

特集1 ブレークスルーを目指した多様な脳研究の今とこれから

2. 精神疾患の動物モデル研究における課題

牧之段 学^{1, 2)}, 鳥塚 通弘^{1, 2)}, 竹田 奨^{1, 2)}, 玉腰 広人^{1, 2)}, 岩田 伸生²⁾

抄録：精神疾患の病態解明および治療法開発において、動物モデルは不可欠な役割を果たしている。特にげっ歯類は、遺伝学的操作の容易さやヒトとの生理学的類似性から広く用いられている。しかし、精神疾患は高度な認知機能や社会性に加えて文化的背景などのヒト特有の要素を伴うため、完全な再現は困難である。本稿では、精神疾患研究におけるげっ歯類モデルの利点や限界点を挙げるとともに、その他の動物種の活用やデジタル脳などの新技術の導入が、モデルの精度向上に寄与する可能性について考察する。治療法開発につなげるために、各々の動物モデルを用いることで何が得られ、何が得られないのかなどの制約を十分に認識しつつ、倫理的側面を考慮しながら研究を進めることが求められる。

日本生物学的精神医学会誌 36 (4) : 136-140, 2025

Key words : animal model, rodents, reproducibility, non-human primates, hallucination delusion, behavioral evaluation

はじめに

精神医学における動物モデル研究は、精神疾患の病態解明および革新的な治療法の開発において、きわめて重要な役割を果たしてきた。動物モデルの活用により、精神疾患の発症メカニズムや生理学的・遺伝学的基盤を探ることが可能となり、ひいては新規治療戦略の構築につながることが期待されている。しかしながら、精神疾患はヒト特有の複雑な認知機能や社会行動に加えて所属する文化の影響も受けるため、その精神機能や行動特性を動物において完全に再現することはきわめて困難であり、その有効性および限界については、依然として多くの議論が交わされているのが現状である。

精神疾患研究においてもっとも頻繁に用いられる動物はげっ歯類であり、特にマウスおよびラットはさまざまな研究で活用されている。その理由として、ヒトと基本的な生理学的共通点を有することに加

え、遺伝学的操作が容易である点などが挙げられる。近年では、特定の遺伝子変異を導入したモデル動物を用いることで、精神疾患の根本的な病態要因の解明が進展している。また、より原始的なモデルとして、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュなども活用されており、これらの生物は一定の遺伝学的および生理学的な相同性をもつことから、特定の精神疾患の基本的な分子メカニズムや脳回路を解明するうえで貴重な知見を提供している。一方、より高度な精神機能の研究には、霊長類を用いることが有効とされている。特に、マーモセットやマカクザルといった非ヒト霊長類は、ヒトに類した脳構造や社会行動を示すことから、精神疾患の行動学的・神経科学的側面の研究に適している。これにより、従来のげっ歯類モデルでは再現が困難であった認知機能障害や社会行動の異常といった症状を、よりヒトに近い形で評価することが可能となっている。ただし、非ヒト霊長類を用いた研究には倫理的問題が常

Challenges in animal model studies of psychiatric disorders

1) 藤田医科大学精神・神経病態解明センター 変革融合精神医学（〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽が窪1-98）Manabu Makinodan, Michihiro Toritsuka, Tsutomu Takeda, Hiroto Tamakoshi : Division of Transformative Psychiatry and Synergistic Research, International Center for Brain Science, Fujita Health University. 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi 470-1192, Japan

2) 藤田医科大学医学部精神神経科学講座（〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽が窪1-98）Manabu Makinodan, Michihiro Toritsuka, Tsutomu Takeda, Hiroto Tamakoshi, Nakao Iwata : Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine. 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi 470-1192, Japan

【牧之段 学 E-mail : manabu.makinodan@fujita-hu.ac.jp】

につきまとい、その使用には厳格な倫理審査や動物福祉の観点からの慎重な検討が求められる。以上のように、精神医学研究における動物モデルの活用には、それぞれの動物種に応じた利点と制約が存在する。本稿では、動物モデルを用いた精神医学研究の歴史と現状を包括的に概観し、特にもっとも広く使用されているげっ歯類モデルについて考察する。さらに、これらのモデルの利点および限界を明らかにすることで、精神疾患の病態解明および新規治療法の開発に向けた新たな視点を提示することを目指す。

1. 精神医学における動物モデル研究の歴史

a. 基礎神経科学の発展

精神医学領域における動物モデル研究は、20世紀前半における神経科学の基礎研究と密接に関連しながら発展を遂げてきた。特に、Pavlov IPによる条件反射の研究は、行動科学の基盤を築くものであり、動物の行動変化が神経機構と深く結びついていることを明示した⁴⁾。この研究は、神経生理学や心理学の分野に多大な影響を与え、後の精神医学的動物モデルの発展に寄与した。さらに、この時期には、脳損傷モデルや薬理学的モデルが開発され、脳機能と行動の関係性についての包括的な理解が試みられた。加えて、20世紀中盤に行われた Harlow HF らによるマカクザルを用いた母子関係の研究は、愛着行動の重要性を科学的に証明し、精神疾患研究における社会的要因の影響を考察するための基盤を築いた²⁾。彼の研究によって、愛着の欠如が精神的発達や情緒の安定性に与える影響が明らかとなり、精神疾患の発症メカニズムを解明するうえできわめて重要な示唆を与えた。このように、精神医学における動物モデル研究は、基礎神経科学の発展とともに深化し、精神疾患の病態理解の礎を築いてきた。

b. 精神疾患モデルの確立

1950年代から1970年代にかけて、精神疾患に対する薬理学的介入が本格化し、抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬の開発が相次いだ。これに伴い、げっ歯類を用いた薬理学的研究が活発化し、精神疾患の病態を再現するさまざまな動物モデルが確立された。特に、レセルピン誘発うつ病モデルやアンフェタミン誘発統合失調症モデルは、当時の精神薬理学研究において広く用いられた代表的なモデルである。また、不安障害研究の分野では、高架式十字迷路テストやオープンフィールドテストといった行動

評価法が開発され、ヒトの精神症状を動物モデルで再現する試みが本格化した。これらの評価法を用いることで、不安行動の定量的な測定が可能となり、精神疾患に対する薬理学的介入の効果を客観的に評価する手法が確立された。さらに、ラットを用いた慢性ストレスモデルの開発により、ストレスが神経可塑性やホルモン調節に及ぼす影響が詳細に検討されるようになった。これにより、ストレス応答が精神疾患の発症リスクを高めることが示唆され、精神疾患の予防および治療に向けた研究が一層進展した。

c. 遺伝学と神経回路研究の進展

2000年代以降、分子生物学および神経科学の技術革新により、精神疾患の遺伝的要因や神経回路の異常を詳細に解析することが可能となった。特に、遺伝子改変マウスを用いた研究や、光遺伝学・化学遺伝学の進歩、カルシウムイメージング技術や二光子顕微鏡などの開発により、神経回路の活動をリアルタイムで可視化し、特定の神経ネットワークが精神疾患の病態形成にどのように関与しているのかの示唆を得られるようになり、精神疾患の表現型につながると想定される中核脳回路の抽出が行われるようになった。統合失調症や自閉スペクトラム症の研究においては、遺伝子解析により特定された遺伝子変異をもつモデル動物が開発され、疾患の病態を示唆する知見が飛躍的に集積するようになった。また、この遺伝子改変技術の開発も進み clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-CRSPR-associated protein 9 (Cas9) 技術を用いたゲノム編集技術の革新により、特定の遺伝子変異をもつ動物モデルの作製が短期間で可能となり、精神疾患研究はさらに加速された。このように、精神医学における動物モデル研究は、基礎神経科学の発展、薬理学的モデルの確立、そして分子生物学的アプローチの進展という3つの大きな流れのなかで発展してきた。今後も新たな技術革新により、より精緻な精神疾患モデルの開発が進み、精神医学の領域における病態解明および治療法開発が一層促進されることが期待される。

2. げっ歯類モデルについての課題

a. げっ歯類モデルの利点

精神医学におけるげっ歯類モデルの活用には、多くの利点がある。まず、マウスは遺伝子改変が容易であり、ゲノム編集技術を用いることで特定の精神

疾患関連遺伝子を操作し、疾患モデルを短期間で作成することが可能である。統合失調症の病態モデルとして知られる disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) 変異マウスは、その典型的な例であり、認知機能の低下や社会性の変容といった症状を呈し、ヒトにおける精神疾患の病態を模倣すると考えられている。このように、遺伝的要因を直接的に制御することができるため、精神疾患の分子メカニズムを解明するうえで、げっ歯類モデルはきわめて有用なツールとなっている。また、マウスの世代時間は短く、妊娠期間は約3週間と非常に短いことに加え、一度の出産で多数の子を産むことができる。そのため、短期間で大規模な研究を進めることができるとおり、環境因子や薬物の影響を迅速に評価することができる。この高い繁殖率は、精神疾患研究において重要な要素であり、特に新規治療薬の開発において、迅速な前臨床試験の遂行を可能にしている。さらに、マウスとヒトの遺伝子は99%が共通しており、多くの精神疾患関連遺伝子が保存されている。たとえば、セロトニントランスポーターや脳由来神経栄養因子といった遺伝子は、うつ病や不安障害に関与することが知られており、これらを標的としたマウスモデルの研究は、精神疾患の発症メカニズムの解明や新たな治療法の開発に寄与している。ヒトと共に遺伝的背景をもつマウスを用いることで、精神疾患の基礎研究のみならず、治療戦略の策定にも大きく貢献している。加えて、げっ歯類を用いた行動評価法は、精神疾患の症状を再現し、その有効性を検証するための標準的な手法として確立されている。不安・抑うつ行動を測定する高架式十字迷路テストや強制水泳テスト、認知機能を評価するモリス水迷路テストやT字迷路テスト、さらには社会行動を解析する3チャンバーテストやチューブテストなど、さまざまな行動解析手法が活用されている。これらの行動評価法により、精神疾患の特定の症状に対する治療法の有効性を精緻に検討することができる。また、げっ歯類の脳はヒトと基本的な構造が類似しており、剖検による脳組織の解析が容易である。免疫染色やリボ核酸 (ribonucleic acid: RNA) シークエンスなどの分子生物学的手法を用いることで、疾患特異的な神経回路の変化や遺伝子発現の異常を詳細に解析することができる。近年ではシングルセル RNA シークエンス技術の進展により、個々の細胞レベルでの遺伝子発現パターンを解析することが可能となり、従来の研究では把握しきれなかった新たな知見が得られている。このような技術の発展は、精神疾患の病態解明に大きく貢献し、

より精度の高い治療法の開発を後押ししている。

b. げっ歯類モデルの限界点

しかし、げっ歯類モデルには一定の限界も存在する。もっとも大きな課題の一つは、そもそもげっ歯類がヒトと同様の精神機能を有しているのかという根本的な疑問である。たとえば、統合失調症の主要な症状である幻聴や妄想は、マウスでは再現不可能であるとの指摘がある。これは、マウスが言語能力をもたないため、幻聴や妄想といった症状を直接評価することが困難であることに起因する。幻聴や妄想の病的なメカニズムが言語能力に依存せずマウスでも存在する可能性が提唱されたが^{1, 3)}、論理的には確からしいものの、ヒト病理と同様か否かの証明は困難なままである。さらに、げっ歯類の脳はヒトと比較すると著しく小さく、脳溝がないことに代表される大脳皮質構造の大きな違いや、神経回路の複雑さにも大きな隔たりがある。特に、前頭前野の発達がヒトに比べて顕著に未熟であり、精神疾患の表現型を形成する高度な認知機能や意思決定に関する研究には限界があるとされる。また、げっ歯類の行動評価法が、ヒトの精神疾患の症状に完全に対応しているわけではない点も課題である。たとえば、不安行動を測定するために用いられる高架式十字迷路テストは、高所に対する恐怖心の指標となるが、ヒトの予期不安などを直接評価するものではない。このように、動物行動とヒトの精神疾患の症状が完全に一致しないため、研究結果をヒトに適用する際に慎重な解釈が求められる。さらに、精神疾患治療薬の開発において、マウスモデルを用いた薬剤の有効性評価が必ずしもヒトにおいて同様の効果を示すとは限らないという問題もある。ヒトとマウスでは薬物動態や受容体の分布が異なるため、マウスで有効と判断された薬剤が、臨床試験において十分な効果を示さない場合が少なくない。たとえば、一部の抗うつ薬はマウスにおいて効果が確認されているにもかかわらず、ヒトでは臨床的な有効性が認められないケースが報告されている。このような薬理学的差異は、前臨床試験の結果をヒトに適用する際の大きな課題として残る。このように、げっ歯類モデルは精神医学研究においてきわめて重要な役割を果たしているものの、完全にヒトの精神疾患を再現することは難しい。そのため、今後の研究では、ヒトとの相違点を補完するデジタル脳などの新たなモデルの開発が求められる。精神疾患の複雑な病態をより正確に理解し、より有効な治療法を開発するためには、げっ歯類モデルの利点を活かしつつ、その限界

を認識し、補完する研究戦略が必要となるであろう。

3. メカニズム解明の必要性について

精神医学において、実験的に追求しうるものが最終的に「近似」でしかないことは明白である。たとえ非ヒト霊長類を対象とした研究であってもヒトとは異なる存在であり、「真の病態」の究明には限界がある。ただ、そもそも精神医学の研究において真の病態を求めるには、果たしてどれほどの意義があるのだろうか。たとえば、統合失調症の治療に用いられるドパミンD2受容体遮断薬、双極性障害の治療におけるリチウム製剤、あるいは抑うつ症に対するセロトニントランスポーター阻害薬は、それぞれ基礎研究および臨床研究によってその有効性が確認され、確立された治療法として臨床現場で広く用いられて患者の症状改善に大きく寄与している。しかしながら、これらの薬剤が幻覚妄想や気分の障害を改善する具体的なメカニズムは未だに解明されていない。それでもなお、臨床において確実な治療効果が認められる限り、その有用性を疑う余地はない。同様の現象は、電気けいれん療法や経頭蓋磁気刺激療法においてもみられる。これらの治療法は、作用機序の詳細が解明されていないにもかかわらず、その有効性が実証され、臨床的に大きな利益をもたらしている。近年注目を集めるサイケデリクスを用いた抑うつ症治療の研究においても、作用機序が完全に理解されていなくとも、臨床試験での有効性が示されれば実用化への道が開かれることは言う

までもない。こうした事実に加え、そもそも医学研究の目的が患者の症状を消失もしくは軽減し、彼らの幸福度を高めることにあるとすれば、仮にその過程で解明できるのが「近似」のみに留まるとしても、治療効果が確かであればよく、メカニズムの解明は必須ではないのではないか、という問い合わせが浮かび上がる。であれば、本稿において述べた動物モデルの限界および倫理的側面を総合的に考慮したうえで、いかなる動物種を用いるべきか、さらには精神疾患のメカニズムを解明するにあたり、どの程度まで「近似」を追求すべきかについて、慎重かつ十分な議論を重ねたうえで、動物モデル研究を推進する必要があると考えられる。

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Ashinoff BK, Singletary NM, Baker SC, et al (2021) Rethinking delusions : a selective review of delusion research through a computational lens. *Schizophr Res*, 245 : 23-41.
- 2) Harlow HF and Zimmermann RR (1959) Affectional response in the infant monkey. *Science*, 130 : 421-432.
- 3) Iino Y, Sawada T, Yamaguchi K, et al (2020) Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature*, 579 : 555-560.
- 4) Pavlov IP (1927) Conditioned reflexes : an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Oxford Univ Press, Oxford.

■ ABSTRACT

Challenges in animal model studies of psychiatric disorders

Manabu Makinodan^{1,2)}, Michihiro Toritsuka^{1,2)}, Tsutomu Takeda^{1,2)}, Hiroto Tamakoshi^{1,2)}, Nakao Iwata²⁾

- 1) *Division of Transformative Psychiatry and Synergistic Research, International Center for Brain Science, Fujita Health University*
2) *Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine*

Animal models play an essential role in the elucidation of the pathophysiology of psychiatric disorders and in the development of treatments. Rodents, in particular, are widely used because of their ease of genetic manipulation and physiological similarity to humans. However, psychiatric disorders are difficult to reproduce completely because they involve human-specific factors such as cultural background in addition to advanced cognitive functions and social behaviors. In this paper, we list the advantages and limitations of rodent models in the study of mental disorders and discuss how the use of other animal species and the introduction of new technologies, such as digital brains, may contribute to improving the accuracy of models. While being fully aware of the limitations of each animal model, such as what can be obtained by using each model for the development of treatments, research should be conducted while taking ethical aspects into consideration.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (4) : 136-140, 2025)