

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H01039

研究課題名（和文）遺伝子改変を用いないサル精神疾患モデルの作出と脳機能異常の解明

研究課題名（英文）Establishment of nonhuman primate models for human psychiatric disorders without gene modification and elucidation of its brain dysfunction

研究代表者

中村 克樹（NAKAMURA, Katsuki）

京都大学・ヒト行動進化研究センター・教授

研究者番号：70243110

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 30,500,000円

研究成果の概要（和文）：小型霊長類であるマーモセットを用いて、遺伝子編集等を行わず、周産期の炎症性サイトカイン暴露のみを行うことにより、社会行動異常・前頭前野機能異常・アイコンタクト異常・サーカディアンリズム異常・多動・聴覚応答異常等の精神疾患症状様の異常行動が誘発できた。精神疾患の霊長類モデルとして有用であることが示唆された。さらに研究を進めることで、世界初の有用なサル類精神疾患モデルとして確立できると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症等の精神疾患は、その原因や治療法が不明である。遺伝子の連鎖解析によって同定されたどの遺伝子も統合失調症の原因遺伝子とはいえない。一方で、母体の炎症により発達障害や精神疾患の子どもが生まれる確率が高くなる。本研究では、ヒトを近縁とするマーモセットを対象として、炎症性サイトカイン暴露により、社会行動異常や前頭前野機能障害等の精神疾患症状を誘発することができた。炎症性サイトカインと精神疾患症状の関連を明らかにすることで精神疾患の理解や治療法の開発につながる。

研究成果の概要（英文）：Using marmoset monkeys, we were able to induce abnormal behaviors similar to symptoms of psychiatric disorders such as abnormal social behavior, abnormal prefrontal cortex function, abnormal eye contact, abnormal circadian rhythm, hyperactivity, and abnormal auditory response by exposure to inflammatory cytokines during the perinatal period without gene editing methods. These results suggest that this model is useful as a primate model of psychiatric disorders. Further studies are expected to establish this model as the world's first useful primate model of psychiatric disorders.

研究分野：認知神経科学

キーワード：サイトカイン マーモセット マカクザル 精神疾患 脳機能

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 精神疾患や発達障害は、神経変性疾患等とは異なり、原因遺伝子が見つけられていない。疾患研究の大きな発展には、適切な動物モデルが必須であるが、原因遺伝子が見つけられないため現時点で世界的にも精神疾患の適切な動物モデルは存在しない。一方で、ヒトの精神疾患の原因の1つとして、胎児や新生児期における末梢の神経栄養活性を伴う炎症性サイトカインの暴露が考えられている。実際に、母体の炎症が胎児にも大きな影響を及ぼし、発達障害や精神疾患の子どもが生まれる確率が高くなることが確かめられてきた。

(2) この炎症仮説を裏付けるように、げっ歯類の新生児に炎症性サイトカインを暴露すると行動異常が誘発されることが報告されている。これらのことから、統合失調症等の精神疾患は、周産期の母体や胎児（新生児）の炎症に基づく体内環境変化が遺伝的な背景と合わさって発症につながるのではないかという学術的「問い」を持つに至った。精神疾患の高次脳機能障害は、前頭前野の機能障害が深く関連していると考えられており、前頭前野を含む脳の構造と機能がヒトに近い霊長類（サル類）でなければ精神疾患の動物モデルは作出できないと考えた。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、ヒトと近縁であるマカクザルおよびコモンマーモセットを対象として、周産期（胎児期や新生児期）の炎症性サイトカイン暴露により、精神疾患モデルを作出することを目的とした。

(2) 精神疾患モデルザルで、誘発される社会行動異常や認知機能障害の原因となる脳の構造や機能異常を神経科学的に解明し、精神疾患モデルを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新生児へのサイトカイン暴露（モデル作出）

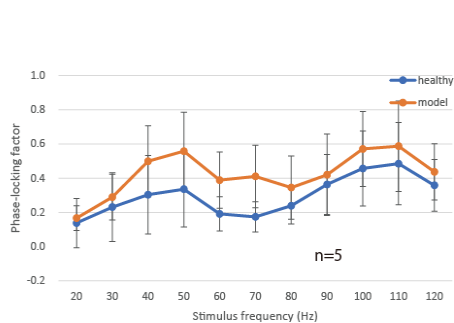
アカゲザルおよびコモンマーモセット新生児（1週間以内）を対象として、上皮成長因子を背中に皮下投与（計10回投与）する。投与期間中は、毎日体重を計測し健康状態をモニターし、極端な体重減少が認められる場合、投与を中断し回復を図る。定量的な解析を行うため、各々の種で6頭ずつ投与した。コモンマーモセットに関しては、2頭同性で生まれた場合の1頭を実験個体、もう1頭をコントロール個体とした。

(2) 行動および脳機能解析

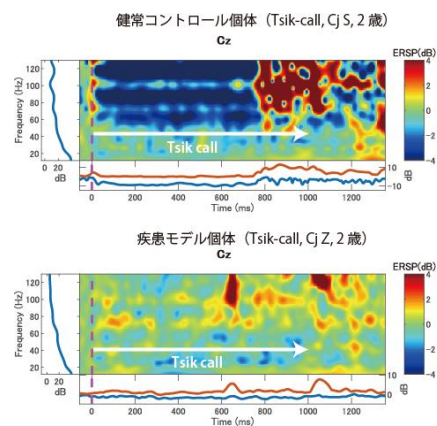
マーモセットおよびアカゲザルを対象として以下の項目を検討した。しかし、アカゲザルに関しては、行動の制御が不可能で、脳波計測以外実施できなかった。前頭前野機能を必要とする認知課題、アイコンタクトと眼球運動、聴覚驚愕反応を用いたPPI、サーカディアンリズムと活動量を検討した。また、特にコモンマーモセットは特徴的な社会行動を示すので、そうした社会行動の評価も実施する。特に、多動性・常同行動・自傷行為が生まれるか否か、また幻覚がみられるような異常行動を示すか否か、といった点に特に着目し、期間中継続して記録・観察した。さらに、聴性定常脳波(ASSR)の周波数成分解析を進めるとともに、コモンマーモセットにも応用し検討した。MRIを用いた形態画像およびDTIの発達的变化を検討した。PETを用いた解析は利用施設のPET装置が使えなくなり実施できなかった。また、神経化学的・病理組織学的解

(6) 聴性定常脳波 (ASSR) の周波数成分解析

マーモセットのモデル個体5頭、対照個体9頭を対象として、統合失調症のバイオマーカーとされるガンマ帯域の聴性定常反応 (ASSR) を計測した。その結果、統合失調症患者では40Hz聴性定常反応の同期性の低下が報告されているが、今回作出したモデル個体では40Hzを中心とする低ガンマ帯域および80Hzを超える高ガンマ帯域で同期性が有意に上昇していた (下左図)。また、同種他個体の種特異的音声 (コール) に対する神経応答を頭皮上脳波 (scalp EEG) にて計測した。対照個体はコールを聴いている間にガンマ帯域の活動が持続的に減少するのに対し、モデル個体ではこのガンマ帯域の抑制がみられなかった (下右図)。モデル個体は、ガンマ帯域の連続するクリック音の聴覚刺激に対しては神経同期活動を高める一方で、他個体の種特異的音声に対しては強い応答を示さない、という聴覚応答異常を示した。



モデル個体群における ASSR の同期性の亢進



モデル個体では対照個体と異なり音声呈示中のガンマ帯域抑制がおこらない

これらの結果を総合すると、少なくともマーモセットにおいては、遺伝子編集等を行わず、周産期の炎症性サイトカイン暴露のみを行ったモデル個体は、社会行動異常・前頭前野機能異常・アイコンタクト異常・サーカディアンリズム異常・多動・聴覚応答異常等の精神疾患症状様の異常を示すことが明らかになり、精神疾患モデルとして有用であることが示唆された。さらに研究を進めることで、世界初の有用なサル類精神疾患モデルとして確立できると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Itoh Kosuke, Konoike Naho, Iwaoki Haruhiko, Igarashi Hironaka, Nakamura Katsuki	4. 巻 2
2. 論文標題 A novel “dip-in electrode” method for electrode application to record noninvasive scalp electroencephalograms and evoked potentials in an awake common marmoset	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroimage: Reports	6. 最初と最後の頁 100116 ~ 100116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ynirp.2022.100116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Konoike Naho, Iwaoki Haruhiko, Miwa Miki, Sakata Honami, Itoh Kosuke, Nakamura Katsuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of non-invasive, scalp-recorded auditory steady-state responses in humans, rhesus monkeys, and common marmosets	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9210 ~ 9210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13228-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Konoike Naho, Itoh Kosuke, Nakamura Katsuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Electroencephalography measurements in awake marmosets listening to conspecific vocalizations.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 伊藤 浩介, 鴻池 菜保, 禰占 雅史, 岩沖 晴彦, 五十嵐 博中, 平田 聡, 中村 克樹
2. 発表標題 ヒト脳進化により大脳新皮質の感覚処理にかかる時間は延長した: 霊長類4種における無侵襲の聴覚誘発電位計測による検討
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会 / 第65回日本神経化学会大会 / 第32回日本神経回路学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鴻池 菜保, 岩沖 晴彦, 三輪 美樹, 伊藤 浩介, 中村 克樹
2. 発表標題 刺激間隔が聴性定常反応の同期活動に与える影響
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会 / 第65回日本神経化学会大会 / 第32回日本神経回路学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鴻池菜保, 三輪美樹, 中村克樹
2. 発表標題 コモンマームセットにおける同属他個体の鳴き声を聴いている間の事象関連パワースペクトルの減少
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naho Konoike, Shunsuke Tamura, Miki Miwa, Kumiko Mashita, Yoji Hirano, Kosuke Itoh, Katsuki Nakamura
2. 発表標題 Effects of subanesthetic NMDA receptor antagonist on auditory steady-state responses in common marmosets
3. 学会等名 11th International Brain Research Organization World Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naho Konoike
2. 発表標題 Characteristics of Auditory Steady-State Responses in Nonhuman Primates and Effects of NMDA Receptor Inhibition
3. 学会等名 The 13th BRI-NIPS-EHUB Joint Symposium
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 鴻池 菜保, 岩沖 晴彦, 三輪 美樹, 伊藤 浩介, 中村 克樹
2. 発表標題 音列の刺激間隔を延ばすと聴性定常反応の同期が高まる - マーモセット、マカク、ヒトでの非侵襲脳波計測 -
3. 学会等名 第13回日本マーモセット研究会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 浩介 (Itoh Kosuke) (30345516)	新潟大学・脳研究所・准教授 (13101)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	鴻池 菜保 (Konoike Naho) (80645169)	京都大学・白眉センター・特定准教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------