

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500459

研究課題名(和文)音源地図形成とその回路機構を明らかにする

研究課題名(英文)The neural circuit for the sound localization

研究代表者

福井 巖 (Fukui, Iwao)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90362532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：聴覚路の各神経細胞から両耳間音圧差や時間差を含む音に対する応答を記録し、下丘での音情報の統合の様子や時間情報の計算の詳細を調べた。

下丘の神経細胞は多くの細胞で時間差と音圧差に応答し、様々な位置の音源に選択性を持っていた。しかし、その形成過程は複雑で、音圧差や時間差が異なる音周波数間で統合されている事が示唆された。また、音源非特異的な領域も存在し、その音周波数に対する複雑な応答様式から、何らかの音質特異的な抽出の可能性が示唆された。また、両耳間の時間差の計算には蝸牛器官内で生じる時間差を利用することで、神経繊維で形成される遅延回路以上の時間差の範囲を検出可能にしている事も明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The neural activities for the sounds with interaural time differences and interaural level differences were recorded in the inferior colliculus (IC) of chicken. There were various space coding neurons and I found that the integration were occurred among the different characteristic frequencies in IC. Furthermore, there was non-space coding neurons. These neurons were activated or inhibited by the various sound frequencies in the complex manner and seems to code the sound quality. Furthermore, I found that the characteristic frequencies that project to the NL (nucleus laminaris) neuron was different between the ipsilateral side and contralateral side. These differences in characteristic frequency enable to make the 0 us best ITD and the wide range distribution of best ITDs in NL neurons. The interaural time difference was calculated not only by the delay line but also the delay in the cochlear.

研究分野：神経科学

キーワード：神経回路 下丘 音情報処理 聴覚 音源定位

## 1. 研究開始当初の背景

多くの動物は視覚の情報に頼らずに、音を手がかりとして音源の方向や場所を知る事ができる。この音から音源を特定する能力(音源定位)は聴覚の重要な生理機能の1つである。音源定位を行う上で必要な手がかりは両耳性と片耳性のものがある。両耳性には左右の耳で捕えられた音圧の差、それと左右の耳に音が到達する時間差の2種類がある。片耳性の手がかりは、耳介の特有な形状と外耳道の空間的關係により生じる特定の音周波数の増幅や減弱がある。左右の耳の形状が対称である多くの動物の場合、左右の音圧差や時間差は水平方向の角度の推定に役立ち、片耳性の手がかりは垂直方向の角度の特定に役立っている。音の情報は内耳の有毛細胞で電気信号に変換された後、聴神経を通過して蝸牛神経核に伝えられる。蝸牛神経核はさらに上位の神経核へと音の情報を伝達していき、いくつかの神経核を経た後、下丘に投射する。その過程で片耳性や両耳性の様々な音情報が統合、処理されていく。鳥類において、特に聴覚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。音源地図とは、空間上の音源の位置が脳組織内の興奮する細胞の位置へと脳内で音空間座標が再構成されることである。面フクロウの場合は左右の耳の形状が異なり、左右の時間差の情報が水平方向、左右の耳の音圧差が垂直方向の手がかりとなる。それらの垂直方向と水平方向の手がかりが直角に混じり合う事で音源地図が形成されると考えられている。しかし、その詳細な神経回路機構は解明されていない。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。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、それぞれ別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(ILD)と両耳間時間差(ITD)が計算される。ITDやILDなどを含む音の情報は下丘で収束する。ニワトリを含む多くの鳥類で面フクロウと基本的に類似した神経回路パターンで音の情報が処理される。しかし、下丘に至るまでの情報処理の全容は明らかになっていない。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する。その目的の達成の為に本研究では下記のような様々な特徴を有するニワトリを用いて実験を行う。1) 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同様な神経回路を持つ面フクロウは優れた聴覚機能を有する。2) 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耳介が動かない。すなわち音源の位置と鼓膜に到達する振動の關係は一定で変化しない。3) 麻酔下での電気記録と脳幹スライス標本を用いた顕微鏡下での研究も確立済みで組み合わせやすい。入手が容易で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を行う。それにより音源地図の形成に関わる神経回路機構の詳細を明らかにする。

## 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とそれを可能にする神経回路機構の詳細な解明である。また、情報処理の目的が明らかで、比較的単純な聴覚の情報処理機構の詳細を理解する事で、より複雑な脳組織の神経回路機能の解明にも役立っている。本研究の研究対象である聴覚の神経回路はその入力明確であり、

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つ事が出来る。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の詳細な機能について電気生理学的に調べる。方法は、麻酔下でニワトリの頭蓋骨の一部を取り除き、脳内にマニピレーターを用いて電極を挿入し、左右の耳に微小なスピーカーを用いて、計算機で合成した様々な特徴を持つ音刺激を与える。その時に記録される聴覚神経核の部位と電気神経活動を計測する。電極は多電極のプロープを用いた細胞外記録や先端がわずかに開いた微小ガラス電極（パッチ電極）を用いて神経細胞の電気応答を調べる。また、脳組織をスライサーで薄片にし、顕微鏡下でガラス電極を用いて目的の神経細胞の膜電位や膜電流を制御する事で、より詳細な膜興奮特性やシナプス入力特性など神経回路機構を明らかにする。さらに、色素や抗体を用いて組織の可視化や、麻酔下で脳内に直接薬剤を投与する事など、複数の手法を組み合わせる事で、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。

### 4. 研究成果

#### 下丘における音源選択性について

麻酔下で両耳間音圧差や両耳間時間差を含む音を提示し、多電極を用いて細胞外電気記録を行った。これまでの研究でニワトリの音情報を処理する経路は2つに分かれる事が解っている。左右の音圧差を計算・処理する経路と、左右の時間差を計算・処理する経路である。前者は蝸牛神経核の1種である NA(Nucleus Angularis)を經由し、LLd(dorsal Lateral Lemniscus)で左右の音圧差情報が比較される。LLd で、左右の音圧差に応じて神経細胞の発火頻度が増減するようになる。また時間差を計算する経路は蝸牛神経核の NM(Nucleus Magnocellularis)を經由し、NL(Nucleus Laminaris)で左右の音入力のタイミングが比較され、左右の音の時間差の情報が興奮する神経細胞の位置の情報へと変換される。さらに、LLd と NL で検出された音圧差と時間差の情報が下丘で統合される。下丘において電気記録を行った所、音圧差と時間差の両方に応答する神経細胞が多く存在し、様々な刺激音に対する応答様式から音源の方位の選択性が推測できた。ニワトリの頭で生じうる生理的な条件(左右時間差 $\pm 300 \mu s$ 、左右音圧差 $\pm 5 \text{ dB}$ )の範囲内では、正面の音源に選択的な応答を示す神経細胞、左右片側の方向に得意的に応答できる神経細胞、両側に偏った音源に特異的に応答するものなど様々な方向選択性の応答が得られた(図1)。

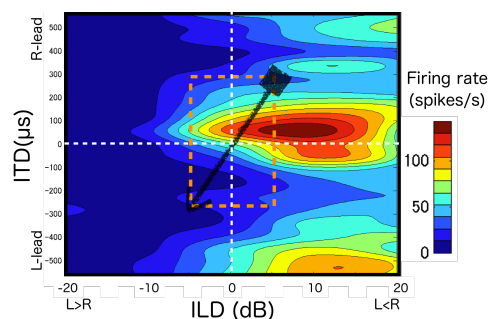


図1：下丘の神経細胞の応答様式の一部。

様々な左右時間差（縦軸）と音圧差（横軸）の音を提示した時の興奮の度合いを色で示した（濃い赤ほど興奮が強い）。中央四角（橙色の点線）は生理的な時間差と音圧差の範囲を示す。生理的条件下ではこの神経細胞は正面よりやや対側にずれた音源に対して最も興奮を示す。

上記は白色雑音を用いたが、特定の周波数の純音を用いる事で統合の様子を探った。結果、ある神経細胞では、低い音周波数では対側の音圧が強い時に最も強く応答したが、高い音周波数に対しては、両耳の音圧が同じ時に最も強く応答した。このように多くの神経細胞で、最も良く応答する音圧差レベルが音周波数により変化する事が解った。さらに、最も良く応答する左右の時間差（最適時間差）も音周波数により微妙に異なっていた。白色雑音で検出される最適時間差はそれぞれの音周波数の応答を足し合わせた時間差とある程度一致していた。また、応答の時間経過を調べると、音刺激開始時のみ発火する神経細胞と、音を提示している間、連続して興奮する神経細胞に分ける事が出来た。また、応答できる音周波数の範囲は、下位の聴神経線維や NM の神経細胞の応答と比較して広い傾向が見られた。

多くの神経細胞は左右の音圧差と時間差に特異的な反応を示したが、それらの手がかりには特異的な応答を示さない神経細胞も存在した。広い音周波数の範囲で音提示により発火頻度が一様に減少する神経細胞や、低い音周波数から高い音周波数まで提示すると、興奮する音周波数範囲と抑制される音周波数範囲が繰り返される神経細胞も存在した（図 2）。

このように下丘からの応答は多くの細胞で時間差と音圧差に特異的に応答し、片側の下丘には同側から対側まで様々な音源に

選択性を持つ物が存在した。しかし、その形成過程は複雑で、異なる音周波数間で音圧差や時間差の統合が行われている事が示唆された。また、音源非選択的な領域も存在し、その音周波数に対する複雑な応答様式から、異なる音周波数間で抑制と興奮の統合が行われており、何らかの音質特異的な抽出がなされている事が示唆された。

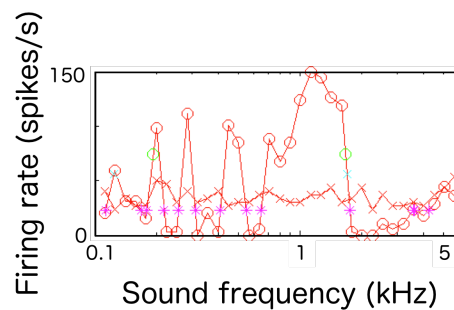
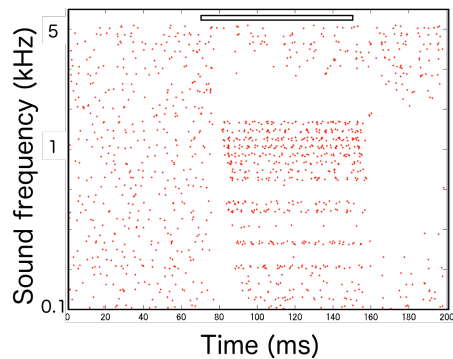


図 2 上：下丘の神経細胞の各音周波数の音（縦軸）に対する応答様式。横軸は時間。音提示時間を上の横棒で示す。赤い点は活動電位の発生を示す。

図 2 下：上図の様々な音周波数（横軸）に対する音提示区間の活動電位発生頻度（縦軸）を計測したもの（赤丸）。各音周波数の音に対して複雑な興奮と抑制のパターンが見られる。

#### 時間差情報の抽出について

前項で説明したとおり、左右の時間差の情報はニワトリにおいて NL で計算され、時間差の情報が最も興奮する神経細胞の空間的な位置の情報へと変換される。その仕組みは、NL の神経細胞は両側の NM から入力を受けるが、神経細胞の位置によって遅延

回路の働きにより対側からの入力のタイミングがずれるためである。しかし、遅延回路の長さから予測される時間差以上の最適時間差のばらつきが麻酔下で記録されている(片側の NL 神経細胞の最適時間差は 0 ~ 400  $\mu$ s 程度の対側先行である)。また対側からの神経繊維は明らかに同側の物よりも長い為に、なぜ最適時間差が 0  $\mu$ s になるのか不明であった。

特徴周波数とは最も低い音圧で応答する音周波数の事であり、それぞれの聴覚路の神経細胞は特定の特徴周波数を持っている。特徴周波数は、内耳のどの部位の有毛細胞から主に音の情報を受け取っているかを示している。また、それぞれの有毛細胞から音の情報を受け取った聴神経線維は、蝸牛器官の物理的特性により、刺激を行う音周波数と音圧を変化させると発火するタイミングが変化する事が知られている。特徴周波数より低い音の場合は音圧を上げるに従い発火するタイミングが遅くなり、逆に特徴周波数より高い音の場合は音圧を上げると発火するタイミングが早くなる。この性質を利用して NL に入力する左右の特徴周波数を比較した。

麻酔下のニワトリで微小電極を用い、NL から電気記録を取り、左右の耳に様々な音周波数と音圧の音を与えた。その結果、NL に入力する特徴周波数は左右で異なっている事が明らかになった。計測された同側の特徴周波数は対側ものよりも低い傾向があり、その特徴周波数の差は NL の最適時間差と関係していた。最適時間差が小さい (~ 0  $\mu$ s) NL の神経細胞ほど左右の特徴周波数の差は大きい傾向があった。また、高い特徴周波数帯の神経細胞ほど差の絶対値は大きい傾向があった(図3)。

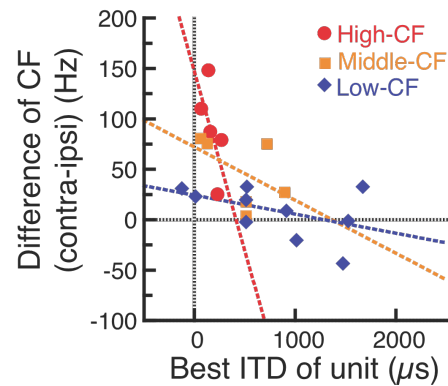


図3：記録した個々の NL の神経細胞の特徴周波数差(縦軸、対側-同側)と最適時間差(横軸)の関係。CF:特徴周波数。

これらの一連の結果から、NL の左右の時間差の計算には、この特徴周波数の違いを利用している事が考えられた。同じ音周波数の刺激を受けた場合、特徴周波数が低い神経細胞ほど内耳の奥に位置する有毛細胞から情報を受けるので、興奮するタイミングが遅れる。すなわち、最適時間差が 0  $\mu$ s 程度の NL の神経細胞は、同側の特徴周波数は対側よりも低いので、同側からの入力をやや遅れて受け取っている。それにより、同側よりも長い神経線維で伝えられる対側からの入力と同側の神経線維からの入力のタイミングが一致し、最適時間差が 0  $\mu$ s となると考えられる。一方で、最適時間差が大きい NL の神経細胞では、特徴周波数が左右でほぼ同じであり、対側からの遅延回路を経由した時間差がそのまま最適時間差として NL の神経制帽で検出している事が解った(図4)。

このように蝸牛器官内で生じる時間差も利用することで、神経繊維で形成される遅延回路以上の最適時間差を検出できている事が明らかになった。

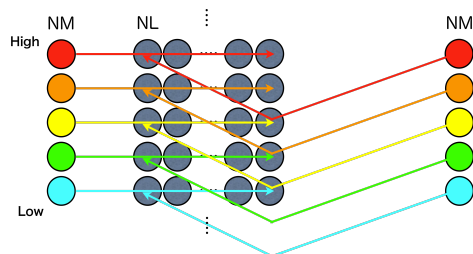


図4：NM から NL への投射モデル

NL の神経細胞(灰色丸)は同側の NM(左)と対側の NM(右)から入力(矢印)を受けている。色の違いは NM の特徴周波数の違いを示している(赤ほど高い特徴周波数を示す)。内側の NL(右寄り、最適時間差 = 0  $\mu$ s)は対側よりも低い同側の特徴周波数の入力を受ける。一方で、外側の NL の神経細胞(左寄りの灰色)は両側でほぼ同じ特徴周波数の入力を受ける。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

福井巖、大森治紀

音源定位の神経回路と計算機種ミレーション

日本神経科学学会大会、2013年6月20～23日、京都

福井巖、大森治紀

時間差の検出と計算機シミュレーション

日本生理学会大会、2013年3月27～29日、東京

福井巖、大森治紀

Responses to the binaural sound cues in the MLd of chicken - interaural time and level difference

北米神経科学学会大会 Neuroscience 2012、2012年10月13～17日、米国(ニューオーリンズ)

福井巖、大森治紀

ニワトリ下丘の音源地図～音圧差情報と時間差情報

日本神経科学学会大会、2012年9月18～21日、名古屋

〔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：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔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

(2)研究分担者

(3)連携研究者