

加藤忠史 (理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム)
Tadafumi Kato



はじめに

「こころと脳」の関係については、「こころと脳は別のもの」という心身二元論と、「脳を見ればこころがすべてわかる」という極端な還元論のあいだにも、「こころは脳に依存しているが、脳には還元できない」とする機能主義や、「脳の状態がこころの状態を生み出すときにそれ以上の何かが生じる」という創発理論など、さまざまな考えがあるようだ。

筆者が研究者を目指したときは、もともと無意識のメカニズムを知りたいといった動機であった。しかし、今や、脳を調べることなしにこころのメカニズムを明らかにすることはできないと思い、脳研究を目指した。

心身問題として、2000年以上にわたって議論されてきたこの問題に、結論が出ることはないかもしれず、このようなむずかしい問題に口を出すのははばかられる。しかし、精神医学にとっては、これは決して形而上的な議論の対象ではなく、もっと深刻で抜き差しならない問題である。

「こころの病気」という誤解

筆者は、双極性障害、すなわち、従来躁うつ病と言われてきた病気を研究している。こうした精神疾患は、しばしば「こころの病気」と呼ばれる。しかし、「こころ」が「病気」になるだろうか? 「筋肉」は病気になるが、「運動」が病気になるわけではない。脳という身体の臓器が病気になることがあっても、こころが病気になるわけではない。

にもかかわらず、いまだに「こころの病気」と呼ばれている。

脳の病気の症状が、こころに現れ

ているから、このように呼ばれるのであろうが、これが誤解の元である。こころに症状が現れているからといって、こころに原因があるわけではないのだが、あたかも原因までがこころの問題であるというように誤解されているのである。

双極性障害は脳の病気か?

双極性障害が脳の病気であることについては、たとえば、双生児研究から、遺伝子が関係していることは間違いないこと、リチウムなどの物質が有効なことなど、たくさんの証拠がある。

最近の研究では、多数のMRI研究の結果をメタ分析してみると、前部帯状回、および島皮質という2つの部位の体積が減少していることが報告されている^{*1}。前者は前頭葉の腹内側面に位置し、動物実験では、この部位の破壊によって、恐怖条件づけの消去が障害されることが報告されていることなどから、感情の制御に関与すると考えられている。また、島皮質も感情にかかわっている。

このように、双極性障害に脳の変化が関係していることは間違いなさそうであるが、こうした実証的な証拠を見るまでもなく、実際に患者さんと接してみると、これが脳の病気ではなくて何であろうか、と思わざるを得ない。何か月もうつ状態だった人が、たった一晚眠らずにいた後、躁状態となって、別人のように明るくなり、しゃべり続けるようすを見れば、とうていこころの悩みが原因とは思えない。

双極性障害という病気が存在することを知らない人は、むしろ、「この人って、本当はこういう人だったの!？」と思う人が多いようだ。それまで何十年とその人につきあってきたのに、「これが本当の姿なのか!」と思わせるほど、脳の奥底から変化してしまっている、ということなの

だろうか。

うつ病

ただし、これがうつ病となると、少々微妙である。

本格的なうつ病の患者さんの場合、頭が働かず、まったく気持ちが晴れないことが、手に取るようにわかる。脳が働かないんだなあ、と強く感じるのである。もちろん、たとえば脳波をとって、音の変化に対する脳波変化を平均加算する「誘発電位」を調べたり、脳血流を測りながら心理課題をしてもらって、その間の脳血流変化を見たりすることで、こうした脳の変化を観察することは可能である。

しかしながら、現状では、うつ病の診断は、ほとんど問診に頼っている。「1日中ずっと憂うつで沈んだ気持ちですか?」とか、「ほとんどのことに興味がなくなってしまったり、いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていますか?」といった質問への回答によって診断するのである。脳の異常を調べて診断するわけではない。

こころの悩みでも、1日中沈んだ気持ちになったり、いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなったりすることはある。その程度が重くて、身体症状(不眠、食欲低下、疲れやすい、動作が遅いなど)も伴っているから、おそらく脳の病気だろう、というところに境界線を引いて診断しているわけであるが、どうしても曖昧さが残る。

そのため、今の診断基準でうつ病(正確には大うつ病性障害)と診断される人の中には、おそらく、こころの悩みというべき人も入っているであろう。

最近の精神科外来では、「最近、具合が悪いのです」とおっしゃるので、よく聴いてみると、普通の嫁姑問題だった、というようなケース

もある。患者さんのほうも、こころの葛藤を脳の問題であるかのように訴える傾向が出てきているように思う。

脳の病気の症状とこころの悩みは、問診に基づく診断では峻別できない。これを克服するためには、単なる悩みなのか、脳に何か病変があるのかが目に見えるようにするため、もっと研究する必要があるのだ。

記憶と脳

「こころ」には、「考え」と「気持ち」、すなわち「認知」と「感情」という2つの側面があるが、これまでの脳科学では、記憶、学習、言語といった、認知の領域に関する研究が大きなウェイトをしめてきた(図1)。

中でも、記憶・学習におけるシナプス可塑性の関与は、この40年間の神経科学における最大のテーマであった。シナプス可塑性は、1940年代に、ヘブ(Donald Olding Hebb)により予言された現象である。2つの神経細胞があったとき、繰り返し刺激が起きると、2つの神経細胞をつなぐシナプスでそのつながりが強くなり、これが記憶に関係する、と考えられ、ヘブ則、と呼ばれた。1973年に、ブリス(Timothy Bliss)とロモ(Terje Lomo)により、これに相当する現象、すなわち「長期増強」が発見された。強い刺激が与えられると、海馬のシナプスにおける信号伝達に変化し、これが長く続くことがわかったのである。

その後、このシナプス可塑性にかかわる分子として、NMDA受容体が注目された。NMDA受容体は、脳内で最も代表的な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の1つである。シナプスで放出されたグルタミン酸は、次の細胞に働き、ナトリウムイオンを通過させることによって、膜電位を変化させ、この刺激が集まると、標的的細胞は興奮(脱

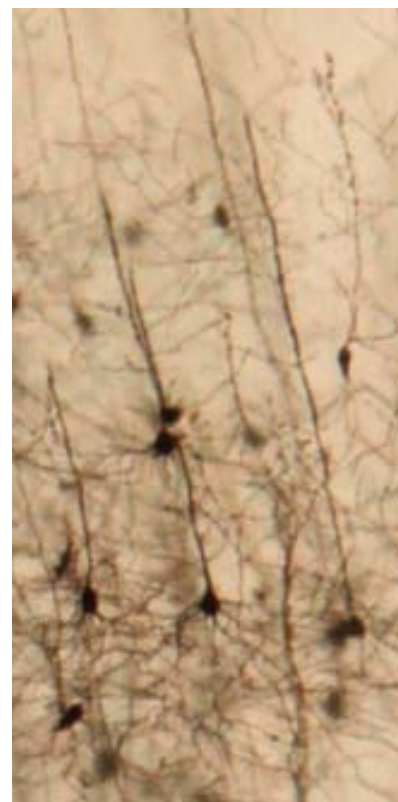


図1 ゴルジ染色法によるマウス大脳皮質の神経細胞

分極)する。この膜電位を変える作用を持つのは、グルタミン酸受容体の中でも、AMPA型と呼ばれる受容体である。一方、NMDA型のほうは、グルタミン酸が作用しただけではイオン透過性は変化しない。グルタミン酸刺激に加え、細胞が脱分極しているときだけ働き、カルシウムイオンを透過させる。通常、細胞内では、細胞外の1万分の1の濃度に保たれているカルシウムイオンが、NMDA受容体の作用により細胞内で急速に高まると、蛋白質をリン酸化させる酵素が作用し、最終的にはAMPA受容体の分布が変化するなどして、シナプスにおける神経伝達効率が変化する。

こうした可塑性が起きる場所は、1950年代に、海馬を手術により摘出後、重度の記憶障害を呈したH.M.さんの事例などから、海馬であろうと考えられた。そして、マー(David Marr)が、1971年に、海馬の神経細胞の構築を見て、この海馬の神経回

路が連合記憶にかかわる仕組みを推測した。

海馬の神経回路で、NMDA受容体によって分子レベルの変化が起きることが、空間記憶の神経メカニズムにかかわっていることは、利根川進博士らの研究で明らかとなった^{*2}。海馬の特定の神経細胞だけでNMDA受容体を失ったマウスでは、長期増強が起きなくなり、空間学習も障害されていたのである。

感情と脳

このように、脳科学は、記憶の神経回路を明らかにしてきた。

一方、感情に関しては、恐怖などの一次情動という、生理学的な変化を伴い秒単位で生じる情動の研究がさかに行われてきた。危うく死にそんな体験をした後、その場所に行くと、足がすくむ、という現象は、マウスでも観察できる。この現象、すなわち恐怖条件づけのメカニズムについて、さかんに研究が進められ、扁桃体におけるシナプス可塑性が関与すると考えられた。

一方、双極性障害やうつ病で障害されるような「気分」に関する研究は遅れている。恐怖であれば、動物でも客観的に観察することが可能であるが、気分という主観的な事象は、動物実験だけで明らかにすることは容易ではない。人間での研究からの手がかりが必要だ。

そして、実際に気分の脳内基盤の研究の手がかりとなったのが、抗うつ薬がうつ病に有効であるという発見であった。

ここに働く薬

統合失調症の治療薬として開発されたイミプラミンが、うつ病に有効であることが詳細な臨床観察によって見いだされたことによって、抗うつ薬が生まれた。

イミプラミンが神経伝達物質であ

るセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを行う蛋白質（トランスポーター）を阻害することがわかると、これらが気分にかかわる神経伝達物質なのではないかと考えられた。そして、セロト

ニントランスポーターのみに作用する、選択的セロトニン取り込み阻害薬（SSRI）の抗うつ作用が見出されたことにより、この仮説は完成したように見えた。

しかしながら、この説にもさまざまな矛盾があることが明らかにされた。うつ病がセロトニン不足の症状であれば、セロトニンを増やせば気分がよくなるはずである。しかしながら、抗うつ薬で1時間もすれば脳内のセロトニンは増えているはずなのに、抗うつ薬の効果が現れ始めるには、2週間くらいかかるのはおかしいではないか、というのが、その矛盾の1つである。

そこで、抗うつ薬投与後、2～3週間後に脳内で起きる変化が調べられ、多くの抗うつ薬と電気けいれん療法（ECT）が、海馬でBDNF（脳由来神経栄養因子）を増加させることが発見されたのである^{*3}。

うつ病と神経可塑性

BDNFは、神経細胞から放出され、隣の神経細胞の突起を伸ばしたりする働きを持つ（図2）。

先ほどのシナプス可塑性は、数分から数時間以内に生じる現象であるが、BDNFによる変化は、神経細胞の形にまで影響する。同じ可塑性でも「構造可塑性（structural plasticity）」と呼ばれる現象にかかわる分子であ

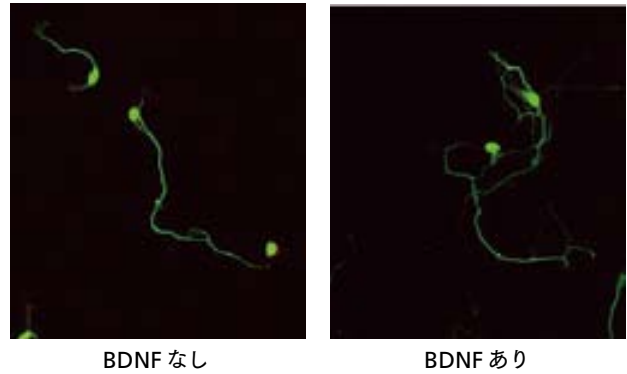


図2 神経細胞に対するBDNFの効果
12.5日目のマウス胎児由来培養神経細胞を、BDNF (100ng/uL) あり/なしにて4日間培養後、pNeurofilament抗体にて染色した。BDNFを加えた神経細胞では、神経突起が長く、分岐が多い。

る。

これと前後して、ストレスによって、海馬で神経細胞死が起きること、神経突起が萎縮すること、そして神経細胞の新生が抑制されることが、次々と報告された。こうした所見と、BDNFを増やす治療がうつ病に有効であるという事実とあわせて、うつ病では、神経細胞の突起が萎縮したり、神経細胞の新生が低下するなど、神経回路の構造自体が変化している、抗うつ薬はこれを回復させる、という、「うつ病の神経可塑性仮説」が誕生したのであった。

気分と可塑性

一方、双極性障害に有効な薬剤であるリチウムにも、神経細胞死を抑制する作用や、神経新生を促進させる作用が見いだされたことから、双極性障害でも何らかの神経細胞の形態変化が関与する可能性が考えられている。

記憶にかかわる神経可塑性と、気分にかかわる神経可塑性は、まったく違ったタイプのものであると推定されるようになってきたのである。

記憶では、さまざまなデータから、海馬の神経回路が関与していることが明らかであるが、気分についてはどうだろうか。

うつ病では、海馬の体積が減少していることなど、海馬との関連を示



図3 マウスの手綱核 (Nissl 染色)
MHb: 内側手綱核、Lhb: 外側手綱核

唆するデータも多いが、海馬というとやはり記憶にかかわる機能のほう为中心的であると思われる。最近、うつ病と関連すると疑われているのは、むしろ、手綱核という場所である(図3)。ドーパミン神経が快感情と関係していることはよく知られているが、手綱核は、ドーパミン神経を抑制する働きがあり、よくないことがあると予測したときに活動する。そして、亡くなったうつ病のかたの脳では、手綱核の体積が減少していると報告されている^{*4}。

双極性障害の場合は、海馬についてはそれほどはっきりしたデータはない。前述の前部帯状回なども候補部位であるが、まだまだわからないことが多い。

筆者らのグループでは、双極性障害を伴うことのあるまれな遺伝病の遺伝子変異を脳だけに発現させるマウスを作成した。その結果、周期的に行動量が増加し(図4)、これがリチウムによって改善することを見いだした^{*5}。このマウスの脳のどこかに、双極性障害を引き起こす部位があるはずなのだ。現在、このマウスを使って、脳内のどのような部位の変化が双極性障害と関係するのか、調べているところである。

ブレインバンク

十分に構造可塑性が関係している



図4 輪回しをする双極性障害のモデルマウス

かどうかを明らかにするためには、最終的には、うつ病や双極性障害の患者さんの脳で、候補となる部位の神経細胞に形態の異常があるかどうかを確認する必要がある。しかし、残念ながら、うつ病や双極性障害のかたの死後脳で、海馬の神経新生を調べた報告は1本しかなく、この論文では差はなかったとされている。一方、神経細胞の突起を調べた報告はほとんどないに等しい。

うつ病や双極性障害の患者さんの脳を調べる研究はほとんど行われていない。多くの患者さんはうつ病や双極性障害を精神科で治療中に亡くなるわけではなく、内科、外科で亡くなる。そして脳を見ても精神疾患はわからないと思われるので、もし病理解剖されても「異常なし」ということになってしまう。

このままでは、うつ病や双極性障害の原因解明は停滞する恐れがある。こうした研究を進めるには、うつ病や双極性障害のかたに登録していただいて、亡くなられた際に脳を大切に保存して研究に役立てるといふ「ブレインバンク」が必要である。

しかし、患者さんに、「亡くなったら献脳してください」などと言ってまわることにはできない。自発的な意思があつてこそ、である。特に、脳には魂が宿っている、という考えがあるだけに、脳の解剖に抵抗がある人は、今も少なくないと思う。筆者のような研究者にできることは、

「原因を解明し、根本的な治療法や診断法を開発するためには、亡くなったかたの脳を調べる研究が必要だ」と説明することまでである。この先は、当事者のかたがたの考え次第である。

おわりに

このように、こころのメカニズムを知りたいと思って脳研究を始めた筆者であるが、最近では、患者さんのDNAを調べて原因となっている遺伝子変異を探索したり、動物の脳を観察して、どこに異常があるかを調べたりする研究だけでなく、ブレインバンクについての啓発をしたり、患者会を支援したりと、社会との接点も増えてきた。こころと脳に取り組むということは、人間社会の最も奥深くに入り込むことなのかもしれない。

「こころと脳」というテーマであれば、デカルトの心身二元論からチャーチランドの神経哲学まで、考察すべきことは山ほどあろうが、筆者にとって、「こころと脳」の問題は、かように現実的な課題である。

参考文献

- 1) Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jun 1;67 (11) : 1097-105.
- 2) Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*. 1996 Dec 27;87 (7) : 1327-38.
- 3) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995 Nov;15 (11) : 7539-47.
- 4) Ranft K, Dobrowolny H, Krell D, Bielau H, Bogerts B, Bernstein HG. Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia. *Psychol Med*. 2010 Apr;40 (4) : 557-67.
- 5) Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Noda Y, Mouri A, Nabeshima T, Kato T. Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry*. 2006 Jun;11 (6) : 577-93.