

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6月15日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500309

研究課題名（和文）ラット聴覚野および連合野における言語音弁別学習のメカニズム

研究課題名（英文） Mechanisms of speech sound discrimination learning in the rat auditory and association cortices

研究代表者

工藤 雅治（KUDOH MASAHARU）

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：80153310

研究成果の概要（和文）：

ラット聴覚皮質において母音やホルマントは一次聴覚野に加えて前聴覚野や背側聴覚野に反応を引き起こした。一方、摩擦子音では一次聴覚野に強い反応が認められた。一次聴覚野の反応はおもにスペクトルに依存したものと考えられ、前聴覚野の反応は波形包絡の速い変化に反応していると考えられる。前聴覚野および背側聴覚野に強い機能的結合が認められ、一次聴覚野は周囲の領野と機能的結合が認められたが、一次聴覚野と前聴覚野の機能的結合は弱かった。これらより、言語音の弁別は前聴覚野および背側聴覚野の経路と一次聴覚野を中心とする経路の並列した経路でおこなわれていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Flavoprotein autofluorescence imaging showed that synthetic formants and vowels evoked prominent responses in the anterior (AAF) and dorsal (DAF) auditory field in addition to the primary auditory cortex (AI), while fricative consonants evoked responses in the AI, DAF and ventral auditory field (VAF). Electrical stimulation to AAF elicited fluorescence responses in DAF while that to AI evoked responses in DAF and VAF. AAF responded markedly to formants with fast change of waveform envelopes, while AI responses depended on spectrum of sounds. These findings suggest that there are dual pathways for speech sound discrimination.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：母音、ホルマント、摩擦子音、弁別学習、機能的結合、一次聴覚野、前聴覚野、ラット

1. 研究開始当初の背景

ヒトの言語音弁別のニューロンメカニズムは明らかでない。我々はラットに合成母音や母音の構成要素であるホルマントを弁別学習させることに成功した。また、弁別の性質がヒトの母音の聞き分けの性質と良く対応していることを見出した。これらよりヒトの言語音の弁別メカニズムについて動物モデルで研究することが可能であると考えられた。

聴覚関連皮質は一次聴覚野の他、いくつかの領野が知られているが、その機能的役割は明らかでない。我々は、聴覚皮質の吻側部や背側部を局所破壊した動物で合成母音の弁別学習が阻害されることを見出した。フラビン蛍光イメージングで合成母音やホルマント刺激で一次聴覚野に加えて前聴覚野や背側聴覚野に反応が認められる。局所破壊により母音弁別学習の阻害される吻側部や背側部は前聴覚野や背側聴覚野に一致していると考えられ、前聴覚野や背側聴覚野が母音弁別に重要な役割を果たしていると思われる。

ヒトの言語音には様々な種類が区別されており、様々な特徴をもった音が言語音として使われていることが分かる。様々な言語音の弁別の仕組みを明らかにすることにより聴覚野機能の全体像を明らかにできると考えられる。

2. 研究の目的

ヒトの言語音の弁別メカニズムを動物モデルで研究する目的で、ラットに合成言語音の弁別学習をおこなわせ、聴覚野および連合野の活動を内因性フラビン蛍光によるイメージングで検討する。これにより、弁別学習に関与する領野とその性質を明らかにし、弁別メカニズムを検討する。

3. 研究の方法

1) 合成言語音の二音弁別学習

合成母音、母音の構成要素であるホルマントの他、摩擦子音の合成音声を用い二音弁別テストをおこない、弁別の可能性について検討した。言語音のパラメータを自由に操作するため、また、ラットの聴覚に合わせた刺激音を用いるため、合成言語音を作成して用いた。飲水制限したラットに二音を聞かせ、一方(S+)に対して給水口を舐めると水を与え、他方の音(S-)では水を与えないことを繰り返した。1分間毎にS+とS-をランダムに与え、1日12時間(720試行)のセッションを3-4日間連続しておこした。

2) フラビン蛋白の蛍光イメージング

ナイーブなラットおよび弁別学習をおこなったラットにおいて言語音に対する聴覚野の反応を内因性フラビン蛋白の蛍光イメージング検討した。種特異的な音声に対する

聴覚野の反応についても調べた。実体蛍光顕微鏡MZ16F(Leica)に搭載した冷却CCDカメラORCA-AG、およびAQUACOSMOS/Ratioシステム(浜松フォトニクス)を用い、励起光(450-490 nm)を照射しフラビン蛍光(500-550 nm)を記録した。学習させたラットでは、3-4日間の弁別テスト後1日以内にウレタン麻酔下(1.5g/kg)でイメージングをおこなった。

3) 摩擦子音の合成

本研究では摩擦子音の弁別についても検討した。摩擦子音は、声道の一部にできた狭窄を空気が急速に通過することによって起こる乱流雑音であり、母音と同様、持続的な音である。スペクトルはある周波数帯域にエネルギーが連続的に分布している帯域雑音であり、母音が倍音成分からなることと異なる。摩擦子音には[s]、[ʃ]、[f]などがある。[s]は日本語ではサ行の「サ、ス、セ、ソ」の子音部分であり、[ʃ]は「シ」の子音部分である。英語では[s]はsea、[ʃ]はsheの子音部分に相当する。

ラットが2つの摩擦子音を弁別できるか調べるため、[s]と[ʃ]を取り上げ、スペクトルを分析した。スペクトル包絡に小さなピークが複数見られるが、一つのピークを持つ帯域雑音として近似できると考えられた。[s]と[ʃ]の主な違いはピークの周波数であり、それぞれ6.3 kHzと4.6 kHzであった。これをもとに中心周波数6.3 kHzと4.6 kHz、帯域幅1.0 kHzの帯域雑音として合成した。極モデルにより1つの極を持つ帯域雑音を作成した。中心周波数と帯域幅より線形予測係数を求め、白色雑音を音源とし自己回帰過程として刺激波形を合成した。合成音は[s]と[ʃ]と聞こえることを確かめた。

4) 聴覚領野の機能的結合の検討

聴覚領野間の機能的結合について調べるため、各聴覚野を電気刺激して蛍光反応を調べた。各領野の単独刺激に加えて、二カ所の同時刺激をおこない反応の加重についても検討した。また、順行性トレーサーであるデキストラン・テキサスレッドやデキストラン・フルオロセインを聴覚領野に注入し聴覚領野間の線維連絡を形態的に調べた。

4. 研究成果

1) 純音に対する聴覚野の反応

ナイーブなラットで純音刺激に対し一次聴覚野に反応が見られた。純音の周波数弁別テストをおこなったラットでも純音刺激に対し一次聴覚野が反応を示した。これらより純音の弁別は一次聴覚野が主となっていると考えられる。

2) 聴覚野の反応特性の検討

母音やホルマント刺激で一次聴覚野の他、前聴覚野や背側聴覚野に強い反応が見られた。これら領野の反応が刺激音のどのパラメータに依存しているか調べるため、3種類の合成ホルマントを作成して反応を検討した。通常のホルマントは速く立ち上がり指数関数的に減衰する波形包絡を示す。合成ホルマントに対する反応が波形包絡に依存したものか、スペクトルに依存したものか探る目的で、波形を時間的に反転し指数関数的にゆっくり立ち上がり急速に減衰するものを作成した。また、スペクトルが同じで波形包絡がランダムに変化し速い変化のないものを作成した。前聴覚野や背側聴覚野では速い立ち上がりのホルマントに対する反応が最も強く、ゆっくりした立ち上がりのホルマントにはそれより弱い反応を示した。ランダムな波形包絡に対しては弱い反応しか示さなかった。これらより、前聴覚野は速い波形包絡の変化に反応を示すと考えられる。一方、一次聴覚野では三者に対する反応の差は小さかった。これより、一次聴覚野の反応はおもにスペクトルに依存していると考えられる。

3) 摩擦子音の弁別と聴覚野の反応

ラットが摩擦子音を弁別できるか検討した。中心周波数 6.3 kHz と 4.6 kHz の合成摩擦子音 [s] と [l] を 3 日間のテストセッションで弁別学習することができた。これより、聴覚皮質における摩擦子音弁別のメカニズムを解析することが可能と考えられる。

ラット一次聴覚野は周波数局在を示し、純音で高周波数は前方の領域に、低周波数は後方の領域に反応を示す。摩擦子音でも周波数局在が見られ、中心周波数の高い帯域雑音は吻側に、低い帯域雑音は尾側に反応領域がみられた。中心周波数 6.3 kHz の [s] は 4.6 kHz の [l] より吻側に反応がみられた。これら摩擦子音では一次聴覚野の周波数局在が弁別の重要な手掛かりになっていると考えられる。

純音や摩擦子音は一次聴覚野に反応を起こすが前聴覚野は弱い反応しか起こさない。前聴覚野は速い波形包絡の変化に反応を示すと考えられ、一次聴覚野の反応はスペクトルに依存した反応と考えることができるが、純音は振幅が一定であり、摩擦子音も波形包絡の急激な変化を示さないことから、一次聴覚野に主として反応が見られることと矛盾しない。

4) 聴覚皮質領野の機能的結合

聴覚領野間の機能的結合を明らかにする目的で各領野を電気刺激し、蛍光反応を調べた。前聴覚野の刺激で背側聴覚野に強い反応が見られた。また、前聴覚野の腹側部に強い反応が見られ、この領域は前腹側聴覚野と呼ばれるものと考えられる。前聴覚野の刺激で一

次聴覚野の反応は弱かった。一方、一次聴覚野の刺激で背側聴覚野、腹側聴覚野、前腹側聴覚野、後聴覚野に反応が認められた。前聴覚野では反応は弱かった。背側聴覚野の刺激で前聴覚野、一次聴覚野、後聴覚野に反応が見られた。腹側聴覚野の刺激で前腹側聴覚野、一次聴覚野、後聴覚野に反応が認められた。後聴覚野刺激で一次聴覚野、背側聴覚野、腹側聴覚野に反応が認められた。これらより、前聴覚野、背側聴覚野、前腹側聴覚野の領野群と一次聴覚野を中心とする領野群とはある程度独立した経路と考えられる。二つの経路で反応する刺激音の特徴が異なることから、これらの経路は並列した経路をなしており、それぞれ異なる情報処理をおこなっていると考えられる。

背側聴覚野および前腹側聴覚野は前聴覚野と一次聴覚野の両方と機能的結合が認められた。前聴覚野および一次聴覚野を同時に電気刺激すると、単独刺激に対する反応の算術和より大きな蛍光反応が得られる促進が背側聴覚野で認められた。これらより、背側聴覚野は一次聴覚野と前腹側聴覚野で処理された情報を統合している可能性が考えられる。

5) 種特異的音声に対する反応 (仔ラット音声に対する母ラット聴覚野の反応)

聴覚皮質では各領野が音の波形やスペクトルなどの特徴をもとに情報処理していると考えられ、それら領野の機能的結合が明らかになった。母音と摩擦子音で反応する領野群に違いがあり、これが音の特徴に依存していることも分かった。そこで、言語音により反応領野群が異なることの生物学的意義について調べるため、種特異的な音声に対する聴覚野の反応を調べた。ラットなど齧歯類は成熟動物では発声の頻度はあまり多くなく、また音声は純音に近く、音の構造が単純である。一方、仔ラットは頻繁に鳴くことから、仔ラットの音声を取り上げ聴覚野の反応を調べた。仔ラットは超音波を発するが、より低周波数の音声も発する。低周波数の音声は倍音型音声、雑音型音声、パルス列の3種類に分類できる。倍音型音声は基音と倍音からなる音であり、この点で母音と共通している。雑音型音声は帯域型雑音でスペクトルは摩擦子音に似ている。これらの音声は母ラットが近くにいるときに良く発せられることから母子のコミュニケーションに重要な役割を果たしていると考えられる。これら音声に対する母ラットの聴覚野の反応を離乳期の時点で検討した。それぞれの音声に対し、より強く反応する領野が異なっていた。パルス列は前聴覚野および一次聴覚野に反応が見られた。倍音型音声は一次聴覚野を中心に反応が認められた。雑音型音声は一次聴覚野内の尾側部と後聴覚野に反応が認められた。この

ように仔ラットの音声の種類により強く反応する領野が異なることが分かり、各領野が種特異的な音声を弁別できる生物学的基盤となっている可能性が考えられる。

言語音等様々な音刺激による反応を調べた結果、一次聴覚野の周囲の領野において反応を引き起こすことができた。その結果、聴覚野として一次聴覚野、前聴覚野、背側聴覚野、腹側聴覚野、後聴覚野、前腹側聴覚野が区別された。これらより当初、連合野の可能性があると考えた皮質領域は高次聴覚野、聴覚連合野を含む聴覚皮質と考えられ、これらの機能的役割の研究は大きく進展した。そのさらに周囲の皮質についてはマルチモーダルな連合野である可能性があるが、音刺激に対する再現性のある反応を記録することができず、また聴覚皮質の電気刺激によってもはっきりとした反応は見られず、今回の研究では解析は進められなかった。

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 Hishida R, Watanabe K, Kudoh M, Shibuki K, Transcranial electrical stimulation of cortico-cortical connections in anesthetized mice. *J Neurosci Methods*, 査読有 201: 315-321, 2011.
- ② 工藤雅治, 音系列の弁別学習と聴覚野のドーパミン D2 受容体. *生体の科学*, 査読無, 60: 416-417, 2009.

[学会発表] (計21件)

- ① Higashide K, Kobayashi T, Kudoh M, Discrimination pathways of synthetic fricative consonants in the rat auditory cortex. 日本生理学会大会, 2012. 3. 30, 松本文化会館 (松本市) .
- ② 工藤雅治, 小川剛, 西田陽子, 東出圭司, 言語音弁別学習におけるラット聴覚領野の並列・直列的な機能分担. 日本音響学会聴覚研究会, 2011. 11. 25, 豊橋.
- ③ Matsumoto Y, Takashima N, Nozaki Y, Nishioka C, Kudoh M, Aruga J, Zic2 knock down mice show the higher response to

auditory stimulus and size reduction of DCoN. Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2011. 11. 14, Washington, DC.

④ 西田陽子, 工藤雅治, 仔ラットの音声に対する母ラット聴覚野の増強した反応. 日本母性衛生学会学術集会, 2011. 9. 30, 国立京都国際会館 (京都市) .

⑤ Nishida Y, Kudoh M, Auditory cortical responses to harmonic type and noise type pup calls in mother rats. 日本神経科学大会, 2011/9/17, パシフィコ横浜 (横浜市) .

⑥ Higashide K, T, Kudoh M, Neuronal responses to synthetic fricative consonants in the rat auditory fields. 日本神経科学大会, 2011. 9. 17, パシフィコ横浜 (横浜市) .

⑦ Ogawa G, Kudoh M, Dorsal auditory field receives convergent inputs from the anterior auditory field and primary auditory cortex in rats. 日本神経科学大会, 2011. 9. 17, パシフィコ横浜 (横浜市)

⑧ Aruga J, Matsumoto, Takashima N, Kudoh M, Zic2 plays an essential role in the formation of auditory neural circuit. 日本神経科学大会, 2011. 9. 16, パシフィコ横浜 (横浜市)

⑨ Matsumoto Y, Katayama K, Okamoto T, Yamada K, Nagao S, Kudoh M, Auditory and Vestibular Impairment of Slitrk6-Deficient Mice. 日本神経科学大会, 2011. 9. 15, パシフィコ横浜 (横浜市)

⑩ 東出圭司, 小林孝和, 工藤雅治, 摩擦子音に対するラット大脳聴覚野活動のイメージング. 日本生体医工学会大会, 2011. 5. 1, 東京.

⑪ 工藤雅治, 小川剛, 西田陽子, 東出圭司: ラット聴覚野の並列情報処理経路: 前聴覚野

経路と一次聴覚野経路. 日本音響学会聴覚研究会, 2010. 11. 25-26, 豊橋.

⑫ Kudoh M, Ogawa G, Nishida Y, Dual pathways for sound discrimination in the rat auditory cortex. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2010. 11. 13-17, San Diego.

⑬ Kudoh M, Ogawa G, Nishida Y, Dual pathways for sound discrimination in the rat auditory cortex. Tucker-Davis Symposium on Advances and Perspectives in Auditory Neurophysiology (APAN VIII), 2010. 11. 12, San Diego.

⑭ 西田陽子、加藤順三、久米美代子、工藤雅治: ヒトの母子音声コミュニケーションについてのラットモデルによる研究. 第 51 回母性衛生学会総会, 2010. 11. 5-6, 金沢.

⑮ Nishida Y, Kato J, Kudoh M, Auditory cortical responses to pup calls in mother rats. 第 33 回日本神経科学大会, 2010. 9. 3-5, 神戸.

⑯ Ogawa G, Kudoh M, Two parallel pathways for sound discrimination in the rat auditory cortex. 第 33 回日本神経科学大会, 2010. 9. 3-5, 神戸.

⑰ 工藤雅治、小川剛、西田陽子, 合成言語音弁別学習に関わるラット聴覚野活動. 日本音響学会聴覚研究会, 2009. 11. 13-14, 豊橋.

⑱ Kudoh M, Ogawa G, Plastic changes in the anterior and dorsal auditory fields induced by discrimination learning of synthetic vowels in rats. 39th Annual

Meeting of Society of Neuroscience, 2009. 10. 18, Chicago.

⑲ Kudoh M, Ogawa G, Plastic changes in the anterior and dorsal auditory fields induced by discrimination learning of synthetic vowels in rats. Tucker-Davis Symposium on Advances and Perspectives in Auditory Neurophysiology (APAN VII), 2009. 10. 16, Chicago.

⑳ Kudoh M, Ogawa G, Plastic changes in the auditory fields induced by discrimination learning of synthetic vowels in rats. 第 32 回日本神経科学大会, 2009. 9. 18, 名古屋.

㉑ Kudoh M, Plastic changes in the anterior auditory fields induced by discrimination learning of synthetic vowels in rats. 第 36 回国際生理学会, 2009. 7. 28, 京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 雅治 (KUDOH MASAHARU)
帝京大学・医学部・教授
研究者番号: 80153310

(2) 研究協力者

小川 剛 (OGAWA GO)
帝京大学・大学院生

西田陽子 (NISHIDA YOKO)
東都医療大学・ヒューマンケア学部・講師

東出 圭司 (HIGASHIDE KEISHI)
芝浦工業大学大学院・理工学研究科・修士課程