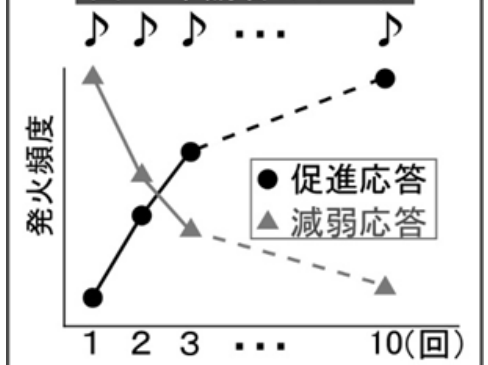
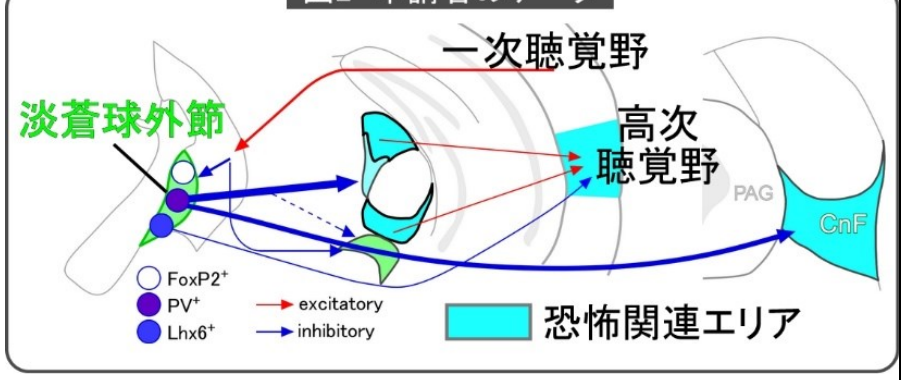
研究概要報告書 【サウンド技術振興部門】

研究テーマ	幻聴の神経基盤の解明	報告書作成者	冨岡　良平
研究従事者	冨岡　良平		
研究目的	統合失調症の約 8 割の患者は、陽性症状である幻聴を契機に発症するとされている。幻聴をきっかけに妄想が起こると、統合失調症が重篤化する。このことから、幻聴を軽減することで統合失調症の発症や進行を抑制できる可能性がある。 幻聴のメカニズムとしては、「大脳皮質聴覚野の機能不全」が示唆されているが、その具体的な神経回路の実態は未だ明らかではない。先行研究および自身の研究に基づき、『幻聴の原因は、大脳皮質聴覚野の特定の GABA ニューロンの不全である』という仮説に至った。 本研究では、この仮説を検証し、幻聴の神経回路の解明を目指す。最終的な目標である『ヒトの幻聴（統合失調症）への新たな治療法を提案する』は、本課題の延長上にあるゴールである。		

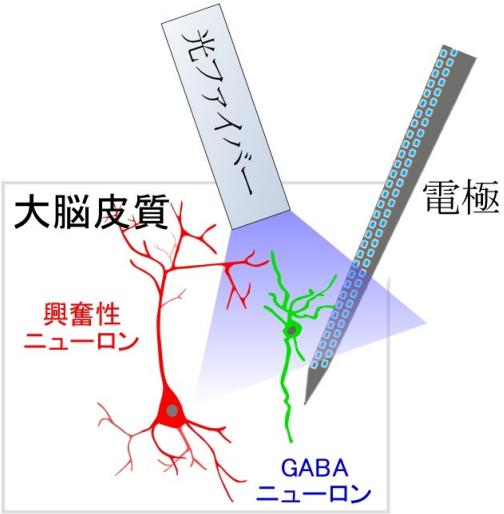
研究内容	（研究背景） 先行研究および自身の研究成果に基づき、『統合失調症をトリガーする幻聴は、①大脳皮質の特定の GABA ニューロンの不全を原因とし、その結果大脳皮質の過活動が起こる。②その過活動が大脳基底核ループを経由して恐怖情動の脳部位に過活動を引き起こす』という仮説に至った（以下参照）。 ① 『繰り返し音に対して、多くの聴覚野ニューロンの応答が減弱するのに対して、ある一部のニューロンの応答が促進する』を見出した（図1）。詳細な解析から、『この応答促進を示すニューロンは、特定の GABA ニューロンであり、繰り返し音のような不必要な音情報の伝達を抑制する役割を担っている』と考えられた（Zhou, Tomioka et al., 2023）。事実、多くの興奮性ニューロンの応答は、繰り返し音に対して、減弱していく。興味深い事に、統合失調症患者（約8割は幻聴を患っている）において、この特定の GABA ニューロンにおいて変性・減少が起こっている。すなわち、幻聴の原因として、『特定の GABA ニューロンの機能不全により、大脳皮質聴覚野における不要な音情報の抑制が破綻 → 聴覚野の過活動 → 幻聴の知覚』というメカニズムが想定された。 図1 申請者のデータ  繰り返し音の提示で、聴覚野で2つの応答がみられた。 ② 大脳皮質聴覚野からの情報は、大脳基底核の淡蒼球外節を介して、さまざまな恐怖行動に関与する脳領域へと伝達されていた（図2：Tomioka et al., 2024）。 これまで、「麻薬や覚醒剤が幻覚を引き起こす」こと、ならびに「それら薬物の主要な作用点が大脳基底核にある」ことは広く知られている。しかし、これら薬物がどのような神経回路を介して幻覚を惹起するかについては、未解明だ。聴覚システムにおける大脳皮質−大脳基底核ループが、幻聴の発現（薬物・統合失調症の両方とも）に関与する主要な神経回路である可能性が高い。 図2 申請者のデータ 

研究概要報告書 【サウンド技術振興部門】

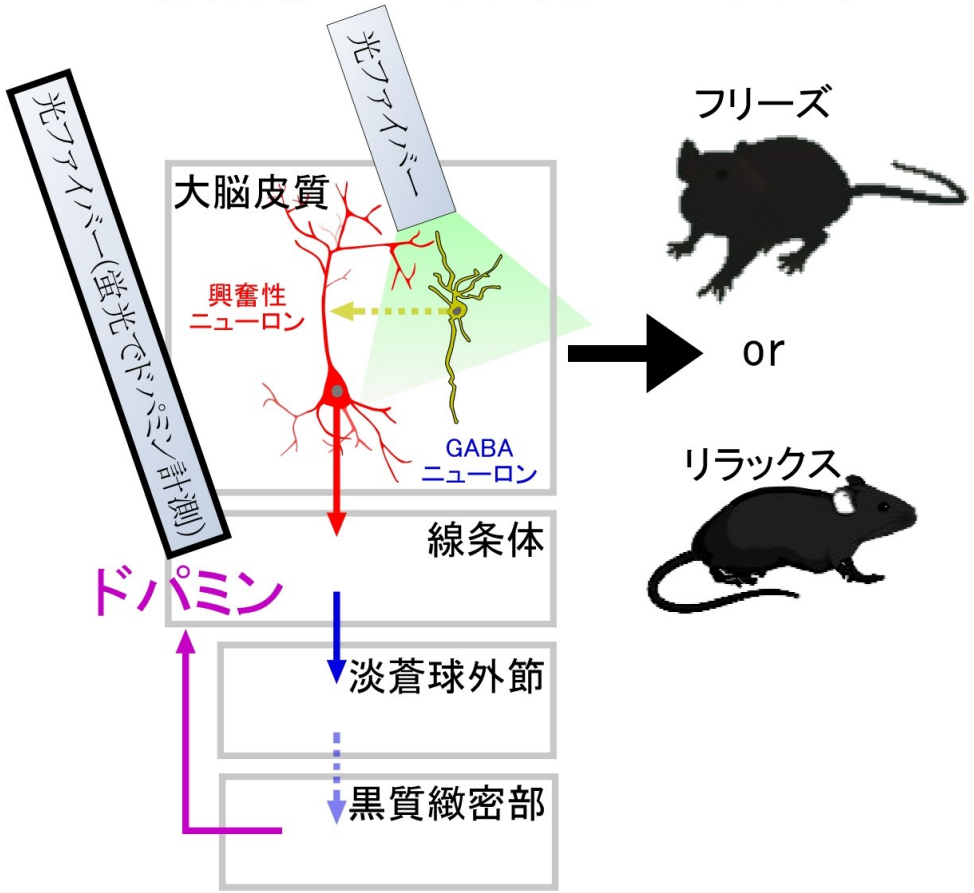
研究のポイント	『幻聴の原因は、大脳皮質聴覚野の特定の GABA ニューロンの不全である』という仮説を検討する為に、以下の 2 つの実験を遂行する。 実験❶：大脳皮質には、3つの GABA ニューロンのグループがある。これまでの様々なエビデンスから、『3つの GABA ニューロンのうち、特定の GABA ニューロンが、繰り返し音に対して応答が大きくなる』という仮説に至った。最初にこの仮説を検証する。具体的には、特定の GABA ニューロンにチャネルロドプシンを発現させたマウスを作成する。そのマウスの聴覚野から電気生理実験を行い、繰り返し音に対して応答が大きくなるニューロンを同定する。次に、光遺伝学を用いて、特定の GABA ニューロンを同定し、仮説を検証する。 実験❷：実験❶が予想どおりであると、『特定の GABA ニューロンの不全で、幻聴が起こる』を検証する。光遺伝学法を用いて、大脳皮質聴覚野の特定の GABA ニューロンを選択的に抑制する事で、㋐マウス線条体のドパミン量（dLight などの Dopamine Sensors）を測定し、㋑マウスに恐怖行動・幻聴様行動が引き起こせるか、を検討する。実験❶・❷より、仮説『幻聴は、聴覚野の特定の GABA ニューロンの不全を原因として、大脳皮質-大脳基底核ループを介して引き起こされる』を検証する。
研究結果	現在、実験❶の検証を行っている。繰り返し音に対して神経応答が促進するニューロンの同定とオプトジェネティクスによる特定の GABA ニューロンの同定は成功している。しかしながら、繰り返し音に対して応答が促進するニューロンが特定の GABA ニューロンであるかどうかは、未だ明らかになっていない。これは技術的な問題であり、現時点ではシリコンプローブで記録している領域にオプトジェネティクスを遂行する事が完ぺきではないと考えている。そこで、2025年度からは、この技術的な問題を解決して、仮説を検証する予定。
今後の課題	技術的な問題を解決しながら、実験❶・❷を通して、仮説を検証する。また仮説が正しい場合、次の実験を遂行する。シングルセル RNASeq データを調べたところ、大脳皮質聴覚野の特定の GABA ニューロンに特異的に発現している受容体を見いだしている。この受容体に対するアゴニストないしはアンタゴニストを大脳皮質聴覚野に注入し、実験❷と同じ行動実験・ドパミン定量に影響を与えられるかを検討する。すなわち、大脳皮質聴覚野の特定の GABA ニューロンの受容体を介して、幻聴様症状をコントロールできるかを検討する。

実験

① 繰り返し音刺激に対して、応答を増強するGABAニューロンの同定



特定のGABAニューロンにChR2を導入する。

繰り返し音刺激に対して応答が増強するニューロンをシリコンプローブ（電極）で同定する。光遺伝学法で、特定のGABAニューロンを同定する。

② 特定のGABAニューロンを光遺伝学で、抑制した際、行動・ドパミン量に変化にみられるか。