

統合失調症モデル動物研究とその展望

——幻聴の再現可能性——

那波 宏之

クレペリン博士により早発性痴呆と名づけられ、プロイラー博士により精神分裂病と命名されてきた統合失調症は、100年以上の医学研究の歴史を有する。その間、統合失調症の生物学的原因、科学的診断法、モデル動物研究はどれくらい進んだのであろうか。近年、統合失調症とその基礎医学研究から、さまざまな遺伝子、腸内細菌、感染免疫、ストレス曝露など実に100を超える病因仮説が乱立してきて、むしろ混迷を深めているようにも思える。その理由の1つは、分子生物学の勃興に由来する物質還元論や、脳機能病態はカテゴライズできるというRDoCの考え方に由来する。そもそも、多変数複雑系で強い非線形処理をしている高次脳機能というシステム自体を、今の神経科学はほとんど理解できていない。当然、その神経科学の現状ではヒトの精神疾患を説明できないし、むしろしてはいけないのかもしれない。最近、われわれはその逆の発想で、幻覚を代表とする臨床症候を動物で神経科学的に外挿（逆トランスレーション）しようとして取り組んでいる。COVID-19で有名になったサイトカインストームを模倣しているかもしれないモデル動物を探索して解析した結果、ネズミでも成熟後に独語、幻聴、幻覚をモデル化できる可能性がみえてきている。このように精神疾患の病態・原因解明の近道は、むしろその原点に帰って、出口たる患者症候の特徴を生物学的に再評価、科学的に評価、翻訳することかもしれない。胃がんの原因がピロリ菌であった事実など、学術的難問に潜む最大の問題点は、既存概念の呪縛であることを忘れてはいけない。

索引用語

統合失調症, RDoC, サイトカインストーム, 逆トランスレーション, 動物モデル

はじめに

アメリカにとどまらず日本でも、基礎医学研究の研究費の獲得のために、短期的な成果、つまり精神疾患の診断法や治療法の開発が求められるようになってきている。また、近年、基礎神経科学研究も高次脳機能といった複雑系の研究に軸が移行するにあたり、その発展は鈍化してきている。

PubMedを用いて、発表論文数という視点から、世界的な統合失調症研究の現状を臨床研究と基礎研究に分けて数量分析してみた。統合失調症の臨床患者研究は、西暦2000年代の初頭に大きく増え始め、2015年の6,000論文をピークとして減少し始めている。一方、統合失調症のモデル動物研究も、2000年くらいに爆発的に増加した後、2015年のピーク、782論文を最後に、大きく減少している。この原因は何であろうか。単純に基礎医学研究への研究費が減

著者所属：和歌山県立医科大学薬学部生体機能解析学、新潟大学脳研究所分子神経生物学分野

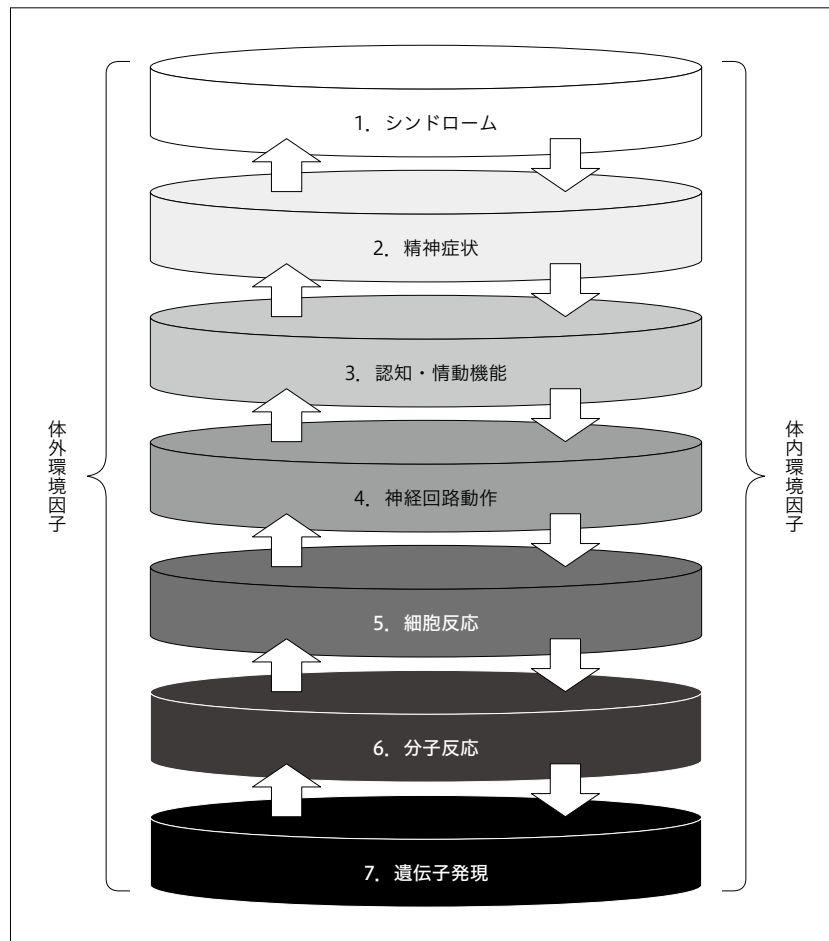


図1 精神疾患の脳機能の統合的な動作原理

精神疾患における脳機能の異常な動作原理を、7つの階層性（スケール）に分けて図式化したもの。個々の階層は、別の階層に調節されるとともに、体外環境因子（日照、気温）や体内環境因子（免疫、栄養、内分泌）にも影響されるため非線形で複雑な動作を示し、マルチスケールな視点の研究が必要といわれる。

少しという理由だけではなさそうである。

統合失調症の研究とは対照的に、アルツハイマー病の臨床研究論文は、現在まで増加の一途をたどっていて、2020年には13,000論文を超えている。また、アルツハイマー病のモデル動物研究も、同様の継続的増加傾向を示している。統合失調症の研究が頭打ちな原因は、この20年間の脳生理学研究で大きな神経科学的進展がみられなかったことに由来するのか、社会的要請により大量の資金が認知症の研究に投入されているせいなのかはわからないが、結果として、統合失調症の研究が衰退傾向を示していることは事実のようである。

1. 脳機能のグローバルネットワーク

欧米を中心に推進されている統合失調症の構成概念の新

規診断軸として、Research Domain Criteria, いわゆる RDoC という概念がある。これは、かつてのアメリカ国立精神衛生研究所 (National Institutes of Mental Health : NIMH) 所長のインセル博士が提唱したものである。精神疾患の診断学や神経科学研究を推進するために、神経科学理論に基づく6つの脳機能ドメインの機能疾患を想定し、各機能ドメインごとに対応疾患を弁別したうえで、その遺伝子から回路、行動までを研究することが必要であるとしている⁷⁾。またこの概念による疾患分類は、治療薬の効果グループ分けともよく一致するとも考えられているが、果たしてそうだろうか？

RDoCの6つの脳機能ドメインは、陰性機能、陽性機能、認知、社会性、覚醒睡眠制御、知覚感覚系に該当する。このRDoCのドメイン概念は、図1の脳機能の7層構造のうち、第3層に位置する認知脳機能の階層を6つに分別し

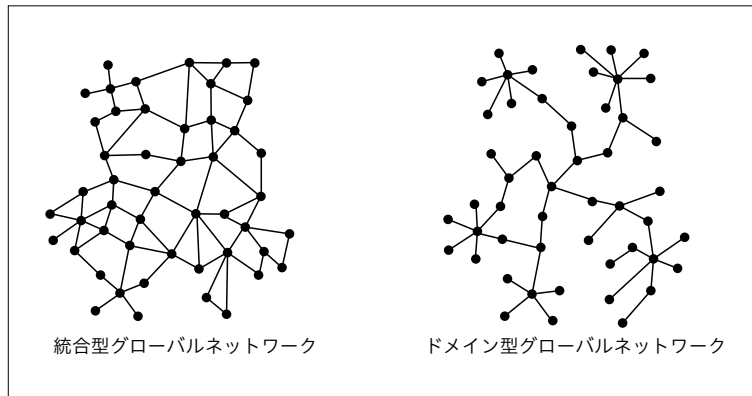


図2 グローバルネットワーク仮説

脳内の情報ネットワークは、各感覚や情動、認知機能ごとにクラスターやドメインを構成し、どの程度の自由度をもって、相互に連絡し合っているのであろうか？ その情報結合の自由度のレベルにより、情報クラスターを有するドメイン型グローバルネットワークから、もっと大きく自由度の高い統合型グローバルネットワークなどが仮説されている。神経解剖学からは知覚入力に関するドメイン構造がハードウェア的に存在することは知られているが、その高次情報も同様に処理されているとは限らない。(文献3より改変して引用)

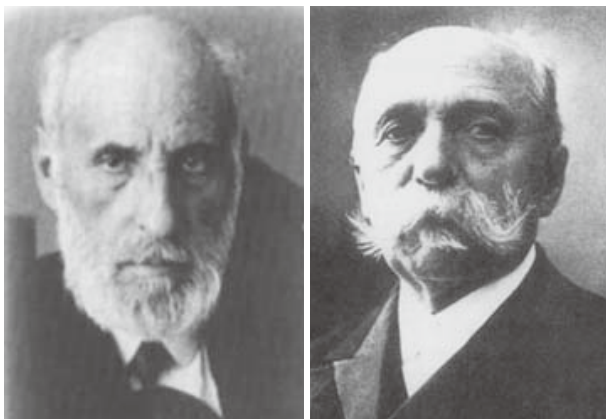


図3 カハール博士(左)とゴルジ博士(右)

Santiago Ramón y Cajal (1852~1934) と Camillo Golgi (1843~1926) は当時、神経の結合部、いわゆるシナプスに物理的ギャップが存在するか否かで論争していたが、1906年とともに、神経解剖学の発見と貢献によりノーベル生理学・医学賞を受賞した。その時期は、クレペリン博士が統合失調症を記述、研究し始めた時期と一致する。

たものだが、この機能還元論的な概念そのものにも矛盾がある。実際の脳内の機能、特にその発達過程では、それらのドメイン間の相互作用が強く、ドメイン単独で機能発達はできない¹⁷⁾。例えば、自閉スペクトラム症での社会性ドメインの機能は、表情認知にかかる知覚感覚系ドメイン、心配・恐怖情動にかかる陰性機能ドメイン、記憶・学習能力に対する認知ドメインなど、他のドメインの影響を強く受けて発達して、適切な機能処理様式を獲得するようにな

るからである。

現在の脳高次連合野の研究では、機能ドメインや領域クラスターを想定するドメイン型グローバルネットワークの代わりに、もっと大きく自由度の高い統合型グローバルネットワークを仮定したほうがよいという意見も少なくない(図2)³⁾。つまり、高次脳の情報処理ネットワークには、機能ドメインといった還元論的構造体は存在しないと考え、多かれ少なかれ脳全体と広く情報を共有していると考えている。ただし、このような統合型グローバルネットワークは、より人工知能(AI)の基本構造に近いので、ヒトの認知機能や情動を意味のある因果律や線形の理論では説明できないかもしれないという難問を突き付ける。つまり、われわれが現在有する還元論的な学問体系では、理解できない可能性がある。裏返せば、ヒトの脳構造に近い人工知能を用いれば、統合失調症の症状理解やその診断が飛躍的に進展する可能性が、もしかしたらあるのかもしれない。

II. 神経科学による脳の理解

RDoCに定義されている各ドメインの脳機能の動作原理も、大半がまだ未解明の状態である。神経科学は、1900年代初頭にゴルジ博士、カハール博士が、脳内の神経回路を描出したときに始まるので、神経科学研究も統合失調症研究と同じように、約100年しか経過していない(図3)。未

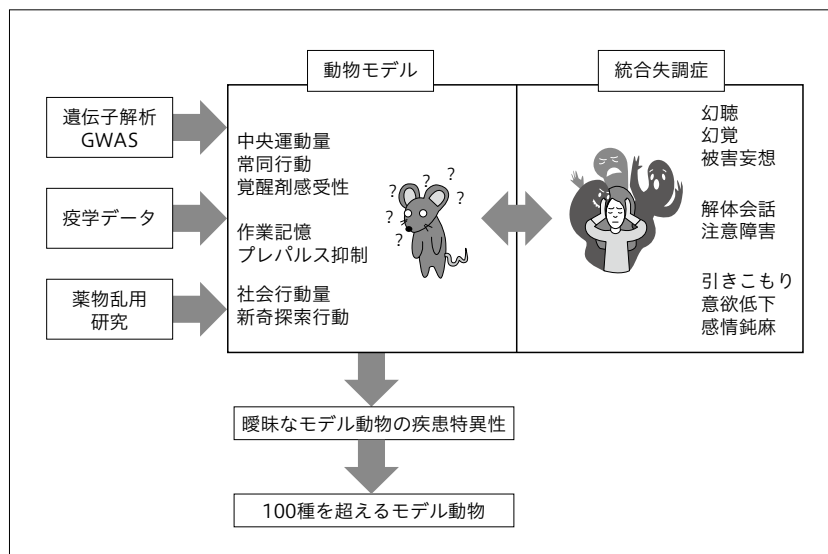


図4 統合失調症の患者症候と動物モデルの表現型との間にある大きなギャップ

梢神経系の機能はかなり解明されてきているが、統合失調症に代表される高次脳機能、例えば言語・文章理解や、意識や注意制御の脳メカニズムは、いまだにほとんど解明されていない。これらの認知機能、連合機能は、人工知能でも再現しきれていないのが現状ではないだろうか。実は、体性感覚「痛み」「温度」「かゆみ」も、末梢神経系や脊髄内での投射路は判明したものの、大脳内でどのように弁別され、エンコードされているかすらも、わかっていないのである。

ただこのような感覚情報については、近年の研究で、「予測コーディング」「トップダウン」といった記憶に裏づけられた脳内の情報が、末梢神経系からの実感覚処理に大きく影響しているということがわかってきた¹⁾。つまり、炎をみただけで「熱い」と感じてしまうといったように、実感覚の認知では記憶や他の五感からの影響が強くなっていくということがわかってきている。これも先ほどの脳内情報処理に関する統合型グローバルネットワーク仮説と矛盾しない。

III. 統合失調症のモデル動物

これまで統合失調症の仮説やモデルは、主に統合失調症の遺伝子関連解析、疫学、薬物乱用のデータとの関連性（構成妥当性）に基づいて作製されてきた。これらの仮説やモデルはいわゆる動物行動を代表とする中間表現型を中心に評価が行われてきた。しかし、その多くは社会行動評

価やプレパルス抑制のように、統合失調症、自閉症、PTSDなど、どの疾患にも広く対応し、疾患特異性が低い評価指標（表面妥当性）となってしまう¹¹⁾。その結果、モデル動物の疾患特異性も甘くなったため、統合失調症のモデル動物と呼ばれるモデル動物数も100種を超えてしまっているのが現状である（図4）。なかでも疾患特異性に課題のあるモデルの典型例が、2本鎖RNAのポリイノシン酸-ポリシチジル酸（polyinosinic-polycytidylic acid：Poly I:C）投与で作製されたウイルス母体感染モデルである。統合失調症のモデルとしても、自閉症のモデルとしても利用されている。もちろん、統合失調症と自閉症が、スペクトラムになっていて、共通の神経科学基盤を有すると言えればそれまでだが、いずれにしても、ヒトの心理症候に準拠する現在の診断基準と、これらモデル動物とのギャップは計り知れない。また、最新のわれわれの研究から、Poly I:C投与で作製された母体感染モデルでは、どこの飼育業者から購入したかによって、その認知行動障害の強度が大きく変化することが判明している¹²⁾。つまり、われわれの想像以上に、炎症免疫が関連する精神疾患モデルでは、外部環境要因の影響は強いのかもしれない。この事実は、Poly I:C投与で作製された母体感染モデルにおいて、腸内細菌が発症のカギを握っていると主張する論文とも矛盾しない⁴⁾。

このような現状で、統合失調症のモデル研究にブレークスルーをもたらすアプローチは、近年の脳機能画像研究と多点脳波解析の進展によるヒトのデータの動物モデルへの

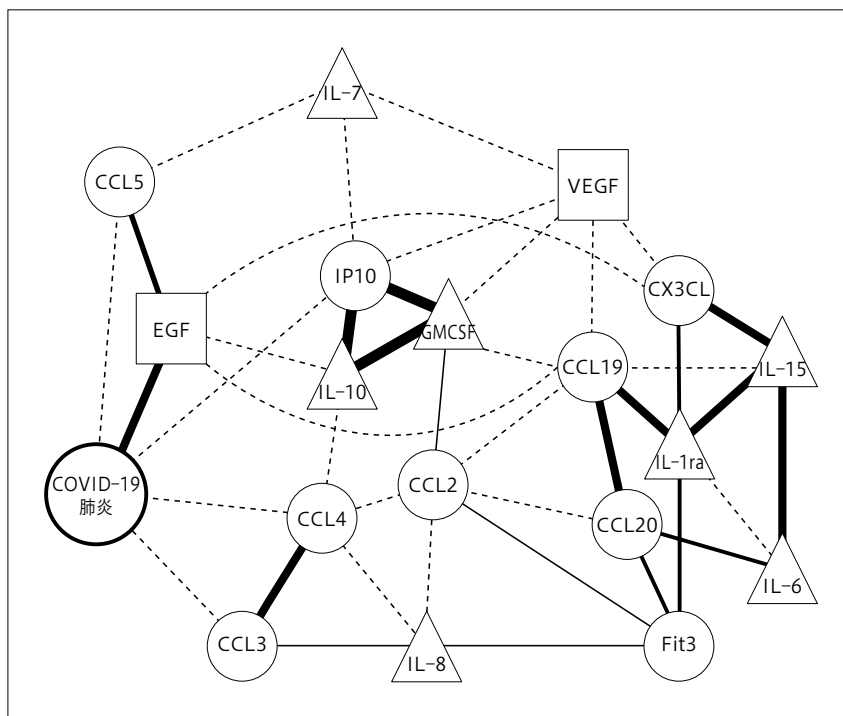


図5 COVID-19 サイトカインストームにおける急性肺炎と個々のサイトカイン、ケモカインの関連性

COVID-19 による肺炎重症度と血清中に誘導されている各種炎症性サイトカイン、ケモカインとの相関強度を、相関の有意な関係に限って模式的に図示した。肺炎重症度と最も強い一次相関を示したサイトカインは上皮成長因子（EGF）であり、その二次因子としてケモカイン CCL5 などが観察されている。（文献 11 より改変して引用）

適用ではないだろうか。つまり未熟な神経科学の知識を駆使して幻聴を説明しようとするよりも、患者症候の科学的エビデンスを蓄積し、そのモデル化する、もしくは分析するほうが近道ではないだろうか？ 幻聴や幻覚との関連性を有する血液酸素濃度依存性（Blood Oxygen Level Dependent：BOLD）シグナルや脳波活動の変化とその結合性異常が目目されるようになってきた^{9,13}。これらの脳波関連の生理指標や BOLD シグナルはげっ歯類でも測定可能であり、その変化メカニズムは神経科学的に探究可能である。また、ヒト患者の心理症候との関連性も判別できる計量可能な指標である。これまでは、どちらかという動物由来の神経科学の研究データをヒトに適用する、いわゆるトランスレーション研究が盛んであったが、今後は逆に、ヒトの疾患生理データや、心理症候を動物に適用もしくは外挿して研究を進める、逆トランスレーション研究が盛んになるのではないかと考えている。

IV. 胎児・新生児炎症と統合失調症モデル

われわれは長年、種々の動物モデルを作製することで炎症性サイトカインと統合失調症の神経科学的な関連性、因果関係を探求してきた^{15,20}。確かに、一連の炎症性サイトカインは母体感染や周産期障害に伴って体内に強く誘導され、脳発達を攪乱することが知られている。このようなサイトカインが体内で大量に発現する現象は、「サイトカインストーム」と呼ばれ、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の肺炎における死因として有名になった（図 5）。われわれの研究から、サイトカインストームに関与するサイトカインのなかでも、上皮成長因子（epidermal growth factor：EGF）と呼ばれるサイトカインは、その動物投与により最も強力に持続的な認知行動変化を起こすことが判明している^{14,18}。上皮成長因子をマウス、ラット、サルの子生後に投与すると、性成熟後にプレパルス抑制障害、社会性行動低下、常同行動、易刺激反応性など、さまざまな行動指標に異常を示す。驚いたことにこの上皮

成長因子は、COVID-19による肺炎や新生児RSウイルス感染で最も強烈に誘導されるサイトカインであって、COVID-19による肺炎の重症化と最も強い病態関連性をもっているとされている^{5,19)}。あくまでも仮説の段階だが、われわれのモデル動物研究は、妊産婦や新生児でのCOVID-19によるサイトカインストームのリスクを暗示しているのかもしれない。

しかしこれだけでは、COVID-19を模倣しうる上皮成長因子投与動物が、先述のように、統合失調症のモデルとして妥当というにはほど遠いだろう。われわれは、先に述べた逆トランスレーションの概念を取り入れて、ヒトの病態生理指標が種々の炎症誘発性の統合失調症モデル動物で再現されているかどうか、現在、検討している。このEGF投与モデルラットは、驚くべきことに多くの聴覚生理反応（聴性定常状態誘発反応（auditory steady-state response：ASSR）、ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity：MMN）、聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR）、陽性事象関連電位（P300））において統合失調症患者にほぼ同様な異常を示すことがわかった^{6,10)}。さらに踏み込んで、ヒトの心理症候や脳機能画像異常の逆トランスレーションにも取り組んでいる。まだ検証段階だが、このモデルでは成熟後に独語の頻発、前頭葉-側頭皮質の連絡異常、聴覚野の過活動、聴覚性の恐怖情動過敏性を示すことも判明しつつある。

今後はこれらモデル動物を用いて、全脳活動のカルシウムイメージングや聴覚野・体性感覚野への光遺伝学介入を行うことにより、幻聴の再現や自他弁別障害を再現することで、精神疾患の心理症候や生理脳画像変化の原因によりダイレクトに迫りたいと思っている。果たして、ネズミやサルにも統合失調症に類似する病態は存在するだろうか？精神科の臨床医の先生方のなかには「統合失調症は言語系に代表されるヒト高次脳機能疾患で動物には存在しない」といわれる方が少なくない。もちろん、厳密な意味で『精神疾患の診断と統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders：DSM）』や『国際疾病分類（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems：ICD）』を適用できるような精神症状が動物で再現されることはないであろうが、ラットなりの幻覚性脳活動、マウスなりの社会恐怖行動、サルなりの心理ストレス脆弱性変化は存在すると思っている。特にネズミには高度な認知能力、ヒトのような情動性がないと思っておられたら、それは大きな誤解である。近年、

ラットでは、ヒトと遊ぶ、笑う、かくれんぼゲームができるという報告が『Science』などの科学誌に複数掲載されている。もし時間が許せば、インターネット上で「Rat, Trick」と検索してみていただきたい。きっと、予想以上の高いラットの認知能力、その情動行動に驚くはずである。ペットとしてラットに深い訓練を施せば、綱渡りにコイン集め、屋外飼育にボール拾いなど、イヌ顔負けの能力を発揮するばかりでなく、飼い主との間の嫉妬、愛情表現といった行動も示すことが確認されている^{8,16)}。単にネズミの表情がわれわれヒトには判別できないというだけで、ネズミには愛情などの情動は存在しないと考えるのは短絡的かもしれない。最新のコンピュータ画像解析技術を用いることで、こういったネズミの顔の情動変化が判別できる。実際に、ネズミなりの情動とその顔表情が存在することが証明されている²⁾。このような事実から「ヒト幻聴の原型がネズミにも存在する」と考えてもまんざら、突拍子もない発想とはいえないのではないだろうか。

おわりに

統合失調症の研究が始まって約100年である。神経科学を使った統合失調症のモデル動物研究は近年、むしろ行き詰まり感が出てきている一方、患者研究は脳画像研究の進展、生理学測定技術の躍進、経頭蓋磁気刺激治療（transcranial magnetic stimulation：TMS）などに始まる患者の診断法、介入手法の広がりにより、多くの臨床医学的知見が重積して仮説が集約されつつあるように思える。これらの患者データや測定技術の多くは、動物へ逆トランスレーション可能であるので、今後モデル動物の選別を通して、より高いエビデンスに基づく神経科学研究、もしかしたら幻聴研究が可能になるかもしれない。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞 この研究の一部は、科学研究費補助金の新学術領域研究（研究領域提案型）2018～2022年度「マルチスケール精神病態の構造的な理解」の支援を受けたものである。福島県立医科大学の矢部博興教授に脳波測定技術指導をいただきました。また、本論文を執筆するにあたっては新潟大学大学院医歯学総合研究科の染矢俊幸教授と渡部雄一郎准教授に、貴重な助言をいただいたので、ここにお礼を申し上げます。

- 1) Aleman, A., Böcker, K. B. E., Hijman, R., et al. : Cognitive basis of hallucinations in schizophrenia : role of top-down information processing. *Schizophr Res*, 64 (2-3) ; 175-185, 2003
- 2) Dolensek, N., Gehrlach, D. A., Klein, A. S., et al. : Facial expressions of emotion states and their neuronal correlates in mice. *Science*, 368 (6486) ; 89-94, 2020
- 3) Farahani, F. V., Karwowski, W., Lighthall, N. R. : Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks : a systematic review. *Front Neurosci*, 13 ; 585, 2019
- 4) Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., et al. : Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155 (7) ; 1451-1463, 2013
- 5) Hue, S., Beldi-Ferchiou, A., Bendib, I., et al. : Uncontrolled innate and impaired adaptive immune responses in patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 202 (11) ; 1509-1519, 2020
- 6) Inaba, H., Kai, R., Namba, H., et al. : Perinatal epidermal growth factor signal perturbation results in the series of abnormal auditory oscillations and responses relevant to schizophrenia. *Schizophr Bull Open*, 2 (1) ; sgaa070, 2021
- 7) Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., et al. : Research domain criteria (RDoC) : toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, 167 (7) ; 748-751, 2010
- 8) Ishiyama, S., Brecht, M. : Neural correlates of ticklishness in the rat somatosensory cortex. *Science*, 354 (6313) ; 757-760, 2016
- 9) Javitt, D. C., Sweet, R. A. : Auditory dysfunction in schizophrenia : integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci*, 16 (9) ; 535-550, 2015
- 10) Jodo, E., Inaba, H., Narihara, I., et al. : Neonatal exposure to an inflammatory cytokine, epidermal growth factor, results in the deficits of mismatch negativity in rats. *Sci Rep*, 9 (1) ; 7503, 2019
- 11) 加藤忠史 : 岐路に立つ精神医学—精神疾患解明へのロードマップ—。勁草書房, 東京, 2013
- 12) Kobayashi, Y., Inaba, H., Iwakura, Y., et al. : Inter-breeder differences in prepulse inhibition deficits of C57BL/6J mice in a maternal immune activation model. *Neuropsychopharmacol Repts*, 41 (3) ; 416-421, 2021
- 13) Koshiyama, D., Miyakoshi, M., Tanaka-Koshiyama, K., et al. : Neurophysiologic characterization of resting state connectivity abnormalities in schizophrenia patients. *Front Psychiatry*, 11 ; 608154, 2020
- 14) Namba, H., Nawa, H. : Post-pubertal difference in nigral dopaminergic cells firing in the schizophrenia model prepared by perinatal challenges of a cytokine, EGF. *Neuroscience*, 441 ; 22-32, 2020
- 15) Nawa, H., Sotoyama, H., Iwakura, Y., et al. : Neuropathologic implication of peripheral neuregulin-1 and EGF signals in dopaminergic dysfunction and behavioral deficits relevant to schizophrenia : their target cells and time window. *Biomed Res Int*, 2014 ; 697935, 2014
- 16) Reinhold, A. S., Sanguinetti-Scheck, J. I., Hartmann, K., et al. : Behavioral and neural correlates of hide-and-peek in rats. *Science*, 365 (6458) ; 1180-1183, 2019
- 17) Ross, C. A., Margolis, R. L. : Research Domain Criteria : strengths, weaknesses, and potential alternatives for future psychiatric research. *Mol Neuropsychiatry*, 5 (4) ; 218-236, 2019
- 18) Sakai, M., Kashiwara, M., Kakita, A., et al. : An attempt of non-human primate modeling of schizophrenia with neonatal challenges of epidermal growth factor. *J Addict Res Ther*, 5 (1) ; 170, 2014
- 19) Venkataraman, T., Frieman, M. B. : The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*, 143 ; 142-150, 2017
- 20) Watanabe, Y., Someya, T., Nawa, H. : Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis : evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64 (3) ; 217-230, 2010

Current and Future Animal Modeling of Schizophrenia

Hiroyuki NAWA

Department of Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University

Department of Physiological Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Wakayama Medical University

During the last 100 years, how far has the biological investigation of schizophrenia, its scientific diagnostics, or its modeling progressed? Clinical and/or basic medical studies on schizophrenia, have proposed more than 100 etiologic and pathogenic hypotheses, suggesting the roles of various genes, intestinal bacteria, infectious immunity, and stress exposure, etc. The number of these hypotheses are still increasing and broadening and the confusion of the schizophrenia etiology is rather deepening. One of the reasons stems from the theory of molecular and cellular reductionism as well as from the concept of RDoC. In spite of the theory, the current neuroscience hardly illustrates the integrative system of higher brain function, which performs strong nonlinear processing with multi-variates of sensory inputs and their memory traces. With the limited neuroscience knowledges, therefore, we are not able to fully illustrate any of psychotic symptoms with the current neurosciences. At present, we believe that the selection of the most proper animal model(s) relevant to the schizophrenia pathology or physiology is the most important step. Analysis of the model animal that mimics the cytokine storm famous for COVID-19 and RS virus infection has revealed the possibility that mice or rats exposed to the cytokine EGF may model hallucinations, communication deficits and soliloquy after maturity. The EGF-treated model is known to exhibit similar pathophysiology in various electroencephalogram tests (ASSR, MMN, P300, ABR etc.) as well. Rats seem to have higher intelligence and emotions and perform various games and tricks with human players. Thus we will scientifically reverse-translate the characteristics of the patient's symptomatology and pathophysiology into rodent scales with the modern technology. Such as the fact that the cause of gastric cancer was *Helicobacter pylori*, we must keep in mind that the biggest problem hidden in academic challenges is the curse of existing concepts and knowledges.

Author's abstract

Keywords schizophrenia, RDoC, cytokine storm, reverse-translation, animal modeling