

時間変化する音の脳内表象の解明

研究代表者：伊藤 哲史（医学系部門・助教）

共同研究者：村瀬 一之（工学系部門・教授）

概 要	
	新世代補装具 BMI が近年注目を集めているが、聴覚 BMI で意味のある音を脳内に再生させることはできていない。言語音のような時間的に変化する複雑な音が脳内でどのように表象されているのかについて不明であるのがその一因である。本研究は複雑音情報処理で重要な働きを持つ中脳下丘での音情報表象を細胞レベルとネットワークレベルの両者で明らかにするのが目的である。単一細胞レベルでの音情報表現を調べたところ、大型抑制性細胞は掃引 FM 音に対し強い応答性を示した一方、小型抑制性細胞は周期 FM 音によく応答した。電位イメージングを用い、下丘皮質と下丘中心核の相互連絡を調べたところ、両者の活動が強め合う領域の周りに弱め合う領域が配置しており、下丘皮質と中心核との間に情報の統合が行われ、統合の様式は下丘内の相対位置関係に依存することが明らかとなった。以上から、下丘には細胞種による情報表現と、細胞の空間配置による情報表現の両者が混合することが示唆される。
関連キーワード	聴覚、神経回路、形態学、機能イメージング

研究の背景および目的

近年、失われた身体の機能を代償する補装具を神経活動によって制御する技術、Brain-Machine Interface (BMI)の研究が盛んになりつつある。言語音のような時間的に変化する複雑な音が脳内でどのように表象されているのかについては殆どわかっておらず、このため聴覚 BMI で意味のある音を脳内に再生させることはできていない。本研究は BMI によって脳内に言語音を自然に再生させるために必要な条件を調べるのが目的である。

音は蝸牛で電気信号に変換された後、脳幹のさまざまな神経核で並列処理され、様々な音の特徴（音の高さ、タイミング、空間情報など）が抽出される。音認知とは、これらの特徴を結びつける働きと言い換えることができ、解剖学的には抽出を行う神経核からの入力の収束と対応付けることができる。脳内で最初に情報が収束する領域は中脳に存在する下丘であり、下丘は音認知に必須の領域である。しかしながら、下丘の局所神経回路が複雑であることから、言語音のような複雑な音がどのような細胞種によって、どのように空間的に表現されているのか、詳細は不明である。

申請者はこれまで、細胞種の分類[2, 8]、組織構築[9]、単一細胞レベルの神経回路解析[1-3, 5, 7]、単一細胞解像度の機能イメージング[6]、神経回路の進化[1, 2, 4]、といった多岐にわたる切り口から下丘の神経回路の構築やその機能について解析を行ってきた。また、生体でのリアルタイム顕微鏡技術の開発、データ自動処理といった本研究の遂

行に有用な技術開発を平行して行ってきた。

これらの研究によって、哺乳類や鳥類の下丘に存在する大型抑制性ニューロンにさまざまな音の特徴抽出に関わる神経核からの入力が収束することが明らかになり、大型抑制性細胞が複雑音に対する選好性を有することが示唆された。つまり、下丘内には大域的な複雑音に対する地図表現があるだけでなく、大型抑制性ニューロンや小型抑制性ニューロンのような細胞種特異的な音情報表現があることが強く示唆される。そこで、細胞種やその空間配置を軸として、下丘内情報表現（とりわけ、音情報の空間表現、すなわち機能地図）の詳細を明らかにすることが本研究の目標である。これが明らかになれば、近年発展の著しい光遺伝学による細胞種特異的な神経刺激と組み合わせることで、脳内に言語音のような複雑音の知覚を生み出すことができると期待され、神経科学のみならず医用工学分野へのインパクトは大きい。

実験 1 では、下丘神経回路を構成する大型抑制性細胞など 3 種類の細胞の音への応答性を作り出す基盤を調べるため、単一細胞レベルでの追求を行う。これによって細胞の種類も考慮に入れた粗い機能地図を解明することが可能であると考えている。実験 2 では、より詳細な機能構築を明らかにするため、種々の機能イメージング技法と神経形態学実験を組み合わせる。高速イメージングが可能な電位イメージング法を用いて、下丘の神経線維の配線や、機能構築の詳細について検討する。

研究の内容および成果

実験 1: 下丘単一ニューロンの時間変化する複雑音への応答性

下丘中心核 61 個の細胞について、音刺激応答性を確認した後に色素を電位泳動し、免疫組織化学によって大型抑制性、小型抑制性、興奮性細胞の 3 種類に同定することに成功した。大型抑制性細胞は 12 個、小型抑制性細胞は 4 個、興奮性細胞は 45 個であった。細胞の樹上突起形態を調べたところ、興奮性細胞は下丘の周波数構築と対応して平板な樹上突起形態を有しており、単一周波数への応答に適していると考えられた一方、抑制性細胞は周波数構築をまたぐ形で樹状突起を伸ばしていた。このことから、抑制性細胞は周波数が変化する、FM 音に対して選択性を有することが示唆された。実際、小型抑制性細胞は正弦波で変調した正弦 FM 音の変調の周期性によく追従して応答することが可能であった。一方、大型抑制性細胞の過半数は掃引 FM 音に対して選好性を有していた。聴覚の特殊化が進んでいないと考えられるラット

でこのような結果を得たことは、FM 音に対する選択性を作り出す神経回路が哺乳類一般の下丘に存在することを示唆している。

実験 2: 機能イメージングによる下丘神経回路機能構築の解明

急性スライスに電気刺激を行い、刺激に対する神経回路の応答を電位イメージングによって可視化した。さらに、この形態学的基盤を同時に明らかにするべく、刺激ガラス電極に蛍光色素 tetramethylrhodamine-cadaverine (TMR-c) を充填し、下丘皮質と下丘中心核を電気刺激し、刺激した細胞を TMR-c で染色することで、下級皮質と中心核の間に解剖学的な相互連絡が存在することが判明した。さらに、下丘皮質と下丘中心核を同時刺激したところ、両者の活動が強め合う領域の周りに弱め合う領域が配置しており、下丘皮質と中心核との間に情報の統合が行われ、統合の様式は下丘内の相対位置関係に依存することが明らかとなった。

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

2016 年度の発表論文は以下の通り

[1] *Saito T, *Ito T, Ito Y, Manabe Y, Sano K Relationship between gustatory function and average number of taste buds per fungiform papilla measured by confocal laser scanning microscopy in humans. **European journal of oral sciences** 125(1) 44-48 2017 * co-1st author

[2] *Saito T, *Ito T, Ito Y, Yamada T, Okamoto M, Manabe Y Gustatory Dysfunction and Decreased Number of Fungiform Taste Buds in Patients With Chronic Otitis Media With Cholesteatoma. **The Annals of otology, rhinology, and laryngology** 125(9) 704-709 2016 * co-1st author
2016 年度の学会発表は以下の通り

・国際・ポスター

C. CHEN, M. CHENG, T. ITO, M. ONO, S. SONG. Cell type specific connectivity and function in auditory midbrain. 北米神経科学学会 2016 年 11 月 12-16 日 サンディエゴ

・国内・全国・口頭発表

伊藤哲史 下丘ニューロンの音応答性と形態との関連 日本音響学会 聴覚研究会 2016 年 5 月 19 日 豊橋技術科学大学

伊藤哲史 音の時間分析に必要な内部時間指標の生成機構と地図表現の解明 新学術領域・「こころの時間学」 2016 年 7 月 10 日 札幌

・国内・全国・ポスター

鈴木 恒也, 伊藤 哲史, 池田 弘, 村瀬 一之 前部帯状回における痛みの情動的側面と痛覚過敏への HCN チャネルの関与 日本神経科学学会 2016 年 7 月 21 日 横浜

伊藤哲史 音の時間分析に必要な内部時間指標の生成機構と地図表現の解明 新学術領域・「こころ

の時間学」 2016 年 7 月 10 日 札幌

伊藤哲史 音の時間情報を符号化する下丘細胞の形態学的特徴 新学術領域・「こころの時間学」

2016 年 12 月 22 日 東京

伊藤哲史 下丘ニューロンへの興奮性入力の間隔分布及び生理学的特性との関連 日本解剖学会全国学術集会 2017 年 3 月 長崎

・国内・地方・口頭発表

伊藤哲史 中脳における音情報の表現様式について 日本解剖学会 中部地方会 2016 年 10 月 8 日 松本

「特記事項」

工学部卒業論文指導 1 件、修士論文指導 3 件、博士論文指導 1 件。

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

助成組織・助成制度・種目・期間・研究課題・代表/分担・採否・採択金額など

科研費・基盤 (C) 代表 「かたちから探る聴覚情報表現」採択 2016-2019 年度 380 万円

科研費・新学術 (公募) 代表 「音の時間分析に必要な内部時間指標の生成機構と地図表現の解明」採択 2016-2017 年度 570 万円

科研費・基盤 (C) 分担 「光遺伝学を応用した下丘聴覚神経路の音情報処理回路の解析」「リアノン受容体による、新規な神経細胞自発発火パターン調節機構の統合的解明」採択 2016-2019 年度 科研費・新学術 (公募) 代表 「コウモリのこだま測距の神経回路とナビゲーション神経回路のクロストーク」申請中 2017-2018 年度

科研費・基盤 (B) 分担 「聴覚特性に基づく明瞭音声の客観指標と音声聴覚支援手法の開発」申請中 2017-2019 年度