

生理心理学におけるパラダイム・シフト

宮内 哲 (関西医科大学生理学講座)

Paradigm Shifts in the Field of Psychophysiology

Satoru MIYAUCHI (*Department of Physiology, Kansai Medical University*)

The following three findings are explained through a look back on my life as a researcher: 1) slow oscillation found by Steriade; 2) default mode network found by Raichle; 3) electroencephalogram found by Berger. After initial questions about the authenticity of these findings, all have resulted in real paradigm shifts in the field of psychophysiology.

Key words: slow oscillation, down state, default mode network, EEG, K-complex

【要 約】 生理心理学における三つの発見, 1) Steriadeによる slow oscillation, 2) Raichleによる default mode network, 3) Bergerによる脳波について解説した。そのどれもが最初はその信憑性に疑問を持たれたが, 生理心理学分野でのパラダイム・シフトを引き起こした。

はじめに

40年近く前のことです。1983年につくばの製品科学研究所で第一回日本生理心理学会が開催されました。シンポジウムで、修士論文で行った睡眠紡錘波 (sleep spindle) と K-complex に関する研究を発表しました (宮内, 1981)。そのシンポジウムの座長が、昨年亡くなられた関西学院大学名誉教授の宮田洋先生でした。私にとっては初めてのシンポジウムでの発表で緊張していました。シンポジウムが始まる直前に宮田先生が、私と、同じくシンポジストで、宮田先生が指導教授だった石原金由氏 (ノートルダム清心女子大名誉教授) を手招きされ、「落ち着いて、ゆっくり話さない」と言われ、その後は不思議に落ち着きました。当時、事実上の指導教授がいなかった私は、「指

導教授というのは、かくもありがたいものなのか」と思ったことを今でもよく覚えています。

K-complex と slow oscillation

なぜ冒頭で40年前のシンポジウムでのエピソードを取り上げたかと言うと、シンポジウムで発表した sleep spindle と K-complex に関する修士論文の実験を行っている時に気づいたことが、後に研究者としての最大の後悔につながったからです。当時、sleep spindle の出現時には感覚入力抑制され、浅い NREM 睡眠時に sleep spindle が頻繁に出現することによって環境からの感覚刺激による覚醒を防いで徐波睡眠への進行を促進する機能があるという仮説がありました。この仮説を検証するために、一年がかりでワンボードマイ

2022.7.21 受稿, 2022.8.19 受理, 2022.8.27 J-STAGE 早期公開, doi: 10.5674/jjppp.2203si

連絡者及び連絡先: 〒651-2492 神戸市西区岩岡町岩岡588-2 情報通信研究機構未来ICT研究所脳情報工学研究室 宮内 哲
E-mail: kurosm@gmail.com

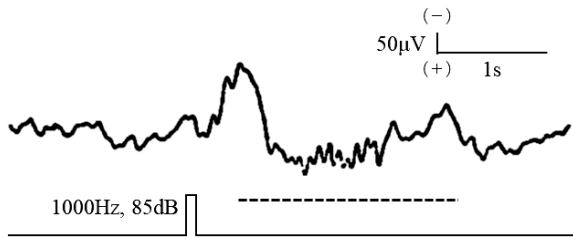


Figure 1. 1000 Hz, 85 dBの聴覚刺激で出現したK-complexとK-complexの後期陽性成分(破線部)。単極導出, Czより時定数0.3で記録(宮内, 1981)。

コンにADコンバーターや自作のバンドパス回路, 積分回路を接続して, アセンブラでプログラムを書いてsleep spindleをリアルタイムで検出するシステムを作りました(宮内・多喜乃, 1984)。そして終夜睡眠でsleep spindleの出現中と出現していない時に聴覚刺激を呈示して, K-complexの誘発率と加算平均誘発電位の振幅・潜時を比較しました。

その実験をしている時に気がついたのが, 「睡眠の教科書には, 徐波睡眠時に0.5~2 Hzの高振幅デルタ波が出現すると書かれているが, K-complexの後期陽性成分はもっと遅いのではないか?」ということです(Figure 1)。試しに時定数0.3 (high-pass filterで0.53 Hz)で記録していた脳波を時定数1.0 (high-pass filterで0.16 Hz)で記録したところ, 遅い陽性成分がさらにはっきりしてきました。どう見ても0.5 Hz以下の周波数です。しかし, いくら文献を調べても, 当時ではんかんの大発作時に脳波の直流成分が変化するという論文以外は, 健常者の頭皮脳波でデルタ波より遅い脳波が出現するという論文はありませんでした(池田, 2015; Kovac et al., 2018)。しばらくするうちに, 特にこれと言った根拠もなく「誰も報告していないのだから, きっと意味の無い成分なのだろう」と考え, 忘れてしまいました。

それから十年以上が経ち, 1990年代前半にSteriade (1924—2006)らのslow oscillationに関する一連の論文が出ました(Steriade et al., 1993a, 1993b, 1993c, 1993d)。麻酔下のネコで, 視床皮質ループを形成する視床のニューロンと大脳皮質のニューロン, 両方のニューロンの軸索側枝を受けて視床ニューロンに対して抑制性に投射している視床網様核のニューロンの単一神経細胞活動と皮質脳波を同時記録した研究です。そして麻酔時のニューロンの膜電位の過分極状態で生

じる低閾値カルシウムチャンネル (Ca^{2+})の活性化と, それによって引き起こされるナトリウム (Na^{+})・カリウム (K^{+})チャンネルの活性化に基づいてsleep spindleと睡眠時デルタ波の発生機序を明らかにするとともに, NREM睡眠ではデルタ波よりも遅い周波数(0.2—1 Hz)のリズム (slow oscillation)があることを報告しました。

Steriadeの初期の論文は, 睡眠時ではなく麻酔時の単一神経細胞記録と皮質脳波に関するもので, また発表当初は「麻酔に特異的な現象ではないか」, 「麻酔による何らかのアーチファクトではないか」と疑われたこともあったようです。さらに直接ヒトのK-complexには言及していなかったこともあり, 私もそれほど注目していませんでした。ところが90年代後半になって, 共同研究者のAmzicaがslow oscillationによるニューロンの膜電位変動とヒトのK-complexとの関連を指摘しました (Amzica & Steriade, 1997, 1998; Steriade & Amzica, 1998; Amzica & Steriade, 2002)。それを読んで, 「修論の実験で私が見ていたのは, このslow oscillationの一部だったのかもしれない…。あの時, 常識にとらわれずに, もっと深く考えて研究を続けていたら, 私は世界に十年以上先駆けて最先端の研究をしたのに…」と今でも忸怩たる思いでいます。その後, slow oscillation, 特にニューロンの発火が停止するdown-stateは, 睡眠中の記憶の再整理 (Ji & Wilson, 2007; Johnson et al., 2010), 意識 (Lewis et al., 2012, 2018), glia細胞との関連 (Amzica & Massimini, 2002; Poskanzer & Yuste, 2011; 池田, 2015)など, 現在の脳神経科学において最も重要な研究対象の一つになっていることは周知の通りです。K-complexとslow oscillationの関連については, その後もさまざまな議論がありますし (Cash et al., 2009; Amzica, 2010; MaK-McCully et al., 2014), ヒトの頭皮脳波でslow oscillationを確実に記録できるかどうかはまだ確定していませんが, 詳細は宮内 (2020a)を参照してください。

デフォルトモードネットワーク

21世紀に入っても同様のことがありました。デフォルトモードネットワークです。誰もが知っているようにBergerが見つけたアルファ波は自発性の脳活

動ですが、Dawson (1954) による加算平均法の開発以後、生理心理学でも神経生理学でも特定の刺激を呈示し、その刺激による誘発性脳活動を研究対象としてきました。そこでは、アルファ波などの脳の自発性活動は誘発性脳活動を取り出すために除去すべきノイズにすぎませんでした。これは脳波だけでなく、fMRIでも同じでした。ところが特定のタスクをしている時よりも、何もしていない安静時の方が活動する脳領域が複数あり、しかもそれらが安静時に協調して活動していることが明らかになり、デフォルトモードネットワーク (Default Mode Network: DMN) と名付けられました (Gusnard, 2001; Raichle, 2001)。その後デフォルトモードネットワークを代表とする安静時の自発性脳活動に関する研究が飛躍的に増加しました。私は1990年代の前半、fMRIの黎明期からfMRIによる研究を始めましたが、2000年頃、ある学習をしている時の脳活動を長期間にわたって継続的にfMRIで計測していました。学習が進むにつれて、内側前頭前野が学習課題をしているタスク条件よりも何もしていないコントロール条件で活動しているという結果が出て、どう解釈したらいいのかずいぶん悩みました。正にこのデフォルトモードネットワークの活動を見ていたのだと思います。しかし当時は「fMRIでのactivationに伴う信号変化はHRF (hemodynamic reference function) によってモデル化され、それより明らかに速いあるいは遅い変化はノイズに過ぎない」という考え方にとらわれていました。ましてやタスクをしている時には活動が低下し、安静時に活動する領域があるという逆説的な関係には思いも至りませんでした。デフォルトモードネットワークを発見したRaichleも、「しかし、私たちの結果は当初、疑いの目で見られた。1998年、私たちはこの安静時の脳活動に関する論文を投稿したが、却下されてしまった。」と述べています (Raichle, 2010)。

Hans Bergerと脳波

生理心理学分野の研究者にとって最もなじみ深い生理指標である脳波も、この洗礼を受けました (宮内, 2016a, 2016b, 2016c, 2018, 2020c)。ヒトの脳波を最初に記録したドイツ・イエーナ大学の精神科医Hans Berger (1873—1941) は1902年から脳波の研究を始

め、二十年以上の歳月を費やして1924年に初めてヒトでの脳波の計測に成功し、アルファ波とベータ波を発見しました。その後、さらに5年の歳月を費やして、脳波が心臓の拍動や眼球運動などによるアーチファクトではなく、脳の電氣的活動であることを確認して、1929年に第一報を出しました (Berger, 1929)。ところが、当時の神経生理学者はBergerの脳波、特にアルファ波を信用しませんでした。1920年代によく末梢神経の神経線維の中を伝わる活動電位の正確な波形が記録できるようになり、両生類や魚類などの動物での活動電位の計測に夢中になっていた神経生理学の研究者達は、「持続時間が1 msの活動電位に対して、100 ms前後のサイン波状の脳活動などありえない。記録装置の振動や電磁気学的ノイズに違いない」と考えたからです (まだシナプス後電位は発見されていませんでした)。

最初の論文から5年後の1934年になって、神経伝導の研究で1932年にノーベル生理学・医学賞を受賞したケンブリッジ大学のEdgar Adrian (1889—1977) がBergerの論文の追試をしたことにより脳波は国際的に認められるようになったのですが、ほぼ同時期、アメリカでもBergerの脳波が脳の電氣的活動であることに気がついた研究者がいました。アメリカでの最初期の脳波研究者の一人であるHarvard大学のHallowell Davis (1896—1992) です。以下は、DavisがBergerの脳波に興味を持った大学院生達とのやりとりをきっかけとして、Bergerの脳波がアーチファクトではなく脳の電氣的活動に間違いないと確信した時の回想です。それまでの常識を覆す新たな現象を確認した研究者達の興奮する様子がありありと描かれています。

「1933年から34年にかけての冬、二人の大学院生 (Bill DervyshireとHoward Simpson) がやってきて質問した。「Bergerというドイツの精神科医が、彼の息子や他の人の頭から10 Hzの自発性電気活動を記録したという論文をドイツの精神医学のジャーナルに出しましたが、先生はどう思いますか?」。私は彼らにBergerが報告したものは、彼の装置の振動か何かのノイズに違いないと辛抱強く説明した。なぜなら脳の中であのように遅い電位を生み出すために多くの神経線維が同期して活動するとは思ってもよらなかった。しかし彼

らは、「でも試してみてもいいですよ？」と引き下がらなかった。当時の私の研究室の装置は感度を調整すれば10 Hzの遅い現象を記録できたので、彼らに実験の許可を与えた。3週間後に彼らは私の部屋に決まり悪そうに入ってきた。「先生の言う通りでした。二人でお互いに針電極を頭部に付けて記録してみました。基線の変動はありますが、リズムミクな変動はありませんでした。でも結論を出す前に、われわれの計測が間違っていないか、ちょっと見てくれませんか」。私は彼らと一緒に実験室に行き、もう一度BillがHowardの頭に針電極を付けた。Howardが座って眼を閉じている間も、オシロスコープの光点はフラフラと動揺しているだけだった。「私が言った通りだね。でも二人だけではなく、もう一人取ってみよう。私の頭にも電極を付けてくれ」。私は頭に電極を付けてもらい、記録室の中で座って目を閉じた。その途端、記録室の外で歓声が上がった。「これだ！これがベルガーリズムだよ！」たしかにそれはBergerが報告しているアルファ波だった。(中略)われわれはBergerが正しかったことを確信した(その後、われわれはAdrianが既にBergerの脳波を確認していたことを知ったが、私のアルファ波は西半球で記録された最初のアルファ波となった)。われわれは脳の神経細胞から発生する新たな遅い電位を目の当たりにしていた」。(Davis, 1975より翻訳)

生理心理学におけるパラダイム・シフト

ここまでで生理心理学あるいは脳神経科学における三つのパラダイム・シフトについて述べてきました。科学は革新的な発見やパラダイム・シフトに対して、時として拒否的な反応を示すことがあります。Bergerの伝記を書く際に調べてわかった事です(宮内, 2020c)。ある分野で長年にわたって研究してきた権威者であればあるほど、それまでの考え方に固執して、拒否的な反応が強くなるようです(その意味でも、Bergerの脳波を追試し、Bergerを賞賛したAdrianは真の科学者だと思います)。

これからの生理心理学を担う若い研究者は、Davis

の研究室の大学院生のように常に新しい現象に目を光らせるとともに、ぜひ研究を行っている最中に気がついた現象に対して従来からの常識やその時々流行にとらわれずに、深く掘り下げてみてください。流行に乗った研究の方がインパクトファクターの高い雑誌に論文が載りやすい、という傾向は確かにあります。しかし、研究者としての誇りと醍醐味は流れに乗ることではなく、決して容易な事ではありませんが、流れを作り出すことにあります(小嶋, 2017)。

一つ例を挙げます。最近ではデフォルトモードネットワークをマインドフルネスや瞑想と関連させた研究が流行のようです(Feruglio et al., 2021)。十年以上前に、RaichleがScientific Americanに書いたデフォルトモードネットワークの紹介記事を翻訳しました(Raichle, 2010. 日経サイエンス)。翻訳に自信の持てない箇所をRaichleに直接メールを出して確認するついでに「結局、デフォルトモードネットワークの機能は何だと思うか？」と聞いてみました。彼の答えはとてもシンプルで、「わからない」でした。これが正しい態度だと思います。「わからないから研究する」、それを安易にマインドフルネスや瞑想と結びつけてしまったら、デフォルトモードネットワークがもっと根源的な脳活動と関連している可能性を覆い隠してしまっただけで、研究の進歩が止まってしまう気がします。私も「デフォルトモードネットワークとは何なのか？」と聞かれた時は「わかりません。しかし安易にマインドフルネスや瞑想と結びつけることはしたくありません。おそらく、「意識」とか「記憶」とか、これまでの脳科学・心理学が用いている単一概念では説明できない現象です。そして、その新たな概念を見つけることが科学者としての仕事だと思います」と答えることにしています。

おわりに

冒頭で述べた、40年近く前の第一回生理心理学会でのシンポジウムに話を戻します。何とか発表を終えたのですが、その後のディスカッションで会場から全く予想していなかった質問が出ました。「K-complexの“K”は何を意味するのか?」。全く想定していなかった質問で、「わかりません」としか言うことができませんでした。多くの人の前で「わかりません」と

しか言えなかったことが恥ずかしく、今でも記憶に焼き付いています。そこで、数年前に、1930年代に世界で最初にヒトの一晚の終夜睡眠脳波を記録して睡眠段階を区分するとともに、sleep spindleとK-complexを最初に発見・報告したAlfred Loomis (1887—1975)の評伝を書く際に徹底的に調べました(宮内, 2019a, 2019b, 2020a, 2020b)。答えを言うと、「K-complexの“K”に意味はない」です。詳細は宮内(2020a)をご覧ください。自画自賛になりますが、K-complexの“K”の由来に関しては、世界で最も詳細な資料です。

引用文献

- Amzica, F., & Steriade, M. (1997). The K-complex: Its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*, *49*, 952–959.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1998). Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*, *82*, 671–686.
- Amzica, F., & Steriade, M. (2002). The functional significance of K-complexes. *Sleep Medicine Reviews*, *6*, 139–149.
- Amzica, F., & Massimini, M. (2002). Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal activities in the neocortex. *Cerebral Cortex*, *12*, 1101–1113.
- Amzica, F. (2010). Comment on “The human K-complex represents an isolated cortical downstate.” *Science*, *330*, 35–35.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *87*, 527–570.
- Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., ... (2009). The human K-complex represents an isolated cortical downstate. *Science*, *324*, 1084–1087.
- Davis, H. (1975). Crossroads on the pathway to discovery. In F. Worden, J. Swazey, & G. Adelman. (Eds.), *The neurosciences: Paths of discovery*. I. Boston: Birkhäuser, pp. 311–321.
- Dawson, G. D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *6*, 65–84.
- Feruglio, S., Matiz, A., Pagnoni, G., Fabbro, F., & Crescentini, C. (2021). The impact of mindfulness meditation on the wandering mind: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *131*, 313–330.
- Gusnard, D. A., & Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 685–694.
- 池田 昭夫 (2015). てんかん性DC電位 (緩電位) 総論 臨床神経生理学, *43*(6), 483–488.
- Ji, D., & Wilson, M. A. (2007). Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, *10*, 100–107.
- 小嶋 祥三 (2017). 研究不正 Retrieved from <http://cognitivens.web.fc2.com/misconduct.pdf> (2022年6月26日) 閲覧
- Johnson, L., Euston, D., Tatsuno, M., & McNaughton, B. (2010). Stored-trace reactivation in rat prefrontal cortex is correlated with down-to-up state fluctuation density. *Journal of Neuroscience*, *30*, 2650–2661.
- Kovac, S., Speckmann, E., & Gorji, A. (2018). Uncensored EEG: The role of DC potentials in neurobiology of the brain. *Progress in Neurobiology*, *165–167*, 51–65.
- Lewis, L., Weiner, V., Mukamel, E., Donoghue, J., Eskandar, E., Madsen, J., ... Purdon, P. (2012). Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*, E3377–E3386.
- Lewis, L., Piantoni, G., Peterfreund, R., Eskandar, E., Harrell, P. Akeju, O., ... Purdon, P. (2018). A transient cortical state with sleep-like sensory responses precedes emergence from general anesthesia in humans. *eLIFE*, *7*, 1–23.
- MaK-McCully, R., Deiss, S., Rosen, B., Jung, K., Sejnowski, T., Bastuji, H., ... Halgren, E. (2014). Synchronization of isolated downstates (K-complexes) may be caused by cortical-

- ly-induced disruption of thalamic spindling. *Plos Computational Biology*, 10, e100385–e100385.
- 宮内 哲 (1981). 睡眠紡錘波の生理心理学的研究 (Evoked K-complexes and averaged evoked potentials to spindle-synchronous and spindle-asynchronous tones of varying intensity during stage 2 sleep) 早稲田大学文学研究科修士論文 1981.
- 宮内 哲・多喜乃 亮介 (1984). 紡錘波自動分析装置 (ASPA) の製作と評価 生理心理学と精神生理学, 2, 33–39.
- 宮内 哲 (2016a). Hans Bergerの夢——How did EEG become the EEG?——その1 臨床神経生理学, 44(1), 20–27.
- 宮内 哲 (2016b). Hans Bergerの夢——How did EEG become the EEG?——その2 臨床神経生理学, 44(2), 60–70.
- 宮内 哲 (2016c). Hans Bergerの夢——How did EEG become the EEG?——その3 臨床神経生理学, 44(3), 106–114.
- 宮内 哲 (2018). Hans Bergerの夢——How did EEG become the EEG?——補遺 臨床神経生理学, 46(4), 153–165.
- 宮内 哲 (2019a). 脳波黎明期におけるLoomisの知られざる功績 その1 臨床神経生理学, 47(4), 182–192.
- 宮内 哲 (2019b). 脳波黎明期におけるLoomisの知られざる功績 その2 臨床神経生理学, 47(6), 526–535.
- 宮内 哲 (2020a). 脳波黎明期におけるLoomisの知られざる功績 その3 臨床神経生理学, 48(1), 15–20.
- 宮内 哲 (2020b). 脳波黎明期におけるLoomisの知られざる功績 その4 臨床神経生理学, 48(2), 182–192.
- 宮内 哲 (2020c). 脳波の発見—ハンス・ベルガーの夢岩波科学ライブラリー293 岩波書店
- Poskanzer, K. E., & Yuste, R. (2011). Astrocytic regulation of cortical UP states. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 18453–18458.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 676–682.
- Raichle, M. (2010). The brain's dark energy. *Scientific American*, 302, 28–33. (宮内 哲, 岡 友子 (訳) 浮かび上がる脳の陰の活動 日経サイエンス, 40(6), 34–41.)
- Steriade, M., Nunez, A., & Amzica, F. (1993). A novel slow (<1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: Depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, 13, 3252–3265.
- Steriade, M., Nunez, A., & Amzica, F. (1993). Intracellular analysis of relations between the slow (<1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, 13, 3266–3283.
- Steriade, M., Contreras, D., Curro Dossi, R., & Nunez, A. (1993). The slow (<1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: Scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *Journal of Neuroscience*, 13, 3284–3299.
- Steriade, M., & Amzica, F. (1998). Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *Journal of Sleep Research*, 7, 30–35.