

東京大学、理化学研究所

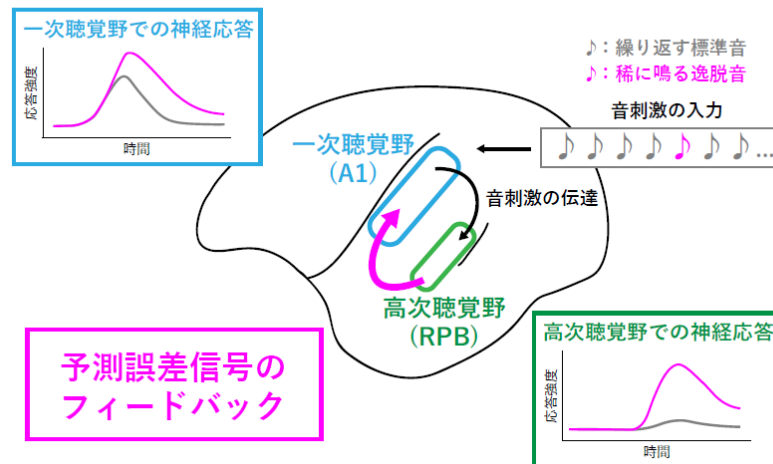
脳予測に関わる誤差信号が高次聴覚野から 一次聴覚野へフィードバックすることを発見

——ミスマッチ陰性電位の正体の一端が判明——

発表のポイント

- ◆霊長類コモンマーモセットの聴覚野イメージングによって、逸脱音を検出する脳活動（ミスマッチ陰性電位）の発生部位が高次聴覚野前方部にあることを発見しました。
- ◆AI の根幹学習アルゴリズムである誤差逆伝播法は生物の脳では不可能と考えられてきましたが、予測誤差信号のフィードバック自体は霊長類大脳皮質で起こることを示しました。
- ◆統合失調症患者ではミスマッチ陰性電位が減弱することが知られており、本結果は、統合失調症での大脳皮質回路動作異常の理解につながることを期待されます。

予測誤差信号が高次聴覚野から一次聴覚野へフィードバックする



概要

理化学研究所脳神経科学研究センター脳機能動態学連携研究チームの小原慶太郎基礎科学特別研究員（研究当時）、東京大学大学院医学系研究科細胞分子生理学分野の松崎政紀教授（理化学研究所脳神経科学研究センター脳機能動態学連携研究チーム チームリーダー）、山梨大学医学部の宇賀貴紀教授、理化学研究所脳神経科学研究センター高次脳機能分子解析チームの山森哲雄チームリーダー（研究当時、現 触知覚生理学研究チーム 客員主管研究員）、自然科学研究機構生理学研究所の小林憲太准教授、自治医科大学の水上浩明教授、東京大学医学部附属病院精神神経科の笠井清登教授らの研究チームは、霊長類コモンマーモセット（注1）の大脳皮質聴覚野の神経活動を高い空間解像度でイメージングすることで、同一の音がある時間間隔で繰り返して鳴っているときに、予測できない音（逸脱音）が入り込むとその直後に、高次聴

覚野前方部から一次聴覚野へ予測誤差信号がフィードバックすること、これが一次聴覚野の逸脱音に特異的な反応成分（ミスマッチ陰性電位）の正体であることを明らかにしました。

今回の成果は、統合失調症患者で減弱するミスマッチ陰性電位のメカニズム解明へつながり、統合失調症をもたらす精神疾患に対する新たな治療方法の開発が期待できます。誤差信号のフィードバックの発見は、私たち的大脑皮質の学習原理の解明にも大きく貢献するものです。

発表内容

ピッ、ピッ、ピッ、ピーッ、ピッ、ピッ、、 “ピッ” という同一の音（標準音）が繰り返されているとき、“ピーッ” という異質な音（逸脱音）が鳴ると、私たちは意識せずともすぐに気づきます。逸脱音が聞こえて 200 ms 程度で、大腦皮質に標準音の時よりも大きな脳活動が生じることがヒトや動物で知られており、この活動差をミスマッチ陰性電位（mismatch negativity）といいます（以降、MMN と呼ぶ）。広範囲の大腦皮質で MMN は検出されますが、とくに聴覚野で強く検出されます。統合失調症の患者では、この MMN が減弱することが知られており、特に、逸脱音が標準音と同じ音程にもかかわらず長い時（100 ms vs. 50 ms）に、MMN の逸脱検出成分の減弱が顕著です（注 2）。MMN は非侵襲の脳波計測によって容易に計測可能なため、統合失調症のバイオマーカーとしても有用であると考えられています。従って、MMN の逸脱検出発生機構を理解することは、統合失調症での大腦皮質活動の異常を理解し、治療法を開発するために大変重要です。MMN は予測した音と違う音を脳内で感知した時の活動であるため、脳の中での予測誤差の計算を反映しているはずだと考えられています。しかし、この予測誤差が聴覚野のどこで発生し、どこに伝わるのかについて、細胞レベルでは明らかにされていませんでした。

そこで本研究では、ヒトの聴覚野を含む大腦皮質の構造が良く似ている、コモンマーモセットの複数の聴覚野（図 1）で、カルシウムイメージング（注 3）を行いました。ある周波数の 50 ms 音を繰り返しているときに、まれに 50 ms 音を 100 ms 音に入れ替えるオドボール課題を行い、100 ms 音への反応を計測し、同一の周波数の音が 10 種類の長さでランダムに提示されるメニースタANDARD（Many-standards）課題中での 100 ms 音への反応と比較しました（図 2）。一次聴覚野（A1）はメニースタANDARD課題での 100 ms 音に対して毎回反応しますが、高次聴覚野前方部（RPB）はほとんど反応しません（図 3）。一方でオドボール課題での 100 ms 音に対しては、A1 はより大きな反応を示し、RPB も大きな反応を示しました（図 3）。1 個 1 個の細胞の活動を高い空間解像度でイメージングすると、RPB では、逸脱音が鳴り終わった直後に反応する細胞（オフセット細胞）が大きな逸脱検出を担っていることがわかりました。すなわち、RPB で大きな予測誤差信号が生成されていることになります。

RPB から A1 へフィードバックしている軸索でも、オドボール課題中の 100 ms 音に対してのみ大きな活動が見られました（図 3）。RPB の活動をムシモールを用いて薬理的に障害して A1 を計測すると、100 ms 音が提示されている間の反応は両課題で変化しませんが、逸脱検出のみが消失しました（図 4）。そこで 50 ms 音を繰り返し聞かせているときに、100 ms 音の代わりに、まれに標準音の直後から 280 ms 間、RPB を光遺伝学的手法（注 4）を用いて活性化すると、A1 の 50 ms 音に対する反応を増強させました（図 5）。これらの結果から、逸脱音提示時には RPB のオフセット細胞が音提示終了後から特に強く反応し、これが A1 へフィードバックされることで、A1 での MMN が増強することがわかりました。A1 での MMN は RPB に再度伝わるはずですから、聴覚野内フィードバックによる誤差信号の増幅が MMN の本質であり、増幅された誤差

信号が他の脳領域に伝わることで私たちはこの逸脱音に気づいて注意を向けることができると示唆されました。

今回発見された予測誤差信号のフィードバックは、生物でも誤差逆伝播法（注 5）に似た学習が起こりうることを示唆しています。またこの現象の発見は、ヒトに近い非ヒト霊長類であるマーモセットを用いることで初めて可能となりました。今後のさらなる研究によって、統合失調症の大脳皮質回路異常の理解が大きく進展し、統合失調症に対する新たな治療方法の開発や、ヒト大脳皮質の情報処理原理の解明につながると期待されます。

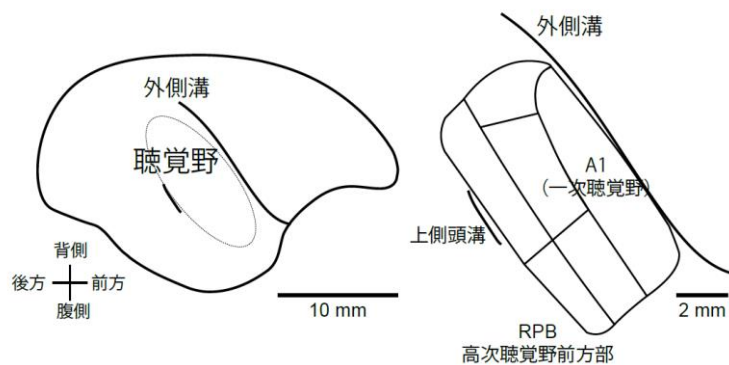


図 1 : マーモセットの聴覚野

左図は右大脳半球での聴覚野の位置を表す。右図は聴覚野の拡大図で、一次聴覚野 (A1) や高次聴覚野前部 (RPB) の位置を表す。

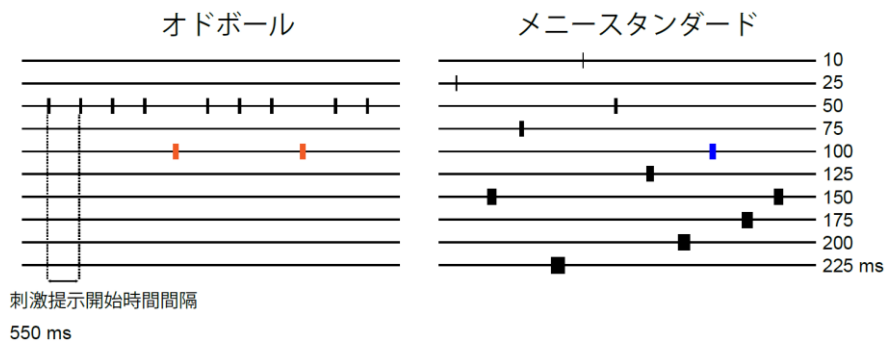


図 2 : オドボール課題とメニススタンダード課題

オドボール課題では 50 ms の標準音の繰り返しの中に、100 ms の逸脱音 (橙色) が 10% の確率で提示される。メニススタンダード課題では 100 ms 音 (青) を含む、10 種類の音がランダムに提示される。橙色と青色の音への神経反応の差を逸脱検出として評価した。この比較によって、標準音の繰り返しにおける慣れ成分を除くことができる。 $\Delta F/F_0$ は蛍光強度変化を表す。

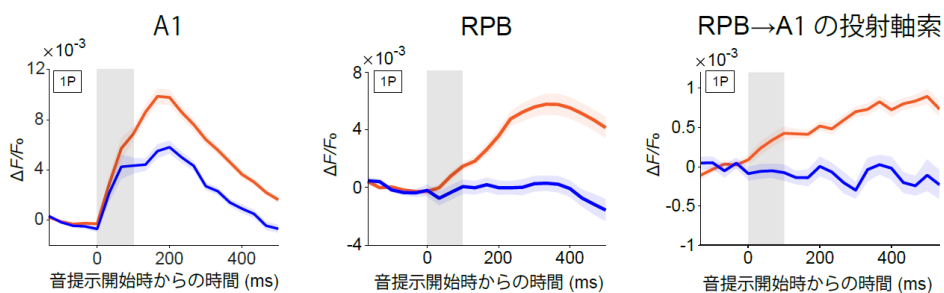


図 3 : A1、RPB、RPB から A1 へのフィードバック投射軸索での、オドボール課題 100 ms 音への反応 (橙色) とメニススタンダード課題 100 ms 音への反応 (青)

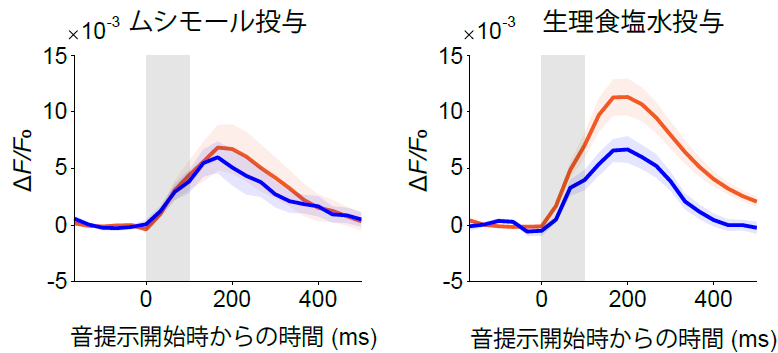


図4：RPBにムシモール（左）または食塩水（右）を投与した時の、A1での、オドボール課題100ms音への反応（橙色）とメニースタANDARD課題100ms音への反応（青）

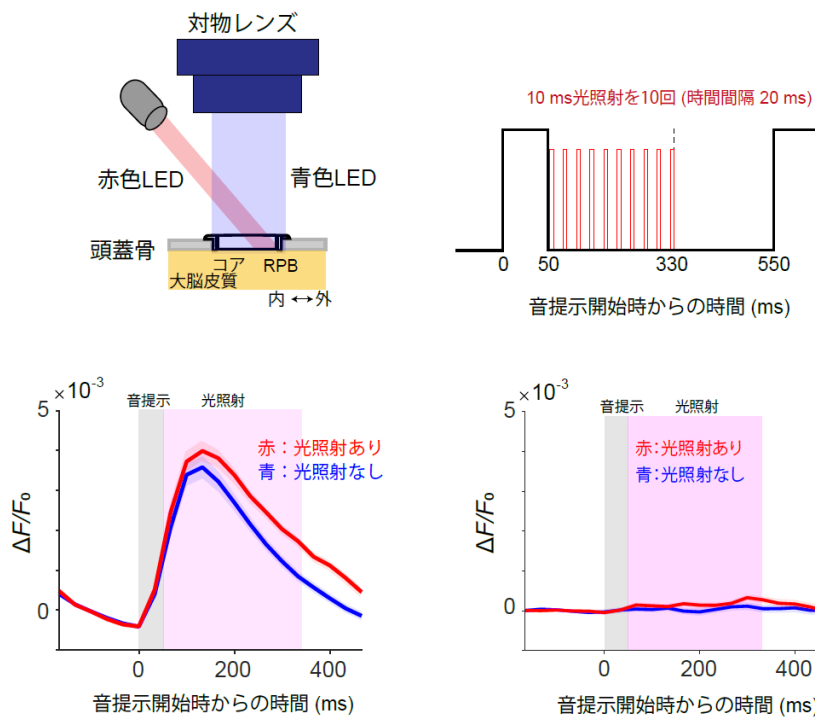


図5：標準音の直後にRPBの光活性化を行った時の、コアでの標準音に対する反応の増強

左上図は実験の方法、右上図は音と光刺激の時間関係。下左図は音提示がある時のA1反応、下右図は音提示がない時のA1反応。

○関連情報：

「プレスリリース 統合失調症における脳予測性の障害メカニズムの一端を解明」(2020/2/19)
 プレス発表 | <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20200219.html>

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

松崎 政紀 教授

兼：理化学研究所脳神経科学研究センター チームリーダー

理化学研究所

脳神経科学研究センター

小原 慶太郎 基礎科学特別研究員（研究当時）

論文情報

雑誌名：「Nature Communications」2023年11月13日

題名：Change detection in the primate auditory cortex through feedback of prediction error signals

著者名：Keitaro Obara, Teppei Ebina, Shin-Ichiro Terada, Takanori Uka, Misako Komatsu, Masafumi Takaji, Akiya Watakabe, Kenta Kobayashi, Yoshito Masamizu, Hiroaki Mizukami, Tetsuo Yamamori, Kiyoto Kasai, Masanori Matsuzaki*
（*は責任著者）

DOI：10.1038/s41467-023-42553-3

URL：https://doi.org/10.1038/s41467-023-42553-3

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「脳とこころの研究推進プログラム（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）（課題番号：JP19dm0207069；JP15dm0207001；JP18dm0207027；JP19dm0207085）」、「同（脳科学研究戦略推進プログラム）（JP19dm0107150）」、科研費「学術変革領域研究（A）（課題番号：22H05160）」などの支援により実施されました。

用語解説

（注1）コモンマーモセット

広鼻小目に属するサルで、南米に生息する事から新世界ザルとも呼ばれる。小型で繁殖力が高く、飼育が容易なため、近年、生物医学や神経科学における霊長類のモデル動物として研究に用いられている。マーモセットでは一次聴覚野も高次聴覚野も上側頭回に位置するため、全聴覚野をイメージすることが可能である。

（注2）逸脱検出

MMN は、標準音オドボール課題での逸脱音への反応と、その直前の標準音への反応との差として定義されるが、標準音が繰り返されることで反応が減衰する慣れ成分も含んでしまう。そこで、標準音が繰り返されているときに提示される逸脱音への反応と、多種の音がランダムに提示されるときに提示される逸脱音と同一の音への反応との差である逸脱検出を比較することで、慣れ成分の寄与を除く課題が開発された。統合失調症患者では、長い時間提示の逸脱音を用いた時に、慣れ成分ではなく逸脱検出成分が大きく減弱することが、東京大学医学部附属病院精神神経科の笠井清登教授のグループによって2020年に明らかになった（関連情報）。

(注3) カルシウムイメージング

カルシウムイオンと結合したときに蛍光を発するタンパク質を細胞に遺伝子導入することで、細胞内のカルシウム濃度を光に変換する。神経細胞が活動すると、同時に細胞内のカルシウム濃度が上昇するため、光強度を顕微鏡でイメージングすることで、神経細胞の活動を推定できる。本研究では単一細胞活動の解像度はないが聴覚野全体の活動を計測する1光子イメージング法と、単一細胞活動を解像する2光子イメージング法の両方が使われている。

(注4) 光遺伝学

光の照射（光刺激）によって神経細胞の活動を変化させることができる光活性化タンパク質を神経細胞に導入して、これに光を照射することで神経細胞を興奮または抑制させる方法。

(注5) 誤差逆伝播法

バックプロパゲーションともいう。ニューラルネットワークでの学習アルゴリズム。出力層での誤差を入力層に向かって逆伝播させることで、各層間の結合荷重を修正し、誤差を減少させる。しかし各結合荷重に見合った誤差をそれぞれの結合に対して逆伝播させる必要があり、生物の脳での実装は不可能と考えられている。しかし、一様の誤差信号ですら、大脳皮質の高次領野から低次領野へフィードバックすることは実証されていなかった。

問合せ先

東京大学大学院医学系研究科

教授 松崎 政紀（まつざき まさのり）

Tel : 03-5841-3471 E-mail : physiol2@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp