

# 心の生化学的診断とその心理学への応用

山本隆宣

## ＜高次神経活動のバイオケミカルマーカー＞

常日頃から「神経系」は心のふるさとと考えている折、今回高次神経活動、特に脳神経系に生じるストレスや強い嫌悪感およびそれに関する記憶形成、さらには極度な慢性、急性の疲労感の際、非侵襲的にバイオケミカルマーカーを定量的に測定し、心の診断に役立てるべき研究方法の一つの提案をするのが本報告の目的である。

バイオケミカルマーカーとして一つはノルアドレナリン神経系の活動について考えてみたい。この神経系は末梢神経系と中枢神経系の両方に存在し、素人目にはしばしば混同されているが、それぞれ独自にもつ意味は極めて異なっている。末梢神経系では交感神経系末端から放出され、主に3-Methoxy-4-hydroxy-mandelic acid (Vanillyl mandelic acid: VMA) の方へ代謝され、最終代謝産物として尿中へ排泄される。従って血中であれば尿中であれば、ノルアドレナリンやVMAの定量測定は直接交感神経系を反映したバイオケミカルマーカーであり、近年普及してきた唾液アミラーゼ活性のような蛋白合成されるまで待つような間接的手法よりも正確鋭敏に交感神経活動を補えると思われる。一方、中枢神経系にもノルアドレナリン神経が存在し、脳幹青斑核を起始部として上行性に大脳皮質、視床下部、海馬、扁桃核、小脳、視床に投射している。中枢ではモノアミン神経系として精神活動を調整している基本的な神経系の一つである。

最近、SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）にかわってSNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）がうつ病治療の第一選択薬になっていることは、SSRIがセロトニン系中心の考え方であったものが、ノルアドレナリンの取り込み阻害を加えることでノルアドレナリンの放出や機能を高めることがより治療に有効であるとするSNRIの存在からも理解できる。

この中枢神経系に存在するノルアドレナリン神経系は主に3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG) の代謝経過をとり、有機酸輸送系を介して、これが最終代謝産物として尿に排泄される。つまり脳内ノルアドレナリン神経活動により代謝されたMHPGがそのまま尿に移行してくるので、尿中MHPGを定量すれば中枢性ノルアドレナリン神経活動が判定できるということになる。今までの報告によればその脳由来はおよそ50%程度と見積もられる<sup>1)</sup>。著者の研究室ではすでにその分析定量法は確立している<sup>2) 3)</sup>。この定量方法は逆相系的高速液体クロマトグラフィーに電気化学的検出器を接続した分析システムでヒト尿中MHPG値は健

常人で3.93～32.07nmol/minの排泄率の範囲で得られている。そして内田クレペリン精神検査60分間負荷後に疲労感の指標であるPOMS (Psychiatric Out-patient Mood Scales) 得点の有意な上昇とともに被験者全員のMHPG値が低下するという極めて精神疲労特異的な反応を見出している<sup>4) 5)</sup>。このように交感神経系マーカーであるノルアドレナリンと中枢神経系マーカーであるMHPGを分析定量すれば、中枢一末梢神経系全体のシステムとしての解析が可能になり、心理学への応用が期待できる。

### <中枢神経系ノルアドレナリンの最近のトピックス>

精神活動とくに高次神経活動にともなう神経科学的メカニズムの研究はシグナル伝達に関わる機能性蛋白質、神経伝達の受容体、チャネル、トランスポーターなどのいわゆる蛋白質科学が中心に進められているが、ノルアドレナリンのような古典的、基幹的モノアミンニューロンも再考されはじめています。いわゆる蛋白質科学により得られた知見にノルアドレナリンのような基本的モノアミン活動を組み合わせることにより、また新知見が生み出されている。

例えばストレスに関していえば、ノルアドレナリンを介して引き起こされる過程の研究があり、ストレス応答やストレス関連疾患は扁桃体に由来するノルアドレナリンニューロンが $\beta$ -レセプターの活性を介して引き起こされることが報告されている<sup>6)</sup>。この研究では少なくともこの脳部位のどんなニューロンがどんなプロセスで何を引き起こすのかのシステム神経科学的解析がなされているので、ストレス疾患の治療ではどこの過程を標的に治療すればよいのかが鮮明になってくる。また、ノルアドレナリンは脳幹前庭核のGABAニューロンを修飾しているとの報告がある<sup>7)</sup>。脳幹では反射機能のような重要な役割を演じており、そこにノルアドレナリン神経が介入しているようである。この報告の最も重要な示唆は、もし老化やストレスのようなノルアドレナリンの顕著な変化を来させば、前庭機能の悪化を招くということである。

さらに情動ストレスそのものの応答に対し、古くから知られている視床下部—下垂体—副腎皮質系の典型的なストレス反応の生理的過程に対して大脳皮質ノルアドレナリンが調節するという報告がある<sup>8)</sup>。こうなればノルアドレナリンが単なるわき役とは言えないほどストレス反応の根本に関わっているといえる。興味あることに、「記憶と情動」のような2つの高次機能が結びついた機能解明にもノルアドレナリンからのアプローチがなされている。そもそも記憶そのものに関わる海馬領域において、ここに存在するGABA作動性介在ニューロンにノルアドレナリンが修飾するという（連結しているという）報告がある<sup>9)</sup>。GABA作動性神経は抑制性神経回路の一つとして働いており、記憶や学習の臨界期の始まりや終わりを変えたりする役割を考えると、ノルアドレナリン神経がさらにその上流で制御していることになり、極めて重要な役割をしている。これを裏づけるように強い情動刺激を伴って成立する記憶はノルアドレナリンの介入によってなしとげられるとする報告が実際になされている<sup>10)</sup>。

### <神経科学の心理学への応用>

臨床的にはうつ病の生化学的所見では髄液中セロトニン代謝産物の5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) の低下やドーパミンの代謝産物のHomovanillic acid (HVA) の低下が観察されている。又、尿中ではノルアドレナリンの代謝産物であるMHPGの低下がよく見られている。これらの所見から脳内のモノアミンが欠乏して発症している仮説が生まれ、気分障害からの改善にはセロトニン系が、意欲亢進にはノルアドレナリン系が、そして鎮静にはドーパミン系が重要であると考えられている。ノルアドレナリンとセロトニンの再取り込みを阻害して、その伝達物質の量を増やしてやるような治療法で実際治療効果が認められている。ところがこの治療法では効果を上げるまでには数週間も必要とするのでBDNFのような神経栄養因子による神経細胞新生 (Neurogenesis) を誘導して効果を示すのではないかと考えられている。

その一方で治療効果のマーカーとして尿中MHPGを測定し、治療前にはMHPG濃度が低いケースでSSRIであるフルオキセチンが有効であり（高いケースは有効でない）、また治療後の効果が認められるケースではMHPG濃度が低いといわれている<sup>11)</sup>。このように治療前でも治療後でも治療の方向性の意思決定に利用できる可能性がある。MHPGのみならずセロトニン代謝産物の5-HIAAも自殺企図者では低値を示すものが多いと報告され、難治性うつ病に対してはドーパミン作動薬が有効のこともあることを考慮すれば、当然ドーパミン系も高次神経活動の異常を示すバイオケミカルマーカーとなる可能性がある。

心理的介入において、そのカウンセリング技術を駆使して精神活動の改善を求める場合、クライアントの臨床症状をバイオケミカルマーカーの示す特徴から一旦把握しておき、カウンセリング後の成績をチェックするという経過と予後を科学的に観察していくことが考えられる。多くの学術文化の発展は専門領域ごとの融合により生まれており形を変えていつている。本題のキーワードであるバイオケミカルマーカーでさえも、生物学と化学（有機化学）との融合により生まれた領域である。心理学が神経科学を取り入れることにより、21世紀型に発展することを望んでやまない。要は人間の理解を深めるためにはあらゆるアプローチからなされるべきであり、心の解明も例外ではないはずである。

### <MHPGと精神活動指標の実際>

MHPGが減少する疾患としてアルツハイマー病、躁うつ病（うつ状態）、慢性疲労症候群、パーキンソン症候群が、上昇する疾患として神経性食欲不振病、統合失調症、躁うつ病（躁状態）などが報告されている。

著者らは60分間の内田クレペリン精神検査によって被検者全員の尿中MHPG排泄率が大幅に低下（50～60%）する成績を得た。代謝母体であるノルアドレナリンとの比をとってもやはりすべて減少値を示していた<sup>4), 5)</sup>。つまりノルアドレナリン代謝回転自体が減衰しており、中枢神経系ノルアドレナリン作動性がハードな精神作業に伴って中枢性（精神的）疲労を来た

し、機能性の停滞を示しているものと考えられる。著者らの実験成績は急性的変化を検討したものであり、心理的臨床症状により引き起こされる精神機能の慢性的変化ではよりMHPGを含め他のバイオケミカルマーカー（5-HIAAやHVA）も検討に値するものと期待される。実際に現時点で精神疲労時に尿中5-HIAA値によく反映している成績を得ている。心理学的技術とニューロサイエンスが融合していわゆるEBMの観点から心理学が発展していくことを望む。

本研究は帝塚山学園特別研究費の助成を得た。

## 参考文献

1. Siegel, G. J., Agranoff, B. W., Albers, R. W. & Molinoff, P. B. (1994) *Basic Neurochemistry*. Fifth ed. New York: Raven Press.
2. Yamamoto, T., Castell, L. M., Botella, J., Powell, H., Hall, G. M., Young, A. & Newsholme, E. A. (1997). Changes in the albumin binding of tryptophan during postoperative recovery: a possible link with central faigue? *Brain Res. Bull.* 43 (1), 43-46.
3. 山本隆宣 (1988). 脳内各部位の運動時モノアミン代謝の特性、帝塚山大学論集、第60号、90-102
4. 山本隆宣 (2008). 精神疲労のバイオマーカーとしての3-Methoxy-4-hydroxyphenylglychol (MHPG) の測定、第38回日本臨床神経生理学会学術大会演題抄録.
5. 岩本昌子、楠田理恵、鈴木里佳 (2007). 精神疲労と尿中ノルアドレナリン代謝との関係、帝塚山大学神経科学実験報告書
6. Buffalari, D. M. & Grace, A. A. (2007). Noradrenergic modulation of basolateral amygdala neuronal activity: Opposing influences of  $\alpha$ -2 and  $\beta$  receptor activation. *J. Neurosci.* 27 (45), 12358-12366.
7. Mauro, M. D., Bronzi, G., Volsi, L., Licata, F. Lombardo, P. & Santangelo, F. (2008). Noradrenaline modulates neuronal responses to GABA in vestibular nuclei. *Neurosci.* 153 (4), 1320-1331.
8. Radley, J. J., Williams, B. & Sawchenko, P. E. (2008). Noradrenergic innervation of the dorsal medial prefrontal cortex modulates hypothalamo-pituitary-adrenal responses to acute emotion stress. *J. Neurosci.* 28 (22), 5806-5816.
9. Zsiros, V. & Maccaferri, G. (2008). Noradrenergic modulation of electrical coupling in GABAergic networks of the hippocampus. *J. Neurosci.* 28 (8), 1804-1815.
10. Hu, H., Real, E., Takamiya, K., Kang, M-G., Ledoux, J. Huganir, R. L. & Malinow, R. (2007). Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-Receptor trafficking. *Cell*, 131, 160-173.
11. 白山幸彦 (2006)、うつ病治療の現場から (治療薬の問題点と望まれること)、日薬理誌、127, 209-212.