

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 小木 学
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 925 号
学位授与の日付 令和2年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Associative responses to visual shape stimuli in the mouse auditory cortex
(マウス聴覚皮質の視覚形状刺激に対する連想反応)

論文審査委員 主査 教授 日比野 浩
副査 教授 小野寺 理
副査 講師 泉 修司

博士論文の要旨

【背景と目的・結果】

我々は、特徴のある複雑な音（例えば猫の鳴き声）と密接に関連している視覚刺激（例えば猫の顔）を見ると、特徴的な音のさまざまな側面を全体として思い出すことができる。このような視聴覚連想記憶が生じている動物では、視覚刺激の提示によって、連想聴覚応答が聴覚野で生じている可能性がある。この可能性をテストするために、マウスを猫の鳴き声を模倣する人工音と、同心円または星の視覚形状刺激の組み合わせで二週間以上前曝露した。このような受動曝露が、マウスにおける視聴覚連想記憶を形成することは、行動実験により既に確認されている。曝露後、マウスに麻酔をかけて視覚形状刺激を加えると、実際に聴覚野において連想聴覚応答が記録できた。連想聴覚反応は、複雑な音を視聴覚連想記憶の形成に用いた場合に観察されたが、純音を用いた場合には観察されなかった。これらの結果は、聴覚野の連想聴覚応答は、特徴が明確な複雑な音に対して生ずるが、特徴のない単純な音に対しては生じないことを示唆している。

【方法】

5~6週齢のオスのC57BL / 6マウスを使用した。視聴覚連想記憶を形成させるため、マウスを防音ボックスに入れ、透明なアクリル板でできたケージで2~3週間飼育した。4つのディスプレイをケージの周囲に配置し、スピーカーをケージの上部に配し、同期した視聴覚刺激を行った。視覚刺激としては、同心円(◎)又は星型(★)を用いた。音刺激として猫の鳴き声を模した人工音を用いた。他に5 kHzの純音、周波数を5 kHzから2.5 kHzまで1秒間直線的に減少させた周波数変調(FM)音、(3、4、5、6、7 kHz)の要素から成る倍音、各要素の周波数を直線的に減少させたFM倍音を使用した。マウスはウレタンで麻酔し、右聴覚野を含む皮質領域の脳活動をフラビン蛋白蛍光イメージング法で可視化した。また同様の実験条件下で得られた複数のマウスから得られた画像を、MATLABプログラムを使用して平均加算した。

【結果】

まずマウスを約2週間、◎と猫の鳴き声模倣音に曝露した。このマウスでは◎が提示された場合に聴覚野で反応が記録されたが、対照の★の提示では聴覚野に殆ど反応を認めなかった。複数のマウスで◎と★に対

する応答の差分（聴覚野応答差）を平均化したところ、連想聴覚反応と思われる成分がより明確に観察され、特に前聴覚野周辺で局所的な活動が観察された。聴覚野応答差が◎と★に対する聴覚野の生来の感度の違いによって生じたという可能性を除外するために、★を連想記憶形成に用い、◎を対照とした。この場合も★に対する応答が◎に対するよりも強く表れ、聴覚野応答差は前聴覚野を中心として記録された。即ち、聴覚野応答差が、図形自体ではなく、猫の鳴き声模倣音に対して生じた連想聴覚応答であることが示された。

次に音刺激の複雑さが聴覚野の連想記憶応答に与える影響を調べるために、様々な人工音を用いて連想聴覚応答を解析した。連想記憶形成に 5 kHz の純音を使用した場合、聴覚野応答差は記録されなかった。1 秒間に周波数を 5 kHz から 2.5 kHz に直線的に変化させた FM 音の場合は、聴覚野応答差が観察されたが、連想記憶形成をしなかったマウスと比較して有意ではなかった。3、4、5、6、7 kHz の倍音を使用した場合、FM 音を用いた場合より大きい有意ではない聴覚野応答差が記録された。各コンポーネントの周波数を 1 秒間に 50%直線的に減少させた FM 倍音は有意な聴覚野応答差が得られた。猫の鳴き声模倣音に対する聴覚野応答差はさらに大きく、また有意であった。これらの結果は連想記憶形成に使用した音刺激が複雑で特徴的であればある程、連想聴覚応答が強まることを示している。

【考察】

視聴覚連想記憶を獲得したマウスで、視覚刺激の提示後に聴覚野で聴覚反応が観察されたことは、内側膝状体からの視床入力に関与なしに聴覚野を活性化できることを示している。即ち音刺激に対する直接的な聴覚応答に妨害されずに高次聴覚応答を解析できる可能性があり、連想聴覚応答の解析は高次の聴覚野応答解析にメリットがあると思われる。

現在、複雑な音刺激が聴覚野ではどのように表現されるかに関しては殆ど分かっていない。一つの可能性は、複雑な音刺激は特定の聴覚野神経細胞の発火によって表現されるという考えである。これは、視覚における「お祖母さん細胞説」に類似した仮説である。この考えが正しければ、音刺激を表す神経細胞の数は、刺激の複雑さが増すにつれて減少する。「お祖母さん細胞説」に対立する仮説は、複雑な音は、複雑な音を構成する様々な音の要素を表現する神経細胞が同期して発火することによって表現されているという考えである。後者の仮説によれば、音刺激の複雑さが増すにつれて音刺激全体を表現する神経細胞する神経細胞数が増加しなければならない。本研究では連想聴覚反応を誘発するために複雑な音刺激が必要であり、刺激の複雑さが増加するにつれて連想聴覚応答が大きくなるという結果を得た。この結果は音の構成要素を表現する神経細胞の同期的発火により複雑な音が表現されているという仮説を支持するものである。

審査結果の要旨

ヒトは、特徴のある複雑な音（例えば猫の鳴き声）と密接に関連している視覚刺激（例えば猫の顔）を見ると、特徴的な音の様々な側面を全体として思い出す。これを踏まえ、本研究では、視覚刺激の提示によって連想聴覚応答が聴覚野で生じている可能性を検討した。マウスを猫の鳴き声を模倣する人工音と、同心円または星の視覚形状刺激の組み合わせで二週間以上前曝露した。このような受動曝露が、マウスにおける視聴覚連想記憶を形成することは、行動実験により既に確認されている。曝露後、マウスに麻酔をかけて視覚形状刺激を加え、皮質領域の脳活動をフラビン蛋白蛍光イメージング法で解析すると、実際に聴覚野において連想聴覚応答が記録できた。連想聴覚反応は、複雑な音を視聴覚連想記憶の形成に用いた場合に観察されたが、単純な純音を用いた場合には観察されなかった。

本研究の結果により、聴覚野の連想聴覚応答は、特徴が明確な複雑な音に対して惹起するが、単純な音に対しては生じないことが示された。ヒトでも認められる異なった感覚間の繋がりとそれを生じさせる要因の特徴を、脳活動を可視化することで明らかにしたことに学位論文としての価値を認める。