

図1 健常群 (Normal), 前頭葉眼窩部損傷群 (Frontal Lesion), アスペルガー症候群/高機能自閉症群 (AS/HFA) における虚再認課題 (DRM パラダイム) の成績

れた。すなわち、右前頭前野の腹側前部では、虚再認時に大きな賦活が認められ、左前頭前野の腹側前部では、正再認時に大きな賦活が認められた。これらの部位は、先に述べた前頭葉眼窩部と一致する領域ではないものの近接した領域にあり、虚再認の生起にも深く関連する部位であると考えられる。特に、左前頭前野の腹側前部は、情報の内容 (contents) よりもその情報源 (source) を想起する際に大きな賦活が見られることがこれまでの研究で明らかにされており、情報源の特定が不可能な虚再認時よりもそれが可能な正再認時に賦活が大きいという本研究の結果と一貫している<sup>18)</sup>。また、右前頭前野の腹側前部については、親近感による処理と関連の深い部位であるとする見解が既に示されている<sup>11)</sup>。本研究の結果、この部位は虚再認時に大きな賦活が認められたが、この結果からは、提示される単語の情報源の特定が曖昧であるにもかかわらず、それに対して高い親近感を持つてしまうことが、意識的な想起を抑制し、虚再認を生起させることと関連があると考えられる。近年、DRM パラダイムを用いた他の脳機能画像研究も行われており、虚再認時の脳賦活状態の解

析から、前頭前野だけでなく、海馬周辺 (側頭葉内側部) の関与も指摘されている<sup>6)</sup>。これらの研究は、虚記憶の生起メカニズムを考える上でも重要な意味を持つものと考えられ、今後のさらなる発展が期待される。

今後の認知心理学的研究の方向性としては、「どのようにしたら虚記憶を減らすことができるのか」、あるいは「想起したという感覚がどのように得られるのか」という問題に取り組む必要がある。虚記憶の減少に関する研究は、近年になっていくつか報告されており、「単語だけ」の学習から「単語と絵」の学習に変えたり、学習時に単語を音読させたりすると、虚再認率が激減するという結果が得られている<sup>22)</sup>。このような操作は、「特殊性経験則 (distinctiveness heuristics)」と呼ばれ、学習すべき情報に特殊性を持たせることが、後の想起の可能性を高め、虚記憶を減少させると考えられている<sup>10)</sup>。虚記憶に関するこのような一連の研究の成果は、精神医学にも何らかの示唆を与えるものと期待される。

### 発達認知神経科学的アプローチ による虚再認研究

近年、発達認知神経科学 (developmental cognitive neuroscience) の領域においても、記憶に関する興味深い研究成果が報告されている<sup>15)</sup>。本稿の最後では、発達認知神経科学からの虚記憶研究について述べる。前頭葉損傷に伴って虚再認率が高まるという事実は既に示した通りだが、自閉症スペクトル障害患者 (autism spectrum disorder) においては、これとは逆の結果が示されている。Beverdors et al. (2000) は、DRM パラダイムの課題を施行した結果、自閉症スペクトル障害患者における成績は健常者を上回るものであり、自閉症スペクトル障害患者の方が健常者よりも虚再認が少ないという結果を報告した<sup>1)</sup>。しかしながら、一方でアスペルガー症候群と健常者の間には有意な成績の違いがないとする結果も示されており、一貫した見解が得られていないのが現状である<sup>2)</sup>。そこで、著者らは先に述べた DRM パラダイムの変形版を用いて、アスペルガー症候群高機能自閉症 (AS/HFA) の患者 5 名を対象に検討を行った (図 1)。その結果、Beverdors らの結果と同様、AS/HFA 群における虚再認は、健常者より少なかった。この理由としては、AS/HFA 群では単語リストからその文脈を抽出することに困難があるために、むしろ虚再認が減少したと解釈するのが妥当であろう。この結果は、主に心の状態の認識に障害を呈するとされる自閉症スペクトル障害において、記憶の側面にも脳損傷例では異なる困難があることを示唆している。

#### 文 献

- 1) Beverdors DQ, Smith, BW, Crucian GP et al: Increased discrimination of "false memories" in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 97; 8734-8737, 2000
- 2) Bowler DM, Gardiner JM, Grice S et al: Memory illusions: False recall and recognition in adults with Asperger's syndrome. *J Abnorm Psychol* 109, 663-672, 2000
- 3) Budson AE, Daffner KR, Desikan R et al: When false recognition is unopposed by true recognition: Gist-based memory distortion in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 14: 277-287, 2000
- 4) Budson AE, Sitarski J, Daffner KR et al: False recognition of pictures versus words in Alzheimer's disease: The distinctiveness heuristic. *Neuropsychology* 16: 163-173, 2002
- 5) Budson AE, Sullivan AL, Mayer E et al: Suppression of false recognition in Alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain* 125: 2750-2765, 2002
- 6) Cabeza R, Rao SM, Wagner AD et al: Can medial temporal lobe regions distinguish true from false? An event-related functional MRI study of veridical and illusory recognition memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4805-4810, 2001
- 7) Conway MA: Recovered memories and false memories. Oxford University Press, New York, 1997
- 8) Damasio AR: Descartes' error: Emotion, reason, and the human brain. Putnam, New York, 1994 (田中三彦訳: 生存する脳——心と脳と身体と神秘——。講談社, 東京, 2000)
- 9) Deese J: On the prediction of occurrence of particular verbal intrusions in immediate recall. *J Exp Psychol* 58: 17-22, 1959
- 10) Dodson CS, Schacter DL: When false recognition meets metacognition: The distinctiveness heuristic. *J Mem Lang* 46: 782-803, 2002
- 11) Johnson MK, Raye CL: False memories and confabulation. *Trends Cogn Sci* 2: 137-145, 1998
- 12) 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 前頭葉機能検査と損傷局在. *神経心理学* 12; 80-98, 1996
- 13) Loftus E: Eyewitness testimony. Harvard University Press, Cambridge MA, 1979 (西本武彦訳: 目撃者の証言。誠信書房, 東京, 1987)
- 14) Lynn SJ, McConkey KM (Eds): Truth in memory. Guilford Press, New York, 1998
- 15) Nelson, CA, Luciana M: Handbook of developmental cognitive neuroscience. MIT Press, Cambridge MA, 2001
- 16) Parkin A, Bindschaedler C, Harsent L et al: Pathological false alarm rates following damage to the

left frontal cortex. *Brain Cogn* 32: 14-27, 1996

17) Pezdek K, Banks WP (Eds): *The recovered memory/false memory debate*. Academic Press, San Diego, 1996

18) Ranganath C, Johnson MK, D'Esposito M: Left anterior prefrontal activation increases with demands to recall specific perceptual information. *J Neurosci* 15: RC108, 2000

19) Roediger HL III, McDermott KB: Creating false memories: Remembering words not presented in lists. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 21: 803-814, 1995

20) Schacter DL, Curran T, Galluccio L et al: False recognition and the right frontal lobe: A case study. *Neuropsychologia* 34: 793-808, 1996

21) Schacter DL, Verfaellie M, Anes MD et al: When true recognition suppresses false recognition: Evidence from amnesic patients. *J Cogn Neurosci* 10: 668-679, 1998

22) Schacter DL, Israel L, Racine C: Suppressing false recognition in younger and older adults: The distinctiveness heuristic. *J Mem Lang* 40: 1-24, 1999

23) 高橋雅延：偽りの記憶と協同想起。井上 毅, 佐藤浩一編著：日常認知の心理学。北大路書房, 京都, pp 107-125, 2002

24) Umeda S, Kato M: Receiving emotional signals and retrieving past similar events: Higher-order cognitive dysfunction following damage to the ventromedial prefrontal cortex. In Hatano G, Okada N, Tanabe H (Eds): *Affective Minds*. Elsevier Science, Amsterdam, pp 111-115, 2000

25) Umeda S, Akine Y, Kato M.: False recognition in patients with ventromedial prefrontal lesions. *Brain Cogn* 47: 362-365, 2001

26) Umeda S, Akine Y, Kato M et al.: Functional network in the prefrontal cortex during episodic memory retrieval. (投稿中)

第 99 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 画像から見た薬物治療の評価

須原 哲也 (独立行政法人 放射線医学総合研究所特別上席研究員)

### はじめに

Positron Emission Tomography (PET) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) は放射性同位元素で標識した各種の化合物を生体に投与し、その経時的動態や分布を体外計測することができる核医学的検査法であり、標識する化合物の選択によって脳内情報伝達系の多様な機能の測定や薬物の脳内、体内動態を動物から人間に至るまで比較的簡単に測定できる。PET の薬物評価への臨床応用は抗精神病薬の領域で始まり、現在最も有効性が確立しているのも抗精神病薬に関してである。これは種々の抗精神病薬の臨床的な作用力価と、ドーパミン D2 受容体遮断作用の間には直線的な相関関係が存在することが以前から報告されており、 $^{11}\text{C}$ raclopride などの有用な PET リガンドが早くから開発されてきたことによる。抗精神病薬の脳内結合の評価には、ドーパミン D2 受容体に選択的なリガンドの特異的結合部位での競合阻害を評価する方法が一般的に用いられている。すなわち、生体内で受容体に結合する薬剤がどの程度ドーパミン D2 受容体に結合しているか標識リガンドの特異結合の減少の程度を占有率として評価する方法である。このような PET を用いた各抗精神病薬の受容体への作用を測定する方法を用いて、抗精神病薬の用量設定や投与回数を決定していこうとする臨床治験が広く行われ始めている。

### 1. PET による受容体/トランスポーター占有率の測定

生体内で受容体に結合する薬物がどの程度受容体あるいはトランスポーターに結合しているかは、特異結合の減少の程度で測定することができる。Farde らは遊離リガンド濃度 (F) に対する特異結合 (B) の比 (B/F) の変化から、占有率を以下のように定義している。

$$\text{占有率 (\%)} = 100 \cdot \frac{(\text{B/F 対照} - \text{B/F 薬物負荷})}{(\text{B/F 対照})}$$

検査の際は、測定対象となる受容体や脳部位によって用いるリガンドが異なる。PET 検査では、 $^{11}\text{C}$ raclopride を用いて線条体の、 $^{11}\text{C}$ FLB457 を用いて線条体外の大脳皮質のドーパミン D2 受容体が、 $^{11}\text{C}$ NMSP あるいは  $^{18}\text{F}$ setoperone を用いて大脳皮質 5-HT<sub>2</sub> 受容体が調べられている。さらに近年では  $^{11}\text{C}$ McN5652、 $^{11}\text{C}$ DASB を用いてセロトニントランスポーターの占有率の測定もなされている。

### 2. 抗精神病作用とドーパミン D2 受容体占有率

Farde らは、benzamide 系の抗精神病薬である raclopride を  $^{11}\text{C}$  で標識して PET トレーサとして用い、線条体ドーパミン D2 受容体の定量評価に成功した。さらに抗精神病薬治療中の統合失調症患者の線条体ドーパミン D2 受容体を調べた。その結果、抗精神病薬では 65%~85% の線条体ドーパミン D2 受容体が占有されていた。この所

見は、治療量の抗精神病薬が確かにドーパミン D2 受容体遮断作用を発揮しているということを確認したという意味で重要な所見である。さらに、Farde ら<sup>1)</sup>は haloperidol などの定型抗精神病薬により治療中の患者で調べたところ、70~89% の線条体ドーパミン D2 受容体占有率が認められたという。以上の結果から、抗精神病作用が発揮されるためには、おおよそ 70% 以上という、ドーパミン D2 受容体占有率における治療閾値の存在が示唆された。

しかしながら、抗精神病薬の治療によっても症状の改善しない一部の患者の存在など、さらに解明すべき問題点が残されている。また脳内のドーパミン神経回路には、黒質緻密部を起始核として線条体へ投射する黒質線条体系の他に、中脳腹側被蓋野を起始核として、辺縁系や前頭葉に投射する中脳辺縁系や中脳皮質系がある。この内、黒質線条体系は、運動機能に関連していることから、抗精神病薬による線条体ドーパミン D2 受容体の占有率が錐体外路症状と相関するのは合理的と思われる。しかしながら、統合失調症の精神症状と関連しているのは、中脳辺縁系や中脳皮質系のドーパミン受容体と想定されることから、抗精神病薬は、これらの線条体外の脳部位におけるドーパミン D2 受容体を占有することによって効果を発揮している可能性が考えられる。

Pilowsky ら<sup>2)</sup>はドーパミン D2 受容体に対する親和性が高く線条体外の D2 受容体の評価が可能な [<sup>123</sup>I]epidepride を用いた SPECT 検査によって、clozapine の受容体占有を調べた。その結果、clozapine は定型抗精神病薬と比較して線条体では占有率は低いものの、側頭葉皮質での受容体占有率が高く、線条体以外の大脳皮質の D2 受容体遮断を通じて抗精神病作用を示している可能性が示唆された。しかしながら、Pilowsky らの結果に対しては、検査時間内には平衡状態に達していないという方法上の問題点が指摘されている。Farde ら<sup>3)</sup>は、<sup>[11C]FLB457</sup> を用いて、4 例の患者を対象に haloperidol, fluphenazine, clozapine による視床および側頭葉の D2 受容体占有率

を調べたところ、同じ患者で [<sup>11C</sup>]raclopride で調べた線条体における占有率と差を認めなかったという。我々は<sup>4)</sup> [<sup>11C</sup>]FLB457 を用いて、risperidone 単剤治療中の 7 例で、帯状回、側頭葉、海馬、扁桃体の辺縁系 D2 受容体占有率を調べたが、従来報告されている線条体 D2 受容体占有率とほぼ同一の値で、明確な受容体占有の辺縁系選択性は確認できなかった。

### 3. 受容体占有率に基づく 抗精神病薬の用量設定

線条体ドーパミン D2 受容体占有率と抗精神病作用、副作用の関連が明らかになるにつれて、受容体占有率を指標とした合理的用量設定が提案されるようになった。その背景には、抗精神病薬の大量投与は確実に副作用の頻度は増加させるが、必ずしも治療的意味はなく、治療閾値と副作用閾値の間の 70~80% の線条体ドーパミン D2 受容体占有率が至適占有率との考え方がある。haloperidol の受容体占有を調べた研究によると、2 mg と低用量の haloperidol でも、53~74% の至適受容体占有率が達成可能で、副作用を回避しつつ臨床効果が得られている<sup>5)</sup>。過去の報告も考慮すると、初発例に対しては、haloperidol では 2~4 mg の用量が推奨されるという<sup>6)</sup>。同様に risperidone 用量と受容体占有の関連を調べた報告によると、1 日量 6 mg の用量では、平均占有率はドーパミン D2 受容体が 82%、5-HT<sub>2</sub> 受容体が 95% で、6 名で錐体外路症状が認められたのに対し、3 mg では、ドーパミン D2 受容体占有率が 72%、5-HT<sub>2</sub> 受容体が 83% で、錐体外路症状を呈した症例が半減したという。70~80% のドーパミン D2 受容体占有を副作用なく達成するという観点から、risperidone については一日 4 mg の用量が推奨される。このような観点で risperidone の臨床用量を見ると、理論値と極めてよく合っているのが分かるが、haloperidol は従来の臨床量がやや高めに設定されていることが分かる。このことは従来の用量設定が鎮静を目的として高めに設定される傾向にあったことを示唆



図1 リスペリドンによる脳内ドーパミンD2の受容体の占有  
(左)は未服薬状態のドーパミンD2受容体分布  
(右)はリスペリドンによるドーパミンD2受容体の遮断

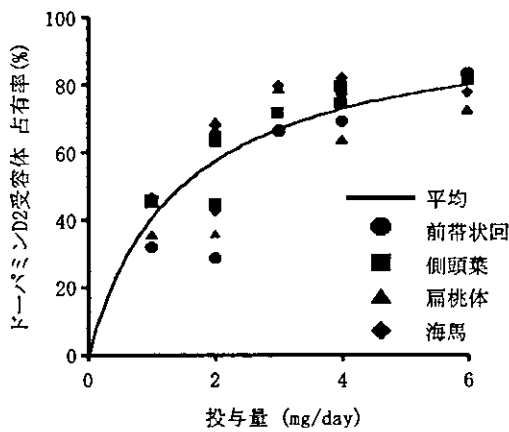


図2 リスペリドンによる大脳皮質ドーパミンD2受容体占有率

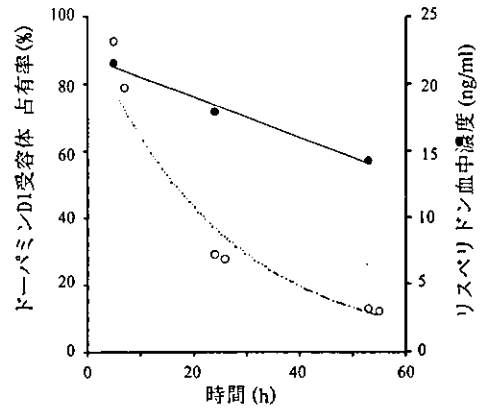


図3 リスペリドン4 mg服用後のドーパミンD2受容体占有率(●)および血中濃度(○)の経時的変化

するものである。

#### 4. 特異結合部位での薬物動態

これまで薬物の体内動態は主として血中の動態で評価されてきた。しかし作用点を血中を持つ薬物をのぞけば作用点、特に特異結合部位を持つ薬物の場合特異結合部における動態が重要となる。受容体占有率の時間変化は薬物の受容体部位での動態を反映していることから重要な指標であるが、これまでのところ抗精神病薬の受容体占有率を経時的に調べた報告はまだ少ない。4名のボランティアを対象に、haloperidol一回服用後のドーパミンD2受容体占有率を調べた報告では、4 mg以上の用量では、服用後3時間で治療閾値と考えられる70%以上の受容体占有が認められ、7.5

mgの用量では一回服用後27時間においても70%以上の受容体占有の維持が報告されている。また、risperidone一回服用後の血清濃度と受容体占有を経時的に調べたところ、血清中の濃度が観察されなくなった97時間後においても受容体占有が認められたという。これに対して、非定型抗精神病薬quetiapineの受容体占有率の経時変化を調べた報告によると<sup>5)</sup>、2時間後に21~68%あったのが27時間後にはほぼ0%となり、また2-3時間後で58~64%であったのが12時間後では0~27%という結果で、quetiapineは持続的ではなく一過性に受容体を占有する特徴をもつということが示されている。われわれは<sup>8)</sup> risperidone服薬後の占有率と血中濃度を経時的に測定し、血中濃度の半減期が約18時間であっ

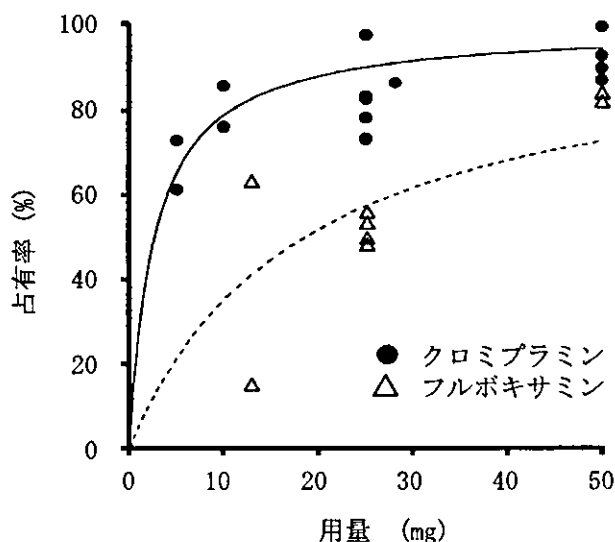


図4 セロトニントランスポーター占有率と用量の関係

たのに対し、側頭葉で測定したドーパミン D2 受容体の占有率の半減期は 74 時間であった。われわれはこのデータを基に用量-占有率曲線から求めた *in vivo* の ED 50 値と薬物の血中動態から脳内動態をシミュレーションして、その値が実測値とよく相関することを報告している。このことは既存の抗精神病薬においても *in vivo* の ED 50 値さえ求めれば脳内の動態が予測可能であることを示している。

#### 5. セロトニントランスポーター占有率

抗精神病薬と同様に、脳内に特異結合部位を持つ薬物の代表に抗うつ薬がある。抗うつ薬の特異結合部位の一つにセロトニントランスポーターがあり、現在セロトニントランスポーターに結合し特異的にセロトニンの再取り込みを阻害する SSRI が抗うつ薬として世界的に広く用いられている。これまでに治療量の SSRI 服用中の患者で測定された占有率は、治療量の抗精神病薬で測定されたドーパミン D2 受容体の占有率とほぼ同じ約 80% と報告されている。われわれは<sup>7)</sup> [<sup>11</sup>C] (+)McN - 5652 を用いて clomipramine と fluvoxamine によるセロトニントランスポーターの占有率を健常ボランティアと単剤服用中の患者

で測定した。Fluvoxamine では 25 mg で約 50%、50 mg で約 80% の占有率が得られた。一方 clomipramine ではわずか 10 mg でも約 80% の占有率を示し、50 mg で約 90% の占有率が得られた。このことはセロトニントランスポーターが治療量の SSRI で十分占有されることと、clomipramine はごく少量でもセロトニントランスポーターに強力に作用していることを示している。これまで SSRI は、用量を上げても効果に差は認められないとの報告がなされているが、これはセロトニントランスポーターが十分に占有されているため、それ以上用量を増やしても占有率がほとんど変化しないとするとよく説明できる。一方 clomipramine のような SSRI に近いがノルアドレナリントランスポーターなど他の神経系にも親和性を持つ薬物の場合、用量を増加させることによって、他の神経系にも薬理作用が出てくるので純粋な SSRI に比較して用量依存性が認められるのではないかと推測される。

#### おわりに

PET で受容体やトランスポーターの占有を測定することは、生きているヒトで、薬剤が標的分子にどのように作用しているかを実際に評価する

ことになるので、臨床的な薬効とのより高い相関が期待される。このような観点から新薬の臨床評価においては、特に抗精神病薬においてはドーパミン D2 受容体占有率を評価することが必要条件となっている。このような客観的指標は従来の薬剤開発の人的、経済的なムダを著しく軽減し、新規薬剤の開発、臨床導入に資することが確実である。

#### 文 献

- 1) Farde L., Nordstrom A L., Wiesel FA. et al.: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49; 538-544, 1992
- 2) Farde L., Suhara T., Nyberg S. et al.: A PET study of [<sup>11</sup>C]FLB 457 binding to extrastriatal D2-dopamine receptors in healthy subjects and antipsychotic drug-treated patients. *Psychopharmacology*, 133; 396-404, 1997
- 3) Kapur S., Remington G., Jones C. et al.: High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*, 153; 948-950, 1996
- 4) Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al.: Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157; 514-520, 2000
- 5) Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al.: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 553-559, 2000
- 6) Pilowsky LS., Mulligan RS., Acton PD. et al.: Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* 350: 490-491, 1997
- 7) Suhara T., Takano A., Sudo Y., et al.: High levels of serotonin transporter occupancy with low dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psych* 60: 386-391, 2003
- 8) Takano A., Suhara T., Ikoma Y., et al.: Estimation of the time course of receptor occupancy in the human brain from the plasma pharmacokinetics of antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 7: 19-26, 2004
- 9) Yasuno, F., Suhara T., Okubo Y., et al.: Dose relation of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology*, 154: 112-114, 2001



# 統合失調症の認知機能障害と治療メカニズム —自己意識の障害について (sense of agency を中心に)

*The sense of agency and schizophrenia ; A neuropsychological and empirical review*

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

前田 貴記

Takaki Maeda

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室  
助教授

加藤元一郎

Motoichiro Kato

## 要約

近年、自己意識に関する認知神経科学が、特に随意的行為との関連で発展してきている。このパラダイムにおいて、統合失調症の特異的症状である被影響体験や作為体験などの自我障害をターゲットとした研究が進められつつある。いわゆる主観的異常体験である一級症状を、神経心理学的に直接検討しようという試みである。本稿では、sense of agencyに関するこれまでの研究を概説した。治療的観点からは、一級症状に直接働きかける治療方略が得られる可能性があり、今後の発展が期待される。

**Key words** 自己意識, 随意的行為, sense of agency, 統合失調症, 一級症状

## はじめに

これまでに報告されている統合失調症の認知機能障害として、知覚障害、注意障害、ワーキングメモリー障害などが挙げられている<sup>1)</sup>。しかし、このような研究には、これらの障害と臨床症状とがどのように関連しているのかという大きな臨床的問題が残されている<sup>2)</sup>。これまでに検討された神経心理学的障害は、仮に結びつけられるとしても、いわゆる陰性症状などの行動面の異常との関連が示唆されているだけであり、統合失調症の主観的異

常体験である陽性症状(一級症状など)を説明できるような神経心理学的病態モデルは少ない。統合失調症の認知機能障害研究においては、統合失調症により特異的である一級症状の症状形成機構について説明可能な認知神経科学的病態モデルこそが重要であると思われるが、一級症状は患者の主観的体験として語られる症状であるため、これまで認知神経科学的な方法で検討することは非常に困難と思われていた。

近年、自己意識(self-consciousness)の認知神経科学が隆盛である<sup>3)5)</sup>。精神医学的には、随意的行為(voluntary action)における sense of agency(行為の主体であるという感覚)に関する研究が興味深い。自己意識の観点から

みれば、sense of agencyとは、自己が行為の作用主体(agent)であるという体験のことである。たとえば、統合失調症の一級症状である被影響体験や作為体験は、随意的行為のagentに関する「自他帰属性(self-other attribution)」の障害、すなわち自己の身体運動が起こるときに、それが自らの意思作用によるものなのか、それとも他の意思作用によるものなのかについての判別における誤帰属(mis-attribution)と解釈することができる。Sense of agencyという枠組みを使うことにより、一級症状を統合失調症の認知機能障害研究のターゲットにすることができることになる。なお、このパラダイムを用いた研究では、統合失調症の基本障害というより、むしろ特異的症状そのものがそのターゲットになることが特徴である。



## Sense of agency について

意識の認知神経科学には大きく分けて2つのアプローチがある。1つのアプローチは、「外的世界 external reality (or world)」に関する意識であり、もう一方は、「内的世界 internal reality (or world)」、すなわち自己に関する意識である<sup>9)</sup>。前者は、外界にあるものに対する対象意識(object consciousness)であり、主に視覚アウェアネス(visual awareness)に関する研究からなる。たとえば、両眼競合(binocular rivalry)あるいは知覚競合(perceptual rivalry)についての検討が行われており、神経生理学的にはバインディング問題などが研究されている<sup>10)</sup>。後者は、自己意識(self-consciousness)のことである。自己意識の研究では、特に随意的行為における「行為のアウェアネス(awareness of action)」に関する研究がトピックである。Gallagherは、行為のアウェアネスは、少なくとも2つのコンポーネント、すなわち自己所有感(sense of ownership)とsense of agencyから成るとしている。自己所有感とは、「運動しているのは自分の体である」という感覚のことである。Gallagherによれば、特にsense of agencyが自他分別を支える自己意識の最重要の側面であるとされている<sup>11)</sup>。

前述したように、sense of agencyとは自己の行為あるいは思考などを、自分がagentとして自らの意思作用

によって為していると感じるか、あるいは他者からの意思作用によって為されていると感じるかについての主観的体験のことである。自分が行っている行為や自分の脳内で生じる思考やイメージが自分のものであるという感覚は、よく考えると不思議な現象である。また同時に、この感覚には自分が思考やイメージを組み立てたり、これを将来操作できるという感覚が伴う。



## Sense of agency の認知モデルと統合失調症

Sense of agencyの認知モデルおよびその神経基盤について精力的に研究しているのは、英国のFrithのグループとフランスのJeannerodのグループである。Frithらは、sense of agencyの判別機構の認知モデルとして、システム理論に基づいた、行為のセルフモニタリング(self-monitoring)機構を想定している<sup>9)10)</sup>(図1)。すなわち、適切な行為の実現のためには、行為の意図、自己の運動、外界の状況についての内的表象が重要であり、また結果を正確に予期する必要がある。Frithらが依拠するのは‘forward model’である。このモデルでは、感覚野へ送られる運動の実行指令のコピーである‘遠心性コピー(efference copy), (von Holst, 1950)’あるいは‘随伴性発射(corollary discharge), (Sperry, 1959)’と、行為に伴って感覚系から生じる‘求心性のシグナル(sensory consequence)’とが比較・照合器(comparator)によって比較され、その一致不一致によってsense of agencyの自他帰属性について判別が行われる。つまり、行為に伴う感覚の予測シグナルである遠心性コピーと、結果である求心性シグナルとの間に不一致があれば、その行為の自己への帰属性は弱まるというものである。このモデルによれば、統合失調症では何らかの原因でセルフモニタリング機構に異常が生じ、随意的行為の予期に異常が生じるとされる。その結果、感覚系からのフィードバックシグナルと不一致が生じ、自己がagentである感じが減弱すると仮定されている<sup>11)</sup>。

また、Jeannerodらは、随意的行為に関連した自己意識を担う特化された神経基盤について、sense of agencyの自他帰属性の判別機構も含めて、‘who system’なる広範な神経ネットワークを想定している<sup>9)12)</sup>。このシス

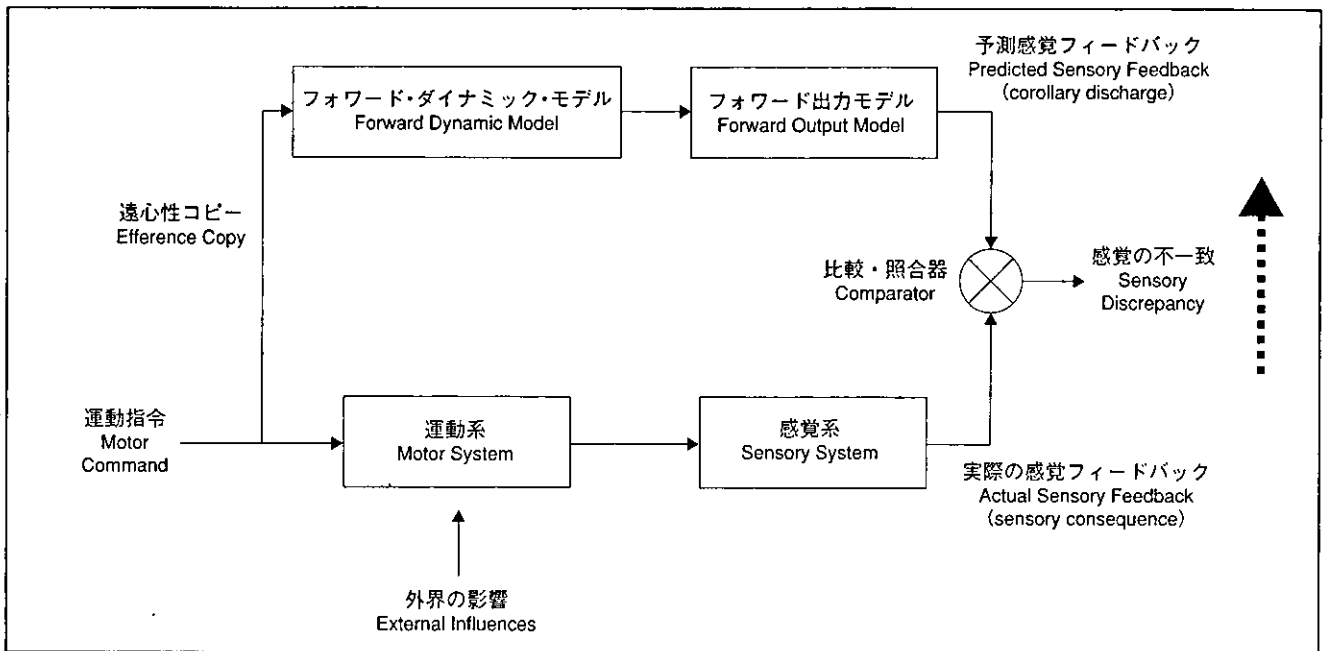


図1 Forward Model

(文献15を一部変更)

テムの一部は、ミラーニューロン研究などから、自己の行為の表象のみならず、他者の行為を観察したりする際にも活動することが知られている。彼らは、対人関係においては 'who system' が同時に活動し、'shared representation' が発生し共有されることで社会的コミュニケーションが成立しているのではないかとこの仮説を提唱している。このシステムは、他者の心的状態の理解、すなわち '心の理論(theory of mind)' をも包括するシステムと考えられているが、'who system' が具体的にどのような領域によって構成されているのかについてはいまだ明確ではない。彼らは、統合失調症における sense of agency の異常を、'who system' における自己の行為の表象障害として説明している。すなわち、行為の表象を支えている神経基盤における皮質間の連絡パターンが何らかの障害によって変化すれば、agent の自他帰属性にも異常が現れるとしている。統合失調症では、前頭葉からの抑制性制御の機能不全によって、'who system' の活動性に変化が起り、行為の表象障害が生じ、結果として自他帰属性の障害をきたすものと想定している。また、shared representation の障害も生じるため、他者とのコミュニケーション障害も生じるとしている。



### Sense of agency の神経基盤

Sense of agency の神経基盤に関しては、いくつかの研究がある。Farrer らは、コンピューター画面上の円形の物体をジョイスティックによって操作する課題を用い、自他帰属性に関して物体の応答性をランダムに変化させ、その時の脳活動を事象関連 f-MRI にて測定している<sup>19)</sup>。彼らは、物体の運動が、自分によるコントロール下になく他者の意図に帰属すると感じられる条件では両側頭頂葉下部が賦活され、物体が自己の意図どおりに運動すると感じられる(自己帰属性条件)場合には、両側島皮質前部が賦活されることを示している。そして、これらの領域が行為の自他帰属性の判別に関わる領域であるとし、特に頭頂葉下部に関しては、他者中心座標系における他者の行為の表象を担うと結論している。さらにFarrer らは、コンピューター画面上にバーチャルハンドを呈示しそれを操作する課題において、バーチャルハンドの運動方向(角度バイアス)を4段階に変化させ、これにより sense of agency が変化する条件をつくり、

PETによる賦活研究を行っている<sup>14)</sup>。この研究では、自己が制御しているという感覚が弱まるにつれて右頭頂葉下部が活性化し、一方、自らの sense of agency が強まるにつれて右島皮質後部が活性化することが報告されている。さらに、Blakemoreらは、健常者に人為的に作為体験類似の状態を生じさせた場合に、小脳と頭頂葉のネットワークがより強く賦活されることを報告している<sup>15)</sup>。なお、統合失調症研究とは異なる立場から、模倣や運動認知に関する広範な研究を進めている Decety らも、頭頂葉下部が agency の自他帰属性の判別について重要な役割を果たしているという所見を報告しており<sup>16)・18)</sup>、sense of agency と頭頂葉下部の関係は今後重要な関心領域となるであろう。

なお、統合失調症における脳機能画像研究としては、被影響体験が存在する統合失調症患者に、ある運動課題を行わせ被影響体験を生じさせた場合に、右頭頂葉下部および角回が過活動することが報告されており<sup>19)</sup>、また、被影響体験のある患者では、安静時において右頭頂葉下部が過活動をしているとの報告もある<sup>20)</sup>。これらの結果は、行為の agency を他者に求める状態と頭頂葉下部の関連を示唆しており、前述した健常者における sense of agency の神経基盤研究と矛盾しない結果である。

## Sense of agency に関する 神経心理学的検討

統合失調症の一級症状である被影響体験や作為体験を sense of agency という枠組みで捉え直してみると、一級症状はいずれも行為や思考について、agent が自・他のどちらに帰属するのかについての判別障害、すなわち誤帰属とみなすことができる(なお、agent が不分明な状態が離人症といえる)。誤帰属については、2つのパターンが考えられる。すなわち、「過小帰属(under-attribution)」と「過大帰属(over-attribution)」である。過小帰属とは、自己の行為や思考について自己が agent であるという感じが弱まり、他者の影響を受けていると体験するものであり、臨床的には幻聴、被影響体験、作為体験、思考奪取などが相当する。幻聴は、内言の自己帰属性が減弱し、内言の agent が他者であると感じる状態と考えられる。一方過大帰属とは、ある行為の agent

が自分であるとより強く感じる状態である。この理論に基づいて、統合失調症における agency の誤帰属に関する神経心理学的研究が行われている。

たとえば、Dapratiらは、同じ手袋をはめた統合失調症例の手の動きと検査者の手の運動をリアルタイムに呈示し、agent の帰属性の判別を求めている<sup>21)</sup>。この実験では、幻覚・妄想のある統合失調症患者では、他者の行為も自己の行為と判断する傾向が強かった。すなわち、この課題では、統合失調症例は agency に関して自己に過大に帰属させてしまう傾向が強いということになる。また、Franckらは、前述した Farrer らと同様の課題を統合失調症例に施行している<sup>22)</sup>。この研究では、ジョイスティックを握る自己の画像をコンピューター画面に作成し、実際にジョイスティックを操作させる。画像は操作と連動して動くが、このとき被検者の操作と提示される画像との間に、応答性に関してバイアスが入る。バイアスとしては、角度バイアス(シフト)と時間バイアス(遅延)とが用いられる。つまり、被験者の意図と視覚フィードバックの間にズレが生じる。健常例が自己を agent と感じる閾値は、角度では15度と遅延では150msであったが、被影響体験のある患者ではおのおの30度と300msであった。すなわち、被影響体験のある統合失調症患者ではズレに気付く閾値が高く、健常例では他者が行ったと感じられる条件において agency を自分に帰属させる傾向が認められた。この研究でも、被影響体験のある患者では、sense of agency の自己への過大帰属がみられている。また Haggard らも、統合失調症では自己の行為とそれに引き続いて起きる事象との関係を、過大に関連づけて認知する傾向があったことを報告している<sup>23)</sup>。したがって、以上のような agency の帰属性判別課題においては、統合失調症では agency の過大帰属の傾向がみられることになる。興味深いのは、被影響体験などの過小帰属に起因すると考えられる症状が認められる患者で、神経心理学的検査上は agent が曖昧な状況において行為の自己への過大帰属が認められることであり、これは、統合失調症における agency の帰属判断障害があるという点では一致しているが、その方向が一見矛盾している。この矛盾への明快な解答は、今のところ与えられていない。今後、課題そのものの見直しを含めた詳細な検討が必要であろう。

なお、本邦でもかつて島崎が、この sense of agency の枠組みと類似の観点から、統合失調症の自我障害について研究を行っている<sup>24)</sup>。この研究では、自我障害について精緻な症状分析が行われ、「自律性の意識の障害」という統合失調症の基本障害が提唱されている。Sense of agency 研究との関連で非常に興味深い。

## おわりに

当然ながら、統合失調症の認知機能障害研究の目的は、解明された病態メカニズムの理解を治療に活かすことにある。上述した研究は、これまでの認知行動療法や認知リハビリテーションとは異なり、一級症状に直接働きかける可能性のある認知治療戦略を見出すために有用かもしれない。たとえば、一体何が起きているのかわからず困惑している急性期患者においては、症状形成機構について説明すること自体、精神療法的な意義があるかもしれない。さらに、治療教育的には、症状形成機構について教育し、症状理解を深めることにより、再発時の気付きを促す効果なども期待される。今後の研究の発展が望まれる。

## ● 文 献 ●

- 1) 前田貴記, 鹿島晴雄: 統合失調症の認知機能障害について. *Pharm Med* 20(11): 35-40, 2002
- 2) 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 分裂病のワーキングメモリ障害仮説. *脳の科学* 20: 427-432, 1998
- 3) Roessler J, Eilan N: Agency and self-awareness. Oxford, Oxford University Press, 2003
- 4) Kircher T, David A: The self in Neuroscience and Psychiatry. Cambridge, Cambridge University Press, 2003
- 5) Knoblich G, Elsner B, Aschersleben G, et al: Grounding the self in action. *Conscious Cogn* 12(4): 487-494, 2003
- 6) Georgieff N, Jeannerod M: Beyond consciousness of external reality; A "who" system for consciousness of action and self-consciousness. *Conscious Cogn* 7(3): 465-477, 1998
- 7) Rees G, Kreiman G, Koch C: Neural correlates of consciousness in humans. *Nat Rev Neurosci* 3(4): 261-270, 2002
- 8) Gallagher S: Philosophical conceptions of the self; Implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 4: 14-21, 2000

- 9) Frith CD(丹羽真一, 菅野正浩 監訳): 分裂病の認知神経心理学. 東京, 医学書院, 1995
- 10) Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM: Explaining the symptoms of schizophrenia; Abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3): 357-363, 2000
- 11) Blakemore SJ, Frith CD: Disorders of self-monitoring and the symptoms of schizophrenia. *in The self in Neuroscience and Psychiatry*, ed by Kircher T, David A. Cambridge, Cambridge University Press, 407-424, 2003
- 12) Jeannerod M, Farrer C, Franck N, et al: Action recognition in normal and schizophrenic subjects. *in The self in Neuroscience and Psychiatry*, ed by Kircher T, David A. Cambridge, Cambridge University Press, 380-406, 2003
- 13) Farrer C, Frith CD: Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action; The neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage* 15(3): 596-603, 2002
- 14) Farrer C, Franck N, Georgieff N, et al: Modulating the experience of agency; A positron emission tomography study. *Neuroimage* 18: 324-333, 2003
- 15) Blakemore SJ, Oakley DA, Frith CD: Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia* 41(8): 1058-1067, 2003
- 16) Ruby P, Decety J: Effect of subjective perspective taking during simulation of action; A PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 4(5): 546-550, 2001
- 17) Decety J, Sommerville JA: Shared representations between self and other; A social cognitive neuroscience view. *Trends Cogn Sci* 7(12): 527-533, 2003
- 18) Chaminade T, Decety J: Leader or follower? Involvement of the inferior parietal lobule in agency. *Neuroreport* 13(15): 1975-1978, 2002
- 19) Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, et al: A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain* 120(Pt 11): 1997-2011, 1997
- 20) Franck N, O'Leary DS, Flaum M, et al: Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(3): 277-282, 2002
- 21) Daprati E, Franck N, Georgieff N, et al: Looking for the agent; An investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition* 65(1): 71-86, 1997
- 22) Franck N, Farrer C, Georgieff N, et al: Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(3): 454-459, 2001
- 23) Haggard P, Martin F, Taylor-Clarke M, et al: Awareness of action in schizophrenia. *Neuroreport* 14(7): 1081-1085, 2003
- 24) 島崎敏樹: 精神分裂病における人格の自律性の意識の障害(上・下). *精神神経誌* 50: 1949, *精神神経誌* 51: 1950