

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21700431

研究課題名 (和文) 聴覚同時検出におけるフィードフォワード抑制機構の役割

研究課題名 (英文) Roles of feed-forward inhibition in auditory coincidence detection

研究代表者

山田 玲 (YAMADA REI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70422970

研究成果の概要 (和文)：鳥類の層状核 (NL) 神経細胞は、左右の音入力 of 同時検出器として働くことで両耳間時差 (ITD) を検出し音源定位に関わる。本研究では NL に投射するフィードフォワード抑制回路の存在を明らかにした。この IPSC は同側蝸牛神経核からの EPSC に 1～2 ミリ秒遅れて入力する。この IPSC は低い周波数領域の細胞でのみ観察され、その周辺に存在する GABA 作動性の介在神経細胞によると考えられる。シミュレーションにより、フィードフォワード抑制は弱い音圧での ITD 検出精度を改善することが分かった。鳥類 NL の低い周波数領域の細胞では、フィードフォワード抑制とフィードバック抑制が相補的に働き、様々な強さの音入力に対して高い ITD 検出精度を実現していることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：Neurons in nucleus laminaris (NL) of birds detect the coincidence of binaural excitatory inputs and process interaural time differences (ITDs) for sound localization. In this study, we found a feed-forward inhibition that follows the EPSCs from ipsilateral cochlear nucleus after a short time delay (1-2 ms). These IPSCs were observed in the low frequency NL neurons and likely mediated by GABA-positive interneurons, which distributed in and near the low frequency NL region. Model simulations demonstrate that phasic IPSCs narrowed a time window of coincidence detection and increased the ITD sensitivity during a low-level of excitatory inputs. We concluded that the complementary interaction between the feed-forward and feedback inhibitions effectively increased the ITD sensitivity over a wide range of sound levels in low frequency NL neurons.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,900,000	570,000	2,470,000
22年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経・筋肉生理学、ニューロン・シナプス・神経回路

キーワード：同時検出、生理学、神経科学、聴覚、音源定位

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。特に音情報の左右差は音源定位に重要であり、低周波数帯の音域では両耳間時差 (ITD, Interaural Time Difference) を主な手がかりとして音源定位を行う。鳥類においては、層状核 (NL, Nucleus Laminaris) 神経細胞が両側の蝸牛神経核から音の時間情報をコードした興奮性シナプス入力を受け、このシナプス入力の同時検出器として働くことで、ITD を検出する。最大でも数百マイクロ秒程度の ITD を検出するためには非常に高い同時検出精度が必要とされ、哺乳類の同様の神経機構においてフィードフォワード抑制が ITD 検出に重要な働きを持つという提案がなされているが、in vivo 細胞外記録による薬理学的な実験結果からの推測であり、実際にフィードフォワード抑制が関わっているかどうかは議論されているところである。NL への抑制入力は GABA 作動性であり、その起源は上オリーブ核 (SON, Superior Olivary Nucleus) が知られている。SON は NL から離れて位置し、音の時間情報も保持しないことから持続的な抑制として働くフィードバック抑制機構と考えられている。他にも NL 近傍に GABA 陽性細胞が存在し、その形態および分布から介在神経細胞であると考えられているが、NL への投射様式や実際の機能については不明であった。我々の行った予備実験において、介在神経細胞を介したフィードフォワード抑制が NL 細胞に入力する可能性が示唆された。

2. 研究の目的

フィードフォワード抑制機構は、早く正確なタイミングの計算回路として神経系に広く存在する。特に感覚情報の特徴抽出における役割という観点から視覚経路において詳しく研究されている。同様のフィードフォワード回路は聴覚系にも存在するが、マイクロ秒

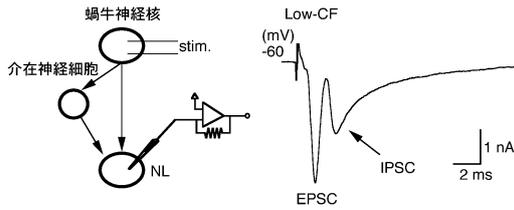
レベルという非常に早い情報伝達を必要とする聴覚の機能発現にどのように関わるのかはあまり分かっていない。本研究では鳥類の脳幹に存在する聴覚中継核の一つである NL 神経細胞を対象に、まずフィードフォワード抑制の存在を明らかにし、さらには重要な聴覚機能の一つである音源定位機構における同時検出精度にフィードフォワード抑制がどのように関わるのか、in vitro 研究を中心に細胞レベルで理解することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、ニワトリの NL を対象にスライス標本作製し、主にパッチクランプ法を用いてフィードフォワード抑制の存在を明らかにするとともに、その詳細な性質を、特に時間経過や入力タイミングに注目して解析した。また解剖学的・分子生物学的手法を組み合わせて介在神経細胞の詳細な分布や、抑制性シナプスの受容体発現様式の解析も行った。これらの情報を元に、シミュレーションを活用する事で聴覚同時検出精度に対するフィードフォワード抑制機構の役割を細胞レベルで理解することを試みた。

4. 研究成果

(1) NL 細胞からホールセル記録を行い、蝸牛神経核からの興奮性投射線維を電気刺激した時に観察されるシナプス入力を解析した。低い周波数帯域 (low-CF) の NL 細胞においては、EPSC に数ミリ秒遅れて入力する IPSC が高い確率で観察された (図)。この IPSC は薬理学的に興奮性シナプス伝達を阻害すると消失することから多シナプス性の現象である。さらにこの IPSC は、NL への抑制の主な起源である上オリーブ核 (SON) を切り取ったスライス標本でも観察されることから、NL 近傍に存在する GABA 作動性の介在神経細胞によるものと考えられた。高～中間周波数帯域の NL 細胞ではこのような IPSC は観察されなかった。



図：NLのLow-CF細胞における電位固定法下でのWhole-cell記録。細胞内のCl⁻濃度が高いのでIPSCも内向き電流として記録される。蝸牛神経核を電気刺激するとEPSCに遅れてIPSCが観察される。様々な実験結果（本文参照）から左図のような神経回路を介すると考えられる。

(2) *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて GABA 陽性細胞の分布を解析したところ、GABA 作動性の介在神経細胞は NL の low-CF 領域周辺に集中して存在することが明らかとなった。

(3) この介在神経細胞を標的に caged グルタミン酸化合物を用いた局所刺激を行ったところ、ホールセル記録下の low-CF 細胞において、刺激に同期した IPSC が観察された。このことから介在神経細胞が NL 細胞に抑制性シナプスを形成していることが証明された。

(4) ホールセル記録下での自発的 IPSC の解析から low-CF 細胞で観察される IPSC は他の領域の細胞に比べて約 4 倍速い時間経過を示すことが分かった。さらに *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて GABA_A 受容体の発現様式を解析した。alpha1 サブユニットの発現が low-CF 細胞で顕著であり、早い時間経過の IPSC の形成に関与している可能性が示唆された。

(5) これまでの解析を元にコンピューターシミュレーションを行い、フィードフォワード抑制が NL の low-CF 細胞における ITD 検出にどのように関わるのか検討した。その結果、フィードフォワード抑制は特に弱い音圧における ITD 検出を改善させることが分かった。さらには持続的なフィードバック抑制と相補的に働くことで、様々な強さの音入力に対して高い ITD 検出精度を維持できることが分かった。今回の研究により、鳥類 NL においては二つの抑制機構が働くことで、様々な音圧に対する ITD 検出感度を調節していることが示唆された。

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)

[学会発表] (計 6 件)

① 山田 玲、奥田裕子、西野恵里、久場博司、石井孝広、大森治紀
(ポスター)トリ層状核神経細胞での両耳間時差検出に対する二つの抑制機構の相補的な働き
第 87 回日本生理学会大会(盛岡), 2010 年 5 月 21 日

② 西野恵里、山田 玲、久場博司、大森治紀
(ポスター)微小両耳間時間差検出の音圧依存的調節における上オリーブ核の作用
第87回日本生理学会大会(盛岡), 2010年5月 19日

③ Rei Yamada, Hiroko Okuda, Eri Nishino, Hiroshi Kuba, Takahiro Ishii, Harunori Ohmori
(ポスター)Precisely timed inhibition for processing interaural time difference cue at low frequency in the nucleus laminaris of birds.
39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Chicago, USA), 2009年10月 18日

④ 山田 玲、奥田裕子、西野恵里、久場博司、石井孝広、大森治紀
(口頭)鳥類層状核神経細胞における聴覚同時検出に対する位相情報を保持した抑制入力の働き
第32回日本神経科学大会(名古屋), 2009年9月 17日

⑤ 西野恵里、山田 玲、久場博司、大森治紀
(ポスター)トリ層状核の両耳間時間差検出における両耳間音圧差の作用
第32回日本神経科学大会(名古屋), 2009年9月 18日

⑥ Rei Yamada, Hiroko Okuda, Eri Nishino, Hiroshi Kuba, Takahiro Ishii, Harunori Ohmori

(ポスター) Roles of phase-locked inhibition
for processing interaural time difference
cue in the nucleus laminaris of birds.
36th International Congress of
Physiological Sciences (Kyoto, Japan), 2009
年7月28日

〔図書〕 (計1件)

① Rei Yamada, Harunori Ohmori
Chapter 27 "Frequency dependent
specialization for processing binaural
auditory cues in avian sound localization
circuits." in "Advances in Sound
Localization"
Intech (March, 2011)

〔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.nagoya-u.ac.jp/medical/1710/1712/saibouseirigaku_bunshidoutaigaku.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 玲 (YAMADA REI) 京都大学・医学研究科・助教

研究者番号 : 70422970