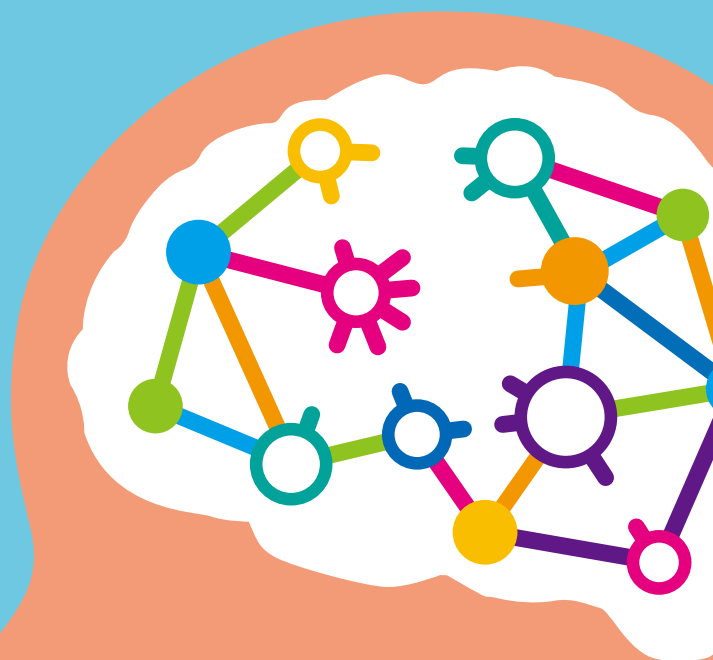
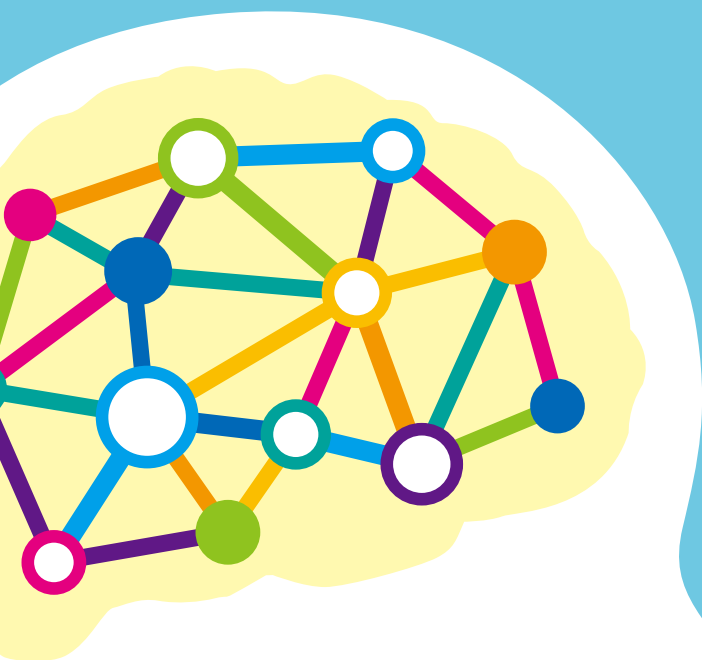


# 精神疾患研究の今

精神疾患の発症を  
予防できるか？

幻聴はどこから聞こえてくるの？



# CONTENTS

**02 精神疾患の発症を予防できるか？**

橋本 謙二

**05 幻聴はどこから聞こえてくるの？**

那波 宏之

こちらからのページは一般の方々に向けた精神疾患や精神疾患研究の解説となっております。

# 精神疾患の発症を予防できるか？

千葉大学社会精神保健教育研究センター 橋本 謙二

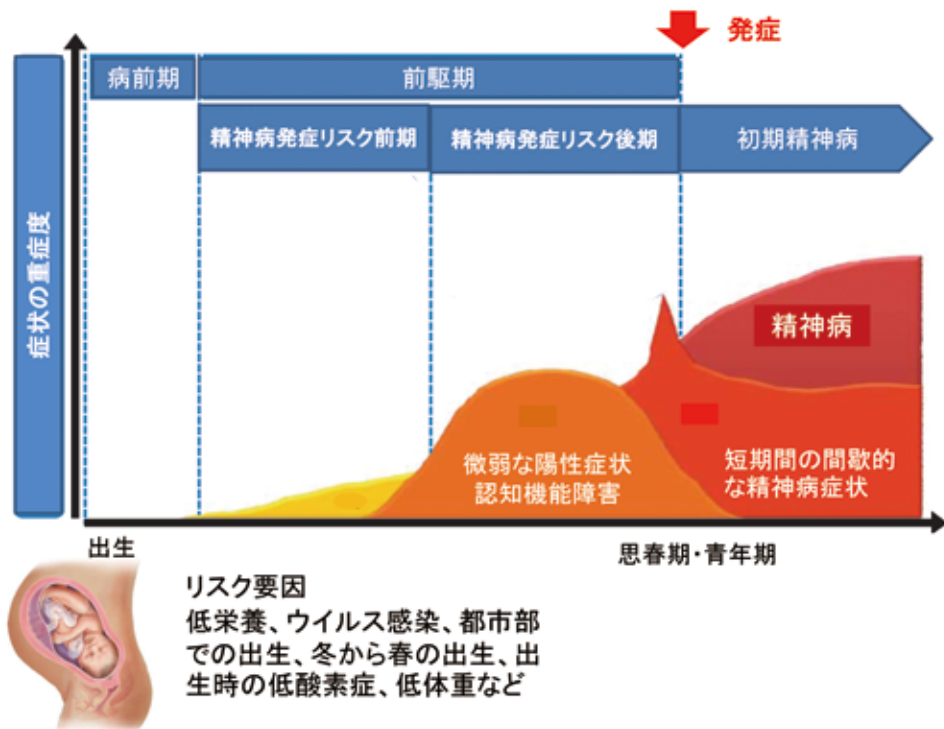


図 1. ハイリスク児から統合失調症の発症モデル  
Fusar-Poli P, et al. JAMA Psychiatry 2013;70(1):107-120 の図3を一部改編)

昨年、精神疾患患者の家族会（主に、統合失調症患者やその家族）で講演する機会を得た。講演終了後、80歳を過ぎたお婆ちゃんが質問に來られ、統合失調症の息子の将来を心配され、何か特效薬は無いですか？と尋ねられ、残念ながら適切な答えが出来なかった。現在の治療薬（主に、ドパミン神経系に作用する抗精神病薬）は、陽性症状などには効果があるが、陰性症状や認知機能障害に対する効果は弱く、既存の抗精神病薬に奏効しない治療抵抗性患者が存在することから、新規作用メカニズムに基づいた新しい治療薬の開発が切望されている。筆者は、研究を初めて、かれこれ30年以上になるが、残りの研究生活を、患者さんやその家族に還元できる研究を行うことにしている。5年ほど前から、精神疾患の予防の可能性に関するトランスレーショナ

ル研究も進めており、本稿で私見（妄想？）を述べさせていただきます。たいと思います。

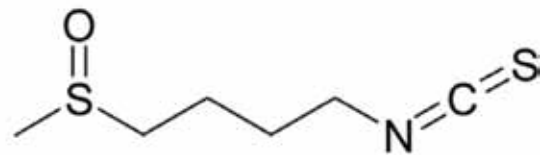
統合失調症の病因は、未だ明らかでないが、多くの研究者が発達障害仮説を支持している。妊娠期の環境的要因（低栄養、ウイルス感染、都市部での出生、冬から春の出生、出生時の低酸素症、低体重など）が原因で、生まれた子供の思春期、青年期にストレス等が引き金になり、発症するという仮説である。（図1）統合失調症は、思春期以降に突然発症するのではなく、発症前に前駆症状（微細な陽性症状、認知機能障害など）が観察されることが、多くの研究から判ってきた。また最近の研究から、前駆症状を有する方（ハイリスク児）の約20～30%が、その後、精神病に移行する。言い換えれば、70～80%強の方は、精神病を発

症せずに通常の生活を送ることが出来るという点である。このことは、早期に前駆症状を見つけて、適切で安全な介入を行えば、精神病の発症を二部予防できるのではと考えている。さらに、前駆症状を有する方の約70%は精神病に移行しないことから、ドパミン受容体拮抗作用がある既存の薬剤の使用は危険性があるので、栄養学的観点および心理学的観点から介入した方がよいと考えている。

紀元前に活躍したギリシャの哲学者で医者でもあるヒポクラテス（西洋医学の父）の格言に、「汝の食事を薬とし、汝の薬は食」とせよ」がある。これは、病気における食事の重要性を説いている。また彼は野菜や果物を食べる方が健康に良いと指摘している。2010年にオーストラリアの研究者らが、魚油に含まれるω3脂肪酸が、統合失調症などの精神病の発症を予防出来るという画期的な研究成果を発表し、世界中の研究者が注目した。しかしながら、最近の大規模な国際共同研究では、ω3脂肪酸に



ブロッコリースプラウト



スルフォラファン

図2. ブロッコリースプラウトとスルフォラファンの構造式

よる予防効果は追試できなかつた。改めて、精神疾患の臨床試験の難しさを見せつけられた結果である。

筆者も5、6年ほど前から、自然界に存在するもので、精神疾患の発症を予防できるもの（抗酸化作用および抗炎症作用を有する）として、ブロッコリースプラウトなど緑葉野菜に含まれるスルフォラファンに着目した研究を実施している。<sup>④⑤</sup>精神病発症の前駆期には酸化的ストレスや炎症が起きていることが推測されているので、抗酸化作用および抗炎症作用が強いスルフォラファンが適していると考えた。スルフォラファンは転写因子 Keap1/Nrf2 に作用することにより、生体内の抗酸化作用、抗炎症作用、解毒作用に関わっている事が知られており、これまではがんの予防として注目されていた。

自然に取っている方は、覚せい剤を使用してでも精神病を発症しにくいのではとも考えている。くれぐれも、ブロッコリースプラウトを食べながら、覚せい剤（覚せい剤取締法で規制）を使用することを進めているわけではない。

覚せい剤は統合失調症の陽性症状と似た症状を引き起こすことが知られている。最初に、マウスを用いて覚せい剤投与後の行動異常や脳内ドパミン神経系の障害

に対する効果を調べたところ、スルフォラファンがこれらの障害を有意に抑制することを報告した。覚せい剤精神病患者を診察している精神科医の話では、覚せい剤を乱用しても精神病を発症しない方と、精神病を発症して精神科を受診する方が居るそう

だ。この差は、遺伝的要因もあると思われるが、今回の結果から食事の影響もあるのではと考えている。すなわち、科学的根拠は無いが、野菜等の栄養を十分に取っている方は、覚せい剤を使用しても精神病を発症しにくいのではとも考えている。くれぐれも、ブロッコリースプラウトを食べながら、覚せい剤（覚せい剤取締法で規制）を使用することを進めているわけではない。

統合失調症の精神薬理学的な動物モデルとして、NMDA受容体拮抗薬フェンサイクリジン（PCP）が幅広く使用されている。これは、米国でPCPを乱用した方が、統合失調症の症状と酷似した症状（陽性症状、陰性症状、認知機能障害）を引き起こすという知見に基づいて

いる。筆者らは、スルフォラファンがPCP投与による行動異常(運動量亢進、プレパルス抑制障害)を抑制することを報告した。また、思春期にスルフォラファンの前駆体であるグルコラフアニンを含む餌を4週間食べさせると、PCPを繰り返し投与して生じる認知機能障害、前頭皮質における酸化的ストレスやバルアルミン陽性細胞の低下が起きないことを見出した。さらに、妊娠期にウイルス感染をおこしたマウスから生まれた仔マウスに4週齢から4週間グルコラフアニンを含む餌を与えると、成人期における行動異常が起きないことを見出している。このことは、小児期・思春期における栄養が、成人期の精神病発症を予防できる可能性を強く示唆している。スルフォラファンは、多くの緑葉野菜に含まれており、また高濃度のスルフォラファンを含むブロッコリースーパースプラウトやサプリメントがわが国でも入手できる。現在、筆者らの仮説を証明するために、ハイリスク児(精神病の発症リスクの高い方)を対象としたスルフォラファンのプラセボ対照二重盲検

試験を計画している。

2012年の世界保健機構(WHO)の報告では、世界中で3億人の方がうつ病に罹患しており、毎日3000人の方が自殺で死亡している。わが国でも、うつ病は代表的な精神疾患であり、大きな社会問題である。ストレスは、うつ病の発症に大きく関わっている事が知られていることから、栄養学的観点からストレスに対する抵抗性(レジリエンス)のある体にすれば、うつ病を予防できるのではと考えている。うつ病の発症には、ストレス等で生じる炎症や酸化的ストレスが関わっている事が多くの研究から判っている。筆者らは、うつ病の発症予防として、スルフォラファンが適していると考え、研究を進めている。マウスにスルフォラファンあるいは前駆体であるグルコラフアニンを与えておくと、炎症を引き起こすリポポリサッカライドや社会敗北ストレスによつて誘発されるうつ病の発症を抑えることを見出した。すなわち、スルフォラファンの服用が、ストレスに対するレジリエンスを形成している可能性を

示唆している。うつ病は再発することが多い疾患であるので、抗うつ薬等で寛解後は、スルフォラファンなどの栄養学的観点から、うつ病の再発を予防できる可能性があると考えている。さらに、既存の抗うつ薬で奏功しない治療抵抗性うつ病患者や自殺念慮・自殺願望の強い患者には、筆者らが開発したRケタミンの即効性治療がよいと考えている。

の取れた食事(野菜、魚、肉など)を取られることをお勧めいたします。稚拙な文章で恐縮ですが、最後まで読んでくれた読者に感謝いたします。

以上記載した内容は新しい仮説ではなく、既に紀元前にヒポクラテスによつて提唱されているものであり、今回、ブロッコリースプラウトに含まれているスルフォラファンに着目したものである。これまでの筆者の研究成果から、スルフォラファンで統合失調症やうつ病などの精神疾患の予防の可能性があるのでと考えており、今後、精神栄養学の重要性を広めていきたいと考えている。筆者は、数年前からブロッコリースーパースプラウトを食べ、サプリメントを服用しており、現在のところ、うつ病を発症していない。読者の方も、貴方や家族のメンタルヘルスのためにも、バランス

# 幻聴はどいから聞えてくるの？

新潟大学 脳研究所 那波宏之

今日は火曜日、朝の5時から、カラスちゃんがるさく外で鳴き、お友だちを呼んで集めている。なぜ、カラスちゃんは今日が生ごみの収集日であることを知っているんだらう？カレンダーでもつけているんだらうか？ゴミだしを時々忘れてしまう私より、ずーっとおりこうさんではないか。このように鳥類の音声コミュニケーション能力、その学習能力は、九官鳥のモノマネに代表されるように驚かされる。もちろん、その意味を理解しているとはとても思えないが、言語に代表される音声コミュニケーションがヒトに限定されないことは、容易に想像される。さて、ならばこのカラスちゃんも、統合失調症にかかれば「幻聴」を聞くのであろうか？①

鳥のカラスを含め、音声で高度なコミュニケーションを取っている動物は、哺乳類ではヒト、鯨、イルカ、コウモリがある。言語と言えりような単語や文法を有するかどうかまでは判らないものの、その音声パターンは結構複雑な構造をしていて、高度なコミュニケーションをしていることが最近の研究で報告されている。そもそも言語音をヒトで正確に発生させるには声帯周辺にある声帯筋をはじめとする6個の筋肉にはじまり、口の形を作る筋肉、舌を上下させる筋肉、呼吸量を調節する筋肉など数十個もの筋肉を調和連動させて、やっと、まともな声が出る。その声も正確に発声するには、耳からのフィードバックが常に微修正も必要である。つまり日本語50音の音声発語は、咽頭の極めて複雑な筋肉運動50パターンの成果に他ならず、誕生してから数年にわたる難度の高い運動学習を必要とする。②それゆえ言語発達に遅れをとともなう自閉症スペクトラムで、

一般的な運動能力の低下をとともなうことはむしろ自然なことかもしれない。逆に、脳機能発達に遅延があるときに、その機能障害がまず言語発達障害とその認知発達障害として顕在化するのは当然ということになる。

一方、言語習得と発達には、聴覚認知、弁別能力が必須である。その運動の繊細さゆえに常に自分の発語を耳でチェックする必要があるのである。それゆえ生来耳が聞こえない聴覚障害者の多くは、その聴覚フィードバックの障害がゆえに言葉が話せないのである。最近、筆者は本新学術領域の研究に派生して、「幻聴」の研究文献を勉強することとなった。統合失調症を代表とする精神疾患に多発するこの「幻聴」はどこから聞こえてくるのだろうか？主流の統合失調症の仮説では、

「それ」である。しかし、統合失調症の患者さんに言わせれば、その「音声」は音程とリズムを持つているため、実にリアルで大きく、音楽性のない内的言語とは区別される。

「言語」や「内的言語」は、脳科学的にどう定義されるのであろうか？諸説、異説あるなかで、私が注目するのは言語運動仮説である。今年の米国アカデ



内的言語 (Inner Voice) を錯誤して、「まぼろしの言語」として認知したものとして説明される。③内的言語とは、我々が通常、物事を考えるときに自分の脳内で発して、論理付けをしている「音」のような情報である。先ほどの例でいえば、寝ている私を起こすカラスに思う私の脳内の言葉である。「うるさいなああ、あのカラス！この朝つばらからあー！！」と寝ながら頭の中で発している

ミー紀要に関連する面白い論文が出ていた。(4) 通常聞いている単語の聴覚認知のときに、唇の運動を支配する脳領域を磁気刺激してその神経活動を乱すと、その音声認知が傷害されると言うものである。この仮説に従うと、健常者の内的言語は先ほどの発声器の複雑な筋肉運動パターンを想起する神経回路であり、聴覚障害者の場合には手の筋肉運動パターンを想起する神経回路となる。実際、そのとおり聴覚障害者は思考の際の内的言語として視覚的な「手話」や「唇読」「指文字」を使用して(5) 健常者ではその「発語運動」と自身で聞こえるその音の「聴覚」

が常に連動するために「内的言語」を「音」として感じているだけに過ぎないらしい。したがって、この仮説に従うと内的言語の脳内での実態は「音声」ではなく運動パターンのシンボル想起であるということになる。

「幻聴」と「錯聴」とは厳密な意味で異なるが、覚醒剤患者はいろいろな「錯聴」を経験する。その意味では、この二つの精神病態のメカニズムは、似通っているのかもしれない。風の音が警察パトカーのサイレンに聞こえたり、人ごみの声が自分を指摘する叫び声に聞こえたりする。覚醒剤を知らない私も過去に2度

ほど、「錯聴」を体験したことがある。その一つは、熱いお風呂に入ろう足をいれたときに、「どこ行つたあ？」という言葉がリアルに聞こえたという体験である。その前に内的言語でこの内容に関連するような思考はまったく行っていない。でも、はつきりこの言葉が耳で聞こえたような気がする。聞こえた瞬間にあたりを見回したが、誰もいない。ただ、換気扇の回る音があるだけである。どうやら、換気扇のうなる音をそのように錯聴したらしいのである。

これでも最近学習したことではあるが、聴覚の音声処理とその認知、識別は、多くの他の情報(視覚、嗅覚、知覚、味覚)や記憶の補助を得て成り立っているそうである。強い記憶情報、強い視覚情報があると、聴覚の音声情報の認知はゆがめられてしまうそうだ。皆さんは「空耳アワー」というタモリのテレビ番組をご存知だろうか？(6) 海外のロックなどの洋楽の歌詞が、メロディーとピッチの類似性から日本語の違う意味に聞こえるものである。その空耳を文脈に沿ったコントビデ

オを見ながら、空耳になる日本語文字を視覚的に見せられると、まさしくそのように聞こえてしまふのである。いや、そのようにしか聞こえないと言つてもいいかもしれない。また錯聴をあつかうホームページによると、記憶にある有名な音楽メロディーなどは、その半分が1秒ごとにホワイトノイズ(全周波数ノイズ)で交換マスク(消去)されても、ほぼマスクされていない完全な音楽を聴いているように感じるのである。(7) この場合は、自身の音楽メロディーの記憶がマスクされたホワイトノイズから抽出し、修復させているようである。つまり、音声言語の認識は、これまでの記憶、前後の文脈、視覚的コンテキストに依存しながら情報処理、補完、修正が行われている。それゆえに、その処理過程は実に繊細で脆弱であると推定される。実にこれらの2つの事例は印象的なので、みなさんも、是非、実際に体験してみていただきたい。

ヒトの脳は騒音うごめく満員電車のなかでの特定のヒトの会話を抽出できるが、最先端コンピューターでもこんな離れ業はできていない。聴覚情報は多くのノイズ(風、エアコン、雑踏)の中から特徴抽出をして、特定のヒトの声だけにロックオンできるという高度な能力を有することがわかっている。このようにヒトの聴覚機能は実に高性能であることに驚かされる。この高級な機能は、神経生理学的に5つの神経核の情報処理に依存している。耳の内耳には有毛細胞と呼ばれる音を電気信号に変換する感覚器があり、周波数ごとに信号変換されたシグナルは次に近傍の螺旋神経節の細胞に周波数ごとに収束し、延髄にある蝸牛神経核に伝達される。次にその一部の繊維は左右の上オリブ核、もしくは台形体の神経細胞を経由して、中脳の下丘、さらには視床の内側膝状体、大脳皮質聴覚野に伝達される。オリブ核以降は左右情報はかなり交差している。大脳皮質聴覚野にいたるこの5段階の神経回路で周波数分析、強度分析、周波数変化分析、ON-OFF信号等の情報デコーディングと計算が行われていて、これらの全ての情報を大脳皮質聴覚野で総合的にパターン分析しているようである。興味深いことに、こ





の聴覚系には遠心性の神経がオリブ核から逆方向に螺旋神経節（内耳）に伸びていて、耳での1次音情報処理を中枢で調節している回路が存在することである。はたしてこの遠心性回路が異常なシグナルを内耳に送ったらどんなことがおきるのだろうか？

耳で音が聞こえなくて、普段手話で視覚的にコミュニケーションをしている聴覚障害者は、統合失調症にかかると「手話の幻視」が見えるのであろうか、それとも通常の統合失調症患者のように「音の幻聴」が聞こえるのであろうか？ Atkinson 博士らは、統合失調症の聴覚障害者約30人に

手話翻訳者を介して、どんな幻覚を感じているか調査を行っている。(8) それによると、手話を常用している聴覚障害者でも、補聴器で音を聞いた経験のあるヒトまたは、後天的に難聴になったヒトは、「音」の幻覚を体感するというのである。その後、追試研究も報告されている。(9) もちろん、聴覚障害者が想像する「音」の定義と解釈には慎重を要するかもしれない。(10) しかし、被験者の聴覚障害者の中には片側（耳？）からの「音」の幻覚が感知されることがあること、オリブ核周辺の出血・障害でもこのような幻聴が再現されることがあることを考え合わせると、いわゆる「幻聴」はより聴覚器官や末梢側の脳部位（中脳、延髄）でも形成しうるということになる。(11) また、この事実が、「幻聴」が先に議論した内的言語に由来しないことも示唆する。しかし、統合失調症の「幻聴」の多くは被害妄想的（情動的）であるので、単純に末梢側の聴覚機能異常だけでは説明が難しいのも事実である。

螺旋神経の病的刺激を「耳鳴

り」として、「まぼろしの音」を聞くことは我々でもよくある。しかし、このような末梢性の聴覚障害によって、「文脈がある耳鳴り？」つまり「幻聴」が形成されうるかは、その成否を含めて今後の研究を待つ必要がある。いずれにしても、もしかすると、統合失調症に代表される文脈のある「幻聴」が、耳鼻科の疾患になる可能性は否定できないのではないだろうか。それならば「幻聴」はカラスでも聞いている可能性はある。もしかしたら「幻聴」の脳科学には「胃がんの原因はピロリ菌の感染症である。」というような「落ち」があるかもしれない。でも統合失調症の研究にこのような「落ち」を求めるのは、大阪人たる筆者の悪い癖かもしれない。

#### 文献

- 1) The Neuroscience of Hallucinations. Editors: Jardri R, Cachia A, Thomas P, Pins D. (Eds.) Springer 2013
- 2) Johns Hopkins VOICE CENTER homepage; Anatomy and Physiology <http://www.gbmc.org/body.cfm?id=1552>
- 3) Cho R, Wu W. Is Inner Speech the Basis of Auditory Verbal Hallucination in Schizophrenia? Front Psychiatry 5, 75 (2014).
- 4) Berent I, Brem AK, Zhao X, Seligson E, Pan H, Epstein J, Stern E, Galaburda AM, Pascual-Leone A. Role of the motor system in language knowledge. Proc Natl Acad Sci U S A. 112(7):1983-1988 (2015).
- 5) Fernyhough C. Do deaf people hear an inner voice? Psychology Today Jan24 2014 <https://www.psychologytoday.com/blog/the-voices-within/201401/do-deaf-people-hear-inner-voice>
- 6) YOUTUBE: 21世紀に残したい空耳アワー大賞 2000.12.22 O.A [https://www.youtube.com/watch?v=pWOfI\\_T8JA](https://www.youtube.com/watch?v=pWOfI_T8JA)
- 7) 柏野牧夫；錯視と錯聴を体験！ Illusion Forum イリュージョンフォーラム <http://www.kecl.ntt.co.jp/IllusionForum/>
- 8) Atkinson JR, Gleeson K, Cromwell J, O'Rourke S. Exploring the perceptual characteristics of voice-hallucinations in deaf people. Cogn Neuropsychiatry 12(4):339-361 (2007).
- 9) Pedersen N, Ernst Nielsen R. Auditory hallucinations in a deaf patient: a case report. Case Rep Psychiatry 2013; 659698 (2013).
- 10) Atkinson JR The perceptual characteristics of voice-hallucinations in deaf people: insights into the nature of subvocal thought and sensory feedback loops. Schizoph Bull 32(4):701-708 (2006).
- 11) Cascino GD, Adams RD. Brainstem auditory hallucinosis. Neurology 36(8):1042-1047 (1986).
- 12) Murata S, Naritomi H, Sawada T. Musical auditory hallucinations caused by a brainstem lesion. Neurology 44(1):156-158 (1994).