

精神活動における内因性制御の関与

栗山健一[✉]

(独) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 成人精神保健研究部

1. Research Interest

私の家系は癌家系なので、月並みではあるが癌医療の進歩に携わりたいという念から医師を志した。しかし、癌医療がすでに目覚ましい進歩を遂げつつある一方で、脳科学がまだまだ未開の地であることを医学生の時知り、最終的に精神科医を選んだ。多くの精神疾患はいまだに原因が解明されておらず、根治的治療法も開発されていない。精神医学は心の医療であるが、これはすなわち大脳皮質とりわけ前頭皮質の科学と言っても過言ではない。皮質下構造に首座を持つ神経疾患においては、新皮質の未発達な動物モデルが、病態解明・治療法開発のために有用性が高い。行動が新皮質による複雑な装飾を受けづらいため、介入効果が行動に直接的に反映しやすいためである。一方、一部の新皮質もしくは新皮質を多分に巻き込んだ神経ネットワークに障害があるヒト疾患の場合、疾患病態モデル動物の作成が、ある意味不良設定問題となり、研究素材として十分機能しない可能性がある。現在利用されている精神疾患モデル動物の多くにおいても、近似の病的行動を示すモデル動物とヒトとの行動乖離が少なからず存在し、これから得られる研究成果の解釈には議論が多い。

そもそもヒトの精神活動において、どこまでが病的で、何を持って健康とするかという基本的な問題に対するコンセンサスはほとんど得られていない。これが臨床診断の際に混乱が生じる一因であり、診断基準が明確に規定されていない要因でもある。これに対する私の見解は、「健康な精神活動が明確に規定できれば、疾患病態はおのずと見えてくるのではないか」というある意味当たり前のことである。健康な精神活動に関する研究は心理学者や認知科学者の領分であり、精神医学者は病的精神活動を研究すべきという考え方は、極めて常識的であるが故

に、私の立場は理解され難いかもしれないが、私の論理はこの常識的極論と矛盾するものではない。私はあくまで「病的精神を知るために健康な精神を基本とし研究をする」という精神医学、心理学、認知科学の境界領域の仕事をし、病的精神をあぶりだすべく健康精神を俯瞰しようとしている。ただし、やみくもにこの姿勢に固執している訳ではなく、必要であればアプローチの方法は変えていこうとも思っている。実際、尊敬する師より受け継いだ電気生理学にこだわらず、神経薬理学や、機能画像、遺伝学的手法を取り入れて研究を進めており、精神疾患の病態解明、治療・予防法開発のための研究へのこだわりは強いが故、アプローチにこだわりはない。

2. 時間生物学と精神医学の接点

このような指向の私がなぜ、時間生物学というフィールドに関わらせていただいているかというと、それは内的同調因子と精神活動との関りに関心があり、その関係性が概日時計と認知機構の間に成立しているからである(図1)。

時間生物学は、「周期的な環境変動に適応するための、生物時計を中心とした生体の内的適応機構を理解するための自然科学」であるという適応機構としての理解が、現在まで続く時間生物学への興味の基礎となっている。生物は古来自然環境に適応する術を身につけ、進化することで自然選択に打ち勝ってきた。自然は絶対的存在であり、圧倒的な自然の力の前では生物1個体はあまりにも無力である。ほぼあらゆる生物は周期的な環境変動に適応するための適応機構を備えており、この機構は自然淘汰上、必須装備であるといえる。

ヒトもちろん概日時計をはじめとした周期変動適応機構を備えている。しかし、ヒトはいつの頃からか、自然に立ち向かうことで進化をする選択を始

[✉]kenichik@ncnp.go.jp

めた。照明器具や冷暖房はほぼどの建築物にも完備され、概年時計（Circannual clock）の必要性を放棄しているかのごとく振る舞い、24時間社会を構築し経済主義に従った行動様式にシフトしつつある。現代人は、せっかく身体に備わった生物時計に抗い、可能であれば放棄し、新たな適応機構を獲得する決意を固めているように窺える。

この選択は、恐らく前頭葉を頂点とした新皮質の発達によってなされたものであろう。新皮質の発達は、自然に合わせる適応スタイルから脱皮し、自然を組み伏せ、時に自然の力を利用するといった、従来の価値観とは180度異なるストラテジーを生んだ。その結果、ヒトは文明の発展を生み、生物界の覇者となった。多くの概日リズム睡眠障害や、内因性うつ病等はこうした新たな生活パターンの導入が原因であるとも考えられ、過渡期に生じる適応障害的側面を包含しているのかもしれない。

新皮質の発達は高度な思考能力とともにより高度な精神活動を育んだ。高度な精神活動は外界での現象と精神内での現象との距離を広げ、知覚と認知の一体感を失わせた。生物時計システムは、規則的に変化する環境情報を手掛かりに生体プログラムを環境適応的アルゴリズムに乗せるために働く。脳はこうした環境適応的アルゴリズムに沿って作動すると同時に、脳自身が新たなアルゴリズム（精神活動）をもち作動するという、二重支配構造をとるようになった。しかも、精神活動は環境適応的アルゴリズムの自覚が薄い、独立した系であることが、身体知覚と精神活動との両立を困難にしている。



図1 精神活動における皮質内自律制御系と内因性制御系

3. 時間認知の二重制御システム

時間認知を例にこの環境適応的アルゴリズムと精

神活動の二重支配構造を考えてみる。時間経過は地球上における生活環境下においてはあくまでもほぼ一定の速度で進行していると考えてよい。環境的アルゴリズムは生物時計により調節を受け、約24時間周期の概日リズムを持った活動変動を示す。規則正しい標準的な生活パターンを送っている者であれば、夕方から夜の時間帯に最も脳温が高まり、脳活動のピークが訪れる。そして、単純運動反応や、即時記憶能力、弁別能力等の認知パフォーマンスが高まることが知られている [1]。時間知覚能も生物時計の影響を受け変動し、脳温がピークの時間帯には実際よりも時間の流れを速く感じやすく、逆にそれ以降は概して実際の時間の流れより遅く感じるようになる [2]。

一方で、精神活動における時間には不変の物差しは存在せず、あくまで主観に依存する。正確に言うと主観的時間は常に記憶に翻弄される。なぜならば、基準にすべき物差しと、評価する時間の両方を記憶に頼らざるを得ないからである。そして、記憶はしばしば様々な錯乱要因によって歪められる。記憶として処理される時間単位の情報量が多ければ多いほど、その後の想起時の記憶の歪みは大きくなり、その際の時間の見積りも「長かった」と過大評価されやすい [3]。特に、感情情報は記憶と同時に処理されやすく、皮質の情報処理負荷を高める大きな要因となる。「楽しかった時間」、「苦しかった時間」こうした時間は扁桃体の関わる情報量が豊かであるが故、思い出すと長かったと感じているに過ぎない [4]。しかし、これも想起情報量が豊富な比較的初期の頃の主観であり、時間とともに記憶情報量が減衰するにつれ主観は変化していく。

短時間知覚は、生物時計の影響が直接的に反映されやすく、およそ10秒以下の時間を見積もる方法では、皮質の処理量を二重課題付加等で増大させても、生物時計の影響が強く反映され日内変動を示す [5]。一方で、分単位以上の長い時間の見積りにおいては、蓄積された皮質情報処理量と記憶の歪みが大きく影響し、生物時計機構の影響はほとんど反映されなくなる [6]。それゆえ、2時間の映画を数分のように感じたかや評価してしまうことや、数分の会議をあたかも何時間もかかったように感じてしまうことはまれではない。

長い時間の見積りにおいては、内因性の制御は概日時計による制御よりもむしろ恒常性制御による影響が強くなる可能性が示唆されている [6]。つまり、見積もった時間の長さは、概日性の日内変動よ

りも、起床してからの経過時間との相関が強くなる。これは蓄積した脳の疲労を、睡眠制御の2プロセスモデル [7] におけるプロセスSと考えると理解しやすい。つまり、短時間知覚はプロセスCと親和性が高く、長時間評価はプロセスSと親和性が高い。プロセスSは蓄積睡眠圧とほぼ同義と考えると、短時間知覚も睡眠剥奪後、つまり通常より長時間覚醒が持続した後には、本来の内因性制御であるプロセスCから徐々に離れ、プロセスSの影響が強くなる (図2)。

短時間知覚において、このプロセスSの影響には前頭前野が関与していることが分かっており、蓄積した脳の疲労を代償するために、通常右前頭前野が主体的に時間知覚に働いているが、左前頭前野の活動性が代償的に高まり時間知覚に関与する[8]。この代償は、時間知覚の正確性には必ずしも寄与せず、本来のプロセスCの制御系から外れる結果、かえって正確性が失われる結果ももたらさう。先にも記述したが、前頭葉の働きは、内因性制御の影響から比較的独立した系であるゆえ、このような状況が生じうると考えられる。

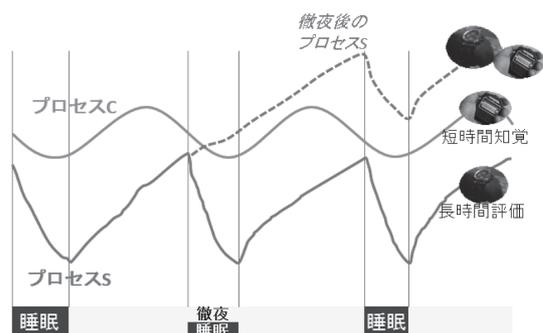


図2 2プロセスモデル (二重の内因性制御モデル) と時間認知

4. 様々な精神現象に反映される二重制御

様々な精神疾患の症状にも、新皮質、前頭皮質、内因性制御の複合的制御が反映される。

心身症は内因性制御と精神活動が高度に乖離する人格特性によって生じうると考えられている。アレキシサイミア、アレキシソミアといった素因人格概念は、知覚と認知の乖離をベースとし、生じる病態は自律神経系制御や内分泌系制御の不調和に基づく [9]。

心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic stress disorder : PTSD) には、恐怖記憶の過形成、消去不全が病態の中核にあることが指摘されているが、

モデル動物によって示される恐怖条件付け亢進による麻痺 (Freezing) 反応だけでは病態の全てを説明づけられない [10]。恐怖条件付けが示す病態はあくまで視床・扁桃核・海馬といった皮質下情報処理および、この系に対する自律神経系およびストレスホルモンによる内因性制御に関連したものであり、反応麻痺や過覚醒といった症状群を説明づける。これに対し、侵入性想起、回避、解離症状といった、高次皮質処理によるPTSDを特徴づける重要な臨床症状群に関しては上記のモデルでは説明不可能である。しかし、これらの症状は病態が重く遷延性になるほど重要な症状群であることが示唆されており [11]、無視できない。そして治療方策として重要な恐怖記憶の消去は、前頭前野の機能的関与により促進され [12]、その結果内因性制御系の正常化も潜在的に促進されることが示唆されている [13]。

他方で、恐怖記憶の獲得にも生物時計の関与が示唆される。女性特有に習慣的入眠時刻後の恐怖記憶獲得能亢進が示唆されており [14]、PTSDの有病率が女性で高く、しかも女性のPTSD発症因の過半数である性暴力イベントの発現時刻は夜間に有意に多いことから、女性のPTSD有病率の高さを説明づける時間生物的要因であると考えられる。

うつ病においても概日時計による内因性制御の破綻が、病態に影響を及ぼす可能性が示唆されている。うつ病患者では睡眠リズムが乱れ、睡眠が分断化し夜間睡眠が著しく減少する [15]。また、典型的なうつ病では、午前中に抑うつ症状が強まり午後には徐々に軽減する日内変動を示すが、これには時間認知の異常が関与している可能性が示唆され、うつ病患者では時間知覚の概日変動が破綻し、概して実際の時間経過を遅く見積もる傾向がある [16]。これにより、うつ気分悩まされる時間が午前中により強まる症状の背景を説明することもできる。

5. 終章

精神活動と内因性制御は独立した系を形成している傍らで、潜在的・部分的に両者は交錯し機能的一貫性を保っていることが窺い知れる。しかし、このデリケートな関係性が崩れると、何らかの総体的統合機能の矛盾が生じ精神疾患もしくは心身不調が生じる。特にヒト脳機能の研究においてはこの視点を無視することが出来ない。

同じ現象でも眺める角度を変えることで新たな発見があり、多面的な観察の総体が、真実に近づく唯一の道であると考え。ゲシュタルト理論の基本哲

学にも通ずるが、逆説的にも、視野が狭まるとろくなことが無い。今後も様々な角度から脳を眺め続けていけたらと思っている。遠回りなのかもしれないが、その中で少しでも精神疾患の病態解明、治療・予防法開発に役立つ知見を生みだせたらよいと思う、それが最高の幸せである。

謝辞

この度は日本時間生物学会学術奨励賞という大変名誉な賞をいただきありがとうございます。私がこの学会に入れていただいた時を思い返すと、想像もしていなかった事態で喜びと同時に困惑もしております。これも全て、これまで出会った尊敬する師、および研究に協力していただいた皆様のおかげです。特に、精神医学および科学の基礎を根気強く教えていただき、現在も叱咤激励をいただいております現日本大学精神科教授内山真先生、厳しくも暖かい目で見守っていただいております、国立精神・神経医療研究センター名誉総長であり精神神経科学振興財団理事長であらせられる高橋清久先生、このお二方との出会いが無ければ今の自分はなかったと思います。皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。そして、このエッセイを最後までお読みいただきありがとうございます。徒然なるままに自分の考えを記述してしまったのでたいそう分かりづらかったかと思います。私の研究テーマ、体系化した妄想にご興味を持っていただけたら幸いです。

引用文献

- 1) Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ: *Am J Physiol* 277: R1152-1163 (1999)
- 2) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T, Takahashi K: *Neurosci Res* 46: 23-31 (2003)
- 3) Fortin C, Rousseau R, Bourque P, Kirouac E: *Percept Psychophys* 53: 536-548 (1993)
- 4) Angrilli A, Cherubini P, Pavese A, Mantredini S: *Percept Psychophys* 59: 972-982 (1997)
- 5) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Xin T, Lan L, Kamei Y, Takahashi K: *Neurosci Res* 53: 123-128 (2005)
- 6) Aschoff J: *J Biol Rhythms* 13: 437-442 (1998)
- 7) Czeisler CA: *Mathematical Models of the Circadian Sleep-Wake Cycle*, ed. Moore-Ede MC, Raven Press, NY (1994)
- 8) Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: *PLoS One* 5: e8395 (2010)
- 9) Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P: *Biomed Pharmacother* 57: 292-295 (2003)
- 10) Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Fuchikami M, Matsuki A, Yamawaki S, Liberzon I: *Depress Anxiety* 26: 1110-1117 (2009)
- 11) Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, Spiegel D: *Am J Psychiatry* 167: 640-647 (2010)
- 12) Rougemont-Bücking A, Linnman C, Zeffiro TA, Zeidan MA, Lebron-Milad K, Rodriguez-Romaguera J, Rauch SL, Pitman RK, Milad MR: *CNS Neurosci Ther* 17: 227-236 (2011)
- 13) Olf M, de Vries GJ, Güzelcan Y, Assies J, Gersons BP: *Psychoneuroendocrinology* 32: 619-626 (2007)
- 14) Kuriyama K, Mishima K, Soshi T, Honma M, Kim Y: *Neurosci Res* 70: 104-110 (2011)
- 15) Germain A, Kupfer DJ: *Hum Psychopharmacol* 23: 571-585 (2008)
- 16) Kuhs H: *Comprehensive Psychiatry* 32: 324-329 (1991)