

## 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

## 3. 逸脱検出に関連する神経回路の動作原理およびその分子基盤の解明に向けた研究の進展

水谷 俊介\*

**抄録**：ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) は、規則的な感覚刺激に対して逸脱する感覚刺激が提示された際に生じる脳波の陰性電位であり、前注意的に周囲の状況の変化を検出する脳の仕組みを反映するとされる。MMN は特に聴覚系で多く研究され、統合失調症などの精神疾患においてその応答が減少することが確認されてきたため、病態解明の手がかりやバイオマーカーとして注目されている。げっ歯類はヒトと類似した脳神経構造をもち、脳活動の記録や遺伝子改変、神経回路操作実験の容易さなどから、MMN の背景にある動作メカニズムや病態の理解において重要な役割を果たしてきた。近年ではカルシウムイメージングなどの技術や分子生物学的ツールが発展し、特定の神経回路を構成する細胞群の機能や関連する分子基盤が解析可能となっている。これにより、逸脱検出機能にかかわる神経活動の理解が進み、精神疾患研究への新たな展望が開かれることが期待される。

日本生物学的精神医学会誌 36 (3) : 118-122, 2025

**Key words** : mismatch negativity, event-related potential, predictive coding, auditory cortex, schizophrenia biomarker

## 1. ミスマッチ陰性電位

ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) は、環境からの一定のパターンをもつ感覚入力にもとづき、逸脱する刺激が提示された際に発生する脳波上の陰性電位変化である<sup>15)</sup>。主に聴覚系で計測されることが多く、連続刺激 (標準音) が提示されている最中に、その規則から外れる逸脱刺激が登場すると MMN が誘発される。ヒトでは逸脱刺激提示後の 100~250 ミリ秒の範囲で記録される。

MMN は無意識的に発生し、被験者が音に注意を払っていない場合でも誘発されるため、感覚処理における自動的な異常検出メカニズムを反映していると考えられている<sup>15)</sup>。したがって、ヒトや動物の脳が環境の変化に迅速に反応するための機構の一つである可能性がある。

MMN は主に聴覚系で研究されてきたが、視覚や体性感覚でも類似の現象が報告されており<sup>12, 19)</sup>、感覚全般における予測誤差の検出メカニズムの主要な

指標の一つであるとされる。また、MMN は統合失調症などの精神神経疾患において減衰していることが知られており、病態研究の手がかりやバイオマーカーとして期待されている<sup>14, 25)</sup>。

## 2. 精神神経疾患と予測符号化プロセスの関連

逸脱検出信号を処理するプロセスは、脳が新しい情報を過去の予測と照らし合わせて生じたエラー信号をもとに、受動的または能動的に予測を更新する一連のメカニズムから成り立つと考えられており、計算論的な仮説に予測符号化理論がある<sup>2, 18)</sup>。こうした仕組みのなかで、MMN は主に新しいパターンの検知や脳内部の予測のアップデート過程におけるフィードバックをする役割があると考えられる。

たとえば、日常生活では、環境の変化に迅速に気づき、反応することが不可欠である。会話中に背景音が突然変わる場合や、車の音が急に大きくなる場合、MMN はこれらの異常を素早く検出し、無意識

Developments in research aimed at elucidating the mechanisms of neural circuits and the molecular basis related to deviance detection

\* 東京大学大学院医学系研究科・医学部 神経細胞生物学分野 (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1) Shunsuke Mizutani : Department of Cellular Neurobiology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

【水谷 俊介 E-mail : smizutani@m.u-tokyo.ac.jp】

に注意を向けるよう促す。さらに、変化したあとの状況に脳の状態を更新することで、新たな環境に適応し、次に訪れる変化に備えることができる。このように、MMN は外的環境の変化に適応するために必要な無意識的な注意・予測機能に関与していると考えられる。

MMN の減弱は、統合失調症やアルツハイマー病など、さまざまな精神神経疾患において観察されている<sup>25)</sup>。特に統合失調症では、MMN の振幅が低下していることが、多くの報告で再現性をもって90年代ごろから知られるようになった<sup>25)</sup>。統合失調症において双極性障害や自閉スペクトラム症よりもエフェクトサイズが大きく、比較的選択的な指標と思われる<sup>6, 21)</sup>。また、特定の精神神経疾患における逸脱検出処理を含む高次認知機能の低下を示す早期の兆候である可能性がある<sup>22)</sup>。特に、知覚と外的刺激の誤差を修正する機能の低下が統合失調症の病態基盤にあるとすれば、幻覚や妄想、二重見当識といった中核症状の一部が説明可能にも考えられる。

### 3. げっ歯類モデルの重要性

このような知見をもとに、精神神経疾患の病態を理解するためには、MMN の基礎的なメカニズムを解明することが求められている。しかし、ヒトを対象とした神経生理学的研究には技術的・倫理的な制約があるため、動物モデルを用いた研究が重要な役割を果たしている。そうしたなかでげっ歯類モデルの担う意義を紹介する。

げっ歯類の脳構造はヒトと多くの点で類似しており、特に感覚処理にかかわる中脳、視床、皮質の経路、皮質の6層構造、神経細胞の大まかなサブタイプ、低次から高次処理を担う階層構造などが共通している。このため、げっ歯類を用いることで、ヒトのMMNに関連する大まかな神経回路の動作原理や病態の研究が可能と考えられる。また、げっ歯類では遺伝子改変技術や特定の神経細胞群の活動操作を簡便に行えることも、基礎研究において大きな強みとなっている。たとえば、疾患関連遺伝子や神経活動にかかわる分子の機能を操作することで、ヒト疾患を模した遺伝子改変モデルマウスを作製したり、さらに特定の神経伝達物質や受容体の役割を調べたりすることで、MMN の発生に関与する分子機構を解明できる可能性がある。

げっ歯類におけるミスマッチ応答研究でも、ヒトと同様に、主に聴覚刺激を使用してミスマッチ応答を誘発するが、視覚などのほかの感覚モダリティも

用いられることがある<sup>8, 17)</sup>。聴覚刺激を用いる場合、逸脱刺激は、音の周波数、音量、持続時間などが標準刺激とは異なるものが使用される。視覚刺激では、提示する縞模様の向きなどを変化させる手法がある。ミスマッチ応答は標準-逸脱パラダイムを使用して誘発され、繰り返される標準刺激の中に不規則に逸脱刺激を挿入する。たとえば典型的なパラダイムでは、標準刺激として90%の頻度で同じ周波数や長さの純音を連続的に提示し、逸脱刺激として10%のまれな頻度で標準刺激と異なる周波数や長さの純音を不規則に挿入する。加えて、近年はコントロール刺激としてランダムに周波数などを変化させた many standards パラダイムを採用する研究もみられる<sup>17)</sup>。こうした研究では、逸脱刺激とランダム刺激、標準刺激それぞれの差を狭義の逸脱検出、順応と定義してより精緻な解析が行われている。

### 4. げっ歯類におけるミスマッチ応答の報告

げっ歯類におけるミスマッチ応答の報告は、脳波記録や細胞外記録、パッチクランプによる単一細胞の膜電位記録などから始まった<sup>4, 17)</sup>。報告は多くはないものの、ヒトに比べるとミスマッチ応答が明瞭でない、またヒトの応答潜時より短い時間でミスマッチ応答が出現する傾向にあるようである。視床、聴覚皮質、前頭前野の順にミスマッチ応答が大きく、応答潜時も増大することが報告されている。特に聴覚皮質では100ミリ秒、前頭前野では300~400ミリ秒程度の潜時であったことは興味深い<sup>3, 17)</sup>。刺激欠落(オMISSION)に反応する神経細胞も存在し、予測誤差成分をより含まない予測信号の研究可能性が示された<sup>13)</sup>。また、マウス視覚野のミスマッチ応答も報告されており、抑制性細胞の一種であるソマトスタチン陽性細胞を選択的に活動阻害すると、ミスマッチ応答が減弱することが示されている<sup>8)</sup>。

### 5. ミスマッチ応答にかかわる神経細胞種、選択的分子の同定

げっ歯類では視覚-運動ミスマッチ応答の研究も盛んである。動物がホイールなどを回すのに伴い、モニターの迷路や縞模様を動かすことで仮想現実体験をさせることができる。そこで、ホイールとモニターの連動を突然切る、あるいは連動速度を変更するといったことで、予測誤差を生じさせる実験系が用いられてきた<sup>1)</sup>。こうした視覚と運動の連動には視覚情報の入力と運動の内部情報のすり合わせが常

に行われていると考えられており、ミスマッチ応答と似た神経回路の関与が想定される。興味深い報告をいくつか紹介する。*in vivo* パッチクランプを行うことで、ある神経細胞に入力されるシナプス電位が測定できる。1つの神経細胞ごとに記録すると、運動と視覚情報は正負が反転したシナプス電位を受けていることが示された<sup>10)</sup>。たとえば、正のシナプス電位として運動情報を受け取る神経細胞ほど、視覚情報を負のシナプス電位として受けていた。これは、運動情報のトップダウンの予測信号と視覚情報のボトムアップの入力信号の差を計算する機構が存在することを示唆する。また、こうした視覚-運動ミスマッチ応答の大きな神経細胞は特定のサブタイプである可能性を呈示した研究もある。近年、発火している神経細胞に光照射することで、蛍光タンパクでラベルできる遺伝子工学的ツールが報告された<sup>7)</sup>。マウスにタスクを行わせ、ミスマッチ応答の強い神経細胞だけに蛍光タンパクを発現させる。その後、脳組織を回収し、これらの細胞種のみを蛍光シグナルによって収集し、発現解析を行う。これによって、遺伝子発現的に定義された一群の細胞が同定された<sup>16)</sup>。こうした分子生物学的アプローチを組み合わせることで、MMN 神経回路の基盤分子を探索することも可能と思われる。

マウスは、遺伝子改変動物の作出が比較的容易に行えるため、特定の遺伝子の役割を MMN に関連づけて研究することが可能である。これにより、疾患にかかわる遺伝子が感覚予測や神経機能にどのように影響するかを明らかにし、病態メカニズムを理解することができる。たとえば、22q11.2 欠失症候群の患者さんは統合失調症の発症率が 20～30%とされており、一般人口の発症率(約1%)よりも高い<sup>11)</sup>。22q11.2 欠失症候群の遺伝子改変モデルマウスが報告されており<sup>20)</sup>、これらのミスマッチ応答を調べることで、回路メカニズムや分子病態の理解が期待される。

全エクソーム解析により、統合失調症の患者さんにおいて3～50倍程度の高いオッズ比を示す希少遺伝子変異が複数見出された<sup>23)</sup>。これらは中枢神経系ニューロンで多く発現し、シナプスの形成、構造、機能などにかかわるとされる。統合失調症、自閉スペクトラム症、知的能力障害に共通する遺伝子のほか、統合失調症に比較的選択的な遺伝子が報告されたのも興味深い。これらの遺伝子のうち、たとえば N-methyl-D-aspartate 受容体のサブユニットの1つをコードする GRIN2A 遺伝子を改変したモデルマウスにおいて、ミスマッチ応答や聴覚定常応答が

減弱していたという報告がある<sup>9)</sup>。

## 6. カルシウムイメージングなどの神経活動イメージング手法

MMN の神経メカニズムをより深く理解するためには、従来の脳波記録法に加え、カルシウムイメージングやニューロピクセルズによる細胞外電位記録といった新しい技術を用いる方向性が考えられる<sup>5, 24)</sup>。これらの技術は、同時に数十から数千個の神経細胞の活動を単一神経細胞ごとに記録することを可能にしている。このため、MMN の発生に関連する神経回路や細胞集団の特定、さらにはその神経細胞活動の詳細な分析において有効である。

カルシウムイメージングは、神経活動に伴うカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) の変動を可視化する技術である。カルシウム指示薬や遺伝子コード型カルシウムセンサーを使用して、神経細胞の活動をリアルタイムで観察することができる。したがって、生体中でカルシウムイメージングを行うことによって、特定の神経細胞集団や回路活動がミスマッチ応答時にどのように活動しているかを観察することができる。

具体的には、事前に聴覚皮質の神経細胞にウイルスなどを用いて遺伝子導入を行い、カルシウムセンサーを発現させ、頭蓋骨をガラスに置換することで蛍光観察が可能となる。覚醒状態のマウスに音刺激を与え、その際の神経活動を記録することで、逸脱刺激に対して特定の神経細胞がどのように反応するかを直接観察することができる。神経細胞は多くのサブタイプに分類されるが、遺伝子工学的手法を用いることで、特定の神経細胞サブタイプ群から神経活動を記録することも可能である。

記録範囲としては、光学系を使い分けることでシングルセル単位の解像度であれば数ミリメートル程度までほぼ同時に観察でき、数十細胞で1ピクセル程度の解像度であれば、マウス全皮質の脳活動を同時に撮影することも可能である。また、神経細胞の樹状突起スパインや軸索末端の神経活動も記録でき、たとえば視床から聴覚皮質に投射する神経細胞の軸索末端のミスマッチ活動を皮質において撮影することが可能である。

さらに、複数の神経細胞における神経活動を同時に記録することで、細胞間でミスマッチ信号がどのように伝播するかを調べることができる。また、たとえば低次聴覚野と高次聴覚野、聴覚皮質と前頭前野といった異なる領域の神経細胞が、ミスマッチ応

答に対してどのように協調して活動するかを可視化することも可能である。このように、イメージングを用いた神経活動記録は、ミスマッチ応答の生成メカニズムや病態をシナプスレベルから脳のマクロな領域レベルまで理解するための強力なツールとなっている。

### おわりに

MMN 研究は、脳の予測誤差や注意機能に関する理解を深め、統合失調症などの精神神経疾患の病態を解明するために重要である。イメージングや遺伝子工学的技術など、近年のげっ歯類の研究ツールの技術革新により、MMN に関連する神経回路の詳細な解析が可能となった。今後、疾患理解や診断・治療法の開発に新たな展望を開くことが期待される。

開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Attinger A, Wang B and Keller GB (2017) Visuomotor coupling shapes the functional development of mouse visual cortex. *Cell*, 169 : 1291-1302.
- 2) Bastos AM, Usrey WM, Adams RA, et al (2012) Canonical microcircuits for predictive coding. *Neuron*, 76 : 695-711.
- 3) Casado-Román L, Carbajal GV, Pérez-González D, et al (2020) Prediction error signaling explains neuronal mismatch responses in the medial prefrontal cortex. *PLoS Biol*, 18 : e3001019.
- 4) Chen IW, Helmchen F and Lütcke H (2015) Specific early and late oddball-evoked responses in excitatory and inhibitory neurons of mouse auditory cortex. *J Neurosci*, 35 : 12560-12573.
- 5) Chen TW, Wardill TJ, Sun Y, et al (2013) Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 499 : 295-300.
- 6) Dombi ZB, Szendi I and Burnet PW (2022) Brain derived neurotrophic factor and cognitive dysfunction in the schizophrenia-bipolar spectrum : a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*, 13 : 827322.
- 7) Fosque BF, Sun Y, Dana H, et al (2015) Labeling of active neural circuits in vivo with designed calcium integrators. *Science*, 347 : 755-760.
- 8) Hamm JP and Yuste R (2016) Somatostatin interneurons control a key component of mismatch negativity in mouse visual cortex. *Cell Rep*, 16 : 597-604.
- 9) Herzog LE, Wang L, Yu E, et al (2023) Mouse mutants in schizophrenia risk genes GRIN2A and AKAP11 show EEG abnormalities in common with schizophrenia patients. *Transl Psychiatry*, 13 : 92.
- 10) Jordan R and Keller GB (2020) Opposing influence of top-down and bottom-up input on excitatory layer 2/3 neurons in mouse primary visual cortex. *Neuron*, 108 : 1194-1206.
- 11) Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, et al (1995) Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92 : 7612-7616.
- 12) Kremláček J, Kreegipuu K, Tales A, et al (2016) Visual mismatch negativity (vMMN) : a review and meta-analysis of studies in psychiatric and neurological disorders. *Cortex*, 80 : 76-112.
- 13) Lao-Rodríguez AB, Przewrocki K, Pérez-González D, et al (2023) Neuronal responses to omitted tones in the auditory brain : a neuronal correlate for predictive coding. *Sci Adv*, 9 : eabq8657.
- 14) Light GA and Näätänen R (2013) Mismatch negativity is a breakthrough biomarker for understanding and treating psychotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 : 15175-15176.
- 15) 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.
- 16) O'Toole SM, Oyibo HK and Keller GB (2023) Molecularly targetable cell types in mouse visual cortex have distinguishable prediction error responses. *Neuron*, 111 : 2918-2928.
- 17) Parras GG, Nieto-Diego J, Carbajal GV, et al (2017) Neurons along the auditory pathway exhibit a hierarchical organization of prediction error. *Nat Commun*, 8 : 2148.
- 18) Rao RP and Ballard DH (1999) Predictive coding in the visual cortex : a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci*, 2 : 79-87.
- 19) Restuccia D, Zanini S, Cazzagon M, et al (2009) Somatosensory mismatch negativity in healthy children. *Dev Med Child Neurol*, 51 : 991-998.
- 20) Saito R, Miyoshi C, Koebis M, et al (2021) Two novel mouse models mimicking minor deletions in 22q11.2 deletion syndrome revealed the contribution of each deleted region to psychiatric disorders. *Mol*

- Brain, 14 : 68.
- 21) Schwartz S, Shinn-Cunningham B and Tager-Flusberg H (2018) Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 87 : 106-117.
- 22) Shaikh M, Valmaggia L, Broome MR, et al (2012) Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 134 : 42-48.
- 23) Singh T, Poterba T, Curtis D, et al (2022) Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604 : 509-516.
- 24) Steinmetz NA, Aydin C, Lebedeva A, et al (2021) Neuropixels 2.0 : a miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings. *Science*, 372 : eabf4588.
- 25) Umbricht D and Krljes S (2005) Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 : 1-23.

---

---

■ ABSTRACT

**Developments in research aimed at elucidating the mechanisms of neural circuits and the molecular basis related to deviance detection**

Shunsuke Mizutani

*Department of Cellular Neurobiology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo*

Mismatch negativity (MMN) is a negative event-related potential (ERP) component observed in response to a rare stimulus embedded within a sequence of regular stimuli. It is considered to reflect the brain's pre-attentive mechanism for detecting deviations. MMN has been studied predominantly in the auditory system, and reductions in MMN responses have been observed in certain psychiatric disorders, including schizophrenia, emphasizing its potential contribution to understanding disease pathology and advancing biomarker research. Rodent models, which share similar neuroanatomical structures with humans, have played an important role in elucidating the mechanisms underlying MMN and in advancing our knowledge of these disorders, owing to the relative ease of brain activity recording, genetic manipulation, and other experimental approaches. Recent technological advances, such as calcium imaging and molecular biology tools, enable detailed analyses of specific neuronal circuit components and associated molecular bases. These developments have furthered our understanding of the neural activities involved in deviance detection and are expected to contribute to the elucidation of psychiatric disease pathology.

---

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (3) : 118-122, 2025)