

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 28日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010-2011

課題番号：22700413

研究課題名（和文） 音源地図とそれを形成する神経回路機構の解明

研究課題名（英文） Study for the sound localization maps and neural circuit function in the chicken.

研究代表者

福井 巖 (FUKUI IWA0)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90362532

研究成果の概要（和文）：

音源地図形成に重要な鍵となる両耳間の時間差を検出する神経回路を解析した。時間差の検出は蝸牛神経核の細胞が両側性に投射し計算されるが、その蝸牛神経核は抑制性の投射を受けている。その抑制性投射の効果を電気記録と3種類の薬剤投与を組み合わせ調べた。結果、抑制により音周波数に対する蝸牛神経核の細胞の応答を限局させ、より特定の音周波数に対してのみ時間差の計算が行われている事を明らかにした。また、抑制性の細胞同士の抑制により、左右の蝸牛神経核の発火頻度を調節している事も明らかにした。これらの機能は音源地図の形成に重要な役割を果たしていると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed how to calculate the interaural time difference that is one of the important key for the sound localization. The interaural time difference is calculated by the bilateral projection from the nucleus magnocellularis that is inhibited by the superior olivary nucleus. We studied using in vivo recording and some drugs and found that the superior nucleus sharpens the sound frequency response in the magnocellularis. We also found that the mutual inhibition between superior nucleus balance the activity bilateral nucleus magnocellularis. These findings are considered to be important for the calculation of the sound localization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：ニューロン・シナプス・神経回路

1. 研究開始当初の背景

多くの動物は音の手がかりのみで、音源の方向・場所を知る事ができる。この音源を定位する能力は聴覚の重要な生理機能の1つであり、手がかりは左右の耳の音圧差と左右の耳に到達する時間差の2種類が主に考えられている。その他にも外耳の特有な形状によって生じる特定の音周波数の減弱の検出も関わっていると考えられている。鳥類において、特に頂角能力に優れた面フクロウでは下丘の外殻で音源地図が形成されると考えられている。音源地図の形成とは、空間上の音源の位置が脳組織内の興奮する細胞へと脳内で音空間座標が再構成されることである。どのような神経回路機構で音源地図が形成されるかはまだ推測の段階である。ほ乳類の下丘では、音に対応した音源地図は今のところ確認されていない。空気の振動は内耳にある有毛細胞で電気信号に変換された後、聴神経を通過して脳幹にある蝸牛神経核に活動電位が伝えられる。鳥類においては、蝸牛神経核で音圧情報を処理する経路と時間情報を処理する経路に分かれる。そして、それぞれの経路で左右の音圧情報と左右の時間情報が比較され、両耳間音圧差情報(ILD)と両耳間時間差情報(ITD)が検出される。そのITDとILDを含む音に含まれる様々な情報は下丘に集約される。本研究課題ではその下丘に至るまでの主に音源地図の形成に関わる神経回路機構を明らかにしたい。その目的の達成の為に様々な本研究では様々な特徴を有する。まず、実験動物はニワトリを用いる。これは、ほ乳類と比較して鳥類の方が聴覚の神経回路そのものが単純であり、また比較的単純であるが面フクロウのように優れた聴覚機能を有する事。また、人と同じように左右対称の耳を持っており、猫やネズミなどのように外耳が動かない。すなわち

音源の位置と鼓膜に到達する音の振動の関係は一定で変化しない。また、*in vivo*と脳幹スライス標本を用いた*in vitro*の研究も組み合わせやすく、さらに、入手しやすく安価である事も利点である。そうした利点を併せ持つニワトリを用いて下丘及びそこに至るまでの音情報の特徴抽出や統合の処理機構をボトムアップで解析する。それにより音源地図形成に関わる神経回路機構の全容を明らかにしたい。

2. 研究の目的

本研究課題の主目的は音源地図の形成機構の解明であるが、目的はそれに留まらない。比較的単純な聴覚の情報処理機構の理解によって、他のより複雑な脳組織の解明に役立てたい。すなわち、本研究の研究対象である聴覚の神経回路はその入力が明確であり、どのような神経回路でどのように情報処理されているかを解析しやすく、一般的な神経回路機能の理解を深める事ができる。それにより、例えばほ乳類の聴覚回路や大脳皮質の様に、より複雑な神経回路機能の解明にも役立てる事が出来ると考えられる。このように本研究を進める事で、聴覚機能のみならず広い神経科学の分野での波及効果が期待できる。

3. 研究の方法

本研究は鳥類の下丘及びそれに至るまでの神経核を主に*in vivo*細胞外記録法を用いて明らかにして行く。*in vivo*で

得られた結果を元に、in vitroでスライス標本を用いた電気生理の実験や、免疫組織染色など複数の手法を組み合わせて研究を進めて行く。具体的には、麻酔下で微小ガラス電極を脳幹および下丘内に挿入し、動物の左右の耳に2つのスピーカーを用いて様々な音刺激を行った時の、単一神経細胞からの電気応答を記録する。実験によっては多電極のプローブを用いて同時に複数の神経細胞からの記録も行う。得られた特徴的な音に対する応答、例えば左右の音の特定の時間差にのみ応答する神経細胞や左右の特定の音圧差によって応答する神経細胞などの脳組織内の位置を特定する。同時にその部位に蛍光色素を注入する事でその神経細胞に対する入力と出力を調べる。または、スライス標本を作製し、個々の細胞の電気生理学的特性をパッチ電極を用いて測定し、そのようにしてin vivoで得られた特徴的な音に対する応答が形成されるのかを調べる。必要であればin vivoでパッチ電極を使いホールセル状態にし、神経細胞の電位を固定する事で、抑制や興奮の音刺激に対する入力パターンを調べる。これらの一連の研究を下位の神経核からボトムアップで積み上げる事で、下丘までの音情報処理の詳細を調べる。これにより、聴覚の重要な機能の一つである音源定位の神経回路機構の全容を明らかにしたい。

4. 研究成果

音源地図形成には両耳間時間差 (ITD)と両耳間音圧差(ILD)が重要な手がかりとなる。

鳥類ではITDの検出は大細胞核(NM)が両側に層状核(NL)へ投射することで形成され、ILDは角状核(NA)から外側毛帯核(LLd)への入力と、両側のLLd同士の相互抑制により形成される。ITD形成に重要な役割を果たすNMには 上オリーブ核(SON)から抑制性の投射が有る事が知られているが、機能はまだあまり知られていない。本研究では脳幹レベルでの聴覚神経回路機能の詳細を調べる為、SONからNMへの抑制性投射の音情報処理に対する効果を麻酔下のニワトリを用いてin vivoで調べた。NMでの音に対する神経活動の応答を、SONの活動をTTX注入により阻害した場合や、GABA受容体のアンタゴニストであるBicucullineをNMに投与し、SONのNMでの影響を阻害した場合とで比較した。結果、SONからの入力がある時と比較してNMの神経細胞はより幅広い音周波数に対して応答するようになった。またSONが比較的幅広い周波数の音に対して応答を示す事、AMPA型Glu酸受容体の阻害剤であるDNQXをNMに添加し、聴神経線維からの入力を押えると周波数軸に対して広い抑制性の入力が観察された。これらの結果は、SONはNMよりも幅広い音周波数に対して応答し、NMにおいてSONの抑制により、音周波数に対する応答性を限局させる働きが有る事を示していた。このSONの抑制システムにより個々のNL神経細胞ではより特定の音周波数に対してのみITD計算が行うことが可能になり、音源地図の形成に重要な役割を果たしていると考えられる (Fukui I, et al., 2010)。

また、SON同士の相互抑制がある事で、音圧が高い方がSONからNMへの抑制がより強くなり、音圧が低い方は抑制が弱くなる事で、左右のNMの発火頻度をバランスしている事も明らかにした (Burger, Fukui I et

al, 2011)。これらのSONを介した神経回路により、NLでのITD計算に悪影響を及ぼす音周波数間の相互作用と左右の音圧差によって生じる発火頻度の違いを軽減させている事が明らかになった。この巧妙な調節を受けて計算されたITDは下丘においてILDと統合し、音源地図が形成されることになる。下丘に微小電極を挿入して記録した神経活動は、下位には見られない応答パターンを示した。ITLとILD両方に感受性を持ち、特定の方位に対して強い応答を示す神経細胞が多く存在した。一方で、音周波数によって複雑な興奮や抑制のパターンを示すものなど、周波数間の相互作用が顕著な神経細胞も存在した。この細胞では音の方位に対して顕著な発火頻度の違いが見られなかった。これらの結果は下丘において音源の定位に特化したグループと、音源に関係なく音質などを分析するグループに、機能的に分かれている事が示唆された。

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)

[雑誌論文] (計 2件)

① Burger RM, Fukui I, Ohmori H, Rubel EW (2011) Inhibition in the balance: binaurally coupled inhibitory feedback in sound localization circuitry. *Journal of Neurophysiology* 106: 4-14. 査読有 DOI: 10.1152/jn

② Fukui I, Burger RM, Ohmori H, Rubel EW (2010) GABAergic inhibition sharpens the frequency tuning and enhances phase

locking in chicken nucleus magnocellularis neurons. *Journal of Neuroscience*, 30: 12075-12083. 査読有 DOI: 10.1523/JNEUROSCI

[学会発表] (計 5件)

① I. Fukui, H. Ohmori. Sound localization map in inferior colliculus of chicken. The 89th annual meeting of the physiological society of Japan. Yokohama, March 28-30, 2012.

② I. Fukui, H. Ohmori. Sound localization map in inferior colliculus of chicken. The 34th annual meeting of the Japan neuroscience society. Yokohama, Sep, 14-17, 2011.

③ I. Fukui, H. Ohmori. Neural network of the sound localization using characteristic frequency difference. The 88th annual meeting of the physiological society of Japan. Yokohama, March 28-30, 2011.

④ I. Fukui, H. Ohmori. Effects of cochlear delay in the ITD processing in NL. Neuroscience 2010, SfN's 40th annual meeting, San Diego (U.S.A.), Nov, 13-17, 2010.

⑤ I. Fukui, H. Ohmori. Neural network of the sound source localization using characteristic frequency difference. Neuro2010 The 33th annual meeting of the

Japan neuroscience society. Kobe, Sep. 2-4,
2010.

〔図書〕（計 1件）

① 福井 巖、大森治紀（2011）音源定位の
神経路機構 Clinical Neuroscience vol.
29 No.12 . 中外医学社

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.nbiol.med.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福井巖 (FUKUI IWAO)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90362532