

機関番号：24701  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20500290  
 研究課題名（和文） 視床網様核を介する注意制御の神経機構  
 研究課題名（英文） Attentional Gating Function of Thalamic Reticular Nucleus  
 研究代表者  
 木村 晃久（KIMURA AKIHISA）  
 和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：20225022

研究成果の概要（和文）：ラットの視床核と視床網様核の細胞の聴覚反応は、体性感覚と視覚入力で変化することを明らかにし、大脳皮質と視床が構成するループ回路に、異種感覚情報の相互干渉（注意制御）に関与する神経機構が存在することを示唆した。また、聴覚反応の特性は、一次と二次反応で相違すること、視床網様核の視覚及び聴覚細胞の反応特性が、一次と二次視床核に投射するもので相違することを明らかにし、多様な回路網が存在することを示した。

研究成果の概要（英文）：I have revealed that somatosensory and visual inputs modulate auditory response of thalamic and thalamic reticular nucleus (TRN) cells in the rat. It is suggested that there exists neural organization for cross-modal sensory interaction (switching of attention) in the loop circuitry between the cortex and thalamus. Further, I have indicated diverse networks of circuit, revealing that the primary and secondary auditory responses have distinct response properties and that visual or auditory response properties are different between TRN cells projecting to the primary (lemniscal) and secondary (non-lemniscal) thalamic nuclei.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：視覚、視床、視床網様核、体性感覚、大脳皮質感覚野、注意、聴覚、内臓感覚

1. 研究開始当初の背景

ラットの視床から大脳皮質への投射の包括的検索（Neuroscience 117: 1003-1016, 2003）で、視覚、体性感覚入力を受ける posterior dorsal area (PD) (Neuroscience 128: 399-419, 2004) と ventral auditory area (VA) (Neuroscience 141: 1553-1567, 2006) の皮質 2 次聴覚野の存在を明らかにし、PD は directed attention に重要な

大脳皮質 (posterior parietal cortex, PPC) や皮質下領域 (上丘等) へ特異的に投射し、音の where の情報要素を処理する (Neuroscience 128: 399-419, 2004)、他方、VA は、扁桃核と連絡し affective memory formation に関与する皮質領域 (insular cortex) へ特異的に投射し、emotion (what) の情報要素を処理することを示した (European Journal of Neuroscience 25:

2819-2834, 2007)。更に、PD と VA は、皮質 1 次聴覚野とは違う、特異な修飾作用を視床核に及ぼすことを示唆する結果を得た (Neuroscience 135: 1325-1342, 2005、Neuroscience 124: 655-667, 2004)。細胞近傍記録-染色法を用いた実験では、視床網様核の聴覚単一細胞群が、内側膝状体へ topographic に投射すること、一部は、内側膝状体でなく、体性感覚の視床核 (腹側基底核、後核群) に投射することを示した (European Journal of Neuroscience 26: 3524-3535, 2007)。これらは、1) tonotopic organization に関連して、皮質聴覚野は、内側膝状体に興奮と抑制 (視床網様核を介する) をもたらし特定音の gain をコントロールすること、2) 視床網様核が視床核の情報処理を cross-modal に修飾 (gate control) することを示唆する。大脳皮質-視床の機能連関は、感覚認識から行動発現に至る高次神経メカニズムの要である。大脳皮質-視床間の情報連絡をゲートコントロールする視床網様核の機能は、認知、注意の神経メカニズムとして、また、その機能障害は統合失調症などの精神-神経疾患に関与するものとして、特に興味深い。近年、異種感覚情報の相互干渉を大脳皮質 1 次感覚野でも認める研究報告が相次ぎ、階層的感覚情報処理システムの変革する必要が生じてきた。大脳皮質領域間の連絡を、この相互干渉のベースと考える研究者が多いが、相互抑制や早期 (early primary sensory response) の相互干渉は皮質間連絡では説明できず、相互干渉の神経メカニズムは明らかでない。これまでの研究知見 (上記) を踏まえ、視床網様核を含む大脳皮質-視床の機能連関が、異種感覚情報の相互干渉に基づいて cross-modal attentional control (注意の制御) に関与すると仮定した。

## 2. 研究の目的

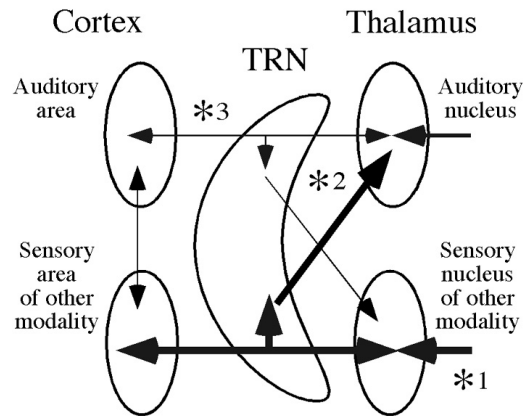
大脳皮質-視床の機能連関が果たす役割の一つとして、cross-modal switching of attention (gate control) を仮定し、その神経メカニズム (注意と意識の制御に関する機能) の存在を、高次神経メカニズムの基本モデル動物として種々の研究に使われるラットの聴覚システムで、視床網様核の機能解剖に焦点をあて、解剖学的、電気生理学的手法を用い検証する。

## 3. 研究の方法

(1) 麻酔したラットで、細胞近傍記録-染色法により、音、光、皮膚刺激に反応する視床網様核単一細胞の反応特性と軸索投射を明らかにする。視床網様核に poly-modal (複数種の感覚刺激に反応する) 細胞の存

在を検証し、感覚反応の特性と軸索投射の様態に関し、uni-modal (一種類の感覚刺激だけに反応する) 細胞と比較する。また、同様の手法により、視床核の uni-modal、poly-modal 単一細胞の反応特性と軸索投射の様態を比較する。結果から、視床網様核を介する cross-modal gate control と視床における cross-modal interaction に関する機能解剖を示す (下図)。

## Cross-modal Gate Control by TRN



Highly activated sensory input of other modality (\*1) modulates neural activity and transmission(\*3) in the auditory system through TRN's inhibition (\*2), and vice versa.

(2) 覚醒ラットで、報酬あるいは恐怖にリンクした光刺激に注意を向けることが、聴覚視床核 (内側膝状体) の音刺激に対する神経活動 (慢性電極で記録) にどのような影響を与えるか調べる。

## 4. 研究成果

(1) 視床網様核、視床核、大脳島皮質 (研究過程で、研究対象として新たに加えた) において、細胞近傍記録-染色法を用いた単一神経細胞の神経活動記録、あるいは、細胞外マルチユニット記録 (研究過程で実験方法として新たに採用した) で、音、光、皮膚 (電気) 刺激に対する神経細胞の反応特性、軸索投射の様態を調べる麻酔下急性実験をラットで施行し、以下の結果を得た。

① 細胞近傍記録-染色法で、聴覚視床核 (内側膝状体) と視覚視床核 (外側膝状体と後外側核) に投射する視床網様核細胞の一部に、光刺激が音反応を、音刺激が光反応を修飾する現象を認めた。音と光刺激の双方に反応する bi-modal 細胞に加え、uni-modal 細胞において、その反応を閾値下で修飾する現象 (sub-threshold cross-modal sensory interaction) を認めた (図 1)。結果は、視床網様核に poly-modal 細胞のみならず sub-threshold cross-modal sensory

interaction が存在することを明らかにし、視床網様核が、視床から大脳皮質に至る感覚情報の伝達を感覚の種類を越えて制御する (cross-modal gate control) ことを示唆する (第 34 回日本神経科学大会で発表の予定である)。

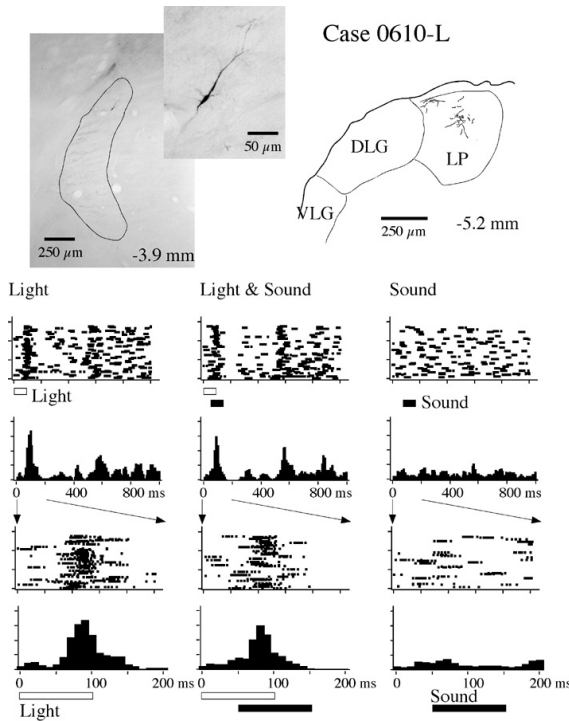


図 1 音刺激による視床網様核細胞の視覚反応の変化。視床網様核上端に位置する細胞 (写真) は、LP (lateral posterior nucleus、後外側核) に投射した (右上図)。音刺激は、光刺激開始から 100 ms に誘発された視覚反応を抑制した (ラスターとヒストグラム)。下段の図は上段の図を拡大したもの。DLG、dorsal lateral geniculate body; VLG、ventral lateral geniculate body。

② マルチユニット記録で、聴覚情報のみを処理すると考えられていた一次 (lemniscal system) の視床核 (内側膝状体腹側部、MGV) で、皮膚刺激 (電気刺激、痛み) が、細胞の音反応を修飾する現象を認めた。皮膚刺激は、閾値下入力として、内側膝状体腹側部の音反応を概ね抑制した (図 2)。結果は、特定の感覚情報を処理し、感覚情報を大脳皮質一次感覚野に中継すると考えられていた視床核 (lemniscal thalamic nucleus) において、異種感覚情報が干渉することを示唆する (Neuroscience 174, 200-215, 2011)。

## Unit 172

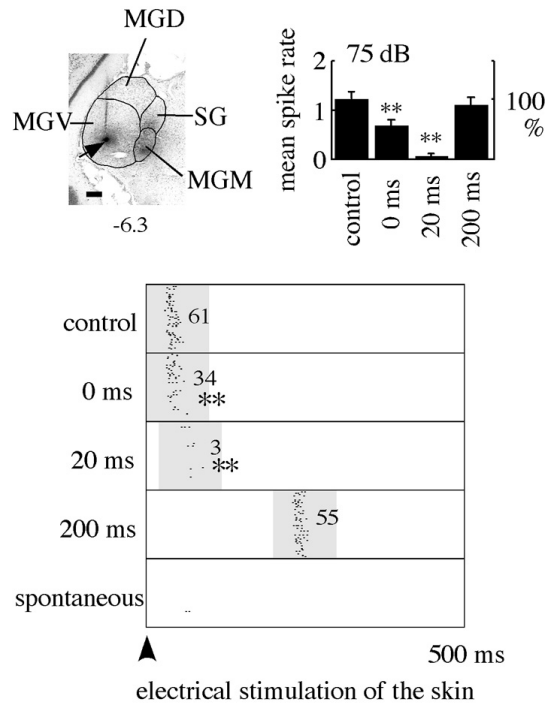


図 2 皮膚刺激による内側膝状体の音反応の変化。MGV (ventral division of the medial geniculate body、内側膝状体腹側部) の音反応は、同時 (0 ms) あるいは、20 ms 音刺激に先行して与えられた皮膚刺激により抑制された (右上ヒストグラムと下段のラスター)。

③ マルチユニット記録で、皮膚刺激 (電気刺激、痛み) が、視床網様核細胞の音反応を修飾する現象を認めた。皮膚刺激は、閾値下入力として、視床網様核細胞の音反応を概ね抑制した。結果は、視床網様核を含む視床-大脳皮質の機能連関の中で、聴覚と体性感覚がダイナミックに干渉することを示唆する (第 33 回日本神経科学大会で発表した)。

④ マルチユニット記録で、大脳島皮質に、新たな聴覚野 (insular auditory area、IA) を定義し、その聴覚野が、内側膝状体に加え、視床網様核の内臓感覚セクター、体性感覚及び内臓感覚を中継する視床核 (腹側基底核、後核群と後外側腹側核小細胞部) に投射することを明らかにした。更に、聴覚野は、体性感覚 (痛覚) 入力を受け、大脳皮質前頭前野と扁桃体に投射した (図 3)。結果は、IA が、emotion (what) の情報要素を処理する聴覚システムを形成すること、聴覚、体性感覚、内臓感覚が視床網様核を含む大脳皮質-視床間のループ回路で相互に干渉することを示唆する (Neuroscience 166, 1140-1157, 2010)。

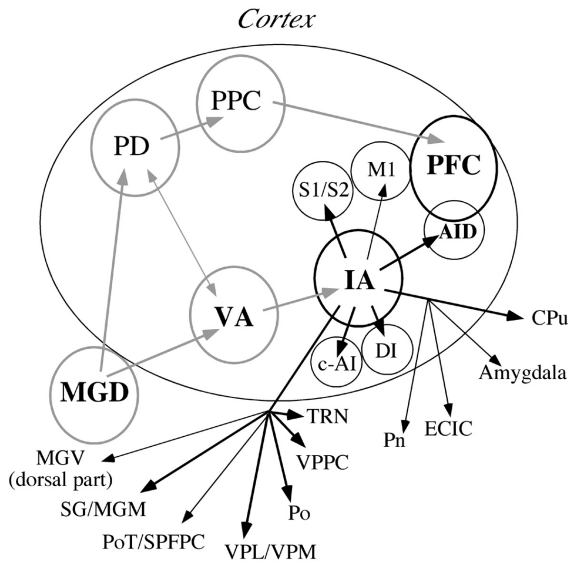
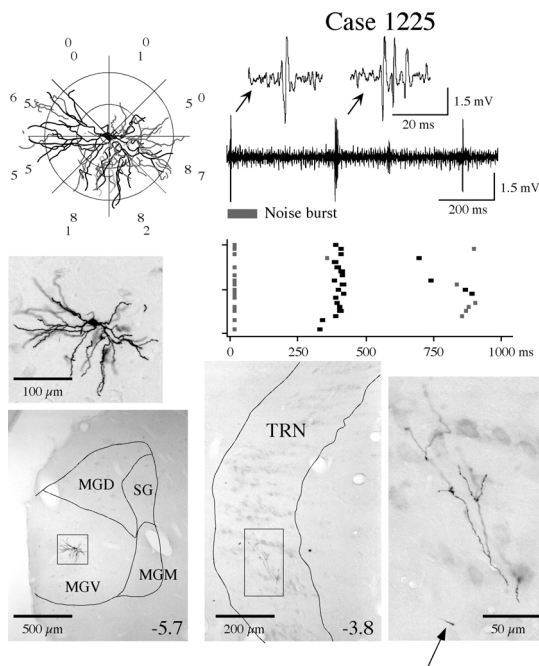


図3 大脳島皮質の聴覚野 (IA) の皮質と皮質下連絡。PFC、pre-frontal cortex ; VPL/VPM、ventral posterior lateral/medial nucleus ; VPPC、parvicellular part of the ventral posterior thalamic nucleus.

⑤ 内側膝状体腹側部 (MGV) において、上行性、あるいは、下行性入力により異なる音反応潜時の反応 (短潜時の on-set 反応と長潜時で刺激後の反応) を示す2種類の細胞群 (short latency cell、SL 細胞と long latency cell、LL 細胞) が存在すること (図4)、それぞれの細胞群が視床網様核に特異的な軸索投射を送ることを明らかにした。

A



B

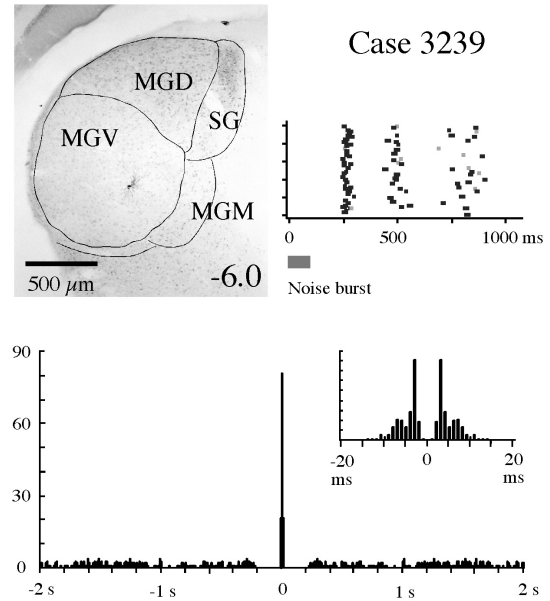


図4 (A) SL 細胞の音反応と視床網様核への投射。(B) LL 細胞の音反応と自発活動の自己相関関数。SL 細胞の一次反応 (onset response) は、単一スパイク (ラスターの灰色のドット) で、SL 細胞の二次反応と LL 細胞の反応の多くはバースト (ラスターの黒いドット) であった。

SL 細胞群の投射には、tonotopy に対応するトポグラフィーを認めたが、LL 細胞群の投射にはトポグラフィーを認めなかった。LL 細胞は、末梢 (上行性) 入力で抑制され、大脳皮質で処理された高次の情報 (下行性入力) に反応することが示唆された。結果は、大脳皮質-視床のループ連絡に多様な聴覚情報処理機構が内包されていることを示唆する (European Journal of Neuroscience 30, 783-799, 2009)。

⑥ 視床網様核細胞の音反応特性が、一次、二次反応において異なることを明らかにした。視床網様核細胞は、100 ms の音刺激 (白色雑音と純音) に対し、強い一次反応の後、150-200 ms 間隔でくり返す弱い二次反応を示したが、比較的小さな音圧の刺激では、二次反応が一次反応より強くなる傾向を認めた。一次反応に対する二次反応の相対強度は、一定の音圧において、周波数に依存して変化した (図5)。結果は、トノトピーに重畳した聴覚時間情報処理機構が大脳皮質-視床のループ回路に内包されていることを示唆する (日本音響学会聴覚研究会資料 40, 755-759, 2010)。

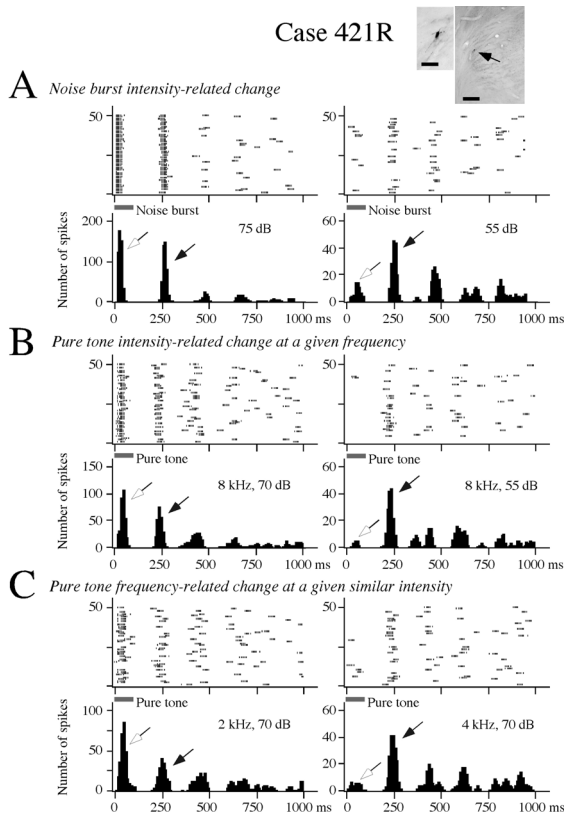


図5 視床網様核細胞（写真）の一次、二次音反応の特異性。一次反応（白い矢印）に対する二次反応（黒い矢印）の強度は、白色雑音の音圧（A）、純音の音圧（B）、周波数（C）に依存して特異的に変化した。

⑦ 視床網様核細胞の視覚あるいは聴覚反応特性が、一次（外側膝状体あるいは内側膝状体腹側部）と二次（後外側核あるいは内側膝状体背側部）の視床核に投射するもので相違することを明らかにした。一次の視床核に投射する細胞は、バーストで反応する傾向が非常に強く、バーストを構成するスパイクが多い。二次の視床核に投射する細胞は、単一スパイクで反応する傾向があり、バーストを構成するスパイクが比較的少ない。結果は、視床網様核が、特異な視覚あるいは聴覚反応特性に基づいて、lemniscal system（外側膝状体と内側膝状体腹側部）と non-lemniscal system（後外側核と内側膝状体背側部）における情報処理（及び伝達）を、それぞれ、制御する特異な神経機構が存在することを示唆する（第87、88回日本生理学会大会で発表した）。

(2) 覚醒ラットで、視覚情報に注意を向けることが、聴覚視床核（内側膝状体）の神経活動（慢性電極で記録）にどのような影響を与えるか調べる研究では、実験装置と記録及びデータ解析用のコンピュータプログラムの作成を終了した。現在、慢性記録

用の電極の製作に取り組んでいる。今後、麻酔下急性実験で得られた研究結果（上記）が示唆する神経機能を覚醒動物の生理的な神経活動において検証する。

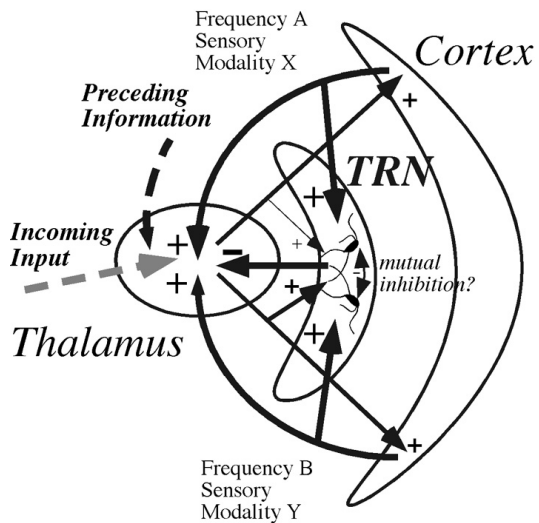


図6 視床-大脳皮質間のループ回路のダイアグラム。

本研究では、視床-大脳皮質連絡が構成するループ回路で異種感覚の情報が相互干渉することを独自に仮定し、一次（lemniscal system）の視床核や視床網様核における相互干渉、及び相互干渉の解剖学的連絡を示した（図6）。更に、ループ回路の感覚反応（oscillatory activity）の一次、二次反応の反応特性の特異性を示した。今後、ループ回路が感覚時間情報処理に関する神経機構を内包することも踏まえ（図6）、音情報処理、異種感覚間の注意制御、意識の構成に関する神経機構を解明する。

### 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 Donishi Tomohiro, Kimura Akihisa, Imbe Hiroki, Yokoi Isao, Kaneoke Yoshiki, Sub-threshold cross-modal sensory interaction in the thalamus: lemniscal auditory response in the medial geniculate nucleus is modulated by somatosensory stimulation, Neuroscience, 査読有、2011、174、200-215

② 木村晃久, 視床網様核の聴覚一次二次反応の特異性 -視床-大脳皮質間連絡における聴覚時間情報処理機構-, 日本音響学会聴覚研究会資料、査読無、2010、40、755-759

③ Kimura Akihisa, Imbe Hiroki, Donishi Tomohiro, Efferent connections of an

auditory area in the caudal insular cortex of the rat: anatomical nodes for cortical streams of auditory processing and cross-modal sensory interactions、Neuroscience、査読有、2010、166、1140-1157

④ Kimura Akihisa、Imbe Hiroki、Donishi Tomohiro、Axonal projections of auditory cells with short and long response latencies in the medial geniculate nucleus: distinct topographies in the connection with the thalamic reticular nucleus、European Journal of Neuroscience、査読有、2009、30、783-799

⑤ 木村晃久、単一聴覚細胞の内側膝状体から視床網様核への投射様式 -視床-大脳皮質間連絡における聴覚情報処理機構の多様性-、日本音響学会聴覚研究会資料、査読無、2009、39、477-482

⑥ 木村晃久、大脳皮質と視床における聴覚と体性感覚の接点 -大脳島皮質にある聴覚野の遠心性投射-、日本音響学会聴覚研究会資料、査読無、2008、38、665-669

[学会発表] (計 12 件)

① 木村晃久、内側膝状体の一次、二次核へ投射する視床網様核細胞の音反応特性の特異性、第 88 回日本生理学会大会、2011 年 3 月 28 日、横浜

② 木村晃久、視床網様核の聴覚一次二次反応の特異性 -視床-大脳皮質間連絡における聴覚時間情報処理機構-、日本音響学会聴覚研究会、2010 年 11 月 26 日、豊橋

③ 木村晃久、視床網様核の一次二次聴覚反応の特異性: 大脳皮質と視床のループ回路における音入力の情報処理、第 33 回日本神経科学大会、2010 年 9 月 3 日、神戸

④ 堂西倫弘、視床網様核における聴覚と体性感覚入力の相互干渉: 大脳皮質と視床のループ回路に異種感覚間の情報処理、第 33 回日本神経科学大会、2010 年 9 月 3 日、神戸

⑤ 木村晃久、外側膝状体と後外側核に投射する視床網様核視覚細胞の反応特性、第 87 回日本生理学会大会、2010 年 5 月 19 日、盛岡

⑥ 木村晃久、単一聴覚細胞の内側膝状体から視床網様核への投射様式 -視床-大脳皮質間連絡における聴覚情報処理機構の多様性-、日本音響学会聴覚研究会、2009 年 11 月 13 日、豊橋

⑦ Kimura Akihisa、Efferent connections of an auditory area in the insular cortex: anatomical nodes for auditory, somatosensory and visceral processing、第 36 回国際生理学会、2009 年 7 月 28 日、京都

⑧ Donishi Tomohiro、Temporal interactions

between auditory and somatosensory inputs in auditory thalamic nuclei of anesthetized and awake rats、第 36 回国際生理学会、2009 年 7 月 28 日、京都

⑨ 木村晃久、大脳皮質と視床における聴覚と体性感覚の接点 -大脳島皮質にある聴覚野の遠心性投射-、日本音響学会聴覚研究会、2008 年 11 月 28 日、豊橋

⑩ Kimura Akihisa、Axonal projections of single auditory thalamic cells to the thalamic reticular nucleus in the rat、第 38 回北米神経科学学会、2008 年 11 月 18 日、ワシントン

⑪ 堂西倫弘、ラット内側膝状体亜核の聴覚反応に体性感覚入力が及ぼす影響、第 101 回近畿生理談話会、2008 年 9 月 13 日、大阪

⑫ 木村晃久、聴覚視床細胞の視床網様核への軸索投射、第 31 回日本神経科学大会、2008 年 7 月 11 日、東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木村 晃久 (KIMURA AKIHISA)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 20225022

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: