

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17023027

研究課題名（和文） 聴覚情報の特徴抽出と統合機能の解析

研究課題名（英文） Auditory Feature Extraction and Processing

研究代表者

大森 治紀（OHMORI HARUNORI）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30126015

研究成果の概要（和文）：

本研究では脳幹の聴覚神経回路機構を研究した。聴覚情報の抽出と処理が、細胞体あるいは索のイオンチャネル、シナプス終末の形態と機能、興奮性および抑制性神経回路の働きにより軸周波数帯域毎に様々に最適化される事を明らかにした。音圧情報と時間情報は並列した神経回路で処理され、少なくとも脳幹神経核のレベルでは、これまでは相互作用は無いものと考えられていた。しかし、音圧情報は両耳間時間差(位相差)情報を改善し、両耳間位相差情報は音圧差情報処理により高い方向選択性をもたらす事など、音圧情報と時間情報は相補的に作用することを明らかにした。一連の研究は聴覚情報処理に新しい多くの知見をもたらした。

研究成果の概要（英文）：

We have intended to understand mechanisms of feature extraction and processing of sound information as activities of synapse and individual neuronal cells. Features of sounds such as time and intensity are important binaural cues for localizing the source. Interaural time differences (ITDs) and interaural level differences (ILDs) are known to be extracted and processed in parallel by separate pathways in the brainstem auditory nuclei. ITD cues are small, and processing of that cue is optimized along the frequency axis by both morphological and physiological specializations. Moreover, we found that ITD and ILD cues are not processed independently but cooperatively to improve the detection of interaural differences. Thus, we have succeeded to understand some principal mechanism of auditory information processing in the brainstem nuclei.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	24,000,000	0	24,000,000
2006年度	21,300,000	0	21,300,000
2007年度	19,300,000	0	19,300,000
2008年度	20,100,000	0	20,100,000
2009年度	20,400,000	0	20,400,000
総計	105,100,000	0	105,100,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：聴覚、特徴抽出、シナプス、音源定位、両耳間時差

## 1. 研究開始当初の背景

蝸牛器官で捉えられた音の情報は活動電位の時系列信号として、蝸牛神経核に始まる脳幹の聴覚神経核群に伝えられる。これらの神経核では、時間情報および音圧情報が個別に抽出され、その後、並列した神経回路で処理される。とくに、音情報の左右差は音源定位に重要である。音源定位とは左右の耳で捉える音の時間差および音圧差、さらにはスペクトル情報などを手がかりとして音源の位置を特定する動物の基本的な聴覚機能である。低周波数帯の音域では両耳間時間差 (ITD, Interaural Time Difference) を主な手がかりとし、高周波数帯の音域では両耳間音圧差 (ILD, Interaural Level Difference) を主な手がかりとする事が知られている。両耳間の音の違いは頭の大きさで決まり、物理的にはきわめて小さい。ヒトの様に頭の大きな個体でさえ、両耳間時間差の最大値は±700 マイクロ秒程度であり、頭の小さな小型の動物では、±50 ないし±100 マイクロ秒しかない。我々の脳神経システムが 1 ミリ秒の時間経過を持つ活動電位で機能すること、すなわち 1kHz 程度の基本周波数で働くことを考える時これらはきわめて短い時間である。また、遠くの音源に対する音圧の両耳間差も非常に小さく、音の周波数帯にもよるが小型の動物では高々 5dB 程度 (2 倍弱の差) である。こうしたごく短い時間差あるいは小さな音圧差が、普通の動物が検出すべき音の左右差の物理的的最大値である。動物個体の繊細な行動にはより小さな左右差の検出と処理が必要とされる。それにも関わらず、小型の動物でも音源を特定して様々に行動している。これは聴覚神経回路が独特の発達をすることで、情報処理の高い精度を実現したからである。

## 2. 研究の目的

音波は時間情報、音圧情報そして周波数情報を基本属性として持つ。音の様々な属性の両耳間差分を処理し統合することで動物は音源を特定できる (音源定位)。本研究は、頭が小さく両耳間の情報量差も小さな動物が、具体的にどのような神経回路機構を用いて音情報を処理し音源定位を行えるのかを、ニワトリヒナを実験対象とすることで、シナプスと神経細胞の機能として明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究ではニワトリヒナを用いて、時間情報および音圧情報の抽出と処理のメカニズムを解析した。時間情報の処理に関しては、音源定位の要素過程とも言える同時検出機構を脳幹切片標本で明らかにした。さらに音圧に応じて両耳間時間差の検出感度を調整する神経回路機構を動物個体を用いた *in vivo* 電気生理学実験で明らかにした。また、トリは頭蓋内で左右の中耳腔が耳管様の構造で連絡しており内部で左右の音が干渉する。頭蓋内における音波の干渉が、両耳間に加わる音圧差あるいは時間差に影響を与え音の振動特性を鼓膜レベルで変化させる。こうしたトリ特有のメカニズムを含めて、小動物が両耳間の小さい情報量の差をどのように克服して、両耳間時間差あるいは音圧差を用いて音源定位を行うのか、基本的なメカニズムを明らかにした。

## 4. 研究成果

### A. 大細胞核における時間情報の改善

ニワトリの蝸牛神経核は大細胞核と角状核に分かれる。大細胞核は聴神経の運ぶ時系列信号から時間情報を抽出し、角状核は音圧情報を抽出する。大細胞核は左右の層状核に投射し、両耳間時間差計算の要である。聴神経は大細胞核神経細胞体上にシナプスを形成

する。シナプス終末の形状には周波数特異性があり、中間-高周波数帯域では細胞体全体を取り囲む巨大な杯様シナプス終末 Endbulb of Held を形成する。一方、低周波数帯域ではブトン様の多数のシナプス終末が細胞体上に形成される。活動電位発射の位相応答特性は一般に低周波数帯域で高い。しかし、低周波数の音波は 1 周期の実時間が長いので、聴神経では高周波数帯域(100 マイクロ秒程度)に比べて活動電位発生の時間揺らぎ(300 マイクロ秒程度)は大きい。したがって、両耳間時間差を主な手がかりとするとき、低周波数帯での時間揺らぎの改善が特に重要である。実際、聴神経と大細胞核との間で、時間揺らぎの改善が行われている。500Hz より低い周波数帯域の音では大細胞核神経細胞の時間揺らぎ(150 マイクロ秒程度)は聴神経の揺らぎに比べて有意に小さい(Fukui et al 2006)。我々は低周波数帯域の時間揺らぎが、シナプス伝達特性、大細胞核神経細胞の膜興奮性および軸索上での Na チャネルの分布密度が相乗的に作用する事で改善されることを明らかにした。すなわち、低周波数帯域に向かって静止膜電位は浅く、入力抵抗は増大し、活動電位発射閾値が低下する。これは K チャネル Kv1.1 の発現密度が高周波数帯域で強く、低周波数帯域に向け減少することによる。さらに、中間-高周波数帯域では大きな杯様シナプス前終末の構造を反映した大きな EPSC が発生し、1 個の EPSC 入力で活動電位が発生する。しかし低周波数帯域では、EPSC は小さく活動電位の発生には同期した多数のシナプス入力が必要である。複数の小さな EPSP が時間積算される過程で、大きく時間のずれた EPSP の関与が小さくなる結果、聴神経活動に比べて時間応答特性のそろった活動電位が低周波数帯域の大細胞核神経細胞では発生する。一方、時間積分により脱分極し閾値に到達する時間が余分に必要とされる事により Na<sup>+</sup>チャネルの不活性化が進行する。膜興奮性のこうした不利益は低周波数帯域の神経細胞に、より高い密度で Na<sup>+</sup>チャネルが発現することで補償されている

(Kuba & Ohmori 2009)。したがって、聴神経線維の形成するシナプス終末の形態および伝達特性、そして大細胞核神経細胞の膜興奮性が周波数帯域に応じて最適化されることで、低い周波数帯域の位相応答特性を向上させている。

## B. 層状核の同時検出機構

トリ層状核はほ乳類の内側上オリブ核(MSO)に相当し、左右の大細胞核入力の同時検出を行うことで両耳間時間差を処理する最初の神経核である。層状核の神経細胞体および樹状突起の形状は周波数特異性を持つ。高い周波数帯では細胞体は小さく多数の短い樹状突起を持つが、低い周波数帯域に向かって連続して変化し、細胞体は大きく少数の発達した樹状突起を持つようになる。EPSC も周波数帯域で速さが異なり高い周波数帯で速く、低周波数帯ほど時間経過が延長する。しかし EPSP は中間周波数帯で最も速く、膜電位が多少脱分極することで下降相が加速され時間経過は EPSC より速くなる事もある。これは中間周波数帯で強く発現している低閾値カリウムチャネル Kv1.2 の作用による。EPSP の時間経過と同時検出の精度には高い正の相関がある。Kv1.2 の発現は特に中間周波数帯で EPSP の時間経過を短縮し、同時検出精度を高めた(Kuba et al 2005)。

## C. 1 層状核における H 電流の役割

H 電流を発生する HCN1 および HCN2 チャネルがトリ層状核には周波数領域特異的に発現する。HCN1 は低周波数帯域で強く発現するが、HCN2 の発現は HCN1 に比べて均一であり、結果として高い周波数帯では HCN2 の発現密度が相対的に上昇する。HCN2 は細胞内 cAMP 濃度に応じてゲート特性を変化させる。層状核では、8-Br-cAMP、caged-cAMP の光活性化、あるいはノルアドレナリン投与など、細胞内 cAMP 濃度を上昇させる実験操作により、ゲート特性が脱分極方向にシフトする。その結果、特に高い周波数帯域の神経細胞で静止膜電位が数 mV 脱分極した。この脱分極変化は、

Kv1.2 を活性化することで、EPSP 時間経過を速め、高い周波数帯域の神経細胞の同時検出精度を改善した。

以上の結果は、交感神経活動に伴うノルアドレナリン分泌によって聴覚の音源定位機能が高周波数帯域で改善される可能性を示す。直接関連する行動学上の実験はこれまでに報告されていないが、緊張した状況下では聴覚能力も高まる、誰もが持つ日常的な経験と合わせた時、集中力を高めて音を聞くとともに、おそらく交感神経系を介したメカニズムが HCN 電流を活性化し層状核細胞の同時検出精度を高音域で改善している可能性が考えられる (Yamada et al 2005)。

C.2 層状核同時検出の周波数特性の実現に Na チャネルが大きな役割を果たすことを明らかにした。

高い周波数帯域の層状核細胞ほど細胞体で記録できる活動電位が小さい。高周波数帯域の細胞体では細胞体に密着したパッチ膜からは Na チャネル活動は検出できず、Na チャネルの細胞体での発現密度は極端に低いことと、おそらく軸索初節上に限局して Na チャネルが発現することが予測された。Na チャネル抗体を用いた免疫染色によって、軸索初節上の Na チャネル発現が高い周波数帯域ほど短かつ発現部位が細胞体から遠ざかることを明らかにした。高い周波数帯域ではシナプス入力の頻度も高く重畳する脱分極電位が Na チャネルの不活性化レベルを上げる。細胞体から活動電位発生部位が遠ざかることにより電気緊張的に届く膜電位の脱分極シフトは小さくなり軸索初節における活動電位の発生に支障が少なくなる。こうした仕組みが存在することで層状核神経細胞の両耳間時間差処理の周波数応答特性が最適化され、音源定位機構に大きく貢献しうる事を、計算論を含めて明らかにした (Kuba et al 2006)。

C.3 動物個体における層状核神経活動

両耳に位相の異なる音刺激を与え、ニワトリ

個体の層状核から単一神経活動を記録した。層状核の神経細胞は両耳間時間差に応じて神経活動を変える。その周期は音の周波数に応じて異なり、低い周波数帯域の神経細胞では長く、高い周波数帯域では短い。さらに、左右耳に等しい音圧刺激を与えたとき、音圧による ITD 応答の変化には周波数帯域により著しい違いがあった。左右音の位相が合う best-ITD では、音圧が上がるに従い周波数帯域によらず発火頻度が増大したが、位相が 180 度ずれる worst-ITD では音圧に対する応答が異なり、低い周波数帯域では、音圧の上昇に伴い発火頻度はわずかな上昇の後下がり、ついには自発発火頻度を下回るレベルにまで減少する。結果として、発火頻度の best-worst-ITD 間のコントラストは音圧が高い程大きくなった。一方高い周波数帯域では、worst-ITD でも best-ITD と同様に音圧の増加に伴い発火頻度が上昇した。しかし上昇の程度には ITD によって多少のズレがあり、中間的な音圧で発火頻度のコントラストが最大となり、さらに音圧が上昇する事で best-worst-ITD 間のコントラストは消失した。

低周波数帯域で観察される worst-ITD での神経活動抑制は上オリーブ核 (SON) の破壊により消滅した。上オリーブ核は音の強度情報を角状核から受け、層状核、大細胞核そして角状核に抑制性の軸索投射をする事が知られている。また、層状核における VGAT (Vesicular GABA Transporter) 免疫染色像は高い周波数帯域に較べて低い周波数帯域に多くの GABA 陽性神経終末像を示した。さらに SON の投射軸索に赤色蛍光タンパクをシンドビスウィールスにより強制発現させ、VGAT との二重染色を行うと SON の投射線維の 90% 以上が VGAT 陽性終末であり、これらが GABA 抑制性終末である事を確認した。低い周波数帯域に広く分布する SON の抑制性投射が音圧に依存して ITD 同調特性を調節する神経機構が示唆された。大細胞核神経細胞からの両側性興奮入力および音圧に比例した SON からの抑制入力を想定した計算論による解析では、

音圧に依存する SON からの抑制によって、層状核神経細胞の位相応答性が鋭くなり ITD 検出感度が上昇した。さらに、計算論モデルでは SON からの抑制が両側大細胞核の神経活動の均衡を取る事により、ITD 同調特性を鋭敏に維持する機構も示唆された。以上の事実から、低い周波数帯域の両耳間時間差検出感度を高める為に音圧情報を利用する神経調節機構が存在する事が明らかになった(Nishino et al 2008)。

#### D. 音圧の抽出と音圧差の処理

音圧情報は角状核で聴神経活動から抽出され外側毛帯核は音圧差を処理する。我々はヒヨコ個体の角状核、外側毛帯核からユニット神経活動を記録することで、左右両耳間の音波の干渉が頭蓋内で耳管様構造を介して起こり、左右音の位相差により音圧情報の抽出と処理が大きく影響されることを明らかにした。

角状核神経細胞は同側耳に与えた音刺激に応答し、音圧が上昇する事で発火頻度が増大する。しかし、対側耳に与えた音刺激にも 15dB 程度の閾値の上昇はあるが応答する。これは耳管様構造を介する両側中耳間での音波の干渉の結果である。両耳に同じ位相の音を与え、記録側と同側の鼓膜内外の音圧がバランスした時に角状核の発火頻度は最小となる。しかし、左右の音刺激に位相差のある場合は、対側音が大きくなる事で発火頻度は連続的に増加する。これは鼓膜内外の音圧が加算的に作用し鼓膜の振動振幅を増大させることによる。したがって、両耳音の位相差に依存して、角状核の音圧情報抽出は影響を受ける。

外側毛帯核は対側の角状核から興奮入力を受け、同側の角状核からは対側の外側毛帯核を介して抑制入力を受ける。これにより、記録側とは反対側の耳に与えた音刺激によって外側毛帯核神経細胞は発火頻度を増大させ、同側耳への音刺激は発火活動を抑制する。こうした興奮-抑制神経回路機構により左右両耳間の音圧差は処理される。さらに、角状核の発火特性を反映して外側毛帯核の神経細胞も両耳音の位相差によって発火頻度が修飾される。また、同側音による抑制は細胞により強さの違いがある。(1) 抑制を強く受ける外側毛帯核細胞は両耳間音圧差が無い状態でも強く抑制されている。これらの神経細胞は対側音が大きくなる事で発火頻度が増大し、対側耳が優位の方向選択性を持つ。

(2) 抑制が弱い外側毛帯核細胞では、音圧差が無い場合の発火頻度は高い。同側音が優位になる事で発火頻度が下がる。すなわち音源が正面から左右に僅かにずれた場合を想定するとき、対側への音源のずれに伴う発火頻度の増大分と同側へのずれに伴う減少分

はほぼ同等であり、音源のずれに対する方向選択性は(1)の細胞に比べて小さい。しかし、自然界では音源のずれは両耳間で音圧差の変化とともに時間差すなわち位相差の変化を生ずる。音源が正面にあり両耳間位相差がゼロの状態から、音源がずれる程度に応じて両耳音に位相差が加わる。抑制の弱い外側毛帯核神経細胞でも、両耳音に位相差が加わったときに発火頻度は位相差がゼロの場合に比べて上昇する事で、対側への音源移動に応ずる方向選択性が神経活動に生ずる。したがって、音圧を抽出し音圧差を処理する神経核である角状核と外側毛帯核では、神経細胞が両耳間位相差によって修飾される発火特性を持つ事が、小さな情報量の違いを補償する機構として働いている事を計算論を含めて明らかにした(Sato et al, 2010)。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件)

1. Sato T, Fukui I and Ohmori H (2010). Interaural phase difference modulates the neural activity in the nucleus angularis and improves the processing of level difference cue in the lateral lemniscal nucleus in the chicken. *Neuroscience Research* 66: 198-212. (査読あり)
2. Kuba, H. and Ohmori, H (2009) Roles of axonal sodium channels in precise auditory time coding at nucleus magnocellularis of the chick. *Journal of Physiology* 2009, 587: 87-100. (査読あり)
3. 大森治紀、西野恵里、佐藤達雄 (2008). 頭の小さな動物における音源定位神経機構の考察。蛋白質・核酸・酵素 53 (4) 518-524. (査読なし)
4. Eri Nishino, R.Yamada, H.Kuba, H.Hioki, T.Furuta, T.Kaneko, and H.Ohmori(2008).Sound-Intensity-Dependent Compensation for the Small Interaural Time Difference Cue for Sound Source Localization. *Journal of Neuroscience* 28: 7153-7164. (査読あり)
5. Kuba, H. Ishii, M.T. and Ohmori, H (2006). Axonal site of spike initiation enhances auditory coincidence detection. *Nature* 444:1069- 1072. (査読あり)

6. Tomohiko Irie, Iwao Fukui, Harunori Ohmori (2006). Activation of GIRK Channels by Muscarinic Receptors and Group II Metabotropic Glutamate Receptors Suppresses Golgi Cell Activity in the Cochlear Nucleus of Mice. (査読あり) J Neurophysiology 96:2633-2644
7. IWAO FUKUI, TATSUO SATO and HARUNORI.OHMORI(2006). Improvement of phase information at low sound frequency innucleus magnocellularis of the chicken. J Neurophysiology 96:642-651. (査読あり)
8. Rei Yamada, Hiroshi Kuba, Takahiro M.Ishii, and Harunori Ohmori (2005). Hyperpolarization-activated cyclicnucleotide gated cation channels regulate auditory coincidence detection in nucleus laminaris of the chick. Journal of Neuroscience, 25: 8867-8877. (査読あり)
9. Hiroshi Kuba, Rei Yamada, Iwao Fukui and Harunori Ohmori (2005) Tonotopic specialization of auditory coincidence detection in nucleus laminaris of the chick. Journal of Neuroscience: 25: 1924-1934 (査読あり)

[学会発表] (計 3 1 件)

1. Ohmori H. Sound intensity dependent compensation for the small ITD cue in the chicken. 36th IUPS Congress, Kyoto, July 29, 2009.

[図書] (計 3 件)

1. 大森治紀(2009) 聴覚、標準生理学第 7 版 234-256、監修 小沢瀨司、福田康一郎 編集 本間研一、大森治紀、大橋俊夫、医学書院

[産業財産権]  
○取得状況 (計 2 件)

1.  
名称: polypeptide having intracellular calcium ion indicator function  
発明者: Ohmori H, Ishii T, Takatsuka K  
権利者: Kyoto University  
種類: US Patent  
番号: 11/404,167  
出願年月日: May 9, 2006  
取得年月日: Jan 12, 2010  
国内外の別: 国外
2.  
名称: 細胞内カルシウムイオン指示機能を有するポリペプチド  
発明者: 大森治紀、石井孝広、高塚賢二  
権利者: 京都大学  
種類: 特願  
番号: 出願 2005-238034(公開 2007-049943)  
出願年月日: 平成 17 年 8 月 18 日  
公開年月日: 平成 19 年 3 月 1 日  
国内外の別: 国内

[その他]  
ホームページ等  
[http://www.med.kyoto-u.ac.jp/J/grad\\_school/introduction/1603/](http://www.med.kyoto-u.ac.jp/J/grad_school/introduction/1603/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大森 治紀 (OHMORI HARUNORI)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 3 0 1 2 6 0 1 5

### (2) 研究分担者 (平成 1718 年度)

石井 孝広 (ISHII TAKAHIRO)  
当時 京都大学・医学研究科・准教授  
研究者番号: 40303812

久場 博司 (KUBA HIROSI)  
当時 京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号: 10362469