

脳が予想外の音を的確に見つける仕組み —統合失調症に関連する聴覚回路障害の発見—

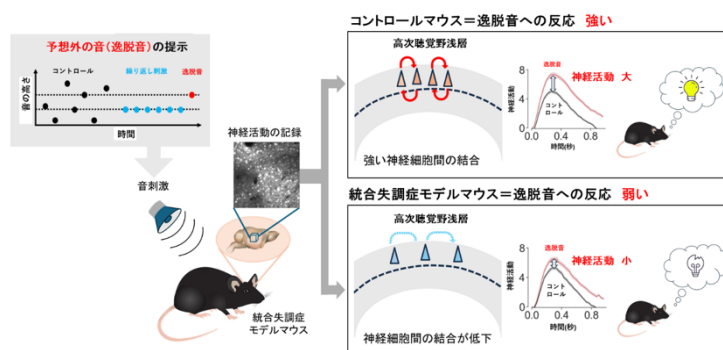
概要

理化学研究所（理研）脳神経科学研究センター神経動態イメージング研究チームの岡部繁男チームディレクター、東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野の水谷俊介特任研究員（研究当時）、同研究科精神医学分野の笠井清登教授（東京大学医学部附属病院精神神経科科長、同大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCN）主任研究者）、兵庫県立大学大学院情報科学研究科の郷康広教授（自然科学研究機構生命創成探究センター教授、同機構生理学研究所教授）らの共同研究グループは、脳が予想外の音^[1]を的確に見つけるための神経回路を大脳皮質の中に特定し、その仕組みが統合失調症^[2]のモデルマウスでは障害されていることを発見しました。

本研究成果は、言葉によるコミュニケーションを支える脳機能の理解や、統合失調症などの精神疾患のバイオマーカーの開発、疾患の層別化に貢献すると期待されます。

脳は予想外の音を効率よく検知して行動を制御しています。しかし、この機能は統合失調症では低下することが知られています。本研究では、マウスの大脳皮質の聴覚野^[3]の浅層に存在する神経細胞集団が強く結び付いたクラスターを形成し、予想外の音を増幅して脳内に誤差信号を生み出すことを明らかにしました。さらに、統合失調症のモデルマウスではこの神経細胞集団によるクラスター化が弱まり、遺伝子発現やシナプスの障害を伴うことを発見しました。

本研究は、科学雑誌『Science Advances』オンライン版（8月14日付）に掲載されました。



本研究の概要

背景

さまざまな音が聞こえてくる雑踏の中で親しい人に声を掛けられると、私たちはすぐにその声に気付くことができます。一方で、仕事をしながら音楽を聴いていると、次第に音楽は意識されなくなっていくます。このように人は注意すべき音とそうではない音を常に区別して、必要がない音には注意を払わない能力を持っています。

被験者に同じ高さの音を繰り返し聞かせ、その中に時々違う高さの音を挟んでおくと、違う音を聞いたときに特異的な脳波が観察される、という現象はミスマッチ陰性電位^[4]と呼ばれます。ミスマッチ陰性電位は被験者が音の違いに気が付かない程度のわずかな高さの差でも電位変化として検出できます。

精神疾患の一つである統合失調症の患者はミスマッチ陰性電位の反応が減弱していることが知られており、ミスマッチ陰性電位は信頼性の高い統合失調症のバイオマーカーの一つです。

これまでの研究から、脳は次に聞こえるだろうという音を予想しており、その予想とは違う音が聞こえると、その違いを誤差として検出する脳の領域が存在する、という理論モデルが提案されています^{注)}。この予測音と実際の音との誤差を検出する神経回路がどこにあり、誤差の信号がどのようなものか、という点の詳細はこれまで不明でした。

今回、共同研究グループは、脳はどのようにして予想外の音を他の音の中から見つけ出すのかを調査し、統合失調症の病態の一端を解明することに挑みました。

注) The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms, *Clin Neurophysiol.* 2009 Mar;120(3):453-63. doi:10.1016/j.clinph.2008.11.029.

研究手法と成果

岡部チームディレクターらは、予想外の音を聞かせた際に反応が大きくなる脳の神経細胞の特徴や位置を調べました。さらに、二光子顕微鏡を用いて生きたマウスの脳内の神経細胞の活動を観察する技術を用いて、コントロール（対照群）のマウスと統合失調症モデルマウス^[5]の音刺激に対する反応を比較しました。

脳が予想外の音に気が付く過程を動物のモデルを用いて調べるには、人が予想外の音に気が付く際に脳で確実に起こる反応を流用するのが一番確実です。最もよく知られているのは、繰り返し音を聞いた後で突然まれな音（逸脱音^[1]）を聞かせたときに現われるミスマッチ陰性電位という反応です。人の検査で用いられている音のパターンをマウスに聞かせて、逸脱音を聞かせた際に神経細胞の反応が大きくなる脳の場所を見つけることができれば、その神経回路の活動が予想外の音の情報を表現していることになります。

人のミスマッチ陰性電位誘発と同様に、コントロールのマウスと統合失調症モデルマウスに音を提示しました（図 1A）。二光子顕微鏡によるカルシウムイメージング^[6]により、大脳皮質の聴覚野での神経細胞の活動をカルシウム濃度の変化として画像化し（図 1B）、コントロールのマウスと統合失調症モデルマウスを

比較しました。大脳皮質において聴覚野は音の情報処理をする主要な部位です。

その結果、一番強い反応を示すのは高次聴覚野^[7]の特に脳表面に近い部位（浅層）に存在する神経細胞であること、コントロールのマウスと統合失調症モデルマウスの間で比較すると、統合失調症モデルマウスの高次聴覚野浅層の神経細胞の強い反応が大きく減弱していることも分かりました（図 1C、D）。このイメージングの実験から、逸脱音に特に強く反応する神経回路が聴覚野の特定の場所に存在すること、さらに統合失調症モデルマウスではこの神経回路の逸脱音に対する反応が低下していることが明らかになりました。

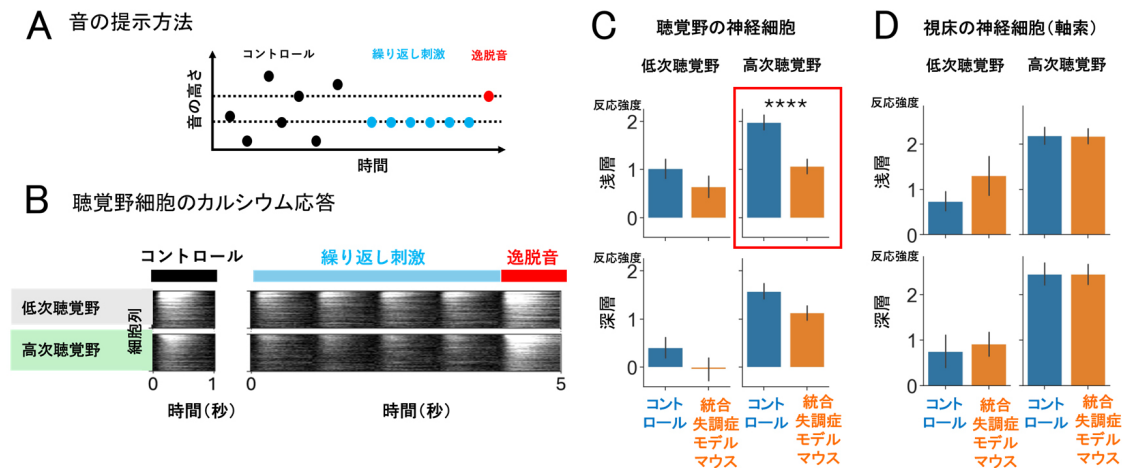


図 1 逸脱音のマウスへの提示と聴覚野でのカルシウム反応

A. 人のミスマッチ陰性電位誘発と同じ音の提示方法。コントロールはランダムな高さの音、繰り返し刺激は同じ高さの音の連続、逸脱音はその前の繰り返し刺激とは異なる高さの音を提示する。

B. コントロールのマウスに、コントロール、繰り返し刺激、逸脱音を提示した際の大脳皮質聴覚野浅層の神経細胞のカルシウム応答。逸脱音に対して特に強い反応が見られる（反応の強さを示す白い部分が多くなっている）。

C. 大脳皮質の低次聴覚野と高次聴覚野、浅層と深層の神経細胞それぞれでの逸脱音に対するカルシウム応答の強さをコントロールのマウスと統合失調症モデルマウスの両方で比較した。特に、高次聴覚野の浅層で強い反応がコントロールのマウスで見られる一方、統合失調症モデルマウスではこの反応が特に抑制されている（赤枠）。低次聴覚野の神経細胞ではコントロールのマウスと統合失調症モデルマウスとの間で優位な差はなかった。****は $P < 0.0001$ で有意差あり。

D. C と同様のカルシウム応答を視床から大脳皮質の聴覚野に入り込む軸索（神経細胞から長く伸びた突起）について測定した。コントロールのマウスと統合失調症モデルマウスとの間で有意な差はなかった。

次に、高次聴覚野の中で逸脱音に反応する神経細胞の位置を確認したところ、逸脱音の検出（逸脱検出）をする細胞はお互いに近接してクラスターを形成していました（図 2A）。このようなクラスターは高次聴覚野に特徴的で、低次聴覚野^[7]では明確な細胞のクラスターは見つかりませんでした。さらにこの神経細胞のクラスターの活動は周囲の細胞と同期しており、強いシグナルを周囲に送ることができるかと想定されます（図 2B、C）。重要な点として、統合失調症モデルマウスでは逸脱検出をする細胞は数が少なく、クラスター化も弱く、細胞間の活動の同期性も低下していました。

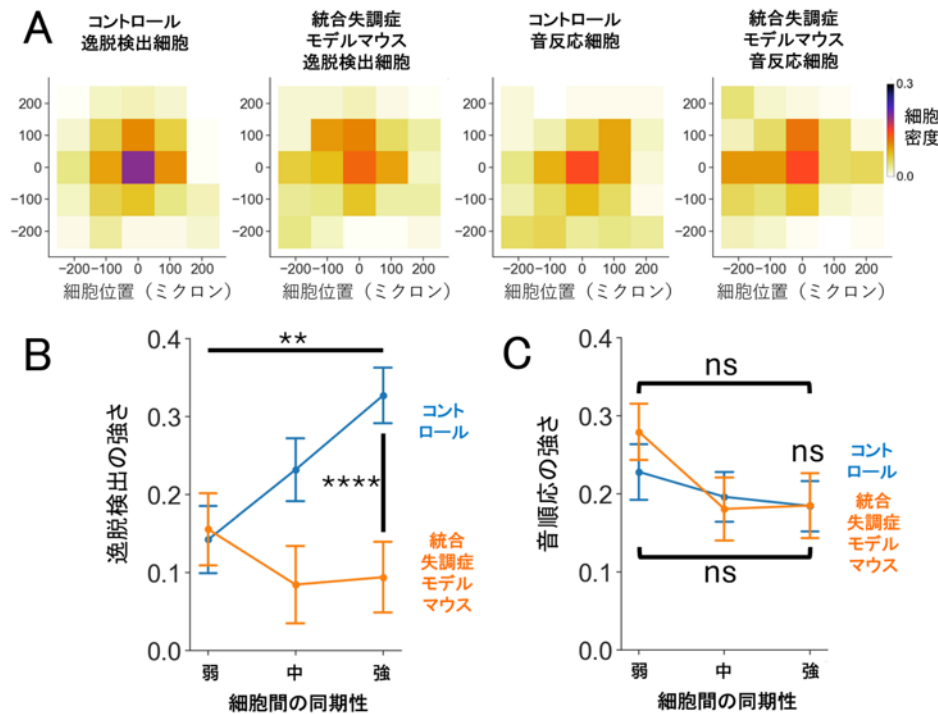


図 2 逸脱検出細胞の分布と機能的結合

A. 逸脱検出細胞と音反応細胞（全ての音に同じように反応）の高次聴覚野における分布を示す。逸脱検出細胞は高次聴覚野の中心にクラスター化して存在する。これに対して音反応細胞はクラスター化が弱く、さらに統合失調症モデルマウスでもクラスター化は弱い。

B. 神経細胞を同期性によって 3 分類し、それぞれのグループごとに逸脱検出の強さを比較したグラフを示す。特に細胞間の同期性が高い神経細胞で逸脱検出の反応は強く、この関係性は統合失調症モデルマウスには存在しない。**は $P < 0.01$ で有意差あり。

C. B と同様のプロットを逸脱検出の強さではなく、繰り返し音への順応の強さについて作成した。順応の強さは同期性とは関連しない。ns: 「not significant (有意差なし)」の略号。

逸脱音に反応する神経細胞はその分布と活動の同期性に特徴があることから、この神経細胞群は遺伝子発現や他の細胞との接続にも特徴があると考えられます。この点を確認するために、コントロールのマウスと統合失調症モデルマウスの大脳皮質の三つの領域（前頭前野^[3]、体性感覚野^[3]、聴覚野）の細胞を単離して、細胞ごとの遺伝子発現パターンを解析しました。その結果、大脳皮質の浅層に存在する 3 種類の神経細胞のうち、「Baz1a」という分子マーカーを発現する細胞が逸脱音を検出する細胞集団と重なること、さらにこの Baz1a 陽性の細胞の数が統合失調症モデルマウスでは特異的に減少していることも分かりました（図 3）。

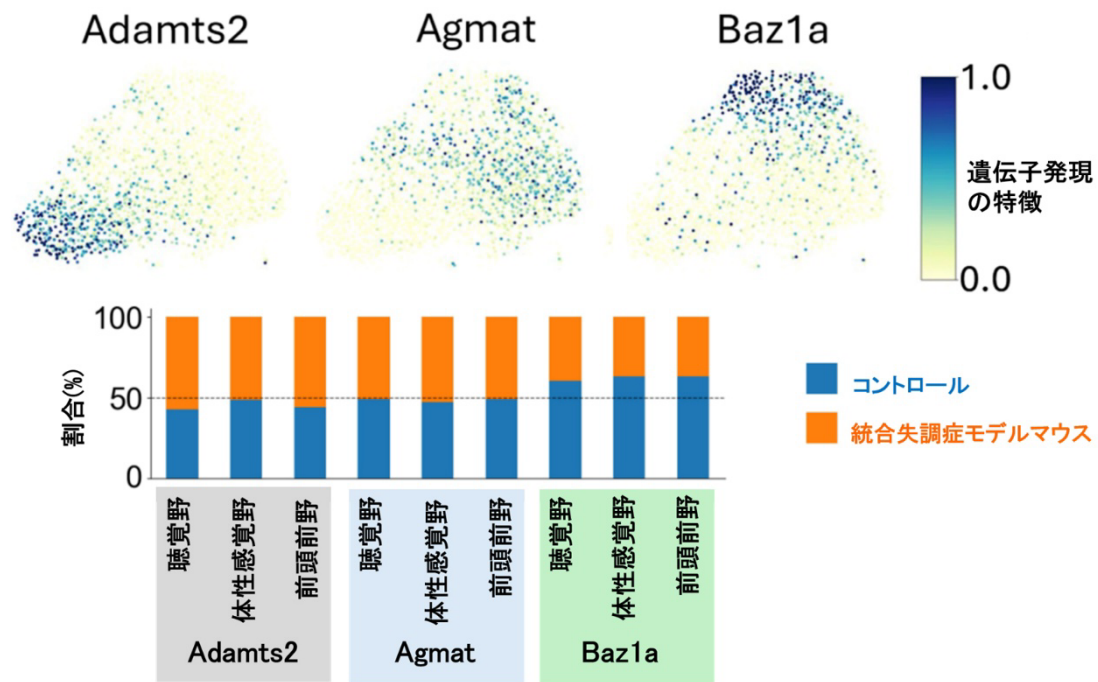


図 3 1 細胞レベルでの遺伝子発現解析

1 細胞レベルでの遺伝子発現の解析を行い、特に大脳皮質の浅層の細胞集団に注目して、三つのグループに分類した（上段のマップ：細胞の発現マーカーにより、Adamts2 陽性細胞、Agmat 陽性細胞、Baz1a 陽性細胞の3種類を区別）。さらにコントロールのマウスと統合失調症モデルマウスで、三つのグループごとに細胞数の比率を計算した結果を下段に示す。Baz1a 陽性細胞が特異的に統合失調症モデルマウスで減少していた。

以上の結果は、聴覚野の浅層には分子マーカーの発現で区別できる神経細胞の集団がクラスターをつくっており、これらの細胞はお互いに強く結合して同期的に活動することで、聞こえた予想外の音の情報を増幅して発信していることを示しています。さらにこの細胞集団は統合失調症モデルマウスでは数が減少し、機能も低下していることで、聞こえた音に対する情報処理の障害の原因となっていることが示唆されました。

今後の期待

今回の研究で、これまでその実体がよく分かっていなかった、予期していない音を敏感に検出するために働く脳の神経回路が明らかになりました。動物はさまざまな音の中から自分にとって重要な音を選び出すことで環境に適応した行動を取ることができます。本研究は、今までの状況とは異なる、新しい出来事を知らせる感覚入力を検出するために、脳の中に特別な細胞集団が存在しており、その細胞集団の活動がさらに高次の脳領域へ予想と実際の違いを示す「誤差信号」として伝わっていく、という「予測符号化^[8]」という考え方を実証する成果です。

統合失調症の患者が示すミスマッチ陰性電位の変化は、今回の研究で用いた音提示課題とほぼ同様の方法を用いて検出される脳波を用いたバイオマーカー

です。人の研究でもミスマッチ陰性電位の変化は、基本的な感覚情報処理の過程での神経回路の障害に対応していると考えられており、今回見つかった高次聴覚野浅層の神経回路の変化が重要な役割を果たしている可能性があります。存在しない音や声が聞こえてしまう幻聴は統合失調症の主要な症状ですが、今回見つかった神経回路障害が幻聴の発生にも関係している可能性もあります。聴いた音を「既に知っている」音なのか、「予期していない」音なのか、を判断するということは、音に意味づけをしていることになります。聞こえている音とその音の意味の関係が破綻することが、幻聴のような聴覚機能の障害と関係している可能性もあり、今回の研究成果は統合失調症の症状の理解、診断・治療に向けた新しい戦略の開発にもつながることと期待されます。

論文情報

<タイトル>

Strong connections of locally clustered neurons in the upper-layer cortex underlie schizophrenia-related auditory deviance detection

<著者名>

Shunsuke Mizutani, Yasuhiro Go, Atsu Aiba, Kiyoto Kasai, Shigeo Okabe

<雑誌>

Science Advances

<DOI>

10.1126/sciadv.aeb4666

補足説明

[1] 予想外の音、逸脱音

人が生活の中で経験する音と実験環境で動物に聞かせる音の両方をまとめて、「予想外の音」という表現を用いた。「逸脱音」は、「繰り返し音を聞いた後で突然まれな音（逸脱音）を聞かせる」という実験操作に関連しており、動物に対して特定の様式で提示した音についての表現。

[2] 統合失調症

統合失調症は、思考や知覚の働きに障害が生じる精神疾患である。幻覚や妄想などの症状に加え、意欲や感情表現の低下、認知機能の障害が見られる。発症には遺伝的要因と環境要因の双方が関与すると考えられている。

[3] 聴覚野、前頭前野、体性感覚野

聴覚野は音情報の処理、前頭前野は高次認知機能、体性感覚野は身体感覚の処理を担う。それぞれ大脳皮質を構成する主要な領域である。これらの領域は相互に連携し、外界の情報を統合して認知や行動を制御している。

[4] ミスマッチ陰性電位

繰り返し提示される音の中に予想外の音が現れた際に生じる脳活動である。注意を向けていなくても誘発されるため、脳の自動的な変化検知機能を反映する指標と考えら

れている。

[5] 統合失調症モデルマウス

人の 22 番染色体の微小欠失を再現するマウスモデル。22 番染色体の微小欠失は、22q11.2 領域の一部が欠失する遺伝子異常である。心疾患や免疫異常、発達障害などを伴うことが多く、統合失調症の発症リスクを著しく高めることが知られている。

[6] ニ光子顕微鏡によるカルシウムイメージング

神経細胞内のカルシウム濃度変化を蛍光で可視化し、生きた脳内で多数の神経細胞の活動を観察する手法である。深部組織を高い解像度で観察できるため、神経回路の動作原理の解明に広く用いられている。

[7] 高次聴覚野、低次聴覚野

低次聴覚野は音の高さや大きさなどの基本的な特徴を解析する領域であり、高次聴覚野はその情報を基により高次の情報を処理する領域である。両者が連携することで、脳は周囲の音環境を効率よく検出している。

[8] 予測符号化

予測符号化は、脳が外界からの情報を受け取る前にその内容を予測し、実際の入力との違いを検出することで情報処理を行う仕組みである。この予測と現実のずれ（予測誤差）が学習や意思決定の基盤になると考えられている。

共同研究グループ

理化学研究所 脳神経科学研究センター

神経動態イメージング研究チーム

チームディレクター

岡部 繁男（オカベ・シゲオ）

東京大学 大学院医学系研究科

神経細胞生物学分野

特任研究員（研究当時）

水谷 俊介（ミズタニ・シュンスケ）

精神医学分野

教授

笠井 清登（カサイ・キョト）

（東京大学 医学部附属病院 精神神経科 科長、

東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCN）

主任研究者）

附属疾患生命工学センター

教授

饗場 篤（アイバ・アツ）

兵庫県立大学 大学院情報科学研究科

教授

郷 康広（ゴウ・ヤスヒロ）

（自然科学研究機構 生命創成探究センター 教授、同機構 生理学研究所 教授）

研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）脳神経科学統合プログラム「脳データ統合プラットフォームの開発と活用による脳機能と疾患病態の解明（研究代表者：岡部繁男、研究分担者：笠井清登、JP23wm0625001）」、同革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「神経発達障害の病態解明を目指した革新的イメージングプラットフォーム（研究代表者：岡部繁男、JP19gm1310003）」、同戦略的国際共同研究プログラム SICORP「ALS-FTD におけるシナプス病理（研究代表者：岡部繁男、JP22jm0210097）」、同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（研究分担者：笠井清登、JP19dm0207069）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究（A）「シナプスナノ形態解析による神経回路形成・制御機構の理解（研究代表者：岡部繁男、JP20H00481）」「高効率・高再現・高解像イメージングによるシナプス病態の解明（研究代表者：岡部繁男、JP25H01038）」、同学術変革領域研究（A）「グリア・神経ネットワークの統合デコーディング（研究代表者：岡部繁男、JP20H05895）」による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

＜発表者＞ ※研究内容については発表者にお問い合わせください。
理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経動態イメージング研究チーム
チームディレクター 岡部繁男（オカベ・シゲオ）

東京大学 大学院医学系研究科
神経細胞生物学分野
特任研究員（研究当時） 水谷俊介（ミズタニ・シュンスケ）
精神医学分野
教授 笠井清登（カサイ・キョト）
（東京大学 医学部附属病院 精神神経科 科長、
東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCN）
主任研究員）

兵庫県立大学 大学院情報科学研究科
教授 郷 康広（ゴウ・ヤスヒロ）
（自然科学研究機構 生命創成探究センター 教授、同機構 生理学研究所 教授）

＜発表者のコメント＞

統合失調症などの精神疾患は、脳の機能障害と考えられてきました。認知症などの神経変性疾患が病理像として神経細胞死という明らかな変化を示すのに対して、精神疾患ではそのような明瞭な変化が見つからないためです。精神疾患での脳神経回路の変化がどのような物質的な基盤を持っているのか、という点についてはなかなか研究が進んでいないのが現状です。今回、臨床現場でバイオマーカーとして使われているミスマッチ陰性電位という指標をマウスを用いた実験に適用することで、統合失調症に関連する聴覚の情報処理を行う局所神経回路の物質的な特徴を突き止めることができました。基礎研究と臨床研究とを橋渡しする今回の成果が、さらに病態の本質の研究へとつながることを期待しています。（岡部繁男）



岡部 繁男

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当

Email: ex-press_at_ml.riken.jp

東京大学 大学院医学系研究科 総務チーム

Email: ishomu_at_m.u-tokyo.ac.jp

東京大学 医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当: 渡部、小岩井

Email: pr_at_adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学 国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構 (WPI-IRCN)

広報担当

Email: pr.ircn_at_gs.mail.u-tokyo.ac.jp

兵庫県立大学 神戸情報科学キャンパス 経営部

担当: 横田晴佳

Email: p-office_at_gsis.u-hyogo.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター (ExCELLS) 研究力強化戦略室

Email: press_at_excells.orion.ac.jp

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化推進室 (広報)

Email: pub-adm_at_nips.ac.jp

※_at_を@に変換してください。