

令和元年6月10日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18378

研究課題名(和文)大域神経回路における音声情報のコーディング基盤

研究課題名(英文)Auditory coding in central nerve system

研究代表者

藤本 久貴 (Fujimoto, Hisataka)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：50624227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：聴覚神経回路は、機能の上で、高速である必要がある。左右の入力間の複雑な演算処理により空間的把握を可能としている。周囲環境に合わせ生後に成熟する必要がある、などの特徴がある。過去の研究から詳細な知見が積み上げられている分野があり、特に「音源定位」などは詳しい神経形態学的・生理学的メカニズムが明らかになっている。本研究では、未解明のままとなっている聴覚神経回路の意義について注目し、形態学的手法を用いて解明することを目的とした。および、については主要な聴覚神経核である下丘から内側膝状体への神経連絡を調べる事で、については下丘での生後発達を調べる事で、その神経回路的基盤を吟味した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、聴覚領域で特異的に発現していた電位依存性カリウムチャンネルは、電気生理学的に細胞応答を早める方向に調整するのみならず、抑制性の入力と同期することでさらに電気生理学的応答を鋭く削る作用を有すると考えられた。今回見出されたこれらの微細形態学的構造は、速い応答を要する聴覚回路に適応した結果であると推察される。

さらにまた、parvalbumin は代表的な抑制性神経のマーカーと考えられていたが、意外なことに下丘では約50%のPV陽性細胞は興奮性であった。また生後発達において神経のサブタイプは系統的なシフトを見せることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The inferior colliculus (IC) and medial geniculate body (MGB) are part of the brain that works as main auditory center. Over the past four decades, a number of studies have demonstrated that the IC and MGB receives bottom-up ascending inputs from almost all auditory brainstem nuclei, top-down descending inputs. The IC and MGB not only relay the auditory information but also has plastic mechanism and modifies the receptive field. Here we examine the neuroanatomic details of these areas, in the context of the physiology that is characteristic as auditory function, such as rapid electric response or postnatal development.

研究分野：神経形態学

キーワード：聴覚

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

聴覚神経回路は、機能の上で、

高速である必要がある、  
左右の入力間の複雑な演算処理により空間的把握を可能としている、  
周囲環境に合わせ生後に成熟する必要がある、

などの特徴がある。過去の研究から詳細な知見が積み上げられている分野があり、特に に該当する「音源定位」などは詳しい神経形態学的・生理学的メカニズムが明らかになっている。しかしながら、その機能的特徴を担う神経回路構造の詳細が不明のままとどまっている領域も多い。

### 2. 研究の目的

本研究では、未解明のままとなっている聴覚神経回路の意義について重点的に注目し、形態学的手法を主に用いて解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(、および )については主要な聴覚神経核である下丘から内側膝状体への神経連絡を調べる事で、 については下丘での生後発達を調べる事で、その神経回路的基盤の詳細を吟味した。

### 4. 研究成果

「聴覚応答は高速である必要がある」点について

齧歯類の下丘 inferior colliculus(IC)は聴覚系の中で最も大きな神経核の一つで、神経細胞数は聴覚皮質とほぼ同じである。内耳よりの聴覚情報は様々な経路を経ていったん下丘に収斂したのち、内側膝状体(MGB)を通じて上位に伝送される。下丘および内側膝状体は聴覚情報を統合する神経組織として重要であるが、その詳細な神経回路特性は不明な点も多い。

本研究において、電位依存性カリウムチャンネルが感覚情報の中継点である視床の内側膝状体に特異的に発現していることを見出した。その発現が内側膝状体に局在していることは免疫染色および in situ hybridization 両方もちいて確認した。さらに神経細胞内で、電位依存性カリウムチャンネルの発現が後シナプス領域に局在していることを確認した。

内側膝状体においては下位ニューロンからの興奮性の入力の受け手のシナプスに、電位依存性カリウムチャンネルが発現していた。そのシナプスは同じく下位ニューロンから来る今度は抑制性のシナプスと三重シナプスを形成しており、特異な神経回路構造をとっていることを見出した。三重シナプスは小脳のほかは存在が知られていない。また MGB においてはほぼ全ての神経細胞がこの電位依存性カリウムを発現していることを示し、さらにその細胞表面マーカーも明らかにした。

また、電子顕微鏡を用いて、後シナプス領域の膜表面に電位依存性カリウムチャンネルが発現していることを DAB 染色、金コロイド染色の手法を用いて確認した。電位依存性カリウムチャンネルの発現は、電子顕微鏡的にも、内側膝状体細胞の樹状突起の後シナプス領域近傍に局在していた。シナプスには対称性あるいは反対称性シナプス、あるいはその両方が認められた。

さらにまた、PV-cre マウスに配列依存的 EGFP 発現 AAV を下丘に注入することにより、下丘からの抑制性神経軸索末端のみを染色した。その内側膝状体細胞でのシナプス構造を観察することにより、下丘から内側膝状体への投射は、聴覚系独自の神経回路を形成していることを示した。すなわち下丘は抑制性軸索を持つ稀有な回路であるが、抑制性軸索が興奮性投射とともに、シナプスを内側膝状体にて形成することを確認した。

以上の知見は電位依存性カリウムチャンネルが聴覚系独特の役割を果たしていることを示唆している。電位依存性カリウムチャンネルは電気生理学的に細胞応答を早める方向に調整するのみならず、抑制性入力と同期することでさらに EPSP を鋭く削る作用を有すると考えられる。当課題において見出されたこれらの微細形態学的構造は、速い応答を要する聴覚回路に適応した結果であると推察される。

「周囲環境に合わせ生後に成熟する必要がある」点について

本研究において、マウス下丘の神経化学的細胞構築の P14 以降の生後発達について調べた。こ

の時期は生理的聴覚が概ね形成された以降に対応する。ニューロンを GABAergic と non-GABAergic の二種類に分けて細胞密度を測定した。さらに parvalbumin (PV), nitric oxide synthase (NOS) を用いてニューロンを分類した。

その結果, PV は代表的な抑制性神経のマーカーと考えられていたが, 意外なことに下丘では約 50% の PV 陽性細胞は興奮性であった。

また, 生後発達において, 抑制性ニューロン全体の細胞密度は変化しなかった。しかし PV, NOS で下位分類すると, 生後発達に伴って細胞密度の変化が見られ, それは特に下丘の腹側中心部 (ICCV) で顕著であった。

抑制性ニューロンの中では, PV 単独陽性ニューロンは生後発達で減少した。一方で PV・NOS 両陽性ニューロンは増加し, 逆方向の変化を見せた。

その一方で, 興奮性ニューロンの中では PV 陽性細胞は増加し, NOS 陽性細胞は減少した。これらの傾向は, 上記の抑制性ニューロンとは逆で鏡像のような変化であり, 詳細は不明であるものの, 系統的な神経回路全体の再編成を反映している可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計4件)

Evaluation of corneal biomechanics in patients with keratectasia following LASIK using dynamic Scheimpflug analyzer.

Ueki R, Maeda N, Fuchihata M, Asai T, Koh S, **Fujimoto H**, Uematsu M, Nishida K.

Jpn J Ophthalmol. 2018 Jul;62(4):443-450.

Late postnatal shifts of parvalbumin and nitric oxide synthase expression within the GABAergic and glutamatergic phenotypes of inferior colliculus neurons.

**Fujimoto H**, Konno K, Watanabe M, Jinno S.

J Comp Neurol. 2017 Mar 1;525(4):868-884.

Anatomical Comparison between Rodent and Avian Circuits for Vocal Communication.

**Fujimoto H**.

Fukuoka Igaku Zasshi. 2016 Sep;107(9):169-76.

Quantitative Evaluation of the Natural Progression of Keratoconus Using Three-Dimensional Optical Coherence Tomography.

**Fujimoto H**, Maeda N, Shintani A, Nakagawa T, Fuchihata M, Higashiura R, Nishida K.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016 Jul 1;57(9):OCT169-75.

### 〔学会発表〕(計2件)

聴覚経路における音声情報のコーディング様式の解明

**藤本 久貴**

川崎医科大学学術集会 2018年8月

マウス下丘の新規グルタミン酸作動性神経回路の同定

**藤本 久貴**

日本神経学会 2016年7月

### 〔図書〕(計0件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。