

論文内容の要旨

論文題目 聴覚野における耳鳴の神経メカニズム

氏名 和家 尚希

耳鳴は難聴を発端として発生する聴覚の疾患である。近年の神経科学は、耳鳴を知覚する座は耳ではなく脳、さらには聴覚野にあることを解明してきたものの、聴覚野における耳鳴の神経メカニズムは完全には明らかにされていない。耳鳴の神経メカニズムをより詳細に検討するためには、動物を対象とした電気生理実験が必要となる。そこで本研究は、耳鳴モデルラットを対象とした聴覚野の神経活動計測を行い、そこで得られた知見を耳鳴の神経メカニズムの先行知見と統合することで、耳鳴研究を発展させることを試みた。

まず、耳鳴の動物モデルの作成と確認のために、ギャップ・プレパルス抑制と呼ばれる反射行動を利用した、動物の耳鳴推定の実験系を構築した。第1に、これまで明らかにされていなかった、動物のプレパルス抑制と聴覚との関係性を、オペラント学習を利用した聴覚推定の実験系を新たに構築することによって初めて明らかにした。第2に、構築したギャップ・プレパルス抑制の実験系を用いて、モデル動物の耳鳴を確認した。

次に、作成した耳鳴モデル動物の聴覚野の電気生理計測を実施した。本研究では、100 μm から 1 mm 程度のメゾスケールの神経活動を対象とした。得られたデータをもとに、以下の3つの観点から耳鳴の神経メカニズムの解明に迫った。

第1に、聴覚野で表現される音刺激の情報が、局所的な神経集団によってのみではなく、聴覚野全体の神経活動によっても表現されるという仮説を立て、その検証を行った。聴覚野の活動状態は、各神経集団への同時的な情報入力によって成立するという仮定のもと、メゾスケールの神経指標である局所電場電位 (Local Field Potential: LFP) の相互相関パターンを特徴量とし、持続的な音刺激を入力した際の神経活動をデコードした。その結果、音響曝露群・統制群ともに、LFP の相互相関パターンから刺激周波数の情報を安定して取り出すことができた。この結果は、持続的な音の情報がメゾスケールの神経活動に表現されることを示す。

第2に、自発活動の LFP 間の同期強度と耳鳴指標との関係性を調べた。まず聴覚野の各神経細胞群について、最も敏感に反応する音の周波数 (特徴周波数; Characteristic Frequency: CF) を調べた。CF の情報を空間にマップすることで、聴覚野の周波数マップを得たところ、音響曝露群では、曝露音の周波数付近の刺激に対して敏感に反応するマップ領域が増大した。このマップ変化の結果を受け、神経活動間の活動同期強度をマップの空間情報

に基づいて解析した。その結果、特定の CF を持つ神経活動間の活動同期強度が曝露群では増加し、この同期強度は耳鳴指標と相関することが明らかになった。この知見は、筆者が知る限りにおいて、メゾスケールの神経活動と耳鳴指標との関係性を報告した初めてのものである。

第 3 に、耳鳴と強い関連性があることが知られている聴覚過敏が、皮質内のどのような神経メカニズムに支えられているかを調べた。視床から皮質第 4 層への情報入力の特徴となる LFP の振幅と、皮質第 4 層の出力情報を示す発火頻度とを定量化した。その結果、音刺激に応じた聴覚野内の発火活動の増加が、プレパルス抑制で定量化した聴覚過敏の指標と相関することが明らかになった。この結果は、音響曝露に伴う皮質内の活動特性の変化が、聴覚過敏と関連する可能性を示唆する。

本研究では、これらの実験で得られた知見を先行研究の知見と統合し、音響曝露が耳鳴及び聴覚過敏の発症につながる神経メカニズムを提示した。

本研究が耳鳴研究にもたらした主な貢献は、(1) 耳鳴の動物モデルの妥当性についての知見を拡充したこと (2) 耳鳴の神経メカニズムについての従来仮説を実証する実験的なデータを報告したこと (3) 先行研究及び本研究で得られた知見を統一、整理することで、耳鳴の神経メカニズムを提示したことにある。