

奨励金No.1587

知覚と幻覚の神経基盤の解明

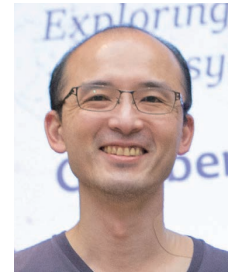
大石 康博

理化学研究所 脳神経科学研究センター 触知覚生理学研究チーム 研究員

Elucidation of the Neural Basis of Perception and Hallucination

Yasuhiro Oisi

RIKEN Center for Brain Science Laboratory for Haptic Perception and Cognitive Physiology, Researcher



知覚は感覚皮質の単発的な神経活動ではなく、感覚皮質と前頭皮質を含む大脳皮質における時系列的かつ相互的な情報処理によって形成されると考えられている。本研究ではマウスモデルを用いて新たな触覚刺激検出課題を確立し、ヒトとマウスに共通する神経回路において、知覚と幻覚報告に特異的な活動を示す細胞群を同定した。本研究の展開により、知覚異常を伴う精神疾患の理解と治療法の開発への貢献が期待される。

Perception is thought to arise not from isolated neural activity in the sensory cortex, but through temporal and reciprocal information processing across the cerebral cortex, including both sensory and prefrontal regions. In this study, we established a novel tactile detection task in a mouse model and identified cell populations that exhibit activity specific to perception and hallucination reports within neural circuits conserved between humans and mice. These findings are expected to contribute to a better understanding of psychiatric disorders involving perceptual abnormalities and to the development of new therapeutic strategies.

1. 研究内容

1.1 研究目的

私たちは外界をありのままに知覚していると考えがちであるが、実際には同じ刺激でも気づく場合と気づかない場合がある。また、実際には存在しない刺激を知覚（幻覚）してしまうこともある。脳はどのようにして刺激を知覚し、なぜ誤った知覚を生じるのか、その神経メカニズムは未解明である。近年の脳機能イメージング研究により、触覚は一次体性感覚野（S1）→前頭皮質（FC）→S1の時間的に連続した再帰的な入力で生成されるとする「グローバル・ニューロナル・ワークスペース仮説（GNWT）」が提唱されている（図 1a）。特に FC は、刺激が知覚の閾値を超えて意識にのぼるかを決定する重要な中枢と考えられている。しかし、ヒトを対象とした非侵襲的手法では、神経

回路レベルでの詳細な解明に限界がある。この背景を踏まえ、本研究ではヒトと共通の神経回路をもつマウスモデルを用いて触知覚および知覚異常の神経基盤を検証する（図 1b）。申請者は、マウスが電流刺激による触知覚を音響合図に基づいて報告する課題（Cue-Guided Delayed Detection Task: CG-DDT）を開発した。この課題は、知覚（刺激提示）と報告（飲水応答）の段階を明確に分離し、それぞれの神経活動を独立して記録可能とする世界初の行動パラダイムである。さらに、CG-DDT に電気生理学的記録を組み合わせ、知覚に関連する細胞群と、誤った知覚に関連する細胞集団の同定を目的としている。

1.2 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

従来のマウスを用いた知覚研究では、動物が刺激に対する知覚を即座に報告する「GO課題」が一般的に使用されてきた。しかし、近年の研究により、運動関連の神経活動が脳皮質全体に影響

を及ぼすことが示され、知覚そのものに関わる神経活動と報告行動に関わる神経活動を分離可能な課題が求められている。この問題に対応するため、申請者は「合図に基づく遅延検出課題（Cue-Guided Delayed Detection Task: CG-DDT）」という新しい課題を開発した（図2）。この課題では、知覚（刺激の提示）と報告（音響合図に対する応答）の間に1秒の遅延を設けることで、両者を時間的に分離している（図2：遅延1）。知覚は通常200～300ms程度で生じるとされるため、この遅延により、知覚に関連する神経活動を、報告行動に関連する神経活動から分離して解析することが可能となる。具体的には、微弱な触覚刺激（電流刺激）が提示された試行（Stim+試行）では、マウスは最初の音響合図（合図1）では応答を控え、2つめの音響合図（合図2）で応答（飲水行動）することで報酬が得られる（図2：Hit⁺）。一方、刺激が提示されなかった試行（Stim-試行）では、マウスは合図1で応答することで報酬が得られる（図2：Hit⁻）。いずれの場合も、不適切な合図に応答した場合には報酬は得られず（図2：FA⁺およびFA⁻）。どちらの合図にも応答しなかった場合には、注意の欠如や課題への動機づけの低下が示唆される（図2：Miss⁺およびMiss⁻）。以降に紹介するように、

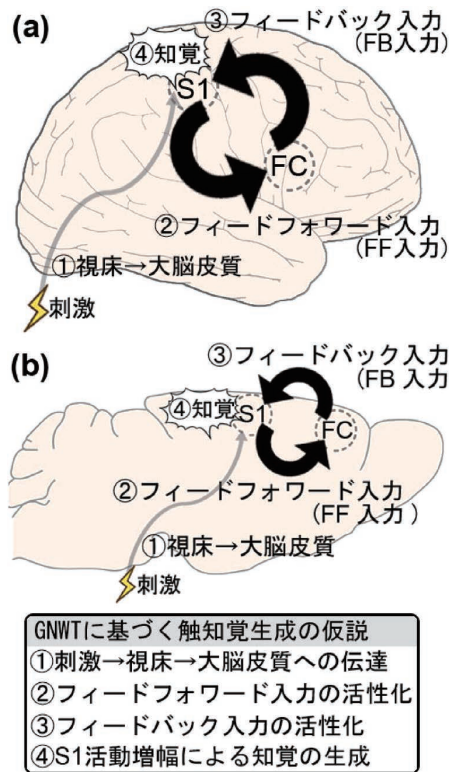


図1 ヒトとマウスが共有する触知覚を生成する神経回路

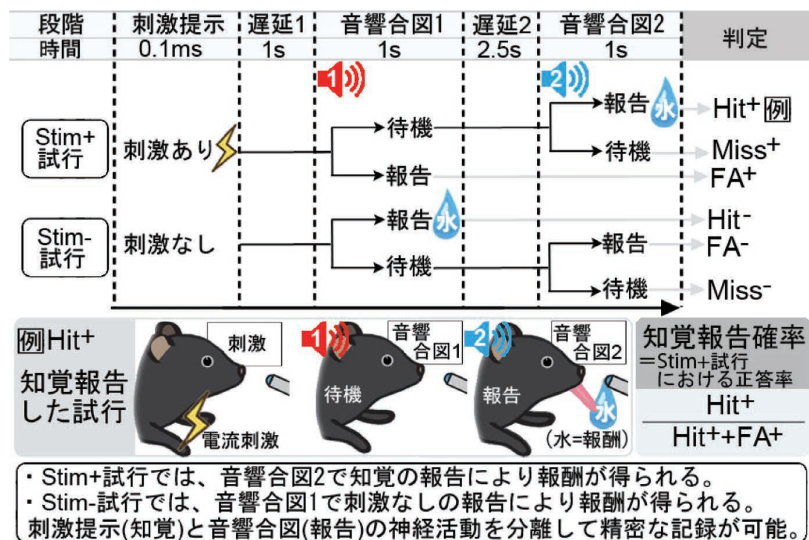


図2 独自に開発した Cue-Guided Delayed Detection Task (CG-DDT)

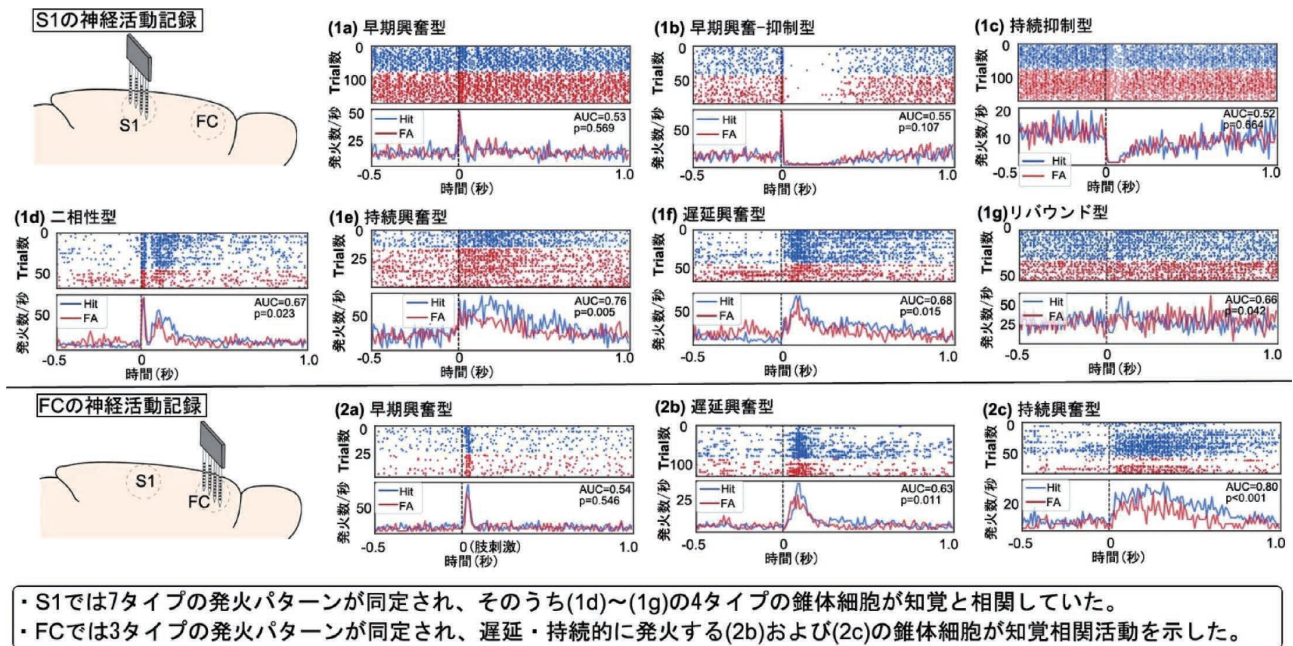


図3 CG-DDT 課題中のS1およびFC錐体細胞の発火パターンと知覚報告との相関関係

Stim+ 試行における Hit⁺ は、マウスが刺激を知覚したことを示している。一方で、Stim- 試行における FA⁻ は、マウスが実際には存在しない刺激を知覚した（幻覚を報告した）ことを示している。

1.3 一次体性感覚野と前頭皮質における知覚相関活動を示す錐体細胞の同定

GNWTに基づくと、知覚過程において一次体性感覚野（S1）は、視床からの時間的に早いフィードフォワード入力（FF入力）と、前頭皮質（FC）を含む高次領域からの時間的に遅れたフィードバック入力（FB入力）の2つの異なる情報を処理していると考えられている。一方で、FCはFF入力によって感覚情報を受容し、その処理結果をFB入力としてS1へと伝達していると予想される。この仮説を検証するため、申請者はCG-DDTを遂行するマウスを用い、S1およびFCの神経細胞における刺激直後の神経活動と知覚報告の関係を解析した。具体的には、課題中のマウスにシリコンプローブを用いてS1およびFCから神経活動を多点同時記録し、スパイクソーティングにより単一神経細胞レベルのスパイクを分離した（図3）。スパ

イク波形に基づき、神経細胞を錐体細胞（regular-spiking neuron）と抑制性細胞（fast-spiking neuron）に分類した。解析対象は、Stim+ 試行（刺激が提示された試行）における刺激提示後0～1秒の時間枠における錐体細胞の神経活動とした。刺激強度には、動物が約50%の確率で知覚できる閾値刺激と、約80%以上の確率で知覚される上閾値刺激を使用した。上閾値刺激はマウスの課題への取り組みを安定させるために用いられたが、FA率が非常に低いため、統計解析は主に閾値刺激で得られたデータに基づいて行った。神経活動の解析では、ラスタプロットおよびヒストグラムを用いて刺激に対する発火パターンを可視化し、S1およびFCにおいて特徴的な活動を示す神経細胞群を分類することができた。さらに、Hit 試行（刺激を知覚したと判断される試行）とFA 試行（刺激を知覚しなかったと判断される試行）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：AUC>0.5, p<0.05）。

S1では以下の7つの活動タイプが同定された：

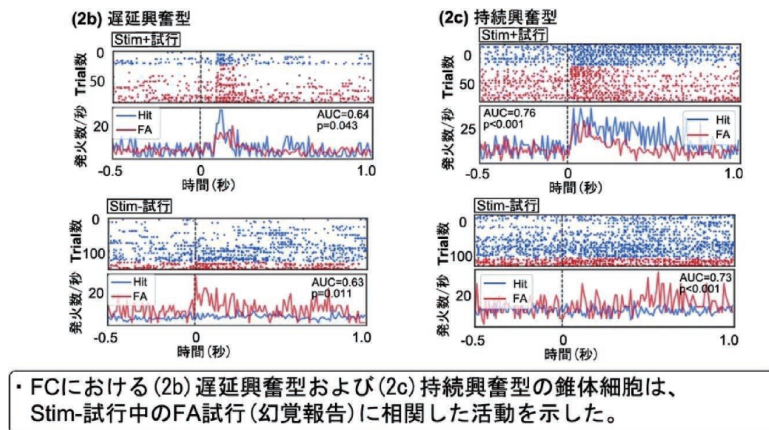


図4 CG-DDT 課題中のFC錐体細胞の発火パターンと幻覚報告との相関関係

(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。一方で、早期成分においては、(1d) 二相性型および (1e) 持続興奮型において、Hit 試行と FA 試行間に有意な差は見られなかった。この結果は、視床から S1 への FF 入力には差がなく、知覚の生成にはその後に生じる皮質間の FB 入力に関与するという GNWT の予測と整合的である。

FC 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、(2a) の早期興奮は S1 の早期興奮よりも遅れており、感覚情報が S1 から FC へ伝達されていることを示唆している。また、(2b) および (2c) は知覚と有意に相関し、Hit 試行において爆発的な発火を示した。これらの結果は、FC が S1 からの FF 入力によって感覚情報を受け取り、内部で爆発的な活動を生成したうえで、それを FB 入力として S1 に送り返すことで知覚を生じさせているという GNWT の仮説と一致している。これまでの哺乳類モデルを用いた研究では、S1 において知覚と相関した活動は明瞭に観察されてこなかった。しかし本研究では、CG-DDT 課題を用い

て知覚と報告の段階を時間的に分離したことにより、S1 における知覚相関活動を明瞭に抽出することができた。特に注目すべきは、S1 が単に視床からの感覚入力の中継するだけの構造ではなく、知覚生成に関与する中枢的な役割を担っている可能性があるという点である。

1.4 前頭皮質における幻覚相関活動を示す錐体細胞の同定

Stim-試行（刺激提示のない試行）においてマウスが知覚を報告する場合、実際には存在しない刺激を知覚している可能性があり、幻覚的な知覚経験を生じていることが予想される。そこで、Stim-試行中に FA 試行と相関する活動を示す錐体細胞を探索した。その結果、前頭皮質（FC）に存在する (2b) 遅延興奮型および (2c) 持続興奮型の錐体細胞が、FA 試行において顕著に高い発火活動を示すことが明らかになった（図4）。これらの結果は、FC が実際の感覚入力に基づかない知覚（幻覚）の生成あるいはその報告の準備過程に関与している可能性を示唆している。

1.5 今後の展望

本研究は知覚生成における GNWT の検証にとどまらず、S1 が触知覚の中枢である可能性を示唆する重要な知見を得た。今後は、光遺伝学的ツー

ルと組み合わせることで、FC へ FF 投射する S1 細胞群や、S1 に FB 投射する M2 細胞群を光標識し、経路特異的な神経活動を解析することが可能となる。また FB 入力を光抑制することで、S1 錐体細胞の機能的特徴をより明確に解明できると期待される。さらに、通常は Sim－試行における FA の発生率は通常極めて低い、幻覚を誘発しやすい課題設計の導入、幻覚を伴う精神疾患モデル動物を用いることで幻覚の研究の推進が期待される。このように、この新規の課題を応用し神経活動記録と組み合わせることで、神経疾患性幻覚の神経基盤を神経回路レベルで解析することが可能になると考えられる。今後、本研究で開発した新規課題を神経活動記録や光操作と併せて応用することで、正常な知覚のメカニズムのみならず、知覚異常を伴う神経疾患の病態生理の解明に貢献したい。

2. 発表（研究成果の発表）

(1) Oisi Y, Masanori M.

Elucidating the Mechanisms: A recurrent cortical circuit for somatosensory perception.

第 27 回 国際意識科学会（口頭発表、東京、2024 年 6 月）

(2) Oisi Y, Atsumi Y, Ito Y, Uwamori H, Saito Y, Odagawa M, Matsubara C, Suzuki T, Kato S, Kobayashi K, Kobayashi K, Kobayashi M, Kamoshida A, Ueno K, Masanori M.

A recurrent cortical circuit triggers somatosensory perception

Brain Medical Science Collaboration Division The 3rd Joint Poster Presentation（ポスター発表、埼玉、2024 年 9 月）ベストポスター賞

(3) Oisi Y, Atsumi Y, Ito Y, Uwamori H, Saito Y, Odagawa M, Matsubara C, Suzuki T, Kato S, Kobayashi K, Kobayashi K, Kobayashi M, Kamoshida A, Ueno K, Masanori M.

A recurrent cortical circuit triggers somatosensory perception

54th annual meeting of Society for Neuroscience（ポスター発表、米国、2024 年 10 月）

(4) Oisi Y.

Elucidating the Mechanisms:

A recurrent cortical circuit for somatosensory perception

Emergence of Brain Functions from the Dynamic Connectome (Dynamic Brain) Research Group Meeting（口頭発表、広島、2024 年 12 月）ベストプレゼンテーション賞

(5) Oisi Y, Atsumi Y, Ito Y, Uwamori H, Saito Y, Odagawa M, Matsubara C, Suzuki T, Kato S, Kobayashi K, Kobayashi K, Kobayashi M, Kamoshida A, Ueno K, Masanori M.

A recurrent cortical circuit generates somatosensory perception

第 102 回日本生理学会大会（ポスター発表、千葉、2025 年 10 月）