

トップダウン入力に起因する幻覚の神経機序と病態生理の解明

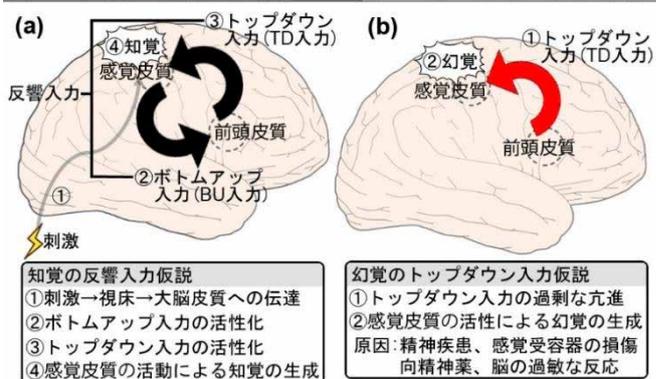
大石 康博

国立研究開発法人 理化学研究所 脳神経科学研究センター 触知覚生理研究チーム

【研究の背景】

知覚はしばしば「制御された幻覚」と表現され、感覚入力に加えて高次脳領域からのトップダウン入力(TD入力)が再帰回路を介して統合されることで成立すると考えられている(図1a)。幻覚はこのTD入力が過剰に亢進し、外界に存在しない知覚体験が生じる状態として提唱されている(図1b)。しかしヒト被験者では、複雑な脳回路からTD入力のみを特異的かつ因果的に操作することが困難であり、幻覚の神経機序および病態生理の回路レベルでの検証には限界があった。そこでモデル動物を用い、前頭皮質→S1回路に着目したTD入力の精密操作による本課題の検証が求められるとともに、神経疾患等における幻覚の病理理解にも資することが期待されていた。

図1 知覚の反響入力仮説・幻覚のトップダウン入力仮説



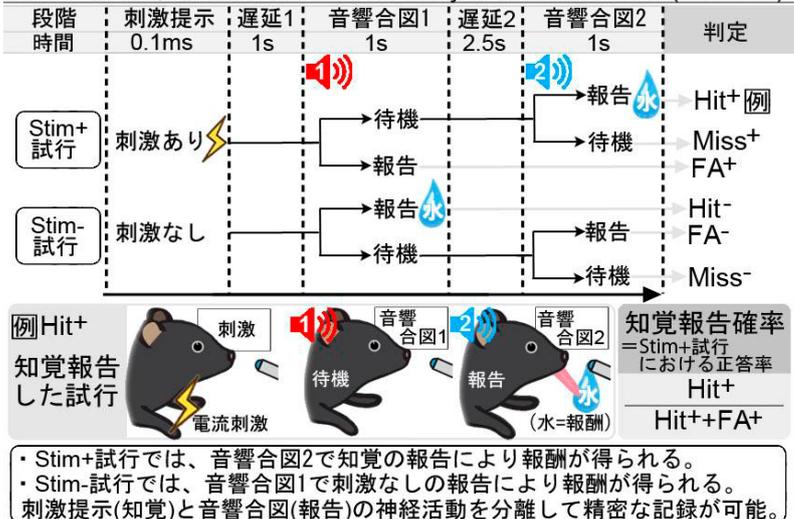
【目的】

本研究では、マウスを用いた体性感覚刺激検出課題を確立し、前頭皮質→S1へのTD入力が知覚と幻覚様知覚の生成に果たす因果的役割を解明する。

【方法】

マウスに知覚や幻覚様知覚を報告されるために新規の体性感覚検出課題を確立した。S1および霊長類の前運動皮質(PMC)に解剖学的に等価であると考えられている二次運動野(M2)から、シリコンプローブを用いて神経活動を記録し、知覚関連活動を解析した。またTD入力の因果的役割を検証するため、M2→S1TD投射の軸索終末を光遺伝学的に操作した。

図2 独自に開発したCue-Guided Delayed Detection Task (CG-DDT)



【結果】

知覚と報告行動の時間的分離を実現する「合図に基づく遅延検出課題」の開発

本研究では、知覚(刺激提示)と報告(音響合図に対する応答)との間に1秒の遅延を設けた

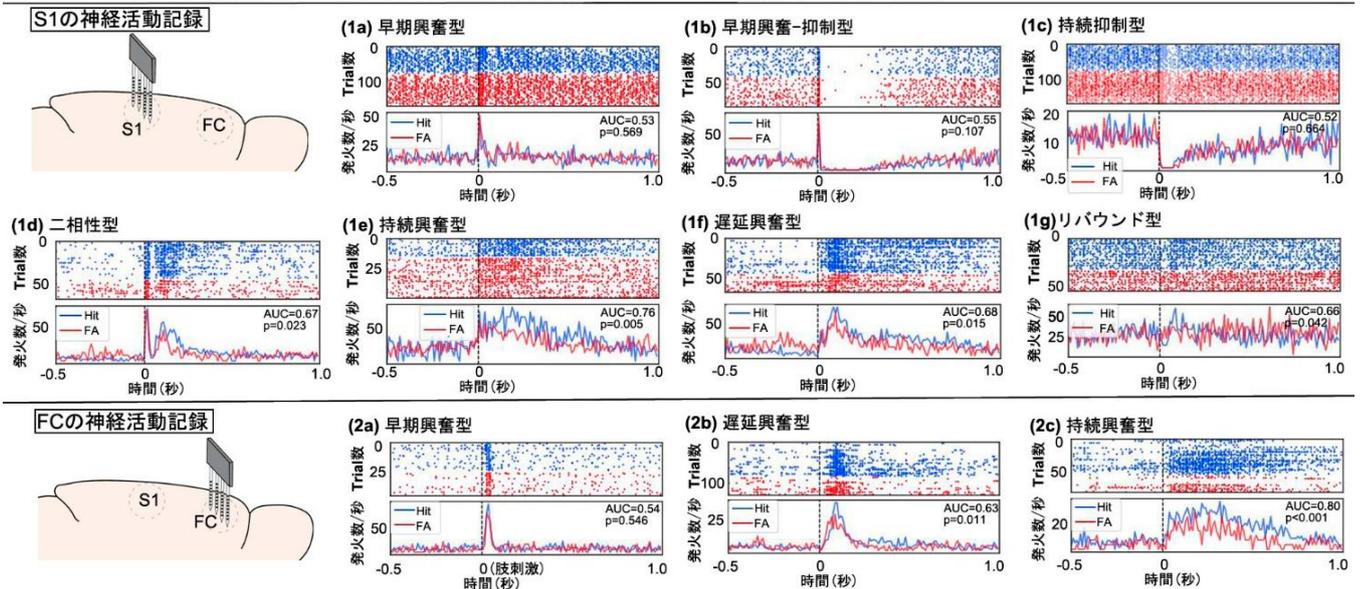
「合図に基づく遅延検出課題 (Cue-Guided Delayed Detection Task: CG-DDT)」を開発した。一般に知覚は数 200-300ms 程度で成立するとされるため、この遅延により、知覚関連活動を報告行動関連活動から分離して解析できる。

本課題では、微弱な触覚刺激 (電流刺激) を提示する試行 (Stim+) では、合図 1 では応答を抑制し、合図 2 で飲水応答することで報酬が得られる (図 2: Hit+)。刺激を提示しない試行 (Stim-) では、合図 1 で飲水応答することで報酬が得られる (図 2: Hit-)。いずれの試行でも、不適切な合図での応答は誤反応 (図 2: FA+, FA-) として無報酬である。また、いずれの合図にも応答しない試行は未反応 (図 2: Miss+, Miss-) として扱い、注意や動機づけの低下を反映する可能性がある。

一次体性感覚野と二次運動野における知覚関連活動を示す錐体細胞の同定

Stim+試行において、Hit+試行 (「知覚あり報告」を行った試行) と FA+試行 (「知覚なし報告」を行った試行) におけるスパイク発火率 (1 秒あたりのスパイク数) を ROC 解析によって比較した結果、知覚と有意に相関する活動を示す神経細胞群が存在することが明らかとなった (図 3)。S1 では以下の 7 つの活動タイプが同定された: (1a) 早期興奮型、(1b) 早期興奮型-抑制型、(1c) 持続抑制型、(1d) 二相性型、(1e) 持続興奮型、(1f) 遅延興奮型、(1g) リバウンド型。このうち、60 ms 以降に高い活動を示す (1d) ~ (1g) の 4 タイプは、知覚と相関する活動を示した。この結果は、視床から S1 へのボトムアップ入力 (BU 入力) には差がなく、知覚の生成にはその後を生じる皮質間の TD 入力に関与するという仮説と整合的である。M2 では次の 3 タイプが同定された: (2a) 早期興奮型、(2b) 遅延興奮型、(2c) 持続興奮型。このうち (2b) および (2c) は知覚と有意に相関し、知覚試行において爆発的な発火を示した。

図 3 CG-DDT課題中のS1およびFC錐体細胞の発火パターンと知覚報告との相関関係

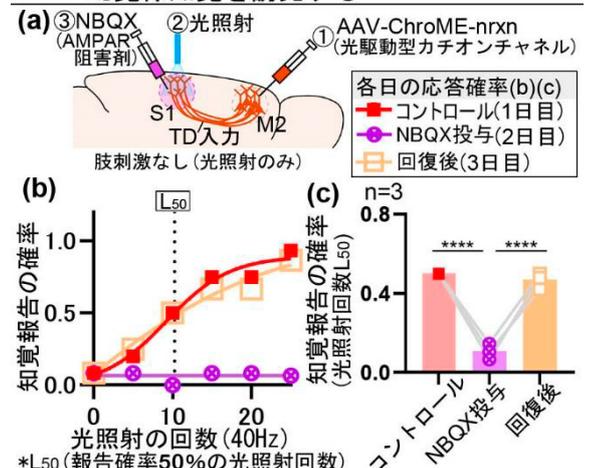


- ・ S1では7タイプの発火パターンが同定され、そのうち(1d)~(1g)の4タイプの錐体細胞が知覚と相関していた。
- ・ FCでは3タイプの発火パターンが同定され、遅延・持続的に発火する(2b)および(2c)の錐体細胞が知覚関連活動を示した。

トップダウン入力の活性化は幻覚様知覚を誘発する

マウスの M2 領域に ChroME を導入し、検出課題において肢刺激提示試行と、肢刺激の代わりに M2→S1 軸索 (TD 入力) を光活性化する試行をランダムに提示した (図 4a)。その結果、M2→S1 軸索の光活性化により、マウスは刺激なし条件でも「知覚あり報告」を示した (図 4b: ■)。この報告率は、光照射パルス数に依存し、S1 の光照射部位に NBQX (AMPA 受容体阻害剤) を投与すると消失し (図 4a, 図 4b,c: ⊗)、翌日 NBQX の washout 後には回復した (図 4b,c: □)。以上より、TD 入力の活性化により誘発される知覚の報告は、S1 における AMPA 受容体依存の局所興奮性シナプス伝達に依存し、軸索活動の逆行性伝播による非特異的効果ではないことが示された。したがって、TD 入力の活性化は幻覚様知覚を誘発することが示唆された。

図 4 トップダウン入力の光活性化は幻覚様知覚を誘発する



【考 察】

本研究では、M2→S1TD 入力が体性感覚知覚の成立に寄与すること、さらに同入力の亢進が刺激のない状況でも幻覚様知覚を誘発することを、神経回路操作により因果的に示した。これにより、同一の TD 回路が「知覚を支える機構」と「幻覚を生む機構」の双方に関与する可能性が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、TD 入力が必要な知覚成立に寄与する一方、その過剰亢進により刺激のない状況でも幻覚様知覚が誘発され得ることを、回路特異的操作により因果的に示した。これは、統合失調症や薬物依存などで観察される幻覚症状を「TD 入力の異常亢進」という回路レベルの病態生理として位置づける実験的基盤となる。さらに本研究で確立した CG-DDT は、知覚と報告行動を時間的に分離し、運動関連活動の混入を抑えた条件で知覚および幻覚様知覚に関わる神経活動を計測できる。したがって、マウス疾患モデルや薬物投与モデルにおける“幻覚様知覚に関連する神経活動”を解析する前臨床プラットフォームとして有用であり、病態評価や薬効評価に応用可能である。

【参考・引用文献】

Seth., “Being You: A New Science of Consciousness” *Faber & Faber* (2022).