

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02531

研究課題名(和文) 学習能力を決定する臨界期の経験依存的神経回路形成のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Auditory experience dependent neuronal circuit formation, regulating zebra finch song learning.

研究代表者

杉山 陽子(矢崎陽子)(Yazaki-Sugiyama, Yoko)

東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任准教授

研究者番号：00317512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,930,000円

研究成果の概要(和文)：歌を学習するトリ、ソングバードの一種であるキンカチョウは発達期に聴く成鳥の歌を覚え、これを模倣することで歌を学習する。この時、キンカチョウのヒナは自身の種の歌を聴き分けて学習する。本研究ではこのキンカチョウの歌学習をモデルとして用い、自身の種の歌を聴き分け選択的に学習する神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。そのため、高次聴覚野の神経細胞がどのように特定の歌を認知するのか明らかにするため、電気生理学的研究を行った。これにより高次聴覚野には様々な細胞があり、その中の一部の細胞が、歌の要素の特定のコンビネーションを認知していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、ヒトの言語発達のメカニズムに対して知見が得られた。どのように脳内で音が処理され、記憶されるのか、また何故発達期の特定の時期にのみ歌学習が起きるのか、基礎的な知識が得られた。これらの基礎研究の知識が、将来的に発達期の神経発達が原因で起きる病気のメカニズムの解明につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Our brain is extensively vulnerable in early developmental period, and experiences of interacting with others in our early life impact on the development of social behaviors. Our research unit has been elucidating how our brain circuits are shaped for developing vocal communication skills during development by using a songbird modeling which learn to sing as human babies learn to speak. We have identified the neuronal circuits for detecting social information and forming tutor song memories by social communication. We will further work on to elucidate brain mechanisms for understanding why experiences in early life and real, not artificial, social interaction have impactful. We also will try to understand the biological/neuronal mechanism mediating effect of social interaction with others and long-lasting effect on social behaviors. Our results might be applied to treatments for developmental disorders or help to develop language learnings.

研究分野：神経生物学

キーワード：歌学習 可塑性 発達 臨界期

## 1. 研究開始当初の背景

高等動物では生後発達の特定の時期「臨界期」には外界から受ける感覚刺激に依存して神経回路が形成・成熟する。しかしこの臨界期の神経回路形成と、この回路が関わる高次機能を統合的に理解する研究は殆どない。

ヒトの言語発達と同様に歌を唄うトリ、ソングバードは求愛歌である「歌」を臨界期の聴覚経験から学習する。ソングバードの一種であるキンカチョウは臨界期に聴く様々な音の中から生得的に自身の種の歌を聞き分け、これを記憶し模倣することで歌を学習する。申請者の研究室ではこれまでにこのキンカチョウの第一次聴覚野に歌のテンポと要素の音響学的構造をそれぞれ聞き分ける異なる二つ神経細胞群が存在することを示し、さらにテンポを聞き分ける回路は生得的に、音響構造を聞き分ける回路は経験依存的に形成されること、またキンカチョウは歌のテンポを用いて生得的に自身の種の歌を聞き分けていることを示唆した (Araki et al, 2016)。また上位の終脳高次聴覚野には聴覚経験により学習した親の歌に選択的な聴覚応答を示す神経細胞が現れることを示し、このことからこの領域に聴覚経験依存的に神経回路が形成され、これが記憶の形成に繋がることを示唆した。また、この回路形成には GABA 抑制性神経機構の補完が関わることを示した (Yanagihara & Yazaki-Sugiyama, 2016)。

## 2. 研究の目的

これらの結果からキンカチョウの聴覚経路では生得的に形成される回路に加え、臨界期に聴覚経験依存的に第一次聴覚野、高次聴覚野の回路が形成・修飾され、これにより記憶が形成し歌学習が制御されると考えられた。そこで本研究では、聴覚経験により第一次聴覚野、高次聴覚野の神経回路がどの様に形成され、歌学習が制御されるのか、統合的に明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

申請者のこれまでの研究から、高次聴覚野には覚えた親の歌の記憶に関わる特定の細胞群が出現すること、これらの神経細胞群の聴覚反応は親の存在により変化することを明らかにした (Yanagihara & Yazaki-Sugiyama, 2016)。本研究では NCM 核を含む脳スライス標本を作成し、パッチクランプ法を用いて、その細胞特性を日齢を追って調べた。

また *in vivo* の実験において青斑核の神経細胞にウィルスベクターを用いてアーキロドプシン (Arch) を発現させ、Optogenetics の方法を用いて親の歌を聴いている最中の青斑核からの入力を抑制することで高次聴覚野のこの神経細胞群の神経活動の学習に伴う変化を明らかにした。

## 4. 研究成果

高次聴覚野の神経細胞の生理学的特性は雌雄それぞれ、臨界期の聴覚経験に依存して発達すること (Kudo et al, 2020) など、聴覚情報処理の神経メカニズム、発達初期の聴覚経験による神経回路形成 (記憶形成) の神経メカニズムを明らかにした。

また一方で、親との社会的相互作用が高次聴覚野の神経細胞の歌刺激に対する聴覚応答を変化させることをあきらかにした (Yanagihara & Yazaki-Sugiyama, 2018)。さらに親との社会的コミュニケーションにより注意を制御する青斑核の神経細胞の活動が活性化すること、さらに青斑核の神経細胞は高次聴覚野に投射しており、親の歌を聴いている最中に青斑核から高次聴覚野への神経投射の活動を抑制すると、これが高次聴覚野の聴覚応答の変化が見られなくなること、歌学習が阻害されることを見出した (図 1)。これらのことから青斑核 高次聴覚野の神経回路が社会コミュニケーションを介した歌学習を制御していることを明らかにした。

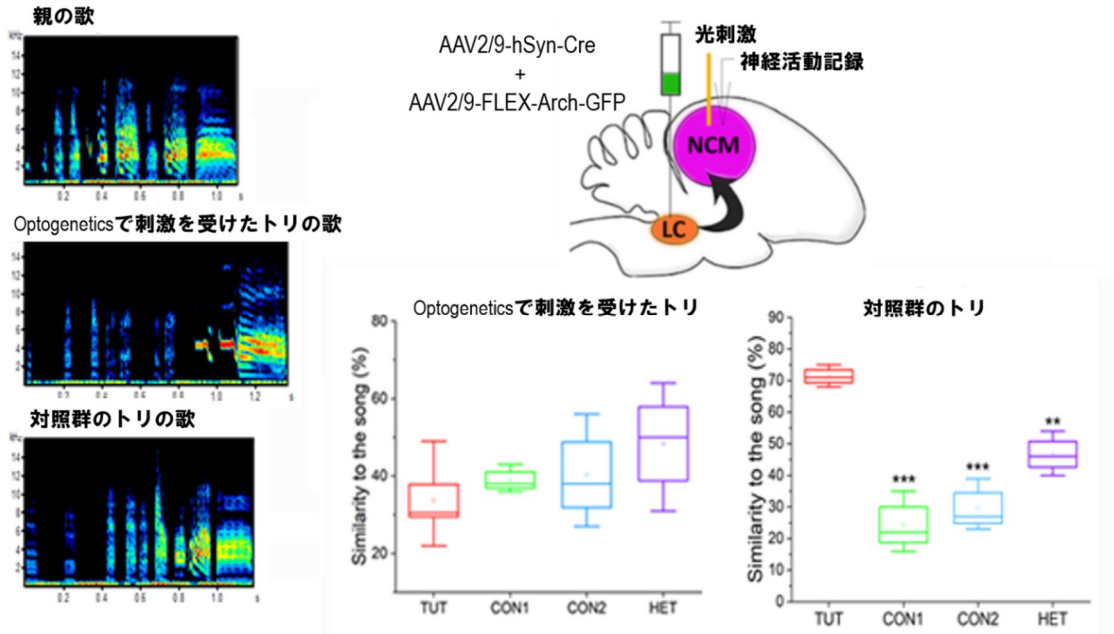


図1：キンカチョウの青斑核（LC）の神経細胞にウイルスベクターを用い、Archを発現させ、その高次聴覚野（NCM）における神経終末を、親の歌を聴いている最中に光刺激し、その活動を不活性化すると歌学習が阻害される（Optogeneticsで刺激を受けたトリの親の歌（TUT）に対する類似度は対照群より有意に低い）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yazaki-Sugiyama	4. 巻 140
2. 論文標題 Neuronal mechanisms regulating the critical period of sensory experience-dependent song learning.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Special Issue in Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 53-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 5件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Makoto Araki and Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 Intracellular and morphological bases for neural activities used to detect song temporal patterns in the primary auditory forebrain of zebra finches
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jelena Katic and Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 Attentional control of song perception in zebra finch song learning
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jelena Katic and Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 Selective response of locus coeruleus neurons to extended live tutor singing in zebra finches during song learning
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of Society for neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 Neuronal mechanism for bird song learning under innate restrictions
3. 学会等名 Symposium at 11th FENS Forum in Neuroscience “Ethology and Evolutions” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 nnate and acquired auditory neuronal pathways for zebra finch song learning
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 Social interactions regulate auditory memory formation in zebra finch song learning
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia “Latest Advances in Development & Function of Neuronal Circuits” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 Social interactions regulate auditory memory formation in zebra finch song learning
3. 学会等名 Birdsong 8: “Out on a Limb- unpublished data and new theories (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoko Yazaki-Sugiyama
2. 発表標題 ' Innate and acquired auditory neuronal pathways for zebra finch song learning
3. 学会等名 第41回分子生物学会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------