

19. Patel, V. H., Brack, K. E., Coote, J. H., and Ng, G. A. (2008) A novel method of measuring nitric-oxide-dependent fluorescence using 4,5-diaminofluorescein (DAF-2) in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Pflugers Archiv.* **456**, 635–645
20. Köller, H., Thiem, K., and Siebler, M. (1996) Tumour necrosis factor- α increases intracellular Ca^{2+} and induces a depolarization in cultured astroglial cells. *Brain* **119**, 2021–2027
21. Kalinchuk, A. V., McCarley, R. W., Porkka-Heiskanen, T., and Basheer, R. (2010) Sleep deprivation triggers inducible nitric oxide-dependent nitric oxide production in wake-active basal forebrain neurons. *J. Neurosci.* **30**, 13254–13264
22. Moore, W. M., Webber, R. K., Jerome, G. M., Tjoeng, F. S., Misko, T. P., and Currie, M. G. (1994) L-N6-(1-iminoethyl)lysine: a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *J. Med. Chem.* **37**, 3886–3888
23. Hoffmann, A., Kann, O., Ohlemeyer, C., Hanisch, U. K., and Kettenmann, H. (2003) Elevation of basal intracellular calcium as a central element in the activation of brain macrophages (microglia): suppression of receptor-evoked calcium signaling and control of release function. *J. Neurosci.* **23**, 4410–4419
24. Nazıroğlu, M. (2011) TRPM2 cation channels, oxidative stress and neurological diseases: where are we now? *Neurochem. Res.* **36**, 355–366
25. Kato, T. A., Monji, A., Mizoguchi, Y., Hashioka, S., Horikawa, H., Seki, Y., Kasai, M., Utsumi, H., and Kanba, S. (2011) Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a “fire extinguisher” in the brain of schizophrenia? *Mini. Rev. Med. Chem.* **11**, 565–574
26. Simen, B. B., Duman, C. H., Simen, A. A., and Duman, R. S. (2006) TNF α signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol. Psychiatry.* **59**, 775–785
27. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., and Kelley, K. W. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 46–56

精神免疫学から観た身体疾患と精神疾患の生物学的共通基盤

早川 宏平* 加藤 隆弘*** 神庭 重信*

抄録：身体疾患は身体的・心理社会的ストレスをもたらすばかりでなく、精神疾患の発症率や自殺のリスクを高めることが知られており、身体疾患と精神疾患との間には共通した生物学的因子の存在が示唆されるが十分には解明されていない。近年、精神疾患の生物学的基盤に関して、脳内の炎症免疫を司るミクログリア細胞を中心とした精神免疫学的観点からのアプローチが注目されている。本稿では脳と身体をつなぐ因子として炎症免疫機構に着目し、アレルギー性疾患・膠原病、感染性疾患などよく知られる身体疾患と精神疾患（精神症状）との併存に関する最新の知見を取り上げ、最後にせん妄・自殺に関しても精神免疫学的観点から考察した。

精神科治療学 29(2) ; 171-178, 2014

Key words : *physical illness, autoimmune diseases, infectious diseases, microglia, suicide*

I. はじめに

従来から、種々の精神疾患と身体疾患との併発が知られている。例えば、内分泌疾患（甲状腺機能異常、クッシング症候群など）、脳器質性疾患（パーキンソン病、多発性硬化症、脳血管性障害など）、癌、全身性エリテマトーデス（SLE）、慢性疼痛、心筋梗塞などの身体疾患では抑うつ状態を合併しやすい^{27, 57)}。慢性疾患では日常生活において様々な制約を課されることによる心理社会的

ストレスが、急性疾患では急激な生活環境の変化等による生活の質（quality of life : QOL）の低下が、精神疾患の誘発要因となりうる。また、精神疾患と身体疾患の両者は自殺のリスクとも深く関連している。精神疾患と身体疾患がしばしば併存する事実から、両者の間に共通した生物学的因子の存在が示唆されるが、未解明な部分が多い。

全身の様々な部位での組織マクロファージ等を介した炎症免疫反応が多くの身体疾患の病態機序に関与している。近年では、精神疾患においても脳内炎症免疫系の賦活が指摘されるようになり、筆者らは、精神疾患と身体疾患との生物学的共通基盤として、炎症免疫機構に注目している²⁴⁾。うつ病患者では炎症性サイトカインなどの炎症マーカーが有意に増加していること¹⁷⁾、一部の難治性うつ病患者に抗 TNF- α 抗体が奏効することなどが報告されている⁴²⁾。長年にわたり精神疾患の病態生理として、「脳科学＝神経科学」というドグマに基づく「神経伝達系の異常」という定説が信奉されてきたが、脳内にはニューロン以外にグリアと呼ばれる細胞が数多く存在し、それらが精神

Immunological common basis between physical illnesses and psychiatric disorders.

*九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野
〔〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1〕

Kohei Hayakawa, M.D., Takahiro A. Kato, M.D., Ph.D., Shigenobu Kanba, M.D., Ph.D. : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 812-8582 Japan.

**九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点
Takahiro A. Kato, M.D., Ph.D. : Innovation Center for Medical Redox Navigation, Kyushu University.

疾患において果たす役割が近年注目を集めている²⁵⁾。中胚葉由来のグリア細胞である免疫細胞ミクログリアは脳全体に分布して脳全体の5~15%を占め、静止状態では樹状に突起を伸展して脳内の監視役として微細な環境変化をモニタリングしている。

ミクログリアは様々なストレス・脳内環境変化に応答して活性化すると、遊走能を有するアメーバ状の形態へ変化しマクロファージと類似した性質を呈し、標的部位まで移動し、炎症性サイトカインやフリーラジカルといった神経障害因子および神経栄養因子を産生し、脳内の炎症免疫機構を司っている。ミクログリアの活性化が統合失調症など精神疾患において死後脳研究等により報告されており、筆者らは精神疾患におけるミクログリア仮説を提唱している²⁶⁾。

本稿ではまず、脳(精神疾患)と身体(身体疾患)をつなぐ因子として炎症免疫機構に着目し、アレルギー性疾患、膠原病、感染性疾患などよく知られる身体疾患と精神疾患との併存に関する最新の知見を取り上げた。続いて、せん妄、最後には精神疾患と身体疾患に共通する重大な行動的問題として自殺に関して取り上げ、精神免疫学的観点から考察した。その中で、特にミクログリアとの関連に関して最新の知見を踏まえて概説した。

II. 各 論

1. アレルギー性疾患・膠原病

1) 自己免疫性疾患(autoimmune diseases : AID)

自己免疫性疾患(AID)と精神疾患の関連性については、関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)と統合失調症の発症が逆相関していることが古くから知られており、統合失調症患者にRAが合併する相対危険度は一般人口の3分の1未満と報告されている³⁷⁾。統合失調症患者では健常人と比べてinterleukin 1(IL-1)受容体アンタゴニストであるIL-1 receptor antagonist(IL-1RA)の血中濃度が高く、IL-1RAがRA発症に関して防御的に作用することが報告されている³⁸⁾。精神状態評価尺度の1つSCL-90Rを用いた前向き研

究では、RA患者は非RA患者に比べてSCR-90Rの「妄想様観念」項目の得点が有意に低く、RAと精神病症状との排他的関係性が示唆されている¹¹⁾。他方、RA以外のAIDに関しては、統合失調症との親和性が数多く報告されている。台湾のChenらによる大規模有病率調査では、統合失調症の入院患者で健常者と比較してGraves病、乾癬、悪性貧血、セリアック病、過敏性血管炎の発症率が高く、逆にRAの発症率は低いことが報告されている⁴⁾。デンマークでは2つの大規模疫学調査があり、EatonらはAIDの既往が統合失調症の発症リスクを45%上昇させること、統合失調症患者は健常人と比べて、9つのAID(リウマチ性多発筋痛症、Sjögren症候群、など)の有病率が高いこと、さらに、その家族についても、統合失調症患者の親で健常人の親に比べて12のAIDの有病率が高いことが報告され⁶⁾、遺伝的素因における免疫系の重要性が示唆されている。この結果を受けて、同じデンマークのグループによる大規模研究では、統合失調症患者の3.6%がAIDを発症し、その発症リスクは健常人の1.53倍であること、統合失調症の家族歴さえもAIDの発症リスクをわずかに上昇させ、AID患者の3.1%に統合失調症の家族歴があることが報告されたばかりである²⁾。この調査の中で、AIDの発症に感染症が果たす役割に注目すると、AIDの発症リスクは感染症による受診歴のない健常人と比較して、感染症による受診歴のある健常者で1.75倍、感染症による受診歴のない統合失調症患者で1.32倍、感染症による受診歴のある統合失調症患者で2.70倍と報告されており、いずれにおいても感染症は統合失調症とともにAIDの発症リスクを上げている可能性が示唆された²⁾。実際の統合失調症患者においても免疫応答の関与が指摘されている。例えば統合失調症患者と自己抗体に関する81の研究を対象としたメタアナリシス³⁾では、統合失調症患者で20の自己抗体陽性率が高く、とりわけ、初発エピソード精神病では健常人に比べて抗カルジオリピン抗体と、抗NMDA受容体抗体の陽性率が有意に高く、複数の自己抗体の増加が統合失調症と関連しており、各自己抗体の役割・意義も様々であることが想定されている。他方、統合失

調症と双極性障害の患者322名を対象とした研究では、両患者群におけるIL-1RA、可溶性 tumor necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) の各血中濃度とGAFスコア、IL-1RAとPANSS陰性尺度スコア、可溶性TNF-R1とPANSS陽性尺度スコア・入院回数/期間の間に有意な相関があり、免疫系が疾患重症度と精神症状の特徴の両者と関連していることが示唆されている¹⁶⁾。

2) アトピー性疾患, 特に, アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis : AD)

外部の抗原に対する過剰な免疫反応により生じるアトピー性疾患も、精神疾患との関連が深い。アトピー性皮膚炎 (AD) を発病すると、その他のアトピー性疾患の発症リスクも上昇することが“atopic march”として知られ、ADに始まって食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎といったアトピー性疾患が順次、発症していく⁴⁵⁾。その中に精神・神経疾患も含まれ、日本人に報告の多いアトピー性脊髄炎やアトピー関連末梢神経炎といった神経疾患^{19,20)}や、種々の精神疾患 (うつ病, 不安障害, ADHD, 自閉症など) が知られている⁴⁵⁾。出生から31歳までの期間を追跡したThe Northern Finland 1966 Birth Cohort Studyでは、ADの女性患者でうつ病の発症リスクが3~4.7倍になることや、男性患者においても抑うつ症状が最重症の群ではADとうつ病との相関性が高まること (OR 6.3倍) が報告されている⁴⁷⁾。また、ADとADHDとの有意な相関を報告した研究として、ADHD児の約9%はADが原因であること⁴⁴⁾などが報告されている。ADと精神疾患が合併しやすい理由として、炎症免疫仮説が提唱されている⁴⁵⁾。病像が形成されて慢性ストレス状態下におかれると免疫反応が細胞性免疫から液性免疫にシフトして、IL-4/5などのTh2サイトカインが優勢になるほか、それに伴って急性炎症が抑制されてコルチゾールの基礎値が上昇するなどHPA系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) の修飾も加わり、さらなるアトピー性疾患の発症が誘発されやすくなると考えられている³⁰⁾。このような内分泌系も巻き込んだ全身の免疫反応の不均衡が、脳内の炎症性サイトカインを介して精神・神経症状に影響している可能性が想

定され²⁴⁾、今後さらなる研究による解明が必要である。

2. 感染性疾患

炎症性疾患の代表とも言える感染症では、中枢神経系への直接感染に限らず、様々な全身の感染性疾患において精神疾患の併存が知られている。ここでは精神疾患を併発しやすい代表的な感染性疾患として慢性C型肝炎とHIV感染を取り上げる。

1) 慢性C型肝炎

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染による慢性C型肝炎は、長い経過のうちに肝硬変へと進行し、いずれ肝細胞癌を高確率で発症するが、精神疾患との関連性も深い。(自身がキャリアであるという自覚がなくとも) 慢性C型肝炎患者では同じウイルス性肝炎である慢性B型肝炎患者に比べて健康関連QOLが有意に低く、健常者に比べて抑うつ症状の有病率が高い¹⁾。また、注意障害、実行機能障害、言語学習の障害など認知機能障害を併存しやすく、脳波やMRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) の異常所見もしばしば認められる^{9,54)}。疲労や認知機能低下を伴うHCV患者では、脳幹部のセロトニン神経系、線条体のドパミン神経系の変化との関連も示唆されている⁵⁵⁾。こうした背景に、炎症免疫系の果たす役割も想定されている。HCVは身体局所で炎症を起こしてIL-1 β やTNF- α 等の炎症性サイトカインを介して間接的に脳に影響を及ぼすほか、ウイルス自体が脳内にミクログリアを集積させて直接的に影響している可能性がある。単球に感染したHCVは血液脳関門を通過して二次性にミクログリアに感染し、感染ミクログリアがサイトカインを放出することで種々の精神・認知機能に影響していると推測され¹⁾、HCV患者の死後脳研究では、前頭葉と皮質下白質においてサイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, TNF- α , IL-12, IL-18) およびケモカイン (IL-8, IL-16, IP-10 (interferon-inducible protein 10)) の有意な高値が報告されている⁵⁶⁾。また、治療に用いられるインターフェロン (IFN)- α はサイトカインの一種であり、しばしばうつ病を誘発されることが知られている。IFN- α 治

療により、キヌレニン濃度が末梢血と cerebrospinal fluid (CSF) 中で上昇し、CSF 中キヌレニン濃度は CSF 中のキノリン酸とキヌレン酸濃度の上昇とも相関している。さらに、CSF 中のキヌレニンとキノリン酸は CSF 中の IFN- α 、可溶性 TNF- α 受容体 2、MCP-1 濃度と相関するだけでなく、精神状態評価尺度の 1 つ MADRS を指標とした抑うつ症状の増悪との相関も報告されている⁴¹⁾。こうした研究結果は、近年注目されているうつ病におけるキヌレニン仮説³⁶⁾を支持するものと考えられる。

2) HIV 感染

HIV 感染では、ミクログリアの両価的役割が注目されている。HIV は T リンパ球、単球、マクロファージなど CD4 陽性の免疫細胞に感染し、アポトーシスを引き起こす。特に CD4 陽性 T リンパ球に感染すると、後天性免疫不全症候群 (AIDS) を発症する。全身性の HIV 感染から数週間後には HIV が中枢神経系に侵入し、感染から数年を経て免疫不全状態に陥ると、運動・認知・行動の障害で特徴づけられる HIV 関連認知症 (HIV-associated dementia : HAD) を発症することがある。HAD 患者では CSF および尾状核におけるドパミンとホモバニリン酸の濃度が低下し、画像研究や死後脳研究では海馬や基底核領域におけるドパミン神経を含む細胞死と脳萎縮、大脳皮質の非薄化などが報告されている。病理学的には結節形成、多核巨細胞、アストログリオシス、ミエリン減少、ミクログリア活性化など多彩な像を呈するが、中でもグリア細胞がその病態形成に寄与していると考えられている。HIV は中枢神経系に侵入するとまず神経細胞に対して神経突起の減少等の変異を引き起こし、次いで CCR3 や CCR5 といったケモカイン受容体を介してミクログリアに感染する。HIV の感染はミクログリアを活性化させて炎症反応を引き起こすとともに、細胞の増殖促進と形態変化を惹起する。しかし、ミクログリアは炎症反応によって神経障害をもたらすほかに、神経保護的な側面も併せ持っている。例えば、ミクログリアはアポトーシスした細胞に反応して抗炎症性サイトカインを放出し、死滅した細胞を除去するとともに axonal sprout-

ing を促進し、さらなる脳障害を予防するという作用も有していることが報告されている³⁴⁾。このようなミクログリアの炎症・免疫機構を介した神経障害性と神経保護性の両価的作用が、HAD の病態を探索する上で重要な鍵を握っているかもしれない。

3. せん妄 (delirium)

身体疾患加療中、特に入院加療中に最も遭遇しやすい精神疾患 (精神症状) の 1 つがせん妄である。様々な全身性の炎症にしばしば付随するせん妄は、意識混濁を背景に多彩な精神・行動症状を引き起こし、癌をはじめとする身体疾患患者においてはきわめて一般的な精神神経学的問題である²⁹⁾。せん妄は本人、家族や介護者に強いストレスを与えるだけでなく³⁾、その後の長期に及ぶ認知機能低下¹⁰⁾、入院長期化や死亡率増加⁷⁾、多大な医療費の増大の一因にもなっているため、その適切な診断・治療・予防法の確立が急務であるが¹⁸⁾、せん妄の病態基盤には不明なところが多いために、根本的な治療・予防法は未だ確立されていない。病態生理仮説として、抗コリン薬によりせん妄が誘発されるという経験的事実からコリン作動性神経の低活動性がせん妄を誘発するという仮説¹⁸⁾が以前より提唱されてきた。仮説に基づいてコリンエステラーゼ阻害薬 rivastigmine の有効性が検証されたが、せん妄期間が短縮することはなく、むしろ死亡率増加の可能性も示唆され、その仮説に限界も見え始めている⁵¹⁾。近年では炎症免疫仮説⁵²⁾が提唱され、せん妄患者の死後脳研究でミクログリアが活性化していたことから³⁵⁾ミクログリアの関与が考えられるようになった。ミクログリア活性化阻害作用を持つ抗生物質 minocycline は、統合失調症やうつ病に対する有効性が報告されており^{32, 33)}、われわれは最近、終末期癌患者におけるせん妄に対して minocycline が有効であった症例を報告している¹⁴⁾。複合的な要因を背景に持つ混合型せん妄に対して、向精神薬を一切使うことなく minocycline 単独でせん妄が改善したため、せん妄の炎症免疫仮説を支持するものと考えられた。

4. 自殺

精神疾患と身体疾患を結びつける重要でかつ深刻な行動の1つに自殺があり、ここでは疫学的知見とともに、炎症免疫学的視点から自殺に関する生物学的知見を紹介する。

1) 自殺と身体疾患

身体疾患により自殺念慮や自殺企図のリスクが高まるのが一般的に知られ、癌や気管支喘息⁵⁾、関節リウマチ⁴⁸⁾、皮膚疾患(乾癬、アトピー性皮膚炎、瘡瘡)⁴⁰⁾などで自殺リスクとの関連が報告されている。特に癌と自殺の関連性は強く、PHQ-9を用いた2,924名の癌患者を対象とした調査では、7.8%もの癌患者が過去2週間のうちに自殺念慮を抱き、精神的苦痛、重度の疼痛、高齢の3要素が自殺念慮と有意に相関していた³⁹⁾。小児癌からの成人生存者では自殺念慮を抱くリスクが高く⁴³⁾、癌に伴う精神的苦痛が後々にまで強い影響を及ぼす可能性が示唆される。HarrisとBarracloughらによると、多くの身体疾患(HIV/AIDS、ハンチントン病、多発性硬化症など)と自殺との関連性は高齢者よりも若年~中年に強く認められるものの、その例外が癌であった¹²⁾。自殺は喫煙やコレステロール低値などの生活習慣に関連した要素とつながりが深く、一卵性双生児の自殺一致率の高さや、女性において自殺の家族歴が自殺リスクを高めるとい報告は、自殺における遺伝的要因の影響も示唆しており、自殺者の死後脳研究ではセロトニンやノルアドレナリン系の神経伝達異常も指摘されている¹³⁾。

2) 自殺と炎症免疫系

このように身体疾患に多く見られる自殺の背景には生物学的基盤が存在すると考えられている。自殺完遂者を対象とした死後脳研究で、統合失調症や大うつ病の自殺完遂者の脳内ミクログリア活性化⁴⁶⁾や、アルコール依存症のうつ病自殺完遂者のグリア細胞密度増加¹⁵⁾が報告され、炎症免疫系の関与が注目され始めている。自殺完遂者群は自然死群と比較して、前頭眼窩皮質でIL-4およびIL-13の発現がmRNAレベルで有意に増加しており、さらに、サイトカイン発現には性差があって、女性ではIL-4が、男性ではIL-13がそれぞれ有意に増加しており、内分泌系の影響も示唆され

ている⁴⁹⁾。10代の自殺完遂者で炎症性サイトカイン(IL-1 β /IL-6/TNF- α)が前頭前野で増加しているという報告があり、前頭葉における炎症免疫系の異常と自殺との関連が推測されている³⁹⁾。自殺企図者の血漿中可溶性IL-2受容体が有意に増加していたという報告を皮切りに³⁷⁾、自殺企図者を対象とした血液・CSF中のサイトカイン・ケモカインに着目した研究が相次いでいるが²²⁾、それらの研究結果に十分な統一性があるとはいえない。繰り返し報告されている所見としては、血漿・CSF中のIL-6濃度増加^{21,31)}と、IL-2濃度低下^{21,28)}が挙げられる。こうしたサイトカイン値異常の臨床的意義は不明だが、同じ自殺企図でも縊首や入水、ガス中毒、複数回の重篤な自傷行為等の暴力的な方法⁵⁰⁾を用いた場合にCSF中のIL-6濃度が最も高かったという報告³¹⁾は、自殺における炎症免疫系を介した生物学的基盤を考える上で何らかのヒントになるかもしれない。

III. おわりに

本稿では、身体疾患と精神疾患の併発に関連する生物学的因子について、主に炎症免疫機構の観点から概観した。現在筆者らが考えている、炎症免疫系から鑑みた身体疾患(身体)と精神疾患(脳・こころ)とのクロストークに関する模式図(仮説)を示す(図1)。今回紹介した身体疾患の多くは、各部位の組織マクロファージや血液中の免疫細胞を介して、局所から全身に至る炎症免疫系を賦活している。こうした炎症免疫系の賦活が脳にまで影響を及ぼすようになるとミクログリアが二次的に活性化され、活性化したミクログリアが脳内に炎症性サイトカイン・ケモカイン・フリーラジカルなどを産生・放出し、こうして、神経障害や神経-グリア相関の破綻が引き起こされる可能性がある。さらに、近年、身体的ストレス・心理社会的ストレスと炎症免疫系との相関が示唆されており、こうしたストレスによる修飾も加わり、結果的に精神症状の出現や精神疾患の併発に至るのではないかと、筆者らは考えている(図1)。なお、最近の臨床研究により元々は身体疾患の治療薬として開発されたCOX-2阻害剤やmi-

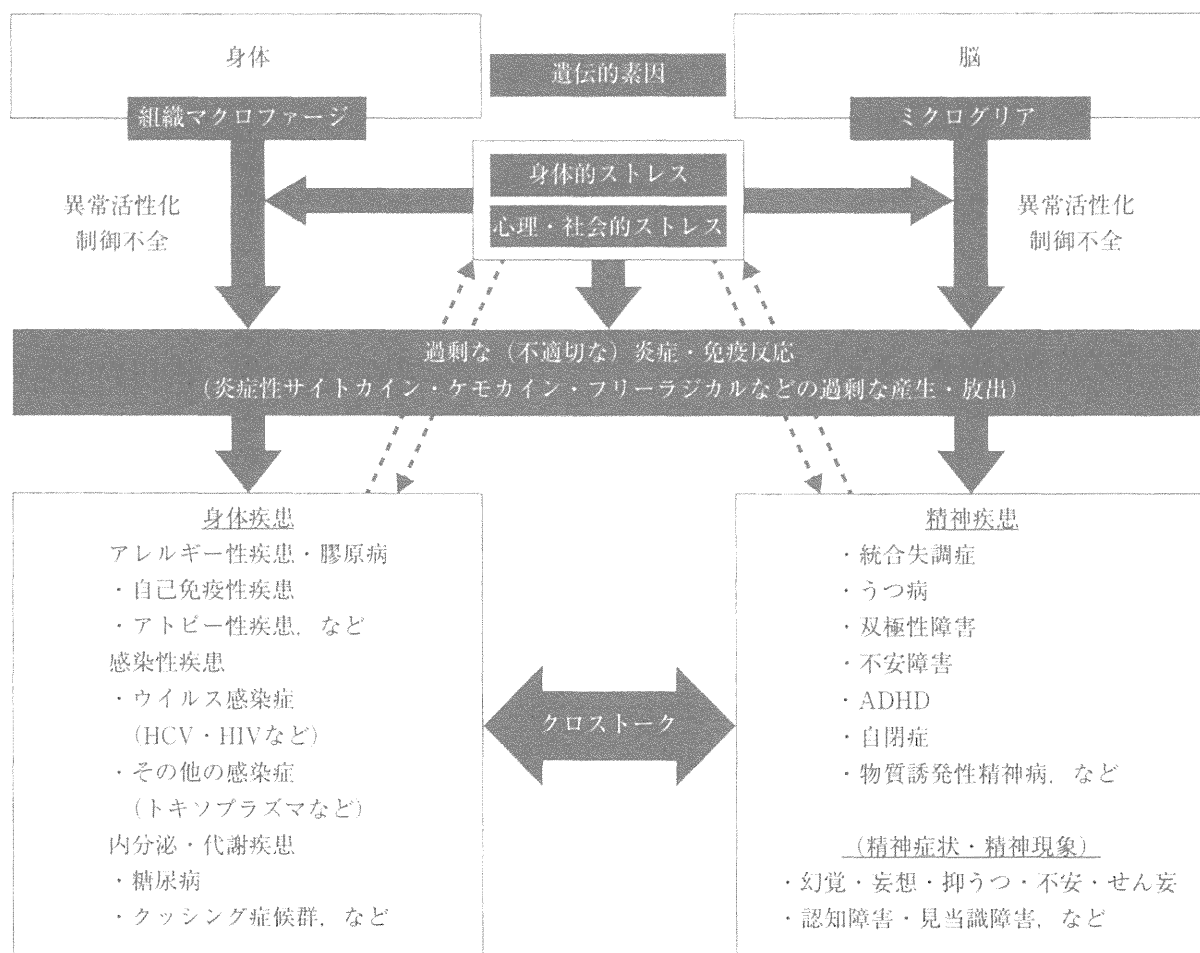


図1 炎症免疫系を介した身体疾患と精神疾患のクロストーク

nocycline などの薬剤が抗精神病作用・抗うつ作用などの向精神作用を有していることが判明しており²⁶⁾、炎症制御は身体機能の回復ばかりではなく精神機能の回復にも寄与しているようで大変興味深い。

本稿では触れなかったが、生体へのストレスは炎症免疫系ばかりではなく内分泌系や自律神経系にも作用しており、このような免疫・内分泌・自律神経の複雑な相互作用が種々の身体症状・精神症状を引き起こしている可能性がある^{23, 24)}。筆者らは、こうした相関が、近年増加傾向にある糖尿病とそれに併存するうつ病にも当てはまるのではないかと推察している²³⁾。精神疾患研究において「神経伝達系の異常」以外の側面、すなわち炎症免疫系や内分泌系からのアプローチは精神医学に新しい知見をもたらしてくれることが大いに期待

され^{25, 26)}、身体疾患と精神疾患の併存に着目するのはきわめて有用である^{23, 24)}。こうしたアプローチを推進するためには、精神科医と身体科医が手を携えて臨床的観察を続けていくことが肝心であり、さらには、脳科学や免疫学など基礎科学の専門家による卓越した科学的アプローチ、そして両者の対話から始まるコラボレーションが必要不可欠であろう。今後、身体疾患と精神疾患との生物学的共通基盤が明らかとなり、画期的な治療法の創出につながることを期待したい。

文 献

- 1) Amodio, P., Salari, L., Montagnese, S. et al.: Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. *World J. Gastroenterol.* 18; 2295-2299, 2012.
- 2) Benros, M.E., Pedersen, M.G., Rasmussen, H. et al.: A nationwide study on the risk of autoimmune diseases

- in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 2013. (Epub ahead of print)
- 3) Breitbart, W. and Alici, Y. : Agitation and delirium at the end of life : "We couldn't manage him". *JAMA*, 300 ; 2898-2910, E2891, 2008.
 - 4) Chen, S.J., Chao, Y.L., Chen, C.Y. et al. : Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia : nationwide population-based study. *Br. J. Psychiatry*, 200 ; 374-380, 2012.
 - 5) Druss, B. and Pincus, H. : Suicidal ideation and suicide attempts in general medical illnesses. *Arch. Intern. Med.*, 160 ; 1522-1526, 2000.
 - 6) Eaton, W.W., Byrne, M., Ewald, H. et al. : Association of schizophrenia and autoimmune diseases : linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatry*, 163 ; 521-528, 2006.
 - 7) Ely, E.W., Shintani, A., Truman, B. et al. : Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*, 291 ; 1753-1762, 2004.
 - 8) Ezeoke, A., Mellor, A., Buckley, P. et al. : A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 150 ; 245-251, 2013.
 - 9) Forton, D.M., Allsop, J.M., Main, J. et al. : Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*, 358 ; 38-39, 2001.
 - 10) Girard, T.D., Pandharipande, P.P., Carson, S.S. et al. : Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium : the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.*, 38 ; 428-437, 2010.
 - 11) Gorwood, P., Pouchot, J., Vinceneux, P. et al. : Rheumatoid arthritis and schizophrenia : a negative association at a dimensional level. *Schizophr. Res.*, 66 ; 21-29, 2004.
 - 12) Harris, E.C. and Barraclough, B.M. : Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine (Baltimore)*, 73 ; 281-296, 1994.
 - 13) Hawton, K. and van Heeringen, K. : Suicide. *Lancet*, 373 ; 1372-1381, 2009.
 - 14) Hayakawa, K., Kato, T.A., Monji, A. et al. : Minocycline, a microglial inhibitor, diminishes terminal patients' delirium? *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2014. (in press)
 - 15) Hercher, C., Parent, M., Flores, C. et al. : Alcohol dependence-related increase of glial cell density in the anterior cingulate cortex of suicide completers. *J. Psychiatry Neurosci.*, 34 ; 281-288, 2009.
 - 16) Hope, S., Ueland, T., Steen, N.E. et al. : Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.*, 145 ; 36-42, 2013.
 - 17) Howren, M.B., Lamkin, D.M. and Suls, J. : Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6 : a meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 71 ; 171-186, 2009.
 - 18) Inouye, S.K. : Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.*, 354 ; 1157-1165, 2006.
 - 19) Isaacs, J.D., Bodini, B., Ciccarelli, O. et al. : Atopic myelitis in a European woman residing in Japan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 82 ; 1022-1024, 2011.
 - 20) Isobe, N., Kira, J., Kawamura, N. et al. : Neural damage associated with atopic diathesis : a nationwide survey in Japan. *Neurology*, 73 ; 790-797, 2009.
 - 21) Janelidze, S., Mattei, D., Westrin, A. et al. : Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav. Immun.*, 25 ; 335-339, 2011.
 - 22) Janelidze, S., Ventorp, F., Erhardt, S. et al. : Altered chemokine levels in the cerebrospinal fluid and plasma of suicide attempters. *Psychoneuroendocrinology*, 38 ; 853-862, 2013.
 - 23) 加藤隆弘, 園田紀之, 井口登與志ほか : 気分障害と糖尿病のクロストークとその病態基盤. *実験医学*, 30 ; 28-32, 2012.
 - 24) Kato, T.A., Hayakawa, K., Monji, A. et al. : Missing and possible link between neuroendocrine factors, neuropsychiatric disorders, and microglia. *Front Integr. Neurosci.*, 7 ; 53, 2013.
 - 25) Kato, T.A., Watabe, M. and Kanba, S. : Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap : a novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. *Front. Psychiatry*, 4 ; 139, 2013.
 - 26) Kato, T.A., Yamauchi, Y., Horikawa, H. et al. : Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia : clinical implications for psychiatry. *Curr. Med. Chem.*, 20 ; 331-344, 2013.
 - 27) Katon, W. and Schulberg, H. : Epidemiology of depression in primary care. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 14 ; 237-247, 1992.
 - 28) Kim, Y.K., Lee, S.W., Kim, S.H. et al. : Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 ; 356-361, 2008.
 - 29) Lawlor, P.G., Gagnon, B., Mancini, I.L. et al. : Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer : a prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 160 ; 786-794, 2000.
 - 30) Liezmann, C., Klapp, B. and Peters, E.M. : Stress, atopy and allergy : A re-evaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol.*, 3 ; 37-40, 2011.
 - 31) Lindqvist, D., Janelidze, S., Hagell, P. et al. : Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol. Psychiatry*, 66 ; 287-292, 2009.
 - 32) Miyaoka, T., Yasukawa, R., Yasuda, H. et al. : Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia : an open

- label study. *Clin. Neuropharmacol.*, 31 ; 287-292, 2008.
- 33) Miyaoka, T., Wake, R., Furuya, M. et al. : Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression : an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 37 ; 222-226, 2012.
- 34) Mochetti, I., Campbell, L.A., Harry, G.J. et al. : When human immunodeficiency virus meets chemokines and microglia : neuroprotection or neurodegeneration? *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 8 ; 118-131, 2013.
- 35) Munster, B.C., Aronica, E., Zwinderman, A.H. et al. : Neuroinflammation in delirium : a postmortem case-control study. *Rejuvenation Res.*, 14 ; 615-622, 2011.
- 36) Myint, A.M., Kim, Y.K., Verkerk, R. et al. : Kynurenine pathway in major depression : evidence of impaired neuroprotection. *J. Affect. Disord.*, 98 ; 143-151, 2007.
- 37) Nassberger, L. and Traskman-Bendz, L. : Increased soluble interleukin-2 receptor concentrations in suicide attempters. *Acta Psychiatr. Scand.*, 88 ; 48-52, 1993.
- 38) Oken, R.J. and Schulzer, M. : At issue : schizophrenia and rheumatoid arthritis : the negative association revisited. *Schizophr. Bull.*, 25 ; 625-638, 1999.
- 39) Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X. et al. : Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J. Psychiatr. Res.*, 46 ; 57-63, 2012.
- 40) Picardi, A., Lega, I. and Tarolla, E. : Suicide risk in skin disorders. *Clin. Dermatol.*, 31 ; 47-56, 2013.
- 41) Raison, C.L., Dantzer, R., Kelley, K.W. et al. : CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol. Psychiatry*, 15 ; 393-403, 2010.
- 42) Raison, C.L., Rutherford, R.E., Woolwine, B.J. et al. : A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression : the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*, 70 ; 31-41, 2013.
- 43) Recklitis, C.J., Diller, L.R., Li, X. et al. : Suicide ideation in adult survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.*, 28 ; 655-661, 2010.
- 44) Schmitt, J., Buske-Kirschbaum, A. and Roessner, V. : Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy*, 65 ; 1506-1524, 2010.
- 45) Simpson, E.L. : Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr. Dermatol. Rep.*, 1 ; 29-38, 2012.
- 46) Steiner, J., Biela, H., Brisch, R. et al. : Immunological aspects in the neurobiology of suicide : elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J. Psychiatr. Res.*, 42 ; 151-157, 2008.
- 47) Timonen, M., Jokelainen, J., Hakko, H. et al. : Atopy and depression : results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Mol. Psychiatry*, 8 ; 738-744, 2003.
- 48) Timonen, M., Viilo, K., Hakko, H. et al. : Suicides in persons suffering from rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42 ; 287-291, 2003.
- 49) Tonelli, L.H., Stiller, J., Rujescu, D. et al. : Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr. Scand.*, 117 ; 198-206, 2008.
- 50) Traskman, L., Asberg, M., Bertilsson, L. et al. : Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38 ; 631-636, 1981.
- 51) van Eijk, M.M., Roes, K.C., Honing, M.L. et al. : Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients : a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 376 ; 1829-1837, 2010.
- 52) van Gool, W.A., van de Beek, D. and Eikelenboom, P. : Systemic infection and delirium : when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, 375 ; 773-775, 2010.
- 53) Walker, J., Waters, R.A., Murray, G. et al. : Better off dead : suicidal thoughts in cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 26 ; 4725-4730, 2008.
- 54) Weissenborn, K., Krause, J., Bokemeyer, M. et al. : Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J. Hepatol.*, 41 ; 845-851, 2004.
- 55) Weissenborn, K., Ennen, J.C., Bokemeyer, M. et al. : Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*, 55 ; 1624-1630, 2006.
- 56) Wilkinson, J., Radkowski, M., Eschbacher, J.M. et al. : Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. *Gut*, 59 ; 1394-1400, 2010.
- 57) Wise, M.G. and Rundell, J.R. : *Concise Guide to Consultation Psychiatry*, 2nd ed. The American Psychiatric Press, Washington, D.C., 1994.

特 集

脳・文化・無意識

—ミクログリア仮説から鑑みたエディプスコンプレックス
の発生論(試論)—

加藤隆弘

脳・文化・無意識

—ミクログリア仮説から鑑みたエディプスコンプレックス
の発生論（試論）—

加藤隆弘

抄録

現代精神医学において脳科学（生物学的精神医学）と精神分析は相対する領域として扱われがちであるが、最近、神経精神分析学という新しい学術領域が創設されるなどして、両者の接点を見いだそうとする運動が起こっている。筆者は、脳内免疫細胞ミクログリアが精神疾患の病態機序に関与するという仮説とともに、最近では、無意識的欲動にミクログリアが関与するかもしれないという仮説を提唱している。精神分析の祖Freud, S.は、『文化の中の居心地悪さ（1930）』において、無意識的欲動の原型である「生の欲動」と「死の欲動」との闘いを介した精神の発達や破綻が一個人ばかりでなく文化にも宿る可能性をエディプスコンプレックスなどの概念を再構築することで論じている。本稿において、筆者は、Freudの仮説に脳内免疫細胞ミクログリアの機能を導入することで、脳・文化・無意識という大きな溝のある世界の接点に関する萌芽的な仮説を提示する。

Key words：精神分析、ミクログリア、脳科学、エディプスコンプレックス、阿閩世コンプレックス

文化とは、互いにばらばらだった複数の個人を、後には複数の家族を、さらには部族や民族、国を1つの大きな単位へ、人類へと包括していこうとするエロースに従属する過程だ、と言っておこう。（中略）こうした人間集団をリビードによって互い結びつけようというのである。労働共同体の利点といった必然性だけでは、人間集団を束ねておくことはできまい。しかし、文化のこうしたプログラムに逆らうのが人間の自然な攻撃欲動、すなわち一人が万人に、万人が一人に対して抱く敵意である。この攻撃欲動は、エロースと並び立ち、これと世界支配を分け合うと考えられる死の欲動から派生したその薬であり、その主たる代理者である。（中略）文化とは、人間という種において演じられるエロースと死とのあいだ、生の欲動と破壊の欲動とのあいだの闘いをわれわれに示しているに違いない。この闘いは生一般の本質的内実であり、それゆえ文化の発展は、端的に、人間という種による生死の闘いと呼ぶことができる。……（文献8、pp. 134-135より抜粋）⁸⁾

Takahiro A. Kato：九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野・九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点
〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1-1

はじめに

身体医学では中核となりつつあるエビデンス重視医学という潮流の中で、精神医学の世界は実に多様で多層的であるがためにとらえ難く、劣勢を極めて医学の一領域と言わざるをえない。精神医療においては、先達により培われた仮説に頼らざるをえない実情があり、「目に見えない」ものを扱う精神医学・精神医療の世界でのエビデンス構築は至極困難を極めているから、いざ仕方あるまい。おそらく、22世紀になっても、精神のとらえ難さは引き継がれることであろう。精神医学の中でも、ちょっとしたエビデンスがあり科学的と信じられがちな脳科学（神経科学）・薬物療法と、『非科学的』『エビデンスがない!』『うさんくさ』というレッテルを貼られがちな精神分析と

の間には大きな溝がある。筆者は、幸か不幸か、雑多で未整理なものですら研究の対象とするスピリットを備える（と筆者が信じている）伝統ある医局の中で、両極端に位置すると想定されがちな脳科学と精神分析の両方の世界に割と深く身を置いてきた。「文化」に関しては門外漢であるが、常日頃強い関心を寄せており、社会的ひきこもりや現代抑うつ症候群^{注1)}に関する萌芽的な国際調査を行ってきた^{17-19,25)}。本稿では、筆者のこうした雑多なバックグラウンドを元に、本特集のテーマに則して、脳と文化と無意識との接点に関する萌芽的な仮説提示を試みる。冒頭で紹介した『文化の中の居心地悪さ』は、精神分析の祖Freud, S.による体系的な文化の起源や発達に関する仮説提示であり、「生の欲動」と「死の欲動」との闘いを介した精神の発達が一個人ばかりでなく文化にも宿る可能性をエディプスコンプレックスなどの概念を再構築することで論じている。筆者は、Freudの仮説に脳内免疫細胞ミクログリアの機能を導入することで、脳・文化・無意識という大きな溝のある世界の間には幾ばくかの橋を架けてみたい。



I. 脳と心はコンピュータになぞらえることが可能か？

ニューロン・シナプスの発見以来、長い間、脳科学≡神経科学という常識のもとで、ニューロン中心の精神医学研究が「精神疾患≡神経伝達系の異常」という定説のもとで遂行されてきた。統合失調症では、1950年代にクロルプロマジン・ハロペリドールに抗精神病作用が偶然にも発見され、これらの薬剤が神経のドーパミンD2受容体拮抗作用を有するという知見から、病態機序として、神経・シナプス間でのドーパミン伝達異常が主病態であるとする仮説が長年支持されてきた。気分障害においても、同様にセロトニン仮説が支持されてきた。しかしながら、神経・シナプス系ばかりに着目したこれまでの研究では、依然として統

合失調症や気分障害の決定的な病態機序・治療機序の解明には至っていない。

人間の脳・精神を、電化製品の一種でありながら電化製品の域を超えてしまったパーソナルコンピュータ（以下、PC）に準えてみたい。われわれがこれまで作り上げてきた精神疾患における既存の病態仮説の背景には、いずれも脳・精神・心の異常をPC内のコンピュータ回路内の伝達異常という範疇でとらえる概念に縛られていたのかもしれないと、筆者は近年考えている²¹⁾。実際には、PCはほかの電化製品と同じく電気エネルギーの供給が必要であり、コンピュータ回路の稼働に際して大量の熱を発生し、過熱を防ぐために冷却装置が不可欠である。過熱や冷却装置の故障はコンピュータ回路を麻痺させ、頭脳としてのPCが機能しなくなることをわれわれは経験的に知っている。精神疾患を理解する上で、コンピュータ回路内の異常、つまり、神経伝達系が重要であることは否定しようがないが、精神疾患、および、心の生物学的基盤をより深く多面的に解明するためには、これらにばかり固着せず、コンピュータ回路の機能維持に不可欠な周辺熱調整機構などのサブシステムにも関心を示すべきであろう。

精神におけるサブシステムとしてすぐに思い浮かぶのは、「意識」というメイン・システムに対する「無意識」ではなかろうか。興味深いことに、Freudは、精神分析の中核である無意識の概念を、当時の熱力動理論を参照しながら創出している。Freudは、「無意識的欲動（unconscious drive）とよばれる意識されないエネルギーが無意識内で蠢き、自我は知らず知らずのうちにこうした無意識的欲動によって支配されている」という独自の精神力動論を提示し⁶⁾、その欲動の源泉として、「生の欲動」と「死の欲動」という二大欲動論を提唱するに至っている⁷⁾。Freudの欲動理論に関しては賛否両論あり、特に「死の欲動」に関しては、精神分析学者間でも支持されているとは言い難いが、「死の欲動」の一亜型とも

いえる「破壊欲動」に関しては、攻撃性や自殺における精神病理学的観点から、現在でも支持されているのではなかろうか。Freudは、第一次世界大戦を終えて第二次世界大戦を10年後に控えた1930年に『文化の中の居心地悪さ』を出版しており⁸⁾、この中で、「死の欲動」が超自我としての罪責感・道徳観・良心などへの変形を通じて文化を無意識的に規定しているという斬新なアイデアを提出している。Freudは、文化における「死の欲動」の悲劇的な発露として近い将来取り返しのつかない戦争が再び起こる？であろうことをこの時期から予感していたのかもしれない⁹⁾。

果たして、脳内に無意識的欲動の起源となるような脳内物質、あるいは、脳内細胞は存在するのであるだろうか？ 2006年にドイツの精神科医であり脳病理学者であるSteiner, J.らは、統合失調症患者・大うつ病患者の剖検脳において、死因が自然死ではなく自殺のケースに限り、脳内免疫細胞ミクログリアの過剰活性化を認めたとという脳病理学的研究を報告している^{41,42)}。この報告を目にして以来、筆者は、「ミクログリアこそが『死の欲動』の起源ではないか！」という妄信に取り憑かれてしまった。「死の欲動」に関する生物学的な機序解明のためのアプローチは筆者の知る限りほとんどなされていないが、精神分析学学派の中では、Klein, M., Menninger, K., Lacan, J.といった歴史上名を残した卓越した精神分析家達が「死の欲動」の重要性にいち早く触れている^{24,36)}。たとえば、クライン学派を創設したKleinは、「死の欲動」を圧倒的に支持しており、人生最早期における乳児が表出する諸精神現象を「死の欲動」が超自我として臨床的に現れたものと見なしている³¹⁾。Kleinによると、人間は生得的にそして潜在的に愛情や対象を希求するという「生の欲動」と破壊性や攻撃性を代表とする「死の欲動」をともに有しており、こうした欲動が内的／外的な対象関係として、つまりは、良い対象／悪い対象として現れると提唱している³⁴⁾。精神病患者への精神分析的なアプローチを推進していたクライン

学派のRosenfeld, H.は、Kleinによる「死の欲動」理論を踏襲し、病理構造体（自己愛構造体）と呼ばれる良い対象が内的な悪い対象により破壊される内的組織体の存在を提唱している³⁹⁾。他方で、英国独立学派のFairbairn, W.D.は、「良い／悪い」の二分法ではなく、「興奮させる対象」「拒絶する対象」というユニークな内的対象関係論を展開している⁵⁾。同じく独立学派のWinnicott, D.は、内的対象に加えて、現実の外的な対象（環境）の重要性を唱えている^{47,48)}。これらの「死の欲動」および「死の欲動」から派生した精神分析概念が、いかにミクログリアと関連するかを以下で考察してゆく。

● II. ミクログリアと精神疾患

ミクログリアは、グリア細胞の一種で、脳全体に分布し、脳内細胞全体の5-15%を占めている。中枢神経系で数少ない中胚葉由来細胞であり、静止状態では樹状に突起を伸ばした分枝型（ラミファイド型）として脳内の微細な環境変化を監視しており、最近では、定期的にシナプス間の監視役も果たすことが報告されている⁴⁴⁾。脳内の環境変化に敏速に反応し活性化すると、遊走能を有するアメーバ状の形体へ変化しマクロファージと類似した性質を呈し、脳内炎症免疫機構の主役として、標的部位まで移動し、炎症性サイトカインやフリーラジカルといった神経障害因子および神経栄養因子を産生する。こうして、中枢神経系における神経免疫応答・酸化ストレス反応・神経障害・神経保護などに重要な役割を担い、アルツハイマー病などの神経変性疾患や神経因性疼痛の病態に深く関与している。

近年の統合失調症、大うつ病、自閉症など精神疾患患者における死後脳研究や生体脳PET (positron emission tomography) 研究において、患者脳内におけるミクログリアの過剰活性化が示唆されている。他方、抗炎症薬やミクログリア活性化抑制作用を有する抗生物質ミノサイクリンに

抗精神病作用／抗うつ作用を認めたという臨床報告が近年なされている。こうした臨床からのエビデンスを鑑みると、ミクログリア活性化は炎症性サイトカイン・フリーラジカルなどの産生を通じて精神疾患の病態生理・精神症状形成に重要な役割を担っている可能性があり、ミクログリア活性化を制御することが新しい精神疾患治療のターゲットになる可能性がある²³⁾。

これまで筆者らは、九州大学精神科・分子細胞研究グループにおいて、齧歯類ミクログリア細胞を用いた培養細胞実験で、活性化ミクログリア由来のフリーラジカルや炎症性サイトカインの産生が、抗精神病薬や抗うつ薬で直接的に抑制されることを報告してきた^{11,13,14,16)}。抗精神病薬や抗うつ薬は、従来、神経細胞およびシナプス間のネットワークを含む神経回路にもっぱら作用すると信じられており、最近までグリア細胞への直接的な影響はほとんど鑑みられない状況であったが、筆者らの一連の実験結果は、こうした薬剤が、脳内で直接的にミクログリア活性化を抑制することを通じて脳保護的に作用している可能性を支持している。もし仮に、ミクログリアの向精神薬への直接作用が神経・シナプスへの作用より早く発見されていたならば、20世紀の生物学的精神医学研究の潮流は大きく変わったものになっていたかもしれない。

上述の知見を鑑みて、筆者らは、統合失調症・気分障害など精神疾患におけるミクログリアを介した病態治療仮説を提唱している^{15,23,26)}。精神疾患では遺伝的素因に加えて母胎感染や出生時外傷といったさまざまなイベントの関与が長年支持されており、こうした環境因子によって誘導される脳内物質がミクログリアを悪い方向に活性化し、ミクログリアから産生される炎症性サイトカインやフリーラジカルが神経細胞傷害・オリゴデンドロサイト傷害・神経新生抑制など脳の微細なダメージを引き起こし、結果的に精神疾患に至るといった病態仮説である。治療的には、ミクログリアの悪い活性化を制御する薬剤が精神疾患の新しい

治療薬になりうるという治療仮説である。

Ⅲ. ミクログリアを介した脳内力動と精神力動の相関

筆者は、無意識を扱う精神分析の立場から、日常の精神活動や無意識に果たすミクログリアの役割に強い関心を寄せている。そもそも、ミクログリアはわれわれの精神活動にどのような役割を担っているのであろうか？ この本質的な問いは謎に包まれているが、齧歯類を用いた実験では、心理的とも言えるストレスがミクログリアを活性化している可能性が示され、さらに、ミクログリア活性化により惹起される不安様行動の軽減にミクログリア活性化抑制作用のあるミノサイクリンが有効であったという報告がなされている^{10,37,40,43,49)}。これらの報告は、ミクログリア活性化自体が不安などの精神症状形成そのものに直接的に関与する可能性を暗示する先駆的な報告である。他方、脊髄でのミクログリア活性化が神経因性疼痛に深く関与していることが近年解明されつつあり、筆者は身体的な痛みばかりではなく心の痛みにもミクログリアが深く関与しているのではないかと探っている。日常われわれが感じる不快、不安、抑うつ、孤独感から、心の痛み、病的な精神状態に至るまでミクログリアがわれわれのさまざまな精神活動に関与しているという可能性は仮説の域を出ないが、興味深く、今後の解明が望まれる。

そのためには、従来のカテゴリー化された診断基準ばかりにとらわれず、こうした診断基準の枠をいったん取り除いた上で健常者から病者に至るまでを対象として、遺伝子、細胞レベルから人間の行動、環境に至るトランスレーショナルな視点・研究が不可欠である。DSMなどの操作的診断基準の採択によって、統合失調症とうつ病は全く別々の疾患として区別され、それぞれの脳内では全く異なる病態機序（統合失調症ではドーパミン、うつ病ではセロトニンという具合に）が働

いているかのごとく信じられるようになって久しい。他方、精神疾患を静的にカテゴリー化するというよりは、不安や恐怖の源泉となる無意識を想定し、各個人の幼少期からの精神発達や病態水準を個別に把握することで各個人の精神病理を理解し治療していくという精神分析・力動精神医学では、いわゆる健常者から病者に至るすべての人間が精神病部分と非精神病部分を有し、妄想-分裂ポジションと抑うつポジションを移行する動的な存在であるという前提に立っている^{2,32,33}。こうした精神分析・力動精神医学は、現代の精神医学の中ではエビデンス重視医学にそぐわない医療・学問として、マイノリティーな存在となっているかもしれない。しかしながら、現代の精神医療の世界においては、社会的ひきこもりや現代抑うつ症候群など従来のようにすっきりとカテゴリー化するのが困難な疾患・症候群が台頭してきており、われわれ精神科医を悩ませている。筆者らが行った国際調査では、国内ばかりではなく国外でもこうした症候群が特に都市部において台頭してきている可能性が示唆され^{17~19,25}、情報革命・グローバル化など近年の急激な世界的環境変化を反映している可能性がある。

ところで、米国での精神分析の歴史的衰退の時期が、神経一辺倒時代突入の時期と重なるのは興味深い。当時は精神疾患や心の問題をコンピュータ回路内の故障としてしかとらえることができず、脳内に力動を司る細胞の存在が認められていなかったからかもしれない。回路を司る神経ばかりではなく力動を司るミクログリアも精神疾患に関わっているかもしれないという仮説は、現代の困難な精神科臨床での状況を打破してくれるかもしれないと、筆者は期待している。シナプス間を含む脳内の微細な変化をモニターし、活性化すると脳内を動き回り、サイトカインやフリーラジカルといったエネルギーを放出するミクログリアは、脳内力動の主役ばかりではなく、精神力動の主役なのかもしれない。

1919年、スペインの病理学者 del Rio-Hortega, P.

によってミクログリアは初めて記載された³。同時代を生きたFreudは、1920年の『快原理の彼岸』において「生きた小胞」という触手を持ちながら快不快を司る存在を想定し、「生きた小胞」の概念を整理する中で、「生の欲動」「死の欲動」を提唱するに至っている⁷。「死の欲動」の究極の表現形は自殺であろうが、自殺した死後脳において活性型ミクログリアを認めたという報告⁴²や、ミクログリアがシナプスに定期的に触手を伸ばしているという最近の発見⁴⁴は、ミクログリアこそが「生きた小胞」や「死の欲動」の源泉のようでたいへん興味深い。ミクログリアは、脳内において神経系とは独立しており、しかも、神経系と接触できるユニークな存在である。われわれの意識的な精神活動が神経系によって行われていると想定すれば、「生の欲動」や「死の欲動」など無意識的活動の主役はミクログリアなどのグリア細胞ではないかと、筆者は想像を膨らませている。現在筆者が考えているミクログリアと無意識的欲動に関する仮説を呈示する²¹(図1)。精神分析の欲動理論では「生の欲動」と「死の欲動」の起源は証明されていないが、良い脳内物質も悪い脳内物質もどちらもを放出するという双方向性を有するミクログリアの機能から解明の糸口がつかめるかもしれないし、アンビバレンスの発生論

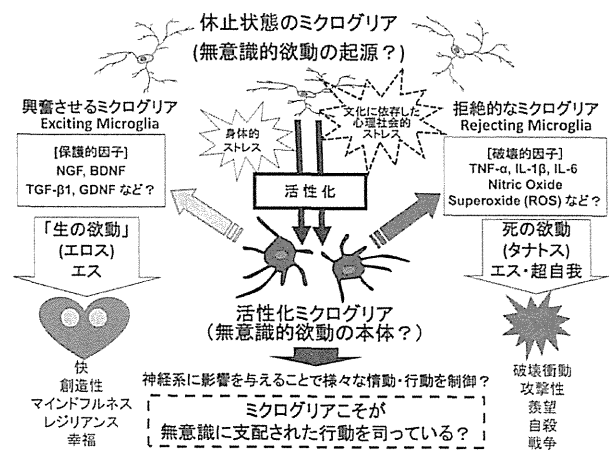


図1 ミクログリアは無意識的欲動の起源か？(文献21より改変；改変に際して、Fairbairn, W.D.の内的精神構造論における刺激の対象(Exciting Object)と拒絶の対象(Rejecting Object)の概念⁵)を取り入れた)

をも脳科学的に説明してくれるかもしれない。

IV. ミノサイクリンを用いたニューロエコノミクス実験

上述の仮説を解明することはたやすいことではないが、はじめの一歩として、筆者らは社会心理学者である早稲田大学（現：Monash University, Malaysia）・渡部 幹博士らの協力を得て、九州大学において若い健康成人男性を対象としたニューロエコノミクス実験を立ち上げている。ミクログリア活性化抑制作用のある抗生物質ミノサイクリンに、無意識的行動を調整するような興味深い作用を見いだしたので紹介する。RCT介入試験において、信頼ゲームという意思決定ゲームの供与金額（相手への信頼に基づく実際の行動）と自記式質問票による信頼度スコア（意識的な信頼行動指針）が、4日間のミノサイクリン投薬群では正の相関を示したのに対して、プラセボ群では相関を示さなかった⁴⁵⁾。この結果から、ミノサイクリンには、自らが意識している信頼度と実際の信頼行動との間のズレを軽減する作用がある可能性が見いだされた。つまり、「普段の社会的意思決定プロセスではミクログリアが無意識的なノイズ（雑念）を発生させており、そのノイズにより行動におれ（ズレ）が生じるが、ミクログリアを制御することにより、ノイズの発生が減弱しストレートに行動できるようになる」という可能性を呈示することとなった。

2回目に行った同様のRCT試験では、ノイズの起源として、パーソナリティや不安を想定し、Cloninger, C.R.の理論に基づくTCI気質性格検査とSTAI不安尺度を追加した。本試験により、協調性・報酬依存・自己指向性といった性格・気質がノイズの起源として同定された²⁰⁾。ミクログリアは普段からわれわれが気づきようのない触手を介して神経系にちょっかいを出してはわれわれの癖のある行動（性格・気質由来の行動）を無意識的に司っているのかもしれない、まさにFreud

が「無意識こそが人間の行動を支配しているのだ！」と言わんばかりに、精神分析的観点から鑑みると、「協調性」という一性格傾向が特に高い相関を示したことは興味深い。精神分析とは、平たくいえば、『『三つ子の魂百まで』の原則に従い形成された幾度となく繰り返される行動規範（反復強迫）のオリジンを無意識の中に探り、行動変容をもたらそうとする臨床実践』であると筆者は実感している。協調的行動というのは、われわれ日本人が幼少期から「協調性を持ちなさい！」と躰けられてきた日本人における典型的な反復強迫ともいえよう。発達期の性格形成過程にミクログリアが重要な役割を果たしているかもしれない、さらには反復強迫としてミクログリアが性格由来行動に関与しているかもしれない²¹⁾（図2）。実際に、日本人が協調的な行動を取りやすいことは国際的にもよく知られている。外国人の被験者を対象に同様の実験を行うと、全く違う気質や性格がピックアップされるかもしれない。

さらに興味深いことに、上述の男性被験者に信頼ゲームの相手として複数の女性写真を提示したところ、プラセボ群においては魅力的と判断した女性写真にはより多くの金額を提供したが、ミノサイクリン群では女性写真の魅力度と提供額には有意な相関を認めなかった⁴⁶⁾。精神分析において「色」のテーマは不可欠であり、本結果を精神

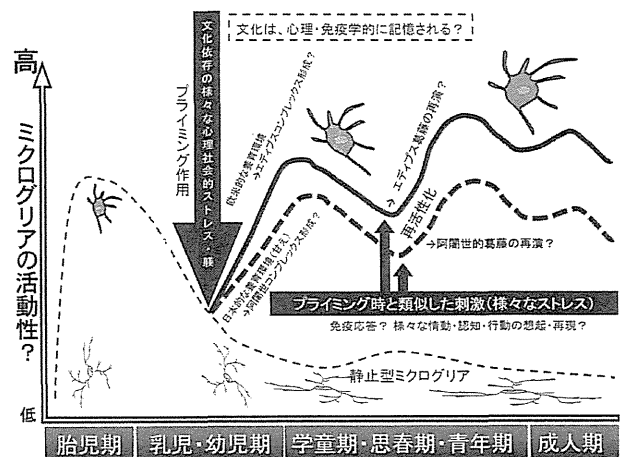


図2 ミクログリアを介した心理・免疫学的記憶形成と、その後のエディプスコンプレックス・阿闍世コンプレックスの発生論（試論）（文献21より改変）

分析的に考えてみると「男性はリビドー（無意識的欲動）を介して女性の外的魅力度に応じた接近行動を無意識的に引き起こすが、ミノサイクリン内服によりミクログリア由来のリビドーを減弱させると無意識的接近行動が生じにくくなる」という新たな作業仮説を提示できるかもしれない。

V. ミクログリアを介した心の発達、反復強迫、その破綻

ミクログリアは胎生期の脳内で最も活動性が高く、成長するにつれて徐々に静止状態として脳内に定常的に留まることが齧歯類等で明らかになっている。最近の報告では、脳の発達期における刈り込み現象（Synaptic Pruning）にミクログリアが重要な役割を果たしていることが明らかになった³⁸⁾。胎生期・幼少期におけるミクログリア活性化状態の延長・持続は、将来的にミクログリアが再活性化しやすい状態（プライミング）を作り出すという仮説が最近提唱されている¹⁾。精神疾患の病態仮説として、母胎のウイルス感染や幼少期のさまざまな心理社会的ストレスが関与するという説は長年提唱され続けており、いまだ否定されていない。ウイルス感染がミクログリアを活性化することは言うまでもないが、ストレスがミクログリアを活性化させることが最近の動物実験で明らかになり、しかも、身体的ストレスばかりではなく、孤立（幼若期の母子分離）や拘束という心理的ともいえるストレスがミクログリアを活性化するという報告もなされている^{10,40,43)}。こうした知見をあえて心の発達モデルや精神疾患のモデルに当てはめるならば、胎生期・幼少期のさまざまな身体的・心理社会的なストレスが、遺伝的な脆弱因子とも相補して、ミクログリアの活性化状態を持続させ、将来的に思春期・青年期に達したときに、健常者においては些細なストレスが過剰なミクログリア活性化を誘発し、精神発達における障害や精神疾患を引き起こすと考えることが可能かもしれない。健常者においても、幼少

期のさまざまな心理社会的なストレス（嫉妬など文化に依存する要素も含む）がミクログリアに記憶され、神経とともにユニークなグリア-神経回路を形成し、性格など個々人の人格の基盤を形成しているのかもしれない。成人後も類似した刺激の入力により、ミクログリアに記憶された免疫応答等により上述のグリア-神経回路は容易に活性化され、反復強迫として人生上のさまざまな場面で想起・再現・劇化されるのかもしれない^{21,30)}。こうした新しいとらえ方は、ストレス脆弱性モデルの脳内メカニズムや心的外傷におけるフラッシュバック現象、さらには精神分析でいう転移現象やエディプスコンプレックスの発生機序をも脳科学的に説明してくれるかもしれないので、以下に試論として述べてみたい。

VI. ミクログリア仮説から鑑みたエディプスコンプレックス・阿闍世コンプレックスの発生論

文化が脳を介して精神活動に与える影響を考察する上で、幼少期の環境がミクログリアの制御システムを形成し反復強迫の礎となるという可能性は、興味深い。Freudが提唱したエディプスコンプレックスは父親殺しをテーマとしており、背後に欧米の強い文化的影響を無視できない。エディプスコンプレックスには、父親が母子に割って入ることで早期の母子分離を促し、子供の分離独立を奨励するという欧米的個人主義の影響が背後に根強く存在しているのであろう。他方、日本の精神分析家達は、精神分析実践を日本に輸入した古澤平作以来、日本的なコンプレックス（あるいは、日本文化に根ざした無意識的幻想）の存在に言及してきた。古澤が提唱した阿闍世コンプレックスは、母親殺しをテーマとしており、母親の献身、そして、「許し」こそが、息子である阿闍世の人格成熟に重要であったと説いている³⁵⁾。ここには、日本文化では当然のごとく重視される母親の献身的態度と、長きにわたる濃厚な母子関係の

存在が影響しているのであろう。古澤から教育分析を受けた土居健郎による「甘え」理論は、「許し」が許容される日本社会と米国社会の両方を知った土居であればこそその発見であらう⁴⁾。北山修は、こうした日本的なコンプレックスの起源を、夕鶴の物語や、古事記の中のイザナキ・イザナミ神話に見だし、「見るなの禁止」として国際的にも紹介している^{28,29)}。ところで、日本の家庭では小学校入学前の子供が両親と寝室を同じくすることは特別なことではないが、欧米では国によっては一歳になったら寝室を別にすることを至極当然のこととしており、欧米人が日本の慣習に驚くことは珍しいことではない。早期の母子分離や去勢不安に必然的に直面する欧米の幼児は圧倒的な心的な痛みを体験せざるを得ず、こうした体験はおそらくは脳内の特定の部位のミクログリアを過剰に活性化させ、この活性化は欧米的な無意識的欲動という形で超自我に変容されるなどして記憶され、エディプスコンプレックス的な反復強迫の世界を生きる上での基盤となっているかもしれないと筆者は考えている(図2)。他方、日本では分離独立は奨励されず、調和が重視され、こうしたシステムを強化するために独自のミクログリアの活性化が形成され、日本文化に親和的な無意識的欲動としての反復強迫が阿閩世コンプレックスとして形成されているのかもしれない(図2)。こうした見解は、先に触れた日本人男性を対象とした社会的意思決定実験において「協調性」がミクログリア活動性とリンクしているという示唆とも矛盾しない。もう一つ触れておきたいのは、欧米に比して日本では自殺率が著しく高いという点である。日本においては以前から自殺に特別な価値を置かれていることは、夏目漱石の『こころ』における遺書に触れるだけで自明なことであらう²⁷⁾。日本文化と自殺に関する考察は、数多くの学者が論じており本稿では深くは触れないが、ミクログリア活性化が特に自殺者の脳内で確認されたという報告^{41,42)}を鑑みると、日本人はミクログリア活性化に対して脆弱なのかもしれない。欧米

においては幼少期からミクログリアを活性化させるような刺激に触れる機会が必然的に多く、ミクログリア活性化に対して慣れているのかもしれない。日本文化においては過剰なミクログリア活性化を幼少期にこなす機会が乏しく、青年期以降に突然降って沸いたように孤独感・孤立感などにより誘発されるかもしれない過剰ミクログリア活性化を体験せざるをえない状況に置かれてしまうことがあるとすれば、こうした脳内変化は心理的嵐として心に過剰な痛みを発生させ、対処できずに(たとえば、攻撃性を外界に出せずに)、社会的ひきこもり、あるいは、自殺という最終的な痛みからのエスケープ手段を選択しがちななのかもしれない。もし、そうであるなら、ミクログリア活性化の制御は、社会的ひきこもりや自殺に対する治療的な介入法の一つになるかもしれない。精神分析の治療的効果に関する実証研究、特に、脳内での治療機序に関してはいまだほとんど解明されていないが、もしかすると、長年の歳月をかけて実践される精神分析は、患者(クライアント)のミクログリア活性化パターンを再構築しているのかもしれない。「エスあるところに自我をあらしめよ」という具合に。

ところで、エスや自我はどこに存在するのであろうか? Freudは、意識・無意識の所在に関して、脳ではなく眼球をモデルとして図式化しているが、筆者の提示したミクログリアと神経との相互作用による心的現象が実際に生じているとしたら脳のどの部位でどのように生じているのであろうか? 現代の多くの脳科学者(神経精神分析学派も含む)は、脳画像研究での知見をもとに、意識は○●という脳部位に、無意識は□■という脳部位に宿るというストーリーを描いているようである。こうした単純な脳局在論に関して、筆者は否定しないまでも多分に懐疑的である。グリアは脳内の至るところに存在しており、神経とグリアとの相互作用は脳内の至るところで生じているはずである。筆者はこれまで論じたように、神経・シナプスの活動が主に意識的な精神活動を司り、

ミクログリアを含むグリアの活動が無意識的な精神活動を司るのではないかと想定している²²⁾。脳発達・精神発達のプロセスにおいて、神経・シナプスとグリアとの双方向性の作用により、個々人の遺伝素因や環境に応じる形で、個々人の脳内ではそれぞれの脳部位でユニークな神経とグリアとのネットワークが構築され、こうした神経・グリアのネットワークそれぞれが、多様な意識的な活動と多様な無意識的な活動を反映しているのではないかと筆者は現時点において考えている。さらに、飛躍した仮説を提示するなら、脊髄のミクログリアの異常活性化が幻肢痛を引き起こすという近年解明された動物実験での知見から鑑みると、こうした現象は脳に局在したものではないかもしれない。

おわりに

Freudは、脳や神経系の構造と自らが構想した心的装置が図式的な対応関係にあるとは考えていなかったとも考えられ、これこそが精神分析が新たな知として20世紀に迎え入れられた重要な要因とも考えられる。しかるに、エディプスコンプレックスをはじめとする精神分析概念を、脳内の細胞の生物学的機能との因果関係や対応によって説明しているかのように読み取れるかもしれない筆者の理論は、あくまで仮説であることを最後に付記しておきたい。つまり、本稿で述べたことは、ミクログリア研究と精神分析的臨床の両方にかかわってきた筆者のつぶやきにしか過ぎないが、将来、幾ばくかの真実が含まれていることを願っている。Freudが『文化の中の居心地悪さ』において提唱した文化と「死の欲動」に関する仮説、そして、精神、社会、文化におけるミクログリア仮説を解明するためには、文化を含む環境因子、遺伝的素因、精神発達とその障害、あるいは、精神疾患の前駆期・発症・再燃に関して、ミクログリアの機能や経時的变化を視座に入れた細胞レベルから人へのトランスレーショナルな研究が不

可欠であろう。アストロサイト・オリゴデンドロサイトなど他のグリア細胞も脳内には数多く存在しており、神経-グリア相関という複雑系での脳内ネットワークを介した精神疾患・精神機能への理解が今後求められるであろう²²⁾。

謝辞：本稿は、「Kato TA*, Kanba S: Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 13, 2013」および「加藤隆弘：精神分析と脳科学—ミクログリアは『死の欲動』の起源か？—。臨床精神病理, 34(2), 233-240 (2013)」を元に、本特集のテーマに則して、手を加えたものである^{11,21)}。本稿作成に際して、九州大学精神科・分子細胞研究グループでの研究活動や九州大学精神分析セミナー等での精神分析仲間とのディスカッションが大いに参考になっている。神庭重信教授、門司 晃教授（現佐賀大学）はじめ諸先生方に深謝いたします。なお、研究成果の一部は、挑戦的萌芽研究（24650227）・若手研究A（26713039）による研究補助金により実施されたものである。

注1）「新型うつ病」「現代型うつ病」などと呼ばれるが、いまだ診断基準すらなく、「現代抑うつ症候群」と暫定的に記す。

【文献】

- 1) Bilbo SD, Schwarz JM: Early-life programming of later-life brain and behavior: A critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci*, 3: 14 (2009).
- 2) Bion WR: Differentiation of the psychotic from the non-psychotic personalities. *Int J Psychoanal*, 38: 266-275 (1957).
- 3) Del Rio-Hortega P: El tercer elemento de los centros nerviosos. I. La microglia en estado normal. II. Intervencion de la microglia en los procesos patologicos. III. Naturaleza probable de la microglia. *Boll Sociedad Esp biol*, 9: 69-120 (1919).
- 4) 土居 健郎: 「甘え」の構造. 弘文堂, 東京 (1971).
- 5) Fairbairn WD: *Psychoanalytic Studies of the Personality*. Tavistock Publications Limited, London (1952).

- 6) Freud S: Instincts and their Vicissitudes. In The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XIV (1914-1916): On the History of the Psycho-Analytic Movement, Papers on Metapsychology and Other Works, 109-140 (1915). (新宮一成訳: 欲動と欲動運命. フロイト全集14, 167-193, 岩波書店, 東京, 2010).
- 7) Freud S: Beyond the Pleasure Principle. In The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XVIII (1920-1922): Beyond the Pleasure Principle, Group Psychology and Other Works, 1-64 (1920). (須藤訓任訳: 快原理の彼岸. フロイト全集17, 53-125, 岩波書店, 東京, 2006).
- 8) Freud S: Civilization and its Discontents. In The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XXI (1927-1931): The Future of an Illusion, Civilization and its Discontents, and Other Works, 57-146 (1930). (嶺 秀樹, 高田珠樹訳: 文化の中の居心地悪さ. フロイト全集20, 65-162, 岩波書店, 東京, 2011).
- 9) Freud S: Why War? In The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XXII (1932-1936): New Introductory Lectures on Psycho-Analysis and Other Works, 195-216 (1933). (高田珠樹訳: 戦争はなぜに? フロイト全集20, 257-273, 岩波書店, 東京, 2011).
- 10) Hinwood M, Morandini J, Day TA, et al.: Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, **22**: 1442-1454 (2012).
- 11) Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, et al.: Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry*, **34**: 1306-1316 (2010).
- 12) 加藤隆弘: 精神分析と脳科学—ミクログリアは『死の欲動』の起源か? —. 臨床精神病理, **34**(2), 233-240 (2013).
- 13) Kato T, Monji A, Hashioka S, et al.: Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*, **92**: 108-115 (2007).
- 14) Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, et al.: Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation in vitro. *J Neurochem*, **106**: 815-825 (2008).
- 15) Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, et al.: Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: Are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem*, **11**: 565-574 (2011).
- 16) Kato TA, Monji A, Yasukawa K, et al.: Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro: Implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res*, **129**: 172-182 (2011).
- 17) Kato TA, Shinfuku N, Fujisawa D, et al.: Introducing the concept of modern depression in Japan: An international case vignette survey. *J Affect Disord*, **135**: 66-76 (2011).
- 18) Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, et al.: Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? *Lancet*, **378**: 1070 (2011).
- 19) Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, et al.: Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, **47**: 1061-1075 (2012).
- 20) Kato TA, Watabe M, Tsuboi S, et al.: Minocycline modulates human social decision-making: Possible impact of microglia on personality-oriented social behaviors. *PLoS ONE*, **7**: e40461 (2012).
- 21) Kato TA, Kanba S: Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Front Hum Neurosci*, **7**: 13 (2013).
- 22) Kato TA, Watabe M, Kanba S: Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap: A novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, **4**: 139 (2013).
- 23) Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, et al.: Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: Clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem*, **20**: 331-344 (2013).