

特集 1 精神症（サイコース）の精神病理学を神経科学的に再考する**2. Sense of Agency 研究による精神病理学と生物学の連繋：
統合失調症の病態理解と治療方法確立をめざして**

前田 貴記*, 大井 博貴*

抄録：精神病理学は、症状の記述が第一であるが、記述するだけでは「現象論」に留まり、症状形成の「機構論」を展開することができない。筆者らの方法論は、特異的な基本障害を抽出し、行動実験によって基本障害形成の「機構論」を展開することで病態仮説を提唱しようとするアプローチである。「機構論」を展開することができれば、「治療回復論」についても論ずることができよう。統合失調症の特異的な基本障害は、体験野全体（内界、身体、外界）に「異質性（Fremdheit）」が浸潤している異質化体験（Entfremdungselrebnis）と考えている。「異質性」の浸潤が極まれば、起源不明の異質な力（fremde Mächte）の影響を受けていると体験するようになり、自我体験については gemacht（させられる）と体験され（被影響体験）、知覚については gestellt（しくまれる）と体験されるようになる（妄想知覚）。筆者らは Sense of Agency パラダイムにおいて、独自の行動実験（Keio method）を考案し、異質化体験の形成機構について研究を進めてきた。人間が生きていくためには予測（prediction）はとりわけ重要な脳機能であり、外界についての内部モデル（internal model）に基づいて予測的に行動しているが、予測とは異なる新奇データが得られたときに、予測誤差最小化の原則に従って、絶えず内部モデルを更新（学習）し、外界への適応を試みている。知覚における予測誤差最小化は予測符号化（predictive coding）モデルによって、行為を介する予測誤差最小化については能動的推論（active inference）モデルによって説明される。異質化体験の症状形成機構として、予測機能の異常による予測誤差（prediction error）の増大に因ると考えられるが、筆者らは予測シグナルの遅延が生じることで、予測誤差の増大をきたしているとの delayed prediction signal 仮説を提唱している。なお、Keio method を改変し、強化学習のしくみによって、予測モデルの不適切な更新（学習）を防ぎ、統合失調症の自我障害を正常化しようとする、“agency tuning”という治療方法を開発し、研究を進めている。

日本生物学的精神医学会誌 36 (3) : 98-104, 2025

Key words : Ich-störung, Fremdheit, Entfremdungselrebnis, Unwirklichkeit, prediction, predictive coding, active inference, agency tuning

はじめに

統合失調症は医学的な「疾患（Krankheit）」であること、つまり病因として生物学的（身体的）基盤が存在していることが想定されており、生物学的研究によってその実体が解明されるであろうことは言うまでもなく、大いに期待している。しかしながら、今日に至るまで、病因、病態、症状形成機構、基本障害、根本治療のいずれも不明のままであり、精神医学における最大の難問であり続けている。統合失調症の生物学は愈々盛んで、知見も膨大であるもの

の、より一次性の病態が何かすらわからず混沌としており、現時点では要を得ない。このように述べると悲観論に陥りそうになるが、臨床的事実としては、回復に至り、病いを経てこそその人格発展を遂げ、人生を歩んでいるケースもある。すべての当事者の方々を確実に回復の軌道に乗せられるように、病態の理解と、そのうえでの治療方法の確立をめざして、筆者らは Sense of Agency (SoA) 研究を進めている。SoA 研究は、精神病理学と生物学の連繋の糸口となると考えており、生物学的精神医学の発展のための、新たな方法論の一つになればと願う。

Sense of Agency research as experimental psychopathology : toward understanding pathophysiology and establishing therapeutic methodology for schizophrenia

* 慶應義塾大学医学部精神神経科 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町35) Takaki Maeda, Hiroki Oi : Keio University School of Medicine, Department of Neuropsychiatry, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

【前田 貴記 E-mail : takaki@xa3.so-net.ne.jp】

1. Sense of Agency 研究：症状形成の「機構論」に挑む実験精神病理学

筆者らは、統合失調症の研究において精神病理学を重視してきたが、それは統合失調症の特異性は、いまのところ症状にしか現れないからである。物事の本質を理解するためには、その特異性を扱うことが王道であろう。精神病理学は、症状の記述が第一であるが、記述するだけでは「現象論」に留まり、症状形成の「機構論」を展開することができない。筆者らの方法論は、精緻な症状分析によって特異的な基本障害を抽出し、行動実験によって基本障害形成の「機構論」を展開することで病態仮説を提唱しようとするアプローチである。「機構論」を展開することができれば、「治療回復論」についても論ずることができよう。精神病理学において展開された「機構論」としては、安永浩のファントム理論があるが、ファントム理論が理論精神病理学の極みであるとすれば、筆者らの試みはファントム理論を行動実験によって実証しようとする実験精神病理学のつもりで進めている。

統合失調症の特異的な基本障害は自我障害であると考えているが、より精緻に記述すると、自我体験に「異質性 (Fremdheit)」が浸潤している状態であり、異質化体験 (Entfremdungselrebnis) と記述される。知覚体験にも「異質性」は浸潤するが、知覚は自我体験ではなく、あくまでも外界についての体験であるため、「現実 (Wirklichkeit)」の異質化体験、すなわち「非現実性 (Unwirklichkeit)」の浸潤と記述される。「異質性」の浸潤が極まると、起源不明の異質な力 (fremde Mächte) の影響を受けていると体験するようになり、自我体験については gemacht (させられる) と体験され (被影響体験)、知覚については gestellt (しくまれる) と体験されるようになる (妄想知覚)^{1, 4, 9)}。異質な力という異常体験については診断特異性が高い症状であるとしてシュナイダーの一級症状に列せられてきたが、国際疾病分類第 11 版 (International Classification of Diseases 11th revision : ICD-11) においても “one’s feelings, impulses, thoughts, or behaviour are under the control of an external force” と記載されており、また、精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition : DSM-5) においても bizarre delusion として次のように記載されている。“Delusions that express a loss of control over mind or body are generally considered to be bizarre ;

these include the belief that one’s thoughts have been “removed” by some outside force (*thought withdrawal*) , that alien thoughts have been put into one’s mind (*thought insertion*) , or that one’s body or actions are being acted on or manipulated by some outside force (*delusions of control*) .” (下線は筆者による) 一次性的に「異質性」が浸潤するという異常体験について、統合失調症に特異的な基本障害とみなすことは妥当であり、症状形成の「機構論」のターゲットとすべきであろう。

このような自我障害が形成される「機構論」について、筆者らは SoA パラダイムにおいて、独自の SoA 実験 (Keio method) を考案して研究を進めてきたが、実験条件下において、自我障害を現象させ、症状形成機構を検証しようという手法である^{2, 3, 5, 6)}。SoA は、自己主体感あるいは意志作用感とも訳されるが、自己の行為が身体あるいは外界に対して作用し、コントロールしていると感じる主観的体験のことである。行動実験のしくみは、たとえば PC モニター上のカーソル操作において、マウスやペンタブレットやジョイスティックなどを使ってコントロールするときに、時間バイアス^{2, 5, 6)}あるいは空間バイアス⁷⁾を入れることであいまい条件を設定し、SoA を変化させるというものである (図 1, 2)。あいまい条件の中で SoA を安定して感じ続けるために体験図式の更新 (学習) を課すものであるが、健常者は新たな体験図式を再構成することができるが、統合失調症では健常者とは異なった方略で体験図式を再構成するため、SoA の異常が生じるものと考えられている。なお、SoA 実験 (Keio method) は、自己の意志行為が、外界へ作用して知覚を変化させるという構造となっており、自我体験と知覚体験とが混然一体となった体験について評価している。というよりも、そもそも純粋な自我体験、純粋な知覚体験というものはありえず、人間の通常の体験というものは、むしろ自我体験と知覚体験とが混然一体となっているのが自然であり、心理学によって便宜的に切り分けられているにすぎないのである。それゆえ、SoA 実験 (Keio method) は、自我体験の実験であるとも、知覚体験の実験であるともいえる。あくまでも、見方の違いにすぎない。

このように、SoA 実験によって、自我障害形成の「機構論」を展開することが可能となる。事実、SoA は、アメリカ国立精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health : NIMH) の研究領域基準 (Research Domain Criteria : RDoC) においてディメンジョンの一つとして設定されているように、生

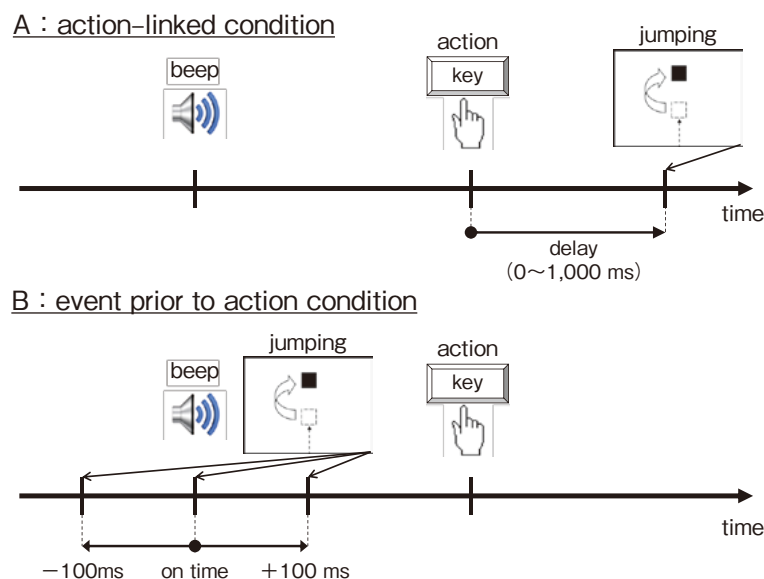


図1 時間バイアスによる SoA 実験 (Keio method)

ランダムに 100msec 単位で時間バイアスを組み込み、カーソル操作における SoA を評価させるという実験系。1 試行ごとに「ターゲットを自分で動かした感じがするかどうか？」と問い、「self vs non-self」について 2 択判別を行わせる。1 セッションは各条件 10 回の計 140 試行。(Maeda T, et al: Psychiatry Res, 209: 386-392. 2013.⁶⁾ より引用)

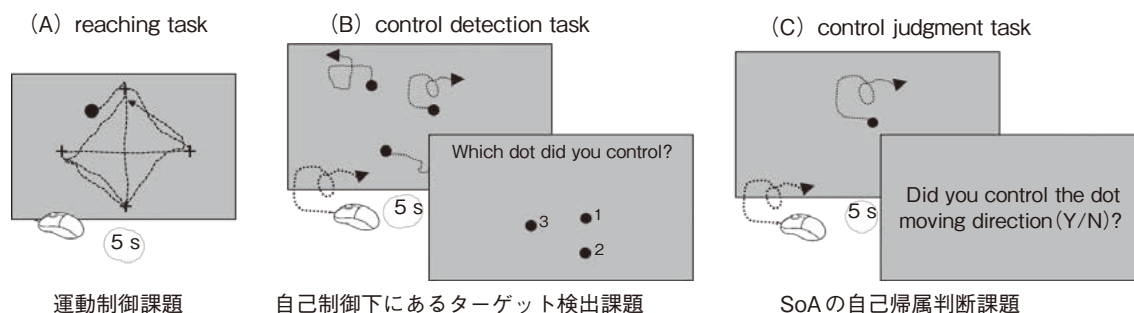


図2 空間バイアスによる SoA 実験

マウスが動く方向とカーソルが動く方向の間に角度バイアスを組み込み、運動制御課題を行う。(Hiroki Oi, et al: Schizophrenia, 10: 79.2024.⁷⁾ より改変して引用)

物学的精神医学からも注目されており、精神病理学と生物学の連繋の糸口になりうると考えている。

2. 予測機能の異常によって「異質性」の浸潤が現れる

生物、特に動物は、自律的に行動し環境に働きかけることで、さまざまな感覚モダリティを介して、低次から高次の階層性（人間の場合は言語の水準まで）に応じた環境情報を得て、体験図式を柔軟に更新（学習）し、行動を最適化しながら生存を図っている。生物はただやみくもに行き当たりばったりの行動をしているのではなく、未来を「予測

(prediction)」して行動しており、行動によって予測どおりの作用を及ぼし結果を得ることができれば、体験図式の更新は不要だが、結果が予測と異なっていたのであれば、得られた結果を新奇の環境情報として考慮に入れて体験図式を更新していく。生物は、体験図式を精密化させていくように発達・成長していくのだが、特に予測の精度を高めていくことが、行動の最適化において最重要かつ決定的であろう。生物と環境との間の弛まぬ往還、相互作用によって、生物の主体性は成熟していくのであろう。

統合失調症においては、予測を支えている神経生理学的機能に異常がみられ、予測シグナル (prediction signal) 自体の異常や、それに付随する予測誤差

(prediction error) の異常という知見が集積されてきている。当事者は、予測の神経生理学的機能の異常自体を体験することは不可能であり、予測とは異なって現れた結果を体験するのみである。環境自体はいつもどおりで、何ら変わっていないにもかかわらず、当事者は予測と異なる結果を体験してしまうため、体験図式の更新を迫られることになる。そして、当事者にとってのみ世界が変貌してしまうということになる。何かおかしいと感じて、さらに体験図式を更新したとしても、その都度、予測がズレ続けるため、世界は変貌し続けるというキリのない事態に陥ってしまい、世界との親密な結びつきを失ってしまうのである。このような事態において、当事者が体験しているものこそ、「異質性」の浸潤にほかならないであろう。

このようなまさに不測の事態に陥っている当事者が、代償的にとりうる方略については、体験図式の更新に際しての、根拠の“信頼度 (reliability)”という側面から以下の2つの対極的な方略がありえ、症状形成機構にも影響しているものと考えられる。

①予測機能への“信頼度”が低いため、行動の結果として得られる環境情報に過剰に依拠して体験図式の更新が図られる。環境との関係でいえば、環境依存 (拘束) 性が強まり、環境からの刺激に翻弄、支配される状態となっている。

②体験図式の更新は図られず、特定の信念、あるいは日常において則っている既存の体験図式に固執し続ける。環境との関係でいえば、外界に影響されることはなく、環境からの情報は無意味となる。

どちらの方略をとるかは、重症度、環境条件、当事者の特性など、さまざまな要因が絡んでくると思われるが、試行錯誤しながら対極的などちらかの方略をとるに至り、環境への再適応を試みている。②については妄想や陰性症状の一側面を説明するものであり、統合失調症の多彩な症状の顕現を統一的に理解することが可能となるのである。

3. 精神病理学と生物学を架橋するための 計算論的精神医学

近年、計算論的精神医学が、精神病理学と生物学を架橋するためのアプローチとして期待されている。計算論的精神医学には、データ駆動型アプローチと理論駆動型アプローチとがあるが、前者はビッグデータに基づくアプローチであり、脳機能については不問 (ブラックボックス) としているため、症状形成の「機構論」は望めない。後者においては、

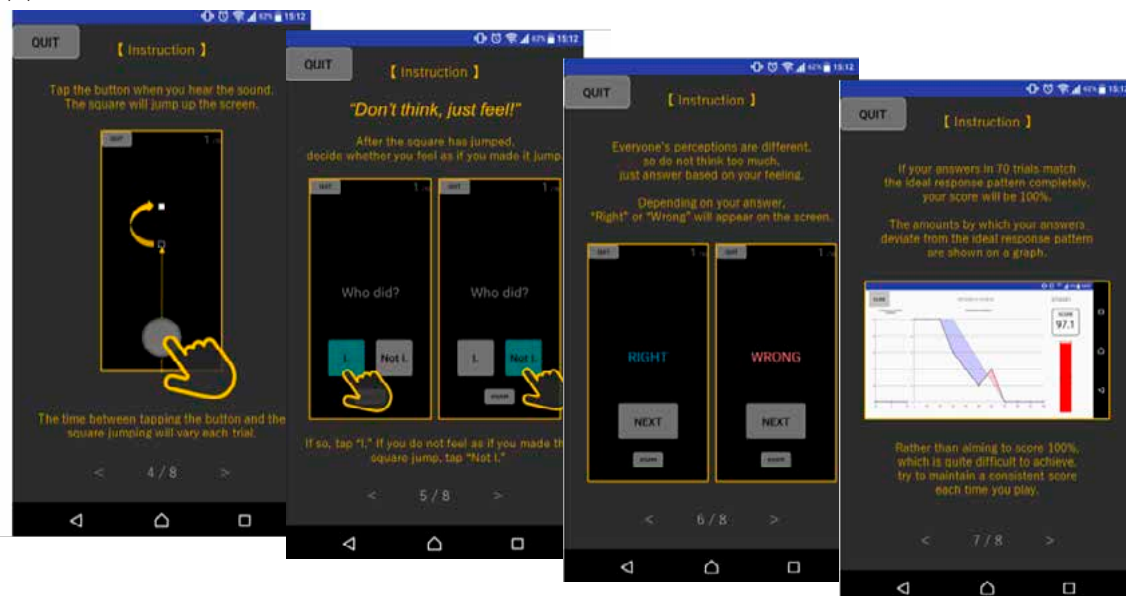
脳機能を情報処理という観点でとらえるため、「機構論」について、理論 (数理モデル) の提唱と行動実験の数理的説明を行うことが可能となる。その中でも有望視されているのが予測情報処理理論 (predictive processing theory) である¹⁰⁾。予測情報処理理論では、脳機能の重要な特性は、外界についての内部モデル (internal model) としての予測モデルに基づいて予測的に行動することであるとし、かつ新奇データが得られたときに、予測誤差最小化の原則に従って、絶えず予測モデルを更新 (学習) し、外界に適応していくこととしている。知覚における予測誤差最小化は予測符号化 (predictive coding) モデルによって、行為を介する予測誤差最小化については能動的推論 (active inference) モデルによって説明される。予測情報処理は、神経科学的に transmodal かつ inter-hierarchical に機能しているため、各疾患の多彩な症状を統一的に演繹することが可能である。

精神疾患は、この予測情報処理が、それぞれ特異的な形式で異常をきたしているために、予測モデルの更新にも異常が生じ、外界への適応不全となっている状態とみなすことができる。統合失調症における予測機能の異常による「異質性」の浸潤とその代償方略についても、予測情報処理理論によって計算論的説明が可能である。問題は、それぞれの疾患で、予測情報処理にどのような異常が生じているのかということであるが、筆者らは SoA 研究により、統合失調症については、予測シグナルの遅延が生じることで、予測情報処理に異常をきたしているとの仮説を提唱している (delayed prediction signal hypothesis)^{2, 8)}。予測情報処理理論は、ベイズ理論で説明されることが多いが、筆者らの SoA 実験 (Keio method) についても予測符号化モデルによって説明可能であり、ベイズ理論でよく説明できることが確かめられている¹¹⁾。そして、統合失調症では、SoA の予測モデルの不適切なベイズ更新が繰り返されることで、SoA 異常が現れると説明されるが、前項において示した代償方略についても、ベイズ理論で説明される。

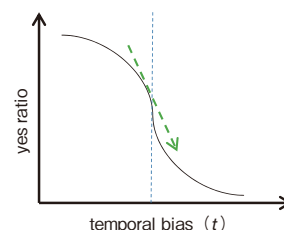
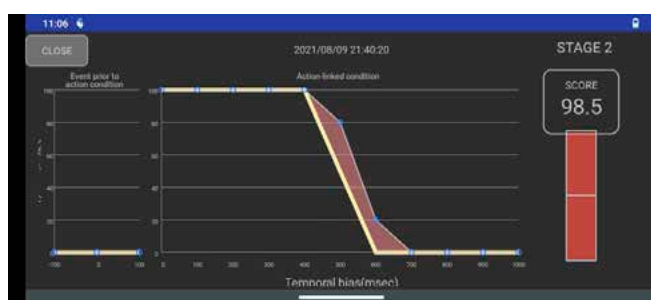
4. agency tuning : 予測モデルの 精度向上のための認知リハビリテーション

統合失調症は、従来から機能性精神病、すなわち脳の機能不全であって機能欠損ではないと考えられてきた。筆者らの SoA 研究でも、統合失調症の病期や臨床型によって所見が異なっていたり、同一症

(A)



(B)



$$P(t) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha(t - t_{PSE}))}$$

1. point of subjective equality (t_{PSE})
=time window
2. slope (α)
3. score : correct answer rate (%)

図3 agency tuning

(A) SoA 実験 (Keio method) において、1 試行ごとに正解・不正解をフィードバックし、セッション終了後に正解率を提示するように改変。“正解”を報酬とする強化学習のメカニズムに基づき、予測モデルの精度向上を図り、SoA の正常化をめざす。(B) SoA グラフの関数フィッティングによって得られるパラメータなどの経時変化パターンから、予測モデルの精度向上について評価する。

例でも治療経過によって所見が変化するため、上記の delayed prediction signal hypothesis も、機能性のものと考えている。機能性であるがゆえに、薬物療法などの生物学的治療のみならず、認知リハビリテーションによる介入によって、SoA の予測モデルの不適切なベイズ更新への介入による SoA 正常化、という治療方法がありうるものと考えている。

そこで筆者らは SoA 実験 (Keio method) を改変し、1 試行ごとに「self vs non-self」について正解・不正解のフィードバックを行うようにすることで、強化学習のしくみによって予測モデルの不適切なベイズ更新を防ぎ、統合失調症の SoA 異常を正常に

近づけることができないものかと考え、研究を進めている (図3)。“agency tuning”とでもいうべき認知リハビリテーションの試みである。自我障害は特異的な基本障害と考えられるため、“agency tuning”によって、自我障害のみならず、症状全般の改善に般化 (generalization) することができるのではないかと考え検証を進めている。“agency tuning”のアプリについては、一般用、研究者用、アーティスト用を公開している (<https://bancholabo.com/products/>) が、将来的には医療機器としての承認をめざしている。

統合失調症の治療は、薬物療法だけでは限界があ

るという臨床的事実があるため、このような認知リハビリテーションの試みは、今後、ますます重要になってくるものと思われる。身体に介入する薬物療法と、ここに介入する“agency tuning”とを相補的に進めることで、治療が、より高い水準で実現できればと考えている。

おわりに

臨床医学は待ったなしの実学であるため、横断面から得られる状態像に基づいて診断を行い、当座必要な対応をとることが要請される。精神科診断学は、そのような要請に適うように築き上げられてきたため、疾患の特異性についての議論は、「現象論」に留まらざるを得ない。しかし、最善の治療を行うためには、症状形成の「機構論」をふまえての「治療回復論」を展開することが求められるが、そのためには時間軸でのトレンドデータの変化パターンを対象として、疾患の特異性について議論していくことが重要であると考えている（時間スケールは msec レベルから年単位まで）。生物は、本来的に変化し流転するものであるため、その生理にせよ病理にせよ、その特異性はトレンドデータの変化パターンの中に現れる。生物学において、時間を止めて観察することは、生の一瞬の影をとらえるようなもので、生ではなく死を観察していることになり、特異性は霧散してしまうであろう。生物学的精神医学の先駆の 1 人であったクレペリンが、疾患の特異性を経過の中にとらえようとしていたことは、至極当然である。筆者らが進めている SoA 研究も、時間軸でのトレンドデータの変化パターンを対象として、「機構論」、そして「治療回復論」を展開しているが、時間スケールは msec レベルでの研究である。統合失調症の病態は、そのような時間スケールで失調していると考え、研究を進めている。SoA 研究が、精神病理学と生物学の連繋の糸口となり、生物学的精神医学の発展のための、新たな方法論の一つになればと願う。

〈利益相反〉

筆者は“agency tuning”のアプリを提供するためのプラットフォームとして、番町精神医学基礎研究

所を運営している。

文 献

- 1) Conrad K 著, 山口直彦, 安克昌, 中井久夫 訳 (1994) 分裂病のはじまり—妄想のゲシュタルト分析の試み—. 岩崎学術出版社, 東京.
- 2) Koreki A, Maeda T, Fukushima H, et al (2015) Behavioral evidence of delayed prediction signals during agency attribution in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 230 : 78–83.
- 3) 前田貴記 (2019) Sense of Agency : 自己意識の神経心理学. *神経心理学*, 35 : 178–186.
- 4) 前田貴記 (2025) 妄想知覚において現れる“他者”とは誰れか? —「異質性 (Fremdheit)」の浸潤—. *精神神経学雑誌*, 127 (5) : 327–332.
- 5) Maeda T, Kato M, Muramatsu T, et al (2012) Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia : forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action. *Psychiatry Res*, 198 : 1–6.
- 6) Maeda T, Takahata K, Muramatsu T, et al (2013) Reduced sense of agency in chronic schizophrenia with predominant negative symptoms. *Psychiatry Res*, 209 : 386–392.
- 7) Oi H, Wen W, Chang AY, et al (2024) Hierarchical analysis of the sense of agency in schizophrenia : motor control, control detection, and self-attribution. *Schizophrenia (Heidelberg)*, 10 : 79.
- 8) Okimura T, Maeda T, Mimura M, et al (2023) Aberrant sense of agency induced by delayed prediction signals in schizophrenia : a computational modeling study. *Schizophrenia*, 9 : 72.
- 9) Schneider K 著, 針間博彦 訳 (2007) 新版 臨床精神病理学. 文光堂, 東京.
- 10) Yamashita Y (2021) Psychiatric disorders as failures in the prediction machine. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 : 1–2.
- 11) Yano S, Hayashi Y, Murata Y, et al (2020) Statistical learning model of the sense of agency. *Front Psychol*, 11 : 539957.

■ ABSTRACT

**Sense of Agency research as experimental psychopathology :
toward understanding pathophysiology and establishing therapeutic methodology for schizophrenia**

Takaki Maeda, Hiroki Oi

Keio University School of Medicine, Department of Neuropsychiatry

The infiltration of “Fremdheit” in patients’ whole experience-field including self-experience and perceptual experience is specific in schizophrenia. This symptom is called the “Entfremdungselrebnis”. Then, otherness which emerges in psychotic symptoms in schizophrenia is primarily some “fremde Mächte”, not the real other people. Patients experience being “gemacht” (made) in Ich-störung, and being “gestellt” (staged) in Wahnwahrnehmung by some “fremde Mächte”. The infiltration of “Fremdheit” is extremely abstract formal aspect of psychotic symptoms of schizophrenia, and this could be a clue for linkage between psychopathology and neuroscience. In order to prove mechanisms of the “Entfremdungselrebnis”, we have studied psychopathology of schizophrenia from the standpoint of abnormal Sense of Agency (SoA). We developed original experimental settings where temporal or spatial biases were introduced in order to evaluate the SoA. Several neurophysiological and theoretical studies have suggested that aberrancy may be due to temporal delays in sensory-motor prediction signals. Moreover, we have established a methodology: agency tuning to intervene learning (updating) mechanisms of the internal prediction model under the delayed prediction signals using original application as a cognitive rehabilitation for schizophrenia.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (3) : 98–104, 2025)
