

● 鴻池 菜保 特定准教授

Naho KONOIKE (Associate Professor)

研究課題: サルの脳内に直接語りかける手法の開発と統合失調症における幻聴のメカニズム解明
(Development of a method to call directly to the monkey brain and elucidation of the neural mechanism of auditory hallucinations in schizophrenia)

専門分野: 認知神経科学 (Cognitive Neuroscience)

受入先部局: ヒト行動進化研究センター

(Center for the Evolutionary Origins of Human Behavior, Kyoto University (EHUB))

前職の機関名: 京都大学ヒト行動進化研究センター

(Center for the Evolutionary Origins of Human Behavior, Kyoto University (EHUB), Kyoto University)



統合失調症は幻聴や妄想を主な症状とする精神疾患です。とくに、患者本人を批判・命令・監視したりするような、他人が自分に被害を加える幻聴というのが特徴的な症状です。このことから、統合失調症という疾患の本質は「自己帰属感」に障害があり、自己と他者との境界があいまいになることにあるという見方があります。いわば、他人が脳内に直接入り込んでくるような病的な感覚なのでしょう。現在のところ、これらの症状がおこる神経機構はまだよくわかっていません。幻聴では神経細胞レベルでの活動や神経ネットワークにどのような異常がおこっているのか。これらを明らかにするために、白眉プロジェクトでは、ヒトに近い脳をもつサルを対象として統合失調症の病態モデル動物を作出し、このモデル動物を用いた行動や脳活動の解析により幻聴の神経メカニズムを明らかにしたいと考えています。

Schizophrenia is a psychiatric disorder with the main symptoms of hallucinations and delusions. In particular, auditory hallucinations in which the patient is criticized, ordered, or monitored by others who inflict damage on them are characteristic symptoms of schizophrenia. This leads some to believe that the essence of schizophrenia is a disorder of the “replication” and the blurring of the boundary between self and others. In other words, it is a pathological feeling that others are directly entering the brain. The neural mechanisms that cause these symptoms are not well understood. What abnormalities in neuronal activity and neural networks occur in auditory hallucinations? To elucidate these questions, my Hakubi project aims to create an animal model of schizophrenia in monkeys, which have a brain similar to that of humans, and to analyze their behavior and brain activity to clarify the neural mechanisms of auditory hallucinations.

統合失調症とは？

統合失調症は、幻覚や妄想といった症状が出現する精神疾患です。しかし、この疾患の原因は特定されておらず、さまざまな症状を引き起こす脳内メカニズムもまだ詳しくわかっていないのが現状です。統合失調症の幻覚では、患者さん本人を批判したり、何かを命令したり、行動を監視したりするような、他人が自分に被害を加える幻聴というのが特徴的です。いわば他人の声が脳内に直接入り込んでくるような病的な感覚を体験しているのでしょう。この病的な感覚は脳内での神経細胞（ニューロン）の活動や神経ネットワークにどのような異常がおこり、出現しているのでしょうか？私の白眉プロジェクトでの研究は、この統合失調症で幻聴が現れるときに脳内でどのような異常がお

こっているのかを明らかにすることが目標です。

統合失調症のサルはまだいない

脳内の神経細胞の電気的な活動や神経線維のつながりを詳しく調べるためには、疾患のモデル動物をつかうことが必要になってきます。とくに、統合失調症の症状は、進化的に発達した前頭葉の機能異常が強く関係していると考えられています。そこで、ヒトに近い前頭葉の発達した霊長類（つまりサル類）をつかって、いわば「統合失調症のサル」をつくりだし、それらの脳内でどのようなことがおこっているかを調べる必要があるのです。しかし、これまでに薬物投与などで一時的に似た症状を引き起こすモデルはあるものの、産まれてからしばらくして思春期頃に症状が出現し、そ

の後症状が続いていくという本来の統合失調症の病態を再現したサルモデルはまだありません。

私がこれまで所属していた研究室では京都大学ヒト行動研究センターの中村克樹教授と和歌山県立医科大学の那波宏之教授が共同で作出した神経炎症モデルのサルたちが飼育されています。新生児期に中枢神経系の炎症を人為的に引き起こす手法で統合失調症様のモデル動物ができたというげっ歯類での研究成果（参考文献 [1]）をもとに、その手法をサルへ応用しました。そうしたところ、生後数年してふつうのサルとは異なる行動をするサルが現れました。一部では、統合失調症の患者さんで出現する幻覚に似た行動を呈することがわかりました。そこでこれらのサルをモデル動物とし、脳内で何が起きているのか、詳しく調べようとするのが私の白眉プロジェクト研究です。

鳴き交わしをてがかりにして幻聴のなぞに迫る

飼育されているサルの中に南米原産の小さいサル、コモンマーモセットがいます（図1）。このマーモセットたちはお互いの姿があまり見えないジャングルの中で、独特の鳴き声を交わしながら個体間でコミュニケーションをとって暮らしています。鳴き声にはいろいろな種類があり、それぞれの鳴き声には別の役割があることがわかってきています。私はこれをヒトの会話に見立て、もしモデルサルに幻聴がある場合は、ヒトのように「他のサルの幻の鳴き声」が聴こえているのではないかと考えました。これまでに、私たちの研究グループでは、コモンマーモセットが音を聴いている間の脳活動を記録し、ヒトやアカゲザルの脳活動と比較した実験成果を報告しています（参考文献 [2]、図2）。また、フランスとカナダ、ハンガリーの研究チームと共同で、動物の脳を傷つけることなく、狙った脳のごく狭い範囲を頭蓋骨の外から刺激する手法を開発しています（参考文献 [3]）。これらの脳活動を記録する手法、脳を刺激する手法をつかって、統合失調症の幻聴がおきるメカニズムに迫っていきたいと考えています。

参考文献

- [1] Inaba, H., et al. (2021). Perinatal Epidermal Growth Factor Signal Perturbation Results in the Series of Abnormal Auditory Oscillations and Responses Relevant to *Schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin Open* 2(1)
- [2] Konoike, N., et al. (2022). Comparison of non-invasive, scalp-recorded auditory steady-state responses in humans, rhesus monkeys, and common marmosets. *Scientific Reports* 12(1), 9210
- [3] Missey, F., et al. (2021). Orientation of Temporal Interference for Non-invasive Deep Brain Stimulation in Epilepsy. *Front Neurosci* 15, 633988



図1. コモンマーモセット
南米原産の小型のサルである。体重は350gくらい。家族単位で暮らし、飼育室でも仲間とよく鳴き交わし合っている。

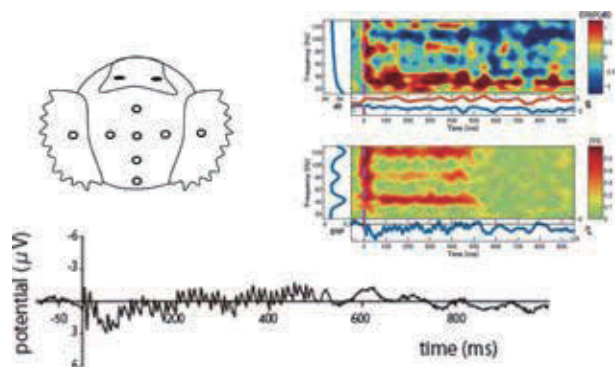


図2. 脳活動の計測
頭皮上に電極を貼り付け、脳波を計測して特定の周波数成分などを解析する。この図は、周波数40Hzの音を聴いている間のコモンマーモセットの脳活動の解析結果を示している（Konoike et al., 2022より改変）。