

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300112

研究課題名（和文） 大脳皮質聴覚野における情報処理の機能分担

研究課題名（英文） Function of Fields in the Auditory Cortex

研究代表者

宋 文杰 (SONG WEN-JIE)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：90216573

研究成果の概要（和文）：

本研究では、行動学習、実時間光イメージング及び電気生理学などの方法によって、次のことを明らかにした。1) 一次聴覚野の一点所への電気刺激で、純音で条件付けした行動を引起すことができる。2) 一次聴覚野に自発活動が見られ、その時空間パターンが純音で引起した活動とよく似たパターンを示す場合が存在する。3) 一次聴覚野ニューロン集団による周波数弁別能が行動レベルの周波数弁別能を上回る。これらの結果は一次聴覚野の純音受容や周波数弁別における役割を示唆するとともに、皮質刺激型聴覚代行に重要な意味をもつ。

研究成果の概要（英文）：

We have carried out optical imaging studies, behavioral studies, as well as electrophysiological studies to probe the function of auditory fields in guinea pigs. We found 1) focal activation of the primary auditory field at a single site can evoke an eyelid response conditioned with a pure tone, 2) there are spontaneous activity events in the primary field and some events exhibited a spatiotemporal pattern highly similar to the tone-evoked activity, and 3) frequency discrimination by the population activity of the primary fields outperforms behavioral frequency discrimination results. These results not only suggest a role of the primary auditory cortex in tone perception and frequency discrimination, but also have an impact on auditory prosthesis by cortical stimulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	12,600,000	3,780,000	16,380,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	15,600,000	4,680,000	20,280,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：神経科学、生理学、脳・神経

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質聴覚野は、他の感覚領野と同じように、一次野以外に複数の高次領野が存在する。このことはげっ歯類から霊長類、そして

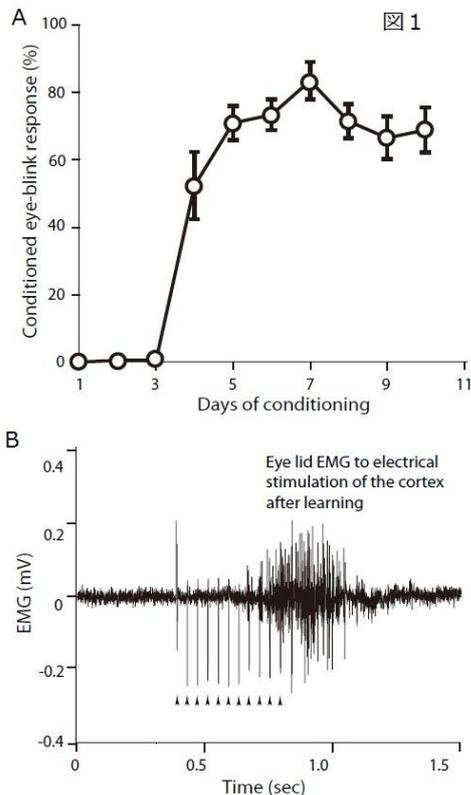
ヒトまで成り立つ。聴覚領野構成の一般原理として、Kaasらがコア領域とベルト領域の概念を提唱した (Kaas & Hackett, 2000)。すなわち、コア領域は一次聴覚野とその近隣で

鏡像関係にあるトノトピーを示す領野から構成され、これらの領野を取り囲むように周辺に存在する領野はベルト領域に分類される。このような分類をモルモットに適用すると、コア領域は一次聴覚野と背尾側領野から構成され、ベルト領域は、尾側領域、背側ベルト領域、過渡領域、腹側吻側領域、腹側尾側領域、及び吻側領域から構成される (Nishimura et al., 2007)。

これらの多くの聴覚領野はなぜ存在するのか、言い換えれば、それぞれの領野は聴覚において、どのような機能を果たしているのかという問題は、現在明らかにされていない。各動物で最も面積が大きいのは一次聴覚野で、その機能についても、明確な結論に至っていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、長期の目的として各聴覚皮質領野の機能を解明し、それぞれの領野の機能分担を明らかにすることで、研究期間内では、

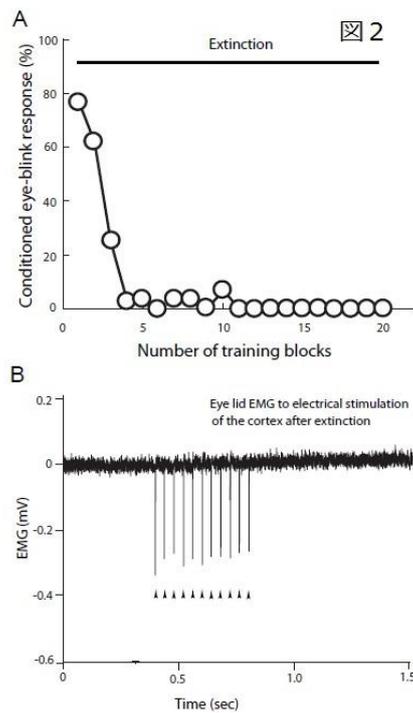


一次聴覚野と、本研究代表者らが見出した腹側尾側領域の機能を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

一次聴覚野の機能を探るために、1) 自由行動下にある動物の一次聴覚野を刺激し、それが純音で条件付けした行動を引起すことができるか否かをテストすることによって、一次聴覚野の純音受容における役割を検討

した。2) in vivo 光イメージング法により、一次聴覚野の自発活動を調べ、その機能構造

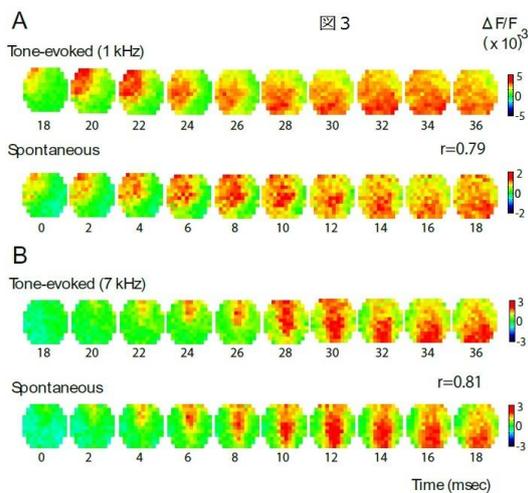


について探索した。3) 一次聴覚野ニューロン集団による周波数符号化を探るために、光信号からデコードした周波数弁別能を、行動学習で調べた周波数弁別能と比較した。4) 腹側尾側領域の機能を探るために、イメージング法でその領域全体の活動をイメージングしながら、様々な聴覚刺激を与えて探索した。

4. 研究成果

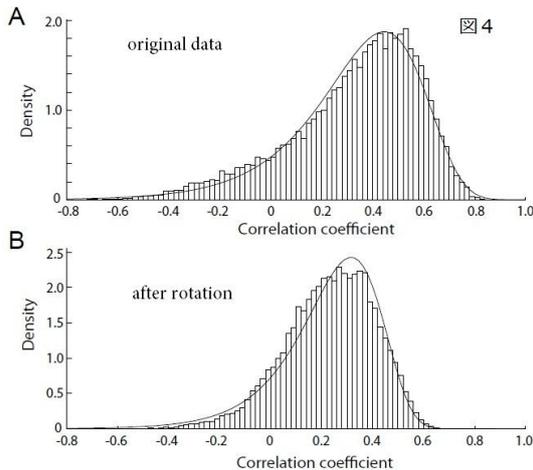
一次聴覚野の純音受容における役割を検討するために、純音を聞いた時に、瞬きするように、モルモットを用いて条件付け学習を行った。無条件刺激として、眼瞼への電気刺激を用い、条件刺激として純音を用いて、トレース条件付け学習を行った。訓練の初期は条件反応が全く見られなかったが、3日目または4日目になると、条件反応が出現し、1週間から10日間の訓練で、条件反応が70%のトライアルで安定的に見られ、学習が成立した (図1A)。学習が成立後に、条件刺激として用いた純音が対応する大脳皮質一次聴覚野の部位 (トノトピーより対応させることができる) を電気刺激すると、純音の場合と同様な条件反応 (瞬き反応) を引起した (図1B)。すなわち、動物は一次聴覚野の一か所が電気刺激されると、純音を聞いた場合と同じ反応を示した。この条件反応が確かに一次聴覚野の活動に関係するか否かを確かめるために、学習成立後に消去実験を行った。無条件刺激を提示せずに条件刺激のみを与え続けると、一日で条件反応が素早く消失した (図2A)。消失した時点で一次聴覚野を刺激

すると、刺激の強さを消去前の強さの2倍にしても、条件反応を誘発されることが全く見



られなかった (図 2B)。これらのことは、一次聴覚野は純音の認識に関わることを示唆するとともに、一次聴覚野刺激による聴覚感覚代行の可能性も示し、重要な研究成果だと言える。

一次聴覚野において、特徴周波数が同じである細胞が帯状の領域に存在し、周波数に従



って帯状の領域が規則正しく並んでいることが知られている。すなわち、純音が一次聴覚野において一つの帯状の等周波数帯に表現されている。このような機能構造が成り立つ仕組みに、一次聴覚野の皮質回路がどのように寄与するかを調べるために、一次聴覚皮質の機能構造を反映すると思われる自発活動の時空間パターンを計測した。自発活動はいつ起きるか分からないため、長時間計測して解析する必要がある。しかし、これまでの光イメージング技術では1秒間程度の計測しかできなかった。本研究では、数十秒間の計測を行い、独立成分分析法を用いて神経活動成分を計測結果から分離する方法を開発し、自発活動の時空間パターンの計測に成功した。驚いたことに、モルモットの一次聴覚野において、純音刺激で誘発される反応と非常によ

く似た時空間パターンの自発活動の存在を見出した。図 3A の上段は 1kHz 純音に対する応答の時空間パターンで、下段はそれに似た自発活動である。図 3B の上段は 7kHz 純音に対する反応の時空間パターンで、下段にそれに似た自発活動である。A と B のいずれにおいても、誘発応答と自発応答の相関係数は 0.8 に近い大きな値を示した。しかし、相関係数が統計的に有意かどうかの問題が残る。図 3 から分かるように、神経活動は時間によって空間的に広がる特徴は明らかで、すなわち、各画素の活動の間は、時間的にも、空間的にも独立でない。これらの自己相関は、誘発応答と自発応答の相互相関係数にどのくらい寄与するかの問題を解決する必要がある。時間信号だけ、あるいは空間信号だけの場合、シャフルによる検討方法が確立されているが、本研究の場合のような時空間信号の場合、一般的な方法はおそらくまだ確立されていない。本研究代表者は誘発応答と自発応答の相互相関係数が有意かどうかを検討するために、誘発応答と自発応答の相関係数の分布をまず求め (図 4A)、その後、自発応答データ配列を 90 度回転させ、誘発応答との相関係数を再計算し、分布を求めた (図 4B)。後者の分布、それぞれの活動の自己相関による寄与を見積もるもので、二者の分布の比較で有意判定を行った。結果、後者の分布から予測できない高い相関係数が前者の分布に見られ、誘発応答と自発応答の相関が活動の伝搬による自己相関から説明できず、統計的に有意であることが示唆された (図 4)。

これらの結果から、大脳皮質聴覚野の等周波数帯は機能単位であることを示唆する。これは聴覚皮質の機能構造に関する重要な発見で、本研究成果の前半で記述した皮質の一方所に対する刺激でなぜ聴覚応答を誘発するのかの問題に、一つの解釈を与えることができる。すなわち、一次聴覚野の等周波数帯が機能単位で、その一方所に対する刺激で全体が活動するため、皮質にあたかも純音を聞いた時と非常によく似た応答が起きるため、純音刺激時と同様な行動が引起される、という解釈である。この解釈が本当に正しいか否かに関して、今後さらなる研究が必要である。

上記のように、一次聴覚皮質は純音の受容に適した構造を持ち、重要な役割を果たしているように示唆されている。それでは、一次聴覚野では、周波数をどの程度詳細に表現されているのだろうか？一次野にトノトピーが存在することは古くから知られているが、周波数表現の詳細に関して、全く研究がない。本研究代表者らが大脳皮質の活動から、刺激音の周波数を弁別するようなアプローチで、一次聴覚野神経活動 (光信号) による弁別曲線を得た。一方、行動学習により、2 音弁別課題で行動レベルでの弁別曲線を調べたと

ころ、神経活動による弁別曲線が行動レベルでの弁別曲線を上回ることが示唆された。これらの成果は現在論文準備中である。

聴覚皮質腹側尾側領域の機能を探るために、イメージング法でその領域全体の活動をイメージングしながら、様々な聴覚刺激を与えて探索したが、純音や広帯域ノイズに应答することが確認できたが、腹側尾側領域が選択的に应答する刺激を見出すことに至っていない。腹側尾側領域の最適刺激は何かを求める問題は逆問題で、根気よく探索的に解決する以外におそらく方法がないと思われる。今後さらに研究を進めて解明していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① 宋文杰、聴覚野の区分とトノトピー、*Clinical Neuroscience* (in press), 査読無。
- ② Okuda Y, Shikata S, Song WJ. A train of electrical pulses applied to the primary auditory cortex evokes a conditioned response in guinea pigs. *Neurosci Res.* (in press), 査読有。
- ③ Kazuya Yamagata, Takafumi Senoguchi, Meihong Lu, Makoto Takemoto, Fazlul Karim, Chisa Go, Yoshifumi Sato, Mitsutoki Hatta, Tatsuya Yoshizawa, Eiichi Araki, Junichi Miyazaki, Wen-Jie Song. Voltage-gated K⁺ channel KCNQ1 regulates insulin secretion in MIN6 beta-cell line. *Biochem Biophys Res Comm.* 2011, 407:620-625, 査読有。
- ④ Yano M, Watanabe K, Yamamoto T, Ikeda K, Senokuchi T, Lu M, Kadomatsu T, Tsukano H, Ikawa M, Okabe M, Yamaoka S, Okazaki T, Umehara H, Gotoh T, Song WJ, Node K, Taguchi R, Yamagata K, Oike Y. Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1 null mice. *J Biol Chem* 2011, 286(5):3992-4002, 査読有。
- ⑤ Kazuya Saitoh, Shinji Inagaki, Masataka Nishimura, Hideo Kawaguchi and Wen-Jie Song. Spontaneous activity resembling tone-evoked activity in the

primary auditory cortex of guinea pigs. *Neurosci Res.* 2010, 68:107-113, 査読有。

- ⑥ Noriyuki Sugo, Hiroaki Oshiro, Mitsuhiro Takemura, Toshiaki Kobayashi, Yusuke Kohno, Naofumi Uesaka, Wen-Jie Song and Nobuhiko Yamamoto. Nucleocytoplasmic translocation of HDAC9 regulates gene expression and dendritic growth in developing cortical neurons. *Eur J Neurosci*, 2010, 31:1521-1532, 査読有。

[学会発表] (計15件)

- ① 澤渡浩之、田中良秀、西村方孝、宋文杰、Area map of auditory and somatosensory cortex in mice. 第15回聴覚研究フォーラム、P22、2010年12月4日(同志社大学琵琶湖リトリートセンター)。
- ② 澤渡浩之、田中良秀、西村方孝、宋文杰、マウス大脳皮質聴覚野と体性感覚野のマッピング—in vivo イメージングによる研究—、日本音響学会聴覚研究会、40(9):773-776. 2010年11月26日(豊橋技術科学大学)。
- ③ 西村方孝、宋文杰、光学計測における除算信号推定での雑音低減のための定式化、第33回日本神経科学大会、P3-r17、2010年9月4日(神戸コンベンションセンター)。
- ④ 澤渡浩之、田中良秀、西村方孝、宋文杰、マウス大脳皮質聴覚野の領野構成、第33回日本神経科学学会、P2-i05、2010年9月3日(神戸コンベンションセンター)。
- ⑤ 宋文杰、西村方孝、齋藤和也、竹本誠、Frequency discrimination by neural activity in the primary auditory cortex. 平成22年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集、P33、2010年9月2日(熊本大学)。
- ⑥ WJ. Song, M. Nishimura, K. Saitoh, Y Tanaka. Subfield organization and functional domains of rodent auditory cortex as revealed by optical imaging. The 14th auditory research forum, Dec. 6, 2009(Biwako Retreat Center, Doshisha University).
- ⑦ Wen-Jie Song. Optical imaging of cortical activity in vivo using

fluorescent voltage-sensitive dyes.
Forum in DOJIN 20th anniversary
international symposium. p41-46. Nov.
27, 2009 (Tetoria, Kumamoto).

- ⑧ 齋藤和也、西村方孝、宋文杰、モルモット一次聴覚野における周波数弁別能。日本音響学会聴覚研究会、39(7):489-494。2009年11月13日(豊橋技術科学大学)。
- ⑨ K. Saitoh, M. Nishimura, WJ. Song, Mutual information between acoustic stimuli and optical signals in the primary auditory cortex. 32nd Japan Annual Neuroscience Meeting, Sep. 18, 2009 (Nagoya Congress Center).
- ⑩ K Saitoh, M Nishimura, WJ Song. Frequency- and level-dependent detectable change of auditory response pattern in the cortex. IUPS2009, P4AM-16-10, Jul. 31, 2009 (Kyoto Convention Center).
- ⑪ M Lu, M Nishimura, K Saitoh, WJ Song. Auditory brainstem response in mice. IUPS2009, P1PM-13-13, Jul. 28, 2009 (Kyoto Convention Center).
- ⑫ 齋藤和也、西村方孝、宋文杰、光信号から見た一次聴覚野の周波数弁別能、日本音響学会聴覚研究会、38(7):727-732。2008年11月29日(豊橋技術科学大学)。
- ⑬ 平上ゆかり、棚平千代子、宋文杰、玉巻伸章、マウス大脳皮質におけるカルレチニン陽性細胞の機能解析のための Calretinin-Cre マウス及び HR-Chop2-GYFP Cre-reporter マウスの作製、第31回日本神経科学大会、P3-g06、2008年7月11日(東京国際フォーラム)。
- ⑭ 齋藤和也、西村方孝、宋文杰、モルモット一次聴覚皮質における純音刺激で誘発される応答振幅のばらつきと応答パターンの安定性、第31回日本神経科学大会、P3-k16、2008年7月11日(東京国際フォーラム)。
- ⑮ 西村方孝、齋藤和也、宋文杰、モルモット皮質領野における応答潜時の周波数依存性、第31回日本神経科学大会、P3-k15、2008年7月11日(東京国際フォーラム)。

[図書] (計1件)

- ① Wen-Jie Song, Masataka Nishimura, Kazuya Saitoh. Auditory Cortex in Guinea Pigs: subfield organization and functional domains. In "Auditory Cortex: Anatomy, Functions and Disorders", Nova Science Publishers, Inc., (in press).

[その他]

ホームページ等

<http://srv02.medic.kumamoto-u.ac.jp/dep t/physiol2/physiol2.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宋文杰 (WEN-JIE SONG)

熊本大学・大学院生命科学研究所・教授
研究者番号：90216573

(2) 研究分担者

齋藤和也 (KAZUYA SAITOH)

熊本大学・教育学部・准教授
研究者番号：20301997