

特集 2 双方向トランスレーショナル研究によるミスマッチ陰性電位を起点とした統合失調症の病態解明

2. 予測誤差フィードバックによるマーモセット聴覚野での逸脱検出

松崎 政紀^{1, 2, 3)}

抄録：統合失調症患者においては、逸脱音の持続時間が標準音のものと異なるオドボール課題での聴覚ミスマッチ陰性電位 (duration MMN) の振幅が減衰することが知られており、その振幅の順応成分は異常を示さないが、逸脱検出成分の選択的な減少を示す。しかし、逸脱検出の神経回路基盤は不明であった。筆者らは最近、小型霊長類コモンマーモセットの聴覚野において、1光子・2光子カルシウムイメージングを行うことで、duration MMN にかかわる神経活動を計測し、高次聴覚野の一部である吻側パラベルト (RPB) の一部のニューロン群が逸脱検出 (予測誤差信号) のみを表現することを見出した。さらに薬理的阻害実験と光遺伝学的手法を用いて、RPB の信号が一次聴覚野へフィードバックされることが聴覚野での逸脱検出の生成に本質的であることを見出した。本稿ではこの研究について概説する。

日本生物学的精神医学会誌 36 (3) : 114-117, 2025

Key words : mismatch negativity, deviance detection, schizophrenia, common marmoset, calcium imaging, auditory cortex, prediction error

聴覚ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity : MMN) は、「まれな逸脱刺激」と「繰り返される標準刺激」との違いを反映する神経反応である。この反応には、頻繁に提示される刺激への順応 (刺激特異的順応) と、まれな刺激に対する特異的な反応 (逸脱検出) という2つの成分が含まれる^{1, 5, 7, 10)}。MMN のピーク振幅は、逸脱刺激の提示から 150 ~ 250ms の間に聴覚皮質で生じ、この遅い応答は、皮質内で予測誤差信号が生成されるために必要な時間を反映していると考えられている^{1, 7)}。統合失調症患者は、逸脱音の持続時間が標準音のものと異なる duration MMN (dMMN) において順応成分は異常を示さないが、逸脱検出成分の選択的な減少を示す^{4, 5)}。統合失調症患者では音の識別能力が低下しており、その障害は dMMN 振幅の低下と関連している¹¹⁾。

これまでのヒトを対象とした脳波、脳皮質電気記

録、および機能的磁気共鳴画像研究により、一次聴覚野 (primary auditory cortex : A1) および高次聴覚野が MMN の生成に関与していることが示されている¹⁾。しかし、これらの研究では順応成分の寄与が高い可能性が高い。また、ヒト研究では単一ニューロンレベルでの神経回路の詳細な解析が困難である。一方、非ヒト霊長類やげっ歯類を対象とした研究では電気記録を用いて、聴覚皮質および聴覚視床において MMN 様の活動および逸脱検出が観察されている。しかし、逸脱検出の発生にかかわる神経回路の詳細なメカニズム、特に、統合失調症とのかかわりが強い dMMN における逸脱検出の主要な発生源がどの脳領域のどのニューロンなのかは不明である。また近年、予測誤差処理の神経メカニズムを説明するための階層的予測符号化理論が提唱されており、MMN がこの予測符号化を反映していると示唆されている¹⁾。しかし、直接的な神経生理学

Deviance detection by feedback of prediction error signals in the marmoset auditory cortex

1) 東京大学大学院医学系研究科 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1) Masanori Matsuzaki : Graduate School of Medicine, The University of Tokyo. Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

2) 理化学研究所脳神経科学研究センター (〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1) Masanori Matsuzaki : RIKEN Center for Brain Science. Hirosawa 2-1, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan

3) 東京大学大学院理学系研究科 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1) Masanori Matsuzaki : Graduate School of Science, The University of Tokyo. Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

【松崎 政紀 E-mail : physiol@m.u-tokyo.ac.jp】

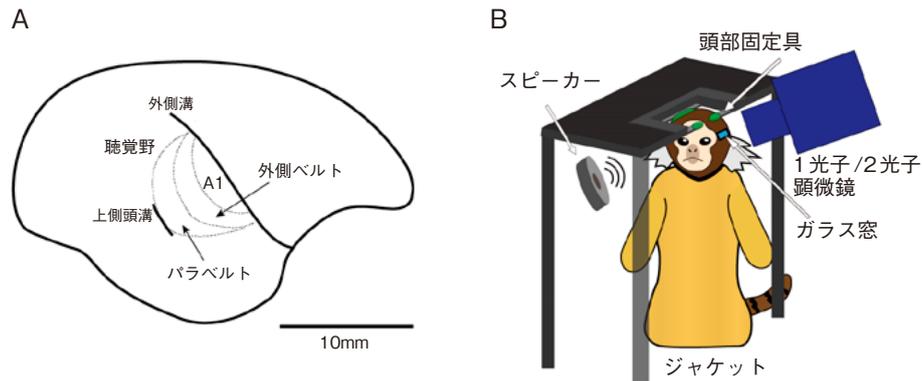


図1 マーモセット聴覚野と計測セットアップ

マーモセットの聴覚野 (A) と計測セットアップ (B)。 (Obara K, et al : Nat Commun, 14 : 6981, 2023⁸⁾ より改変して引用)

的証拠はない。

筆者らは、これらの未解明の課題に取り組むため、小型霊長類コモンマーモセットの聴覚野活動を高い空間解像度で可視化することで、逸脱検出信号の生成と伝播メカニズムの一端を解明した⁸⁾。マーモセットはヒトと類似した聴覚野の構造をもち、かつ A1 と高次聴覚野の活動を同時に上側頭回のイメージングによって計測可能であるため (図 1A)、霊長類における聴覚 MMN の神経機構を理解するうえで最適なモデル動物である。

まず筆者らは、覚醒した頭部固定マーモセットにおいて、広域 (~ 10 mm × 6 mm) 1 光子カルシウムイメージングを行う実験系を確立した (図 1B)。アデノ随伴ウイルスを用いてカルシウムセンサータンパク質の GCaMP を聴覚野に発現させた。1 光子イメージングにおける GCaMP 反応は、ニューロンの細胞体、軸索、樹状突起での活動電位や脱分極に伴うカルシウムチャネル開口による細胞内カルシウム上昇によるものであり、脳表上部に設置されたガラス窓を通したイメージングでは、1 層や 2/3 層の活動の合計を反映している。異なる周波数 (1 ~ 16 kHz) の純音に対する A1 の音反応は、前後軸に沿って低周波から高周波へと滑らかに変化するトノトピックマップ (周波数地図) を示した。さらに、単一細胞の空間解像度をもつ 2 光子イメージングを行うことで、2/3 層の個々のニューロンは鋭い周波数選択性をもち、トノトピックマップに整合した反応特性を示すことが確認された。

次に逸脱検出を評価するため、ヒト研究で採用されているオドボール課題 (50 ms 標準音の繰り返し提示, 10 回に 1 回の頻度での 100 ms 逸脱音の提示, 刺激開始時間の間隔は 550 ms) 中の覚醒マーモセットで A1 の 1 光子イメージングを行った。100 ms の逸脱音に対する反応は、50 ms の標準音や、コント

ロール課題 (メニースタANDARD課題, 15 ~ 225 ms の 10 種類の異なった刺激時間をもつ同一周波数の音をランダムな順序で提示) における 100 ms 音に対する反応よりも有意に大きかった (図 2A)。オドボール課題での 100 ms 音に対する反応とメニースタANDARD課題での 100 ms 音に対する反応の差が逸脱検出と定義される。逸脱検出は 2 ~ 4 kHz の刺激では A1 領域の中央で、16 kHz の刺激では後方領域で強く現れ、トノトピックマップに依存することがわかった。局所フィールド電位 (local field potential : LFP) 記録による逸脱検出の領域はカルシウムイメージングのそれと一致していた。

次に、高次聴覚野である外側ベルトおよびパラベルト領域 (図 1A) における音反応および逸脱検出を調べた。1 光子イメージングでは、A1 とは異なり、外側ベルトおよびパラベルトでは明確なトノトピックマップは観察されなかった。しかし 2 光子イメージングから、これらの領域における個々のニューロンは鋭い周波数選択性をもっていることがわかった。1 光子イメージングでは、吻側パラベルト (rostral parabelt : RPB) において強い逸脱検出が観察され (図 2B)、この反応領域はオドボール音の周波数に大きく依存しなかった。一方、メニースタANDARD課題での 100 ms 音に対する応答は微弱であった。尾側パラベルト (caudal parabelt : CPB) では有意な逸脱検出は観察されなかった。2 光子イメージングの結果、A1、外側ベルト、パラベルトの中で、RPB の、課題に用いた音周波数にもっとも強く反応し、かつオフセット反応 (音刺激提示が終了した直後から発生する反応) をもつニューロンがもっとも強い逸脱検出を示した。これらの細胞は標準音やメニースタANDARD課題での 100 ms 音にはほとんど反応しない。したがって、RPB のこれらのニューロンが純粹な予測誤差信号をコードして

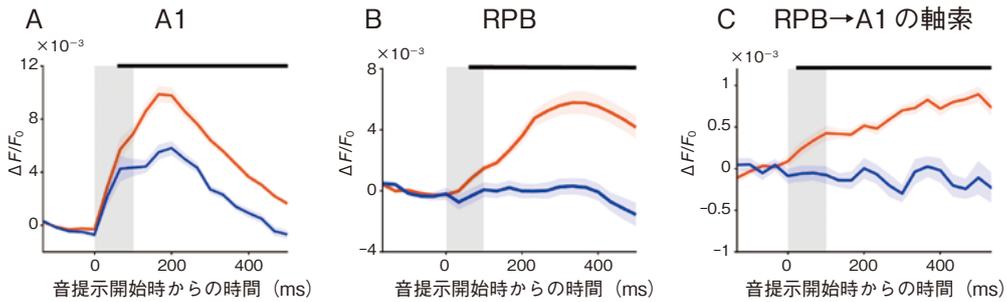


図2 逸脱音に対する聴覚野反応

1 光子カルシウムイメージングによるオドボール課題での 100 ms 音に対する平均反応 (橙色) とメニースタANDARD課題での 100 ms 音に対する平均反応 (青色)。(A) A1 での反応 ($\Delta F/F_0$)。 (B) RPB での反応。(C) RPB から A1 へ投射する軸索の反応。上の黒線は、逸脱検出が有意であった時間を示す。(Obara K, et al : Nat Commun, 14 : 6981. 2023⁹⁾ より改変して引用)。

いることが明らかとなった。

解剖学的には RPB ニューロンは A1 および外側ベルトの 1 層へ広範に軸索を投射する。RPB ニューロンの軸索活動を A1 において 1 光子イメージングすると、オドボール課題中、逸脱音提示時に有意な信号変化が観察されたが、メニースタANDARD課題での 100 ms 音提示にはほとんど反応がみられなかった (図 2C)。この軸索反応ではその投射部位での反応は周波数依存性を示さなかったことから、音周波数によらず予測誤差信号は A1 全体へフィードバックされることが明らかとなった。そこで、RPB の神経活動を GABA 受容体アゴニストであるムシモールの注入によって不活性化すると、A1 における逸脱検出が消失した。一方、CPB を不活性化しても A1 の逸脱検出には影響がなかった。さらに、RPB を光遺伝学的手法によって標準音刺激直後に 300 ms の期間だけ活性化すると、A1 の標準音刺激後の反応が非線形的に増強されることが確認され、RPB からのフィードバック信号は A1 の聴覚処理を修飾しうることが明らかになった。

RPB からのフィードバック信号は音の提示中にすでにトノトピックマップ依存的に脱分極していた A1 ニューロンをさらに脱分極させて一部のニューロンに活動電位が発生し、この活動が順行性に RPB ニューロンを再度活性化させることで、逸脱検出を増幅・維持しているのかもしれない。RPB は予測可能な信号が高次皮質領域へ到達するのを防ぎながら、予測外の信号や注意すべき信号を高次皮質領域に伝達し、文脈依存的に認知や注意のプロセスを引き起こすのかもしれない。この仮説は階層的予測符号化理論と一致する。

しかし本研究では、純粋な予測誤差信号がどのような回路演算によって RPB で抽出されるのか、こ

の信号の伝播がほかの皮質領域や皮質一視床回路とどのように相互作用するのかは未解決であり、今後のさらなる研究が必要である。統合失調症のモデルマーマモセットが作出されれば、逸脱検出の回路異常を細胞レベルで調べることができるようになり、新たな治療戦略の開発に貢献できると期待される。

誤差逆伝播 (バックプロパゲーション) はニューラルネットワークの学習の根幹のアルゴリズムであるが、対称的な順方向およびフィードバック結合を必要とするため、これは実際の動物の脳では存在しえないとされる。しかし、ランダムなフィードバックの重みを介した誤差信号の伝達でも重み調整ができ、さまざまな課題の学習を促進できることが理論的に示されている⁶⁾。もしフィードバック誤差信号が A1 ニューロンの 1 層樹状突起でシナプス可塑性を引き起こすことで聴覚記憶が成立するならば、誤差逆伝播が動物の脳に実装されていることを実証できるだろう。マーマモセットのカルシウムイメージングや光遺伝学的手法は筆者らのグループが世界に先駆けて確立してきた^{2, 3, 9)}。マーマモセットという非ヒト霊長類モデル動物と、世界でほかの誰もっていない技術を駆使して未開拓の研究を進めることは、げっ歯類研究では解決困難な、精神疾患の脳回路基盤を明らかにする王道たりうるとともに、脳機能の根本原理の想定外の発見にもつながりうることを最後に強調したい。

本論文に記載した筆者らの研究に関して、すべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Chao ZC, Takaura K, Wang L, et al (2018) Large-scale cortical networks for hierarchical prediction

- and prediction error in the primate brain. *Neuron*, 100 : 1252–1266. e3.
- 2) Ebina T, Masamizu Y, Tanaka YR, et al (2018) Two-photon imaging of neuronal activity in motor cortex of marmosets during upper-limb movement tasks. *Nat Commun*, 9 : 1879.
 - 3) Ebina T, Obara K, Watakabe A, et al (2019) Arm movements induced by noninvasive optogenetic stimulation of the motor cortex in the common marmoset. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116 : 22844–22850.
 - 4) Erickson MA, Ruffle A, and Gold JM (2016) A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia : from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry*, 79 : 980–987.
 - 5) Koshiyama, D, Kirihara K, Tada M, et al (2020) Reduced auditory mismatch negativity reflects impaired deviance detection in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 46 : 937–946.
 - 6) Lillicrap TP, Santoro A, Marris L, et al (2020) Back-propagation and the brain. *Nat Rev Neurosci*, 21 : 335–346.
 - 7) Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, et al (2007) The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing : a review. *Clin Neurophysiol*, 118 : 2544–2590.
 - 8) Obara K, Ebina T, Terada S, et al (2023) Change detection in the primate auditory cortex through feedback of prediction error signals. *Nat Commun*, 14 : 6981.
 - 9) Sadakane O, Masamizu Y, Watakabe A, et al (2015) Long-term two-photon calcium imaging of neuronal populations with subcellular resolution in adult non-human primates. *Cell Rep*, 13 : 1989–1999.
 - 10) Tada M, Kirihara K, Mizutani S, et al (2019) Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis : a review. *Int J Psychophysiol*, 145 : 5–14.
 - 11) Todd J, Michie PT, and Jablensky AV (2003) Association between reduced duration mismatch negativity (MMN) and raised temporal discrimination thresholds in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 114 : 2061–2070.

■ ABSTRACT

Deviance detection by feedback of prediction error signals in the marmoset auditory cortex

Masanori Matsuzaki^{1,2,3)}

1) *Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

2) *RIKEN Center for Brain Science*

3) *Graduate School of Science, The University of Tokyo*

Mismatch negativity is an event-related potential that includes deviance detection (DD) and is frequently interpreted within a predictive coding framework. The DD component, but not the adaptation component, of auditory duration mismatch negativity (dMMN) is reduced in patients with schizophrenia. However, the neural basis for deviance detection was unknown. Recently, we conducted one-photon and two-photon calcium imaging of the primary and higher-order (lateral belt and parabelt) auditory cortex in awake common marmosets, and clearly found DD, but not response adaptation, in a dMMN paradigm. Rostral parabelt (RPB) neurons showed the strongest DD without response during tone presentation. DD-related signaling in the RPB spread over the primary auditory cortex (A1) and lateral belt. DD in A1 required RPB activation, and optogenetic activation of RPB enhanced the A1 response to the standard tone stimulation. Our results suggest that pure prediction error signals are generated in a subset of RPB neurons and spread backward similar to backpropagation, indicating the essence of dMMN. This review outlines this study.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (3) : 114–117, 2025)
