

研究題目	音で生じる協調的な神経集団活動とそのメカニズム:次世代人工聴覚の開発へ向けて	報告書作成者	坂田秀三
研究従事者	坂田秀三		
研究目的	<p>現在、10万人以上の聴覚障害者が人工内耳の恩恵を受けているが、その恩恵を受けられない障害者もおられる。その方たちの生活の質向上には、「聞こえ」のより深い理解と、さらには新たな人工聴覚の開発なども急務である。「聞こえ」は、空気などの物理的な振動が内耳で神経パルスに変換され、その変換された情報が脳で処理され「聞こえ」につながっている。人工内耳では、直接電気パルスを蝸牛に与えることで、神経パルスを生成し聞こえの回復を図る。そして、それらの情報は内耳の蝸牛からいくつかの神経核を經由し、大脳新皮質の聴覚野で処理され聞こえにつながる。では、音の情報は脳新皮質でどのように処理されるのだろうか？この研究は、聴覚野の神経回路がどのように協調的に働か調べることによって、聞こえをより深く理解していこうとする研究である。</p> <p>これまでの研究から、蝸牛ですでに見られる音の周波数に対応するマップ(トノピー)が一次聴覚野にも存在することが知られており、似た反応性を持つ神経細胞が縦方向に並ぶ「皮質コラム」の存在が示唆されてきた。その皮質コラムの概念は、哺乳類大脳新皮質の動作原理を理解する上でも重要である。一方、聴覚野を含む大脳新皮質は、多様な神経細胞たちが複雑なネットワークを形成している。しかし、6層から成る大脳新皮質で、一つの皮質コラムを形成する神経集団は同じ情報を冗長に処理しているだけなのだろうか？各層の神経細胞は、解剖、電気生理学的特性、遺伝子発現という点で多様な細胞から構成されており、入力も出力先も異なる細胞たちが同じ情報を処理しているとは考えにくい。</p> <p>一方、音の情報が入力されていなくても、聴覚野は常に活発に・自発的に活動をしている。その「自発活動」は近年神経科学の様々な分野から注目されており、正常な脳機能だけでなく、脳の発達、さらにはその自発活動の異常と脳機能の異常が深く関連していることもわかってきた。また、聴覚野などの感覚野では、感覚刺激によって生じる神経集団の活動は、実はその自発活動と区別することが難しいとする研究成果が近年発表されている。では、脳はどのようにして音の情報と自身で生み出した自発活動とを区別するのだろうか？</p> <p>また、当たり前だが、「聞こえ」は起きている時にしか生じない。脳は(ノンレム)睡眠中と覚醒中に異なる脳波が観察されることが知られているが、そのような異なる脳の状態の時、聴覚野の多様な神経細胞は普段どのように活動しているのだろうか？</p> <p>そこで本研究では、ラットをモデル生物としながら全層の神経集団の活動を大規模に計測し、さらに、神経細胞の解剖学的な情報を得ながら、次の3つの問題に取り組みながら音によって生じる協調的な神経集団活動の解明を目指した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 聴覚情報処理と大脳新皮質の層構造の関係</li> <li>2) 聴覚誘発活動と自発活動の類似性と差異性</li> <li>3) 脳状態と細胞の種類によって異なる活動特性</li> </ol>		

## 研究内容

近年、様々な実験技術が開発されている中で、大脳新皮質の全層から神経集団活動を同時に大規模に計測できる方法は、「シリコンプローブ」と呼ばれるシリコン製多点電極を用いた電気生理学的な方法論が最も有力である。本研究ではそのシリコンプローブを用いて、一次聴覚野全層から神経集団を計測した。一方、このシリコンプローブも含め、従来の電気生理学的な方法論では、計測した細胞が実際脳のどこのどのような細胞なのか同定するのは難しい。そこで本研究では傍細胞記録法(juxtacellular recording)と呼ばれる方法論も組み合わせ、記録した細胞の形態を同定しながら、どの層の細胞か決定した。

音は周波数と時間的な構造が重要な要素である。そこで、各要素に対する神経応答をより単純化して調べるために、純音とクリック音列の二種類の刺激を麻酔下あるいは覚醒中のラットに聞かせ、その時の聴覚応答、そして無音時の自発的な神経活動を計測した。そして、以下の三つの問題に取り組んだ。

## 1) 聴覚情報処理と大脳新皮質の層構造の関係

一次聴覚野全層から神経集団活動を大規模に計測し、さらに各層の錐体細胞を同定しながら、各層は聴覚刺激に対してどのような応答をするか系統的に調べた。

## 2) 聴覚誘発活動と自発活動の類似性と差異性

一次聴覚野全層から神経集団活動を大規模に計測し、さらに各層の錐体細胞を同定しながら、聴覚応答と自発活動を神経集団レベルで比較し、脳は集団活動の何を手がかりにしながら聴覚応答と自発活動を区別しているか検討した。

## 3) 脳状態と細胞の種類によって異なる活動特性

古くから脳状態は「活性化状態」と「不活性化状態」に分けられてきた。前者は覚醒中やレム睡眠中に見られ、後者はノンレム睡眠中や麻酔中に現れる脳の状態である。ここでは、その二つの脳状態によって、多様な細胞種がどのようにその自発活動を変化させ、感覚応答に備えるのか検討した。

研究概要報告書

( 3 / 3 )

<p>研究のポイント</p>	<p>音によって生じる協調的な神経集団活動を明らかにするために、ラット一次聴覚野をモデルとし、神経集団の活動を大規模計測した。そして、聴覚応答と自発活動を計測し、次の3つの問題に取り組んだ。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 聴覚応答の層構造</li> <li>2. 聴覚応答と自発活動の類似性と差異性</li> <li>3. 脳状態依存のかつ細胞種特異的な神経活動</li> </ol> <p>その結果、層、神経イベント、脳状態に依存する神経集団の協調的な活動を見出した。</p>
<p>研究結果</p>	<p>1) 各層の錐体細胞は異なる情報表現の戦略を採用していることを明らかにした。特に2/3層の錐体細胞は「疎」に、5層の錐体細胞は「密」に活動しながら、聴覚情報を処理することを明らかにした(図1と2)。2) 細胞種によって異なる情報表現戦略は、自発活動の時も共通していることがわかった(図3)。3) 聴覚応答は視床からの入力を強く受けている層から活動が伝播し、自発活動は深層から浅層へ向けて活動が伝播することがわかった(図1と4)。4) 聴覚応答は皮質コラム間をより高速に伝播し、自発活動は聴覚応答より遅いことがわかった(図1)。5) 覚醒状態でみられる「活性化状態」では、「不活性化状態」の時と比べ、浅層の細胞の活動はむしろ抑えられ、5層錐体細胞で活動度が上昇することがわかった。</p>
<p>今後の課題</p>	<p>「聞こえ」は大脳新皮質の活動だけではなく、他の神経核との協調によって生じるはずである。今後は、本研究で行った聴覚野から他の神経核、例えば新しい人工聴覚の開発のターゲットとして注目されている下丘に研究対象を広げていくことによって、聞こえを神経回路レベルでより深く理解していく必要がある。さらに、本研究で見出した現象がどのようなメカニズムによって生じ、聴覚に基づいた判断や行動などにどのように結びつくのか明らかにしていく必要がある。そのためには、認知課題を遂行している動物からの神経集団活動などを進めていく必要があるだろう。また、本研究で用いたげっ歯類は、分子生物学などの様々な実験ツールを応用することも可能であるため、多次元的なアプローチによって聞こえのより深い理解を目指していく必要があるだろう。</p>

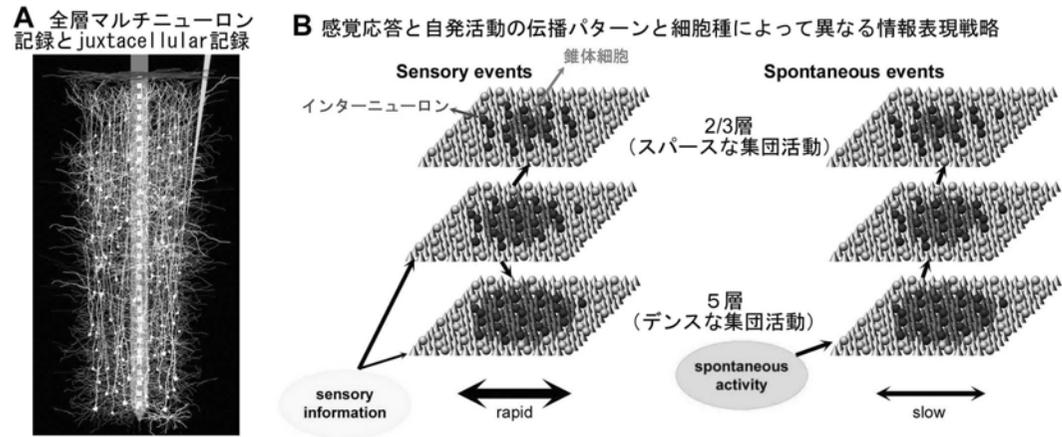


図1. 聴覚野における感覚応答と自発活動の層構造

本研究の成果を模式的にまとめた図。

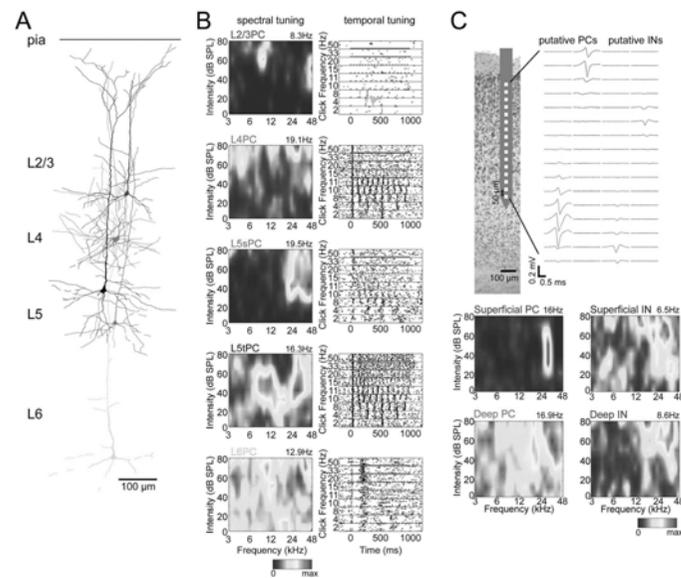


図2 細胞種特異的な聴覚情報表現

A.形態を同定した錐体細胞の例。

B.聴覚応答の例

C.シリコンプローブ計測による細胞種の分類とその聴覚応答

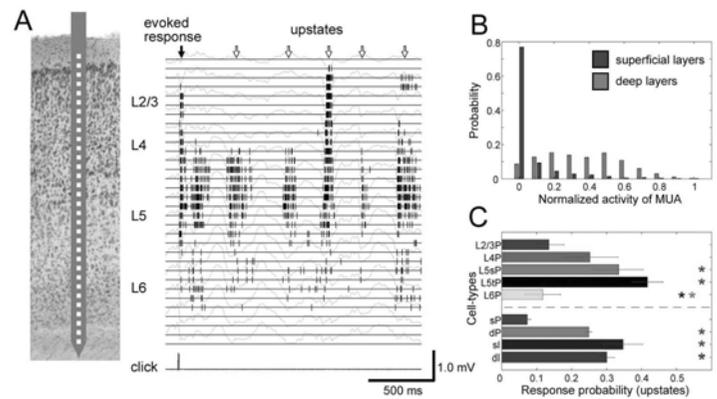


図3. 感覚応答と自発活動の類似性

- A. 感覚応答と自発活動の例
- B. 浅層と深層の活動統計
- C. 細胞種によって異なる自発活動中の活動確率
- D. 感覚応答と自発活動の類似性

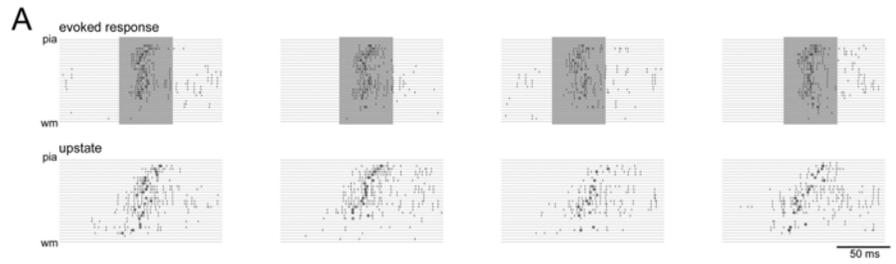
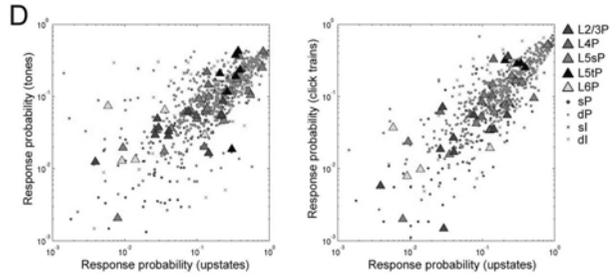
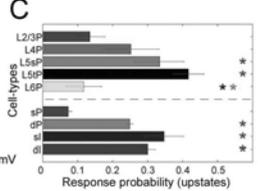
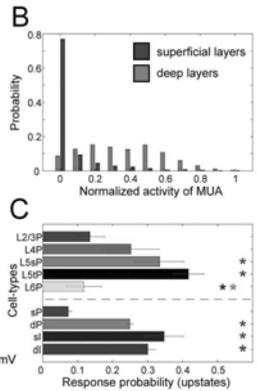
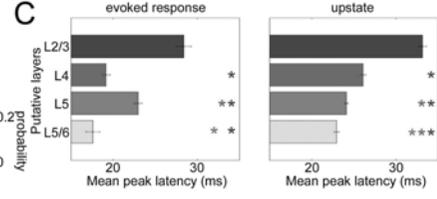
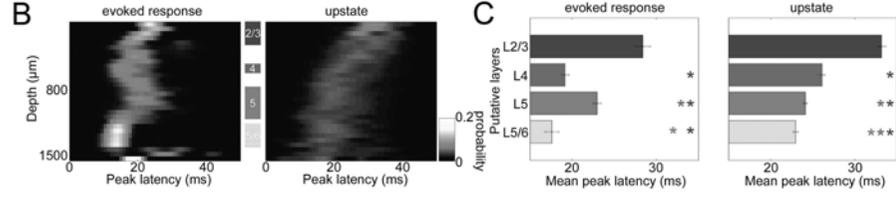


図4. 感覚応答と自発活動の差異性

- A. 感覚応答と自発活動の例
- B. 感覚応答と自発活動の伝播様式
- C. 層と神経イベントによって異なる反応潜時



(注: フローチャート図, ブロック図, 構成図, 写真, データ表, グラフ等 研究内容の補足説明にご使用下さい。)