

われわれの神経生理学的研究

大塚 良 作

教室の研究は神経生理, 神経病理, 児童精神医学, 大脳病理など多岐にわたっている。しかし, 秋元, 島菌両教授の在任された時代から, 神経生理学的な実験方法を用いた研究方向が, 研究の最も大きな部分を占めている。そこで今回は, この方面の研究に焦点を合わせて簡単に説明する。

ここに述べる神経生理学的な研究方向も, 以下に述べるような4つの研究テーマに分かれ, おおのこの研究グループによって, 共同研究が行なわれている。これらの各研究グループの研究状況と, 最近5年間の主な発表業績を紹介してみよう。

I. てんかんの実験的研究

家兎の新皮質, 古皮質および外側膝状体を連続電気刺激して発作波を誘発し, この発作活動を粗大電極および微小電極記録によって多面的に観察する本研究は, 本教室において長期にわたって続いている。およそ10年前に, 家兎の古皮質発作波を微小電極で記録して, 尖端樹状突起層において持続数 msec で高振幅の陰性棘波を含む特徴ある波形を得ていた。しかしながら, 新皮質発作波で, これに似た波形がえられるという報告はみられなかった。

そこで, 1963年より, 微小電極を用いて新皮質発作波の性状を検討し, これと皮質構造との対応を分析した。その結果, 脳表から2層までは陽性波が主相をなすが, 3~6層では陰性波が主相をなし, しかもこのうち3~5層ではその陰性波の上行相に, これとは明らかに区別される, 4~8 msec の持続をもった陰性の棘波が同時に記録された。この陰性の棘波は, 各種の実験根拠から3層と5層の細胞の尖端樹状突起の集合活動電位であり, 深部陰性で持続 20~30 msec の主相をなす波が, 興奮性後シナプス電位 EPSP の集合したものであろうと推測された。

これらの推定をうらづけるために, 近接して刺入した2本の微小電極を用いて発作波と単位発射の相関を検討した。その結果, 発作中の単位発射は発作波の陰性波と相関を示すものがきわめて多く, しかも単位発射の増加と陰性波の持続延長がよく一致することか

ら, 陰性波が EPSP の加重によって起る現象であることがほぼ明らかとなった。また, 陰性棘波と単位発射の間には相関がみられず, 細胞体以外の部に起る現象であることが確かめられた。

つぎに, このような発作波の構成要素を分析する手段として, けいれん剤ならびに抗けいれん剤の影響について検討した。前者には strychnine と picrotoxin, 後者には GABA と cocaine を用いた。その結果, いずれの薬物についても, 陰性波が EPSP を反映している現象であるという可能性を否定する所見はみられなかった。また, 陰性棘波と陰性波は同一方向の変化を示すが, 変化の程度は必ずしも一致せず, したがって2つの現象は密接な関係はあるが別個の神経機構によって起るもので, 陰性棘波が樹状突起に由来する現象であるという推測をより確かにした。

一方, 連続電気刺激に対する個々の反応波はいわゆる誘発電位ではあるが, 刺激の初期と皮質が発作性を獲得した時期とでは反応波の波形に差がある。われわれは後者の時期の反応波を発作性反応波と名づけ, 発作発射の発現機制を考えるにあたって, 初期反応波から発作性反応波への推移を観察した。現在, さらに古皮質の発作発現に伴う波形変化をも調べつつあり, 新皮質の場合と極めて類似した所見が得られている。

これらの一連の実験を通じて発作現象の成因について追求を続けている。

研究担当者: 大塚良作, 岸 嘉典, 小野啓安, 福井 悟, 中川昌一郎, 万丸章三, 福田 孜 風間興基, 岡 一朗, 江畑敬介

II. 睡眠の研究

睡眠は生理学的に重要な現象であることはよく知られているが, 精神医学の臨床においても, 多くの精神障害は睡眠障害を伴っており, 睡眠・覚醒の神経機序を解明することは, 単に神経生理学的な興味のみならず, 臨床精神医学の立場からも重要な研究課題である。

本教室においても, 秋元教授の時代から, この課題を研究してきたが, 1963年 "Foundations' Fund

for Research in Psychiatry” から研究補助金が交付された機会に、慢性動物実験室を整備し、1964年から再び慢性に皮質・皮質下に電極を植えこんだネコを使って、睡眠・覚醒の神経機序を解明する研究にとりかかった。

まず、睡眠・覚醒機構における下位脳幹部の役割をみるために、橋網様体付近に、山口らが考案した植えこみ挿管を使って、微量の自律神経薬を注射し、睡眠・覚醒リズムに及ぼす影響を検討した。その結果、carbachol (副交感神経刺激剤) の注射が、筋電図所見を除けば、逆説睡眠時と近似したポリグラフ所見を呈することを発見した。

ついで、ネコの意識水準の変動と汎性視床皮質投射系の活動との相関をみるために、視床非特殊核の刺激によって皮質に誘発される漸加反応 (recruiting response) を電子計算機を用いて平均加算して解析した結果、平均加算反応波の短潜時の成分と長潜時の成分が、動物の意識水準の変動につれて相反的にその出現態度を変ずることを観察した。すなわち、短潜時の反応波は、覚醒状態、逆説睡眠期にあらわれ、長潜時の反応波は、徐波睡眠期に最大振幅を呈することを見出した。

ひきつづいて、催眠剤および向精神薬が、個体の睡眠・覚醒周期、皮質下脳波、漸加反応などに対して如何なる影響を及ぼすかを検討することが、臨床的な見地からも必要と考えて、慢性動物を使って検索し始めた。まず、barbiturate や benzodiazepine 誘導体の注射では、逆説睡眠中、海馬律動波の著明な徐波化をおこし、その後薬物の影響がなくなるにつれて、対照時の周波数に復する事実を見出し、これによって薬物の作用時間を推定しようという新知見をえた。一方、chlorpromazine や imipramine の注射では、海馬律動波の周波数に影響することなく、かかる点でも催眠剤と向精神薬の作用機序が異なると思われるが、その他の作用についても両者の間に若干の相違があり、その詳細については現在実験検討中である。

研究担当者：山口成良、近沢茂夫、岡部雅夫、林実、田中恒孝、安藤次郎、竹島俊雄、武内 徹、荻野彰久

Ⅲ. 大脳皮質および皮質下諸領域における感覚統合機構の研究

Amassian (1954) 以来、大脳皮質連合領における多感覚性ニューロンの存在が注目され、感覚統合機構を解明するいとぐちとして研究されることが多くなった。本教室では、大脳皮質連合領野に対する視床の二重

支配機構の研究を行なったさいに、皮質連合領の特殊な反応性に着目し、同領野を含む皮質および皮質下の多感覚系、とくに末梢より同領野に至る経路の1部と目される視床非特殊系の研究を手がけるようになった。

クロロロス麻酔下のネコの視床核 Nucleus centrum medianum などから記録されるニューロンの約80%が、体性感覚刺激に反応し、しかもほぼ全体表面に及ぶ広い受容野を有していた。これに対して聴覚刺激や視覚刺激に反応するニューロンは50~60%に過ぎなかった。一方被検ニューロンの約40%が上記3種類の感覚刺激のいずれにも反応した。これらのことから視床核 Nucleus centrum medianum などのニューロンには顕著な多感性が認められるが、とくに体性感覚系と深い関係を有することが想像される。

従来、これらの視床領域のニューロンの反応を惹起する刺激は有害刺激 noxious stimuli であると考えられ、これらの領域は痛覚認知の中核として除痛手術の対象部位とされる傾向があった。しかし、われわれの実験では、四肢の電気刺激や pinprick だけでなく、tapping, hair-slip, air-puff などの自然刺激に対してもほぼ同様の反応が認められ、この部位を単純に痛覚認知の中核と考えることは疑問があると思われる。

従来、これらの領域の研究はほとんどクロロロス麻酔という特殊な条件の下で行なわれたものであるが、われわれは無麻酔ネコについて視床内における感覚性反応の分布や種々の感覚刺激に対するニューロン反応を調べ、無麻酔ネコにおいてもクロロロス麻酔の場合と同じ傾向の性質を認めることができた。

現在は、末梢より大脳皮質連合領に至る種々の感覚性インプルスが、皮質下のどの領域を経由するかを検索している。

研究担当者：鳥居方策、遠藤正臣、猪原駿一、鳴河弘旨、松田 幹、大岸敬明、石川高嶺、河合義治

IV. 精神分裂病者の精神生理学的研究

精神障害者に対する観察が患者自身の供述と外部にあらわれた言動を中心とすることはいうまでもないが、われわれはこれらの観察と平行して患者の身体各部、ことに神経系にあらわれる種々の変化を、なんらかの形で客観的に記述し、数量化できないか、と考えポリグラフィーを用いて精神障害者(ことに精神分裂病者)への精神生理学的接近をはかっている。

われわれの対象としては脳波、呼吸、心博、皮膚電

気反射, 眼球運動を同時記録している. なかでも眼球運動は心理的な変動をかなり鋭敏に反映することから, われわれの主な研究対象となっている.

すでに慢性分裂病者と正常者の眼球運動のおこりに明らかな差をみているが, その後, 臨牀的に多彩な幻覚を起す薬物である LSD₂₅ による特異な眼球運動の変化を観察した. すなわち, LSD₂₅ を注射すると大きな規則的, 律動的な振子様運動が出現し, この時期には多幸, 脱抑制の精神症状がみられた. これは LSD₂₅ が脳幹部の中枢に直接的に, またなんらかの神経機構を介して間接的に働いて, 積極的にこの振子様運動を賦活していると考えた. これについては LSD₂₅ と極めてよく似た構造をもつ BOL₁₄₈ を使用して検討を加えている.

この他, 精神分裂病者の精神構造上の特性と眼球運動の特徴との対応を求め, それが病者の精神構造のいかなる段階を反映した現象であるかを検索した.

また発病初期から数年にわたる分裂病者の経過をポリグラフィーを用いて追跡しており, 現在までにかなり興味ある所見を得ている.

おそい眼球運動についても, 意識水準の変動に伴なう振幅, 周期, 規則性, 律動性の変化を追求している.

研究担当者: 安藤克己, 坂本信義, 江口富之, 田中恒孝, 仲村 肇, 上谷博宣, 越野好文

研究論文

I. てんかんの実験的研究

- 1) 大塚良作: てんかんの病態神経生理. てんかん学—臨床. 基礎一(和田豊治編) 医学書院, 365-407, 1964.
- 2) 小野啓安: 微小電極法による大脳新皮質発作の研究. 精神誌, 66: 478-497, 1964.
- 3) 大塚良作, 島藺安雄, 岸 嘉典, 小野啓安, 福井 悟, 中川昌一郎, 万丸章三, 福田 孜: 棘波—実験的発作波の面から— 臨床脳波, 6, 特別号, 20-31, 1965.
- 4) 万丸章三: 微小電極法による新皮質発作波の実験的研究—皮質構造と発作波形の相関について—, 精神誌, 69: 682-706, 1967.
- 5) 風間興基: 新皮質発作活動におよぼす各種薬剤の影響について—けいれん剤と抗けいれん剤について—精神誌に掲載予定
- 6) 福田 孜: 皮質発作波の構成要素と単位発射の相関について, 精神誌に掲載予定

- 7) 大塚良作, 伊崎公徳, 中村一郎: てんかんの神経病理, 季刊小児医学, 1: 32-63, 1968.

II. 睡眠の研究

- 1) Yamaguchi, N., Chikazawa, S., Okabe, M., Hayashi, M., Ando, J., Takeshima, T., Shimazono, Y. and Tanaka, T.: The effect of chemical stimulation of the pontine reticular formation on the mechanisms of sleep and wakefulness. Proc. XIIIth Ann. Meet. Jap. EEG Soc. (Nara): 198-199, 1964.
- 2) Yamaguchi, N., Chikazawa, S., Okabe, M., Hayashi, M., Ando, J., Takeshima, T. and Shimazono, Y.: The effects of microinjection of autonomic drugs in the pontine reticular formation on the cycle of sleep and wakefulness. Abstr. XXIIIrd Interna. Congr. Physiol. Sci.: 455, 1965.
- 3) Yamaguchi, N.: Recruiting responses in unanesthetized, unrestrained cats. Proc. XIVth Ann. Meet. Jap. EEG Soc. (Kanazawa): 13-16, 1965.
- 4) 山口成良: 無麻酔・無拘束ネコの漸加反応. 脳神経, 18: 141-148, 1966.
- 5) Yamaguchi, N., Chikazawa, S., Okabe, M., Ando, J., Takeshima, T., Takeuchi, O. and Shimazono, Y.: Relationship between the recruiting response and the sleep-wakefulness mechanism. Proc. XVth Ann. Meet. Jap. EEG Soc. (Yonago): 168-169, 1966.
- 6) 山口成良, 岡部雅夫: アセチルコリンと睡眠. 医学のあゆみ, 59: 932-936, 1966.
- 7) 島藺安雄, 山口成良: 意識障害, 睡眠と覚醒, 注意の集中, 慣れの現象. 生理学大系, V 脳の生理学: 555-606, 医学書院, 東京, 1967.
- 8) 安藤次郎: ネコの覚醒水準の変動と漸加反応 (recruiting response) の関係について—主として電子計算機による解析—. 精神誌, 70: 393-418, 1968.
- 9) 竹島俊雄, 山口成良, 岡部雅夫, 安藤次郎, 武内徹, 島藺安雄: Nitrazepam の催眠作用についての動物実験ならびに臨牀経験. 脳神経, 20: 209-216, 1968.

Ⅲ. 大脳皮質および皮質下諸領域における感覚統合機構の研究

- 1) Torii, H., Endo, M., Shimazono, Y., Ihara, S., Narukawa, H., and Matsuda, M. : Neuronal responses in the cerebral cortex to electrical stimulation of the non-specific thalamic nuclei in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1965, 19 : 549-559.
- 2) Torii, H., Endo, M., Ihara, S., Narukawa, H., Matsuda, M., and Ogishi, H. : Effects of sensory stimulation upon the unit activity in the Nucleus centrum medianum and neighboring structures of the cat. *Proc. XIIIth Ann. Meet. Jap. EEG Soc. (Nara)* : 165-168, 1964.
- 3) Torii, H., Endo, M., Ihara, S., Narukawa, H., Matsuda, M., Ogishi, H., Ishikawa, T., Kawai, Y., and Shimazono, Y. : Somatosensory responses of multisensory neurons in the thalamus of the cat. *Proc. XIVth Ann. Meet. Jap. EEG Soc., (Kanazawa)* : 258-259, 1965.
- 4) Torii, H., Endo, M., Ihara, S., Narukawa, H., Matsuda, M., Ogishi, H., Ishikawa, T., and Kawai, Y. : Properties of multisensory neurons in the non-specific thalamic system. *Proc. XVth Ann. Meet. Jap. EEG Soc., (Yonago)* : 162-164, 1966.
- 5) 松田幹: ネコの視床核 Nucleus centrum medianum およびその隣接領域のニューロンにおける種々の感覚性インパルスの収斂について, *精神経誌* (投稿中)
- 6) 鳴河弘旨 : 無麻酔ネコの視床諸核における体性感覚性反応の分布について (未発表)
- 7) 大岸敬明 : 無麻酔ネコおよびクロラロス麻酔下のネコの視床核 Nucleus centrum medianum およびその隣接領域のニューロンにおける多感覚性反応について (未発表)

Ⅳ. 精神分裂病者の精神生理学的研究

- 1) 島藺安雄, 安藤克己, 坂本信義, 田中恒孝, 風間興基, 江口富之, 仲村 肇 : 覚醒・閉眼時の眼球運動—精神医学, 6: 919-926, 1964.
- 2) 坂本信義 : 閉眼時眼球運動記録による正常および欠陥状態の精神生理学的研究, *精神経誌*,

67: 1031-1050, 1965.

- 3) Shimazono, Y., Ando, K., Sakamoto, S., Tanaka, T., Eguchi, T. and Nakamura, H. : Eye movements of the waking subjects with closed eyes. Comparison between normals and chronic schizophrenics, *Arch. Gen. Psychiat.*, 13: 537-543, 1965.
- 4) 田中恒孝 : 閉眼時眼球運動と精神症状との対応について, *精神経誌*, 68: 1-26, 1966.
- 5) Shimazono, Y., Ando, K., Tanaka, T., Hayashi, M., Sakamoto, S., Eguchi, T., Nakamura, H. and Kamiya, H. : Effects of psychotropic drugs upon the eye movements with closed eyes, *Folia Psychiat. et Neurol. Jap.*, 21: 107-116, 1967.
- 6) 仲村 肇 : 陳旧分裂病者の精神構造と閉眼時眼球運動との対応について, *精神経誌*, 70: 522-540, 1968.

学 会 発 表

I. てんかんの実験的研究

- 1) 大塚良作, 岸 嘉典, 福井悟, 中川昌一郎, 万丸章三, 福田 孜 : 微小電極法による発作波の実験的研究—新皮質発作時にみられる皮質内陰性棘波の性状について. 第13回日本脳波学会総会, 奈良, 1964. 9, 12-13. *Proc. XIIIth Ann. Meet. Jap. EEG Soc., (Nara)* ; 1-4, 1964.
- 2) 大塚良作, 福井 悟, 風間興基, 万丸章三, 福田 孜, 岡 一期, 島藺安雄 : 微小電極法による発作波の実験的研究—とくに薬物の皮質適用の影響について. 第15回日本脳波学会総会, 米子, 1966, 10, 11-12. *Proc. XVth Ann. Meet. Jap. EEG Soc., (Yonago)* ; 150-152, 1966.
- 3) 島藺安雄, 大塚良作, 万丸章三, 風間興基, 福田 孜, 岡 一期, 江畑敬介 : 皮質発作波の構成要素と単位発射の相関について, 第16回日本脳波学会総会, 名古屋, 1967, 10, 18-19. *臨床脳波*, 10; 133, 1968.

II. 睡眠の研究

- 1) 山口成良, 近沢茂夫, 岡部雅夫, 林 実, 安藤次郎, 島藺安雄, 田中恒孝 : 睡眠, 覚醒機構におよぼす橋網様体化学刺激の影響. 第13回日

- 本脳波学会総会, 奈良, 1964, 9, 12-13.
- 2) 山口成良, 近沢茂夫, 岡部雅夫, 林 実, 安藤次郎, 竹島俊雄, 島藺安雄: **The effects of microinjection of autonomic drugs in the pontine reticular formation on the cycle of sleep and wakefulness.** 第23回国際生理科学会議, 東京, 1965, 9, 3-9.
 - 3) 山口成良: 無麻酔・無拘束ネコの漸増反応(シンポジウム“脳の電気活動と行動”). 第14回日本脳波学会総会, 金沢, 1965, 10, 2-3.
 - 4) 山口成良, 近沢茂夫, 岡部雅夫, 安藤次郎, 竹島俊雄, 武内 徹, 島藺安雄: 睡眠と漸加反応. 第63回日本精神神経学会総会, 東京, 1966, 4, 7-9.
 - 5) 山口成良, 近沢茂夫, 岡部雅夫, 安藤次郎, 竹島俊雄, 武内徹, 島藺安雄: 漸加反応と睡眠・覚醒機構との相関. 第15回日本脳波学会, 米子, 1966, 10, 11-12.
 - 6) 山口成良, 岡部雅夫, 安藤次郎, 竹島俊雄, 武内徹, 島藺安雄: ネコの睡眠・覚醒周期におよぼす催眠剤の影響. 第16回日本脳波学会総会, 名古屋, 1967, 10, 18-19.
 - 7) 山口成良, 岡部雅夫, 安藤次郎, 竹島俊雄, 武内 徹, 島藺安雄: ネコの意識水準の変動と漸加反応(recruiting response)の関係について—主として電子計算機による解析—. 第50回十全医学会例会, 金沢, 1967, 12, 9.
 - 8) 山口成良: 視床非特殊系の神経生理—慢性動物実験よりの考察—(シンポジウム“[人]の深部脳の病態生理”). 第17回日本脳波学会総会, 新潟, 1968, 10, 2-3.
 - 9) 竹島俊雄, 山口成良, 岡部雅夫, 安藤次郎, 武内徹, 荻野彰久: ネコの睡眠機構におよぼす催眠剤の影響, 第17回日本脳波学会総会, 新潟 1968, 10, 2-3.

Ⅲ. 大脳皮質および皮質下諸領域における感覚統合機構の研究

- 1) 鳥居方策, 遠藤正臣, 猪原駿一, 鳴河弘旨,

- 松田 幹, 大岸敬明: ネコの視床核 **Nucleus centrum medianum** およびその隣接領域の単位活動に及ぼす感覚刺激の影響について. 第13回日本脳波学会総会, 奈良, 昭39.
- 2) 鳥居方策, 遠藤正臣, 猪原駿一, 鳴河弘旨, 松田 幹, 大岸敬明, 石川高嶺, 河合義治, 島藺安雄: ネコの視床における **multisensory neuron** 一とくにその体性感覚刺激に対する反応について, 第14回日本脳波学会総会, 金沢, 昭40.
 - 3) 鳥居方策, 遠藤正臣, 猪原駿一, 鳴河弘旨, 松田幹, 大岸敬明, 石川高嶺, 河合義治: 視床非特殊系ニューロンにおける多感覚性収斂(**multisensory convergent**) について, 第15回日本脳波学会総会, 米子, 昭41.

Ⅳ. 精神分裂病者の精神生理学的研究

- 1) 島藺安雄, 安藤克己, 坂本信義, 田中恒孝, 江口富之, 仲村 肇, 風間興基: 精神障害のポリグラフの研究. 第61回日本精神神経学会総会, 盛岡, 1964.
- 2) 島藺安雄, 安藤克己, 坂本信義, 田中恒孝, 江口富之, 仲村 肇: 向精神薬投与時のポリグラフ的観察. 第62回日本精神神経学会総会, 広島, 1965.
- 3) 島藺安雄: 精神活動とポリグラフ—(眼球運動)—シンポジウム 第14回日本脳波学会総会, 金沢, 1965.
- 4) 島藺安雄, 坂本信義, 林 実, 田中恒孝, 江口富之, 仲村 肇, 結城幸彦, 上谷博宣, 安藤克己: 向精神薬投与時の脳波と眼球運動. 第63回日本精神神経学会総会東京, 1966.
- 5) 島藺安雄: 精神分裂病—神経生理学的立場から—シンポジウム第64回日本精神神経学会総会, 名古屋, 1967.
- 6) 仲村 肇, 島藺安雄, 安藤克己, 江口富之, 上谷博宣: 陳旧分裂病者の精神構造と閉眼時眼球運動との対応について. 第65回日本精神神経学会総会, 長崎, 1968.