

平成 30 年 10 月 10 日
新 潟 大 学

《音の情報を大脳に運ぶ経路の詳細が明らかに》 ー解剖学の教科書に描かれた聴覚伝導路の大改訂ー

大脳聴覚野が活動することで私達は音を認知出来るため、その聴覚野へどのように音が届けられるかを知ることは重要です。新潟大学脳研究所システム脳生理学分野の塚野浩明助教を中心とする研究グループは、音の情報を大脳の高次聴覚野に伝える新しい経路を発見しました。音の情報を耳から脳に伝える経路（聴覚伝導路）はこれまで一本道で大脳に到達すると考えられてきましたが、実は大脳に入る一つ手前のモザイク状に発達した神経核で立体的に分岐し、その一つ一つが高度に発達した聴覚野の各領域に入ることが分かりました。本研究結果は、解剖学の教科書に描かれる聴覚伝導路の概念を大きく変えるものです。また、コウモリのようにエコーケーションする動物だけでなくマウスのような一般的な齧歯類も精緻な大脳聴覚野を持つことを示すものです。

【本研究成果のポイント】

- 耳から入った音情報を脳に運ぶ経路（聴覚伝導路）は一次聴覚野に到達するが、その先の高次聴覚野に音情報がどう伝わるのかは明らかでなかった。
- 教科書的な考えと異なり、聴覚伝導路は、大脳聴覚野の一つ手前のモザイク状に発達した神経核で立体的に分岐していることが分かった。そして分岐した経路が二次聴覚野を含む各領域に直接行っていることが分かった。
- この新しく発見された経路の解剖構造は、二次聴覚野の高次情報処理に強く影響すると考えられる。

I. 研究の背景

私たちは音を通じてさまざまな外界の状況を認知しています。例えば、電話の相手が誰なのか声だけで判別出来たり、後ろから車が近付いてきたことを知ることが出来ます。このような聴覚の認知は、高度な情報処理をする大脳皮質の中の、音を担当する聴覚野が活動することで可能になります。

音の基本的な要素は周波数（高さ）です。音が耳に入り鼓膜を振動させると、耳の蝸牛（か

ぎゅう)の基底板が振動します。音の周波数が低いほど奥の基底板が、周波数が高いほど手前の基底板がよく振動します(図 1A)。このように、音の「高さ」は生体内では「場所」の情報に変換されています。この、低音—高音の情報が 1 本の場所の情報に置き変わった構造をトノトピー^[1]と呼びます。また、耳に入った音の情報を大脳聴覚野に伝える脳内経路を聴覚伝導路(ちようかくでんどうろ)と呼びます。教科書的には、聴覚伝導路は、脳幹や中脳のさまざまな神経核を通り、最終的に視床の内側膝状体_腹側核(ないそくしつじょうたい_ふくそくかく、MGv)を経由して大脳聴覚野に到達します(図 1A)。一本道の聴覚伝導路を登って行く間ずっとトノトピーが保たれるため、トノトピーは各神経核に 1 本ずつ表現されていると考えられています。

大脳聴覚野は、単一の領域でなく、複数の小領域から構成されています。その中でも、一次聴覚野と呼ばれる領域が聴覚伝導路の終着点とされています(図 1A)。このような聴覚伝導路の図は解剖学の教科書にも載っていますが、数十年間もの間その構造は大きく改訂されずにいました。しかし、大脳聴覚野には、一次聴覚野よりもっと複雑な、例えば声などの音进行处理する領域の候補と考えられる二次聴覚野が存在します(図 1B)。二次聴覚野にもトノトピーが存在します。つまり、二次聴覚野も音の高さの情報を反映しているわけですが、それが具体的にどのように伝わっているのかよく分かっていません。常識的には、一次聴覚野から二次聴覚野へ音の情報を伝える経路が唯一の経路と考えられていますが、それを裏付ける明確な証拠もまだほとんど報告されていません。つまり、聴覚伝導路が直接行かないとされるその先の二次聴覚野に、音の高さの情報がどのように届けられているのかきちんと答えられていない状況した。本研究グループはマウスを用いてこの疑問に答えようとしていました。

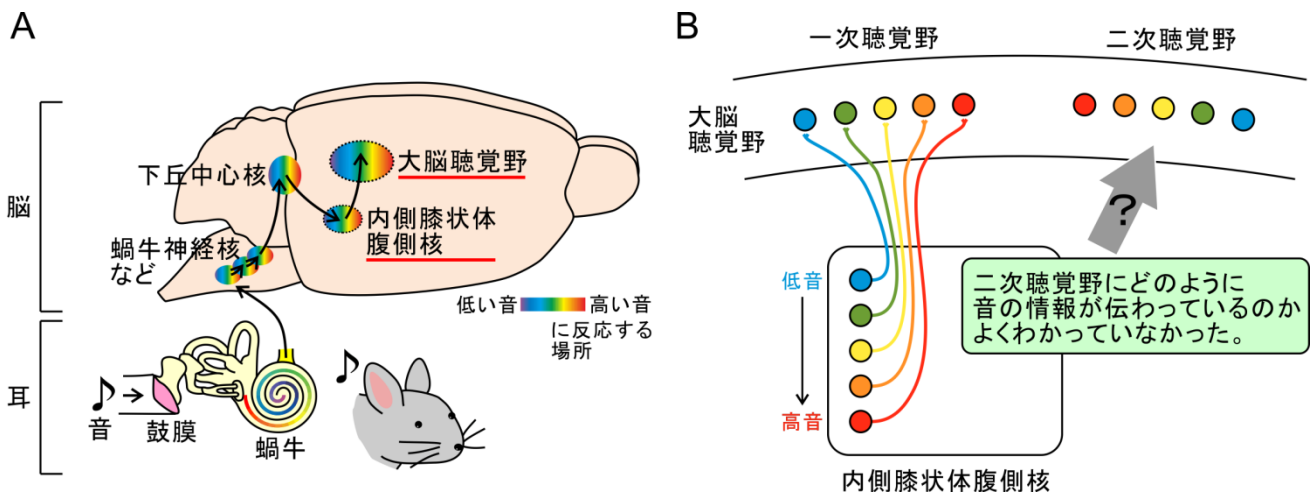


図 1、音を大脳皮質聴覚野に伝える聴覚伝導路

(A) 聴覚伝導路の全体像。蝸牛の基底板の振動は電気信号に変換された後、音の情報は聴覚伝導路を通して脳の中を進んでいく。途中、蝸牛神経核、上オリーブ核、下丘中心核、内側膝状体腹側核などの神経核を経由し、最終的に大脳聴覚野に音情報が到達する。蝸牛で出来たトノトピーは、脳を伝っていく中でずっと保存されている。

(B) 内側膝状体腹側核(MGv)から大脳聴覚野への神経投射。MGvでは、各周波数にチューンされた細胞が低音から高音まで並んでいる。MGvの細胞は、その関係を保ったまま一次聴覚野へ投射^[2]する。二次聴覚野の神経細胞も低音から高音へと並んでいるが、二次聴覚野の神経細胞がどのように音の高さの情報を受け取るのかよく分かっていなかった。

II. 研究の概要と成果

本研究グループの過去の研究で、MGv の中でやや前側にある神経細胞が一次聴覚野に投射していることを見出していました（図 1B）。しかし、MGv の中で後ろ側の神経細胞がどこに投射しているのかが不明のままでした。そこで本研究グループは、MGv の後ろ側の神経細胞が二次聴覚野に投射しているのではないかと考え、その可能性を検証しました。

聴覚伝導路を可視化するためには、逆行性神経トレーサー^[3]を聴覚野に注入する必要があります。逆行性神経トレーサーを脳に注入すると、注入した場所に投射している細胞を染めることが出来ます。本研究グループは、二次聴覚野のトノトピーに沿って、青・緑・赤の 3 色の逆行性トレーサーを図 2A のように微量注入しました。すると、MGv の後ろ側の多数の神経細胞が染まって来ました（図 2B, C）。このことは、MGv の後ろ側に存在する神経細胞が、直接二次聴覚野に繋がっていることを示しています。それだけでなく、青・緑・赤に染まった神経細胞は MGv の下から上にかけて順番に配置していることも分かりました（図 2B）。このことは、MGv の後ろ側は、下から上に向かって低音-高音が表現されていることを示唆しています。

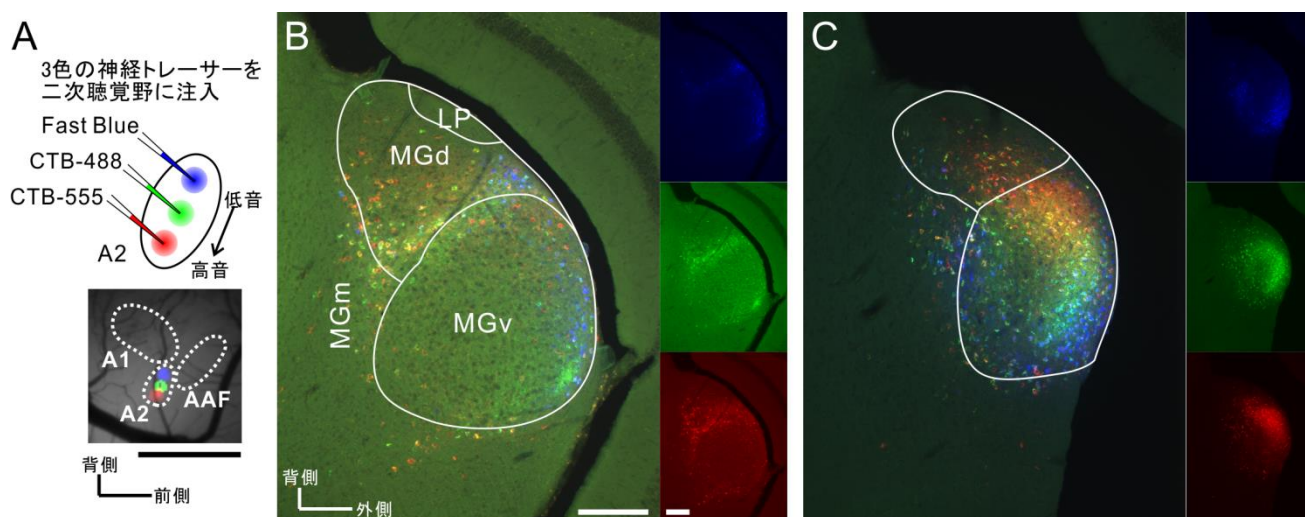


図 2、新たに発見された二次聴覚野に投射する MGv の細胞。

(A) 神経トレーサー注入方法。3 色の逆行性トレーサー（Fast Blue, CTB-488, CTB-555）を二次聴覚野の低音領域から高音領域に注入することで、二次聴覚野に投射する神経細胞を染色する。A1 は一次聴覚野の略語、A2 は二次聴覚野の略語。

(B) 神経トレーサーを注入した後の MGv の前側の図。MGv の中の前側の部分には、神経トレーサーで染色される細胞がほとんどない。左の大きな図は、右の 3 色の画像を重ね合わせたもの。

(C) 神経トレーサーを注入した後の MGv の後ろ側の図。MGv の中の後ろ側の部分には、神経トレーサーで染色された神経細胞が多数存在していることが分かる。さらに、下から上の方向に、青・緑・赤のグラデーションが見える。

新しい経路が解剖学的に発見されましたが、この経路が実際に音の情報を運んでいるか確認する必要があります。これまでの常識では、音の情報は一次聴覚野に入ってから二次聴覚野へ送られており、それが唯一の経路だと考えられています。本研究グループは、二次聴覚野以外的大脑聴覚野を全て吸引し取り去る実験を行いました（図 3A）。この状態では一次聴覚野が存在しないため、二次聴覚野は MGv の後ろ側から音の情報を受け取るしかありません。この状態でも、マウスに音を聞かせると二次聴覚野ははっきりとしたトノトピーを示すことが分かりました（図 3B）。このことから、MGv の後ろ側から二次聴覚野に直接入力する経路が音の高さの情報を伝えていることが確認されました（図 3C）。

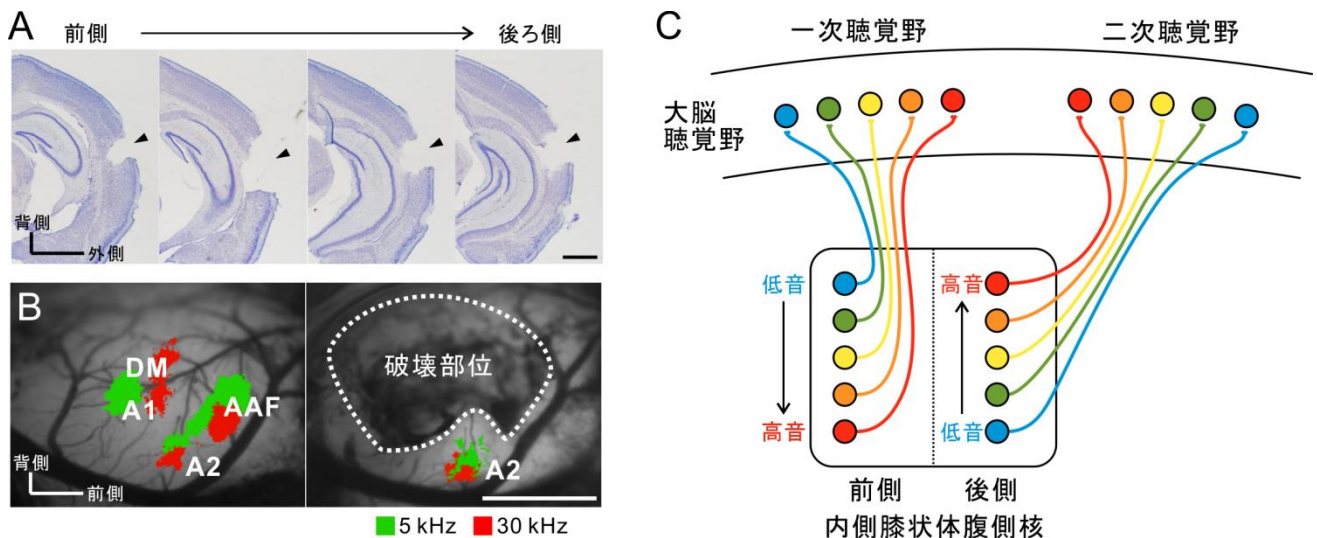


図 3、音の情報を MGv から二次聴覚野に運ぶ新しい経路。

（A）二次聴覚野以外的大脑聴覚野を吸引した後の脳の断面図。矢頭で示した部分の脳が吸引されて除去された場所。

（B）二次聴覚野以外的大脑聴覚野を吸引した前後の二次聴覚野のトノトピー。A2 以外の聴覚野がなくなっても、二次聴覚野はトノトピーを示す。A1 は一次聴覚野の略語、A2 は二次聴覚野の略語。

（C）二次聴覚野へ音の高さの情報を運ぶ新しい経路の説明図。一次聴覚野へ投射する細胞は MGv の前側にあり、低音から高音にチューンされた細胞が上から下の方向に並んでいる。一方、二次聴覚野へ投射する細胞は MGv の後ろ側にあり、低音から高音にチューンされた細胞が下から上の方向に並んでいる。



一次聴覚野と二次聴覚野に逆行性トレーサーを注入しているうちに、本研究グループは染まる MGv 細胞の位置のばらつきに差があることに気づきました。前述したように、一次聴覚野に逆行性トレーサーを注入すると MGv の前側にある神経細胞が染まってきますが、それらはあまり広がらず局所的に固まっています（図 4）。したがって、低周波領域と高周波領域に投射する神経細胞はきれいに分離しています。一方、二次聴覚野に注入すると、MGv の後ろ側の神経細胞が染まりますが、それらはとても広い範囲に広がり、低周波領域と高周波領域に投射する神経細胞は混ざり合っています。このことは、二次聴覚野は MGv の広い範囲から情報を受けていることを示しています。

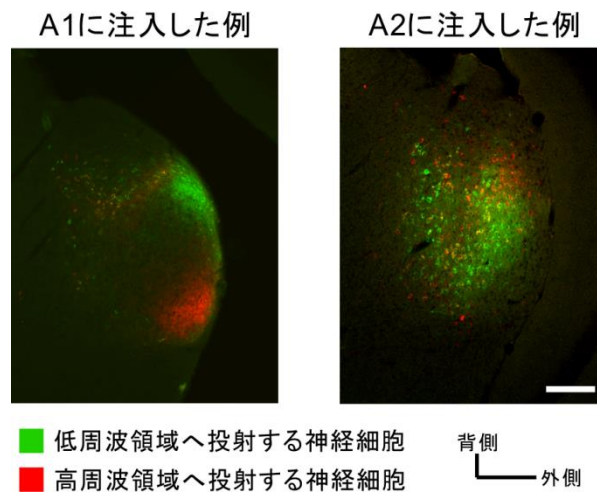


図 4、一次聴覚野と二次聴覚野に投射する MGv 細胞の分布の違い。一次聴覚野と二次聴覚野の低周波領域と高周波領域に逆行性トレーサーを注入した。一次聴覚野に投射する MGv の細胞は、局所的にまとまって存在しているのに対し、二次聴覚野に投射する MGv の細胞は、広い範囲に分布しており、低周波領域と高周波領域に投射する細胞が混ざり合っていることが分かる。

聴覚野の細胞は特定の高さの音にチューンされています。しかし、特定の高さの音にしか反応しない「チューニングが良い細胞」と、さまざまな高さの音に反応する「チューニングが悪い細胞」があります。もし二次聴覚野が MGv の広い範囲から情報を受け取っているならば、二次聴覚野で MGv から投射を受ける層（3b/4 層）^[4]の細胞はチューニングが悪く、トノトピーの構造も乱れているのではないかと考えました。そこで二光子イメージング^[5]を行い、一次聴覚野と二次聴覚野の 3b/4 層の神経細胞のチューニングとトノトピーの評価を行いました（図 5）。すると、一次聴覚野の細胞は、特定の高さの音に反応する傾向があるのに対し、二次聴覚野の細胞は幅広い周波数範囲の音にも反応してしまうことが分かりました（図 5B）。さらに、一次聴覚野のトノトピーは比較的きれいで細胞が低音から高音に順番に並んでいるのに対し、二次聴覚野ではトノトピーはあるものの、とても乱雑な細胞の配置であることが分かりました（図 5C）。このことから、MGv から大脳聴覚野に音情報を送る経路の構造の違いが、一次聴覚野と二次聴覚野の神経細胞のチューニングをある程度決めていることが推測されます。

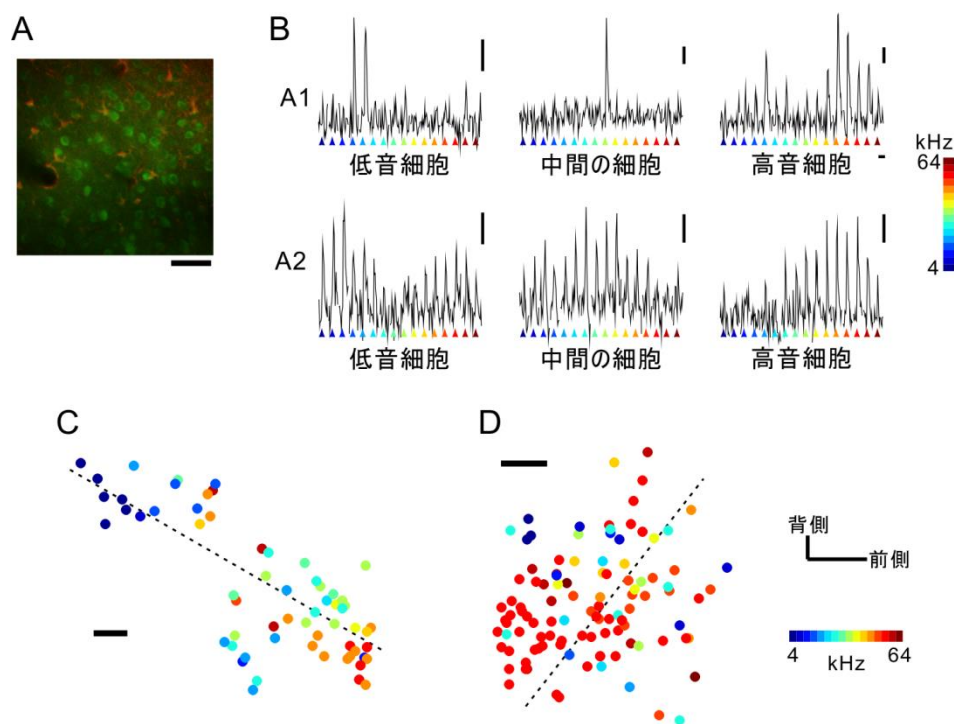


図 5、3b/4 層における聴覚野細胞のチューニングとトノトピー構造の違い。

（A）神経活動を二光子イメージングで観察するためにカルシウム指示薬 Cal-520^[6]で染色した聴覚野細胞（緑）。

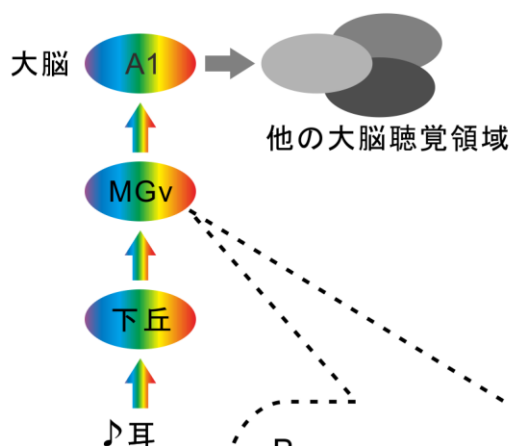
（B）一次聴覚野と二次聴覚野のチューニングの違い。低音から高音まで幅広い音を聞かせると、一次聴覚野の細胞は比較的特定の高さの音に応じやすいのに対し、二次聴覚野の細胞はその他の高さの音にも応じてしまうことが分かる。

（C）一次聴覚野のトノトピー。一次聴覚野の細胞は、後ろから前に向かって、低音細胞から高音細胞まで比較的きれいに並んでいる。

（D）二次聴覚野のトノトピー。二次聴覚野の細胞は、上から下に向かってトノトピーがあるものの、低音細胞から高音細胞までが混ざり合っている。

今回の研究では二次聴覚野に焦点を当てた研究を行いました。しかし、大脳聴覚野には少なくとも 6 個の領域があります。本研究グループや他の研究グループの研究結果を総合的に考えると (Takemoto et al., 2014, *J. Comp. Neurol.*; Tsukano et al., 2017, *Front. in Neural Circuits*)、MGv は少なくとも 5 つの区画に分かれているというモザイク状のコンパートメント構造をしていることが分かりました (図 6B)。加えて、それぞれの区画は低音から高音に細胞が順番に並んだトノトピーを反映しながら、それが立体的に複雑に配置されていることが考えられます。さらに、それぞれの区画が大脳のトノトピーを持つ領域に並列に独立して投射していることが分かりました (図 6C)。MGv がこのような構造を持つ以上、MGv は何の音情報をどの聴覚領域に送るかという決定も行っているのかもしれませんが、さらに、MGv の一つ手前の下丘も区画化されている可能性もあります。これらの可能性は、今後の研究対象になると考えられます。しかしながら、少なくとも図 1A で示していたような聴覚伝導路は、かなり単純化されていたものであることが分かりました。

A 従来の聴覚伝導路の理解



C 明らかになって来た聴覚伝導路の姿

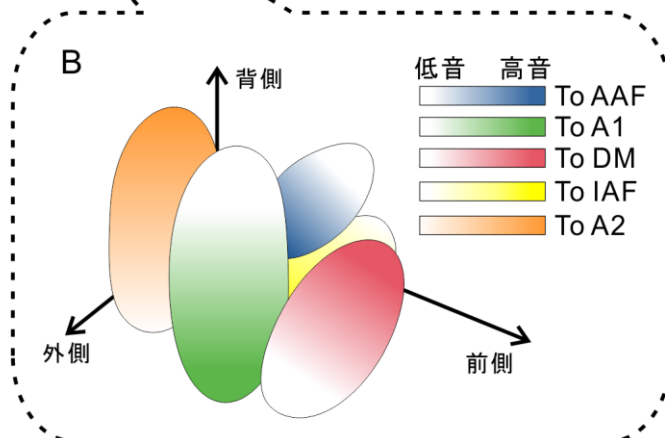
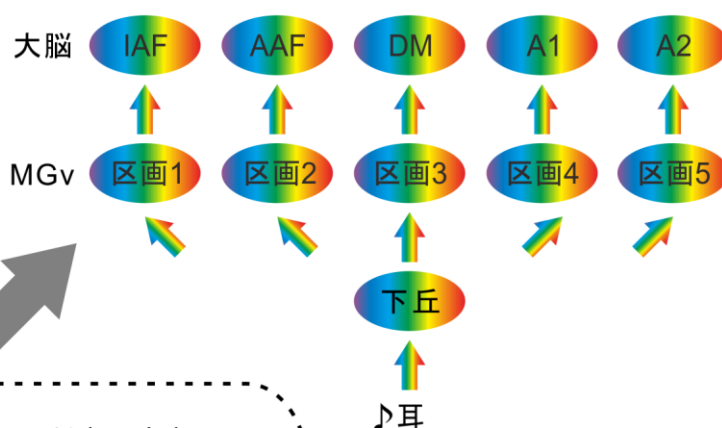


図 6、明らかになってきた新しい聴覚伝導路。

(A) 従来の聴覚伝導路の理解。音の情報が聴覚野に入る際、まず一次聴覚野 (A1) に入り、それから他の大脳領域へ送られるという考え方。

(B) MGv のコンパートメント構造。MGv は複数の区画にモザイク状に分かれており、それぞれの区画が聴覚野に投射先を持っている。

(C) 聴覚伝導路の分岐。少なくとも 5 本の経路が MGv から大脳へ音の情報を送っていると考えられる。聴覚伝導路は視床の MGv で分岐しているのか、それともさらに手前の下丘で既に分岐しているのかは今後の課題である。

Ⅲ. 今後の展開

聴覚伝導路は、解剖学の教科書にも載っている基本的な知識です。基本的な知識であるからこそ、数十年も大きく概念が変わらなかったのかもしれませんが。しかしながら、高次聴覚野は自然界に飛び交う複雑な音を認識するために重要な領域であり、その高次聴覚野へどのように音の情報が届けられているのかは、脳機能を明らかにする上でとても重要なことです。現在の神経科学では、マウスは世界的に標準的なモデル動物の一つとして扱われています。したがって、マウスを用いて大脳聴覚野・聴覚伝導路の機能を一つ一つ解き明かしていくことが重要だと考えます。本研究は、今後行われる多くの聴覚中枢の研究の基盤となることが期待されます。

Ⅳ. 共同研究体制

本研究は、新潟大学脳研究所システム脳生理学分野の塚野浩明助教を中心に、新潟大学脳研究所・新潟大学大学院医歯学総合研究科・鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・NTTコミュニケーション科学基礎研究所との共同研究により行われました。

■ 責任著者

新潟大学脳研究所 システム脳生理学分野
助教 塚野 浩明

■ 共同研究者

新潟大学脳研究所 システム脳生理学分野
教授 澁木 克栄
准教授 菱田 竜一
特任助教（当時） 西尾 奈々
医学部学生（当時） 大賀 慎平

大学院 医歯学総合研究科神経解剖学分野
教授 竹林 浩秀

大学院 医歯学総合研究科耳鼻咽喉科学分野
准教授 高橋 邦行
助教（当時） 窪田 和

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科形態科学分野
准教授 堀江 正男

日本電信電話（株）NTTコミュニケーション科学基礎研究所
研究員 寺島 裕貴

V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、英国オックスフォード大学出版誌『*Cerebral Cortex*』オンライン版に掲載されました。

タイトル: Direct Relay Pathways from Lemniscal Auditory Thalamus to Secondary Auditory Field in Mice

著者: Ohga S, Tsukano H, Horie M, Terashima H, Nishio N, Kubota Y, Takahashi K, Hishida R, Takebayashi H, Shibuki K

doi: 10.1093/cercor/bhy234

本研究は、科学研究費補助金（基盤研究 C、若手研究 B）、住友財団基礎科学研究助成、金原一郎記念医学医療振興財団基礎医学医療研究助成金などの支援を受けて行われました。

VI. 用語解説

[1] トノトピー

低音に反応する細胞から高音に反応する細胞が順番に並んだ構造。

[2] 投射

神経細胞が軸索を伸ばしていること。神経細胞は、他の神経細胞に情報を伝えるために軸索と呼ばれる長い突起を伸ばしている。

[3] 逆行性神経トレーサー

任意の脳領域に投射している神経細胞を可視化するための試薬。逆行性トレーサーは、軸索の末端から細胞内に入り、軸索内を運ばれ神経細胞の細胞体に蓄積する性質がある。

[4] 3b/4 層

大脳聴覚野に音の情報を入力する部位。哺乳類の大脳皮質は層構造になっている。脳の表面に最も近い 1 層から最も深部にある 6 層まで区別され、それぞれ機能が異なるとされる。聴覚野の場合、音の情報が入って来る、すなわち内側膝状体腹側核の神経細胞が投射しているのは 3 層の深部（3b 層）と 4 層とされている。

[5] ニ光子イメージング

ニ光子励起現象を利用した脳活動観察法。奥行き方向の断層性に優れており、大脳皮質の深い部分にある神経細胞の個々の活動を観察することが出来る。

[6] カルシウム指示薬

神経細胞内のカルシウム濃度変化を蛍光変化として捉える試薬。神経細胞やその活動はそのままでは見えない。神経細胞が活動すると大きなカルシウム濃度変化が起こることを利用し、観察したい場所にカルシウム指示薬を注入して細胞を染色した後でニ光子イメージングを行う方法が一般的である。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所システム脳生理学分野

塚野 浩明 助教

E-mail : tsukano-nii@umin.ac.jp