

発達段階・性別特異的行動異常の 生物・心理・社会モデルに基づく検討

—動物とヒトの研究、基礎と臨床をつなぐ古くて新しい心理学研究モデルの提案—

高瀬 堅吉

A Biopsychosocial Model-based Investigation of Developmental Stage and Sex-specific Abnormal Behavior: Proposals for a New Psychological Research Model Intermediating between Animal and Human Studies, and Experimental and Clinical Psychology

Kenkichi Takase

Abstract

There is a type of abnormal behavior that becomes apparent in either men or women in a specific developmental stage, which I call developmental stage and sex-specific abnormal behavior. This paper applies the intermediate phenotype and translatable bio and behavioral indexes to Engel's biopsychosocial model, and proposes a psychological research model that intermediates between animal and human studies, and experimental and clinical psychology. The remarkable advance in modern life science has led to the enhancement of translatable bio indexes, but translatable behavioral indexes still require further development. Psychologists need to be pioneers, not only carrying out existing behavioral tests on animal models, but also developing new tests and opening up new frontiers of the mind. The permeation of the research model that this paper offers will hopefully contribute to advancement in research that has hitherto been difficult to actualize, such as animal and human studies and research that intermediates between experimental and clinical psychology.

1. はじめに－発達段階・性別特異的行動異常－

行動異常には特定の発達段階において男性または女性のどちらか一方に多く顕在化するものがあり、著者はこれを発達段階・性別特異的行動異常と呼んでいる。表1は精神神経疾患の罹患率の性差を示している (Swaab and Hofman, 1995)。これら精神神経疾患の一部は特定の発達段階において症状が顕在化することが報告されており、例えば、神経性無食欲症や統合失調症は思春期以降に発症することが多く (Arango and Carpenter, 2011; American Psychiatric Association, 2013)、自閉症スペクトラム障害は生後2年目のあいだに気づかれることが多い (American Psychiatric Association, 2013)。そのため、これらは発達段階・性別特異的行動異常に含まれる。また、精神神経疾患ではないが、様々な種で多くの空間課題において認められる雄性優位の性差も思春期以降に顕在化することが報

告されており (Maccoby and Jacklin, 1974; Krasnoff and Weston, 1976)、雄性個体を正常軸とすると雌性個体の空間課題の遂行成績は発達段階・性別特異的行動異常に含まれる (表2)。このことから、著者は正常個体に散見される行動の性差も研究対象としてきた。例えば、種々の感覚・運動機能においても性差は報告されており、高次脳機能である言語能力は女性が男性に比べて優れていることも報告されている (Kimura, 1999)。このような発達段階・性別特異的行動異常が発露するメカニズム

表1 発達段階・性別特異的行動異常の一例 < 精神神経疾患の罹患率の性差 >

精神神経疾患	女：男	参考文献
神経性無食欲症	93:7	Whitaker et al., 1989
神経性過食症	75:25	Whitaker et al., 1989
飢餓の冬が原因と思われる 統合失調症スペクトラム障害	72:28	Susser & Lin, 1992
不安障害	67:33	Regier et al., 1988
抑鬱障害	63:37	Regier et al., 1988
多発性硬化症	58:42	Acheson, 1977
重度知的発達障害	38:62	Castle & Murray, 1991
自閉症スペクトラム障害	29:71	Castle & Murray, 1991
吃音症	29:71	Castle & Murray, 1991
統合失調症スペクトラム障害	27:73	Castle & Murray, 1991
失読症	23:77	Castle & Murray, 1991
睡眠時無呼吸症候群	18:82	Block et al., 1979
ジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群	10:90	Caine et al., 1988

Swaab & Hofman (1995) より改変

表2 発達段階・性別特異的行動異常の一例 < 各種、各空間課題遂行成績の雄性優位の性差 >

種	空間課題	参考文献
ヒト	World map knowledge	Dabbs et al., 1998
ヒト	Route learning	Galea & Kimura, 1993
ヒト	Computer-generated maze	Moffat et al., 1998
ヒト	Mental rotation	Saucier et al., 2002
ヒト	Way-finding	Silverman et al., 2000
アカゲザル	Spatial delayed recognition span test	Lacreuse et al., 1999
アメリカハタネズミ	Tolman sunburst maze	Gaulin & Fitzgerald, 1986
アメリカハタネズミ	Symmetrical maze	Gaulin & Fitzgerald, 1989
アメリカハタネズミ	Morris water maze	Kavaliers et al., 1998
ラット	Morris water maze	Cimadevilla et al., 1999
ラット	Tolman sunburst maze	Dawson, 1972
ラット	8-arm radial maze	Einon, 1980
ラット	Symmetrical maze	Joseph et al., 1978
ラット	17-arm radial maze	Seymoure et al., 1996
シロアシネズミ	Morris water maze	Kavaliers et al., 1996
マウス	8-arm radial maze	Mishima et al., 1986

Jones (2003) より改変

として、多くの先行研究が、1) 遺伝的性が引き起こす脳の性分化、2) 発達に伴う性腺ステロイドホルモン環境の変化、3) 発達過程に影響を与える養育環境や生活環境を原因に挙げている。このように、発達段階・性別特異的行動異常を引き起こす原因は生物学的要因から社会的要因へと多岐にわたる。そのため、発達段階・性別特異的行動異常の研究には多角的かつ系統的視点からのアプローチが必要となり、介入方法も同様に多角的かつ系統的特性を備えたものでなければならない。このような理由から、著者は発達段階・性別特異的行動異常の研究に際して Engel が提唱した生物・心理・社会モデルを採用している。

2. 生物・心理・社会モデル

生物・心理・社会モデルは Engel (1977, 1980) により提唱された医学研究のモデルであり、当時、医学で支配的であった生物モデルの対案として提出されたモデルである。これは発表から間もなく脚光を浴び、当該モデルの導入により医学は心と身体、さらに社会システムを含めた三者関係に着目するようになった。心的過程と身体疾患の関係性、患者と医療従事者の社会的関係性が治療過程に与える影響など、様々な問いかけが生物・心理・社会モデルより生まれ、心身医学の発展、リエゾン精神医学への発展へとつながった。Engel (1980) は、その報告の中で当該モデルの臨床場面での応用について具体例を示して詳細に記述している。

55歳で不動産セールス業に従事する既婚男性が冠動脈閉塞を呈し、オフィスで胸部痛を自覚した。そして同僚によって救命センターに搬送され、処置を受けた。彼は6ヶ月前に胸部痛で救命センターに搬送された既往歴があった。

生物・心理・社会モデルでは、分子、細胞、器官、器官系、個体、二者関係、家族、共同体という各レベルから構成される階層性に則して、冠動脈閉塞が与える影響について記述する。当該疾患は細胞レベルでは心筋細胞にダメージを与え、器官レベルでは心筋梗塞として機能的障害をもたらし、器官系レベルでは循環系に広範な影響を与え、それが個体レベルで症状として認識される。例えばこの時、医療スタッフが搬送された男性の動脈採血を失敗した結果、男性が痛みを覚えて怒りの感情を高めたとする。この二者関係は器官系、器官、細胞の各レベルでの症状を悪化させ、結果、彼は心室細動を起こして動脈採血の10分後に心停止に至り、意識消失を来す可能性もある。そして、この彼の症状は家族のその後の生活に影響を与え、当然、彼が属する会社（共同体）にも影響を与える。会社は業務の滞りを理由に彼の役割を他の者に分担する措置を講じ、彼の症状や社会的立場を心配して家族が不安を抱えるかもしれない。そのような共同体レベル、家族レベルでの状況の変化は彼の器官系、器官、細胞レベルでの各症状に良からぬ影響をあたえることは想像に難くない。冠動脈閉塞は身体疾患であるが、介入方法は生物学的介入のみでは十分ではないことが、この例から十二分に示唆される。そしてここで示されたコンセプトは発達段階・性別特異的行動異常の研究にも当てはめて考えることができる。発達段階・性別特異的行動異常は行動レベルの異常であるが、その原因は生物学的要因から社会的要因へと多岐にわたり、介入方法も各レベルでの同時的アプローチが必要となる。

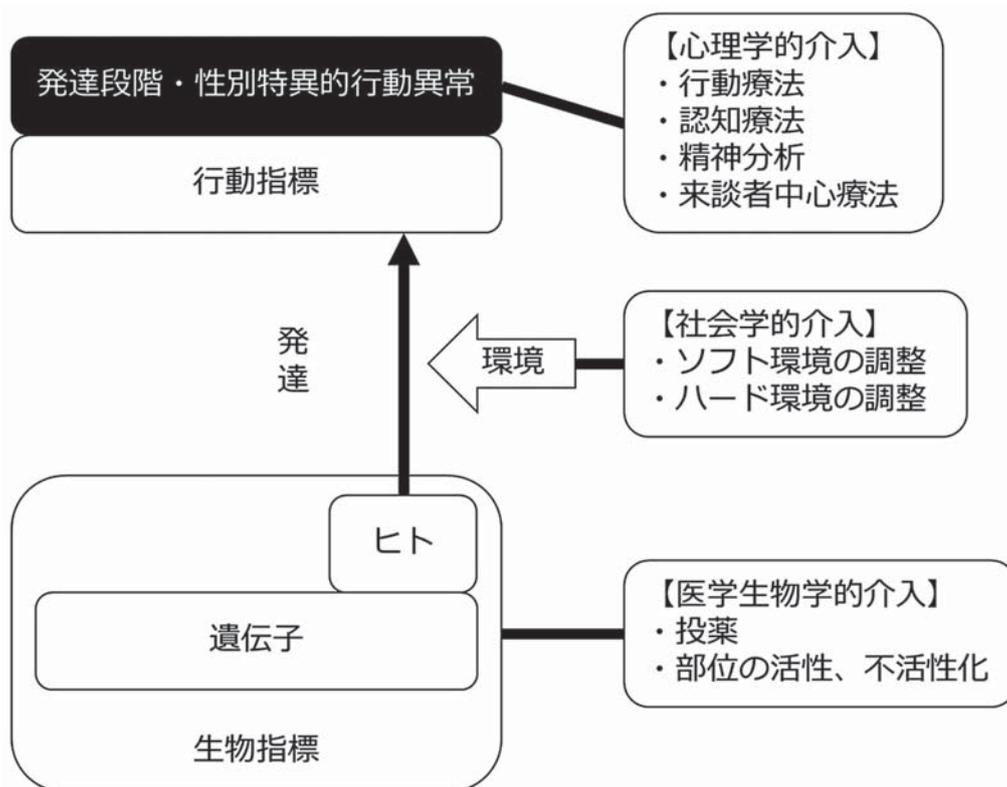


図1 生物・心理・社会モデルに基づく発達段階・性別特異的行動異常の把握とその介入方法

図1は生物・心理・社会モデルに基づく発達段階・性別特異的行動異常の把握とその介入方法を示している。発達段階・性別特異的行動異常の発露には先述の三要因、脳の性分化、発達に伴う性腺ステロイドホルモン環境の変化、発達過程に影響を与える養育環境や生活環境が関与する。脳の性分化はY染色体上にあるSRY (Sex-determining region Y) 遺伝子の働きで起こる(図1、遺伝子)。これが男女個体を作り分け(図1、ヒト)、発達に伴い男性ではアンドロゲン、女性ではエストロゲンの血中濃度が上昇する(図1、発達)。そして発達過程に影響を与える環境要因が引き金となって(図1、環境)、顕在化した行動異常が行動指標を通じて確認される。この時、行動異常は行動療法、認知療法、精神分析、来談者中心療法をはじめとする心理学的介入の対象となり、遺伝子ならびに個体の病理解剖・病態生理などの生物指標は投薬、疾患関連部位の活性、不活性化をはじめとする医学生物学的介入の対象となる。また、行動異常を引き起こす環境要因は、例えば勤務シフトのように形を成さない環境がソフト環境に、そして職場のスペースのように物理的に存在する環境がハード環境に大別され、それぞれ社会的介入の対象となる。これらの介入方法は症状が可逆的な場合は治療的意味合いを持ち、不可逆的な場合には予防的意味合いを持つ。このように発達段階・性別特異的行動異常は生物・心理・社会モデルに基づいて系統的に把握することが可能であり、行動異常を引き起こす原因が各レベルで同定されれば、当該モデルに基づく理解は各レベルでの具体的な介入方法の提案につながる。しかし、原因同定に至るためには行動異常を呈した患者を対象とする相関研究では限界があるため、行動異常を実験的に引き起こして各レベルでの病因と行動異常との因果関係を確認する必要がある。この際、モデル動物を対象とした実験研究が有効な手段となる。

3. モデル動物を対象とした心理学研究の必要性和特長

心理学者はこれまで動物行動それ自体を研究するためだけでなく、ヒトのモデルを提供するために動物を研究対象としてきた。実際、およそ7%の心理学研究で動物が使用され、そのうち95%がマウスやラットなどを対象とし、研究結果は不安、ストレス、攻撃性、抑鬱、薬物嗜癖、摂食障害、過緊張、アルツハイマー型認知症など、様々な心理学的問題の理解と介入方法開発に重要な役割を果たしてきた (Carroll and Overmier, 2001)。これはマウスやラットの遺伝子、形態、生理、行動がヒトに類似する特長による。とりわけ、マウスは遺伝子改変技術が確立されており、遺伝子改変動物を用いた研究結果が豊富である。また、マウスの持つ遺伝子の約99%がヒトにおいて相同遺伝子として存在し (Brown and Hancock, 2006)、さらに近交系が確立されていることから、ヒト行動異常を検討するモデル動物として特に優れている。さらに現在ではマウスの実験動物としての特長を理由に全ての遺伝子のノックアウトマウスを作製する国際プロジェクトも立ち上がり (Floss and Schnutgen, 2008; Friedel et al., 2007)、それらを

包括した International Knockout Mouse Consortium、さらに遺伝子改変マウスの表現型を網羅的に解析する International Mouse Phenotyping Consortium が設立され、ヒト行動異常への臨床還元を目的に精力的に研究が進められている。このようなマウスやラットの行動研究では、これまで動物心理学分野で開発されてきた行動テストが利用されている。マウスやラットの各機能の測定に多く用いられる行動テストを表3に示す。ここで示したテスト以外にも行動テストは数多く存在し、現在、実施可能な行動テストの正確な数は把握できないほどである。また、ある仮説を検証するために特定の行動テストを使用しなくてはならないという明確な指針も存在しないため、行動テストの選択は施設 (実験スペース、予算など) や実験者 (技術、従事できる作業時間など) の状況を鑑みて各研究者に委ねられているのが現状である。ただ一つ確実に言えることは、一つの行動

表3 マウスやラットの各機能の測定に用いられる行動テスト

テスト名	測定される機能
神経学的反射テスト	神経系機能の状態
視覚的断崖テスト	視覚、不安
視覚性前肢置き直しテスト	視覚
聴性驚愕反射テスト	聴覚
ブライエル驚愕反射テスト	聴覚
二瓶選択テスト	味覚、無快楽症
嗅覚性馴化-脱馴化テスト	嗅覚
フォンレイのフィラメントテスト	触覚
ホットプレートテスト	温痛覚
テイルフリックテスト	痛覚
ロータロッドテスト	運動協調機能、運動学習
ビームテスト	運動協調機能、運動学習
ワイアハングテスト	筋力、運動協調機能
垂直棒テスト	筋力、運動協調機能
オープンフィールドテスト	不安、活動性
明暗選択テスト	不安
高架式十字迷路テスト	不安
社会的行動測定テスト	社交性
チューブテスト	攻撃性
性行動測定テスト	生殖機能 (性欲)
ブレバリス抑制テスト	感覚運動関門 (注意機能)
潜在制止テスト	注意機能
風味嗜好伝達テスト	味覚及び嗅覚についての記憶
物体認識テスト	物体についての作業記憶
社会的再認テスト	他個体についての作業記憶
Y字迷路テスト	空間作業記憶
放射状迷路テスト	空間作業記憶、空間参照記憶
モリス水迷路テスト	空間参照記憶
オペラント条件づけテスト	オペラント学習
文脈/手がかり恐怖条件づけテスト	手掛かり情動記憶/文脈情動記憶
受動的回避学習テスト	情動記憶
条件性味覚嫌悪テスト	味覚についての文脈情動記憶
ポーソルト強制水泳テスト	抑うつ気分
尾懸垂テスト	抑うつ気分

テストで明らかにできることは非常に限られているということである。そこで現在では表3に示したテストのほぼ全てを一匹の個体に課す網羅的行動テストバッテリーがマウスやラットの行動研究の際の最も優れた標準的アプローチと考えられている。既に述べたように、ヒトを対象とした研究では相関関係を示すことは可能であるが、因果関係を示すことは困難である。これを補完する形で動物を対象とした行動実験は存在する。しかし、マウスやラットで展開される行動実験はヒトのそれとは本質的に異なり、必ずしも有用な結果を生み出してこなかった。そこで、より高次の機能を評価可能な霊長類も含めて、ヒトと霊長類とマウスやラットをつなぐ行動指標（トランスレータブル行動指標）の開発が行動異常の介入法開発の加速化に際して求められている。

4. トランスレータブル指標

ヒトで知能を測定する際に使用される行動テストをマウスやラットに適用することは、ヒトの行動テストの難易度が高いという理由から困難である。同様に、マウスやラットを対象とした行動テストは当該動物種の生態を利用したものが多いため、ヒトで実施することが困難である。そのため両者のテストには乖離があり、マウスやラットで得られた行動テストの結果を直接にヒトに当てはめることが難しい。動物実験で得られた結果を直接的にヒト臨床へ還元するためには、ヒトとマウスやラットで共通の行動テストを行う必要があるが、Hebb がラット用のビネー検査の開発を目指し (Brown and Milner, 2002)、そして失敗したことからもわかるように、このような試みは過去にも行われ、いまだに十分に成功していない解決すべき課題である。また、これとは別にヒトで認められる行動異常の症状がマウスやラットに存在するののかという問題もある。例えば、統合失調症患者に認められる妄想、幻覚などの症状をモデル動物で表現することは一見困難のように思える。そこで、Gershon ら (1986) は精神医学領域において初めて中間表現型という概念を提唱し、その後、Egan ら (2001) の論文を端緒に中間表現型研究が開始された。中間表現型は、1) 遺伝性がある、2) 量的に測定可能である、3) 精神障害の孤発例において精神障害や症状と関連する、4) 長期にわたって安定である、5) 精神障害の家系内で精神障害を持たないものにおいても発現が認められる、6) 精神障害の家系内では精神障害を持つものでは持たないものより関連が強いという6つの条件を満たすことが理想とされる表現型である。また、中間表現型研究はモデル動物を用いた研究への応用可能性が期待される分野であり、動物で定義することのできない精神症状の代わりに動物でも定量可能な中間表現型を用いることで、こうした問題を克服できる可能性がある。例えば、プレパルス抑制と呼ばれる不随意的な抑制機構（感覚運動閾門）がヒト統合失調症患者で障害されていることが報告されている。このように特定の疾患に関連する中間表現型が見出されると、次にモデル動物へと発展できる可能性が生まれる。実際、プレパルス抑制を調べる行動テストは動物でもヒトと類似の方法で実施可能であり、先述のトランスレータブル行動指標として利用することができる。

5. 動物からヒトへ、基礎から臨床へ

図2は中間表現型を調べるトランスレータブル指標を用いた動物とヒトの研究、基礎と臨床をつなぐ心理学研究モデルを示している。先述のプレパルス抑制のように疾患に関連する中間表現型のうち、モデル動物を対象とした行動テストで調べられるもの（トランスレータブル行動指標）を利用することにより、これまで乖離が認められた動物とヒトの研究を橋渡しすることが可能となり、それにより基礎と臨床に横たわる隔たりも解消することができる。例えば、マウスやラットに遺伝子操作、形態学的・生理学的処置、または環境操作を施し、その結果、プレパルス抑制テストで異常が認められれば、その際に検討される生物指標はヒトとモデル動物の生物学的類似性からトランスレータブル生物指標として機能し、統合失調症の生物レベルでの病因を示唆する知見を提供する。そして、その生物指標を標的とした医学生物学的介入法の開発につながるだろう。また、環境操作はマウスやラットがヒトと同様の社会生活を営んでいないことから、社会レベルでの病因を具体的に示唆する知見は提供しないが、環境要因が発達過程に影響を与える時期についての重要な情報を提供し、介入時期の同定につながる。最後に、行動指標は統合失調症の症状ではないが、行動レベルでの介入対象を明らかにし、心理学的介入法の開発につながる。ただし、精神分析や来談者中心療法のように言語を媒介とする心理療法はマウスやラットには適用できないため、この心理学研究モデルでは、これらの心理療法の発展につながる基礎的知見を提供することに限界がある。また、中間表現型を対象とした心理学的介入が症状の改善につながるか否かも今後の検討課題である。しかしながら、著者はこれまで当該モデルに即して研究を行い、一定の成果を上げることに成功した (Takase et al., 2005b, 2008, 2012)。図3は著者が提案する心理学研究モデルで展開した著者のこれまで

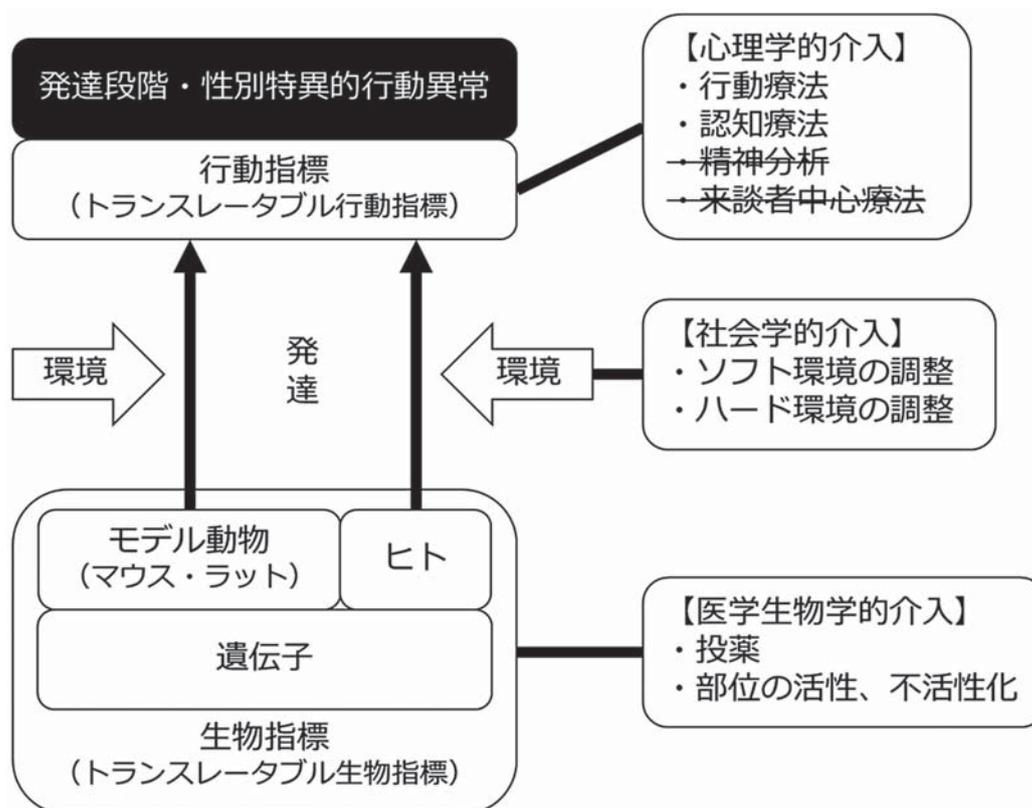


図2 トランスレータブル指標を用いた動物とヒトの研究、基礎と臨床をつなぐ心理学研究モデル

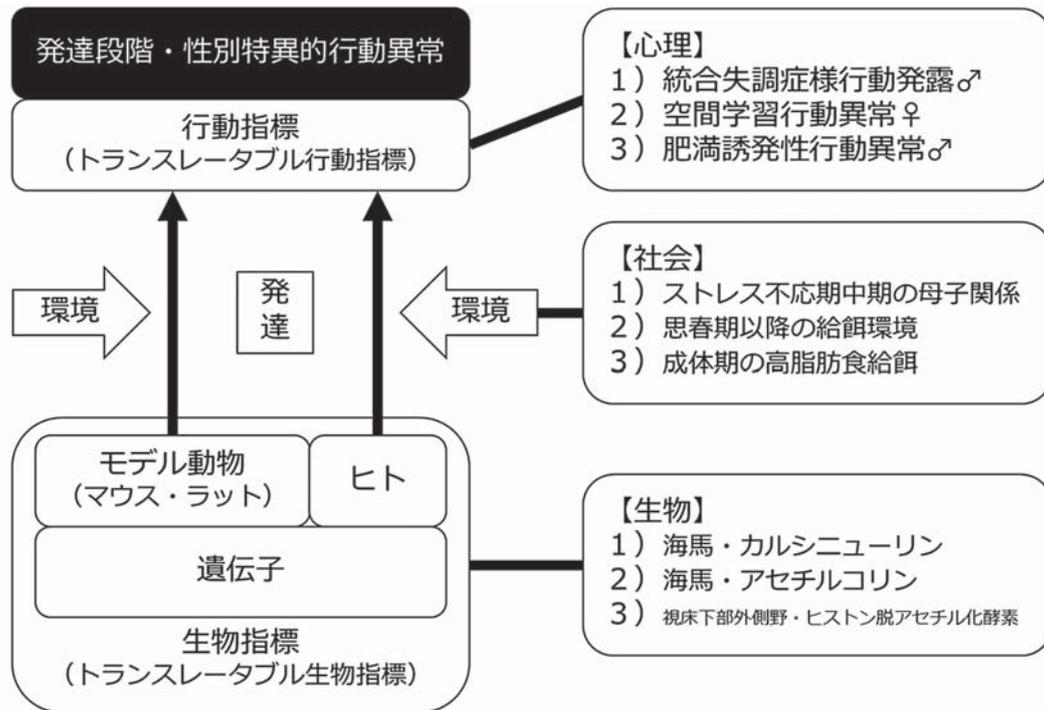


図3 著者が提案する心理学研究モデルで展開した研究成果

の研究成果を示している。

ヒトやラットでは幼少期にストレス反応が鈍化する時期（ストレス不応期）が存在する。著者はストレス不応期中期における過度のストレスが脳と行動に与える影響についてラットを対象に調べた。ヒトのストレス不応期中期にあたる生後9日目に仔ラットを母親から隔離し、成熟後に脳および行動を調べた。隔離された個体では海馬内情報伝達に必要なカルシニューリンが減少し、社会性や情緒を測定する行動テストで雄特異的に統合失調症患者に見られる行動異常が認められた。当該影響のメカニズム解明により、統合失調症の治療薬開発や環境改善による非薬物的介入法の普及が期待でき、生物・心理・社会の各レベルでの介入法開発につながる基礎的知見を提供した (Takase et al., 2012) (図3、心理・社会・生物の1)。実際、他のグループからも本知見のヒトにおける有用性を支持する報告がある。また、ヒトを含めた多くの哺乳類では思春期以降に顕在化する空間機能の性差が性染色体の働きにより先天的に形成されると考えられてきた。しかし、空間機能について思春期以降の環境が性差形成に重要な役割を果たすことを示唆し、思春期以降の海馬アセチルコリン分泌が空間機能性差形成メカニズムの一端を担うことを明らかにした。空間機能性差形成要因と時期、そのメカニズム解明により、性差を是正するコグニティブエンハンサーの開発や、環境改善を行う介入時期が明らかとなり、これも、先の例と同様に生物・心理・社会の各レベルでの介入法開発につながる基礎的知見を提供した (Takase et al., 2005b, 2008) (図3、心理・社会・生物の2)。また、マウスを対象に成体期の高脂肪食摂取がパーソナリティに与える影響も検討し、雄性特異的な肥満誘発性行動異常が認められること、さらに視床下部外側野のヒストン脱アセチル化酵素の発現が当該行動異常に関与する可能性を見出しつつある。(Takase et al., 投稿準備中) (図3、心理・社会・生物の3)。

6. 終わりに—心を浮き彫りにする多方向性アプローチ—

本稿で紹介した動物とヒトの研究、基礎と臨床をつなぐ心理学研究モデルは、Engelが提唱した生物・心理・社会モデルを踏襲したものである。しかし、このモデルを知らずとも、おそらく多くの心理学者は同様のモデルを暗黙裡に自身の頭に描きつつ研究を行ってきたに違いない。しかし、これまで動物とヒトの研究、基礎と臨床をつなぐ心理学研究は実現されてこなかった。本稿では、この実現化にあたり欠けていた要素が中間表現型とそれを測定するトランスレータブル指標であると推察した。近年の生命科学の目覚ましい発展により、トランスレータブル生物指標は充実したが、トランスレータブル行動指標はいまだに発展途上である。最近では霊長類の真猿類に属するコモンマーマセットでも遺伝子改変動物の作製に成功し (Sasaki et al., 2009)、モデル動物の有用性はますますの高まりを見せている。そのような現状を鑑みてマウス・ラット、マーマセット、ヒトに共通する行動指標を作製し、それによって行動のメカニズムを解き明かそうとする新しい動きが国策として進みつつある (<http://brainminds.jp/>)。表3を紹介する際に行動テストは数多く存在すると述べたが、「今後求められる行動テスト」という観点からは、その数は不足しているとも言える。今後はモデル動物に既存の行動テストを実施するだけでなく、新しいテストを開発し、心のフロンティアを切り開く開拓者精神が心理学者には求められるだろう。

また最後に、生物・心理・社会モデルに基づくアプローチで得られた一定の成果は、多方向性アプローチの有用性を示唆する証左であることを補記したい。当該モデルが登場する以前の生物モデルは還元主義に基づく単方向性アプローチである。Franklは「還元主義とニヒリズム」という論考で立体に光を当てる射影の比喻を用いて還元主義を批判している (池田, 1984)。例えば、円柱を水平面と垂直面に影が映るように二方向から光を当てると、水平面には円、垂直面には長方形が映る (図4A)。このとき、影を見て立体が円柱であることを推察することは可能である。しかし、円柱、円錐、球を水平面にのみ影が映るように一方向から光を当てると、いずれも水平面には円が映り、影を見てそれぞれが異なる立体であることを推察することは困難である (図4B)。前者は生物・心理・社会モデルに基づく多方向性アプローチであり、後者は生物モデルに基づく単方向性アプローチと考えることができる。もともと心は見えないものであり、それを推察するために行動を特定のパラダイムで多角的に検討することが心理学の研究法であるとする、生物・心理・社会モデルを適用し、多角性を生物レベル、社会レベルにまで拡張した際に心の輪郭がより明確に浮き彫りになることは言うまでもない。そのような意味では、Stevens (1935) の示す操作主義に裏打ちされた心理学

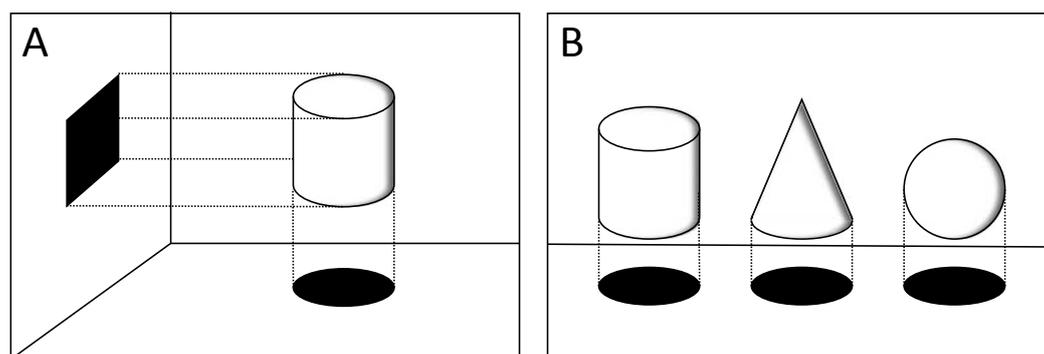


図4 多方向性アプローチ (A) と単方向性アプローチ (B)

的アプローチだけでなく、近年、日本に流布しつつある質的心理学のような個人の体験を捉えるアプローチもまた、多角性、多方向性を拡張する一つの軸なのかもしれない。そして、そのような多方向性アプローチが、Engelが生物・心理・社会モデルを提唱した際に批判されたような「単なる折衷主義」と揶揄されないためには、各レベルで起きた事象の有機的つながりを常に強調することが大切であろう。そのような意味では、本稿で紹介した心理学研究モデルに基づく研究成果は、生物・心理・社会の各レベルでの有機的つながりが保証された知見であり、今後展開されるべき心理学研究の在り方の一つと言えらるだろう。

謝辞

本稿は藤健一教授の心理学における多年にわたる御貢献を讃えて感謝の意として発刊される退官記念論集への寄稿を目的に執筆した。藤教授は私が学部生だった当時の指導教官であり、このようなかたちで自分の研究のこれまでとこれからを紹介する機会を頂けたことに感謝申し上げます。ここで述べたように、動物とヒトの研究、基礎と臨床をつなぐ心理学研究はこれまで実現されてこなかった。今後は藤教授から受けた薫陶を胸に、提案したモデルに基づいて各レベル間の有機的なつながりを備えた心理学研究を推進していきたい。

引用文献

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th Ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
- Arango, C., Carpenter, W.T. (2011). The schizophrenia construct: symptomatic presentation. In: D. R. Weinberger, P. J. Harrison (Eds.), *Schizophrenia*. West Sussex: Wiley-Blackwell. Pp. 9-23.
- Brown, R.E., Milner, P.M. (2002). Foreword. In: D.O. Hebb. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Psychology Press.
- Brown, S.D.M., Hancock, J.M. (2006). The mouse genome. In: J.N. Volff (Ed.). *Vertebrate Genomes*. Basel: S Karger AG. Pp. 33-45.
- Carroll, M.E., Overmier, J.B. (Ed.). (2001). *Animal research and human health: Advancing human welfare through behavioral science*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 6917-22.
- Engel, G.L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196, 129-36.
- Engel, G.L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *American Journal of Psychiatry*, 137, 535-44.
- Floss, T., Schnutgen, F. (2008). Conditional gene trapping using the FLEEx system. *Methods in Molecular Biology*, 435, 127-38.
- Friedel, R.H., Seisenberger, C., Kaloff, C., Wurst, W. (2007). EUCOMM-the European conditional mouse mutagenesis program. *Briefings in Functional Genomics*, 6, 180-5.
- Gershon, E.S., Goldin, L.R. (1986). Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 74, 113-8.
- Jones, C.M., Braithwaite, V.A., Healy, S.D. (2003). The evolution of sex differences in spatial ability.

- Behavioral Neuroscience, 117, 403-11.
- Kimura, D. (1999). *Sex and Cognition*. Boston: MIT Press.
- Krasnoff, A., Weston, L.M. (1976). Pubertal status and sex differences: activity and maze behavior in rats. *Developmental Psychobiology*, 9, 261-9.
- Maccoby, E.E., Jacklin, C.N. (1974). *The Psychology of Sex Differences*. Stanford: Stanford University Press.
- Sasaki, E., Suemizu, H., Shimada, A., Hanazawa, K., Oiwa, R., Kamioka, M., Tomioka, I., Sotomaru, Y., Hirakawa, R., Eto, T., Shiozawa, S., Maeda, T., Ito, M., Ito, R., Kito, C., Yagihashi, C., Kawai, K., Miyoshi, H., Tanioka, Y., Tamaoki, N., Habu, S., Okano, H., Nomura, T. (2009). Generation of transgenic non-human primates with germ line transmission. *Nature*, 45, 523-7.
- Stevens, S.S. (1935). The operational definition of concepts. *Psychological Review*, 42, 517-27.
- Swaab, D.F., Hofman, M.A. (1995). Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends in Neuroscience*, 18, 264-70.
- Takase, K., Mitsushima, D., Funabashi, T., Kimura, F. (2008). Postpubertal feeding experience affects sex-specific spatial ability in rats. *Physiology and Behavior*, 93, 553-9.
- Takase, K., Mitsushima, D., Masuda, J., Mogi, K., Funabashi, T., Endo, Y., Kimura, F. (2005b). Feeding with powdered diet after weaning affects sex difference in acetylcholine release in the hippocampus in rats. *Neuroscience*, 136, 593-9.
- Takase, K., Yamamoto, Y., Yagami, T. (2012). Maternal deprivation in the middle of a stress hyporesponsive period decreases hippocampal calcineurin expression and causes abnormal social and cognitive behaviours in adult male Wistar rats: relevance to negative symptoms of schizophrenia. *Behavioral Brain Research*, 232, 306-15.
- 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト (<http://brainminds.jp/>)
- 池田善昭 (監訳)・アーサー・ケストラー (編集)・J.R. スミシーズ (編集) (1984). *還元主義を超えて—アルプバッハ・シンポジウム'68* 工作舎.

(自治医科大学医学部心理学研究室教授)