzes der Korrelation des Wachstums, wie Darwin es genannt hat.....	281
人間が自然に働きかけて、社会と人間の生活に必要な手段を作りだす活動.....	281
Instruments (道具) の使用.....	282
サルと人間の意識 (意志)	282
(人は) 自分の周りの自然の事態に対処できる可能性をもち得る.....	282
サルからヒトへの進化—とくに「言語」— 拙著「脳と精神」51節.....	282
Cortico-cortical fiber-connections in monkey and human fig.....	290
「発達の最近接領域」 (ヴィゴツキー)	291
ヒトの脳と精神の科学.....	292
# 脳を精神病から守る—予防と治療.....	293
労働の成立と自然認識.....	293
ヒトの高次神経活動とその異常 (とくに精神病) の治療に関して.....	295
生物科学 (とくに神経発生における弁証法的見解)	297
量的変化から質的变化への移行の法則、およびその逆 low of transition from quantitative change to qualitative change, vice versa (508-9).....	297
対立物の相互滲透 interpenetration of opposites, Durchdringung der Gegensätze (293).....	298
否定の否定の法則 low of negation of negation (388-9).....	299
Lookig for the future.....	300
精神病は不自由病である (臺) — その制約を取り払う努力.....	300
脳科学研究の成果を精神医学へ適用する.....	302
ヒトの脳の創造的な精神活動.....	302

精神病の概念

「精神病」の概念は多義的である

幅広い「多様性」 betw, 生物学的還元主義 and 力動的的心理主義

自己照合性(self-reference)あるいは自己モニタリング(self-monitoring)の障害 [精神病的]

Kraepelin, E. (1856-1926) 以後の二元論・・・SZ & MDI 早発性痴呆、精神(的)荒廃, mental deterioration

・鈍化 Endogene Verblödung,

Jaspers 現象学的症状記述 精神病理学 「了解」概念・・・近づけないとして・・・推論を停止して、それ以上の考察を「説明」概念にゆだねた

Bleuler, E. (1857-1939) 症状の心理的特徴 基本症状：連想弛緩、感情鈍麻、両価性、自閉性

症状論の上で歴史的意味を持つSZ 3 亜型 破瓜型、妄想型、緊張型

統合失調症, 精神分裂病 Schizophrenia SZ

現実ばなれすることもある脳の病気 (臺 弘)

精神病は**不自由病**である (ハインロート、臺 弘)

指揮者のないオーケストラ

綴じ目を失った本

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

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

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

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

通常、分裂病は種々の異なる原因で起こる病気ではないかと可成りの人々が考えている。同一の原因

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

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

戦後生化学的な代謝異常の立場から研究が行なわれたが進歩がなく、仮説（ドーパミン仮説、Carlsson, 1963；ヒスタミン代謝異常説；ノルエピネフリン異常説；セロトニン仮説など）が出ては消え去るといった状態が続いた。その後抗分裂病剤とドーパミンとの関連が注目され、覚せい剤とも結びつき、さらに一方レセプターの研究に刺激され、分裂病研究はたしかに一歩の前進をみた。その後ほかのアミンやペプチドの伝達物質やそのレセプターをめぐる研究がなされたが、明らかな結論を得ずに終わっている。

これが分裂病の範囲を拡大させ、北米における分裂病は極めて広義に用いられるようになった。polygeneで決定されているものようである。将来、染色体上の複数の座位が決定される可能性も充分考えられる。

.....

精神分裂病の神経解剖学的研究

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

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

1 分裂病と脳の形態学的変化

脳室の拡大や脳萎縮が分裂病患者に認められることは、気脳写の時代に既に指摘されていた。しかしながら、脳の形態学的な研究が本格的に行われるようになったのはCTの登場以来である。CTやMRIにより、脳の2次元あるいは3次元再構成画像を定量的に解析できるようになると、分裂病の一部では、脳室拡大や皮質の萎縮などの所見が発病初期に既に認められること、しかも多くの場合、その程度が病前の不適応と関連し、分裂病の経

過とともに進行しないことが明らかになってきた*²。すなわち、脳の萎縮は、分裂病の結果ではなく、むしろ原因と関係している可能性が示唆されたのである。

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

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

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

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

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

2 分裂病と脳の構築過程

これらの細胞構築の所見は、妊娠初期から中期にかけての胎児の脳の形成時期に、神経細胞が増殖し、その後移動し最終的な配置につく遊走過程（migration）、あるいはその後の神経回路の形成に際して起こるプログラム死（apoptosis）の過程に何らかの障害が生じた結果ではないかと考えられている（図3）。

例外はあるものの、分裂病の脳病理所見では一般的にグリオ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、神経細胞の分化・発達はグリア細胞のそれに先立ち、妊娠初期から中期に起こる。したがって、この時期に加わる障害はグリオーシスを生まないと考えられている*⁴。

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

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

成長円錐は、手探りしながら周囲の状況を感じているかのような運動をし、接着因子、

誘発因子、反発因子などの様々な因子を感知して突起進展の方向を決定し、目的とするシナプスを形成する。

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

3 脳の構築過程の環境因子

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

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

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

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

4 分裂病の思春期発症の謎

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

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

本文、完

註

* 1 立津らの報告した脳病理所見

1960年代、立津政順らを中心とする研究者たちは、特殊な銀染色技術を開発し、分裂病

患者に特徴的な脳病理所見を報告した（立津、1967）。要約すると、軸索の肥大化・硬化・乱雑な配列、神経細胞の周囲の空隙が狭い、神経細胞およびその核が大きい、などの所見であった。立津が特に注目したと思われるのは、軸索の走行の乱れであり、それが特に前頭葉に強く認められたことであった。

* 2 神経発達障害の傍証

分裂病患者には、身体形成にも微小な異常が認められることが多い（岡崎、1992 総説）。特に頭部顔面に、また口、耳、眼、四肢、手指、指紋などに形成異常が報告されている。高危険児の追跡調査では、幼児期から神経学的異常や通知表による行動特徴などが報告されている。これらの所見は神経発達障害仮説を間接的に支持するものとして議論されることが多いが、結果の再現性、疾患との関連性をさらに検討していくべきであろう。

* 3 注目される扁桃体の障害

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

* 4 神経細胞の分化過程

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

* 5 分裂病と周産期障害

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

* 6 分裂病ウイルス仮説

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

* 7 分裂病とエストロジェン

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

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

躁鬱病

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。(以上は歴史的考察である。その後の研究を記述すること。)

.....

躁うつ病の神経解剖学的考察

人のこころが知・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 情動と情動の座

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を認めた。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であろう」と述べている。

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

3 躁うつ病と皮質下構造

扁桃核

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

Drevets ら（1992）は、単極性うつ病患者を対象に、H₂¹⁵OPET 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ふ。

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

癲癇、てんかん (epilepsy)

てんかんの本態是一群の大脳皮質ニューロンにみられるシンクロナイズされた電氣的異常興奮刺激状態であると定義されよう。局所的に起こる場所としては、新しい皮質 (運動領野とか側頭葉とか) でも古い皮質 (例えば海馬アンモン角領域) であってもよい。また、しばしばその部位は経時的に移動する。

Lennoxは1928年に「突発する発作を主徴とする症候群」としたが、1960年には同一著者が「脳の発作性律動異常として表現される脳疾患」と定義した。これは疾候群から疾患単位を推測させる方向に変換させたことになる。秋元は1964年「発作を反復性にくり返しておこす脳の生物学的基盤がてんかんの本能で、その基盤が脳の律動異常を形成する」とした。

古く Alzheimer(1898年)により真性のてんかん(現在の原発全般てんかん)に固有の病変として海馬角硬化(Ammonshornsklerose)があげられていたが、Spielmyer、内村裕之(1927年)はこの病変が痙攣の際の脳血管れん縮による断血性細胞変化であるとした。現在もこのように真性てんかんの形態学的変化はまだ明らかにされていない。

てんかん研究に重要な役割を果たしたのはBerger、H.(1929年)の脳波の発見である。脳波により痙攣がニューロンの過剰興奮によることを知り、電気生理学的研究が多く行なわれるようになった。

てんかんの生化学的研究は1940年末期から1950年代初期にかけての神経生化学の体系化に伴い、脳のグルタミン酸、γ-アミノ酪酸(GABA)、手術により切除された脳組織のアセチルコリンなどの物質と痙攣の関係の研究が始められた。そのほか痙攣という現象に伴う脳の糖代謝、エネルギー代謝、アミノ酸、イオン、酵素などの変化が検討され、Towerによりその時期までの研究が1960年にまとめられた。

1967年には痙攣モデルというよりヒトてんかんに類似したてんかんモデルとしてのキンドリングモデルが完成した。このモデルによりてんかん原性、てんかん形成過程、痙攣準備性の研究が可能となったが、まだこれらの生化学的解明はなされていない。

てんかん epilepsy 発作とは皮質ニューロンの同調した異常興奮によって起きる突発的な大脳機能の障害である。

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

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

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

二次性てんかんにおいては、抑制性回路の消失と興奮性ニューロンからの線維進展が発作焦点の形成に重要である。特発性てんかんでは、生化学的または構造的欠陥は一般に不

明である。しかし、嗜眠性マウス lethergic mouse (1h/1h) の研究からは欠神発作の発症機序についてある程度のこと明らかになっている。欠神発作は、視床ニューロンにおいて低閾値のカルシウム電流 (T、または一過性電流 “transient” current) が活性化されることによって伝えられる同調性の視床放電から生ずる。抗痙攣剤である ethosuximide はヒトにおいて T チャンネルをブロックし欠神発作を抑制する。T チャンネルは細胞膜の過分極の後に活性化されやすい。GABA_B レセプターの活性化は視床ニューロンを過分極し、T チャンネルの活性化を起しやすくする。嗜眠マウスは脳波上 5 – 6 Hz の棘徐波複合を伴う欠神発作をしばしば起こし、ヒトの欠神発作に用いられる抗痙攣剤に反応する。第 2 染色体上の単一の変異がこの常染色体劣性疾患の原因であることが知られている。このマウスでは大脳皮質の GABA_B レセプターの数が増加しており、GABA_B アゴニストである baclofen は発作を悪化させ、アンタゴニストは軽減する。このことは GABA_B レセプターの機能、あるいは発現の異常が欠神発作の発生に重要であることを示唆している。

.....

Minkowski, Janet, 現実機能の喪失、生ける現実との接触の喪失、心的エネルギー低下

.....

Weinberger 神経発達の成因仮説

SZ は胎内や生後の早期に生じた脳内の損傷が、後の続く正常の成熟段階との交互作用によって成立する neurodevelopmental disorder と見做される

Pinel, Ph. (1745-1826) Esquirol(1772-1840), Morel, B.A. (1809-1873)

H. Jackson Bleuler と同時代

ジャクソンの「階層理論」

さらに、精神神経医学におけるヒエラルキー(hierarchy)をなす諸機能の階層的秩序とその崩壊については、ジャクソンの「階層理論」すなわち「神経系統の進化・進展(evolution)と解体・退行(dissolution)の思想」がある。ジャクソンは神経系の進化を「より単純で次元の低い機能、すなわち先天的に組織化された、自動的な、“低次の中枢” から、より複雑で高次元の機能、すなわち後天的なものとして未組織のまま出生され、誕生後に組織化され続けることになる、随意的な、“高次の中枢” へと移行・発展する」ものであるとした。そして、その頂点をなすのが「精神の器官」(organ of mind)、すなわち脳または意識の身体的基盤であると考えた。反対に、その進化の過程を逆行するものとして神経系統の病的解体ないし退行を説明した。退行によって起こった上位水準の機能の欠損症状（たとえば運動麻痺や意識喪失）として「陰性症状」を、また、病的過程によって破壊をまぬがれた下位水準の機能の解放症状（たとえば異常運動や腱反射亢進）を「陽性症状」とみなし、神経学的症候の二元性(duality)を指摘した [Jackson, 1874]。ところで、単純に考えても、

精神医学を神経病学に類同化させることは困難である。その上、神経病学者であったジャクソンがてんかん以外の精神病の研究を充分に行なっていたかどうか疑問が残る。とは言え、ジャクソンは慧眼を以て神経疾患と精神の病を統一した原理によって理解しようと試みた(「精神病の諸要素」1894, 参照)。チェコの精神神経学者ピック (Pick, 1917) がジャクソンを精神病学におけるすばらしい思索家と称賛したことはよく知られている。

注]:

John Hughlings Jackson (1835-1911) はイギリスの神経学者で、ロンドンにてんかん者と麻痺者のための病院 (Queen Square 病院、現在の国立神経科・神経外科病院) の院長で、ジャクソンてんかん (1863)、ジャクソン症状群またはジャクソン麻痺 (交代麻痺) (1864-1872)、失認 (1866) を記載した。ジャクソン選集は 1931-32 年に弟子の Taylor によって 2 巻に編集され出版された。第二巻に掲載されている有名なクローン講義「神経系の進化と退化」(1884) の理論は進化論的哲学者スペンサーの影響を受けたものといわれているが、弁証法的で当時としてかなり説得力のあるものであったろう。選集は総頁数、1000 頁余の大書で、彼の論説、講演、構想、発想などが掲載されている。

Jackson(階層理論)and Ey(器質力動論)

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。

エイは器質力動論を展開するにあたり、Jackson, J. H. (1834-1911) の階層理論をまとめて、「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」とした。

「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 (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。」

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。

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。

ジャクソンは、神経系の機能の進化とは「上昇的発展」であり、それは、もっとも組織化された中枢 (ここで言われるよく組織化された中枢とは、きわめて密な連携を保ち、固定した中枢である)、つまり下位の中枢から、あまり組織化されていない上位中枢への移行という特徴をもつ (最初の「クローニアン・レクチャー」)、とする考えを受け入れ、長くこれを発展させてきた。だからジャクソンは恐らく、進化とはもっとも単純なものからもっとも複雑なものへの単なる移行であり、下位中枢と最高次中枢の間の差はこの複雑さの単なる段階的差異に属するものであって、最高位中枢も同じ本性を持ったもの (同じ

神経要素による構成と同じ感覚—運動性反射という機能的価値を持っている) と考え、たえずこれを繰り返してきた。

.....

中枢神経系を3つのまとまりとして理解する

- 1 リズム/テンポ、②情動機構、③認識機構などの中枢神経系の機構について。概念的には、マックリーンの① 原始爬虫類脳、② 旧哺乳類脳、③ 新哺乳類脳におおよそ相応する。また、時実 の ① 脳幹・脊髄系（「生きている」ことを示す反射活動、調節活動を中軸とする）、② 脳辺縁系（「たくましく」生きてゆくに必要な本能行動、情動行動を駆動する）、③ 新皮質系（「うまく」、「よく」生きてゆくことに必須な適応行動、創造行動に関与する）にも対応する[時実、1969]。

注目に値すると思われるものに、ルリアによって提唱された、発達した脳は3つの基本的機能単位(functional blocks)から形成されるとする精神活動実現に関する機能系がある[Luria, 1973]。このシステムは第一、第二、第三機能ブロック系と呼ばれるもので、各々以下のように説明される。すなわち第一は、視床、視床下部、網様体、辺縁系皮質なるシステムで上向性並びに下向性網様体賦活系の働きが下層にあり、欲求・動機・意識を支えている単位系で、第二は、後部（中心溝より後方）大脳皮質、すなわち頭頂葉、側頭葉、および後頭葉、の機能としての外界からの情報の受容・分析・貯蔵と結びついた、知識体系の基礎を作っている系で、第三は、大脳の前頭部、とりわけ、人間で著しく発達している前頭葉皮質の領域で、人間が自らの活動を意図し（意欲）、プログラムし（計画）、これを実行する（活動）のみならずプログラムに従って、今まさに実行された活動の成果を最初の意図と比較照合し、プログラムの具体化が正確になされたか否かの価値判断を下し、場合によっては、再度プログラムを組み直すといった複雑な「計画と創造（行動）」の基礎となるプログラムとそれを具体化することに関与する系とに区別される。

以上の複数の研究者たちによって提唱されてきている3層のブロック構造ないし機能系が、神経回路網を通じて、またさらに、液性の伝達系を介して密に連携しつつ、脳全体が「ひとつの器官」として働くべく、その活動を司っている。高次神経活動すなわち人間の精神活動はこれら全体の結果として表現されるものである。この際、情動系にも、認識系にも、能動的決定の系にも、パブロフの指摘した1つの無条件反射系と第一および第二条件反射系という上記3つの条件反射系に照応した、本能から言語思考にいたるまでの「ヒエラルキー」が存在することに注目しておく必要がある。

I.P. Pavlov と精神医学への考察 cf. and (his mentor)Sechenov

Cf.

セーチェーノフ 1829~1905

ロシアの生理学者、唯物論的心理学者。これらの科学をロシアに確立した屈指の学者。ペテルグラーズの外科医学大学とモスクワ大学の教授を経て、1904年科学アカデミーの名誉会員、その哲学的、社会—政治的見解はロシアの革命的民主主義者、とくにチェルヌイシェーフスキーの影響のもとにあった。

かれの研究上の指導原理は、世界の物質的統一性、決定論、発生的研究方法であり、中枢神経系とくに脳の実験生理学的研究に先鞭をつけた。

そして脳の活動に反射原理をひろげ、動物および人間の心理活動の反射理論の発端となり、パーブロフの高等神経活動の学説を生み出すのに道をひらいた。

感覚反射から思考への移りゆきや思考の本性についての問題などの解明で、唯物論的認識論に多くの寄与をした。

イワン・ミハイロヴィッチ・セーチェノフは、1829年8月1日、ボルガ中流地方にある父の所有地で生まれた。

彼はサンクト・ペテルブルグの工兵学校で訓練を受け、1年半を軍隊ですごした。

この間に、彼は自然科学と医学とに非常に興味を持つようになり、兵役を終えたのち、モスクワ大学医学部に入学した。

1856年6月に医学博士の称号をえてから、彼は、のちにパブロフの恩師となったS. P. ボトキンといっしょに留学し、フランスではデュボア・レイモン(DuBois Raymond)やクロード・ベルナール(Claude Bernard)、ドイツではヨハン・ミュラー、カルル・ルードヴィヒ(Karl Ludwic)、ヘルマン・フォン・ヘルムホルツといった、世界的に有名な科学者のもとで研究した。

彼は、友人のメンデレーエフやボローディン(Borodin) (有名な科学者でイゴール公の作曲家) とともに旅行して多くの時間をすごした。

1860年にロシアに帰国すると、彼は内科外科専門学校の生理学助教授に任命され、生理学にかんする一連の講義をはじめたが、それは学界および知識人社会一般にひじょうに大きな感銘を与えた。

彼は、ベルナール、ルートヴィヒ、ミュラーおよびヘルムホルツの理論をロシアにもたらした最初の人であった。

1862年に、セーチェノフはふたたびパリにおもむき、クロード・ベルナールの研究室で、反射運動を抑制する神経中枢の実験的研究をおこなった。

モスクワへ帰ったのち、彼はこれらの実験にもとづいて一つの論文を書き、広く読まれていた月刊評論雑誌「現代人」にそれを発表するつもりであった。

論文の題は「心理諸過程の生理学的基礎を確立する一つの試み」(An Attempt to Establish the Physiological Basis of Psychological Processes)となるはずであった。

しかし、ツアーの検閲官はその論文を専門医学雑誌に発表することしか許そうとせず、またその標題が、「論文をめざす結論をあまりに明白に」示しすぎるという理由で、それをかえるように命令した。

その論文はしたがって1863年に「脳髓の反射」という題で、ある医学雑誌に発表された。

もとの表題はたしかに論文の目的を明白に示している。

論文の冒頭で、セーチェノフは、自分は「脳の心理的活動にかんするいくつかの考え——生理学の文献のなかではかつて述べられたことのない考え——を世界に伝えよう」と決心していた、と述べている。

「心的活動の生理学的基礎」を確立するためには、彼は、デカルトの心理・生理二元論——すなわち肉体と精神とは、それぞれ完全に別個で実質的に無関係な二つの体系を含んでおり、しかもそれらは、どうやら平行線をたどっているという理論——からはじまる長い伝統と真正面から戦わなければならなかった。

この戦いをおこなうために、セーチェノフ自身はロックとダーウィンに足場をおいた。

前者は、心的活動が感覚的経験に依存していることを教え、後者は、どんな現象も、現在より低級な形態に発して発展する歴史をもっていることを教えた。

もっと直接的には、彼はクロード・ベルナールをはじめとする多くの科学者によって発展させられた反射生理学に、彼の思考の基礎をおいたのである。

彼が証明しようとする組み立てた思想、それは、靈魂、プシケーなるものは肉体から独立した存在であるどころか、じっさいは、一般的には中枢神経系の、特殊的には脳の、機能であるという革命的な思想であった。

したがってそれは、鉄壁を誇っていた理論に対する大胆な唯物論的挑戦であった。

そしてそれは、1859年にダーウィンの「種の起源」(Origin of Species)が出版されたちょうど4年のちに呈示されたのであった。

セーチェノフは反射の性質をめぐって彼の議論を展開している。

反射はつねに三相の構造をもっている。

第一は外的（あるいは内的）環境が感覚受容器（皮膚、目、耳、鼻など）に及ぼす刺激であり、第二は脊髄あるいは脳への伝達で、そこにおいて、それより先への連結と相互連結がおこなわれる。

そして第三はふたたび外部へむけての伝達であるが、こんどは感覚受容器にではなく、活動を起こす筋肉にむけられる。

この構造は下等動物にかんしてはよく知られていた。

蛙の生体解剖を通じて、多くの実験的研究がおこなわれていた。

このような方法で、興奮と制止とが、神経過程の主要要素として分析されていた。

セーチェノフ自身も、蛙の脳における制止機制について二つの論文を発表していた。

セーチェノフの主張は、つまり、多岐多様な心理的諸現象のすべてが神経系と脳を基礎にして説明されるし、また説明されなければならない、そして神経過程一般の作用様式である反射弧の機制による以外のしかたで、高次神経活動がおこなわれていると仮定するどんな理由もない、ということであった。

彼は本質的な唯物論的原理を述べることから始める。

「脳は精神の器官である、つまり何らかの種類の原因によって活動をはじめると、その最終の結果として、われわれが心理活動と特徴づける一連の外的諸現象を生み出すような一つの機制である」と。この心理的世界はひじょうに広範囲で、そのあらわれはひじょうに多様であり、その複雑さはこのうえなくこみいつているので、セーチェノフがいつているように、生理学的基礎を発見するという課題は「いっけんしたところ不可能であるように見える。」しかし、と彼はつけ加える。

「じっさいには、それは不可能ではない。それはつぎのような理由によってである。」

その理由とは、心理的諸現象の無限の多様性の基礎に、それらを統一している特徴が一つだけある、ということである。

それら諸現象は、話されあるいは書かれたことばとなってあらわれるにせよ、行為となって出てくるにせよ、すべて筋肉の活動であらわされる。

おもちゃを見て笑っている子ども、祖国愛がすぎたために迫害を受けながら莞爾たるガリバルディ将軍、はじめて恋を想って身を震わせている少女、あるいは普遍的法則を口に唱えつつ、それを紙のうえに書いているニュートンを例にだしてセーチェノフはいう、「どこにおいても、最終的な表示は筋肉の運動である」と。この考えを示すことは、最初に思われるほどそんなに驚くべきことではない。

セーチェノフは、人間の心的あるいは精神的活動をことばと行為をとおして知するという仕組みを、人類が長い年月をかけて生みだしてきたことに、読者の注意をひいている。

セーチェノフはいう。「<行為>ということで、ふつうの人は、疑いもなくもっぱら筋肉の使用にもとづく、人間のあらゆる外的、機械的な活動のことを考える。

また<ことば>ということで、学問のある読者はおわかりのように、喉頭および口腔で、これまた筋肉の運動によって作りだされたいろいろな音の一定の組みあわせが考えられている。」

セーチェノフは、反射が脳の機制であり、それゆえにそれは心的活動の生理学的基礎である、という彼の主張の論証を、人びとがすでに容認しているところからはじめた。

筋肉の活動は、しかし、反射弧の第三局面である。

こうして彼の課題の3分の1はできあがる。

彼はさらに、不随意筋活動も随意筋活動もともに、脊髄あるいは脳から出てくる反射弧の最後の結果であることを、多くの紙面をさいてくわしく説明している。

彼のつぎの仕事は、すべての反射弧が感覚受容器の刺激をその最初の局面としており、脳の活動も例外ではないことを示すことである。

ここでセーチェノフは、神経活動の下等形態からえられた実験的証明とともに、ロックを援用する。ロックの立場は、すべての概念は、目や耳や鼻をとおしての感覚的経験に発する単純な観念が複雑に組みあわさったものである、ということであり、それは、ブルジョア革命闘争のさなかにあつて、神あるいは自然から与えられた生得概念という封建的な概念と戦う彼の経験主義哲学にとっては、不可欠なものであつた。こうして、感官への刺激なしにはどんな精神的活動も存在しない。

感覚的刺激作用なしには、どんな思考も情動も存在しない。

動物の生活の低次の領域では、環境からの感覚的刺激作用がないばあい、まったく反射が起こらないということが、すでに確証されてきた。

以上二つの証拠源をいっしょにして、セーチェノフは、反射を手段にした脳の機能としての心的活動は、一つあるいはそれ以上の感官の何らかの刺激があつてはじめて生みだされる、と結論している。

今や彼は、人間も含めて高等動物の脳の活動が反射の特徴のうちの二つをもつことを、すなわち反射のはじまりは感官への刺激作用にあり、反射の終りは筋肉の活動にあるということ、を、「論証し」た。

彼の仕事の3分の2は達成された。

しかし最後の3分の1はどうか。感官への刺激作用があつてのち、そして筋肉の活動がはじまる前に起こることが、反射の第二局面、つまり脳内でおこなわれる連結と相互連結によって説明できるであろうか。問題は思考や情動が反射によって説明されうるかどうか、ということである。

セーチェノフはできると答えている。しかしここで彼は先の論証ほど堅固な土台に立ってはいない。というのは、彼は所論をすすめるにも類推しかない。低次の諸形態から類推するしかないからである。しかし彼の仮説は、当時としてはすばらしいものであつた。

その後パブロフが条件反射を発見するにおよんで、それは修正され、またその大筋において実験的証明が与えられることになった。

セーチェノフは人間の脳のなかに、反射弧の第三局面つまり筋肉的局面を強めたり制止したりする機能をもつ、ある中枢があることを仮定した。

彼は情動を、強化された筋肉反応ということ、で説明した。思考は制止された筋肉反応の結果であるという彼の主張を裏づけるために、彼は二つの型の現象を証拠として出している。

第一に彼が注意を喚起しているのは、子どもたちが、たしなめや罰やほうびによって、ある行為を制止することを学ぶという点である。

おとなも同様に、自分の感情やある形態の行動の表出を制止することを学ぶ。第二に、反射反応の制止という事実は、蛙やそのほかの下等動物の場合にはすでに確かめられていた。

こういうケースから、彼は、同様な機制が人間のなかにも存在することが論理的必然として認められなければならない、と結論している。

反射の最終局面である筋肉活動を制止することによって、人は行動する前に考えることを学ぶ。思考はこうして反射の三相のうちの最初の二つ、つまり感覚的刺激と脳内での連結であり、運動反応のほうは制止されているのである。

「思考のなかに、反射のはじまりも継続もあるが、反射の終り（すなわち運動）だけが外見上欠けている」と、セーチェノフはいう。

たほう情動においては、反射の要素は三つとも存在しており、しかもその最後の筋肉反応が強められている。このことは、筋肉活動あるいは表出が、ふつうの反応以上に与えられた刺激に近寄っていることを意味する。

同じようなしかたで、セーチェノフは、三つの局面をもつ反射弧という枠組みにはめて、すべての心的現象、たとえば、感覚、知覚、意志、願望、欲求、記憶、想像、異性にたいする愛情、子どもの発達、などを説明しようと試みている。

いずれのばあいにも、彼の第一の関心は「人間のすべての活動の真の原因は人間の外にある」、つまり外的感覚的刺激作用や外的筋肉運動にあることを示すのにむけられている。

これこそ彼の第一の課題であった。というのは、これら二つの仮説を展開するなかで、彼は、すべての心的現象は反射の性質をもつという命題の少なくとも3分の2を確定しつつあるからである。制止と強化についての彼の論理にかんしては、彼自身、「これは第二次的な重要さしかもたないものである」といっている。彼はつぎのように結論する。

すなわち、「わたしの主要な課題は、意識的無意識的な生活のすべての行動は、その機制という点から見れば、反射であることを示し」、そして「心理生活の諸現象に生理学的知識を適用することができることを、心理学者に示すことにある。

そしてこの目的のいくぶんかは達せられたように、わたしは思う。」 「脳髄の反射」の最後の文章のなかで、セーチェノフは、「さあだれでも、心理活動とその表出や運動が外部の感覚的刺激作用なしで起こると主張するならしてみるがよい」と、くるものすべてに戦いをいどんでいる。

「脳髄の反射」のなかに示された思想はひじょうに新しく、大胆で、しかも説得力をもっていたので、この本はすぐにロシア中に知れわたった。それは、科学においてロシア人が、そして今日ではソヴェト人がまったく正当に誇りとしている、リアリズムと唯物論の遺産の一部に、ただちに加えられた

無条件反射と条件反射

無条件反射は生物の種に属し、条件反射は個体によって形成される。条件反射は生物と環境との一時的結合であるから、個体の生活過程で獲得され、反復されることによって強化されるが、長時間もちいられないで放置されると消えてしまう。だが、同じ種類の条件反射をくり返して形成させるような環境が存在する場合には、長時間にわたって結合が持続し、生命物質のなかにその痕跡を残すにいたる。すなわち獲得された環境への適応の仕方が遺伝し、その種に定着される。条件反射が無条件反射に転化し、それ以前の無条件反射を変化させるのである。

Basis of Pavlov

パブロフの業績の基底をなすものは、彼の唯物論 materialism 的態度であり、擬人的解釈によって真実がぼかされることなく、生理学的方法によって動物の行動が研究されはじめました。このようにして精神過程の物質的基礎としての思索器官、社会の客観的 objective 実在を複雑に創造的に反映する器官としての人間の脳の活動を、将来有益に研究するための道が開かれました。一般の動物は、一つの無条件反射系と一つの条件反射系の二つしかもっていない。これに反して、ヒトは三つの高次神経系、すなわち、一つの無条件反射系と二つの条件反射系をもっている。一つの無条件反射系とは、皮質下領域にみられる反射あるいは「本能」の体系を言い、二つの条件反射系とは、大脳皮質にある第一信号系あるいは感覚信号系と第二信号系あるいは言語信号系を言う。第二信号系は、系統発生的にみて、ヒトがサルのような動物段階から社会的集団生活を営むように進化していく過程で獲得した条件反射活動であると考えられる。

このように、動物とくに高等動物の行動は条件反射で構成されている。条件刺激となるものは動物ではすべて具体的な自然の事象であるが、ヒトでは言語が条件刺激となって信号系に加わる。パブロフは言語を第二信号系と名付け、動物とヒトに共通な基礎的な信号系を第一信号系とよんで区別した。言語が条件刺激となって働くとき、それは具体的な自然の事象を表示し、信号の信号として働くのであって、第一信号系とは性質を異にしている。第二信号系は<言語条件反射>とよばれることもあるが、パブロフ学説にしたがえば、条件反射の一種にすぎないのではなく、第一信号系とは質的に異なる高次の信号系なのである。ヒトを含む高等動物では、無条件反射の中樞は大脳皮質下から脊髄にあり、第一信号系の中樞はひろく大脳皮質に形成される。第二信号系は新皮質、とくに言語機能に関係する連合野にその中樞の座があるとされている。

第二信号系の作用、つまりことばが感覚的経験を媒介にして外的事物や事象の信号となる過程は、条件反射の高次神経機制によってなしとげられる。人間にとって、ことばは他のすべてのものと同様に条件刺激であり、条件反射活動の一般的法則にしたがっている。しかし、条件刺激としては、ことばは、動物の感覚的條件反射活動とくらべて、いっそう融通性があり、結合と連合の可能性もはるかに大きく、それゆえに、くらべものにならない高次の水準にあるのである。こうして、人間と動物の高次神経活動のあいだには、連続性とともにするどい断絶がある。連続性があるというのは、両者の高次神経活動が条件反射の働きであるからである。断絶あるいは飛躍があるというのは、人間は感覚系の機制を動物と共通にもっているだけでなく、言語系という付加的装置をもっているからである。

猿から人間への移行についての著作でエンゲルスが指摘した欠陥を埋めるものは、人間だけにある言語系についてのパブロフの理論である。労働過程の産物である第二信号系の機制は、移行のなかで生じた神経のあたらしい発達であった。そしてこの発達こそが、複雑な神経生活全体の根底にあってそれを可能にしている、神経の構造と諸過程とを生みだしたのである。人間の知識にこの点で欠陥があったのを埋めることによって、パブロフの高次神経過程についての科学は、唯物論にたいしてひじょうに大きな貢献をしている。この科学は、意識つまり人間の精神が、物質にたいして第二次的であり、物質から派生したも

のであるという、唯物論の基本命題を証明するうえでの最後の環を提供している。というのは、それは、ある仕方で組織された物質、つまり相互に関連しあつた感覚信号系と言語信号系とをもつ人間の脳皮質が、労働過程の発展のなかで、どのように意識を生みだすかを示すからである。

科学的精神医学への貢献

人間の型の問題は、強さ、平衡、易動性に加えて、いっぽうでは皮質と皮質下の活動のあいだの、他方では第一信号系と第二信号系のあいだの、相互関係の特殊性という面からも研究されなければならない。

人間の神経系の型

あれこれの信号系の優越あるいは均衡を基礎にして、パブロフは、人間の神経系をひじょうに一般的な三つの型に分類する。〈生活経験のなかで〉、ある人びとは、いっぽうの極として第二信号系よりも第一信号系をよりよく発達させ、たほうの極として第一信号系よりも第二信号系をよりよく発達させる。あるいは、ほとんど大部分のばあいがそうであるが、言語系に調整者の役割をはたさせつつ、二つの体系の、均衡のとれた相互関係を発達させている。人間の型にかんするこの理論を理解するためには、われわれはさらに、両信号系の性質と両者の関係とを研究しなければならない。問題の中心は情動と思考の性質と役割にある。彼はこの信念が正しいことを、病院での研究をとおして、自分で満足がいくまで証明した。神経症と精神病の種々の形態、とくに *obsessive* 強迫症、*delusional* 妄想症、*hypochondrial* 心気症、*depressive* 抑うつ症といったいくつかの型にかかっている精神疾患者を分析するなかで、パブロフは高次神経活動の諸法則を利用し、それらが第二信号系にあてはまるばあいの特殊性を証明してみせた。

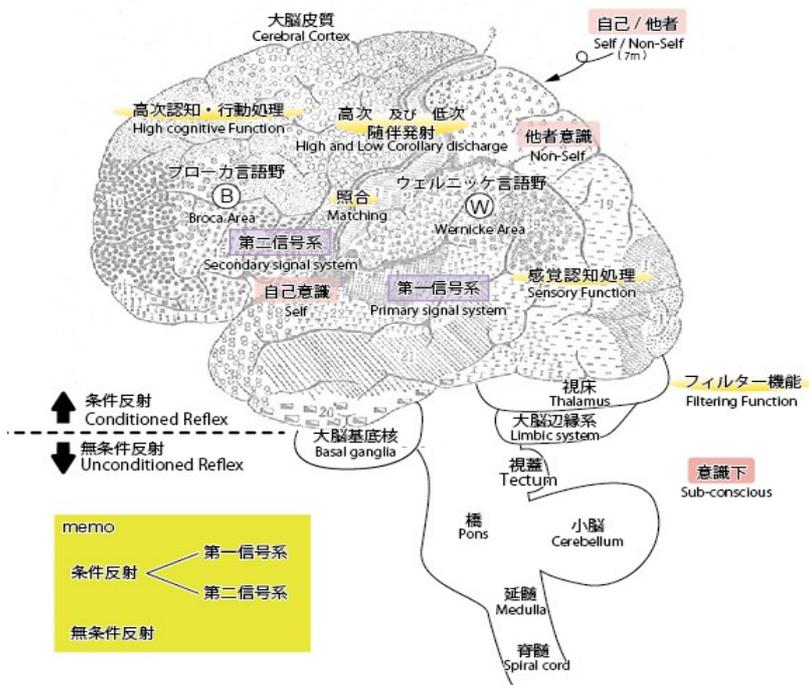
機能的精神疾患の理解をめざして

精神疾患の理解をめざす研究の第二段階で、パブロフは、機械的損傷でなく機能的性格をもつ種々の有害な影響によって動物の高次神経活動にひき起こされた病態の問題にとり組んでいた。第一段階で、彼は〈器質的〉大脳疾患の大まかで単純化されたモデルを發展させたのにたいし、ここでは彼は、人間の脳の〈機能的〉疾患の大まかな実験的モデルをつくりあげた。

精神分裂病の分析—機能的精神疾患へのアプローチとその概念

精神分裂病についてのパヴロフの分析は、機能的精神疾患へのアプローチとその概念とともに明らかにするものである。パブロフが彼の研究所に付設された診療所で分析した初期の症例は、種々の型の分裂病にかかっていた患者たちであった。1930年に書かれた論文のなかで、彼は自分の発見したことを報告した。患者に特有のアパシー無関、鈍麻、不動、常同的運動——そして他方で、おどけたことや気ままさ、そして一般に子どもじみた行動に注がれた」と、彼はいつている。こうした症状のなかに「一つの一般的機制」を見ることができであろうか。一つの解答を、彼は条件反射学に求める。実験室において、彼は高次神経活動の二つの側面をすでに確定していた。一方では、外的対象からくる種々の刺激と筋肉や腺の反応とを一時的に結合させる興奮過程は、生物体が覚醒状態にあるあいだはつねに、その生命活動の一部となっている。他方、抵抗することによって興奮を抑える制止は、彼がいつているように「生物体のうちでもっとも敏感な細胞である大脳両半球の皮質細胞を保護する役割をつねにもってあらわれ、それらの細胞がひじょうに強い興奮にぶつからねばならないときには、その活動から生ずる異常な緊張から細胞を保護し、日常の労働のあとでは、睡眠の形で必要な休息を細胞に保証する」のである。彼はまた、睡眠とは、制止が両半球の全面に広がった形であり、たほう、覚醒状態から完全な睡眠への移行には、催眠相と呼ばれる中間状態があることを確証した。それは部分的睡眠あるいは催眠の諸相で、分裂病やその他一定の形の神経症や精神病の客観的分析にひじょうに重要なものであることを、パブロフは見いだした。それではこの「催眠相」とは何であろうか。彼はいう。「これらの諸相は、一方では、制止が両半球の諸領野内および脳の種々の部分

にどの程度広がっているかによって、他方では、同一時における制止の深さをとおして知られる制止の強さがどの程度であるかによって、あらわされる。」分裂病のすべての症状——無関、鈍麻、不動、おどけたこと、のような——は、種々の催眠相のどれかのなかに見いだされる。ここから彼は結論をひきだす。「前述の分裂病の症状を研究して、わたしは、それらの症状が慢性的催眠状態をあらわすものであるという結論に到達した。」しかし、一般的症状が一致するという以上以上の証拠が必要である。そこでパブロフは、第二次的で細目にわたる症状の分析をおこなった。



ブロードマンの脳地図 より

Pavlov

言語に対する条件反射の機制

は、パブロフによれば、第一に、皮質をとおして発声器官の神経と筋肉に結びつけられている感官刺激であり、ついでこんどは、これらの神経と筋肉が運動感覚による刺激作用を皮質に送りこむ。皮質のなかでは、これらの運動感覚による刺激は他の条件言語信号に結びつけられる。感官刺激は実在の第一次信号であり、動物にあっては、唯一の信号である。しかし人間にあっては、これらの感官刺激が、まず第一に行動を生み出すのではなく、ヨリ以上の連合を形成するために、

発声器官を刺激して運動感覚による刺激を皮質に送り返しており、この事実が、第一信号系を基礎にしてつくられている第二次あるいは言語信号系を構成している。この第二信号系こそが、思考、意識、そして精神過程一般の神経装置を構成している。同時に、言語信号系は第一信号系に、つまり外界からの感官刺激に絶対的に依存しており、究極的には外界からの刺激のみがことばを生み出すことができるのだが、そういう事実が思考と感覚的経験、理論と実践とのあいだに密接な関係があることを保証している。ある人間の生きかた、彼がおこなう社会的実践の種類は、結局は、彼がどのように考え、どのように感ずるかを決定するであろう。

猿が人間になるときに高次神経過程が発達することにかんしては、労働過程は、それと関連的に発達する言語とともに、動物に見られる域をはるかにこえた皮質の発達をもたらした。こうなったのは一面では、発声器官とのあいだに複雑で多数の神経結合を必要としたためであり、また一面では、目と手との精巧さと整合とがたえず大きくなっていくなかで、手と皮質の精緻な結合が生まれたためであった。労働の熟練が発達すればするほど、手や感覚器官や発声器官と皮質とのあいだに、種々の結合が発達しなければならなかった。しかし、それらの結合が発達すればするほど、技巧もますます精妙になってきた。労働過程を決定要因としてもつ、このらせん状の発達をとおして、人間は、約百万年のうちに、今日のような生理学的構造を出現させたのである。

労働過程の結果として言語が生まれたことは、だから、第一次あるいは感覚信号系を基礎にして、第二次あるいは言語信号系が生まれたことを意味した。ことばは、条件感官刺激を支配しているのと同じ法則に一般的にしたがって条件刺激である。パブロフがいているように、「第一信号系の働きを本質的に支配している諸法則が、必然的に第二信号系をも規制していることは疑いない。なぜなら、それは同じ神経組織によっておこなわれる働きであるからである。」

この意味は、感覚像をあらわした言語信号を用いる言語系も、パブロフによって高次神経活動全体について真であることが見いだされた諸法則にしたがう、つまり条件反射の形成と消去の法則、分析と総合、拡張と集中の法則、そして一般的に興奮と制止の法則にしたがうということである。これらの法則が第二信号系の働きにかかわるときには、それらがあてはまる仕方にも法則がとる形態にも特別なものがあるだろう。さらに、第二信号系だけに特殊な法則もあるであろう。しかしいづれにせよ、それらも動物を使つての実験的研究によって明らかにされた、神経諸過程にかんする本質的な諸法則の表現に変わりはあるまいと、パブロフは確信していた。

彼はこの信念が正しいことを、病院での研究をとおして、自分で満足がいくまで証明した。神経症と精神病の種々の形態、とくにオブセツシブ強迫症、デリュージョナル妄想症、ヒポコンドリアル心気症、デプレツシブ抑うつ症といったいくつかの型にかかっている精神病患者を分析するなかで、パブロフは高次神経活動の諸法則を利用し、それらが第二信号系にあてはまるばあいの特殊性を証明してみせた。この研究は、以下の章で探究される。

第二信号系の作用、つまりことばが感覚的経験を媒介にして外的事物や事象の信号となる過程は、条件反射の高次神経機制によってなしとげられる。人間にとって、ことばは他のすべてのものと同様に条件刺激であり、条件反射活動の一般的法則にしたがっている。しかし、条件刺激としては、ことばは、動物の感覚的條件反射活動とくらべて、いっそう融通性があり、結合と連合の可能性もはるかに大きく、それゆえに、くらべものにならない高次の水準にあるのである。こうして、人間と動物の高次神経活動のあいだには、連続性とともにするどい断絶がある。連続性があるというのは、両者の高次神経活動が条件反射の働きであるからである。断絶あるいは飛躍があるというのは、人間は感覚系の機制を動物と共通にもっているだけでなく、言語系という付加的装置もっているからである。

猿から人間への移行についての著作でエンゲルスが指摘した欠陥を埋めるものは、人間だけに

ある言語系についてのパブロフの理論である。労働過程の産物である第二信号系の機制は、移行のなかで生じた神経のあたらしい発達であった。そしてこの発達こそが、複雑な神経生活全体の根底にあってそれを可能にしている、神経の構造と諸過程とを生みだしたのである。人間の知識にこの点で欠陥があったのを埋めることによって、パブロフの高次神経過程についての科学は、唯物論にたいしてひじょうに大きな貢献をしている。この科学は、意識つまり人間の精神が、物質にたいして二次的であり、物質から派生したものであるという、唯物論の基本命題を証明するうえで最後の環を提供している。というのは、それは、あるしかたで組織された物質、つまり相互に関連しあった感覚信号系と言語信号系とをもつ人間の大脳皮質が、労働過程の発展のなかで、どのように意識を生みだすかを示すからである。

Pavlov again

動物と人間の病的状態を比較する際に注意すべき点

パブロフは実験動物のさまざまな病的状態と人間の神経症や精神病で観察される色々な病的現象とを比較すべく努めたが、神経系の型のタイプを人間にあてはめる際には、生物学的要素のみならず、社会的要因が非常に複雑に混在し、かつ融合しているとして、極度の注意が必要であると考えていた。しかし同時に、大脳皮質で生じる神経過程の基本的法則には、イヌ、サル、ヒトに共通のものがあると確信していた。パブロフが強調するこの複雑性は、人間を取り巻く環境が労働という過程を通じて、社会的な性格をもってきていることからくることによる。つまり、人間の型の決定にも適用される上述の神経系の三つの特性 — 強さ・平衡・易動性 — は、社会的環境のなかで形成される。もって生まれた神経系の特性の上に、それよりも基本的な意味をもつものとして、性格や気質のもつ社会的価値、期待、困難の克服、組織への忠誠、問題解決の知識や実践能力、生活上の打撃や緊張など様々な要因が加わり環境との複雑な対応を迫られることになる。

「芸術家型」と「思索家型」

以上のように洞察して、パブロフは人間の神経の型を決定する二つの新しい基準を導入した。すなわち、人間の型の問題は強さ、平衡、易動性に加えて、一方では皮質と皮質下の活動の間の、他方では第一信号系と第二信号系の間の、相互関係の特殊性という面からも研究されなければならないとした。要するに、人間の型を決定するためには、ある個人が受けたすべての影響について考察する必要があるとしたのである。これからの神経・精神科学者としては、解剖・生理学的にみて、一方は大脳皮質と脊髄・脳幹・間脳・大脳基底核・辺縁系を含めた「下位」中枢との相互連絡について、他方は皮質第一感覚野と幾つかの段階に区別される皮質連合野との結合について、少なくともネコ・サル・ヒトの知見を比較しながら論じたいものである。そうすることによって、動物界における人間の位置が明確化されるからである。科学者であると同時に教育者であり、かつ柔軟であったパブロフは、ここでも人間の神経系を非常に一般的な三つの型に分類する。或る人々は第二信号系よりも第一信号系をよりよく発達（「芸術家型」）させ、他の人々は第一信号系よりも第二信号系をよりよく発達（「思索家型」）させる。また、大部分の人々は、自らが調整者の役割を果しつつ、二つの体系の均衡のとれた相互関係を発達させている。教育家としてのパブロフは、このように、ときに極端ともいえる比喩的な言葉を用いて分かりやすく説明している。人間の型に関するこの理論を理解するためには、われわれはさらに両信号系の性質と両者の関係とを研究する必要がある。問題の中心は情動と思考の性質および相互の役割にある。

情動と認知およびそれらの相互関係の基礎にある高次神経活動は、皮質にある二つの条

件反射系（感覚系と言語系）と皮質下にある無条件反射系を含んでいる。認識/観念は常に言語による抽象作用であるので、言語信号系が認識の基礎をなす神経活動となる。他方、情動は、主として感覚信号系と皮質下（扁桃核、中隔核、分界条底核、側坐核／腹側線条体を含む大脳辺縁系を構成する部分）の無条件反射系の相互作用である。このように認知の機構と情動の機構の基礎にある神経回路を含む諸々の過程は、互いに密接に関連している。繰り返すが人間にあっては、認識（観念）と情動表現は、実在を意識内に反映するものとして不可分に結びついている。その意味で、動物と違って言語中枢を備えている人間にとっては、情動は認識されて意味を持つものとなる。このように人間においては、「情動は認識に基づいて表現され、認識は情動を伴っている」。

精神科診療に従事した晩年のパブロフ

人間の高次神経活動の異常を研究するため、晩年のパブロフは1931年（82歳）より午前中はネヴァ河畔の生理学研究所で働き、午後は同じワシレフスキー島内の病院で精神科診療の仕事をするという研究組織を作った。そして水曜日の午後、症例検討の「水曜日談話会」を行ない、生理学的な機構から疾病の解明に取り組み、脳の機能局在を念頭に、それを体系化しようと試みた。パブロフは多くの神経症や精神病を、精神科医と一緒に観察し、討議し、治療することを通じて、患者、個人個人の持つ生活刺激および神経系の「特殊性」に結びつけて考えるべく努力した。こうした態度を貫いて、統合失調症（schizophrenia）や強迫症（obsessive）、妄想症（delusional）、心気症（hypochondrial）、抑うつ症（depressive）、ヒステリー（hysteria）など種々のタイプの精神異常の患者を分析的に診断し、治療した。そしてパブロフは当時の思弁的、主観的理論や現象学的解釈に抗して、「機能的精神疾患の基礎には病態生理学的機制がある」と主張し、実験生理学者としての臨床観察に基づく推論を主としてはいるが、以下のような指摘を残している。

たとえば、統合失調症とくに緊張病にみられる無関心、感情鈍麻、無動や常同（運動）の症状などは、覚醒状態から完全な睡眠へ移行する際、すなわち中間諸相の状態に現われ、パブロフの分析によれば、これらは慢性催眠状態に観察される特徴的な抑制現象に近いもので、脳の諸部位とくに大脳皮質に見いだされる。統合失調症にみられる他の症状としては、拒絶症やカタレプシーなどがあるが、これらも健常人が催眠に陥ったときによく見られる現象であるとしている。次項：「パブロフによる精神疾患の分析」に解説風に記述する。

パブロフの指導の下に「動物の内界」を認識するために行なわれた動物行動の客観的研究法と動物と環境との相互関係を生物学的に分析したデータとその解釈およびヒトへの応用に際しての慎重な態度について、またさらに人間の精神疾患を分析した研究の成果 [Pavlov, 1927; 1903-1936; 1949] について、現在われわれは学ぶことができる。彼は、高次神経活動の諸法則を利用して、ヒトにおいて言語が特殊な信号系として追加された第二信号系に精神症状があてはまるとして、正常人の精神過程の分析、第一・第二信号系の機能障害者にみられる精神病の臨床的研究を行ない、それらを系統的に内省することに努めた。人間は言葉を用いることによって第一信号系を記号化して、つまり新しい質の、独特な記号を用いて主観的に思考内容を表現できるようになったのである。

パブロフは約15年にわたって神経症と精神病の研究をしたが、その経験から、条件反射を弱めるような非常に強い刺激によって皮質ニューロンがそこなわれるのを防ぐことを意図して、激しい外的刺激を制限して、細胞の興奮状態を抑制状態に移すべく、生体を休息させて脳を保護する療法を求めた。この立場から、たとえば睡眠療法など、当時として考えうる有効な治療法について探求し、彼が好んで口にした「科学的に健全な心理療法」に向かって歩を進めることを願っていた。精神や魂を身体とは結合されていない独立した不死の実体として観念的に心理学者が研究していた時代に、精神を高次に組織された物質である脳の本性として捉えたパブロフの自然科学者としての先駆的活動は今日改めて評価され

るべきである。

なお検討を要するとは言え、精神病は大脳皮質の「保護抑制」（注：脳の過剰興奮の結果おこる皮質の抑制状態）として理解されるという仮説をパブロフは提出している。このようにパブロフの条件反射学説は、客観的に精神疾患の病態生理を研究する方法および理論の一つとしても20世紀初頭において、画期的な特色を備えており、臨床医学の場で、「皮質細胞抑制効果」を主たる目標とした「薬物療法」と「精神療法」が行なわれている今日においても、その意義は少しも失われていない。脳機能についての知識が飛躍的に増大している現在、今日の精神・神経医学者は、臨床医であれ研究者であれ、本来不可分の関係にあるそのいずれの立場にあっても、そのなかから核心となる豊かなものを抽出し、それらを発展的に統合していく用意をすべきであろう。先人が築き上げた臨床・精神病理学/症候学と協調して、精神的症状の基礎にある病態生理学の機制を精神医学が発見すべく追求し、精神的症状を科学的に理解できる確実な土台に据えねばならない。現在脳科学は大きく進展し高度の知識をわれわれは持っている。この財産を万民共有のものとして、芸術、教育、医学の分野にこれらを適用させ、科学的な方法を生み出して、豊かな芸術、正しい教育、安心できる信頼される医療を築いていかねばならない。

パブロフによる精神疾患の分析

統合失調症についてパブロフは、行動に現れた病的症状を注意して分析した。彼は高次神経活動には、以下に述べる二つの側面が認められることを知っていた。すなわち、一方では、外的対象からくる種々の刺激と筋肉や腺の反応とを一時的に結合させる興奮過程は、生物体が覚醒状態にある間は常に、その生命活動の一部となっていること。他方、興奮を抑える制止は、大脳皮質細胞を保護する役割を常にもって現われることである。

彼はまた、睡眠とは制止が大脳半球全体に広がった形であり、他方、覚醒状態から完全な睡眠への移行には、催眠相と呼ばれる中間状態があることを証明した(33節、参照)。催眠の諸相は、一方では、制止が大脳半球の諸領野内および脳の種々の部分にどの程度広がっているかによって、他方では、同一時における制止の深さをとおして知られる制止の強さがどの程度であるかによって現われ、統合失調症や神経症などの客観的分析に重要であると考えた。そして、統合失調症の無関心、鈍麻、運動抑止、銜気(てらい、おどけ)などの症状が催眠相のなかに見い出され、慢性的催眠状態を現わすものであると結論づけた。

統合失調症と催眠相とを結びつけようとするパブロフの主張をさらに証拠づけるものに、拒絶症(Negativismus)がある。患者はいつもの正常な条件づけとは逆に反応する。たとえば、食事が出されると食べないが、食事をさげると食べたがる。同じことは催眠の或る相でも起こる。

常同症(Stereotypie)、つまり患者が注意をむけている人のことばや身振りをたえまなく反復することは、反響語(Ecolalia)および反響動作(Ecoplaxia)と呼ばれ、統合失調症ではよくある症状である。それもまた正常人が催眠に罹ったときにもよく見られる現象である。

強直症(Katalepsie、身体のある姿勢をとると、そのままその姿勢をとりつづけること)と緊張病(身体のどの部分についても、いまもっている姿勢を少しでも変えようとするに抵抗する筋肉の緊張状態)はいずれも、統合失調症の症状であると同時に催眠時にあらわれる現象でもある。

銜気、稚気(子どもっぽさ)、愚行、気まぐれで攻撃的な興奮といった症状は、催眠相やアルコール中毒症にも見られ、皮質下が大脳皮質から受ける全般的制止から、解放されている状態と

考えられる。すなわち、パブロフによれば、酩酊、催眠、ある型の統合失調症における稚氣と愚行は、皮質の統制が下位中枢にまで及ばなくなっていることによる。

パブロフは、<機能的>精神疾患の基礎には病態生理学的<機制>があると考えていた。機能的な精神疾患の病態生理学が発見される以前には、意識が無意識にたいしてさまざまな制限を課し、無意識はこの制限に反抗する、という理論であった。するどく対立する情動や状況は精神疾患を引き起こす有力な原因たりうるが、パブロフによれば、それは精神疾患の機制にはなりえない。彼は、機能的な精神疾患を精神的活動の基礎にある神経過程の一定の機能停止であると考えた。彼にとって治療は、第一に、健康な神経の働きを回復させることであった。さらに進んで、再び病的状態に戻らないように保証すべく生活条件、意識、行動を変えることを含んでいた。

以上は、パブロフ著「高次神経活動の客観的研究、1903-1936」とウエルズの書[1966]から筆者が学びとったものの要約である。因みに、ここで言う「催眠相」は覚醒状態から完全な睡眠への移行相を意味し、脳活動の興奮と抑制のバランスが崩れていく過程に対応している。パブロフは精神科医師たちと討論を重ねながら、鋭い観察力をもって精神疾患の状態像を分析した。当時の精神医学の研究水準と精神病患者に対する医療状況から考えて、彼の患者に対する暖かい精神と科学的な考え方に触れることができよう。

メモ]：

パブロフ (Ivan Petrovich Pavlov, 1849年9月14日誕生—1936年2月27日死去) のノーベル賞100周年を記念するロシア科学アカデミー主催の会議が、St.Petersburg (旧レニングラード) のTavrichesky Palaceで、記念碑の除幕式が雪の降るパブロフ生理学研究所本部前の広場で、2004年11月23-25日に行なわれた。周知のように、パブロフは1904年「イヌを使って消化生理を研究し、消化液分泌の神経支配を解明した」との理由でノーベル賞を受けた。生理学と心理学を結びつける新しい考え方、すなわち条件反射を示したのである。筆者は旧友のマッコロフ教授の招待を受けて、アカデミー会長や研究所所長などの演説を前菜として、デザートパーティーまで、もちろんメインコースの学術講演にも、ネクタイを締めて、すべてに参加した。それらは、パブロフの3つの大きな業績である、血液循環、消化、および高次神経活動の研究を反映して、「パブロフと21世紀の科学」(生理学会会長講演)、「血液循環のメカニズム」「消化管からの感覚信号」、「シンポジウム：消化生理学におけるパブロフ理論の発展」、「免疫系と消化管」、「消化活動に対する扁桃体による制御」、「多機能協調の概念にみられる動的ステレオタイプに関するパブロフの理論」、「シンポジウム：脳の統合機能に関する神経生物学的基盤」、「シンポジウム：パブロフ理論と臨床医学の進展」、「シンポジウム：条件反射と現代の行動科学」、「遺伝子発現とシナプス可塑性」、「高次神経活動のパブロフ理論と近代精神医学」など盛り沢山の内容であった。招待講演の中には、「不確定性原理」「場の量子論」で有名なノーベル物理学賞受賞者 W. K. Heisenberg の息子である M. ハイゼンベルグ教授 (ヴェルツブルグ大学) による「ショウジョウバエの脳内に認められる記憶の痕跡」と題した発表があり、私にとっては、たまたま夜のコンサートで聴いた V. ゲルギエフ指揮によるヴェルディのレクイエムと共にたいへん印象的であった。

Daß diese

Erklärung der Entstehung der Sprache aus und mit der Arbeit

die einzig richtige ist, beweist der Vergleich mit den Tieren. Das wenige, was diese, selbst die höchstentwickelten, einander mitzuteilen haben, können sie einander auch ohne artikulierte Sprache mitteilen. Im Naturzustand fühlt kein Tier es als einen Mangel, nicht sprechen oder menschliche Sprache nicht verstehen zu können. Ganz anders, wenn es durch Menschen gezähmt ist. Der Hund und das Pferd haben im Umgang mit Menschen ein so gutes Ohr für artikulierte Sprache erhalten, daß sie jede Sprache leicht soweit verstehen lernen, wie ihr Vorstellungskreis reicht. Sie haben sich ferner die Fähigkeit für Empfindungen wie Anhänglichkeit an Menschen, Dankbarkeit usw. erworben, die ihnen früher fremd waren; und wer viel mit solchen Tieren umgegangen ist, wird sich kaum der Überzeugung verschließen können, daß es Fälle genug gibt, wo sie jetzt die Unfähigkeit zu sprechen als einen Mangel empfinden, dem allerdings bei ihnen allzusehr in bestimmter Richtung spezialisierten Stimmorganen leider nicht mehr abzuhelfen ist. Wo aber das Organ vorhanden ist, da fällt auch diese Unfähigkeit innerhalb gewisser Grenzen weg. Die Mundorgane der Vögel sind sicher so verschieden wie nur möglich von denen des Menschen, und doch sind Vögel die einzigen Tiere, die sprechen lernen; und der Vogel mit der abscheulichsten Stimme, der Papagei, spricht am besten. Man sage nicht, er verstehe nicht, was er spricht. Allerdings wird er aus reinem Vergnügen am Sprechen und an der Gesellschaft von Menschen stundenlang seinen ganzen Wortreichtum plappernd wiederholen. Aber soweit sein Vorstellungskreis reicht, soweit kann er auch verstehen lernen, was er sagt. Man lehre einen Papagei Schimpfwörter, so daß er eine Vorstellung von ihrer Bedeutung bekommt (ein Hauptvergnügen aus heißen Ländern zurücksegelnder Matrosen); man reize ihn, und man wird bald finden, daß er seine Schimpfwörter ebenso richtig zu verwenden weiß wie eine Berliner Gemüsehöckerin. Ebenso beim Betteln um Leckereien.

Crow, Tim.

ことば 右脳 左脳 左右差 larger bias asymmetry
heterofunction

Tim Crow is a research psychiatrist who is a member of the External Scientific staff of the Medical Research Council and Honorary Director of the Prince of Wales SANE Research Centre. Before moving to Oxford in 1994 Dr Crow was for twenty years Head of the Division of Psychiatry of the MRC Clinical Research Centre at Northwick Park.

Tim Crow's long term research interests are in the nature and causation of the major psychoses. These illnesses are characterised by the presence of delusions and hallucinations and disorders of thinking and generally have an onset in early and middle adult life. Encompassing schizophrenia and manic-depressive psychosis these disorders are common, affecting around 2% of the population in the course of a lifetime.

In the first CT scan study in 1976 Dr Crow and colleagues at Northwick Park demonstrated that there are structural changes (eg a degree of enlargement of the cerebral ventricles) in individuals who have suffered from schizophrenia. Much subsequent work with MRI scans and in post-mortem brain studies has confirmed this and suggests that the changes are in the cerebral cortex and particularly are related to the subtle asymmetries that are characteristic of the human cortex.

What is the origin of these changes? In earlier work Dr Crow considered but was able to rule out a viral causation. There is a genetic component but the nature has been obscure. Dr Crow's particular recent contribution has been the proposal that the origins of the psychoses relate particularly to those characteristics eg cerebral asymmetry that are associated with the specifically human capacity for language. This leads to a theory of the origin of psychotic symptoms – that they are associated with deviations in the subtle asymmetries of development of the cortex, and that the symptoms arise as confusions between thought and speech and through the abnormal attachment of meaning to perceived speech – and to its genetic basis in the change that led to the evolution of Homo sapiens as a species.

The work of the Prince of Wales Centre will focus on this theory through 1) radiological investigations of brain structure in relation to the symptoms of psychosis, 2) post-mortem studies of the nature of the change at a cellular level, and 3) investigation of a gene (ProtocadherinXY) located on the X and Y chromosomes that has changed in the course of hominid evolution and may have played a particular role in the development of the cerebral cortex, and the evolution of language and the origins of psychosis.

Dr Crow is author of two ISI citation classics:

CURRENT CONTENTS CITATION CLASSICS

I) Crow TJ. (1972) Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation I A review of some data. *Psychological Medicine* 3: 66-73 nominated on 28 December 1981 with 115 citations

II) Crow TJ. (1980) Molecular pathology of schizophrenia; more than one disease process? *Brit Med J* 280: 66-68 nominated on 29 November 1993 with 585 citations

Schizophrenia as an Anomaly of Development of Cerebral Asymmetry. A
Postmortem Study and a Proposal Concerning the Genetic Basis of the Disease
Timothy J. Crow,

Schizophrenia is associated with structural changes (eg, a mild degree of ventricular enlargement) in the brain, although whether these precede onset of illness or progress with episodes is not established. In a postmortem study, we find that ventricular enlargement affects the posterior and particularly the temporal horn of the lateral cerebral ventricle. By comparison with controls and with patients suffering from Alzheimer-type dementia (in which there is also temporal horn enlargement), the change is highly significantly selective to the left hemisphere. This deviation was not accompanied by an increase in glial cell number (examined chemically by assay of diazepam-binding inhibitor immunoreactivity and microscopically by density of staining with the Holzer' technique). The findings are consistent with the view that schizophrenia is a disorder of the genetic mechanisms that control the development of cerebral asymmetry. (*Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1145-1150)

Schizophrenia has a lifetime prevalence of approximately 1% across the world. Onset before puberty is unusual but then rises to a peak around age 26 years for men and 30 years for women. The only established causative factor is genetic, but the mode of transmission and the function of the gene (or genes) are uncertain. One possibility is that the genetic factor predisposes the individual to an environmental agent that itself precipitates onset of illness; but this agent has not been identified.

Another possibility is that no such agent exists and that the disease is primarily genetic. In this case, onset is unexplained, and persistent high prevalence of the disease also is difficult to explain since affected individuals have decreased fertility.

Structural changes in the brain, eg, a degree of ventricular enlargement that has been described on neuroradiological examination and at postmortem examination, are a possible clue to the nature of the disease. Important questions are whether these precede or follow onset of illness, and whether they reflect the activity of a specific pathogen. In this study, we investigate the anatomical location of these changes and contrast them with those that are present in Alzheimer-type dementia.

Summary and Introd. Only.

Constraints on Concepts of Pathogenesis

Language and the Speciation Process as the Key to the Etiology of Schizophrenia

OLNEY AND Farber¹ present a "unified hypothesis" based on *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor hypofunction, which they claim accounts for "major clinical and pathophysiological aspects of schizophrenia." Although, as I shall show, there are elements of interest in this hypothesis, it is flawed in that it depends on an erroneous account of etiology, predicts neurological symptoms that are not present in schizophrenia, and is inconsistent with the known epidemiological characteristics of the disease. A comparison of this hypothesis with previous hypotheses of the same type

See also pages 998, 1008, 1015, and 1019

("neurohumoral" theories) and with two other classes of hypotheses of pathogenesis ("focal damage" and "connectionist" theories) in their ability to explain known drug effects, phenomenological characteristics, brain changes, and epidemiological characteristics, reveals constraints on the type of theory that we may entertain and a pattern of strengths and weaknesses that points the way to a more incisive theory.

THE NEED FOR AN EVOLUTIONARY THEORY

The central problem of etiology arises from two epidemiological findings:

1. Relative constancy of incidence across societies was demonstrated in the World Health Organization Ten Country Study²: "schizophrenic illnesses are ubiqui-

tous, appear with similar incidence in different cultures, and have clinical features that are more remarkable by their similarity across cultures than by their difference."

In this respect, schizophrenia may differ from other common somatic illnesses, eg, heart disease and diabetes, and therefore may be more intrinsic, ie, genetic, in origin. Perhaps schizophrenia in this sense is inseparable from human populations, ie, "a disease of humanity."

2. Onsets occur throughout the reproductive, ie, the most healthy, phase of life,³ a fact that acquires particular significance in view of the associated biological disadvantage, ie, decrease in fecundity.^{4,5}

These facts require an evolutionary theory of etiology, an explanation of why the predisposing genes are not selected out of the population, and a concordant theory of pathogenesis.

THEORIES OF PATHOGENESIS

Neurohumoral Theories and Psychotomimesis

Neurohumoral theories (**Table**, columns 2 through 5),⁶⁻⁹ popular since the discovery of hallucinogenic compounds and chlorpromazine, attempt to account for psychotomimesis and the antipsychotic effects of neuroleptic drugs. They have the attraction of explaining the lability (eg, onset and recovery) of what was previously described as a "functional" psychosis in terms of the chemical physiology of the nervous system.¹⁰ However, they do not predict the presence of structural brain changes or intellectual impairment, nor do they account for the singularity of the

epidemiological characteristics.

Olney and Farber¹ argue that the NMDA receptor theory is particularly good at explaining the psychotic manifestations of schizophrenia, but it is not clear that it is better in this respect than models based on the psychoses related to the amphetamines, which clearly can induce nuclear symptoms, or LSD, which (although variably) provokes a range of symptoms sometimes seen in schizophrenic illnesses. On present evidence, the theory appears less good at explaining the antipsychotic effects of neuroleptic drugs than the dopamine hypothesis.⁷ Olney and Farber claim that NMDA receptor-mediated damage could account for intellectual impairment and deterioration, but this claim reveals a difficulty for their theory. Why should not NMDA receptors throughout the nervous system be affected, and patients present with symptoms attributable to cerebellum and spinal cord as well as cerebral damage?

Focal Damage and Exogenous Pathogens

The most serious weakness of neurohumoral theories is in the relationship between pathogenesis and etiology. What could cause a selective deviation of neurotransmission? Olney and Farber postulate "in utero excitotoxic events and viral infections," but the evidence that they cite for the latter is fraught with inconsistencies and contradictions,¹¹ and, insofar as it is supposed that either factor represents an exogenous influence, this appears implausible in terms of the known epidemiological characteristics. What exogenous toxin or virus could be exerting a uniformly deleterious effect on

Connectionist

Anatomical

Physiological

Left Brain	Corpus Callosum	HMAC	DLPFC	Facial Recognition	Social Brain	Language Lateralization
Southard, ²¹ Flor-Henry, ²² McCarley et al ²³	Beaumont and Dimond ²⁴	Miskolczy ²⁵ and Pearlson et al ²⁶	Weinberger ²⁷	Grusser ²⁸	Brothers ²⁹	Crow ³⁰⁻³³
Diverse or unspecified toxins, viruses, or injuries; variant genes?				Unspecified	Unspecified	Variant genes
Power						
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
+	+	++	++	+	++	++
+	+	+	0	0	++	+
?	0	?	++	+	++	?
+	?	+	0	0	0	++
0	0	?	+	?	+	?
?	?	?	?	0	0	+
+	+	+	+	0	?	+
+	?	+	0	0	0	+
++	+	++	++	++	++	++
+	+	++	++	++	++	++
??	+	??	??	?	?	+
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	+
0	0	0	0	0	0	Selection for language competence

functions are most vulnerable is a cogent explanation of some features of psychosis,^{29,30,40} eg, the Capgras syndrome, morbid jealousy, affective flattening, and social withdrawal.

THE MEANING OF THE STRUCTURAL BRAIN CHANGES

Three anatomical changes are fairly consistently established in the recent literature—a degree of ventricular enlargement,⁴¹ a reduction in cortical or brain mass,⁴²⁻⁴⁴ and loss of or reduction in asymmetry.^{34,45} The change in each case is small, and there is substantial overlap with the normal population but no evidence of bimodality within the patient group. It seems that these changes must be related and that schizophrenia in some sense is a disorder of brain size or brain shape. The changes must be, at least in part, developmental, but which type of theory of pathogenesis can account for all three? Neurohu-

moral theories account for none, and focal damage for no more than ventricular enlargement. Only some version of connectionist theory that includes asymmetrically disposed cortical components appears able to account for all three anatomical changes. Loss of asymmetry and its morphological concomitants is perhaps the most direct pointer we have to the nature of the disease process.³⁴

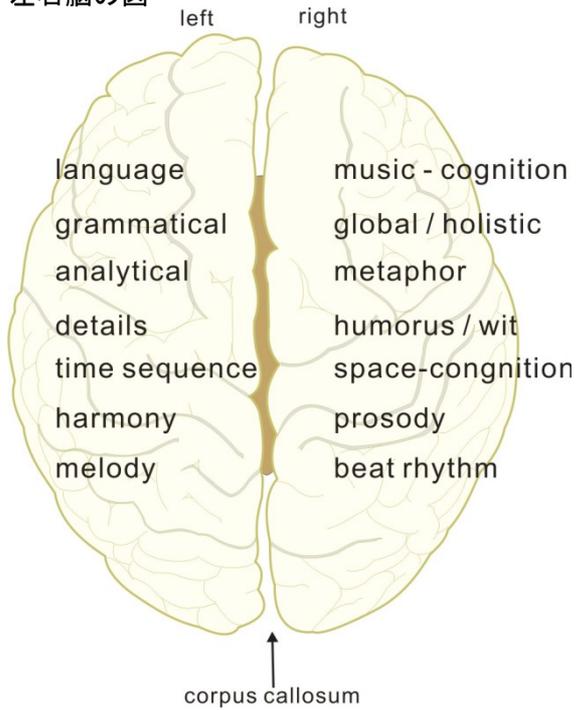
A GENE FOR LANGUAGE UNDER SELECTIVE PRESSURE

Although connectionist theories as a group look more promising as explanations of universal incidence and age of onset, only one theory provides an account of the persistence of schizophrenia in the face of a biological disadvantage, ie, the decrease in fecundity. If the condition is intrinsic, ie, genetic, why is this variation retained in the population? What is the function of the relevant gene or genes? The answer, it seems, is that the gene

must be still under selection and that this is apparently so in all human populations. The gene must therefore be relevant to the human condition, and from this deduction the conclusion appears to follow that it is the gene that separates us from the great apes, ie, the gene by which *Homo sapiens* has speciated.³⁰⁻³³

Language has evolved by a process of increasing hemispheric specialization,^{46,47} and this process, it has been suggested, could have taken place under the influence of a gene that, with persisting interindividual variation, biased one hemisphere to develop along a slightly different trajectory from the other. Annett⁴⁶ proposed that the persisting diversity associated with this gene arises from a heterozygote advantage for cognitive ability, and this is supported by data on relative hand skills at age 11 years in a cohort study (T.J.C., L. R. Crow, D. J. Done, PhD, unpublished results, 1995). Although such a simple genetic mechanism cannot account for the genetics of psychosis (eg,

左右脳の図



左右半球間の分割

1. 脳幹における左右連絡

魚類の左右大脳半球には、終脳の前方部に嗅脳と呼ばれる膨らみがみられ、それが終脳

TJ Crow, 2000, Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species.

Brain Res Rev 31 (2000)118-129

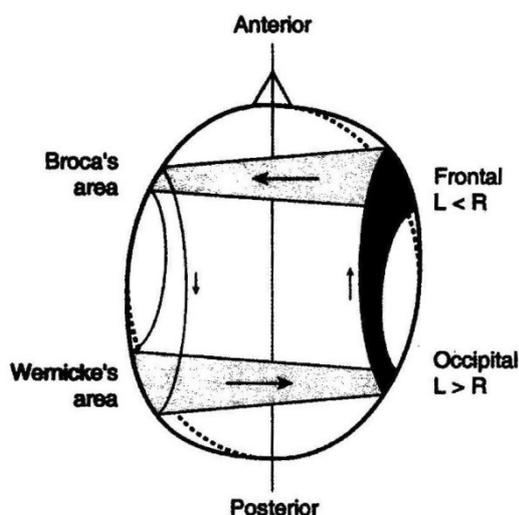


Fig. 2. The fronto-occipital axis of asymmetry in the human brain. A relative (but inter-individually variable) increase in the development of the right frontal 'hetero-modal' cortex relative to the left, and of the left occipito-parieto-temporal association cortex relative to the right implies a convergence of callosal fibres from left-to-right in sensory (posterior) association cortex and right-to-left in motor (anterior) association cortex. The intra-hemispheric antero-posterior commissural connections carry reciprocal convergences and divergences [35].

機能的結合の解離・離断

ところで統合失調症の多くは脳の発症脆弱性（仮説）と社会・生活環境の中での精神的負荷（ストレス）の上に思春期以降に発症すると考えられている。他人とのコミュニケーションがうまく行かず、自己の内に閉じこもりがちになる。能動的志向が徐々に低下し、知的障害はないものの、思路がたどれなくなるといった思考の障害や認知の障害がみられ、連合弛緩や幻覚、妄想が時に現われる。古人が一言で「精神乖離症」や「精神内界失調症」と言い当てているが、統合失調症（＝精神分裂病、schizophrenia）という現代の用語はそのまま語義的には split mind（分離された心／精神）と表現されるものである。なお、ブロイラー（E. Bleuler, 1911）は、クレペリン（E. Kraepelin, 1883）が名づけた「早発性痴呆、Dementia praecox」から、この病の「痴呆」の本質は知的能力の低下にあるのではなく、精神機能の解体・分離にあると症状を分析して、「精神分裂病 Schizophrenie」と命名した。これは当然のこととして、神経学の対象とする脳の split（分割された脳）とは異なるもので、前者は精神の split としての精神症状が時として周囲の人達にも分かるように顕在化するのに対して、後者の方は常に存在する明らかな神経学的症状である。

このように、“split-brain”（分割された脳）が脳の器質的障害で永続的であるのに対して、“split-mind”（分離された精神）は機能的な disconnection syndrome（結合解離性）で非永続的な徴候を示す。この分野は精神と「こころ」の領域に属し、多次元的である。一方の split-brain の症候は 19 世紀以来の研究である失語（言語障害）、失行（行為障害）、失認（認知障害）に代表される大脳病理学・神経学の範疇で、最近では 1960 年代にはじまるガザニガとスペリーらの大脳交連線維（脳梁、前交連）の切断による症状の研

究が有名である[Gazzaniga, Sperry et al., 1965, 1967]。

もう一方の split-mind は、言ってみれば、「自己の心的作用の中に他者が入り込んでくる、split into」という意味を含んだ「精神的」用語である schizophrenia (shizos=separate; phrenia=spirit, mind) を単に置き換えただけの言葉で、元来、脳科学と結びつけて用いられてきた用語ではないが、ここで精神内界の乖離 (intrapsychische Spaltung) という精神医学の用語の概念を、敢えて脳機能学の立場から考察してみる。ここで改めて思い起こされるのは臺 (1995) によってなされた「split-mind としての分裂病を材料として、これを照合障害とみなして、split-brain (分離脳) と同じように研究することが必要である」という指摘である。以下の記述は初歩的で、多分に形式的ではあるが、何がどのように split (分離、離断) されるかを考えてみる。

便宜的ではあるが、Split の部位を以下の3つに大別して①、②、③の順に考察する。

①前脳 (終脳と間脳) と中脳・後脳 (中脳以下延髄まで) との間の **rostro-caudal 間 (皮質・皮質下間)**

②右大脳半球 (略して右脳) と左大脳半球 (略して左脳) との間の **left-right 間 (左右半球間)**

③大脳皮質前部域 (前頭葉) と後部域 (頭頂葉・側頭葉・後頭葉) との間の antero-posterior または **fronto and perieto-occipito-temporal 間 (いわゆる能動脳・受動脳間)**

皮質・皮質下間の分割 (①の考察)

外界から刺激を受けて感覚器官内の感覚細胞は興奮するが、その興奮伝達は脳幹レベルにとどまり、大脳皮質に到達しない。従って、高次の情報処理ができず、外界に働きかける運動の形態も反射的である。先のマクレーンの「脳の階層性の三位一体の図式」から言えば爬虫類脳のレベルである。奔放な欲動的なものを本質とする情動発現に対して上位からの抑制がかからない。新皮質の増大へと発展する脳の形態そのものが、たとえばヒトとしての在り方にとって決定的に重要な理性的判断や道德・倫理の意識を高め、それがヒトとしての在り方から外れるような行動を抑制させるのに対して、この爬虫類脳のレベルでは外界から得る感覚入力嗅覚 (系) が大部分を占め、他の感覚様態と体内からの内臓感覚は中脳のレベルで伝達が機能的・一時的にストップすれば全く無意識的、無条件反射的となるからである。また、間脳・大脳基底核のレベルでストップすれば、運動処理は線条体で、感覚処理は視床で、情動処理は扁桃体を中心とする辺縁系領域で、自律系・内分泌系の機能は視床下部、下垂体系で、大脳皮質からのコントロールなしで行なわれることになる。生物体の精神ないし、いま仮にこれを「こころ」と呼ぶとして、その状態像は「無秩序的 (気ままな) 安定」、つまり生体レベルでの個体にとって安んじていられる状態ということになる。すなわち、生体機能としては、生命を維持すれば足りる、低レベルでの個体内欲求に支配されるため、個体外との情報交換による意識的自己保持への道が断たれるため、生活環境の変化に適正に素早く適応することが非常に困難な状態にあると言える。

左右半球間の分割 (②の考察)

1. 脳幹における左右連絡

魚類の左右大脳半球には、終脳の前部部に嗅脳と呼ばれる膨らみがみられ、それが終脳のほとんど全体を占めている。ヒエラルキーのより高い感覚様態に属する視覚、聴覚系の分析器としての大脳皮質は魚類には存在しない。これらの感覚は中脳レベルで処理されるからである。左右半球間の情報処理は動物の高等化にともなって中脳・後脳レベルの段階から終脳に移行する。詳しく言うと、発生学的に古い系統に属する第Ⅷ神経系では延髄レベルで聴神経系にも前庭神経系にも、機能・形態学的に左右間にコミュニケーション

が認められる。

体性感覚系は、脊髄レベルで原始的触覚、温痛覚が、延髄レベルで識別的触覚が左右相交差して、それぞれ間脳の視床特殊核まで脳幹網様体内を上行して興奮を伝えている。その伝達経路の途中で、網様体内に存在する神経細胞に多数の側枝を出してシナプスを作っている。この側枝と網様体ニューロンの突起を介して両側間のコミュニケーションが行なわれている。この大脳皮質レベルに達しない、意識下の（意識にのぼらない）脳幹内全体（延髄、橋、中脳）の左右間を含めた情報処理機構の興奮と抑制の過程は覚醒と睡眠と呼吸循環などのリズムの根底(basis)をなしている。

2. 前脳（終脳と間脳）における左右結合

興味あることに、感覚情報が集中する、そして哺乳類などの高等動物では、脳の下位中枢から上位中枢すなわち大脳皮質への上行性刺激伝達の中で中継核として位置づけられる視床（核）においては、左右の交連は機能していない。実際、解剖学的に左右の視床を連絡する交連線維群とされている視床間橋(adhesio interthalamica)または中間質(massa intermedia)と呼ばれる構造物がある。内部に神経細胞を多数含んでいるが、神経線維は少数で、しかもヒトでは退化的で20%のヒトに欠如している。もっとも、下等哺乳類以下の動物では、運動機能の処理が大脳基底核に属する線条体を含む「錐体外路系」と相呼応して、この視床諸核で感覚情報の最終処理が行なわれる可能性が十分に考えられるのであるが。

この他の交連線維としては、左右の視蓋（中脳背側部）、視蓋前部、ダークシェヴィッツ核、カハール間質核などの諸神経核間を結ぶ後交連(commissura posterior)や、情動・記憶系に属する辺縁系に関連する視床上部にある手網交連、それに原始皮質(archicortex)を結ぶ脳弓交連や海馬交連、および左右の嗅脳部(古皮質[paleocortex]および原始線条体[archistriatum])を結合する前交連がある。前交連は系統発生的に古い終脳の交連線維で、高等動物ではさらに側頭葉新皮質の一部の交連線維もこれに加わっている。

3. 脳梁切断

しかし何と言っても、ヒトで最大に発達し、左右の大脳新皮質を結合する、系統発生的に最も新しい交連線維は脳梁(corpus callosum)である。これまで脳の構成として左右対称性と左右各半球部の主に相同部分の結合について述べてきたが、以下に split-brain の本論である脳梁切除脳についての研究とこれらから類推される、この範疇の split-mind について考察を進めることにする。

臨床的な観察によると、海馬は一側を切除しても、他側が正常に働いている限り、日常生活に支障をきたすことはない。しかし、両側を切除すると過去の意識の流れを再現する機構が失われてしまう。大脳新皮質の半側切除についての手術後の経過報告については平尾の研究があるが（私信）、一側半球だけでも一たとえば右半球のみ残された患者においても一認知機能とくに言語系の条件反射第二信号系に關与する、理性・判断・記憶などの知的能力の低下はみられるものの、通常的人格(Personlichkeit)の一部として認められる精神的感情・評価・欲動などは保持されていることが知られている。

以上のような切除やここで問題とする脳梁の切断の手術は、20世紀の前半に、腫瘍

患者やてんかん患者の症状の進行を防止する、すなわち発作の半球間拡張を抑えるための治療目的で行なわれた。ガザニガとスペリーらは、一部前交連も加えて脳梁を切断した症例、いわゆる split-brain 患者を対照として種々の検索を行なった。そして、それらの患者において、左視野の物品呼称障害、左視野失読、左手の失書、右手の構成失行などが観察された[Gazzaniga et al., 1965; Gazzaniga and Sperry, 1967]。重要な点は、この大脳交連線維切断例の研究によって、ヒトの左右半球間に機能分化が存在すること、それは如何なる性質のものか、左右半球間の話し合い、すなわち情報処理交換の作用、ひいてはいわゆる精神活動として、これらの機能の全体がどのように統合されているのか等々について、具体的事実を示すデータに基づいて、左右の半球と認知の問題について大きくは誤らない範囲で総括的な考察をすることができるようになったことである[Gazzaniga and LeDoux, 1978]。

4. 半球の特殊化（ラテラリゼーション）

ここで、ラテラリゼーション（lateralization：＝半球の特殊化、hemispheric specialization）の問題について若干考えてみよう。心臓や脾臓など内臓器官や肺臓や気管支や主要な血管などの呼吸循環系などの位置/形成に左右差ないし非対称がみられることはよく知られているが、接着分子のひとつである N-Cadherin（カドヘリン）が胎仔期の左右差形成に関与すると考えられている[Garcia-Castro et al., 2000]。そもそも左右相称のマウス胚になどの哺乳類でオーガナイザー活性を有する結節（注：node、ノード、受精後 7-7.5 日目に形成され、ニワトリ胚のベンゼン結節、ゼブラフィッシュ胚のクッパー胞、アフリカツメガエルの原口背唇に相当する円筒状の組織で、その細胞の表面には運動能を有する繊毛があり、内部の液体を一定方向に動かす「ノード流」を作り出している）に極性が生じることが左右非対称組織/器官の形成の端緒である。この左右の情報の差が体全体の情報として側板中胚葉に伝達される。この際、側板中胚葉、とくに左側、に存在する TGF- β スーパーファミリーに属する分泌タンパク質である Nodal やそれを制御する Lefty がそれに関与し、これら左右非対称の情報をもとにそれぞれの器官原基で左右非対称な形態形成が進行する（川上、2005）。ここで、ホメオボックス転写因子 *pitx2* が左側の決定因子として関与する。この現象は脊索動物（ホヤ）から哺乳類まで共通にみられる [Concha et al., 2000; Concha and Wilson, 2001]。

この位置情報を担うシグナルは、当然のこととして、神経管の形成にも役割を演じると推察されるが、中枢神経系内の左右差の決定に関与すると考えられる遺伝子や分子の存在とその作用についても今後明らかにされるであろう。ただ、哺乳類の間脳以下のレベルで、たとえばモグラ、ショウジョウバエにみられる手綱核やサカナのマウトナー細胞などで、形態学的に明らかな左右差が認められている。また、トリの線条体（とくにトリに特有の構造とされている高次線条体 hyperstriatum）やヒトの側頭葉皮質における左右の形態的差異や霊長類の顔の表情や声の表現の際に大脳皮質に機能的ラテラリゼーションが観察されることが報告されている（これらの研究の文献を含めて総括的に編集された書物として [Rogers and Andrew, 2002] を参照されたい）。

終脳に関して、ネコ(Kawamura, 1971)とイヌ(Kawamura and Naito, 1978)で脳溝の形の変異を調べたとき、内側面皮質で認められる脳溝の変異が右側に多いのに対して、外側面では

左側に変異が多いことをネコで発見して以来、筆者は高等哺乳類の左右差に関心を持ち続けてきた。より活発な発達により高い変異が伴う可能性を大胆に仮定すれば、左側大脳半球外側皮質の発育は右側に比べて、何らかの理由で少し早くスタートするのも知れない。

最近、マウス海馬成熟組織で、NMDA(N-methyl-D-aspartate) 受容体の GluR ϵ 2 (NR2B) のシナプス分布に左右非対称が認められるという研究(Kawakami et al., 2003)や、ヒト胚の大脳皮質における遺伝子発現を、継時的遺伝子解析法 (serial analysis of gene expression, SAGE) で調べて、そこに左右非対称性を示す27の数の遺伝子が認められたという研究 (Sun et al., 2005) があり、終脳の両半球における構造および機能上の発達の分子基盤を提供するものとして注目されている。しかし、現状では、サルの大脳皮質機能、とくに認知機能や情動機能などの左右差についての実験的研究は殆どなされていない。脳が進化・発展して、ヒトの大脳半球が形成される段階にまで発達した時にはじめて、左右半球に機能の差異が生じてきたように思われる。とくに、ヒト側頭葉における側頭平面にみられる左側優位の発達については調べられている(Galuske et al., 2000) (前出、4節)。このように考えると、ヒトの大脳半球の左右差、とくに機能的な区別ないし優位性は、脳髄が発達・進化して言語機能を備えるに至る過程と深い関連があるように思われる。

5. ヒトの右半球と左半球

ヒトとサルの大脳皮質の発達で著しく異なる点は、皮質内の細胞 (ニューロン) の形態や配置などの皮質構築を一応度外視すれば (ただし、この皮質構築およびそれに基づく神経回路網の形成 [30節、参照]こそが、本来は最も大切な相異点であるのだが)、次のようになる。①後連合野および前連合野内に各々に発達した言語野の有無、②前頭葉とくに前頭連合野 (=前頭前野) の著しい発達、および③連合線維 (=同側性皮質・皮質間結合線維) の発達とくに前頭葉と頭頂・側頭葉との間の線維結合の発達の差というようにまとめられよう。

限られた頭蓋腔内で、このようなさらなる進化、つまり機能分化に伴ってのこれ以上の脳の容積の増加が望めないという条件下で、両半球間に優位性が認められるようになる。しかし、この優位性はあくまでも相対的なものである。この点で言えば、左半球は、物品呼称、話し言葉の理解、音読、読解、書字など、明らかに言語機能の処理過程において右半球より優れている。他方、右半球は、視覚的に図形や模様を認知し、断片化したものを合成・形成していく機能や、直接知覚的統合的あるいはゲシュタルト的な過程において (Sperry)、また、手を使用して空間的情報を模索し変容させる機能において (Gazzaniga)左半球よりも優れている。

6. 左右半球間の機能上の相異

ここで、こうした問題への理解を深めるために言語における記号 (文字、音声) の処理過程について心理学的考察をしておくのが便利であろう。繰り返すが、大脳半球の左右間に差 (優位性) は存在するが、絶対的でなく相対的である。また交連線維系を介して情報を交換し合っている。以上を念頭においての考察である。なお一般に言語は理性的・理知的であり、音や色彩は感性的・情緒的であり、左右脳の機能区分もこれに呼応していると

考えられている。更なる今後の実証的研究により、その証拠が豊富になり一段と高いレベルの解釈が可能となると期待される。脳の科学のみならず記号論、言語学の領域における研究が進展している今日、少なくとも次の点は考量されるべきである。つまり、言語や音や色彩といったものは、いずれも、その用い方によって論理的にも情緒的にもなり得るものであり、脳機能の実験のためのサンプリングにおいてもこの点は十分に注意される必要がある。今日に至る実験の中で用いられてきた素材が、左右脳の機能分化の側面を浮き彫りにする性格のものであったとしても、得られた今日の実験データから、科学的な論理に基づく考察によって、言語や音・色彩そのものの論理性・情緒性を導き出すように努めることは大切なことである。この作業は決して文学的な類推では解決できない。

くり返せば、たまたま言語に関する脳部位の認知レベルで捉えた実験結果から言って、左脳優位に活発な反応を示してはいるが、その他に目に見えない部分での働きが解明されるべく残されていることを知るべきである。たとえば、言語表現に限ってみた場合でさえ、人間の表現能力にはきわめて多様なものがあり、同一の事柄に関しても多くのことば、多くの文章でこれを表わすことができるし、なんらかの事象を事象それ自体として表わすこともできれば、これに多彩な色づけをすることもできる。

また、当然のことながらことばを聴く場合、その意味の理解、入力された情報の解析には記憶が関与しているわけであり、記憶には普遍的な事象から個人的経験によるものまで数え切れないほどの多層性がある。たとえば「雨」と言った場合に、雨を単なる物質 H₂O として捉えることもできれば、雨にまつわる経験の枠内でなんらかの情景の連想の中で雨を感じることも、また暗い空を背景とした色彩性の中で雨を見つめることもできる。果してこのようなことばに対して、ことばの背景、ひとつのことばとなって形象されている世界の全体を、左脳優位の言語野で処理し得るのか否かは疑問である。従って、現在までのところでは、言語の表層的構造であるとか、表層的文法であるとか、第一次的に人間の感性が認知し得るレベルにおいては、言語は言語野が第一次的にこれを処理しており、ことばの背景、ことばの世界といった第二次的な、いわば考え、思索し、直感を鋭くすることによって見い出される第二次的・第三次的な深層に関しては、脳のどの部分が対応しているのか特定することは非常に難しい。

もしも原言語、原イメージのようなものが存在するのであれば、脳のどこかの部位ないしなんらかの神経網内に、原言語野、原知覚機能が存在している筈であり、現在言われている言語野は、この原言語野との相関性の上に乗ってことばを捉えていると考えられるからである。この、未だ目に見えない原機能は、無論音にも色にもあてはまるものであり、左右脳の機能分化は、たまたま、その方が多種多様な情報、入力処理・認知に素早く対応できるからであると判断される。少なくとも、情といったものを論理的に解明も説明もできない現状においては、言語＝論理的＝左脳優位とするのは、人間の表現活動やこれを司る脳の活動をごく表面的に捉えているに過ぎない。論理的・文法的・法則的なものが左脳優位であるにせよ、だからと言って情が非論理的であることを現在の人間の知識・考え方で証明することはできないことを忘れてはならない。以下の記述は、このような現状を前提にしてのことである。

右半球の働きは、図形的記号によって伝達される像の意味内容の解析と結びついており、

その処理様式はイメージの助けを必要とする推理課題を解くのに適している。それに対して、左半球の働きは、意図的な言語学習に適しており、意味を担う記号と記号との間のいわば法則的な関係、あるいは、その対象が備えている属性の間の関連を結びつけるように機能しているように思われる。

こうしてみると、脳梁線維の働きによって、右半球が獲得した知識は、やがてその意味の解析の必要性に応じて具体的で直接経験的な色彩から、左半球に移って一般化され法則化されていく。また逆に、左優位と考えられる言語のようなものも、左から右への伝達によって、左右脳の共働の中で文法的側面、色彩や直接的・個的経験性等々の多様な様相を明らかにしていく。なお、歴史的事実として、神経系の階層理論の祖ともいわれるイギリスの神経学者ジャクソン（1835-1911）が大脑半球における言語機能の図式的局在論に異を唱えて、「上級言語（知的言語、随意言語）は左半球優位、下級言語（感情言語）は左右両半球が共に関与する」[Jackson, 1874] という見解を持っていたことは興味深い。

7. Harmonic 音 と inharmonic 音に振り分ける機構（角田）

ここで言語（ことば）、とくに音声言語と音（楽）（言語性と非言語性）・聴覚の問題についての角田の研究(1978, 1992)について、またその理論に関して触れておく。彼は発達期の脳の可塑性、つまり脳は形態学的・機能学的・化学的に環境の変化により大きな影響を受けるということに注目して、人類に特徴づけられる言語習得(もしくは獲得)と、言語と非言語情報に分けた上での聴覚系の関係およびそれらの大脑半球優位性について調べた。角田によれば、2つ以上の狭帯音雑音の組み合わせ音について、その周波数比を変えて優位性を求めると、整数比にある harmonic な組み合わせの音は左耳つまり右半球が優位になるが、非整数比の関係にある複雑な周波数の組み合わせからなる inharmonic な音は逆に右耳つまり左半球が優位となることが見い出された。このように、われわれの聴覚系は、脳内における内言語化への過程においてなされる、言語情報と非言語情報への組み分けの前段階で、既に外界の音を自動的に周波数比による音の性状に従って harmonic と inharmonic の音に振り分けるスイッチングの機構をもつと考えられる。

先の彦坂らによるリズムのスイッチとの関連性の上で判断したときに（36節）、この harmonic と inharmonic との識別がどのようにリズム・スイッチに合致するか、捉え難い面もあるように思われよう。しかしリズム・スイッチにおいては時間的認知に主眼点が置かれ、角田の場合には言語における音高の有無ないし2つ以上の音の縦関係が問題にされている点は注意されてよいであろう。角田は「楽器音・オーケストラ合奏音・パルス波・鋸歯状波などは倍音構造をもっていることから劣位半球優位であったことが理解できる」（『日本人の脳』79頁）と記しているが、これはあくまでもごく大雑把に音を捉えた場合のことであり、オーケストラ合奏音が常に harmonic であるわけではない。

なお、角田の研究にみられる優れた着眼点、成果は今日の研究・実験レベルの点から改めて検証される必要があると言えるであろう。角田の実験をより精密化することによって「人間の聴覚脳」にさらに新たな照明が当てられよう。いまもなお、多くのヒントを含んだ角田の著作である。が、ある言語の特徴や特殊な環境要因の影響などをここでは捨象して、人間の脳をより一般化した対象として考察したいと思う。すなわち、角田は実験結果

から上記のスイッチ機構には、ヒトの脳では単純に音のスペクトルに応じて皮質下で無意識のうちに自動的に働く「下位のスイッチ」によって左右に振り分けられる、いわゆる音形の選別がなされるものと、これに対して左右の大脳半球を結ぶ脳梁を介する意味レベルで働く「上位のスイッチ」によるものがあると想定した。さらに彼は「上位のスイッチ」から「下位のスイッチ」に対して下行性に作用するものがあると推定した。このような観点から推察すると、この全体の機能の中心的役割を担っているのは一般に左脳の後言語野であり、前述のように脳幹内では聴覚伝導路を形成する聴覚線維が多くのレベルで多数交叉していることから考えて、下位の脳幹内スイッチ機構は上位の終脳内スイッチ機構と相俟って、母音の選別、言語音と非言語音の選択を自動的に行なっていると思われる。

後述するように（47節）幻覚や思考障害を呈する統合失調症患者の脳で、しばしば左側の側頭葉萎縮が観察されるが、秋元(2002)によれば、側頭葉てんかんと精神症状に関する側方性(laterality)との関連は以前からよく知られており[たとえばFlor-Henry, 1969a,b]、左側に焦点をもつ側頭葉てんかん患者は統合失調症様疾患に、焦点が右側にある場合は気分障害に結びつく可能性が高いと、論争はあるものの、説明されてきた。また、クローは大脳半球の機能分化・発達における言語の半球優位性の獲得障害ないし未発達を統合失調症の素因ないし疾病過程と結びつけて想定するという大胆な仮説を提唱している[Crow, 1996]。

能動脳と受動脳間の分割（③の考察）

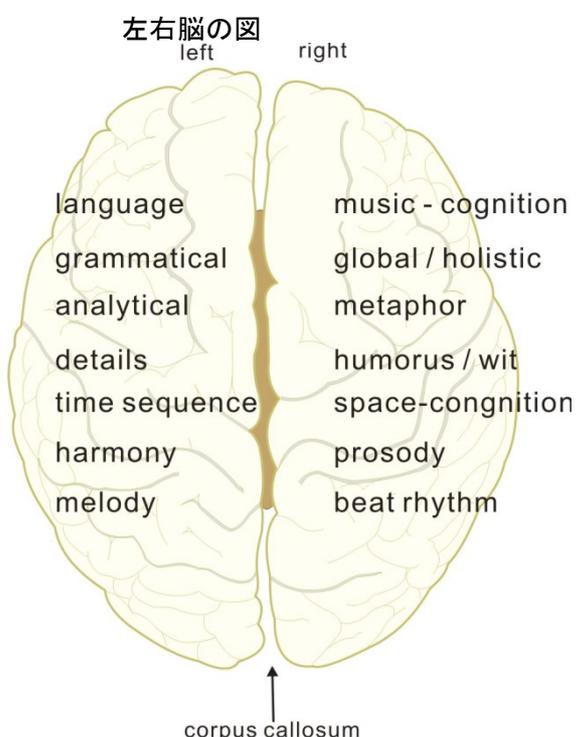
最後に、前頭葉と頭頂・側頭・後頭葉との間の解離/離断、すなわち、大脳皮質機能の前後間のsplitについて述べる。近年イングヴァールらによって開発された脳局所血流(rCBF)の研究 [Ingvar et al., 1974] によって、慢性統合失調症でこの問題が調べられた。それによると、脳血流量が前頭連合野では正常脳で調べた平均値より少なく、頭頂・側頭連合野では逆に多いことがあきらかにされている。局所血流量の変化(増減)が、代謝レベルひいては機能レベルの活動を反映すると考えると、統合失調症患者では、前連合野の機能が低下し、後連合野の機能が比較的亢進しているのではないか、とは言えないまでも何か正常と異なる「興奮」又は/および「抑制」過程が存在している可能性が想定される。この前連合野と後連合野とくに側頭連合野とを結ぶ連合線維(鈎状束、uncinate fasciculus)が統合失調症患者の脳で発達低下(lower anisotropic diffusion、拡散異方性異常)が認められることも、核磁気拡散テンソル画像(Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging、MRDTI)という白質(神経軸索束)の形成・発達程度を濃度で表示して調べる(物質に含まれる自由水プロトンのブラウン運動を検出・画像化する)最新の磁気共鳴画像解析装置によって明らかにされている[Catani et al., 2002, 2003; Kubicki et al., 2002]。

精神医学的考察

上に神経科学的に考察してきた①、②、③の3種の機能的離断(split)が生じたときにどのような臨床像が見られるであろうか。①の皮質・皮質下が離断されたときは、皮質からの抑制のきかない情動系の障害で能動的には統一がきかない、定型的、反射的、衝動的

な面が現れてくるであろう。②の両大脳半球間の離断としては、言語系と非言語系の情報の交換処理がうまくいかなくなると言葉や思考の連合弛緩や奔逸が見られ、認知の概念化が傷害されるであろう。③の前頭葉と頭頂・側頭・後頭葉間の離断では、能動性障害、自閉性、意欲減退などの徴候と結びついているであろう。臺(1979)がくりかえし指摘しているように、統合失調症(=精神分裂病)の精神は機能的にも常に離断しているわけではなく、今後解明されるであろう原因によって、時々機能的な意味で離断ないし切断が起こり、その結果として「現実離れ」した症状が表面化することがあるものである。側脳室の拡大や内側側頭葉の萎縮が認められるケースもあるが、決して脳組織に穴があいているとか、広範に組織が破壊されているという類の、ましてや遺伝的にのみ規定されているような“恐ろしい”“狂った”病気ではない。治療により、良くなる疾患である。治癒不能であるなどと世間の素人を相手に信じこませるような俗説に惑わされてはならない。

従来、言語機能を限られた特定域の皮質活動として解釈しようとしたり、また片側半球だけで(とくに右半球について)意識を持っているか否かというような議論があるが、元来人間の意識や言語活動というものは、空間認知、自我の存在の認識、概念の抽象化などを包含した社会的(communicative/geselig)で全体的なものであり、最近のfMRIの研究[Gold and Buckner, 2002; Kaan and Swaab, 2002]からも、これら高次の認知/認識は神経回路をベースとした系統(システム)的見方が重視されるべきことが提起されていることを付言しておきたい。人間の尊厳に関わる事柄については慎重であらねばならない。



Right and left hemispheres in the human cerebrum

It is generally said :

The left cerebral hemisphere is predominant in the comprehension of detailed expression, and the right hemisphere is in the comprehensive recognition of figures in the integration of Gestalt.

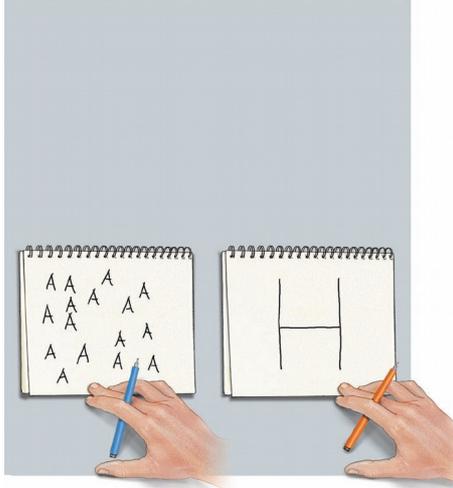
Left: Language, details, analytical, grammatical, time sequencing, harmony, melody,

Right: Interrelate in space, special cognition, music/emotion, humorus, beat

.....

In a classic experiment, Dean C. Delis of the University of California, San Diego, and his colleagues asked brain-damaged patients to study a picture of a large capital **H** made up of little **A**'s (*left*) and then redraw it from memory. The patients with damage to the right hemisphere (thus dependent solely on the left hemisphere) often simply scattered **A**'s over the page (*below left*). Patients with damage to the left hemisphere often just drew a large capital **H** with no **A**'s (*below right*). Thus, the human left brain characterizes stimuli according to one or a few details, whereas the right brain specializes in synthesizing global patterns.

Original picture is here, but cannot paste in good quality



左下図

左半球の機能、右半球障害患者
one or a few details
analysis analytic

右下図

右半球の機能、左半球障害患者
synthesizing, a global pattern
synthesis synthetic

症状論の生物学的領域への展開

MRI (Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像)

磁気と電波を利用して、あらゆる断面の画像を得る撮影方法

T1 weighted: (脳室一黒；白質・線維一白)

T2 weighted : (脳室一白；白質・線維一黒)

PET (Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影)

放射性薬剤を体内に取り込ませ、放出される放射線を特殊なカメラでとらえて画像化する。

SPECT (Single photon emission computed tomography, 単一光子放射断層撮影) (シングルフォトンCT、use single photon emitter of ^{133}Xe etc. for rCBF)

シンチグラフィの応用で、体内に投与した放射性同位体から放出されるガンマ線を検出し、その分布を断層画像にしたもの

cf. SPECT

MEG (Magnetic emissions graph, Magnetoencephalography 脳磁図)

空間分解能に優れている

CT (X-ray computed tomography)

DTI(diffusion tensor imaging)

NIRS (Near-Infrared Spectroscopy)

光脳機能イメージング

脳活動を非侵襲的に計測する方法にはさまざまな方法があります。とくにその中でも、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) は、認知や言語などの脳の高次機能の解明に大きな貢献をしています。しかし、fMRI は計測時に被験者は体、特に頭部を動かすことが許されず、自然な状態での脳機能の計測が難しい場合があります。これに対して、近赤外分光法 (NIRS) が近年注目されています。

NIRS によって得られた信号は、測定装置のノイズや血圧変動、心拍・呼吸による影響を含んでいます。

NIRS とは、近赤外分光法を用いて、大脳皮質の神経活動に伴い変化するヘモグロビンの相対的变化量を多点で測定し、画像化する脳機能画像診断法である。大脳表面に流れる血流の変化を得る。脳が活動することにより、脳内の酸素化ヘモグロビンの量が二次的に変化する。

脳活動に無関係な信号を取り除き、課題時の一般的な脳活動を評価する方法が必要です。そこで、離散ウェーブレット変換による多重解像度解析を用いて、NIRS 信号を図のように様々な周波数成分に分解し、課題に関連する信号成分を抽出し、さらにその信号を標準得点化して、課題時の一般的な脳活動を評価する方法を開発しました。

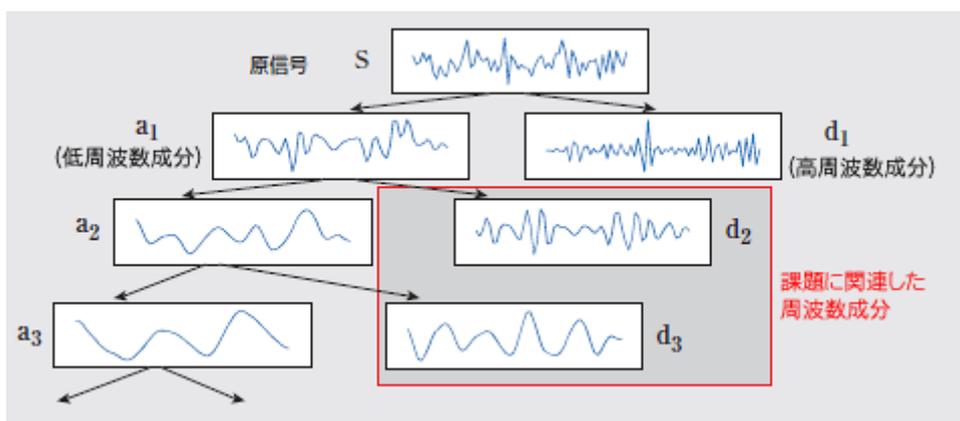
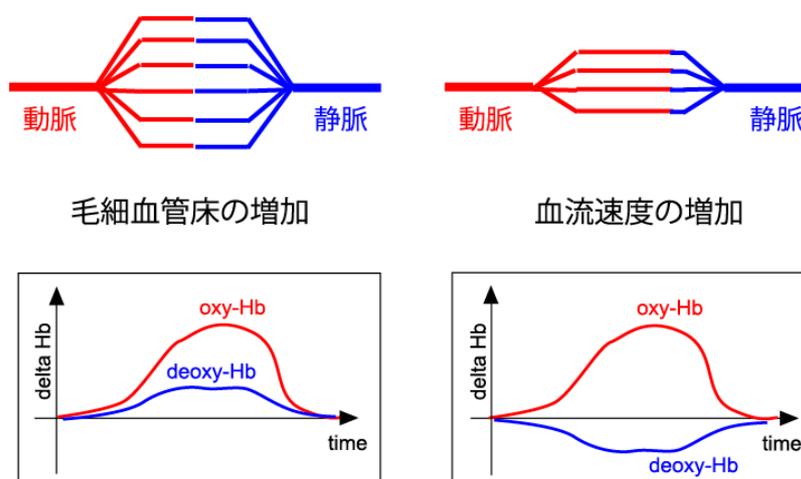


図 多重解像度解析

光トポグラフィにおける脳血流計測の意義

脳の神経活動時には、神経血管カップリングにより脳血管が拡張し脳血流が増加する。神経血管カップリングとは、神経活動時の酸素代謝およびグルコース代謝の亢進に伴い、脳血管が拡張し脳血流が上昇するメカニズムである。これに従い毛細血管も拡張するので組織に含まれる血液量が増加し、ヘモグロビンの酸化還元率も変化する。この現象は広く確認されているが、神経活動から血流増加に至る詳細なメカニズムはいまだに解明されていない。それにもかかわらず、この現象をとらえて神経活動の指標としようとするのが光トポグラフィであり、標準的な計測手段として確立されている。この脳血流の循環反応は、[Fig.](#)に示した血流速度の変化と血管床面積の変化という2つのメカニズムによる。

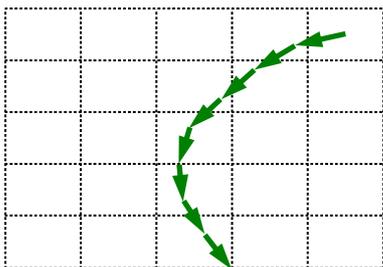
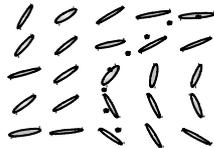


[Fig.](#) 脳血流変化のメカニズム (出典：自作)

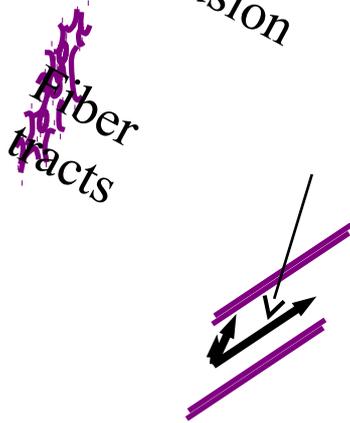
細静脈などの小血管では、血管速度の変化が主体で血管床面積の変化の程度は小さい。そのため脳循環が増加すると酸素化ヘモグロビン (oxy-hemoglobin : oxy-Hb) が脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-hemoglobin : deoxy-Hb) を洗い流すような変化となり、oxy-Hb は増加し deoxy-Hb は減少する。これに対して毛細血管では、脳循環増加の際に血流速度の増加を上回るほどに血管床面積が増加する。このため脳循環が増加すると oxy-Hb は増加するが、deoxy-Hb は必ずしも洗い流されるとは限らない。血流増加と血管床面積増加のバランスにより、増加・減少のいずれをも示すことがありうる。

Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging (MR-DTI)

- A non invasive method that uses MRI
- Measuring the diffusion phenomenon of water molecules in vivo
- Using motion-probing gradients (MPG) of multiple axes
- The magnitude of the diffusion can be described using a symmetric 3D ellipsoid method



Velocity of water diffusion



Diffusion tensor, fiber tracking

Diffusion of water molecules

- Parallel to fiber tracts : fast
- Perpendicular to fiber tracts : slow

Fiber tracking

- Finding the next step point to the direction of the largest diffusion at each step point
- Acquiring the numerical information of the feature of tracked fibers

Tractography

- Visualization of the tracked fibers

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だす方法で、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。

SZの精神生理学的異常（臺弘） 3知見

単純反応時間の遅延（物差し落としを捉えるまでの時間）「意」の末端の表現
 自律神経反応の過敏（血圧測定時の心拍の増加）「情」・・・・・・
 行動の選択自由の減退（乱数生成テスト）「知」・・・・・・

知情意想 の4機能：精神機能簡易試験 Low-tech test (Utena)

簡易客観指標 Utena's Brief Objective Measures: UBOM-4

DOR Degree of randomness 乱数度 知 思考転換の自由度

乱数生成テスト、完全乱数からの偏り（かたより）の程度は精神の不自由度を示す

。

PRD Puls-rate difference 心拍変動値 情 ストレス頻脈

RCT Ruler catching test (物差し落とし) 単純反応時間 意 尺度捕捉

独立変数と見做す

Baum drawing

描画法(バウムテスト) 想 表象・表現

DORの式

$$DOR = \frac{\sum_{i=0} \left| \frac{n_i}{Nr} - 0.1 \right|}{\sum_{j=-9} \left| \frac{n_j}{Nr-1} - \frac{10^{-|j|}}{100} \right|}$$

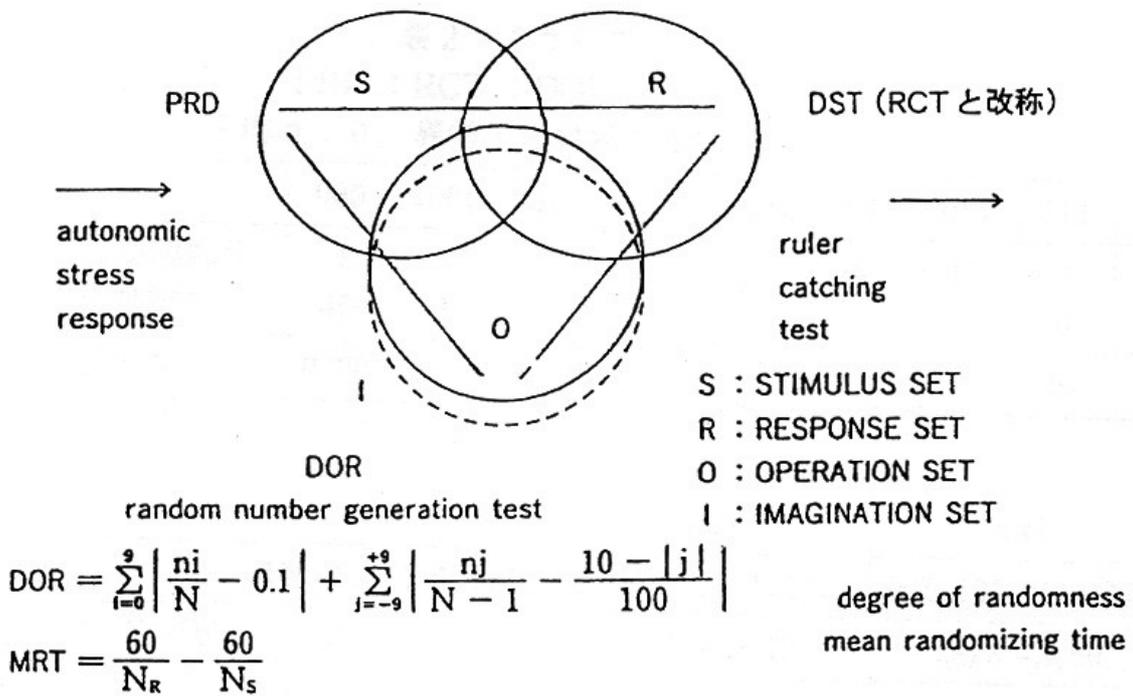
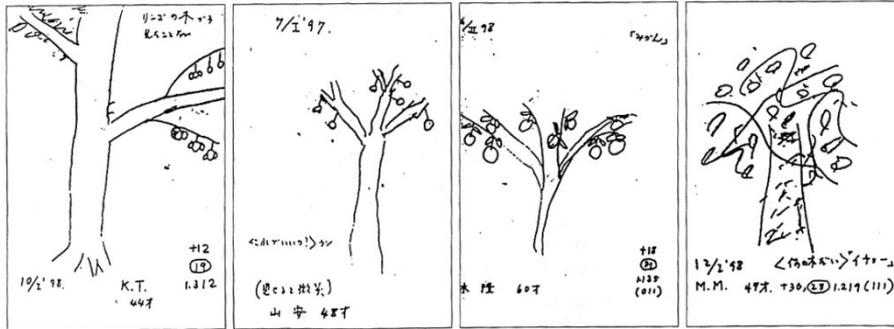


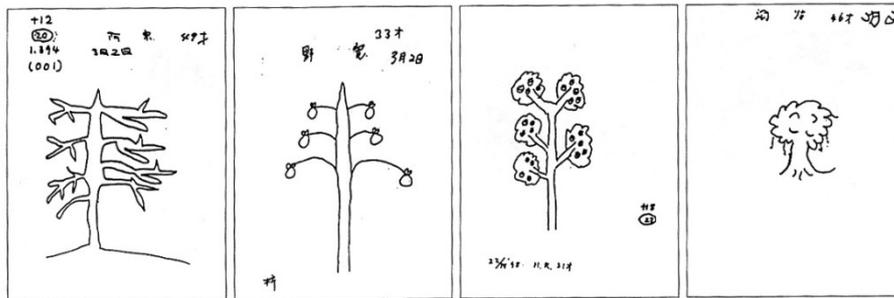
図3 精神機能地図の三角測量

Baum drawing

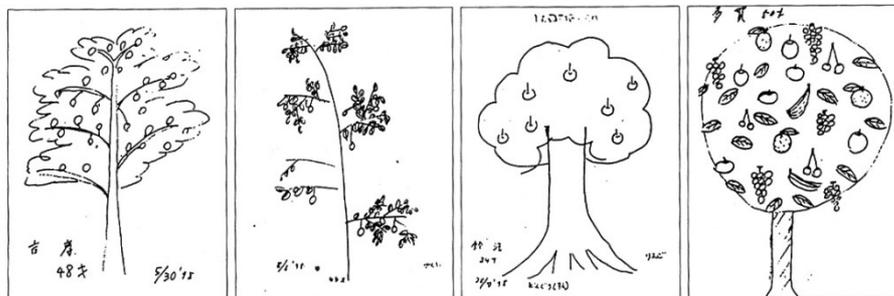
描画法(バウムテスト) 想 表象・表現
非言語的ゲシュタルト構成



異型画(1) (陽性画) (~10) C 漏洩・混沌画, 「つつぬけ」画とも称する。幹が「つつぬけ」(枝もすべて開放, 樹冠があっても天井が「つつぬけ」の場合を含む), 幹内外の相互漏洩を示唆するもの。幹と樹冠を含めて混沌とした形相を持つもの。



異型画(2) (陰性画) (~01) B 異型画(3) (1, 2の合併画) (~11) D 粗, 硬, 漠, 脆, 雑, 縮の特徴の2つ以上を持つもの。粗, 脆な1線幹はこれに属する。「つづまり」画, 「こわばり」画とも称する。



普通画 (~00) A (葉書大のメモ用紙を使うので「枠付け法」に準じるものである)。写生的具象, 漫画的図形, 説明的象形でまとまりを持つもの。丹念, 精細な1線幹を含む。異型画の特徴を持たないことを条件として, 筆勢の強弱, 粗密は考慮しない。

図1 バウム画の類型(文献7)より再掲

色彩融合 瞬間意識

Saitoh and Utena (2002) conducted “momentary color fusion test, MCFT”, following Efron’s fusion experiments (1973) in which the perception of yellow by the fusion of brief flashes of red and green lights (varying 5-100 msec durations) enabled us to infer the minimum time required for visual awareness. Only in a limited duration of 40-60 msec flashes of red and green, they found the difference of perceptions between the healthy and schizophrenic subjects, namely the former

recognized as a result of color fusion phenomenon as yellow, while the latter recognized as green due to the failure of color fusion and also because of the retrograde masking (backward inhibition), indicating possibly that different patterns of visual cognition exist between the normal and patient groups in this particular time window of moment consciousness ; 40-60 msec. They considered that illusion consciousness in the schizophrenia patients could take place during the "moment consciousness".



Diagram of Stimulus Micropattern : Saitoh and Utena used a set of nine micropatterns composed of brief red and green lights, in this order, with their duration equal to that of stimulus onset/offset asynchronies (SOAs) (5-100 msec) and as a reference one micropattern of simultaneous flashes of two lights with 10 msec duration.

colour fusion test , healthy vs schizophrenic subjects

We will be able to see the figure-1 for normal case in continuous colour fusion function such that we have

$$C.F.(D) = 47.6 - \{9.975 - (9.975)e^{-0.0998(D/10+0.7)}\}^2 \times e^{-0.01390(D-39)H(D-39)}$$



Figure-1 continuous colour fusion function

Next, we will be able to see the figure-2 for schizophrenia case in discontinuous colour fusion function such that we have

$$C.F.(D) = 47.6 - \{9.975 - (9.975)e^{-0.0998(D/10+0.7)}\}^2 \times e^{-0.01390(D-49)H(D-39)}$$

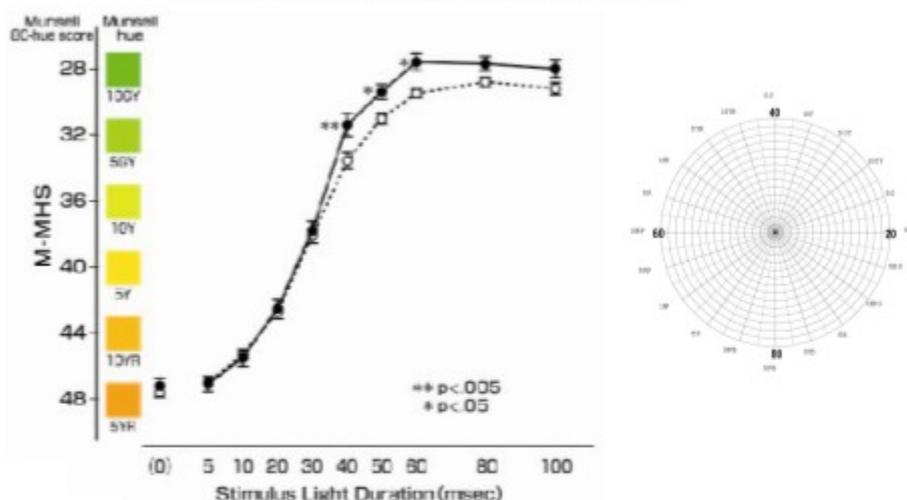


Figure-2 discontinuous colour fusion function

Results

- (1) The normal case in colour fusion is expressed by continuous function. However, the schizophrenia case in colour fusion failure is expressed by discontinuous function in spite of being the same type function.
- (2) The schizophrenia case is seen by that ignition content estimates 2.0 Munsell 80-Hue Scores, ignition time duration estimates 39 micro seconds and backward masking duration estimates 10 micro seconds from duration 39 to duration 49 micro seconds.

Munsell 80-Hue Score (MHS) of Schizophrenic Patients and Normal Controls in MCFT



Inter-individual Variations of Momentary Color Vision: M-MHS for Two Groups (Mean±SD)

	(M-0)	M-5	M-10	M-20	M-30	M-40	M-50	M-60	M-80	M-100
Schizophrenia (N=48)	47.2±3.8	47.1±3.0	45.5±3.4	42.5±3.1	37.8±4.9	31.4±3.8**	29.4±3.5*	27.6±3.8*	27.7±3.2	28.0±3.2
Normal (N=55)	47.6±2.7	47.0±2.1	45.3±1.9	42.7±2.6	38.1±3.7	33.6±3.3	31.0±2.3	29.5±2.5	28.8±2.3	29.2±2.3

**p < .005; *p < .05 (Kruskal-Wallis test)

結果

データから、計算結果は、duration = 39msec のとき、Schの方は、不連続で瞬間的に34.1から39.2へ量子飛躍する、すなわち、この発火現象の発火量は、5.1である（単位は、munsell 80-hue score）。しかるに、Normの方は、duration = 39msec のとき、連続的に量子飛躍する。両方とも、39から100までストレス緩和される。ストレス緩和されてもされなくても同じという不動点は、Normの方は、39だが、Schの方は、49で、39から49までの10msecは、あたかも、失われた時間のような感覚なのであろうか。

Normの方は、連続関数

Schの方は、不連続関数

関数系は、全く同型でパラメタは、唯一のちがいは、Normが39のところSchは49である。

この関数は、ベース関数が、ベルタランフィ成長関数 Bertalanffy growth(rate) function で、ストレス緩和関数 stress relaxation function R(D)を量子論で表現するヘビーサイド関数 Heaviside function（量子的飛躍を超関数で表す）で合成したもの。

ヘビーサイド関数を微分すると、量子力学のディラック関数 Dirac's delta function for quantum theoryになる。

ベルタランフィ関数 Bertalanffy function は、一般システム論（みすず書房）Karl Ludwig von Bertalanffy, "General System Theory", New York, 1968 参照。とくに、一般システム論（みすず書房）の「動物の生長理論」166頁以下

「もし、生物体が開放システムならば、その増加率、すなわち生長率 or 成長率 (GR, growth rate) は、 $dw/dt=GR=(合成)-(分解)+\dots$ の平衡方程式 (生長方程式) (cf. 図 7.8, p.170) であらわされる。」
 $GR=f_1(w)-f_2(w)$ 一般的に **アロメトリー (相対生長)** を使って近似的にうまく表せることが分かっている。

.....

このように、また、明らかにされるように、この CFT 研究の図表の表現には以下の 3つの概念が用いられている。すなわち、

- 1) Bertalanffy growth function、生長関数
- 2) **Rheology** (レオロジー、高分子物理学)・・・合成と分解；relaxation 応力、**ストレス緩和関数** stress relaxation function $R(D)$ / この中に Heaviside 関数が入っている。
- 3) 量子力学； $R(D)$ **を量子論で表現するヘビーサイド関数** Heaviside function (量子的飛躍を超関数 **hyperfunction** で表す)

瞬間色覚テスト "moment consciousness"

Crick, F. が注目した Efron R の色覚実験 以下のごとし。すなわち、被験者に赤と緑のフラッシュを 20msec ずつ連続してみせると黄色と知覚される。

後頭葉視覚野への入力で赤と緑と認識されるはずの刺激反応が、脳内の情報処理の時間的重複によって高次の統合を受け黄色の表象が生じたと考えられる。

後述される、簡易客観指標 Utena's Brief Objective Measures: UBOM-4

RCT (意 尺度捕捉) Ruler catching test (物差し落とし) による 単純反応時間検査によれば、正常平均よりも *10cm (45msec) 遅い人の行動には一瞬の遅れが認められる。時間単位としての

「瞬間意識」

の仮説を提唱した (Utena)。

物理学において実体的意味を持っているところの、時間認識の量子説が、生物学的にも意味をもつものとするれば、それは精神異常の理解につながりはしないだろうか？

*テレビや映画のこま送り現象 (ゲッシュタルト心理学の仮現運動視/見かけの運動視)

Utena's insight "moment consciousness" hypothesis,

Through clinical approach, Utena (2000) observed a momentary delay of 5 – 10cm (25 – 50 msec) in the action or speech of schizophrenic patients compared with the healthy person, when they were asked to perform a simple test, e.g. examining the simple reaction time test in seizing a dropping small-stick, which he discovered and named as "simple psychiatric functional test".

Utena considered as below :

① Apparent motion of Gestalt psychology (Wertheimer) tells us that time of one frame in TV or movies represents $1/25-30$ sec (33–40 msec) .

② Threshold value of flicker fusion is about 50 msec.

③ Color fusion test (successive red and green lights with certain interval of time) of Efron (1973) to be perceived as yellow is at intervals of below 20-25 msec.

④ experiments of “perception of causality” of Michotte (1963), i.e., randomly unrelated movement of two points can be perceived as having causal relationship with each other occurs within the event of 50msec.

Taking all these in consideration, Utena hypothesized that time conception of cognitive consciousness has a quantal unit with 25-50 msec duration and named it the "moment consciousness" hypothesis, and gave it an important psychopathological significance.

He thought that the phenomena in which experience of the illusion consciousness seen in the schizophrenia patients, and that auditory hallucination, e. g., could take place during the "moment consciousness". Furthermore, Gestalt collapse in the “Baum test” observed in schizophrenic patients, and functional disturbance of the gating filter of sensory inputs in psychophysiological experiments are noted to occur within 50 msec of the moment consciousness, analysis of which being indispensable in the study of “brain and mind” problem. For example, ① lack or decrease of the prepulse (forerunner) inhibition toward the p50 element (50 msec positive wave) of the event-related potential (ERP) of the following impulse, and ② excessive increase of backward masking (Breitmeyer, 1984) by the following stimulus against the prepulse impulse. It should be further investigated whether the "inversion of pattern recognition" (Yasunaga) is accomplished within the time of "moment consciousness" (Utena). If it turns out to be quite likely, the prospect of unifying neuroscience and psychiatry will be promising.

Through clinical approach, Utena (2000) observed a momentary delay of 25 – 50 msec in the action or speech of schizophrenic patients compared with the healthy person, when they were asked to perform a simple test, e.g. examining the simple reaction time test in seizing a dropping small-stick, which he discovered and named as “simple psychiatric functional test”. Utena considered as below :

① Apparent motion of Gestalt psychology (Wertheimer) tells us that time of one frame in TV or movies represents $1/25 - 30\text{sec}$ (33 – 40 msec) . ② Color fusion test (successive red and green lights with certain interval of time) of Efron (1973) to be perceived as yellow is at intervals of below 20-25 msec. Taking these in consideration, Utena hypothesized that time conception of cognitive consciousness has a quantal unit with 25-50 msec duration and named it the "**moment consciousness**" hypothesis, and gave it an important psychopathological significance.

Auditory hallucination could take place during the "moment consciousness". Also, the sensory gating deficit and excessive degree of the backward masking have been explained as the cognition disturbance of the schizophrenic patients, and these are phenomena/events occurring within 50 msec. Recently, Saitoh and Utena (2002) conducted “**memory color vision test, MCVT**”, following **Efron’s fusion experiments** (1963) in which the perception of yellow by the fusion of brief flashes of red and green lights (varying 5-100 msec intervals) enabled us to infer the minimum time required for visual awareness. Only in a limited interval of 40-60 msec flashes of **red and green**, they found the difference of perceptions between the healthy and schizophrenic subjects, namely **the former**

recognized as a result of color fusion phenomenon as yellow, while the latter recognized as green due to the failure of color fusion and also because of the retrograde masking (backward inhibition), indicating possibly that different patterns of visual cognition exist between the normal and patient groups in this particular time window of moment consciousness ; 40-60 msec. He considered that illusion consciousness in the schizophrenia patients could take place during the "moment consciousness".

When the brain is damaged, mental disorder appear as a consequence. How cognitive abnormalities such as illusion and hallucination are formed in psychotic patients ? Even to the layman's eyes, it is evident that loci of the mental disease, for instance in the schizophrenia, do not lie in the primary sensory areas nor in the primary motor cortex, not in the least in the brainstem/spinal cord, but do lie in the association cerebral cortex. Considering the symptomatology of cognitive disturbance, whether visual or auditory, it is the malfunction of seizing objects as a whole in a gestalt way, judging the value and meaning of surrounding events or objects referring to the previous memory.

.

The visual transmission time from the visual object to the following structures being estimated : to the retina (20-40 msec), the V1 (40-60 msec), the V4 (60-80 msec), the inferotemporal cortex (80-100 msec), the prefrontal cortex (100-130 msec) and finally to the primary motor cortex (140-190 msec) (Thorpe and Fabre-Thorpe, 2001). Thus, the transmission time from the retina to the association cortex, where cognition process is elaborate, is briefly 60-80 msec. This may well be the time required for the human brain to recognize figures/forms after detecting signals in the environments. Assuming that the time of perception / conception has a quantal unit with an approximate duration of 25-50 msec, it can be said that it requires about 1.0-1.5 units of "moment consciousness". This can be supported by the study of Sakagami et al. (1999a, b) who discovered that firing activities of the prefrontal neurons vary when monkeys observed visual objects, and that the changes are dependent upon the situations of receiving connotational meanings of the stimuli. Disturbance of cognitive control in schizophrenic patients may well be caused by abnormalities of the context processing of incoming information.

知覚関門（フィルター）障害 *sensory gating deficit

後発刺激の事象関連電位（ERP）の P50 成分（50msec 陽性波）の抑制が（正常者ではみられるのに）SCZ では起こりにくい。

MMN mis-match negativity

ミスマッチ陰性電位：SCZ で MMN の振幅が低下している。

事象関連電位の一つで標準刺激（聴覚刺激）から偏差（odd）した刺激に対して現れる自動的・前認知的な感覚過程（注意機能）を反映する。

また、*Backward masking 逆向き抑制/逆向きマスキング（連発刺激のときの）SCZ で起こり易い。これも 50msec 以内に現れる。？

連発刺激のときの後発刺激による先発反応の抑制。

PPI : Prepulse inhibition 前パルス抑制

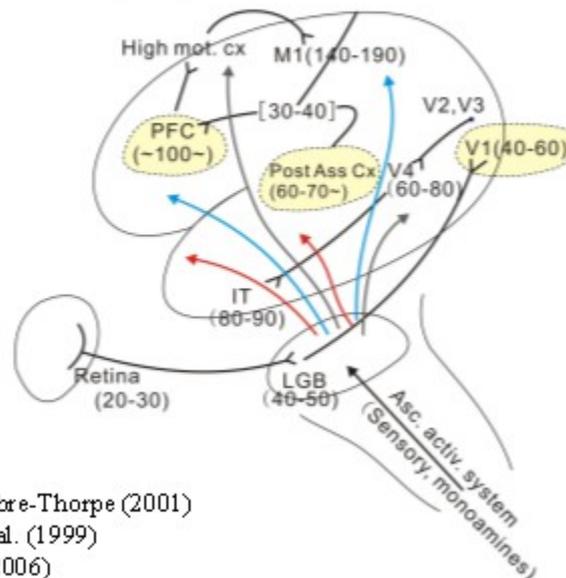
SCZ で prepulse による驚愕反応の抑制の程度が減弱している。これは意志が関係していない純粋な生理学的レベルの所見であることは重要である。50msec 以内？

SCZ における 解離と照合障害

解離とは、一連の機能系が他から隔離して支配的となり、他の機能系への「転換可能性」が制限される状態を言う(後出)。SCZ で照合機能が障害された結果、過去と現在、表象と知覚とが融合して、ときに恐怖の感情に支配されて思考の混乱状態が現れる。

メモ： 陰性症状—要素機能の積み上げ計量的指標
陽性症状—全体総合的な表象系の機能

Visual impulses travel in the Brain (unit: msec),
To explain visual perception and "moment consciousness"



Thorpe & Fabre-Thorpe (2001)
Sakagami et al. (1999)
Kawamura (2006)

As stated above, the sensory gating deficit and excessive degree of the backward masking have been explained as the cognition disturbance of the schizophrenic patients, and these are phenomena/events occurring within 50 msec. Recently, Saitoh et al. (2002) conducted "memory color vision test, MCVT", following Efron's fusion experiments (1963) in which the perception of yellow by the fusion of brief flashes of red and green lights (varying 5-100 msec intervals) enabled us to infer the minimum time required for visual awareness. Only in a limited interval of 40-60 msec flashes of red and green, they found the difference of perceptions between the healthy and schizophrenic subjects, namely the former recognized as a result of color fusion phenomenon as yellow, while the latter recognized as green due to the failure of color fusion and also because of the retrograde masking (backward inhibition), indicating possibly that different patterns of visual cognition exist between the normal and patient groups in this particular time window of moment consciousness ; 40-60 msec. Furthermore, there may

have the possibility that “Phantom space” that generates “Inversion of recognition pattern (Yasunaga, 1987)” in the schizophrenic experience is present in a restricted time window of “moment consciousness (Utena, 2000)”.

In clinical observation, some patients have evident hallucination and delusion/illusion (Wahnwahrnehmung), while others have ambiguous abnormal feeling. In the structure of mind of schizoid or normal person, it may be possible that the recognition pattern of A→B and B→A (Yasunaga, 1987) is present in the moment consciousness (Utena, 2000). Ambivalent feelings develops in the adolescence and pathological ambivalent symptoms appearing in the schizophrenic patients may be caused by subjectively deviated feeling, akin to the conversion, of perception in a limited moment of consciousness not inconsistent with each other.

統合失調症の動物モデル DA 仮説 他

ドーパミン受容体の過敏状態の形成（臺）

ラットにアンフェタミンやメトアンフェタミンを注射して実験的に統合失調症類似の症状を呈するモデル動物を作成することが行なわれてきた[Utena, 1961]。大量の薬物の投与を受けた動物（ラット）はアンフェタミン常同症と称される咬み、嘗め、嗅ぎなどの常同行動を反復して現わし（他の行動は抑えられてしまう）、また、これらの動物は薬物を反復投与すると少量であっても常同症が起りやすくなる。サルにメトアンフェタミンを長期に少量投与したときには、「のぞき」や「体いじり」などの異常行動と共に“自閉症”を思わせる社会行動の減少が現れる。生物学的には共通の受容体（レセプター）の関与、すなわち、ドーパミン受容体の過敏状態が形成されたと考えられた。薬理的に薬物耐性の反対の現象という意味で「逆耐性現象」という呼称が使われているが、これは、臺が統合失調症と中枢刺激剤（慢性覚醒剤）中毒による精神病との再発機制的酷似や、再発のし易さなどの症状を以前に経験したという生活史がその後の病状を準備するようになったという意味で提唱した、行動学的レベルの概念である「履歴現象」という言葉と深く関連するものである[臺、1979]。この言葉はいわゆる「易再発長期記憶」と結びつけることを可能にするもので、その先見性に思いを致すべきである。

現在は、以下のことが常識として“一応”理解されている。すなわち、アンフェタミンは過剰ドーパミンの作用と同様に（アゴニスト）、ドーパミンの受容体を刺激し、過敏な状態にする。統合失調症患者の陽性症状を軽減するクロルプロマジン系の薬物は、ドーパミン受容体の遮断薬（ブロッカー、アンタゴニスト）として作用し、その投与によってこれらの実験モデル動物の症状も緩和される。

最近西川らによって、この統合失調症の実験モデルを作成する際に、薬物投与をうける動物の年齢（時期）と薬物への依存性が検討された。その結果、まさにヒトの思春期に相当すると考えられる生後3週（をやや過ぎた）位のげっ歯類（マウスやラット）に薬物が投与された時、動物は統合失調症様症状（異常行動など）が誘発されやすくなることが示された[西川ら、1997, 2000, 2002]。以下にそれらの研究を紹介する。

ドーパミン神経伝達の亢進（陽性症状）とグルタミン酸神経伝達の低下（陰性症状）

複雑多岐にわたる統合失調症の症状は、幻覚、妄想、思考障害などを主体とする陽性（もしくは産出性）症状と、自閉、会話の貧困化、感情平板化、意欲の減退などを主体とする陰性（もしくは欠陥性）症状の2群に分けられる[Crow, 1980：統合失調症をこの症状の有無に基づいてI型とII型に分けることを提案した、いわゆる2症候群仮説で、この陽性、

陰性の呼称は明らかにジャクソンの影響をうけている]。病態生理学的観点から、陽性症状は脳内ドーパミン神経伝達の亢進、つまり D2, D4 受容体の過敏性反応 (hypersensitivity) が、陰性症状は NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体の低感受性となるグルタミン酸神経伝達の低下が関与すると考えられている。

統合失調症の神経発達障害仮説

なお、統合失調症の病因として、脳の器質的変化、すなわち形態学的ならびに組織病理学的変化が最近数多く報告されており、その内で、神経発達障害仮説が提唱され、胎生期に始まり、生後から思春期、青年期に至る異常遺伝子の発現、様々な要因によるストレスの液性伝達機構を介した影響などを含む神経発達過程における障害が考えられている。実験統合失調症モデル動物を作成する方法として、統合失調症様症状発現薬のうち、覚醒剤であるメトアンフェタミンなどのアンフェタミン類やコカインは抗精神病薬反応性の陽性症状を発現させる。他方、フェンサイクリジン(PCP)をはじめとする NMDA 型グルタミン酸受容体(NMDA 受容体)遮断薬は抗精神病薬に抵抗性の陰性症状をも (陽性症状と共に) 引き起こす。また、実験動物ではこのような薬物を投与することによって生じる行動ならびに分子生物学的変化が、その発達段階によって大きく変化することが判っている。たとえば、幼若期 (生後 1~20 日) のラットでは生後 25 日以降の成熟期とは異なり、メトアンフェタミンによる逆耐性現象が生じない。

発達依存的に抗精神病薬に応答する遺伝子の検索 (西川)

このような事実をふまえて、西川らはメトアンフェタミンに対して発達依存的で抗精神病薬によって抑制される応答性をもつ遺伝子を検索した。統合失調症の多くが、脳が成熟する思春期以降に発症するという臨床的事実と上記の「思春期」動物を対象とした実験の結果を勘案して、統合失調症では脳内のある種の情報システム系になんらかの障害が起きていると考えた。この情報システム系を支えるものは、ある一定の神経回路 (網) の活動に他ならない。このシステムないし神経回路は幼児期から思春期にかけて脳が発達する時期に一致して発達し、成熟を遂げるといふ事象に関連すると考えられる。彼らは、ラットにメトアンフェタミンを急性投与した際に指標として発現誘導せしめた転写制御因子をコードする最初期遺伝子の一つである *c-fos* の脳内における発現パターンが、幼若期と成熟期で異なることを見出した。とくにその発現様式が大脳皮質および線条体で大きく異なっていた。

このことは大脳皮質と線条体が行動感作のシステムに関係が深いことを示唆している。このようにして行動感作成立後の臨界期以後にメトアンフェタミンに応答し、逆耐性現象に深く関与する遺伝子群を検出し、クローニングし、選択し、それらの候補遺伝子の全構造を決定した。西川らはこの発現が増加すると考えられる新規の遺伝子転写産物を **methamphetamine-responsive transcript 1 (mrt 1)**, **mrt 2** および **mrt 3** と名づけた。現在 **mrt 1** を解析中で、これから特異的抗体を作製し、それらの抗体を使って **Mrt 1** 蛋白の脳内局在の分布を調べた。その結果 **Mrt 1** 蛋白の 1 つのイソフォームは脳内のシナプトゾームに多く存在し、これが成熟期に覚醒剤に応答する **mrt 1mRNA** の翻訳産物であることを明らかにした (Kajii et al., 2003 ; Fujiyama et al., 2003)。

これに加えて、西川らはいくく最近、発達依存的にフェンサイクリジンに応答を示す遺伝子群 **prrt1(PCP-responsive transcript 1)** をクローニングしており、さらにメトアンフェタミン応答性の **mrt** 遺伝子と共にヒト相同遺伝子をも同定しているので、今後これらの遺伝子の変異と精神疾患との関連が究明されることへの期待は大きい。

先にグルタミン酸 NMDA 受容体の遮断薬 (フェンサイクリジンやケタミンなど) が動物に統合失調症様 (陰性および陽性) 症状を引き起こすことを述べたが、この統合失調症モデル動物実験を行なう中で、西川らは NMDA 受容体の機能を上げるグリシン調節部位に結合

して強い作用を示す D 体のアミノ酸、D セリンが脳内、とくに大脳皮質、線条体、海馬などに多く内在性の物質として選択的に存在していることを明らかにした。この物質は生体内で L セリンからラセマーゼ（ラセミ化酵素）の働きによってラセミ化されるが、おそらくグリア細胞から放出されるもので NMDA 受容体、とくにサブユニット NR2B と分布が酷似していることから、この内在性物質である D セリンは皮質・線条体系回路内の NMDA 受容体を調節していると考えられる(Tsuchida et al., 2001)。

.....

Animal models of Schizophrenia (in English)

Generating an animal model which represents schizophrenia-like symptoms has been carried out, by injecting amphetamine or methamphetamine into rats (Utena, 1961...). The rats which received drugs repeatedly became intoxicated, and displayed some stereotyped behaviors such as biting, licking, and grooming; so called amphetamine stereotypia, while other types of behaviors were suppressed. Furthermore, they became afterwards inclined to display similar symptoms, when the drugs were administered repeatedly even at low doses. Likewise, when monkeys received methamphetamine for a long period, they exhibited abnormal types of social behavior resembling the symptom of autism together with particular manners of peeping and body-scratching(1960s-70?). It was thought biologically that hypersensitivity of dopamine receptors was formed.

Pharmacologically, this is called as "reversed tolerance phenomenon" in the sense that it is reversed to the drug tolerance. This terminology is deeply related to the term "remembrance of the previous history" advocated by Utena (1979) in the meaning that previous histories of schizophrenia and/or drug-intoxication are likely to prepare the readiness of recurrence in inducing the symptoms of the disease and the stimulant-intoxication.

Repetitive uptake of amphetamine, similar to the over-dose dopamine, stimulates dopamine receptors (as an agonist), resulting in the hypersensitive state to the drug. Medication of chlorpromazine acts as a blocker or antagonist to the dopamine type 2 receptors and thus effective for the mitigation of positive symptoms of schizophrenia as well as for the abnormal psychic states of experimental animal models.

Recently, the relationships between the dependency to the drug and the age of experimental animals have been examined by Nishikawa and his coworkers(2002?). It was found that rats in puberty are most likely to show schizophrenia-like symptoms after repetitive administration of the drugs. The age of the rats used in the experiments were postnatal days of 25 and afterward, the periods of puberty and young adolescence. At synaptic levels, amphetamine activates dopamine (DA) receptors and produce positive symptoms of schizophrenia, while phencyclidine (PCP) blocks the NMDA type of glutamate receptors and exhibits negative symptoms. The former is said to be reactive and the latter is resistant to the anti-psychotic agents/medicines.

In experimental animals, behavioral and biological abnormalities induced by drug injections showed apparent changes according to the developmental stages. For example, unlike the period of maturity (after the postnatal day 25), the reversed tolerance phenomenon by methamphetamine does not occur in the juvenile (newborn) rats (at postnatal days -21).

Based upon these data, Nishikawa and colleagues searched for genes, whose activation is dependent on the development by injection of amphetamine and also are responsive to anti-psychotics. These genes can be closely involved in the reverse tolerance phenomenon. Considering the fact that schizophrenia in many cases develops after the age of a certain degree of brain maturation; puberty, it can be thought that some kinds of disturbances are occurring in the neural network system in the brain, particularly in the forebrain. The neuro-circuitry develops in the course of maturation from the infancy to the puberty and adulthood. The pattern of expression of c-fos genes; immediate early genes, in the striatum and the cerebral cortex was conspicuously different between mature and immature brains (Nishikawa et al.,). The cloning of the genes and formation of antibodies will further promote the study of the schizophrenic brain.

The human brain becomes mature as it develops from the baby/childhood to the puberty/adult. Neuronal processes develop, and glial cells(oligodendrocytes) mature to form myelin in the brain. Various types of neuronal circuitries in the brain are activated and strengthened by means of active and passive interactions with environment through communication and co-working in the society. Thus, in the process of constant activation of neural networks in the cerebral cortex, based on the mechanical basis of the conditioned reflex, particularly with the help of the second signal system, people can be educated intellectually and emotionally. This is the fundamental basis of human activities to create art, music and science.

When the brain is damaged, mental disorder can appear as a consequence. How are cognitive abnormalities such as illusion and hallucination formed in psychotic patients? It is evident that loci of the mental disease, for instance in the schizophrenia, do not lie in the primary sensory areas nor in the primary motor cortex, not in the least in the brainstem/spinal cord, but do lie in the association cerebral cortex. Considering the symptomatology of cognitive disturbance, whether visual or auditory, it is the malfunction of comprehending objects as a whole in a gestalt way, judging the value and meaning of surrounding events or objects referring to the previous memory. Patterning of the stimuli from environments, the conceptualization or generalization of ideas, and the building up the stream of thought, these are the products of recognition mechanism, the central role of which is presumably the activities of the linguistic center in the brain.

.....

履歴現象と機能的切断症状群

cf. 臺、1979

Hysteresis and functional Disconnection ---A Biological Theory of Schizophrenia

前頭前野、前頭葉の腹内側部および眼窩部、上側頭溝および回の領域、紡錘状回、扁桃体を結ぶこれらの神経ネットワークの構成は、「社会脳」の認知・情動機能を支える生物学的基盤をなしており、その機能低下は社会性の獲得障害として自閉症との関連が検討されている(Baron-Cohen et al, 1999; Bachevalier, 2000)。なお、臺(1979,1991)によって指摘された統合失調症にみられる「履歴現象」、すなわち想起される記憶内容が新たな情動反応と結びついて病状が再燃することは、この「社会脳」の主要な要素である扁桃体の機能的役割りを再認識させる。(重複あり)

なお、数頁前の記載「ドーパミン受容体の過敏状態の形成(臺)」を参考のため再び採録する。即ち以下の.....間の「」

.....

「薬理学的に薬物耐性の反対の現象という意味で「逆耐性現象」という呼称が使われているが、これは、臺が統合失調症と中枢刺激剤(慢性覚醒剤)中毒による精神病との再発機軸の酷似や、再発のしやすさなどの症状を以前に経験したという生活史がその後の病状を準備するようになったという意味で提唱した、行動学的レベルの概念である「履歴現象」という言葉と深く関連するものである[臺、1979]。この言葉はいわゆる「易再発長期記憶」と結びつけることを可能にする。」

.....

以下に、臺、1979 「履歴現象と機能的切断症状群」精神医学 21(1979) 453-463 から:

抜粋する:

SZにみられる再発のしやすさを、SZ症状を経験したという生活史が、その後の病状の再現を準備するようになったという意味で、「履歴現象」とよぶ。前述した所を反復すれば、

それは、1) 後天的におこった現象であり、2) 気分状態依存性学習過程であり、3) 過敏状態の成立であり、4) 正のフィードバックで制御を失う状態であると言える。これは生来性の欠陥とは異なり、また一過性の反応として過ぎ去るものでもないから、SZを疾患として規定する上で重要な要件となるであろう。・・・・・・

履歴現象はSZだけにある特有な現象ではない。現に薬物依存にも見られる・・・・・・

機能的切断症状群 解離現象と照合障害、離断症候群とも、「超皮質」症候群（古典的大脑病理学者 曰く）、大脳連合野間だけに限らず脳幹、辺縁系への関与も含めて拡大解釈するもあり、機能的切断は器質的切断とう異なる。一過性、挿時的、概して回復可能な形で出現し、また消失する。いや、両者の本質的差異は、時間的経過よりも、調節的変換機構との連関の有無にある。SZにおいては、履歴現象がこの変換を規定すると考えられる。・・・・

切断症状群 Disconnection syndrome には、解離現象と照合障害の2面を区別することができる。（原著、臺、1979、456頁右欄、）

解離とは、一連の機能系が他から隔離して支配的となり、他の機能系への転換可能性が制限されることを言う。・・・・

照合障害とは、

認知面では

記憶面では

思考面では

行動面では

総じて脳内の情報処理過程の内、異同 (= or) の判別を明らかにする機構の障害を指
≠

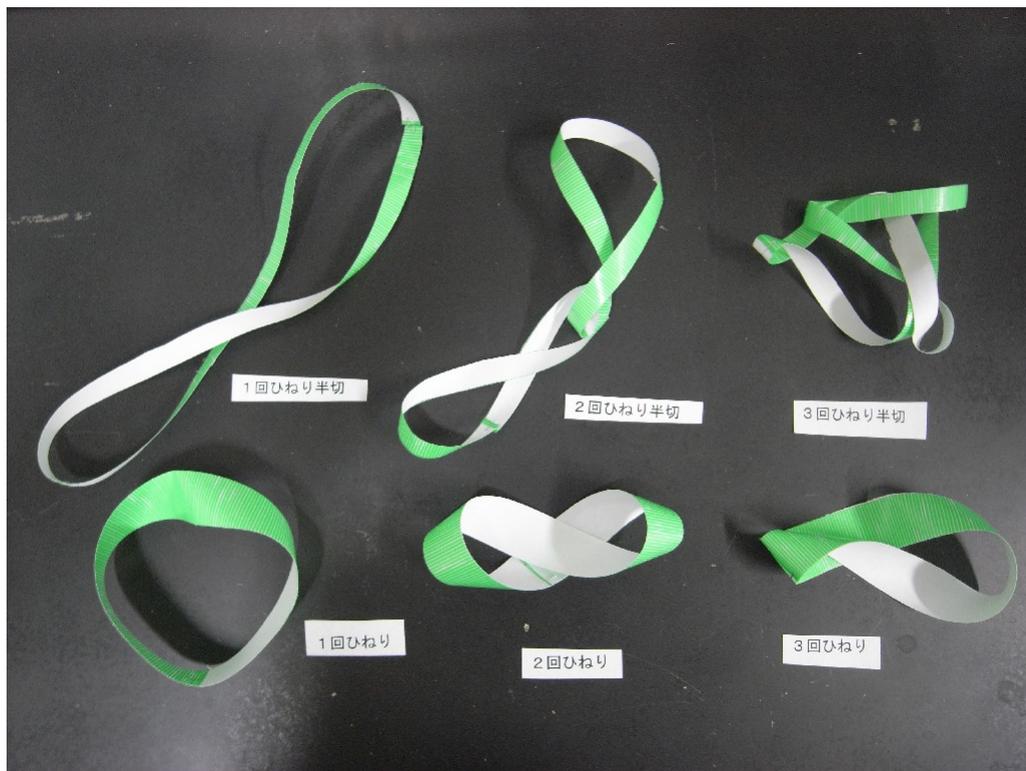
す。照合障害は自他の精神活動の了解、「わかること」と「わからないこと」の認識に、最も基本的な意味をもつ障害であるといえる。

(後述 詳しくは 別項 「照合」参照せよ)

Disconnection syndrome
Norman Deschwind

自閉的な自我障害 M e b i u s

「メビウスの輪」現象 (山中康裕) と 自他意識障害の「つつ抜け図 (Baum test)」
(長井真里)



精神医学 54/4 (2012) 369-381, 「精神科医の仕事と私の人生」 臺弘著

第107回日本精神神経学会学術総会 2011年 October, 26,27, 特別講演より
 一本のテープを180度ひねってねじれた輪を作る。すると、内外、自他、表裏の平面がつながって現れる。

すなわち、輪の外側の表面をなぞると自然に輪の内側に入りこみ、それをなぞると輪の裏側に出て、裏側をたどると出発した元の外側に戻る。

ここでは内外、表裏の両面が連続した空間になっている。これは自他の判別を失った位相空間と相い似た（相似・相同？）現象（形態）とみることができよう。

180度ひねって幅を半切すると瘤「(こぶ)Knoten」が生じる。この瘤を解くことは難しい。連続した位相空間が二重の交叉平面を持つ異なる次元を形成して、非（不）連続となり、瘤（新生の環 two rings）が元に回復する柔軟性を失う。治療抵抗性となる。この際の「半切」される経過ないし過程は何を意味するか？非社交性か？不可逆的な自他の分離か？この進行を食い止める（防ぐ）ことが 症状の慢性化に歯止めをかける、緩和することであろうか？

安永理論

安永理論 Inversion of recognition pattern

Phantom theory or hypothesis (H. Yasunaga, 1972,1987)

According to Yasunaga (1972, 1974, 1987), the principle pattern of recognition: in terms of the concept, $A \geq B$ in healthy normal person is apparently reversed in schizophrenic patients, and way of the talking of his own experience apparently inversed, which can be described as $A < B$. It is so-called the theory or hypothesis of "inversion of patterns". As Wauchope (1948) describes, the "pattern" is a form of representation meaningful for living things, that is, a pair of fundamental categories in the description of the world of experience. Below, shows several examples of the pairs (concepts A and B, either of which predominant to another), namely, self \rightarrow other, quality \rightarrow quantity, whole \rightarrow part, life \rightarrow matter, unity \rightarrow difference, life \rightarrow death, etc. The concept of these patterns is established or materialized within a moment and can be understood that there are common, logical symmetrical/asymmetrical correspondence among these pairs. In the case of $A \rightarrow B$, A is logically predominant to B. That is, provided that A is the starting point of lively-experienced understanding, then the concept that B is not A is logically understandable. For example, "self" is basically understandable in living conditions as the principal starting point, so "other or otherness" is understood as "not self". When the situation is reversed by predominance over B of A expressed in what we call schizophrenic experience, the predominance between A and B must be reversed also in the logical expression of patients. The patterns of $A \rightarrow B$ structure occurring in the normal person differ in schizophrenic persons, in whom the pattern is unconsciously inversed having structure like $B \rightarrow A$. It is a paradoxical experience which healthy subjects can never "nachleben". Yasunaga explains that in the direction $A \rightarrow B$, the relation is contingency and spread divergently as plural arrows, whereas in the direction $B \rightarrow A$, the relation is of logical necessity and has tendency to converge upstream to the single origin. Most obviously, the category pair of this asymmetry would be the pair of life \rightarrow death, explaining as in the followings : death is perfectly expressed by "no longer living". However, "living" can never be expressed sufficiently by "not dead/not yet died". Nobody knows by experience what "death" really is.

Yasunaga explains further: experience in healthy subjects can generally be expressed by $A=B$. Namely, subjective mental activity is in good accordance or harmony with the pressure of existence from the outer world, and since the major premise of logical precedence of A is maintained, the conscious image of cognition is for oneself firm and able to check whether real or illusory. By contrast, in schizophrenic type of hallucination (mainly auditory hallucination), external B turns into an obvious premise to which subjective A can barely be correlated, being in accidental and conditional states, in spite of normal consciousness and intelligence ("Mental Geometry", by H. Yasunaga, 1987, Iwanami). In the life of healthy subjects, there is always a proportional constant between the amount of physical amount of stimuli from milieu and the physiological threshold when organisms receive the stimuli. In the mental state of schizophrenic patients, however, the proportional constant changes in the process of illness and the patients are not able to perceive the morbid changes. In such situations, the patients perceive the outer stimuli with the normal standard of the premorbum proportional constant, thus causing abnormal recognition; illusion or hallucination. Predominance of the subjective activity momentary changes, and deteriorate so as to be subordinate to the predominance of the external world in the sensory cognitive function.

In summary, the pattern of recognition or sensory images in schizophrenic person is lacking some sort of reality and phantom-like, due to the inversion of recognition expressed by $B \rightarrow A$

される。統合失調症の症状は、このような状況において統合失調症者がなお病前に保持していた比例定数で発症後の体験を評価し続けることによる一種の錯覚として捉えられている。この状態では、主体的能動性が外来性優位・主体性従属の知覚・認知の作用機構へと瞬時的に変質されているとみなされる。すなわち、統合失調症者の知覚は健常者のそれがA→B構造とすれば、B→A構造になるというように体験の原則であるところの「パタンの逆転」が起こっているというのが安永によって提唱された「ファントム理論ないし仮説」である。

.....

受動的体制化と能動的体制化（鹿島）

以上とも関連して、統合失調症における症状、とくに「自－他」の形成機構について、前田と鹿島（2003）は神経心理学的考察を加えた。彼らは高次視知覚検査法（グラフィック・ロールシャッハ・テスト－慶應法）なるものを考案して調べた結果、知覚を体系化し、対象の意味するところを分析・総合する過程の中で、「能動的な認知的制御」なるものを重要視した。そして、対象を能動的かつ主体的に捉えること条件として、2つの「top down control」、すなわち能動的変換(active shifting or switching)と能動的分節化(active segmentation)が十分に機能していることと考えた。以下に彼らの見解をそのまま引用して示す。

「統合失調症において、前述の能動的な認知的制御が動的な機能不全状態にあれば、能動的に「全体」－「部分」関係を体制化することは困難となり、能動的体制化(active [top down] organization)を諦め、やむをえず受動的体制化(passive [bottom up] organization)に身を委ねて刺激拘束的な' data-dominated response'とするか、あるいは、あくまでも能動性を堅持しようとして能動的体制化を病的に肥大させて、能動性については安全性が高いが刺激をほとんど無視した' concept-dominated - response'とするしかないであろう。このようにして体制化された新たなアスペクトは異常なものであり、他者との共有は困難であることは言うまでもない。」

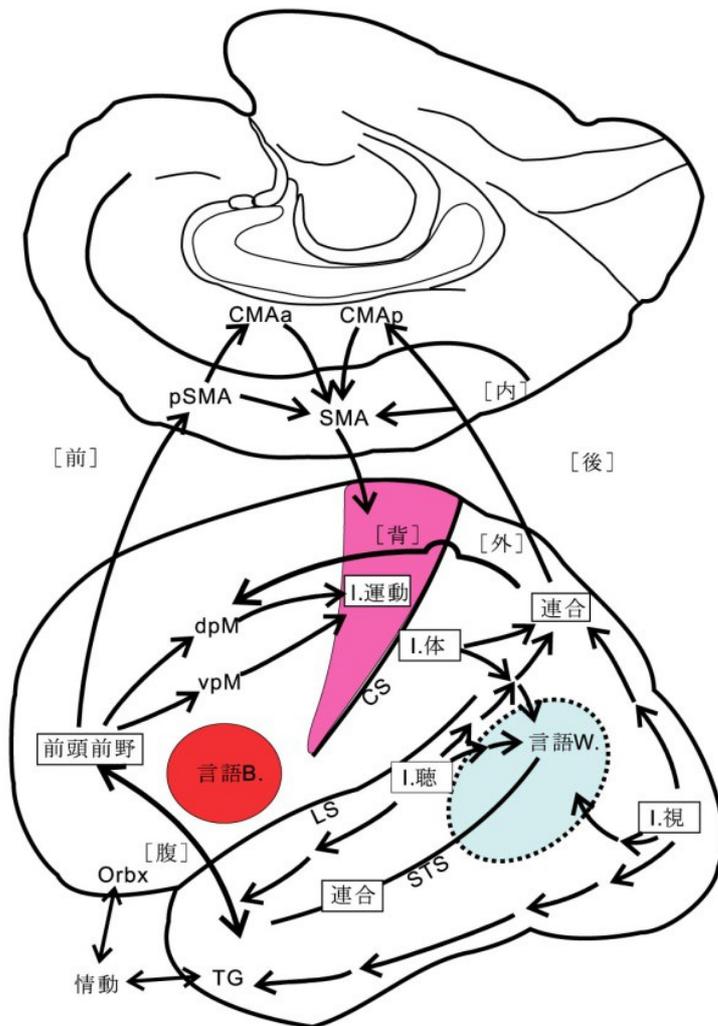
「統合失調症において、能動的な認知的制御が動的な機能不全状態にあれば、能動的体制化を病的に肥大させて機能させている場合、いったんは、より「表象的な」アスペクトを想起するものの、能動性が不安定であるために、主観的体験としてはアスペクトに伴う「自」－「他」帰属性に関する感じが変化し、「他」性を帯びるようになる。結果、思ったそばから思ったように世界が彩られてゆくという特異な体験（妄想知覚）となっているものと「了解」される。安永（1979）が言うように、「表象」が「知覚」化してしまうということである（「表象」の擬「知覚」化）。一方、能動的体制化を諦めて、あえて受動的体制化に身を委ねて居る場合には、主体の自由意志の下に知覚することは不可能で、他ならぬ「私」が「対象」を知覚しているという実感はなくなってしまうものと「了解」される（この時点で、もはや知覚体験とはいえない）。体験には「自」－「他」帰属性という属性自体がなくなってしまうっており、「自」－「他」未文節の一なる体験となっている。これは、まさに‘離人症’状態といえる。いずれにしても、他者とのアスペクトの共有は叶わず一人異質な世界に住まうことになるであろう。以上のように、能動的な認知的制御の動的な機能不全状態から統合失調症の病的体験についても「了解」可能となる。」

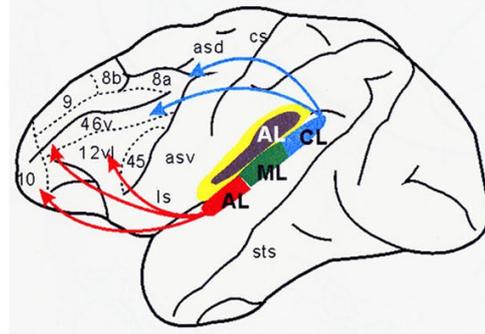
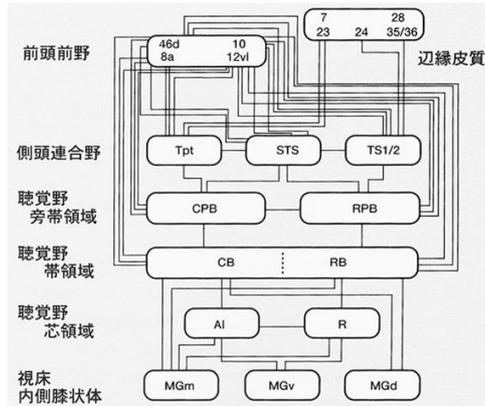
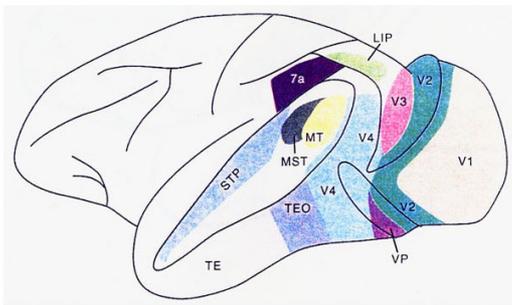
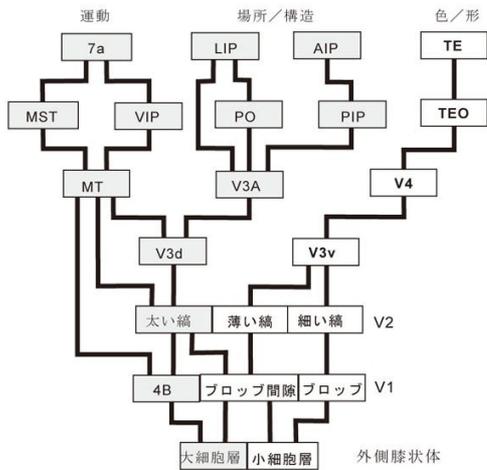
.....

Auditory system and visual system 視聴覚

Common features in visual and auditory functions in music and arts

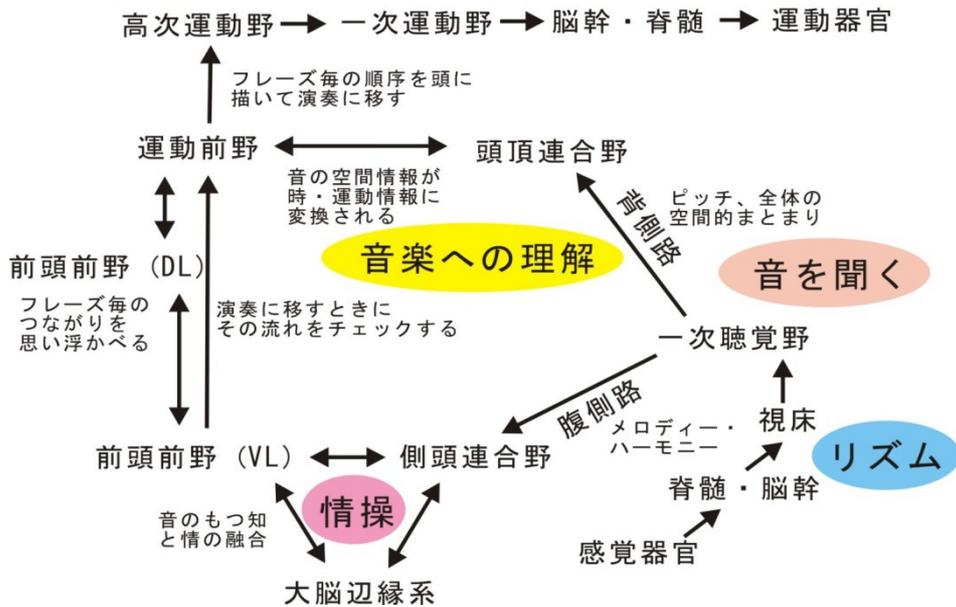
In the auditory system, it is also possible to consider the system as composed of such functional subdivisions as pure tones or harmony, high or low tones, forte or piano, as well as pitch and melody. By what mechanism in the auditory cortex are separate phonemes united to make the sequence of sounds create melody and harmony and compose a musical piece? Also, by what mechanism in the visual system do spatially disrupted lines make continuous lines and disparate visual objects create a unified piece of art? Only the combination/union of tones (phonemes) or dots is insufficient to produce music or painting. It is absolutely necessary to integrate these tones or lines up to the level of pieces of music and art. It is thought that neuronal activities in the auditory association cortex modify, reconstruct and reorganize such qualities (tempo, tone, pitch, chord, consonance, etc.).





演奏への集中力

演奏が行われるときには、小脳・線条体系(図4参照)も関与する



Somatosensory system 頭頂葉 Mountcastle, Sakata 体性感覚

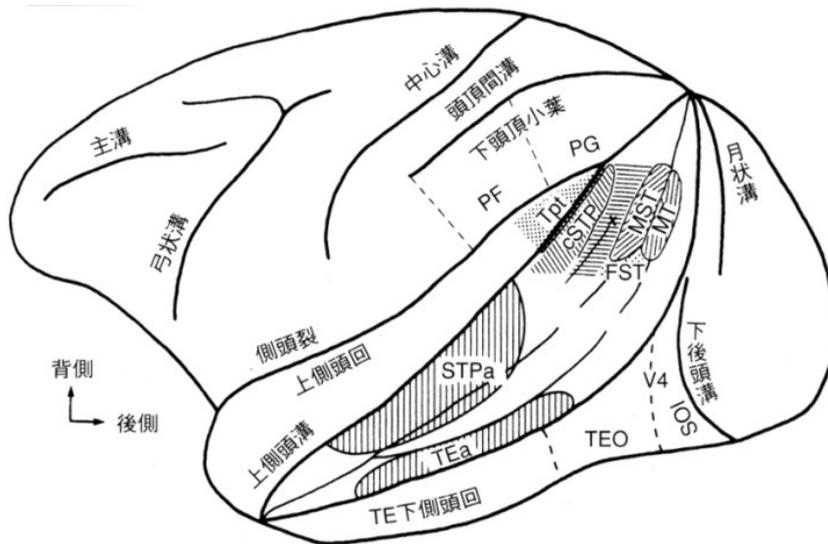


図 2-6 上側頭溝の多感覚領域とその周辺 (文献¹⁴⁾ を改変)

cSTP: 後部上側頭溝多感覚領域, STPa 前部上側頭溝多感覚領域, TEa: 手の動作を見て反応する細胞の領域。MT, MST は運動視の領域。

多感覚領域 (multimodal area)

cSTP: caudal superior temporal (sulcal) polysensory area

STPa: anterior superior temporal (sulcal) polysensory area

TEa: 手の動作を見て反応する細胞の領域

MT: 運動視

MST: 追跡眼球運動

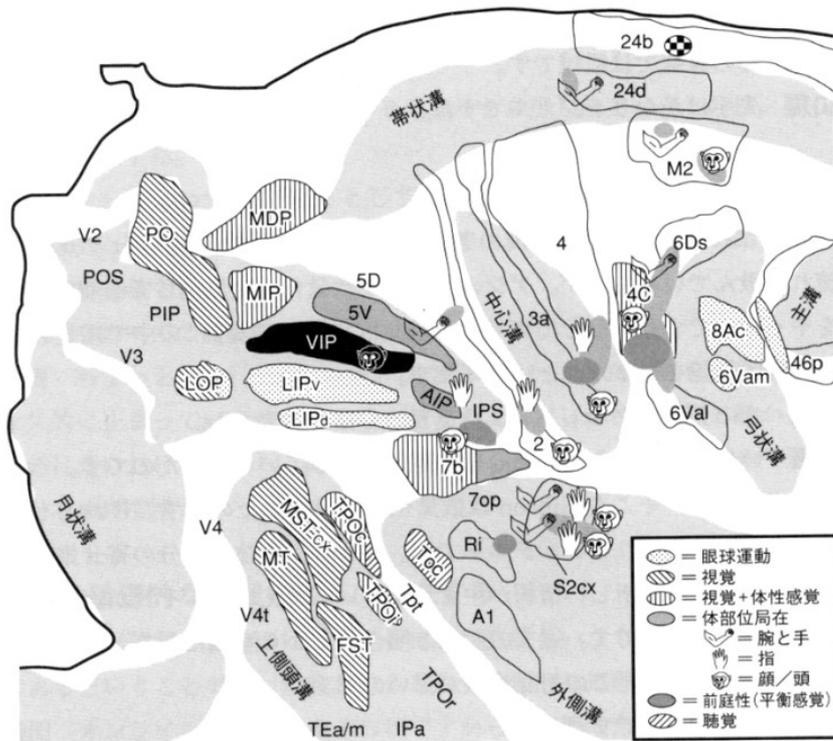


図 2-13 サル頭頂葉の新しい細胞構築地図
 大脳皮質の展開図の上に描いた地図 (文献²⁹⁾ を一部改変)。

Lewis and Van Essen (2000)

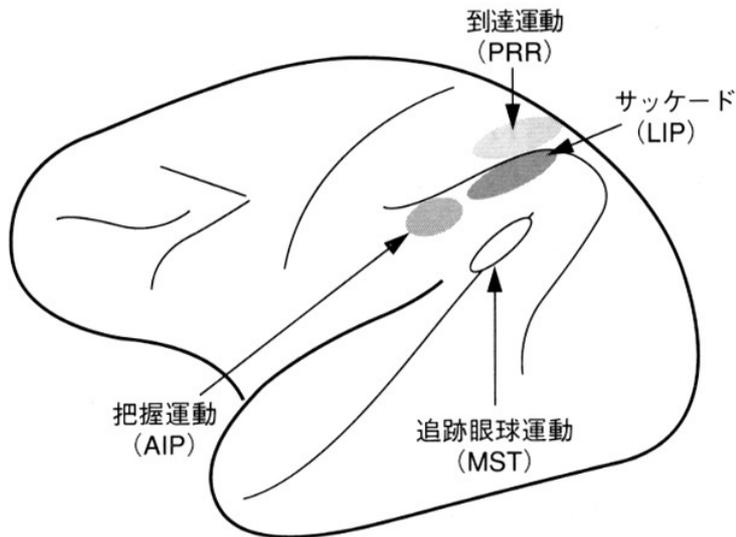


図 2-14 頭頂葉で運動に関連する 4 つの領域

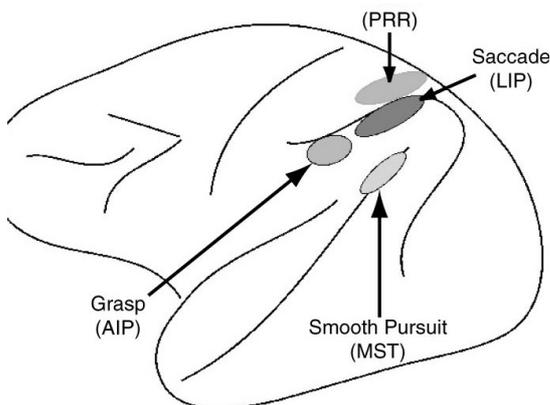
AIP: 把握運動 (手操作運動), LIP: サッケード。MST: 追跡眼球運動
 (第 7 章文献⁷⁾ より一部改変)

AIP: anterior inferior parietal 把握運動、PRR: 頭頂葉リーチ領域 (到達運動)

Intentional Maps

The above studies point to a map of intentions within the PPC (Figure 4). Area LIP is more

specialized for saccade planning, and area MIP for reaching. Work by other investigators implicates areas 5, PO, 7m, and PEc as additional reaching-related regions within the posterior parietal cortex (Battaglia-Mayer et al. 2000, Ferraina et al. 2001, Ferraina et al. 1997, Kalaska 1996). Recent studies by Sakata and colleagues (1995, 1997) point to the anterior intraparietal area (AIP) as specialized for grasping. Cells in this area respond to the shapes of objects and the configuration of the hand for grasping the objects. Reversible inactivations of AIP produce deficits in shaping the hand prior to grasping in monkeys. This deficit is reminiscent of problems in shaping the hands prior to grasping found in humans with parietal lobe damage (Perenin & Vighetto 1988). The medial superior temporal area (MST) **Figure 4** Anatomical map of intentions in the PPC.



appears to play a specialized role in smooth-pursuit eye movements. Cells in this area are active for pursuit, even during brief periods when the pursuit target is extinguished (Newsome et al. 1988). Inactivations of this area produce pursuit deficits that are not a result of sensory deficits (Dursteler & Wurtz 1988). Experiments using fMRI in humans are consistent with the monkey results. Rushworth and colleagues (2001b) found that peripheral attention tasks activated the lateral bank of the intraparietal sulcus, whereas planning manual movements activated the medial bank. They concluded that their results were consistent with the monkey studies, with the medial bank specialized for manual movements and the lateral bank for attention and eye movements. A similar result has recently been reported by Connolly et al. (2000) using event-related fMRI and an eye and hand movement task similar to the one employed by Snyder et al. (1997). An area specialized for grasping has also been identified in the anterior aspect of the intraparietal sulcus in humans (Binkofski et al. 1998). This area may be homologous to monkey AIP.

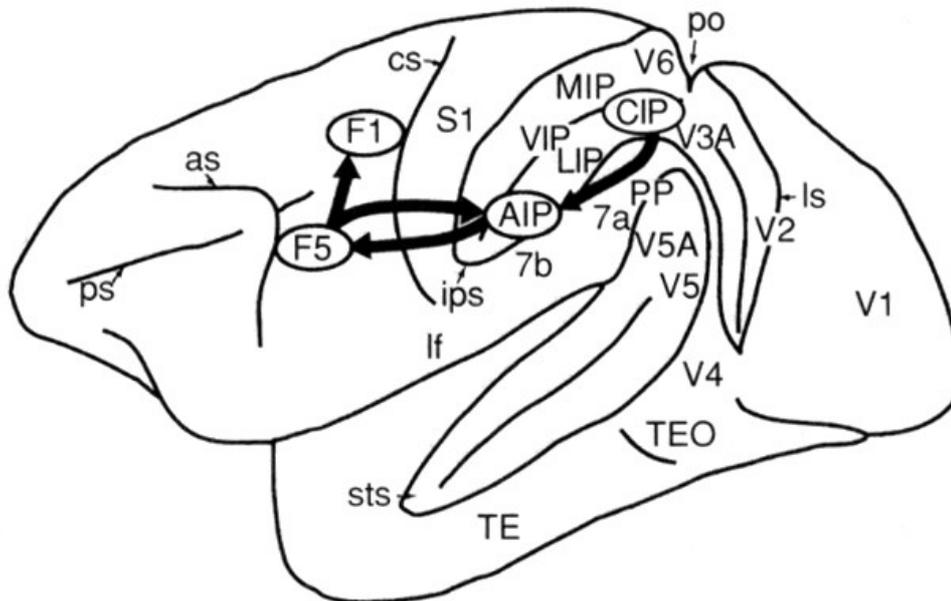


図 3-4 手操作運動の視覚的制御に関する皮質間結合
 頭頂葉後部の CIP から前部の AIP に知覚情報が送られ、
 AIP は運動前野の F5 と相互結合がある (第 6 章文献³⁾ により)。

CIP : caudal intraparietal 尾側頭頂間領域、知覚情報を AIP に送る

AIP : anterior inferior parietal、F5(運動前野)と両方向性に結合、運動をコントロール

If AIP ⇔ F5 is disconnected, 知覚と運動の解離が起きる

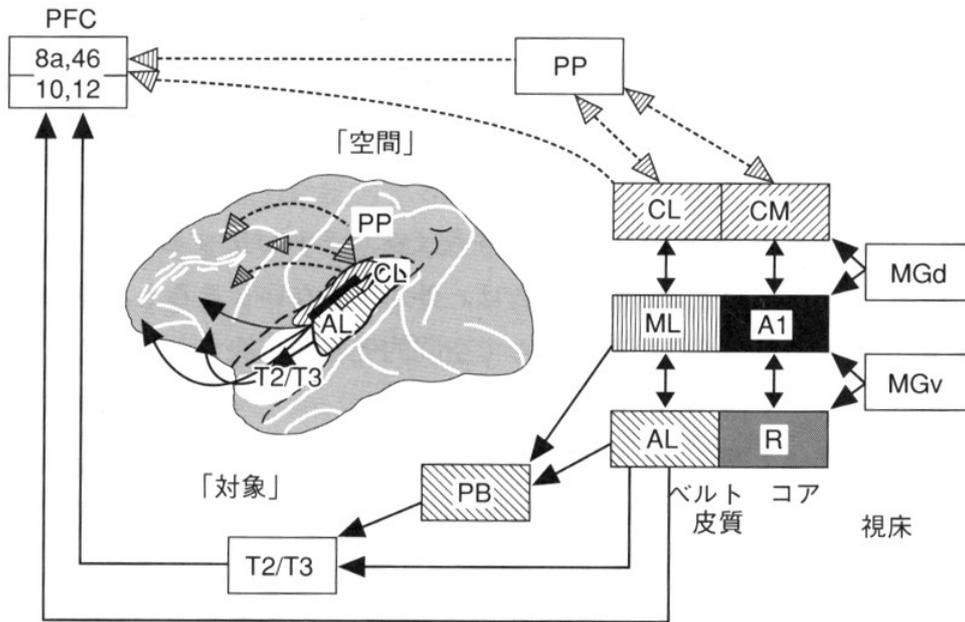


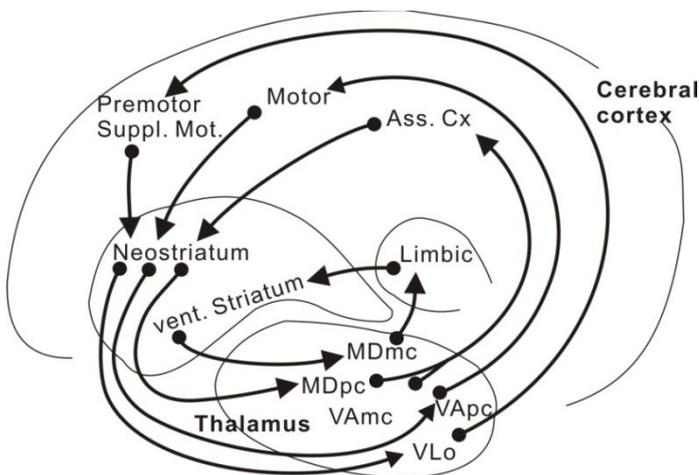
図 5-21 大脳皮質の 2 つの聴覚系

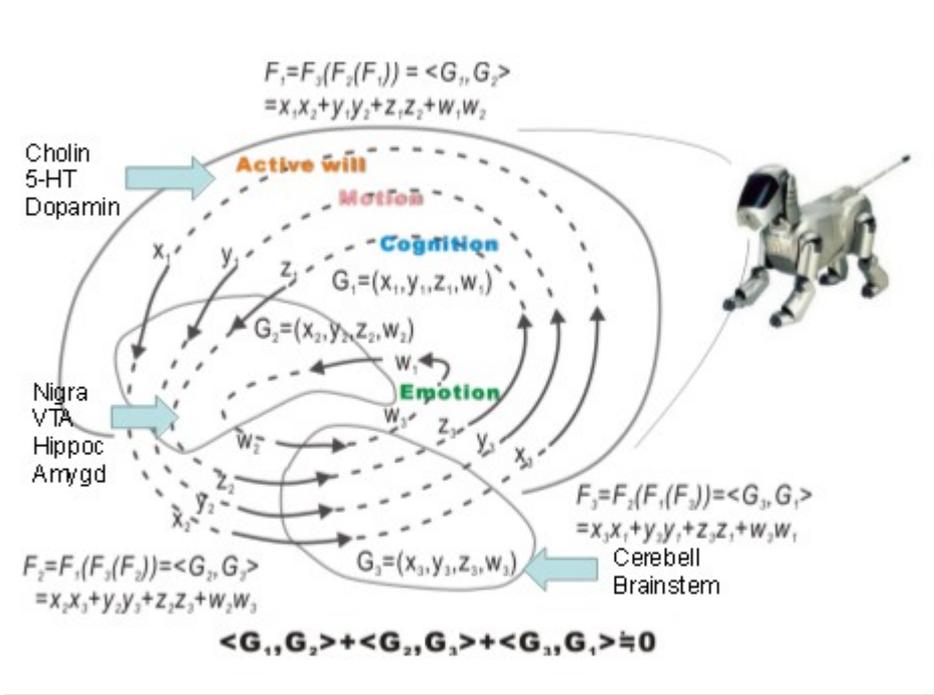
背側系：CM, CL から頭頂葉に投射する音源定位の系統。腹側系：ML, AL, R から前頭葉に投射する音声識別の系統（文献¹⁸⁾ より一部改変）。

Dorsal system : 音源定位の系統

Ventral system : 音声識別の系統

Cortex—Striatum—Pallidus—Thalamus—cortex





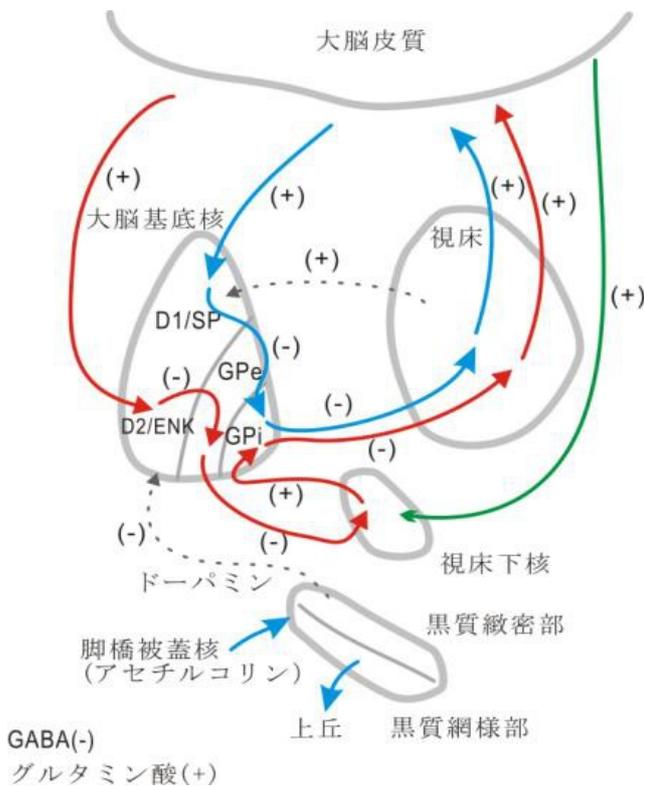
We denote three circuits G1, G2 and G3 by cerebral cortex, basal ganglia and thalamic nuclei, respectively, and x, y, z and w by emotion/olfaction, cognition, motion, active will, respectively as well such that

- G1 = (x1, y1, z1, w1) cerebral cortex,
- G2 = (x2, y2, z2, w2) basal ganglia
- G3 = (x3, y3, z3, w3) thalamic nuclei.

Thus, we can show the following image such that

- G 1—F 1—G 2
- G 2—F 2—G 3
- G 3—F 3—G 1.

大脳皮質—基底核—視床—大脳皮質のループ



大脳皮質－基底核－視床－大脳皮質のループ

I. 運動系ループ

1) 運動感覚系ループ

知覚運動野→被殻→淡蒼球外節/内節→ VLo →運動野

2) 固有補足運動野(SMA-proper)系ループ

SMA-proper →被殻→ GPe/GPi の中間部→ VLo 内側部→ SMA-proper

3) 前補足運動野(pre-SMA)系ループ

pre-SMA →尾状核(CN)の外側部→ GPe/Gpi の中間部→ VApc の外側部→ pre-SMA

4) 運動前野(PM)系ループ

PM → CN の外側部→ GPe/GPi の背内側部→ VApc の内側部→ PM

5) 眼球運動系ループ

前頭眼野/補足前野眼野→ CN の中央部→黒質網様部→ VAmc,MDpl →前頭眼野/補足前野眼野

II. 連合系ループ

前頭連合野/頭頂連合野→ CN の大部分と被殻の前部→ SNr および GPe/GPi → MDpc と一部

VAmc →連合野

III. 辺縁系ループ

辺縁皮質・扁桃体・海馬→腹側線条体→腹側淡蒼球→ MDmc 内側部→辺縁皮質

.....

Ia): Diencephalon : Thalamus Various kinds of sensory inputs

NB: (五感の融合は後連合野！)

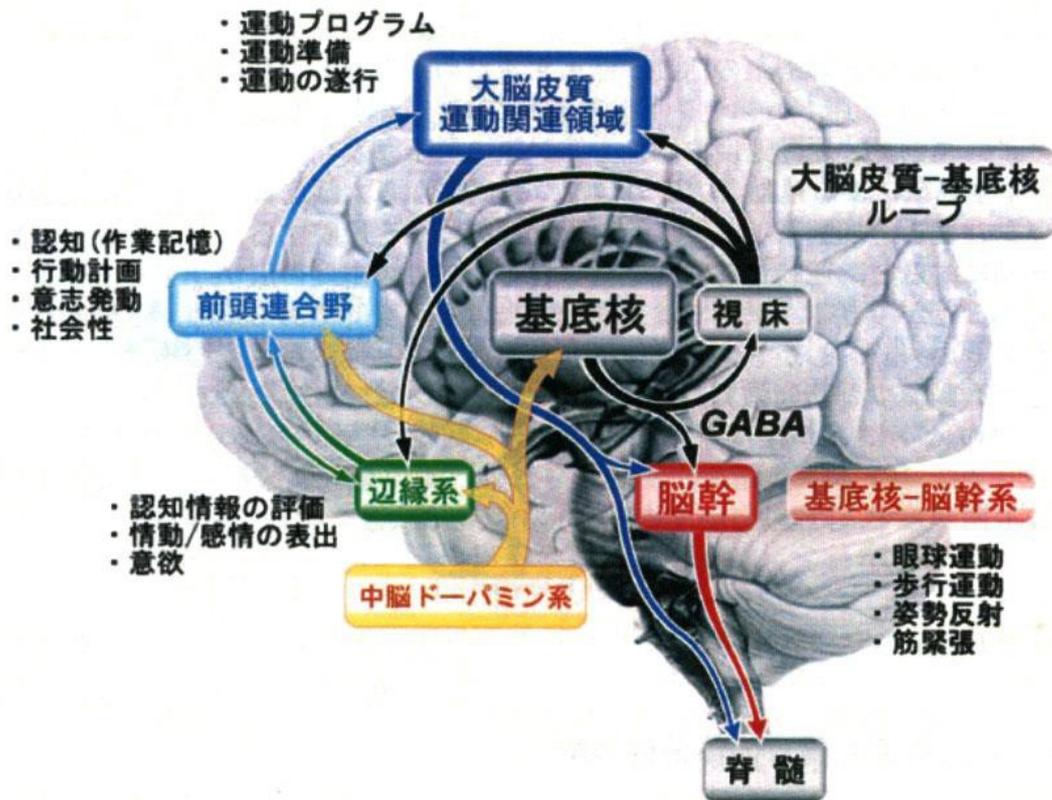
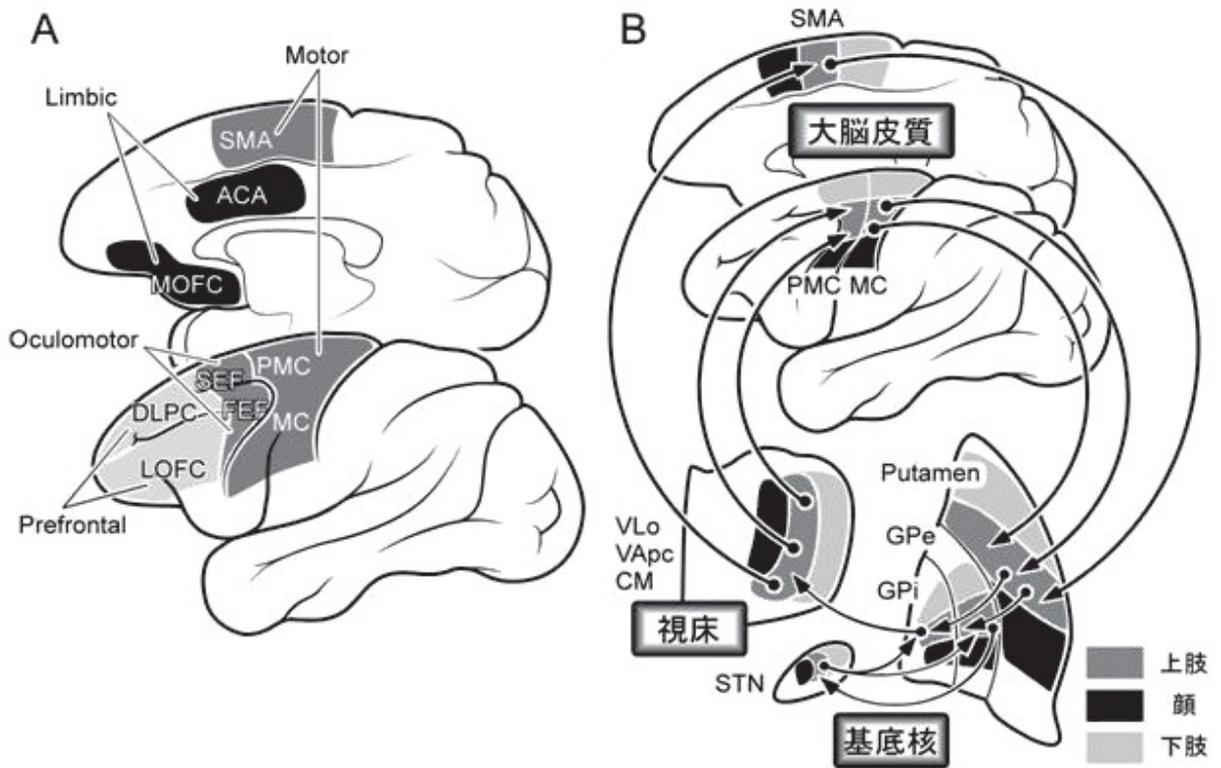


図 10. 基底核機能のまとめ. 詳細は本文参照.

大脳皮質—基底核ループと基底核—脳幹系

基底核は大脳皮質から入力を受ける. 基底核からの GABA 作動性出力は, 視床を介して大脳皮質の活動 (大脳皮質—基底核ループ) と脳幹の活動 (基底核—脳幹系) を制御する. 大脳皮質から皮質脊髄路系を経由し脳幹に存在する歩行運動や筋緊張を調節するシステムは, 大脳皮質からのグルタミン酸作動性の興奮性投射と基底核からの GABA 作動性の抑制性投射の 2 重支配を受ける



Carlsson filtering function 視床のフィルター機能

Thalamus のフィルター機能（入力を選択しフィルターにかける）を調節する feedback loop として Cx → Bg(Str) → Th → Cx の回路を想定した。

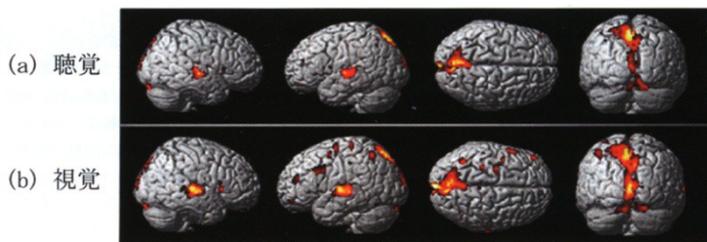


図3 健常者の課題に対する構えに関連する脳活動
(a) 注意を聴覚に向けているとき (b) 注意を視覚に向けているとき

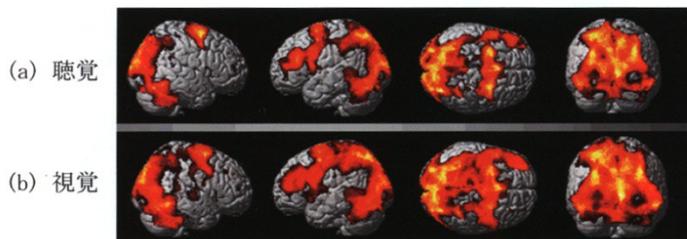


図4 統合失調症患者の課題に対する構えに関連する脳活動
(a) 注意を聴覚に向けているとき (b) 注意を視覚に向けているとき

SCZ では Striatum の thalamus に対する抑制機能が脱抑制される。→視床のフィルターが開く→皮質の過覚醒をおこす

ゲシュタルト認識と脳波の gamma oscillation との関係。幻覚・妄想の体験はこの 50msec 以内に成立？

.....

Filter 機能 (大熊輝雄 text p. 329)

DA 系 (過剰伝達) とグルタミン酸系機能 (G 性機能の低下) の障害と視床フィルター障害仮説を結びつけたものに、Carlsson A (1988) の統合失調症ドーパミン仮説がある。

視床フィルター障害仮説

は、統合失調症の過覚醒 hyperarousal 状態や認知障害を視床のフィルター機能障害から説明するものである。正常な状態では、sensoric stimuli from the periphery ascend to reach the thalamus and relayed therein; thalamic filtering-circuitry works, appropriate quantity and quantity (amount) of sensory stimuli only reach the cerebral cortex and perceive, regulate the level of the arousal situation 知覚されるとともに、大脳皮質の覚醒水準を調節する。In schizophrenia patients, the thalamic filter function is disturbed, resulting in the hyperarousal state 過覚醒状態 in the cortex owing to the excess amount of the stimuli; occurring information-processing disturbance and cognition disturbance 過度の刺激が大脳皮質に到達するために皮質が過覚醒状態になり、情報処理障害・認知障害がおこると考えられている。

Carlsson は視床のフィルター機能を調節する feedback loops として大脳皮質・線条体・視床・大脳皮質回路を想定した。正常者では視床のフィルターが開かれて入力が過剰になると、この feedback loops が視床のフィルター回路を抑制し、感覚入力を制御する。feedback loops の一部である線条体は、cortex からグルタミン系によって促進的な影響を、中脳から DA 系によって抑制的な影響を受けている。SCZ でグルタミン系の機能低下、ドーパミン系の機能亢進が起これると、それらはともに線条体の視床に対する抑制機能を脱抑制し、視床のフィルターが開いて大脳皮質の過覚醒を起こす。

ミスマッチ陰性電位 MMN :

事象関連電位の一つで、標準刺激 (聴覚刺激) から偏きした刺激に対して現れ、自動的・前認知的な感覚過程 (注意機能) を反映する。SCZ で MMN の振幅が低下している。とくに音素刺激で振幅低下が顕著であり、SCZ の言語処理異常が高次の意味処理だけでなく、より基本的な知覚の段階から生じていることが示唆されている。

プレパルス抑制 prepulse inhibition (PPI)

急に大きな音響刺激を与ええると生体に驚愕反応 acoustic startle response (びっくり反応) が起こるが、大きな音刺激の直前に驚愕反応を起こさない程度の小さい事前刺激 (prepulse、予告刺激) を与えておくと、通常生じる筈の驚愕反応が抑制される現象。SCZ では prepulse による驚愕反応抑制の程度が減弱している。これは意志が関与しない純粋に生理学的レベルの所見であることは重要である。

.....

#Default Mode Network or Connectivity

default-mode network と認知障害：高島圭輔、加藤元一郎

神経心理学 30

(2014) 259-267

デフォルトモードネットワーク (Default-mode network) とは、fMRI などの脳機能画像によって明らかにされた、主に大脳内側正中中部 (cortical midline structures) に存在する脳構造で、後部帯状回、内側前頭前野、頭頂葉内側部 (楔前部)、脳梁膨大部近傍、下部頭頂葉、海馬体などから構成される。近年、デフォルトモードネットワークにみられる脱賦活が担う生理的役割に関する研究が進み、注意や記憶などの認知機能との関連が明らかにされつつある。本稿では、主に後部帯状回に関する知見を中心として、デフォルトモードネットワークと認知障害との関係について概説する。

.....

Raichle ら(2001)は、「脳機能の定常状態」と題された論文で、安静時に活発に活動する脳領域が存在することを報告し、さらにこれらの領域が課題により脱賦活する領域と一致することを示した。Raichle らは、こうした脳活動を「デフォルトモード」と命名し、特に後部帯状回および楔前部が中心的な部位であり、定常時から代謝活動が活発な領域であることを示した。

デフォルトモードネットワークにまつわる次の重要な転機は、安静時 (resting state) の BOLD 信号に出現するゆらぎの発見である。1995年に、Biswal らは、安静時に出現する 0.01Hz という極めて遅いゆらぎ成分が両側の運動野で時間的相関を示し、単なるノイズではないことを示した (Biswal et al., 1995)。これを境に、課題負荷のない安静時においても機能的ネットワークを同定する道が開かれることになった。近年の研究では、デフォルトモードネットワーク以外にもワーキングメモリネットワーク、背側注意 (dorsal attentional) ネットワーク、顕著性 (salience) ネットワークなどの複数の機能的ネットワークが安静時脳活動中に成立していることが示されており、デフォルトモードネットワークは、脳内に存在する多数の広域ネットワーク群の一つとして位置づけられている (Menon, 2011)。

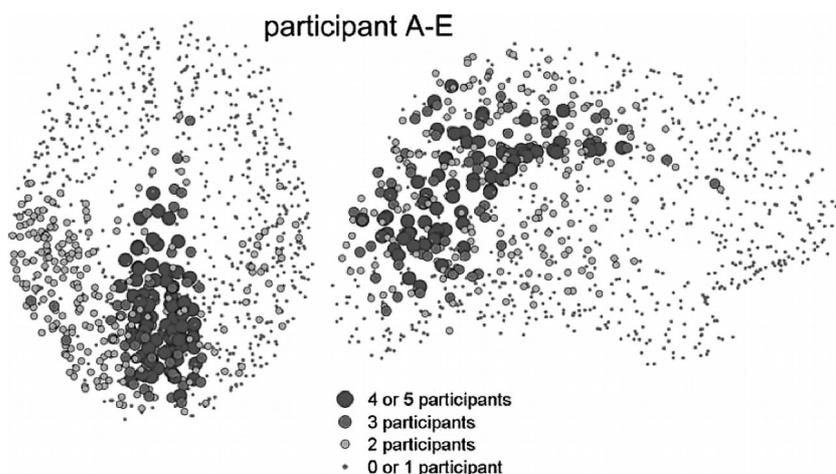
グラフ理論により脳のネットワークの機能的な連結構造を定量的かつ定性的に解析することが可能となった。実際に、fMRI や EEG などの脳機能画像データにグラフ理論を応用した研究によれば、大脳皮質の諸領域は複数の機能的クラスターに分割可能であるとともに、皮質全体として巨大なクラスターを構成していることが示唆されている。このような構造は、必ずしも解剖学的な連結構造を反映するものではなく、むしろ諸領域の活動の相関に基づいた機能的連結を反映するものと考えられている。Watts と Strogatz によって提唱されたスモールワールドネットワークは、情報処理の局在および統合という二つの条件を満たしうる、脳の現実的なネットワークモデルとして有用なモデルである。fMRI, EEG, MEG にグラフ理論を応用した研究では、ヒトの脳の機能的ネットワークがスモールワールドネットワークに近い構造特性をもつこと、統合失調症などの精神疾患ではスモールワールドネットワーク構造が破綻することなどが示唆されている (Micheloyannis et al., 2006)。脳の機能画像や構造画像にグラフ理論を応用したネットワーク解析を行うことにより、相対的に重要度の高い脳領域 (ハブ) を同定する研究が行

われている。グラフ理論におけるハブの定義は複数あるが、他のノードよりもはるかに多数のエッジを集めるノードを指す (Stam and Reijneveld, 2007)。2008年に Hagmannらは、diffusion spectrum imagingによって得られた大脳皮質の解剖学的ネットワークと安静時 fMRIによって得られた機能的ネットワークを基に、グラフ理論に基づいた解析を行った (Hagmann et al., 2008)。その結果、どちらのネットワークにおいても後部帯状回が大脳皮質における最大のハブであることが判明した (図 1)。

この結果は、後部帯状回が、デフォルトモードネットワークだけでなく、大脳皮質の全域的な機能的連結構造の中でも重要性が高い領域であり、他の複数の機能的ネットワークの情報の流れを統合するような位置にあることを示している。

図 1 大脳皮質におけるハブ

グラフ理論による diffusion spectrum imaging の解析に基づき、ハブ領域を同定した大きい円ほど被験者間で一貫したハブ領域であることを意味する (Hagmann et al., 2008)



PET や fMRI による脳機能画像研究の初期から、ある種の認知課題によって、デフォルトモードネットワークが賦活されることが報告されている。この種の課題としては、エピソード記憶 (Addis et al., 2007 ; Lou et al., 2004) , 心の理論 (Saxe and Kanwisher, 2003) , 道徳的意思決定 (Greene et al., 2001) などが報告されている。

また近年では、過去のエピソードの想起と将来の自己の予想 (メンタルタイムトラベル) の双方で後部帯状回が賦活されることが報告されている (Viard et al., 2011 ; Østby et al., 2012) 。これらの知見に基づき、デフォルトモードネットワークが自己や内界に関連した思考活動の制御に関与しているという説 (internal mentation 仮説) や、デフォルトモードネットワークが広く外界の環境を監視する役割を担っているという sentinel 仮説が提唱されている。sentinel 仮説の起源は、デフォルトモードネットワーク提唱の発端となった Raichle ら(2001)の文献にたどることができる。Raichle らは、

デフォルトモードネットワークが持続的に高い活動を維持しているのは、この領域が環境および身体などの外界に由来する知覚情報を統合しているからではないかと推測した。外界への見張り機能は、自然環境において脅威となる存在（捕食者など）に迅速に気づかなければならないという状況下で必要とされ、進化的な利点を有すると考えられる。神経心理学的には、デフォルトモードネットワークを構成する両側の頭頂葉後部領域の損傷によって生じるバリント症候群でみられる精神性注視麻痺も、sentinel 仮説を支持する現象であるとされる（Buckner et al., 2008）。さらには、これらの仮説を統合したものとして、デフォルトモードネットワークが mental simulation, つまり過去の経験によって獲得された記憶から将来生じる出来事を予測する機能を担っているという説が提唱されている（Buckner et al., 2008）。

Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. 2009 Broyd
Broyd et al. 2009 in Neurosci Behav Rev

In this review we are concerned specifically with the putative role of the default-mode network (DMN) in the pathophysiology of mental disorders. First, we define the DMN concept with regard to its neuro-anatomy, its functional organisation through low frequency neuronal oscillations, its relation to other recently discovered low frequency resting state networks, and the cognitive functions it is thought to serve. Second, we introduce methodological and analytical issues and challenges. Third, we describe putative mechanisms proposed to link DMN abnormalities and mental disorders. These include interference by network activity during task performance, altered patterns of antagonism between task specific and non-specific elements, altered connectivity and integrity of the DMN, and altered psychological functions served by the network DMN. Fourth, we review the empirical literature systematically. We relate DMN dysfunction to dementia, schizophrenia, epilepsy, anxiety and depression, autism and attention deficit/hyperactivity disorder drawing out common and unique elements of the disorders. Finally, we provide an integrative overview and highlight important challenges and tasks for future research.

.....

Michael D. Greicius*†‡, Ben Krasnow*, Allan L. Reiss*§¶, and Vinod Menon*§¶

Abstract

Functional imaging studies have shown that certain brain regions, including posterior cingulate cortex (PCC) and ventral anterior cingulate cortex (vACC), consistently show greater activity during resting states than during cognitive tasks. This finding led to the hypothesis that these regions constitute a network supporting a default mode of brain function. In this study, we investigate three questions pertaining to this hypothesis: Does such a resting-state network exist in the human brain? Is it modulated during simple sensory processing? How is it modulated during cognitive processing? To address these questions, we defined PCC and vACC regions that showed decreased activity during a cognitive (working memory) task, then examined their functional connectivity during rest. PCC was strongly coupled with vACC and several other brain regions implicated in the default mode network. Next, we examined the functional connectivity of PCC and vACC during a visual processing task and show that the resultant connectivity maps are virtually identical to those obtained during rest. Last, we defined three lateral prefrontal regions showing increased activity during the cognitive task and examined their resting-state connectivity. We report significant inverse correlations among all three lateral prefrontal regions and PCC, suggesting a mechanism for attenuation of default mode network activity during cognitive processing. This study constitutes, to our knowledge, the first resting-state connectivity analysis of the default mode and provides the most compelling evidence to date for the existence of a cohesive default mode network. Our findings also provide insight into how this network is modulated by task demands and what functions it might subserve.

.

Functional brain imaging has been widely used to study the neural basis of perception, cognition, and emotion. Such studies have traditionally focused on brain regions showing task-related increases in neural activity, i.e., greater activity during an experimental task than during a baseline state, typically rest or a sensory-motor control task with reduced cognitive demand. Recently, however, increasing attention has been focused on brain regions in which neural activity is greater during the baseline state than during an experimental task. Interest in this phenomenon, sometimes referred to as “deactivation,” has been sparked by the finding that particular brain regions, including two midline regions, the posterior cingulate cortex (PCC) and ventral anterior cingulate cortex (vACC), consistently demonstrate such task-related decreases in activity across a broad range of cognitive tasks (1, 2). Using quantitative positron emission tomography, Raichle *et al.* (3) determined that these brain regions are in their baseline state when subjects rest with their eyes closed. They hypothesized that this set of brain regions constitutes an organized network, whose activity is ongoing during rest and suspended during performance of externally cued tasks, that supports a “default mode of brain function.” At present, however, it is not known whether brain regions that show task-related decreases in activity, such as the PCC and vACC, constitute tightly linked nodes in a single, tonically active resting-state network. The default mode hypothesis is based on the finding of relative decreases in neural activity during task performance compared with a baseline state. Direct evidence for temporal coherence of resting-state neural activity between regions in this hypothetical network is lacking. Detection of temporal coherence in such a network would (i) provide more compelling evidence for the existence of a default mode network, and (ii) enhance our understanding of neural activity in baseline states, thereby refining

interpretations of “activation” and “deactivation” in functional imaging studies (4). More broadly, mapping such a network may provide insight into the neural underpinnings of a critical but poorly understood component of human consciousness variably referred to as “a conscious resting state” (2, 5), “stimulus-independent thought” (6), or a default mode of brain function (3). A number of key questions remain, however, chief among them being whether the postulated network exists in the resting brain. If so, which brain regions are linked in the network, and what inferences can be made about the mental processes subserved by these regions? Is the network altered or disrupted during simple sensory processing tasks? How is the network modulated during performance of externally cued cognitive tasks?

To address these questions, we formulated the following hypotheses: (i) If the default mode network exists, then analyzing the resting-state connectivity of one of its key components should generate a (partial) map of the larger network. (ii) If the network is minimally disrupted during passive sensory processing tasks, then the connectivity maps generated during rest should be replicable in a passive visual processing task. (iii) If the network activity is suspended during performance of cognitively demanding externally cued tasks, then resting-state activity in the network may be inversely correlated with activity in brain regions that show task-related activations.

To test these hypotheses, we used functional MRI (fMRI) to examine brain activity in a group of 14 subjects under three different conditions: performance of a cognitive (working memory) task; passive viewing of a visual stimulus; and resting state with eyes closed. The working memory task was used to define regions in the PCC and vACC that showed task-related decreases in activity and regions in the lateral prefrontal cortex that showed task-related increases in activity. We then applied a functional connectivity MRI (fcMRI) analysis to the resting-state and visual processing data. Unlike fMRI analyses, fcMRI does not rely on a comparison of experimental and baseline conditions; rather, it detects interregional temporal correlations of blood oxygen level-dependent (BOLD) signal fluctuations. Regions whose BOLD signal fluctuations show a high degree of temporal correlation are presumed to constitute a tightly coupled neural network. To date, most fcMRI studies have explored primary motor and sensory networks (7–9). Recently, fcMRI has been successfully applied in examining interactions between brain regions involved in language (10). In this study, we determined the connectivity patterns of the PCC and the vACC during the resting state and the visual processing task. We also examined correlations in resting-state activity between the “activated” lateral prefrontal regions and regions implicated in the default mode network.

Methods

Working Memory. The working memory task consisted of six alternating experimental and control epochs. Each experimental and control epoch consisted of 16 stimuli presented for 500 ms each, with a 1,500-ms interstimulus interval. The stimulus was the letter “O” presented in one of nine distinct spatial locations in a 3 × 3 matrix. In the experimental epoch, subjects were instructed to respond if the stimulus was in the same location, as it was two trials back. In the control epoch, the subject was instructed to respond if the stimulus was in the center position. Each epoch was preceded by a 4-s instruction regarding the specific task the subject should perform. In addition to these epochs, three rest epochs were placed at the beginning, middle, and end of the experiment. Total length of the task was 7 min 12 s. Further details are described elsewhere (11).

Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function 2001, Gusnard, Raichle

Debra A. Gusnard^{*†‡}, Erbil Akbudak^{*}, Gordon L. Shulman[§], and Marcus E. Raichle^{*§¶}
Mallinckrodt Institute of Radiology and Departments of [†]Psychiatry,

Abstract

Medial prefrontal cortex (MPFC) is among those brain regions having the highest baseline metabolic activity at rest and one that exhibits decreases from this baseline across a wide variety of goal-directed behaviors in functional imaging studies. This high metabolic rate and this behavior suggest the existence of an organized mode of default brain function, elements of which may be either attenuated or enhanced. Extant data suggest that these MPFC regions may contribute to the neural instantiation of aspects of the multifaceted “self.” We explore this important concept by targeting and manipulating elements of MPFC default state activity. In this functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, subjects made two judgments, one self-referential, the other not, in response to affectively normed pictures: pleasant vs. unpleasant (an internally cued condition, ICC) and indoors vs. outdoors (an externally cued condition, ECC). The ICC was preferentially associated with activity increases along the dorsal MPFC. These increases were accompanied by decreases in both active task conditions in ventral MPFC. These results support the view that dorsal and ventral MPFC are differentially influenced by attention-demanding tasks and explicitly self-referential tasks. The presence of self-referential *mental activity* appears to be associated with increases from the baseline in dorsal MPFC. Reductions in ventral MPFC occurred consistent with the fact that attention-demanding tasks attenuate emotional processing. We posit that both self-referential mental activity and emotional processing represent elements of the default state as represented by activity in MPFC. We suggest that a useful way to explore the neurobiology of the self is to explore the nature of default state activity.

.....

Functional brain imaging studies in normal human subjects with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) have frequently revealed task-induced *decreases* in regional brain activity that appear to be largely task-independent, varying little in their location across a wide range of tasks (1).

特集 II 脳の functional connectivity network : update

脳の functional connectivity network : 精神医学の立場から —精神科領域における default mode network*

桐野衛二¹⁾²⁾³⁾
田中昌司⁴⁾

Key Words : functional connectivity network, fMRI, default mode network, schizophrenia, autism spectrum disorder

はじめに

脳内の離れた部位間の機能的連絡 (functional connectivity network) が認知機能にいかに関与しているかは神経科学の大きな関心の一つとなった¹⁾. Functional connectivity network の評価法は測定 modality や課題も多彩である. 測定の modality としては functional MRI (fMRI), 脳波^{2)~5)}, 脳磁図⁶⁾, 拡散テンソルイメージング (diffusion tensor imaging : DTI)^{7)~9)}, positron emission tomography (PET)¹⁰⁾¹¹⁾ などがあり, 課題は安静負荷 (resting state)^{12)~16)} または認知課題負荷¹⁷⁾¹⁸⁾ に分かれる. 精神科領域においては, ニューロイメージングまたは精神生理学的評価において, 患者への負担の少ない resting state 負荷が採用される機会が増える傾向にあり, その中でも注目されているのが, default mode network (DMN) である. 本稿では DMN の精神科領域における知見を中心に review し, また自験データとして, 青年期健常人のグループ所見および統合失調症患者の個人データを一部提示する.

DMN の概念

脳は何もしていない安静時にも個々の脳領域同志はネットワークを通して対話をしながら活動している. このネットワークが常に消費しているエネルギーは, 意識して外界に反応する際に必要とする増加分の20倍に相当するといわれている¹⁹⁾. 脳は「目の前の課題・目標のはっきりした仕事をこなす」ためのネットワークとともに, 「自分を振り返ったり, 反省したり, 将来を思いやったりしながら自己のあり方を考える」ネットワークを持つ. この後者が DMN の働きであり, 二つがバランスよく機能して初めて仕事と私生活・個人思想が成り立つ. すなわち DMN は, 自分の過去と未来を思い浮かべながら内面の情緒的想像や思考を通して人を豊かにするネットワークである^{20)~22)}.

解剖学的には後部帯状回, 楔前部, 頭頂連合野の後半部, 前頭葉内側, 中側頭回などの頭頂葉内側面に首座があると考えられている²⁰⁾²¹⁾. これらの部位がさまざまな課題負荷時に一貫して低活動 (task-negative) となることが DMN の概念の発端となった²⁰⁾²²⁾.

はじめに

脳内の離れた部位間の機能的連絡 (functional connectivity network) が認知機能にいかに寄与しているかは神経科学の大きな関心の一つとなった¹⁾. Functional connectivity network の評価法は測定 modality や課題も多彩である. 測定の modality としては functional MRI (fMRI), 脳波^{2)~5)}, 脳磁図⁶⁾, 拡散テンソルイメージング (diffusion tensor imaging : DTI)^{7)~9)}, positron emission tomography (PET)¹⁰⁾¹¹⁾ などがあり, 課題は安静負荷 (resting state)^{12)~16)} または認知課題負荷¹⁷⁾¹⁸⁾ に分かれる. 精神科領域においては, ニューロイメージングまたは精神生理学的評価において, 患者への負担の少ない resting state 負荷が援用される機会が増える傾向にあり, その中でも注目されているのが, default mode network (DMN) である. 本稿では DMN の精神科領域における知見を中心に review し, また自験データとして, 青年期健常人のグループ所見および統合失調症患者の個人データを一部提示する.

DMNの概念

脳は何もしていない安静時にも個々の脳領域同志はネットワークを通して対話をしながら活動している。このネットワークが常に消費しているエネルギーは、意識して外界に反応する際に必要とする増加分の20倍に相当するといわれている¹⁹⁾。脳は「目前の課題・目標のはっきりした仕事をこなす」ためのネットワークとともに、「自分を振り返ったり、反省したり、将来を思いやったりしながら自己のあり方を考える」ネットワークを持つ。この後者がDMNの働きであり、二つがバランスよく機能して初めて仕事と私生活・個人思想が成り立つ。すなわちDMNは、自分の過去と未来を思い浮かべながら内面の情緒的想像や思考を通して人を豊かにするネットワークである^{20)~22)}。

解剖学的には後部帯状回，楔前部，頭頂連合野の後半部，前頭葉内側，中側頭回などの頭頂葉内側面に首座があると考えられている²⁰⁾²¹⁾。これらの部位がさまざまな課題負荷時に一貫して低活動(task-negative)となることがDMNの概念の発端となった²⁰⁾²²⁾。

DMNの機能

DMNの活性が課題の成績と反対の関係を持つ、いわゆるtask-negativeであるのに対し、安静時の脳活動にはDMNと対照的なtask-positiveな成分もあり、両者は相補・互恵の関係にある。後者、すなわちtask-positive networkは背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex)、下頭頂回(inferior parietal cortex)、補足運動野(supplementary motor area)を含み、安静時における予期せざる外界の事象への注意の転換、覚醒度の上昇、反応の準備・選択に関与する。DMNとtask-positive networkは逆相関の関係にあり、task-positive networkの活性化はDMNの抑制を伴う。両者の相互関係により、課題と無関係で内省・自省的な内向(introspective)状態と予期せぬ外界の変化に注意を転換した外向(extrospective)状態が長周期で切り替えられていると考えられている^{23)~27)}。

DMNの評価方法

DMNは主に安静時のfMRI(resting-state fMRI : rs-fMRI)によって知見^{28)~31)}が積み重ねられてきたが、PET、脳波、MEGでの研究もあり、それぞれの方法に利点と短所がある²²⁾。rs-fMRIの解析方法として代表的なものは、region-of-interest (ROI) seed-based correlation approachと独立成分解析(independent component analysis : ICA)の二つである。前者は、あらかじめ選択した部位とその他の全部位との間の時間的なcoherenceやfunctional connectivityを相関解析によって検討する²²⁾³²⁾。一方ICAはモデルフリーの解析法で、事前の仮説を必要としない。混合した信号よりなるデータを時間的・空間的に最大限にまで独立成分に分解し、その信号源を同定・抽出する³³⁾³⁴⁾。

rs-fMRIにおいてDMNはBOLD(blood-oxygen-level dependent)信号の低周波数の同期(oscillation)として同定される。低周波数同期は広範囲の神経ネットワークと関連し、一方、高周波数同期はより小さなネットワーク内に限局されており、低周波数同期の影響下にある。すなわち、低周波数同期は、高周波数同期している小単位のニューロンの集まりを、広範囲に統合する役割を担っている¹⁾²²⁾³⁵⁾。DMNをはじめとする広範囲のネットワー

クの機能には不明な点が依然多いが、脳内の離れた部位間での情報交換や、情報の統合および長期記憶への定着に関与していると考えられている¹⁾。

精神疾患におけるDMN

精神疾患の病態にDMNの機能異常が大きく関わっていることが報告されているが、それぞれの疾患におけるDMNの機能異常に関しては依然一定の見解は得られていない。

1. 統合失調症

統合失調症では、安静時のDMNおよびtask-positive network内のconnectivityは増大しており、両者の逆相関関係はより強固であるとZhouらは報告している³⁶⁾。このことは、内向的な精神活動および外向的な精神活動はともに過敏・過活動な状態であり、両者の関係がより競合的になっていることを示唆する³⁶⁾。また、Garrityらにより、聴覚オドボール課題中のDMNも健常対照群とは異なったプロフィールを示すことが報告されている。統合失調症患者群では、DMNの解剖学的な分布や同期周期も対照群と異なっていた。すなわち、海馬傍回の大部分がDMNに含まれており、周波数は対照群(0.003 Hz)よりも短周期(0.008~0.24 Hz)であった。また統合失調症患者群では、前頭葉内側、側頭葉、帯状回の課題による低活性化(deactivation)が対照群よりも顕著で、陽性症状の重症度とも相関していた。また課題による前部帯状回の活性化は対照群に比較して劣っており、注意障害との関連が示唆された。これらの所見よりGarrityらは、統合失調症患者のDMNは過活動と低活動が混在した状態であると考察した¹⁷⁾。Jafriらは、安静時のDMNとほかのネットワークとのconnectivityが増大していることを、統合失調症患者の注意の被転導性(distractibility)や幻覚体験の病態を反映するものとして報告している¹³⁾。Mingoiaらは、安静時DMNが健常人では両側DLPFC、両側前頭葉内側、左楔前部、左後頭頂皮質で有意であったのに対し、統合失調症患者群では右扁桃核、左眼窩前頭皮質、右前部帯状回、両側下側頭皮質で有意であり、また右前頭前野のDMN活性と陰性症状との間に負の相関を認めたと報告している¹⁴⁾。

以上の報告より、DMNに反映される統合失調

症の病態を内向性と外向性のバランスの観点から考察すれば、過度の内向性は幻聴などの陽性症状と関連を持ち、課題により一部はdeactivateされるが、柔軟に外向性に注意転換できない病態であるとも考えられる。

2. 自閉症スペクトラム障害

自閉症スペクトラム障害では安静時DMNが低活動であり¹⁵⁾¹⁶⁾、DMN内の前頭-後頭間のconnectivityが低下していると報告されている³⁷⁾。一方でtask-positive networkは正常でDMNとtask-positive networkの逆相関関係も認めなかった¹⁵⁾。これらの所見は内向性と外向性思考の切り替え機能が柔軟性を欠いている状態で、両者のバランスの欠如の反映であり、自省的思考の欠如に起因する病態と考えられた¹⁵⁾。また楔前部と内側前頭前野および後部帯状回とのconnectivityの低下がAutism Diagnostic Observational ScheduleおよびSocial Responsiveness Scaleで評価した社会性やコミュニケーション能力の障害と負の相関を示した³⁸⁾。さらに内側前頭前野のconnectivityの低下も特異的であり、同部位が担う社会的・感情的情報処理³⁹⁾の障害とも関連すると考えられた¹⁵⁾。また自閉症スペクトラム障害におけるミラーニューロンの障害はDMN機能異常と関連を持つとも考えられており、自閉症スペクトラム障害の病態の基底にある自己像および自己-他者関係の認識の障害の一因と考えられている⁴⁰⁾。

3. 感情障害

うつ病においては辺縁系、背側前頭前野内側、視床のDMNのconnectivityが亢進し³¹⁾⁴¹⁾⁴²⁾、前帯状皮質膝下野のconnectivityがうつ病の罹病期間や難治性と関連していると報告されている³¹⁾。感情に関与した部位のconnectivityの亢進が背側前部帯状回などの認知機能において重要な役割を果たす部位のconnectivityの低下に影響していると推察されている³¹⁾。また抗うつ剤duloxetineによる10週間の治療により、気分変調症(dysthymia)のDMN過活動が正常化された⁴³⁾。双極性障害においては、線条体-視床循環(striatal-thalamic circuit)のconnectivityは健常対照群と比較して低下していたが、DMN内の前頭領域に有意差は認めなかった⁴⁴⁾。

4. 認知症

Alzheimer病で異常を示す領域がDMNとよく一致し、Alzheimer病でも早期からDMNの機能低下がおきていることが注目されている。「自分」に関する見当識が失われることと関係していると指摘されている⁴⁵⁾。Alzheimer病患者では、アミロイド沈着とDMN異常に相関があり、DMNの首座である楔前部、後部帯状回および脳梁膨大後部皮質は、萎縮に対して脆弱である⁴⁶⁾。特に楔前部、後部帯状回の安静時のBOLDの長周期変動のcoherenceの低下はその部位の萎縮の影響を補正しても有意であった⁴⁷⁾。また前頭側頭型認知症などでの「実行機能や注意の障害、周囲への無関心、社会性の喪失」などにも関係する機能であることが示唆されている⁴⁸⁾⁴⁹⁾。Lewy小体病においては、DMN以外のネットワークでは健常対照群と異なるプロフィールを示したが、DMNに関しては有意差を認めなかった⁵⁰⁾。

自験データ提示

以下自験データの一部を提示する。われわれは青年期健常者におけるDMNをfMRIを用いて検討し、ほかのネットワークとの関連を評価した¹²⁾。また予備的検討ではあるが、統合失調症患者の個人データを一部提示する。

1. 対象

青年期健常被験者23名(年齢18~24歳、平均20.4歳、男11名女12名)が参加した。事前に検査の目的と方法について説明し、全員から書面で同意を得た。本研究は順天堂大学倫理審査委員会にて承認を得た。

2. 方法

a. fMRI撮像

MRIシステムは3.0T PHILIPS®製Achieva Quaser Dualシステムを使用した。Functionalイメージはa gradient-echo echoplanar sequence (TR=3,000 ms, TE=35 ms, FOV=24×24 cm, Slice Thickness=6 mm, Gap=0 mm, Matrix=96×96, Slice#=22, Flip angle=90°, EPI factor=95, Band Width in EPI=3,037.3 Hz, Voxel size=2.5×2.5×6 mm)を用いた。

b. 課題

課題被験者は目を閉じ、眠らないようにして

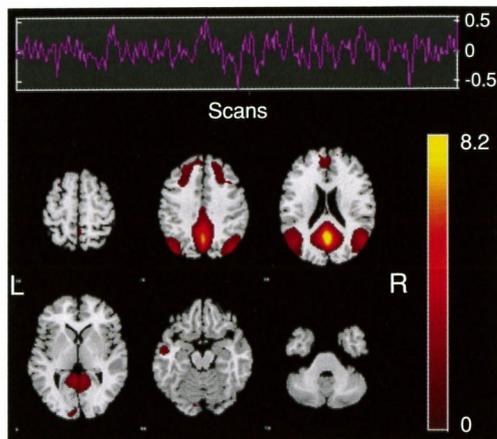


図1 青年期健常者ICA結果のグループアベレージICAの結果，抽出し得たネットワークの中から，解剖学的な検討よりDMNを同定し得た．内側前頭前野 (medial prefrontal cortex ; Brodmann area : BA 9)，楔前部/後部帯状回 (precuneus/posterior cingulate cortex) および角回 (angular gyrus : BA 39) にこのネットワークの活性を認めた．折れ線は当該領域のBOLD信号の時間的変化を示す．

900秒間安静を保つように指示された．

c. 統計処理

Off-lineデータ処理はSPM8 package (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いた．fMRIデータはさらにGIFTプログラム (Group ICA of fMRI Toolbox) [Medical Image Analysis (MIA) Laboratory (<http://mialab.mrn.org/index.html>)]によりICAを行った．

300回のscanの中で最初の4 scanは磁場の安定が得られてない可能性があるため解析からは除外し，残りの296 scanをICA解析処理した．さらに抽出したネットワークの時系列データの相関係数 r を，以下の式を用いて算出した．

$$r = \frac{\sum_{n=1}^{296} x(t_n)y(t_n)}{\sqrt{\sum_{n=1}^{296} x^2(t_n)} \sqrt{\sum_{n=1}^{296} y^2(t_n)}}$$

ここで， $x(t_n)$ および $y(t_n)$ は二つのネットワークのそれぞれの時系列データ， $t_n (n=1, 2, \dots, 296)$ はtime pointである．

3. 結果

fMRI撮像中の精神状態については撮像後に確

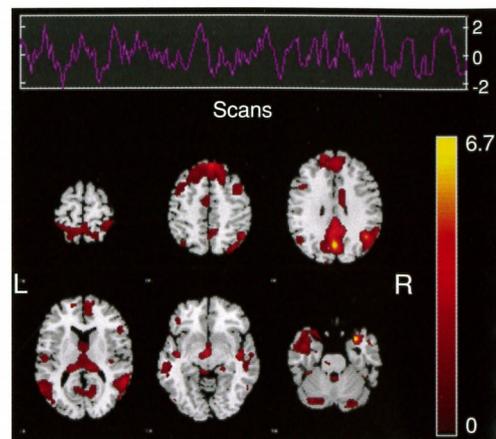


図2 統合失調症の代表的個人データ (47歳女性，残遺型)

健常人のグループ平均像と比べて，前頭葉内側のDMN活性が亢進している傾向を認める一方で，後部帯状回および楔前部近傍の活性は低下傾向であった．

認したが，入眠してしまった者，またはなんらかの意図的な課題や精神作業を行った者はいなかった．

ICAの結果，抽出し得たネットワークの中から，解剖学的な検討よりDMNを同定し得た．内側前頭前野 (medial prefrontal cortex ; Brodmann area : BA 9)，楔前部/後部帯状回 (precuneus/posterior cingulate cortex) および角回 (angular gyrus : BA 39) にこのネットワークの活性を認めた (図1)．ネットワーク間の時系列データの相関解析において，DMNはほかの5つのネットワークと有意な相関を示し，なかでも視覚ネットワークとの相関が強い傾向であった (V3 Network ; $r=0.589$, Cuneus_PCC Network ; $r=0.495$, V2 Network ; $r=0.460$, Cbm_Occ_SPL Network ; $r=0.458$, Precuneus Network ; $r=0.419$ ，いずれも $p < 0.05$) (PCC : posterior cingulate cortex, Cbm : cerebellum, Occ : occipital cortex, SPL : superior parietal lobe)．

4. 考察

今回の検討において，青年期健常者において従来の報告²⁰⁾²¹⁾と同様の部位よりDMNを抽出できた．被験者は撮像中閉眼しているにもかかわらず，DMNは視覚ネットワークとの相関が比較的強い傾向を示した．DMNに関連した解剖学的部位の中でも，後部帯状回および楔前部近傍は，

目的指向性の課題遂行中のトップダウン的、または焦点化された注意を必要とせず、広く外界および自身内部からの視覚情報をボトムアップ的に集める機能を有する²⁰⁾。すなわちこの機能は、安静状態における自身内部の視覚表象の収集にも援用されると考えられる。DMNと視覚ネットワークとの強い相関はこの機能に起因しているものと考えられた。またDMN内において後部帯状回は「巨大ハブ空港(major transit hub)」的な機能を有しており⁵¹⁾、ほかのネットワークとの相互連絡(cross-network interaction)に寄与していると考えられている⁵²⁾。de Pasqualeは後部帯状回および補足運動野を核とする脳内の二大ネットワークを抽出し、DMN内の後部帯状回と視覚野の相互連絡はその一つであると考えた⁵³⁾。今回得られたDMNと視覚ネットワークとの強い相関はこれらの報告を支持するものと考えられた。

5. 統合失調症—代表的個人データ

予備的検討ではあるが、統合失調症の代表的個人データを提示する(図2)。症例は47歳女性、病型は残遺型である。健常人のグループ平均像と比べて、前頭葉内側のDMN活性が亢進している傾向を認める一方で、後部帯状回および楔前部近傍の活性は低下傾向であった。統合失調症の生物学的指標においては、疾患自体の異種性がサンプル内のばらつきに大きく反映されることが常である。よって個人データの解釈には慎重を要するが、本症例に関しては、先述したGarrityら¹⁷⁾の所見に準じ、DMNは過活動と低活動が混在した状態であると考えられた。後部帯状回および楔前部近傍の活性は低下傾向であったことより、視覚表象を介した内向的精神活動は低下しているものと考えられた。一方、前頭葉内側の過活動に反映される内向的思考は亢進しており、思考障害や妄想などの産出性の異常体験の基底を成すものとも考えられた。ただし、あくまで個人データにすぎないため、統合失調症患者全般に一般化するためには症例数を増やしての検討が必要である。

ま と め

本稿ではdefault mode network(DMN)の精神科領域における知見を中心にreviewした。DMN

に反映される統合失調症の病態は、内向性と外向性の精神活動のバランスを欠いており、過度の内向性は幻聴などの陽性症状と関連を持ち、柔軟に外向性に注意転換できない病態であるとも考えられた。自閉症スペクトラム障害では、内向性と外向性思考の切り替え機能が柔軟性を欠いている状態で、自省的思考の欠如に起因する病態と考えられた。

また自験データとして、青年期健常人のグループ所見および統合失調症患者の個人データを一部提示した。青年期健常人において従来の報告と同様に、内側前頭前野、後部帯状回、楔前部および角回よりDMNを抽出できた。被験者は撮像中閉眼しているにもかかわらず、DMNは視覚ネットワークとの相関が比較的強い傾向を示した。DMNの機能は、安静状態における自身内部の視覚表象の収集に援用される。DMNと視覚ネットワークとの強い相関はこの機能に起因しているものと考えられた。統合失調症の個人データにおいても過去の文献に沿って考察を試みた。

文 献

- 1) Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004 ; 304 : 1926-9.
- 2) Shim M, Kim DW, Lee SH, Im CH. Disruptions in small-world cortical functional connectivity network during an auditory oddball paradigm task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014 ; 156 : 197-203.
- 3) Olbrich S, Trankner A, Chittka T, et al. Functional connectivity in major depression : increased phase synchronization between frontal cortical EEG-source estimates. *Psychiatry Res* 2014 ; 222 : 91-9.
- 4) Ding L, Shou G, Yuan H, et al. Lasting modulation effects of rTMS on neural activity and connectivity as revealed by resting state EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014 Mar 25 [Epub ahead of print].
- 5) Liu T, Chen Y, Lin P, Wang J. Small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by EEG synchrony. *Clin EEG Neurosci* 2014 Apr 2 [Epub ahead of print].
- 6) Leistner S, Sander T, Burghoff M, et al. Combined MEG and EEG methodology for non-invasive recording of infraslow activity in the human cortex.

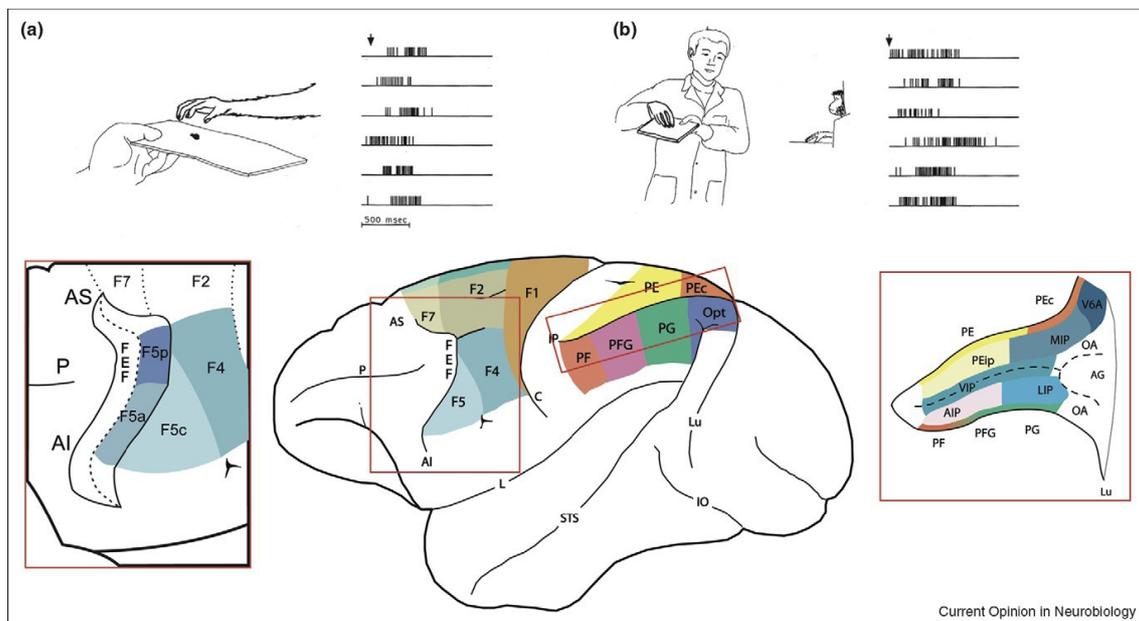
Mirror Neuron System

The mirror system and its role in social cognition 2008 Rizzolatti

Giacomo Rizzolatti¹ and Maddalena Fabbri-Destro^{1,2}

Current opinion in Neurobiology, 18(2008)179-184

Experiments in monkeys have shown that coding the goal of the motor acts is a fundamental property of the cortical motor system. In area F5, goal-coding motor neurons are also activated by observing motor acts done by others (the 'classical' mirror mechanism); in area F2 and area F1, some motor neurons are activated by the mere observation of goal-directed movements of a cursor displayed on a computer screen (a 'mirror-like' mechanism). Experiments in humans and monkeys have shown that the mirror mechanism enables the observer to understand the intention behind an observed motor act, in addition to the goal of it. Growing evidence shows that a deficit in the mirror mechanism underlies some aspects of autism.



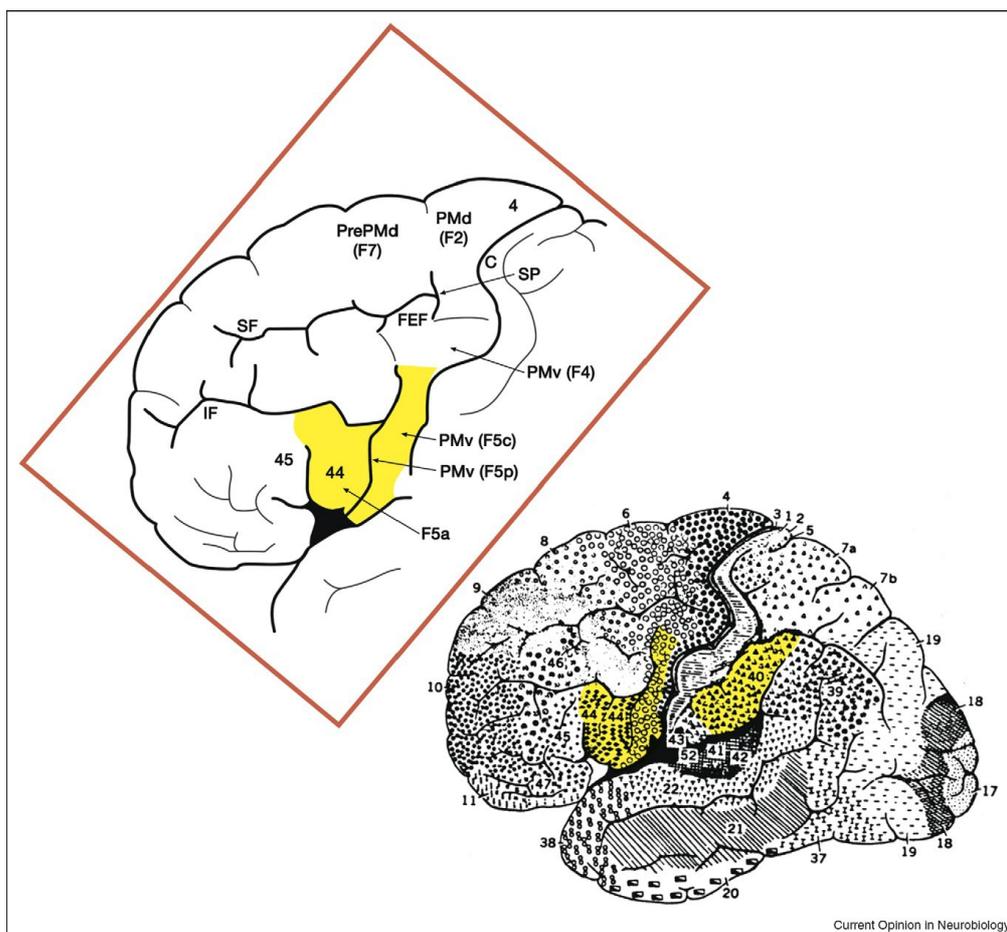
Introduction

Social cognition is the study of how people interact with other individuals in social situations. A fundamental aspect of social interaction is the capacity to understand what others are doing, their intention and their feelings. A series of experiments carried out in the last decade showed that this capacity is mediated, in part, by a specific mechanism called the mirror mechanism [1,2]. This mechanism transforms sensory information describing actions of others into a motor format similar to that the observers internally generate when they imagine themselves doing that action or when they actually perform it. The similarity between the motor format generated by observing others and that internally generated during motor and emotional behavior allows the observer to understand others' behavior, without any complex cognitive elaboration [3]. The mirror mechanism is present in various cortical areas and according to its location mediates different functions. The mirror mechanism is located in the parieto-frontal network and underlies the understanding of the goal of the observed motor acts and the intention behind them. The mirror mechanism is also located in human Broca's area and transforms

heard phonemes into the motor format necessary to produce them. Finally, the mirror mechanism is present in the insula and anterior cingulate cortex. It mediates the understanding of emotions of others. In the present article we will deal only with the parieto-frontal mirror network (for recent reviews on other systems endowed with the mirror mechanism see [4,5]). Our review will be not exhaustive. Only those studies that are relevant with the main theme of this article will be reviewed.

The mirror mechanism in monkeys Goal coding in the monkey motor areas

The mirror mechanism is embedded in the motor system (Figure 1). Crucial, therefore, for understanding its function is to understand which are the motor properties of the areas where the mirror neurons are located. As far the parieto-frontal circuit is concerned early experiments showed that, in F5, many neurons fire regardless of whether the motor act is done using the right hand, the left hand or the mouth [6]. This was interpreted as evidence that area F5 codes the goal of the motor act rather than the single movements forming it [7].



Mirror-mechanism in humans

Goal coding in human mirror system

As in the monkey, human parieto-frontal mirror network ([Figure 2](#)) possesses a mirror mechanism for coding the goal of motor acts.

An earlier evidence for this was provided by a TMS experiment in which motor-cortex excitability was tested during the observation of hand movements directed to a specific goal (predictable movements) and in trials in which the hand moved in a different unpredictable way. The data showed that the observation of unpredictable movements did not elicit the expected change in the excitability of the motor cortex corresponding to the observed movements. During the observation of the unpredictable movements, the excitability pattern was that found during the observation of the predicted ones. This indicates that the observed motor acts were coded from their very beginning in terms of the final goal of the action and not in terms of the movements forming them [[16](#)].

Further evidence that human parieto-frontal mirror system codes the goal of motor act has been provided by fMRI studies. Gazzola *et al.* [[17](#)] instructed volunteers to observe movies where either a human or a robot arm grasped objects. In spite of differences in shape and kinematics between the human and robot arms, the parieto-frontal mirror-system was activated in both conditions [[17](#)].

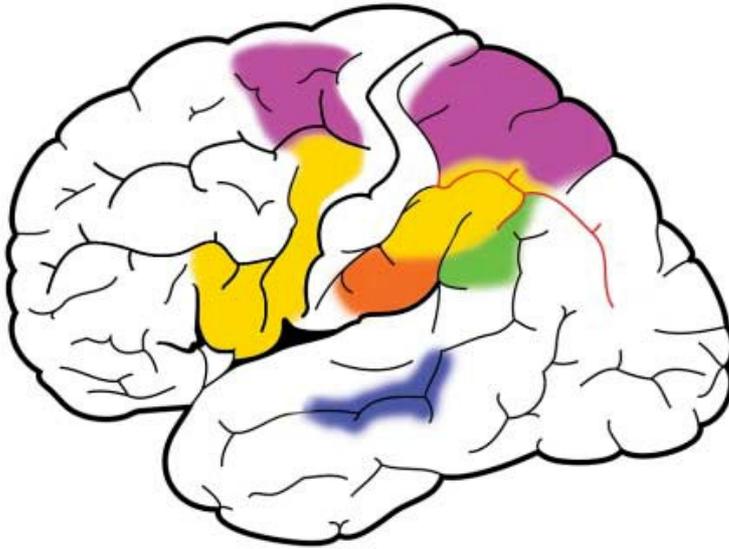
Conclusions

In spite of the explosion of studies on mirror mechanism, there are two issues of great interest for social cognition that are not yet solved. The first is whether the mirror mechanism is innate or acquired through experience.

There is ample evidence that mirror system is extremely plastic and specific motor experience modifies its responsiveness [[31](#), [32,33](#)]. We also know that the formation of motor memories is strongly facilitated when the participants both observe and perform the same movement [[34,35](#)] and that the mirror responses triggered by a corresponding movement can be modified by repetitively coupling the performed movement with the observation of a non-congruent movement [[36](#)]. We also know that the formation of motor memories is strongly facilitated when the participants both observe and perform the same movement [[34,35](#)] and that the mirror responses triggered by a corresponding movement can be modified by repetitively coupling the performed movement with the observation of a non-congruent movement [[36](#)].

Another fundamental issue concerns the presence of mirror system in species other than primates. Recently, mirror mechanism has been elegantly demonstrated in birds [[38](#)].

What about mammals? Is mirror mechanism a peculiarity of social cognition of primates, or do other mammals possess it?



Cortical areas related to the parietofrontal mirror system responding to different types of motor acts.10-14 Yellow indicates transitive distal movements; purple, reaching movements; orange, tool use; green, intransitive movements; blue, portion of the superior temporal sulcus (STS) responding to observation of upper-limb movements.4 IFG indicates inferior frontal gyrus; IPL, inferior parietal lobule; IPS, intraparietal sulcus; PMD, dorsal premotor cortex; PMV, ventral premotor cortex; and SPL, superior parietal lobule.

高次認知機能の獲得と脳の構造的変化：ニホンザル道具使用訓練による皮質神経回路の再構成 I P S－T P J皮質間結合の新生

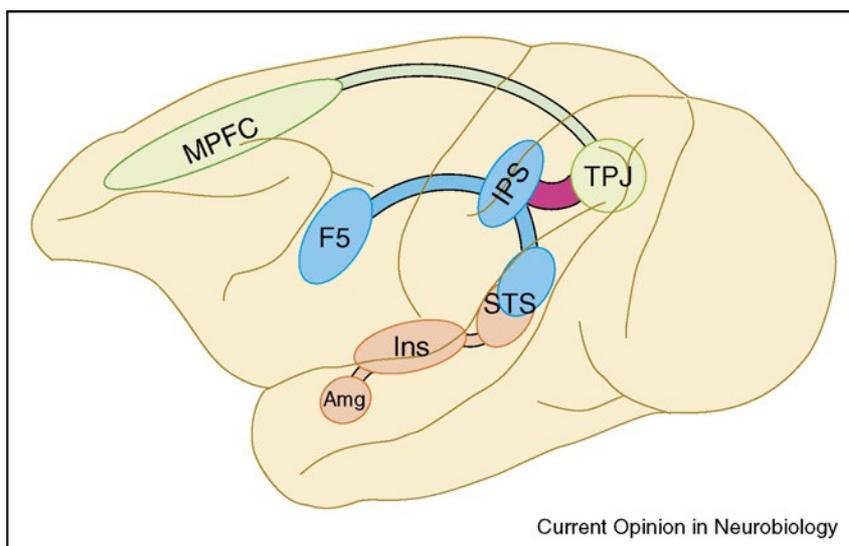
red 感情・ミラー・ニューロン（「情動的な自己」の表象

orange 社会的共感・システム（「認知的な自己」の表象） TOM,

green ミラー・ニューロン・システム（「身体的な自己」の表象） 腹側前運動皮質 F5

Blue 触覚と視覚の統合様式の再構成によって身体像を操作できるようになって「道具使用」可能になる

バラバラに独立して存在していた、様々な様式の「自己」の表象がネットワークを作り、「統一的な自己」に立脚したヒト型高次認知機能が実現する



Core neural systems referred to in the text, shown superimposed on the lateral view of the left hemisphere of the macaque cerebral cortex. Circuitry shown in blue represents the mirror neuron system for action mirroring. Circuitry in orange represents the affective mirror neuron system for empathizing. Circuitry in green represents the theory of mind related system. The red line indicates the newly emerged cortico-cortical connection induced by macaque tool-use training. Note that the green and orange systems have to date shown particularly in humans, but are superimposed, regardless of laterality, on corresponding areas of monkey left hemisphere. Abbreviations: Amg, amygdala; F5, ventral premotor cortex; Ins, insula; IPS, intraparietal sulcus; MPFC, medial prefrontal cortex; STS, superior temporal sulcus; TPJ, temporo-parietal junction. mirror neurons and tool use Iriki

「霊長類の知性進化の神経生物学」 Iriki

入来篤史(理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー)

【講義要旨】

ヒトの知性を特徴づける『言語』の起源に関する多くの説に従えば、ヒトの祖先はその環境の中にある様々な物を指し示すために個別の身振りや音声を割り当て（象徴的意味表現）、それを他の個体に伝達するために共通理解可能な法則（統語・文法構造）を創り出し、さらにそれらを自由に関係化・再構造化すること（象徴操作）を発明・進化させて言語機能の獲得に至ったとされる。すなわち、言語機能の本質的部分を担うのは、『事象をシンボル（象徴）化しそれを操作する』能力である。道具を手を持つと、それは物理的・機能的に手の延長となり、自己の体に同化して、自己意識や身体像が意図によって変化する。ここには、「自己と周囲の空間を認識し、これを機能に基づいて意識的に構造化して、さらにそれを操作する」という柔軟な空間構成能力、あるいは洞察的なゲシュタルト転換能力が要求される。すなわち、道具使用行為の根底にもまた、自己および環境の空間構造を認識し、さらに物理的拘束条件を離れてそれを操作・再構造化する『シンボル操作』の機能が想定される。頭頂葉後方下部領域近傍は、体性感覚、視覚と、ときに聴覚、の複数の感覚が統合される脳領域であり、ヒトでは、この脳領域の損傷によって意味表現や象徴作用が障害されることが知られている。熊手状の道具を使って手のとどかない遠くの餌をとるように訓練したニホンザルのこの脳領域に、体性感覚と視覚を統合して身体図式をコードするニューロン群をみつけた。これらのニューロンは、道具使用に伴う意図的な身体図式変換に対応して活動した。さらに、直接手元を見る代わりに、モニタ上に写された自分の手のリアルタイム映像を見ながら餌をとるようニホンザルを訓練すると、上記ニューロンの視覚受容野はモニタ上に映写された手の周囲に出現し、それは映像の拡大/

縮小や位置の移動に従って変化した。さらに上記脳領域のニューロンは、映像効果技術を使って変化させたり、実際には見えない想像上の身体像に対しても同様に活動した。したがって、この領域のニューロンには、多種感覚の統合によって手の機能的意味を象徴的にコードし、それを意図的に自由に操作する能力が獲得されたものと考えられる。サルはこの脳領域で行われている情報処理は、言語機能の進化・発達への橋頭堡となる、「象徴的思考 (symbolism)」のはじまりの一端を担うものと想定される。

.....

.....

Parietal lobe : 筒井健一郎

Tsutsui (IPS, 7m=precuneus, anterior insula),

Parietal reach region について、

IPS の背側壁後方部にあると Andersen らが言っています。

添付の Andersen and Buneo (2002) Ann Rev Neurosci の P.199 をご覧ください。

INTENTIONAL MAPS IN POSTERIOR PARIETAL CORTEX

Abstract The posterior parietal cortex (PPC), historically believed to be a sensory structure, is now viewed as an area important for sensory-motor integration. Among its functions is the forming of intentions, that is, high-level cognitive plans for movement. There is a map of intentions within the PPC, with different subregions dedicated to the planning of eye movements, reaching movements, and grasping movements. These areas appear to be specialized for the multisensory integration and coordinate transformations required to convert sensory input to motor output. In several subregions of the PPC, these operations are facilitated by the use of a common distributed space representation that is independent of both sensory input and motor output. Attention and learning effects are also evident in the PPC. However, these effects may be general to cortex and operate in the PPC in the context of sensory-motor transformations.

Area 7m (Precuneus) を中心とする頭頂葉内側面における「大規模空間情報と自己運動情報との統合」について、佐藤筆頭著者で論文を書いている。

.....

社会脳 「心の理論(Theory of Mind, ToM)」

前頭前野（内側面および外側面）が関わる能動性・「社会脳」機能

サルで軸索流法を用いた研究から、扁桃体と前頭前野眼窩面および内側面皮質との間には強力な結びつきが両方向性に、そして外側面皮質との間には弱い結びつきが一方方向性に、認められる (Ghashghaei & Barbas, 2002)。また、扁桃体から強い投射が前部帯状運動皮質 (M3) に、弱い投射が後部帯状運動皮質 (M4) に行われている (Morecraft ら, 2007)。さらに扁桃体と側頭葉、とくにその前方部、との間には強力な相互結合の存在も示され (Kawamura & Norita, 1980 ; Ghashghaei & Barbas, 2002)、ヒトにおいてもこ

これらの領域間の相互関連性が顔面表情認知の過程で fMRI を用いたイメージング（画像解析）の結果が明瞭に示されている（Iidaka ら, 2001）。

ところで、他人の心を推測し得る「内部モデル」なるものが幼児期の脳内に形成されるという。寸劇を見せるという「心の理論 (Theory of Mind, ToM)」の課題遂行実験 [Baron-Cohen ら, 1985] は、歌舞伎の「助六」にも桶を取り違える見せ場があるが、他者の心の内面すなわち心理状態を想定するもので、コミュニティー活動を支える精神的活動を反映する「社会脳機能」を診るもので、役者の心の中を 4-5 歳になると察し得ると言う。前頭前野・側頭葉・扁桃体の間のニューラルサーキットは上に述べたように互いに関連し、活動している。前頭前野、前頭葉の腹内側部および眼窩部、上側頭溝および回の領域、紡錘状回、扁桃体を結ぶこれらの神経ネットワークの構成は、この「社会脳」の認知・情動機能を支える生物学的基盤をなしており、その機能低下は社会性の獲得障害として自閉症との関連が検討されている (Baron-Cohen et al, 1999; Bachevalier, 2000)。なお、臺 (1979, 1991) によって指摘された統合失調症にみられる「履歴現象」、すなわち想起される記憶内容が新たな情動反応と結びついて病状が再燃することは、この「社会脳」の主要な要素である扁桃体の機能的役割を再認識させる。

意識——進化論的に自己流の考察

思いつくままに 英文と日本語とあり。

Consciousness from evolutionary points of view :

Koki Kawamura : Consciousness, self and non-self

Consciousness, Self and Non-self: Otherness

Integration of emotional, cognitive and motive/motor activities into higher levels of functional concept can be considered as a whole “Consciousness”, as will be described below briefly in a hierarchical manner from lower to higher stages ; I-II-III.

I) Consciousness on the level of the brainstem (pre-mammalian)

Alive, vital sign, awake and sleep, reticular activating system, sub-conscious, arousal.

Even the most primitive animal, the protozoa, possesses the ability of cognition and movement. As the number of cells increases and the quality of the assembled cells differentiates into tissues, each of them obtains any special character, e.g., muscles, nerves, skin, and so forth. They are integrated in the organism and communicate each other to establish the entire body, thus the individuality accomplishes.

The lowest stage of consciousness lies in the activity of the brainstem in the vertebrate. Animals are alive, cells and tissues of the individuals are breathing, having a close relationship with the nature, by means of metabolism; catabolism and anabolism. Biological basis of the primitive consciousness for living activities lies in this neural structure. This is the level of the unconditioned reflex (Pavlov).

In the brainstem of the vertebrate, we can find the diffuse thalamic projection system (Magoun), or the thalamic reticular system (Jasper) in which particular kinds of cell groups produce amines, peptides, proteins etc. In this structure, there are dopamine, adrenalin, noradrenalin, serotonin, acetylcholine and so forth, being called as neurotransmitters.

The reticulo-activating system theory was proposed by Moruzzi and Magoun (1949). Monoamin hypothesis tells us that the decrease of serotonin induces the awake, while its increase induces the sleep (Jouvet 1972).

The hypothalamus is the central region dealing with “awake-and-sleep” mechanism as well as the centers for eating, sexual, biorhythm, body temperature, energy and metabolism.

In addition to the projections from the spinal cord and the brainstem: so-called the activating system, a large number of inputs reach the thalamus from the basal ganglia and the cerebellum as well as from the cerebral cortex. Acetylcholine is also an important substance originating from the LDT (lateralodorsal tegmental nucleus), PPN (pedunculo-pontine tegmental nucleus) and the basal fore-brain structures (Meynert basal nucl., Medial septal nucl., Diagonal band of Broca).

II) Consciousness on the level of the posterior association cortex (mammalian/lower primate)

Awareness, passive cognition, first signaling system of the conditioned reflex.

The next stage of the consciousness, corresponding to the first (or sensory) signal system of the conditioned reflex, or the beginning stage of the second signal (or language) system can be observed in monkeys and chimpanzees. In this stage, animals are aware of circumstances using sensory activities of the subcortical and the posterior association cortical areas.

Upright walking or erect bipedalism, being able to use instruments by free forehands, through which morphological changes of speech organs (to utter voices) and use of gesture-language that led to the communication with collaborative labor and conversation to form the human social society.

Consciousness of this stage can be taken as understandable of the surroundings through the cognitive mechanism ranging from the sensory organ, brainstem and to the posterior association cortex (PAC). Animals perceive and recognize the events in the world under avert awakesness/consciousness. They adapt the surroundings and can behave properly equipped with the neural basis of conditions in everyday lives.

III) Consciousness on the level of the frontal association area or the prefrontal cortex (higher primates/Homo sapiens), corresponding to the second signaling system of the conditioned reflex (Pavlov).

Self-consciousness, executive function, social communication and behavior, abstractive way of thinking

As stated above, consciousness levels of I, II, and III are not clearly separable each other; these are continuously changing.

The highest level of the consciousness is called as the self-consciousness which is culminating in the human brain. According to J.H. Jackson (1884), “spirit/mind/consciousness” is the highest stage of hierarchical structure in the course of evolution. The prefrontal cortex (PFC) has been considered to be intimately related to the highest psychic activities such as ethics/morals and aesthetic sense. Recently, many studies on the disturbance of the frontal lobe, changes of character after the traumatic brain, highly memorial disturbance, working memory, atrophy of the brain have been performed scientifically in psychiatric patients and healthy control subjects. The use of instruments, elect walking by two hind-feet, group works or commune labor, with linguistic communication have obviously been main factors for the developments of the human brain, particularly the PFC in the evolutionary course/conditions of humanization from the ape (cf. F. Engels, 1876)

Thus, the consciousness has highly been sophisticated in the course of evolution from lower mammals to primate (incl. human).

Brief summary and a plan for further interests to be studied:

- 1) Broca linguistic area (motor) develops in the PFC, and the second signal system of the conditioned reflex can be obtained through the social communication and labor with others.
- 2) First, we understand surrounding issues with the altro-centric mind, then will get the ego-centric mind, and grasp the situation in its totality, on the morphological basis of parieto-frontal reciprocal connections. These are the basis of the self and non-self discrimination.
- 3) Through social communication using gesture and spoken and written languages (abstract way of thinking), advanced cognitive functions in the PAC as well as the active motor activities in the PFC are more and more closely interconnected/related by means of association fibers. In the cerebral cortex; in the PAC and the PFC, linguistic regions, called Wernicke and Broca areas respectively, are formed.
- 4) In addition to the inter-connections between the PAC and the PFC, circuitries of cortex →basal ganglia(striatum) →thalamus →cortex are important to be studied.
- 5) Fundamental elements of living things are cells; they are parts of the universe/nature; constantly communicating with the nature. A large number of cells communicate and compose tissues, produce energy, and activities of the species/organisms occur. Each species has a unique ecological niche in the

biological system of the nature.

6) Psychiatric points of view.

Collapse of interactions in the human society with the nature; metabolic diseases of biological development (growth), unbalance and breakdown of the human relationship to be studied in future.

Self-disturbance

Self-disturbances in have been explained and studied from the standpoint of an abnormal sense of agency. Confusion in the experience of temporal causal relations between the self and external world (non-self) may underlie self-disturbances in schizophrenia (SCZ).

Self conscious may be responsible for the insula, the PFC, the anterior cingulate), whereas non-self conscious for F5-the inferior parietal area 7.

Refer: Mirror neuron system (F5-7BA) and importantly the precuneus (this region may be responsible to the “hub” or “surveillance” for judge on the Self/Non-self)

cf. Maeda et al.,: Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia : Forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action, Psychiatry Research , 2012

Filtering function in thalamus

Sensoric stimuli from the periphery ascend to reach the thalamus and relayed therein; thalamic filtering-circuitry works, appropriate quantity and quantity (amount) of sensory stimuli only reach the cerebral cortex and perceive, regulate the level of the arousal situation. In SCZ patients, the thalamic filter function is disturbed, resulting in the hyperarousal state in the cortex owing to the excess amount of the stimuli; occurring information-treating disturbance and cognition disturbance. Carlsson(1988) put forward an hypothesis that circuitry of cortico-striato-thalamo-cortex may regulate the filtering function of thalamus as an example of feedback loops.

Collorary discharge and efference copy

Jackson (1958 in Selected Writings of HJ)’s proposal of “thinking”: complex motor act. Conserve and utilize the computational and integrative mechanisms evolved for physical movement. Corollary discharge and feed-forward (CD-FF) are integrative mechanisms that prepare neural systems for the consequences of self-initiated action. In the motor systems of thought, they would act to distinguish self-produced from externally-stimulated events in consciousness. SCZ is a disorder of thinking.

cf. Feinberg and Guazzelli : Schizophrenia—as a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with sensory systems of consciousness. British J. Psychiatry 174(1999) 196-204

Matching, its disturbance

Maching, match: meaning that which tallies or exactly agrees with another thing; an equal. A condition of exact agreement or close resemblance,

In animals, intramodal matching and intermodal or cross-modal matching establish in the PAC.

In human, matching with linguistic symbols occurs in the second signal system. cf. W ⇔ B, thus the concept of Matching increases and becomes more complex as the cortical association areas develop in aspects of cognition, memory, thought, behavior. Discriminate between the two events: the identicals or different (= or) . Disturbances of the ≠

matching can be observed in SCZ.

.....
[I] :

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

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

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

意識との関連で言えば、古くは、Economo (1928) により提唱された「睡眠の中樞説」、すなわち、「視床下部の前部には睡眠の中樞が、後部には覚醒の中樞があり、両中樞の活動のバランスが変化するために、(徐波) 睡眠と覚醒が交互に出現する」という説がある。他に歴史的にも有名なものに、Pavlov (1920s-) の睡眠に関する皮質保護抑制仮説、Moruzzi と Magoun (1949) の脳幹網様体賦活説 (網様体→視床非特殊核→新皮質)、セロトニンが減ると覚醒、増えると睡眠という Juvet (1972)

のモノアミン仮説などがある。最新の研究について詳しくは、北浜の名著「脳と睡眠」(2009)を読みたい。

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

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

[II] :

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

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

[III] :

最高レベルの意識は、「自己意識」と呼ばれるものである。Jackson理論に従えば、「精神・心・意識は神経系進化の最高段階(を含む階層構造)」である。前頭前野は脳の最高部位としての機能、すなわち、倫理、道徳、美意識などの高度な精神機

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

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

この[III]の段階まで進んだ「意識」の内容は、動物一般→哺乳類→霊長類→ヒトへと進化するにつれて、漸次連続的に高等化する。①認知機能が高まり、その概念化/抽象化が可能となる、②運動性言語野が前連合野（前頭前野）内に発達し、社会集団生活を営む中で、サルがヒト化する過程で、条件反射第二信号系が獲得される。③外界または他中心 *altro-centric* の捉え方から自己中心 *ego-centric* の認識へ（おそらく頭頂葉⇔前頭葉の連合回路が関わる）、そして全体的・相対的事象の捉え方が可能となる。④脳の発達・進化に伴い、海馬→後連合野（&帯状回）→前頭前野へと認知・記憶の面での主要な活動中心が変容する（おそらく、探索活動や定位反射に関わる、 θ 波の形成・伝播が鍵となろう、実験データとしての確たる根拠はないが）。⑤前頭前野の発達と、後連合野⇔前頭前野の相互的連絡、⑥大脳皮質を中心とする皮質内および皮質・基底核・視床・皮質を包摂して循環する、総合的、同時的、並列的、神経回路の機能的役割の飛躍的増大（図5, 8参照）、⑦ここで初めて、ヒトにおける自意識について考察し得る。すなわち、コミュニティー内での共同の作業と言語活動による交流を通じて、健康者と病者、あるいは、障害者と非障害者をとともに受け入れて、長い時間をかけて築いてきた「ヒト特有の群れ」の特性である社会性が、前頭前野の活動により、その歴史的進化の蓄積の中で醸成される。

Self vs Non-self Dr. 前田貴記 Sense of Agency (SoA)

自己意識と他者意識 Self and Non-self

a) Self-disturbance 自他識別・自己意識

Self-disturbances have been explained and studied from the standpoint of an abnormal sense of agency. Confusion in the experience of temporal causal relations between the self and external world (non-self) may underlie self-disturbances in schizophrenia (SCZ).

Self-consciousness may be responsible for the insula, the PFC, the anterior cingulate region, whereas non-self-conscious for F5-the inferior parietal area 7.

Refer: Mirror neuron system (F5-7BA) and importantly the precuneus (this region may be responsible for the “hub” or “surveillance” for the judgment over the Self vs Non-self).

cf.Maeda et al.(2012)

Key words : Self-consciousness, recursive, working memory, executive function, language, social communication and behavior, abstractive way of thinking.

自己を他者から区別（識別）して、自己を独立なものとして確立する認知機構は自己意識/自他識別とよばれる。これは高等な霊長類となるにつれて、とくにヒトにおいて発達する。

自己意識 : Self conscious responsible for the Insula, PFC, Anterior cingulate.

他者意識 : Non-self conscious responsible for the Inferior Parietal area 7

Self-disturbances in S have been explained and studied from the standpoint of an abnormal sense of agency.

スクリーン上で他力によって動いている物体たとえば球とかビーズの玉がある。そのとき、被検者は「ブー」という音を聞いたとき、キーを叩くように指示される。そのとき玉はバイアスのかかった時間を置いてジャンプするように動く。このような条件のときこの玉が、自分の意志が働いて動いたと実感するか（self 感覚、an intentional action）、それとも他の力が働いて動かされたと感じるか（non-self 感覚 an external event）を確かめる実験をする。このとき、玉を動かした行為者 sense of agency が自分であるか、それとも他者であるかを判断してもらうという、一見シンプルに設定された研究（agency judgment）である。

以上、脳画像解析法によって、self 感覚は島皮質領域(insula),他方 non-self 感覚は下頭頂葉皮質(inferior parietal が関与していることが明らかにされた。

.....

“Default mode network” は重要なターゲット領域。特に、posterior cortical midline structures(CMS) including PCC & precuneus この最高度の“hub 領域”と、frontal, insula, IPL との間の functional connectivity を調べていく予定。

.....

本研究のタスクでは、self or non-self をあいまいにした状況で agency judgment をさせるという負荷をかけました。

self 感覚は insula, non-self 感覚は inferior parietal が関与していると思いますが、そのどちらかであるかを判断する際には、posterior midline cortex (precuneus~PCC) が重要になってくるのかと思います。

本研究では触れていませんが、今後の仮説として、posterior midline cortex は、「switching hub」のような機能をしているものと思われ、

self judgment のときには insula と、non-self judgment のときは inferior parietal との「functional connectivity」が強まっているのかと推測します。

今後、「functional connectivity」について、検討していきたいと思います。fMRI で、評価することが可能のようです。（前田貴記）

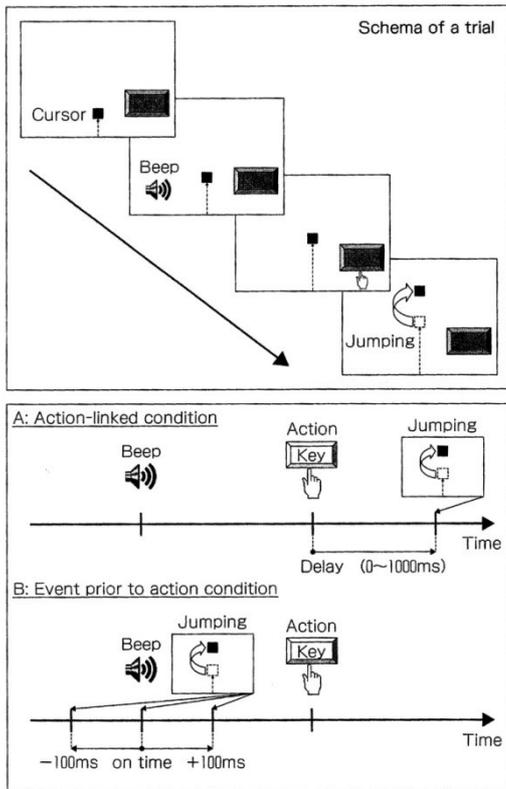


图1 Sense of agency task (Keio method)

Cf.

The “sense of agency” and its underlying cognitive and neural mechanisms

Nicole David, Albert Newen, Kai Vogeley

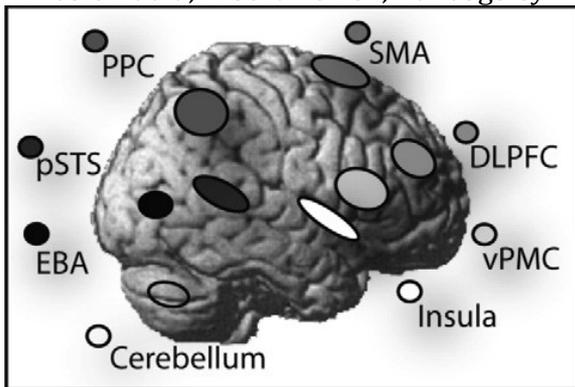


Fig. 2. Brain regions associated with the sense of agency. *N. David et al. / Consciousness and Cognition 17 (2008) 523–534*

N. David et al. /

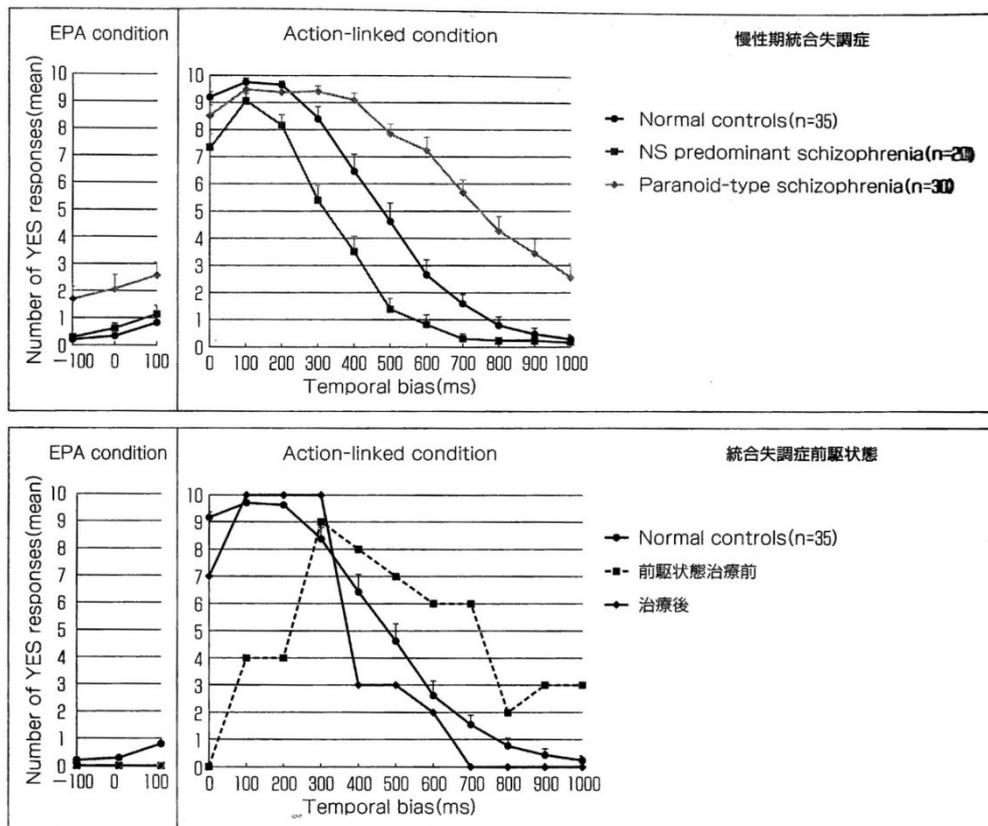


図2 統合失調症においては、病期や状態像などによって、さまざまなパターンのSoA異常がみとめられる

.....

ひとつの四角い試験片が、コンピュータスクリーンの底部に現れ、上方に移動する。ブザーが鳴ったら、キーを押すように被験者らは指示される。このキーが押されると、この試験片が仮の色々な斜め方向に跳び上がる。

We devised an agency-attribution task that evaluated explicit experiences of the temporal causal relations between an intentional action and an external event, without any confounding from sense of ownership of body movement. In each trial, a square piece appeared on the bottom of a computer screen and moved upward. Subjects were instructed to press a key when they heard a beep. When the key was pressed, the piece jumped with various temporal biases. Subjects were instructed to make an agency judgment for each trial.

.....

参考文献：Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia: Forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action (Maeda et al., 2012 による)。

この問題は第二部(II)で詳述される。この第一部(I)では、上記のように簡潔に説明した。脳内の位置 (Insula と Inferior parietal) を図3、図4に表示した。

なお、関連事項として、

- ① ミラー・ニューロン系 Mirror neuron system
- ② 頭頂葉の機能
- ③ 時間・空間情報
- ④ 精神疾患と自我障害については項を改めて後述することにする。参考資料5をみよ。統合失調症における自我障害は、能動的な運動の自他判断欠如ないし喪失として説明され

よう。

統合失調症における自我障害 (Ichstörung)

自己の非自己化(自己の外界化):

自らの営為(行為・思考など)が自分のものであるという感じや 自分でやっているという感じが変質し、それらの感じが失われ(「離人症」、他からの影響を被っていると感じるという「自我化」、「被影響体験(作為体験・させられ体験)」がみられる。→ 他者あるいは外力の所為にされれば“一級症状”。

非自己の自己化(外界の自己化):

逆に、自らの営為が他へ過剰に影響を及ぼしているように 感じるという「万能体験」、「加害妄想」もみられる。他に、「自我漏洩」、「症状転嫁」など。自我障害の本質は、営為の主体が、「自」であるか「他」であるか についての主観的体験が不明瞭あるいは混淆状態となっている。相矛盾する方向の現象が併存している。

Sense of agency task (Keio Method) : agency attribution task on “external agency”

Action-linked condition(順向性(forward)因果関連条件)

自己の意図的行為と、その結果生じる外的事象との間の因果関連について判断させるタスク。
(コンピューターの Key 操作とコンピューター画面上の反応の間に様々な時間バイアス(delay)をプログラムしておき、被験者に自己が“agent”であると感じるかどうかについて問う)

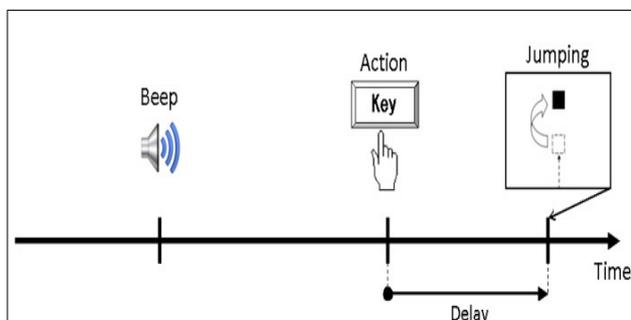
Event prior to action (EPA) condition

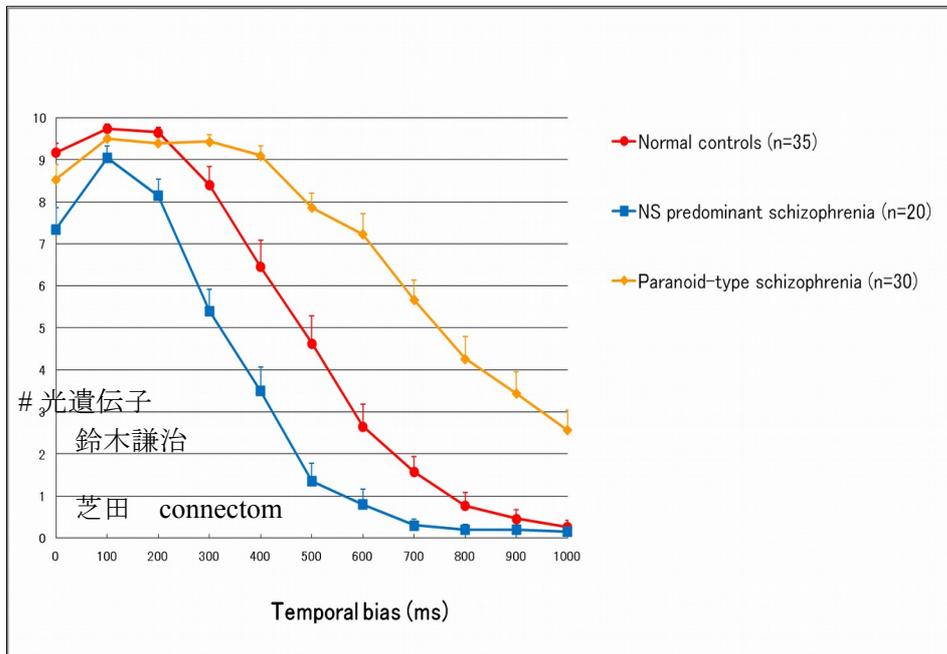
(逆向性 or 遡及性(backward)因果関連条件)

統合失調症では、自分の意図的行為よりも前に生じた外的事象についても、自己が原因であると異常に結びつける体験があり、そのような体験を現象させる実験条件も設定。

沖村幸 田中昌司 計算論的精神医学 Computer

Sense of Agency Task (Keio Method)





Yamashita Y, Tani J (2012)

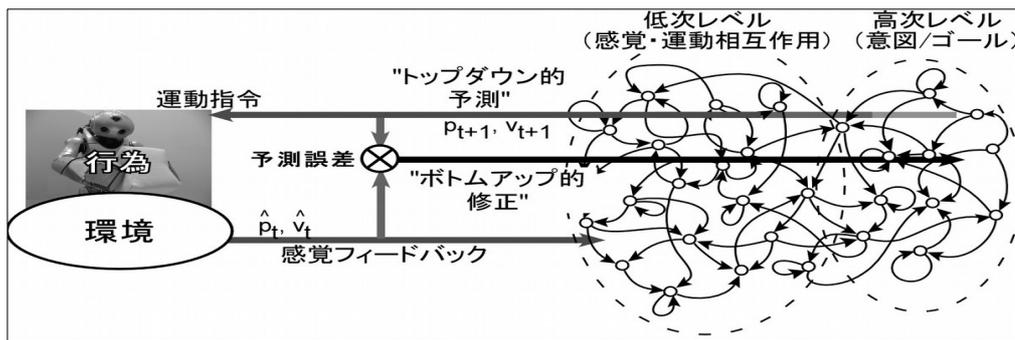
Spontaneous Prediction Error Generation in Schizophrenia. PLoS ONE

・Computational Neuroscience (計算論的神経科学)の方法のひとつである神経ロボティクスという研究手法。

・神経回路モデルに駆動され実際の物理環境で動作する小さなヒューマノイドロボット(SDR-4X:ソニー製)を使用。

・神経回路モデルとは、人工ニューロン素子がシナプス結合によりネットワークを形成したもの。学習によってシナプス結合の強度を変化させることで、連想記憶、感覚・運動マッピング、時系列パターンの生成など、さまざまな知的情報処理を実現できる。

・適応行動における予測運動制御の計算理論を神経回路モデルとして具体化し、その妥当性をテストする。



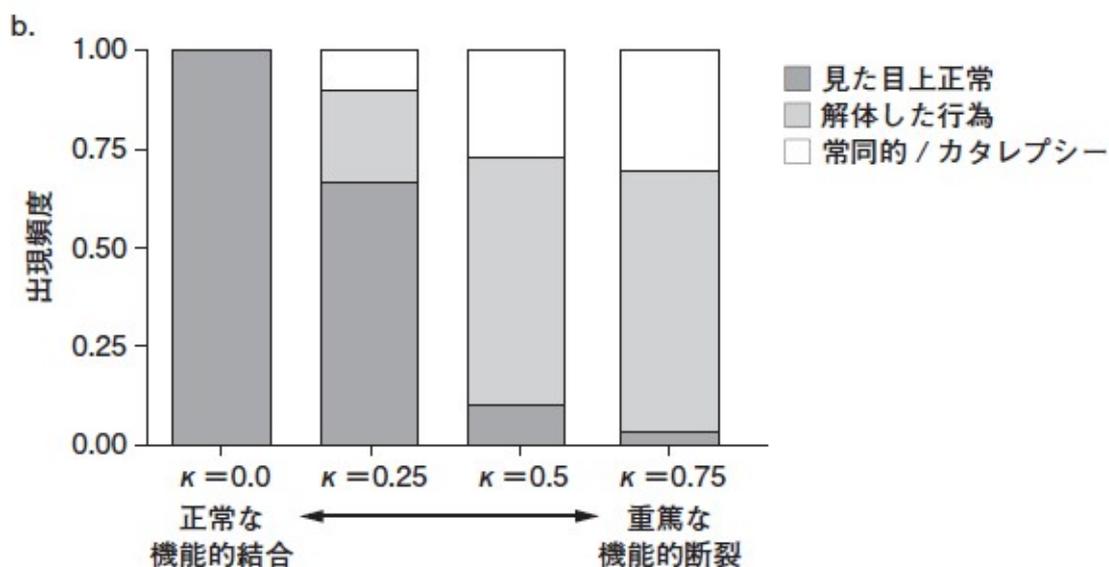
- 神経回路は、現在の時刻におけるロボットの腕の関節角度の感覚と視覚イメージを 入力として受け、次の時刻の感覚の予測を出力する。
- 関節角度の予測は、運動指令としてロボットに送られ、ロボットはこれに基づいて動作を生成する。
- ロボットの動作の結果生じる環境の変化を反映した感覚情報は、感覚フィードバックとして再びロボットに戻される。
- このループによって、ロボットは連続的な動作を生成することができる。
- 神経回路のダイナミクスとして獲得される感覚予測の機能は、運動制御理論における順モデルとよばれるものに相当する

・トップダウン的予測とボトムアップ的修正の相互作用における障害が、統合失調症の症状形成に関与するとの仮説を確かめるため、階層的ネットワークの機能的断裂をシミュレートする。正常に行為を生成することができるように訓練した神経回路の低次レベルと高次レベルとの間のシナプス結合に、ランダム・ノイズ (ノイズの程度) を加えることで、階層間の機能的な断裂を生じさせた。

Yamashita Y, Tani J (2012)

Spontaneous Prediction Error Generation in Schizophrenia. PLoS ONE

・機能的断裂の程度が大きくなると、ヒューマノイドロボットは解体した行為、常同症、カタレプシーの頻度が増加した。



解体した行為；ルールに従わないランダムな行為
 常同症；同じ行為の繰り返し
 カタレプシー；同一姿勢で停止する状態

Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex
 ET Rolls et al.

*Edmund T. Rolls**, *Marco Loh[†]*, *Gustavo Deco^{‡§}* and *Georg Winterer^{||¶}*

Abstract | Computational neuroscience models can be used to understand the diminished stability and noisy neurodynamical behaviour of prefrontal cortex networks in schizophrenia. These neurodynamical properties can be captured by simulated neural networks with randomly spiking neurons that introduce noise into the system and produce trial-by-trial variation of postsynaptic potentials. Theoretical and experimental studies have aimed to understand schizophrenia in relation to noise and signal-to-noise ratio, which are promising concepts for understanding the symptoms that characterize this heterogeneous illness.

Simulations of biologically realistic neural networks show how the functioning of NMDA (*N*-methyl-d-aspartate), GABA (*g*-aminobutyric acid) and dopamine receptors is connected to the concepts of noise and variability, and to related neurophysiological findings and clinical symptoms in schizophrenia.

2008

Schizophrenia is a major mental illness that has a great impact on patients and their environment. One of the difficulties in proposing models for schizophrenia is the complexity and heterogeneity of the illness. There are three main types of symptoms: cognitive, negative and positive. The cognitive symptoms of schizophrenia include distractibility, poor attention, working-memory deficits and the dysexecutive syndrome¹⁻³. The negative symptoms include apathy, poor rapport, lack of spontaneity, motor retardation, disturbance of volition, blunted affect, and emotional withdrawal and passive behaviour^{1,3}. The positive symptoms of schizophrenia include bizarre trains of thoughts, hallucinations and delusions^{1,3}. Theoretical studies using neural-network simulations have started to address how this disorder can have such divergent symptoms. Neural-network models have become increasingly sophisticated. Some current models include neurons with ion channels that open

during synaptic activity, which involves particular types of excitatory and inhibitory receptors with biologically realistic time constants. The neurons in such models integrate the effects of the synaptic currents: if a threshold of depolarization is reached, they fire a spike that is transmitted to the synapses on the other neurons in the network. This ‘integrate-and-fire’ approach (and related approaches) allows the dynamical properties and the stability of the whole neural network to be investigated^{4–7}. For example, researchers can investigate the effects of alterations in ion channels (for instance, in the currents that they pass) on the operation of the whole neural network in, for example, maintaining a short-term memory, maintaining attention and initiating action, or in decision making. Given that the cognitive symptoms of schizophrenia include changes in these types of behaviour, these neural-network models are potentially useful in trying to understand the symptoms of schizophrenia.

In this Review we show how attractor networks are important for short-term memory and attention, and then how the random firing of neurons can influence the stability of these networks by introducing stochastic noise. We show how some of the different clinical symptoms of schizophrenia could be related to changes in the stability of such networks. Reduced stability of attractor networks can produce a reduced signal-to-noise ratio — for example, when a short-term memory is not always maintained and so the performance is unpredictable and, in this sense, noisy. We relate this to the concept that there is a reduced cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. We then consider how alterations in dopamine in the prefrontal cortex could influence the stability and, thus, the signal-to-noise ratio of attractor networks in the prefrontal cortex and there by produce some of the cognitive symptoms of schizophrenia.

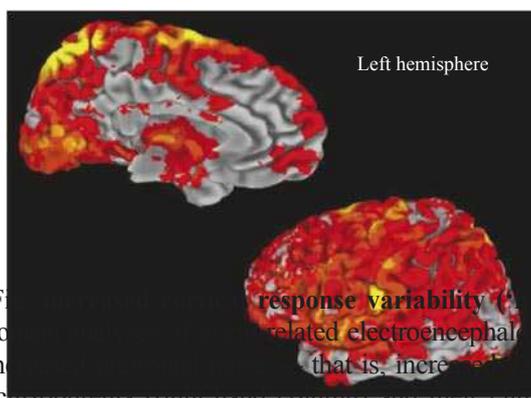


Figure 1 | Frequency-related electroencephalogram (EEG) during an auditory oddball task, showing increased variability of slow-wave oscillations — in patients with schizophrenia (right-hand column) and their clinically unaffected siblings (middle column) compared with control subjects (left-hand column)¹⁸. The variability of the slow-wave oscillations is depicted in different frequency bands: the delta band (top row), the theta band (middle row) and the alpha band (bottom row). Red indicates high EEG variability; blue indicates low EEG variability; yellow is intermediate. Increased variability of slow-wave oscillations results from impaired phase locking of these event-related oscillations in patients with schizophrenia. Note that this study also provided evidence of increased 40 Hz gamma-band variability (noise) in patients with schizophrenia. **b | An analogous increase in the variability (red colouring) of the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) response is observed during a visual choice-reaction task in a contrast analysis of patients with schizophrenia (n = 12) and healthy control subjects (n = 16)¹²⁷. Prefrontal noise is modulated by synaptic dopamine modulation (by the catechol-O-methyltransferase (*COMT*) genotype), as measured by electrophysiology and functional MRI.**

光遺伝学 (optogenetics)

常松、山中 cf. 柚崎、田中謙二

光遺伝学とは、光によって活性化されるタンパク分子を遺伝学的手法を用いて特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術である。光 (opto) と遺伝学 (genetics) を組み合わせたことから光遺伝学と呼ばれる。光遺伝学の開発により、特定の神経の活動を高い時間精度で正確に操作することが初めて可能となった。このことにより神経活動と行動発現とを直接繋げることが可能となった。

電気刺激は特異性が低く電極の近傍に存在する neurons を特異的に活性化してしまう。脳深部電気刺激(Deep Brain Stimulation)では、局所の神経細胞を刺激していることが有効なのか、それとも抑制していることが有効なのかメカニズムが不明であった。薬理学的手法は、神経の活性化と抑制の両方が可能であるが、時間的精度が低いだけでなく、細胞特異性、シナプス特異性も制御できないという欠点があった。遺伝子欠損動物の行動解析では、発生過程における影響や他の神経による機能補償などが起こっている可能性を払拭できなかった。

光遺伝学はこれらの欠点を全て補っており、マイクロ～ミリ秒オーダーの神経活動の活性化あるいは抑制が可能であり、特定の神経活動のみを制御できる(図1)。これによって自由行動下の動物において特定の神経活動のみを制御することを可能にした。

光遺伝学は、[線虫](#)、[ショウジョウバエ](#)、[ゼブラフィッシュ](#)、[マウス](#)、[ラット](#)および[霊長類](#)において適用例が報告されている。

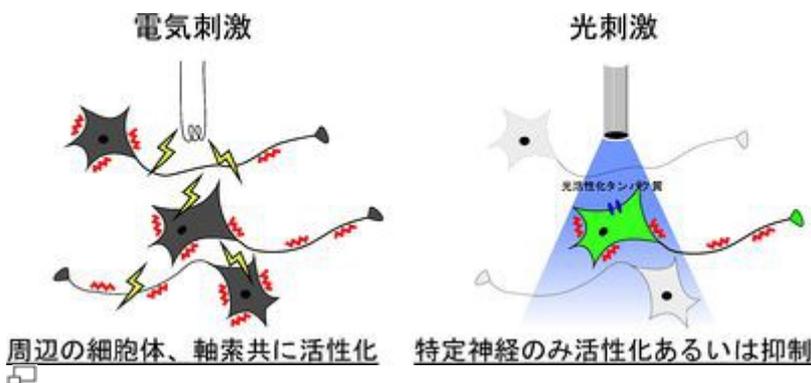


図1. 電気刺激と光活性化タンパク質を介した光刺激

2002年から2003年にかけて、その微生物型ロドプシンである[チャンネルロドプシン1](#)(ChR1)および[チャンネルロドプシン2](#)(ChR2)が、それぞれ[プロトンイオンチャンネル](#)および[非選択的陽イオンチャンネル](#)を形成する[イオンチャンネル型](#)の光活性化タンパク質であることが同定された。現在までに、光活性化タンパク質の中でイオンチャンネル型であると同定されているのは、チャンネルロドプシンのみである。

光活性化タンパク質の基本的構造

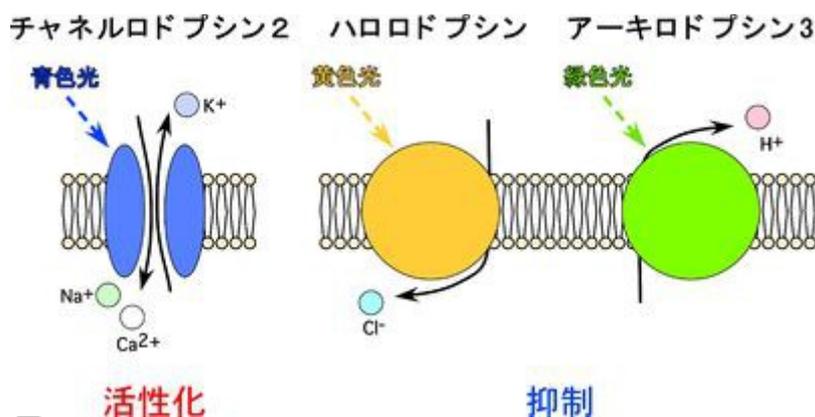


図2. イオンチャンネルあるいはポンプを形成する微生物型ロドプシン

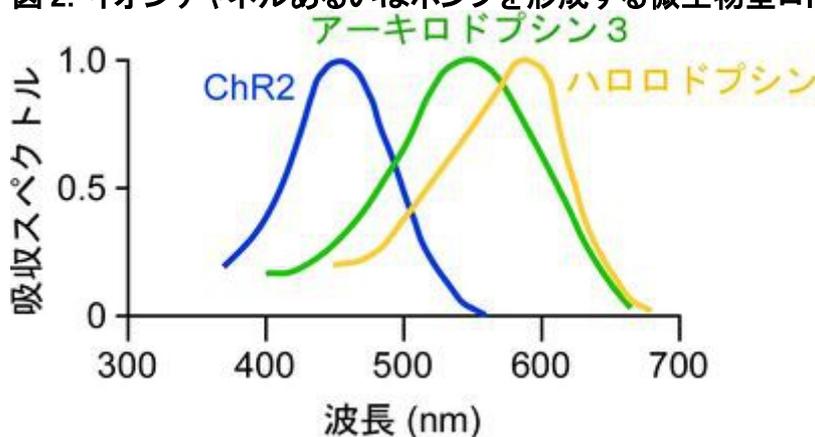


図3. 光活性化タンパク質の吸収スペクトル

チャンネルロドプシン2

Channelrhodopsin-2, ChR2

緑藻類クラミドモナスの眼点から同定された、唯一の光活性化非選択的陽イオンチャンネルである。470 nmの青色光照射によって最も強く活性化される（図3）。青色光を受容すると非選択的陽イオンチャンネルが開き、その結果ChR2発現細胞は脱分極応答を示す（図2）。光照射からチャンネルが開くまでの反応時間（ τ_{on} ）は非常に早く、30マイクロ秒以内である。チャンネルのコンダクタンスは40 fS程度と考えられており、他の電位依存性チャンネルと比較しても非常に小さい。欠点としては、脱感作しやすく一度活性化されると光応答が完全に戻るまでに25秒程要する^[8]。より長波長である570 nmの光を照射することで、不活性状態からの回復を促すことができる。

光活性化タンパク質の導入方法

光活性化タンパク質を特定神経に導入するための主な方法として、以下の3種類が挙げられる。

ウイルスベクターを用いた方法

利点として、迅速かつ多用途な導入が可能であること、また高感染性かつ高コピー数であり発現レベルが高いことが挙げられる。さらに、遺伝子改変動物の系が確立していない生物に対しても発現させることができる。現在のところ、マウス、ラット、霊長類においてはレンチウイルスベクターや[アデノ随伴ウイルスベクター\(AAV\)](#)等で導入に成功している。

Cre マウス+ウイルスベクター

光活性化タンパク質を特定細胞のみに発現させるために、[Cre リコンビナーゼ](#)依存的に遺伝子を発現するウイルスベクターを用いて遺伝子導入する。このとき [doublefloxed inverted open-reading-frame \(DIO\)](#) と呼ばれる、光活性化タンパク質が2ペアの [lox 配列](#)(例えば [loxP](#) と [lox2272](#))に挟まれた状態で逆向きに挿入されている。Cre リコンビナーゼ発現細胞のみで光活性化タンパク質が発現してくることになる。

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

遺伝子改変動物を作製する

遺伝子改変動物または[ノックイン動物](#)を作製する。最初に成功した遺伝子改変マウスは [Thy1](#) プロモーターが用いられた。遺伝子改変動物を作製するためには、強力なプロモーターを使用することが成功の鍵を握る。欠点としては、作製、管理、維持の過程において時間と労力と費用がかかることが挙げられるが、利点として光活性化タンパク質の発現量を一定に保つことができる。

connectom

芝田晋介

ブレインマッピング ;—電子顕微鏡によるコネクトミクス解析—

[コネクトーム](#)という言葉は、神経系の接続状態 (connect-) を網羅的に解析 (-ome) した神経回路網地図作成への取り組みを指す用語として近年生み出されました。ブレインマッピングのために必要不可欠なアプローチは総称してコネクトーム解析と呼ばれ、これを研究する新規分野はコネクトミクス (connectomics) と命名されています。Jeff Lichtman

コネクトミクスとニューロサイエンス

これまで述べてきたコネクトミクスは、ニューロサイエンス (neuroscience) の中の一分野とも捉えられていますが、見方を変えれば、対象としている研究の範囲が異なる別分野

とも言えます。これまでのニューロサイエンスでは単一の神経細胞やいくつかの細胞群に着目して解析してきたのに対して、コネクトミクスは個々の細胞レベルを超え、無数の神経細胞同士の関係性を一つのネットワークとして全体的に捉える点が大きく異なります。コネクトミクスと同じ語尾の言葉で、ゲノミクス (Genomics) という用語がありますが、ゲノミクスとジェネティクス (Genetics) との関係性が、コネクトミクスとニューロサイエンスに近いとも考えられます。ジェネティクスは日本語では遺伝学と呼ばれ、ある特定の遺伝子配列やその変異を解析の中心に置いています。ゲノミクスはゲノム科学などと呼ばれ、全ゲノムと個体の遺伝子全体を網羅的に研究する一分野です。個々の遺伝子病の解析などを通じてジェネティクスが徐々に進展する中、1990年代から開始されたゲノムプロジェクトによって爆発的にゲノミクスが発展して全ゲノム解析も各種の生物で完了し、種間の比較ゲノム解析なども行われるようになり、現在ではポストゲノム時代に突入したと言われています。

.....

Brainbow toolbox Cai et al. 2013

Summary

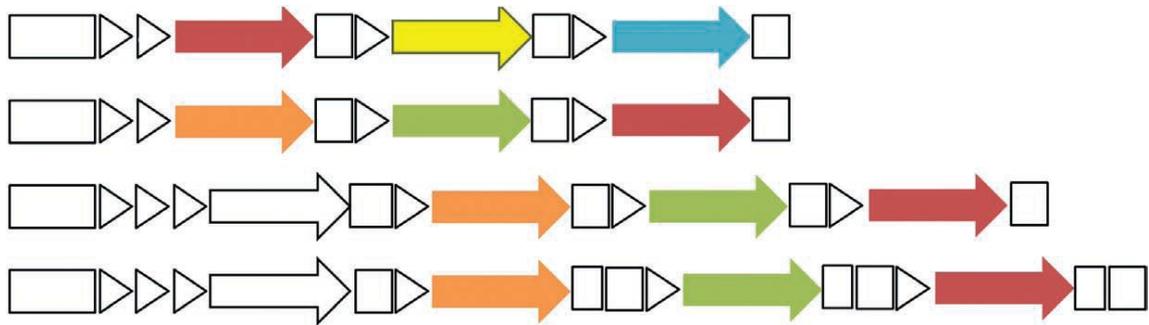
In the transgenic multicolor labeling strategy called ‘Brainbow’, *Cre-loxP* recombination is used to create a stochastic choice of expression among fluorescent proteins, resulting in the indelible marking of mouse neurons with multiple distinct colors. This method has been adapted to non-neuronal cells in mice and to neurons in fish and flies, but its full potential has yet to be realized in the mouse brain. Here we present several lines of mice that overcome limitations of the initial lines, and we report an adaptation of the method for use in adeno-associated viral vectors. We also provide technical advice about how best to image Brainbow-expressing tissue.

.....

The discovery that recombinant jellyfish GFP fluoresces when expressed in heterologous cells¹ has led to a vast array of powerful methods for marking and manipulating cells, subcellular compartments and molecules. The discovery or design of numerous spectral variants^{2–13} (fluorescent proteins collectively called XFPs; ref. 14) expanded the scope of the ‘GFP revolution’ by enabling discrimination of nearby cells or processes labeled with contrasting colors. At least for the nervous system, however, two or three colors are far too few because each axon or dendrite approaches hundreds or thousands of other processes in the crowded neuropil of the brain.

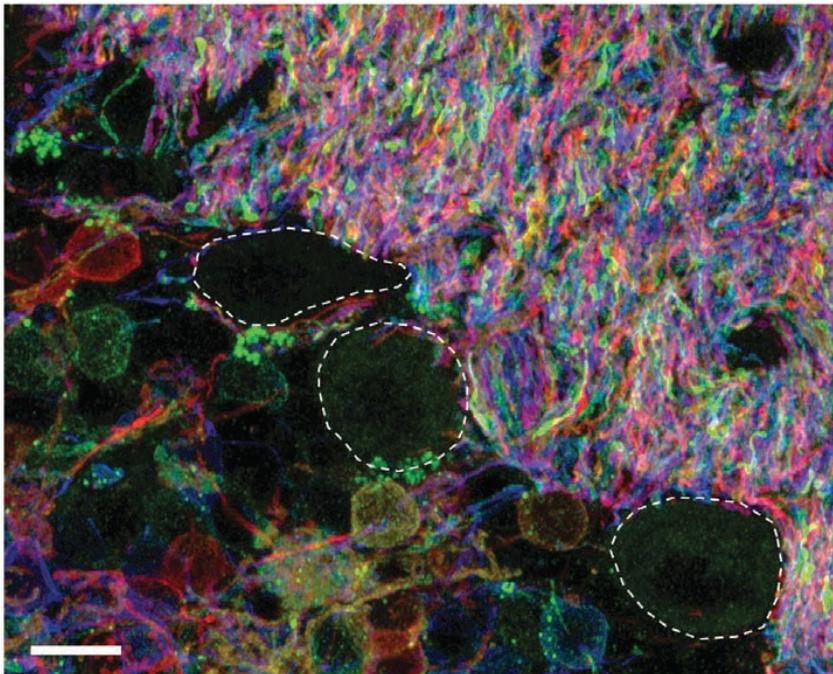
Several years ago, we developed a transgenic strategy called Brainbow¹⁵ that addresses this problem by marking neurons with many different colors. In this method, three or four XFPs are incorporated into a transgene, and the *Cre-loxP* recombination system¹⁶ is used to make a stochastic ‘choice’ of a single XFP to be expressed from the cassette. Because multiple cassettes are integrated at a single genomic site, and the choice within each cassette is made independently, combinatorial expression can endow individual neurons with 1 of ~100 colors, providing nearby neurons with distinct spectral identities.

If Cre recombinase is expressed transiently, descendants of the initially marked cell inherit the color of their progenitor. Accordingly, the Brainbow method has been adapted for use in lineage analysis in non-neural tissues of mice^{17–21}. In addition, it has been adapted for analyses of neuronal connectivity, cell migration and lineage in fish^{22,23} and flies^{24,25}. In contrast, the method has been little used in the mouse nervous system²⁶. We believe that the main reasons for this are limitations of the initial set of Brainbow transgenic mice. These include suboptimal fluorescence intensity, failure to fill all axonal and dendritic processes, and disproportionate expression of the ‘default’ (that is, nonrecombined) XFP in the transgene. We have now addressed several of these limitations, and we present here a new set of Brainbow reagents. In addition, we provide guidelines for imaging Brainbow-expressing tissue.



文字が入れられてない！ eg, Thy1, RFP, YFP, CFP; mO2f, EGFPf, mK2f etc.
Improved tools for the Brainbow toolbox

Dawen Cai^{1,2}, Kimberly B Cohen^{1,2}, Tuanlian Luo^{1,2}, Jeff W Lichtman^{1,2} & Joshua R Sanes^{1,2};
Received 3 October 2012; accepted 30 March 2013; published online 5 May 2013;



Cerebellum from a Brainbow 3.2 (line 7) CAGGS-CreER mouse showing granule native fluorescence in red, pink, yellow, green, cyan, blue and brown. P, parallel fibers in molecular layer. Purkinje cell bodies, which are unlabeled, are outlined.

.....

ニューロコンピューティングからみた前頭前野神経回路の不安定性と統合失調症 田中昌司

分子精神医学 Vol. 8 No. 2 2008

田中昌司 (Sofia Univ Nagoya, Rakic)

統合失調症の神経回路ダイナミクスを理論的に研究していた時の論文です。

前頭前野のドーパミン神経伝達が低下しているという最近の統合失調症のドーパミン仮説は、前頭前野神経回路のダイナミクスが変化していることを示唆する。本稿は、神経回路モデルをもとにして、統合失調症患者の前頭前野神経回路ダイナミクスが健常者のものとどの

ように違うのかという点を論ずる。前頭前野におけるドパミン神経伝達の低下に伴い、前頭前野神経回路の安定度も低下する。このとき、前頭前野とドパミン投射系からなる閉回路システムは、負のフィードバックから正のフィードバックに移行し、さらにドパミン神経伝達が低下すると、前頭前野神経回路が不安定性を引き起こす。これに対し、健常者の脳では負のフィードバックが有効にはたらき、安定な認知機能の生成が可能となる。

////////

はじめに

精神機能は一般に大規模な神経ネットワークによってつくられるものであると考えられるが、前頭前野が思考・認知機能など人間の脳で大きく発達した機能をつかさどる神経ネットワークにおいて特異的・中心的な役割をになっていることは、これまで多くの研究が示してきた。本稿の目的は、ニューロコンピューティングの立場からみた前頭前野のX機能Yを論ずることである。しかし、これでは大きすぎるので、機能生成の基盤となる前頭前野神経回路のダイナミクスが統合失調症でどう変わるかという点に焦点を当てたい。統合失調症は、認知機能障害や精神病症状などにより社会的機能の低下を招く1Å。新しい統合失調症のドパミン仮説によれば、線条体のドパミン神経伝達が異常に亢進しているのに対して、前頭前野のドパミン神経伝達は低下している2Å。すなわち、統合失調症患者の前頭前野は細胞外ドパミン濃度が健常者より低い。細胞外ドパミン濃度に対して認知機能が逆U字型特性 (inverted-Ushaped characteristic) をもつので、低ドパミン濃度は認知機能の低下を説明する。しかし、この説明の単純さは、統合失調症の認知機能障害の複雑さや深さを考えると、少し違和感を覚える。認知情報処理には神経回路のダイナミクスが本質的に重要な役割を果たしていると考えられる。とくに統合失調症の認知機能障害を議論する際には、情報処理の基盤となる神経回路のダイナミクスがどのように健常者のものと異なるのかという視点は重要である。神経回路のダイナミクスとしては、神経回路の安定性が第一に問題となる。実際、逆U字型曲線上で神経回路の安定性が大きく変化することが最近の研究によって示唆されているÅ。このことは、正常な精神機能を生成するうえで、また、失われた精神機能を回復するうえで重要な意味をもつと考えられる。ここでは「神経回路の安定性」という観点から、前頭前野神経回路のダイナミクスと精神機能の関連を議論する。

DOPAMINERGIC CONTROL OF WORKING MEMORY AND ITS RELEVANCE TO SCHIZOPHRENIA: A CIRCUIT DYNAMICS PERSPECTIVE

S. TANAKA *Neuroscience* 139 (2006) 153–171

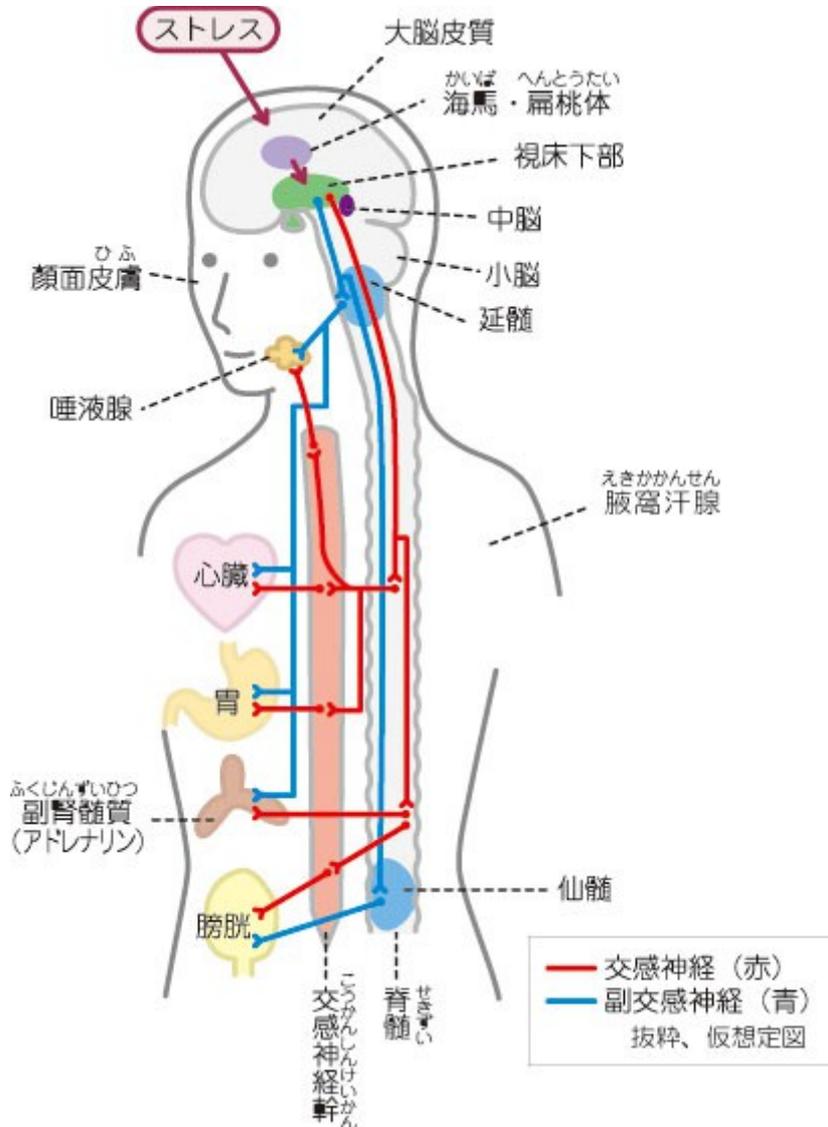
Abstract—This article argues how dopamine controls working memory and how the dysregulation of the dopaminergic system is related to schizophrenia. In the dorsolateral prefrontal cortex, which is the principal part of the working memory system, recurrent excitation is subtly balanced with intracortical inhibition. A potent controller of the dorsolateral prefrontal cortical circuit is the mesocortical dopaminergic system. To understand the characteristics of the dopaminergic control of working memory, the stability of the circuit dynamics under the influence of dopamine has been studied. Recent computational studies suggest that the hyperdopaminergic state is usually stable but the hypodopaminergic state tends to be unstable. The stability also depends on the efficacy of the glutamatergic transmission in the corticomesencephalic projections to dopamine neurons. When this cortical feedback is hypoglutamatergic, the circuit of the dorsolateral prefrontal cortex tends to be unstable, such that a slight increase in dopamine releasability causes a catastrophic jump of the dorsolateral prefrontal cortex activity from a low to a high level. This may account for the seemingly paradoxical overactivation of the dorsolateral prefrontal cortex observed in schizophrenic patients. Given that dopamine transmission is normal in the brains of patients with schizophrenia and working memory deficit is a core dysfunction in schizophrenia, the concept of circuit stability would be useful not only for understanding the mechanisms of working memory processing but for developing therapeutic strategies to enhance cognitive functions in schizophrenia.

「側頭葉二段階発症仮説」(倉知)

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

統合失調症の発病メカニズムについては、認知・行動の異常パターンを構成する後連合野の脆弱性の上に前頭前野や辺縁系におけるドーパミンの過剰伝達が存在し、これらの領域における神経回路/受容体レベルを含む器質的変化が証拠づけられて(前述、44節、西川らのモデル動物実験、参照)、神経発達障害仮説と予防的治療が結びつけられる日が遠からず訪れることを期待する。ここで、安永の「パタンの逆転」仮説と臺の「瞬間意識」仮説を
連関係ようとするれば、機能・形態的には、ウェルニッケ言語野を含む聴覚連合野(および視覚連合野)の活動が、血流量の低下などにより推定される機能低下した前頭連合野からの減弱した入力に加えて、萎縮した側頭連合野の活動低下があり、その結果として、適正な判断/認知の機構に正常な状態では起こらない「乱れ」が生じるであろうことは容易に推察できる。以上見てきたように、現在このように、画像解析(イメージング)により、生きている脳の変化を可視化して調べられるようになり、たとえば統合失調症者の脳の萎縮や機能活動に研究が発表わされてきている。すなわち、側頭葉を含む後連合野、前頭前野、帯状回とくにその前方域の組織変化(主として萎縮あるいは体積減少)についての報告がみられるが、おそらく続いて起こる変化として、線維連絡上対応する視床枕(pulvinar)、背内側核(MD, mediodorsal)、前核(anterior)などの視床諸核にも萎縮性の変化が起こり[Young et al., 2000; Byne et al., 2001, 2002]、これらの形態的变化は認知/情動、能動性/自発性、意欲/意志の発動の活動低下に結びつけられ得る。さらに時間を経た間接的な変化として小脳の半球部や虫部にも組織変化が起こるのであろう。このように、大脳皮質・視床・小脳(そして大脳基底核)がセットとして関与するこの脳内のメカニズムは、研ぎ澄まされた芸術家の聴覚および視覚連合野において生起する前頭前野からの入力の受け止め方ないし機構となんらかの関連性があるように推量される。

ANS Autonomic Nervous System 自律神経系



自律神経（交感神経と副交感神経）のはたらき

自律神経には、交感神経と副交感神経がある。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。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である。視床下部から脊髄への線維は胸・腰髄のニューロンに接続する。脊髄を出た線維は交感神経幹で次のニューロンに乗り換え、その神経線維は心臓、胃腸、皮膚などに分布する。アドレナリンを分泌する副腎髄質には、脊髄から出る線維が直接分布して

いる。このように、自律神経の最高中枢である視床下部は脳幹や脊髄の自律神経諸核と深く結びついている。

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がたっている。

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核でもある。

.....

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

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

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。

.....

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と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

Hypothalamus

視床下部は、内分泌系・自律神経系の最高中枢とみなされ、摂食、睡眠・覚醒、生殖、情動などの機能発現に大いに関係しております。

視床下部に存在するホルモンが脳下垂体の機能を制御することがハリス[Harris, 1948]によってはじめて指摘されました。爾来、視床下部は内分泌系の最高中枢であり、自律神経系や情動反応の表出のための中心的な場であるとされてきました。視床下部は、睡眠、生体リズム、性機能、エネルギー代謝、水分代謝、体温調節など、広範囲な生体の自律調節をつかさどる他に、補食、闘争、性などに関係する本能行動や感情の表出などに関わる、小さい（脳の総重量の約0.5%）けれども、重要な領域であります。解剖学的には視床下部は多くの異なる種類の神経細胞の集団（神経核）から構成され、それらはしばしば機能的単位としても働くことが知られています。大脳皮質や小脳とは違って、視床下部では幾多のペプチド作動性ニューロンがその機能に重要な役割を演じています。たとえば、下垂体機能を調節する神経内分泌ニューロンは視索前野、室傍核、弓状核などの神経核内に存在し、その軸索を正中隆起の外層に終止させて、種々の神経ペプチド（=2つ以上のアミノ酸がペプチド結合によって連なった化合物で、別名、視床下部ホルモン）を下垂体門脈系毛細血管叢に放出しています。すなわち下垂体門脈系を介して、前葉細胞に働きかけてホルモンを分泌させます。

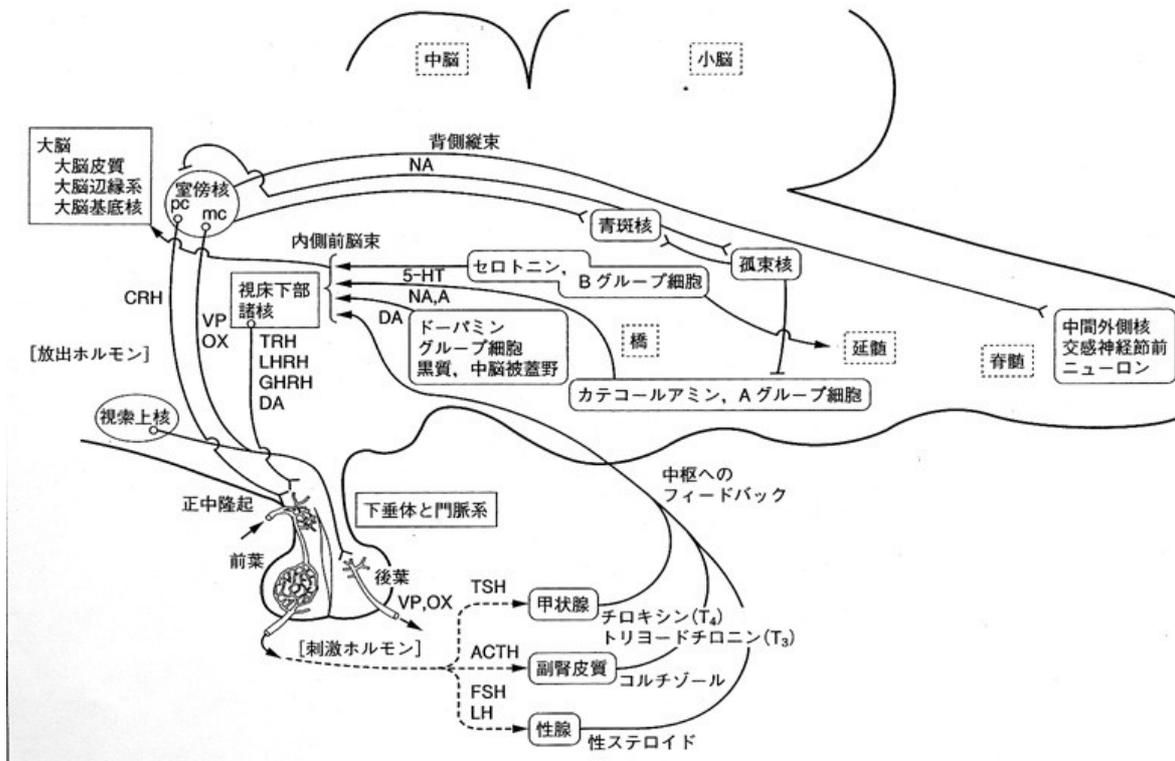
液性伝達について別掲の図にまとめた。脳を硬い複雑な神経回路網から構成される単なる集合体としてみるのではなく、自律神経系、内分泌系をふくめた液性調節系も含めてみるべきことを示す模式図です（川村、2006）。

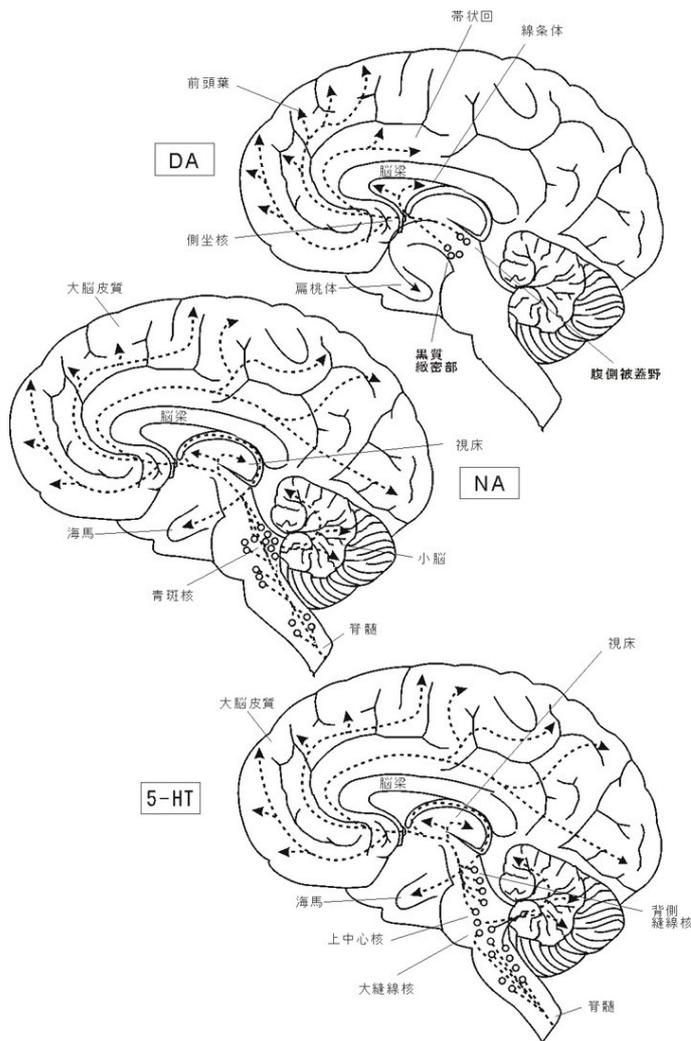
視床下部へのストレスと病態の発現

外界からのストレスや内臓への負担は心理的ストレスを生む。
怒りの衝動は新皮質での理性で抑圧され人格の不安定化を生む。
古皮質・旧皮質と新皮質との調和が失われると視床下部は暴走し、勝手な信号を自律神経系・内分泌系・免疫系・体性神経系に送る。
これらのシステムの働きが脆弱化したり、長期間ストレスが反復すると、器質的な障害が出現する。

セロトニンの低下
→ うつ症状
副腎皮質ホルモンの過剰分泌
→ 免疫機能の異常

ホルモン、(活性)アミンなど脳内液性伝達系





Dopamin DA, Serotonin 5-HT, Noradrenalin NA

Rhythms in life

日周リズム

Circadian-rhythm, Bio-rhythm,

環境シグナルによる昼夜リズムの修正

生物、とくに動物にはその基本的な特性として、周期的活動、すなわち決まった間隔をもって繰り返されるリズムが存在することが知られている。これらは腺分泌の変動や、細胞内各種分子の分解、合成といった細胞機能の変動に基づく活動の周期性が基盤となって生じるものである。地球上に生存する生物は、地球の自転による1日の周期性という物理環境にさらされ、その結果、約24時間周期の明暗シグナルを内在化し、体内にその時間発振機構を開発した。

実際、生体内に存在する時間プログラムには、地球の自転による1日の周期性（サーカディアン, circadian）、潮の干満による半月の周期性（サーカタイダル, circatidal）、月の満ち欠けによる1ヵ月の周期性（サーカルナール, circalunar）、太陽の公転による約1年の周期性（サーカアニュアル, circannual）がある。生物の生命はこれらの宇宙環境にさらされて今日に至っている。昼夜リズムがその一つで、この生体リズム(biorhythm)が明暗などの

変化による手がかりもなく、抑制/調整されずにそのままフリーラン(free-running、自由継続)すると、長い時間の方にずれて、1日のリズムが24時間+ α (アルファ=4-5)となることが知られている。サーカディアンリズム(circadian rhythm, 概日リズム、日内変動)とは、ほぼ(circa)1日(dies)のリズムという意味である。われわれは、光や温度などの環境のシグナルを用いて、毎日そのズレを修正しているのである。

体内時計の乱れと回復

このリズムの発振器(ジェネレーター)は体内時計といわれ、哺乳類では間脳の前視床下部、視交叉の背側に第三脳室を挟んで存在する一対の神経核、視交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)がそれである。とくにラットで詳しく調べられているが、SCNはペプチド神経細胞に富み、腹外側部にはVIP(vasoactive intestinal polypeptide、血管作動性腸管ペプチド)細胞が、背内側部にはAVP(バゾプレッシン)細胞が局在している。分散培養細胞の実験結果から、これら2種類の細胞は異なる時計機構により駆動されており、振動細胞から成る2つのペースメーカーがSCN内に部位特異的に存在すると考えられている。そして、細胞相互間のカップリングによって、リズムが増幅されるので強大な発振能をSCNは持っている。しかし、リズム発振は個々の細胞レベルで完結(cell autonomous)している。入力系としては、網膜や外側膝状体(ただし後者はNPY含有軸索)からSCNの腹外側部に光と明暗の情報が伝達され、出力系としては、VIPを含んだリズム信号がSCNから室傍下核(subparaventricular zone, SPV/SPZ)に伝わり、そこから室傍核(PVN)や背内側核(DMN)に伝達され、さらに自律神経系や内分泌系を含む液性調節系に関わる脳内部位を活性化して、行動リズムや生体リズムに影響を与えている(24,25節、参照)。

また、SCNを両側性に破壊するとこのリズムが消失し、そこに新たにSCN胎生組織を移植すると、不完全ながらリズムは回復する(Sawaki et al., 1984; 川村と二本松, 1985)。ラットを用いたこれらの実験結果からSCNがサーカディアンリズムの主時計、あるいはオッシレーターと解釈されている。地球上の生物(ゴキブリ、ショウジョウバエ、アプリジャ、ラットなどで研究されている)は、約24時間の周期リズムで活動している。サーカディアンリズムの体内時計は、固有の周期が多少ずれていても、地球の自転周期(24時間)に同調(entrainment)することができる。

リズム遺伝子

サーカディアンリズムの発現に関与する遺伝子もショウジョウバエで発見されperiod(Per)と名づけられ[Bargiello et al., 1984]、その後ニワトリ、マウスなどにおいてもPerと共通の部分配列の遺伝子の存在が明らかにされた[Young et al., 1985]。マウスホモログ(mPer1)、ヒトホモログ(hPer1)も単離された(Tei et al., 1997)。現在ではサーカディアンリズムの発現に必須な時計タンパク質としてPERのほかTIM(Timeless)、dCLK(dClock)、CYC(Cycle)、DBT(Doubletime)などが同定されている[Dunlap, 1999]。現在、時計発振遺伝子(Per1, Per2)のうち、mPer1の転写については解明が進んでおり、それによれば、CLOCK/BMAL1のヘテロダイマーが、この遺伝子のプロモーターのE-Box(CACGTG)に結合し、転写が促進され、これがPER、TIM、CRYなどの蛋白質を介するネガティブ・フィードバックにより転写抑制が起こる。このように、哺乳類における生物時計の発振遺伝子と分子機構については最近研究が進んでいる。詳しくは他書(岡村, 2001)を参照されたい。地球の自転や公転による太陽の照明リズム、すなわち光周期の影響を受けている、地球上の生物は単細胞生物でも細胞内に循環する物質代謝が組み合わさって同期(サイクル)を形成し、リズムを発現することができる。

「もっと光を」

神経系を持たない動物や植物にも、たとえばネムの木の葉の開閉にみられるように、外界に昼夜のリズムがなくなった条件下でもサーカディアンリズムを示す。哺乳類では網膜に入った光の興奮は網膜視床下部神経路(retino-hypothalamic tract)を通過して脳内体内時計としてリズムのジェネレーターである SCN に送られ、これら生物時計の情報は光周期の情報と統合されて上頸交感神経節経由で松果体に伝えられる。鳥類では松果体が光の直接照射を受け、ここがリズムに関係する。明らかに SCN や松果体/松果腺 (pineal gland) は体内時計としてのリズム機能を担っている。松果腺はインドールアミンの一つであるセロトニンの代謝産物であるメラトニン・ホルモンを分泌する内分泌腺として重要で、SCN には VIP、AVP の他、ソマトスタチン、エンケファリンなど多数の神経ペプチドが存在している。このように光に関する網膜からの情報はメラトニンという液性情報に変換され、メラトニンは血液を通り脳に働きかけ、前述された (25 節) 性ホルモン (LHRH など) の活動を制御している。

睡眠と覚醒のリズム Sleep-awake rhythm, Schlaf und Erwachen, Rhysmus

「原始睡眠」から「睡眠」への発展・進化—大脳皮質の発達

概日リズム (サーカディアンリズム、生物リズム) の他に性周期、体温、呼吸、循環など直接的にしる間接的にしる自律神経系が関与する、そしてそのコントロール下にある生体内のリズムも多く存在する。ここでは、意識状態と関連のあるリズムである睡眠・覚醒リズムを取り上げてみる。1 個の細胞が生体リズムをもち、その集合である組織が同様にリズムを有し、組織が運動系と感覚系に分化し、進化の道筋を上りつつ、中枢神経系の器官である脳と脊髄に生体全体を調節する生体内リズムのセンターが局在するようになると、その活動のエネルギー量は大きなものとなる。しかし、多くの無脊椎動物や恒温性を確立していない変温動物、すなわち大脳新皮質の発達していない魚類、両生類のレベルの眠りは未だ「原始睡眠」に留まっており、脳波上睡眠と定義できるような段階に達してはいない。明らかに概日リズムは系統発生的に見て、睡眠覚醒リズムよりもはるかに古い。

個体発生的に見ても、ヒトの睡眠のパターンも加齢的に変化し、幼児期には未分化な多相性睡眠 (いつも眠っている新生児の状態) から、単相性睡眠 (1 歳を過ぎて夜間睡眠が持続的になり、4 歳頃には日中睡眠は午後だけになり、6-10 歳にかけて夜間のみ睡眠となる) として、成年期に成るにしたがって統合される。そして老年期にはこの統合が緩んで多相性睡眠の傾向が強まる。

睡眠は神経活動の停止ではなく、脳のために必須の、能動的な、生体防衛的な生理機能を持っている。生物の進化につれて発達した、精神神経活動 (認知、判断、決定などの情報処理) を行なうべく大脳皮質に新しく備わった、規則的に効率よく休息するという機能である。このように、進化史的に見て、睡眠は前節 (32 節) でみたように、①脳内の生物時計によって支配される「サーカディアン・リズム」と ②大脳皮質の疲労回復のために必要とされる睡眠の量と質によって支配される「ホメオスタシス」とから成っている。そして、これらは時刻依存性および時刻非依存性という、二重の機能によって各々調節されている。

脳波（脳内ニューロンの電気活動）

われわれは頭皮上から脳の電氣的活動波、詳しくは、脳内の無数のニューロンの電気活動により生じた細胞外電位の集合である脳波を記録することによって脳の活動状態を知ることができる。なぜなら、意識の各レベルに対応して脳の活動のパターンが図49にみるように変動するからである。通常の臨床脳波では、頭の皮膚の上から約0.5–30Hzの範囲の周期数で、5–300 μ V(マイクロボルト)程度の電圧の変動をみる。脳波上の波はその周波数によって、 β 波(13Hz<)、 α 波(8–13Hz)、 θ 波(4–8Hz)、 δ 波(4Hz>)と呼ばれ、 β 波を速波、 θ 波・ δ 波を徐波という。

(図49)

ヒト睡眠中の種々の段階における脳波を示す表。

覚醒、徐波睡眠（ノンレム睡眠）、逆説睡眠（レム睡眠）

意識状態の変化、すなわち覚醒/睡眠の変化を① 覚醒（段階0）、② 徐波睡眠（ノンレム睡眠、NREM or Non-REM、段階I–IV）、③ 逆説睡眠（レム睡眠、REM）の3期のリズムに分けて、それをポリグラフ上に、電圧の変化を時間の関数曲線として見ることができる（図49）。健康な成人では、ノンレム睡眠とレム睡眠が交互に現われ、両者合わせて90–100分間のサイクル（周期）をもって繰り返す、一夜の睡眠を構成している。この持続的夜間睡眠を構成する単相性のリズムは一見サーカディアンリズムに同調しているように見えるが、複数の睡眠単位が連結したものである。別の言い方をすれば、全生物が共有する、普遍的な性質を持った概日リズムと、より短い周期（超日リズム）を生得的に持った睡眠覚醒リズムとは別物である。レム睡眠時に、急速眼球運動や PGO スパイク（注：参照）が観察されることから考えて、脳幹網様体内の感覚・運動回路網が賦活化され、その興奮（情報）が大脳皮質の感覚野に到達した後に、視覚野や聴覚野内で個人体験に依存した記憶が想起されて、夢の内容が構成されるとされている[Hobson and McCarley, 1977]。ノンレム睡眠とレム睡眠と分化した睡眠形態を備えている高等脊椎動物では、それぞれ異なる役割を分担している。両者の性質は相互補完的で、ノンレム睡眠は大脳皮質を鎮静化してその機能を回復させ、レム睡眠はその機能を活性化させる。なお、睡眠覚醒調節のメカニズムに関しては、液性および神経の相補的關係にある二つの機構がある。前者は睡眠物質に基づくことされ、後者については、ノンレム睡眠の中樞は中脳、橋、延髄に、レム睡眠の中樞は間脳とくに視床下部と前脳基底部に首座があり、しかもその各々の中樞が覚醒中樞と並列的に神経回路を構成していると考えられている。

注]：急速眼球運動(rapid eye movement, REM)が睡眠中の或る時に短時間に断続的・群発的に起こる。これがレム睡眠であり、身体の筋肉は弛緩し、脈拍・呼吸・血圧などの自律神経機能が不規則に変化する。すなわち、行動的には睡眠であるのに、脳波の眠りは浅く θ 波もみられ、「まどろみ」から覚醒に近い状態にある。レム睡眠中に特徴的に現われる事象として、脳波が低振幅速波化（脱同期化, desynchronization）し、抗重力筋や姿勢筋は緊張が著しく低下し(tonia)、かつ性器の勃起がみられる。この時、ヒトで局所脳血流量を調べてみると、脚橋被蓋核(PPN, コリン作動性ニューロンを含む、後出、38節)、両側扁桃体および前部帯状回などで神経活動が亢進し[Maquet et al., 1996]、さらに深部脳波の変化としては、橋(Pons)–外側膝状体(Geniculate body)–後頭葉皮質(Occipital cortex)で著明に見られる棘波（PGO スパイク）が出現する。このようなことから、レム睡眠中における記憶活動の賦活や夢の出現の示唆がなされている。

注]： 睡眠と記憶 (*zif-268* 遺伝子)

睡眠の機能についても、自律神経系や内分泌系などの身体機能との関連の他に、睡眠は日中の不必要な記憶や結合を一掃し記憶を固定させると言われてきた[Jackson, 1931-32]。どのようにして、睡眠中に陳述記憶が固定化され、手続き記憶が強化されるのだろうか。そしてその時、覚醒時に入力された情報を選択して整理し、思考の再構成を行なう。最近、リベイロらは、ラットを用いて、覚醒時に海馬で長期増強(LTP)を起こさせた後、続いて起こるレム睡眠までの間に *zif-268* 遺伝子の発現が嗅内野/海馬旁回や扁桃体に認められること、さらに次のレム睡眠エピソードへと進行するにつれて、その活性化される領域が皮質聴覚野、次いで体性感覚野、運動野へと移動することを示した[Ribeiro et al., 2002]。神経興奮伝達の際のカルシウム・シグナル伝達によるシナプス活動に反応して急速にかつ一過性に *zif-268* 遺伝子発現が誘導されることを考えると、彼らのこの知見は海馬から新皮質へと記憶が記銘され、固定化されるという長期記憶化の過程の分子メカニズムについての有益な示唆を与えるものである。また、睡眠と記憶との関連について、経験依存的な視覚情報の処理（機構）と徐波睡眠の発達との結びつきを拠り所とする研究も進んでいることを付記しておく[Miyamoto et al., 2003]。

パブロフの睡眠学説

睡眠のリズムはどこでどのように生まれるのであろうか？動物は活動時には「覚醒」しており、非活動時には「睡眠」と呼ぶ状態になる。このような覚醒と睡眠の状態をつくりだす神経生物学的機構は脳のどこにあるのだろうか？昔から「睡眠中枢」についての学説が知られている。しかしパブロフによれば大脳皮質を持つ動物の脳には特別な、局在的な意味での睡眠中枢は存在しない。睡眠は単調で繰り返される刺激あるいは逆に緊張をともなう過剰の刺激によって引き起こされる。そして彼は、感覚刺激と唾液分泌を伴うその効果の強弱を観察した結果、睡眠は神経細胞の活動抑制——これを内抑制（または内制止）という——が大脳皮質全体にひろく拡散し脳幹におよんだ状態で、疲労した大脳皮質に対して「興奮—抑制の連続体を保護する働き」があると考えた。そしてこの抑制は皮質のどこにでも発生し放散する。こう考えるとこの睡眠の問題はリズムの形成や変動に結びつけて考えるよりは、意識レベル（清明度）の変動の問題との関連が重要なものとなってくるように思われる。

覚醒から自己意識まで

意識の問題を正面きって取り上げることは容易なことではない。ここで扱っている睡眠に対応する意味での意識は、脳幹レベルの活動に関わる「覚醒」レベルの話であるが、さらに高次の「自己意識」のようなレベルになると、概念を把握できる動物（＝ヒト）が特徴的に所有している「他」に対する「自」「我」の意識および思考という最も抽象的な概念を含み、前頭葉皮質、とくに前頭前野が大きく関与する範疇の問題となる。この2つのレベルの間に位置する意識の範囲は広く、大脳辺縁系から大脳新皮質に至る脳機能活動の産物としての精神活動を支えている。すなわち注意、認知、情動などを成立させているもの、言い換えれば外界からの感覚刺激を神経細胞が受け取り、脳内のニューロン・ネットワークが活性化され、その働きの結果として現れた意識の状態がこれに当たる。

(1996)は意識について、低い水準から高い水準の順に、① 基礎となる生物的意识（覚醒、arousal or vigilance）、② 中間レベルの知覚・運動的意識（アウェアネス awareness）、③ 高次の自己意識（self consciousness、自己に向かう再帰的な意識、リカーシブな意識、recursive consciousness）の3つの段階に分けている。これまで主として視覚系、聴覚系を対象に本書で考察を加えてきた意識のレベルは、通常的生活におい

て知覚と行動（運動）が結びついた状態の、の言う②の段階に相当し、これは「後部大脳皮質」（ルリア、1973、の第二機能ブロック、後述、47節、参照）および一次運動野まで発達を遂げた動物が共通して所有しているものに対応する。さらに、③の自己意識となると、思考レベルの情報処理・認識機能に深く関与し、これは社会との接触を通じて形成される人間に特有な性質のものである。人間は自然の産物をそのまま食べている他の動物とは違って、種をまき「意識的に」自然界にはたらきかけて穀物を収穫する。前頭葉を働かせて合目的的に耕作を行ない、耕地を整備する。発達した前頭前野を活動させて、自らの意思を発揮することのできる、他の動物とは決定的に違う、人間の本質がここにある。このような人間の能動的・意識的活動は、自然に対してのみならず、共に生活する他の人間にも向けられる。この自然や人間に対する「働きかけ」がコミュニケーションと言われるものであり、この概念は人間意識との関係で理解されるべきものである。意識の問題は物質を支配する法則性に基づく生物学的研究に加えて、精神医学の治療上の態度としても重要なテーマであり、それに対する見解は、如何なる世界観を持っているかによって規定される社会科学的、哲学的概念をも含んでいる。

エコノモやブレマーの中枢説

パブロフ以外の睡眠学説として、1916-17年に南ヨーロッパに流行した嗜眠性脳炎患者の脳や極度の不眠状態後に死亡した患者の脳などの病理解剖所見をもとにしたオーストリアの内科医、フォン・エコノモの仮説をあげることができる。すなわち、エコノモは、「睡眠と覚醒の中枢はそれぞれ視床下部の前部と後部にある」と考えた [Economo, 1928]。両中枢の（活動の）バランスが変化するために、（徐波）睡眠と覚醒が交互に出現するという説で、いわゆる「睡眠の中枢説」の端緒である。また、ベルギーのブレマーはネコの脳幹の切断実験—中脳レベルで切断した上位離断脳 (cerveau isolé) と延髄下部を切断した下位離断脳 (encéphale isolé) —を行ない、外界の刺激入力が断絶した前者の状態では、睡眠に近い徐波優位の脳波を認めたが、これに対して、外界からの刺激がまだ受け入れられる後者の状態では、睡眠と覚醒の脳波変化を認めたとして、脳幹が睡眠と覚醒の変化にとって重要であると結論づけた [Bremer, 1935]。

モルツィーとマグーンの脳幹網様体賦活系

その後、モルツィーとマグーンは、脳幹の種々のレベルの網様体、とくに中脳網様体を刺激（覚醒反応を引き起こす）し、あるいは破壊（睡眠/昏睡を引き起こす）する実験を積み重ねた結果、この問題を上行性または脳幹網様体賦活系 (ascending or brainstem reticular activating system) の説として包括した [Moruzzi and Magoun, 1949]。そこで、脳幹を上行する感覚伝導路の側副路を通して、外界からの種々の感覚情報が網様体に伝わり、さらに視床の髄板内核および正中核群を含む非特殊核を介して、大脳皮質を広汎に賦活するという、感覚刺激による覚醒効果を説明した。

脳幹網様体 ストレス反応

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

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

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

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

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

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

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

ジュヴェのモノアミン睡眠説

しかし、その後この説では説明することのできないREM睡眠が発見されるに及んで、モノアミン作動性汎性投射系ニューロンの分布と推測されるその作用をもとに、フランスのジュヴェによって「徐波睡眠はセロトニン（5 HT）作動性ニューロンの働きで、覚醒および逆説睡眠はノルアドレナリン（NA）作動性ニューロンの働きによる」という睡眠モノアミン説が提唱された[Jouvet, 1967, 1969, 1972]。強い支持を得てきている説ではあるが、中脳網様体を上行し、大脳を覚醒させるシステムとしては、これら2者（5 HTとNA）に加えて、1990年頃から注目されたコリン(Ach)作動性やヒスタミン(HA)作動性投射系も視野に入れなければならなくなった[小山と香川、1999；香川ら、2004の総説を参照]。

ジュヴェのモノアミン説は中枢説と化学説の両方をうまくとりこんだ魅力的なものではあるが、ラットを用いてこれらの各ニューロンが含まれる縫線核や青斑核を電気刺激してもNREM睡眠やREM睡眠は必ずしも起こらず、これだけで単純に説明することはできない。昼夜リズムや睡眠・覚醒リズムの活動が、このような脳幹網様体を上行する系を介して脳全体に広範に作用し、視床下部一下垂体系に中枢機構をもつ内分泌活動にもリズムを生ぜしめると考えられる。

このように視床下部は、生体情報を統合しつつ睡眠・覚醒の状態のスイッチングを行なう場として注目されている。すなわち、視床下部前部にある「睡眠中枢」としての腹外側視索前野（VLPO）神経核群と視床下部後部より脳幹にいたる「覚醒中枢」としてのモノアミン系（ノルアドレナリン性の橋被蓋青斑核、セロトニン性の背側縫線核、ヒスタミン性の結節乳頭核）、さらには視床や前脳基部を介して大脳全体の機能状態をコントロールしている、コリン系 [橋被蓋核(pedunculopontine tegmental nucleus, PPT or PPN)および外背側被蓋核(laterodorsal tegmental nucleus, LDT or LDN)]も加えた、睡眠/覚醒の両中枢の間には互いに抑制性の軸索投射がみられることが明らかにされ[Saper et al.,2001]で睡眠説は多様化している。

睡眠研究と睡眠障害に対する光療法

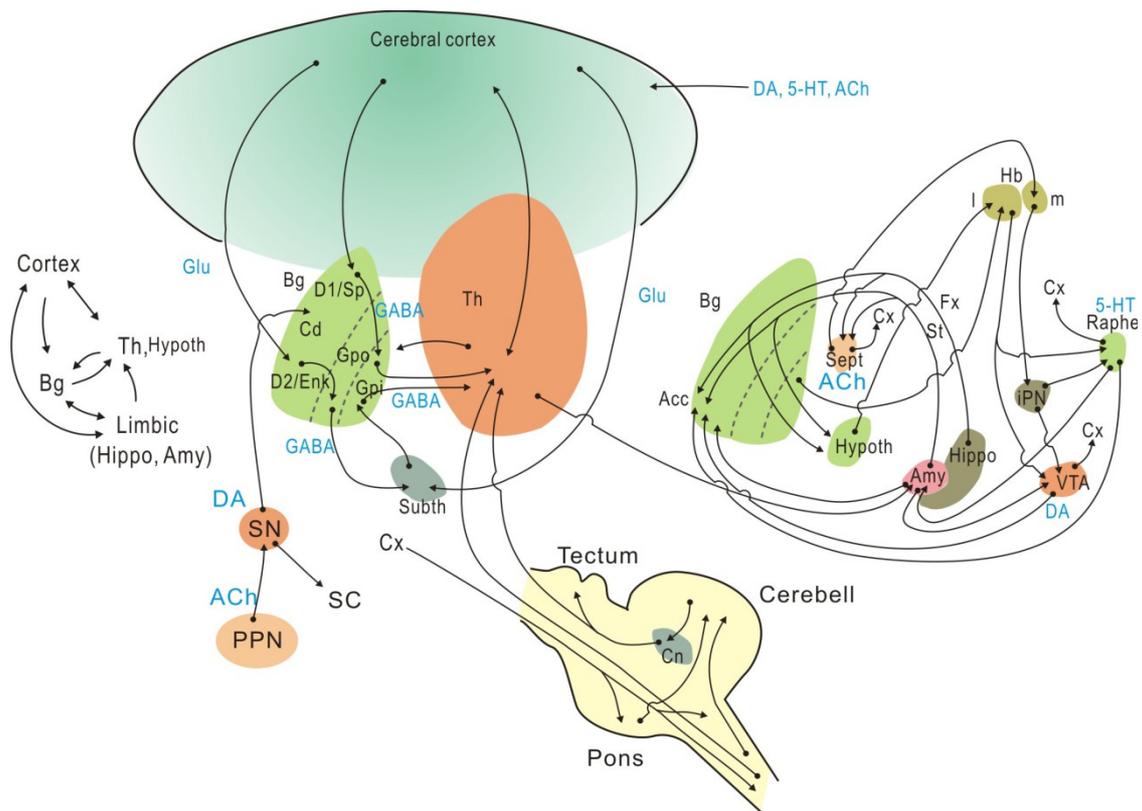
ジュヴェのレム睡眠の発現に関する神経機構の存在の解明[Jouvet, 1967]より38年後の現在、睡眠と覚醒に関する神経機構の研究は大きく発展しているが、今なおプロスタグラン

ジン、アデノシン、神経ペプチドを含む睡眠物質やオレキシン神経系、ヒスタミン神経系のような覚醒中枢の活性化について、さらには種々の睡眠・覚醒のモデルや仮説の提唱など研究が進んでいる。ともかくも視交叉上核から覚醒と睡眠の発現をもたらす神経機構へ伝えられる神経活動によって、ヒトでは夜間に眠って日中は覚醒するという概日リズムが生み出される。この睡眠覚醒のリズムが損なわれると、概日リズム睡眠障害、老人性睡眠障害、季節性感情障害（うつ状態）などの症状が現れる。これに対して、照度 2500–3000 ルックスの光を約2時間照射して、望ましい時間帯まで障害者の睡眠相をシフトさせて治療するという「高照度光療法」が施行されている（渡辺、2001）。

現在の科学が教えるところでは、NREM睡眠、REM睡眠、覚醒のそれぞれの状態を発現させるのに中心的役割を果たしている神経組織があり、これらの組織部位の活動のバランスによって、睡眠⇔覚醒、REM睡眠⇔NREM睡眠が交互に生じるとされている。覚醒時には脳幹のアミンニューロンは最大の活動を示し、反対にREM睡眠時にはアミン系は活動を停止し、コリン系は上昇するなど、アセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミンなどの神経伝達物質が重要な役割を演じるというのである。

なお、往々にして看過されがちであるが、この脳幹網様体の全領域に対して大脳皮質、とくに知覚運動野[Kuypers, 1958 ; Kuypers and Lawrence, 1967]、小脳核とくに室頂核[Walberg et al., 1962]、および上丘[Kawamura et al., 1974]から広汎な投射がなされている。従って、脳幹にある覚醒・睡眠の機構を維持する働きは、末梢感覚器官から大脳皮質までの脳全体の活動に依存しており、これらの複雑な神経回路から成るシステムが関与していると考えておかねばならない。そして、以上考察したこれらの総体的働きなるものが外界とのズレに対して統一的に適応する生体活動に他ならない。

液性伝達 脳内



主な略号：

DA: Dopamine、5-HT: Serotonin、ACh: Acetylcholine、Glu: グルタミン酸、

GABA: ギャバ、Acc:側坐核、Amy: 扁桃体、Bg: 大脳基底核、Cx: 大脳皮質、

Hippo: 海馬、Hypoth: 視床下部、PPN: 脚橋被蓋核、Raphé: 縫線核、SC: 上丘、Sept: 中隔核、SN: 黒質、Subth: 視床下核、Th: 視床、VTA: 腹側被蓋野

1 中脳にあるA9ニューロン群とA10ニューロン群（ドーパミン系）

哺乳類の脳幹にはノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンなどのモノアミンを伝達物質とするニューロンが存在しますが、これらは情動機能に深く関与しています（図21）。中脳には、黒質緻密部（A9細胞群、SN）と腹側被蓋野（A10細胞群、VTA）にたくさんのドーパミンニューロンが存在します。機能的にA9とA10には明瞭な違いがあります。なお、ドーパミンの作用点である受容体としては、D1 family (D1, D5)とD2 family (D2, D3, D4)に大別されています（後述、参照）。

A9ニューロンは運動調節や運動記憶の形成に関係すると言われており、体性感覚の刺激に敏感に反応しますが、主として背側線条体へ投射をします（①黒質線条体系）。これに対してA10ドーパミンニューロンは腹側線条体である側坐核や嗅結節に投射していますが（②中脳辺縁皮質系）、そのほか、扁桃体中心核、前頭前野、帯状回などの終脳領域にも広く投射があり、新奇なものの刺激に反応する快楽的情動／意欲に関わるものと考えられ

ます。なお、興味ある事実として、軸索終末部位でのドーパミン放出の仕方にも差が認められ、①の系では少量で、②の系では多量に起こると言われております。どんな理屈が考えられましょうか？

2 側坐核(accumbens)について

側坐核は嗅結節（嗅覚の中継核）と共に腹側線条体を形成しており、報酬性刺激に対する反応と行動に関わる中心的位置を占めております。そして構造上、背外側の核部（core）と腹内側の殻部（shell）に分けられます。線維結合関係をみますと、coreは報酬に関連した学習や行動運動に関連が強く、背側線条体に近い機能をもっています。他方、shellは自律神経系や内分泌系の情報を下位脳幹の運動系や上位の大脳皮質に伝えるinterface的役割を持っておりまして、扁桃体の中心核、内側核や、分界条床核（extended amygdala）と機能的に結びついていて情動とも強い関連性があります。なお、shellはドーパミン線維に富んでおり、4型ドーパミン受容体（D4R）の強い発現が認められます。

側坐核へは、体性感覚、自律神経系、内分泌系からの「生（なま）の」刺激を伝える、下位脳幹や視床下部から「ダイレクト」に入力があり、他に、さまざまな感覚刺激が大脳皮質、海馬、扁桃体まで到達した後に、そこでなんらかの「処理を受けた」のちに伝わってくる「インダイレクト」の入力があります。それらには、腹側海馬台から脳弓を経由して、また、扁桃体の基底外側核・中心核から分界条を経由する興奮性入力が知られています。

側坐核に入力されるドーパミンの放出は周りの状況または文脈に応じて制御（コントロール）されています。その興奮は直接的に、あるいは間接的に腹側淡蒼球のグルタミン酸作動性ニューロンを介して視床下部や下位脳幹に伝えられます。

なお、ドーパミン系には、上記の①黒質線条体系、②中脳辺縁皮質系のほかに弓状核、視床下部脳室周囲部を起始核として正中隆起、下垂体へ投射する③視床下部下垂体系が知られています。

3 セロトニン系について

脳幹の正中部にある縫線核について。

中脳、橋、延髄の正中部（縫線）にある細胞体の集団は縫線核と呼ばれ、この細胞群にはセロトニンが含まれ、中脳レベル（とくに背側縫線核, R.d.）のニューロンからの線維はカテコールアミン系（ドーパミン、アドレナリン）の線維とともに内側前脳束を作って分枝を与えながら視床下部外側部を上行し、大脳基底核、さらに大脳皮質に到達します。他に、上中心核(C.s.)と背側縫線核(R.d.)からは海馬、中隔野、扁桃体に、そして大縫線核(R.m.)と淡蒼縫線核(R.pa.)からは脊髄にセロトニン神経線維が延びています。なおノルアドレナリン神経系の起始部である青斑核もセロトニン線維を受けています。

精神医学の性格障害の話に関連して、攻撃性が低セロトニンと結びつけられ、衝動行為、自殺行動との関連も言われています。現在セロトニンニューロン発達障害仮説として「低セロトニン症候群が注目されています。

以上見てきたように、ドーパミン系やセロトニン系の作用には辺縁系、前頭葉、伝達物質や自律神経系を含む高次神経活動による創造的精神活動までもも指向するポジティブな側面と、同時にそのバランスが崩壊したときには精神異常を呈するに至るネガティブな側面を含んでおり、医学的にも教育的にも芸術・文化的にも子供の発達段階に合わせて考えなければならない重要な問題が呈示されています。

4 アセチルコリン系について

脳内におけるコリン作動性神経経路について2つの系統があります。

第一に、大脳基底部から大脳皮質、海馬、扁桃体に投射する経路、

線条体内には1種類の投射ニューロンと4種類の介在ニューロンが明らかにされています。投射ニューロンは多数の樹状突起棘をもった中等大の細胞（medium spiny neuron）で GABA 作動性、全体の約 80%を占め、それらは淡蒼球に線維を送っています。介在ニューロンには GABA/Pv 含有細胞、SOM/NOS 含有細胞、カルレチニン含有細胞および ACh 含有細胞があります。そのうちのコリン性ニューロンは大型無棘の細胞（large aspiny neuron）で、全体の2%を占めるに過ぎませんが、線条体全体に ACh を供給し、その放射状に長く伸びた樹状突起と軸索を介して投射ニューロンに影響を与えており、手続き記憶や条件づけ感覚運動学習に関わる運動制御に大きな役割を演じております。

線条体入力軸索終末には少なくとも大脳皮質由来のグルタミン酸作動性（その受容体は NMDA タイプで、樹状突起棘/スパインの頭部にある）のものと黒質由来のドーパミン作動性（その受容体は D1, D2 グループで、樹状突起棘/スパインの頸部にある）のものがあります。これらの入力を受けて GABA 作動性の抑制性投射ニューロンが視床ニューロンおよび大脳基底核あるいは前脳内側基底部の細胞群（マイネルト基底核、ブローカの対角帯、無名質など）内のコリン作動性ニューロンに神経軸索終末を与えております。これらの視床ニューロンおよび大脳基底核ニューロンは、ともに広く大脳皮質に興奮性の出力を与えており、フィードバック的に大脳皮質の働きを制御しています。

第二に、 橋（pons）領域にある神経細胞群である、脚橋被蓋核 (PPN, pedunculopontine nucleus) から

a) 上行性に間脳諸核へ、b) 下行性に脳幹、小脳へ 投射する経路が知られています。

現在、身体の動き（体性運動）や形象や音の動きを感覚的に捉える（視覚性運動 visuomotor; 聴覚性運動 audiomotor）機構やリズムの形成機構などには、歩行とも関連した小脳・中脳および脳幹の領域が関係するというデータが得られております。すなわちネコでの実験ですが、脳幹の様々なレベルを切断して自発歩行の開始機構（歩行リズムジェネレーター）の研究を行なった結果、視床下核（この核および近傍の領域をまとめて視床下部歩行野, subthalamic or hypothalamic locomotor region, SLR という）からの刺激が中脳下丘腹側の楔状核および脚橋被蓋核 (PPN) の背側部にある中脳歩行野 (mesencephalic locomotor region, MLR) に伝えられることが明らかになっております。

PPN のニューロンはアセチルコリンやサブスタンス P などを含み、ここからは報酬関連活動の強化学習の成立に関与するものとしての黒質緻密質 (SNc) のドーパミン細胞への投射がなされるほか、視床、大脳基底核さらには「自動的」歩行運動の制御に関係する橋・延髄内の網様体脊髄神経路の起始核ニューロンを含む広い領域に刺激を与えており、呼吸・循環器系や覚醒機能にとっても重要な役割を演じています。

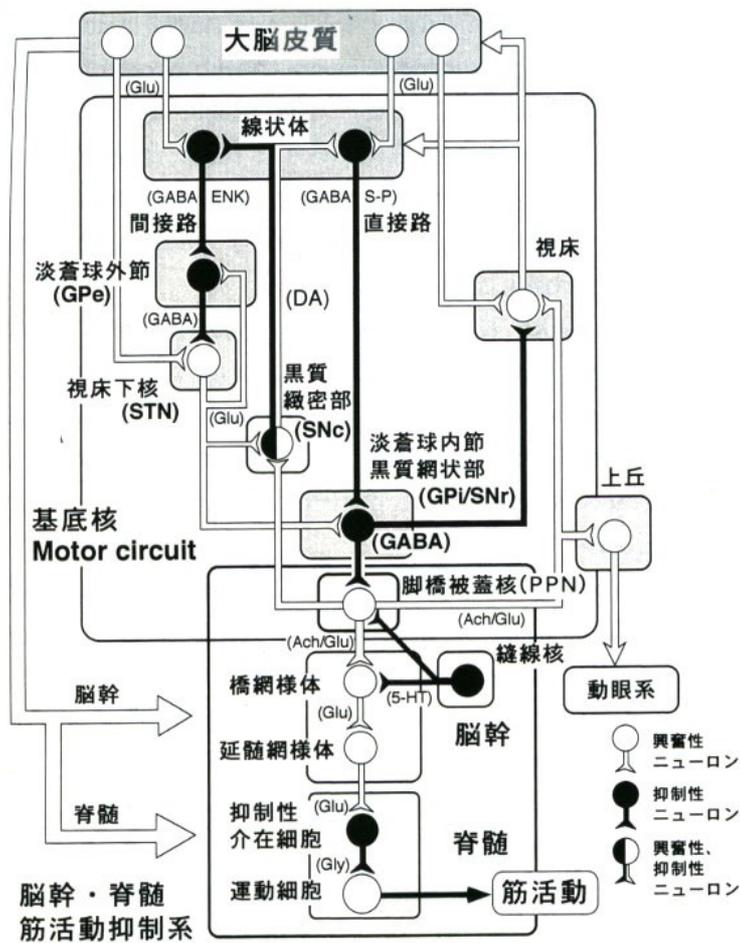
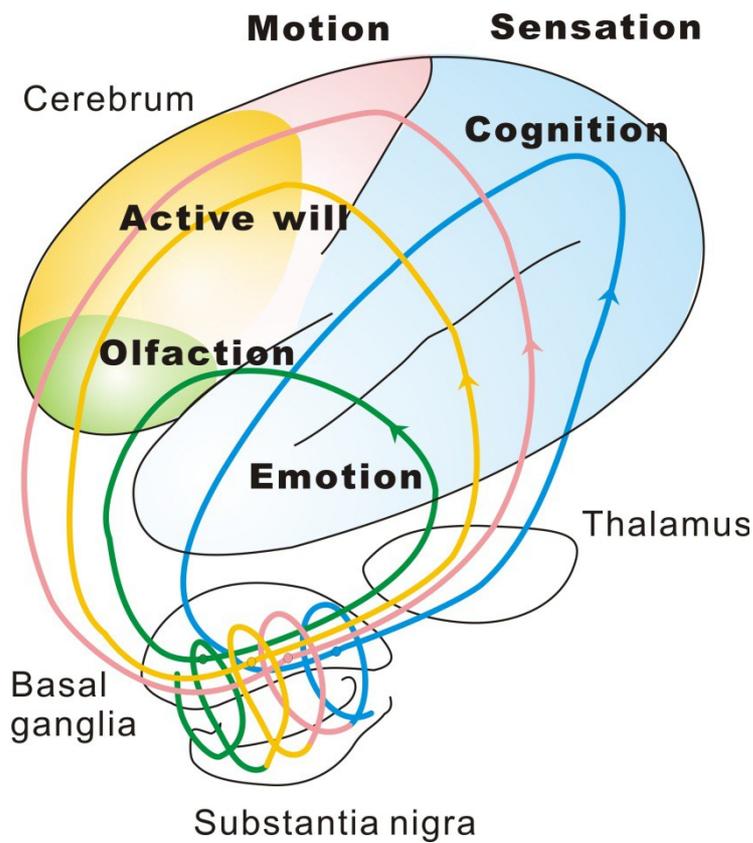


図6 基底核の Motor circuit と筋活動の制御に関する仮説モデル

詳細は本文参照。Glu；グルタミン酸，GABA；ガンマアミノ酪酸，ENK；エンケファリン，S-P；サブスタンス-P，DA；ドーパミン，5-HT；セロトニン，Gly；グリシン。



- I. Motor system loop (pink, yellow)
- II. Association system Loop (blue)
- III. Limbic system loop (green)

扁桃體, 海馬、大腦邊緣系

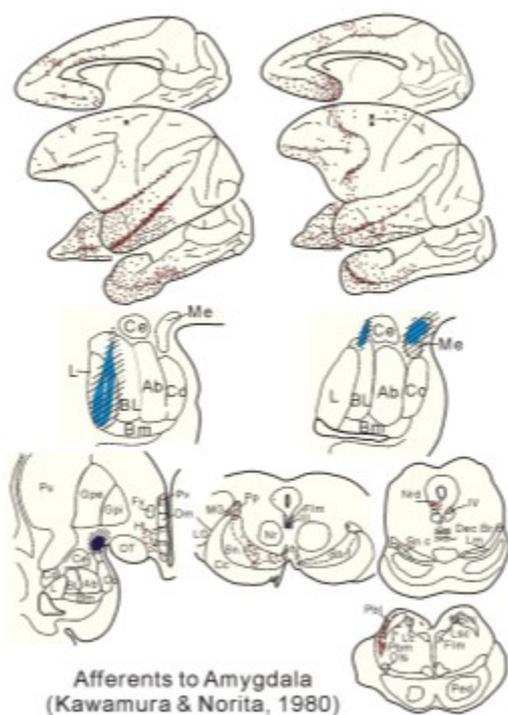
Limbic system 大腦邊緣系:

Amygdala Emotion 情動
Hippocampus Memory 記憶

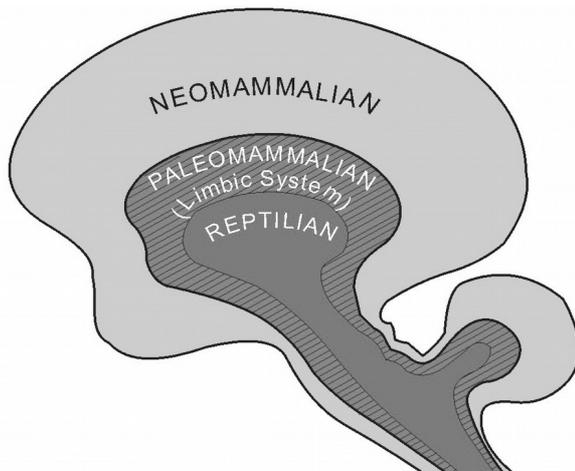
The amygdala participates in the evaluation of biological values of pleasant or unpleasant feelings in the consolidation of memory by means of emotional conditioning. Furthermore, it is well known that there are Yakovlev's and Papez's circuits [put references] which are concerned with emotion and memory, respectively, involving the amygdala, temporal and frontal lobes, cingulate gyrus and hippocampus. In the cingulate gyrus, the amount of regional cerebral blood flow (rCBF) increases in the volitional action of monkeys in the experiment where they found a new maneuver in order to obtain rewards (Shima and Tanji, 1998) are involved in the

autonomic nervous system, the highest center of which is the hypothalamus. Autonomic nervous activities comprise breathing, blood circulation, perspiration, digestion, appetite and sexual desires. These have close correlation with emotion, activated by the limbic system. Hormonal regulation system covering the hypothalamus, hypophysis and endocrine organs is under the influence of the hippocampus and amygdala. Impulses of smell and taste are known to pass into the cortical and medial nuclei (phylogenetically old parts) of the amygdala (Norita & Kawamura, 1980), which are also associated with emotion.

All sensory inputs, including the visceral, are involved in the autonomic nervous system, the highest center of which is the hypothalamus. As for autonomic regulation, there are neural projections from the paraventricular nucleus (PVN) to the dorsal nucleus of the vagus and solitary nucleus in the brainstem, as well as humoral influence controlled by the endocrine system. Autonomic nervous activities comprise breathing, circulation, perspiration, digestion, appetite and sexual desires. These have close correlation with emotion, activated by the limbic system. Hormonal regulation system covering the hypothalamus, hypophysis and endocrine organs is under the influence of the hippocampus and amygdala. **Impulses of smell and taste are known to pass into the cortical and medial nuclei (phylogenetically old parts) of the amygdala** (Norita & Kawamura, 1980), which are also associated with emotion. Information from the amygdala can be transmitted to the hypothalamus via the stria terminalis and ventral pathways.

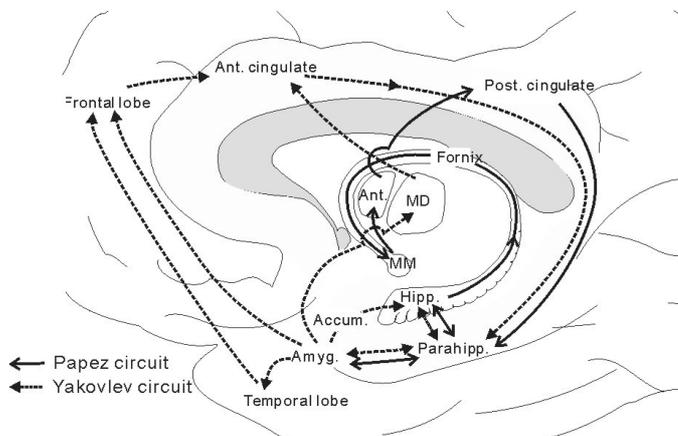


As a classic theory of emotional concept viewed from the phylogenetic points, “a triune brain theory” has been proposed by MacLean (1973). He considered the hierarchy of the animal brain as constructed by a three-layered system, consisting of the primitive reptilian brain, the paleo-mammalian brain and the neo-mammalian brain.



The animal with the primitive reptilian brain expresses the stereotypical behavior based on primitive learning and memory. In reptiles and birds, the main structure of the motor system is the basal ganglia, and the cerebral cortex is underdeveloped. The behavioral reaction of these animals is largely determined at the level of the limbic system.

The animal with the paleo-mammalian brain, first developed in the primitive mammals, has the seat of emotion, by which the stereotypic reactive actions are regulated and controlled somewhat with flexibility. Under these conditions, the limbic system plays important roles in the expression of behavior directly related to the "emotional process" (Bruce and Neary, 1995).



“Triune brain theory” proposed by MacLean (1973), showing evolutionary, but somewhat mystical, hierarchy of the vertebrate brain.

A diagram showing the hierarchy of the evolving brain in the opinion tinged with glimpse mystical color called Trinity theory of MacLean (1973).

マクレーンの「三位一体脳仮説」

マックリーンは、辺縁皮質およびそれと結合している皮質下組織を辺縁系 (limbic system) と呼び、情動および内臓機能に関与する一つの機能系とする概念を提唱した [MacLean, 1954]。彼はまた、辺縁系が自律機能に密接に関連しているため、これを内臓脳 (visceral brain) とも呼んだ。マックリーンのモデルにおける情動発現のセンターは広義の "海馬体" (海馬回、歯状回および扁桃体を含んだ領域) である。海馬体からの出力は視床下部を介して情動反応と自律反応を発現させるとした。

また、マックリーンは恒温動物の脳に階層性 (ヒエラルキー) を想定し、3型から構成されるシステムを提唱した [MacLean, 1973, 1982]。いわゆる三位一体脳 (a hierarchy of three brains in one—a triune brain) 仮説と言われるもので、原始爬虫類脳 (protoreptilian brain)、旧哺乳類脳 (paleomammalian brain) と新哺乳類脳 (neomammalian brain) である (図 4 1)。原始爬虫類脳は、脳幹、間脳および基底核よりなり、旧哺乳類脳は辺縁系に相当し、新哺乳類脳はこれに加えてさらに新皮質を持っている。ここに、動物の古い脳の上に新しい脳が付加されるという進化の方向の道筋と人間の精神の構成の生物学的基盤が示されている。

原始爬虫類脳

原始爬虫類脳 (reptilian) は、原始的な学習や記憶に基づいた、型にはまった行動を司る。そして、この行動は個体維持と種族保存に基本的なものである。魚類や爬虫類では、大脳基底核を最高の行動運動統合部位とする形態にとどまり、大脳皮質は未発達である。これらの動物の行動反応は辺縁系と視床下部で開始され、そのパターンは柔軟性に乏しいステレオタイプ型である。パブロフ流に言えば、無条件反射の体系によって行動する段階である。

考えてみれば、感覚入力としては、嗅覚の入力のみが前脳の一部の嗅脳と原始的な辺縁脳に直接なされるが、味覚、触・圧覚、平衡覚、視覚、聴覚などは、脊髄・脳幹レベルでの反射機構で処理され、能動的出力 (または統合中枢) への仲介は原始的な大脳基底核と視床・視床下部でなされることになるであろう。ここで言う基底核は、運動系の他に原始的な側坐核や扁桃核を含んだ未発達段階の構造物と考えられる。

旧哺乳類脳

旧哺乳類脳 (paleomammalian) は哺乳類において初めて発達した。この脳には情動の座があり、型にはまった原始爬虫類脳の働きを、ある程度、柔軟に制御している。げっ歯類や下等哺乳類でも辺縁系と視床下部が反応発現の主体となっている。辺縁系と視床下部は行動発現の開始部位の一つである。すなわち、「情動過程」そのものに基づく行動発現と結びついている。この段階の動物は、人間にみられるような新皮質その他の高次機能と情動との関わりは未だ存在しないにせよ、今日の、ホモ・サピエンスとも共通した情動の原型を明瞭に持っている。また、パブロフの条件反射学説に従えば、第一信号系による反射活動の体系が備わる段階と言える。

今の神経科学の目でみれば、この旧哺乳類脳の一部に古い皮質から発生した、爬虫類にみられる新皮質 (general cortex) が領域的に広がり、大脳感覚野や側頭葉を主体とする後連合野からの辺縁系脳部位に対するコントロールが見られる段階、とすることになる。

注：高等哺乳類 (サルやヒト) におけるような高次の認知・情動に関する研究はできないが、げっ歯類 (ラット) にも前頭前野は存在し、形態的にも機能的にも分化しており、実験動物モデルとして用いられている。すなわち、ラットの前頭前野は内側部 (下辺縁系皮質と前辺縁系皮質、infralimbic and prelimbic cortex) と外側部 (無顆粒島皮質と眼窩野外側、agranular insular cortex) に大別される。実験結果から各々霊長類の前頭前野背外側

部および眼窩部に相当すると考えられている。

新哺乳類脳

新哺乳類脳 (neomammalian) は高等哺乳類においてみられる。発達した前脳の外被である新皮質は、外界環境因子をクールに分析し、高度の精神活動を行なう。霊長類になると、大脳皮質（とくに感覚野と連合野）、小脳半球、大脳基底核が著しく発達し、ここに行動発現に対する「認知過程」が強く関与してくる。この過程で、道具の使用を学んだサルたちが表象能力、すなわちかつて知覚されたことのある像を、その対象が現に感覚器官に与えられているという条件がない場合にも再生（ないし再現）する反映能力を持ちはじめ。新皮質と辺縁系との相互連絡は動物が高等になるにつれて発達し、とくに側頭連合野・前頭前野と辺縁系構造物（海馬、扁桃体、視床下部を含む）との間の線維連絡は密になり（川村、1977; Van Hoesen, 1982）、情動行動とその基盤はさらに複雑になり、質的にも異なる、より発達したものとなる（後出、30節、図44、45参照）。

サルからヒトへの大脳皮質言語野の発達については後述する（川村、1977, 1993, 1999a; 後出、47節、51節 参照）。ともかくもヒトでは新たに言語野が発達し、個体および集団間のコミュニケーション手段として言語を操ることになる。つまり、抽象概念を用いた思考が可能となり、情動状態を自省し、洞察できるようになる。言語はいわゆる第二信号系であり、特定の生物学的刺激および対象的経験に縛られている感覚信号系とは区別される。言語活動の発達について語るとき、単なる脳の構造、回路網やDNA決定論を機械的に適用することなく、DNAの設計図をベースとしてその上に発展・成立したヒトの社会性、すなわち、個人と集団との相互関係について注目しておくことが大切である。このように意思疎通の手段としての言語が形成された段階までくれば、人間による環境の反映、すなわち人間の意識が自分を取り巻く自然や宇宙という物質的世界とどう関わり合っているのかを考えることができる。それは、脳の発達の成果であると同時に、その脳を持った動物の社会生活の発展の産物でもある。後の項（39節）に述べる、このようなホモ・サピエンスにのみ見られる、情動の認知、ことばの最も深い意味における、言語（を中心とした表現活動）による他者とのコミュニケーションという、人間としての存在の証をなす、これらを総称して言うところの、いわゆる精神の発達とその障害の考察は、この段階に達した脳の保有者である、人間を対象にしたときにのみ成立する。

さらに付言すれば、ここでは辺縁系に対する前頭前野の支配と「思考過程」の「情動状態」への関与が特徴的で、解剖学的にも連合野と視床下部・扁桃体との直接的または間接的（嗅内野を介して）結びつきは密接になっている（20節、参照）。

動物にみられる情動発現—サカナ・トリからネコ・ヒトまで

このように認知機能と情動機能は脳の構成から見て密接に関係しており、その結びつきの強さは動物が高等化するにつれてより強くなる傾向がある。ヒトにおいては、リズム・ホルモン・感情の発現の上に、新皮質とくに言語野が発達し、物事を概念化し、指向することが可能となり、その一方で扁桃体が外界からの刺激が有益であるか不利益であるかを判断し、側頭葉に蓄積されている長期記憶のバッファの中から適宜マッチするものを取り出し、情動に関連した刺激に注意を向けてそれを正しく認知し、対処することができるようになる。この際、能動的機能を備えた前頭前野が働いて、外界の変化に適応するように判断し行動する。大脳新皮質には扁桃体からの入力他に、脳幹網様体からの覚醒を賦活する広範囲な上行性の投射があり、さらに、大脳基底核からのアセチルコリン系、黒質緻密部からのドーパミン系、脳幹縫線核からのセロトニン系の皮質全体、とくに前頭前野、帯状回前部などへの強い投射がある。これらの神経終末から放出される神経伝達物

質は皮質ニューロンに働き、脳を覚醒状態に保ち、刺激に対する感受性を高めて、外界からの情報を処理する脳内のシステムの効果を最も有効に活用できる仕組みになっている。とくに扁桃核や海馬からなる大脳辺縁系からの前頭前野への入力 [Goldman-Rakic et al., 1984] は、認知・記憶・判断のための情報を入れて皮質を活性化し、それを用いた適正なワーキングメモリーが実行されることに役立っている。

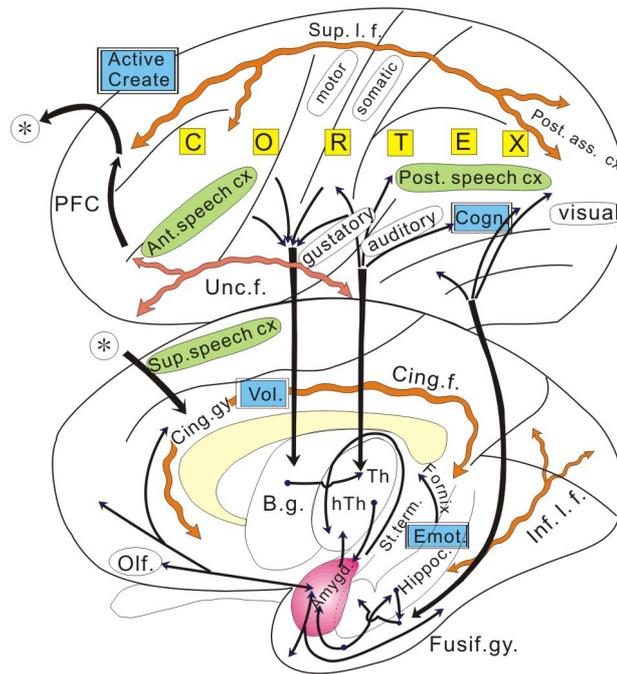
この高次神経活動、すなわち精神活動は脳の発達に応じてより高いレベルのものとなる。つまり、動物一般に見られ、情動体験に影響を与えている自律神経（血圧、動悸、発汗など）やホルモン（ストレスホルモン、ステロイド、アドレナリン、ペプチド）の反応や身体的な「自動」反応（すくみ、攻撃、逃避）などの上に、霊長類、とくにヒトの段階に発達したとき、第二信号系の関与する質の高い認知機能と結びついた活動、さらに高次の精神機能が発揮されてくるのである。

ところで、サカナの場合に、大脳辺縁系、とくに扁桃核に相当する場所は一体どこにあるのだろうか。サカナ（メダカ）には *schooling behavior* といわれる群（ないし集団）の習性がみられるが、ペプチドや TH や Nkx2.1 gene の分布、線維の投射様式などから恐らくマウスの扁桃核に相当すると判断される、終脳の特定の領域を傷害すると、この群集行動ができなくなる（後述）。

トリの例で言うと、ニワトリとウズラに対して施されたキメラ移植実験の結果、終脳の特定の神経核（ニューロン群）に鳥の種類に特有な鳴き声を規定している領野の存在が予測されている [Balaban et al., 1988]。また鳥類の線条体は非常によく発達しているが、進化論的にみると、2 - 3 億年前の遙か古生代に爬虫類から二手に分離し、一方では新皮質を発達させる方向に向かった哺乳類への系統 [注：哺乳類型爬虫類、すなわち、獣歯類の原始爬虫類→単弓亜綱] と、他方では線条体を発達させる方向に向かった鳥類への系統 [注：原始爬虫類→双弓亜綱→祖竜類] がある。従って、一般に流布されているように爬虫類→鳥類→哺乳類という進化の系統樹を歩んで来たのではないので、鳥類と哺乳類の間で構造上の比較研究をする場合には、一旦爬虫類まで立ち戻った上で考察する必要があるとする説が有力であった。しかし、発生学的研究や線維連絡および伝達物質の分布の研究が進んだ今日、進化の道筋に関しても新しい見解が加えられており、いる如くで、鳥類の大脳はニューロンが層状に配列する皮質構造は持たないが、大脳皮質に対応する機能を持った、それと同等な構造を持った部分がニューロンの固まりとして線条体の上を覆っていると理解されるようになった。そして、最近この部分の名称変更（from “striatum” to “pallium”）の会議が行なわれた (Jarvis et al., 2005、参照)。

カナリヤの歌

Nottebohm (1989) らの研究によれば、カナリヤでは HVC (High Vocal Center、高位発声中枢) といわれる上位（または高）線条体 (hyperstriatum) ないし新線条体 (neostriatum) で、秋期の繁殖期に神経細胞の 38% が減少するが（細胞死）、翌年の春期にかけて神経細胞が新しく生産される（細胞新生）。「歌を覚える」ということに関係があるらしく、カナリヤは秋頃からシラブル（音節）を失って歌が何となく不安定になるが、冬から春にかけて新しいシラブルを組み込んで歌が安定するという。この事実は、可塑性を持った新生ニューロンはトリの「発声関連神経回路」（図 4 2）の中にシナプスを形成して組み込まれ、認知-運動のプログラムが新しく形成ないし修正されて発声の再構築（vocal remodeling）が起こり得たことを証している。

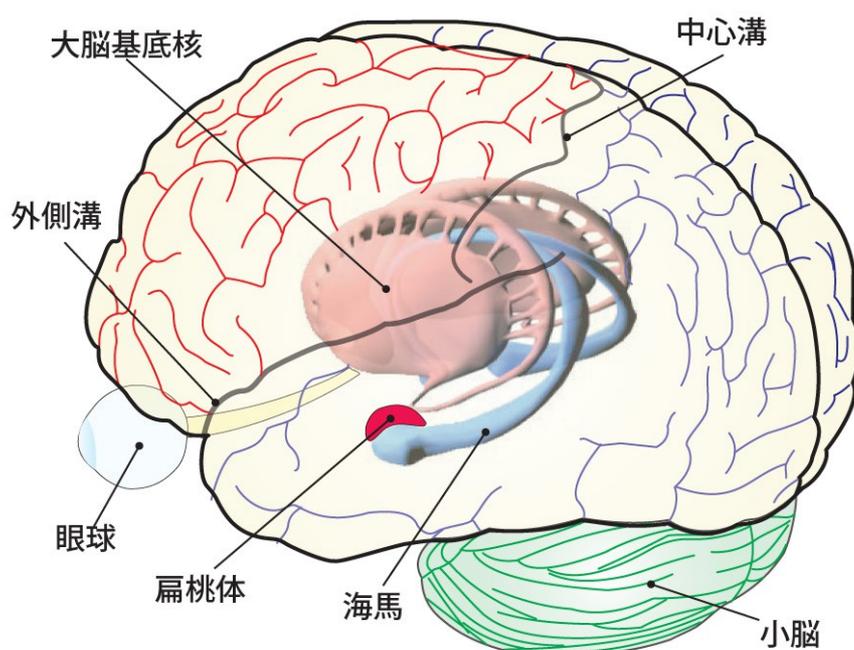


Functions of the frontal lobe are the active expression of bodily and mental movements as well as planning and performing a series of actions. Cognitive information reaches the prefrontal cortex from the parietal and temporal lobes. There are no direct projections from the posterior association area to the primary motor cortex. **Extend discussion !]** having interfaces where the conversion of the sensory cognition to the active motor action occurs.

Recognition and emotion are closely related to each other in the expression of “logos” and “pathos”. Sensory information reached the cerebral cortex is transmitted from the posterior association area to the anterior association cortex, or the prefrontal cortex, in which information of the stimuli can be converted and be bestowed the connotational significance reflecting the situations occurring in the external world before being sent to the higher cortical motor system.

The **amygdala** participates in the evaluation of biological values of pleasant or unpleasant feelings in the consolidation of memory by means of emotional conditioning. **Furthermore, it is well known that there are Yakovlev's and Papez's circuits**, which are concerned with emotion and memory, respectively, involving the amygdala, temporal and frontal lobes, cingulate gyrus and hippocampus. In the **cingulate gyrus**, the amount of regional cerebral blood flow (rCBF) increases in the volitional action of monkeys in the experiment where they found a new maneuver in order to obtain rewards (Shima and Tanji, 1998) are involved in the autonomic nervous system, the highest center of which is the hypothalamus. Autonomic nervous activities comprise breathing, blood circulation, perspiration, digestion, appetite and sexual desires. These have close correlation with emotion, activated by the limbic system. **Hormonal regulation system** covering the hypothalamus, hypophysis and endocrine organs is under the influence of the hippocampus and amygdala. Impulses of smell

and taste are known to pass into the cortical and medial nuclei (phylogenetically old parts) of the amygdala (Norita & Kawamura, 1980), which are also associated with emotion.



扁桃体からの出力 :

大別して3つを挙げ得る。すなわち、①扁桃体の中心核（および一部、内側皮質核）から起こり中隔核、視床下部（前核、腹内側核、弓状核）、内側視索前核などへ終止する分界条という繊維束、および②主として基底外側核を出て内側に走り、側坐核や外側視床下部から内側部にかけて分散状に分布する腹側投射系と呼ばれる繊維群、さらに③広範囲の大脳領域、とくに側頭葉、梨状葉皮質、前帯状回、眼窩面皮質へ終わる投射がある。

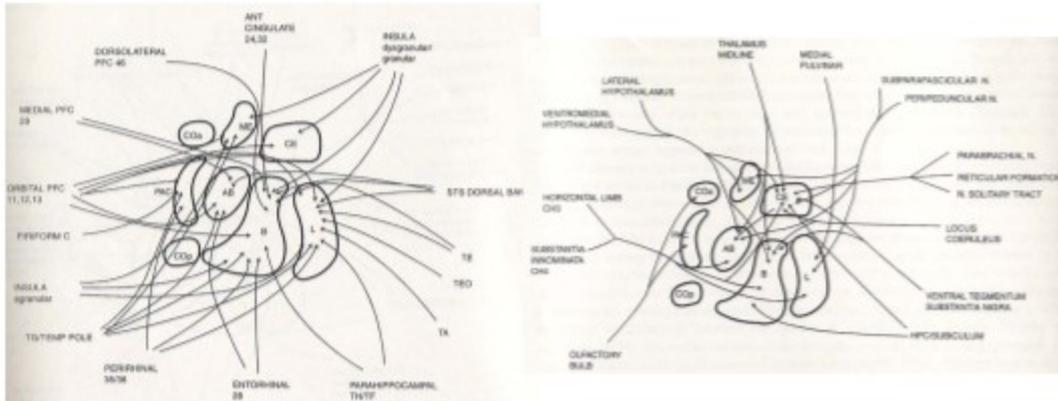
また、眼窩面皮質および嗅内野を含む側頭葉皮質と扁桃体との間には直接の相互結合がみられる (Kawamura と Norita, 1980)。種々の感覚性刺激の海馬への入力嗅内野など海馬周辺皮質を介してみられるが、扁桃体への入力は間脳、中脳のいくつかの神経核（視床諸亜核、視床下部の腹内側核、黒質、縫線核など）や脳幹内の結合腕傍核、青斑核などからの直接の投射が存在する。海馬と扁桃体は発生学的にも機能的にも異なる構造物であるがこの両構造物間の繊維連絡は、少なくともサルで明らかに存在する (Aggleton, 1986)。大略、扁桃体の外側核・副基底核からは嗅内野へ、基底核・副基底核からはCA1/CA3へ投射がみられ、逆に海馬台・CA1からは扁桃体の基底核・皮質核に、嗅内野からは扁桃体の基底核・外側核への投射が存在する (Amaral ら, 1992)。現在、連合野を含む大脳皮質や海馬・扁桃体の特定領域および視床下部諸亜核との間の連絡を究明すべく多くの研究がなされている (LeDoux, 1998; Aggleton, 2000; 松本と小野, 2002)。

扁桃体への入力（系）：

扁桃体には、味覚、嗅覚、内臓感覚、聴覚、視覚、体性感覚などあらゆる種類の刺激が、嗅球や脳幹から直接的に、そして視床核（視覚、聴覚などの特殊核近傍ニューロン群）を介して間接的に入力される。その他に、大脳皮質内で処理された情報および海馬からの情報が扁桃体に入ってくる（ちなみに、これらの領域間の情報の流れは両方向性である）。この後者の入力は梨状前皮質、嗅内野（28野）、海馬台（ヒトの海馬旁回近傍）、帯状回（とくに24野）、側頭葉、前頭前野から扁桃体の基底外側核に至るもので（Kawamura & Norita, 1980; Aggleton ら, 1980）、前者の皮質下からの入力に比べて時間的に遅れて、より適正かつ精緻な情報が入力される。これら2種類の粗と精、「低位」と「高位」の経路を通過した情報が扁桃体で出会う。そこでは、環境に対して瞬時的、反射的に反応した生得的な生体反応は、皮質レベルで認知された「高次」の情報に基づいて、益（報酬性）か害（嫌悪性）であるかが環境適応的に判断され修正される。同時に、海馬は新皮質からの認知情報を受ける前に情動的情報を含んだ扁桃体からの入力を受ける。この海馬・扁桃体間の関係は相補的である。

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

Projections to Amygdala



Cortical

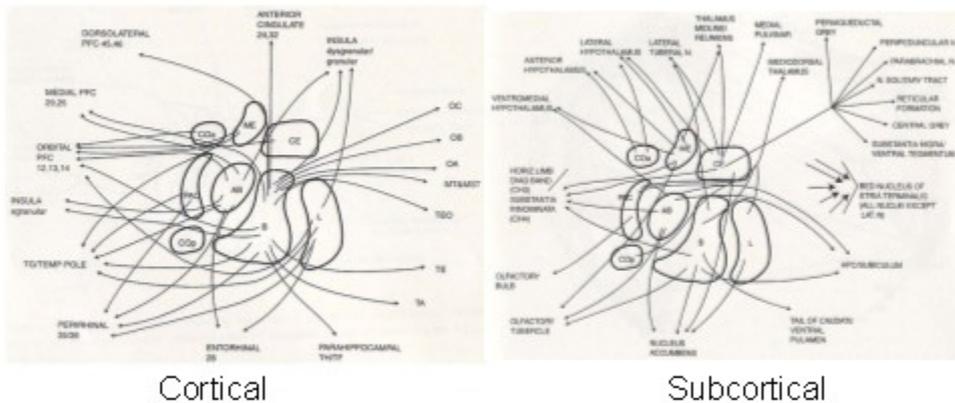
Subcortical

Aggleton and Saunders, 2000

扁桃体からの出力（系）：

大別して3つを挙げる。すなわち、①扁桃体の中心核（および一部、内側皮質核）から起こり尾状核と視床の境界部に沿って背後部から前腹方へと走って中隔核、視床下部（前核、腹内側核、弓状核）、内側視索前核などへ終止する分界条(stria terminalis)という神経線維束、および②主として基底外側核を出て内側に走り、側坐核や外側視床下部から内側部にかけて分散状に分布する腹側投射系(ventral pathway、または腹側扁桃体遠心路 ventral amygdalofugal projection)と呼ばれる投射路、さらに③広範囲の脳領域へ終わる皮質投射がある。とくに側頭葉(TE野、BoninとBailey, 1947による略字命名、以下同様)梨状葉皮質、前帯状回、眼窩面皮質(OF野)との結びつきは強い。側頭葉については、扁桃体の内側基底核はTE野の腹側域とのみ、外側核はTE野全体と各々結びついている(Saleem, 2000)。

Projections from Amygdala



Aggleton and Saunders, 2000

扁桃体と視床下部との関連：

扁桃体から起こり視床下部に終わる神経路には、分界条と腹側扁桃体遠心路があることは既に述べた。視床下部は呼吸・循環、摂食、性機能、水分代謝などの自律機能や脳下垂体の機能を促進または抑制する内分泌調節などを司る生命維持に関わる重要な領域で、外的または内的な誘因が存在するとき、視床下部への刺激が来たとき周囲への働きかけの動因となり、これによって動物は行動を起こすことになる。分界条を形成する軸索終末は視床下部の腹内側核(古典的「満腹中枢」)や外側野(古典的「摂食中枢」)を含む摂食関連領域のニューロンとシナプスを作る。これらの領域にあるニューロンはグルコースに反応するが、同時に身体の脂肪細胞から分泌される肥満因子レプチンに対して腹内側核には促進的に、外側野には抑制的に反応する受容体をもつものも存在する。海馬からは脳弓を経由して外側乳頭体核へ、網膜からは視交叉上核へ、さらに脳幹からは視床下部の広い領域へアミン系線維の投射が行われている。

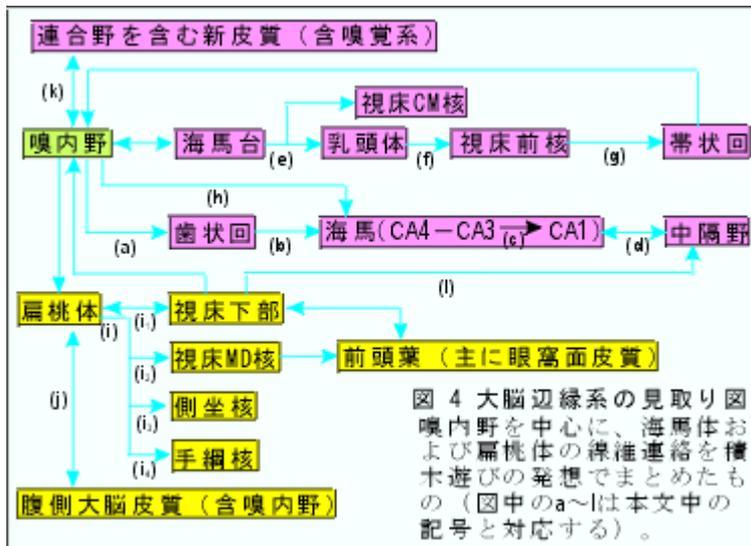
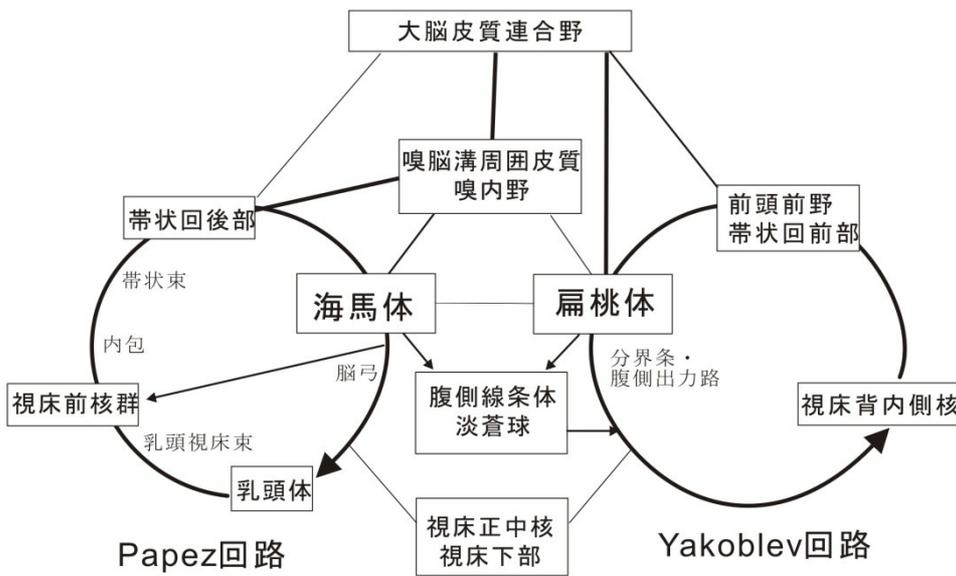
視床下部の機能活動は、種々の脳部位、すなわち、①大脳皮質とくに前頭前野、②扁桃体、③海馬、④脳幹から入力されるさまざまな情報によって制御されている。外界の対象物(刺激)に対して、それらが自己(動物)にとって益になるか害になるかの価値判断を扁桃体が行なっている。益になると判断されるときには生体に快情動が起こり、反対に害と判断されると不快情動を伴う。

視床下部が司る自律機能は大脳皮質、とくに前頭葉からの直接的な影響下にある。すなわち、その特徴は、視床下部から前頭前野への上行性投射は広く分散しているが、逆方向の前頭前野から視床下部への投射は主として内側面皮質と眼窩面皮質から起こり、扁桃体からの線維束である分界条の終止域と重複している(Rempel-Clower と Barbas, 1998)。

こうして、情動と認知を基盤として、動物が判断し行動に移すまでの過程には視床下部求心路が関連し、判断結果を行動に移す形態基盤には、「運動に関連する視床下部遠心路」とくに脳幹・脊髄の運動神経細胞に軸索終末を送る視床下部・被蓋路、視床下部(室傍核や外側野から)・脊髄路、さらに網様体・脊髄路などの下行投射路が関与している(佐野、2003、参照)。

また、意識を支える機構として眺めると、視床下部は内臓感覚などの刺激を受けて直接大脳皮

質を賦活すると同時に、非特殊性・広汎性の網様体賦活系にも興奮を伝えており、視床下部調節系と脳幹(上行性)網様体賦活系とは互いに関連しつつ、意識レベルを調整していることが知れる。意識への科学的アプローチはこれからである。



辺縁系のサブシステム

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(i1): 分界条 stria terminalis および内側前脳束 medial forebrain bundle を通る。視床下部腹内側核(VMH)に多く、また外側核(LH)にも終わる(他に視索前野、分界条床核にも終わる)。視床下部扁桃体投射は、主として皮質内側核群に終わる。

(i2): 下視床脚 inferior thalamic peduncle を通り、MD 核の発生的に古い部分である内側部(大細胞性領域)に投射する。この投射域は嗅覚野が存在する眼窩面皮質との結びつきが強い。

(i3): 連合縦束 longitudinal association bundle を通る。一部が尾状核腹側部、中隔核にも終わるが主たる終止域は側坐核である。なお、側坐核は黒質内側部および中脳腹側被蓋域からドーパミン含有線維を受けており、被蓋腹側部を介して中脳網様体の腹内側部(いわゆる中脳の locomotor region)へ、線条体からの線維とともに投射している。

(i4): 下視床脚を通る弱い投射である。なお、手綱核は視床髓条を介して中隔核、視床前核、外側視床下部域、対角帯核、外側視索前野からの神経線維を受けている。また反屈束(手綱脚間路)を介して中脳の脚間核へ線維を送る。

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

(k): (j)と同様な領域との相互結合の他に比較的広範囲の新皮質領域からも嗅内野への投射がみられる(図5)。前頭葉からの線維のうちかなりのものが帯状束内を通路とする。

(l): 弱い結合が、おそらく存在する。

図4から読みとれるように、大脳辺縁系を、①海馬台—乳頭体系、②海馬—中隔系、③扁桃体—視床下部系の3系に分けることができる。①と②を海馬系としてまとめれば、③の扁桃体系と対比させられて2つに大別できよう。

情動の神経回路—扁桃体、前頭前野、側頭葉—についての概説

扁桃体は上に見たように、広範な大脳皮質領域から脳幹・脊髄までの中枢神経系(CNS)全体にわたり、神経回路網によって複雑に結びついている。これに加えるに、内分泌・自律神経系やペプチド・モノアミンなど液性伝達系をも含めると、CNS全体を対象としなければならない。断片的に概説するのではなく、動物一般の扁桃体の生理機能を総括的に論じることは重要ではあるが、

本論文の目標とはなりにくい。

ここでは、高等動物とくに人間の扁桃体について考えてみたいので、ヒトで著しい発展を遂げた大脳皮質レベルに話題を絞りたい。改めて扁桃体は、前頭前野の眼窩面(orbitofrontal)、内側面(medial prefrontal area、とくに帯状運動皮質 cingulate motor cortex)、側頭葉の前方域(temporal pole)、内側(hippocampal formation)、下面(とくに紡錘状回近傍 fusiform gyrus)、と強く結合している。そして、これらの皮質域間の関連性も考慮しながら、異現同根で不可分の関係にある情動機能と認知機能の周辺に関心は払われる。

現象的トピックスとして以下の3点、すなわち、①「原始的感覚」としての嗅覚と情動と生命を支える自律機能、② 側頭葉の紡錘状回が関わる表情の認知、③ 前頭前野(内側面および外側面)が関わる能動性・「社会脳」機能、でまとめてみる。

① 「原始的感覚」としての嗅覚（・味覚）と情動と生命を支える自律機能

動物は餌を捕り、敵から守るために、最初に嗅覚と味覚を発達させた。これらの感覚刺激は扁桃体に、そこからさらに視床下部へと伝達される。大脳皮質を持つ動物になると、扁桃体から皮質に終わる神経路、さらに皮質・視床下部路が形成されてくる。これらの線維の終始域は前頭葉内で、嗅覚皮質は眼窩面に、味覚皮質は弁蓋部(43野、一般動物では島皮質)にあり、視床経由のいわゆる上行性感覚伝導路もここに終わる。この事実から、これらの皮質領域が呼吸・循環を含む自律機能および「原始的感覚」の情動と認知・分析のはたらきに関与していることが言える(生理学的研究もこれを裏付けている)。

2 側頭葉の紡錘状回が関わる表情の認知

側頭葉前下面皮質(TE野)は扁桃核からの入力も受け、視・聴覚をはじめ多くの情報を統合して情動および認知記憶など多様な機能を果している。また、TE野には上側頭溝周囲皮質とともに相貌(学的)認識に関与する顔選択性細胞(face-selective cell)が見出されている[Perrett et al., 1982]。顔認識や表情処理の研究は社会性の適応障害の問題に直結する。ヒトの顔の表情を認知する領域としては、側頭葉下面で後頭葉に連続している内側後頭側頭回(=紡錘状回 fusiform cortex)が知られているが(後述)、英国精神医学研究所のフィリップスのグループは上側頭溝周囲の皮質領域を中心に、健常者および精神異常者を対象に情動に対応する顔の表情変化の際に起こる神経活動について研究している(Critchley et al. 2000)。

③ 前頭前野(内側面および外側面)が関わる能動性・「社会脳」機能

サルで軸索流法を用いた研究から、扁桃体と前頭前野眼窩面および内側面皮質との間には強力な結びつきが両方向性に、そして外側面皮質との間には弱い結びつきが一方方向性に、認められる(Ghashghaei & Barbas, 2002)。また、扁桃体から強い投射が前部帯状運動皮質(M3)に、弱い投射が後部帯状運動皮質(M4)に行われている(Morecraftら, 2007)。さらに扁桃体と側頭葉、とくにその前方部、との間には強力な相互結合の存在も示され(Kawamura & Norita, 1980; Ghashghaei & Barbas, 2002)、ヒトにおいてもこれらの領域間の相互関連性が顔面表情認知の過程でfMRIを用いたイメージング(画像解析)の結果が明瞭に示されている(Idakaら, 2001)。

ところで、他人の心を推測し得る「内部モデル」なるものが幼児期の脳内に形成されるという。寸劇を見せるという「心の理論(Theory of Mind, ToM)」の課題遂行実験[Baron-Cohenら, 1985]は、歌舞伎の「助六」にも桶を取り違える見せ場があるが、他者の心の内面すなわち心理状態を想定するもので、コミュニティー活動を支える精神的活動を反映する「社会脳機能」を診るもので、

役者の心の中を4-5歳になると察し得ると言う。前頭前野・側頭葉・扁桃体の間のニューラルサーキットは上に述べたように互いに関連し、活動している。前頭前野、前頭葉の腹内側部および眼窩部、上側頭溝および回の領域、紡錘状回、扁桃体を結ぶこれらの神経ネットワークの構成は、この「社会脳」の認知・情動機能を支える生物学的基盤をなしており、その機能低下は社会性の獲得障害として自閉症との関連が検討されている(Baron-Cohen et al, 1999; Bachevalier, 2000)。

なお、臺(1979,1991)によって指摘された統合失調症にみられる「履歴現象」、すなわち想起される記憶内容が新たな情動反応と結びついて病状が再燃することは、この「社会脳」の主要な要素である扁桃体の機能的役割を再認識させる。

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、これとても、少なくともその一部は、効率のよい行動のプログラムの形成に至らない、前頭前野における情報処理の混乱の反映であると見なすことも可能である。

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

うつ病の中心的症状への言及が最後になってしまったが、抑うつ感、さらには無価値感とか罪責感といった、より高等な陰性感情を、大脳辺縁系の個別的機能から論じること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、うつ病者にしばしば見られる心気的不安とか希死念慮なども大脳辺縁系などの機能から単純にその発生機序を推論することはできず、生物・心理。社会的視点が要請されてくる。

情動と認知

大脳皮質の高等化と情動機能

以上に見たように、われわれは種々の動物を用いて「情動」（と呼ばれるものを成立させる脳機能）の研究を行ない、貴重な情報を得ている。動物が高等になると、言語交流の萌芽がみられるサルの段階の情動行動がある。ここでは、終脳が発達し、皮質間結合が増強され、連合野が広く発達する。皮質連合野が発達してくると、価値判断ニューロンの存在する扁桃体の研究の外に、ある程度周りの状況を判断して行動する動物のパターン解析が実験的に可能になる。丸とか四角とかの区別認識が可能になり、短期の記憶と長期の記憶の関連などを研究することができるようになるからである。ヒトに至ってついに言語性皮質が誕生する（図43）。が、こうした事柄をより完全に理解するためには、きわめて重要なパブロフの条件反射における言語系と情動系の関連について詳しく研究する必要がある。

それでは、ヒトの大脳皮質はサルに比べてどう違うか。それが脳の機能としてどのように反映されているか。パブロフは、すべての動物が生得的に持っている、遺伝子によって規定されている無条件反射に対して、その成立機序が大脳皮質に求められる、獲得性の具体的情報が扱われる条件反射の一次情報系と、ヒトにのみ存在する大脳皮質の言語性皮質が関与する条件反射の第二（次）信号系の存在を示した。パブロフの条件反射第二（次）信号系、すなわち言語系を機能し発揮できるヒトの脳はその構造の複雑性、結合関係（回路網）の複雑性、発展性において、**general cortex** と呼ばれる新皮質がはじめて出現するワニ・トカゲから（→トリ）→ネズミ→ネコ・イヌ→サルと進化して来た一連の **step** から飛躍的な発展を示す。その進化の過程で適応放散によって分岐しそれぞれに特殊化した各種動物に比べて、ヒトの脳は新皮質の幅、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。ヒトは道具を使用し、労働を共にして生活し、コミュニケーション社会の文化を継続させる。ヒトの脳ではヒエラルキーの高い情動(emotion or passion; pathos)と言語／言葉 (language; logos)が結びつき、情報を処理する過程で分析力、解析力が格段に発達する。それをこの新皮質の構造が担っている。また、ネコとサルの間で、新皮質から辺縁系への投射に大きな差が認められ、それが増強されることを（図44、45）の神経回路図に示した。

ネコとサルの間に見られる差に比して、著しい相違がサルとヒトの間には確実に存在し、それがこの格段なる解析性、明晰性の差をもたらしていると考えられる。その形態的単位（基盤）としては大脳皮質の持つ、視覚領や聴覚領、また、各機能域内に各々に異なる機能を担って存在する個々の **mass** としてのニューロン集団をあげ得るが、その特色として、個々の集団が非常に分化している点を指摘することができる。たとえばトリでは、この集団が線条体に相当し、カナリヤなど **song bird** では、季節的に新線条体 (**neostriatum**) や原始線条体 (**archistriatum**) の **RA(robust nucleus)** と呼ばれる神経核のニューロンが増殖し、領域的に増大する。

ヒト大脳皮質の「領域化」と「層状化」

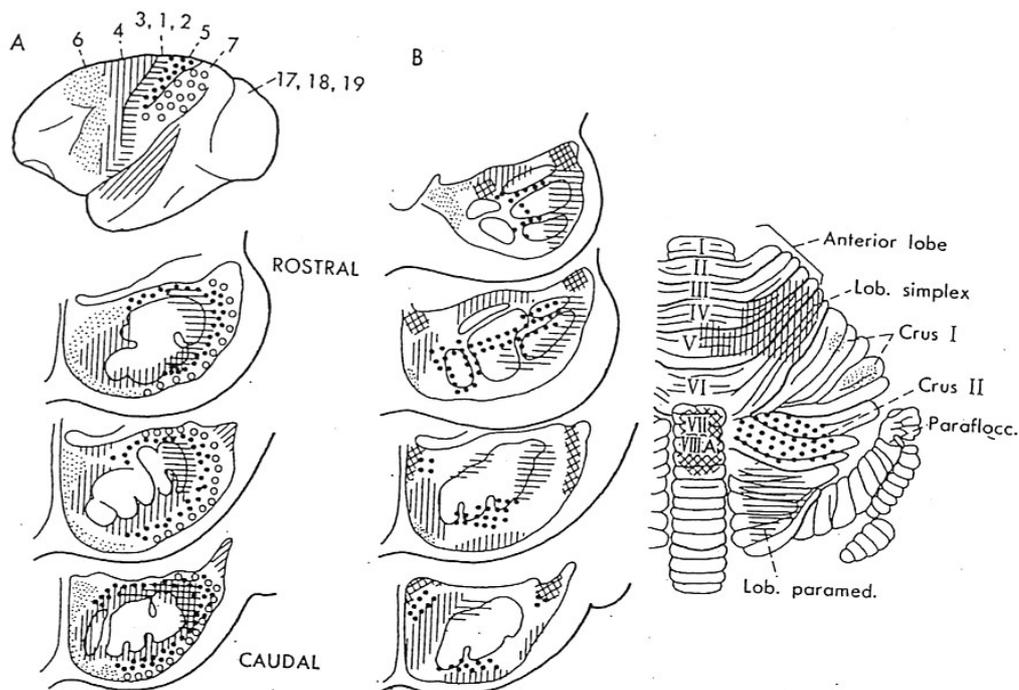
ヒトの大脳皮質は領域化の他に層状化にも特徴ある発展がみられ、これが高次脳機能を

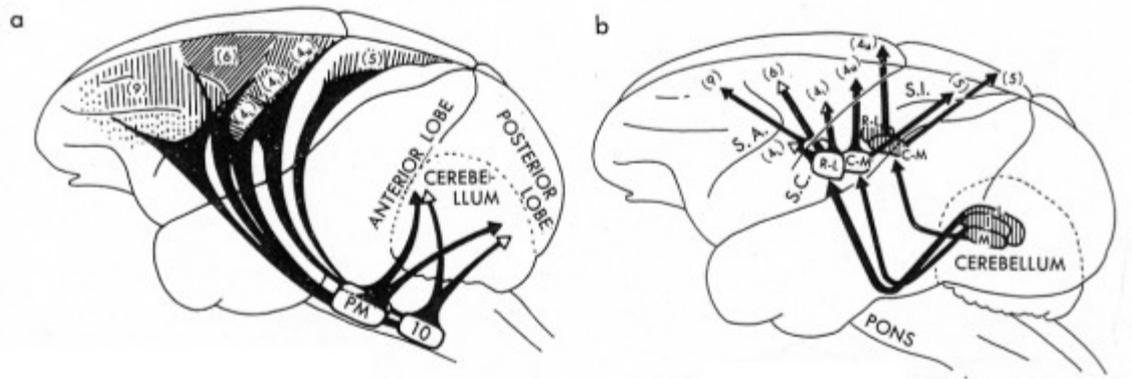
うけもつ分析性の基盤である。つまり分析的な知覚（諸）野と後連合野、さらに、前頭前野への発展というように「上向」的にヒトの皮質をみたとき、下等動物には存在しないヒトの皮質の解析的性質が浮かび上がってくるのであり、この解析性の故にヒトの仕事の特徴づける解析的作業もまた可能になるのである。たとえばネコの段階では運動野と体性感覚野は混在していて分かれていない。サル、ヒトとなり皮質の機能域は細かく分かれる。つまりより解析的・分析的になってくる。それだけでは高次の機能は活動せず、それらを統合し、総括する（組みかえて束ねる）機能をもつ皮質領域がはじめてヒトの脳に出現し、それによって高次機能の活動は行なわれ得るようになる。皮質内結合ニューロン群と皮質から脳幹や脊髄へ向かって神経突起を延ばすニューロン群が配置されて形成され、その発達に伴って同時に入出力系の神経線維集団が大脑皮質と脳内の各部位を結びつけて動物の発達・進化に対応した神経回路網の完成をみる（highly organized pyramidal cells as well as non-pyramidal cells with efferent and afferent connections）。そして、形態の点からしても、またその機能の点からしても広く脳全般の最高の領域を形成するこの皮質部分こそが別の名称をとって連合野とくに前頭前野(prefrontal cortex)と呼ばれる部位に相当する。

小脳

川村
伊藤
David Marr
Alf Brodal

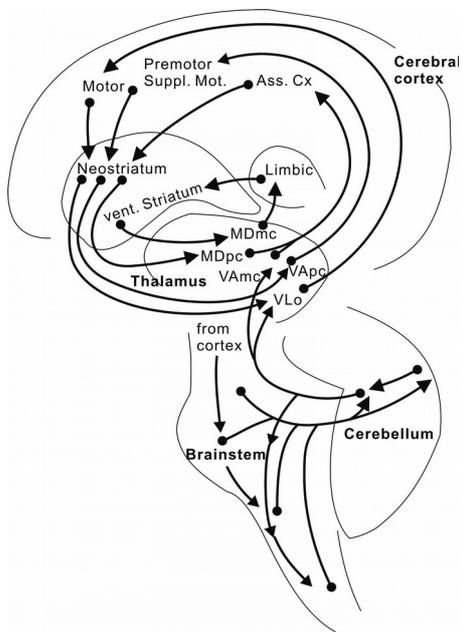
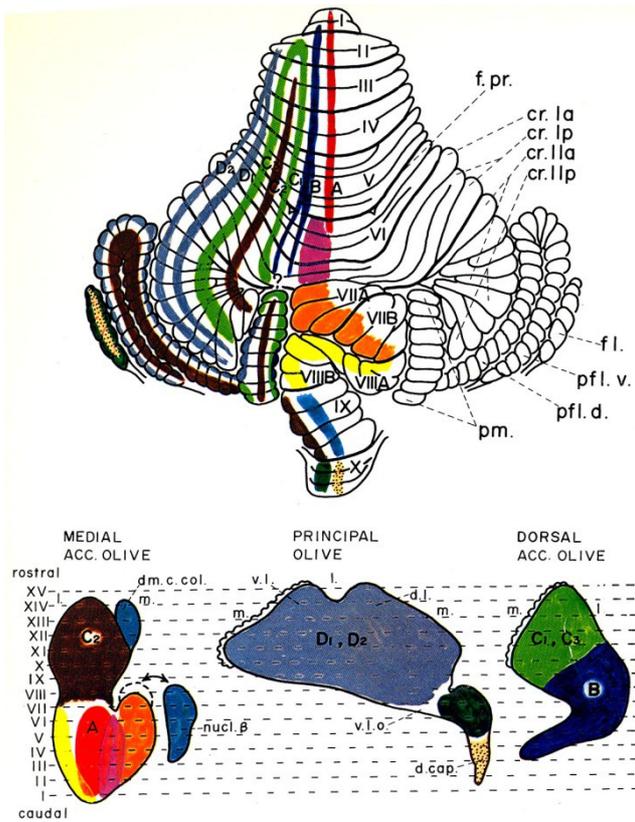
大脳・小脳 ループ 自動性 運動と思考

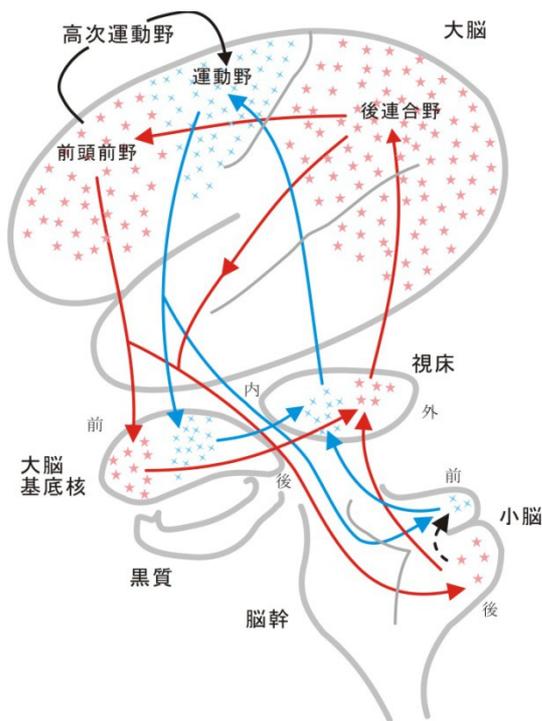




Organization of the cortical association areas and mutual correlations between the cerebrum and the cerebellum

The cortical association areas develop as the animal becomes higher, expanding in areas and relative proportional areas within the cortex increase. From the entire cerebral cortex, including the sensory, motor and association areas there are large projections, via the pontine nuclei and the inferior olive among others, to the almost entire parts of the cerebellar cortex. by means of projections of mossy and climbing fibers. Topographic correlations of the mossy (4, 5, 17) as well as the climbing (3, 9, 10, 16) fibers have been studied in fair details (Figs. 4&5). There are also topographic relationships in the projection from the cerebellar cortex, via the thalamic nuclei, to the cerebral cortex. As concerns the reciprocal (mutual correlations) connections between the large and small brains, as they are commonly called, it is elucidated by Sasaki (28) and his collaborators that 1) the lateral region of the cerebellum is related to the prefrontal, the premotor and the lateral part of the motor area, while 2) the intermediate region is related to the entire parts (particularly in the intermediate area) of the cerebral cortex (sasaki, ref. 28).





In Cerebellum new info and old info. Changes the route
 Conversion of neural circuit from the cognitive to motor co-ordinate axis (stream of impulses).
 Routes of new/novel stimuli (shown in red) travel from the posterior lobe of the cerebellum→thalamic lateral nucleus →posterior association area→prefrontal cortex→anterior part of the striatum →thalamus
 Routes of repetitive/used/accustomed stimuli (shown in blue) travel from the anterior lobe of the cerebellum →thalamic medial nuclei→supplementary motor area →middle part of the striatum →thalamus. (Kawamura, 2009)

The cerebellum as organ of movement and thought

連合野の構成および大脳・小脳間の相互作用および関連事項

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

The cerebellum has recently been paid much attention as functioning recognition, language function including the thinking (or thought), in addition to (long been through) the regulation or modification of the motor system. In a broad sense, the cerebellum is concerned with the inhibitory function of the mental activities.

Although the various spheres of cerebellar control are to some extent the tasks of different parts of the cerebellum, the machinery they employ appears to be essentially identical. In recent years the idea of the cerebellum as a “learning machine” has been in focus. If so, it might be imagined to be of importance for all kinds of learning.

In the Behavioral Sciences in 1986, Leiner, Leiner and Dow from Oregon have published an article entitled “Does the Cerebellum Contribute to Mental Skills?” (Behavioral Neuro-Sciences, vol.100, 443-454, 1986) and discuss this problem.

Neurosurgeons have noted that stereotactic lesions of the most lateral parts of the cerebellar hemisphere in man do not give rise to detectable motor disturbances, as one might have expected. The authors point to the fact that in man the cerebellar hemispheres and particularly the lateral part of the dentate nucleus are more developed than even in anthropoid apes. This lateral part is histologically, embryologically and histochemically different from the medial part. Several anatomical and physiological studies in monkeys and apes indicate that fibers from the dentate nucleus supply divisions of the thalamus that project to the frontal association cortex. Scanty evidence from human studies seems to be in agreement. The authors studied a patient who had a lesion of the lateral part of the dentate and found that there was a defect in his capacity to respond to anticipatory clues, in addition to the defects in performing motor acts correctly. As they phrase it: “the ideational manipulations that precede planned behaviour were suffering.” The findings made concern only effects on the planning of motor functions. To discover whether the cerebellum is of importance for the learning and performance of purely mental skills, will be a difficult task, particularly since the studies will have to be made on human beings. It is not inconceivable, however, that by using appropriate psychological tests and tomographic procedures, [(MRI, PET, rBF)] demonstrating areal differences in blood flow and metabolism some information could be obtained. (22)

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

The cerebellum revisited

Cerebro-cerebellar communication loop
Control-system modeling

Feedback control

Forward model

モデル予測制御 Model Predictive Control (MPC)

前向き制御 feed-forward reduction of motor variability (運動分散)

Feed-forward space-code associative learning of the cerebellum (Fujita)

.....
[See Eccles chap Ito in part] bellow 下記は参考文献

4.4. Modeling cerebellar circuitry

Network modeling, as initially undertaken by Marr (1969) and Albus (1971), is essential for conceiving operational principles of complex neuronal networks in the cerebellar cortex. On the other hand, control system modeling is essential for conceiving the operational principles of neural systems involving the cerebellum and extracerebellar systems (for review, see Barlow, 2002). The control system modeling of the cerebellum that was inspired originally by experimental findings has now far exceeded our present experimental approaches. The hypothesis that the cerebellum provides forward and/or inverse models of controlled objects has successfully been applied to produce a robot that acquires a motor skill by learning. Even though engineering realization by itself is a kind of verification, we are still far from confirming the internal model hypothesis in a real cerebellum. Thus, cerebellar researchers look forward to determining how internal models, forward and inverse, are computed within a real cerebellum! Bottom-up, realistic (experimentally based) modeling also has merit. It reproduces in a computer the behavior of a single neuron or a small neuronal circuit on the basis of knowledge of the cable properties of dendrites, activities of ion channels and synaptic receptors, and inter- and intracellular signal transduction (De Schutter et al., 1999). Indeed, all the updated knowledge presented in this article concerning cerebellar circuitry at the molecular and cellular levels can be incorporated into realistic computer models. These three types of modeling approach mentioned above are complementary to each other and conjointly they should lead in time to more complete understanding of the operational principles of the cerebellar neuronal machine.

4.5. Cognitive functions of the cerebellum

Leiner et al. (1986) proposed involvement of the cerebellum in cognitive functions on the basis of the evolutionary development of the cerebellar hemisphere associated with the expansion of the cerebral association cortex. This view has been receiving more and more support from recent anatomical, brain imaging, clinical, and modeling studies (see Schmammann, 1997). Recent virus mapping in monkeys has revealed the topology of function in the dentate nucleus (Dum and Strick, 2003). Projections to the motor and premotor cortex originate from the dorsal portions of the dentate nucleus, while projections to the prefrontal and posterior parietal areas of the cortex originate from the ventral portions of the dentate nucleus. The anterior intraparietal area of the posterior parietal cortex also receives projections from a broad area of the dentate nucleus (Clower et al., 2005). Purkinje cells located primarily in Crus II of the ansiform lobule receive inputs from the prefrontal area 46 and project to the same area 46 (Kelly and Strick, 2003). This implies that a closed cerebrocerebellar communication loop is also found in the prefrontal cortex, thereby supporting the hypothesis that the cerebellum provides a forward model for mental functions of the cerebral cortex. This is analogous to the interactions of the cerebellum with the motor cortex for the elaboration of voluntary movement (recall Fig. 7). The internal model hypothesis has been expanded conceptually to apply to cognitive functions such as thought (Ito, 1993b, 2005). This capacity can be considered to be a manipulation of mental models that are small-scale models of reality. These may be used by the mind to anticipate events requiring reason and an explanation (Craik, 1943). One may suppose that in thought, a mental model of an image, idea, or concept is formed in the temporoparietal association cortex. In a later stage of thought, mental models already formed are manipulated as the controlled object by the prefrontal cortex as the controller. The prefrontal cortex manipulates the mental models, just as the motor cortex moves body parts during voluntary movements. In an even later stage of thought, the cerebellum copies a mental model to form an internal model. Thus, thought proceeds with the internal models of the mental models as the controlled object. Because the processes occurring in the cerebellum do not reach the level of awareness, the internal model hypothesis explains how we become able to conduct movements and thoughts unconsciously (automatically yet skillfully) after repeated exercises. For example, an idea pops out even without an obvious conscious effort to think it out! This hypothesis also explains diverse psychological and pathological mental

experiences such as delusion, hallucination in schizophrenia, and lack of sympathy to other persons as being caused by an impairment of a cerebellar internal model (Frith et al., 2000; Blakemore and Sirigu, 2003; Ito, 2005). The cerebellum may thus govern a large unconscious part of our mind. An interesting recent report on premature infants showed that unilateral cerebral injury is associated with a significantly decreased volume of the contralateral cerebellar hemisphere. Conversely, a unilateral primary cerebellar injury was shown to be associated with a contralateral decrease in cerebral volume (Limperopoulos et al., 2005). This explains how an early-life cerebellar injury contributes to the high degree of cognitive and behavioral, as well as motor, deficits in premature infants. It will be a great challenge for future cerebellar research to decipher information of a cognitive nature encoded and processed in the neuronal circuitry of the cerebellum.

5. Concluding comments

Four decades have passed since Sir John Eccles pioneered a modern neuroscientific approach to the cerebellum. The neuronal machine concept of the cerebellum was developed into a self-consistent form, and its further refinement is still underway. Currently, knowledge in neuroscience is advancing rapidly at the molecular/cellular level on one hand and the behavioral/cognitive level on the other. To understand mechanisms underlying the generation of brain functions, however, it is essential to bridge these two levels with more detailed knowledge about neuronal circuitry. Without such information, the eventual goal of neuroscience, which is to understand the brain from the molecular to the behavioral level of analysis, will never be reached. Cerebellar research should continue to play a key role in this synthesis on the basis of an integration of experimental and computational approaches. Its goal is to fully understand the mechanisms and roles of the cerebellum as a universal learning machine involved broadly in the neural control of bodily and mental functions.

[See Eccles chap Ito in part] above

Ito (13,14,15) have made it clear that the cerebellum also has the “predictive control”, as the cerebrum having the feed-back control which convert to the feed-forward reduction of motor variability. (using technology terms). And paid attention upon the similarities between the motor and the thought.

In the case of the former (motor), people intend to move the body by using or activating the brain regions in areas of premotor cortex, supplementary motor and primary motor areas, whileas in the through processing, working activities in the linguistic association areas of the cerebral cortex and activate and move ideas and concepts and Ito assumed that ability of thinking process automatically drive forward

Thinking model (use psychological terms)

Thinking or thought is to let the modeled concept move

“thought is the movement (let it activate), it = modeled concept in the brain “

Try to apply (correspond) the motor control system proposed in the cerebellum for the thinking (model) control system in the cerebrum

Ito13,14,15) は、大脳のフィードバック制御の働き、すなわち、「前向き制御」に転換する「予測制御」（工学用語を借用して）の働きを、小脳はもっていることを明らかにし、思考と運動の類似性に注目した。運動の場合には運動前野、補足運動野そして一次運動野を働かせて身体を動かすが、対して思考の場合には言語連合野を働かせて観念や概念を作り、思考過程を前向きに自動化する働きがあると推定した。伊藤は「思考は脳内にあるモデル化された概念を動かすことである」という意味の心理学用語を用いて「思考モデル」と呼び、小脳において提示された運動制御系を大脳のモデル思考制御系に適用（対応）させて提案した。

In other words, to explain in other way,
Internal models. A characteristic feature of voluntary motor control is that after repeating a task, one is able to perform the task precisely and without the feedback that was required before the task. For

example, one can quickly learn to take a cup to the mouth with the eyes closed. A normally functioning cerebellum is required to accurately perform a quick movement in the absence of visual feedback.....

In the effort to mimic this learning capability, I conceived the concept of internal feedback from an internal model of the controlled object formed in the cerebellum via the cerebrocerebellar communication loop (Ito, 1970, 1984). A similar idea was formulated computationally as the “forward model” by Kawato et al. (1987).
(from Eccles chap. Ito)

As the results of repeating influential work(ing) of the anterior association cortex that contains Broca linguistic area upon the thinking model in the posterior association area that contains Wernicke area that is one element of memory reservoir supporting the cognitive thinking, one can use the reciprocal connections of cerebrocerebellar pathways , and finally becomes possible to the proceed the thought (or thinking pattern) automatically (in various ways) without activities of the cerebrum , once the internally simulated model is formed in the cerebellum.

Thus the thinking model will proceed in such following ways shown below.

- 1) The PFC influences (works) upon the thinking model in the posterior association cortex.
- 2) Thinking model that simulates the dynamic characteristics is formed in the cerebellum.
- 3) The PFC work upon or approaches to the thinking model in the cerebellum.

After repeating (or repetition) of the above procedures, and once the thinking model is formed in the cerebellum, thought goes on semi-automatic and develop the thinking process unconsciously (Fig.6).

すなわち、大脳皮質内でブローカ野を含む前連合野が、認知思考の要素の貯蔵庫であるウェルニッケ野を含む後連合野内に存在する思考モデルに繰り返し働きかけた結果として、ヒトが大脳皮質内活動として思考、すなわちさまざまに考えることをくり返すうちに、小脳と大脳皮質との間を両方向性に密接に結ぶ結合 **2,28**) を使って小脳内にそのシミュレートされた思考モデルが形成されてしまえば、何度か、既に経験された思考に関して、改めて大脳皮質内活動をすることなく自動的に思考が進むことになるとした。「思考モデル」は以下の順序で進行する。すなわち、①前頭前野が後連合野内の思考モデルに働きかける。②この思考モデルの動特性をシミュレートするモデルを小脳内に作る。③前頭前野はこの小脳内思考モデルに働く。この過程を繰り返し続けることにより、半ば自動的に思考することが可能になり、思考モデルの逆モデルが小脳内にできれば、無意識に思考過程が進行するようになる (図6) 。

Starting from the cerebellum, flow of novel (or new) and accustomed (repeated) impulses and afterward, how the flow changes its stream and transform its types,

Now, hear at the first time, the posterior cerebellar hemisphere, transfer (move from the hemisphere, neocortex to the old vermal part)

Old, accustomed tune, anterior lobe in this fig. 32 (2006), that I made based upon the data from Sakai et al., (1999), from red to blue lines in fig.32, when repeat again and again,

Not only the functional dynamic loop of the cortico-striate-thalamic , cerebellar inputs come to join this circuit . to the cerebellum, all kinds of sensory and motor inputs enter the cerebellum. Constantly changing situation, smooth, automatic, integrative mechanism of treating the processing of all these signals,

Basis of music performance, when the activities or info/function of the dynamics of the cerebellum. Not only motor system, but also the cognitive and language, thinking, second signal processing system of I.P. Pavlov. **Fig. 33 total picture !**

次に小脳をスタート・ポイントとして見たときの新旧の興奮伝達の流れと変化・移動について話題を移します。彦坂先生のグループ(Sakai ら、1999)の実験結果を基にして

私が作った図 3 2 を示します (川村、2006)。初めに耳慣れない音のリズムを聞かせると、小脳半球の後葉が活動しますが、そのリズムに慣れてくると、あるいは「聞き慣れたリズムだな」と感じるようになると活動の中心が前葉に移り、何回も繰り返すと、この赤線で描いた流れのルートから青線のルートに移行します。このように、大脳皮質や大脳基底核の変化だけではなくて、不随意運動系に属する小脳の活動変化も入れて、それに脳幹、脊髄内の興奮伝達をも含めて認知機能/情動の処理/運動の自動的円滑統御などの統合に関係する (音楽の演奏の基盤を考えることにもなる) 神経回路のスケッチ像を描いて脳内の情報伝達の全体像を図 3 3 に試作してみました。

.....

小脳の構造と機能 — そのリズムカルな運動と思考作用 (脳と精神より、まとめ)

小脳の構造と線維結合

以下に、小脳に関する神経連絡回路網の形成を中心とした脳の発達について記述し、続いて、大脳との関連についても若干述べることにする [川村、1986 参照]。小脳はもともとは脳幹とくに延髄および脊髄の機能と関連して発達した器官で、組織学的には菱脳胞の背側部の翼板(alar plate)と呼ばれる領域から発生する (ただし、少なくとも一部は中脳胞後部の翼板も関与することが知られている)。胎生中期にこの領域が発達し、左右の菱脳唇→正中中部で融合して小脳板が形成され、その部位のニューロンが誕生し、移動し、大型のプルキンエ細胞および小型の顆粒細胞、星状細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞の 5 種類、および新しくルガロ細胞 [Laine and Axelrad, 2002]、単極性刷毛細胞 [Dino et al., 2000] を加えて 7 種類の細胞に分化して、所定の位置に定着する。教科書的には、大脳皮質と異なり、小脳皮質はどの領野をとっても、基本的に同一の構造を呈する、分子層、プルキンエ細胞層、顆粒層の 3 層から成っている (図 5 3)。しかし個人的な印象ではあるが、顕微鏡下で注意深く観察すると、領域的に苔状線維終末像に僅かな形態上の違いが認められる。今後の慎重な検討が必要と思われる。

ともかくも、基本的には構造上の差異は領域的に無いと言ってよく、プルキンエ細胞は下オリーブ核から興奮性の登上線維(climbing fiber)の入力を受け、顆粒細胞は脊髄および橋核、三叉神経核、前庭神経核、網様体など下オリーブ核以外の「小脳前核」と呼称される脳幹諸核から、これまた興奮性の苔状線維(mossy fiber)の入力を受ける。

プルキンエ細胞は小脳における唯一の出力ニューロンで、抑制性伝達物質 GABA を含む。小脳皮質内にみられる上記 5-7 種類の細胞間の神経回路をみると、プルキンエ細胞には顆粒細胞、星状細胞、バスケット細胞の軸索がシナプス結合し、顆粒細胞にはゴルジ細胞の軸索がシナプス結合している。また、顆粒細胞の軸索は特徴的で分子層まで上行し T 型に 2 分し平行線維 (parallel fibers) となってプルキンエ細胞の扇状に広がる樹状突起の中を貫く形で小葉を横 (= 左右) 方向に皮質表面を、ネコで約 1.5-3mm 走り [Fox and Barnard, 1957]、抑制性のニューロンであるプルキンエ細胞、星状細胞、ゴルジ細胞、バスケット細胞の樹状突起に興奮性のシナプス結合を与えている。

バスケット細胞はプルキンエ細胞層のすぐ表層方向で背方に位置し、その樹状突起はプルキンエ細胞のそれと同じく小葉の横断面にのびている。バスケット細胞の軸索は小葉を超えてプルキンエ細胞の背方を約 1mm 走り、側枝を出してプルキンエの細胞体を取りまいて、それとシナプス結合をもつ。興奮性の顆粒細胞の軸索である平行線維によって、同一

小葉内の一連のプルキンエ細胞が活動し、他方、抑制性のバスケット細胞の軸索によって、小葉間を超えて一連のプルキンエ細胞が活動することを保証する小脳皮質のこのような特殊な幾何学的構造は、小脳皮質の機能を解析する上で興味深いものである。

発達中にみられる小脳組織内では、これらの細胞間の連絡が完成し、同時に、脊髄や脳幹の小脳前核からの線維の軸索終末との間にシナプス結合が形成される。同時にプルキンエ細胞からの脳幹および間脳へ向かう出力線維が 一大部分は小脳核を介して間接的に、一部は前庭小脳皮質から前庭核へ直接的に— 発達中の神経細胞へ送られてシナプス結合を形成し、中枢神経系の構成の枠組みがつくられる。

中枢神経系組織は発生学的に神経管(neural tube)から、しかもその尾部から吻側へ向かって順次発達する。小脳や下オリーブ核へと軸索を延ばす脊髄ニューロンは、背側および腹側脊髄小脳路 (DSCT & VSCT, dorsal and ventral spino-cerebellar tracts) および 脊髄オリーブ路 (SOT, spino-olivary tract) などの神経路を形成して、下小脳脚に入り、標的に向かって進行する。と同時に、これらの脊髄内のニューロンは、歩行リズムに関連する上述の神経機構や前庭・平衡・姿勢・運動機能関連領域からの下行性神経路を介した入力を受ける準備をする。同様のでき事が、次いで延髄レベルで、そして橋のレベルで、小脳の発達に並行して起こる。

一方、延髄にある下オリーブ核のニューロンも橋にある橋核ニューロンも発達中の橋・延髄レベルの、すなわち後脳胞の、翼板から生じる神経細胞群が腹側方向に移動して定着・分化したもので、背側方向に移動した小脳内神経細胞とは同一ないし連続した起源を有するものである [Ono and Kawamura, 1989, 1990]。下オリーブ核へは脊髄や脳幹の種々の神経核 (主として赤核、その他に上丘や三叉神経核など) からの入力があるが、大脳皮質運動領からのそれもすでにネコのレベルで僅かながら存在する。他方、橋核への主たる入力は小脳皮質からのものであり、しかもその全皮質域から大量の入力線維を受ける。そして、それぞれ、下小脳路と中小脳路を通して情報 (入力) は小脳のプルキンエ細胞と顆粒細胞の双方にそれぞれ伝えられる。

脊髄小脳

脊髄からの深部感覚性の刺激は大部分が下小脳脚 (背側脊髄小脳路、Flechsig 路) 内を通り、ごく一部が上小脳脚の表面 (腹側脊髄小脳路、Gowers 路) を通る。延髄の後索核でシナプスをかえた小脳求心性線維によって伝えられる深部知覚 (関節の位置覚など) もあるが、これは脊髄小脳路によって伝えられるものと異なり意識にのぼり、認知することができるものであるとされ、臨床神経学上一般には区別されている。以上の脊髄小脳路を経由するインパルスを受ける領域を「脊髄小脳」と定めるとすれば、小脳の虫部と中間部にあたる。とくに前葉で広い領域を占める。機能的には姿勢の保持ないし調節に関与する。

橋核小脳

中小脳脚は橋核からの苔状線維のみから成る求心性線維群である。小脳半球は新小脳あるいは「橋核小脳」と呼ばれ、橋核からの投射を多く受ける領域といわれているが、ネコの実験データからみる限り必ずしも正しい表現とはいえない。系統発生的にみてサル、ヒトと動物が高等になるにつれて、大脳 (新) 皮質・橋核・新小脳 (橋核小脳) という2つのニューロンによって構成される系が著しく発達する。30年代から50年代に行なわれた破壊実験後の症状を文献的に調べてみると、ネコやイヌで小脳半球に傷害を与えてもさしたる変化はみられないが、サルを用いた例では同側性に筋緊張の低下 (hypotonia, γ 系の機能低下を示す)、動作の拙劣化、四肢の運動失調 (協同不能 asynergia) などが認められるようになる。上肢では物を把むときに、下肢では歩くときにはっきり現れる。傷害が歯状核にも及んでいるときには、これらの症状は著明に現われ長く続き、振戦も加わる。こ

の振戦は動物が随意運動を行なうときはっきり現われてくる。

小脳の生理学とその病理

ヒトの小脳半球は、皮質脊髄路系が関わる「随意運動」の調整に大いに関与している。小脳半球部・歯状核・視床運動核・大脳皮質運動関連領野・脳幹および脊髄の運動ニューロンから包括される系が著しく発達することによって熟練を要する巧妙かつ迅速な運動が可能となる。したがって、ヒトの小脳半球の病変では筋肉の協同運動は非常に障害され（*asynergia*）、筋収縮の程度や方向や大きさがうまく釣り合った状態で適切に行なわれることがない。運動を行なう際に関係する一群の諸筋肉間の調整が乱れるということは、個々の筋の緊張の変化がトータルとしても、個々のベクトルとしても動的に正しく捉えられず、測定障害（*dysmetria*）の連続の上に行動が成立するということである。つまり円滑な運動が解体され（*decomposition of movement*）単に簡単な運動のみが続行される。

半球部と並んで虫部のうち発生的に新しい部分である虫部中央部（虫部葉と虫部隆起）に病変がある時にはどのような症状が現われるであろうか。ネコやサルを用いた生理学の実験からこの領域は遠隔受容刺激 *teleceptive impulses*（視覚刺激と聴覚刺激）が到達する部位であることが明らかにされている[前述、4節、Snider, Stowell, Eldred; 1944, 1951]。解剖学的にも視覚および聴覚系の伝達経路が明らかにされている[川村、1984]。この新皮質に属する虫部中央部の領域は、原始皮質に属する片葉、小節と同様に——互いに異なる機序をもってはいるが——眼球運動に関与しており、とくに動く物体に対してその位置を“脳”の内 で計算して定め（*orientation*）、それに従って反射的に反応するなど、いわゆる視覚性および聴覚性の運動性反射に関係しているように思われる。より詳しくは専門書[たとえば Ito, 1984; 伊藤ら, 1986; Schmahmann, 1997]を参照されたい。

登上線維と苔状線維

小脳には随意性および不随意性の運動性の入力他に、体性感覚、視覚、聴覚を含めて多種の感覚の入力があるが、これらの入力は登上線維と苔状線維という二重のシステムに分かれて小脳内に入り、処理される。全体的に調和のとれた習熟を要する複雑な運動が円滑にして無意識的に行なわれるためには、運動系の活動が正常に統合され、一連の筋緊張の緩徐な変化と筋の収縮と弛緩を起こさせる神経機序がスムーズに働くことが必要な条件である。しかし、これを十分ならしめるためには、これら小脳遠心路（後述）が関与する小脳の活動他に、小脳求心路が関与する種々の感覚受容器——とくに伸展受容器（筋紡錘とゴルジ腱器官）——からのインパルスが正しく入力されていなければならない。

この他に小脳には、登上線維、苔状線維とは別系統の入力として、青斑核からのアドレナリン含有線維、縫線核からのセロトニン含有線維が小脳皮質に至ることが Falck と Hillarp（1962）の組織蛍光法を用いて示されているが、これらの線維と古典的な苔状線維と登上線維との関係はなお明らかにされてはおらず、小脳の構造と機能は未だ充分には明らかにされたとはいえない。

以下にオリブ小脳路（登上線維系）と橋核小脳路（苔状線維系）について詳述する。

オリブ小脳路

オリブ小脳路は完全な対側性投射系で、橋核からの苔状線維（これは中小脳脚を通る）を除いて、他の「小脳前核」からの小脳入力線維とともに下小脳脚内を通る。フォークト [Voogd, 1964] は小脳の正常標本および求心性線維と遠心性線維の実験的研究をもとにして、ネコの小脳で前後方向の構成パターンをはっきり示した。虫部ではほぼ矢状方向に、半球部では外側に凸に帯状域がみられる。さらにフォークト [Voogd, 1969] は、小脳の帯状

に内側から外側に A, B, C, D, の名称を与えた。この帯域のあるものはさらに分けられた。

1970年代以来のオートラジオグラフ法および HRP 法を用いた研究 [Groenewegen and Voogd, 1977; Groenewegen, Voogd and Freedman, 1979; Kawamura and Hashikawa, 1979; Brodal and Kawamura, 1980]、さらには生理学的研究 [Andersson and Oscarsson, 1978a,b; Armstrong et al., 1974] の結果、オリブ小脳路（登上線維系）の構成が詳細にされた。図54にみられるように、虫部では内側帯は内側副オリブ核の尾半部から、外側の帯は背側副オリブ核の尾外側部からそれぞれ求心線維をうける。オリブ核内の起始細胞の位置から考えてこれらの両帯域はフォークトの A 域と B 域に相当する。半球部では、主オリブ核から外側の D 帯域へ投射する。内側副オリブ核の吻側半部からと背側副オリブ核の吻内側部からは中間部域（C 域）へ投射する。これらの内側および背側の副オリブ核から線維をうける終止帯域は、それぞれ、C2 域および C1 プラス C3 域に相当する。主オリブ核からの投射についていえば、背側板（dorsal lamella）からは D 1 域に、腹側板（ventral lamella）からは D2 域に線維を送っている。小脳皮質を電気刺激してオリブ核内の起始部位を逆方向性の反応を指標として調べることによってオリブ小脳投射系を研究したアームストロングの結果も、電流滑走（current spread）のために、若干の相違がみられるが、基本的構成パターンは解剖学的な所見と一致する [Armstrong et al., 1974]。フォークトの B 帯は背側副オリブ核尾外側部から起こるオリブ小脳線維をうける領域で、ここは直接に脊髄から、また、間接に後索核を介して後肢から入力を受ける領域であるが一部前肢にも関係している。A 帯と B 帯では体性部位局在（前肢と後肢という大きな範囲で）の配列は、左右に内側と外側の方向に存在するが、一方、C1 と C3 の両帯域ではその配列が前後に大体 V と IV の小葉間あたりを境にして存在する。C2 帯には局在配列がみられない。

以上のように、オリブ小脳路の終止領域に関して、ネコで、形態学的に大きく分けて A, B, C1, C2, C3, D1, D2 の前後に（縦状に）走る 7 帯の帯状構造が存在することが証明された。生理学的には、B(b) 帯域がさらに 5 つのマイクロゾーン (microzones、微小帯域) にまで分けられるに至った [Andersson and Oscarsson, 1978a,b]。B(b) 域だけではなく他の帯域にも同様のマイクロゾーンの存在が今後の研究によって明らかにされることが十分予想される。

少なくとも哺乳動物においては、登上線維投射はオリブ小脳路に限られると考えられている。1 本の登上線維が 1 個のプルキンエ細胞へという特別な関連があると言われているが、これは更なる検討を要する。実際標本を観察してみると皮質の直下または内部で分岐し、近傍の 2-4 個のプルキンエ細胞を支配していることが分かる。因みに、両側の下オリブ核細胞の数を調べてみると、ヒトで約 100 万個で、プルキンエ細胞の 1/15 にあたる。また、ネコでは両側下オリブ核細胞数は 12 万～14.5 万個でプルキンエ細胞数は 120 万-150 万個でこれも 1/10 にあたる (Brodal, 1981)。

橋核小脳路

この投射系は対側性優位の両側性投射で、苔状線維のみから成る、中小脳脚（橋腕）を構成する。小脳の顆粒細胞にシナプスを作る。この神経路の投射パターンは上記のオリブ小脳路の投射パターンとは異なり、橋核内の一定領域のニューロン群が小脳皮質の帯状域に整然と投射するようには見受けられない。すなわち、その橋核起始ニューロンは前後に縦状に配列した複数の細胞群（ときには横状、斜状に配列した細胞群）がまとまって小脳皮質の一定領域に投射するという構成パターンをとる。他方、橋核への最大の入力である大脳皮質からの線維の橋核内の終止パターンをみると、一定の大脳皮質機能領域からの線維は柱状構造（columnar organization）をもって、部位局在的に終止する。大脳皮質からの情報を小脳に伝達する中継核としての橋核細胞群の分布様式は、ある程度機能的に分離された複数の細胞群が縦状、横状あるいは斜状に柱状配列されており、情報システム上、集中

(convergence) と分散 (divergence) が有効に働くような構造を示している [Kawamura and Hashikawa, 1981]。以上のネコで調べられたこの構成パタンの原則は、サルにおいても認められる [P. Brodal, 1978a,b; 1979] (図 5 5)。基本的に同様のパタンがヒトの橋核小脳投射系においても存在することは確かであろう。また、動物が高等化するにつれて、橋核および小脳皮質内の「機能的」細胞集団間の重複は少なくなるように思われる。さらに橋核を中継して大脳皮質連合野からの情報を受ける小脳皮質領域の範囲は動物が高等になるほど、小脳の新皮質領域 (半球部) が広がっている。以上に見たように、橋核に関して、その細胞配列、大脳皮質橋核線維の終止様式、橋核小脳ニューロン群の分布様式などについて、比較検討して調べてみると、集中と分散の様式を保ちながら、動物の高等化につれてますます機能分化が明瞭化するように思われる。

小脳出力系 一上行性と下行性

小脳は脳幹、脊髄の広範囲の領野から受ける種々の感覚および運動情報を処理して (後述)、それらの結果を前脳 (終脳と間脳)、中脳、後脳 (橋と延髄) 内の下に記述する様々な神経細胞群へ送り返している。すなわち、考えられるすべての神経機能の — その計算 (metric) された上でしかも自動的 (automatic) な働きを通して — 円滑な活動に、大きな影響を与えていると言える。しかし、驚くなかれ、小脳からの遠心性線維の数は求心性のもの約 1/40 に過ぎない [Heidary and Tomasch, 1969]。

「古い」小脳に属する「前庭小脳」 (片葉と小節、flocculonodular lobe) のプルキンエ細胞は前庭神経核に直接線維を送っている。これに対して、「脊髄小脳」、「橋核小脳」と呼ばれる領域のプルキンエ細胞は軸索線維をすべて小脳核 (内側核または室頂核、前後の中位核または球状核と栓状核、外側核または歯状核) に送っている。上述の微小帯域 (マイクロゾーン) に小脳核/前庭核の細小域が相互に結合することにより密接な対応関係が生じ、機能単位としてのループを構成すると考えられ、俗称「小脳チップ」と呼ばれる。小脳核でニューロンを代えて後、小脳核からの遠心性線維は、上小脳脚 (結合腕) および下小脳脚 (索状体) を通って、小脳の外に出る。上小脳脚内の線維群は上行枝 (赤核、上丘、視床核、視蓋前域へ投射) と下行枝 (一部が延髄まで) に分かれる。下小脳脚の大部分は小脳求心性の線維で構成されているが、小部分が前庭神経核、橋延髄網様体、上部頸髄へ投射する遠心性線維を含んでいる。小脳外側核および中位核から出た軸索線維は上小脳脚を通り、中脳下部で交叉した後、その大部分は反対側の赤核 (外側核からは赤核の小細胞部へ、中位核からは大細胞部へ) および視床の運動核 (ネコの VL 核、VA 核; サルの CL 核、VPLo 核、VLc 核) に終わる。内側核 (室頂核) から出る線維の主たる標的は、前庭神経核外側核 (ダイテルス核) および延髄の巨大細胞網様体核と尾部橋網様体核で部位局在の関係が明らかである。本項 (36 節) で別記されるが、小脳には運動性のほかあらゆる感覚様態の情報が入力されている。出力系としては、視床核からは上行性に大脳皮質に興奮が伝達されるが、赤核、上丘、脳幹網様体、前庭神経核などからは、下行性に脊髄や下オリーブ核などに投射がなされているので、小脳皮質・小脳核・脳幹諸核が構成する神経回路ループの活動は低次から高次にいたるまでの精神活動の形態基盤として重要な視点を提供するものである。

なお、小脳関係の構成、神経回路などより詳細な知識は他書 (Ito, 1984; 川村, 1986) を参照にされたい。

光源や音源を同定するニューロン

これに関連して、動く光源や音源の位置の同定には小脳—視蓋系が関与し、網膜から視蓋に入る視覚情報がズレの補正に関与することが明らかにされている [Robinson, 1972]。他方では、静的な形や音の注視・聴 (attention) にはサルの前頭葉皮質内の弓状溝前方の主溝を中心とした領域に存在するニューロン群が関与しており [Suzuki, 1985] (前述、4 節、

参照)、後連合野から視覚、聴覚(さらに体性知覚)の高度に分析された入力をうけている。この他、情動系や自律系の入力もこの領域に送られてくる。こうしてみると、前頭前野ニューロンは視覚系や聴覚系の活動ないし情報の単なる「融合」というよりは、情動や内部環境および外部環境からの影響を含めた様々な要因を統括して、行動的意味へ変換(connotational conversion toward behavioral significance)して記憶、意味づけを伴う修正を加えていると解釈することができる。

リズムとテンポの調節機構

リズム、テンポの形成は、脳幹、小脳、中脳、視床下部、線条体、大脳皮質を含み脳全体に、しかもあらゆるレベルで関係し、かつ各レベルでそれぞれ特徴をもっている。そしてこれらが全体として総合されたものが運動系に変換(convert)されて能動的表現がなされる。乳幼児が音の調べに応じてリズムカルに全身を動かし、ジャズのメッカ・ニューオーリンズ市のフレンチ・クォーターで黒人の子供が手と足を巧みに動かして上手なテンポやリズムで踊っている姿をみると、皮質下レベルの本能的なものを感じさせる迫力がある。

先に述べたように中脳には歩行開始の領域(ジェネレータ)がある。そこから脳幹網様体内の幾つかの部位でシナプスを作りニューロンを変えて、脊髄の運動ニューロンへの投射がなされ、これを興奮させる。視床下部には大まかな昼夜リズムのセンター(ペースメーカー)があり、線条体には、純運動系の他に連合(認知)系、辺縁(情動)系をも包含した調和的、統合的バランス感覚のリズム調節機構がある。また、脳幹から身体感覚、聴覚、視覚、平衡覚、深部感覚などほとんどすべての感覚を受け入れている小脳の機能は無視することができない。

ヴァーチャル運動のイメージング

リズムというのは音にのみ伴って関連づけられるものではなく、光のフラッシュや踊りのステップなど、皮膚や粘膜を含む体性感覚や運動一般における、その開始と中止(ないし休止、断絶)の間の、一定法則下で反復されるインターバル(時間の流れおよびその時間を形成する空間の成立と消滅)を言うのである。ヒトで、fMRIを用いてでき事(events)の連続性と間歇性という脳機能を調べた坂井、彦坂らによれば、小脳の後葉半球部は運動学習や仮想運動思考(テニスのプレイをイメージするなど、virtual action or movement)や発声言語などの他に、ランダムに切られた連続音に反応するというようなリズムの形成過程にも関わっているという[Sakai et al., 1999, 2000]。

長期抑圧(LTD)と学習機構

小脳には長期抑圧(long term depression, LTD)と呼ばれる、情報の伝達効率が長期的に抑えられる現象が、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプスに発見されているが、その研究は学習機構に関連して詳しく調べられている[Ito, 2001b ; 2002a]。

上に述べたように、苔状線維から入力を受けた顆粒細胞は平行線維と呼ばれる軸索線維を出してプルキンエ細胞の樹状突起にシナプス結合する。1個のプルキンエ細胞には沢山の顆粒細胞から運動および感覚の信号を伝える17~18万本もの平行線維が接続している。この信号は大脳皮質からの情報を橋核で中継して苔状線維—顆粒細胞のルートを経由して伝えるものと、大脳皮質での処理過程を経ていない脊髄や脳幹にある他の「小脳前核」から直接、苔状線維—顆粒細胞を経由して入力される情報信号をともに含んでいる。

これとは将に対照的にプルキンエ細胞には下オリーブ核から数少ない(一般にプルキンエ細胞1個に対して1本といわれている)登上線維が多数のシナプスを形成して接続しており(上述参照)、その結合は強力でこの信号が入るとプルキンエ細胞は必ず発火する。

平行線維と登上線維からの興奮信号が同時にプルキンエ細胞に入ってくる時、多様な信号を送っていた平行線維のシナプスの伝達効率が持続的に抑えられてしまう。

この LTD と呼ばれる現象は伊藤らによって発見されたもので、記憶・学習機能を実現させているものである。ピアノ練習、自転車乗りなどの技術訓練で、誤った運動指令信号が次第に補正されて学習が成立するという、いわゆる「手続き記憶あるいは非陳述記憶」の基盤となっている神経機構である。下オリーブ核—小脳投射を構成する登上線維系は、行為試行の際に生じた「誤差信号」を、抑制性の出力細胞であるプルキンエ細胞に伝えることによって誤った結果を出した原因の平行線維からの入力を、シナプスレベルでの長期抑制によって遮断/消去する。

小脳には運動性信号のみならず、視覚や聴覚など感覚性の信号も入力されることが知られているが、小脳における運動抑制および感覚性認知の両面にわたる機能の処理過程は、外界との関連において運動と感覚の事象を円滑に協調的にまとめ、活動をスムーズならしめるというタイミングの制御に関与している。つまり、知覚認知に基づく運動機能スイッチ・オンのタイミングのコントロールを学習をしているということになる。

小脳の制御作用

これらの入力系を種々の出力系に変換する小脳は、いわば「各種の感覚性入力を素材として、学習を基礎にして自動的に計算された巧妙な運動を時間的・空間的に正しくしかも迅速に遂行させるために必要な情報および統合の司令部」で、工学的概念を借用していえば種々の制御作用（多変数制御、予測制御、学習制御）[伊藤、1980]を行なう器官（機関）である。この場合、小脳を持つ学習システムの機構は「いわゆる誤差信号を修正するという教師の役目 (teacher's role) を備えた」、下オリーブ核から起こり小脳内の唯一の抑制性出力ニューロンであるプルキンエ細胞に終わる、登上線維を介する信号によってコントロールされている[Ito, 1984]。

小脳の運動および思考モデル

以上の古典的制御系に上述の皮質マイクロゾーン（微小帯域）—小脳核/前庭核を包括する機能単位（小脳チップ）モデル—をこれから作ろうとする雛形となる元の系と並列的につないで、かつその元の系と小脳チップモデルとの間の出力の差を誤差信号として小脳チップに与えるように組み込む。誤差信号を与え続けると小脳チップの動特性が次第に元の系の動特性に近づいて古典的な制御系を適応制御系に変えることができる（伊藤、脳の不思議、図 18 を参照、1998, 岩波書店）。この原理で筋肉骨格系のモデルを小脳内に作り上げ、これに大脳皮質が働いて、小脳を通る内部フィードバックによって、外部フィードバックを置き換えてしまう。これができてしまうと、外部ループなしに小脳の内部モデルの働きだけで筋肉骨格系の動特性を忠実に再現させることができるようになる（「ダイナミクスモデル運動制御系」, forward model) [Ito, 1970, 『脳の不思議』、; 図 20]。その後、川人と五味によって、小脳の中に筋肉骨格系の動特性の逆数を現わす「逆ダイナミクスモデル運動制御系」 (inverse model) というもう一つのモデル制御の方式が提案された [Kawato and Gomi, 1992a, 1992b, 『脳の不思議』、図 21]。伊藤はこの一般向けの名著『脳の不思議、1998』の中で小脳に見られる上の 2 つの制御様式の差について次のように説明している。すなわち、

「ダイナミクスモデル運動制御系は大脳運動野と小脳の間部との間の関係と、逆ダイナミクスモデル運動制御系は運動前野と小脳外側部の関係と対応しており、運動練習の二つの段階に当てはまるものと思われる。前者の場合は意識的だが、目をつぶったまま、結果を見ないでも正確に思った通り運動できるようになり、後者では運動を繰り返し練習すると、無意識のままでも正確な運動ができるようになると想定できる。」

伊藤はこの運動に関するモデルを思考過程にも拡張、発展させて、モデル思考制御系の

考えを提示した(Ito, 1993)。「思考モデルの順モデルを組み込んだ思考系」と「思考モデルの逆モデルを組み込んだ思考系」と呼ばれるもので、モデル作図の上では、「運動野」を「前頭前野」に、「筋肉骨格系の運動作用」を「後連合野の認知作用」に入れ替えた形になっている(図56、図57)。この運動から思考へのステップは非常に大きいものがある。すなわち、「①前頭前野が後連合野内の思考モデルに働きかける。②この思考モデルの動特性をシミュレートするモデルを小脳内に作る。③前頭前野はこの小脳内思考モデルに働く。」この過程を繰り返し続けることにより、自動的思考が可能になり、思考モデルの逆モデルが小脳内にできれば、無意識に思考過程が進行する。この問題は後の項目の「小脳の思考モデル」で再び取り上げられる。

「体」で覚える記憶

このように考えてくると、小脳は単に自転車に乗るとか、スキーを滑るとかいう運動学習に関与している(後出、38節、手続き記憶、参照)のみならず、感覚性の知覚認識に関する個々の要素(エレメント)を円滑(スムーズ)に結びつけるという「メンタルな機能」の協調的活動の遂行にも関与していると考えてよいだろう。この原始的(自動的/無意識的/不随意的)な協調、つまり、もともと下等動物レベルから認められる「個々の要素を関係づける」という協調は、ヒトの場合には以上の結果からしてより高いレベルの脊髄・小脳前葉・中脳を中心とした系列に包含されることになる。

これに並行して、新奇な外的刺激条件を受容して識別的に、意図的に、随意的に行なわれる円滑な協調には、大脳新皮質・小脳後葉・間脳・新線条体で構成される発生学的にも新しい系が別途関与している。

小脳の機能は「古典的な」運動機能の制御だけではない

長い間、小脳はもっぱら運動機能の制御に関わるとして他の機能の発現については看過されてきた嫌いがあるが、小脳の自律機能/情動機能への関与は下等な動物からみられる。すなわち、これらの動物において既に小脳 [Haines, 1984] や扁桃体 [小野と西条, 2002] から視床下部への投射の存在が照明されている。なお、霊長類、とくにヒトになると、大脳・小脳関連ループの中に、運動系に加えて思考機能系の問題を改めて設定する必要がある。サルにおいて小脳外側核(歯状核)から視床を介して前頭葉に到達する神経路は佐々木らによって電気生理学的によく調べられている[Sasaki et al., 1979; Sasaki and Gemba, 1993]。さらに玄番らは、ヒトの発語との類似性を考慮に入れ、サルの小脳の皮質除去手術などを行ない、その際、発声に先行して大脳皮質内に出現または消失する活動電位(field potential)を指標として、小脳からの興奮(皮質表層陰性, s-N かつ深層陽性, d-P の電位)を伝える遅い波が前頭葉内、とくにその左側の運動前野、補足運動野および弓状溝下枝後壁(ヒトのブローカ野に相当する領野という説がある)に出現することを観察した。またさらに、この結果を基に、その存在が予測される小脳・大脳投射の持つ役割を発声、発語との関わりのなかで考察した[Gemba et al., 1995, 1997]。

小脳の認知機能と情動機能

このような小脳をめぐる問題に関して思い起こせば、これは今から約20年前にライナーらが『小脳は mental skill に貢献しているか?』と題する論文を発表して以来のことになる[Leiner et al., 1986]。また、脳外科医はヒトの小脳半球の最外側部に障害が加わっても明らかな運動障害は生じないことに気づいていた。ライナーらはヒトおよび類人猿で小脳半球外側部および歯状核外側部がとくに発達しており、内側部とは組織学的にも、発生学的にも、組織化学的にも異なることを指摘した。この論文が衝いたのは、サルや類人猿では、小脳半球、とくにその外側部から歯状核、視床核を経由して前頭連合野に刺激が伝達されるという点である。なお、この著者らは歯状核外側部に障害をもつヒトの症例を

検査して「行動を計画しそれを頭の中で、つまり観念として実行する」ような「観念的予測能力」が著しく低下していることを見出した。

最近、MRI, PET, rBF（局所脳血流）などのハイテク機器を使用して言語やイメージを含む認知機構に、小脳半球、とくに後葉の外側部や歯状核が関与していることを示すデータが発表されている[Kim et al.,1994; Fiez, 1996; Mathiak et al.,2002]。

音楽関係の興味あるデータを取り上げてみると、最近の報告で、右手利きの若い（平均年齢27歳）健常な音楽家（チェロ奏者3人、ピアノ奏者1人、ヴァイオリン奏者2人）を対象に、手指を動かさずに頭の中だけで楽器が演奏され、そのときの脳内の活動がfMRIを用いて調べられた。そのとき、大脳皮質では、いずれも右側の上下の前頭回と上頭頂小葉で活動が亢進したが、同時に小脳で、両側の半球外側部（superior posterior fissure 部）にも、6人のうち4人に活動の上昇が認められたのである[Langheim et al.,2002]。

現在、小脳機能の認知や情動の側面についてもその役割が注目されている[Gao et al.,1996; Schmahmann and Sherman, 1998]。統合失調症者において前頭葉、側頭葉と共に小脳の虫部や半球部にも萎縮／容積の減少がMRIを用いた研究で[Volz et al.,2000; Ichimiya et al.,2001; Loeber et al., 2001; Okugawa et al., 2002]、また複雑課題を施行したとき、前頭葉、視床、小脳で健常人のように血流量が増加しないことがPETの研究で[Andreasen et al., 1998]観察された。アンドリーセンらはこれに注目し、「認知測定障害(cognitive dysmetria)」あるいは「メンタル協同障害(poor mental coordination)」という用語を提唱して小脳の精神機能への関与を喚起した。

また、ロンドン市モーズレー精神医学研究所のマレー（R. Murray）教授によれば、精神病者に小脳半球部皮質の活動の低下がしばしば認められるとのことである（私信）。近年、統合失調症者にしばしば認められる自閉的な能動性の障害や幻聴などの症状が、小脳の持つ認知や思考の内的モデル（internal model）化の障害と関連づけられて論じられるようになり[Ito, 2000, 2002a,b; Imamizu et al., 2000; Blakemore et al.,2001]、人間のこころの動きにまでこの考えが拡張されるようになった。今後の脳機能研究の進展によりヒトの小脳のメンタルな機能面がより一層明らかにされるであろう（後述、52節「心の理論」参照）。

小脳にはさまざまな機能の興奮性入力が見られる

小脳には運動系以外の機能系から多種多様な興奮が入ってくる。また、サルで調べた限りでも、大脳皮質の広範な領域、とくに皮質連合領から橋核を介して小脳半球への強い入力（苔状線維投射）が存在する[Brodal,1978a, 1978b, 1979; Schmahmann and Pandya, 1997]。ヒトの脳ではこれらの連合野および橋核が著しく発達していることを考え合わせると、小脳半球、とくにその外側部が果している観念形成における役割、ひいては「自動的」思考形成過程への関与には看過できないものがある。次に、大脳における皮質・皮質間結合をみると、前頭連合野から頭頂および側頭連合野に直接の連合投射が認められる。さらに詳しくみると、前頭葉から側頭連合野（とくに上側頭回）への連合線維は反対方向の側頭前頭連合線維と共に鉤状束を作ってかなりの量が存在するが、前頭葉から頭頂連合野への投射はサルで調べた限りでは量的に少ない[川村, 1977]。ヒトになると、上縦束や皮質橋核路がさらに発達することから推量すると、ここで指摘された神経回路は著しく発達するものと思われる。

言うまでもなくヒトで前頭連合野は非常に大きくなり、頭頂連合野と共に領域内に、それぞれ、運動性および感覚性の（古典的）言語野が発達する。このことから考えて、臨床的には失語症をもたらす分析的・論理的・かつ熟慮に適した大脳新皮質内にみられる言語機能と、同じく臨床的には断綴性の言語障害、言語蹉跌(skandierende Sprache)をもたらす自律的・反復的・かつリズムカルな要素を帯びた小脳内にみられる言語機能とが互いに関連して発達して、円滑な活動を発揮すると考えられる。

小脳の思考モデル（伊藤）

外言語にしろ内言語にしろその機能発現は即思考機能であると言う、上述の小脳に「精神」機能を想定したライナーら(1986, 1993)の仮説は、その後伊藤によってより詳細な理論的考察が加えられることになった[Ito, 1993, 1997, 1998, 2001a, 2002b]。

伊藤は、一般的に言って大脳のフィードバック制御の働きを、工学の用語で言う、「前向き制御」に転換する「予測制御」の働きを小脳はもっていることを明らかにし、思考と運動の類似性に注目した。運動の場合には運動前野、補足運動野そして一次運動野を働かせて身体を動かすが、対して思考の場合には言語連合野を働かせて観念や概念を作り、思考過程を前向きに自動化する働きがあると推定した。そして様々な感覚様態をもった外界からの刺激が視床特殊核、一次知覚野を経て言語野が存在する頭頂・側頭連合野に集約(converge)されて、その「イメージ」は作られる。もしくは認知され、言語によって捉えられ、イメージ=形象がもたらされることになる。伊藤はこれを「思考は脳内にあるモデル化された概念を動かすことである」という意味の心理学用語を用いて「思考モデル」と呼び、小脳において提示された運動制御系を大脳のモデル思考制御系に適用(対応)させて提案した。すなわち、大脳皮質内でブローカ野を含む前連合野が、認知思考の要素の貯蔵庫であるウェルニッケ野を含む後連合野内に存在する思考モデルに繰り返し働きかけた結果として、ヒトが大脳皮質内活動として思考、すなわちさまざまに考えることをくり返すうちに、小脳と大脳皮質との間を両方向性に密接に結ぶ結合[Evarts and Thach, 1969; Allen and Tsukahara, 1974; Sasaki, 1979]を使って小脳内にそのシミュレートされた思考モデルが形成されてしまえば、何度か、既に経験された思考に関して、改めて大脳皮質内活動をすることなく自動的に思考が進むことになる(前述の項:「小脳のモデル」を参照されたし)。ただし、伊藤自身が指摘するように、言語、概念、観念といった思考の制御対象が神経回路においてどのように表現されてイメージが浮かび上がってくるのかを今後調べる必要がある。

ヒトが何かを考える場合、そこには意識を集中して働かせて自意識にまで発展させ得る、論理的・構築的に行なわれる思考と、自動的、無意識的に行なわれるより単純な思考とがある。しかしいずれにせよ、こうした思考のための情報処理は進化的に最も新しい大脳新皮質で行なわれる。とはいえ小脳のほかに、①皮質の働きを安定化させる大脳基底核、②皮質の活動モードを調節する視床、③記憶、価値判断、動機づけに関与する辺縁系など、種々の機能を発揮する多くの下部構造がこれを支えているのである。ここで思考作用を脳内の「思考モデル」を操作する一種の行動と考えると、心に浮かぶ様々な要素的な思考過程を組織化して伝達するという、この思考という名の運動が、いわゆる一般の、身体的運動遂行の操作と同様に考えられることになる。

また、その際に、大脳辺縁系と結びつきの強い側頭連合野は思考内容についての喜怒哀楽を伴った価値評価に深く関与することになる。広義の反射、種々の知覚作用、習熟した手続き記憶、情動を伴う条件付けなどの諸要素を変数とする関数として扱うことによって、これらを脳の高次機能を種々の異なる種類の神経回路モジュールが作り出す動的な信号として捉えることができよう。認識や記憶や情動・意欲の行動をこれらモジュールの複雑な組み合わせとして理解することが、すなわち脳の高次システムを解明することにつながる一つの道であろう。

小脳・大脳関連ループ

以上みてきたように、協調には仮にそれが言語であれ、思考であれ、行動であれ、意図的、随意的な協調と、自動的、不随意的な協調という2つのシステムがあり、これらを結びつけて統一する形態的な構成系として、小脳・大脳関連ループ系(上述)の存在が重要なものとして注目される(図58)。サルでの所見ではあるが、小脳半球の外側部は大脳皮質

の運動野外側部、運動前野および前頭前野との間に、他方、小脳の間中部は大脳皮質の全運動野（とくにその中間部）との間に相互結合が認められる[Sasaki,1979, 1986]。そして、この小脳・大脳関連ループは前脳の発達を待って成熟したものとなる。それだけに、この系、とくに小脳の外側部と大脳の前頭前野を結ぶ系は、とりわけてヒトの脳において特徴的かつ重要な系となるものである。なお、行動の基礎としての運動神経回路を原理的な側面からみれば、小脳、基底核、脳幹網様体、脊髄の間を多シナプスの間に結びつけている「錐体外路系」を主とした運動系の上に幹線道路としての意識的、随意的運動を司る皮質脊髄路が新たに「錐体路系」として完成され、「錐体外路系」の上に「上部構造」として構築されると考えることができよう（図59）。

「いつ」「何を」どのタイミングで行なうか

以下に、小脳における運動・感覚のタイミングとリズムの制御に関連して考察する。この研究は坂井、彦坂らにより fMRI を用いてヒトで行なわれた[Sakai et al.,1999, 1999a, 2000]。まず、タイミングの問題であるが、彼ら自身による総説 [坂井、2000；彦坂、2002]を参照して解説してみる。すなわち或る運動を行なうに際して、いつ(when)、何を(what)行なうかを定める情報の処理は結論的に言えば、直列的ではなく並列的になされることを示唆する結果を得た。彼らは以下のような巧みな実験を行なった。すなわち、被験者が高い音を聞いたときには人差し指でボタンを押し、低い音を聞いたときには中指でそれぞれ異なるボタンを押しように指示する。提示される2種類の音の順序を変えたり、提示される音の時間間隔を変えて聞かせるという、さまざまな条件下で脳内における活動部位を観察した。その結果は、両者(what and when)ともに反対側大脳皮質の一次運動野と補足運動野および同側小脳前葉が同程度に活動がみられたが、その他に、前者(what)の条件下では両側性に前補足運動野が、後者(when)の条件下では両側性に小脳皮質後葉が、特異的に活動するというものであった。これらの前補足運動野および小脳皮質後葉で処理された情報は一次運動野などの実行系に送られる。

「メトリカル」なリズムと「ノンメトリカル」なリズム

小脳が備えている認知機能（注意、記憶、言語、感覚、刺激受容）に関係する、もう一方のリズムないし時間情報の問題について考察する。すなわち、坂井らはヒトに7つの音を異なる時間間隔で聞かせ、12秒後にそのリズムをボタン押しによって再生させた。このようにしてリズムを短期に記憶し、保持しているときの脳内の活動状態を同じくヒトで fMRI を用いて研究した(Sakai et al.,1999a)。彼らの研究結果から解釈すれば、リズムはインターバル比率に依存しており、その構成の比率により2通りのパターンがあるというが、基本的にはインターバル比率、つまり時間を一定比率の打点として捉えたものを人間はリズムと呼んで来たのであり、しかもこのリズムを感じ取って二様に区分して来たのである。だがともかく問題の実験によれば—

- ①左側の運動前野、頭頂葉と右側の小脳前葉外側部は 1: 2: 4 および 1: 2: 3 のリズムに反応し、
- ②右側の前頭前野、運動前野、頭頂葉および両側の小脳後葉半球部は 1: 2.5: 3.5 のリズムに反応する（ニューロン群を持つ）。

①②は共に音と音との、座標で言うならば横軸の関係に相当するもので、①はその場合の時間間隔が一定(metrical)であり、②は不定(non-metrical)である。ただし、①の一定比率の打点(時間)は、当然打たれるべき次の点に対する予測を前提させるから、その予測からして、打点、すなわち音そのものの存在を予測させることになる。これを言い換えれば、次の打点(音)の存在(非存在)の表象に関わる神経作用であるということになる。

つまり、当然あるべきものがあるべき場所にあるかないかの判断ないし表象に関するものであり、この、あるべき場に表われるべき点（音）をくり返し予測（感知）して行なう認知作用を一種の、一定時間比率による認知作用の積み上げ式（階層的表象構造）と呼ぶことができる。

それに対して②の不定的、非一定比率の場合は、①にみられる一定の予測が立たないため、①に比してより多くの緊張を伴って、むしろ非時間的に、ということは予測認知活動が *metrical*（リズムカル）に予測点を打って自動的に進行して行くのとは大きく異なり、不測的な次の打点を待ち受け、打点される毎に、その点がこれに先立つ打点とどのような関係（比率）にあるかを計算し、割り出して行く認知活動になる。そのため、個々の打点に即して、その都度打点が、待ち構える認知によってキャッチされ、その都度異なる待ち時間が認知されて行くことになる。これは①に対して明らかに非階層的＝非積み上げのであり、それだけに神経作用のエネルギーは大となり、緊張・興奮が伴う。

新奇なリズムと耳慣れたリズム（小脳後葉と小脳前葉）

これを一般的に解釈することはかなり難しいが、日常的には、①はわれわれの生活（環境）に自然な馴染みのある「整数倍」リズムであり、長期記憶として小脳前葉とそれに関連する領域（左側大脳皮質運動前野など）に蓄えられているのであろう。これに対して、②はそうした自然の秩序から外れる、日常にはない一瞬戸惑いを感じさせる「非整数倍」リズムである。この「新奇」なリズムは小脳後葉でキャッチされ、そのリズムが馴染んで自動化されると小脳内の活動が前葉に移行する（図60）。この際に活動する大脳皮質領域は右側前頭・頭頂葉である[Sakai et al. 1999, 2000]。ここで新旧の事項の運動記憶ないし認知機構に関わる神経回路の問題として、先に考察した（9節参照）ように、彦坂グループによって明らかにされた、手続き記憶学習の獲得と実行に関わる大脳皮質－基底核ループに属する複数の独立した系「パラレル・ニューラル・ネットワーク」[Hikosaka et al., 1999；坂井, 2000]と結びつけることができよう。

§（図60）

小脳系・線条体系・大脳皮質運動系

すなわち、一方は①課題に慣れて習熟した段階に関わる、いわば運動実行系の、右側小脳前葉外側部－左側補足運動野などの運動関連皮質－大脳基底核中央（および後）部のループ（運動座標系）、他方は②運動のタイミングの調節などの新しい課題を獲得しようとする段階に関わる、両側小脳後葉半球部－右側側頭葉内側部などの連合皮質－大脳基底核前部のループ（視覚座標系）という2種類の機能系列に属する回路（ループ）が脳内機構として存在することになり、それらは小脳系、線条体系および前補足運動野や運動前野が関与する大脳皮質運動系という形態的に異なる3つの系が互いに関連づけられて考察され得るようになる（後述、38節参照）。小脳の推尺作用として考えられてきたいわゆる空間的概念のみの捉え方は、筋肉群が連続的に空間・時間的に変化する運動のほかに、言語や思考の分野においても、時間の制御機構ないし小脳による時間的統御の機能としても新たな視点が当てられる段階に到達しているように思われる。

運動関連領野（丹治）

高次運動野の機能

受動的な皮質機能領域である後連合野から能動的な領域である前（頭）連合野への投射について述べる。この後連合野からの多種感覚性の情報が重複して入力する前頭葉内の領域は高等な動物においては、多分に発語などの響きを生み出す運動をコントロールする運動性言語野およびその周辺域に相当する領域と考えられる。言語表現能力を備えた領域自体ないしその近傍域でいわゆる音や形象の運動機能発現への「組み換え」がなされ、場合によってはそれが身体の動きをもたらし、音楽の演奏となり、絵画の創作表現として発展するのであろう。別の表現で言えば音や形の内容が思考され解釈され、その結果が自発性の発露となって表現されてくるのである。

運動前野と前頭眼野

フローチャート式に書けば、感覚野→後連合野→前連合野→高次運動野→一次運動野という図式になる。ここに初めて登場した「高次運動野」とは、この十数年来エヴァーツ（Evertz）や丹治らにより研究されている領域で、運動前野（6野さらに詳しく言えば6DR, 6DC, 4C, 6Va, 6Vbを指す）、補足運動野（内側面6野）、帯状皮質運動領が含まれる。

運動前野は6野に相当する領野で、自己の身体情報や外界の三次元的な位置情報を基にして、行なうべき動作を構成・企画することに関与し、背側と腹側に領域的に区分される。そして前者は動作を起こす際に準備し情報を統合する過程に、後者は動作を選択する際に必要な感覚情報を獲得する過程に各々主として関与するというように、若干違った働きをすると考えられている[Hoshi and Tanji, 2002, 2004]。6野の前方の8野は前頭眼野と呼ばれ、眼球運動の発現と調節に関与する。なお大脳皮質内側面には、帯状溝の背側に位置し6野に含まれる補足運動野およびその前方には前補足運動野と呼ばれる領域がある。またこれらとは別に帯状溝に埋まった領域に帯状皮質運動野が存在する。以上を総称して高次運動野と呼んでいる。多様化した認知情報に対応して状況に適応した行動を企画し実行することを可能ならしめるためには、上に見たような多様化した高次運動機能の発現と制御の仕組みが求められるのである。

運動野と補足運動野

サルの高次運動野に関する最近の生理学的研究の進歩は著しい。そのためにもサルとヒトの形態（細胞構築など）および機能からみた領域的区分の比較は必須である。その意味でごく最近発表されたゲイヤー[Geyer, 2004]の研究は参照されるべき重要な道標である。

現在、サルの実験結果から種々の運動領について明らかにされていることを下に簡潔にまとめておく。

運動前野：

入力として頭頂葉（とおそらく側頭葉）から物体（および音）の空間的情報や動きの視覚（および聴覚）情報を受けている。物体の認知→動作への変換→運動のサブプログラム形式→筋活動の出力司令。信号変換、すなわち感覚情報という意味を持った信号を、運動をするための情報に変換する。

補足運動野：

記憶された動作順序の感覚（「視覚」実験として、丹治、2001）情報に依拠して連続した動作を行なう際に働く。ここには後連合野からの直接の感覚情報はほとんど入力しない。ペンフィールドとウエルチ[Penfield and Welch, 1951]によって発見された領域。

前補足運動野：

運動前野からの入力を受ける。補足運動野の細胞活動と同タイプのものがみられる他に、連続動作の順番を表現しているタイプや次に行なうべき順序が新しいものに入れ

替わるときに関与するタイプが見い出されている[Shima and Tanji, 1998a, 2000]。

帯状皮質運動野：

帯状溝壁面皮質でとくにその前方域は大脳辺縁系との関連が深く、報酬情報とか情動に関する情報に依拠した動作の選択を必要とするときに活動する領域と考えられている。

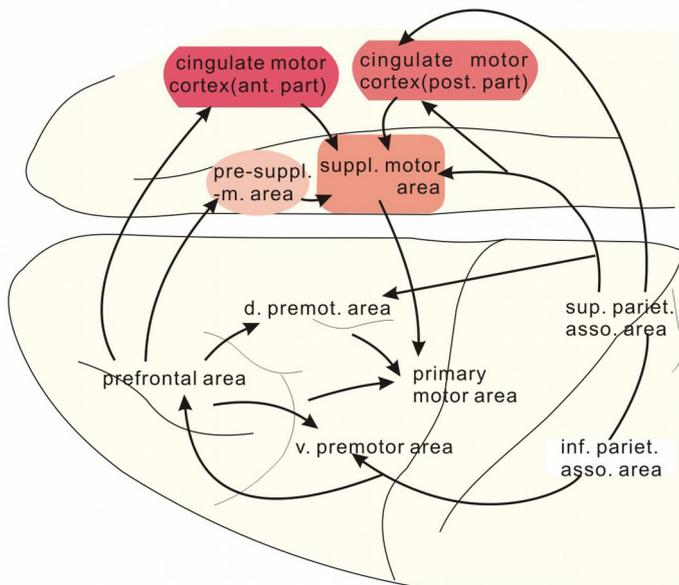
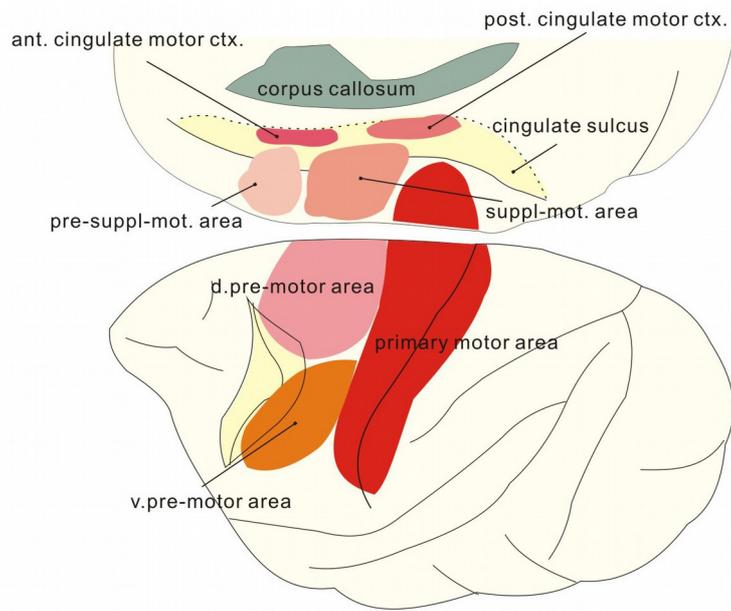
なぜ複数の運動野が必要なのか

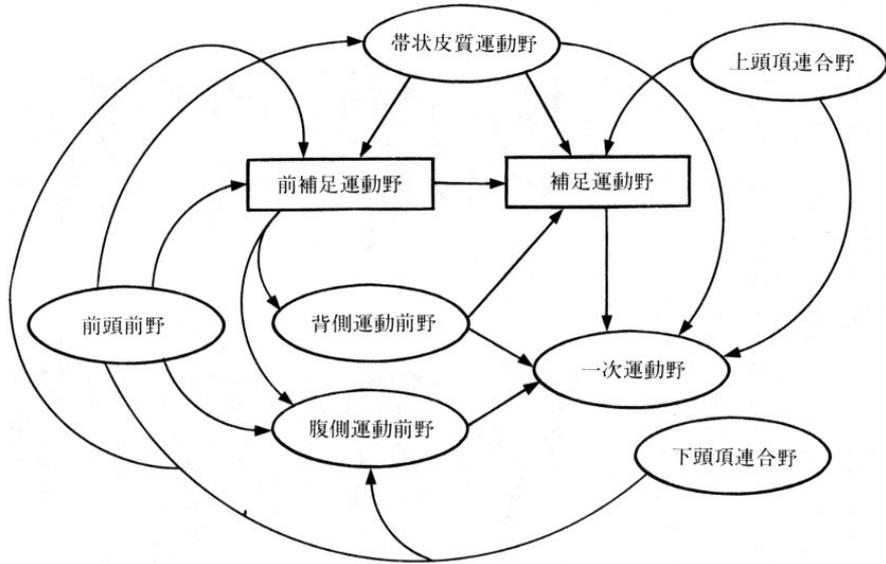
以下は『脳と運動』[丹治、1999]よりの引用である。

「このように、運動野が多数存在するのはなぜだろうか？。その謎を解く鍵は、運動の誘因と目的性ということ、そして運動を行なう状況・局面への対応ということにある。運動を行なうきっかけは多岐にわたるが、生体をとるまわりの外界の情報や生体自身の身体情報、そしてすでに脳に収められている記憶情報が、時に応じ、さまざまな組み合わせで運動の発現を促すことになる。次にそれらの情報を使って、行なおうとする一連の運動の目標を設定し、そのための動作の手順や種類を選択し、それらをどのような時間的・空間的パターンで構成するかという過程に至る。このように、外界や体内の情報および記憶情報は、運動を行おうとする意図の発現のためにも、運動の選択・企画・構成のためにも必要なもので、運動の高位中枢へと常に送られる必要がある。それらの情報は、個体にとって意味のある情報として利用できる程度にまとめられている必要があるが、大脳皮質の連合野に求めることができる。

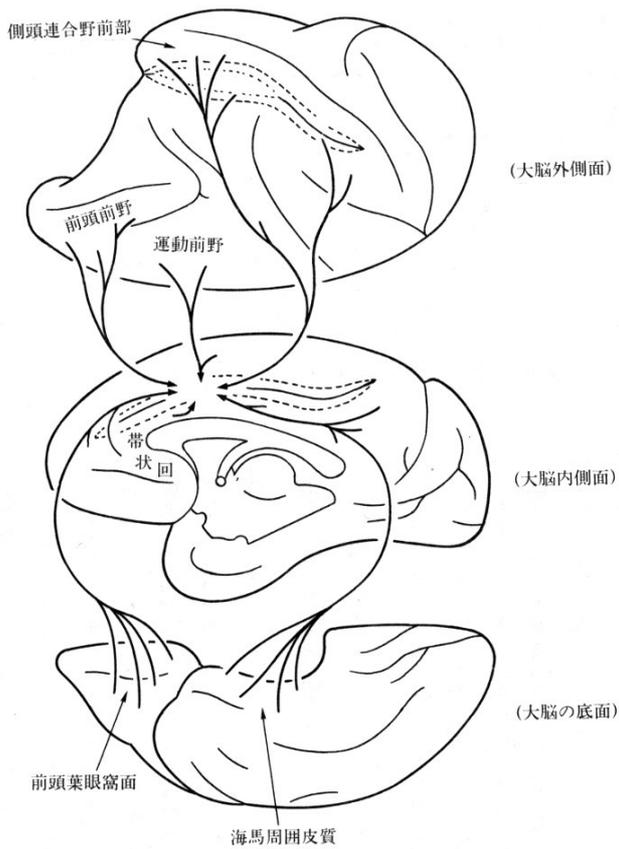
ところが連合野は一次運動野とは直接には結びつきが少なく、密接なつながりは高次運動野を中継して行なわれているのである。したがって、周囲の状況を認知し、その中で自己の位置づけや全身状態を統合的に認知し、さらに運動の目標設定や組み立てに関連した記憶情報を参照するために、連合野の情報がまず高次運動野に送られ、そしてそこを介して一次運動野へと送られることになる。

高次運動野の脳内の位置づけを模式化して図示する。前述のように高次運動野は大脳連合野から広汎に入力を受ける。他方、大脳基底核と小脳からも、運動の組み立て、構成や調節に必要な情報を受けている。このような脳内の結びつきに基づいて大略的に位置づけをするならば、高次運動野は運動発現・調節のための情報入力と、運動出力の情報形式の橋渡しをする、インターフェイスを構成すると表現してよかろう。」

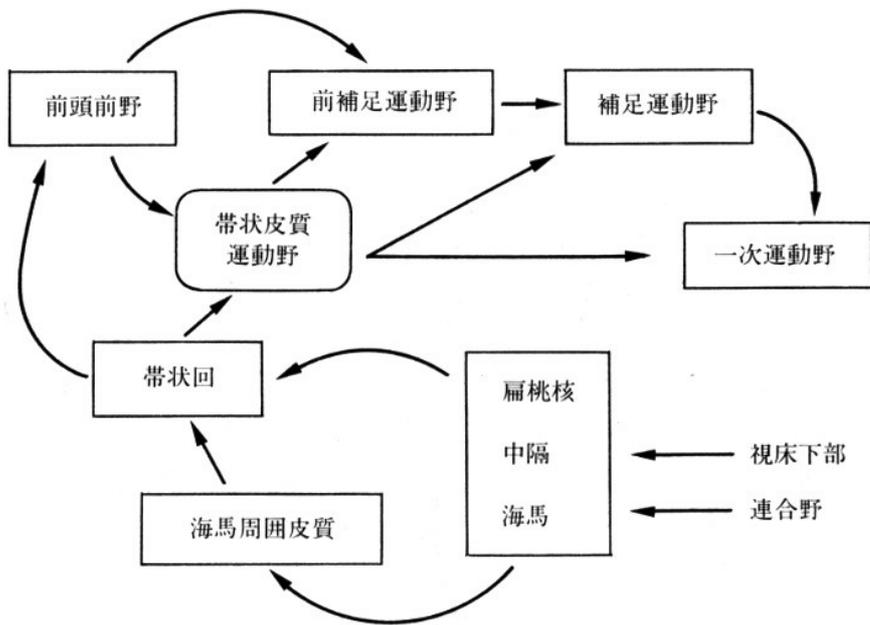




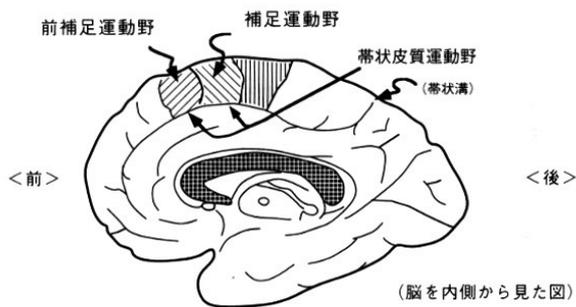
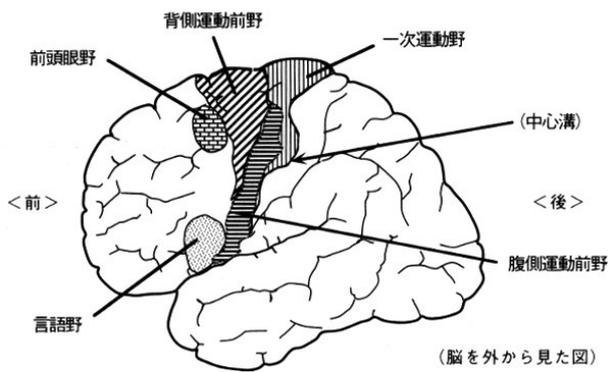
前補足運動野と補足運動野を中心とする脳の回路



帯状皮質運動野へ集まる大脳皮質情報



帯状皮質運動野を中心とした、脳内の情報の流れ



大脳皮質の運動関連領域

認知症

ウィキペディア (Wikipedia)

認知症 (**英**: Dementia、**独**: Demenz)は、後天的な**脳**の器質的障害により、いったん正常に発達した**知能**が低下した状態をいう。これに比し、先天的に脳の器質的障害があり、運動の障害や知能発達面での障害などが現れる状態のことを、知的障害という。

日本ではかつては**痴呆**(ちほう)と呼ばれていた概念であるが、2004年に**厚生労働省**の用語検討会によって「認知症」への言い換えを求める報告がまとめられ、まず**行政分野**および**高齢者介護分野**において「痴呆」の語が廃止され「認知症」に置き換えられた。各医学会においても2007年頃までにほぼ言い換えがなされている(詳細については**#名称変更**の項を参照)。

「痴呆」の狭義の意味としては「知能が後天的に低下した状態」の事を指すが、医学的には「知能」の他に「**記憶**」「**見当識**」の障害や**人格障害**を伴った**症候群**として定義される。

従来、非可逆的な疾患にのみ使用されていたが、近年、**正常圧水頭症**など**治療**により改善する疾患に対しても痴呆の用語を用いることがある。

単に**老化**に伴って物覚えが悪くなるといった現象や**統合失調症**などによる判断力の低下は、痴呆には含まれない。逆に、頭部の外傷により知能が低下した場合などは痴呆と呼ばれる。

分類

皮質性認知症と**皮質下性認知症**という分類がなされる事もある。血管障害性と変性性という分類もあり、Hachinskiの虚血スコアが両者の区別にある程度有用である。日本では従来より血管性認知症が最も多いといわれていたが、最近では**アルツハイマー型認知症**が増加している。

認知症の原因となる主な疾患には、脳血管障害、アルツハイマー病などの変性疾患、正常圧水頭症、**ビタミン**などの代謝・栄養障害、**甲状腺**機能低下などがあり、これらの原因により生活に支障をきたすような認知機能障害が表出してきた場合に認知症と診断される。脳血管障害の場合、画像診断で微小病変が見つまっているような場合でも、これらが認知症状の原因になっているかどうかの判別は難しく、これまでは脳血管性認知症と診断されてきたが、実際はむしろアルツハイマー病が認知症の原因となっている、所謂、「脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症」である場合が少なくない。

以下は原因疾患による認知症のおおよその分類

血管性認知症 : vascular dementia

多発梗塞性認知症広範虚血型 (Binswanger 型白質脳症を含む)

多発脳梗塞型

限局性脳梗塞型

遺伝性血管性認知症 : **CADASIL** など

変性性認知症

アルツハイマー型認知症 : Alzheimer's disease (AD) または senile dementia Alzheimer's type (SDAT)

記憶障害をはじめとする認知機能障害により日常生活や社会生活に支障をきたしており、緩徐な進行と、局所神経症候を伴わない事が病態の基本となる。

パーキンソン病 : Parkinson's disease (PD) with dementia

前頭側頭型認知症 : frontotemporal dementia (FTD)

ピック病

これらは前頭葉機能の障害による反社会的行動 (不作為の法規違反など)、常同行動 (同じ行動を繰り返す)、時刻表的生活、食嗜好の変化などがみられる。

びまん性レビー小体病 : Diffuse Lewy body disease (DLBD)

認知機能障害を必須に、具体的な幻視 (子供が周りを走っている、小動物が走り回っているなど)、パーキンソン症状、変動する認知機能障害などの症状が見られる。

○ **ハンチントン病**

ハンチントン病(はんちんとんびょう、**英**: Huntington's disease) は、**大脳**中心部にある線条体尾状核の**神経細胞**が変性・脱落することにより進行性の**不随意運動**(**舞踏様運動**、chorea(ギリシャ語で踊りの意))、認識力低下、情動障害等の症状が現れる常染色体**優性遺伝病**。**日本**では**特定疾患**に認定された指定難病である。

かつて「ハンチントン舞踏病」(Huntington's Chorea)と呼ばれていたこともあるが、全身の不随意運動のみが着目されてしまうため、1980年代から欧米では「ハンチントン病」(Huntington's Disease)と呼ばれるようになった。日本では2001年から「ハンチントン病」の名称を用いている。

疫学

原因となる変異をもつ場合には、高い確率で40歳前後に発症し、10~20年かけて進行する。世代を経るごとにその発症年齢が早くなること、父親から**原因遺伝子**を受け継いだときにそれが顕著になる現象も知られている。**2006年**現在では治療する方法は知られていない。**1872年**に米国ロングアイランドの医師**ジョージ・ハンチントン**(George Huntington)によって報告され、人種により異なるが白人での発生率は5~10/100,000、アジア人、アフリカ人ではその数十分の1となる。

原因

原因**遺伝子**として huntingtin 遺伝子が第4染色体短腕上に同定されている (The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993)。huntingtin 遺伝子の第1**エクソン**には CAG の繰り返し配列が存在する。これは非病原性の場合では11~34コピーの反復であるが、病原性遺伝子

では 37~876 コピーにもなる。繰り返し配列は系代する際に伸長し、特に父方の患者から受け継ぐときには原因不明の機構により大きく増加する。

病態

huntingtin 遺伝子は 3145 **アミノ酸**残基の Huntingtin (ハンチンチン) **タンパク質**をコードする。この蛋白質は様々な**組織**で発現し全長蛋白質は主に**細胞質**に存在する。他の蛋白質とはとくに明確な**アミノ酸**配列類似性は無いが、ある種の**神経栄養因子**の発現量上昇に、**転写抑制因子**の抑制を通して機能しているという報告がなされている (Zuccato et al. 2001; Zuccato et al. 2003)。このことから**神経栄養因子**の量を増加させる何らかの手法が治療法になる可能性もあるかもしれないが、単純な**機能喪失変異**ではなく優性に作用することからそうではない可能性も高い。

CAG の繰り返しが増加した遺伝子からはアミノ末端の**グルタミン**の連続が長くなった蛋白質が作られ、このような Huntingtin 蛋白質はより凝集を起しやすくなっている。また長い**ポリグルタミン**は他の蛋白質との相互作用に影響すること、Huntingtin 蛋白質自身の切断を促進することなどが報告された。切断された蛋白質は**核**に多く存在し、このことが**細胞**に対する毒性を発揮するさいに必要と考えられている。神経変性を引き起こす詳細な機構はいまだはっきりとはしないが、患者の脳での**ミトコンドリアの呼吸鎖**の異常や**ミトコンドリア DNA**の欠失率の上昇、**アポトーシス**機構の関連、転写制御との関連などが指摘されている。平均的に女兒に多い。

ハンチンチン病は「ハンチンチン」と呼ばれる特定タンパク質の変異によって起こる病であるが、近年そのハンチンチンの集成を遅らせる「**コンゴレッド**」と言われる物質が明らかになっている。しかし、その「コンゴレッド」のままでは使用することが出来ず、更なる改良が待たれている状況である。仮にこの物質が利用できるようになると神経障害の度外が低くなったり、また病状の進行を遅らせることが出来ると考えられている。

他には胆汁から抽出した物質が持つ神経機能防護作用の利用や胎児の脳細胞を移植する治療法が提案されている。

- **進行性核上性麻痺**

感染

クロイツフェルト・ヤコブ病

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) は、全身の**不随意運動**と急速に進行する**認知症**を主徴とする**中枢神経**の変性疾患。WHO 国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) では A810、病名交換用コードは HGP2。根治療法は現在のところ見つかっておらず、発症後の平均余命は約 1.2 年。クロイツフェルト・ヤコブ病と表記されることがあるが、日本神経学会の用語集では「ヤコブ」ではなく「ヤコブ」とすることが決められている。

米国に端を発し、ビー・ブラウン社(ドイツ)製造のヒト乾燥硬膜(ライオデュラ)を移植された多数の患者がこの病気に感染するという事故は日本を含め、世界的な問題となった。

日本においては、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群や致死性家族性不眠症と共にプリオン病に分類される。また、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)における「五類感染症」に分類されている。

一般的には耳にすることの少ないこの病気だが、症状がアルツハイマー病に似ていることから、アルツハイマーと診断され死亡した患者を病理解剖してみたところ実はヤコブ病だという事もある。病理解剖でないと判別が難しいことからアルツハイマーと診断されている人の中のヤコブ病患者の実数は不明である。

•

概念

孤発性、医原性、遺伝性、変異型に分類される。変異型は異常プリオン蛋白質を含む食肉を摂取したために発症するもので、イギリスに端を発し、世界中で社会問題となった。かつてニューギニア島で行われていた葬儀の際の食人習慣に起因するクールー(WHO 国際疾病分類第 10 版では A818、病名交換用コードは T284)も類縁疾患に含まれていた。

異常プリオン蛋白質の中枢神経への沈着が原因であるとの仮説が有力である。異常プリオン蛋白質そのものが増殖するのではなく、もともと存在する正常プリオン蛋白質を異常プリオン蛋白質に変換していくため、少量の摂取でも発症の可能性があると考えられる。しかしこの発症メカニズムも確定的ではない。医原性・変異型の潜伏期間は約 10 年とされており、クールーでは 50 年を越すものも報告されている。

歴史

クロイツフェルト・ヤコブ病の名は、1920 年および 1921 年にそれぞれ症例報告をおこなったドイツの二人の神経学者ハンス・ゲルハルト・クロイツフェルトとアルフォンス・マリア・ヤコブとに因んで、ドイツの精神科医ウォルター・シュピールマイヤーによって名づけられたものである。ただし、クロイツフェルトが報告した症例の臨床像は今日理解されているクロイツフェルト・ヤコブ病の症状と相違があるため、彼が報告した症例は実際は別の疾患の患者であった可能性が高いと現在では考えられている。このため CJD の病名も「ヤコブ病」と改めるべきであるという主張も近年なされている。

以上 クロイツフェルト・ヤコブ病

.....

認知症の危険因子

年齢

最大の危険因子である(特にアルツハイマー型)ことが知られている。23 の疫学研究を基にしたメタ分析では、年齢とともにアルツハイマー型の発症率が指数関数的に上昇することが示された。また、75~85 歳の高齢者の追跡調査した the Bronx

Aging study では、認知症全体の発症率が 85 歳まではゆっくり上昇し、85 歳を越えると急激に上昇する、というデータが得られている。

家族歴

片親が認知症の場合、本人が発症する危険は 10～30% 上昇する。特に、片親が早期発症のアルツハイマー型認知症の場合、本人発症の危険はかなり高くなる（例えば親の発症が 50 代前半のなら、本人発症の危険は約 20 倍）。

遺伝因子

神経保護に関与する Apolipoprotein E の遺伝子型 e4 などがアミロイド沈着に関係すると言われる。他の遺伝子で危険因子として確定しているものはない。

血圧降下剤による薬害

高血圧症の治療に使われる血圧降下剤により、脳内酸欠による脳細胞の減少により発症する。

動脈硬化の危険因子

[高血圧](#)・[糖尿病](#)・[喫煙](#)・[高コレステロール血症](#)などが、脳血管型やアルツハイマー型などの本症の危険因子となる。[受動喫煙](#)でも認知症リスクが 30 年で約 3 割増すとの報告もある。

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI)

正常老化過程で予想されるよりも認知機能が低下しているが、認知症とはいえない状態。認知症の前段階にあたるが、[認知機能低下](#)よりも[記憶機能低下](#)が主兆候となる。主観的・客観的に[記憶障害](#)を認めるが、一般的な[認知機能](#)・[日常生活能力](#)はほぼ保たれる。

「認知症」の診断ができる程度に進行するまで、通常 5～10 年、平均で 6～7 年かかる。

医療機関を受診した軽度認知障害では、年間 10% から 15% が認知症に移行するとされる。

さらに、単に軽度の記憶障害のみの例より、他の認知障害を合わせて持つ例の方が、認知症への進行リスクははるかに高い（4 年後の認知症への移行率は、記憶障害のみの場合は 24%、言語・注意・視空間認知の障害のいずれかの合併例では 77% であった）。

加齢関連認知低下 (Aging-associated Cognitive Decline : AACD)

記憶障害のみにとどまらず認知機能低下をも含む、「広義の軽度認知障害」の概念のひとつとして[国際老年精神医学会](#)が診断基準をまとめたもの。

加齢関連認知低下とは、6 ヶ月以上にわたる緩徐な認知機能の低下が本人や家族などから報告され、客観的にも認知評価に異常を認めるが、認知症には至っていない状態である。認知機能低下は、(a) 記憶・学習、(b) 注意・集中、(c) 思考（例えば、問題解決能力）、(d) 言語（例えば、理解、単語検索）、(e) 視空間認知、のいずれかの面に該当する。

ある地域の高齢者を対象にした研究では、3 年後での認知症への進行率は、軽度認知障害が 11.1%、加齢関連認知低下では 28.6% であった。しかも、軽度認知障害の一般地域高齢者に占める割合は 3.2% のみだが、加齢関連認知低下は 19.3% にも上ると報告されている。

症状

以前よりも機能が落ち、以下の症状を呈するようになる。家族などの介護者を悩ませ、医療機関受診の契機となるのは、周辺症状である。

中核症状

記憶障害と認知機能障害(失語・失認・失行・実行機能障害)から成る。神経細胞の脱落に伴う脱落症状であり、患者全員に見られる。病気の進行とともに徐々に増悪する。

周辺症状

幻覚・妄想、徘徊、異常な食行動、睡眠障害、抑うつ、不安・焦燥、暴言・暴力など。神経細胞の脱落に伴った残存細胞の異常反応であり、一部の患者に見られる。病気の進行とともに増悪するわけではない。

診断

意識障害時には診断できない。ICD-10とDSM-IVでさえ診断基準は異なるが、一般に、日常生活に支障が出る程度の記憶障害・認知機能の低下の2つの中核症状が見られる時に診断する。周辺症状の有無は問われない。機能が以前と比べて低下していることが必須であり、生まれつき低い場合は精神発達障害に分類される。

記憶・認知機能などの程度を客観的に数値評価する検査としてWAIS-R(ウェクスラー成人知能検査)などがあるが、施行に時間を要し日常診療で用いるには煩雑である。簡便なスクリーニング検査として、日本では聖マリアンナ医科大学の長谷川和夫らが開発した「改訂長谷川式簡易知能評価スケール」(HDS-R)がよく利用される。世界的にはミニメンタルステート検査(MMS、MMSE)が頻用されている。

うつ病・せん妄と間違われやすい。難聴とも鑑別を要する。

治療

認知症を来たしている原因により治療方法は異なる。「治療可能な認知症(treatable dementia)」の場合は原因となる疾患の治療を速やかに行う。

近年、認知機能改善薬としてドネペジル(商品名:アリセプト)が開発され、アルツハイマー型認知症を中心として認知機能の改善、痴呆進行の緩徐化などの効果が期待されている。

また、認知症患者は認知機能低下のみならず、不眠、抑うつ、易怒性、幻覚(とくに幻視)、妄想といった周辺症状と呼ばれる症状を呈することがあり、その際は適宜、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん剤などの対症的な薬物療法が有効なこともある。

また慢性硬膜下血腫又は正常圧水頭症が原因の場合は手術で治す事ができる。

なお、日中の散歩などで昼夜リズムを整える、思い出の品や写真を手元に置き安心させる回想法やテレビ回想法などの薬物以外の手段も有効な場合がある。

介護保険、デイケア通所など社会資源の利用も有用である。しかし、今まで認知症患者の立場からの研究が行われていなく、当事者の立場からの医療・福祉が提供されていない現状がある。

いずれにせよ、専門医(精神科医、神経内科医など)の協力を得て診断、治療を行う事が望ましい。

名称変更

日本老年医学会において、2004年3月に柴山漢人が『『痴呆』という言葉が差別的である』と問題提起したのを受け、6月から厚生労働省において、医療・福祉などの専門家を中心とした用語検討会で検討が始まった。その過程において、厚生労働省は、関係団体や有識者からヒアリングを行うとともに、「痴呆」に替わる用語として選定した複数の候補例等について広く国民の考えを問うため、ホームページ等を通じて意見の募集を行った。この結果、一般的な用語や行政用語としての「痴呆」について、次のような結論に至った。

- 「痴呆」という用語は、侮蔑的な表現である上に、「痴呆」の実態を正確に表しておらず、早期発見・早期診断等の取り組みの支障となっていることから、できるだけ速やかに変更すべきである。
- 「痴呆」に替わる新たな用語としては、「認知症」が最も適当である。
- 「認知症」に変更するにあたっては、単に用語を変更する旨の広報を行うだけでなく、これに併せて、「認知症」に対する誤解や偏見の解消等に努める必要がある。加えて、そもそもこの分野における各般の施策を一層強力にかつ総合的に推進していく必要がある。

国民の人気投票では「認知障害」がトップであったが、従来の医学上の「認知障害」と区別できなくなるため、この呼称は見送られた。こうして2004年12月24日付で、法令用語を変更すべきだとの報告書(「痴呆」に替わる用語に関する検討会報告書)がまとめられた。厚生労働省老健局は同日付で行政用語を変更し、「老発第1224001号」により老健局長名で自治体や関係学会などに「認知症(にんちしょう)」を使用する旨の協力依頼の通知を出した。関連する法律上の条文は、2005年の通常国会で介護保険法の改正により行われた。

医学用語としては、まず日本老年精神医学会が「認知症」を正式な学術用語として定め、関係40学会にその旨通知した。現在の医学界では、「痴呆」はほぼ「認知症」と言い換えられている。

主に心理学や神経科学系の学会では、従来より「認知」という語を厳密に用いてきたため、学会として認知症という語に反対している^[4]。

参考

日本で「痴呆」が病氣として扱われるようになったのは、実は西洋医学が伝わった後のことである。

江戸時代においては、「痴呆」は「耄碌」(もうろく)・「老碌」(ろうろく)と呼ばれて一種の老化に伴う一時的な現象と捉えられて、余程深刻な症状でなければ医師が関与する事も無く、社会でも柔軟に受け止められていた。当時においてはその介護は専ら家族によって任されていたが、祖先の霊が家を守っていると信じられていた当時においては、介護に尽くすことで高齢者が死後に祖先の霊として新たに加わって家を加護してくれる事で家族もまた報われると信じられていた節もあり、親への孝行を重視された儒教思想も加味されて、介護を負担としてのみで捉えてはいなかったという。

照合機能/作用とその障害

照合 (Matching) の hierarchy ヒエラルキー

系統発生的には大脳皮質連合野の発達とともに照合機能が拡大する。

Matching: 補筆

照合機能： 脳内の情報処理過程のうち、異同 (= or) の判別を明らかにする機能。

≠

自他の精神活動を了解すること。動物が高等化するほど複雑化し、発達する。

認知面： 外界からの知覚情報と自己の有している イメージ・表象 (in B-W) との照合

記憶面： 再度認知すること。想起すること。(in 後連合野-W)

思考面： 論理的に整合性を持って構想を練り、事物を検討すること。(in B-W)

行動面： 行動を企図し、準備し、順序を考え、遂行する(意思・能動性)。そして、それをチェック(訂正)する。(in 前頭前野-高次運動野)

照合の階層性 or 階層構造

感覚・知覚・認知のレベル 第一感覚野→後連合野→W・・・ 低次の Matching/Geschtalt

思考。言語系・自己意識・自他区別(一者と多数の他者 cf.Hegel)・社会性・・・

高次の Matching/Geschtalt X14 → “X14” 脳全体

自→他→合(否定の否定) Aufheben 社会性と意識の高等化 via 共同作業・労働

.....

照合方程式

照合方程式

照合関数 $(1 - \text{sg}|a - b|)$

帰納的関数の一つである $\text{sg}|a - b|$ は次の通り。

$$\begin{cases} \text{sg}|a - b| = 0 \text{ ならば } a = b \text{ である。} \\ \text{sg}|a - b| = 1 \text{ ならば } a \neq b \text{ である。} \end{cases}$$

これを利用して、照合関数 $(1 - \text{sg}|a - b|)$ を次のように定義する。

$$\begin{cases} (1 - \text{sg}|a - b|) = 1 \text{ ならば } a = b \text{ である。} \\ (1 - \text{sg}|a - b|) = 0 \text{ ならば } a \neq b \text{ である。} \end{cases}$$

よって、上記の選択関数と組み合わせて次のように使用される。

$$\begin{cases} (1 - \text{sg}|X14 - “F”|) = 1 \text{ ならば } X14 = “F” \text{ である。} \\ (1 - \text{sg}|X14 - “F”|) = 0 \text{ ならば } X14 \neq “F” \text{ である。} \end{cases}$$

$$\begin{cases} (1 - \text{sg}|14 - "n"|) = 1 \text{ ならば } 14 = "n" \text{ である。} \\ (1 - \text{sg}|14 - "n"|) = 0 \text{ ならば } 14 \neq "n" \text{ である。} \end{cases}$$

) が外力への反作用として言語を出力することを意味している。

B) 「自他意識」

Self-consciousness, recursive, working memory, executive function, language, social communication and behavior, abstractive way of thinking.

The highest level of the consciousness, only homo/human/or at least the higher primate can reach. Self-consciousness

Cf read papers of **Takaki Maeda**, Self conscious (Insula, PFC, Anterior cingulate) and Non-self conscious responsible for inferior parietal area 7

Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia : Forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action

Self-disturbances in S have been explained and studied from the standpoint of an abnormal sense of agency.

Confusion in the experience of temporal causal relations between the self and an external world may underlie self-disturbances in S.

Self-disturbances in schizophrenia have been explained and studied from the standpoint of an abnormal sense of agency. We devised an agency-attribution task that evaluated explicit experiences of the temporal causal relations between an intentional action and an external event, without any confounding from sense of ownership of body movement. In each trial, a square piece appeared on the bottom of a computer screen and moved upward. Subjects were instructed to press a key when they heard a beep. When the key was pressed, the piece jumped with various temporal biases. Subjects were instructed to make an agency judgment for each trial. We demonstrated that an excessive sense of agency was observed in patients with schizophrenia compared with normal controls. Moreover, patient groups had a greater tendency to feel a sense of agency even when external events were programmed to precede their action. Therefore, **patients felt both forward and backward exaggerated causal efficacy in the temporal event sequence during the intentional action.** Confusion in the experience of temporal causal relations between the self and the external world may underlie self-disturbances in schizophrenia.

本研究のタスクでは、**self or non-self** をあいまいにした状況で **agency judgment** をさせるという負荷をかけました。

self 感覚は **insula**, **non-self** 感覚は **inferior parietal** が関与していると思いますが、そのどちらかであるかを判断する際には、**posterior midline cortex (precuneus~PCC)** が重要になってくるのか と思います。

本研究では触れていませんが、今後の仮説として、**posterior midline cortex** は、「**switching hub**」のような機能をしているものと思われ、

self judgment のときには **insula** と、**non-self judgment** のときは **inferior parietal** との

「functional connectivity」が強まっているのかと推測します。
今後、「functional connectivity」について、検討していきたいと思います。fMRI
で、評価することが可能のようです。（前田貴記）

refer (Mirror neuron system, F5-7BA) and importantly the **precuneus** (this region
may be responsible to the “hub” or “**surveillance**” for judge on the Self/Non-self)

.....

Cortical areas related to the parietofrontal mirror system
responding to different types of motor acts.10-14 Yellow indicates transitive
distal movements; purple, reaching movements; orange, tool use; green,
intransitive movements; blue, portion of the superior temporal sulcus (STS)
responding to observation of upper-limb movements.4 IFG indicates inferior
frontal gyrus; IPL, inferior parietal lobule; IPS, intraparietal sulcus;
PMD, dorsal premotor cortex; PMV, ventral premotor cortex; and SPL,
superior parietal lobule.

.....

外界の自然からの入力

Filtering function in the thalamus,
Fusion of sensory inputs **照合 (Matching)**

同一知覚構成内の認知の**照合 (Matching)**

異種知覚間の**照合 (Matching)**

認知面： 外界からの知覚情報とイメージ・シエマとの**照合 (Matching)**

認知や想起にみられる**照合 (Matching)**

今の入力と昔の蓄え（過去と現在）との**照合 (Matching)**
記憶と情動

行動面における企図と遂行のチェック訂正にみられる**照合 (Matching)**

意識面における自己と他者との**照合 (Matching)**

思考の運動を意識の知覚（認知）に**照合 (Matching)** させる **思考面**

言語における抽象思考（認識）との照合（Matching）

このように 最高次元の照合は「言語的シンボル」との照合（Matching）に至る

外界の自然への出力 （詳しくは後述する、労働—社会—進化に言及）
行動面の照合（Matching）

意志の発動

PFC → 前部帯状回 → （能動的）高次運動野 → （意識的）運動野

Ic): Labour (労働) 人間 → 自然 → 社会

「自己意識」：（人は）自分を対象とする意識。自分で自分を自覚的に変革する可能性をもち得る。自己と他者とを照合させる？

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

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

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

この段階まで進んだ「意識」の内容は、動物一般→哺乳類→霊長類→ヒトへと進化するにつれて、漸次連続的に高等化する。①認知機能が高まり、その概念化/抽象化が可能となる、②運動性言語野が前連合野（前頭前野）内に発達し、社会集団生活を営む中で、サルがヒト化する過程で、条件反射第二信号系が獲得される。③外界または他中心 altro-centric の捉え方から自己中心 ego-centric の認識へ（おそらく頭頂葉⇄前頭葉の連合回路が関わる）、そして全体的・相対的事象の捉え方が可能となる。④脳の発達・進化に伴い、海馬→後連合野（&帯状回）→前頭前野へと認知・記憶の面での主要な活動中心が変容する（おそらく、探索活動や定位反射に関わる、θ波の形成・伝播が鍵となろう、

実験データとしての確たる根拠はないが)。⑤前頭前野の発達と、後連合野⇔前頭前野の相互的連絡、⑥大脳皮質を中心とする皮質内および皮質・基底核・視床・皮質を包摂して循環する、総合的、同時的、並列的、神経回路の機能的役割の飛躍的増大(図5, 8参照)、⑦ここで初めて、ヒトにおける自意識について考察し得る。すなわち、コミュニティ内での共同の作業と言語活動による交流を通じて、健康者と病者、あるいは、障害者と非障害者をともに受け入れて、長い時間をかけて築いてきた「ヒト特有の群れ」の特性である社会性が、前頭前野の活動により、その歴史的進化の蓄積の中で醸成される。

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

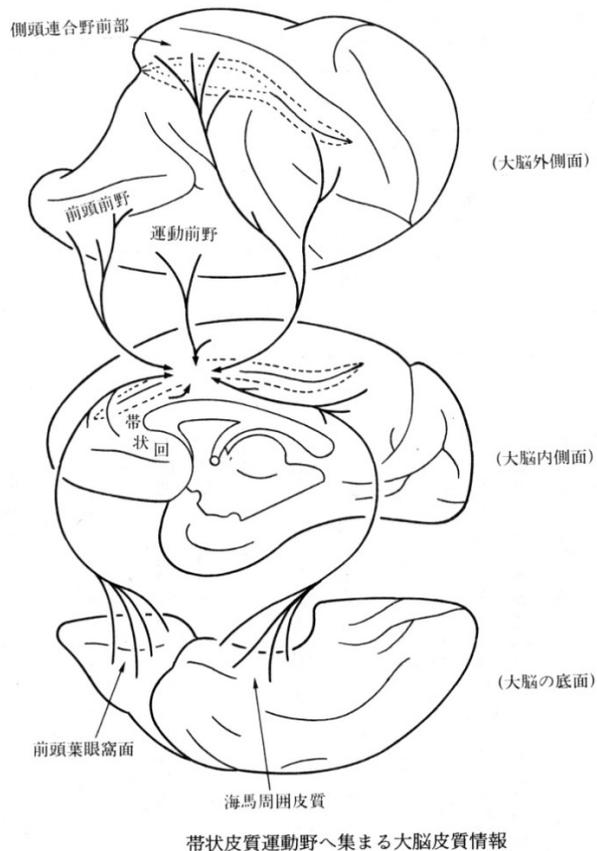
Cingulate cortex ant. and post.

Ant.and Post. Cingulate

前部帯状回 意欲、意志 自覚的・能動的運動、能動性、Will, 意

行動面における企図と遂行のチェック・訂正にみられる「照合 Matching」

および行動の準備にみられる順序、企図、発動、など



post.cingulate

.....

Anatomy of Self/Non-self

Insula

言語野一部 in connection with Broca area、自己意識？

Anatomy

The anterior insula is larger than its posterior insula. Most of the input to the anterior insular is derived from the basal part of the ventral medial nucleus in the thalamus and the central nucleus of the amygdala. Furthermore, the anterior insular also projects back to the amygdalas. The posterior insular, in contrast, is connected to areas in the primary and secondary sensory cortices. This region also receives input from the ventral posterior inferior in the thalamus via the spine. -

The insular cortex, sometimes called the insula, is integral to the experience of emotions, the processing of tastes, the memory of procedures, and the control of motor responses as well as interpersonal behavior.

Functions of the insular cortex

Risky decision making

The insular cortex seems to be intimately involved in decision making, especially when the outcomes are uncertain (e.g., Preuschoff, Quartz, & Bossaerts, 2008). That is, individuals often need to decide which of several alternatives to pursue. Occasionally, some of these options could potentially elicit a host of aversive outcomes. When individuals anticipate the possibility of potential adversities, the insular cortex seems to become especially activated (e.g., Critchley, Mathias, &

Dolan, 2001; Smith, Mitchell, Hardin, Jazbec, Fridberg, Blair, & Ernst, 2009). Indeed, anticipation of negative stimuli is regarded as one of the key functions of the insular cortex (e.g., Seymour, Singer, & Dolan, 2007).

Perhaps because of this anticipation of negative events, activation of the insula is correlated with risk aversion (e.g., Kuhnen & Knutson, 2005; Paulus, Rogalsky, Simmons, Feinstein, & Stein, 2003). Indeed, after lesions of the insular cortex, individuals prefer more risky options in gambling tasks-- that is, options in which the outcomes are less certain (Clark, Bechara, Damasio, Aitken, Sahakian, & Robbins, 2008). Presumably, when this region is activated, individuals become more sensitive to adverse possibilities, sometimes called a sensitivity to punishment. Risky alternatives, in which adversities are possible, thus seem less appealing.

Moral decision making

The insular cortex also seems to be involved in moral decision making. That is, in many instances, individuals need to decide between two alternatives. One alternative will increase equity. The other alternative will reduce equity but increase the aggregate resources. To illustrate, governments might need to decide whether to fund all schools, which improves equality, or only the schools that perform well, which can encourage performance on average but undermine equality.

As fMRI studies highlight, when activity in the insular cortex is elevated, individuals subsequently prefer the more equitable option (Hsu, Anen, & Quartz, 2008). Thus, the insular cortex seems to inhibit inequitable as well as risky decisions.

The Ultimate Game task has often been administered to assess these preferences towards the equitable distribution of resources. Typically, participants interact with another person who has been bestowed a sum of money. This person is then instructed to share a small amount of this money with participants. If participants reject the offer, neither they nor this person receive any of the money-- but the outcome is equitable. If participants accept the offer, the other person does retain most of the money and, hence, the outcome is not equitable.

Anxiety and neuroticism

Some researchers maintain that elevated levels of insular activation might vary consistently across individuals. That is, activation might be especially elevated in some individuals, across a range of settings. This elevated activation of the insula might coincide with neuroticism and anxiety disorders (Paulus & Stein, 2006). This premise is consistent with the findings that insular activation is associated with sensitivity to punishment and adversity.

To demonstrate, in a study conducted by Stein, Simmons, Feinstein, and Paulus (2007), a series of positive, neutral, and negative facial expressions were presented. Interestingly, in patients who report elevated levels of anxiety and neuroticism, both the amygdala and insular were especially sensitive to the emotional expressions. Similarly, Wright, Martin, McMullin, Sin, and Rauch (2003) showed that insula activity is elevated in individuals with phobias of small animals.

Furthermore, drugs that alleviate anxiety have been shown to suppress insula activity, as reviewed by Paulus and Stein (2006). An example is lorazepam, a benzodiazepine drug, which can curb panic and other forms of anxiety, but also reduces insula activity (Paulus, Feinstein, Castillo, Simmons, & Stein, 2005). This finding also aligns to the proposition that many anxiety disorders might coincide with elevated activation of the insula.

Bodily awareness

The insular cortex seems to be involved in awareness of bodily states (see Craig, 2009; see also Karnath, Baier, & Nagele, 2005), and this awareness also modulates physiological responses. For example, the insular seems to be involved in the awareness and sensation of pain (see Baliki, Geha, & Apkarian, 2009). Even imagining pain in the body activates the insula (Ogino, Nemoto, Inui, Saito, Kakigi, & Goto, 2007).

In addition to pain, many other bodily sensations activate the insula, such as warmth (Olausson, Charron, Marchand, Villemure, Strigo, Bushnell, 2005) and stomach distension (Ladabaum, Minoshima, Hasler, Cross, Chey, Owyang, 2001). These responses to bodily sensations can then affect physiological processes, such as regulation of blood pressure, especially during exercise and exertion (see Williamson, McColl, Mathews, Ginsburg, & Mitchell, 1999).

Motor control

In addition to representing bodily sensations, the insular cortex is also involved in motor control, such as eye movement, swallowing, the cardiac system (Williamson, McColl, Mathews, Ginsburg, & Mitchell, 1999), and speech (Dronkers, 1996). For example, the insular cortex is vital to facilitate the articulation of long, complex sentences (Borovsky, Saygin, Bates, Dronkers, 2007).

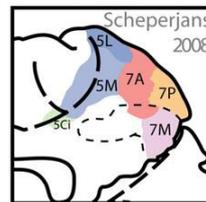
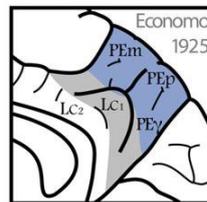
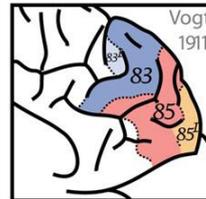
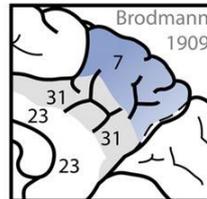
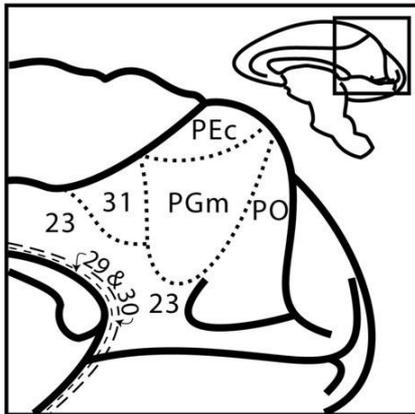
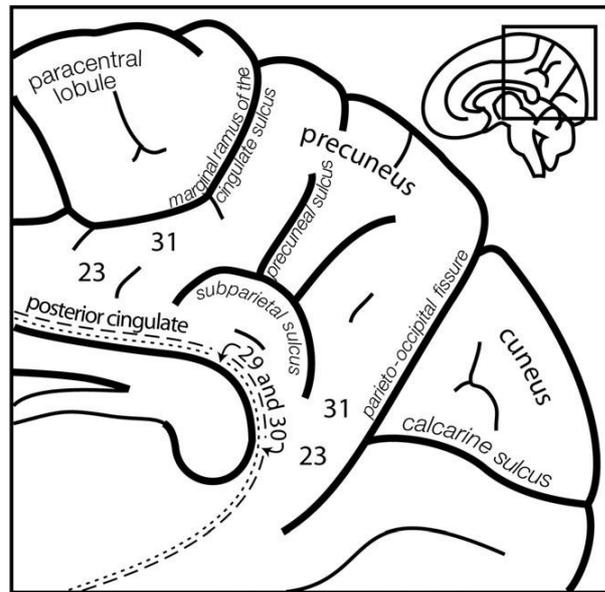
Precuneus

Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys
Daniel S. Margulies et al. 2009)

Evidence from macaque monkey tracing studies suggests connectivity based subdivisions within the precuneus, offering predictions for similar subdivisions in the human. Here we present functional connectivity analyses of this region using resting-state functional MRI data collected from both humans and macaque monkeys. Three distinct patterns of functional connectivity were demonstrated within the precuneus of both species, with each subdivision suggesting a discrete functional role: (i) the anterior precuneus, functionally connected with the superior parietal cortex, paracentral lobule, and motor cortex, suggesting a sensorimotor region; (ii) the central precuneus, functionally connected to the dorsolateral prefrontal, dorsomedial prefrontal, and multimodal lateral inferior parietal cortex, suggesting a cognitive/associative region; and (iii) the posterior precuneus, displaying functional connectivity with adjacent visual cortical regions. These functional connectivity patterns were differentiated from the more ventral networks associated with the posterior cingulate, which connected with limbic structures such as the medial temporal cortex, dorsal and ventromedial prefrontal regions, posterior lateral inferior parietal regions, and the lateral temporal cortex. Our findings are consistent with predictions from anatomical tracer studies in the monkey, and provide support that resting-state functional connectivity (RSFC) may in part reflect underlying anatomy. These subdivisions within the precuneus suggest that neuroimaging studies will benefit from treating this region as anatomically (and thus functionally) heterogeneous. Furthermore, the consistency between functional connectivity networks in monkeys and humans provides support for RSFC as a viable tool for addressing crossspecies comparisons of functional neuroanatomy.

Conclusion

While the resurgence of interest in the precuneus has generated novel research questions regarding high-level cognition (1–3), it would be erroneous to overattribute functional roles in the absence of clear evidence. The search for common denominators of these functions must be accompanied by efforts to delineate functional subdivisions based on anatomical evidence. We suggest that a more complete understanding of the potential involvement of the precuneus in a diverse array of clinical and psychiatric conditions, as well as a wide range of cognitive tasks, may benefit from the consideration of functional boundaries within the precuneus and also between the precuneus and posterior cingulate cortex. We propose that the subdivisions based on precuneal functional connectivity patterns observed in the human brain, which are related to tracing studies in the macaque monkey, can serve as initial markers for further investigation. We have shown that the precuneus and other areas within the PMC comprise a series of related but discrete regions that participate in distinct functional networks. This differentiation is especially important considering the rise of interest in the default-mode network, the posterior component of which is typically referred to as a single homogenous region, the “posterior cingulate/ precuneus.” The clear differentiation of the precuneus into 3 functionally relevant anterior-posterior subdivisions merits further attention in the evaluation of activation/connectivity loci within the region. Further work is needed to understand how the complexity of precuneus, and its interactions in several large-scale networks that have been preserved across species, relates to high-level processing in both humans and nonhuman primates.



言語 発展 抽象思考 (認知)

思考の運動を意識の知覚 (認知) に照合・統一・融合させる。

- # 1. 手 (腕) 道具の使用・作製・改良
- # 2. 発声器官 コミュニケーション 社会性
- # 3. 脳 精神機能 (知・情・意・想)

以上の三者共同を 個人の level のみならず 社会の level にも適応をひろげる。

動物の場合には、意識的・計画的な行動能力・行動様式は、神経系の発達に比例して、萌芽の形で認められる。つまり、哺乳類では、極めて高度の段階にまで達している。一般に、動物は人間との交渉によって、高度に進化した。今日の家畜は子供の「いたづら」の水準にある。

これらの発達基盤があつて、労働と共に / 労働のなかから 言語が生まれた。
抽象化段階の思考が可能となり、論理的整合性や構想を検討し得る照合機能 Matching

言語

高次の符号としての言語の“反射”概念への導入とその確立：第二信号系すなわち言語条件反射

直立二足歩行を獲得した高等霊長類の皮質運動領は、身体を支え歩行を可能にした下肢(脚)の領域 や locomotion の用具であることから解放され道具の作製を可能とした自由上肢(手)の領域が refine されて量質共に大きな発展を遂げる。かくして、道具を用いた労働を協同し行うことができるようになる。

新たな環境におかれて“活性化”したこれらの動物の脳皮質運動野は、種々の感覚による条件刺激によって“活性化”された感覚野の活動と相俟って動的に変化し、高度の構造をもった皮質に発達する。パブロフはこの事象を、脳皮質構成に関する「動的モザイク説」と名付け、皮質領内で興奮領域と抑制領域とが静的に定常化しているのではなく、その部位と範囲が瞬間、瞬間ダイナミックな変化をすることで説明している。この段階まで発達した脳皮質内において、多種多様な感覚刺激の組合せ (cross-matching) による条件反射が形成され、これらの条件刺激を符号として認識するというコミュニケーションの基盤を生みだされ、社会集団のなかで労働するという過程で信号が複雑化してきた。パブロフは「人間が社会的になってきた所にはじめて質的に異なった機能—言語機能系が生じた」と言っている。すなわちコミュニケーションの最高に発展した形態が言語による交流である。なお、後述するように、これらの各段階の底流にあるものは「遺伝子の変化が生みだすその複雑化」である。

最も高度に発達した脳髓をもつヒトにおいては、脳新皮質の発達に伴い高度な符号の認知が可能になり、伝達事項の複雑化とともに内容が概念化し抽象化した結果として感覚性言語領(ウェルニッケ領野、ここで言語の意味・内容が理解される)が後連合野内に形成される。さらに、環境からの刺激をうけて後連合野内の皮質活動は活発になり、皮質間に発達した神経回路(皮質皮質間結合)を用いて一層脳の発達が促がされ、前頭葉内に運動性言語領野(ブローカ領野、ここで言語の内容が構築され能動的に表現される)が形成されるに至る。このように言語は、動物間の単なるコミュニケーションの手段として成立し発達したものであるが、進化論的にみて個体が環境との接触(相互作用)の中で高度の「条件反射系」を使って思考内容を表現し、抽象化した概念を客観的方法をもって世代間を超えて継承できる手段として発達してきた。これがすなわち、人間社会においてのみにみられる、文化、文明の世代間を超えた継承の基盤である。

ここで、以上の文脈の中で話題にされてきた条件反射と言語の関係について整理してみたい。一般の動物は、一つの無条件反射系と一つの条件反射系の二つしかもっていない。これに反して、ヒトは三つの高次神経系、すなわち、一つの無条件反射系と二つの条件反射系をもっている。一つの無条件反射系とは、皮質下領域にみられる反射あるいは「本能」の体系を言い、二つの条件反射系とは、 脳皮質にある第一信号系あるいは感覚信号系と第二信号系あるいは言語信号系を言う。第二信号系は、系統発生的にみて、ヒトがサルのような動物段階から社会的集団生活を営むように進化していく過程で獲得した条件反射活動であると考えられる。

このように、動物とくに高等動物の行動は条件反射で構成されている。条件刺激となるものは動物ではすべて具体的な自然の事象であるが、ヒトでは言語が条件刺激となって信号系に加わる。パブロフは言語を第二信号系と名付け、動物とヒトに共通な基礎的な信号系を第一信号系とよんで区別した。言語が条件刺激となって働くとき、それは具体的な自然の事象を表示し、信号の信号として働くのであって、第一信号系とは性質を異にしている。第二信号系は「言語条件反射」とよばれることもあるが、パブロフ学説にしたがえば、条件反射の一種にすぎないのではなく、第一信号系とは質的に異なる高次の信号系なのである。ヒトを含む高等動物では、無条件反射の中枢は大脳皮質下から脊髄にあり、第一信号系の中枢はひろく大脳皮質に形成される。第二信号系は新皮質、とくに言語機能に関係する連合野にその中枢の座があるとされている。

以上は **脳と神経—分子神経生物学入門**(金子章道、川村光毅、植村慶一編、共立出版株式会社、1999 発行)

拙論 条件反射と高次機能(Conditioned reflex and higher functions of CNS) より

Corollary discharge 随伴発射 and Efference copy エフェレンス・コピー

Schizophrenia(SCZ 統合失調症)—as a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with sensory systems of consciousness.

I. Feinberg and M. Guazzelli in the British J. of Psychiatry 174(1999) 196-204
SCZ is a disorder of thinking.

An efference copy is used to generate the predicted sensory feedback (corollary discharge) which estimate the sensory consequences of a motor command (top row). The actual sensory consequences of the motor command (bottom row) are used to compare with the corollary discharge to inform the CNS about external actions.

[Br J Psychiatry](#). 1999 Mar;174:196-204.

Schizophrenia--a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness.

[Feinberg I](#), [Guazzelli M](#).

Department of Psychiatry, University of California, Davis, CA, USA.

BACKGROUND:

In spite of intensive research, no causal anatomical lesion has been found in schizophrenia. It may instead be caused by malfunctioning circuits in the corollary discharge, feed forward (CD-FF) systems of thought.

統合失調症は、脳内の(局所的)な部位障害ではない。それは思考する際にみられる、随伴発射とフィードフォワードネットワーク(CD-FF)における神経機能回路の障害に起因するようである。

用語の定義 feed forward (CD-FF)

: 一方的に信号が伝わる神経回路をフィードフォワードネットワークとよぶ。この上での発火活動を伝播と考える。このフィードフォワードネットワークとは違って、信号の伝わり方に方向性が無く、全結合で(または一定確率でランダムに)つながっているシステムはリカレントネットワークとよばれる。

AIMS:

To integrate with the CD-FF hypothesis recent data showing that subcortical motor systems participate in thinking.

METHODS:

We review CD-FF concepts in relation to recent evidence that 'motor' brain structures participate in cognitive processing.

RESULTS:

Malfunctioning of CD-FF systems that integrate thinking and consciousness could produce auditory hallucinations, delusions and disorganised thought.

Jackson (1958 in Selected Writings of HJ)'s proposal of "thinking": complex motor act. 考えるということは複雑な連続的運動行為である。Conserve and utilize the computational and integrative mechanisms evolved for physical movement. Corollary discharge and feed-forward (CD-FF) are integrative mechanisms that prepare neural systems for the consequences of self-initiated action. In the motor systems of thought, they would act to distinguish self-produced from externally-stimulated events in consciousness.

随伴発射とフィードフォワードネットワーク(CD-FF)は、自分のイニシアチブでなされた行為の結果に対する神経システムを準備する統合的なメカニズムである。

Circuit malformation rather than anatomical defect in a specific area

Inter-connections of the anterior and posterior association corticies, evolution,
.....

An efference copy is used to generate the predicted sensory feedback (corollary discharge) which estimate the sensory consequences of a motor command (top

row). The actual sensory consequences of the motor command (bottom row) are used to compare with the corollary discharge to inform the CNS about external actions.

Sommer, M. A. and Wurtz, R. H. What the Brain Stem Tells the Frontal Cortex. II. Role of the SC-MD-FEF Pathway in Corollary Discharge. J. Neurophysiol. 91, 1403-1423, 2004

論文の背景

私たち人間や動物は日常的に動きまわっています。動くとき周りの環境と自分との関係が変わり、感覚される内容も変化します。例えば、目の前にあるコーヒーカップの位置は目を動かすと、網膜の別の場所に投影され、視覚野の別の場所に送られます。目と頭を動かすときには、その両方の動きにより、網膜に映し出される像が動いてしまいます。日常生活の中で、目や頭を動かしたために網膜の像が動いても、コーヒーカップが動いたと感じません。これは、目や頭を動かしたことを脳はあらかじめ知っていて、網膜の像の動きを脳が取り消しているからです。網膜像の動きは目や頭が動くと同時に発生しますから、目や頭が動いた後で感覚系が動いたという情報を受け取ったのでは間に合いません。そこで、目や頭が動く前に、運動系から感覚系にこれから目や頭をどう動かすかを知らせる情報が送られます。このような神経系の働きに伴う神経細胞活動を**随伴発射**(Corollary Discharge)と呼んでいます。

この論文は、このような随伴発射を扱っています。研究の対象として選ばれたのは「[注意のスポットの広がり](#)」で紹介した上丘(じょうきゅう)と、上丘と連絡する視床(ししょう)の背内側核(はいないそくかく)、前頭眼野(ぜんとうがんや)です。上丘は大脳の奥(中脳)にあり、視覚情報を目の網膜や視覚野などから受け取り、脳幹にある眼球運動制御の神経核に信号を送り出しています。目をどの方向にどのくらい動かすかの情報は前頭葉にある前頭眼野と呼ばれる領域から受け取ります。前頭眼野は、視覚情報を受け取り、視線を向ける目標を選択するプロセスに関与します。前頭眼野に弱い電流を流すと目が動きます。一方、視床の背内側核は、上丘からこれからどんな眼球運動するかという情報を受け取り前頭眼野へもどします。視床は、大脳と中脳の間にある間脳にあり、大脳皮質と中脳以下の神経組織、大脳皮質—大脳皮質間の中継点の役割を果たしています。

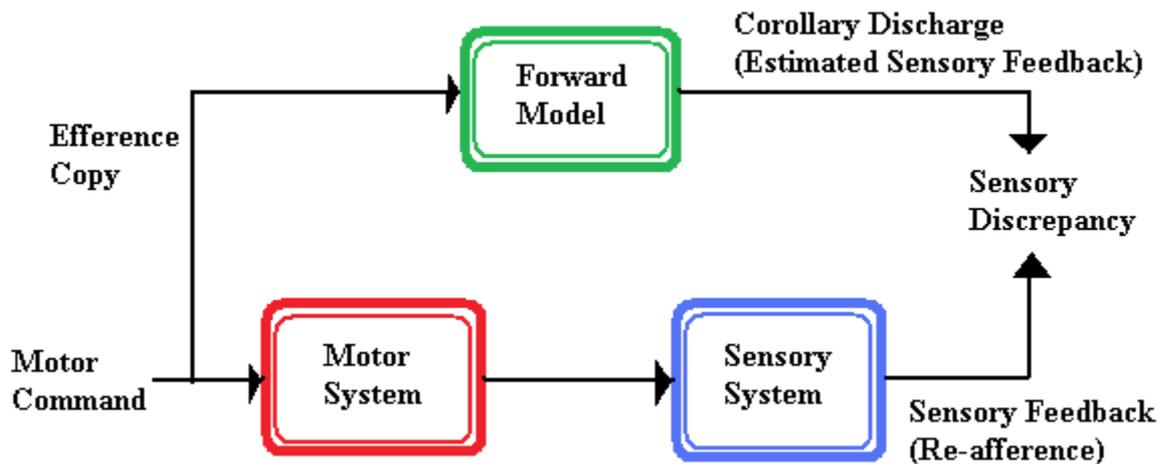
Efference copies are created with our own movement but not those of other people. This is why other people can tickle us (no efference copies of the movements that touch us) but we cannot [tickle](#) ourselves (efference copies tell us that we are stimulating ourselves). An **efference copy or efferent copy** is an internal copy of an outflowing (*efferent*), movement-producing signal generated by the [motor system](#).^[1] It can be collated with the (reafferent) sensory input that results from the agent's movement, enabling a comparison of actual movement with desired movement, and a shielding of perception from particular self-induced effects on the sensory input to achieve perceptual stability.^[1] Together with [internal models](#), efference copies can serve to enable the brain to predict the effects of an action.^[1] **An equal term with a different history is *corollary discharge*.**^[2]

これから行う運動を感覚系に知らせる

Sommer, M. A. and Wurtz, R. H.

What the Brain Stem Tells the Frontal Cortex. II. Role of the SC-MD-FEF Pathway in Corollary Discharge. J. Neurophysiol. 91, 1403-1423, 2004 (March)

Efference copies are important in enabling motor adaptation such as to enhance gaze stability. They have a role in the perception of self and nonself [electric fields](#) in [electric fish](#). They also underlie the phenomenon of [tickling](#).



An efference copy is used to generate the predicted sensory feedback (corollary discharge) which estimate the sensory consequences of a motor command (top row). The actual sensory consequences of the motor command (bottom row) are used to compare with the corollary discharge to inform the CNS about external actions.

A motor signal from the [central nervous system](#) (CNS) to the periphery is called an *efference*, and a copy of this signal is called an efference copy. Sensory information coming from [sensory receptors](#) in the [peripheral nervous system](#) to the central nervous system is called *afference*. On a similar basis, nerves into the nervous system are [afferent nerves](#) and ones out are termed [efferent nerves](#).

When an efferent signal is produced and sent to the [motor system](#), it has been suggested that a copy of the signal, known as an efference copy, is created so that exafference (sensory signals generated from external stimuli in the environment) can be distinguished from reafference (sensory signals resulting from an animal's own actions).^[3]

This efference copy by providing the input to a forward [internal model](#) is then used to generate the predicted sensory feedback that estimates the sensory consequences of a motor command. The actual sensory consequences of the motor command are then deployed to compare with the corollary discharge to inform the CNS about how well the expected action matched its actual external action.^[4]

[\[edit\]](#) Corollary discharge

Corollary discharge is characterized as an efference copy of an action command used to inhibit any response to the self-generated sensory signal which would interfere with the execution of the motor task. The inhibitory commands originate at the same time as the motor command and target the sensory pathway that would report any reafference to higher levels of the CNS. This is unique from the efference copy, since the corollary discharge is actually fed into the sensory pathway to cancel out the reafferent signals generated by the movement.^[3] Alternatively, corollary discharges briefly alters self-generated sensory responses to reduce self-induced desensitization or help distinguish between self-generated and externally generated sensory information.^[5]

CD-FF, Schizophrenia

Schizophrenia--a disorder of the corollary discharge systems that integrate the motor systems of thought with the sensory systems of consciousness.

[Feinberg I, Guazzelli M.](#)

[Br J Psychiatry.](#) 1999 Mar;174:196-204.

Source

Department of Psychiatry, University of California, Davis, CA, USA.

Abstract

BACKGROUND:

In spite of intensive research, no causal anatomical lesion has been found in schizophrenia. It may instead be caused by malfunctioning circuits in the **corollary discharge, feed forward (CD-FF) systems** of thought.

AIMS:

To integrate with the CD-FF hypothesis recent data showing that subcortical motor systems participate in thinking.

METHODS:

We review CD-FF concepts in relation to recent evidence that 'motor' brain structures participate in cognitive processing.

RESULTS:

Malfunctioning of CD-FF systems that integrate thinking and consciousness could produce auditory hallucinations, delusions and disorganised thought.

CONCLUSIONS:

We hypothesise that the **pathophysiology of schizophrenia lies in integrative circuits of basal ganglia, thalamus and frontal cortex.** Fruitful research directions would include elucidation of CD-FF circuits at even higher brain levels, the behaviour of these circuits during dreaming, and their responses to late maturational events including synaptic elimination.

Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations?

[Ford JM](#), [Mathalon DH](#).

[Int J Psychophysiol](#). 2005 Nov-Dec;58(2-3):179-89. Epub 2005 Aug 31.

Source

Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.
judith.ford@yale.edu

Abstract

Failure of corollary discharge, a mechanism for distinguishing self-generated from externally generated percepts, has been posited to underlie certain positive symptoms of schizophrenia, including auditory hallucinations. Although originally described in the visual system, corollary discharge may exist in the auditory system, whereby signals from motor speech commands prepare auditory cortex for self-generated speech. While associated with sensorimotor systems, it might also apply to inner speech or thought, regarded as our most complex motor act. In this paper, we describe the results of a series of studies in which we have shown that: (1) event-related brain potentials (ERPs) can be used to demonstrate the corollary discharge phenomenon during talking, (2) corollary discharge is abnormal in patients with schizophrenia, (3) EEG gamma band coherence between frontal and temporal lobes is greater during talking than listening and is disrupted by distorted feedback during talking in normals, and (4) patients with schizophrenia do not show this pattern for EEG gamma coherence. While these studies have identified ERPs and EEG gamma coherence indices of the efference copy/corollary discharge system and documented abnormalities in these systems in patients with schizophrenia, we have so far had limited success in establishing a relationship between these neurobiologic indicators of corollary discharge abnormality and reports of hallucinations in patients.

Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia.

[Ford JM](#), [Mathalon DH](#), [Whitfield S](#), [Faustman WO](#), [Roth WT](#).

[Biol Psychiatry](#). 2002 Mar 15;51(6):485-92.

Source

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305-5550, USA.

Abstract

Background: Communication between the frontal lobes, where speech and verbal thoughts are generated, and the temporal lobes, where they are perceived, may occur through the action of a corollary discharge. Its dysfunction may underlie failure to recognize inner speech as self-generated and account for auditory hallucinations in schizophrenia.

Methods: Electroencephalogram was recorded from 10 healthy adults and 12 patients with schizophrenia (DSM-IV) in two conditions: talking aloud and listening to their own played-back speech. Event-related electroencephalogram coherence to acoustic stimuli presented during both conditions was calculated between frontal and temporal pairs, for delta, theta, alpha, beta, and gamma frequency bands.

Results: Talking produced greater coherence than listening between frontal-temporal regions in all frequency bands; however, in the lower frequencies (delta and theta), there were significant interactions of group and condition. This finding revealed that patients failed to show an increase in coherence during

talking, especially over the speech production and speech reception areas of the left hemisphere, and especially in patients prone to hallucinate.

Conclusions: Reduced fronto-temporal functional connectivity may contribute to the misattribution of inner thoughts to external voices in schizophrenia.

BACKGROUND:

Communication between the frontal lobes, where speech and verbal thoughts are generated, and the temporal lobes, where they are perceived, may occur through the action of a corollary discharge. Its dysfunction may underlie failure to recognize inner speech as self-generated and account for auditory hallucinations in schizophrenia.

METHODS:

Electroencephalogram was recorded from 10 healthy adults and 12 patients with schizophrenia (DSM-IV) in two conditions: talking aloud and listening to their own played-back speech. Event-related electroencephalogram coherence to acoustic stimuli presented during both conditions was calculated between frontal and temporal pairs, for delta, theta, alpha, beta, and gamma frequency bands.

RESULTS:

Talking produced greater coherence than listening between frontal-temporal regions in all frequency bands; however, in the lower frequencies (delta and theta), there were significant interactions of group and condition. This finding revealed that patients failed to show an increase in coherence during talking, especially over the speech production and speech reception areas of the left hemisphere, and especially in patients prone to hallucinate.

CONCLUSIONS:

Reduced fronto-temporal functional connectivity may contribute to the misattribution of inner thoughts to external voices in schizophrenia.

.....

運動の「ゲシュタルト」—運動・意欲・評価

総体としてみた運動発現のシステム 拙著 38節より

大脳皮質から脊髄に至る運動下行系の幹線神経回路を考察する。

視・聴覚系入力によって運動系に刺激が加わり、テンポとリズムがヒトの身体内に発現する。発生学的にみると、線条体／間脳→脳幹→脊髄のルートが始めに歩行もしくはプリミティヴな踊りのような身体の活動として歩行機構と結びついた形で発生し、辺縁系・情動系により駆動され、感情移入された情動の昇華の源が見い出されることになる。実際、尾状核の視覚性記憶ニューロンは、運動の報酬スケジュールによって強く修飾されることが示されている[Kawagoe et al.,1998]。サルを用いたこの実験は、最初に視野の中心部を注視させておいて、光を視野の上、下、左、右にランダムに点灯させて眼球運動を起こさせ、

この際の大脳基底核ニューロンの活動を記録するものである。この時、或る特定の方向に眼球を動かした（外眼筋を自己の意志により活動させた）時のみ甘いジュースという報酬が与えられる。

視空間認知に価値判断（動機）がリンクし、大脳基底核が関与して運動系へ変換される

この実験のパラダイムは、視覚系が空間を認知し、価値判断や動機とリンクさせて運動系に変換する時、どのように大脳基底核のニューロンが関与しているかを調べようとしたものである。この大脳基底核領域は、扁桃体から情動系の入力、またさらに新奇物体に対する意欲的行為に関与する中脳の黒質からのドーパミン入力が、終止する場所である。

実験結果は以下のようなものである。すなわち、この領域のニューロンは、サルが、形象を自己にとって意味のある空間内に認知し、その方向に向かって意欲的に行動を開始したときに活動し、大脳基底核（実験として尾状核を用いた）は報酬を期待することによって動機づけを評価し、その結果眼球を動かすという運動系の決定に関与していることを示すものであった。

報酬期待時における前頭前野ニューロンと大脳基底核ニューロンの活動性の違い

これに関連して触れておきたいこととして、このように尾状核では、報酬が予知され、期待されたときに、ニューロンの活動性が全体として（底上げされた形で）上昇するが、これに対して、前頭前野外側部のニューロンは動機によって全体的に活動性が上昇するのではなく、条件／状況に応じて弁別性が高まるという結果が同じく彦坂グループ [Lauwereyns et al., 2002; Kobayashi et al., 2002] によって明らかにされている点である。

注]：

線条体・上丘・眼球運動などの関連事項について重要な諸点を記述しておく。上丘または視蓋は両生類や爬虫類など大脳新皮質が未発達の動物でとくに発達している。上丘は明瞭な層構造をなしており、網膜からの視覚入力を表層に受けるが、哺乳類においては、大脳新皮質全領域から強力な投射をその全層に受ける (Konno, 1979)。大脳基底核（とくに黒質）(Hikosaka and Wurtz, 1985a,b)、小脳室頂核 (Hirai et al., 1982)、三叉神経核 (Ogasawara and Kawamura, 1982)、脚橋被蓋核 (ACh 作動性、Beninato and Spencer, 1986) からの入力も受けている。上丘は外界からの視覚、聴覚、体性感覚などの刺激源に対して眼球や頭部や胴体に向ける指向運動ないし定位行動、とくに指標を注視するための素早い眼球運動であるサッケード運動を制御するための中枢とされている。上丘は GABA 系の伝達物質を介して線条体－黒質系から強力な抑制性入力を受けており (Hikosaka and Wurtz, 1985a,b)、また上丘中間層に存在するニコチン型アセチルコリン受容体 (nAChR) の活性化によって、視覚（おそらく他種感覚も）信号を運動出力に変換する過程で反応時間を短縮させて注意行動の制御に関わっていると考えられる (伊佐, 1999、参照)。眼球運動や覚醒・睡眠に関わる形態学的基礎研究として、視蓋網様体路 (tectoreticular tract) の構成について発表 (Kawamura et al., 1974) してから 30 年を経るが、この間、眼球運動（サッケード、滑動性追従眼球運動、視運動性眼球運動、前庭性眼球運動、輻輳性眼球運動）とくにサッケードの研究は著しく発展した。詳しくは加瀬 (2000) による総説を参照されたい。

情動報酬系が大脳皮質言語系の段階にまで進む

ここでコメントしておくが、彦坂らはサルを用いた実験で、手足や体幹など全身的運動を調べているのではなく、眼球運動としての外眼筋の活動に代表させて、認識や動機づ

けによって行動がコントロール（制御）されるか否かを調べているのである。これは実験データを得る際のニューロンの背景の活動による乱れ、いわゆる「雑音」、を除去して観察する点で優れた手法である。既に、中脳ドーパミン系の大多数のニューロンは、報酬期待性の視覚性のみならず聴覚性の刺激に対しても相動性(phasic)の発火（活動）を示すというデータが得られており、情動報酬の過程と接近行動の学習に関わっていることが知られている[Schultz et al.,1997; Schultz, 1998]。従って、線条体内に聴覚性記憶ニューロンも同様に存在し、情動に関わる系によって（リズムを持った運動としての、たとえば演奏を含む）行動が強く影響されると推察される。このように考えると、視覚系における形や色の表現に類似した脳内機構、すなわち言語の発音（語ること）の機構とは異なるニューロンのコントロールセンターなるものが、聴覚系における音の表現にも存在するように思われる。もっとも、このコントロールセンターを特定するためには、なんらかの響き（振動）が、何を根拠としたときには言語として、また別のときには言語とは異なるものとして発現するかを明確にする必要がある。果して人間は、どのような振動形態を言語と呼ぶのであろうか？

このように、大脳皮質とくに新皮質が発達した動物—哺乳類—の段階になると、その動物の脳髄には、リズム・テンポの表現に加えて、動と静、速と遅、長と短、さらに美と醜、純と不純、協和と不協和など対比的関係を持った質的に発展した表現方法が発現されるような機構が形成されてくると考えられる（上記のリズム認知における2つの異なる数比系を参照）。最も上位にある大脳新皮質はこのプロセスの中で下位の線条体の運動を中心とした並列系（上述、8節）ループの中でこの系をコントロールする役目を演じる。聴覚領、視覚領の持つ知覚、認知、認識記憶のシステムは上にみたように、言語系（第二信号系の確立）と結びついて、後連合野の内より高い段階に昇り、それが背側路および腹側路を通り、前頭葉、とくに前頭前野に伝わり、そこで文脈の中に含蓄されている意味内容(connotation)の変換ないし組み換えを起こして、運動系をゆり動かす。このレベルのリズム、テンポは美的な芸にも達し得るものでテンポ・ルバート(tempo rubato)、すなわち時間のゆるぎの世界も範疇に収め得るものとなる。

随意運動系と不随意運動系に認知・情動系を包括する「運動のゲシュタルト」

前に彦坂ら(1999)のまとめた図（9節の図19）を示したが、ここで強調して置きたいことは、感覚性言語野と結びついた受動的な認知と情動表現が、運動性言語野と関わりをもつ能動的な情動行為と結びついて、その結果この前頭前野内で「組み換え処理」がなされ、然る後に情報が前補足運動野に伝えられ、次いで意欲に関わる帯状回（帯状皮質運動野前部および後部）との結びつきをもった補足運動野(supplementary motor area)、そして第一次運動領（4野）へと興奮が入力され、錐体路系が作働される点である。

やや詳しくなるが、前補足運動野から補足運動野を介して第一次運動領への神経回路の間に間接的に腹側および背側運動前野(ventral and dorsal premotor areas)が関与していることは留意すべき点である（丹治、1999）。なお、4野以外の広い範囲の皮質領域からも皮質下の運動系組織である線条体への投射が存在する（動物が高等になるにつれて運動系関連皮質以外のところからも投射されるようになる）。

この線条体運動系は他に小脳系、網様体系の「不随意運動系システム」をも含めて錐体外路系と呼ばれ、全体的な身体的なバランスを統御・調節的に司るところである。言葉を換えていえば、「運動系のゲシュタルト機構」といえよう。このように運動系は単に随意運動を司る錐体路系のみでなく、上述の高次運動野といわれる運動関連野皮質および大脳基底核を中心とする大脳皮質・線条体路、黒質・線条体路、腹側被蓋野・側坐核路、扁桃体遠心路（視床下部、側坐核、中隔核などへ線維を送る）と密接に関連しているので、芸術や思索に結びつく高次神経活動、すなわち、精神活動を研究する際にこの点を含めて総

括的に考案することは重要な視点である。

付言すれば、ピアノやヴァイオリンを学習するタイプのいわゆる「体で覚える技術的性質をもった」記憶の習得は小脳・脳幹を中心になされており、その学習の習熟のプロセスは視床運動核(VA, VL)を介して順次大脳皮質の運動関連皮質に伝えられるものである。複雑なことに VA/VL 核には小脳から小脳核を介して興奮性入力、また大脳基底核から淡蒼球(内節)を介して抑制性入力情報が情報として集まって来る。しかし、この2つの入力系は互いに独立に処理されていると考えられ、両者が1つの視床ニューロンに収束することは稀である[Ilinsky and Kultas-Ilinsky, 1984]。

さらに視床一皮質投射にもこの独立性はおおよそ維持されており、主として、大脳基底核からの信号は VA/VL を介して補足運動野に、小脳からの信号は VPLo を介して運動野および VLm を介して運動前野に送られるとされてきた[Schell and Strick, 1984]。この見解は大筋で正しいが、細かいところではなお議論の余地が残されている。すなわち、その後のマテリらの研究によれば、従来の補足運動野はさらに F3(固有の補足運動野、SMA-proper)と F6(前補足運動野、pre-SMA)との独立した2つの領野に区別されるが、両領野ともに淡蒼球からも小脳からも入力を受けるという(Matelli et al., 1995)。

このように、小脳系と線条体系(または大脳基底核)系とは独立性が強く、大脳皮質を介する回路で結びついていると考えられてきたが、2つの錐体外路運動系はシナプスを超えて直接的につながっていることが、最近のラット(Ichinohe et al., 2000)およびサル(Hoshi et al., 2005)を用いた研究で明らかにされた。とくに、Hoshiら(2005)は赤毛ザルの基底核である、被殻と淡蒼球に狂犬病ウイルスを微量注入して、超シナプス性逆行性に標識される神経細胞を歯状核を主とするすべての小脳核に認めることにより、霊長類において小脳-基底核投射がかなりの強さで存在することを証明した。この発見の意義は大きく、「能動性」高次機能の新しい展開の基礎となるであろう画期的な仕事として注目される。

教師ありの学習と強化学習の補完作用

今後より詳細にされるべき点であるが、やや大胆に概説すれば、小脳系と大脳基底核系という運動に関する2つの神経回路は異なる機能を備えており、互いに補完しつつ円滑な運動を保証していると言えよう。すなわち両組織とも運動性入力の他に外界からすべての感覚様態の入力を受けているが、その処理方法はそれぞれ異なり、小脳系では入力と出力との関係がいわば関数的に与えられていて、それを下オリーブ核という教師の助けを借りて学習することにより、個々の運動の学習・制御に関わっている。他方、大脳基底核系では入力と出力との間に明らかな対応関係は与えられておらず、幾つかの運動を逐次的に順序よく組み合わせ、多重に表現されている脳内のネットワークを使って、出力が扁桃体回路によって評価され、黒質ドーパミン細胞によって強化されることによって学習が行なわれる(図65)。

「教師ありの小脳系学習、supervised learning」では、実際の出力が入力に正しく対応していて、教師からの信号によって補正・修正されて、誤差がゼロになるように学習が行なわれるのに対して、「強化方式の大脳基底核系学習、reinforcement learning」では、実際に出してみた出力に対する評価を示す報酬信号(ドーパミン)が与えられ、これをなるべく大きくするよう探索するという学習形式をとっている。実際には、この相異なる2つの学習モジュールに対しては視床-大脳皮質系が等しく関与している。この大脳皮質系の学習形式は、知覚情報の抽出やワーキングメモリーで示されるように、シナプス前線維の伝える入力信号がシナプス後細胞を同時的に興奮させたとき、両ニューロン内の周波数の同期(synchronization)を起こして、そのシナプスは強化される、すなわち伝達効率が高まる、というHebb型のシナプス可塑性を持つニューロンが、これまで見てきたような複雑かつダイナミックな皮質・皮質間結合の回路網を形成していることと深く関係している[Hebb, 1949]。このシナプス結合の可塑的变化によって、認知・行動機能の基礎である反応選択性

が学習される（「教師なしの大脳皮質系学習、unsupervised learning」）。このように、小脳や基底核は大脳皮質とループ回路を形成することによって、運動制御だけでなく多様な認知機構に関わっている。さらに、このシナプスの伝達効率を持続的に変化させ、それを永続化させて、シナプス結合の強さを構造的に変化させることで知られる長期増強(LTP)や長期抑圧(LTD)は、可塑性とくに発達期のその基礎メカニズムであると考えられている。

多重表現仮説

現在、この大脳皮質・大脳基底核系の系列学習における学習・制御に関する研究は彦坂グループによって「多重表現仮説」という形で提案され、見事な実験的証拠が提出されている(Hikosaka et al., 1999; 中原ら, 2000a, 2000b; 坂井, 2000; 彦坂ら, 2003)。その骨子は、大脳皮質・基底核系の前頭前野ループと運動ループという複数のループが、それぞれ異なる座標系を使って系列を学習し、これらが同時に並行して逐次系列課題（注：参照）の遂行に寄与し、ドーパミン細胞による報酬系の信号がこの学習強化に使われるというものである。

以上見たように、これまで中枢神経系内における運動、認知、情動などの機能について、領域的に個々に調べられ、それらが互いに連絡しあって「複雑な神経回路網を形成する」と表現されてきた。最近はこの機能的に異なる神経回路が並列的かつ多重的に活動するとされ、脳内情報はこのような多数のニューロンの集団が動的に興奮し、それらが時空間パターンとして、またシステムとして、表現され処理されると説明されるようになった。そして、運動系、認知系、情動系などそれぞれの系が特性と仕組みを持っており、生理実験の所見結果を踏まえて神経回路網のモデルを用いて、脳を数理科学的に研究する分野が開拓され、注目されている。銅谷ら (Doya, 1999 ; 銅谷ら, 2000) はこれまで明らかにされた大脳皮質、大脳基底核、小脳、視床の機能について、これら領域間の並列的なループ回路を解析し、脳の高次学習機能を統合的に捉えるべく仮説を提唱し、実証しようとしており、将来が期待される。

注1：逐次系列課題（2 x 5 課題、彦坂ら）について。「ハイパーセット」と呼ばれる5つの「セット」を一定の順番で並べた逐次系列が1つの実験単位となる。個々のセットでは、縦横4 x 4 枠の16個のボタンのうち2つが点灯する。被験者は、それを見て、決まった順番でそのボタンを押す。その正しい順番を試行錯誤で見つけねばならない。1セット正答する毎に次のセットが点灯し、5セット（2 x 5=10のボタン）正答するとハイパーセットが1試行成功となり報酬を得る。サルは1日に10-20個のハイパーセットを経験するが、その半数は毎日同じもので、半数は新しいものである。サル脳ではニューロン活動を記録することにより、ヒトではfMRIを用いて調べられた。（中原ら, 2000b より）。

注2：記憶について簡潔にまとめておくと、このように、① “体で記憶する、「如何」に関する知識、 knowing how [Ryle, 1949]、でそのやり方の知識を指して、内容を意識的に想起できない学習された技能の記憶で、手続き記憶 procedural memory”と言われる、小脳を主役とする（36節参照）、脳幹・小脳・視床・線条体・（大脳）の系が関わるものと、② “頭で記憶する、「何」に関する知識、 knowing what [Ryle, 1949]、で事柄の知識を指して、イメージや言語として意識的に想起することが可能である、その内容を陳述できる記憶で、陳述記憶または宣言的記憶（declarative memory）”と言われる海馬体（海馬台、アンモン角、歯状回の総称）を軸として大脳皮質（・線条体）・間脳や脳幹の神経回路網が関わるものとの2種の記憶回路が調和して働いていると考えられている。

陳述記憶はさらに、a) 個人の生活史の記憶である、エピソード記憶（episodic memory：when, where, who, what, how など時間的・空間的に定位されるもの）と b) 言

語、概念、事実などに関する組織化された記憶である、意味記憶（semantic memory：教科書的・辞書的な一般的なもの）とに分けられている。エピソード記憶においては、大脳皮質後連合野→嗅周野・嗅内野一貫通線維束→海馬体（歯状回→CA3→CA1→海馬台）→嗅内野→後連合野という回路内を感覚情報が伝達/処理されて、長期記憶として貯蔵される。他方、意味記憶においては、皮質連合野内の皮質間伝達が主たる役割を演じている。このように、それぞれの記憶の内容やその過程に関わる脳内基盤は同じではない。因みに、手続き記憶や陳述記憶という用語は人工知能の分野で生まれた概念であろう。

演奏家の脳がもつ自動修正機構

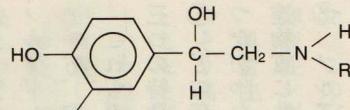
一方、鳥海、丸山らの最近のコンピュータ解析による研究（未発表）によれば、演奏家としてのトレーニングを積んだ人々の演奏においては、同じ8分音符で示された個々の記号の長さが、楽曲の中の位置的状況により（音程の変化、リズム、ハーモニーなど）メトロノーム時間のようにすべてが厳格に同じ長さの時間で演奏されるのではなく、少しずつ長短の差（ズレ）が生じる。コンピュータ演奏などにみられる機械的に時間の長短を正確に乱さずに音を出すという演奏法とは違った美しい演奏が人によってなされるときは、「完全な時間同一性（正確な時間比率）」ではなく、個性あるゆらぎの変異がみられる。しかもこの変異は、演奏者が可能な限り正確なリズムによる演奏を意志しているときにもみられるものであり、さらに聴き手に明確にその差異が認知されるほどのものでもない。いわば表面的には正確になされている演奏そのものの中に内在している、まことに微妙な差異でありながら、音楽ないしは人間の表現活動にとって決定的に重要なズレである。

なお、或る音の表出に少し長い時間を費やした時には、後続の同じ長さの音符でもこれを修正するかのように無意識が働いてその音の時間を少し短めに演奏するという結果が出ている。これは、演奏に際して脳が可塑性をもち、「ズレ」を修正するように働く意志が発動された結果と解釈される。または、ズレを自動的に調整する機構が脳に備わっているのかもしれない。この点に関しては左・右脳の相互干渉性の視点から捉えることも必要である。

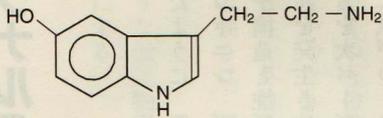
脳と心を操る物質

アミノ酸	もっとも一般的な神経伝達物質で、情報伝達全般に関与する	グルタミン酸 (もっとも典型的な興奮性伝達物質。記憶のメカニズムに関与) タウリン (脳内に広く、高密度に分布。伝達物質の調整役か?) ギャバ (=γ-アミノ酪酸 もっとも多量にある抑制性伝達物質) ……このほかアスパラギン酸、グリシンなど、20種類ほどあるとも考えられている
生理活性アミン	カテコールアミン類	ドーパミン (脳内に広く分布。攻撃性、創造性、精神分裂病、パーキンソン病に深く関与) ノルアドレナリン (=ノルエピネフリン 脳内に広く分布。うつ、幸福感、不安など情動に深く関与)
	インドールアミン類	セロトニン (脳内に広く分布。覚醒・睡眠などの生体リズムや、情動に深く関与) メラトニン (セロトニンから作られる。生体リズムに深く関与している)
	イミダゾールアミン	ヒスタミン (全身の組織に存在するが、脳内にも存在すると考えられる)
	コリン系	アセチルコリン (一番最初に発見された神経伝達物質。記憶に関与。アルツハイマー病の治療薬として注目を集めている)
神経ペプチド (脳の調整役?)	オピオイド・ペプチド (麻薬様物質)	エンドルフィン類 (β-エンドルフィンなど。痛みを緩和する機能。幸福感にも関与?) エンケファリン類 (メチオニン・エンケファリン、ロイシン・エンケファリンなど。同上の機能?) ダイノルフィン類
	その他の神経ペプチド	P物質 (末梢から中枢への痛覚伝達に関与) ACTH (=コルチコトロピン 記憶に関与) バソプレシン (記憶に関与) ……このほかさまざまな神経ペプチドが存在するとされ、機能解明が進行中である
その他	気体物質	一酸化チッ素 (=NO 循環器系や免疫系に深く関与) 一酸化炭素 (=CO 長期記憶に深く関与) など

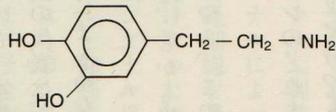
1-4 おもな脳内神経伝達物質とそのはたらき



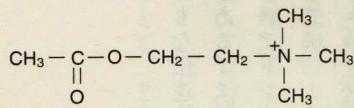
R: H ノルアドレナリン
R: CH₃ アドレナリン



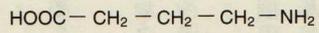
セロトニン
(5-ヒドロキシトリプタミン, 5-HT)



ドーパミン

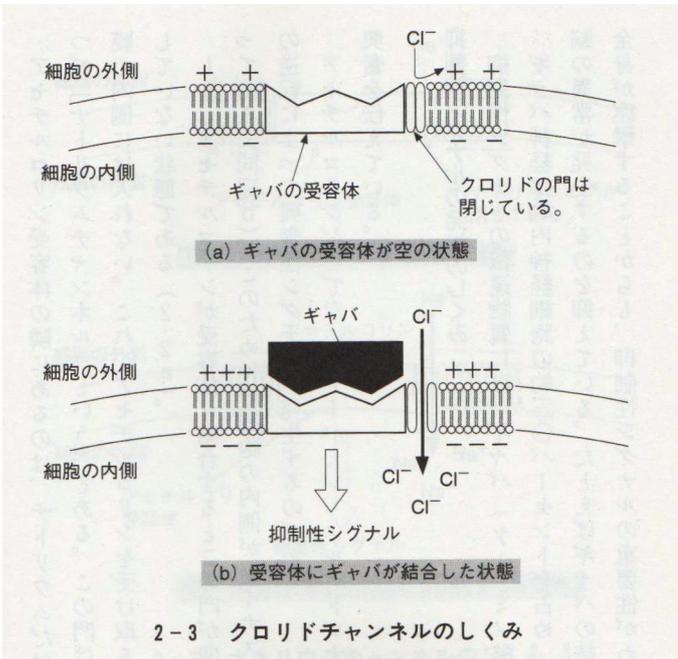
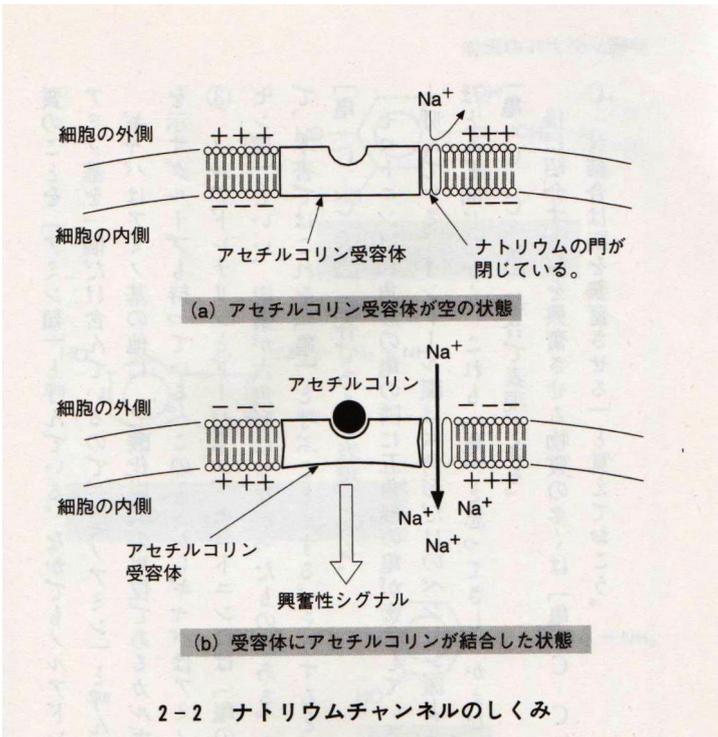


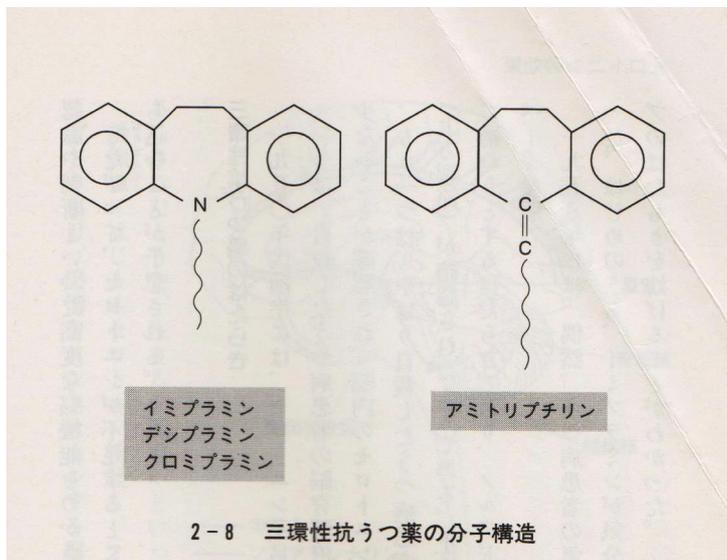
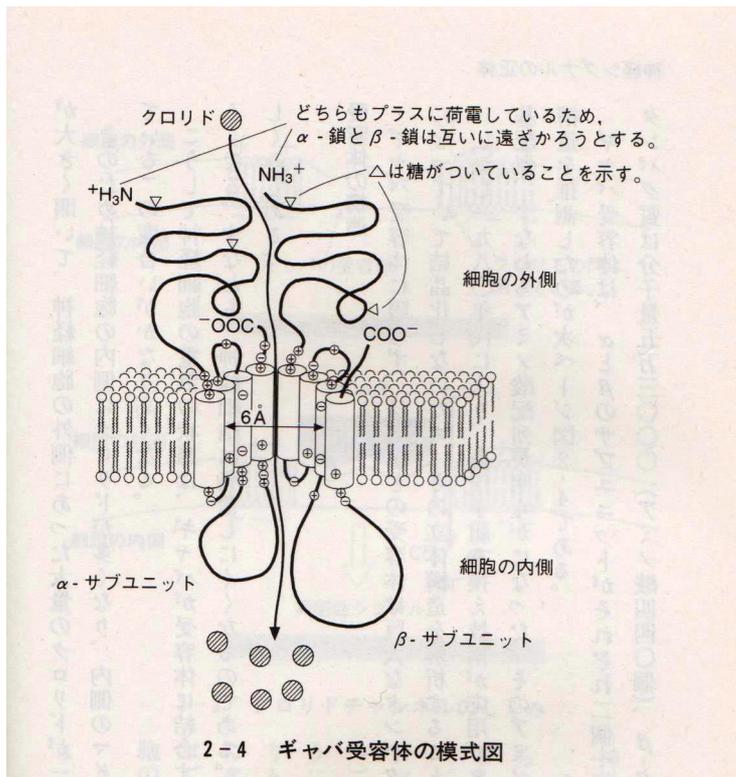
アセチルコリン

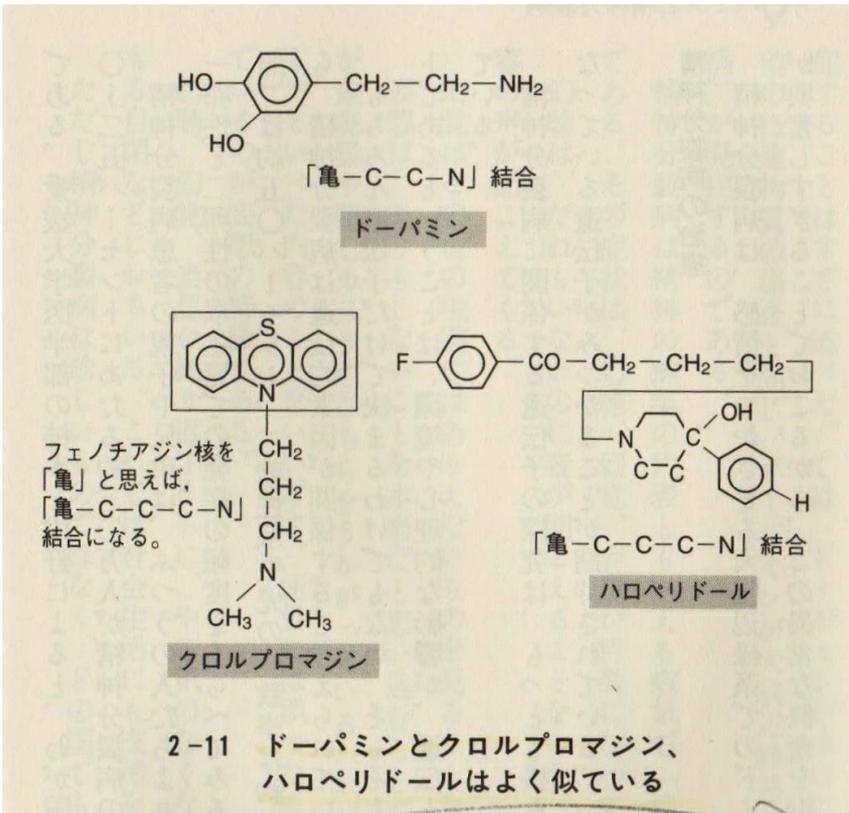
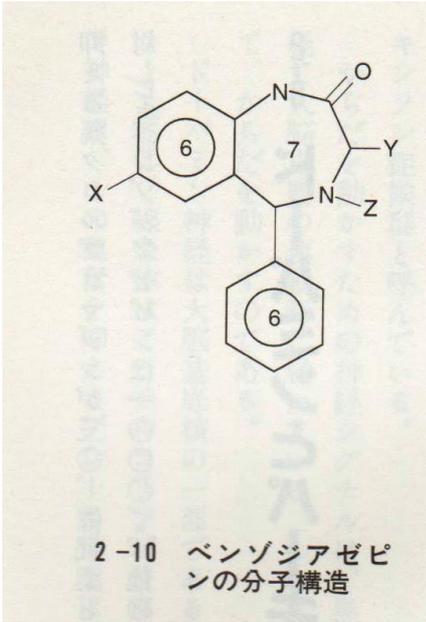


ギャバ
(γ-アミノ酪酸)

2-1 おもな脳内神経伝達物質の分子構造







信号処理機構

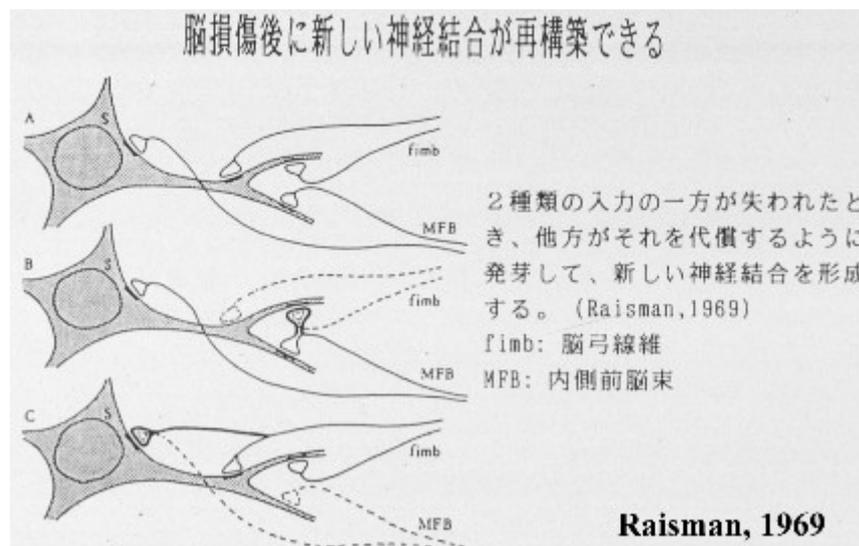
神経組織の脳内移植について (1991, shortend)

神経組織の構築や再構築の問題について、Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)の「Histologie du Systeme Nerveux I, II」が、“軟かい”タイプのパイプとして英訳本の「Degeneration and Regeneration of the Nervous System I, II」と「Studies on Vertebrate Neurogenesis」が挙げられよう。

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。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は、中枢神経系以外の組織では受け入れられてきた。他方、中枢神経組織（脳と脊髄）の完成された構造は非常に複雑で、一旦損傷を受けると、とくにヒトや他のすべての温血動物においては事実上、殆んど修復不可能であった。このような主な理由により、中枢神経組織は硬い固定した配線構造物(hard-wired structure)のように長い間、因襲的にみなされてきた。そしてそれを再構築する方策を案出することは不可能であると考えられてきた。

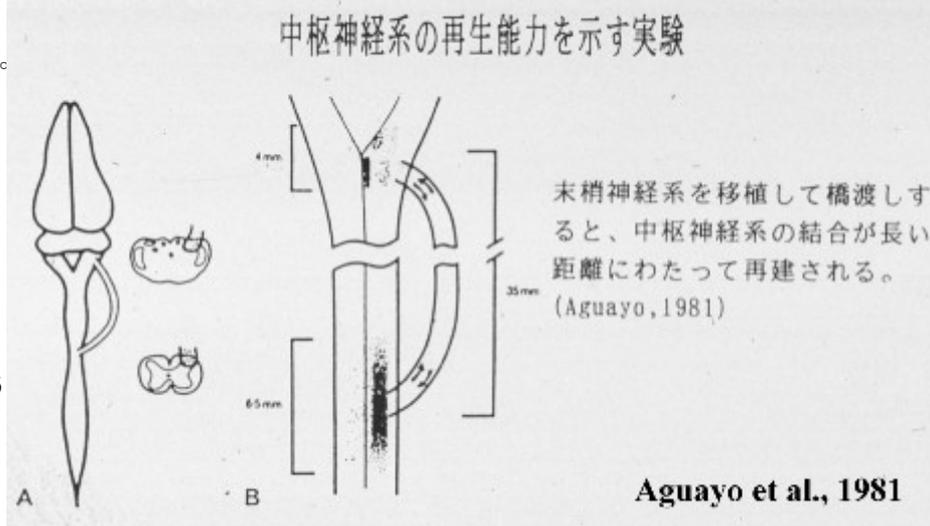
筆者がこの固定観念の変革を意識させられたのは1971年のOxfordの集会でGeoffrey Raismanの特別講演を聴いた時からであった。Raismanの話の内容は、彼が1969年に発表した先駆的なもので、哺乳類成体の脳組織が損傷を受けたのち、脳はそれ自体、有効なパターンを作り再構成され得るという実験的証拠を提示した。その研究は次のごとくである。すなわち、海馬采(fimbria)を切断して中隔核への特定の入力を絶った状態を作ったとき、入力が絶たれた領域の中で新しいタイプのシナプス結合が形成される。この神経再支配は局所における内側前脳束に由来する軸索終末の発芽(sprouting)である。これは、定量的電子顕微鏡的手法を導入して初めて明らかにされた現象で、彼はこれに可塑性(plasticity)という名称を与えた。この可塑性という概念に含まれる基本的な提唱は何かといえば、中枢神経系の発達中に作働していた細胞間認識の機構の種々のタイプが、成熟した中枢神経系においても働きつづける、あるいは、少なくともひき起こされるということである。その後、脳内の種々の部位で可塑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。



Raisman, 1969

その翌(1983)年の秋に3ヵ月間、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、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。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。この仕事の point (眼目) は何かと言えば、中枢神経系 (CNS) の環境を末梢神経系 (PNS) の環境にかえてやることにより、CNS の軸索伸長を促進することが出来るのではないかという発想に基づくものであろう。この仕事は、CNS 内の軸索再生、突起伸展の機構やこれに関与すると考えられる種々の因子 (factor, agent) の研究、ひいては標的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。



Aguayo et al., 1981

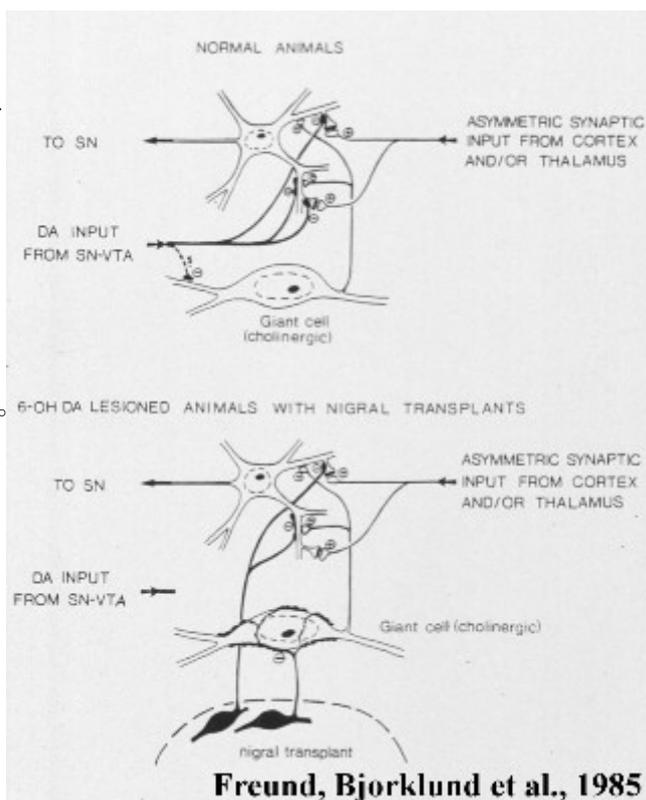
初期の重要な研究としてもう一つ特記しておかなければならない仕事に Freund ら (1985) のものがある。これは1984年6月、スウェーデンのルンド市郊外で開催された第1回

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) の発芽や可塑的变化の発見、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。



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、視床下部の主に視床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。

自己意識・社会性・他者と自然・医療と福祉

サルがヒトとなる条件下で、すなわち、直立歩行、道具の使用、共同労働、言語の使用などが進むに従って、前頭葉とくに言語野を含む前頭前野が発達する。この段階になって条件反射第二信号系（言語信号系）がはっきりとした機能を備えてくる。

ヒトへと進化するにつれて、漸次連続的に高等化する「意識」の内容。①認知機能が高まり、その概念化/抽象化が可能となる、②運動性言語野が前連合野（前頭前野）内に発達し、社会集団生活を営む中で、サルがヒト化する過程で、条件反射第二信号系が獲得される。③外界または他中心 *altro-centric* の捉え方から自己中心 *ego-centric* の認識へ（おそらく頭頂葉⇄前頭葉の連合回路が関わる）、そして全体的・相対的事象の捉え方が可能となる。④脳の発達・進化に伴い、海馬→後連合野（&帯状回）→前頭前野へと認知・記憶の面での主要な活動中心が移行する（おそらく、探索活動や定位反射に関わる、 θ 波の形成・伝播が鍵となる）。⑤前頭前野の発達と、後連合野⇄前頭前野の相互的連絡、⑥大脳皮質を中心とする皮質内および皮質・基底核・視床・皮質を包摂して循環する、総合的、同時的、並列的、神経回路の機能的役割の飛躍的増大、⑦ここで初めて、ヒトにおける自己意識について考察し得る。すなわち、コミュニティー内での共同の作業と言語活動による交流を通じて、健康者と病者、あるいは、障害者と非障害者とともに受け入れて、長い時間をかけて築いてきた「ヒト特有の群れ」の特性である社会性が、前頭前野の活動により、その歴史的進化の蓄積の中で醸成される。

ヒトは共同生活をするにより身振りと言葉を用いた言語によるコミュニケーションを成立させ、社会生活、コミュニティーを形成してきた。この社会的認知の確立には、前頭前野のはたらきが中心的役割を演じる。その場合、重要なのは、単なる脳の進化の産物とか、「階層の高い脳」だけの働きではなく、その中で生活するヒトという動物が積み上げてきた、中枢神経系の全階層にわたる総合的機能の産物である。必要なのは、不幸にして精神疾患や認知機能障害を生じてしまった人たちに対して、予防および治療面で、この社会の中で人間としての尊厳を保障した医療・看護、福祉労働を公的な制度として継続させることである。

元来、生物は自然に働きかけ、また反対に、働きかけられてその姿を変えるというように、自然との関係は生態的に互いに結びついている。動物は、進化の過程で、その能動的活動を次第にたかめてきた。「ヒト化」して群れを作った人間が、共同して農耕・狩猟を初めとした労働を営む中で、言葉を使った会話をするようになり、長い時間をかけて人間特有のコミュニティー社会を造り上げた。人間は原始・石器時代を経て、人類の歴史の中に、文化、芸術、学問体系、教育システム、科学、医療、技術を創り上げてきた。外界の物質を感覚し、認知することから出発して、社会性を備えるに至った意識の成立こそ人間を特徴付けるものである。サルの脳からヒトの脳へと進化させた基本的な力は「労働」と「言語」であるが、それを一段と高い段階にまで推し進めたものは、新たな要素として加わった「人間社会」での交流であった。医療

と福祉の原点がここにある。

外界の自然への出力 行動面の照合 (Matching) Labour (労働)

人間 → 自然 → 社会

意志の発動

PFC → 前部帯状回 → (能動的) 高次運動野 → (意識的) 運動野

Anteil der Arbeit an der Menschwerdung des Affen

Die Arbeit ist die Quelle alles Reichtums, sagen die politischen Ökonomen.
Sie ist dies - neben der Natur, die ihr den Stoff liefert, den sie in Reichtum verwandelt.

Aber sie ist noch unendlich mehr als dies.

Sie ist die erste Grundbedingung alles menschlichen Lebens, und zwar in einem solchen Grade, daß wir in gewissem Sinn sagen müssen:

Sie hat den Menschen selbst geschaffen.

動物と人間との本質的区別

・・・この差異/区別を生み出すものは「労働」である。

動物は自然を利用するだけ、そこにいて、であるが、人間は自分が起こす変化によって自然を自分の目的に奉仕させ、自然を支配する。

・人間は「肉」と「血」と「脳」とをもって自然に属し、自然の中に立っている。

「支配」とは、自然の法則を認識し、それを正しく応用する能力を発揮することである。

自然に対する支配 (勝利) に得意になり過ぎると、自然は我々に復讐する。

人間労働の三要素 として、cf. In DK Vol.1 「労働過程論」

- 1 合目的活動すなわち労働そのもの
- 2 労働手段
- 3 労働対象

自由になった「手」、—この「手」は労働の器官であるばかりか、労働の産物でもある—この手で、道具を作り、改良して、このように、さらに、新しい技術を獲得していき、「柔軟性」を獲得して、それが次の世代、次の世代へと遺伝的に受け継がれていった。

労働→手・二足歩行・発声器官→脳の発達→道具の改良→感覚器官の発達→環境からの新しい刺激→労働と言語とに反作用を及ぼす→意識の発達 (抽象力・推理力) →言語の発達→これらの発達を益々推し進めるためには「社会という要素」が必要であった。すなわち、協働 (作業) のなかから、労働のなかから/労働と共に、コミュニケーションを必要としてその結果、言語が生まれた。→多くの情報を伝え合う (communicate) chance が生じるとともに、「音節」をもつ言語を使用するようになる→

以上のように、「手」の発達・進化が、共同の「労働」 (社会を形成した) を通じて、身体の他の部分に影響を及ぼした。そして、自然認識が拡大された。

労働は人間生活の根本条件である。そして、ある意味では、労働が人間自身を創造した。

この考えは精神科における 治療、予防、療法に不可欠である。

人間の独りよがりの思い上がりである という反論があるかもしれない。しかし、人間によって飼いなされた動物は、自分の表象能力の及ぶ範囲内でのみ、(homo の) 言葉を理解できると言える。すなわち、一見、人と同じく言語理解能力を備えているようであるが、これは質的に人間のそれとは別物であろう。

Zuerst infolge des Gesetzes der **Korrelation des Wachstums**, wie **Darwin** es genannt hat.

まず第一には、ダーウィンのいう **生長の相関の法則**の結果として。

Nach diesem Gesetz sind bestimmte Formen einzelner Teile eines organischen Wesens stets an gewisse Formen anderer Teile geknüpft, die scheinbar gar keinen Zusammenhang mit jenen haben.

この法則によれば、生物の身体の個々の部分をもつ特定の形態は、一見それとはなんの関係もないように見える他の部分をもつ若干の形態とつねに結びついている。

So haben alle Tiere, welche rote Blutzellen ohne Zellenkern besitzen und deren Hinterkopf mit dem ersten Rückgratswirbel durch zwei Gelenkstellen (Kondylen) verbunden ist, ohne Ausnahme auch Milchdrüsen zum Säugen der Jungen.

人間が自然に働きかけて、社会と人間の生活に必要な手段を作り出す活動。

人間は 外界の自然にむしろ従属しているが、道具を作り用いることによって外界の自然を乗り越える威力をもっている。すなわち、事態に対処できる可能性を持つ (動物からの分かれ始め)。

サルの群れ Gruppe と 人間の社会 Gesellschaft

両者を区別するものは労働 単なる集団の群れから社会性を獲得する

食用植物→濫伐 (たべつくし) →新しい食物を探す→

多様な体内摂取物質→化学的組成多様に変化→血液成分変化→次第に体質全体が別のものに変化

狩猟と漁労

植物食から肉食と併用へ移行 人間化するための本質的な第一歩であった。

肉食は、身体が自己の物質代謝の為に必要とする最も基本的な物質をほとんどすぐにでも使えるような状態を含んでいた。脳に及ぼす作用。乳製品。火の征服と動物の飼育。衣服・着物、居住地の拡大。

農耕・紡織・

NB: 人間をその本質（すなわち労働）で捉えると同時に、その現実的本質（すなわち社会関係の総和）として捉え、さらにこの両面を統一的に捉える必要がある。

Instruments (道具) の使用

拾われた道具から 改良し作成する道具、
動物からの別れはじめ、：新しい事態に対処できる可能性を持つ→これを十分に現実化することによって人間の人間化は終わる。

サルの意識と人間の意識（意志）

両者の根本的な違いは何か？それは、
自己意識の有無、 自己を対象とする自己意識をもつことによって、自分で自分を自覚的に変える可能性をもつか否かである。

(人は) 自分の周りの自然の事態に対処できる可能性をもち得る。

サルからヒトへの進化—とくに「言語」— 拙著「脳と精神」51節

言語信号系とパブロフの条件反射第二信号系

改めて要約するが、条件反射には、第一（次）信号系と第二（次）信号系がある。パブロフは第二信号系を第一信号系の進化・発展したシステムとみなした。第一信号系とは、直接われわれの感覚器官（パブロフの用語では、分析器の末端部）に感ぜられる視覚、聴覚、触覚、味覚、嗅覚、筋肉運動感覚などの「直接的な」外界刺激で、これに対して、第二信号系は、人間に固有のもので第一信号系よりはるかに複雑で要素的な言語反応から抽象的思考までを含む生理学的機構に関するものである。

すなわち外界の客観的実在を反映する、単純な刺激である第一信号を符号化して、自身のことばを用いて「間接的に」適正に表現する形の、新しい質を持った独特な信号の一体系である言語である。それ故に、第一信号系は感覚信号系、第二信号系は言語信号系とも呼ばれる。つまり人間の場合には第一信号系の符号である種族内の短い単語を用いて、主観的に表現する能力を持つ状態を経て、その延長線上に新たに発達した言語信号系を持つに至るのである。

生物学的には、サルの脳からヒトの脳への発展・進化、とくに大脳新皮質の著しい発達に対応する。社会学史的には、言語が特殊な信号系として介在することによって、新しい神経活動の原理、すなわち他者との緊密な接触（コミュニケーション）が行なわれ、またこのような日常的営為（労働）との対応の中で抽象と普遍化が行なわれるようになる。このようにして、言語信号系が確立されていくのと並行して、直立歩行により自由になった、労働器官としての手が完成し、道具を作製・使用し、労働により自然に働きかけ、環境を変革し、それが社会的活動を要請し、人間社会を生み出した（Engels, 1876）。これらの点からみて、第二信号系の概念を生理学的さらに社会的に理解することは、現在、対人関係の障害に重点が置かれている分野である精神医学において重要な意義をもっている。

人類の誕生、共同社会、言語の発生

人間の脳皮質の機能は、その構造を反映して他の動物のそれよりも非常に複雑化さ

れ特殊化されている。従って動物実験によって得られた結論を人間にあてはめるにあたり、慎重であるべきなのは当然である。大脳皮質で生じる神経活動の基本的法則にはイヌやサルなどの動物と人間に共通するものがあるが、人間の大脳皮質はより高度に組織化されている。人類が誕生する過程で共同作業を通じてコミュニケーションが成立するなかで言語が発生し、大脳皮質内で知覚・認識の領域と運動・自発的能動性の領域が互いに関連を持ちながら発達する過程の中で、人間の大脳皮質の連合野が著しく発達し、その特殊性が構成されてきた。それ故、次に、大脳皮質連合野と条件反射第二信号系としての言語野との関連についての問題が大きなテーマとなる。

サルの脳とヒトの脳を連合線維の構成から考察する

動物は外界からの感覚刺激を知覚し、認知する。皮質レベルで連合線維間のシナプスが変わるにつれて、一般に神経細胞はより巧緻に細工され、処理された情報としての刺激を受けとるようになる。サルにおいては、体性感覚、視覚、聴覚などの領野からの入力は、それぞれ体性感覚領 (PC野; 3, 1, 2野) → PE(5野) → PG(7野) → 後連合野; 視覚領 (OC野; 17野) → OB(18野) → OA野(19野) → 後連合野; 聴覚領 (TC野; A1: ヒト横側頭回内側部の41野に相応する) → A2 (ヒト横側頭回外側部の42野に相応する) + TA野(22野) → 後連合野という図式で示されるように段階的に進行し、後連合野内の特定の領域、すなわち、上側頭溝 (superior temporal sulcus) 後部の周囲皮質 (posterior STS 域) に一定のパターンをもって集中して終わっている [Jones and Powell, 1970]。同様の集中性を持った皮質レベルの感覚刺激の伝達はネコにおいても認められ、サルの STS 域とネコの中 S 上溝 (middle suprasylvian sulcus) 周囲皮質 (MSS 域) が対応している [Kawamura, 1973a, b, c; 1977]。サルの STS 域およびネコの MSS 域は、ともに 5, 7野の腹側, 19, 21野の前方部, 22野の後背部に位置している。この皮質内の位置の関係をも考慮して両動物間の後連合野内にみられるこの特殊な部位に関して相同性 (homologue) を推論した。

このようにサルの後部 STS 域は体性感覚性、視覚性および聴覚性の連合野に囲まれており、さらにヒトにおいて同様に頭頂葉、後頭葉、側頭葉に囲まれたこの領域 (parieto-occipito-temporalis, POT) は著しく発達しており、異なる感覚情報が収斂し、これらは高次な感覚情報処理を受けると考えられる。サルの大脳皮質はヒトのそれに較べて、たとえ発達段階が質的に「低次」で萌芽的であるとしても、進化論的にみた場合に、皮質内の位置的関係や線維結合上の類似性からして、ヒトの感覚性言語中枢域 (ウェルニッケ中枢) である 39野 (角回) や 40野 (縁上回) に発達し分化する可能性を内蔵している領域と考えてよいと思われる [川村、1977, 1988 を参照されたい]。このサルからヒトへの発達段階はパブロフの条件反射理論から言えば第一信号系から第二信号系への移行段階に即している。

一般に動物は、無論ヒトも含めて符号 (信号) を用いてお互いの意志を伝達し合う。その際の伝達手段として、なんらかの突然に発生する事態に対応して、一般的には感情的に発せられると考えられる伝達方法がある。しかしそこにも感情と理性のバランスによって幾つかの種類が見られ、ヒエラルキー的に捉えた場合、より理性的かつ上位の方法として、身振り語、音声言語、文字言語をあげることができる。「あぶない!」とか「逃げろ!」とかの言葉が瞬発的に発せられた場合、相手がサルであってもヒトであっても、その瞬間的言語に対して彼らは本能的行動ないし、いずれにしても一種の無条件反射的運動を示す。これは音声によって特定の行動への指示が与えられた結果であるが、音声によって情報が伝達されているからといって、サルやチンパンジーの伝達手段、つまり彼らの「ことば」が人間の言葉と本質的に同じであるわけではない。

コミュニケーション手段の発達

いわゆる身振り言語 (body language) は、①サルやチンパンジーの間、②外国語の初期学習期、③聾啞者間の手話、④幼児の初期言語習得期などに頻繁にみられる。①-④の

間でおのおのの条件は当然異なる。しかし共通しているところは、身ぶりという運動信号としての役割を果たすことによって他者になんらかの意味を伝え得るという点である。身ぶりという一種の形象によって「身ぶり観念」とでもいべきものを作り出すことができるわけである。これは身ぶり言語による一般的表象の個体間での伝達可能性を示している。つまりこれらの状態にあつて、サル（または乳幼児など）の脳機能が、各自の置かれた心身の状況に対応しつつ、そのときそこで必要とされるなんらかの観念を形成させ、かつ、それを他に伝達するという初期コミュニケーションの段階に位置することをわれわれは知るのである。

こうした事態は進化的にみた場合に、後連合野内の「原始的段階にある言語野」の形成過程に対応するものと言えるものであり[川村、1988を参照]、かつ、通常は音声によって伝えられる言語の意味や観念といったものが運動に転換され伝達され得るものであることを告げる、動物の一表現活動を成すものである。これを高次化したものがたとえばバレエ(ballet)であり、舞台上の仕草である。古代ギリシアにおいて成立した「ドラマ」が人間の「行為・行動」を意味したのも、このような運動によって何かが伝達され、かつ、人間の高次神経活動の所産として、第二信号系に属する、高次表現機能を持つことばの訴えかけるものとの相互作用によって、ときに、人間各自の行為によって形成される世界の在り方をそこに読み取り得ると判断されたからである。

また、ルネサンス時代に開花した人間の言語への関心と、言語による芸術表現の流れの中で創設されたフランスのアカデミーによっていわゆる近代フランス語が整えられ、ラシーヌをはじめとする人々によってフランス演劇活動が一頂点に登りつめようとした時代に、フランス宮廷バレエが成立して身ぶり言語（ミミック）によるドラマの最高の段階にまで達する発展をみせたことは、脳機能と身ぶり語（表現・伝達）との関連性について考える上での興味深い視点を提供することになるであろう。全く同様なことは、日本の能や狂言の所作についてもあてはまる。ともかく、身ぶりと言語（表現）に関しては、サルや幼児のようなコミュニケーションの初期段階に立つと考えられるものもまた、「世界」の一部を担い、折々の身ぶり・行動によって世界を形成するものであることは注目し得る。世界は単なる観念でもなければ、高等動物によってのみ形成されるものでもない。いやそれ以上に、このような、とくにコミュニケーションの初期段階を成すヒエラルキー的世界の基底部分にこそ、世界全体を支える礎は存在するのである。世界は、独り人間が作り上げるものではない。人間を含めた、多様な事物の存在の一切が形成する世界に人間もまた組み込まれているに過ぎない。動物たちの身ぶりも、その意味で世界に欠かせない「ドラマ」である。サンクト・ペテルブルグ市内ネヴァ河畔の「夏の庭園」内に造られた、表現豊かな寓意的動物たちに囲まれた詩人I.A.クルィオフの彫刻群像がそれを見事に現わしている。

音声言語と文字言語

このようなコミュニケーションの初期段階の次にくるものは音声言語を用いることによる観念の形成と伝達の段階である。音声言語が観念を形成するということは、たとえば対話の相手が認知すべき知覚像が話者個人の心理過程から抽象され相対的に自立性を得ることによって、音声記号として相応の客観性や持続性を持ったものになることである。ただし、音声記号は身ぶり記号と違って多くの任意性を持っており、あらかじめその意味を特定するために、個体間ないし集団（生活）内で約束をとり結んで、共通理解の基盤が成立している等の必要性がある。このような任意性を持つ記号を使用することはサルにとっては難しく殆ど不可能である。

サルの脳は解剖生理学的知見に基づいて判断すれば、視覚的に三角形と四角形を判別することや、相手の表情を読むことは可能であるが、文字を認識することは不可能である。同様にサルの脳は聴覚的に異なる周波数の音を弁別することはできるが、感情表現を伴わない、もしくは情動性の乏しい声の内容を理解することはできない。これを担当する言語

野に相当する領域が未発達であるからである。記号の任意性を持たない身ぶり記号から記号の任意性を持つ音声記号への発展の過程には形態的にも、現象的にも質的な変化がある。サルとヒトの脳皮質の間に認められる差、すなわちヒトの脳皮質の持っている複雑性と特殊性がその変化を説明する機能・形態学的な基盤である。このような質的な変化がヒトへの進化の過程で成立したのである。サルからヒトへの進化の過程で、ヒトは身ぶりではなく音声を媒介として観念を形成するようになり、さらに具体的観念から抽象的観念を表現し操ることができるという段階に発展を遂げてきたのである。

この発展は概念の捉え方における質的な変化をも意味する。物事の抽象的反映はその本質的なものを捉えるが、対象の或る側面のみを反映として一面的な認識に陥らないようにするために、この抽象的認識を再び具体的なものに結びつけていく。これが思考における対象の具体的な再現であり、認識はこのようにして、感性的なものから思考による抽象的なものへと発展する。と同時に、抽象的伝達・認識の究極的段階において、再び感性的なものの領域に到達する。そこに、ヒトの脳においてのみ成立が可能であった「芸術」の存在する理由がある。一方、どの民族の言語の歴史を調べてみても、聴覚連合野に依存する音声言語に次いで、視覚連合野に強く依存する文字言語が創造されてくるのが分かる。音声言語のみの状態に較べて、文字言語が加わると言語体系がより複雑化されることによって、当然のことながら思考過程そのものの複雑化がもたらされ、言語が思考そのものを形作るに至るのである。

時称の区別、能動と受動と、ギリシア語にみられるような中動相の区別、あるいは断定と推定の区別、現実と仮定と希求の区別等々の文法構造が言語の発展過程で形成され、備えられる。思考が言語の構造を、また言語の構造が思考の構造を多様化させ深化させるからである。一般的に言えば、しばしば文法と表現は別のものとして扱われるが、これは誤解に過ぎない。文法こそは、他者ないし共同体の共通理解を可能にする人間の思考の構造そのものを成文化させたものに他ならないからである。その意味で、思考の進展が文法の完備性を、かつ文法の複雑性が思考の進化をもたらすと言えるし、文法は人間の脳の活動の様相を客観化させたものであるとも言えよう。こうした段階に到達しているとき、脳の働きから考えて、後連合野と前連合野の中に広く存在する言語中枢はその全体を有機的に働かせていると考えられる。

子供の言語習得

高次の符号である言語を媒介として抽象的思考の段階に進むためには、発達した前頭前野へ伝達される刺激の入力が必要となる。この過程のなかで前頭前野内に能動的性質をもった言語に関する領野であるブローカ 中枢が新しく形成される。与えられた情報の中から概念を抽出し判断を下し、推理を試みるという思考能力を備えた前頭葉皮質が形成され発達してくる。こうして、言語が特殊な信号系として追加されることによって、新しい神経活動の原理、すなわち抽象と普遍化が行なわれるようになる。すなわち、質的に発展を遂げた高次の言語条件反射といわれる第二信号系が形成されるのである。

子供にみる言葉の習得・発達を観察するとき、サルからヒトへの進化の段階で言語を獲得していったであろう過程がこれに類似していることに気づく。言語の習得と概念形成時における脳の活動を説明するに際して、パブロフの発見した条件反射の原理が適応される。後にもみるように（52節）、児童期から思春期にかけてヒトの脳髄は完成する。それによって、しかし単に言語を操り概念を形成させるのみならず、言語中枢の発達と聴覚・視覚などに代表される感覚連合野および能動機能を発現させる前頭前野と密接な関連を持った脳皮質の成熟が、音楽や美術の鑑賞や表現をも高度なレベルにまで高め得る。児童期から思春期における脳科学の進歩を採り入れた科学的な教育方針が文化、芸術、科学、一般社会の福祉などあらゆる分野で現在求められている。われわれは条件反射の理論を学び、求められている上記の分野にこれを適用する努力を怠ってはならないと思う。

脳の正常な発達と教育の問題に関連して、性格異常、社会的ストレスの影響、ノイローゼ、精神病の発病と予防・治癒への科学的アプローチについて、晩年のパブロフが彼の条件反射理論、とくに第二信号系の理論を動物から、それとは区別される社会的性格を持った人間に拡大して精神医学の分野でいかに貢献しようとしたか。この点をできるだけ具体的に考察してみたい。そのために、そのいわば前段階として、ここでは学童・青年の教育の問題と精神異常の問題を取り上げ、条件反射理論を武器にこれを掘り下げてみる。

人間は、いかにして言語を獲得したのか？ネコ、サル、ヒトの連合野の発達、とくにサルにおける視覚、聴覚、体性感覚など、後連合野皮質における種々の感覚の集中性とその領域のヒトへの感覚性言語中枢への発展については、脳の皮質・皮質間結合の研究により明らかにされてきた[川村、1977, 1988]（前述、50節を参照）。脳内に符号（信号）を理解する領野、ついで符号の最高のもの、符号の符号化、つまり言語を理解する領域がヒトになって発達するのである。

情動と理性と概念形成

言語の発達が示すように、たとえばサルの日々の生活の内での事象のように、感情的呼びかけが身ぶりと一緒になり、ひとつの呼びかけ＝身ぶりが反復されるうちに集団の内である程度のとりきめが発生する。無論これには逆のケースも見られるわけで、単なる身ぶりに、やがて呼びかけが重なっていく。だがいずれにせよ、外界からの刺激に対してその意味を認知し、さらにここで得られた知識を他に伝達するために行なわれる表現には情動(emotion)の表出が伴っているのである。情動が、下層から言語伝達を支えていると言ってもよいであろう。

ヒトの場合には、あるいはサルのような動物も含めて、と言うのが正しいであろうが、音声の性格、つまりひとつの単語なり文章なりの発音、響きの違いがしばしば身ぶりに代わるわけで、その点、たとえば教育における音読、発声の訓練はきわめて重要である。行為、行動、身ぶりと言語表現は、ヒトの脳の形態が証明するように根本的には一体を成すものであり、また情動と理性/概念も2つの区分された別個の領域を成すものではなく、根源的にはひとつの響きを成すものである。いかなる概念も非情動的ではあり得ず、いかなる情動も概念と無関係たり得ない。昔から人間は一個のマイクロコスモス、すなわち調和した一個の有機体として捉えられて来た。將にそのマイクロコスモスという呼称が示しているように、おそらくは情動を基盤として、これがときに行為の形をとり、またときに言語表現をとる、と言うのが正しいであろう。

ヒトの脳においてこれらの事象は分ち難く一体化されていること自体がこうした人間の人間たる所以(ゆえん)を証明しているであろう。と同時に、行動、言語、概念、そのいずれをとっても、人間が他者とのコミュニケーションを計りつつ生きる動物である以上、こうした視点から見るときに、他への伝達・交流に不可欠な能動性が人間の中核にあることも明らかである。条件反射によって成立する人間の形成を可能にするのが広義の運動機能であると言って構わないであろう。別の捉え方をして形態的に言えば、脳の構造とその発達は大脳辺縁系と密接に関連しながら、その古い皮質の上に発達した新皮質とその最も発達した連合皮質内の言語野の発達に、すなわちその過程を系統発生的（進化論的）にみることができるということになる。

言語の起源論 — ダーウィン、ルソー、マルクス

19世紀後半にダーウィンは『種の起源』Origin of Species (1859)でうち出した進化論を発展させて著した『人間の由来』The Descent of Man (1873)の中で、人間への進化も、他の動物間の進化と同様、その心の諸能力も含めて、動物との連続性を持っているとした。

「言語の起源は、動物の音声および人間の本能的な叫びを、手まねや身ぶりに助けられて模倣し、修正したことに負っている」、「人類の先祖が音声を最初に用いたのは、おそらく現生のサルの仕草に似て、音楽的抑揚を発することで、歌うことだったろう……また、求愛相手や競争相手への働きかけとしても役だったであろう」と述べ、人間と動物との間の情動表現系を連続的に捉えている。

また、ジャン・ジャック・ルソー（1781）は、『言語起源論』の中で、「情念」を言語発生 の 原 点 と 考 え、 次 の よ う な 言 葉 を 残 し て い る。「言語の起源は人間の最初の欲求に負うものではない。……人びとを遠ざけている欲求という原因から、人びとを結びつける言語という手段が出てくるというのは不条理だろう。……言語の起源は……精神的欲求、つまり情念から発している。あらゆる情念は、おたがいに人びとを近づける。彼らの発する最初の声は飢えでも渇きでもなくて、愛や、憎しみや、憐れみや、怒りの故である。」（小林善彦訳）。つまりルソーが主張したのは、対人関係における欲求・感情に結びついたコミュニケーションであった。

マルクスとエンゲルスは、当時の思想状況において動物と人間の連続性を強調したダーウィンの先見の見地を高く評価した。その上で弁証法的唯物論の立場からダーウィンの進化論をさらに発展させて、「意識的な生活活動が人間を動物の生活活動から端的に区別する」[Marx, 1844]と人間と動物の本質的な相異を指摘している。誤解を避けるために付言すれば、本質的相異は意識の有無であると言っているのではなく、生活の中で意識的に社会性、共同性をもって活動をするかどうかという点にあると主張する。

「サルが人間化するにあたっての労働の役割」（エンゲルス）

言語に関しても、マルクスとエンゲルスは、それをコミュニケーション（共同）社会の中で使用される実践的かつ現実的な意識とみなした。この生活活動のうちで、基礎的、主導的なもの（「運動」）として、労働の役割を捉え、労働こそが人間が動物から自らを区別して人間化していく最初の推進力であるとしたのである。労働はその社会的特性によって、人間社会を生み出した。この労働活動こそが、人間と動物の連続性における飛躍の原動力となるものであるとの観点が、後年エンゲルスによって「サルが人間化するにあたっての労働の役割」（1876）という自然弁証法の中におさめられている小論文として結実された。この著作は、進化、労働、言語などの関連問題を多面的な角度から解明しており、現在、高次脳機能に関心をもつ脳研究者を含む科学者にとっては是非とも読まれるべき労作である。実際、これまでみてきたように後連合野の働き、言語中枢の発達、運動系・能動系皮質の活動など、これらの相互関連が現代神経科学の広範囲な分野の内で解明されて、上述の科学的見解が実証されている。

「発達の最近接領域」(ヴィゴツキー)

社会性を個体発達の基底における一次的に重要なものとして位置づけた発達心理学者のヴィゴツキーは次のように説明する[Vygotsky, 1960]。「子供は本来社会的存在であるから、その社会的関係の中に置かれたならば発達課題をものにし、大人の助けを借りて達成していくなかで自分のものにする」。そして、ヴィゴツキーは「子供が現在いる関係領域よりもより高い発達段階で、子供が占めることのできる関係領域」を「発達の最近接領域、Zone of Proximal Development, ZPD」と呼んだ。この際、社会が(大人が)子供に要求する課題は、子供の発達の「最近接領域」に属するものでなければならないと主張し、そこで生じた動機は理解され、課題に取り組んでいるなかから、実際に有効な動機が生じてくるといふ。社会的環境の中で子供の意欲を発達させ、その意欲を意識的な行為に作りかえるには、ヴィゴツキーの弟子であり、師の社会・発達心理学とパブロフの脳生理学の視点を取り入れて発展させた、ルリアによれば言語系である第二信号系による行動の自己調節的な働きが重要である[Luria, 1973]。すなわち、子供は言語を介して大人から認識と行動のパターンを真似して学んでいく。子供の行動を規制する大人の言葉を独語のかたちで模倣し、次第にその言語によって自身の行動が統制されていくその時期は、年齢的には(4-1)6-7歳頃になるが、この自己中心言語を多用する時期を経て、言葉を自分の思考の手段として使いこなし、言語による表現、意志・思考の伝達ができるようになる。つまり内言語を使用することができるようになるのである。

自己とのコミュニケーション(内言語)

このように内言語とは外言語が発達して内化したもので、この時期は他者とのコミュニケーションの手段としての外言語から、自己とのコミュニケーションの手段としての内言語への移行期に当たる。その後、12歳頃までは言語が次第に論理的になり、行動面でも具体的事実と結びつけて計画的行為がなされるようになる。その行為が個々の事象に関わる具体的な操作から一般的で概念的・抽象的な操作の段階になるのは児童期の後期に相当する。具体的な方法を経験するなかで、抽象的な解決法が生まれてくる。このことは数の概念を把握する仕方をみれば明らかで、具体的事物を数そのもの、ないしは数の概念に置き換えるという操作を通じて、抽象的な概念が後連合野内に形成されると思われる。この過程に運動系皮質の活動が加わるとき、学習課題の遂行に際して計画性をもった行為が表現されることになる。このような計画的活動が反復されて、行為は一般化され条件反射第二信号系の働きにより意識的なものとなる。

自我の確立

この段階で「行為への意図」を意志作用として定められるようになる。個々の具体的行為が言語的にその意味を正しく認知され評価された上でなされるようになる。この段階では前頭前野(帯状回前方部も含めて)の活動が主体となる。この意志作用は内言語の助けなしには成立しない。次に青年期(思春期)に移っていくが、行為の主体である己を客観的に対象化し、自己を言語によって分析的に捉え、自己への言語評価が与えられるようになる。いわゆる「自我」が確立されていく過程に相当する。以上の生後から青年期に至る神経発達過程に障害が起こると様々な神経症状や精神症状が現われる。無論こうした精神障害の原因究明は強く叫ばれているが、その一つの立場として、胎生期に始まる神経発達の障害仮説が提唱されていることは上記(44節)の発達過程に照らしても注意されて然るべきである。

ヒトの脳と精神の科学

脳の発達の研究は精神病の発症の解明につながる

統合失調症患者の死後脳については既に繰り返して観察され、その研究結果も報告されている[Andreasen, 1994, 参照]が、この疾患の母集団を均一化して考察することがむずかしいために、一致した所見が得られにくい。ヒトを対象とするこの種の研究はすべてが一致して、動物実験結果のように、再現性を求めて結論づけると言う性質のものではない。というのは、精神症状の縦断的経過、遺伝負荷要因などの多様性があるのが統合失調症の特徴だからである。しかも統合失調症患者の多くの場合、日常生活においても一見した限りでは健常者とその言動にさしたる差異がみられない。また、思春期に多くが発病すると言われているが、突如として、興奮、幻覚、妄想などの人目を驚かす症状が出現するのでなく、それまでには、学童期、場合によっては幼児期に周囲から「ちょっと変じゃないかしら」と思われる程度のいわゆる前駆症状がみられるものが大部分である。

死後脳で、側脳室や第三脳室の拡大、皮質体積の減少、海馬の変化 [縮小、神経細胞の大きさの減少や配列の異常、形成異常、シナプスマーカー(synapsin, synaptophysin syntaxin, SNAP-25)や樹状突起マーカー(MAP2)の変化] および前頭前野、帯状回、内嗅野などの皮質にみられる海馬の変化と同様な病変が数多く報告されている[車地、2000,参照]。

以上の病変に、一般にグリオシス（炎症反応の時にみられるグリアの増殖）の組織変化が認められないことから、グリアの発生する以前のニューロン産生や移動の時期に起こる胎生期の発達障害説が提唱されている。しかし病理学者の言に従って詳しく調べてみると、生後の変化で、とくに海馬などではグリオシスを伴わない病的変化がしばしばみられるので、完全に納得できる説明とは言えない。とにかく、精神病の発症を解明することは胎生期、幼児期、児童期、青年期における脳の発達を研究することに直接繋がっている。

この際、神経要素（ニューロン、グリア）、栄養因子（分子）、神経細胞接着因子(NCAM, L1 など)、神経成長因子、脳の発育に関係する遺伝子（転写因子、シグナル伝達因子、シナプス形成や神経回路形成に関するものなど）の動態を相互に関連づけて動的に研究することが重要である。さらに、神経回路の問題では、機能的に異なる大脳皮質の諸領域が如何に連合線維によって結びつけられているかということを知ることにとどまることなく、人間の脳と精神の問題を研究する者は、ヒトを人間たらしめる唯一の特質である言語（ロゴス）中枢の問題を情動（パトス）や、これまでに再三触れた、意欲に関連する脳内領域と結びつけ、かつその調査、研究結果を具体的に、かつ客観的言葉によって語っていかねばならぬ責任を負うであろう。

脳を精神病から守る——予防と治療

Freud, Pavlov, サヴァン症候群

精神療法、薬物療法、抗精神病薬

生活療法（臺）、社会復帰、コミュニケーション、作業療法、労働

労働の成立と自然認識

猿人から原始人への進化の過程をくわしく跡づけることはここでの主題ではない。ここで確認しなければならないことは、人間を他の動物から区別するさまざまな要素、たとえば言語、社会、道具といったものは、猿人から原始人へというこの発展過程のなかで、同時に準備されてきたということである。これらのうちのどれかひとつの要素が他にさきだつて獲得されたとし、それが発展過程全体の原動力になったとする見解はさまざまに存在するが、これは事実のうえで正しくない。人間にむかっての進化の原動力をあえてあげると

すれば、それはいっさいの結節点であった猿人の**生産活動**そのものである。生きのこるために生産活動にすべての力をふりしぼらなければならなかった猿人の段階においては、言語、社会、道具といったもののすべては生産活動のために生まれ、育ったのである。生産活動における猿人の主体的な活動は「猿人的労働」とよばれるべきものであり、最初は本能的で反射的な活動にすぎなかった。しかし、これは道具の発展と関連しつつ、合目的な意識的活動としての「労働」へと発展し、猿人から原始人への進化はしだいに加速されてゆくのである。

科学的認識もまた、こうした人間的労働の形成過程ではじめて生まれたものである。打ち欠いてつくった石器は鋭い刃をもつために天然の石塊よりもはるかにすぐれた道具になるが、打ち欠きを上手にやるためには石の性質を知らなければならない。また、狩猟を上手におこなうためには獲物の習性を知らなければならない。こうした最初期の認識は10万年を単位として非常にゆっくりと形成されたものであるが、確実な発展をとげた。そして、科学的認識の発展とともに労働そのものもますます労働らしくなっていったのである。

労働過程の構造

人間的な労働にとって不可欠な科学的自然認識が、どのようにして近代科学にまで発展していくかをあきらかにするためには、労働による生産という人間に固有な活動をよりくわしく見ておかなければならない。現実の生産活動はきわめて多様であるが、どのような生産過程においても不可欠な条件は、主体としての人間と客体としての物的条件である。物的な条件は、生産過程において人間が何らかの変化を引き起こそうとする対象（労働対象）と、この変化をひきおこすための手段（労働手段）とに区別できる。発達した生産形態のもとでは、労働手段はかなりの程度まで自動的に労働対象に働きかけることができるが、部分ではなく全体をみれば、物的な条件だけでは生産過程は成り立たず、どこかで人間がみずからの肉体を活動させなければならない。この人間の活動こそ労働であり、労働と労働対象および労働手段の三つの要素はあらゆる生産過程における共通の要素である。この三つの要素の関連として考察できる抽象化された過程は労働過程とよばれる。三つの要素を区別したうえで労働過程をみれば、労働過程とは、目的にかなった人間の活動である労働が、労働手段をなかだちにしながら労働対象にたいして働きかける過程であり、人間が直接にあつかうのは労働対象ではなく労働手段になっている。こうして、人間の労働は対象にたいしていわば間接的に作用するのであり、労働する人間は過程をあらかじめ頭脳のうちに把握していなければ目的を達することができないのである。このことは、労働対象や労働手段についての知識だけではなく、過程そのものの合法則性の認識さえ要求する。生産のためになんらかの物体を手段として利用することは、場合によっては人間以外の

動物についても見ることができる。たとえばチンパンジーは、手がとどかない所におかれた餌を棒でひきよせることを考えつく能力があり、それを実行できる。しかし、餌が眼前にない場合には、どんなに利巧なチンパンジーでさえ、そのときのための棒を用意しておくことはけっしてしないのであり、今日の類人猿と猿人の決定的な差異は、手段を利用するかどうかということではなく、くりかえし使用される多少とも耐久性のある道具を保持しているかどうかにある。同一の手段を反復して使用することは、手段の選別の条件であり、さまざまに加工した手段が優秀であるかどうかを判定する基礎である。そして、人工的な手段が素手にくらべて優秀なことはそれが合目的であればただちに判明するから、猿人がその最初期の段階においてさえ労働手段を製作していたことも当然である。労働手段を製作する労働は、自然や過去の労働によって準備された労働手段を使用して生活のために必要な生産物を得る労働とは、場所的にも時間的にも区別されるだけでなく、その生産物がつぎの段階の労働において使用される手段であるという点で、人間のみならず高度な精神活動を前提としている。すなわち、この労働は労働過程における三要素の関連についての科学的認識を基礎としなければならず、労働過程の全体を頭脳のうちに概念によって把握する労働をふくみ、さらに科学的認識を対象化する労働でもある。近代科学を

はじめとし、過去のさまざまな「科学」が、労働手段が急速な発展をみせた時代に発生したことは科学史の常識であるが、こうなっているのも、科学的認識が労働手段の発展の過程できたえられているためであるといえよう。

「新版自然科学概論」(加藤、慈道、山崎、編著) 青木書店(1991)より__

ヒトの高次神経活動とその異常(とくに精神病)の治療に関して

注] : 統合失調症に対する治療法の一つに、従来のショック療法や持続睡眠療法に代わる本格的な薬物療法として、1952年にクロールプロマジンが登場した。このドーパミン受容体遮断作用による効果、すなわち抗幻覚妄想作用を主たる特徴とする「従来型」抗精神病薬は後に定型抗精神病薬(*typical antipsychotics*)と称される薬物であるが、1980年代後半まで続いた。これらの定型抗精神病薬は、いわゆる陰性症状に対して治療抵抗性があり、振戦、パーキンソン様症状、口渇などの錐体外路症状をはじめとする各種の副作用を多くの場合伴うものであった。次いで登場したのはドーパミン(D2)とセロトニン(5-HT_{2A})の両種受容体を遮断するSDA(*serotonin-dopamine antagonist*)薬であった。1959年にはハロペリドール(*haloperidol*)が開発され、1996年にはリスペリドン(*risperidone*)が臨床医学に導入された。以来、欧米では医薬品として許可され、使用されていたクロザピン(*clozapine*)をプロトタイプとする、ペロスピロン(*perospirone*)、クエチアピン(*quetiapine*)、オランザピン(*olanzapine*)などの新薬がわが国でも2001年に相次いで発売され、臨床に供されるようになった。これらは非定型抗精神病薬(*atypical antipsychotics*)、あるいは第二世代抗精神病薬(*second-generation antipsychotics*)と称されて、錐体外路症状(EPS)や高プロラクチン(PRL)血症などの副作用が少なく陰性症状にも有効であるという鳴り物入りの登場であった。受容体結合占有率ではドーパミンやセロトニンのように高くはないが、ムスカリン性アセチルコリン(mACh)、アドレナリン、ヒスタミンなど複数の神経伝達物質受容体に親和性を持ち、これらを介する相互作用を重視するマルチ受容体仮説に基づく、*multi-acting*な効果を及ぼすとされる薬(*Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotics, MARTA*)であった。mACh受容体(5種類ある)に対する薬物の効果についてはこれまでの関心は高くなかったが、この受容体が豊富に存在する海馬や新皮質の萎縮が老人性痴呆と共に統合失調症にもしばしば認められることから推量して、認知機能や意欲の改善を目指すという薬物治療の開拓面からも、もっと積極的なアプローチが求められてよいと思われる。

.....

精神医学の分野において、今後、①精神活動と高次神経活動との関係、②伝達物質や受容体と遺伝子レベルの解析、③発生と再生(ないし可塑性)と広義の記憶(疾病の再燃/再発を含む)を視野に入れた(新しい次元の分子)生物学、④神経組織や神経回路の形成など多次元レベルでの統一、⑤脳の正常発達とその障害が現わす精神異常を包括する高次神経心理学、等々、を幅広い視点から総合的に捉えた研究の進展が望まれる。とくに精神的に向上する過程に組み込まれている脳内機構を支える神経回路(網)―このなかに記憶、情動、意欲に関わるPapez回路、Yakovlev回路や、認識や能動的発現に関わる皮質レベルを結ぶ背側経路や腹側経路なども含まれ、相互に関与する―が同じ思春期に成熟発達をとげるということは非常に示唆に富む事実であり、これを結びつける形で、発展性ある見解に到達できればと考える。

幼児期、児童期、思春期、成人期へと発達、成熟する脳内機構としては、ニューロンの突起、とくに樹状突起の著しい発達、髄鞘形成(神経膠細胞とくに希突起膠細胞の発育)などにみられる遺伝子発現に依拠した内的要因や、条件反射第二信号系に基づく言語機構と

家庭内および社会における共同作業、知的および情操教育などさまざまな環境要因が相俟って、種々のタイプの“神経回路網”が機能的に活性化され強化される。これらがヒトの高次神経活動すなわち精神活動を支えるものであろう。

このように“神経回路網”が条件反射機構に基づいて知育、徳育、体育、情育と多面的に教育される過程で、適切な時期に脳組織を構成する物質の発達に関連する遺伝子が発現し、酵素、栄養因子、構成蛋白などの必要な蛋白分子が正しく形成されることによって、物質的基盤が整い、液性伝達系と神経伝導系が動的に共生(cohabit)する。人間の精神発達、とくに芸術、学問における創造活動は、これを基にした脳の能動的活動に他ならない。

上述の高次神経活動の異常に関しても近い将来にその原因が解明されることが期待される。如何なる風にか生じるなんらかの理由により異常をきたし、「偏った」もしくは「気が違った」状態になったときに精神の異常をわれわれは観察する。精神異常者、とくに統合失調症において、妄想知覚や幻聴などの認知障害、思考障害がいかほどのような形で、起こるのであろうか。以下に改めて考えてみることにする。

素人目にみても統合失調症者の場合、脊髄、脳幹レベルの上行性伝導路システムや大脳皮質の視覚領(VI)、聴覚領(AI)などの第一(次)感覚野の障害ではなく、連合野の障害であることは確かなように思われる。果して本当にそうであろうか？難しい問題であるが、いまこれを感覚知覚作用の認知障害としてみた場合、統合失調症者に、視覚性刺激にしる、聴覚性刺激にしる、外界から入力される刺激をパタン化して、ゲシュタルト的に対象を捉えることになんらかの障害が生じることがあると考えられる。外界刺激を知覚するとき、ヒトの脳はその入力を感じ、入力された刺激の性状もしくは意味を価値判断し、条件反射により得られたこれまでの痕跡である以前の記憶との照合の中で、その刺激を、既に獲得されている知の体系の中に位置づけ認識する。

人間は何か或る事象を認識するとき、種々の部分から構成されるこの事象、つまり言を換えれば外界からの刺激をこのようにパタン化もしくは類型化して、把握しようとする。パタン化、類型化は、いま認知されつつある新たな刺激、新たな事象の全体化として捉えられる。つまり新たな刺激である当の事象をひとつの「個」として眺めた場合に、それが類との対応の中で「概念」という類の「全体」へと組み込まれていく過程として、つまり「個」と「全体」、「個」と「概念」の関係としてヒトの脳の認知作用は捉えられることになるのである。

生物科学（とくに神経発生における弁証法的見解）

量的変化から質的变化への移行の法則、およびその逆 low of transition from quantitative change to qualitative change, vice versa (508-9)

弁証法の基本法則のひとつ。事物の変化・発展が、どのように、どういう条件でおこなわれるかを説明する。この法則の理解には、すべての対象（現象もふくめて）が、量と質との統一（度合）において存在することをみとめることがたいせつである（→質と量）。一つの対象が根本的に変化して他のものになるのは、質的变化によるのであるが、この変化が生じるには、まず、その対象がもっている量的規定の変化を前提とする。量の変化がある程度おこっても、質は変わることなくそのまま維持される。量的変化は、こうした一定の質的同一のうちで、気づかれず漸次的におこなわれ、それが一定の限界にまで増大していくと、必然的に、一定の瞬間にその変化の過程に飛躍的な移りゆきが生じて、質のうえに根本的な変化がおこり、古い質から新しい質へ移行する。このような変化の過程のあることをしめすのが、この法則である。これは、自然・社会、また思考を通じて、すべて

の過程に見いだされるものである。量的変化と質的变化は、相互にむすびあい、依存しあっているもので、ここにみたように、量の変化の結果として質の変化がみちびきだされるだけでなく、また質の変化は量の変化をみちびきだす。それは、すべての事物が量と質との統一であることから必然的にあらわれるものであり、質的变化が生じて古い質から新しい質になれば、この質はかならず新しい量的規定性をもつこととなるのであり、したがって新しい質は量の点でも新しいものをあらわしていなければならない。このことが、いわゆる<その逆>としてしめされる、この法則の他の側面である。さらに、注意されるのは、この量および質の変化は相対的性質をおびているという点である。すなわち、大きな、一般的な質のうちには、それより小さい、より一般性のせまい質もある。たとえば、資本主義という社会のもつ質にたいしては、産業資本主義や独占資本主義はより小さく、より一般性のせまい質である。しかし産業資本主義が独占資本主義に移行することで、前にはなかった新しい本質的な特徴・性質があらわれる。この意味では、両資本主義の段階は質的にちがっている。しかし、より大きい、より一般的な質からいえば、つまり資本主義全体の質からいえば、両段階とも本質的には同じ質をもっていることになる。このことでわかるように、量から質への変化・移行も、相対的な意味においてあらわれる。また、この量・質の移行には、飛躍といわれる非連続の面があると同時に、連続の面がある。非連続は質的变化にあらわれ、他方、連続は量的変化の側面にしめされる。この両面が、発展といわれるものにあることをみないと、形而上学的思考にみられるように、たんに量的変化だけを見て、飛躍をみとめないことになり、改良主義者や社会学者のある者たちにみられるように、進化だけ、改良だけが社会発展の道だと考えるようになる。またそれとは反対に、量的変化の過程を無視して変化はただ飛躍にのみあるとみると、無政府主義者や極左冒険主義者の非科学的見解や行動になる。最後に、マルクス主義が説くこの法則は、ヘーゲルがこの法則についていうのとは、まったく反対である。ヘーゲルは、その弁証法で、最初にこの法則を定式化したのであるが、かれにあってはこの法則は絶対理念における論理的なもので、これをもとにして現実的世界を説明する方式にした。マルクス主義では、この法則はまず第一に自然において見いだされ、その反映である思考において法則として認識されるのであり、さらに社会においても、思考においても見いだされるようになる。この法則はそれゆえ思考がたてるのではなく、客観的实在の法則なのであり、思考のほうはそれを反映したものである。

対立物の相互滲透 *interpenetration of opposites, Durchdringung der Gegensätze* (293)

エンゲルスは《自然弁証法》のうちの<弁証法>という覚え書きで、弁証法の基本法則として、1) 量から質への、またその逆への転化の法則、2) 対立物の滲透の法則、3) 否定の否定の法則をあげている。この第二法則にあたるのが、この相互滲透である。これは、統一をたもっている事物のうちに、たがいに対立する要素があり、これらが相互に相手を制約しあうことである。自然および社会の諸事物は、すべて、みずからのうちにたがいに対立する要素を含み、この内的な矛盾によって事物は自己運動する。この内的な対立要素は、たがいに、相手にたいして反発し否定しあい、相手の存在の仕方を条件づけあう関係にある。すなわち、これら対立要素は相手に影響をおよぼし、その作用を滲透させあっている。ここに事物自身の変化が生じるし、対立要素の一方が他を圧倒する影響・作用をおよぼすことで、事物はこれと異なる新たな事物に転化するにいたる。この関係をしめしたのが、相互滲透である。→対立物の統一と闘争の法則

否定の否定の法則 *law of negation of negation* (388-9)

唯物論的弁証法の基本法則のひとつ。それは、発展が不断におこなわれること・発展において新たな質の出現に当たって旧来の質との関連をもつこと・新たな質は旧来の質より

も高い段階にたつものであり、発展は前進的方向をもつ過程であること——これらをしめす法則である。ヘーゲルがまず、彼の弁証法で、この否定の否定の法則を説き、彼はその観念論的立場から、絶対理念の自己発展をいいあらわす法則とし、それは一つの定立の否定としての反定立、そしてこの反定立の否定としての総合という見地をもって、世界全体の発展過程を説明して、いわゆるトリアドの方式をたてた。唯物論的弁証法では、自然・社会・人間の思考をつらぬいておこなわれる弁証法的発展において、この法則はとくに対立物の統一と闘争の法則と密接に結びついて考察される。対立物の統一と闘争の法則は、矛盾・対立する両側面の闘争によって、その矛盾・対立が解決されて従来 of 質的状態が新たな質的状態へと移りいくことをしめす。すなわち、従来 of 質的状態の否定として新たな質的状態が出現する。この過程はそれで終わるのでなく、この新たな質的状態はその内部に生じる新しい矛盾・対立によって、この状態が否定されてさらに第三の質的状態へと移りいき、こうして発展は持続する。このような質的移行にあたって、旧来 of ものと新たなものとのあいだには、たんにまったくの断絶があるのではなく、旧来 of もののうちにふくまれた積極的要素は、新たなものうちにうけつがれ保存される。これが弁証法的発展における弁証法的否定であって、形而上学的否定が前後二つのもの of あいだにまったくの断絶をみ、まったく別個のものとし、前のもの・旧来 of ものの破壊のみとらえるのと異なる。したがって、新と旧 of あいだには、そこに関連するものがあり、発展の過程の持続があるのである。しかし新しく出現したのは質的に新しいものであるから、たんに旧来 of ものの延長ではない。この点では、断絶があり、飛躍があるという面をもっている。こうして新たに出現した質的状態は、旧来 of ものから積極的なものをうけつぎながら、質的に新しいものとしてあらわれるのであるから、それは旧来 of ものより高い段階にあることになる。この関係が、質的移行ごとにおこなわれるので、新しくあらわれる段階は、次々と、前段階よりも高いということになる。否定の否定の法則は、この点で、発展が前進的・上昇的であることをしめしている。また<否定の否定>とは、このような発展において、ひとつの出発としてとられる段階がつぎに否定によって新段階にいたり、これがふたたび否定によって第三の段階に移り、この段階は、論理的にいえば、ヘーゲルがみたように、高い段階においてではあるが、出発の段階にもどったことになり、これからまた発展がすすめられる、ということからいわれるのである。しかし、唯物論的弁証法は、このことから、世界の発展がトリアド＝三段階的に進むとみるのではない。それは、否定の否定があくまで発展の不断の持続だとみなすのである。と同時に、それは形而上学的見方がするように、前後の質的変化をまったく切りはなすのではなく、脈絡あるものとし、この脈絡のうちに発展の低いものから高いものへの前進・上昇の過程をみるのである。→発展

Looking for the future

精神病は不自由病である（臺） — その制約を取り払う努力

臺は行動科学的な研究と日常的な臨床経験から「精神病は不自由病である」というキーワードを生み出しているが、これは決してハイネロート流のロマン派観念論の立場からのテーゼではない。障害者にとっての不自由(感)を軽減することが精神科治療の主要な目的であるとし、現在行なわれている①生活療法（作業療法）、②薬物療法（身体療法）、③精神療法（心理療法）を互いに補い合っすすむものとして採り上げている[臺、1999]。精神障害を高次神経機能の障害に起因する精神活動の異常と考えれば、上記の諸療法を行なうにあたっての治療の目的は自づから明らかである。

臺の名著『精神医学の思想』（1999）の第IV部にまとめられている主張に沿って、上に考察してきた現在の神経科学の成果に基づく筆者の見解を重ね合わせてみる。①前頭前野の適正な働きは共同社会の中での能動的活動ないし作業を保障するものであり、生活療法を通じて「考えや行動の選択の自由」を可能にし、「不自由な生活習慣の中に新しい経験

を習得し、それを活用して不自由度を減らすものである。つぎに、②辺縁系と新皮質の共同の働き (logopathos/pathologos、情動と認知) は、ニューロンとくに皮質神経細胞を(保護)抑制し、薬物療法を通じて「脳の興奮・緊張の束縛状態から自由解放」させ、情操を豊かにし、行為をポジティブに評価する報酬系を賦活して意欲を高めるものである。最後に、③脳幹・脊髄部位には生命を支えるリズムの中枢があり、自然 (コスモス) と身体 (とくに自律神経系、ホルモンやサイトカインなどの液性・免疫系) との調和は、精神療法を通じて鬱屈したこだわりを晴らし、気持ちを明るくして、「自由の拡大」を目指すものである。そして、このような精神科治療の3本柱を人生行路を導く器楽合奏に譬えて、①生活療法は演奏の技能訓練、②薬物療法は演者と楽器の整調、③精神療法は指揮と調和であると解説している[臺、2003]。

精神科治療との関連で、経験も浅い上に、フィールドの実績もない筆者ではあるが、勇気を奮って、いささか感していることをここに記しておきたいと思う。それは上記①の生活療法 (作業療法) の延長としての社会復帰に関わる問題である。わが国では百年前に“精神病者監護法” (1900) が制定され、精神病者を私宅あるいは癲狂院に監置 (監禁) することが公認されていたが、その実情を調査した呉秀三 (1866-1932) によって、「我邦ニ於テハ官公立病院ノ施設ホトンド全クコレヲ欠キ、コレガ代補タルベキ私立精神病院ノ収容力モ亦甚ダ貧弱ニシテ、全国オヨソ十四、五万ノ精神病者中、約十三、四万ノ同胞ハ実ニ聖代医学ノ恩澤ニ潤ハズ。国家及ビ社会ハコレヲ放棄シテ弊履ノ如豪モコレヲ顧ミズト謂フベシ」 [呉と檉田、1918] と批判される状況であった。呉は、同時に、反人道的な国家的恥辱であるとして、私宅監置の廃絶を提言した。戦後 1950 年に精神病者監護法がようやく廃止となり、精神衛生法が公布されたことにより、私宅監置が禁じられ、入院医療が主軸となった。しかし当時の実情として精神病床数は絶対的に不足していた。半世紀を経て、精神保健法 (1987、1993 改定) および精神保健福祉法 (1995) が運用されている現在、精神障害者のための生活訓練施設 (日常生活に適應するための訓練をする)、福祉ホーム (居室を安く提供する)、授産施設や福祉工場 (精神障害者の雇用、社会適應を目的とした訓練・指導を行なう)、それに地域生活支援センター (地域における相談・助言・連絡調整を行なう) などの社会復帰対策がとられている。隔世の感があるとは言え、現実の日本では、なお 約 33 万人ともいわれる精神病院に入院中の患者 (2003 年 6 月現在、2005 年「国民衛生の動向」より) の内かなりの人たちが「社会的入院」であり、治療的意味での軽作業に従事することが可能な状態にあるにもかかわらず、それを受け入れるべき生活居住施設が著しく不足している。先の呉の批判と提言の延長として、発達した次元における意味で残念なことである。

わが国の社会では、欧米では考えられない「サービス残業 (ただ働き)」という名で長時間労働を強いられているという現実がある一方、多くの人たちが非正規雇用 (派遣やパート) として働いており、望んでいても定職に就けないという矛盾した状況が続いている。とくに身体・精神を病む弱者はその“しわ寄せ”を受け、「社会的自由が著しく制限」されて、そこから抜け出すことが困難になっている。「此病ヲ受ケタルノ不幸ノ外ニ、此邦ニ生マレタルノ不幸」 [呉と檉田、1918] を今や政治の責任で解消すべく、たとえば全国の地方自治体にある福祉事務所の援助の下に、「軽作業福祉工場ないし職業訓練支援施設」を増設してさらに充実させ、しかもそこでは、世間並みの報酬を得ることによって、辺縁系と前頭葉を活性化させて労働意欲と能動性を高めさせ、かつ患者・家族の「自由度を拡大」させ、「健康で文化的な生活」を送ることができるよう、その体制をなお一層整えるべきである。世界保健機構 (WHO) が 2001 年の総会で採択した国際生活機能分類 (ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health) は、「生活上の不自由さ」の背景となる要因 (認知機能や情動機能の障害となるもの) を明らかにし、社会機能 (social functioning) の評価の一つの方向性を示していると言えよう。わが国においても、今後、少なくとも国が管轄して予算措置を講ずることのできる精神医

療の分野において、経済効率と利益第一主義の発想を逆転させることが、「此二重ノ不幸」を解消するために必要である。これと相俟って、社会復帰を目指して、精神障害者に対しての医療・保健・福祉・教育を包括した、自立した生活を目的とする、精神科ソーシャルワーカー（「社会福祉士」、Psychiatric Social Worker, PSW）、作業療法士（Occupational Therapist, OT）、臨床心理士（Clinical Psychologist, CP）、看護師、医師、ケアワーカーなどからなる多職種チームによる家族ならびに地域に対する支援活動の制度の円滑な運用が一層望まれる。目指す大きなモットーは、福沢諭吉が説いた、自由と解放を基盤とした独立自尊（自主独立）の精神と実証的・科学的根拠を持った学問〔彼はこれを「サイヤンス」とルビをつけた「実学」という言葉で表現した（慶應義塾記事, 1883年、福澤諭吉著作集 5巻、52-69頁）]である。

脳科学研究の成果を精神医学へ適用する

人間の能動的、創造的活動を支える脳内基盤としては、前頭前野と後連合野の間の相互作用、前頭葉の活性化、意欲の発現とドーパミン作用、大脳基底核―視床―大脳皮質回路の多元性神経並列ループ、脊髄・脳幹から辺縁系さらに大脳新皮質までを包含するリズムなどの問題は折に触れてこれまでに考察された。脳機能をベースとしたパブロフ理論を含む近年の脳研究による成果を武器とした教育、とくに児童、青少年への教育的アプローチ、さらには精神機能の異常を対象とする精神医学への適用はいまや重要な課題となっている。

これまでみてきたように、われわれは動物の心、人間の精神なるものを、脳活動（＝高次神経活動）の産物の総体として位置づけることができる。そして、絵画、彫刻、建築、音楽、文学、科学、教育を含めた芸術と学問によって、つまり広く人間の精神活動の総体的所産によって、人間社会の中で形成され抽象化された概念を理解し創造しつつ人間はこれを次の世代へと伝達することができる。繰り返すが、脳の活動の所産が精神活動といわれるものであり、その具現化されたものが社会の文化を形成する。そして、文化の向上が豊かな人間性を育み、社会の進歩に欠かせないものとして継承される。また、精神の異常ないし病的状態を生物学的に研究することが、精神医学を科学の目で見つめ、障害者が自由と豊かさを享受できるよう環境を準備することに直結する。このような視野に立って、脳と精神の科学を結びつけ、発展させて治療や教育に協同して役立てていく義務と責任がわれわれ一般国民、とくに良心的知識人に、思想、信条、信仰の枠を超えて、すべての教育者、宗教家、研究者、芸術家に課せられている。

ヒトの脳の創造的な精神活動

人間とは何であるかを問い、人間をして人間たらしめているものを見定め、人間は各自の責任において、これを遵守しつつ生きてゆかねばならない。なぜならば、そうでない限り、人間の各自が、人間であることを自ら放棄していくことになるからであり、その意味で脳研究や芸術探求の目的がどこに向けられるべきかに改めて論議の的は絞られるように思われる。ヒトの脳髄は、サルがヒトに進化する過程で目的を設定した能動的行為を可能にし、道具を使用し、言語を獲得し、共同社会生活を営む中で前脳とくに前頭葉を著しく発達させた。そして、その脳は抽象的概念の形成を可能とし、情動と結びついた認知/認識作用に基づいた思考をも可能とし、多面的活動の集積としての芸術を創造してきた。このような自然（宇宙）と社会との接触と相互作用という営為の中で形成された長い長い歴史を前提にはじめて、ヒトの脳は人間の高められた精神の中核としての地位を獲得し得たのであり、またそうしたヒトの脳であればこそその前頭葉皮質から辺縁系、小脳、脳幹、脊髄までを含む中枢神経系全体の活動の、その所産としての総体が、一個の全体存在としての人間を人間として在るべき形姿、すなわち道具（生産手段）と生産物を所有して、社会生活の中で労働に励み、かつ更なる自由な時間が保障されて創造的な精神活動を行なう

という方向へと導き得るのである。神経科学的に見ても発達途上にある人間にとって重要なことは、生命の畏敬/尊重の上に立って上記の条件下で、歴史を平和的に推し進める力を備えること、そして脳科学や精神医学の研究成果から生まれる、科学的教育学などを新たに導入することにより、人間の発達を権利として保障する準備をさらに進めることである。