

論文の内容の要旨

聴覚野における音脈分凝の神経基盤

(Neural basis of auditory stream segregation in auditory cortex)

氏名 野田 貴大

第一章 序論

研究の背景

ヒトや動物の聴覚系は、カクテルパーティー効果として知られるように、複雑な音響環境から特定の音の知覚的まとまりを抽出できる。この知覚的まとまりは心理物理学的に音脈と呼ばれる。音の時間・周波数情報の変化や時間経過により、音脈が分かれて聴こえる現象を音脈分凝という。周波数の異なる A・B 音で構成される交替音系列 (ABA-ABA-... ; ABA-音系列) は、A・B 音間の周波数差 (ΔF) や、隣り合う音同士の時間間隔 (ITI) により、心理物理的に異なる音脈を誘導する (van Noorden, 1975)。 ΔF が大きく ITI が短いほど、音系列は A-A-A- (A 音系列) と B-B-B- (B 音系列) と 2 つに分かれた音脈として知覚されるが (音脈の分凝)、 ΔF が小さいほど、ABA-ABA-のように 1 つの音脈として知覚される (音脈の統合)。これまで、ABA-音系列を用いた系列的音脈分凝の神経基盤として、周波数局在反応の空間的解離 (Hartmann and Johnson, 1991)、前方抑圧 (Bee et al., 2004; Fishman et al., 2004; Michey et al., 2005)、複数秒の順応 (Michey et al., 2005)、といった要因が指摘されてきた。これら 3 要因は、知覚境界の ΔF 方向の変化を説明できる。従来研究は、これら 3 要因を評価する神経活動指標として、単一点計測で一方の音脈 (A 音系列) の周波数に選択的な神経細胞の、過渡的な応答強度の変化を用いてきた。しかし、このような指標では、A・B 音間が時間・周波数的に離れるほど (大きな ITI, ΔF)、A・B 音に対する各神経応答は分離するため、短い ITI, 大きい ΔF ほど分凝する van Noorden の本来の知覚境界を説明できない。また、そのような過渡的で離散的な応答成分だけが、音脈のような連続的な知覚に関与すると考えるのは不適當である。

近年、視覚野で、同期活動にもとづく神経集団間の相互作用で構成されるセル・アセンブリ

(Hebb, 1949) が、視覚オブジェクトの形成に寄与すること (Gray, 1989; Singer, 1995) が指摘されている。また、動物の一次聴覚野でも、発火活動や局所電場電位 (Local Field Potentials; LFPs) による同期活動は、単一神経細胞の活動とは異なる様式で、刺激依存的な増減を示す (Ahissar et al., 1992; Eggermont, 2002, 2011)。

研究の目的

本研究の目的は、聴覚野の機能構造上で表現される知覚境界の神経相関を見出すことである。特に、LFP にもとづく神経集団間や、マルチユニット活動 (Multiunit activities; MUAs) と LFP のような、個々の神経活動と集団の活動の相互作用による音脈の神経表現を精査する。そのため以下の 3 項目を実施する。I) 実験系の設計・構築 動物モデルを用いた、麻酔下多点同時計測手法・覚醒下計測手法を開発する。II) 音脈知覚の神経表現としての、麻酔下での神経集団間の協調活動による セル・アセンブリ表現を評価する。III) 実際に知覚が生じていると考えられる覚醒下神経活動計測における、神経相関を精査する。

第二章 動物モデルを用いた音脈分凝の神経基盤解明のための実験系の設計と構築

動物モデルを用いた音脈知覚の評価方法の確立

動物モデルとしてラットを用い、ABA-音系列に対する音脈知覚の行動学的評価法として、分凝時の一方の音のリズム (B 音系列) だけを報酬と関連付けた GO/NO-GO 課題を行った。その結果、GO/NO-GO 課題を達成し、探索テストでも、ABA-音系列に対し大きい ΔF ほど B 音系列の検出確率が増大した。すなわち、ヒトの心理物理結果や他の動物の行動実験結果と同様に、ラットでも、 ΔF が大きいほど ABA-音系列から B-音系列を分凝しやすいことを示した。

麻酔下・覚醒下における多点同時計測手法の開発

微小電極アレイには、2次元状に 10×10 点配列された、 $400 \mu\text{m}$ の電極間隔を持つ剣山状電極 (ICS-96) を用いることで、聴覚領域を網羅し、周波数選択性コラムを検出できる分解能を実現した。また、脳表の軟膜を貫通するために製作した専用の刺入装置と、深さ調整のために電極底面に取り付けるスペーサを用いて、所望の深さに電極を刺入した。計測点ごとに特徴周波数 (Characteristic Frequency; CF), すなわち最低音圧で発火させられる刺激周波数を推定し、全ての計測点で CF を推定することで周波数局在構造を同定した。

覚醒下において計測部位を固定し安静状態で記録するために、頭部固定用のチャンバーを設計・製作した。計測時には実験台に取り付けられた固定器具にチャンバーを固定する。チャンバーの頭部埋め込み手術後に 2, 3 日の回復期間を置いた後、訓練でラットに固定状態に馴らした。計測時には砂糖水を定期的に供給し、安静状態を維持させた。麻酔下と同様に、CF を推定し、周波数局在構造を同定した。

その結果、麻酔下・覚醒下両方で、各計測点で LFP と MUA から音誘発性の反応を取得できた。

それぞれのSN比は, 麻酔下でLFP; 3.44 ± 0.37 と MUA; 1.24 ± 0.07 , 覚醒下でLFP; 2.38 ± 0.15 , MUA; 1.44 ± 0.07 で, いずれも雑音レベルより有意に大きく, またLFPは十分信頼性の高い信号を計測できた. さらに, 麻酔下では9個体から計544点, 覚醒下では4個体から計278点でそれぞれCFを推定でき, それらすべての個体で周波数局在構造を同定できた.

第三章 神経集団の協調活動による音脈の情報表現

検証すべき仮説

聴覚野は, その機能構造として周波数局在構造をもつ. 神経集団間の相互作用により構成されるセル・アセンブリが音脈分凝の神経表現であれば, 分凝時では, 各音脈の周波数に選択的なコラムが互いに非協調的に活動することで, 異なるセル・アセンブリが構成されると考えられる. 一方, 統合時は, 音脈内の各周波数に選択的なコラムが互いに協調的に活動することで, 1つのセル・アセンブリが構成されると考えられる. 実際のコラム間の相互作用と, 各コラムが刺激に対して独立に反応した結果見かけ上両者に相関が生じる場合とを区別するため, 刺激に対するコラムごとの時間的な応答特性を評価する必要がある. さらに, 音脈のような純音知覚より複雑な知覚情報処理は, 皮質-皮質間のフィードバックループの影響も受ける可能性があるため, 視床-皮質入力を反映する音刺激直後の誘発成分と, 音刺激後の, 時間的に遅い誘導成分をそれぞれ区別して, コラム内・コラム間の応答特性を評価する必要がある.

麻酔下の集団応答

音脈を誘発する刺激音系列として, van Noorden の知覚境界に用いられた, 異なる周波数のA・B音で構成されるABA-音系列と, 同音系列のA音だけ, B音だけでそれぞれ構成されるA音系列(A-A-), B音系列(-B-)を採用した. ハイフン(-)は休符を表す.

単一点応答による振幅ピーク値のITI・ ΔF 依存性は音脈分凝の知覚境界とは相関しなかった.

そこで, ABA-音刺激に対する, 周波数選択性コラム間の協調活動の有無を調べるため, 誘発反応の空間分布と, 振動活動の位相同期の空間パターンの変化を調べた. 具体的には, LFPをalpha, beta, gamma帯域に帯域通過フィルタを通して分割し, 帯域ごとに振幅ピークの空間分布と, A1上でA音をCFにもつ点とそれ以外のCFを持つ計測点間の位相同期度(Phase locking value; PLV)の組み合わせから成る空間パターンを求めた. ABA-音系列に対する各空間分布, 空間パターンが, 統合音脈に相当する条件での神経状態または分凝音脈に相当する条件での神経状態の, いずれに近いかを類似度を用いて評価した. その結果, 振幅の空間分布にもとづく類似度は知覚境界と異なったが, gamma帯域の位相同期パターンが知覚境界と類似した.

覚醒下の集団応答

まず, 覚醒下における神経集団の活動と麻酔下の活動との相違を評価した. 純音系列(A-A-...)に対する位相同期性では, 覚醒下の神経集団間は全体としては麻酔下に比べ脱同期傾向にあった.

CFにもとづく同期度の特性を、提示音をCFに持つ神経集団を組み合わせに含むPLVと、含まない組み合わせのPLVをそれぞれ分けて評価したところ、麻酔下では両者に有意差は見られなかったが、覚醒下では後者に比べ前者で有意に高い同期が見られた。このように覚醒下では、刺激音の周波数に選択的な同期的活動が、音の高精度な調整を実現していると考えられる。

次に、ABA-音系列に対し、 γ 帯域の振動の振幅、位相同期、発火-位相結合をそれぞれ、誘発成分・誘導成分で評価した。その結果、誘発成分と異なり、誘導成分では刺激音(A音)の周波数に選択的な神経集団においてだけでなく、B音の周波数に選択的な神経集団において、 γ 帯域の振動、位相同期、発火-位相結合は、短いITI,大きい ΔF で増大傾向にあり、とくに刺激音(A音)の周波数に選択的な神経集団では、分凝に相当する条件(短いITI, 大きい ΔF)で、統合条件(小さい, ΔF)にくらべ、有意により特定の位相で発火した。このように、分凝に相当する、短いITI・大きい ΔF 条件で、発火と γ 振動の位相関係がより高い再現性を示すことで、離散的な音刺激に対する神経表現を接続する役割を担っている可能性がある。このことが、時間的に連続な知覚形成を可能にし、音脈の形成に寄与していると考えられる。

第四章 考察

知覚境界と類似した挙動を示した、麻酔下の誘発反応における位相同期パターンは、主に視床-皮質入力に由来する音脈の神経表現を反映していると考えられる。一方で、覚醒下の誘導反応における、知覚境界と類似した、 γ 帯域の振動の振幅、位相同期、発火-位相結合の各変化は、主に皮質-皮質間のフィードバック情報にもとづく神経表現であると考えられる。

第五章 結論

麻酔下・覚醒下計測を通して、過渡的な活動の応答強度ではなく、持続的な振動活動や神経集団間の同期活動で構成されるセル・アセンブリが、心理物理的知覚境界と類似し、音脈表現に寄与することを示した。