

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K13168

研究課題名(和文) セルフの表象破綻から探る、新たな統合失調症モデル

研究課題名(英文) A mechanism of schizophrenia from the viewpoint of misrepresentation for selfhood

研究代表者

小村 豊 (Komura, Yutaka)

京都大学・こころの未来研究センター・教授

研究者番号：80357029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年の臨床知見から、セルフモニタリングの低下が、統合失調症の有用な指標になることに着目し、今回、マカクサルにおいて、自身が下した判断に対する確信度(セルフモニタリングの結果)を測定した。また、生理実験において、確信度は、視床の高次連合核において、コードされているが、一次性中継核には、コードされていない傾向にあることが分かった。視床の高次連合核の一つ、視床枕の神経活動を抑制すると、確信度は、低下した。

研究成果の概要(英文)：Recent clinical studies suggest that dysfunction of self-monitoring leads to schizophrenia. Confidence is an index of self-monitoring. We behaviorally measured decision confidence in macaque monkeys. Our physiological studies showed that the pulvinar neurons coded confidence, whereas the neurons in the lateral geniculate nucleus did not. Moreover, the inactivation of the neural activities in the pulvinar lowered the macaque's confidence.

研究分野：神経科学

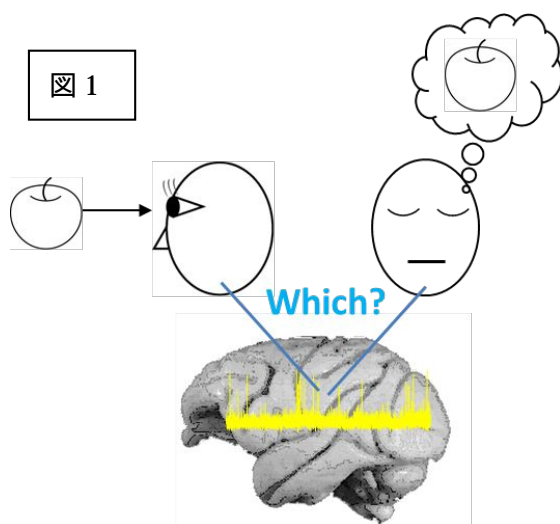
キーワード：統合失調症

1. 研究開始当初の背景

我々は、意識する・しないを問わず、自己の状況を把握しながら、日常生活を送っている。このセルフモニタリング能力によって、自己の内部で起きていること（認識・思考・意図など）外界で起きている出来事を区別できる。もしこの能力が障害されると、自己の内外のイベントや自他は混同され、幻覚や妄想を伴う統合失調症をきたす。しかし、このような、いわば、「セルフ」を支える神経機構については、理解が進んでいない。本研究では、セルフモニタリングが、特定の神経ネットワークで担われ、その機構破綻によって、統合失調症が起きているという仮説を、行動心理学的手法・神経科学的手法・計算論的手法を駆使して検証する。

2. 研究の目的

自己の内部で起きている事と、外界で起きている事の区別は、一見、簡単に感じるかもしれないが、脳の中に一旦入ってしまうと、なかなかの難問である。なぜなら、ある脳活動から、自己の内部由来の活動と、外部由来の活動を区別する逆問題を突き付けられるからである(図1)。



実際、統合失調症の患者さんは、その問いの壁に阻まれ、感覚や思考の由来が分

からなくなった結果、幻覚や妄想に苦しんでいる。統合失調症の病態は、いまだに混沌として、根本的治療法はない。この状況を打開するためにも、良い疾患モデルを確立することが、望まれている。これまで、統合失調症の動物モデルは、げっ歯類の常同性や自動性といった単純な異常行動をもって、評価されることが多かった。

しかし、これだけでは、高次脳機能障害とされるヒト統合失調症の本質を捉えきれないという批判も、根強い。近年、統合失調症の患者は、セルフモニタリング能力が逸脱しているという報告が相次いでいる。このセルフモニタリング能力を、霊長類の動物モデル(サル)において行動学的に評価し、新たな統合失調症の病態メカニズムを解明することをめざす。

3. 研究の方法

本研究は、セルフモニタリングという視点から、統合失調症状を捉え直し、その障害をもたらす生物学的基盤を特定するものである。そもそも、セルフモニタリングの神経科学は、自己とは何かという、これまで哲学・人文学のテーマと考えられてきた問題を、科学の俎上にのせるという点でも、学際的で、学術的価値が高いと考えられる。また、統合失調症は、100人に1人がなる精神疾患で、うつ病とともに、二大精神疾患に挙げられるが、その病因は不明で、有用かつ有望な疾患モデルが待望されている。本研究は、これまで統合失調症に関して、散在していた知見を内包しつつ、従来にない本質的な視点から動物モデルを作成していくので、統合失調症の新体系を創出できることが期待される。

4. 研究成果

統合失調症は、自我の障害のため、客観的な評価が難しく、本質的な病態理解が進んでいないのが現状である。近年の臨床知見から、セルフモニタリングの低下が、統合失調症の有用な指標になることに着目し、今回、霊長類の動物モデルにおいて、セルフモニタリング能力を、行動学的に評価できるようにした。具体的には、マカクサルにおいて、自身が下した判断に対する確信度を、測定した。

また従来、統合失調症の病巣として、もっぱら前頭葉が注目されてきたが、今回は、まず、視床領域に注目した。実は、過去の臨床研究においても、統合失調症の重症度と、視床の活動異常・形態異常が相関していることは、度々指摘されてきた。しかし視床は、脳深部の狭い領域で、多数の核が混在しているため、ヒトMRIやPET研究では、時空間解像度の限界で、どの垂核が、どのようなメカニズムで、統合失調症に関与しているかまでは、正確に特定できていなかった。視床は、解剖学的に、目や耳などの感覚器から直接入力を受け、一次性中継核 (first order nucleus: FO) と、大脳皮質からの入力の主である高次連合核 (higher order nucleus: HO) に大別される (図 2)。したがって、外界の情報は視床 FO 核を經由し、自己の内部の情報は HO 核を經由している可能性がある。

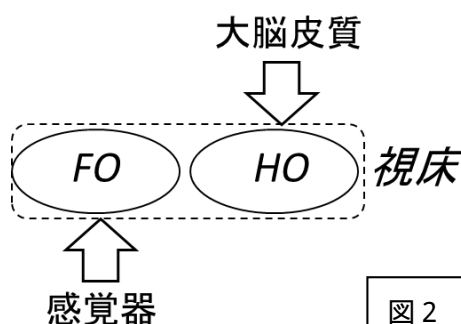


図 2

実際に、マカクサルがセルフモニタリング課題を遂行しているときに、視床領域に、微小電極を刺入して、神経活動を記録してみると、視床枕 (HO 核) のニューロン群は、視覚判断に対する確信度の情報をコードしているが、外側膝状体 (FO 核) のニューロン群は、視覚刺激に反応するが、試行毎に変化する確信度をコードしていないことが、明らかになった。さらに、視床枕のニューロン群の反応を縦軸に、視覚刺激の曖昧さを横軸にとって、プロットすると、マカクサルの判断が正しい試行群は、Vカーブ、誤った試行群は、逆Vカーブのチューニング特性を示した (図 3)。

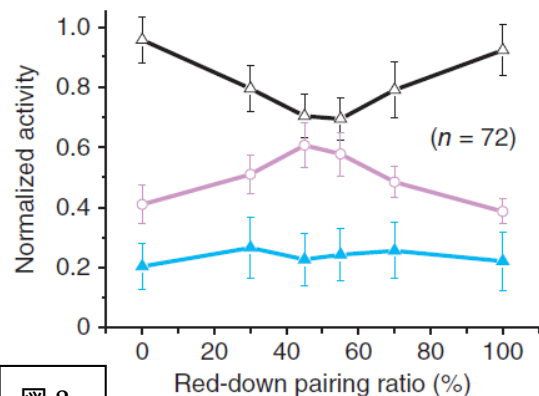


図 3

また、行動薬理学的実験において、視床枕 (HO 核) の神経活動を、ムシモールを用いて、一時的に不活性化すると (図 4a) マカクサルは、行動学的に、低い確信度を示すようにふるまった (図 4b)。

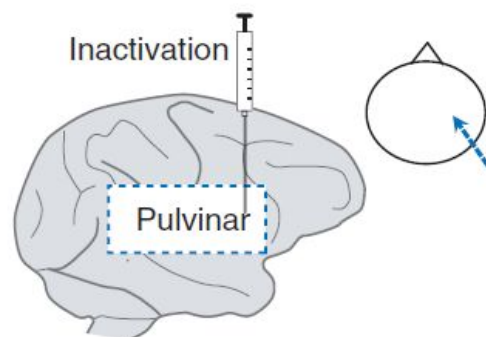


図 4a

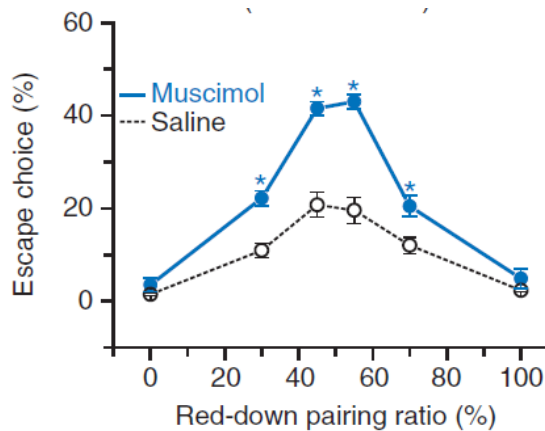
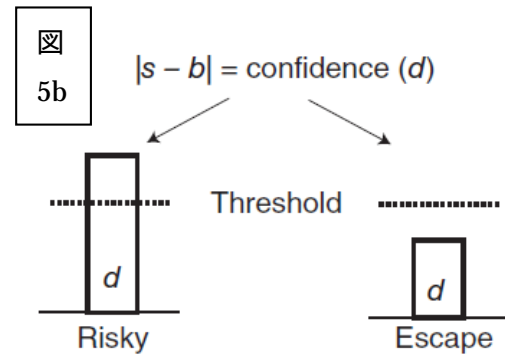
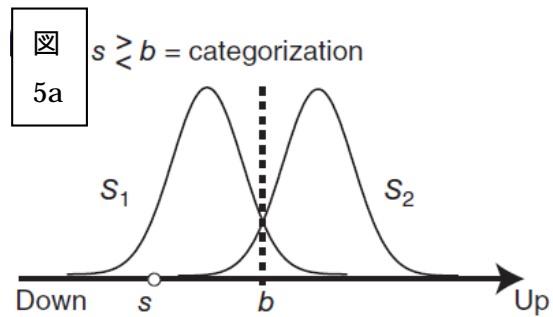


図 4b

最後に、マカサルで行った課題と同等の課題を、ヒトを被検者にして、明示的に確信度を報告してもらい、複数試行群の確信度の平均スコアを縦軸に、刺激の曖昧さを横軸にとってプロットすると、判断が正しい試行群は、Vカーブ、誤った試行群は、逆Vカーブのチューニング特性を示した。このことは、マカサルの行動課題にて、間接的に推定していた確信度が、ヒトの主観的確信度に相当していることを裏付ける結果となった。

これらの実験結果は、計算論的に、二者択一のカテゴリ判断において(図 5a)、確信度 (d) が、カテゴリ判断の基準 (b) と、カテゴリ判断に用いる内的変数 (s) との距離と定義すると(図 5b)、セルフモニタリング課題におけるマカサルの行動特性、視床枕ニューロンの応答特性、視床枕ニューロン活動を不活性化した場合の行動学的に評価した確信度の変化、ヒトが報告した確信度の心理物理関数のすべてを、定量的かつ一元的に説明することができた。



以上、霊長類を対象に、統合失調症において、障害されると示唆されるセルフモニタリングに関する、生物基盤と計算基盤の一端を明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

1) Fujimoto, S., *Komura, Y. (2017) Brain and Nerve 69, 471-478, The map of auditory function

2) Nikkuni, A., *Komura, Y. (2017) Clinical Neuroscience 35(8), 945-948, 注意のスポットライトと視床

3) Kanai R, Komura, Y., Shipp S, Friston K. (2015) Phil Trans Roy Soc B, 370 (1668) 69-81, Cerebral hierarchies: predictive processing, precision and the pulvinar.

4) Nikkuni, A., *Komura, Y. (2015) Numata, K., Journal of Rehab Neurosci 15, 5-15, Different processes of subjective certainty between visual detection and discrimination tasks.

[学会発表](計11件)

1) Noguchi, M., Fujimoto, S., Nikkuni, A., *Komura, Y. (2017) Consciousness Research Network 17,11-12, Core of neural network for conscious percepts in primates.

2) Nikkuni, A., *Komura, Y. (2017) ICCS 11, 27, Self-evaluation in vision of monkeys and humans

3) *Komura, Y. (2017) The primate model with metacognitive ability and disability. JNS symposium

4) 新國彰彦, *小村豊 (2017) 脳科学とリハビリテーション 17, K10, 視覚系メタ認知の変動と多次表象モデル

5) Komura, Y. (2016) International symposium for SPIRITS, Self-reflective codes in the deep brain.

6) Nikkuni, A., Fujimoto, S., *Komura, Y. (2016) Gordon Research Conference, Feeling of knowing one's own status in humans and animals

7) *Komura, Y. (2015) BRI 15, Linking metacognitive signals to vision in monkeys and humans

8) *小村豊 (2015) 生理研研究会 「視覚の現象・機能・メカニズム - 生理学的、心理物理学的、計算論的アプローチ」、知覚の内省とその神経機序

9) *Komura, Y. (2015) Cinet seminar, Feeling of knowing one's own vision in monkeys and humans

10) *Komura, Y. (2015) 6th FAONS Congress CNS-JNS joint symposium, Thalamic algorithm for subjective experiences in vision

11) Nikkuni, A., Miyamoto, A., Numata, K., *Komura, Y. (2015) SFN, A shared mechanism of metacognition in animals and humans

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
小村 豊 (Komura Yutaka)

京都大学・こころの未来研究センター・
教授

研究者番号：
80357029

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者