

# 強迫性障害の数理モデルに関する研究

久保田 繁

## 謝辞

本研究を行うにあたり、多くの方々の御協力を頂きました。特に、一方ならぬ御世話になった方々に、感謝の意を表します。

東京大学医学系研究科の上野照剛教授には、懇切な御指導を賜りました。また先生の御言葉には強く励まされました。ここに深く感謝の意を表します。

東京大学工学系研究科の合原一幸教授には、懇切な御指導を賜りました。また論文の詳細に渡って相談させて頂き、貴重な御助言、御指摘を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。

東京大学工学系研究科の岡部洋一教授、原島 博教授、廣瀬啓吉教授、廣瀬 明助教授には、本研究をまとめるにあたり、種々の御助言、御指摘を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。

ストレスケア日比谷クリニックの酒井和夫先生には、終始、叱咤激励を頂き、研究を続けていく上での大きな支えとなりました。ここに深く感謝の意を表します。

## 概要

本論文は、精神病の一種である強迫性障害の病理を説明する為の数理モデルを提案することを目的とする。

強迫性障害とは、手を繰り返し洗い続ける、何度も確認を行うといった症状を伴う、固定的な行動及び思考によって特徴づけられる精神病であり、薬物療法、行動療法、外科手術の3つの治療法が有効であることが知られている。

過去に提案された強迫性障害の生物学的モデルに関する議論を基に、強迫症状に関連する記憶情報が、脳内の線条体と呼ばれる部位に保持されているものと仮定し、線条体の内部回路を相互結合を有するカオスニューラルネットワークによりモデル化した。上記3つの治療法による線条体内部のダイナミクスの変化について考察した結果、強迫性障害患者の脳内では、線条体の発火状態が常時強迫症状に関連した記憶情報に固定されることにより症状が引き起こされるのに対し、これらの治療法は、線条体の記憶情報を不安定化し、線条体の発火状態を記憶情報から引き離すことにより治療効果を生んでいるというモデルを構築した。

# 目次

第1章 序論	
1.1 研究の目的	1
1.2 過去の研究	4
1.3 本論文の構成	7
1章の表及び図	8
第2章 基本概念	
2.1 過去の生物学的モデル	11
2.2 提案するモデルの基本神経回路	13
2章の図	15
第3章 提案する数理モデル	
3.1 カオスニューラルネットワークによる線条体のモデル化	17
3.2 薬物療法のモデル	21
3.3 行動療法のモデル	25
3.4 外科手術のモデル	28
3.5 各種治療法の統一的説明	31
3章の図	34
第4章 結論	42
第5章 考察	
5.1 その他の説明可能な現象	44
5.2 検証方法	45
5.3 モデルの制限	47
文献	50
Appendix A	55
Appendix B	58
Appendix C	60
Appendix D	61

# 第1章 序論

## 1.1 研究の目的

医学的な治療において高い治療効果を得るには、病気を引き起こす体内の異常を特定する為の病理モデルの構築が重要である。モデルを構築するには、様々な観点から得られた臨床データを統合する必要があるが、その際、人間の体内をダイナミクスを有するシステムとして扱い、病気をダイナミクスの異常として捉えるという、dynamical diseases と呼ばれる概念が有効な場合があると考えられる(Glass and Mackey 1988)。

本論文は、この概念を精神病に適用し、脳をダイナミクスを有する分散情報処理システムとして、また精神病をダイナミクスの異常として捉えることにより、精神病の1つである強迫性障害の病理モデルを構築することを試みる。また、その際、個々のニューロンの入出力関係を数学的にモデル化し、それを組み合わせることにより神経回路全体のダイナミクスを記述するという、主に工学の分野において発達したニューラルネットワークの手法を用いる。

強迫性障害とは、固定化された行動(強迫行為)、あるいは思考(強迫観念)によって特徴づけられる精神病である(Freeman 1989)。症状の代表的なものには、手を繰り返し洗う(手洗い強迫)、何度も確認を行う(確認強迫)といったものがある。これらの症状は、一般に強い不安により誘発されるものであるが、患者には自己の行動が過度で不合理なものであるという認識があり、この点が、強迫性障害を幻覚と区別する重要な点である。精神病の診断基準として広く用いられている DSM III-R(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder)による強迫性障害の定義を表 1.1 に示す。またよくみられる強迫行為、観念の例について表 1.2 に示す。

強迫性障害の原因として、神経伝達物質セロトニンが深く関与していることが広く認められている(Rauch and Jenike 1993; Rapoport and Wise 1988; McDougle et al. 1993; Insel and Winslow 1992)。このセロトニン仮説は、クロミプラミン、フルボキサミン、フルオキセチンと言ったセロトニン再取り込み阻害薬を用いた治療が有効であることを主要な根拠にしている (Insel (1992a)によれば、二重盲検法により治療効果があることが判明している薬物は、セロトニン再取り込み阻害薬のみである)。セロトニン再取り込み阻害薬によるシナプス伝達の調整機構を図 1.1 に図解する(Stahl 1999)。図に示す様に、セロトニン再取り込み阻害薬がセロトニン再取り込みポンプに差し込まれることにより、シナプス前神経細胞から放出されたセロトニンを再び神経細胞に取り込むというセロトニン再取り込みポンプの作用が抑制される。この為、セロトニン再取り込み阻害薬はシナプス間隙におけるセロトニン濃度を上昇させる働きがあると考えられている。

過去の調査により、10週間のクロミプラミンの投与により40～45%の患者に症状の改善が、12週間のフルオキセチンの投与により62%の患者に改善が認められるといったデータが得られている (McDougle et al. 1993)。薬物療法の特徴として、治療効果が表れるまでに6～8週間程度の遅れがあること(鈴木 2000)、治療を中止すると一般に再発しやすいこと(Stahl 1999)が挙げられる。

また、ドーパミン系を増強する働きをもつアンフェタミンやL-DOPAが強迫症状を引き起こすことから、ドーパミンの強迫性障害への関与も示唆されている (Goodman et al. 1990; Stahl 1999)。

薬物療法と並んで有効な治療法である行動療法では、エクスポージャーと反応妨害法が主に用いられる。エクスポージャーと反応妨害法とは、

(1)強迫行為、観念の症状を引き起こす刺激状況に直面させる (エクスポージャー)。

(2)(1)の状況下で、長時間、強迫行為、観念を起こさない様にする (反応妨害法)。

という2つの段階から構成される手法である (Marks 1997; Lindsay et al. 1997; 山上 1997)。エクスポージャーの例としては、手洗い強迫の患者に、敢えて患者が汚いと思う場所に触らせる等がある。この場合の反応妨害とは、手洗淨しない様にするという事である。行動療法による治療は、約50%の患者に効果があり (Lindsay et al. 1997)、薬物療法に比べ再発しにくいと考えられている。195人の患者について、治療完了の後、数年間に渡って継続調査を行った研究では、治療に成功した患者の79%に効果の持続が認められた (Marks 1997)。

薬物療法、行動療法による治療が有効でない重度の強迫性障害患者に対しては、欧米では外科手術が適用されている。外科手術は、脳内の限定した部位に損傷を与えるという手法であり、損傷を与える部位としては、視床から眼窩皮質への経路、眼窩皮質から線条体への経路、帯状皮質から線条体への経路、眼窩皮質、視床、帯状皮質等がある (Insel 1992a; Modell et al. 1989; Tippin and Henn 1982; Mindus and Jenike 1992; Rapoport and Wise 1988)。

また、強迫性障害患者の脳内をPET(positron emission tomography)により観察することにより、患者の脳内の線条体、眼窩皮質、帯状皮質の代謝活動が増加しているというデータが得られている (Insel 1992a,b; Rauch and Jenike 1993; Insel and Winslow 1992; Rapoport 1991, Marks 1997)。また、薬物療法、あるいは行動療法により症状が改善した場合、これらの脳内部位の過活動が正常化することも分かっている。

この様に、強迫性障害に関する様々なデータが得られているが、その病理は明らかで無く、これらのデータを統合したモデルを構築することが極めて重要である。後述する様に、この観点からいくつかの生物学的モデルが提案されているが、これらのモデルは数学的な手法を伴わない為に、脳の情報処理における神経回路のダイナミクスを扱うことができない。本論文では、神経回路のダイナミクスの変化を本質的に扱うことが、臨床データの統合的な説明を行う上で有効であると考え、その為の手法としてニューラルネットワークを用いる。

ニューラルネットワークを構築する際に必要となる個々のニューロンのモデルは、ニューロンへの入力総和が一定のしきい値を越えた場合にのみ発火するというしきい値特性に基づいたマカロック-ピッツモデル(McCulloch and Pitts 1943)から始まり、出力値をアナログ値に置き換えたり、連続時間を用いるなどの様々な修正が加えられてきた。一方、近年の電気生理学の実験により、ニューロンの電気的特性にカオスダイナミクスが含まれることが明らかになった(Takahashi et al. 1990; Matsumoto et al. 1987)。Takahashi et al.(1990)は、ヤリイカ巨大軸索に周期的な電気パルス刺激を与えた場合に、電気パルスの周期、強さに依存して、ニューロンの発火パターンが変化すること、またその中にはカオス応答が含まれることを明らかにした。実験的に示された現実のニューロンのカオスダイナミクスは、従来のニューロンモデルでは再現できず、この点を解消したものがカオスニューロンモデル(Aihara et al. 1990)である。このモデルは、ニューロンの不応性、活動電位が俊敏ではあるが連続であるといった実際のニューロンの特質を数学的に記述することにより、実験的に得られたニューロンのカオス応答を含む発火パターンの変化を定性的に再現した。

上述の様に、強迫性障害に関して、薬物療法、行動療法、外科手術の3つの治療法が有効であることが分かっているが、現状では、強迫性障害の病理や治療のメカニズムは明らかでない。本研究の目的は、これら3つの治療法の治療効果、及び治療の成功に伴って起こる脳内の過活動の正常化を統一的に説明する数理モデルを、上記のカオスニューロンにより構成されるカオスニューラルネットワークを用いて提案することである。

但し、本数理モデルの制限として、上述の臨床データの内、a)薬物療法における治療効果の時間遅れ、b)ドーパミンの関与、c)行動療法におけるエキスポージャー法の役割、d)帯状皮質の関与については説明を行っていないことを述べておく。これらの点については、第4章で考察を述べる。

## 1.2 過去の研究

過去に行われた強迫性障害の数理モデルに関する研究は、著者の知る限り 2 つのみである (Ownby 1998; Stein and Ludik 2000)。

Ownby(1998)は、強迫性障害の病理に影響を与えていると考えられる脳内部位をフィードフォワードの階層型ニューラルネットワークにより結合してモデルを構築した (図 1.2)。脳内部位の選定は主に、次章で説明する Modell et al.(1989)の生物学的モデルに基づいている。また、その際、入出力関係の学習にはバックプロパゲーション法が用いられた。

図において、入力層は、黒質、縫線核、視床、帯状皮質を表す各 4 個のニューロン (計 16 個) から成り、中間層は基底核を表す 8 個のニューロンから、出力層は眼窩皮質を表す 1 個のニューロンから構成されている。手洗い強迫等において、症状の起きる原因は、「(手を洗うことで) 手が清潔になった」といった認識における確信が得られないことであるという考えに基づき、眼窩皮質からの出力は「認識の確信度」を表すスカラー値とされている。Ownby(1998)は、入力層の各々の脳内部位の推定される機能をもとに、表 1.3 の教師信号を決定した。(例えば、表において、視床からの入力が増加するにつれて、眼窩皮質の出力も増加しているのは、視床にはセンサー情報を皮質へと伝達する機能があるので、「手が清潔である」という視床から出力されるセンサー信号が強くなると、手洗浄が完了したという認識の確信度が上がるという様に考えられている為である) 表の教師信号を用いて、バックプロパゲーション法によりニューロン間の重み付けを決定した後、薬物療法、行動療法の効果を説明する際には、各入力層からの入力値を一部変化させた場合の出力の変化が調べられた。このモデルでは、強迫性障害の症状の発生する原因は、各入力層からの入力がアンバランスになることにより、眼窩皮質の出力が正しく得られない (認識の確信度が低い) ことによると説明される。

一方、Stein and Ludik (2000)は、Elman 型のリカレントニューラルネットワークを用いて回路を構成し、Enright and Beech (1993)により行われた強迫性障害患者に対する心理学的実験の結果を説明することを試みた (図 1.3)。

Enright and Beech(1993)による実験とは、

- (1) 1 つの単語は赤で、もう 1 つの単語は緑で書かれた、2 つの単語の組を被験者に見せる。
- (2) 被験者は、2 つの単語のうち、緑の単語を無視し、赤の単語を 5 つの意味的なカテゴリーに分類することを要求される。(例えば、“DOG” (赤) / “CHAIR” (緑) という単語の組み合わせを示された時、被験者は、緑で書かれた “CHAIR” の単語を無視し、赤で書かれた “DOG” の単語を動物のカテゴリーに分類しなければならない。)
- (3)(2)において、被験者が反応に要する時間を測定する。



というテストを単語の組を変えながら次々に繰り返すというもので、強迫性障害患者とその他の不安障害の患者のグループに対して行われた。その結果、一度無視した単語と意味的に同じカテゴリーの単語を次に選択する場合に、強迫性障害以外の不安障害患者は通常より遅い反応を示したのに対し、強迫性障害患者には反応の遅延が見られなかった。(例えば、“CHAIR”(赤) / “DOG”(緑) という単語の組を見せた直後に “CAT”(赤) / “FOOT”(緑) の単語の組を示した場合、被験者は前回無視した “DOG” という単語と同じカテゴリーに入る “CAT” を次に選択しなければならない)

この現象は、通常、前回無視した刺激に対し次のテストで反応する為には、一度抑制した刺激に対し、再度抑制の壁を破って反応する必要があるため、その為の時間が余計にかかるが、強迫性障害患者の場合、刺激の抑制機能そのものが弱くなっているため、反応時間が遅くならないと解釈される。

Stein and Ludik (2000)は、この心理学的実験結果を数理モデルにより再現する為、図 1.3 のニューラルネットワークを構成した。

図において、左右の word input units は刺激として与えられる 1 組の単語を、左右の color input はそれぞれの単語の色 (赤か緑か) を表す。これらの刺激が隠れ層 (hidden units) を通じて、出力層 (semantic category) の出力を決定する。current semantic category、previous semantic category にはそれぞれ 5 つのニューロンがあり、これらが分類される 5 つのカテゴリーに対応している。current semantic category は現在の入力刺激に関する分類の結果を、previous semantic category は、前回の入力刺激に関する分類の結果を示す。さらに、左右の context units は、前回の隠れ層の出力結果をコピーして保持している。

実際のシミュレーションでは、

- (1) バックプロパゲーション法を用いて入力刺激に対する正しい出力の学習を行う。
- (2) 隠れ層及び出力層の出力に一次遅れを導入し、入力に対して出力層のニューロンが発火するのに要する時間を計算する。

という手法が用いられた。ここで(2)の計算を行う際に、一般の不安障害患者に対応する計算の場合には、バックプロパゲーション法で得られたニューロン間の重み付けをそのまま用いるのに対し、強迫性障害患者に対応する計算では、バックプロパゲーション法によって得られたニューロン間の重み付けに対し、一部の重み付けを変化させて計算が行われた。このモデルでは、上述の Enright and Beech (1993) による強迫性障害患者の認識の特異性は、ニューロン間の結合強度の変化として説明される。

これらの過去の数理モデルと本論文の数理モデルを比較した場合、Ownby(1998)では、強迫性障害の治療法の内、薬物療法と行動療法が、Stein and Ludik(2000)では、患者の心理学的側面のみが

論じられているのに対し、本論文では、薬物療法、行動療法、外科手術の治療効果、及びこれらの治療による脳内活動の変化を扱っており、より幅広い対象を扱っている。

### 1.3 本論文の構成

本論文の構成は次の様になっている。

第1章では、研究の目的を述べるとともに、強迫性障害の数理モデルに関する過去の研究について説明している。

第2章では、過去に提案された強迫性障害の生物学的モデルに関する議論を基に、本論文の基本概念を構築する。

第3章では、実際に数理モデルを構築し、各種治療法に関して説明を行う。

第4章では、本論文の結論を述べる。

第5章では、提案したモデルに関する考察を行い、検証方法、モデルの制限について述べる。

Appendix A では、行動療法のモデルにおける、解析解の導出を詳述する。

Appendix B では、各種治療法の統一的説明において用いたエネルギー関数の導出過程を詳述する。

Appendix C では、エネルギー関数の安定判別法に関する証明を行う。

Appendix D では、各種エネルギー関数の安定判別に用いるエネルギー関数の偏微分の導出過程を詳述する。

表 1.1 強迫性障害の定義(DSM III-R によるもの、Freeman(1989)より抜粋)

A.強迫観念、強迫行為

強迫観念:

- (1)反復的、持続的な観念、思考、衝動または心象で、少なくとも初期には、それらは侵入的で無意味なものとして体験される。例えば、ある患者は愛する子を殺すという反復する衝動を持つ、またある信心深い患者は反復して冒瀆的な考えを持つ。
- (2)患者はこの考えや衝動を無視または抑圧しようとしたり、または何か他の思考や行為により中和しようとする。
- (3)患者には、強迫観念は自分自身の心から生じたものであり、外部から強制されたもの（思考吹入の場合のように）ではないという認識がある。

強迫行為:

- (1)反復的で、目的のある、積極的な行動で、強迫観念に反応して、または一定の規則に従うか、または常動的な形でなされるもの
- (2)その行動は、ある恐ろしい事象ないし状況を中和するか予防するために企てられる。しかし、その行動は中和したり、予防したりしようとする対象とは現実的な関連をもたないものであるか、または明らかに過剰である。
- (3)患者は、自己の行動が過度で不合理であるという認識がある。

B.強迫性障害

強迫観念や強迫行為が顕著な苦痛を引き起こし、時間を浪費させ（1日1時間以上）、または患者の正常な毎日の生活習慣、職業機能、または日常の社会的活動か他者との人間関係を著明に障害している。

表 1.2 よく見られる強迫観念及び強迫行為 (Stahl(1999)より抜粋)

強迫観念:

汚れ、攻撃、宗教（迷信）、安全/害、正確さや対称性を求めること、身体の恐怖

強迫行為:

確認、きれいにすること/洗淨すること、数を数えること、繰り返すこと、配列すること/整理すること、ためこむこと/集めること

表 1.3 Ownby(1998)のモデルで用いられたニューラルネットワークの教師信号

入力				出力
黒質	視床	縫線核	帯状皮質	眼窩皮質
1111	0000	-1, -1, -1, -1	1111	0.1
1011	0001	-2, -2, -2, -2	1111	0.2
1001	0101	-3, -3, -3, -3	1111	0.3
1000	0110	-4, -4, -4, -4	1111	0.4
0000	1011	-5, -5, -5, -5	1111	0.5
-1000	1001	-6, -6, -6, -6	1110	0.6
-100-1	1100	-7, -7, -7, -7	0110	0.7
-1-10-1	0111	-8, -8, -8, -8	0000	0.8
-1-1-1-1	1111	-9, -9, -9, -9	0000	0.9

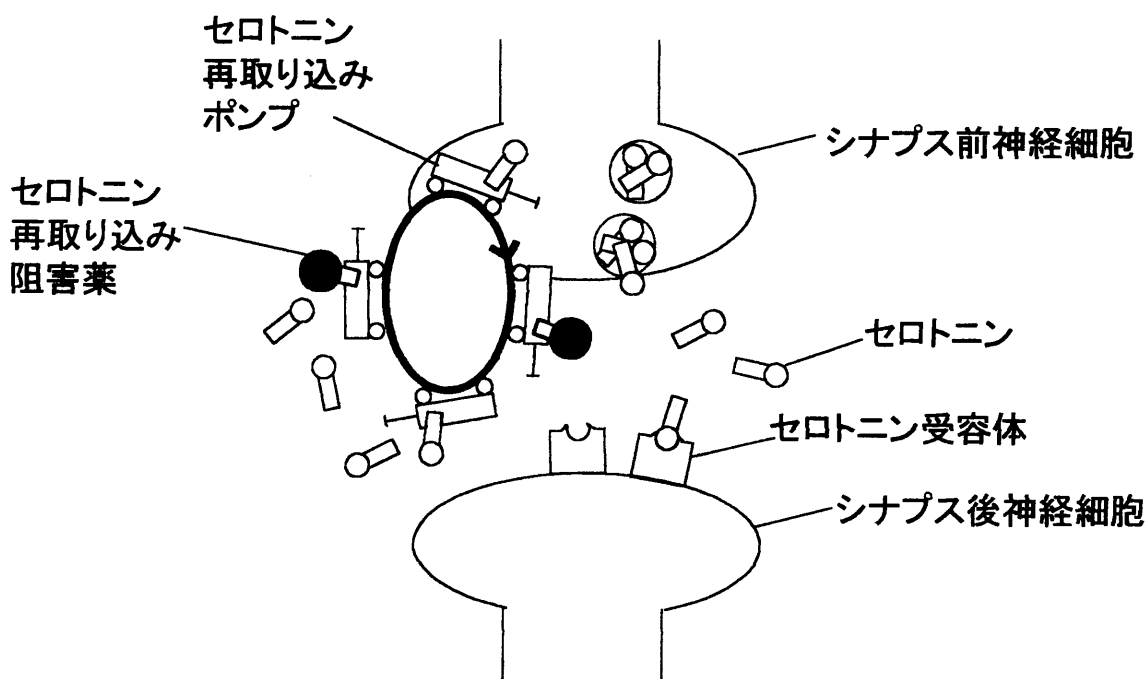


図 1.1 セロトニン再取り込み阻害薬のシナプス伝達に及ぼす作用

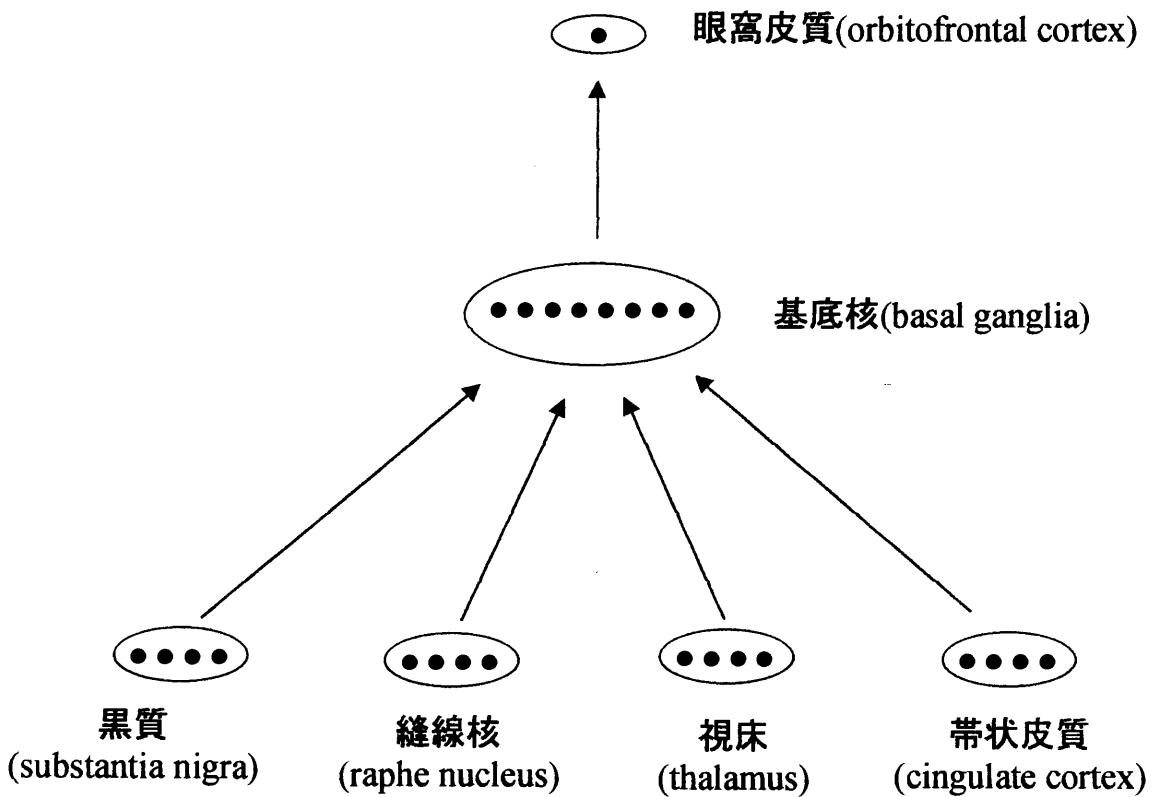


図 1.2 Ownby(1998)のフィードフォワード型ニューラルネットワークによる強迫性障害モデル

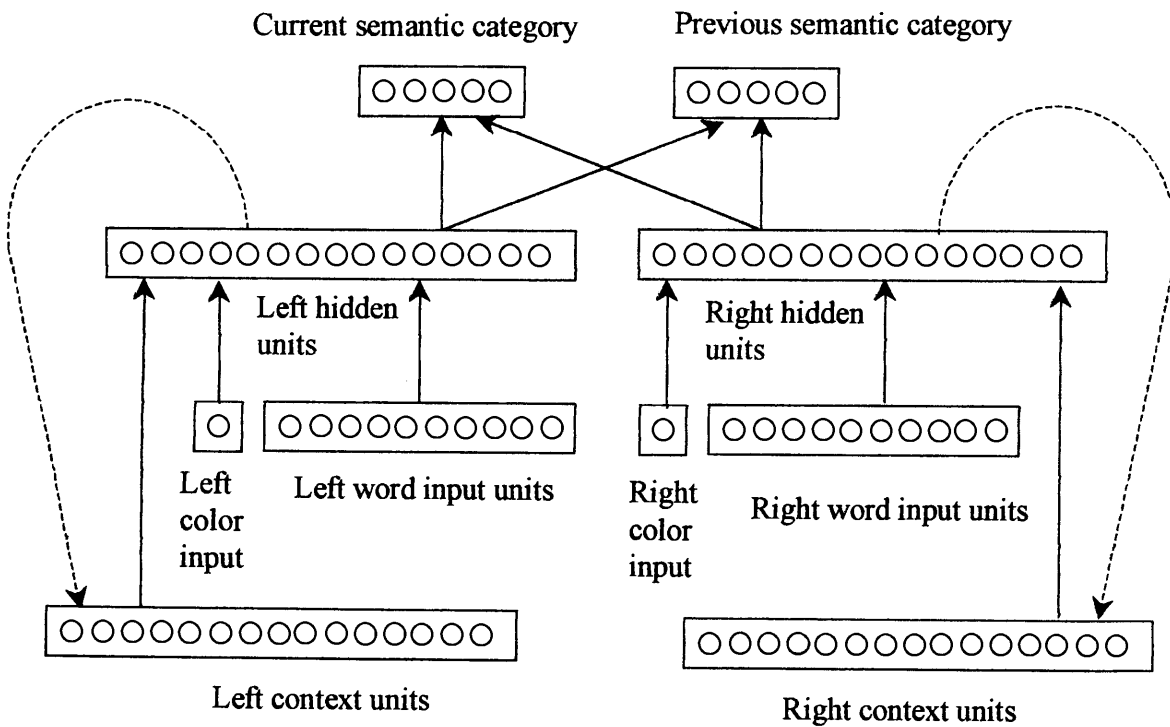


図 1.3 Stein and Ludik (2000)の Elman 型ニューラルネットワークによる強迫性障害モデル

## 第2章 基本概念

本章では、過去の生物学的モデルに関する議論を基に、本論文で提案する数理モデルにおける基本概念について述べる。

### 2.1 過去の生物学的モデル

強迫性障害に関する臨床データの多くを包括的に説明した、2つの生物学的モデル (Modell et al.(1989)と Rapoport and Wise (1988)) について考察する。これらの2つのモデルの他に、著者の知る中では、Insel 等によるモデルが挙げられるが (Insel 1992a,b; Insel and Winslow 1992)、モデルの基本的な考えは Rapoport and Wise(1988)のモデルに含まれるので、ここでの言及を避ける。

Modell et al.(1989)は、図 2.1 に示す神経回路において、眼窩皮質と視床間の互いに強め合う神経回路 (図中太線で示す) が活性化することにより、症状が引き起こされるという仮説を提案した。眼窩皮質-視床間の回路は、眼窩皮質から線条体、淡蒼球を通して視床へと伝達される神経回路により調整され、これはさらに、縫線核、又は黒質により調整されるので、これらの複合的な回路の調整機能がうまく作用しない場合にも症状が発生する。

このモデルでは、強迫性障害が起きる根本的原因は、視床から入力される外界からのセンサー情報と、眼窩皮質におけるセンサー情報の認識とのアンマッチによるものとして考えられている。例として、手洗い強迫の場合について述べれば、“(手を洗って) 手がきれいになった” という視床から伝達される入力刺激に対し、本来、眼窩皮質が“(手がきれいだから) 手を洗う必要が無い” という認識を行う必要があるのに、その認識が得られず、視床と眼窩皮質の間で知覚情報と認識のずれを補正する為に、情報伝達が活発になり、視床-眼窩皮質間の回路が活性化しているというものである。

このモデルにより、患者に特有の眼窩皮質の過活動は、眼窩皮質-視床間の回路の活性によるものとして理解できる。また、外科手術により眼窩皮質と視床間の経路に損傷を与える手法の治療効果はこの回路の活動を弱めるものとして理解できる。さらに、セロトニン再取り込み阻害薬の治療効果、ドーパミン系に作用する薬物が症状を引き起こす効果についても、線条体あるいは淡蒼球へのセロトニン、ドーパミン系の経路が影響しているものと考えることができる。しかし、このモデルでは、患者に特有の線条体の過活動については説明できない。何故なら、線条体の活

動の増加は、淡蒼球を経て視床に抑制性的の影響を与える為、眼窩皮質と視床間の回路の活性を抑える働きを有する為である。

一方、Rapoport and Wise(1988)は、図 2.2 に示す神経回路において、眼窩皮質から始まり、線条体、淡蒼球、視床を経て再び眼窩皮質へ戻る閉ループが、線条体あるいは帯状皮質の活動をトリガーとして活性化することにより症状が引き起こされるというモデルを提案した(図中、活性化している回路を太線で示す)。

このモデルでは、Modell et al.(1989) のモデルと異なり、線条体から淡蒼球への経路と、淡蒼球から視床への経路がともに抑制性であると仮定されている為、線条体の活動が増加すると、淡蒼球の活動が低下し、逆に視床の活動は増加するので、結果的に閉ループ全体が活性化される。この相違は、Modell et al. (1989)の中で著者らが自ら認めている様に、線条体から淡蒼球への経路は、GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid)による抑制性の投射、substance P による興奮性の投射を含む、いくつかの伝達物質が混合された複雑なもので、未だ解明されていないことによる。

Rapoport and Wise(1988)の議論は次の様に要約される。線条体は強迫症状に関連する記憶情報(例として手洗い強迫の場合、“不潔”という概念)を保持する細胞群から構成されている。図中の上側頭回及び下側頭回の連合野は外界から受ける視覚、聴覚による感覚の認知に関わっていると考えられ、健常者の場合には、外界からこれらの部位を通じて線条体に入力されるセンサー信号が、線条体内部の記憶情報と一致した場合(上述の例では“手が汚い”という情報を表していた場合等)にのみ、線条体が強く活動し、線条体から淡蒼球、視床を通過して線条体へと戻される閉ループが活性化され、手を洗うという正常な行動が引き起こされる。一方、強迫性障害患者の場合、何ら、“不潔”を意味する外界からのセンサー信号が無い状況でも、常時線条体あるいは帯状皮質がトリガーとなり閉ループが活性化しており、繰り返しの手洗浄といった強迫性障害特有の症状が引き起こされる。

線条体に強迫性障害の症状に関連する記憶情報が保持されているという主張の根拠は明確にされていないが、線条体は縫線核からのセロトニン系の投射を受けており、セロトニン再取り込み阻害薬による直接の影響を受けることより、線条体が強迫性障害の病理において重要な役割を果たしている可能性は高い。また、多くの患者の強迫行為、観念の対象が、不潔等の共通したものであること(Ball et al. 1996)も、これらの情報が脳内の特定部位に先天的に記憶されている可能性を示唆するものである。

このモデルでは、患者に見られる線条体、眼窩皮質の過活動は、閉ループの活性によるものとして理解できる。また、薬物療法の成功に伴う線条体、眼窩皮質の過活動の正常化は、セロトニン再取り込み阻害薬が、縫線核から線条体へのセロトニン系の経路に作用し、線条体の活動を抑え、さらに線条体の活動の正常化が閉ループ全体の活動を弱めることにより生じると説明できる。



また、外科手術において、視床から眼窩皮質への経路、眼窩皮質から線条体への経路、帯状皮質から線条体への経路、眼窩皮質、視床、帯状皮質に損傷を与える手法は、全て閉ループの活性を抑えるものとして理解できる。

Modell et al. (1989)と Rapoport and Wise (1988)の強迫性障害の生物学的モデルを比較した場合、どちらのモデルも、特定の神経回路の活性化が症状を引き起こすという点で一致しており、患者に特有の眼窩皮質の過活動、外科手術により眼窩皮質と視床間の回路に損傷を与えた場合の治療効果はともに説明できる。しかし、Modell et al.(1989)のモデルでは、上述の様に患者に特有の線条体の過活動については説明できないのに対し、Rapoport and Wise (1988)のモデルは、皮質から線条体、視床を通過して皮質へと戻る閉ループ全体の活性を考慮することにより、患者に特有の線条体、眼窩皮質、帯状皮質の過活動、外科手術の各種手法の治療効果、薬物療法による治療が成功した際の脳内活動の正常化と言った多くの現象を、統一的に説明している。

## 2.2 提案するモデルの基本神経回路

前節の議論に基づき、本論文において数理モデルを構築するに当たっては、強迫性障害の臨床データに関するより包括的な説明を可能にした Rapoport and Wise(1988)の生物学的モデル (図 2.2) を基本とし、単純化の為、帯状皮質を除いた図 2.3 の神経回路に基づいて数理モデルを構成する。

また、数理モデルを構築する際には、薬物療法で重要な役割を果たす縫線核から線条体へのセロトニンによる経路を除き、個々の経路を担う神経伝達物質に言及しない為、図 2.3 ではこれらの神経伝達物質の記載を省いている。なお、以下の議論では図中の閉ループを皮質－線条体－視床－皮質ループと呼ぶ。

本論文においても、Rapoport and Wise (1988)により提示された2つの仮定、すなわち

- (1)線条体に強迫性障害の症状に関連した記憶情報が保持されていること
- (2)線条体の活動が皮質－線条体－視床－皮質ループの活性化を通じて強迫性障害に特有の症状を引き起こすこと

を採用し、線条体の役割に注目して議論を進める。

(2)の仮定より、線条体の活動が正常化されれば、閉ループ全体の活性が抑制され、眼窩皮質の活動も正常化されるので、以後の議論で、治療による脳内活動の正常化について述べる際には、線条体の過活動の正常化についてのみ議論する。

また、線条体内部回路を、相互結合を有するカオスニューラルネットワーク(Aihara et al. 1990)

によりモデル化する。このカオスニューロンモデルを用いる理由は、このモデルが、(1)不応性、しきい値特性と言った現実のニューロンの持つ特性に基づきモデル化されていること、(2)実験的に示されるニューロンの持つカオス応答(Takahashi et al. 1990)を定性的に再現できることより、現実のニューロンの応答特性の本質を部分的にはあるが再現していると考えられる為である。また線条体内部の神経回路は、同一の記憶パターンに属するニューロンが互いに強め合うことによって記憶を保持しているものとして構成した。この記憶保持の形態は、現在提案されているニューロン間のシナプス結合の学習則であるヘッブ則あるいはコバリアンス則(Hebb 1949; Stanton and Sejnowski 1989; Cruikshank and Weinberger 1996)から類推されるものであり、実際の脳内で同様の方法で記憶情報が保持されている可能性がある。

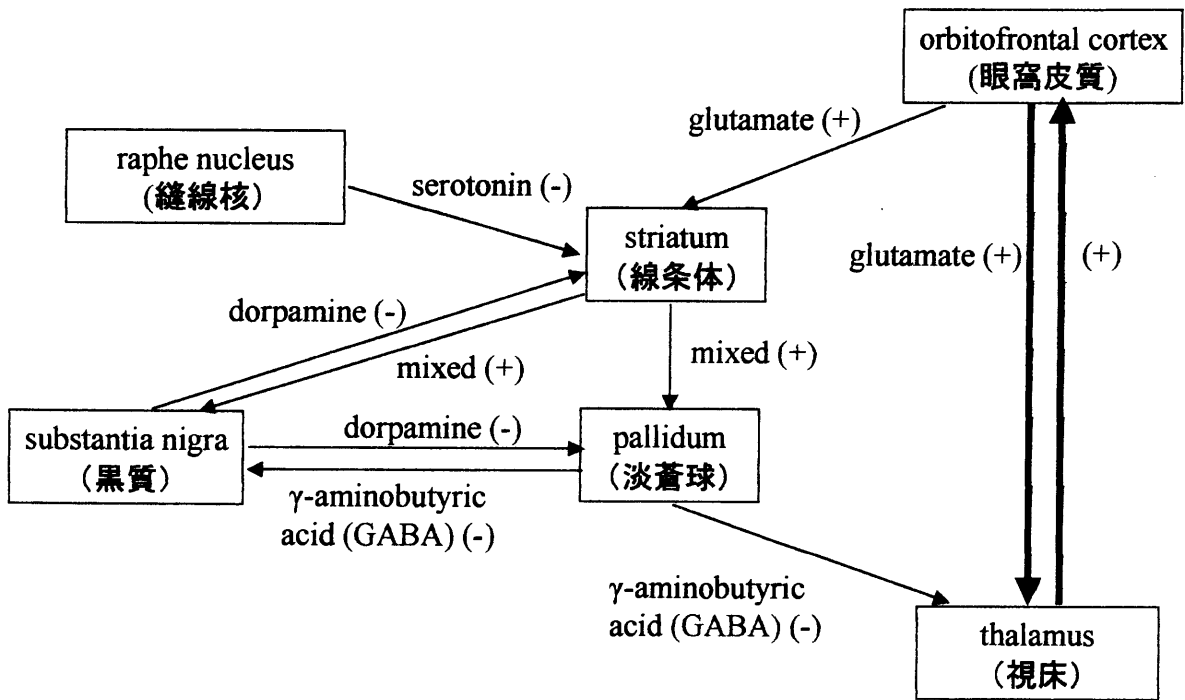


図 2.1 Modell et al. (1989)のモデル (強迫性障害患者の場合に活性化している回路を太線で示す)

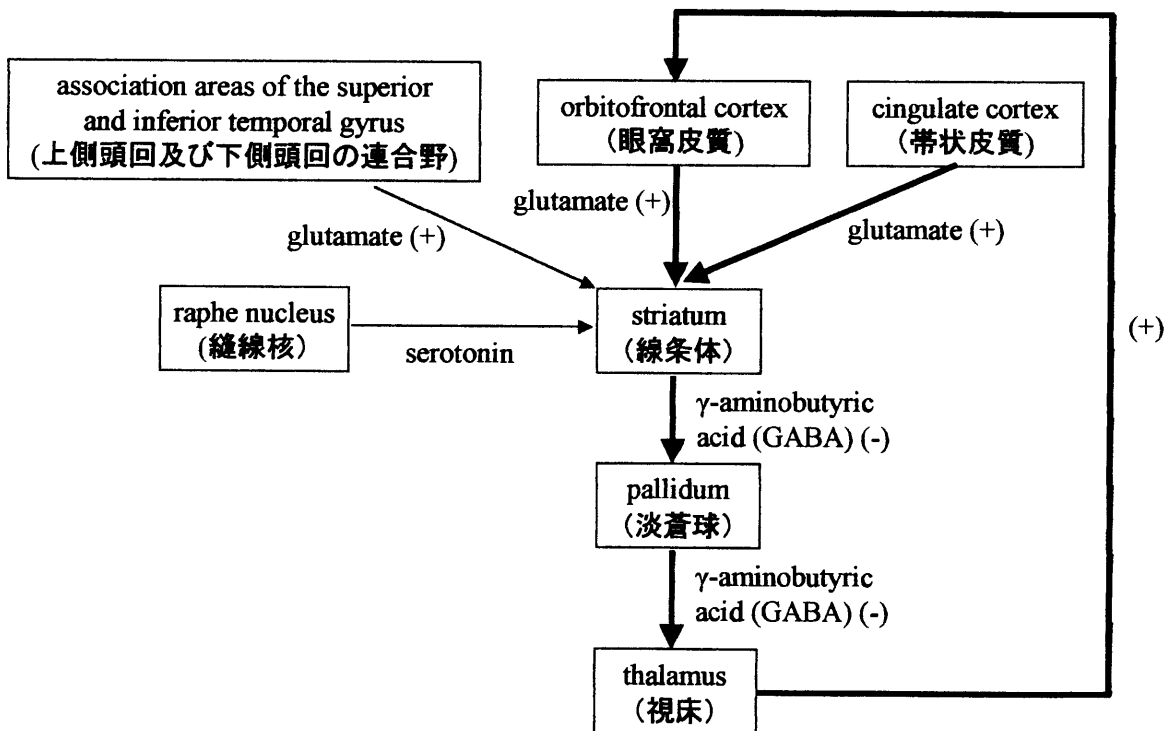


図 2.2 Rapoport and Wise(1988)のモデル (強迫性障害患者の場合に活性化している回路を太線で示す)

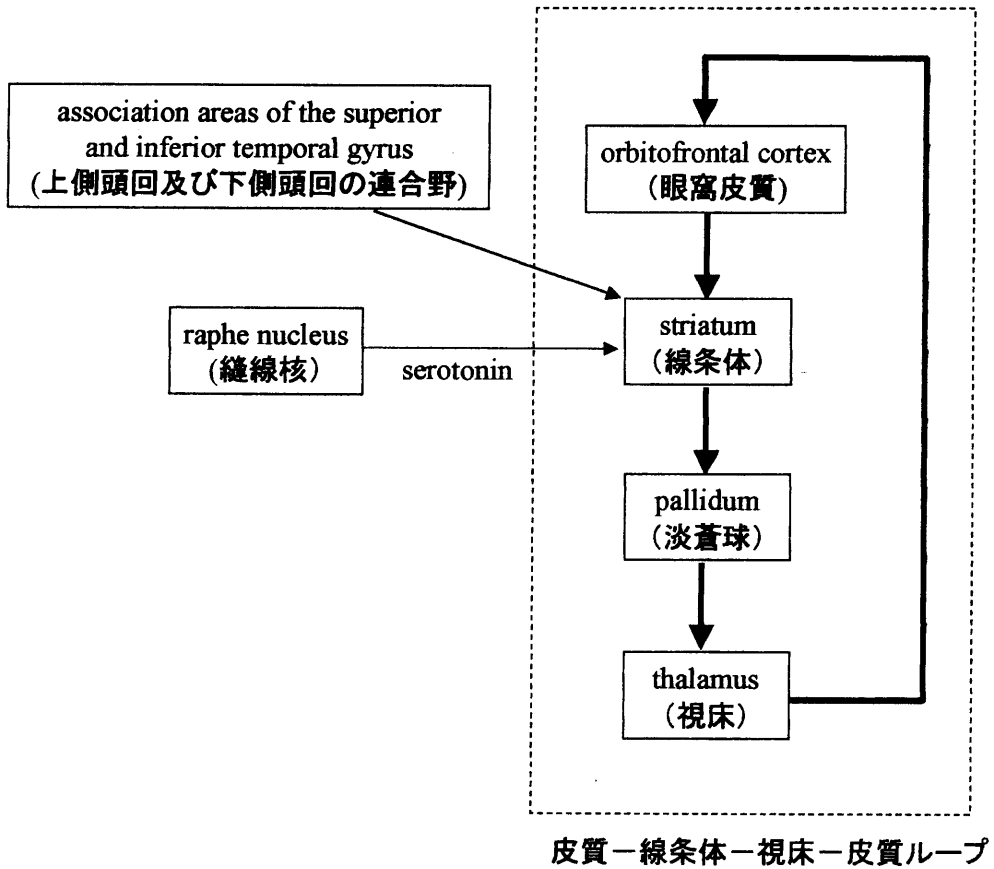


図 2.3 本論文の数理モデルにおける基本回路  
(強迫性障害患者の場合に活性化している回路 (皮質－線条体－視床－皮質ループ) を太線で示す)

### 第3章 提案する数理モデル

本章では、前章で述べた基本概念を基に、本論文独自の数理モデルを提案する。始めにカオスニューラルネットワークを用いて線条体内部回路をモデル化し、回路の基本的な特性について考察した後、薬物療法、行動療法、外科手術の各治療法に関する説明を行う。最後に、これら3つの治療法の統一的な説明を行う。

#### 3.1 カオスニューラルネットワークによる線条体のモデル化

線条体の内部回路を、相互に結合する  $N$  個のカオスニューロン(Aihara et al. 1990)により構成されているものとしてモデル化する。線条体の  $i$  番目のニューロンのダイナミクスは次式で表される。

$$x_i(t+1) = f\left(\sum_{j=1}^N w_{ij}x_j(t) - \sum_{d=0}^l k^{d+1}x_i(t-d) + v_i(t) - \theta\right) \quad (3.1)$$

$$f(y) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{y}{\varepsilon}\right)} \quad (3.2)$$

ここで、 $x_i(t)$  は  $0 < x_i < 1$  の値をとる線条体の  $i$  番目のニューロンの出力、 $t$  は離散時間、 $f$  は  $\varepsilon (> 0)$  によって形状を決定される出力関数、 $w_{ij}$  は  $j$  番目のニューロンから  $i$  番目のニューロンへの重み付け、 $k$  はニューロンの不応性の大きさを表す  $0 < k < 1$  の値をとるパラメータ、 $v_i(t)$  は線条体の  $i$  番目のニューロンへの外部からの入力刺激、 $\theta$  はしきい値である。式(3.1)右辺の括弧内第2項  $\sum_{d=0}^l k^{d+1}x_i(t-d)$  は、ニューロンの不応性、すなわち過去のニューロンの発火が現時点のニューロンの活動に及ぼす抑制的な影響が、時間とともに指数関数的に減少することを意味しており、Aihara et al.(1990)で  $\alpha \sum_{d=0}^l k^d x_i(t-d)$  で表されているものに対し、 $k = \alpha$  とすることで、不応性に関する影響を1つのパラメータ  $k$  のみでまとめて表したものである。式(3.1)は、

$$y_i(t+1) = -\sum_{d=0}^l k^{d+1}x_i(t-d) - \theta \quad (3.3)$$

なる内部変数  $y_i(t)$  を導入すると、

$$x_i(t+1) = f(y_i(t+1) + \sum_{j=1}^N w_{ij} x_j(t) + v_i(t)) \quad (3.4)$$

$$y_i(t+1) = k(y_i(t) - x_i(t)) - \theta(1 - k) \quad (3.5)$$

が成立するので、式(3.4)、(3.5)を用いて解くことができる。

次に線条体への入力刺激  $v_i(t)$  を次式で記述する。

$$v_i(t) = \beta(2\sigma_i(t) - 1) \quad (3.6)$$

ここで、 $\beta (\geq 0)$  は入力刺激の強さを表すパラメータであり、入力刺激のパターン情報は  $\sigma_i(t)$  (1 または 0 の値をとる) で表される。

また、 $x_i^s (i=1,2,\dots,N, s=1,2,\dots,p)$  を 1 または 0 の値をとる、強迫症状に関連する線条体内部の記憶情報とする時 (但し  $p$  は記憶情報の個数を表す)、ニューロン間の重み付け  $w_{ij}$  を  $a (> 0)$  を用いて、

$$w_{ij} = \sum_{s=1}^p a(2x_i^s - 1)(2x_j^s - 1) \quad (3.7)$$

の様に設定することにより、 $x_i^s$  を神経回路の中に記憶させる(Hopfield 1982)。式(3.7)は、個々の記憶パターンに関して、記憶パターンに属するニューロン同士が互いに強め合い、記憶パターンに属するニューロンと属さないニューロン間は互いに弱め合うことを意味しており、前章で述べた様に、ヘップ則、あるいはコバリアンズ則より類推されるものである。また、式(3.7)において、全ての  $x_i^s$  に対し、 $1 \rightarrow 0, 0 \rightarrow 1$  の変換を行っても  $w_{ij}$  の値は変化しないので、記憶パターンの逆のパターンも同時に回路内部に記憶されることを述べておく。

本章のシミュレーションでは、ニューロンの数  $N$  を 100、強迫症状に関連する線条体内部の記憶パターンを図 3.1 の(a)~(d)に示す 4 つのパターンとした。(図中黒いセルが“1”を、白いセルが“0”を表す) 式(3.1)、(3.2)、(3.7)で表される系は、適切なパラメータを選ぶことにより記憶パターン間を遷移するカオス応答を示すことが知られている。 $k=0.47, a=0.02, \varepsilon=0.015, \theta=0.01$  で  $v_i = 0$  とした場合について、カオス応答の例を図 3.2 に示す。

式(3.1)、(3.2)、(3.6)、(3.7)において、入力パターン  $\sigma_i$  を固定し、 $k=0.6, a=0.02, \varepsilon=0.015, \theta=0.01$  のパラメータを用いて、シミュレーションを行った。この条件下で外部入力無し、つまり  $\beta=0$  の場合、発火状態は各記憶パターンの間をカオス的に遷移している。ここで、時刻  $t$  における発火パターンと入力パターンとのハミング距離を、

$$D(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |h(x_i(t)) - \sigma_i| \quad (3.8)$$

で定義する。但し、 $h(x)$  は  $x \geq 0.5$  の時 1、そうで無い時 0 の値をとるしきい値関数である。また、ハミング距離の時間平均  $\bar{D}$  及び平均発火率  $P$  をそれぞれ、

$$\bar{D} = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{t=0}^{n-1} D(t) \quad (3.9)$$

$$P = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{t=0}^{n-1} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t) \right\} \quad (3.10)$$

で定義する。

入力パターン  $\sigma_i$  を記憶情報の 1 つ ‘X’ (図 3.1(a)) に一致させた場合と、記憶情報と異なる図 3.1(e) のパターンとした場合について、入力刺激の強さ  $\beta$  を変化させて  $\bar{D}$ 、 $P$  の変化を調べた結果をそれぞれ図 3.3、図 3.4 に示す。

どちらの場合も  $\beta$  を大きくすると、発火パターンは入力パターンに近づき、平均発火率は大きくなる。しかし、入力パターンが記憶情報と一致する場合 (図 3.3)、記憶情報と異なる場合 (図 3.4) に比べ、同じ  $\beta$  の値で平均発火率がより大きくなっている。これは、入力パターンが回路の記憶パターンに一致する場合には、発火状態が入力パターンに近づこうとする傾向と、重み付けの作用により発火状態が記憶パターンに近づこうとする傾向とが一致する為に生じるものである。この結果より、入力刺激が無い状態で時間とともに発火状態が変動する様な、時変な系の場合には、線条体への入力刺激が線条体内部の記憶情報と一致した場合に線条体が強く発火するという、前章で述べた Rapoport and Wise (1988) のモデルによる健常者の線条体の持つ基本的な機能を実現できるものと考えられる。

一方、外部入力が無い状態で既に記憶パターンの 1 つに発火状態が固定されている場合、同じ情報が常時、皮質—線条体—視床—皮質の閉ループを活性化させ、強迫性障害に特有の固定化された行動を引き起こすと考えられる。

初期状態を記憶パターン ‘X’ とし、 $\varepsilon = 0.015$ 、 $\theta = 0.01$  とする時、不応性を表すパラメータ  $k$  と、ニューロン間の重み付けの強さを表すパラメータ  $a$  を共に変化させて、外部入力  $v_i = 0$  の条件で応答を調べた (図 3.5)。図中の線より左上の領域は発火状態が記憶パターン ‘X’ に固定され変化しない領域で、線より右下の領域は、発火状態が記憶パターンの間をカオス的あるいは周期的に遷移する領域である。図より、発火状態が記憶パターンに固定されるか否かは、パラメータ  $a$  によって表されるニューロン間の結合の強さと、 $k$  によって表される個々のニューロンの不応性の大きさとのバランスにより決定され、ニューロン間の結合強度が強すぎる場合、あるいはニューロンの不応性が小さすぎる場合に発火状態が線条体内部の記憶情報に固定されることが分かる。

本節の結果を解釈すれば、線条体ニューロンの不応性が、ニューロン間の結合強度に比べて十分大きい場合には、線条体の発火状態は記憶パターンを離れ、時変な活動を続けることができる。この時、線条体は特定のパターンを出力しないので、強迫性障害の症状は発生せず、外部からの入力が記憶情報に一致した場合にのみ強く発火するという、Rapoport and Wise (1988)のモデルで提案された、健常者の線条体が持つ機能を有することができる。一方、何らかの原因で線条体のニューロン間の相互結合が強すぎる場合、あるいは個々のニューロンの不応性が弱すぎる場合には、線条体の発火状態が、常時強迫症状に関連した記憶情報に固定される為、その情報が皮質－線条体－視床－皮質ループを活性化させ、症状が引き起こされると述べる事ができる。



### 3.2 薬物療法のモデル

#### ○セロトニンによるニューロンの不応性の変化

セカンドメッセンジャーによるイオン電流の調整は、神経伝達物質がニューロンの活動に影響を与えるメカニズムの1つを構成する。過去の実験データは、セロトニンがニューロン内の様々なイオン電流をセカンドメッセンジャーを通じて複雑に調整することを示唆しており、特に、カリウム電流に対する影響が注目されている (Velasco et al. 1998; White et al. 1994; Kirk et al. 1988; Critz et al. 1991)。

Aplysia のニューロンを用いて、カリウム電流の一種である  $I_{K,V}$  に対するセロトニンの影響を調べた実験では、セロトニンを細胞に投与した結果、カリウムコンダクタンスの動特性が遅くなり、その時定数は、膜電位が 20mV の条件下で活性時に 29%、不活性時に 518%だけそれぞれ増加した (White et al. 1994)。

ここでは、この実験結果に基づき、セロトニンがニューロンの不応性を増加させることをホジキン-ハクスレイ方程式を用いたシミュレーションにより説明する。

ヤリイカ巨大軸索のホジキン-ハクスレイ方程式は次の方程式で表される (Hodgkin and Huxley 1952a,b; Brown 1999)。

$$C \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_{leak} + I_{inj} \quad (3.11)$$

$$I_{Na} = -120m^3h(V - 50) \quad (3.12)$$

$$I_K = -36n^4(V + 77) \quad (3.13)$$

$$I_{leak} = -0.3(V + 59.4) \quad (3.14)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (3.15)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (3.16)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (3.17)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(V + 40)}{1 - \exp\left(\frac{-(V + 40)}{10}\right)} \quad (3.18)$$

$$\beta_m(V) = 0.108 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad (3.19)$$

$$\alpha_h(V) = 0.0027 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad (3.20)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V+35)}{10}\right)} \quad (3.21)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(V+55)}{1 - \exp\left(\frac{-(V+55)}{10}\right)} \quad (3.22)$$

$$\beta_n(V) = 0.0555 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad (3.23)$$

ここで  $t$  は時間(ms)、 $C$  は膜容量で  $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$  である。 $V$  は膜電位(mV) (脱分極を正とする) を、 $I_{Na}$ 、 $I_K$ 、 $I_{leak}$  はそれぞれナトリウム、カリウム、リーク電流( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )を、 $I_{inj}$  は印可電流( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )を表す。 $m$ 、 $h$ 、 $n$  は各イオンゲートの開確率を表す無次元変数を表し、 $\alpha_m(V)$ 、 $\beta_m(V)$ 、 $\alpha_h(V)$ 、 $\beta_h(V)$ 、 $\alpha_n(V)$ 、 $\beta_n(V)$  は各イオンゲートの開閉状態間の遷移速度を表す。

式(3.17)を  $V$  一定、初期条件  $n = n_0$  のもとで解くと、

$$n = n_f - (n_f - n_0) e^{-\frac{t}{\tau_n}} \quad (3.24)$$

$$n_f = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n) \quad (3.25)$$

$$\tau_n = 1 / (\alpha_n + \beta_n) \quad (3.26)$$

となるので、カリウムコンダクタンスの変化の時定数は式(3.26)の  $\tau_n$  で表される。

ここで、カリウムコンダクタンスの時定数が変化した際の活動電位に対する影響を調べる為、式(3.22)及び(3.23)を正のパラメータ  $K_n$  を用いて、次式で置き換える。

$$\alpha_n(V) = \frac{1}{K_n} \alpha_n^*(V) \quad (3.27)$$

$$\beta_n(V) = \frac{1}{K_n} \beta_n^*(V) \quad (3.28)$$

$$\alpha_n^*(V) = \frac{0.01(V+55)}{1 - \exp\left(\frac{-(V+55)}{10}\right)} \quad (3.29)$$

$$\beta_n^*(V) = 0.0555 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad (3.30)$$

上式中、式(3.29)の $\alpha_n^*(V)$ 、式(3.30)の $\beta_n^*(V)$ はそれぞれ式(3.22)の $\alpha_n(V)$ 、式(3.23)の $\beta_n(V)$ と同じである。式(3.26)に式(3.27)、(3.28)を代入することにより、 $\tau_n = K_n / (\alpha_n^* + \beta_n^*)$ となるので、カリウムコンダクタンスの変化の時定数は $K_n$ に比例する。従って、 $K_n$ はカリウムコンダクタンスの変化速度を決定するパラメータで、式(3.11)~(3.21)及び式(3.27)~(3.30)で表される系において、 $K_n$ を変化させる事により、ヤリイカ巨大軸索のカリウムコンダクタンスの時定数のみが増加した場合の膜電位応答を模擬することができる。

図 3.6 に示す連続的な周期パルス電流（パルス強度は  $7.5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 、パルス時間間隔及びパルス幅はそれぞれ 20ms 及び 1.8ms である）が印可電流として与えられた場合のホジキン-ハクスレイ方程式（式(3.11)~(3.21)及び(3.27)~(3.30)）の応答を異なる  $K_n$  に対して求めたものを図 3.7(a)~(d) に示す。但し、 $K_n$  の値はそれぞれ (a) 1、(b) 1.7、(c) 2、(d) 5 である。発火率（入力される電流パルスの数に対する、引き起こされる活動電位の数の比として定義する）は(a) 1:1、(b) 2:3、(c) 1:2、(d) 1:3 となっており、発火率は  $K_n$  の増加に伴って減少することが分かる。

この膜電位応答パターンの  $K_n$  による変化は、 $K_n$  が増加するのに伴って起こる不応性の増加によるものである。図 3.8 は  $K_n=1$  及び  $K_n=2$  の場合について、膜電位  $V$  とともに  $n$  の応答を表示したもので、一度発火した後、 $n$  が再び小さくなる際の動特性が、 $K_n=2$  の時、 $K_n=1$  の場合に比べて遅くなっていることを表している。活動電位が発生する為には、電流の入力によって、ナトリウム電流がカリウム電流の大きさを上回らなければならないが、その為にはカリウムコンダクタンスが十分小さいことが必要である。しかし、 $K_n$  が大きい場合、カリウムコンダクタンスの変化速度が遅く、一度発火した後次のパルス電流の入力までにカリウムコンダクタンスが十分小さくすることができず、不応性が増大し、図 3.7 に示した発火パターンの変化が生じている。

図 3.9 に示す様に、連続する 2 つの入力パルス電流により、対応する 2 つの活動電位が生じるのに必要な入力パルス電流の最小時間間隔を不応期  $\Delta T$  として定義し、 $\Delta T$  を  $K_n$  の関数として示したものを図 3.10 に示す。但し、パルス強度及びパルス幅の値はそれぞれ、図 3.6 と同じ  $7.5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 、1.8ms の値を用い、膜電位が  $0\text{mV}$  を越えた場合に活動電位が発生したものととしてカウントし、計算を行っている。図 3.10 から分かる様に、不応期  $\Delta T$  は  $K_n$  と共に単調に増加する。

この様に、実験で得られたセロトニンによるカリウムコンダクタンスの動特性の時定数の増加は、ニューロンの不応性の増加をも引き起こすと考えられる。よって、セロトニン再取り込み阻害薬が投与された場合、縫線核から線条体へ投射されるセロトニンの量が増加することにより、線条体ニューロンの不応性も増加することがわかる。

### ○不応性の変化に伴う線条体内部回路の応答

ここでは、セロトニンによる線条体ニューロンの不応性増大が線条体内部回路全体に及ぼす影響について、前節同様、線条体を模擬したカオスニューラルネットワークを用いて考察する。

強迫症状に関連する線条体の記憶パターンを図 3.1(a)~(d)に示す 4 つのパターンとし、初期状態を図 3.1(a)の‘X’のパターンとする。式(3.1)、(3.2)、(3.7)において、外部入力  $v_i = 0$  とし、 $a = 0.02$ 、 $\varepsilon = 0.015$ 、 $\theta = 0.01$  の場合に、不応性パラメータ  $k$  を 0 から 1 まで変化させてシミュレーションを行った。その結果、 $k < 0.43$  の場合、発火状態は初期発火パターン ‘X’ に固定されたまま変化しないのに対し、 $k > 0.43$  の場合には、発火状態は記憶パターン間をカオス的あるいは周期的に遷移した。(図 3.5 で  $a = 0.02$  とした場合に相当する。また図 3.2 は  $k = 0.47$  の場合の応答の例を示す)

また、 $k$  の変化に対応するニューラルネットワーク全体の平均発火率  $P$  の変化を調べた (図 3.11)。ここで  $P$  は式(3.10)で定義される。

$$P = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{t=0}^{n-1} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t) \right\} \quad (3.10 \text{ 再})$$

図 3.11 は、 $k$  が先ほどと同じしきい値 0.43 を越えると、神経回路の活動が弱まることを示している。

本節の結果から、セロトニン再取り込み阻害薬による薬物療法の治療効果は次の様に考えることができる。薬物療法が有効に作用する強迫性障害患者の場合、線条体ニューロンの不応性が小さい為、線条体の発火状態が、線条体に蓄えられた記憶情報の 1 つに固定されている。この情報が皮質-線条体-視床-皮質の閉ループを常時活性化させて強迫性障害特有の固定化された行動を引き起こす。セロトニン再取り込み阻害薬は、縫線核から線条体に投射されるセロトニンの量を増やし、カリウムイオン電流の時定数増大を通じて線条体ニューロンの不応性を増加させる。線条体ニューロンの不応性が十分大きくなると、線条体全体の応答は固定された状態からカオス的あるいは周期的な応答状態へと変化し、特定の情報を出力できなくなる為、症状が改善される。また、PET により観察される症状改善に伴う線条体過活動の正常化は、線条体ニューロンの不応性の増大によるものとして説明される。

### 3.3 行動療法のモデル

本節では、カオスニューラルネットワークを用いて行動療法、特に患者が強迫行為、観念を起こさない様にする反応妨害法の治療効果、及び治療によって線条体の活動が抑制されることの説明を行う。

2章で述べた様に、図 2.3 の上側頭回及び下側頭回の連合野は、外界から受ける視覚、聴覚による感覚の認知に関わっていると考えられるので、行動療法により一時的に患者が強迫行為をやめている状況では、連合野から線条体への出力は、多様な外界の変化に依存した時変な情報になると考えることができる（強迫行為を行っている状況下では、連合野から出力される情報の多くも強迫行為に関連したものであろう）。一方、患者の脳内では、常時皮質－線条体－視床－皮質ループを通じて線条体から出た信号が再び線条体の入力刺激としてフィードバックされており、これら 2 つの信号が、共に線条体へ影響を与えている。

次節で詳述する様に、皮質－線条体－視床－皮質ループのフィードバック信号が強すぎる患者の場合には、連合野からの出力よりも、閉ループによるフィードバック信号の影響が強く、連合野からの出力は線条体の発火状態に影響を与えないと考えられる。しかし、閉ループの情報伝達が比較的弱い患者の場合には、行動療法による治療中に、連合野から出力される外界の変化に依存した時変な信号が線条体への主要な入力刺激となり、線条体へ影響を与えるものと考え、この状態を模擬する為、線条体への入力刺激  $v_i$  を次の様にランダム入力でモデル化する。

$$v_i(t) = \beta_r(2\sigma_{\pi}(t) - 1) \quad (3.31)$$

ここで、 $\sigma_{\pi}(t)$  は任意の時刻  $t$  で 1/2 の確率で 1 または 0 の値をとる確率変数、 $\beta_r (\geq 0)$  は入力刺激の大きさを決定するパラメータである。

時刻  $t$  におけるニューロン間の重み付け  $w_{ij}(t)$  が、コバリアンス則 (Stanton and Sejnowski 1989; Cruikshank and Weinberger 1996) に基づいて下の 2 式に従って変化するものと仮定する。但し、式中の  $\alpha_w$ 、 $K_w$  は  $\alpha_w > 0$ 、 $0 < K_w < 1$  を満たすパラメータである。

$$w_{ij\infty}(t) = \alpha_w(2x_i(t) - 1)(2x_j(t) - 1) \quad (3.32)$$

$$\begin{aligned} \Delta w_{ij}(t) &= w_{ij}(t+1) - w_{ij}(t) \\ &= K_w(w_{ij\infty}(t) - w_{ij}(t)) \end{aligned} \quad (3.33)$$

式(3.33)はニューロン間の重み付けが  $\infty$  または  $-\infty$  に発散しないことを保証する為のもので、 $w_{ij\infty}(t)$  が一定値  $w_{ij\infty}$  をとる時、 $w_{ij}$  の初期値  $w_{ij0}$  を用いて、

$$w_{ij}(t) = w_{ij\infty} - (1 - K_w)^t (w_{ij\infty} - w_{ij0}) \quad (3.34)$$

として  $w_{ij}(t)$  が求められる。これは  $w_{ij}(t)$  が漸近的に  $w_{ij\infty}$  に近づく事を示している。

線条体ニューロンのダイナミクスを、前節までと同様に式(3.1)、(3.2)によって記述して、式(3.1)、(3.2)、(3.31)~(3.33)を用いてシミュレーションを行った。但し、重み付け  $w_{ij}$  の初期値は、式(3.7)と同様、記憶情報  $x_i^s$  を用いて、

$$w_{ij0} = \sum_{s=1}^p a(2x_i^s - 1)(2x_j^s - 1) \quad (3.35)$$

として決定されているものとする。

実際の計算では、一定時間経過後の系の応答を調べる為、時間間隔  $T_1$  だけランダム入力を印可して重み付けを変化させた後、次の  $T_2$  の間、重み付けを固定し入力  $v_i = 0$  として系の応答を評価する（この時間を評価フェーズと呼ぶ）というサイクルを繰り返した。 $n$  サイクル目の評価フェーズにおける発火状態の平均変化量  $C_n$ 、平均発火率  $P_n$  を次式で定義する。

$$C_n = \frac{1}{T_2 - 1} \sum_{t=m}^{m+T_2-2} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |h(x_i(t+1)) - h(x_i(t))| \right\} \quad (3.36)$$

$$P_n = \frac{1}{T_2} \sum_{t=m}^{m+T_2-1} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t) \right\} \quad (3.37)$$

但し、 $t_n$  は  $n$  サイクル目の評価フェーズの開始時刻である。

さらに、次式の様に、時刻  $t_n$  における重み付けの絶対値の平均  $W_n$  を定義する。

$$W_n = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N |w_{ij}(t_n)| \quad (3.38)$$

$k=0.47$ 、 $a=0.04$ 、 $\varepsilon=0.015$ 、 $\theta=0.01$ 、 $\beta_r=2.5$ 、 $\alpha_w=0.35$ 、 $K_w=1.5e-4$ 、ニューロンの数  $N=100$ 、 $T_1=20$ 、 $T_2=1000$ 、初期状態での記憶情報を図 3.1 の(a)~(d)に示す4つのパターンとしてシミュレーションを行った。この時、初期状態では  $k$ 、 $a$  の値を図 3.5 と比較して分かる様に、系は記憶情報に固定されている。

$C_n$ 、 $P_n$ 、 $W_n$  の値をサイクル数  $n$  に対して表示したものを図 3.12 に示す。図から分かる様に、150 サイクルを過ぎると系は変動し始め、平均発火率は減少する。900 サイクルを過ぎて平均変化量  $C_n=0$  となっているのは、どのニューロンの発火状態も十分小さい状態に収束している為である。この変化は、図 3.12(c)から分かる様にニューロン間の重み付けが小さくなる為に生じるものである。

$\beta_r$  が十分大きく、発火状態が近似的に 1 または 0 の値をとる場合について、ランダム入力を与

え続けた場合の時刻  $t$  における個々の重み付け  $w_{ij}(t)$  の期待値  $\bar{w}_{ij}(t)$  及び分散  $V(w_{ij}(t))$  の解析解を求めると (Appendix A)、

$$\bar{w}_{ij}(t) = (1 - K_w)^t w_{ij0} \quad (3.39)$$

$$V(w_{ij}(t)) = \frac{\alpha_w^2 K_w \{1 - (1 - K_w)^{2t}\}}{2 - K_w} \quad (3.40)$$

となり、時刻  $t \rightarrow \infty$  の極限では、重み付けの期待値は 0 に、分散は  $\alpha_w^2 K_w / (2 - K_w)$  に収束する。

よって、 $K_w$  を十分小さくすることにより、重み付けの大きさを 0 に近づけることができる。

従って、行動療法の治療効果は、次の様に説明できる。行動療法により一時的に患者が強迫行為をやめている間に、上側頭回及び下側頭回の連合野から線条体に入力される時変な信号が、コバリアンス則に従って線条体ニューロン間の重み付けを弱めると、線条体の発火状態は記憶情報に固定した状態から時変な活動状態に変化する。この時、線条体は特定の情報を出力できない為、症状が改善される。また、重み付けが弱まることにより線条体の個々のニューロンへの入力刺激の総和が減少し、線条体の過活動が抑制される。

### 3.4 外科手術のモデル

強迫性障害患者に対する外科手術は、脳内の限定した部位に損傷を与える手法であり、視床から眼窩皮質への経路、眼窩皮質から線条体への経路、眼窩皮質、視床に損傷を与える手法は、線条体から出た情報が皮質－線条体－視床－皮質ループを経て線条体へフィードバックするのを抑制するものとして理解できる。

そこで、本節では、外科手術によりこの線条体から線条体へのフィードバック入力の強さが減少するものと考え、その時の影響についてカオスニューラルネットワークを用いて考察する。

強迫性障害患者の脳内では、線条体から出力される強迫症状に関連した情報が皮質－線条体－視床－皮質ループを循環していると仮定すると、閉ループを経て線条体へフィードバックされる信号の主要な成分は、線条体の出力と同じ情報であると考えられる。そこで、線条体への閉ループによるフィードバック信号を次式で記述する。

$$v_{if}(t) = \beta_f(2x_i(t) - 1) + \rho\beta_f \sum_{j=1}^N A_{ij}x_j(t) \quad (3.41)$$

ここで、 $v_{if}(t)$  は線条体の  $i$  番目のニューロンへの閉ループによるフィードバック入力、 $x_i(t)$  は線条体の  $i$  番目のニューロンの出力、 $\beta_f (\geq 0)$  は閉ループのフィードバックの強さを表すパラメータ、 $\rho (\geq 0)$  は後述する非自己フィードバック成分の大きさを表すパラメータ、 $A_{ij} (i=1,2,\dots,N, j=1,2,\dots,N)$  は  $i=j$  の時 0、 $i \neq j$  の時それぞれ独立で、平均 0、標準偏差 1 の正規分布に従う。

式(3.41)の右辺第 1 項は、線条体の出力と同じ情報が、再び線条体に入力されていることを意味し、 $i$  番目のニューロンの出力のフィードバックとして記述されている（この項を自己フィードバック成分と呼ぶ）。実際の脳内で、あるニューロンの出力が、閉ループを伝達された後、再び同じニューロンだけにフィードバックするとは考えにくく、他のニューロンにも何らかの影響を及ぼすと考えられる。そこで、 $i$  番目以外のニューロンの出力が  $i$  番目のニューロンにフィードバックする効果を右辺第 2 項により記述した（この項を非自己フィードバック成分と呼ぶ）。

線条体の  $N$  個のニューロンの内、半数のニューロンが発火し（ニューロンの出力 = 1）、残りのニューロンが発火していない（ニューロンの出力 = 0）状態を考えると、 $A_{ij}$  が正規分布であるので、式(3.41)の右辺第 2 項は平均 0、標準偏差  $\rho\beta_f\sqrt{N/2}$  の正規分布に従う。一方、右辺第 1 項の大きさはニューロンの発火状態により  $-\beta_f$  又は  $\beta_f$  の値をとる。フィードバック信号の主要な成分が、線条体の出力と同じ情報であるという上述の仮定より、第 2 項の大きさは第 1 項に比べて十分小さくしなければならず、 $\rho\beta_f\sqrt{N/2} \ll \beta_f$ 、すなわち  $\rho \ll \sqrt{2/N} = 0.14$  ( $N = 100$  より) で



ある。

図 2.3 において、上側頭回及び下側頭回の連合野からの出力と線条体から閉ループを通して伝達されるフィードバック信号がともに線条体に入力されているので、線条体の  $i$  番目のニューロンへの全入力  $v_i$  は、

$$v_i(t) = v_{fi}(t) + v_{ci}(t) \quad (3.42)$$

$$v_{ci}(t) = \beta_c(2\sigma_{ci}(t) - 1) \quad (3.43)$$

で表される。但し、 $v_{ci}(t)$  は線条体の  $i$  番目のニューロンへの入力の連合野からの成分で、入力の強さは  $\beta_c(\geq 0)$ 、パターン情報は  $\sigma_{ci}(t)$  (1 または 0 の値をとる) によって表される。

前節までと同様に、線条体のニューロンのダイナミクスを式(3.1)、(3.2)で記述し、線条体内部の記憶情報  $x_i^s$  は図 3.1(a)~(d)の 4 つのパターンとする。線条体ニューロン間の重み付けは式(3.7)で表し、時間に依らず一定とする。式(3.1)、(3.2)、(3.7)、(3.41)~(3.43)を用いてシミュレーションを行った。

以下の計算では全て、 $k=0.47$ 、 $a=0.04$ 、 $\varepsilon=0.015$ 、 $\theta=0.01$  の値を使用し、初期発火状態は記憶パターンの 1 つである図 3.1(a)の 'X' とする。これらは前節のシミュレーションと同じ値であり、外部入力  $v_i = 0$  の状態では、発火状態はパターン 'X' に固定されている。また  $\sigma_{ci}$  は、記憶情報と異なる図 3.1(e)のパターンに固定した。

発火状態と入力パターン  $\sigma_{ci}$  とのハミング距離の時間平均を  $\bar{D}_c$ 、記憶パターン 'X' ( $i$  番目の要素を  $x_i^1$  とする) とのハミング距離の時間平均を  $\bar{D}_s$  とすると、 $\bar{D}_c$ 、 $\bar{D}_s$  は次式で表される。

$$\bar{D}_c = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{t=0}^{n-1} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |h(x_i(t)) - \sigma_{ci}| \right\} \quad (3.44)$$

$$\bar{D}_s = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{t=0}^{n-1} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |h(x_i(t)) - x_i^1| \right\} \quad (3.45)$$

非自己フィードバック成分の大きさ  $\rho=0.01$  とする時、閉ループのフィードバックの強さ  $\beta_f$  が 0 及び 1 の場合について、連合野からの入力の強さ  $\beta_c$  を変化させて  $\bar{D}_c$ 、 $\bar{D}_s$  を算出した結果をそれぞれ図 3.13(a)、(b)に示す。図から分かる様に、どちらの場合も  $\beta_c$  が大きくなると、発火状態は記憶パターンから離れて、連合野からの入力パターンに近づこうとする。しかし、 $\beta_f=0$  の場合に比べ、 $\beta_f=1$  の場合には、発火状態が記憶パターンから離れるのに必要な  $\beta_c$  が大きくなる。

図 3.13 の様に、 $\beta_c$  が増加する時に発火状態が記憶パターンから離れ始める ( $\bar{D}_s=0$  から  $\bar{D}_s>0$ )

の状態に変化する)  $\beta_c$  の値を  $\beta_{cd}$  として定義する。 $\beta_f$  に対する  $\beta_{cd}$  の変化を調べた結果を図 3.14 に示す。図中の各線は、それぞれ  $\rho=0, 0.01, 0.02$  の場合に対応している。図より、 $\beta_{cd}$  は、フィードバックの強さ  $\beta_f$  と共に増加すること、非自己フィードバック成分の大きさ  $\rho$  により減少することが分かる。これは、記憶パターンが  $\beta_f$  の増加により安定化すること、 $\rho$  の増加により不安定化することを意味している。

非自己フィードバック成分は、式(3.41)から分かる様に、線条体の任意のニューロン間にランダム結合を構成する為、記憶パターンを不安定化する。 $\rho$  が増加する時、記憶パターンが不安定化するの、ランダム結合の影響が増加する為である。 $\beta_f$  が自己フィードバック成分を通じて記憶パターンの安定性を変化させる点については次節で説明する。

尚、 $\beta_f$  の増加と共に記憶パターンが安定化するには、非自己フィードバック成分が十分小さいという上述の仮定が必要である。 $\rho>0.07$  の場合のシミュレーションでは、非自己フィードバック成分によるランダム結合の影響が強すぎる為、 $\beta_f$  の増加と共に  $\beta_{cd}$  が減少したことを述べておく。

これらの結果より、外科手術の治療効果は次の様に述べる事ができる。皮質-線条体-視床-皮質ループ中に損傷を与えると、閉ループによる線条体へのフィードバックの効果が弱まる ( $\beta_f$  が減少する)。この時、線条体の記憶情報の安定性が弱められ、発火状態は強迫症状に関連した記憶情報から変化しやすくなるので、これは症状の緩和を意味する。

また、行動療法が効果を上げる為には、線条体の発火状態が連合野からの入力によって変化しなければならないが、閉ループによるフィードバックが連合野からの入力に比べて強すぎる場合 ( $\beta_f$  が大きすぎる場合) には、連合野からの入力によって発火状態が変化できない為、行動療法による治療が有効で無い。この場合には、外科手術によりフィードバックを弱めることにより、行動療法が有効になる可能性がある。

### 3.5 各種治療法の統一的説明

本節では、前節までの結果を統合し、強迫性障害の薬物療法、行動療法、外科手術の3つの治療法に関する統一的な説明を行う。

不応性の効果、皮質-線条体-視床-皮質ループによるフィードバックの効果を有する線条体のカオスニューラルネットワークモデルは、式(3.1)、(3.2)、(3.7)、(3.41)、(3.42)で  $\rho=0$ 、 $v_{ci}=0$  として整理することにより次式で記述できる。

$$x_i(t+1) = f\left(\sum_{j=1}^N w_{ij}x_j(t) - v_{ki}(t) + v_{fi}(t) - \theta\right) \quad (3.46)$$

$$f(y) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{y}{\varepsilon}\right)} \quad (3.47)$$

$$v_{ki}(t) = \sum_{d=0}^l k^{d+1} x_i(t-d) \quad (3.48)$$

$$v_{fi}(t) = \beta_f(2x_i(t) - 1) \quad (3.49)$$

$$w_{ij} = \sum_{s=1}^p a(2x_i^s - 1)(2x_j^s - 1) \quad (3.50)$$

ここで、式(3.46)、(3.47)は線条体の  $i$  番目のニューロンのダイナミクスを表し、ニューロンの持つ不応性の効果は式(3.48)の  $v_{ki}$  で、閉ループによるフィードバック入力は式(3.49)の  $v_{fi}$  で表されている。式(3.50)は記憶情報  $x_i^s$  を回路に記憶させる為の重み付けを表す式である。

$\bar{x} = [x_i]$ 、 $\bar{v}_k = [v_{ki}]$  とする時、エネルギー関数  $E$  を

$$E(\bar{x}, \bar{v}_k(t)) = E_w(\bar{x}) + E_k(\bar{x}, \bar{v}_k(t)) + E_f(\bar{x}) + E_0(\bar{x}) \quad (3.51)$$

$$E_w(\bar{x}) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} x_i x_j \quad (3.52)$$

$$E_k(\bar{x}, \bar{v}_k(t)) = \sum_{i=1}^N v_{ki}(t) x_i \quad (3.53)$$

$$E_f(\bar{x}) = -\beta_f \sum_{i=1}^N x_i (x_i - 1) \quad (3.54)$$

$$E_0(\bar{x}) = \sum_{i=1}^N \theta x_i + \varepsilon \sum_{i=1}^N \int_0^{x_i} \ln \frac{x}{1-x} dx \quad (3.55)$$

として定義すると、任意の時刻  $t$  において

$$E(\bar{x}(t+1), \bar{v}_k(t)) < E(\bar{x}(t), \bar{v}_k(t)) \quad (3.56)$$

が成立することが Chen and Aihara (1997)の結果を用いて導出できるので (Appendix B)、時刻  $t$  のエネルギー曲面において、エネルギーが減少する方向に  $\bar{x}(t+1)$  が移動するという意味で、 $E$  は時変なエネルギー関数として考えられる。ここで、 $E_w$ 、 $E_k$ 、 $E_f$  はエネルギー関数  $E$  を構成するエネルギーで、式(3.52)~(3.54)から分かる様に、 $E_w$  はニューロン間の重み付けに関するエネルギー、 $E_k$  はニューロンの不応性に関するエネルギー、 $E_f$  は皮質-線条体-視床-皮質ループによるフィードバックに関するエネルギーであり、各エネルギー関数の形状は、それぞれ  $w_{ij}$ 、 $k$ 、 $\beta_f$  に依存して決定される。

記憶情報が安定になるかどうかは、エネルギー関数  $E$  の記憶情報  $\bar{x}^s = [x_i^s]$  の近傍での安定性により決定されるが、 $E$  は  $E_w$ 、 $E_k$ 、 $E_f$  の線形和を含むので、これら 3 つの構成エネルギーの安定性が  $E$  の安定性に直接的に影響する。そこで、これら 3 つのエネルギーの記憶情報  $\bar{x}^s$  の近傍での安定性を調べる為、座標系  $(\xi_1^s, \xi_2^s, \dots, \xi_N^s)$  を、

$$\xi_i^s = -(2x_i^s - 1)x_i + x_i^s \quad (i=1, 2, \dots, N) \quad (3.57)$$

で定義する。全ての  $i$  について

$$x_i = x_i^s \Leftrightarrow \xi_i^s = 0 \quad (3.58)$$

$$\frac{d\xi_i^s}{dx_i} = -(2x_i^s - 1) = \begin{cases} -1 & (\text{if } x_i^s = 1) \\ 1 & (\text{if } x_i^s = 0) \end{cases} \quad (3.59)$$

が成立するので、座標系  $(\xi_1^s, \xi_2^s, \dots, \xi_N^s)$  は  $\bar{x} = \bar{x}^s$  を原点とし、空間  $S = \{(x_1, x_2, \dots, x_N) | 0 \leq x_i \leq 1; i=1, 2, \dots, N\}$  の内側を向く座標系である。よって、 $e$  を  $E_w$ 、 $E_k$ 、 $E_f$  のいずれかを

表すものとする、 $\bar{x} = \bar{x}^s$  で全ての  $i$  について  $\frac{\partial e}{\partial \xi_i^s} > 0$  が成立する時、 $e$  は  $\bar{x}^s$  で極小値をとり、 $\bar{x}^s$

の近傍で  $E$  を安定化する方向に作用する。逆に、 $\bar{x} = \bar{x}^s$  で、ある  $i$  について  $\frac{\partial e}{\partial \xi_i^s} < 0$  が成立する

時、 $e$  は  $\bar{x}^s$  で極小で無い為、 $\bar{x}^s$  の近傍で  $E$  を不安定化する方向に作用する (Appendix C に詳細を示す)。

$E_w$ 、 $E_k$ 、 $E_f$  のそれぞれについて、 $\bar{x} = \bar{x}^s$  での  $\xi_i^s$  に関する偏微分  $\frac{\partial E_w}{\partial \xi_i^s}$ 、 $\frac{\partial E_k}{\partial \xi_i^s}$ 、 $\frac{\partial E_f}{\partial \xi_i^s}$  を求め

ると (Appendix D)、 $E_w$  に関しては、全ての  $i$  について、

$$\frac{\partial E_w}{\partial \xi_i^s} = aN_+^s > 0 \quad (3.60)$$

が成立する。但し、 $N_+^s$  は  $s$  番目のパターンの中の 1 の要素の数、つまり  $N_+^s = \sum_{i=1}^N x_i^s$  である。式

(3.60)より、 $E_w$  は  $\bar{x}^s$  の近傍で系を安定化する方向に作用する。

$E_k$  に関しては、

$$\frac{\partial E_k}{\partial \xi_i^s} = -(2x_i^s - 1) \sum_{d=0}^l k^{d+1} x_i(t-d) \quad (3.61)$$

となるので、 $x_i^s = 1$  なる  $i'$  について、 $\frac{\partial E_k}{\partial \xi_{i'}^s} < 0$  となり、 $E_k$  は  $\bar{x}^s$  の近傍で系を不安定化する方向に作用する。

$E_f$  に関しては、全ての  $i$  について、

$$\frac{\partial E_f}{\partial \xi_i^s} = \beta_f > 0 \quad (3.62)$$

が成立し、 $E_f$  は  $\bar{x}^s$  の近傍で系を安定化する方向に作用する。

上記の結果をまとめると、 $E_w$ 、 $E_f$  は  $\bar{x} = \bar{x}^s$  の近傍で系を安定化する傾向を、 $E_k$  は逆に系を不安定化する傾向を持つ。

全エネルギーは  $E = E_w + E_k + E_f + E_0$  で表され、 $E_0$  はどの治療法でも変化しないと考えられるので、各治療法が線条体の記憶情報  $\bar{x}^s$  の安定性に及ぼす影響は下記のように述べる事ができる。

薬物療法では、不応性パラメータ  $k$  を大きくすることで  $E_k$  の影響を大きくし、記憶情報を不安定化している。行動療法では、ニューロン間の重み付け  $w_{ij}$  の絶対値を小さくすることで、 $E_w$  の影響を小さくし、記憶情報を不安定化している。外科手術では、閉ループのフィードバックの強さ  $\beta_f$  を小さくすることで、 $E_f$  の影響を小さくし、記憶情報を不安定化している。

従って、治療法により影響を受けるエネルギー関数はそれぞれ異なるが、全ての治療法の目的は、線条体の記憶情報を不安定化することで、線条体の発火状態が強迫症状に関連した記憶情報に固定されるのを防止することであると統一的に述べる事ができる。

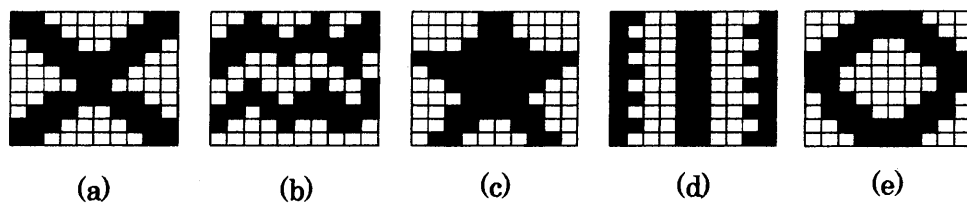


図 3.1 シミュレーションに用いたパターン

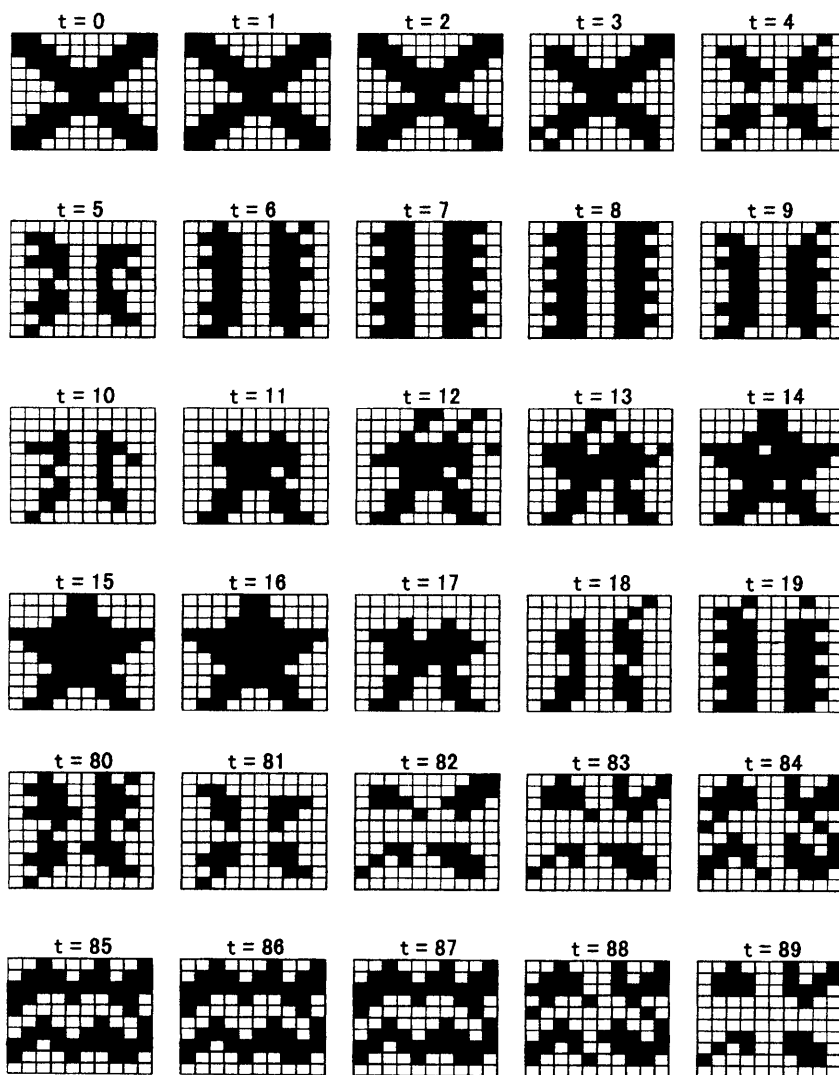


図 3.2 ニューラルネットワークのカオス応答の例

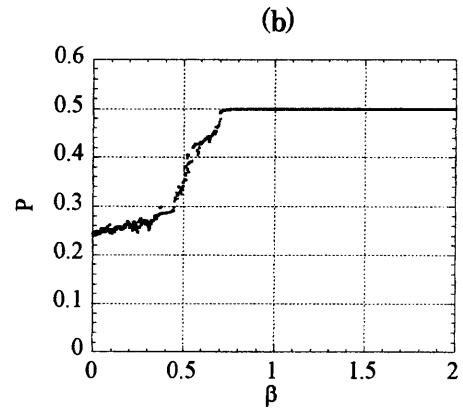
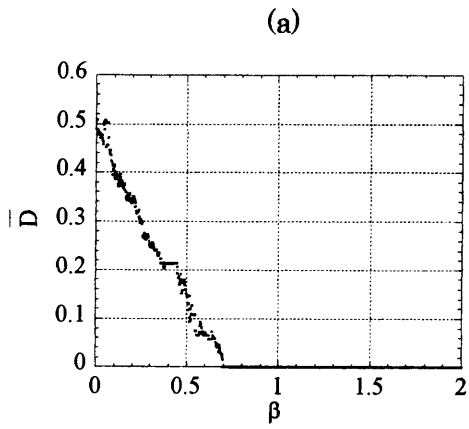


図 3.3 記憶パターンの1つを外部入力とした場合の系の応答

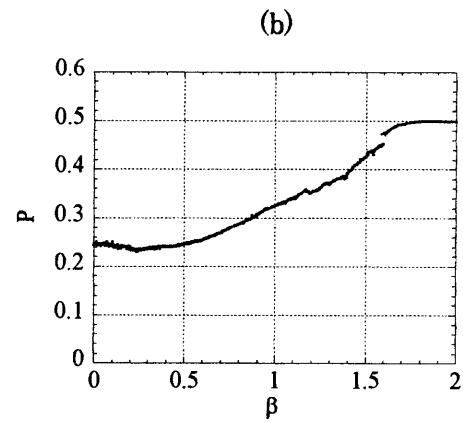
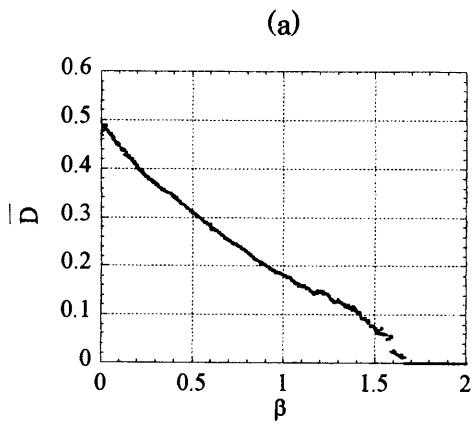


図 3.4 記憶パターンと異なるパターンを外部入力とした場合の系の応答

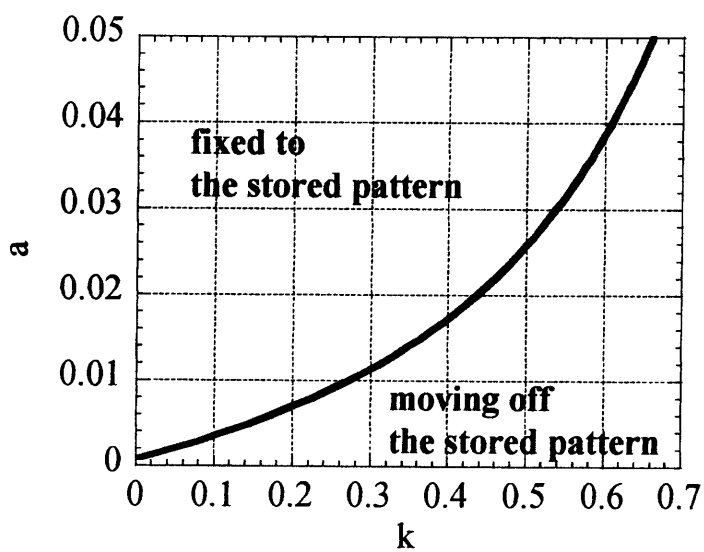


図 3.5 発火状態が記憶パターンに固定される、あるいは記憶パターンを離れて時変な活動状態になる不応性パラメータ  $k$  及び重み付けの強さ  $a$  の領域

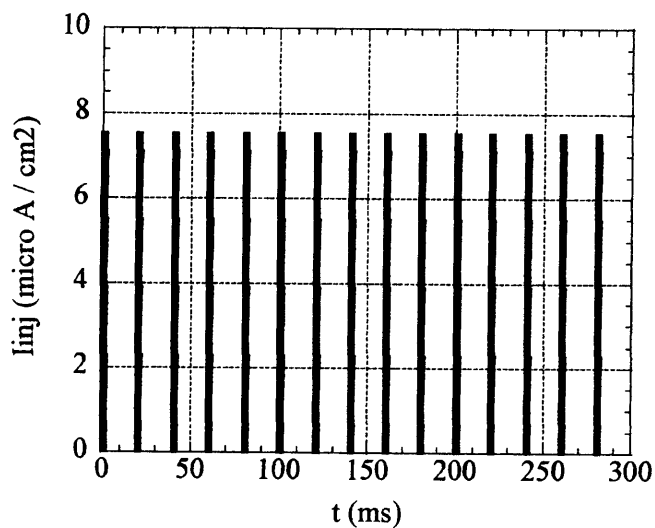
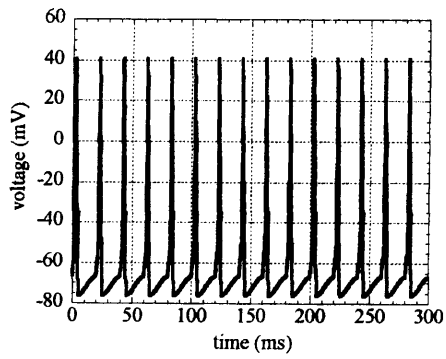
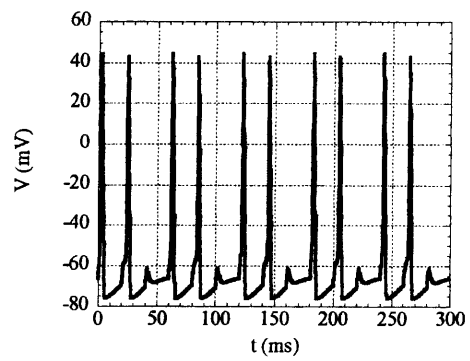


図 3.6 シミュレーションに用いた入力パルス電流

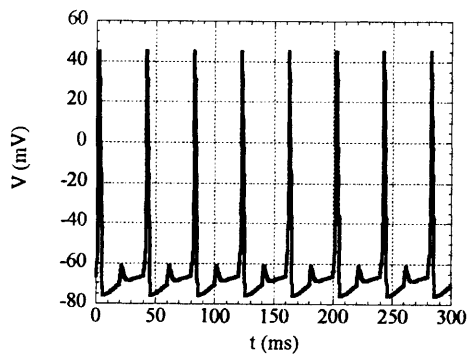




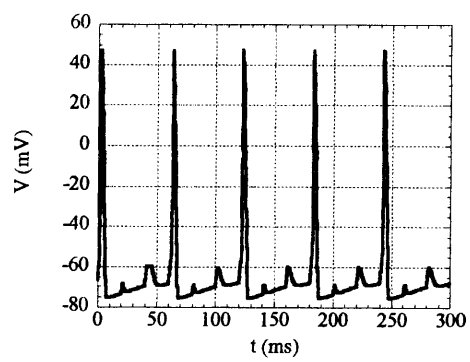
(a)



(b)



(c)



(d)

図 3.7  $K_n$  を変化させた時のホジキン-ハクスレイ方程式の応答  
 ( $K_n$  の値はそれぞれ(a) 1, (b) 1.7, (c) 2, (d) 5)

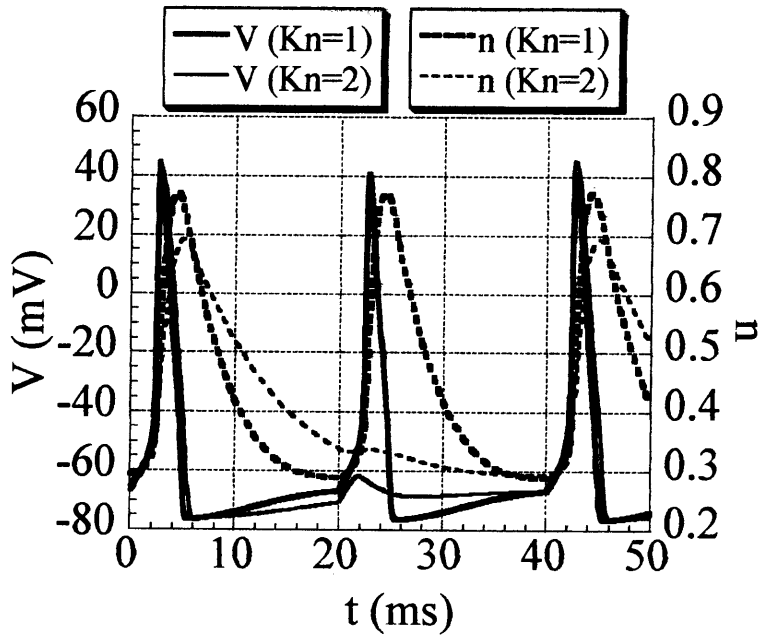


図 3.8  $K_n=1$  及び 2 の場合のホジキン-ハクスレイ方程式の応答の比較

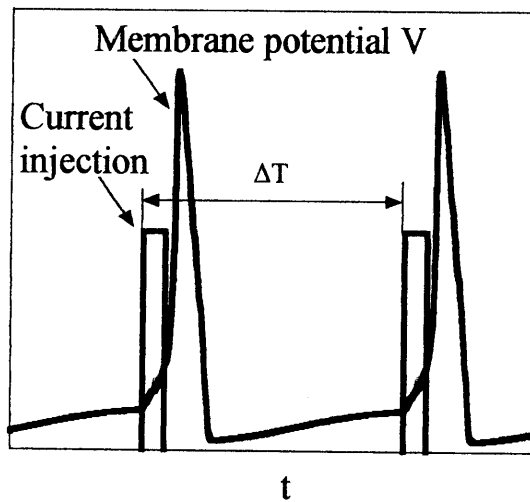


図 3.9 不応期  $\Delta T$  の定義

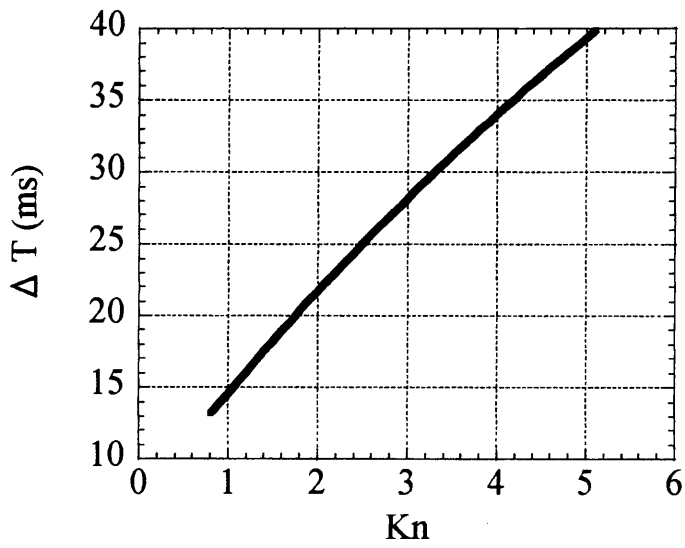


図 3.10  $\Delta T$  の  $K_n$  による変化

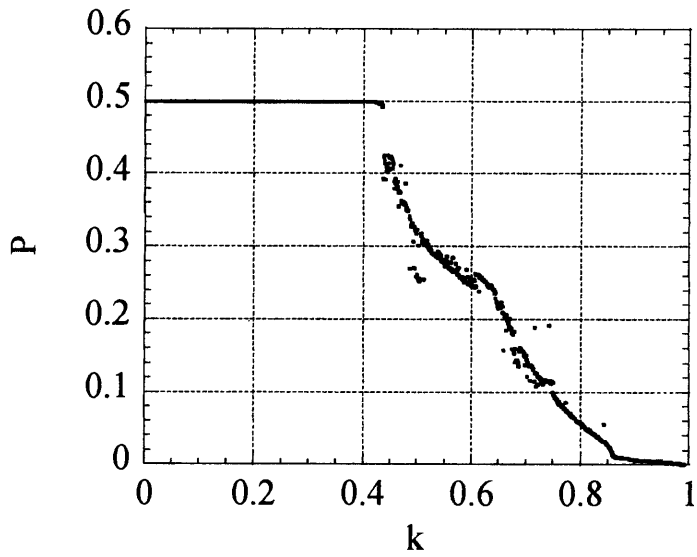
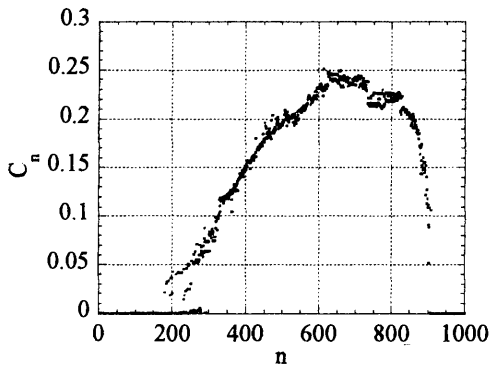
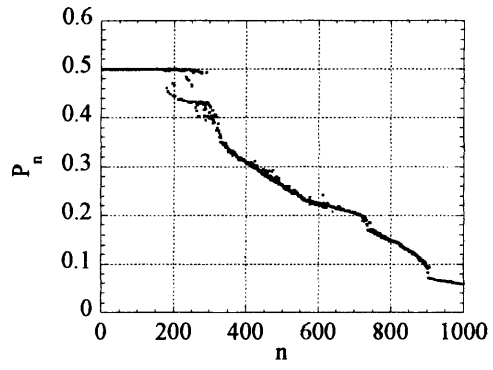


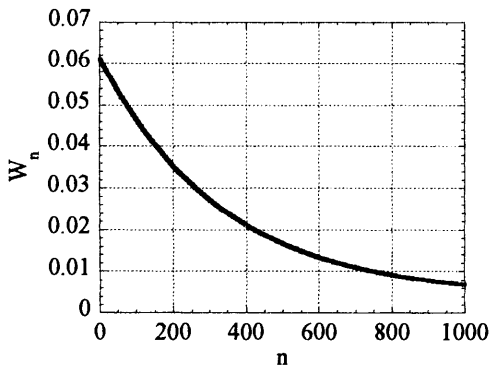
図 3.11 不応性パラメータ  $k$  による平均発火率の変化



(a)



(b)



(c)

図 3.12 平均変化量  $C_n$ 、平均発火率  $P_n$ 、重み付けの絶対値の平均  $W_n$  のサイクル数  $n$  による変化

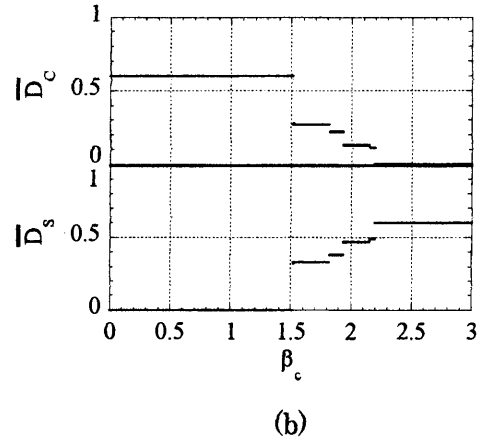
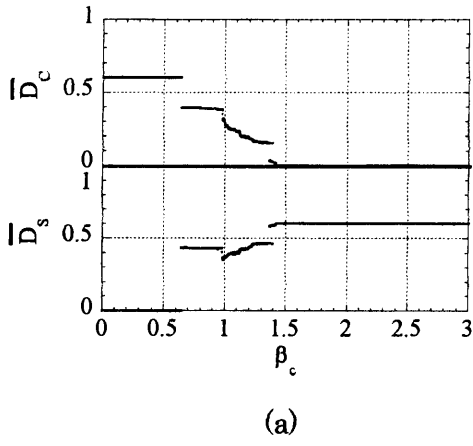


図 3.13  $\beta_c$  を変化させた時の  $\bar{D}_c$ 、 $\bar{D}_s$  の変化 ((a)  $\beta_f = 0$  の時、(b)  $\beta_f = 1$  の時)

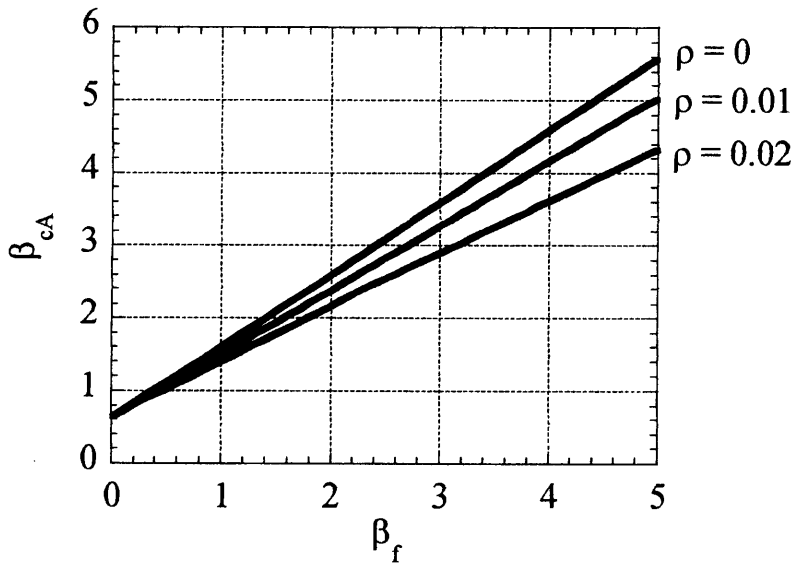


図 3.14  $\beta_f$  に対する  $\beta_{cA}$  の変化

## 第4章 結論

本論文では、強迫性障害の薬物療法、行動療法、外科手術の3つの治療法のメカニズムを同時に説明する為の数理モデルを、線条体をモデル化したカオスニューラルネットワークを用いて構築した。本数理モデルによる強迫性障害の病理、及び治療のメカニズムを下記にまとめる。

(1)線条体に強迫症状に関連する記憶情報（例：手洗い強迫患者の場合に“不潔”という概念）が保持されている。健常者の場合には、線条体への入力刺激が記憶情報に一致した場合（例：“手が汚い”という情報が入力された場合）にのみ線条体が強く発火し、皮質－線条体－視床－皮質ループを活性化させることにより、対応する行動（例：“手を洗う”）が引き起こされる。強迫性障害患者の場合には、線条体の発火状態が記憶情報に固定され、かつそれが皮質－線条体－視床－皮質ループを常時活性化することにより、強迫性障害特有の症状（例：“繰り返し手を洗う”）が引き起こされる。

(2)薬物療法の治療効果は、セロトニン再取り込み阻害薬が、縫線核からセロトニンによる投射を受ける、線条体ニューロンのカリウム電流の時定数増大を引き起こし、その影響によるニューロンの不応性の増加が、発火状態を記憶情報から変化させることによって生じる。また、ニューロンの不応性の増加は、個々のニューロンの活動を抑制し、線条体の過活動の正常化をも引き起こす。

(3)行動療法、特に反応妨害法の治療効果は、治療によって一時的に患者が強迫行為をやめている間に、上側頭回及び下側頭回の連合野から線条体に入力される、外界の変化に依存した時変な情報が、コバリアンス則に従って線条体ニューロン間の重み付けを弱め、発火状態を記憶情報に固定された状態から、時変な活動状態へと変化させることによって生じる。また、ニューロン間の重み付けの減少は、個々のニューロンへの入力刺激の総和を減少させる為、線条体の過活動の正常化をも引き起こす。

(4)外科手術の治療効果は、皮質－線条体－視床－皮質ループ中に損傷を与えることにより、閉ループによるフィードバックの効果が弱まると、線条体の記憶情報の安定性が減少し、発火状態が強迫症状に関連した記憶情報から変化しやすくなることで生じる。

(5)薬物療法、行動療法、外科手術の治療目的は、強迫症状に関連した線条体の記憶情報を不安定化し、発火状態が記憶情報に固定しない様にするということであると統一的に述べることができる。

## 第5章 考察

### 5.1 その他の説明可能な現象

本数理モデルから派生して説明できる現象について下記にまとめる。

#### (1)治療が有効で無い患者の存在について

強迫性障害患者の中でも、各々の治療法が有効に働く患者と、そうでない患者とがいることを、次の様に説明できる。3章で述べた様に、線条体内部の記憶情報の安定性は、ニューロンの不応性により安定性が減少する効果と、ニューロン間の重み付けが安定性を増加する効果と、皮質－線条体－視床－皮質ループのフィードバックが安定性を増加する効果の、3つの影響のバランスで決定される。従って、例えば薬物療法の有効性について考えた場合、ニューロン間の結合や閉ループによるフィードバックが強すぎる患者の場合には、薬物療法単独では効果が無い。この場合、薬物療法と行動療法の併用、あるいは外科手術の導入を検討する必要がある。尚、ドーパミン系が病理に関わっていることも示唆されており(Goodman et al. 1990; Stahl 1999)、ドーパミン系の治療が行われない為、症状が改善しない患者がいる可能性もあることを述べておく。

#### (2)治療後の再発について

1章で述べた様に、薬物療法が行動療法と比較して、一般に再発しやすいと考えられている点については、次の様に説明できる。薬物療法では、セロトニン再取り込み阻害薬が、線条体に投射されるセロトニン濃度を増加させることを通じて、ニューロンの不応性を増加させて効果を発揮しているが、薬物の投与を終了すれば、セロトニン濃度が再度治療前の状態に戻り、不応性増大の効果が消えてしまうものと考えられる。一方、行動療法では、ニューロン間の結合強度が治療により変化しており、この効果は、治療後にすぐに消えてしまうとは考えにくい。



## 5.2 検証方法

本数理モデルに関して検証を行う方法について、下記にまとめる。

### (1) 生体計測による方法

本数理モデルでは、強迫性障害の病理及び治療のメカニズムとして、患者の線条体の発火状態が(強迫症状に関連する)同じ情報に固定されていること、治療により症状が改善した場合には、線条体の発火状態が時変な状態になるという仮説を提案した。

ヒトの線条体の個々のニューロンの活動を、ms オーダーの十分短い時間分解能で計測できれば、その点に関して直接的な検証が可能であるが、現状ではその様な空間、時間分解能の共に優れた計測を無侵襲に行う方法はない。ms オーダーの神経活動を無侵襲に計測する方法としては、脳波、脳磁場計測があるが(神谷等 2000; 宮内等 1996)、相当数のニューロンの活動の総和が得られるのみであり、空間分解能が十分でない(神谷等 2000)。

今後、空間、時間分解能の共に十分優れた無侵襲計測法が確立された場合には、ヒトの線条体の活動を計測することにより、患者の場合には、特定のニューロンのみが常時活動する状態が、健常者の場合(あるいは治療が成功した場合)には、様々なニューロンが時変に活動する状態が観察できると、本モデルから予測できる。

また、外科手術のモデルより、患者の脳内では、皮質-線条体-視床-皮質ループを通して、強迫症状に関する情報が線条体に強くフィードバックされていると考えられる。この場合、閉ループに含まれる眼窩皮質等の活動状態も特定の状態に固定されている可能性があるかと予測できる。

一方、強迫性障害のモデルとなる動物を用いた場合には、直接電極を挿入するといった、脳の侵襲的な計測による検証が可能である。実際、一部のイヌ(ラブラドルレトリバー、ジャーマンシェパード等)に強迫性障害のモデルとなる病気が存在する(Rapoport 1991)。これは、ALD(Acral Lick Dermatitis)と呼ばれる、足首、かかとを過度になめ続ける病気で、重症の場合には、皮膚の移植さえ必要になる。症状が強迫行為と似ているのみでなく、代表的なセロトニン再取り込み阻害薬であるクロミプラミン、フルオキセチンが有効に作用する(Rapoport 1991)という点で、ALDに強迫性障害と類似したメカニズムが寄与している可能性は高い。この様に、強迫性障害のモデルとなる動物を用いれば、脳内各部に電極を挿入し活動状態を調べる等の方法により、上述の予測に関し検証が可能になる。

### (2) 試料(サンプル)を用いる方法

単一ニューロンあるいは脳切片を採取し、微小電極を用いた従来の電気生理学的方法、及び電

位変化を検知する色素(voltage-sensitive dye)を用いた光学的計測手法を用いることで、ニューロンの神経活動の計測を行うことが可能である (Tanifuji et al. 1996; Berghe et al. 2001; Schlosser et al. 1996)。電位変化を検知する色素を用いた計測手法とは、電位に依存して光学的特性が変わる色素を用いて、空間的に分布した多数のニューロンの活動電位を CCD カメラ等により同時計測する手法である(Tanifuji et al. 1996)。これらの手法を用いて、動物の線条体より採取した試料の電気的特性を調べることにより、a)セロトニンによりニューロンの不応性が増加すること(薬物療法モデル)、b)複数ニューロンをランダムに電気刺激することによりニューロン間の結合強度が減少すること(行動療法モデル)に関し、検証可能である。これらの影響が引き起こす空間的発火パターンの変化も同時に観察できる。

この方法では、脳が数百 $\mu$ mの薄いスライスに切り取られる為、ニューロンの3次元的な結合が完全には再現できないこと、切断によって損傷を受ける部分があること等に注意が必要であるが、様々な条件下での個々のニューロンの状態を容易に検出できる為、数理モデルから得られる予測と、実際のニューロンの観察結果が合致しない場合にも、実験条件やモデルを改善する方向性を提示できるという意味で、重要な検証手法である。

### (3)心理学的方法

本モデルでは、線条体の発火状態が強迫症状に関連する記憶情報に固定されることで、症状が引き起こされる。従って、複数の強迫対象を持つ患者の場合にも、ある時間での強迫対象は1つしか無く、同時に複数の対象に強迫的思考を持つことは無いと予測できる(例として、鍵の確認と、数に関する強迫(ドアを必ず4回ロックする等)の2つの強迫対象を持っている患者であっても、鍵が気になっている間は、数は気にならない)。このことは、強迫性障害患者に対し聞き取り調査を行うことで、あるいは2つの強迫対象を同時に与えた場合の患者の行動を調べるといった心理学的実験によって、検証可能であろう。

尚、Rapoport (1991)は、強迫性障害の心理学的な特異性について、“one or two thoughts or actions at any given time in OCD”(強迫性障害患者は、ある与えられた時間において1つあるいは2つの思考、行動しかできない)と述べているが、本モデルの予測は、この記述に類似したものである。

### 5.3 モデルの制限

本数理モデルで説明できない現象等、モデルの制限について下記にまとめる。また、これらの制限を解消する上で必要となる今後の研究課題についても述べる。

#### (1)ニューラルネットワークモデルについて

本モデルでは、カオスニューラルネットワークモデル(Aihara et al. 1990)を用いて、線条体のダイナミクスの変化を考察した。これは、このニューロンモデルが、不応性、しきい値特性といった現実のニューロンの持つ特性に基づいてモデル化されているという理由によるが、現実のニューロンの複雑な応答特性を模擬するには、未だ単純であると考えられる。また、ニューロン間の重み付けが本質的に対称になっている点も現実的とは考えにくい。今後、実際のニューロン及び神経回路の応答をより忠実に再現できるニューラルネットワークモデルの構築に関する研究が必要である。

#### (2)薬物療法モデルで用いたホジキン-ハクスレイ方程式について

薬物療法モデルでは、線条体ニューロンへ投射されるセロトニン濃度増加が、不応性増加を引き起こすことを、ホジキン-ハクスレイ方程式(Hodgkin and Huxley 1952a,b)を用いて説明した。

しかし、ニューロンの電気的特性は、神経系によって異なり (Levitan and Kaczmarek 2002; Frankenhaeuser and Huxley 1964)、ヤリイカ巨大軸索の電気応答を表すホジキン-ハクスレイ方程式によりヒトの線条体ニューロンの応答特性を議論している点は十分で無い。また、セロトニンがイオン電流に与える影響として、カリウム電流の時定数変化のみを扱っているが、過去の実験により、カリウムを含めた様々なイオン電流の大きさ、動特性が複雑に変化することが示唆されており (Velasco et al. 1998; White et al. 1994; Kirk et al. 1988; Critz et al. 1991)、今後、これらの点を考慮した検討を行う必要がある。

#### (3)治療効果の時間変化について

セロトニン再取り込み阻害薬を用いた薬物治療では、治療効果が治療開始から6~8週間程度遅れて序々に現れる (鈴木 2000) ことが分かっているが、この時間遅れは本モデルでは説明できない。

セロトニン再取り込み阻害薬はうつ病の治療にも用いられるが、うつ病の治療時にも効果が現れるのに、治療開始から数週間の時間遅れがある。これを説明する仮説として、セロトニン再取り込み阻害薬が、始めにセロトニン作動性ニューロンの細胞体及び樹状突起領域で作用し、神経

活動の長期的な変化を通じて、神経終末でのセロトニンの遊離を促進するプロセスが必要であることが示唆されている (Stahl 1999)。

セロトニン再取り込み阻害薬は、セロトニンを独自に生成することはできないので、標的部位に利用できるセロトニンが存在しない場合には直接的に作用しない。この場合、別の部位でのセロトニン濃度を上昇させて神経活動を変化させることで、標的部位でのセロトニンの遊離を促進した後、初めて効果的に働くことができる。

強迫性障害の薬物治療においても、この様な、多段階のプロセスが必要である可能性があり、治療効果の時間変化を数理モデルにより説明するには、脳内各部のセロトニン濃度変化を考慮したモデルを構成しなければならないであろう。

尚、行動療法の場合、症例により治療効果の時間変化は様々である (山上 1990, 1997)。医師と患者の対話が中心となって治療が進められる行動療法では、同じ薬物を定期的に与えることの可能な薬物療法と異なり、個々のケースにより具体的治療方針やその効果が大きく変わると考えられ、治療効果の時間変化に関する一般的な議論を行うのは困難である。

#### (4) ドーパミンの関与について

ドーパミン系を増強するアンフェタミンや L-DOPA が強迫症状を引き起こすことから、強迫性障害にドーパミンが関与していることが示唆されているが (Goodman et al. 1990; Stahl 1999)、この点について、本モデルでは説明できない。線条体は、縫線核からのセロトニンによる投射と、黒質からのドーパミンによる投射を共に受けており (Modell et al. 1989; Carpenter 1996)、これら 2 つの神経伝達物質の複合的な作用による線条体のニューロン及び神経回路のダイナミクスの変化について考察する必要がある。

#### (5) 行動療法におけるエキスポージャー法の役割について

行動療法において、患者を敢えて強迫症状を引き起こす不安刺激の存在下に置く必要性を示している、エキスポージャー法 (Marks 1997; 山上 1997) の役割が説明できていない。本モデルでは、コバリエンス則に従い、線条体ニューロン間の結合強度が弱まることで、行動療法の治療効果が引き起こされる。従って、考え得る仮説は、線条体のシナプス結合強度変化が不安刺激のもとで促進されるというものであるが、その証明には、線条体のシナプスの可塑性に関するさらなる研究が必要である。

#### (6) 帯状皮質の関与について

強迫性障害の外科手術において、帯状皮質、あるいは帯状皮質から線条体の経路に損傷を与え

る手法が存在する (Rapoport and Wise 1988)。また、患者の脳内を PET により観察することにより、帯状皮質の代謝活動が増加していることが分かっているが (Insel and Winslow 1992; Rapoport 1991)、これらの点については本モデルでは説明できない。今後、帯状皮質を含めたより包括的な数理モデルを構築する必要がある。

本論文により提案した数理モデルは、強迫性障害に関する各種の臨床データを、分散情報処理の概念を用いて統一的に説明するという、病理の解明に向けた新しいアプローチを与えるものである。将来の脳及びニューロンのモデリング技術の発展、さらなる臨床、実験データの統合によりモデルの信頼性が向上し、強迫性障害の病理の解明、治療への手助けとなることが期待される。

## 文 献

- Aihara K., Chaotic neural networks, in bifurcation phenomena in nonlinear systems and theory of dynamical systems, *World Scientific Singapore*, 143-161, 1990
- 合原一幸編著, ニューラルシステムにおけるカオス, 東京電機大学出版局, 1993
- Aihara K., Takabe T. and Toyoda M., Chaotic neural networks, *Physics Letters A*, **144**: 333-340, 1990
- Alexander G. E., DeLong M. R. and Strick P. L., Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex, *Ann. Rev. Neurosci.*, **9**:357-81, 1986
- Ball S. G., Baer L. and Otto M. W., Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioral treatment studies: a quantitative review, *Behav. Res. Ther.*, **34**:47-51, 1996
- Barr L. C., Goodman W. K., Price L. H., McDougle C. J. and Charney D. S., The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: Implications of pharmacologic challenge studies, *J Clin Psychiatry*, **53**: 17-28, 1992
- Berghe P. V., Bisschops R. and Tack J., Imaging of neuronal activity in the gut, *Current Opinion in Pharmacology*, **1**: 563-567, 2001
- Brown A. M., A methodology for simulating biological systems using Microsoft Excel, *Comput Methods Programs Biomed.*, **58**: 181-190, 1999
- Carpenter M. B. 著, 嶋井和世, 出浦滋之監訳, 神経解剖学(第4版), 廣川書店, 1996
- Chen L. and Aihara K., Chaos and asymptotical stability in discrete-time neural networks, *Physica D*, **104**: 286-325, 1997
- Critz S. D., Baxter D. A. and Byrne J. H., Modulatory effects of serotonin, FMRFamide, and myomodulin on the duration of action potentials, excitability, and membrane currents in tail sensory neurons of *Aplysia*, *J Neurophysiol.*, **66**: 1912-1926, 1991
- Cruikshank S. J. and Weinberger N. M., Evidence for the hebbian hypothesis in experience-dependent physiological plasticity of neocortex: a critical review, *Brain Res Brain Res Rev.*, **22**:191-228, 1996
- Dias R., Robbins T.W. and Roberts A.C., Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts, *Nature*, **380**: 69-72, 1996
- Drewe E. A., Go - no go learning after frontal lobe lesions in humans, *Cortex*, **11**:8-16, 1975
- Enright S. J. and Beech A. R., Reduced cognitive inhibition in obsessive-compulsive disorder, *Br J Clin Psychol*, **32**:67-74, 1993
- FitzGerald M. J. T. 著, 井出千束, 杉本哲夫, 車田正男訳, 神経解剖学, 西村書店, 1999
- Frankenhaeuser B. and Huxley A. F., The action potential in the myelinated nerve fibre of *xenopus laevis* as computed on the basis of voltage clamp data, *J. Physiol.*, **171**: 302-315, 1964
- Freeman A. 著, 遊佐安一郎監訳, 認知療法入門, 星和書店, 1989

- Glass L. and Mackey M. C., From clocks to chaos – the rhythms of life, Princeton university press, 1988.
- Goodman W. K., McDougle C. J., Price L. H., Riddle M. A., Pauls, D. L. and Leckman J. F., Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder?, *J. Clin. Psychiatry*, **51**: 36-43, 1990
- Graeff F. G., Guimaraes, F. S., Andrade T. G. C. S. and Deakin J. F. W., Role of 5-HT in stress, anxiety and depression, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **54**:129-141, 1996
- Grafstein B. and Forman D. S., Intracellular transport in neurons, *Physiological Reviews*, **60**:1167-1283, 1980
- Head D., Bolton D. and Hymas N, Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder, *Biol. Psychiatry*, **25**:929-937, 1989
- Hebb D. O., The organization of behavior, Willey, New York, 1949
- Hodgkin A. L. and Huxley A. F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, **117**: 500-544, 1952a
- Hodgkin A. L. and Huxley A. F., The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo, *J. Physiol.*, **116**:497-506, 1952b
- Hopfield J. J., Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**: 2554-2558, 1982
- Hopfield J. J., Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**:3088-3092, 1984
- Insel T. R., Neurobiology of obsessive compulsive disorder: a review, *Int Clin Psychopharmacol.*, **7**: 31-33, 1992a
- Insel T. R., Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder, *Arch Gen Psychiatry*, **49**: 739-744, 1992b
- Insel T. R. and Winslow J. T., Neurobiology of obsessive compulsive disorder, *Psychiatr Clin North Am.*, **15**: 813-824, 1992
- Jenike M. A., Hyman S., Baer L., Holland A., Minichello W. E., Buttolph L., Summergrad P., Seymour R. and Ricciardi J., A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: Implications for a serotonergic theory, *Am J Psychiatry*, **147**: 1209-1215, 1990
- 神谷暲, 井街宏, 上野照剛共著, 医用生体工学, 培風館, 2000
- Kirk M. D., Taussig R. and Scheller R. H., Egg-laying hormone, serotonin and cyclic nucleotide modulation of ionic currents in the identified motoneuron B16 of Aplysia, *J Neurosci.*, **8**: 1181-1193, 1988
- Lesch K. P., Hoh A., Schulte H. M., Osterheider M. and Muller T., Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder, *Psychopharmacology*, **105**: 415-420, 1991
- Levitan I. B. and Kaczmarek L. K., The Neuron – Cell and molecular biology, 3rd edition, Oxford

- University Press, New York, 2002
- Lindsay M., Crino R. and Andrews G., Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder, *British Journal of Psychiatry*, **171**: 135-139, 1997
- Linke R. and Schwegler H., Convergent and Complementary projections of the caudal paralaminar thalamic nuclei to rat temporal and insular cortex, *Cerebral Cortex*, **10**:753-771, 2000
- Marcus C. M. and Westervelt R. M., Dynamics of iterated-map neural networks, *Physical review A*, **40**:501-504, 1989
- Marks I., Behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder: a decade of progress, *Can J. Psychiatry*, **42**:1021-1027, 1997
- Matsumoto G., Aihara K., Hanyu Y., Takahashi N., Yoshizawa S. and Nagumo J., Chaos and phase locking in normal squid axons, *Physics Letters A*, **123**: 162-166, 1987
- McCormick D. A. and Bal T., Sensory gating mechanisms of the thalamus, *Current Opinion in Neurobiology*, **4**:550-556, 1994
- McCulloch W. S. and Pitts W., A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity, *Bull. Math. Biophysics*, **5**: 115-133, 1943
- McDougle C. J., Goodman W. K., Leckman J. F. and Price L. H., The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder, implications for treatment and pathogenesis, *Psychiatr Clin North Am.*, **16**:749-766, 1993
- Mindus P. and Jenike M. A., Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder, *Psychiatr Clin North Am.*, **15**: 921-938, 1992.
- 宮内哲, 佐々木由香, Putz B., 多喜乃亮介, 脳機能の可視化—ヒトの脳機能の非侵襲的測定—可視化情報, **16**: 11-20, 1996
- Modell J. G., Mountz J. M., Curtis G. C. and Greden J. F., Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder, *J Neuropsychiatry*, **1**: 27-36, 1989
- Murer M. G. and Pazo J. H., Behavioral responses induced by electrical stimulation of the caudate nucleus in freely moving cats, *Behavioural Brain Research*, **57**:9-19, 1993
- Murphy D. L., Zohar J., Benkelfat C., Pato M. T., Pigott T. A. and Insel T. R., Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder, *Br J Psychiatry*, **155**: 15-24, 1989
- Nakano K., Associatron – a model of associative memory, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, **SMC-2**: 380-388, 1972
- 中野 馨編著, ニューロコンピュータの基礎, コロナ社, 1990.
- 成田善弘著, 強迫症の臨床研究, 金剛出版, 1994
- Nicholls D. G.著, 青島 均訳, 神経情報伝達のメカニズム, シュプリンガー・フェアラーク東京, 1997



- Nicholls J. G., Martin A. R. and Wallace B. G. 著, 金子章道, 赤川公朗, 河村 悟, 渡辺修一訳, ニューロンから脳へ(第3版), 廣川書店, 1998.
- 小此木啓吾, 深津千賀子, 大野 裕編, 精神医学ハンドブック, 創元社, 1998
- Ownby R. L., Computational model of obsessive-compulsive disorder: examination of etiologic hypothesis and treatment strategies, *Depression and Anxiety*, **8**: 91-103, 1998
- Perse T. L., Gerist J. H., Jefferson J. W., Rosenfeld R. and Dar R., Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder, *Am J Psychiatry*, **144**: 1543-1548, 1987
- Rapoport J. L., Recent advances in obsessive-compulsive disorder, *Neuropsychopharmacology*, **5**: 1-10, 1991
- Rapoport J. L. and Wise S. P., Obsessive-compulsive disorder: Evidence for basal ganglia dysfunction, *Psychopharmacol Bull.*, **24**: 380-384, 1988
- Rapoport S. I., Integrated phylogeny of the primate brain, with special reference to humans and their diseases, *Brain Research Reviews*, **15**: 267-294, 1990
- Rauch S. L. and Jenike M. A., Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder, *Psychosomatics*, **34**: 20-32, 1993
- Roberts A. C. and Wallis J. D., Inhibitory control and affective processing in the prefrontal cortex: neuropsychological studies in the common marmoset, *Cerebral Cortex*, **10**: 252-262, 2000.
- Schlosser B., Rucker F., Hiendl R., Bruggencate G. T. and Sutor B., Spatial pattern of evoked synaptic excitation in the mouse neostriatum in vitro, *Exp. Brain Res.*, **112**: 452-461, 1996
- Stahl S. M. 著, 仙波純一訳, 精神薬理学エッセンシャルズー神経科学的基礎と応用, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1999
- Stanton P. K. and Sejnowski T. J., Associative long-term depression in the hippocampus induced by hebbian covariance, *Nature*, **339**: 215-218, 1989
- Stein D. J. and Ludik J., A neural network of obsessive-compulsive disorder: modelling cognitive disinhibition and neurotransmitter dysfunction, *Medical Hypotheses*, **55**: 168-176, 2000
- Stuss D. T., Kaplan E. F., Benson D. F., Weir W. S., Chiulli S. and Sarazin F. F., Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect, *J. of comparative and physiological psychology*, **96**:913-925, 1982
- 鈴木映二著, セロトニンと神経細胞・脳・薬物, 星和書店, 2000
- Takahashi N., Hanyu Y., Musha T., Kubo R. and Matsumoto G., Global bifurcation structure in periodically stimulated giant axons of squid, *Physica D*, **43**: 318-334, 1990
- Tanifuji M., Yamanaka A., Sunaba R., Terakawa S. and Toyama K., Optical responses evoked by white matter stimulation in rat visual cortical slices and their relation to neural activities, *Brain Research*, **738**: 83-95, 1996

- Tippin B. J. and Henn F. A., Modified leukotomy in the treatment of intractable obsessional neurosis, *Am J. Psychiatry*, **139**: pp.1601-1603, 1982
- 牛島定信編, 強迫の精神病理と治療, 金剛出版, 1997
- Velasco I., Beck E. J. and Covarrubias M., Receptor-coupled regulation of K<sup>+</sup> channel N-type inactivation, *Neurobiology*, **6**: 23-32, 1998
- Villablanca J. R. and Olmstead C. E., The striatum: a fine tuner of the brain, *Acta Neurobiol. Exp.*, **42**: 227-299, 1982
- Wamsley J. K., Byerley W. F., McCabe R. T., McConnell E. J., Dawson T. M. and Grosser B. I., Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis, *J. Clin psychiatry*, **48**:19-25, 1987
- White J. A., Baxter D. A. and Byrne J. H., Analysis of the modulation by serotonin of a voltage-dependent potassium current in sensory neurons of *Aplysia*, *Biophys J.*, **66**: 710-718, 1994
- 山上敏子著, 行動療法, 岩崎学術出版社, 1990
- 山上敏子著, 行動療法 2, 岩崎学術出版社, 1997
- Zohar J., Insel T. R., Zohar-Kadouch R. C., Hill J. L. and Murphy D. L., Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder, effects of chronic clomipramine treatment, *Arch Gen Psychiatry*, **45**: 167-172, 1988

## Appendix A

式(3.1)、(3.2)、(3.31)において、ランダム入力の強さ  $\beta_r$  が十分大きい時、ニューロンの発火状態  $x_i$  は外部入力  $v_i = \beta_r$  の時 1、 $v_i = -\beta_r$  の時 0 の値をとる。よって、 $p[X]$  を事象  $X$  が成立する確率を表すものとして定義すると、任意の  $i, j (i \neq j)$  について、次式が成立する。

$$p[w_{ij\infty}(t) = \alpha_w] = 0.5 \quad (\text{A.1})$$

$$p[w_{ij\infty}(t) = -\alpha_w] = 0.5 \quad (\text{A.2})$$

式(3.33)は、

$$w_{ij}(t+1) = K_w w_{ij\infty}(t) + (1 - K_w) w_{ij}(t) \quad (\text{A.3})$$

と書き直せるので、時刻  $t=1$  における重み付け  $w_{ij}(1)$  について、次式が成立する。

$$p[w_{ij}(1) = K_w \alpha_w + (1 - K_w) w_{ij0}] = 0.5 \quad (\text{A.4})$$

$$p[w_{ij}(1) = -K_w \alpha_w + (1 - K_w) w_{ij0}] = 0.5 \quad (\text{A.5})$$

これらをまとめて、

$$p[w_{ij}(1) = \phi_0 K_w \alpha_w + (1 - K_w) w_{ij0}] = 0.5 \quad (\text{A.6})$$

$$\phi_0 = 1, -1 \quad (\text{A.7})$$

と記述する。

さらに、 $w_{ij}(2)$  について、 $\phi_0 = 1, -1$  のいずれの場合にも、

$$p[w_{ij}(2) = K_w \alpha_w + (1 - K_w) \{ \phi_0 K_w \alpha_w + (1 - K_w) w_{ij0} \}] = 1/2^2 \quad (\text{A.8})$$

$$p[w_{ij}(2) = -K_w \alpha_w + (1 - K_w) \{ \phi_0 K_w \alpha_w + (1 - K_w) w_{ij0} \}] = 1/2^2 \quad (\text{A.9})$$

が成立するので、これらをまとめて、

$$\begin{aligned} p[w_{ij}(2) = \phi_1 K_w \alpha_w + (1 - K_w) \{ \phi_0 K_w \alpha_w + (1 - K_w) w_{ij0} \}] \\ = 1/2^2 \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

$$\phi_0, \phi_1 = 1, -1 \quad (\text{A.11})$$

と記述する。

この操作を繰り返すと、時刻  $t$  における重み付け  $w_{ij}(t)$  について、

$$\begin{aligned} p[w_{ij}(t) = \{ \phi_{t-1} + \phi_{t-2}(1 - K_w) + \cdots + \phi_0(1 - K_w)^{t-1} \} K_w \alpha_w \\ + (1 - K_w)^t w_{ij0}] = 1/2^t \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

$$\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1} = 1, -1 \quad (\text{A.13})$$

として記述できる。

式(A.12)において、 $\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}$ の順番を変えても良いので、 $k_w \equiv 1 - K_w$ を用いて、

$$p[w_{ij}(t) = (\phi_0 + \phi_1 k_w + \dots + \phi_{t-1} k_w^{t-1})(1 - k_w)\alpha_w + k_w^t w_{ij0}] = 1/2' \quad (\text{A.14})$$

と変形できる。

$w_{ij}(t)$ の期待値 $\bar{w}_{ij}(t)$ は

$$\bar{w}_{ij}(t) = \sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} [ \{ (\phi_0 + \phi_1 k_w + \dots + \phi_{t-1} k_w^{t-1})(1 - k_w)\alpha_w + k_w^t w_{ij0} \} / 2' ] \quad (\text{A.15})$$

と書き表されるが、

$$\sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} (\phi_0 + \phi_1 k_w + \dots + \phi_{t-1} k_w^{t-1}) = 0 \quad (\text{A.16})$$

が成立するので、

$$\begin{aligned} \bar{w}_{ij}(t) &= \sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} (k_w^t w_{ij0}) / 2' \\ &= k_w^t w_{ij0} \\ &= (1 - K_w)^t w_{ij0} \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

となる。

$w_{ij}(t)$ の分散 $V(w_{ij}(t))$ は、

$$\begin{aligned} V(w_{ij}(t)) &= E[(w_{ij}(t) - \bar{w}_{ij}(t))^2] \\ &= \sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} \{ (\phi_0 + \phi_1 k_w + \dots + \phi_{t-1} k_w^{t-1})^2 (1 - k_w)^2 \alpha_w^2 / 2' \} \end{aligned} \quad (\text{A.18})$$

と表される。但し、 $E[X]$ は事象 $X$ のとり期待値である。任意の $m, l (m \neq l)$ について、

$$\sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} \phi_m \phi_l = 0 \quad (\text{A.19})$$

となるので、

$$\sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} \{ (\phi_0 + \phi_1 k_w + \dots + \phi_{t-1} k_w^{t-1})^2$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{t-1}} \sum_{i=0}^{t-1} \phi_i^2 k_w^{2i} \\
&= \frac{2^t (1 - k_w^{2t})}{1 - k_w^2}
\end{aligned} \tag{A.20}$$

が成立する。よって、

$$\begin{aligned}
V(w_{ij}(t)) &= \frac{\alpha_w^2 (1 - k_w)^2 (1 - k_w^{2t})}{1 - k_w^2} \\
&= \frac{\alpha_w^2 (1 - k_w)(1 - k_w^{2t})}{1 + k_w} \\
&= \frac{\alpha_w^2 K_w \{1 - (1 - K_w)^{2t}\}}{2 - K_w}
\end{aligned} \tag{A.21}$$

となる。

## Appendix B

Chen and Aihara(1997)の TCNN(transiently chaotic neural networks)

$$x_i(t) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{y_i(t)}{\varepsilon}\right)} \quad (\text{B.1})$$

$$y_i(t+1) = Ky_i(t) + \sum_{j=1}^N T_{ij}x_j(t) + a_i - T_{ii}(t)a_{0i} \quad (\text{B.2})$$

において  $K = 0$ 、 $a_{0i} = 0$  の場合を考えることにより、

$$x_i(t+1) = f\left(\sum_{j=1}^N T_{ij}x_j(t) + a_i\right) \quad (\text{B.3})$$

$$f(y) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{y}{\varepsilon}\right)} \quad (\text{B.4})$$

で表される系は、 $T = [T_{ij}]$  が対称行列でかつ準正定の時( $T$  の固有値の最小値  $\lambda_{\min} \geq 0$ )、エネルギー関数

$$E(\bar{x}) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N T_{ij}x_i x_j - \sum_{i=1}^N a_i x_i + \varepsilon \sum_{i=1}^N \int_0^{x_i} \ln \frac{x}{1-x} dx \quad (\text{B.5})$$

を定義すると、 $E(\bar{x}(t))$  が空間  $S = \{(x_1, x_2, \dots, x_N) | 0 \leq x_i \leq 1; i=1, 2, \dots, N\}$  における極小値で無い場合常に、

$$E(\bar{x}(t+1)) < E(\bar{x}(t)) \quad (\text{B.6})$$

が成立し、 $E$  の値は時刻  $t$  と共に減少し、 $E$  を極小とする点に  $\bar{x}$  は収束する。

$a_i$  が時変な場合 ( $a_i = a_i(t)$ ) にも、 $\bar{a}(t) = [a_i(t)]$  とする時、

$$E(\bar{x}, \bar{a}(t)) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N T_{ij}x_i x_j - \sum_{i=1}^N a_i(t)x_i + \varepsilon \sum_{i=1}^N \int_0^{x_i} \ln \frac{x}{1-x} dx \quad (\text{B.7})$$

を定義すると、 $E(\bar{x}(t), \bar{a}(t))$  が極小で無い場合、

$$E(\bar{x}(t+1), \bar{a}(t)) < E(\bar{x}(t), \bar{a}(t)) \quad (\text{B.8})$$

が成立するので、任意の時刻  $t$  でのエネルギー曲面において、エネルギーが減少する方向に  $\bar{x}(t+1)$  は移動するという意味で、 $E(\bar{x}, \bar{a}(t))$  は時変なエネルギーとして考えられる。

本文中式(3.46)で与えられる系

$$x_i(t+1) = f\left(\sum_{j=1}^N w_{ij} x_j(t) - v_{ki}(t) + v_{fi}(t) - \theta\right) \quad (\text{B.9})$$

は、

$$w'_{ij} = \begin{cases} w_{ii} + 2\beta_f & (\text{if } i = j) \\ w_{ij} & (\text{if } i \neq j) \end{cases} \quad (\text{B.10})$$

$$\theta' = \theta + \beta_f \quad (\text{B.11})$$

なる変数  $w'_{ij}$ 、 $\theta'$  を用いると、

$$x_i(t+1) = f\left(\sum_{j=1}^N w'_{ij} x_j(t) - v_{ki}(t) - \theta'\right) \quad (\text{B.12})$$

と書き直すことができる。  $z_i (i=1,2,\dots,N)$  を任意の実数とする時、

$$\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w'_{ij} z_i z_j = \sum_{s=1}^p a \left( \sum_{i=1}^N (2x_i^s - 1) z_i \right)^2 + 2\beta_f \sum_{i=1}^N z_i^2 \geq 0 \quad (\text{B.13})$$

が成立し、 $W' = [w'_{ij}]$  は対称行列でかつ準正定であるので、 $\vec{v}_k = [v_{ki}]$  を用いて、

$$\begin{aligned} E(\vec{x}, \vec{v}_k(t)) &= -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w'_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^N v_{ki}(t) x_i \\ &\quad + \sum_{i=1}^N \theta' x_i + \varepsilon \sum_{i=1}^N \int_0^{x_i} \ln \frac{x}{1-x} dx \end{aligned} \quad (\text{B.14})$$

とすると、式(B.8)と同様に次式が成立し、 $E$  は時変なエネルギー関数として考えることができる。

$$E(\vec{x}(t+1), \vec{v}_k(t)) < E(\vec{x}(t), \vec{v}_k(t)) \quad (\text{B.15})$$

式(B.14)は、式(B.10)、(B.11)を用いると、次式の様に書き表される。

$$E(\vec{x}, \vec{v}_k(t)) = E_w(\vec{x}) + E_k(\vec{x}, \vec{v}_k(t)) + E_f(\vec{x}) + E_0(\vec{x}) \quad (\text{B.16})$$

$$E_w(\vec{x}) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} x_i x_j \quad (\text{B.17})$$

$$E_k(\vec{x}, \vec{v}_k(t)) = \sum_{i=1}^N v_{ki}(t) x_i \quad (\text{B.18})$$

$$E_f(\vec{x}) = -\beta_f \sum_{i=1}^N x_i (x_i - 1) \quad (\text{B.19})$$

$$E_0(\vec{x}) = \sum_{i=1}^N \theta x_i + \varepsilon \sum_{i=1}^N \int_0^{x_i} \ln \frac{x}{1-x} dx \quad (\text{B.20})$$

## Appendix C

$\bar{x} = \bar{x}^s$  の近傍で、 $e(\bar{x})$  について、

$$\begin{aligned} e(\bar{x}) &= e(\bar{x}^s) + \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial e}{\partial x_i} \right)_{\bar{x}=\bar{x}^s} (x_i - x_i^s) \\ &= e(\bar{x}^s) + \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial e}{\partial \xi_i^s} \right)_{\bar{x}=\bar{x}^s} (2x_i^s - 1)(x_i^s - x_i) \end{aligned} \quad (\text{C.1})$$

が成立する。また、 $S = \{(x_1, x_2, \dots, x_N) | 0 \leq x_i \leq 1; i=1, 2, \dots, N\}$ 、 $\bar{x} \in S$  の時、全ての  $i$  について、

$$(2x_i^s - 1)(x_i^s - x_i) \geq 0 \quad (\text{C.2})$$

であり、等号は  $\bar{x} = \bar{x}^s$  の時のみ成り立つ。

よって、 $\bar{x} = \bar{x}^s$  で全ての  $i$  について  $\frac{\partial e}{\partial \xi_i^s} > 0$  が成立する時、式(C.1)、(C.2)より  $\bar{x}^s$  の近傍で、任

意の  $\bar{x} (\neq \bar{x}^s)$  に対して、

$$e(\bar{x}) > e(\bar{x}^s) \quad (\text{C.3})$$

が成立し、 $e(\bar{x})$  は  $\bar{x}^s$  で極小値をとり  $\bar{x}^s$  を安定化する。

一方、ある  $i'$  について  $\frac{\partial e}{\partial \xi_{i'}^s} < 0$  が成立する時、 $b > 0$  を用いて、

$$x_i = \begin{cases} x_{i'}^s - b(2x_{i'}^s - 1) & (\text{if } i = i') \\ x_i^s & (\text{if } i \neq i') \end{cases} \quad (\text{C.4})$$

とすると、

$$e(\bar{x}) = e(\bar{x}^s) + \frac{\partial e}{\partial \xi_{i'}^s} b < e(\bar{x}^s) \quad (\text{C.5})$$

となるので、 $e(\bar{x})$  は  $\bar{x}^s$  において極小で無い為、 $\bar{x}^s$  を不安定化する。



## Appendix D

$E_w$  に関しては、

$$E_w = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} x_i x_j \quad (D.1)$$

$$w_{ij} = \sum_{s=1}^p a(2x_i^s - 1)(2x_j^s - 1) \quad (D.2)$$

より、

$$\frac{\partial E_w}{\partial x_i} = -\sum_{s=1}^p a \left[ \sum_{i=1}^N (2x_i^s - 1)x_i \right] (2x_i^s - 1) \quad (D.3)$$

が求められる。 $\bar{x} = \bar{x}^s$  の時、

$$\frac{\partial E_w}{\partial x_i} = -\sum_{s=1}^p a \left[ \sum_{i=1}^N (2x_i^{s'} - 1)x_i^{s'} \right] (2x_i^{s'} - 1) \quad (D.4)$$

となる。

$s' = s$  の時、上式の[ ]内は次式で表される。

$$\sum_{i=1}^N (2x_i^s - 1)x_i^s = N_+^s \quad (D.5)$$

但し、 $N_+^s$  は  $s$  番目の記憶パターンの中の 1 の要素の数、つまり

$$N_+^s = \sum_{i=1}^N x_i^s \quad (D.6)$$

である。

一方、 $s' \neq s$  の時、 $x_i^s$  と  $x_i^{s'}$  が独立に決定されていれば、 $N$  が十分大きい時、一般に、

$$\sum_{i=1}^N (2x_i^{s'} - 1)x_i^s \ll \sum_{i=1}^N x_i^s = N_+^s \quad (D.7)$$

が成立する。よって、式(D.4)において、[ ]内の値は、 $s' \neq s$  の時、 $s' = s$  の場合に比べて無視できるので、近似的に、

$$\frac{\partial E_w}{\partial x_i} = -aN_+^s(2x_i^s - 1) \quad (D.8)$$

が成立する。この時、

$$\frac{\partial E_w}{\partial \xi_i^s} = \frac{\partial E_w}{\partial x_i} \frac{\partial x_i}{\partial \xi_i^s} = aN_+^s \quad (\text{D.9})$$

となる。

$E_k$  に関しては、

$$E_k = \sum_{i=1}^N v_{ki}(t) x_i \quad (\text{D.10})$$

より、

$$\begin{aligned} \frac{\partial E_k}{\partial x_i} &= v_{ki}(t) \\ &= \sum_{d=0}^l k^{d+1} x_i(t-d) \end{aligned} \quad (\text{D.11})$$

よって、

$$\begin{aligned} \frac{\partial E_k}{\partial \xi_i^s} &= \frac{\partial E_k}{\partial x_i} \frac{\partial x_i}{\partial \xi_i^s} \\ &= -(2x_i^s - 1) \sum_{d=0}^l k^{d+1} x_i(t-d) \end{aligned} \quad (\text{D.12})$$

$E_f$  に関しては、

$$E_f = -\beta_f \sum_{i=1}^N x_i(x_i - 1) \quad (\text{D.13})$$

より、

$$\frac{\partial E_f}{\partial x_i} = -\beta_f(2x_i - 1) \quad (\text{D.14})$$

よって、

$$\begin{aligned} \frac{\partial E_f}{\partial \xi_i^s} &= \frac{\partial E_f}{\partial x_i} \frac{\partial x_i}{\partial \xi_i^s} \\ &= \beta_f(2x_i - 1)(2x_i^s - 1) \end{aligned} \quad (\text{D.15})$$

$\bar{x} = \bar{x}^s$  の時、

$$\frac{\partial E_f}{\partial \xi_i^s} = \beta_f \quad (\text{D.16})$$

となる。