

依存症の神経科学：なぜ治療が難しいのか？

NTT コミュニケーション科学基礎研究所・科学技術振興機構 CREST 廣中 直行

(1) はじめに

人はなぜ依存症になるのだろうか？ ひとたび依存症になってしまったらなぜ立ち直るのが難しいのだろうか？ 今回はこういった問題を神経科学の立場から考えてみたい。神経科学の立場に立ってみると、依存症は人間が動物として生きて行くための根本的な機能にかかわる問題であることがわかる。

(2) 薬物の強化効果

薬物依存は人間の心の問題なのだろうか？ 薬物の性質の問題なのだろうか？ これはなかなか難しい問いではあるが、20世紀の前半までは主に人間の心の問題だと考えられていたようである。しかし、1950年代や60年代になるとその考えが変わってきた。その背景は、実験心理学の研究法が薬理学に応用され、行動薬理学という新しい学問が生まれたことである。行動薬理学の成果の一つとして、動物（ラットやサル）の静脈に細いカテーテルを慢性的に留置し、動物がスイッチを押すと少量の薬液がカテーテルを介して静脈内に注入されるようにした実験がある。自分で薬物を投与するので「自己投与」の実験という。この実験によって、モルヒネ、ヘロイン、コカイン、アンフェタミン類、アルコール、ニコチンなど、人間が乱用する薬物のほとんどを実験動物が自己投与することがわかった。こうした薬物は、実験心理学の概念を借りて、「強化効果」を持つと言われるようになった。「強化」とは、ある行動に随伴させてある出来事が起こったときに、後でその行動の頻度が増えるような手続きを言う。こうなると、人がある種の薬物を乱用し、ひいてはその依存に陥って行く第一の原因は、そうした薬物の「強化効果」にあることになる。

(3) 報酬系

それでは、ある種の薬物はどのようにして強化効果を持つのだろうか？ そのメカニズムは、1950年代に心理学で行われた発見がもとになって解明された。その発見は自己投与の実験によく似ている。静脈内にカテーテルを留置するかわりに脳の中に細い電極を慢性的に植え込んでおき、動物がスイッチを押すと、この電極から瞬間的に微弱な電流が脳の中に流れるようにする。こうすると、電極の位置によっては非常に頻繁なスイッチ押しが形成され、維持されるのである。この実験は動物が自分で自分の脳を電気で刺激するので「脳内自己刺激」の実験という。研究者たちは脳の中のどの場所を刺激したときに強化効果が見られるかを調べ、やがて一つの神経系の姿を描き出した。それが中脳の腹側被蓋野から側坐核にいたる「内側前脳束」と呼ばれる神経経路である。この神経経路とそれを含む神経核は「報酬系」と呼ばれるようになった。内側前脳束の神経細胞はドパミンを含んでおり、側坐核からドパミンを放出する。依存性のある薬物の多くが側坐核から遊離されるドパミンの量を増やすこともわかった。

(4) 報酬系の機能

報酬系が発見された当初は、この神経系が「快感の中枢である」と考えられたこともあったが、1990年代にラットやサルを使った研究が進み、報酬系は生存にとって重要な目的（報酬）に向かって動物が接近するように行動を調節する信号を出していることが明らかになった。

たとえば、コカインを能動的に静脈内に自己投与するラットと、このラットと同じタイミングで同じ量のコカインが受動的静脈内に自動注入されるラットとの側坐核のドーパミン量を調べてみると、自己投与の方が受動的なラットよりも多かった。これは「欲求」や「意志」に関連して報酬系が活動することを示唆している。また、サルの上側被蓋野の神経細胞は、報酬そのものよりも報酬を予告する信号に対して反応する。

また、21世紀に入ると、ヒトの脳機能の画像解析技術が進歩し、報酬系が化学物質以外にもさまざまな対象に対して反応することが明らかになった。その中には、金銭や好感度の高い顔などもあった。報酬系の過剰な活動が依存症の根底にあると考え、たとえばギャンブルやインターネットのような、化学物質ではない対象に依存することもあり得るわけである。

(5) 報酬系と依存症

報酬系の活動は、経験によって変わる。神経細胞の受容体に結合したドーパミンは、細胞内のさまざまな酵素を活性化し、細胞内で新しいタンパク質を作り出す。このタンパク質が神経細胞の性質を変え、報酬系のドーパミン神経を含む神経ネットワークが徐々に強固になる。これは新しい記憶が形成されるのと同じメカニズムである。そうした記憶が形成された結果、日常生活で会うさまざまな環境や事物が薬物摂取のような体験を連想させるようになり、薬物に対する渴望が起こる。

渴望は報酬系の活動が過敏になったから起こるのではなく、むしろその逆で、鈍くなったから起こる。人間も含めて動物にはもともと気分状態を一定に保とうとする傾向がある。そこで、たとえば薬物によって「快」が高まったら、その反動として「不快」を起こす力が働く。その正体はドーパミンとは別の脳内の化学物質である。この反動は薬物の体験に一步遅れて出てくるので、薬物を使った後には必ず不快な気分になる。そのため、気分が完全に元の状態に戻る前に再び薬物が欲しくなる。そこで再び薬物を使うと、またその反動として不快になる。これを繰り返すと、気分のベースラインがだんだん不快の方に落ち込んで行く。

気分が不快の方に落ち込んで行くと、報酬系が活動しにくくなっていく。たとえば、ラットに1日6時間ものコカインの静脈内投与を毎日続け、その合間に脳内自己刺激行動を起こすのに必要な電流の強さを測ってみると、徐々に強い電流を流さなければ自己刺激行動が起こらなくなる。また、人間を対象にして、おカネがもらえるゲームをやっている間の脳活動を調べた研究では、モルヒネやヘロインの依存者は健常者に比べておカネに対する報酬系の反応が鈍くなっている。依存症の患者とは、容易なことでは楽しめなくなってしまった人々である。

(5) 結論と展望

神経細胞の活動は可塑性に富んでいる。神経細胞が作るネットワークも不断にその姿を変える。私たちが環境の変化に対して柔軟に適応できるのも、こうした可塑性の力によるものである。また、人間は生物として、個体の維持や種の繁栄に必要な報酬がどうすれば手に入るかを見分け、その情報を記憶し、適切な状況で報酬に接近する。このために脳はシステムとして働いている。依存症は、システムとしての脳がその本来の働きを保ち、あくまで正常に機能しているから起こる。すなわち、依存症の対象になる薬物や賭博などの行為は、本来は生存に不可欠な報酬、たとえば食物や繁殖相手などが占めるべき地位を乗っ取ってしまうのである。したがってその薬物や賭博行為などをやめるように言うことは、飲まず食わずの生活するように言うことと同じである。ここに依存症治療、依存症からの回復支援の難しさがある。基礎研究からのこのような意見は極端に思えるかも知れないが、有効な支援を行うためには、基礎研究者と臨床現場で支援にかかわる人々との活発な情報交換が必要であると思う。

文献：帚木蓬生・村井俊哉・廣中直行・西村周三・谷岡一郎・船橋新太郎『依存学ことはじめ』晃洋書房（2011）