

うつや虐待による脳障害、そしてニューロン再生の可能性

著者	柏原 恵龍
雑誌名	研究論集
巻	83
ページ	173-186
発行年	2006-03
URL	http://doi.org/10.18956/00006265

うつや虐待による脳障害、 そしてニューロン再生の可能性

柏原 恵 龍

プロザック米国立精神衛生研究所によれば、米国の不安障害と“うつ”の患者数は2000万人に近いという。日本においても、老人に多かった「うつ」が、成人のみならず中学生や小学生、そして幼児にまで及んでいる。また「うつ」と共に虐待が1990年代から表面化してきた。このうつや不安の問題は、こころの病のみならず脳の問題になってきた。しかし一方でニューロン新生の朗報もある。脳の働きを高める最良の方法は生き方にありそうである。

1. ストレスによる「不安とうつ」

1) ストレス

身体の恒常性（ホメオスターシス）が保たれている状態では、体調を示す体温や血糖値などのさまざまな指標は理想的な状態にある。この恒常性を乱す環境的な要因をストレッサーといい、最終的にバランスを回復するまでの生理的適応のことをストレス反応という。ストレス反応には、副腎から分泌されるアドレナリンとグルココルチコイドである2種類のホルモンがおもにかかわっている。ヒトのストレスにかかわるグルココルチコイドは、コルチゾールと呼ばれている。

多くの哺乳類では、ストレスによってホルモンが変化する。敵から逃げる、といった身体的な緊急事態がきっかけとなることも多い。アドレナリンとグルココルチコイドは、筋肉のためにエネルギーを動員し、心拍数を高めて酸素をもっと速く移動できるように促進し、加齢による「成長」のような当面不要不急の活動を止める。だが霊長類はこれだけではすまない。具体的な出来事が起きなくても、予測しただけでストレス反応が起きることがある。実際はそうではないのに、危険なことが起こりそうだといつも思いこんでいる場合、神経症、不安障害、そして偏執症の領域に入っている。欲求不満のはけ口がない、自分でコントロールできていると

いう感覚が持てない、社会的支援がない、何かいいことが起きるとは思えない、といった場合にストレスが深刻になる。

しかし、ストレスが慢性的に続いて何度もストレスを受けると、そのたびに瞬時に警戒状態になる。この状態がある時点で一般化すると、ストレスがかかっていない場合でも常に警戒し続けるようになる。こうなると不安障害の領域であり、慢性的なストレスによって無力感が生じ、ストレスを克服できないこともある。

2) ストレスによる不安の悪循環

不安障害では、感情をつかさどる大脳辺縁系に大きな混乱が起きる。最初に影響を受けるのは扁桃核であり、これが恐怖刺激の知覚や反応にかかわっている。扁桃核は攻撃の中枢でもあり、恐怖が原因で攻撃が起きることがある。扁桃核は大脳皮質のニューロンから入力を受け、危険を感知する役割を果たしている。大脳皮質は脳のいちばん外側の層で、高度な情報処理をおこなっている。扁桃核への入力の一部は、人間の顔を認識する特異的な領域など高度な情報処理を行い、皮質の知覚情報を処理する大脳皮質の部位から来ている。また、抽象的連想とかかわりのある前頭葉からの入力もある。扁桃核は火事や恐ろしい顔を見た時だけでなく、抽象的な思考で同じように活性化することがある。

扁桃核は皮質を経由しない感覚情報も受け取っており、その結果、何が引きがねとなったのか意識的に気づく前に、潜在意識の中でも比較的思い出しやすい前意識のはたらきで扁桃核が活性化することがある。扁桃核の神経細胞の中には、進化的に古い中脳や脳幹につながっているものがあり、これらの部位は自律神経系をコントロールしている。自律神経系は、心臓のようなふだん意識せずにコントロールしている部分をつなぐ神経ネットワークである。自律神経系の半分は、闘争-逃走反応を仲介する交感神経系であり、危険によって扁桃核が活性化すると、交感神経系はすぐに副腎にアドレナリンを分泌するよう命令する。すると心拍数が上昇し、呼吸が浅くなって、感覚が鋭くなる。また、扁桃核は情報を前頭葉へ送り返す。前頭葉は前に述べた抽象的連想の処理のほかに、入力情報を判断したり、それらの評価に基づいて行動を開始することにもかかわっている。したがって人間が下す決定が容易に感情の影響を受けるのも当然である。さらに扁桃核は感覚野にも繋がっている。このことから、なぜある感情状態では感覚がそれほど鮮明なのか、あるいはなぜトラウマを持つ人に感覚記憶がよみがえる（フラッシュバック）のか、ある程度説明できるかもしれない。

こうした強力な記憶の再現を支配しているかどうかはともかく、扁桃核はある種の記憶と関係している。記憶は、大きく分けると宣言的記憶と潜在記憶の2つに大別でき、宣言的記憶は事実や出来事や意味記憶をつかさどる。同様に潜在記憶にもいくつかの役割がある。自転車の乗り方やピアノの弾き方のような手続記憶もその1つであり、また恐怖とも関係がある。恐怖

の記憶がどのように形成されるのか、ストレスがくり返された結果、極端な一般化あるいは思いこみがどうやって起きるのが明らかになってきた。これらの知識は宣言的記憶に基づいており、海馬が重要な働きをしているのである。

3) 不安とうつの共通点

不安障害は、不安のためにじっとしていられなくなり、過度に活動的になることがある。それとは対照的に、うつ病は無力感、絶望感、精神活動が停滞する何もできないほどの疲労感、快感の喪失などが特徴である。精神的ストレスは事態をコントロールできず、いつストレスを受けるのか予測できないという感覚が伴い、これは抑うつにもあてはまる。また最初にうつ状態が表れる前に、大きなストレスのかかる出来事が起きているようである。

ストレスが抑うつを引き起こすのは、1つには脳の気分や快の情動回路に作用するためである。まず、グルココルチコイドホルモンに長期間さらされると、青斑核ニューロンのノルアドレナリン濃度が激減し、この結果、動物でも人でも注意や警戒、活動性の低下といった精神活動の停滞が始まると考えられている。

ストレスが続くとセロトニン濃度も減少する。セロトニンは気分や睡眠周期などの調整に重要な役割を果たしているようである。同じように前頭葉のセロトニン受容体数も減少する。普通セロトニンは縫線核という部分を経由して前頭葉に到着する。縫線核は青斑核とも繋がっている。セロトニンは青斑核からノルアドレナリンの放出を刺激しているので、セロトニンが不足するとノルアドレナリンの分泌が減る。すでにグルココルチコイドに絶え間なくさらされて低下していたノルアドレナリンの分泌はさらに悪化することになる。

ストレスはドーパミンにも影響を及ぼしている。ドーパミンは快の情動回路の主要な伝達物質であり、ドーパミンに対するストレスは意外な影響を及ぼす。一過性の適度なストレスと、それに続いてグルココルチコイドが分泌されると、腹側被蓋野、側座核、前頭葉の間をつなぐ「快の情動回路」からのドーパミンの放出が増加する。被験体に一時的であまり強くないストレスを与えると、結果的にグルココルチコイドが放出され、ドーパミンが増えて幸福感を感じることがあり、持続的にグルココルチコイドにさらされるとドーパミンが抑制され、快感は薄れてくる。

扁桃核も抑うつと関係がある。脳の画像診断法を用いて、抑うつ者の扁桃核が怒った顔を見たときよりも、悲しい顔を見たときに強く反応する。さらに、不安障害で生じる自律神経系の覚醒亢進は扁桃核によって引き起こされると考えられていたが、抑うつでもこれがしばしば観察される。不安には何かに驚いて急激な闘争-逃走反応が起きるといった特徴があり、抑うつの方は無気力に見えるので一見不思議に思えるかもしれない。だが、抑うつは無気力ではなく、激しい恐怖に神経は高ぶり、心は乱れ、エネルギーは消費し、

疲れ切ってしまっている。だが、これらはすべて内面に押し込められている。典型的なうつの概念は、攻撃性が内へ向かい、すべて内面で激しい感情的な戦いが行われているのである。

ストレスが続くとどうなるのであろうか。不安とうつは関係があると考えられるが、持続的な警戒状態とある種の持続的な無力感はまったく異なる状態である。ストレスによって異なる反応が起きる理由は、ストレスがどれくらい慢性的なものであるかという点にある。

ときどき軽度の電気ショックを与え、レバーを押してそれを回避するように訓練すると、ラットはこの課題を簡単に習得する。このラットをレバーのある檻に入れると、これから起きる事に対処できるという予感から、快感物質のドーパミンがきわめて活発に前頭葉へ放出される。この実験のように、グルココルチコイドの分泌増加が適度で一時的なものなら、このホルモンによってドーパミンの放出が増加する。だが、レバーがあっても接続されておらず、いくら押しても電気ショックを止められないと、ラットは最初、ショックを止めるための新しい対処方法を探そうとして、非常に緊張を高めた状態になる。ラットはふたたびコントロールしようと、必死に何度もレバーを押す。これが不安や支離滅裂な対処行動の本質である。このような状態では、生理学的にはアドレナリンによる交感神経系の大幅な活性化のほか、青斑核からのノルアドレナリンの分泌の増加やグルココルチコイド分泌の中程度の増加という特徴が生じる。

電気ショックが続くと、ラットはどんな対処行動も無駄だと気づき、事態は一変する。緊急事態のストレス反応を担うのは、闘争—逃走反応を主に支配するアドレナリンと交感神経系である。だが、ストレスが持続するとグルココルチコイド濃度の上昇をとまらぬストレス反応が優位となる。やがて重要なさまざまな神経伝達物質が枯渇し、ラットが対応しようとするのを止めるとともに、脳の化学的な状態は抑うつの場合に似てラットは何もできなくなり、受動的で萎縮してしまう。

2. 児童虐待によるストレスが脳を傷つける

過去十数年ほどの間に米国で、自分が子供であった時、虐待したという理由で親または他の人を訴える訴訟事件が爆発的に増えた。ブレムナー（2003）は、これらの事件に関して、実際に虐待されたことはあるが、自分たちの虐待について明瞭な記憶は持っておらず、幼少時に關する記憶に偽りが挿入されたり、ゆがめられたりして、それにもかかわらず、幼少時に關する実際にあったトラウマ性の事件で、PTSDになっている人が多い、という。

1) 虐待による脳の変化

Teicher（2002）によると、子ども時代に身体的・性的・心理的虐待を受けた影響は、思春期、青年期、壮年期など、人生のあらゆる時期に様々な形となって現れる。抑うつ状態、不安、

自殺念慮、心的外傷後ストレス障害（PTSD）になることもある。外に向かうもっとも厄介な精神症状の一つは「境界性人格障害」であり、他人を白か黒でしか判断しなくなる。怒りを爆発させやすく、パラノイアや精神病に似た症状を示したりする。一般に虐待を受けた人は、他人と安定した関係がきづけなかったり、虚無感にさいなまれたり、自己アイデンティティーを保てないなどのトラブルがおこる。それから逃げようと薬物乱用、自傷自殺行為など、自身に害をなす行為をする。

側頭葉てんかん発作チェックリストの平均得点は、虐待を受けていない患者と比べて身体的虐待患者（性的虐待は受けていない）で38%高く、性的虐待（身体的虐待は受けていない）では49%高かった。身体的虐待と性的虐待の両方を受けた人では、何も受けなかった人に比べて113%も平均スコアが高かった。18歳以前に受けた虐待は、それ以後のものに比べて影響が強く、男女差は認められなかった。

Teicher (2002) は、子ども時代の身体的、性的、心理的虐待が脳波の異常に関係して次のように述べている。直接的に辺縁系の興奮を測定できる脳電図を使い、小児・青年精神病院に入院している115人の記録を再調査した。子ども時代に心的外傷（トラウマ）を負った患者の54%に脳波の異常が見られたが、これは虐待されていない患者の27%と比べて明らかに高かった。さらに深刻な身体的虐待や性的虐待を受けた人たちの72%に脳波の異常が発見され、異常は前頭葉と側頭葉で生じていた。この異常は左半球だけで、右半球には見られておらず、この結果は Davies, R.W. が1978年に発表した脳電図の結果と一致しているという。彼らは肉親から性的虐待を受けた成人被害者を調べ、77%に脳電図の異常があり、27%は発作の経験があったと報告している。MRI（磁気共鳴画像法）を使ったその後の研究で、子どものころに虐待を受けた人では、海馬が小さくなっており、扁桃体も同様に小さくなっていった。

ブレムナー（2003）は、子ども時代に身体的または性的な虐待を受けた17人の成人の脳をMRIを使って調べているが、17人全員に心的外傷後ストレス障害（PTSD）が見られた、と報告している。比較対照のために年齢・性別・民族・利き手・学歴・飲酒量などが同じで、精神的トラブルを抱えていない対象を選び、同じ検査をした。PTSDに苦しむ虐待経験者の左の海馬は、健康な人に比べて平均して12%小さかったが、右の海馬は正常サイズであった。また、17人の患者を対照群と比べて言語記憶テストをしたところ、テストの成績が悪かった。海馬が記憶に重要な役割をもっていることを考えると、なっとくできる結果である。

カリフォルニア大学の Stein M. B. (1997) は、子ども時代に性的虐待を受け PTSD や解離性同一性障害に陥った21人の成人女性の左の海馬に異常を発見した (Teicher, 2002)。解離性同一性障害は、一般には多重人格障害と呼ばれ、患者には虐待を受けた女性が多い。Stein の計測によると、左海馬のサイズが明らかに小さいものの、右海馬はそれほど影響を受けていない。さらに、海馬の小ささと解離性同一障害の症状の度合いには明らかな相関があったという。

ドイツのギリード病院の Driessen, M. らは、2001年に児童虐待を受けた境界性人格障害の成人女性では、正常サイズよりも海馬が16%小さく、扁桃腺も8%小さいことを報告した。

2) 心の傷は脳の問題である

この悪名高いケースは極端な例だが、不幸なことに児童虐待は珍しくなくなっている。毎年、米国の児童福祉局には300万件以上の虐待やネグレクト（養育の放棄や怠慢）の通報があり、そのうち100万件以上には虐待の明らかな証拠があるという。

子ども時代に身体的・性的・心理的虐待を受けると、大きくなってからも精神的トラブルを抱える場合がある。これまでの研究から、虐待と精神的トラブルの間には強い関連があるとわかってきた。1990年代初期には、情緒的・社会的なトラブルはおもに心理的なものから生じると専門家は信じていた。児童虐待の被害者は、精神的な防御メカニズムが強く働きすぎ、大人になってから敗北感を感じやすくなったりする。精神的・社会的な発達が抑えられて、大人になっても「傷ついた子ども」のままになってしまうこともある。そのように考えられてきた。

虐待によるダメージは基本的には“こころ”の問題とされてきた。治療すれば再プログラムが可能で、つらい体験に打ち克つよう患者を支えれば、治せる傷ととらえられてきた。マクリーン病院とハーバード大学の共同研究グループは、虐待の影響を研究して、これとは少し異なる結果を得た。子どもの脳は身体的な経験を通して発達していく。この決定的に重要な時期に虐待を受けると、ストレスの衝撃が脳の構造や機能に消すことのできない傷を刻みつけてしまう心というよりも体の問題なのである。虐待を受ける子どもの脳では分子レベルの神経生物学的な反応がいくつか起きる。これが神経の発達に不可逆的な影響を及ぼしてしまうようである。

3) 虐待の影響は大人になっても残る

子どもの頃に虐待を受けた影響は、思春期、青年期、壮年期など人生のあらゆる時期において、さまざまな形となって現れる。抑うつ状態に陥ったり、ささいなことでひどく不安になったり、自殺をたびたび考えるようになる場合もあれば、心的外傷後ストレス障害（PTSD）になることもある。外に向かう場合には、攻撃的・衝動的になって反社会的行動に出たり、いっ時もじっとしていられない多動症や薬物濫用となって現れる。

最も難しい精神症状の1つは「境界性人格障害」であり、他人を白か黒かでしか判断しなくなる。たとえば、ある人を最初は尊敬して偶像視するけれども、裏切られたり幻滅させられるようなことがあると、今度は一転して激しく中傷する。怒りを爆発させやすく、一時的にパラボノミア（偏執症）や精神病に似た症状を示したりする。一般に虐待を受けた人は、他人と安定した関係が築けなかったり、虚無感にさいなまれたり、自己のアイデンティティを保てないなどのトラブルがある。それから逃れようと薬物濫用に陥ったり、自傷行為や自殺行動、極端な

無茶食いや浪費など、自分に害をなす行為をしてしまう。

Teicher (2002) は、境界性人格障害の3人の患者を診察するうちに、彼らは子ども時代にさまざまな虐待を受けたことで、大脳辺縁系の発達が問題であったのではないかと考えた。辺縁系は、相互に連結した核（神経の塊）の集まりであり、情動や記憶の制御に重要な役割を果たしている。特に重要なのが「海馬」と「扁桃体」という2つの領域で、側頭葉のすぐ内側にある。海馬は、言語記憶や情動記憶を作ったり、思い出したりするのに重要と考えられている。扁桃体は記憶の情動成分を作り出すことにかかわっている。記憶の情動成分というのは、たとえば恐怖条件づけや攻撃反応に関係する感情などである。子どもの頃に虐待を受けるとこれらの脳領域が健康に発達・成熟ができなくなるのではないかと考えた。子ども時代に受ける虐待は脳の正常な発達を遅らせ、取り返しのつかない傷となりかねない。子ども時代の虐待のせいで、扁桃体が過剰に興奮するようになったり、大量のストレスホルモンにさらされることによって海馬の発達がダメージを受ける可能性も考えられる。側頭葉てんかん発作では、脳の海馬や扁桃体で電気信号の嵐が起き、患者は意識はあるが、けいれんをはじめとするさまざまな症状を経験する。しびれ、めまい、打診痛などが突然おきたり、視線が定まらない、引きつけ、紅潮、吐き気などの症状である。さまざまなタイプの幻覚や妄想も生じる。例えば見ている物の大きさや形がねじれて感じられることもあり、既視感（デジャビュ）や心体遊離などの断裂感覚もよく認められる、という。

3. 海馬の大きさと左右の半球

1) ストレスで小さくなる海馬

Sapolsky (2003) によると、ストレスは海馬にも影響しており、これが学習困難や記憶障害といった抑うつに顕著な特徴を引き起こしているのかもしれない。ストレスとグルココルチコイドによって海馬での記憶形成が阻害され、海馬ニューロンの萎縮が起きたり分枝の一部が失われることがある。1980年代、グルココルチコイドによって海馬の神経細胞が死ぬことや、発作や心停止による神経系への損傷に耐える力が損なわれる抑うつは、無気力に見えてもその内面では激しい恐怖で神経が高ぶり疲れ切っていることを明らかにした。

ストレスは、新しい神経細胞の成長も阻害する。成人の脳では新しい神経細胞は作られることはないと言われてきたが、実はそうではなかった。次節で述べるが、この知識が明らかになってきたのはこの10年のことなのである。幾つかの発見についてはいまだに議論が行われているが、ヒトをはじめとする多くの動物の嗅球と海馬で、新しいニューロンが形成されているのは明らかである。海馬でのニューロン新生は学習、運動、環境の豊かさなどの多くの事柄で刺激されるが、ストレスとグルココルチコイドは新生を阻害する。

予想されていたことだが、抑うつと宣言的記憶の障害には関係があった。急性ストレス障害では、宣言的記憶の障害によって、原因となった出来事を思い出せなくなることがある。それと異なり抑うつの場合は、毎日の日課や仕事、学習など、より一般的な宣言的記憶の形成が妨げられることが多い。重うつ病に長期間かかっている人は、海馬の容積が対照群より10～20%小さいという最近の報告がある。海馬の小さい人が抑うつになりやすいという証拠はないが、抑うつによって海馬の容積は小さくなる可能性があるようである。

海馬の縮小がニューロンの死や萎縮、あるいはニューロン新生の阻害によるものかどうかは今のところ明らかになっていない。奇妙なことだが、海馬の容積の減少といくつかの認知障害は、抑うつが治ってもそのままなのだ。新しいニューロンが学習や記憶に必要なかどうかは、今も議論が続いている。従って、ニューロン新生の阻害によって認知障害が起きるのかどうかについてはまだ明らかでない。

一方、ピッツバーグ大学の Bellis, M. D. らは、1999年に虐待による PTSD に苦しむ44人の子どもと比較対照のために61人の子どもを注意深く MRI で調べた (Sapolsky, 2003)。その結果、海馬のサイズに明らかな差は見つけられなかった。

Teicher (2002) は、脅されて性的虐待を繰り返した18人 (18～22歳) の海馬を19人の同年齢の人と比較する研究を行い、同じような結果を得た。これまでの研究では、精神的なトラブルを抱えた患者を被験者にしていたが、それとは異なり、今回の被験者は募集に応じた人たちで、精神面での問題はほとんどなかった。海馬サイズの差は検出できなかったが、ドリーセンらの結果にもあったように、左の扁桃体は平均9.8%と小さかった。この部位は、抑うつや興奮性、敵意の感情に関係している部位である。

幼いころ虐待を受けた人で、脳に受けた傷が反社会的行動にでる場合があるのは、記憶や情動を制御する原始的な皮質領域である大脳辺縁系の過剰興奮によるらしい。脳の奥深くにある「海馬」と「扁桃体」の2つの領域が、この機能不全に深く関係すると考えられている。海馬は、やって来た情報を長期記憶に貯蔵するかどうかを決めるのに重要な場所である。扁桃体は、その人の生存や感情の必要性に応じて、到来した感覚情報にフィルターをかけたたり解釈したりして、適切な応答をするのを助けている。プレムナーたちの研究では、被虐待患者の海馬が小さいのに、Teicher たちの調査では差が出なかったのはなぜか。一番可能性の高い解釈は、ストレスが海馬に対して大変ゆっくりと影響を及ぼすので、その人たちが大きくなるまでは解剖学的な差として現れてこないのであろう。

2) 左半球の問題

Teicher (2002) は、「虐待が左半球の脳電図異常と相関がある」という結果を重視した。児童虐待と左右半球の発達の間には何らかの関係があるのではないかと。そこで「脳電図コヒー

レンス」という定量的な計測法を使うことにした。この方法は脳の機能を調べるのに便利な脳電図とは違い、配線や回路を明らかにして、脳の微細構造を調べることができる。大脳皮質にある神経回路網の信号伝達の程度を数値化する脳電図コヒーレンスが異常に高い場合は、神経間の信号伝達が未熟な証拠となる。この方法を用いて1997年に、15人の健常ボランティア（対照群）と、強度の身体的虐待または性的虐待を受けた15人の精神疾患患者（子どもと青年）を比較してみた。一般に右利きの人では、右半球よりも左半球が発達している。対照群ではこの常識通りに、左半球の方が発達していた。しかし虐待を受けた患者では、全員が右利きであるにもかかわらず、右の方が発達していた。ただし、虐待を受けた患者の右半球が特に発達していたわけではなく、右半球の発達の程度は対照群と差がなかった。つまり左半球の発達が大きく遅れていたのである。この15人の患者は、必ずしも同じ精神疾患ではないが、この異常な結果はどの患者も際立っていた。発達の遅れは左半球全体でみられたが、特に側頭葉部分が顕著であった。これは、「虐待と左右半球の発達の間に関係がある」という仮説を裏付けていた。著者の経験では、アイゼンクの理論の検証を目的に、アルファ波を指標に条件反射とパーソナリティの実験を行った。その際、MPI 性格検査による内向的で神経症的傾向得点の高い被験者の中に、左右対称高電位のアルファ波が連続する解釈の難しいサンプルがあった。

大脳の左半球は言語を理解したり表現するのに使われていて、右半球は空間情報の処理、情動、特に否定的な情動の処理や表現に関わっている。虐待を受けた子どもはそのつらい思い出を右半球に記憶しており、それを思い出すことで右半球を活性化しているのであろうと考えた。これを調べるのに、Schiffer, F. は1995年に記憶を思い出している最中に成人の脳のどこを働かせているのかを調べた。実験では、楽しくもつらくもない記憶（中立記憶）を思い出したときと、子ども時代のつらい記憶を思い出したときに、脳のどちらの半球が活性化するかを調べた。虐待を受けた経験のある人たちは、中立記憶を考えているときは圧倒的に左半球を用いており、嫌な記憶を思い起こすときには右半球を使っていた。比較群ではどちらの場合も同じ程度に両方の半球を使っており、比較群は両半球で反応がうまく統合されているのであろう。

カーチス（1992）によると、13年間の隔離による虐待の中で育ったジーニーが、社会に認知され教育を受けたところ、言語を獲得することができるようになった。このジーニーの場合、自身にも、そして父母にも左利きの兆候はまったく無かったけれど、言語野が左半球ではなく右半球にあることがわかった。また左半球の脳卒中で言葉が話せなくなった中年の患者が、周りの献身的な努力で言語を回復したけれども、この場合言語野が右半球に移行していた。Teicher（2002）は、虐待されたりネグレクトされた経験のある男の子では、脳梁の中央部が対象群に比べて明らかに小さいことを発見し、男の子ではネグレクトが他のどの虐待よりも影響が多く、女の子では脳梁中央部の小ささと最も強い相関があったのは性的虐待であった、と述べている。

4. Gageによる「ニューロン再生考」

1) 新生ニューロンで脳の修復を

Gage (2003) によると、神経科学者は40年もの間、外傷や病気で傷ついた脳を治そうと努力し、希望が持てるようになってきた。まず試みられたのは減ってしまった神経伝達物質を補う方法であった。パーキンソン病、ハンチントン病、脊髄損傷などで失われたニューロンを補うために人工妊娠中絶で得られた胎児の脳組織を移植する方法を試したが、成果は不十分であった。最近になってヒトの胚性幹細胞 (ES 細胞) からニューロンを分化誘導することができることが明らかになった。だが、成人の脳に自己修復能力があるなら、本来持っているその力を活用する方がより直接的で近道のように思える。

成体の脳や脊髄のニューロンには軸索と呼ばれる長い神経突起がある。この軸索が傷ついて切れたとしても、再び伸びてくるのがいくつかの研究グループによって明らかにされた。Gage (2003) のグループや他の研究者たちは、成体の鳥、サル、ヒトの脳において新しいニューロンが生まれていること、すなわち「ニューロン新生」という現象が起きていることを明らかにしてきた。

今では脳で新たな細胞が生まれるのに幾つもの段階のあることがわかってきて、様々なタイプの脳細胞に分化する能力を持つ神経幹細胞は、脳の中で周期的に分裂する。分裂してできた2つの細胞のうち、1つは新たな幹細胞となり、もう1つは神経の前駆細胞となる。この前駆細胞が分化・成熟し、ニューロンやグリア細胞になる。グリア細胞はニューロンの保護などを行っている支持細胞である。前駆細胞が成熟するためには、生まれた場所から移動して幹細胞の影響から逃れなくてはならない。およそ半分の細胞しか移動できず、残りの半分は死滅する。この一見無駄に見える現象は、胎児期および乳幼児期に脳の中で起きている現象と同じなのである。この時期の脳では、最終的に必要な数よりも多くの細胞が作られ、他の神経細胞と結合できた細胞だけが生き残れる。脳で新たに生まれた細胞がニューロンになるかグリア細胞になるかは、その細胞が脳のどの位置にたどりつくか、またその時その領域でどのような活動が起きているかによって左右される。神経幹細胞から生まれた新しいニューロンが、成熟して情報をやり取りできるようになるまでに1カ月以上かかる。

2) 新生ニューロンが生まれ育つたところ

神経幹細胞は脳における新生細胞の源であり、この幹細胞は主に2つの領域で周期的に分裂している。1つは脳室であり、ここには中枢神経系を養うための脳脊髄液が入っている。2つ目は海馬で、学習と記憶にとって欠かせない器官である。神経幹細胞が分裂して2つの細胞になる際には、1つは新しい神経幹細胞に、もう1つは神経前駆細胞になる。神経前駆細胞は、

ニューロンまたはその支持細胞（アストロサイトやオリゴデンドロサイト、まとめてグリア細胞と呼ばれる）へと分化する。しかし神経前駆細胞は、分化を遂げる前に元の場所から離れたところへ移動しなければならない。平均して約半分の細胞が適切な場所へと移動し、残りの半分は死んでしまう。

現在のところニューロン新生が観察されているのは、髄液で満ちている脳室と呼ばれる部分と、脳の奥深くにある海馬という部分である。ニューロンになるべく運命づけられた細胞が、脳室の壁から嗅球（匂いを感じる鼻にある細胞から情報を受け取る一対の器官）へと移動することが明らかになっている。嗅球でなぜそれほど多くのニューロンが必要とされるのかわからないが、海馬で必要とされる理由については容易に推測でき、海馬は新しい情報を記憶するのに非常に重要な器官である。したがって、新しいニューロンが加わると、既存のニューロンとの結合ができて、新しい情報を処理・貯蔵する能力が高まると考えられる。

3) ニューロンの新生を誘導する

ニューロン新生をつかさどる分子メカニズムや周囲からの刺激条件については、さらに詳しいことがわかると、脳のどの場所でもニューロン新生を誘導できる可能性が出てくる。たとえば、健全な脳において、成長因子やさまざまな細胞環境がどのようにニューロン新生をコントロールしているのかわかれば、病気やけがで傷ついた脳を自己修復させる治療法が開発できることが期待される。

幾つかの神経疾患はニューロン新生を促すことで改善できるかもしれない。例えば、脳梗塞は血栓ができて血流が滞り、その下流の脳への酸素供給が止まりニューロンが死滅することによって起こる。脳梗塞の後、海馬ではニューロン新生が始まっており、損傷を受けた脳組織を修復するために新しいニューロンを作り出そうとしているように見える。

ほとんどの新生細胞は死滅してしまうが、少数の細胞は損傷を受けた部分に移動し成熟したニューロンになることが報告されている。このような小さな修復では重症の脳梗塞による症状を改善するには不十分であるが、小さくてほとんど症状も出ないような脳梗塞なら十分に修復可能であろう。現在、上皮成長因子と線維芽細胞成長因子を用いて、本来備わった脳修復過程を促す試みがなされており、期待の持てる結果が出てきている。

驚くことに、海馬におけるニューロン新生では、物事を体験することが神経幹細胞の分裂スピード、新生ニューロンの生存や神経回路への組み込みなどに影響を与えるようである。何も入っていない無味乾燥な飼育箱で飼っていた生体マウスを、回転車やおもちゃの入った大きな飼育箱に移してやると、明らかにニューロン新生が増える。van Praag (1999) は、回転車で運動をしているマウスの海馬では分裂をしている幹細胞の数が2倍に増えており、その結果新しいニューロンが大量に増えていることを発見している。

久保田（2002）は興味深いことに、ヒトの場合でも毎日のようにランニングなどの運動をすることによって、うつ症状が改善されることを経験的に知っていると言っている。おそらく、運動によってニューロン新生が活性化されているのではなかろうか。ニューロン新生を必要な時期にきちんと制御された形で誘導できるようになれば、神経疾患や神経損傷に対する概念そのものが変わるだろう。うつ病でも見られるようにニューロン新生と、精神活動の高揚、運動の3つは関連している。これは、精神的刺激に富み、スポーツに積極的に取り組む生活を送れば、体に本来備わっている脳の修復機能が高まって、神経疾患にかかりにくくなることを示している。

脳は微妙なバランスの上に成り立っていて、神経幹細胞が分裂を始め、そこから生み出されたニューロンが神経回路に組み込まれて脳の働きに変化をきたすまでにおよそ1か月かかる。新たなシナプスが形成されるときには、樹状突起が、他のニューロンの軸索と呼ばれる最も太くて長い突起上で何か所も結合する。最近の研究では、樹状突起は分刻みでその形を変えられることが明らかになっている。脳の働きを高める最良の方法は薬を飲むことでも、細胞を移植することでもなく、ライフスタイルを変えることにある。

おわりに

ひどい環境の中で生き残るためには“闘争か逃走か”反応を動員する能力が重要であり、脳の変化は不利な環境に対する適応である。他人の不幸を喜ぶような冷酷な世界でも生き抜けるように適応しうるのであろう。しかしこの一連の出来事を通して、暴力や虐待は世代を超え、社会を越えて受け継がれていく。いったん鍵となる脳の変化が起ってしまうと、さらに厳しい運命が待ち伏せていることがあるかもしれない。どうかして児童虐待を起ささないように努力したいものである。

ニューロン新生の発見は、Altman, J. & Das, G. D. (1965) 以後、何十年も停滞していた。しかし1990年代から再発展をし、20世紀の末に人間の、それも高齢者の脳においてニューロン新生が確認された。これは100年にわたる神経生理学の歴史において、「生後増えることはなく減るばかりである」といわれてきたけれども、ニューロンの新生は大きな発見である。木下清一郎（1996）は、「心は遺伝子をこえるか」という著書の中で、「こころはすべて記憶から始まった」という。記憶にも数種類あるが、タルビングは意識的な記憶であるエピソード記憶と意味論的記憶に分けた。その後、スクワイヤーは記憶を手続き記憶と宣言的記憶に分け、技能、条件反射、そしてプライミング効果の上位概念として手続き記憶に対する宣言的記憶に、意識的な記憶であるエピソード記憶と意味論的記憶を分類した。海馬は意識的な記憶で重要な役割を果たしており、学習・記憶の重要なことが、この海馬の神経回路網を一周する間に生じてい

る。この海馬の歯状回に苔状線維となる新生ニューロンが生まれていたのである。

この海馬における出生1ヶ月前から新生するこのニューロンは、生後の環境に適応するためのニューロンであり、記憶・学習にきわめて重要な機能を果たしている。この新生したニューロンは、たとえ1個だけ新生したとしても既存の数えきれないニューロンと繋がり、可能性としては膨大な数の神経回路ができる。このニューロンは、ある種の運動を通して脳を変え、行動を変えることにつながる。ニューロン新生の発見は、「脳と教育」の問題に重要な意味を持っており、ニューロン新生の知識が前向きな方向に積極的な意味を持つことになるであろう。

文 献

- Altman, J. & Das, G. D. 1965 Autogradiographic and histological evidence of post natal Hippocampal neurogenesis in rats. *Journal comparative neurology*. 124, 319-336.
- Bremner, J.D. 1999 Does stress damage the brain? *Biological psychiatry*, 45, 797-805.
- ブレムナー, J. 2003 ストレスが脳をだめにする 青土社
- Eryu Kashihara 1988 Sinificance of EEG factor analytic approach to locational of mental functions in normal brain. *Psychologia*, 31, 119-127.
- ガザニガ, M. S. & レドゥー, J. E. (柏原恵龍他訳) 1980 二つの脳と一つの心 ミネルウヰ書房
- Gage, F. H. 2003 Brains, repair yourself. *Scientific American*. 289, 46-53.
- Gould, E. A. B., & Tanapet, P. 1999 Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological psychiatry*, 46, 1472-1479.
- カーチス (久保田競訳) 1992 言葉を知らなかったジーニー 築地書館
- 柏原恵龍 1987 精神作業時頭皮上アルファ帯域成分電位分布のパターン分類 脳波と筋電図 15, 318-324.
- 柏原恵龍 1987 言語及び非言語情報処理時におけるアルファ波の左右差の検討 大阪大学人間科学部 紀要 13, 3-22
- 柏原恵龍 2004 被虐待児における海馬の萎縮とニューロン新生について 関西外国語大学研究論集 79, 111-129.
- 木下清一郎 1996 心は遺伝子をこえるか 東京大学出版会
- 久保田 競 2002 ランニングで頭がよくなる KK ベストセラーズ
- Kempermann, G., Kuhn, H. G., & Gage, F. H. 1997 More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386, 493-495.
- ルドゥー, J. E. (森憲作監、谷垣暁美訳) 2004 シナプスが人格をつくる みすず書房
- Sapolsky, R. 2003 Taming stress. *Scientific American*. 289, 87-96.
- Teicher, M. H. 2002 Scars that won't heal: The neurobiology of child abuse. *Scientific American*, 286,

68-75.

van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. 1999 Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience*, 2, 266-270.

van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. 1999 Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *PNAS* 96 13427-13431.

本稿は、1. 「ストレスによる不安やうつ」は Sapolsky (2003) 、2. 「児童虐待によるストレスが脳を傷つける」は Teicher (2002)、3. 「海馬の大きさと左右の半球」は Sapolsky (2003) と Teicher (2002)、そして、4. 「脳のニューロン再生」は Gage (2003) に負うところがおおきい。

(かしはら・えりゅう 外国語学部教授)