

博士論文（要約）

聴皮質における音の質感と情動情報の表現

白松 知世

（磯口）

目次

第1章	背景	5
1.1	音の質感と情動	5
1.1.1	音の質感と周波数構造	5
1.1.2	和音の物理的, 心理物理的な性質	5
1.1.3	和音や音階の起源についての知見	6
1.2	音の質感と情動に関わる神経活動	7
1.2.1	音の質感や情動価によって賦活する脳の部位	7
1.2.2	音の質感や情動価に対する聴皮質の誘発反応	11
1.3	ラット聴皮質における神経活動の多点同時計測	13
1.3.1	ラット聴皮質におけるミスマッチネガティビティの多点同時計測	13
1.3.2	ラット聴皮質における定常的な神経活動の多点同時計測	15
1.3.3	音の質感に対するラットの弁別能力	16
1.4	本研究の目的	17
第2章	神経活動の評価手法の構築	19
2.1	本章の目的	19
2.2	ラット聴皮質におけるミスマッチネガティビティの多点同時計測	19
2.2.1	目的	19
2.2.2	方法	19
2.2.3	結果	22
2.2.4	考察と本節の総括	31
2.3	ラット聴皮質の定常的な神経活動における音の情報表現	36
2.3.1	目的	36
2.3.2	方法	36
2.3.3	結果	44
2.3.4	考察	50
2.3.5	本節の総括	51
2.4	本章の総括	52
第3章	聴皮質における音の情動情報の表現	53
3.1	本章の目的	53
3.2	本章の総括	53
第4章	聴皮質における音の質感の表現	54
4.1	本章の目的	54
4.2	本章の総括	54
第5章	考察	55

第 6 章	結論	56
謝辭		55
参考文献		58
研究業績		86

目次

Figure 1-1. Qualia of sounds.	8
Figure 1-2. Scales and the spectrum of human speech sounds.	9
Figure 1-3. Perspective of this study.	18
Figure 2-1. The electrophysiological experimental system.	20
Figure 2-2. The microelectrode array and the test paradigm.	23
Figure 2-3. Pure-tone-evoked putative Mismatch Negativity (MMNp).	26
Figure 2-4. Amplitude of AEP components in oddball and many-standards-control paradigms.	27
Figure 2-5. AEP map elicited by clicks.	29
Figure 2-6. Spatial distribution of P1 and MMN.	30
Figure 2-7. Pharmacological effects of NMDA antagonist (AP5) on AEP.	32
Figure 2-8. Microelectrode array and continuous stimuli.	38
Figure 2-9. Frequency responsive area (FRA) and tonotopic map of the auditory cortex.	39
Figure 2-10. Local field potential (LFP) responding to pure tones.	41
Figure 2-11. SLR decoding of test frequency from onset activity and from band-specific powers of steady-state activities.	46
Figure 2-12. SLR decoding of test frequency from band-specific phase locking pattern of steady-state activity.	47
Figure 2-13. SLR decoding of test frequency from band-specific powers of steady-state activities.	48
Figure 2-14. SLR decoding of test frequency from phase locking pattern of steady-state activities.	49

表目次

Table 2-1. Sound frequency of tone pairs used in the experiments.	24
Table 2-2. Conditions of the Sparse Logistic Regression decodings	43

第1章 背景

1.1 音の質感と情動

1.1.1 音の質感と周波数構造

音には、様々な質感、つまり音の周波数構造のカテゴリが存在する。例えば、様々な楽器を演奏したとき、それぞれの楽器で同じ高さの音を演奏していても、我々はそれぞれの楽器の音を聞き分けることができる。これは、楽器が発する音が、それぞれ特有の音の質感、すなわち音色を有しているためである。こうした音色は、楽器ごとに特有の、音の周波数構造によって決定されていると言われている。例えば、楽器で演奏した音を時間周波数解析すると、演奏した音の周波数成分だけでなく、この音の倍音成分も含まれている [1]。こうした音の周波数構造は、同じ音を演奏したとしても、楽器ごとに異なっており、具体的には、含まれている倍音の比率が異なっている [1]。一方で、同じ楽器で演奏した音の周波数構造は、音の周波数が異なっても類似している [2]。こうしたことから、音色といった音の質感は、音の周波数構造から決定されているといえる。

1.1.2 和音の物理的、心理物理的な性質

1.1.2.1 二音和音の協和性

音色を決定する音の周波数構造は、特定の音の周波数と、その倍音のみから構成される。一方で、複数の周波数の音で構成される和音も、複雑な音の周波数構造、すなわち質感を持つ。例えば、2つの周波数の音で構成される二音和音には、よく響く和音と、うなりを発生させる和音がある。前者は協和音、後者は不協和音と呼ばれており、これらの質感の違いを決定するのは、2音の周波数比であることが、物理的、心理物理的に調べられてきた。例えば、220 Hz の音と 330 Hz の音の周波数比は、2:3 と単純な整数比で表すことができ、協和して聞こえる。一方で、220 Hz の音と 247.5 Hz の音の周波数比は 8:9 と、やや複雑な整数比になり、不協和に聞こえる [3]–[5]。このように、構成音の周波数比が、単純な整数比で表せる二音和音ほど協和することは、古くから知られており、現在は経験則として楽典にも記載されている。また実際に、楽典に沿って分類された協和音と不協和音で、被験者が感じる協和性や、被験者の選好性が異なる事も、心理物理実験で調べられている [6], [7]。このことから、協和音と不協和音は、異なる質感をもつといえる。

構成音の周波数比が、二音和音の周波数構造に与える影響は、非常に顕著である。例えば、220 Hz の音と 330 Hz の音を同時に演奏した場合を考える。二音の周波数構造が重なると、660 Hz, 1,320 Hz といった、いくつかの倍音が一致するため、この二音和音は、調和した周波数構造を示す (図 1-1 (a)(i))。一方で、220 Hz の音と 247.5 Hz の音を同時に演奏した場合、両者の倍音のほとんどは、非常に近くなるが、一致はしないため、この二音和音は、前者の二音和音に比べて、不調和な周波数構造を示す (図 1-1 (a)(ii))。このような周波数構造の違いが、協和音、不協和音といった、二音和音の質感の違いを決定している。

物理的には、二音和音の周波数構造から想定されるうなりによって、二音和音の協和性が、これまで理由づけられてきた。うなりは、周波数が近い2つの正弦波を合成した場合に発生し、合成した波形は、2つの周波数の平均周波数の正弦波を振幅変調したものになる。この振幅変調の成分がうなりであり、不快感を発生させる [3]–[5]。例に挙げた不調和な周波数構造においては、構成音の周波数 (220 Hz, 247.5

Hz) だけでなく、近づいた倍音からもうなりが発生する (図 1-1 (a)(ii)). こうしたことから、二音和音の協和性を定量的に評価するための指標として、構成音とその倍音が発生させるうなりのパワーから、不協和度が提案されている [8].

一方で、心理物理的にも、ヒトが二音和音の周波数構造の違いを区別できることが、これまでに調べられており、ヒトは、二音和音のうなりの強さを知覚していると考えられてきた [4], [9]. しかしながら、近年では、それぞれの構成音を、左右の耳から別々に提示した場合や、構成音を時間的にずらして提示した場合でも、楽典と同様に二音和音の協和性を区別できる事が報告されている [6], [10]. これは、耳介から入力される音そのものにうなりが含まれない場合でも、二音和音の協和性が区別できることを意味している. こうしたことから、蝸牛や蝸牛神経核といった、聴覚系の末梢だけではなく、中枢神経系の聴覚システムにおける情報処理が、二音和音の協和性の区別に関わっている可能性が高い.

1.1.2.2 三音和音の調性

3つの周波数の音で構成される三音和音の周波数構造は、二音和音よりもさらに複雑になり、異なる質感を発生させる. 三音和音の一部は、長調、短調といった調性と深く関わる事が知られている. 例えば、構成音の周波数比が 4:5:6 (e.g. 220 Hz, 293.3 Hz, 330 Hz), 10:12:15 (e.g. 220 Hz, 264 Hz, 330 Hz) の三音和音は、それぞれ、長三和音、短三和音と呼ばれる. 楽典においてこれらの和音は、一番低い構成音の周波数 (根音) を主音とする、長調または短調の西洋音階 (長音階、短音階) の第一、第三、第五音によって構成されている (図 1-1 (b)) ため、長調や短調といった、音階の調性をもつ情動的な性質を最も強く反映しているとされている. また、長調の楽曲や長三和音は幸福感を、短調の楽曲や短三和音は悲哀を誘発することが、心理物理実験により調べられており [11], 長三和音、短三和音はそれぞれ、幸福感や悲哀といった情動価と強く結びついていると考えられる. こうしたことから、長三和音、短三和音や調性は、音の周波数構造における物理的な質感だけでなく、情動的な質感も有しているといえる.

三音和音の調性を表す物理的な指標として、モダリティが提案されている [8]. これは、周波数が低い 2 音の音程と、周波数が高い 2 音の音程の差について定量化した指標である. 近年、構成音の倍音を考慮することで、モダリティが、長三和音、短三和音を楽典と同様に分類できることが示されている [8]. しかし、三音和音に含まれる音程の差が、なぜ情動的な質感を生むのかについては、未だ十分に物理的に意味づけられていない. 前述したように、二音和音の協和性は、和音が発生させるうなりの強さや、和音の周波数構造の調和性といった、物理的な側面からの理由づけが、心理物理的にも検証されている. こうしたことから、本研究では、三音和音の調性は、二音和音に比べて、物理的な性質よりも情動に関わる性質が強いと考え、三音和音は、二音和音と同様に音の質感を有するが、特に情動的な質感を強く有していると考えた.

1.1.3 和音や音階の起源についての知見

1.1.3.1 音階の物理的な性質

代表的な音楽の形式においては、1 オクターブの範囲から選び出した数個の音の組み合わせを、楽器の設計や演奏に用いる. この選び出された音を、昇順あるいは降順に並べたものを、音階と呼ぶ. 現在で

は、7つの音が含まれる七音音階や、5つの音が含まれる五音音階が代表的である。七音音階の例として、西洋音楽の長音階 (major) や、短音階 (minor) がある (図 1-2 (a)). また、五音音階の多くは、民謡で使われている [12](図 1-2 (b)).

これらの音階は、多少の相互作用が存在した可能性はあるものの、基本的には、それぞれの文化において、独自に作られたものである。しかしながら、現存する音階のほとんどにおいて、音階に含まれる全ての2音の組み合わせが、非常に高く協和することが、物理的な指標で示されている [12]. こうしたことから、それぞれの文化圏において、よく協和する音の組み合わせが経験的に取捨選択された結果、現存する七音音階や五音音階が確立されたと考えられている [12].

1.1.3.2 ヒトの発声と音階、和音

また、ヒトの発声が、音階の起源の一つであるという主張もされている。ヒトが発話している際の声には、声の高さを表す基本周波数 ($f=f_0$) の成分が最も多く含まれており、基本周波数の二倍音 ($f=2f_0$) の成分も多く含まれる。しかし、これらに加えて、基本周波数に対して 2:3 ($f=1.5\times f_0$) や 3:4 ($f=1.33\times f_0$)、4:5 ($f=1.25\times f_0$) などの周波数比をもつ成分、すなわち、音階に含まれる周波数の成分も、特異的に多く含まれている [13](図 1-2 (c)). こうしたことから、ヒトの発声の周波数構造が、音階の構成に影響を与えた可能性があると考えられている。また、ヒトの発声に特に多く含まれている周波数成分は、発声の基本周波数との周波数比が、協和音と類似している。こうしたことから、ヒトの発声の周波数構造が、二音和音の協和度の分類に影響を与えていることも示唆されている [13].

1.1.3.3 情動的な発声と和音

さらに、ヒトの発声の周波数構造が、調性のもつ情動的な質感に対しても影響を与えてきた可能性がある。嬉しさや楽しさといった、正の情動を伴う発声には、長調に特有の周波数比の成分が多く含まれ、一方で、悲しさや暗さといった、負の情動を伴う発声には、短調に特有の周波数比の成分が多く含まれている [14]. このことから、ヒトの発声の周波数構造のうち、情動価を表す特徴量が、長調や短調といった調性の分類に影響を与えている可能性が高いと考えられている。

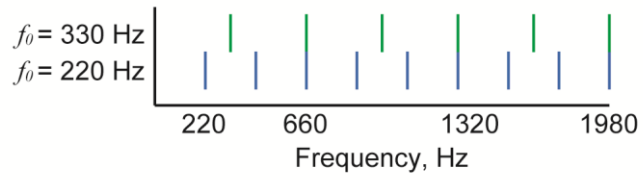
1.2 音の質感と情動に関わる神経活動

前項に示したように、二音和音の協和性や三音和音の調性といった音の質感や、三音和音の調性といった情動的な質感と、ヒトの発声の周波数構造との間には共通点がある [12]–[14]. このことから、哺乳類の発声システムと同様に、進化的に獲得されてきた脳の構造や神経活動においても、これらの音の質感や、音の情動的な質感が表現されているのではないかと考えた。さらに、音の情動価を表現する神経活動と、三音和音の質感を表現する神経活動を比較することで、三音和音の質感を表現する神経活動のうち、特に、調性を持つ情動的な質感を表現する特徴量を特定できるのではないかと考えた。

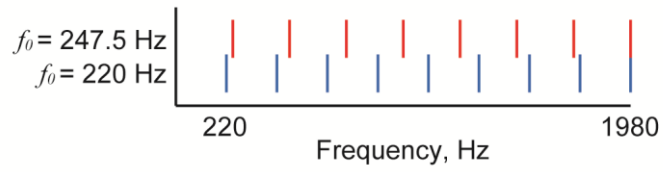
1.2.1 音の質感や情動価によって賦活する脳の部位

和音の質感や、情動的な質感に対する脳の情報処理機構を調べるために、機能的核磁気共鳴画像法

(a)(i)



(ii)



(b)(i)



(ii)



Figure 1-1. Qualia of sounds.

(a) Harmonic sound structures of (i) a consonance and (ii) a dissonance. (b) Examples of (i) major scale and major triad, and (ii) minor scale and minor triad.

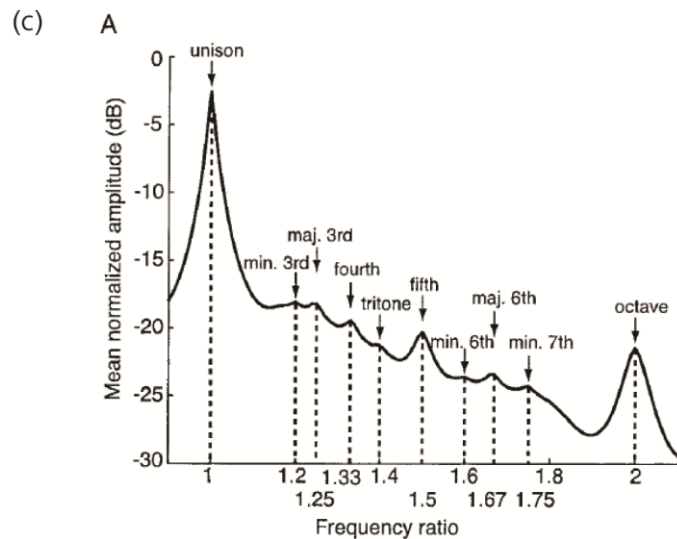
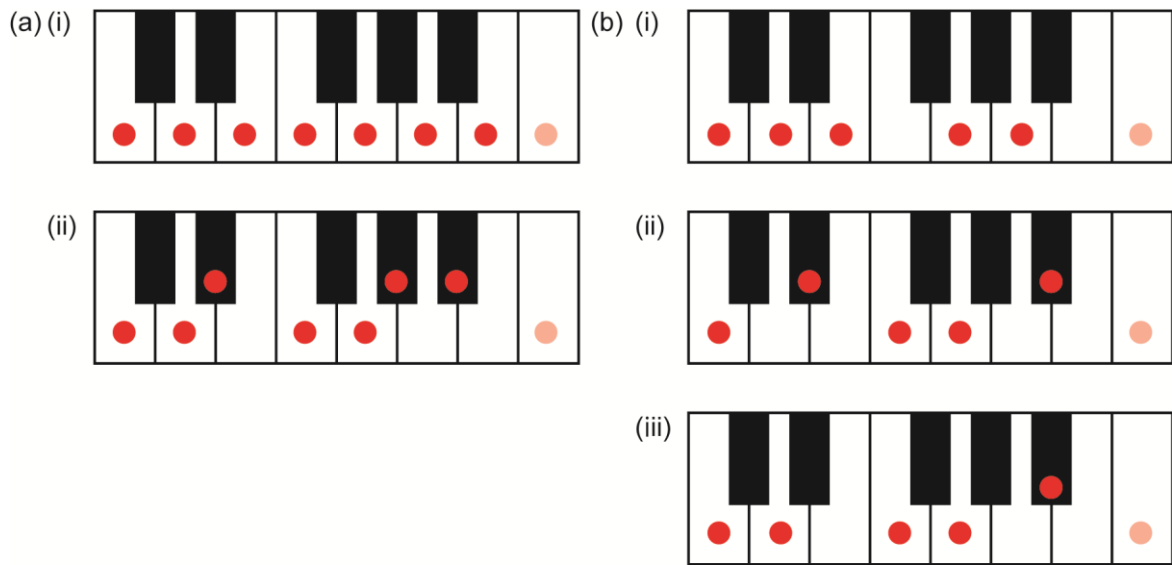


Figure 1-2. Scales and the spectrum of human speech sounds.

(a) Two examples of heptatonic scales. (i) major scale, (ii) minor scale. (b) Three examples of pentatonic scales. (i) major scale, (ii) minor scale, (iii) suspended pentatonic scale. (c) The normalized spectrum of human speech sounds. The majority of the musical intervals of the chromatic scale correspond to the mean amplitude peaks in the normalized spectrum of human speech sounds, shown here over a single octave. The names of the musical intervals and the frequency ratios corresponding to each peak are indicated. Figure (c) is published in reference [13] (Figure 5A)

(functional magnetic resonance imaging; fMRI) を用いて、和音の協和性や調性に関わる情報を処理する脳の領野が調べられてきた。加えて、特定の情動を誘発する刺激に対して賦活する脳の領野との比較も行われてきた。例えば、協和音や不協和音は、聴皮質が含まれる上側頭回のほか、下前頭回、下頭頂小葉といった、大脳皮質の一部を活性化させる [15]。また、長調の音楽は、聴皮質、上前頭回、左内側前頭回、前帯状皮質、海馬傍回、線条体などを活性化させ、短調の音楽は、聴皮質、左内側前頭回、前頭前皮質、海馬傍回、扁桃体など、大脳皮質や、大脳辺縁系、大脳基底核の複数の領野を活性化させる [16]–[18]。前帯状皮質、前頭前皮質は、情動刺激に対して再現性高く賦活する部位であり、海馬傍回は、幸福感や恐怖に対して特に賦活する [19]–[27]。また、線条体は、正の情動に対して賦活し [20], [25], [28]–[33]、扁桃体は、負の情動に対して賦活することが知られている [28], [34]–[38]。こうしたことから、調性の情動的な質感に対する情報処理は、実際に、情動に関係する大脳辺縁系や大脳基底核で行われている。一方で、協和音、不協和音に対しても、長調、短調の音楽に対しても、大脳皮質の聴皮質に相当する部位が賦活していたことから、音の質感や、情動的な質感に対する情報処理は、聴皮質においても行われていると考えられている [15]–[18]。さらに、情動価をもつ音に対して、聴皮質を含む大脳皮質が強く賦活することも調べられている。こうしたことから、音の情動価に対する情報処理も、聴皮質において行われていると考えられる [19], [39], [40]。

哺乳類の聴皮質の構造は、音の周波数構造に関する効率的な情報処理に適していると考えられている。例えば、聴皮質をはじめとする聴覚系の各領野は、周波数局在性 (tonotopy) をもつことが知られており、各神経細胞が、最もよく活動する音の周波数 (特徴周波数; characteristic frequency; CF) に応じて、空間的に分布している [41]–[45]。このことは、聴皮質の情報処理の基盤が、音の周波数であることを示す。また、聴皮質が倍音構造を有する可能性が示唆されている。例えば、聴皮質の一部の神経細胞では、CFだけでなく、CFと倍音関係にある周波数に対しても、神経細胞が特異的に強く活動する [46]–[50]。このことから、聴皮質、あるいは聴覚システムは倍音構造を有する可能性がある [46]–[51]。また、聴皮質の神経細胞は、特徴周波数が1オクターブ程度異なる領域と特異的に結合している [51]。このような、倍音構造と関わる皮質内結合は、協和音に対して、多くの細胞群を協調して活動させるため、聴皮質において、音の周波数構造に関する情報処理を行っている可能性が高い。こうしたことから、和音の周波数構造の違い、すなわち、音の質感は、聴皮質内の神経活動において表現されている可能性が高いと考えた。

また、聴皮質は、線条体、扁桃体、前頭前野、海馬といった、大脳基底核や大脳辺縁系に投射しているため、聴皮質の神経活動が、音の情動価を表現している可能性も示唆される [52]–[62]。例えば、古典的条件付けを用いた恐怖学習後には、条件刺激 (conditioned stimulus; CS) の音情報が聴皮質や視床 (medial geniculate body; MGB) から扁桃体へ伝達されたのち、脳幹を介して恐怖行動を引き起こす [63]–[65]。一方で、扁桃体も、大脳基底核や脳幹を介して、聴皮質の神経活動を調整する [66]–[68]。こうしたことから、聴皮質の神経活動が、音の情動価を表現している可能性は高い。しかし、fMRIは、神経活動に伴う血流の増加を計測するため、実際の神経活動から、計測可能な信号が発生するまでに1–3秒程度の時間がかかる。このように、fMRIといった、時間分解能が低い計測手法では、音の質感や、情動的な質感を表現している神経活動の特徴量を特定することができないため、時間分解能が高い、異なる計測手法が必要となる。

1.2.2 音の質感や情動価に対する聴皮質の誘発反応

時間分解能が比較的高い非侵襲計測手法として、脳波 (Electroencephalogram; EEG) や脳磁図 (magnetoencephalography; MEG) が挙げられる。EEG は、神経活動によって発生する電気信号を、MEG は、神経活動によって発生する磁場を計測するため、神経活動の時間分解能にある程度追従することが可能である。これらの計測手法では、複数回提示した音に対する神経活動を加算平均することで、音提示後数百 ms で生じる過渡的な誘発反応を抽出することが可能である。

また、時間分解能、空間分解能が高い計測手法として、動物モデルを用いた侵襲計測が挙げられる。この手法は、大脳皮質の表面だけでなく、6 層構造の皮質の任意の層から、局所電場電位 (local field potential; LFP) や活動電位を、多点同時計測することが可能である [41]-[45]。また、侵襲計測は、EEG と同様に、神経活動の時間分解能に追従することが可能である。さらに、聴皮質の周波数局在構造レベルの空間分解能で、神経活動を多点同時計測することも可能である。こうした手法を用いて、聴性誘発電位 (auditory evoked potential; AEP) に現れる中潜時反応 (P1, N1) やミスマッチネガティビティ (Mismatch Negativity; MMN)、活動電位 (single-unit activity, multi-unit activity; SUA, MUA) に、音の質感や、情動価が表現されているかどうかはこれまでに調べられている。

1.2.2.1 ミスマッチネガティビティ

ミスマッチネガティビティ (Mismatch Negativity; MMN) は、認知的に識別可能な音の変化によって、聴性誘発電位 (auditory evoked potential; AEP) に生じる陰性のゆらぎである [69]-[72]。特に、聴覚の MMN は、連続して同一の刺激音 (標準刺激) を提示しているときに、周波数や音圧が異なり、発生確率の低い刺激音 (逸脱刺激) に対して、主に聴皮質から発生する [73]-[75]。また、MMN は、意識や注意に関わらず、母音や子音といった、認知的に識別可能な音の質感の変化に対して自動的に発生することから、音の変化や、音の質感のカテゴリの変化の、自動検出機構であると考えられている [76]-[78]。

こうした性質を利用して、MMN は、音の質感の変化を認知的に区別できるかどうかを調べるための、神経活動の指標として用いられてきた。実際に、ヒトでは、協和音から不協和音、長三和音から短三和音への変化によって、MMN が発生することが、EEG や、MEG で調べられている [79]-[81]。さらに、乳児でもこうした MMN が発生することから、ヒトの聴覚系には、協和音と不協和音、長調と短調といった質感を区別するための情報処理機構が、生得的に備わっていると考えられている [79], [80]。また、協和音から不協和音への変化によって発生する MMN と、純音の周波数変化によって発生する MMN とで、聴皮質内の発生源が異なる [76], [82]。このことから、協和音から不協和音への変化によって発生する MMN は、単なる構成音の周波数の変化ではなく、音の周波数構造、すなわち質感の変化を検出していると考えられている。しかしながら先行研究では、協和音から不協和音、長三和音から短三和音への変化によって発生する MMN が主に計測されており、逆の変化によって発生する MMN は計測されていない。このため、協和音と不協和音、もしくは、長三和音と短三和音での、MMN に対する比較は行われておらず、MMN が、音の質感をどのように表現しているかは明らかになっていない。

さらに、MMN が、音の情動価を表現しているかどうかは、明らかにはなっていない。音がもつ情動価の変化によっても、MMN が発生することが、近年調べられてきた [83]-[85]。さらに、逸脱刺激として

提示される音の情動の強度が高いほど、振幅の大きな MMN が発生することも報告されている [83]。しかしながら、異なる情動価の音に対して発生した MMN の比較は行われておらず、従って、MMN が音の情動価そのものを表現しているかどうかは、明らかになっていない。

前述のとおり、MMN が音の情動の強さを表現していることは明らかになっているが [83]、一方で、MMN は情動価を表現していないのではないかと考えた。第一に、MMN の潜時が、音の情動価を表現している神経活動よりも短いことがあげられる。ヒトの MMN の潜時は、約 100 - 300 ms である一方で、音に対する AEP において、音の情動価が表現されているのは、潜時 1,000 ms 以降の徐派成分であるという報告がある [86]。もし、聴皮質において、音の情動価についての情報処理が、音の提示から 1,000 ms 以上後に行われているとすれば、それよりも潜時の短い MMN には、音の情動価は表現されていない可能性が高い。第二に、MMN が、音の情動価ではなく、顕著度を表現している可能性があげられる。MMN は、連続して提示される音のうち、発生確率の低い逸脱刺激に対してのみ発生する。逸脱刺激の発生確率が低いほど、MMN の振幅が大きくなることから、MMN は、音刺激提示中の音の発生確率の低さを表現しているといわれている [87]。また、文法的な間違いといった、被験者の経験に基づいた逸脱性が高い刺激に対して、振幅の大きな MMN が発生したことから、MMN は、被験者が経験的に獲得した音の発生確率の低さも表現していると考えられる [77]。一方で、先述したように、MMN は、逸脱刺激の情動価の強さも表現している [83]。こうしたことから、本研究では、音の顕著度を決定づける要因の例として、第一に、経験的に予想される音の発生確率の低さ、第二に、音と連合している情動の強さを対象とし、MMN がこれらを表現している可能性を検証した。もし、特定の音への曝露によって MMN の振幅が小さくなり、一方で、音と情動との連合によって MMN の振幅が大きくなれば、MMN は、音の顕著度を表現している可能性が高い。さらに、正の情動価をもつ音に対する MMN と、負の情動価を持つ音に対する MMN に違いが無ければ、MMN は、音の情動価を表現している可能性が低いと考えた。

1.2.2.2 過渡的な中潜時反応と活動電位

協和音と不協和音の神経活動を比較するために、誘発電位 (AEP) といった、音に対する過渡的な神経活動が調べられてきた。例えば、音提示から数百 ms 後に、AEP において生じる中潜時反応の振幅は、協和音と不協和音で異なる [10]。また、AEP が、二音和音のうなりを表現していることが、ヒトとサルを用いた実験で調べられている [88]。こうしたことから、聴皮質の過渡的な神経活動は、音の質感を表現している可能性が高い。また、音の情動価は、中潜時反応の後に現れる、誘発電位の徐波成分に表現されていることも報告されている [86]。しかしながら、長調と短調に対する、これらの神経活動は詳しく調べられていないため、過渡的な神経活動が、三音和音の質感や、情動的な質感を表現しているかどうかは明らかになっていない。

また、聴皮質の過渡的な神経活動は、数秒あるいは数十秒持続する音に対して順応することが知られている [89]-[92]。一方で、心理物理実験や fMRI 計測で用いる和音刺激や音楽、情動を誘発する刺激の持続時間は、数秒あるいは数十秒と、比較的長い。こうしたことから、心理物理実験や fMRI 計測の先行研究と比較するためには、過渡的な神経活動ではなく、音刺激に対して順応した後の、聴皮質の定常的な神経活動において、二音和音の協和性や、三音和音の調性を表現している神経活動の特徴量と、音の

情動価を表現している神経活動の特徴量を解明する必要があると考えた。

1.3 ラット聴皮質における神経活動の多点同時計測

音の質感や情動価を表現している神経活動の特徴量を解明するために、時間的、空間的に十分な分解能で、聴皮質の MMN や、定常的な神経活動を計測する必要があると考えた。そのために、本研究では、ラット聴皮質の神経活動を、微小電極アレイで多点同時計測する。ラット聴皮質は、ヒトの聴皮質と同様に周波数局在構造を有しており、高次聴覚野に相当する領野も有することから、哺乳類の聴皮質モデルとして適切である [41]–[45], [55], [56], [93]–[102]。また、ラット聴皮質全体から、周波数局在構造レベルの空間分解能で、神経活動を多点同時計測する電極や実験系が既に確立されている [43], [44]。こうしたことから、MMN や定常的な神経活動を、聴皮質全体から多点同時計測するために、ラットを用いることは妥当であると考えた。

また、音の情動価を表現する神経活動の特徴量を特定するためには、古典的条件付けによって、音と特定の情動を連合させる必要がある。ラットに対する古典的条件付けの手法は、既に確立されており、特定の音に、特定の情動価を連合させることが可能である [103], [104]。こうしたことから、古典的条件付けが成立したラットの聴皮質から、神経活動を多点同時計測することで、音の情動価を表現する神経活動の特徴量を特定できると考えた。同時に、MMN が音の情動価を表現しているのか、あるいは、音の顕著度を表現しているのかについても、調べることができる。さらに、行動実験と、MMN の多点同時計測を用いることで、ラットが音の質感を、行動レベルと、神経活動レベルで区別できるかどうかの評価も可能であると考えた。

1.3.1 ラット聴皮質におけるミスマッチネガティビティの多点同時計測

MMN は、発生確率の低い音に対して、ヒトの EEG における聴性誘発電位 (AEP) に表れる、陰性のゆらぎである [69]–[72]。哺乳類の動物モデルにおいても、ヒトの MMN に相当する神経活動の存在が調べられてきたが、これらの MMN 様反応 (MMN-like response) とヒトの MMN が、機能的に同等の性質を持つかは、明らかになっていない [87], [105]–[111]。そのため、本研究では、まず初めに、以下の 4 つの性質を満たす MMN を、ラット聴皮質から多点同時計測する実験系を確立する。

1.3.1.1 MMN の潜時

聴覚の MMN を発生させるために、オドボール課題と呼ばれる刺激系が用いられる。オドボール課題は、提示確率の高い標準刺激と、提示確率の低い逸脱刺激から構成され、これらを一定の間隔で提示する刺激系である。MMN は、オドボール課題の逸脱刺激に対する AEP において、中潜時反応の直後に表れる陰性のゆらぎであると定義されている。MMN の潜時は、ヒトでは 100 – 300 ms [112]–[114] で、哺乳類の動物モデルでは、ヒトよりも短く、50 – 150 ms である [87], [105]–[108], [115]–[128]。一般的に、脳のサイズが小さくなるほど、誘発電位の潜時が早くなることから [129]、ラット MMN の潜時も、動物モデルに近いと予想される。

1.3.1.2 MMN の逸脱検出性

連続して提示される同じ刺激に対する神経活動は、刺激が繰り返されるほど小さくなる、すなわち、慣れが発生することが知られている。オドボール課題では、標準刺激が繰り返されるため、逸脱刺激に対する中潜時反応が、標準刺激に対する中潜時反応よりも大きくなる (stimulus-specific adaptation; SSA)。逸脱刺激の提示確率が低いほど、また、標準刺激と逸脱刺激の音の周波数の差が大きいほど、SSA は大きくなることが知られている [110], [130]。SSA のこういった性質は、MMN と非常に類似していることから、MMN が、SSA の一種である可能性がある。しかし、ヒトの MMN は、母音や子音、和音など、認知的に識別可能な、音の質感のカテゴリの変化によっても発生する。このような、質感の違いによって発生する MMN は、SSA のみでは説明が出来ないため、ヒトの MMN は SSA ではなく、音刺激に対する逸脱検出性を持つと言われている [76]–[78]。

しかしながら、動物モデルの MMN が、ヒトの MMN と同様に逸脱検出性をもつかどうかについては、完全には明らかになっていない [131]。近年、オドボール課題で発生する MMN から、SSA による成分を除いて、逸脱検出性を評価するためのコントロール条件 (複数刺激条件; many standards control) が提案された。その結果、サルやネコで計測される MMN 様反応の一部は、逸脱検出性を持たないことが報告されている [109]–[111]。一方で、ラットでは、母音の質感の変化に対する MMN が発生するため、ラット聴皮質の MMN は、ヒト MMN と同様の逸脱検出性をもつ可能性がある [117]。こうしたことから、本実験系で計測されるラット聴皮質の MMN が、ヒトと同様に逸脱検出性をもつかどうかを、コントロール条件を用いて評価する必要がある。

1.3.1.3 MMN の空間分布

音刺激に対するヒトの中潜時反応や MMN は、主に聴皮質から発生することが知られている。しかしながら、中潜時反応と MMN では、聴皮質内での発生源が異なる事が報告されている [76], [132]–[135]。実際にネコの聴皮質においては、中潜時反応は一次聴覚野から発生する一方で、MMN は二次聴覚野から発生した [107]。こうしたことから、本研究でも、ラット聴皮質の中潜時反応 (P1) と MMN が聴皮質に局在するかどうかと、これらの空間分布が異なるかどうかを調べ、先行研究と比較する。

1.3.1.4 MMN の NMDA 受容体依存性

MMN の詳細な発生機構は、未だに明らかになっていない。しかし、MMN が、NMDA (*N*-methyl-D-aspartic acid) 受容体依存であることは、広く知られており、実際に、NMDA 受容体を薬理的に阻害すると、MMN が消失、あるいは減少することが、ヒトや動物モデルで数多く報告されている [106], [123], [127], [136]。一方で、NMDA 受容体の阻害は、SSA には影響を与えない [110]。こうしたことから、本実験系において計測される MMN が、NMDA 受容体依存であるかどうかを、NMDA 受容体の阻害剤 (AP5) 投与によって調べる。

1.3.2 ラット聴皮質における定常的な神経活動の多点同時計測

1.3.2.1 音刺激に対する過渡的な神経活動と定常的な神経活動

本研究では、音の情動価や、音の質感を表現する神経活動の特徴量を特定するために、ラット聴皮質の定常的な神経活動 (steady-state activity) を多点同時計測する。しかしながら、聴覚系の高次中枢では、これまでに、音情報を表現する神経活動として、音刺激提示直後の過渡的な神経活動 (onset activities) が主に調べられてきた[90], [92]。例えば、大脳皮質の聴覚野において、各神経細胞は特定の周波数や音圧の音に対して過渡的に活動することが知られている [41]–[45]。また、特定の情動を誘発する音が、大脳皮質の過渡的な徐波成分に影響を与えることも報告されている [86]。こうしたことから、これまでの研究では、音刺激の持続時間は数十 – 数百 ms と、比較的短かった。一方で、神経活動は、数秒あるいは数十秒持続する音に対してすぐに順応してしまう [89]–[92], [137]–[140]。例えば聴神経の活動電位の発火頻度は、音刺激提示直後には過渡的に増加する。一方で、音の持続中の発火頻度は、無音状態よりは高いものの、過渡的な活動における発火頻度よりも低い [137]–[140]。このような神経活動の順応は、特に聴皮質で顕著に表れる。例えば、聴皮質の神経細胞の活動電位は、音刺激提示直後に多く発生する一方で、数十 ms 以降では急激に減少する [89]–[92]。こうしたことから、過渡的な神経活動の後の定常的な神経活動において、音情報の表現は、ほとんど注目されてこなかった。このため、音情報を表現する、聴皮質の定常的な神経活動の特徴量は、明らかにされていない。

しかしながら、聴皮質の定常的な神経活動にも、音情報が表現されている可能性がある。聴神経は、音の持続中も、活動電位を発生させている [137]–[140]。こうした神経活動が、下丘、視床を經由して、聴皮質 4 層に伝達された結果、活動電位を発生させる閾値以下の神経活動に表現されている可能性がある。実際に近年、聴皮質の定常的な神経活動も、音情報を表現している可能性が報告されている。例えば、聴皮質の異なる 2 点間の発火頻度の相互相関関数が、音提示の有無、もしくは音の周波数情報を表現することが示唆されている [89], [141]。また、恐怖や喜びといった音の情動価が、定常的な皮質脳波において、 θ 波や α 波といった、特定の周波数帯域の強度や、コヒーレンスに影響を与えることも報告されている [142]–[144]。したがって、聴皮質の定常的な神経活動にも、周波数や情動といった音情報が表現されている可能性は十分にあると考えた。

1.3.2.2 神経活動の帯域強度と位相同期

本研究では、音情報を表現する定常的な神経活動の特徴量として、局所電場電位 (local field potential; LFP) の帯域強度と位相同期に注目した。LFP は、計測点周辺の神経細胞へ入力される、興奮性、抑制性シナプス電位 (excitatory/inhibitory postsynaptic potential; EPSP, IPSP) を反映している [145]–[152]。これらのシナプス電位の総和が、神経細胞の発火電位を超えると、活動電位が発生し、次の神経細胞へ、神経活動を伝達する。例えば、音刺激提示直後には、視床の複数の神経細胞から聴皮質 4 層へ、EPSP が同期して入力されるため、過渡的な誘発電位 (AEP) が計測される。同時に、加算された EPSP が聴皮質 4 層の神経細胞で発生させる、活動電位も計測される。しかしながら、過渡的な神経活動が順応した後の、定常的な神経活動には、同期した EPSP が入力されないため、大きな AEP や、多くの活動電位は発生しない [89]–[92]。

しかしながら、定常的な神経活動の LFP を複数の帯域に分離することで、入力されるシナプス電位の情報を抽出することが出来る。ある神経細胞に対してシナプス電位が入力されるのは、その神経細胞に対してシナプス結合を持つ神経細胞が、活動電位を発生したためである。活動電位の発火頻度は、神経細胞の種類や機能に応じて、特定の周波数を持つ [153], [154]。このため、ある電極から計測される LFP、すなわち電極近傍の神経細胞におけるシナプス電位の総和は、電極近傍の神経細胞が入力を受けている神経細胞の、活動電位の発火頻度の周波数帯域で変調される。こうしたことから、聴皮質の定常的な LFP を複数の帯域に分けることで、音に対する聴皮質の情報表現が明らかになると考えた。

実際に、脳の複数の領野で協調した情報処理を行う際には、これらの領野の神経活動のうち、特定の帯域の成分が同期する事が報告されている [155], [156]。例えば、学習課題を行っているときには、海馬と扁桃体のそれぞれの領域内で θ 帯域の強度が強くなるだけでなく、これらの領野間で θ 帯域の位相同期が強まる事が報告されている [157]。こうしたことから、聴皮質の定常的な神経活動の位相同期は、音の情動価を表現している可能性がある。

1.3.2.3 機械学習を用いた、定常的な神経活動からの特徴量抽出

聴皮質内における、神経活動の位相同期を調べるためには、微小電極アレイを用いた、神経活動の多点同時計測が有効である。しかし、多点同時計測した神経活動の、位相同期といった特徴量に注目すると、その次元数は膨大になるため、音情報を表現する特徴量を人為的に探索することは極めて難しい。そのため、膨大な次元の特徴量ベクトルに対して、音情報を探索する機械的な解析手法が求められる。

高次元の神経活動パターンに含まれる情報を探索する手法として、機械学習が注目されている。聴皮質でも、先行研究において、サポートベクターマシン (Support Vector Machine; SVM) やk近傍法 (k-nearest neighbor method; KNN) を用いて、過渡的な神経活動の発火頻度から、音刺激の周波数識別と特徴量抽出が可能であることが報告されている [158]-[160]。

本研究では、定常的な神経活動から音情報のデコーディングを試みるために、識別器として、sparse logistic regression (SLR) [161], [162] に注目した。SLR は、automatic relevance determination (ARD) を用いて、ロジスティック回帰をベイズ的枠組に拡張した識別器である。ARD は、ニューラルネットワークの分野で提唱された手法で、入力ベクトルのうち、学習への寄与が少ない成分にかかる重みをゼロにすることで、入力ベクトルの次元圧縮を実現する [163]。このため、SLR は、入力ベクトルが高次元で、かつ、識別に直接関わる特徴量が少数の場合に、入力次元を効率的に圧縮できる。こうした性質は、聴皮質から網羅的に計測した神経活動の特徴量から、音情報を表現する特徴量のみを自動的に抽出するために特に有効であると考えられる。

1.3.3 音の質感に対するラットの弁別能力

本研究では、ラット聴皮質の定常的な神経活動において、二音和音の協和性や、三音和音の調性を表現する神経活動の特徴量を特定する。ラットが音の周波数構造を行動レベルで識別できることは、先行研究で既に示唆されているが、麻酔下の神経活動レベルでは明らかになっていない [117]。このため、本研究では、二音和音の協和性に深く関わる、二音和音のうなりの強弱といった質感を、ラットが行動レ

ベル，神経活動レベルで識別できるかどうかを調べる必要がある．具体的には，行動実験で，和音のうなりの強弱によるカテゴリをラットが形成できるかどうかを調べる．さらに，MMN が認知的に識別可能な音の質感の変化によって発生することを利用して，うなりの強弱による質感の変化が，MMN を発生させるかどうかを，構築した多点同時計測系で調べる．

1.4 本研究の目的

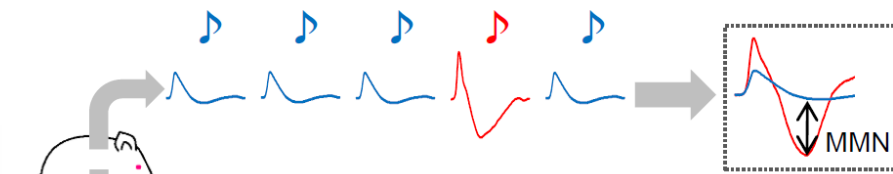
本研究の目的は，三音和音の調性が持つ情動的な質感を表現している，神経活動の特徴量を特定することである．そのために，ラット聴皮質を対象として，音の質感と，音の情動価を表現する神経活動の特徴量をそれぞれ特定し，比較する．具体的には，以下の4つの手順で，目的を達成する (図 1-3)．

1. ラット聴皮質における，神経活動の評価手法を構築する.
 - ① ラット聴皮質から，ヒトと同様の性質をもつ mismatches negativity を多点同時計測する実験系を構築する．
 - ② ラット聴皮質の定常的な神経活動において，音の周波数情報を表現している神経活動の特徴量を，機械学習を用いて特定する．
2. 音の顕著度と情動価を表現している，神経活動の特徴量を特定する.
 - ① ラットに古典的条件付けを施して，特定の純音と，正または負の情動を連合させる．
 - ② 条件付けの成立したラット聴皮質から， mismatches negativity と定常的な神経活動を多点同時計測し，音の顕著度と情動価を表現している神経活動の特徴量を特定する．
3. 音の質感を表現している，神経活動の特徴量を特定する.
 - ① 和音の協和性に深く関わる質感として，和音の構成音が発生させうるうなりの強弱に注目し，ラットがこれらの質感を行動レベルで識別できるかどうかを，行動実験で調べる．また，ラットがこれらの質感の違いを神経活動レベルで区別できるかどうかを，MMN の多点同時計測で調べる．
 - ② 二音和音と三音和音に対する定常的な神経活動を多点同時計測し，二音和音の協和性と，三音和音の調性を表す神経活動の特徴量を，それぞれ特定する．
4. 2と3の結果を比較し，三音和音の調性をもつ情動的な質感を表現している神経活動の特徴量を特定する．

第2章には，神経活動の評価手法の構築について，第3章には，音の情動価を表現している神経活動の特徴量の解明について，第4章には，音の質感を表現している神経活動の特徴量の解明について，それぞれ示す．第5章では，第2章から第4章で得られた結果を比較し，三音和音の調性が有する情動的な質感を表現している神経活動の特徴量について，考察を行う．

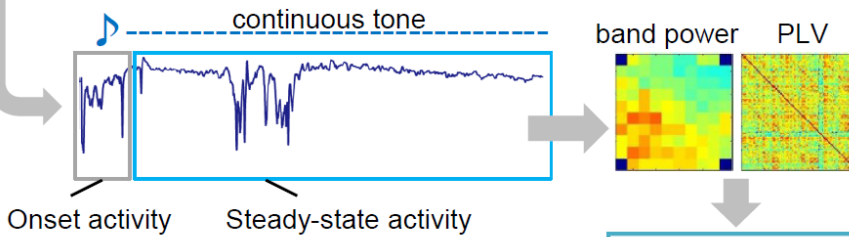
Step1 (chapter 2)

1. Construction of the MMN-recording system



Is rat MMN the functional homolog of human MMN?

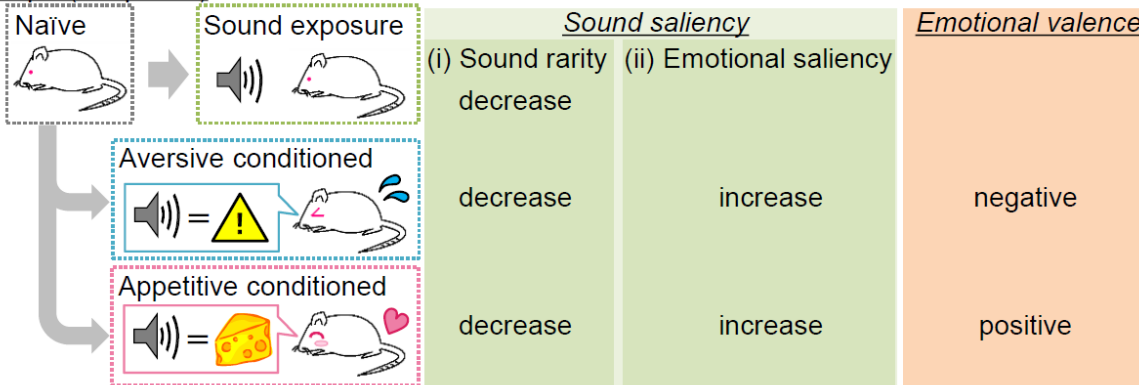
2. Neural characteristics in steady-state activity



Sparse logistic regression (SLR)

Does the steady-state activity represents sound frequency?

Step2 (chapter 3)

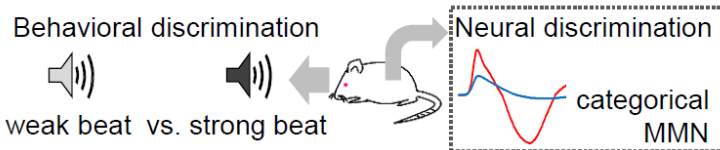


Recording MMN and steady-state activity

Does MMN or steady-state activity represents (i) sound saliency ? (ii) emotional valence of sound?

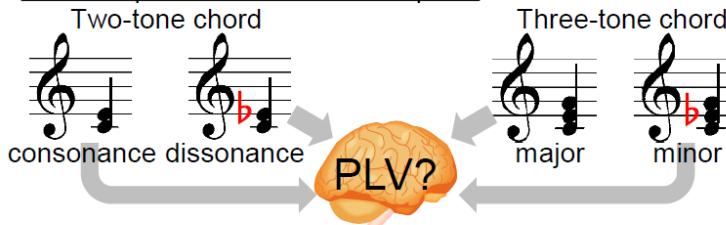
Step3 (chapter 4)

1. Behavioral and neural discretion of sound qualia



Can rats discriminate sound qualia (i) behaviorally and (ii) neurally?

2. Neural representation of sound qualia



Does PLV represents (i) consonance of two-tone chord? (ii) tonality of three-tone chord?

Step4 (chapter 5)

How is the neural representation of emotional qualia of sound?

Figure 1-3. Perspective of this study.

第2章 神経活動の評価手法の構築

2.1 本章の目的

本章の目的は、ラット聴皮質において、音の情動価や質感を表現している神経活動の特徴量を調べるための、神経活動の評価手法を構築する事である。具体的には、第一に、ヒトと同様の性質をもつミスマッチネガティビティ (Mismatch Negativity; MMN) の計測手法を確立する。第二に、聴皮質の定常的な神経活動において、音の周波数情報を表現している神経活動の特徴量を、機械学習を用いて特定する。

2.2 ラット聴皮質におけるミスマッチネガティビティの多点同時計測

2.2.1 目的

本節の目的は、ラット聴皮質から、ヒトと同様の性質をもつミスマッチネガティビティ (Mismatch Negativity; MMN) を計測する手法を確立する事である[164]。具体的には、微小表面電極アレイを用いて計測したラットの MMN が、ヒトの MMN と同様の性質をもつかどうかを、以下の 4 つの観点から評価する。

1. MMN は、オドボール課題の逸脱刺激 (deviant) によって誘発される、聴性誘発電位 (auditory evoked potential; AEP) の陰性のゆらぎである [69]–[72]。MMN は、刺激音に対する AEP の、最も早く、大きい陽性成分 (P1) の直後に、陰性成分として現れる。哺乳類を用いた動物モデルにおける MMN の潜時は、音提示時刻から 50 – 150 ms が最も多く、ヒトにおける MMN の潜時 (100 – 300 ms) よりも短い [87], [105]–[108], [115]–[128]。
2. MMN は、逸脱検出性を持ち、単なる神経活動の慣れの現象 (stimulus specific adaptation; SSA) のみでは説明できない [76]–[78]。このことは、SSA と逸脱検出性を分離するためのコントロール条件 (複数刺激条件, many standards control; MSC) を適用することで確認できる [109], [110], [131], [165]。
3. MMN と P1 の空間分布は、共に聴皮質内に局在するが、それらの空間分布は完全には一致しない [76], [107], [132]–[135]。
4. MMN は、NMDA (*N*-methyl-D-aspartic acid) 受容体依存性を持ち、NMDA 受容体の阻害剤を投与すると、MMN の振幅は小さくなる [106], [123], [127], [136] が、SSA は変化しない [110]。

2.2.2 方法

18 匹のウィスター系ラット (8 – 10 週齢, 体重 210 – 290 g) を実験に用いた。このうち 6 匹では、ラット MMN の逸脱検出性を評価し、残りの 12 匹では、MMN の空間分布と、NMDA 受容体への依存性を評価した。なお、本研究で遂行した実験は、全て「東京大学動物実験マニュアル」に即して行った。

2.2.2.1 生理実験系の概要

図 2-1 に、生理実験系の概要を示す。生理実験系は、ラットを安定して麻酔下に保つための麻酔系 (anesthesia system), 心拍観察系 (heartbeat monitoring system), 音刺激に対する聴皮質の活動を計測するための音刺激提示系 (stimulation system), 神経活動計測系 (recording system) から構成される。

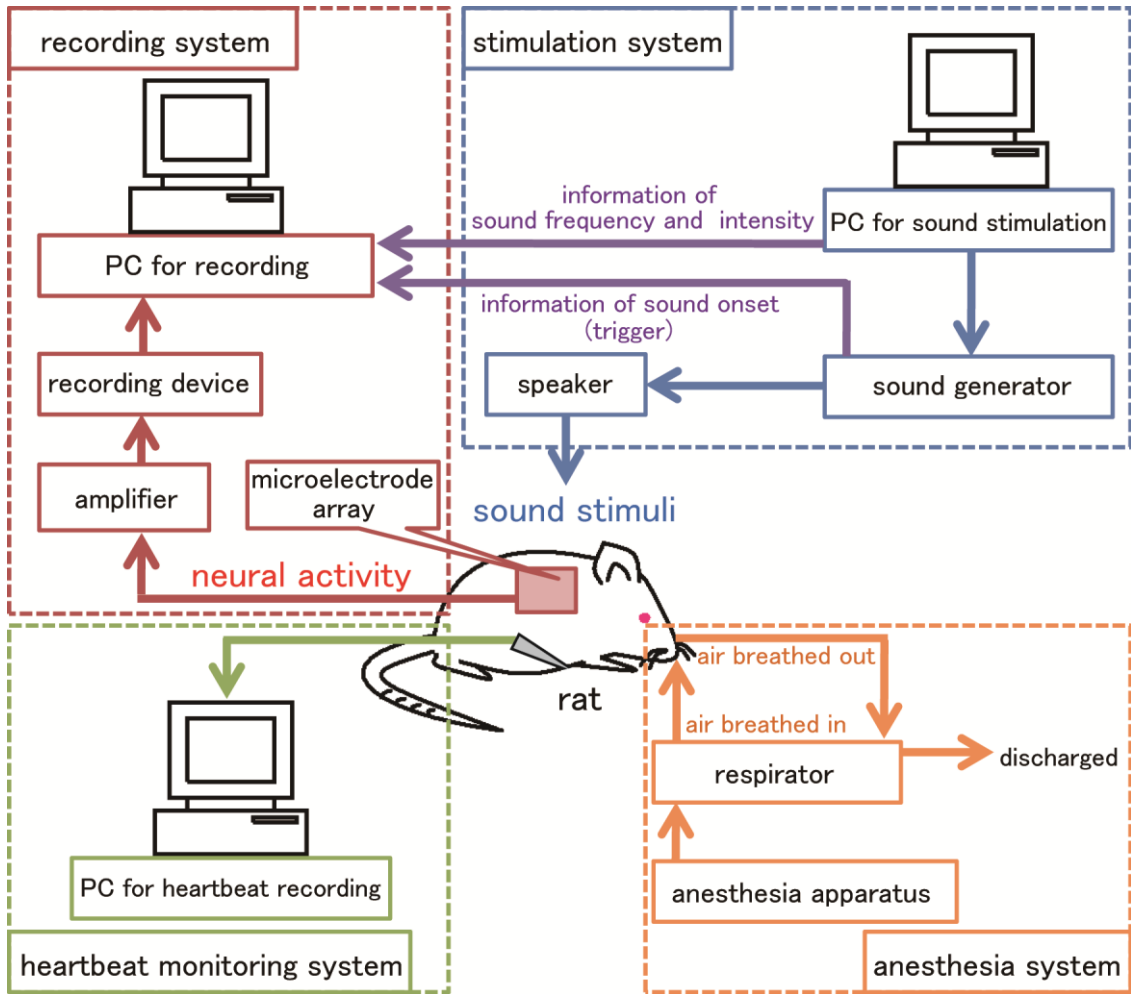


Figure 2-1. The electrophysiological experimental system.

The experimental system consist of four subsystems: (i) the anesthesia system to maintain the rat under anesthesia; (ii) the heartbeat monitoring system to monitor the anesthetic level of the rat; (iii) the stimulation system to present sound stimuli to the rat with the speaker; (iv) the recording system to obtain the neural activity from the rat auditory cortex.

2.2.2.2 聴皮質の露出手術

ラットをイソフルランで吸入麻酔 (3%で導入, 1–2%で維持) し, 頭部固定装置に設置して, 右側頭骨と硬膜の一部を除去し, 聴皮質を露出する手術を施した. 唾液といった分泌物による, 実験中の窒息を防ぐため, 硫酸アトロピン (0.05 mg/kg) を生理食塩水 (0.5 ml) に混ぜた溶液を, 手術前後に1回ずつ, 背中に皮下注射した. 手術開始時には, 局所麻酔として, キシロカイン (2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide, 0.3–0.5 ml) を皮下注射した. さらに, 右側頭の筋肉, 骨, 硬膜を除去して聴皮質を露出し, 乾燥しないように生理食塩水で満たした. 脳の浮腫を防ぐため, 頸部に穴を開けて, 脳脊髄液を排出した. また, 注射針を右腋下部に刺入し, アース電極とした. さらに, 頭頂部のブレグマの左後方に直径 1 mm の穴を開け, この穴に直径 0.5 mm の汎用 IC ソケットを硬膜に接するように設置し, 接着剤で固定して基準電極とした. 同ソケットは真鍮製で, その表面にニッケルメッキが施されている. また, 左腋下部と, 右腹部にも注射針を刺入して, 手術中, 神経活動計測中のラットの心電を計測して, 麻酔レベルを一定に保った. 手術後に, 右鼓膜を注射針で破り, 音入力を左耳からのみに限定した.

2.2.2.3 微小表面電極アレイによる, 局所電場電位の多点同時計測

微小表面電極アレイ (図 2-2 (a)) を用いて, ラット聴皮質表面から, 聴性誘発電位 (AEP) を多点同時計測した. 同電極は, ラットの脳表の丸みに沿わせて設置できるよう, ポリミドを基盤として作られており, ラット聴皮質全体から神経活動を計測できるよう, 4.5 mm × 3.0 mm の計測範囲内に 10 × 7 個の電極が配置されている. 電極の大きさは 50 μm 四方で, 1 kHz, 0.1 V の交流で測定したインピーダンスは, 約 400 kΩ であった.

音刺激は, 音刺激作成装置 (Wave Factory WF1973, WF1974, (株) エヌエフ回路設計ブロック) を用いて作製し, ラットの左耳から 10 cm 離れたスピーカ (10TH800, 松下電器産業株式会社) から提示した. 全ての刺激音は, ラットの左耳介の位置, 具体的には, スピーカ面から 10 cm, 高さ 6 cm の位置に設置した 1/4 インチマイク (Brüel & Kjær, 4939) とスペクトラムアナライザ (CF-5210, 小野測器) で音圧構成を行った. それぞれの刺激音の大きさは, 20 μPa に対するデシベルレベル (dB SPL) で測定した.

露出したラット聴皮質の表面に微小電極アレイを設置し, AEP を多点同時計測した (図 2-2 (b)). 神経活動は, 差動増幅器で 1,000 倍に増幅した後, デジタルフィルタバンドパス (0.3–500 Hz) をかけ, 1 kHz のサンプリング周波数で計測した (Cerebus Data Acquisition System, Cyberkinetics 社).

初めに, クリック音に対する誘発電位を計測し, その空間分布から聴皮質の位置を特定した. 1 秒間隔で提示されるクリック音に対する誘発電位を, 60 回加算平均し, 誘発電位の空間分布を調べた. クリック音に対して誘発電位が発生する領域の, 腹側と後方の境界が, それぞれ, 最下段と最左列の電極に相当するように, 表面電極の位置を調整することで, 聴皮質全体からの計測を実現した.

刺激音として, 純音のトーンバースト音を用いた. 音の持続時間は 100 ms (音の立ち上がり, 立ち下がり時間を 5 ms ずつ含む) とし, 700 ms 毎に提示した. 刺激音は, オドボール課題で提示した (図 2-2 (c)(i)). オドボール課題では, 周波数と提示確率のみが異なる 2 つの純音 (純音 A, B) を提示した. 1 回目の計測では, 純音 A を標準刺激 (standard stimuli; s, St.), 純音 B を逸脱刺激 (deviant stimuli; d, Dv.) として,

それぞれ 90%, 10%の提示確率で、ランダムな順序で提示した。ただし、逸脱刺激の後には、必ず、標準刺激を 3 回以上提示した。標準刺激を 540 回、逸脱刺激を 60 回提示した時点で計測を終了し、2 回目の計測では、標準刺激と逸脱刺激を入れ替えて、それぞれの音に対する標準反応と逸脱反応を多点同時計測した。本研究では、音の周波数による MMN の空間分布の違いを調べるため、ラットの可聴域全体 (1 – 50 kHz) から刺激音を選定した (表 2-1, pair 1 – 4)。また、音の周波数の差が MMN の振幅と SSA の強さに及ぼす影響を調べるため、周波数差が狭い周波数ペア (表 2-1, pair 1 – 3) と、広い周波数ペア (表 2-1, pair 4) も実験に用いた。音の周波数の差 (ΔF) は、表 2-1 に示すそれぞれの A 音と B 音の周波数 (f_A , f_B) を用いて、以下の式 (2-1) で定義した。なお、提示する周波数ペアの順序は、ラットごとに変更した。

$$\Delta F = (f_B - f_A) / (f_B \times f_A)^{1/2} \quad \dots (2-1)$$

MMN の逸脱検出性を評価するため、6 匹のラットにおいて、複数刺激条件 (many standards control; m, MSC.) に対する AEP も多点同時計測した (図 2-2 (c)(ii))。このコントロール条件では、10 種類の周波数が異なるトーンバースト音を、ランダムな順序で 60 回ずつ提示した。音の周波数は、オドボール条件に含まれる 7 つの周波数 (1,000, 1,260, 6,349, 8,000, 16,000, 40,317, 50,000 Hz) に、3 つの周波数 (3,175, 12,000, 27,000 Hz) を加えた 10 種類とした。このため、複数刺激条件における、それぞれの音の提示確率は 10 %となり、オドボール条件の逸脱刺激と一致する。しかし、オドボール条件における、連続した刺激からの逸脱は、複数刺激条件では発生しないため、MMN が逸脱検出性を持つのであれば、複数刺激条件において、MMN に相当する陰性成分は発生しないことが予想される [109], [110], [131], [165]。

2.2.2.4 NMDA 受容体阻害剤の投与

MMN が NMDA 受容体に依存するかどうかを調べるため、NMDA 受容体の阻害剤である、AP5 (D-(-)-2-amino-5-phosphonopentanoic acid) を投与した後の AEP を多点同時計測した。まず、手術後すぐに、オドボール課題提示中の AEP を多点同時計測した。その後、表面電極を聴皮質表面から撤去し、100 μ M の AP5 を混ぜたアガロースシート (1%, 10 g/l) を聴皮質表面に貼付し、15 分間放置した (投与群, $n = 6$)。対照群 ($n = 6$) では、AP5 が含まれないアガロースシートを 15 分間貼付した。アガロースシートを除去したのち、表面電極を同じ位置に設置して、オドボール課題提示中の AEP を再度多点同時計測した。

2.2.3 結果

2.2.3.1 逸脱検出機能

図 2-3 (a) に、オドボール課題と複数刺激条件で計測された、40,317 Hz の音に対する AEP の一例を示す。オドボール課題では、40,317 Hz の音は、50,000 Hz の音と組み合わせて提示されている。それぞれの波形は、それぞれの計測点で計測された AEP の加算平均波形を表す。図 2-3 (b) に示すように、標準反応、逸脱反応、コントロール反応の全てで、音刺激提示直後に、陽性の誘発電位 (P1) が発生している。一方で、P1 の後に表れる陰性のゆらぎ、すなわち MMN は、オドボール課題の逸脱反応 (Dv.) のみで計測され、オドボール課題の標準反応 (St.) や、複数刺激条件のコントロール反応 (MSC.) では計測されなかった。このため、標準反応、もしくはコントロール反応のどちらから逸脱反応を引いても、同様の陰性成分が検出された (図 2-3 (c))。また、図 2-3 (d) に示すように、逸脱反応と標準反応、または、逸脱反応と

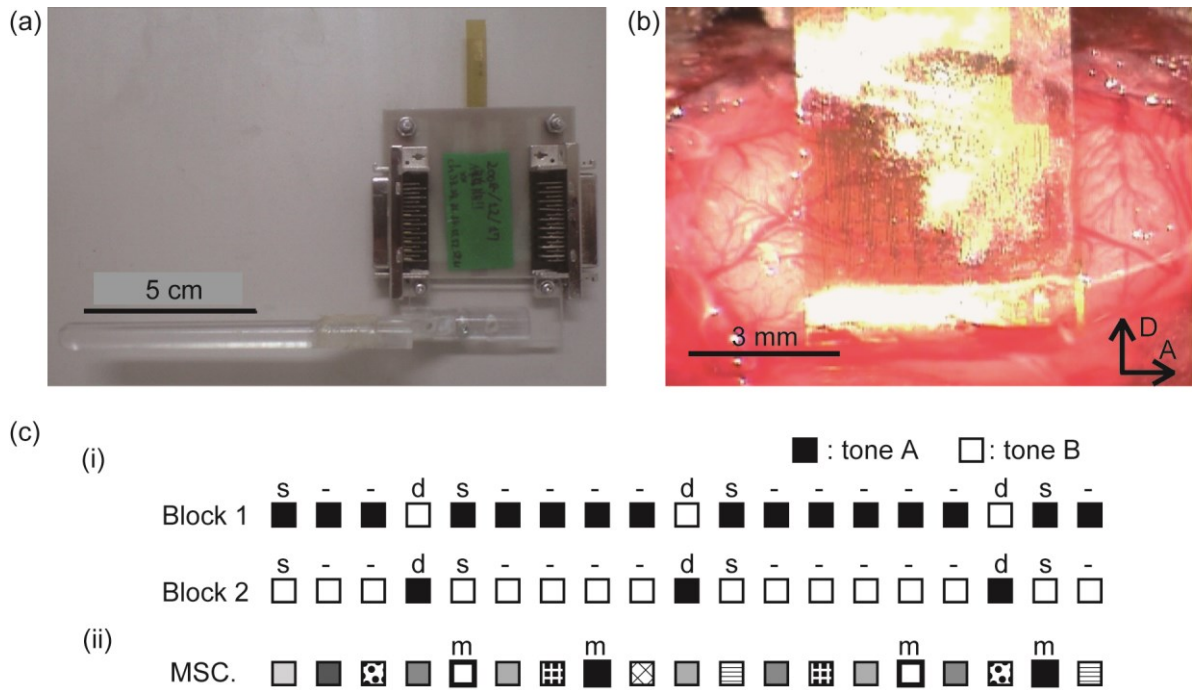


Figure 2-2. The microelectrode array and the test paradigm.

(a) The surface microelectrode array. (b) The installation picture of the microelectrode array. The microelectrode array was made on a flexible polyimide substrate to conform to the curvature of cortical surface, with a grid of 10×7 recording sites within an area of 4.5×3.0 mm. Each recording site was 50×50 μm , and the electrode impedance was approximately $400 \text{ k}\Omega$ under 1-kHz, 0.1-V sinusoidal waves. (c) (i) Oddball paradigm. Tones (A and B) used for standard (s) and deviant (d) were alternated in Block 1 and Block 2. Deviant tones were randomly delivered with an appearance probability of 10%. (ii) Many standards control paradigm (MSC). Tones with 10 different frequencies were presented randomly. Note that the appearance probability (10%) of each tone was identical to that of the deviants in the oddball paradigm. Abbreviations: A, anterior; D, dorsal.

Table 2-1. Sound frequency of tone pairs used in the experiments.

	tone A: f_A (Hz)	tone B: f_B (Hz)	ΔF (small / large)
pair 1	1,000	1,260	0.232 (small)
pair 2	6,349	8,000	0.232 (small)
pair 3	40,317	50,000	0.216 (small)
pair 4	6,349	16,000	0.958 (large)

In the first and second blocks, standard and deviant tones were alternated in order to derive the MMN of either tone A or tone B by subtracting the deviant-evoked response from the standard-evoked response. Hence, a total of 8 stimulus conditions were tested. The frequency difference ($\Delta F = (f_B - f_A) / (f_B \times f_A)^{1/2}$) is indicated in the rightmost column, and categorized into either small or large condition.

コントロール反応の間には、どちらも有意に差があった。

P1 や陰性成分の振幅を比較するために、それぞれの聴皮質内の最大振幅を定量化した。まず、標準、逸脱、コントロール反応それぞれについて、音刺激提示後 1–50 ms における誘発電位の最大値を、P1 の振幅として各計測点で定量化した (図 2-3 (e))。また、標準反応から逸脱反応を引いた差分電位、コントロール反応から逸脱反応を引いた差分電位の、音刺激提示後 51–150 ms における最大値を、陰性成分の振幅として、各計測点で定量化した。64 点の計測点で定量化した P1、陰性成分の振幅の、全計測点中の最大値を、P1 と陰性成分の、聴皮質内の最大振幅とした。図 2-4 (a) に、P1 と陰性成分の、最大振幅 (平均値 ± 標準偏差) を示す ($n = 6$ (ラット数) × 8 (刺激条件))。P1 の振幅は逸脱反応で最も大きく、次にコントロール反応が大きく、標準反応で最も小さかった (両側 t 検定, Bonferroni 補正, $p < 0.001$)。また、P1 の潜時、具体的には、音刺激提示後、P1 の振幅が最大になった時刻は、標準反応で 25.0 ± 6.3 ms、逸脱反応で 22.7 ± 4.5 ms、コントロール反応では 22.7 ± 4.1 ms であった。標準反応の P1 の潜時は、逸脱反応とコントロール反応の P1 に比べて有意に長かった (片側 t 検定, Bonferroni 補正, $p < 0.05$)。これらの結果は、P1 における SSA を示す。

一方で、陰性成分の振幅は、逸脱反応と標準反応との差分でも、逸脱反応とコントロール反応との差分でも、有意な違いは無かった (図 2-4 (a), 対応のある t 検定, $p > 0.1$)。この結果は、本実験系で計測された MMN が SSA では説明できないことを示す。以降の解析では、標準反応から逸脱反応を引いた差分電位の、音刺激提示後 51–150 ms における最大値 (図 2-3 (e)(i)) を、MMN の振幅として定量化した。なお、MMN の潜時は、 81.6 ± 28.1 ms であった。

さらに、SSA や MMN が周波数差 (Δf) に影響を受けているかどうかを調べた。SSA の強さを表す指標として、SSA indices (SI) を以下の式 (2-2) から計算した [130]。

$$SI = (P1_d - P1_s) / (P1_d + P1_s) \quad \dots (2-2)$$

ここで、 $P1_s$ 、 $P1_d$ は、それぞれ、標準反応と逸脱反応における P1 の振幅を表す。SSA が強いほど、すなわち、逸脱反応の P1 が標準反応の P1 よりも大きいほど、SI は 1 に近づき、逆に、標準反応の P1 が逸脱反応の P1 よりも小さいと、SI は -1 に近づく。図 2-4 (b), (c) は、周波数差の小さな条件 (表 2-1, pair 1–3) と、周波数差の大きな条件 (pair 4) における SI の平均と、MMN の振幅の平均を示す。周波数差の大小にかかわらず、SI は 0 より有意に大きかった (図 2-4 (b), 両側 t 検定, $p < 0.001$) ことから、P1 では SSA が発生していたことが分かる。また、周波数差が大きい条件では、SI も (両側 t 検定, $p < 0.001$)、MMN の振幅も ($p < 0.05$)、周波数差が小さい条件より大きかった。この結果は、SSA の強さと MMN の振幅は、刺激音として用いる音の周波数差に依存していることを示す。

2.2.3.2 空間分布

2.2.3.2.1 聴皮質内の領野の特定

図 2-5 (a) に、クリック音に対する AEP の一例を示す。それぞれの波形は、各計測点における、60 回のクリック音に対する誘発電位の加算平均波形を示す。クリック音提示開始後 1–50 ms における、誘発電位の最大値を、P1 の振幅として、各計測点で定量化した。さらに、各計測点の P1 の振幅を、64 計測点の最大振幅で正規化して、空間分布を求めた (図 2-5 (b), (c))。

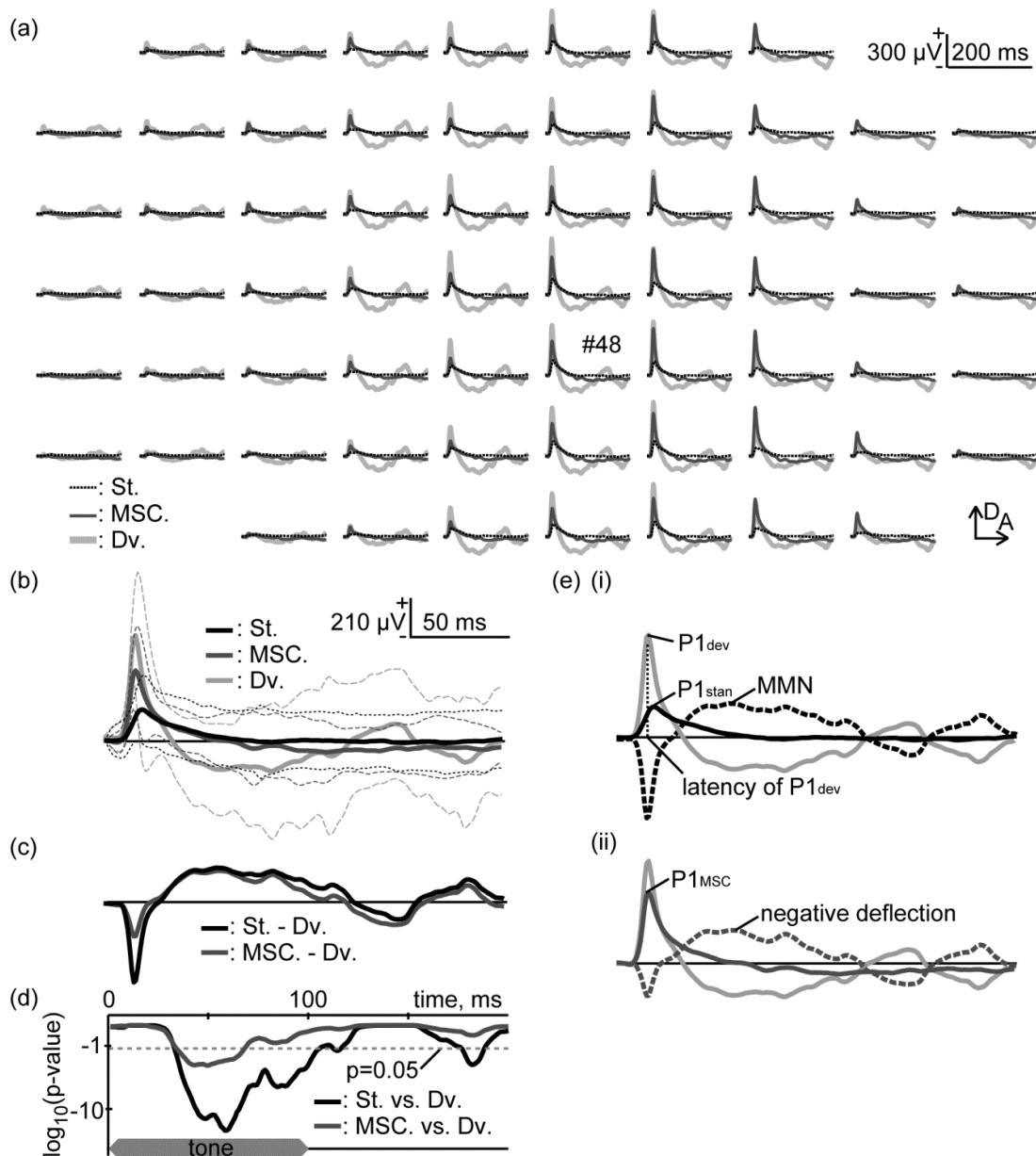


Figure 2-3. Pure-tone-evoked putative Mismatch Negativity (MMNp).

(a) Representative mapping of AEP. These responses were obtained from 40,317 Hz tones under indicated conditions: St. (broken black) and Dv. (light gray), standard and deviant in the oddball paradigm; MSC. (dark gray), many standards control. (b) AEPs from an indicated recording site (#48). The mean and s.d. are given. (c) Difference wave between deviant AEP and standard AEP was calculated as the subtraction of deviant AEP from standard AEP (black). Difference wave between deviant AEP and many-standards-control AEP was also shown for comparison (gray). (d) Significance level under a null hypothesis that deviant AEPs ($n = 60$) are larger than standard AEPs ($n = 540$, black) or many-standards-control AEPs ($n = 60$, gray) at a given post-stimulus latency time (one-sided t-test with Bonferroni correction for 200 comparisons). The ordinate indicates \log_{10} of the significance level. Broken line indicates $p = 0.05$. The time course of stimulus presentation is indicated at the bottom of the inset. (e) Definition of the amplitude of P1, MMN and the negative deflection. Abbreviations: A, anterior; D, dorsal.

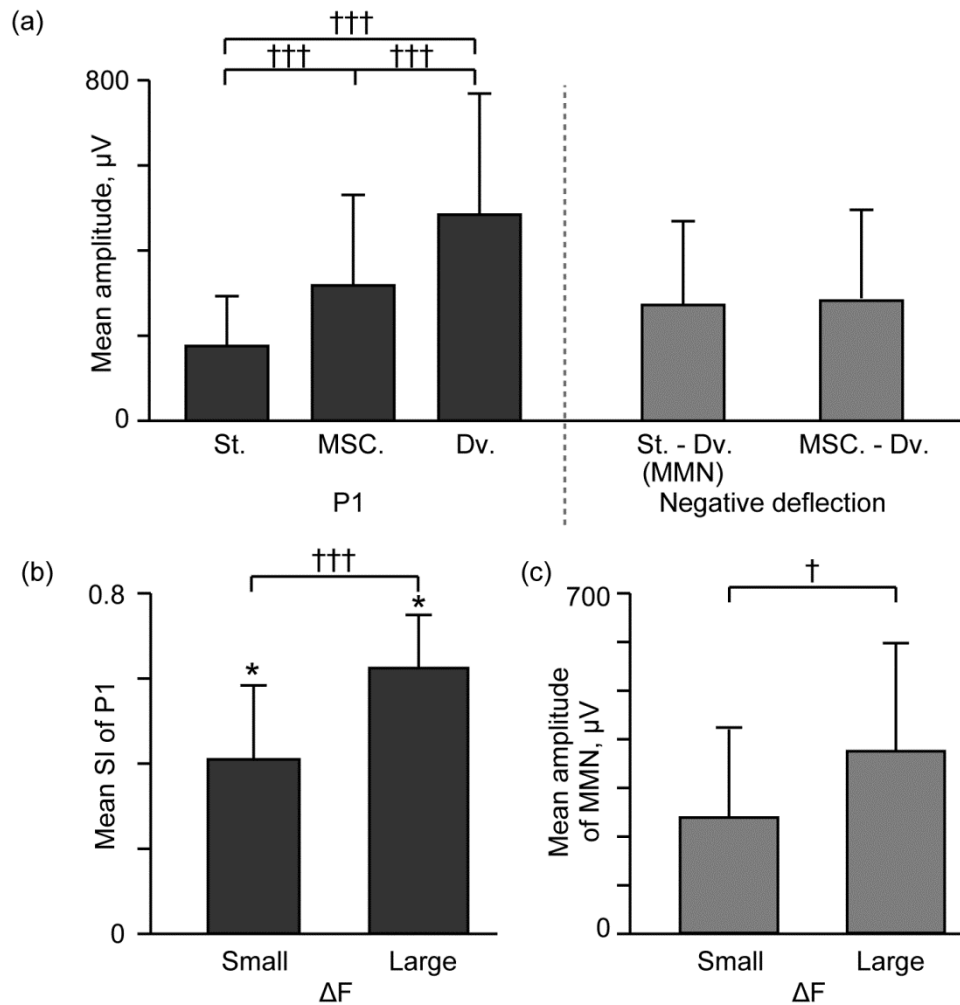


Figure 2-4. Amplitude of AEP components in oddball and many-standards-control paradigms.

(a) P1 and negative deflection that follows are quantified in indicated conditions: St. and Dv., standard and deviant in the oddball paradigm; MSC., many standards control; St. – Dv., subtraction of deviant AEP from standard AEP (MMNp); MSC. – Dv., subtraction of deviant AEP from many-standards-control AEP. The mean and standard deviation are given ($n = 6$ (animal) \times 8 (stimulus condition)). Daggers indicate statistical significance: †††, $p < 0.001$ (two-sided two-sample t-test with Bonferroni correction for 3 comparisons). (b) SI depending on ΔF . An asterisk and daggers indicate statistical significance: *, $p < 0.001$ (two-sided t-test); †††, $p < 0.001$ (two-sided two-sample t-test) (c) MMN depending on ΔF . A dagger indicates statistical significance: †, $p < 0.05$ (two-sided two-sample t-test)

クリック音に対する P1 の空間分布から、各計測点を、聴皮質のコア領域、ベルト領域、聴皮質外領域 (core, belt, non-auditory region) の 3 つに分類するため、初めに、クリック音に対する空間分布を、全てのラット ($n = 12$) で重ね合わせるための基準点を、以下の手順で求めた。まず、クリック音に対する P1 の振幅が最も大きい 6 点の計測点を選び出した (図 2-5 (b) に、+, *で示す)。この反応中心のうち、最も前方、最も背側の計測点を、基準点とした (図 2-5 (b) に、*で示す)。この基準点は、クリック音に対する P1 の振幅が大きいコア領域において、前方から後方へ広がる一次聴覚野 (primary auditory cortex; A1) と、背側から腹側へ広がる前聴覚野 (anterior auditory field; AAF) が交差する位置であるため、コア領域を重ね合わせる目的に適している。この基準点が重なるように、全てのラットでクリックに対する空間分布を重ね合わせた。

重ね合わせた空間分布から、各計測点を、聴皮質のコア領域、ベルト領域、聴皮質外領域 (core, belt, non-auditory region) の 3 つに分類した。コア領域は、A1 と AAF から構成され、ベルト領域は、主に腹聴覚野 (ventral auditory field; VAF) から構成される。ラットの右聴皮質では、VAF は A1 よりも腹側かつ、AAF よりも後方に位置しており、クリック音に対する P1 の振幅は、コア領域の方が大きい [44]。これらのことから、まず、クリック音に対する P1 の振幅を用いてコア領域を特定し、次に、コア領域と VAF との位置関係を利用して、ベルト領域を特定した。具体的には、まず、クリック音に対する P1 の振幅が大きい 25 個の計測点を、コア領域に分類した。25 個の計測点が覆う計測領域の広さは、およそ 4.8 mm^2 であり、これは先行研究で調べられている A1 と AAF の面積の合計 ($4 - 6 \text{ mm}^2$) に相当する [103], [104], [166]–[168]。次に、コア領域よりも左側かつ、腹側に位置する計測点を、全てベルト領域に分類した。最後に、どちらにも分類されなかった計測点を、聴皮質外に分類した (図 2-5 (b))。

2.2.3.2.2 P1 と MMN の空間分布

図 2-6 (a) は、(i) 標準反応の P1、(ii) 逸脱反応の P1、(iii) MMN の空間分布の一例を、それぞれ示す。刺激音の周波数は、上の段から順に、6,349 Hz (表 2-1, pair 2)、6,349 Hz (pair 4)、40,317 Hz (pair 3) である。標準反応でも逸脱反応でも、P1 の空間分布はコア領域に局在していた。さらに、6,349 Hz の音に対する P1 の空間分布は、コア領域の後方の端、すなわち A1 の後方と、コア領域の腹側の端、すなわち AAF の腹側に焦点を持ち、一方で、40,317 Hz の音に対する P1 の空間分布は、コア領域の前方背側部、すなわち A1 の前方と AAF 領域の背側に焦点を持っていた。これは、P1 が、聴皮質の周波数局在構造に依存しているため、音の周波数に応じて異なる空間分布を示したことを示す。一方、MMN は、P1 に比べて聴皮質の広い範囲から発生しており、コア領域だけでなく、ベルト領域からも発生していた。また MMN の空間分布には、音の周波数による違いは無かった。

P1 と MMN の空間分布について定量的に調べるため、コア、ベルト領域と聴皮質外領域における、P1 と MMN の領域内強度を以下に示す方法で算出した。まず、各ラット、各周波数条件において、P1、MMN の各計測点の振幅を、64 点の振幅の最大値で正規化した。その後、各領域に含まれる計測点の、正規化された振幅の平均値を求めて、それぞれの領域内強度とした。図 2-6 (b) は、標準反応の P1、逸脱反応の P1、MMN の、平均領域内強度を示す ($n = 12$ (ラット数) \times 8 (刺激条件))。標準反応、逸脱反応の P1 はコア領域で最も大きく、次いでベルト領域が大きく、聴皮質外領域では最も小さかった (Games-Howell 検

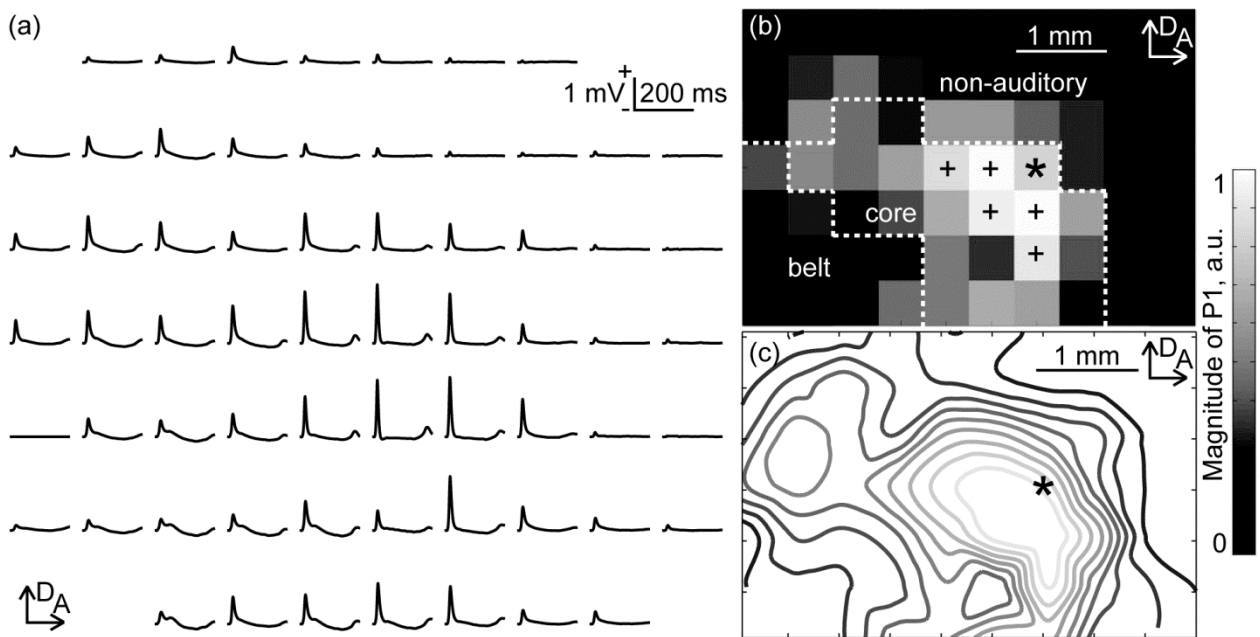


Figure 2-5. AEP map elicited by clicks.

(a) Representative mapping of AEP waveforms. AEP was measured simultaneously with 64 recording sites. Each AEP waveform is approximately aligned in the spatial coordinates of the recording sites of the surface microelectrode array. The grand averages of 60 recordings are shown. (b) Spatial distribution of the click-evoked P1. The gray level at each grid corresponds to P1 amplitude measured at each electrode in the array. Recording sites producing the top 10% of P1 amplitudes are denoted by the markings ('+' and '*'). In this activation focus, the most anterior-dorsal site, indicated by the asterisk, is the positional reference used to pool data across animals. The figure also shows the delineation of the test regions: core, belt and non-auditory regions. (c) Contours of P1 distribution with cubic interpolation. Abbreviations: A, anterior; D, dorsal.

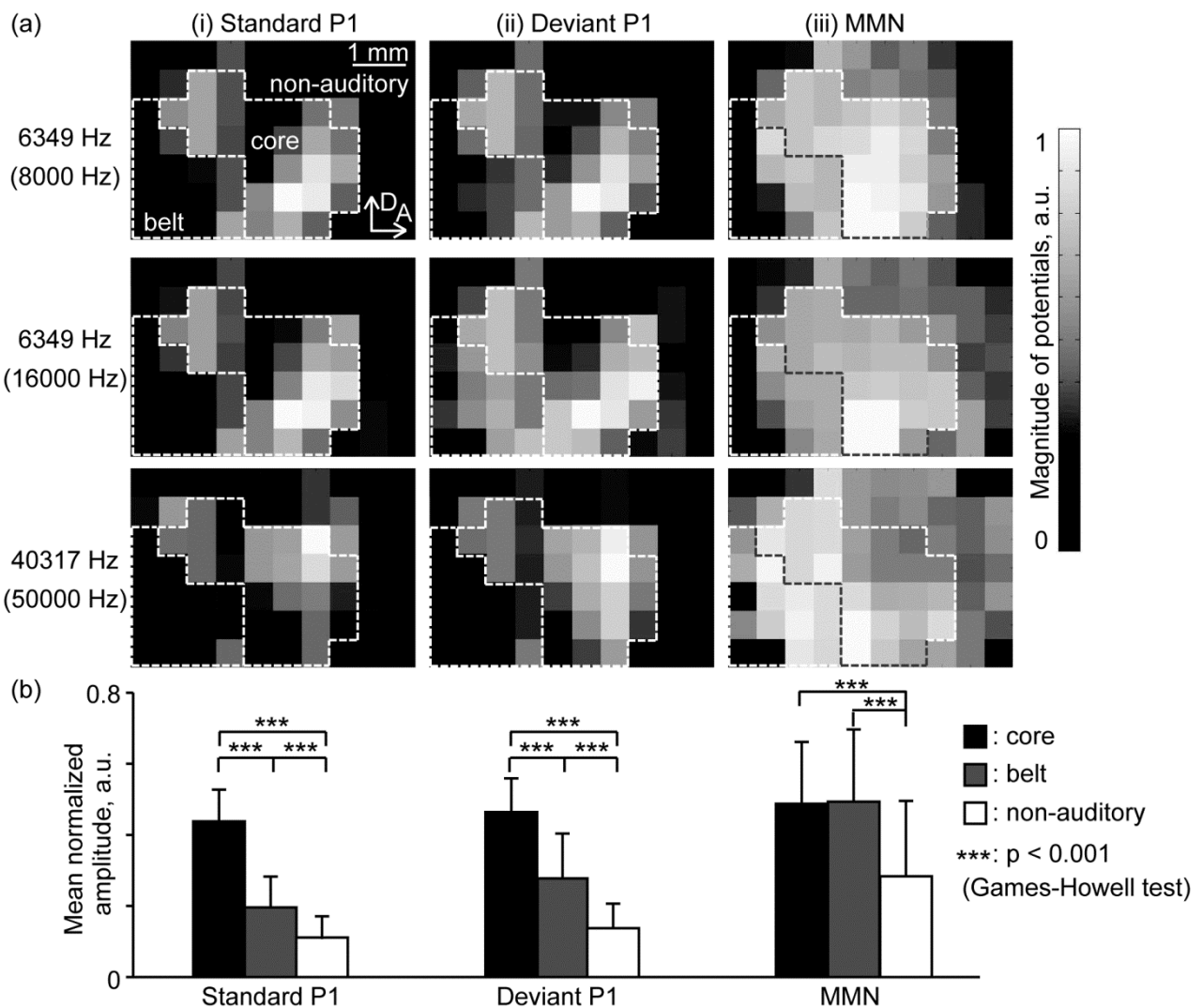


Figure 2-6. Spatial distribution of P1 and MMN.

(a) Spatial distributions of individual data: (i) P1 for standard stimuli; (ii) P1 for deviant stimuli; and (iii) MMN. These AEPs were obtained from 6,349-Hz pure tones paired with either 8,000 Hz tones or 16,000 Hz tones, and 40,317 Hz tones paired with 50,000 Hz tones. (b) Regional differences in response amplitudes among the core, belt, and non-auditory regions. The mean and s.d. of region-specific amplitude are given ($n = 12$ (animal) \times 8 (stimulus condition)). Asterisks indicate statistical significance: ***, $p < 0.001$ (Games-Howell test). Abbreviations: A, anterior; D, dorsal.

定, $p < 0.001$). 一方で, MMN は, 聴皮質内で大きく, コア領域とベルト領域では強度に差が無かった. これらの結果は, P1 と MMN の空間分布は共に聴皮質内に局在しているが, 両者の空間分布は異なることを示す.

2.2.3.3 NMDA 受容体依存性

図 2-7 (a), (b) に, AP5 投与後の, 標準反応と逸脱反応の加算平均波形の一例を示す. P1 は標準反応でも, 逸脱反応でも発生しており, 特に, 逸脱反応の P1 は標準反応の P1 よりも大きかった. しかし, 逸脱反応の陰性のゆらぎ, すなわち MMN は発生しなかった. 一方で, AP5 を投与していない対照群においては, MMN が発生した. この結果は, AP5 の投与によって, MMN の振幅が小さくなったことを示す (図 2-7 (c)).

AP5 投与後には, MMN の平均最大振幅は, $90.0 \pm 57.3 \mu\text{V}$ で, 最大振幅点での平均潜時は $113.8 \pm 29.5 \text{ ms}$ であった. 一方で, 対照群の振幅と潜時は, $178.4 \pm 123.9 \mu\text{V}$ と $97.7 \pm 27.1 \text{ ms}$ であった. 同様に, 標準反応の P1 の平均最大振幅とその潜時は, 投与群で $451.3 \pm 224.6 \mu\text{V}$ と $20.1 \pm 2.2 \text{ ms}$, 対照群で $371.0 \pm 160.5 \mu\text{V}$ と $21.5 \pm 3.7 \text{ ms}$ であった. また, 逸脱反応の P1 の平均最大振幅とその潜時は, 投与群で $671.7 \pm 388.0 \mu\text{V}$ と $20.2 \pm 4.0 \text{ ms}$, 対照群で $585.6 \pm 315.1 \mu\text{V}$ と $20.5 \pm 2.9 \text{ ms}$ であった. 投与群でも, 対照群でも, 逸脱反応の P1 は, 標準反応の P1 よりも有意に大きく (両側 t 検定, $p < 0.001$), P1 における SSA は, NMDA 受容体に依存していなかった.

AP5 投与による MMN の減少量が, 聴皮質内の領野によって異なるかどうかを調べるため, AP5 投与前後での, コア領域, ベルト領域での P1 と MMN の領域内強度を算出した. 図 2-6 (b) と同じように, P1 と MMN の各計測点での振幅を, 1 回目の計測における, 64 点の振幅の最大値で正規化した. その後, 各領域に含まれる計測点の正規化振幅の平均値を求めて, それぞれの領域内強度とした. 図 2-7 (d) は, 投与群, 対照群それぞれの, ゲルシート貼付前後での, 標準反応の P1, 逸脱反応の P1, MMN の, 平均領域内強度を示す ($n = 6$ (ラット数) $\times 8$ (刺激条件)). P1 の領域内強度は, AP5 の投与によって変化しなかった. 一方, MMN は, コア領域とベルト領域の両方で, AP5 投与後に領域内強度が有意に下がっていた (Games-Howell 検定, $p < 0.05$). しかし, AP5 投与後の MMN の領域内強度について, コア領域とベルト領域の間に有意な差は無かった (Games-Howell 検定, $p > 0.1$).

2.2.4 考察と本節の総括

本節では, オドボール課題提示中の, 麻酔下のラット聴皮質の誘発電位 (AEP) を, 微小表面電極アレイで多点同時計測した. その結果, 逸脱刺激に対する誘発電位において, 陰性のゆらぎが計測された. この陰性成分, すなわち, ラットの MMN が, ヒトの MMN と同様の性質をもつ事を, 以下の 4 つの観点から確認した. 第一に, MMN は, 50–150 ms の潜時を持つ AEP の陰性成分として, P1 の直後に現れた. 第二に, MMN は逸脱検出性を有しており, 単なる神経活動の慣れ (SSA) のみでは説明できなかった. また, 先行研究と同様に, P1 における SSA の強さと, MMN の振幅は, とともに刺激音の周波数差に依存して大きくなった [130]. 第三に, MMN は聴皮質内から発生したが, P1 とは異なる空間分布を示した. 具体的には, P1 が主にコア領域から発生し, 周波数局在構造を示したのに対し, MMN はコア領域

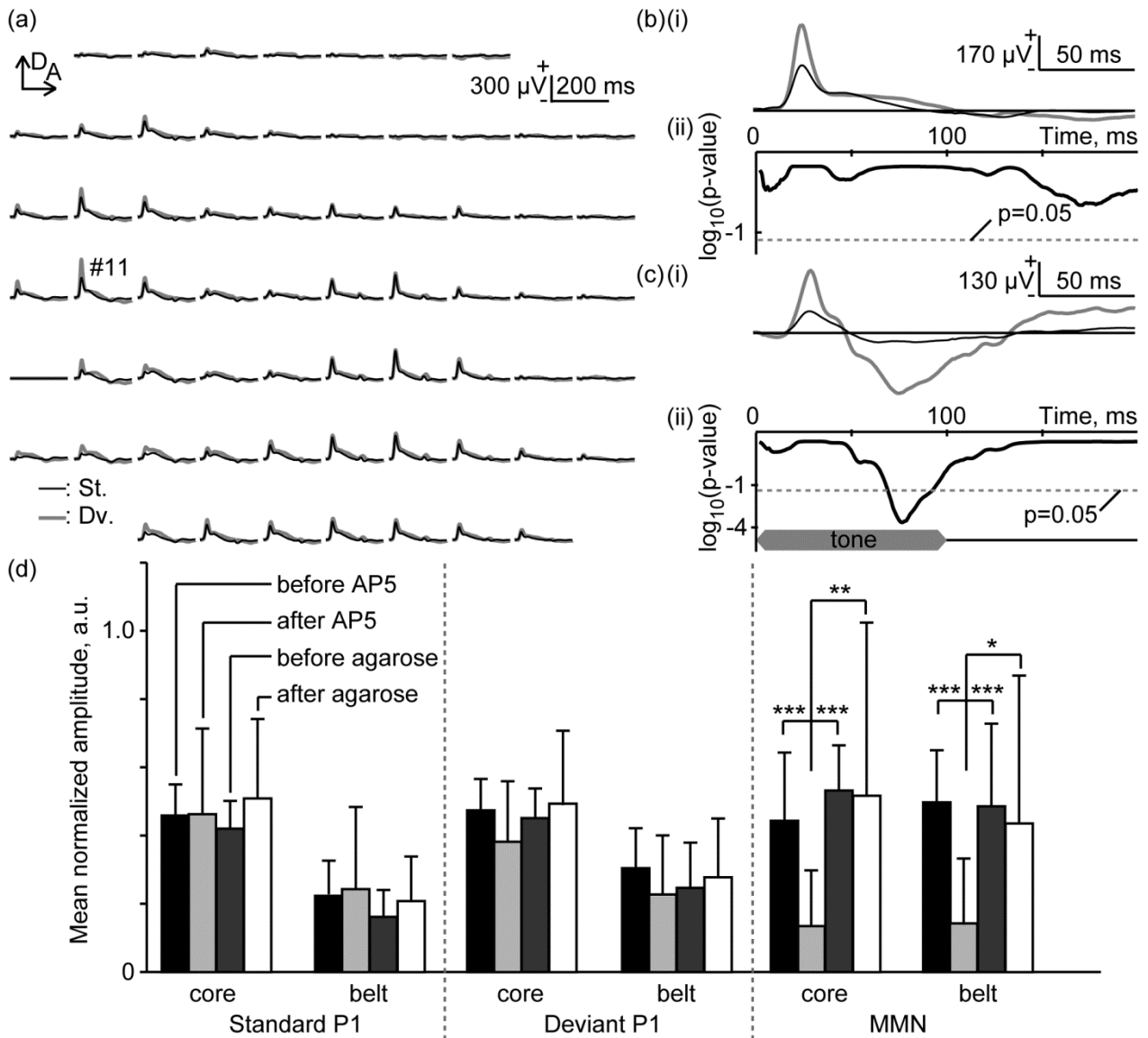


Figure 2-7. Pharmacological effects of NMDA antagonist (AP5) on AEP.

(a) Representative mapping in an oddball paradigm of responses to 6,349 Hz and 8,000 Hz tones. These responses were obtained from 8,000 Hz tones. (b) (i) Representative standard and deviant AEPs recorded at ch #11 after AP5 administration. The grand averages of standard (black) and deviant (gray) AEPs are shown. (ii) Significance level under a null hypothesis that amplitudes of deviant AEPs are larger than those of standard AEPs at a given post-stimulus latency (one-sided t-test with Bonferroni correction for 200 comparisons). (c) (i) Representative AEPs and (ii) significance level in the control group. (d) Normalized amplitude of standard P1, deviant P1 and MMN in pooled data. Response amplitudes were compared before and after the placing of the agarose gel. The agarose contained AP5 in the test group, but not in the control group. The regional difference, i.e., between the core and belt regions, was also investigated. The mean and standard deviation of the normalized amplitude are shown ($n = 6$ (animal) \times 8 (stimulus condition)). Asterisks indicate statistical significance: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ (Games-Howell test).

とベルト領域の両方から発生し、周波数局在構造を示さなかった。第四に、NMDA 受容体の阻害剤投与によって MMN は減少したが、P1 における SSA は影響を受けなかった。これらの結果は、本実験系で計測されたラットの MMN が、EEG や MEG で計測される、ヒトの MMN と同様の性質を持つことを示す。

2.2.4.1 MMN の潜時と極性

本研究で計測された MMN の潜時は、50 – 150 ms (図 2-3) で、先行研究において哺乳類の動物モデルで計測された陰性の MMN や、MMN 様反応の潜時と近かった [120], [121]。一方で、ヒトの MMN の潜時は、100 – 300 ms が多く、本研究で計測されたラットの MMN の潜時よりも長い [112]–[114]。哺乳類の動物モデルにおける MMN の潜時は、ヒトよりも短く報告されていることが多い [87], [105]–[108], [115]–[128] が、これは、脳の大きさが大きいほど、誘発電位や活動電位の潜時が長くなるためと考えられている [129]。したがって、本実験系で計測されたラットの MMN と、ヒトの MMN で潜時が違うことは、両者の機能的な類似性には影響を与えないと考える。

複数の先行研究において、ラットの MMN は、誘発電位の陽性成分として計測されてきた [115]–[123], [165]。一方で、本研究では、陰性成分としての MMN が計測された (図 2-3)。こうした極性の違いは、電極や麻酔といった計測条件の違いによって生じた可能性がある。例えば、本研究では、頭頂部のブレグマ近辺に、基準電極を設置した。一方で、先行研究の基準電極は、小脳に設置されている [169], [170]。オドボール課題の逸脱刺激は、小脳も活性化させることが報告されており [115], [118]、逸脱反応において、何らかの誘発電位が発生している可能性がある。このため、先行研究では、小脳に基準電極を設置したために、皮質で計測される MMN の極性が変化した可能性がある。実際に、ヒトの MMN では、基準電極を、鼻から後頭部へ移すことで、MMN の極性が逆転した例もあるため [115], [171]、基準電極の違いが、MMN の極性の逆転に影響している可能性は十分にある。さらに、麻酔の違いも、誘発電位に大きく影響する。例えば、麻酔によって、P1 の潜時は長くなる [172]。また、P1 の直後に発生する陰性の中潜時反応 (N1) は、1.25 %以上のイソフルラン麻酔下では消失する [172]。実際に、ウレタン麻酔を使用した先行研究の多くでは、MMN が発生しなかったか、あるいは、陽性の MMN を報告している [115], [118], [119], [122]。一方で、フェンタニル (N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny)-N-phenylpropanamide) とメデトミジン ((RS)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-3H-imidazole)、イソフルランといった麻酔を併用、あるいは単独使用した最近の研究では、本研究と同じように、ラットから陰性の MMN 様反応が計測された [121]。こうしたことから、MMN の極性の違いは、電極や麻酔といった、計測条件の違いによるものである可能性が高い。

2.2.4.2 MMN の逸脱検出性

ヒトの MMN は、母音や子音、和音など、認知的に識別可能な、音の質感のカテゴリの変化によっても発生する。このような、質感の違いによって発生する MMN は、連続する音刺激に対する神経活動の慣れ (SSA) のみでは説明が出来ないため、ヒトの MMN は SSA ではなく、音刺激に対する逸脱検出性をもつとされてきた [76]–[78]。一方で、動物モデルの MMN が、ヒトの MMN と同様に、逸脱検出性をもつかどうかについては、長く議論されてきた [131]。近年、MMN から SSA による影響を排除し、逸脱検

出機能を評価する、新たなコントロール条件 (many standards control) が提案され、複数の研究が行われた。その結果、サルやネコで計測される MMN 様反応の一部は、SSA で十分に説明でき、逸脱検出性を持たない可能性が報告されている [109]–[111]。本研究では、先行研究と同様のコントロール条件を用いて、ラット MMN の逸脱検出性を調べた。

本研究のコントロール条件 (図 2-2 (c)(ii)) では、10 種類の異なる周波数の刺激音を、ランダムに提示した。これらの周波数はラットの可聴域全体に及んでいるため、慣れによる神経活動の抑圧は十分に小さい [111]。その結果、コントロール条件で計測された P1 の振幅は、オドボール課題の標準反応の P1 の振幅よりも大きかった (図 2-4 (a))。この結果は、コントロール条件ではオドボール課題に比べて SSA が弱まった事を示す。一方で、MMN は、オドボール課題の逸脱反応のみに現れたことから、本研究で計測された MMN は、SSA によるものではないと考える。

また、コントロール条件における刺激音の提示確率は、オドボール課題の逸脱刺激の発生確率と同じ、10%であったが、MMN は逸脱反応のみから発生した (図 2-3, 2-4)。この結果は、MMN が発生するためには、連続した標準刺激が必要であることを示す。すなわち、MMN は、特定の時間幅における、発生確率の高い刺激からの逸脱に対して、特異的に発生する、逸脱検出性を持つと考えられる。

ラットの聴皮質では、母音の質感の変化に対する MMN が発生することが報告されている [117]。このことは、ラットの MMN が、ヒト MMN と同様の逸脱検出性をもつ可能性を示しており、本研究の結果を支持する。本実験系で、和音のうなりの強弱といった、質感の変化に対する MMN が計測されれば、ラットの MMN が逸脱検出性を持つ可能性が、さらに強固に支持される。このことについては、第 4 章で実験と考察を行う。

2.2.4.3 実験系の空間分解能

本研究では、ラット聴皮質において初めて、MMN の空間分布を調べた。本研究で用いた、微小表面電極アレイの電極感覚は 500 μm だが、この空間分解能では、コア領域とベルト領域を、単一個体の AEP の空間分布から分ける事が、やや困難である [44], [173]。そのため、本研究では、クリック音に対する誘発電位の空間分布を平均した上で、コア領域とベルト領域を分類した (図 2-5)。第一に、クリック音に対する P1 の振幅は、コア領域がベルト領域のおよそ 2 倍であることを利用して、P1 の振幅が大きい計測点を、コア領域に分類した [44]。この際、先行研究で報告されているコア領域の面積 (4 – 6 mm^2) を考慮して、25 個の計測点を、コア領域に分類した [103], [104], [166]–[168]。この計測点に相当する皮質の面積はおよそ 4.8 mm^2 で、先行研究で報告されているコア領域の面積と矛盾しない。さらに、本研究では、クリック音に対する誘発電位が発生する領域の、後方と腹側の境界が、電極アレイの最左列と最下段にあたるように電極を設置した。これにより、コア領域よりも後方、腹側の電極は、全てベルト領域として分類することが可能になった。コア領域の背側にも、A1, AAF, VAF 以外の領野が存在するが、こうした領野の面積は小さく、誘発電位への影響は小さいため、本研究で用いた領野分類手法は、誘発電位の空間分布を評価する上で妥当であると考えられる。

2.2.4.4 誘発電位の空間分布

本研究では、ラット聴皮質内で、P1 と MMN が異なる空間分布をもつことを明らかにした。P1 は主にコア領域から発生したのに対し、MMN はコア領域とベルト領域の両方から発生した (図 2-6)。EEG, MEG, を用いた先行研究は、ヒトでは、中潜時反応 (P1, N1) の発生源が低次聴覚野であるのに対し、MMN の発生源は、高次聴覚野であることを示唆している [76], [132]–[135]。ラット聴皮質のコア領域は、聴覚の抹消へフィードバック投射を送っているが、辺縁系や脳の高次機能に関する領野へはあまり投射していないため、ヒトの低次聴覚野に相当すると考えられている [55], [56], [93]–[102]。一方、ラット聴皮質のベルト領域は、辺縁系や、脳の高次領域へ多くの投射経路を有するため、ヒトの高次聴覚野に相当するといわれている [55], [56], [93]–[102]。また、情動に関連する長期記憶は、コア領域ではなく、ベルト領域に蓄積される [174]。こうしたことから、本研究の結果は、MMN が、注意や学習、経験などの、脳の高次機能と深く関わる事と示すと考える [175]–[182]。

一方で、本研究の結果は、ネコにおける中潜時反応や MMN の空間分布と、一部異なった。ネコの中潜時反応は、本研究と同様に、一次聴覚野から発生した。一方、本研究で、ラットの MMN は、コア領域からも発生したが、ネコの MMN は、二次聴覚野からのみ発生し、一次聴覚野からは発生しなかった [107]。この違いは、ラットとネコの視床から皮質への投射パターンの違いによって生じた可能性がある。通常、ネコの一次聴覚野やラットのコア領域は、視床の内側膝状体 (medial geniculate body; MGB) 背側部からの投射を主に受け、ネコの二次聴覚野やラットのベルト領域は、MGB の腹側部、中央部からの投射を受ける [93]–[100], [102]。これらの2つの経路は、ネコの方が、ラットよりも明確に分かれているといわれている [94]。もし、MGB の腹側部、中央部が MMN の発生に強く関わるのであれば、ラットとネコで MMN の空間分布が異なることは十分にあり得る。

2.2.4.5 本実験系の有用性

本研究は、ラット聴皮質において、ヒトと同様の機能を持つミスマッチネガティビティ (MMN) が存在する可能性が高いことを示した。統合失調症や植物状態といった一部の疾患や病理状態は、MMN の形態を大きく変えることが知られており [183]–[191]、動物モデルにおける MMN の実験系では、薬理的な実験も可能になるため、これらの疾患の病態モデル解明に大きく貢献すると考えられる。

また、本研究では、微小表面電極アレイを用いて、ラット聴皮質の誘発電位の空間分布を、領野レベルで解明した。このような、高い空間解像度の計測系は、ヒトの脳波 (EEG) や脳磁図 (MEG) で調べられてきた神経活動の空間分布を、より詳細に調べることが可能にする。例えば、オドボール課題において、刺激音の周波数が変化する場合と、強度が変化する場合は、逸脱検出に関わる神経細胞が異なるため、MMN の空間分布も異なるといわれている [192]–[195]。また、ヒトでは、純音の MMN と、和音やメロディーラインの MMN では、空間分布が異なることも調べられている [76], [82]。本実験系は、このような、刺激音に依存した、MMN の空間分布の違いを聴皮質の領野レベルで調べることができる点で有用である。なお、本研究の第 4 章では、実際に、和音のうなりの強弱に対する MMN の空間分布を、純音の MMN と比較した。

2.2.4.6 本節の総括

本節では、微小表面電極アレイを用いて、ラット聴皮質から、ミスマッチネガティビティ (Mismatch Negativity; MMN) を多点同時計測する実験系を構築した。計測したラットの MMN が、ヒトの MMN と同様の性質をもつ事を、MMN の潜時、逸脱検出性、空間分布、NMDA 受容体への依存性の、4つの観点から示した。これにより、ラット聴皮質から、ヒトと同様の性質を持つ MMN を、多点同時計測する実験系を確立したことを確認した。

2.3 ラット聴皮質の定常的な神経活動における音の情報表現

2.3.1 目的

本節の目的は、ラット聴皮質の定常的な神経活動において、音情報を表現している特徴量を、機械学習を用いて特定する事である。具体的には、過渡的な神経活動と、定常的な神経活動から、機械学習として SLR [161], [162] を用い、刺激音の周波数情報の抽出を試みる。なお、解析対象とする神経活動として、麻酔下のラット聴皮質の第4層に刺入した微小電極アレイで、局所電場電位 (local field potential; LFP) を計測した。また、デコーディングのための、定常的な神経活動の特徴量として、LFP の各帯域の振幅と、計測点間の位相同期に注目した。

2.3.2 方法

7匹のウィスター系ラット (8–10 週齢, 体重 230–300 g) を実験に用いた。

2.3.2.1 刺入型微小電極アレイによる、神経活動の多点同時計測

2.2.2.2「聴皮質の露出手術」に示した方法で、ラット聴皮質の右聴皮質を露出する手術を施した後、剣山型の微小電極アレイ (ICS-96, Blackrock Microsystems, 図 2-8 (a)(i)) を、聴皮質に刺入して、ラット聴皮質の第4層から、局所電場電位 (local field potential; LFP) と活動電位 (multi-unit activity; MUA) を多点同時計測した (図 2-8 (a)(ii))。同電極は、4.0 mm × 4.0 mm の計測範囲内に 10 × 10 の剣山型電極が 400 μm 間隔で配置されている。電極の長さを 700 μm にそろえるため、アセタール樹脂 (polyoxymethylene) 製スペーサ (由紀精密工業株式会社) を電極に設置した。同スペーサは、4.0 mm × 5.0 mm × 0.8 mm (横×縦×高さ) の範囲に、400 μm 間隔で 10 × 10 の穴が開いている。神経活動は、差動増幅器で 1,000 倍に増幅した後、デジタルフィルタバンドパス (0.3–500 Hz) をかけ、1 kHz のサンプリング周波数で、LFP を計測した (Cerebus Data Acquisition System, Cyberkinetics 社)。また、200–7,500 Hz のデジタルフィルタバンドパスをかけた神経活動において、閾値以上の振幅が計測された時刻を、活動電位 (MUA) の発生時刻として、LFP と同時に記録した。なお、MUA のサンプリング周波数は、30 kHz とした。

初めに、電極をラット聴皮質の表面に設置し、クリック音に対する中潜時反応 (P1) の空間分布を計測した。聴皮質全体の神経活動を計測できている事を確認した後、電極に圧力をかけて、聴皮質の 600–700 μm の深さに刺入した。聴皮質の第4層に刺入できたことを確認するために、クリック音に対する中潜時反応の極性が負である事と、クリック音に対する MUA が安定して計測される事を確認した後、神経活動を計測した。

まず、過渡的な神経活動と、各計測点での周波数-音圧応答特性 (frequency responsive area; FRA) を計

測するために、トーンバースト音を提示した。トーンバースト音の持続時間は 15 ms で、音の立ち上がり、立ち下がり時間はそれぞれ 5 ms、刺激音の提示間隔は 600 ms とした。純音の周波数は、1 – 50 kHz の範囲で 1/3 オクターブごとに 18 種類、音圧は、30 – 70 dB SPL の範囲で 10 dB ごとに 5 種類用意し、各周波数と音圧の組み合わせを、20 回ずつ、ランダムな順序で提示して、LFP と MUA を計測した。LFP からは過渡的な神経活動の特徴量を抽出し、MUA からは各計測点での FRA を調べた。

次に、定常的な神経活動を計測した。図 2-8 (b) に示すように、16 kHz と 40 kHz の純音 (60 dB SPL) を 30 秒ずつ提示した。それぞれの純音の前後には、音を提示していない時間 (無音状態, silence) を 30 秒ずつ設け、図に示した 150 秒間の刺激を 1 試行とし、それぞれのラットで 10 試行ずつ、LFP を計測した。

2.3.2.2 各計測点の周波数・音圧特性に基づく、聴皮質内領域の分類

トーンバースト音に対する MUA から、各計測点の周波数-音圧応答特性 (frequency responsive area; FRA) を求めた。図 2-9 (a) に、計測された MUA のラスタープロットの一例と、1 ms ごとの MUA 発生回数のヒストグラムを示す。図 2-9 (a)(i) は、25 kHz, 40 dB の刺激音を提示した 20 回の試行に対して、MUA が発生した時刻を示す。音提示直後に、複数回の MUA が発生している。それぞれの周波数、音圧の音に対して、MUA が発生した回数を調べるため、正規化スパイク回数 (normalized spike count) を求めた。正規化スパイク回数は、音刺激提示後 5 – 55 ms の MUA 発生回数の合計から、音刺激提示後 1 – 600 ms の MUA 発生回数の平均を引いた値として求めた。正規化スパイク回数を、周波数、音圧ごとに並べた FRA を、図 2-9 (a)(iii) に示す。同図から、この計測点近傍の神経細胞は、音の音圧が弱い時には、25 kHz の音に最もよく反応するため、この周波数を、この計測点の特徴周波数 (characteristic frequency; CF) とした。

図 2-9 (b) に、各計測点で求めた CF の分布を示す。聴皮質の神経細胞は、周波数局在性をもち、聴皮質 4 層では、CF が低い神経細胞は、聴皮質の後方背側、前方、後方腹側の 3 箇所主に局在している [44], [167], [168], [196]。神経細胞の CF が高くなるにつれて、それぞれの局在位置は前方、背側、前方背側へ移動し、CF が高い神経細胞は、前方背側の 1 か所に集まる [44], [167], [168], [196]。こうしたことから、CF の低い周波数細胞の、後方背側、前方、後方腹側の局在箇所は、それぞれ一次聴覚野 (primary auditory cortex; A1)、前聴覚野 (anterior auditory field; AAF)、腹聴覚野 (ventral auditory field; VAF) に属しており、それぞれの領域は、後方から前方、前方から後方、後方腹側から前方背側への周波数局在性をもつと考えられている [44], [167], [168], [196]。また、A1, AAF はコア領域と呼ばれる一方で、VAF と、コア領域の周辺に位置する CF が高い領域は、合わせてベルト領域と呼ばれている。本研究でも、各計測点の CF に注目することで、聴皮質を、コア領域とベルト領域に分類した。

本研究では、定常的な神経活動の情報表現が周波数局在構造に依存しているかどうかを調べるために、聴皮質の各計測点を、CF の高さに応じて 4 つの領域 (低 CF, CF = 1 – 8 kHz ; 中 CF, CF = 10 – 25 kHz ; 高 CF, CF = 32 – 50 kHz ; 聴皮質外, CF が計測されなかった点) に分類した。また、定常的な神経活動の情報表現が聴皮質の領域に依存しているかどうかを調べるために、聴皮質の各計測点を、3 つの領域 (コア領域, ベルト領域, 聴皮質外) に分類した (図 2-9 (b))。

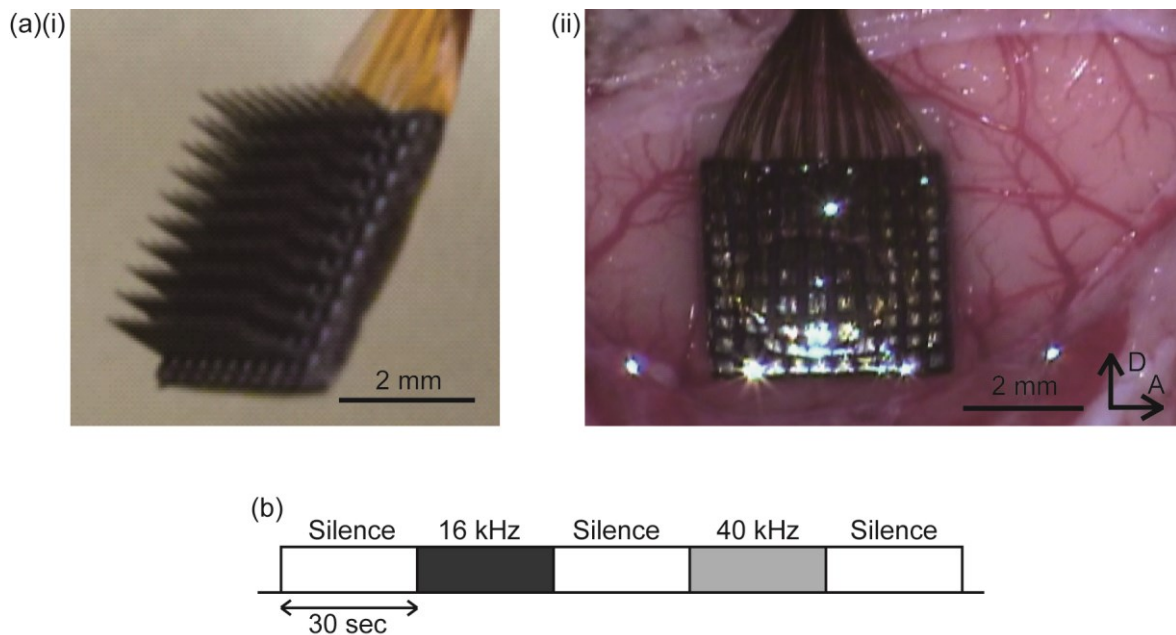


Figure 2-8. Microelectrode array and continuous stimuli.

(a) (i) A microelectrode array (Blackrock Microsystems, ICS-96) with a grid of 10×10 recording sites within an area 4×4 -mm. (ii) The microelectrode array simultaneously recorded LFPs from the 4th layer of the auditory cortex, i.e., $600 \mu\text{m}$ in depth. (b) Continuous stimuli. Two kinds of continuous pure tones with durations of 30 seconds were presented as test stimuli in the physiological experiment. The frequency of the first tone was 16 kHz, which was used as CS in the exposure and classical conditionings. The frequency of the second tone was 40 kHz, which was not used in the conditionings. LFPs for 30 seconds without presentation of any sound (silence) were also obtained before and after the sound presentation. This recording was repeated 10 times in each rats.

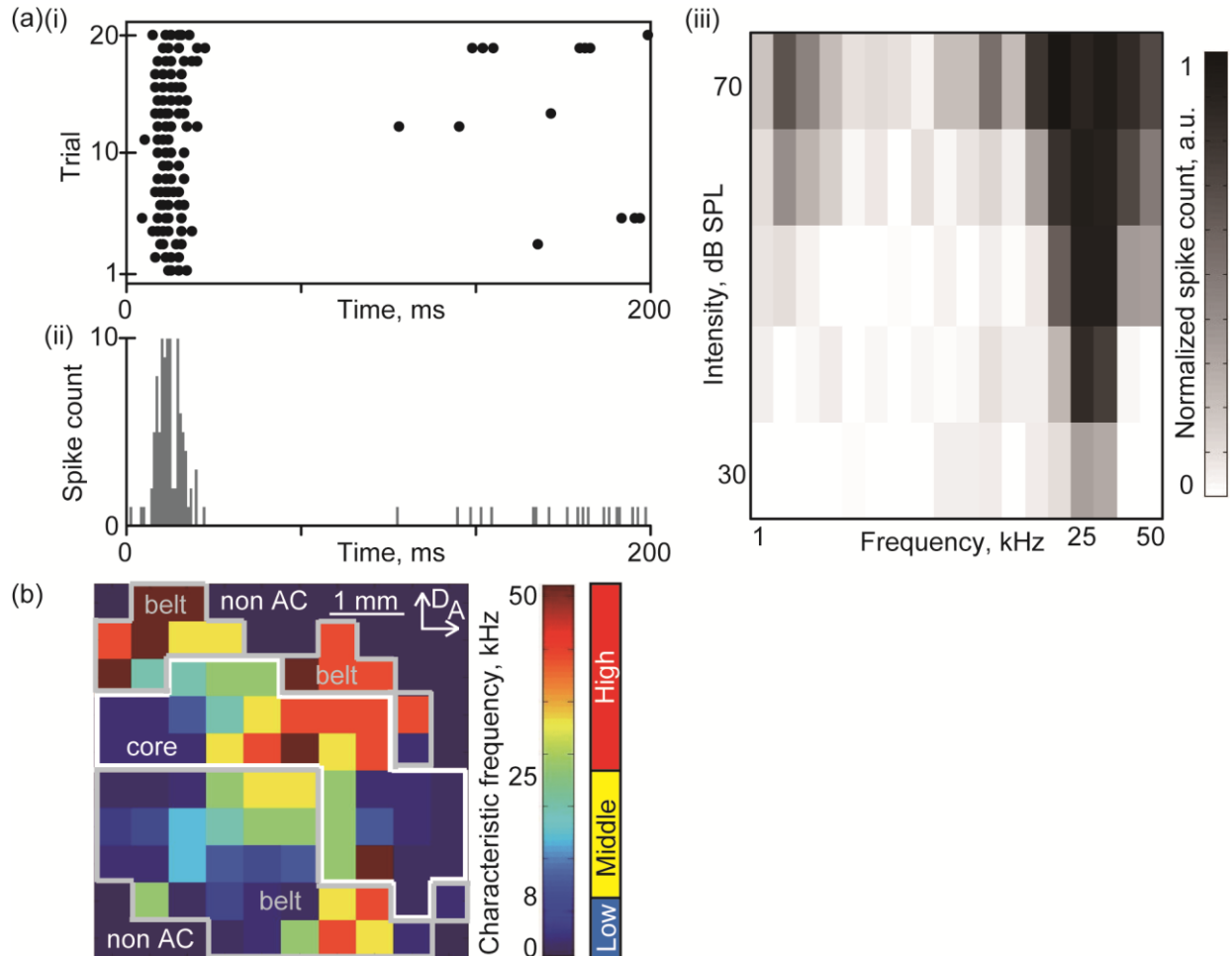


Figure 2-9. Frequency responsive area (FRA) and tonotopic map of the auditory cortex.

(a) (i) Raster plot and (ii) PSTH of the action potentials. The sound frequency and intensity was 25 kHz and 40 dB respectively. (iii) Frequency responsive area (FRA) at this recording site. Characteristic frequency (CF) of this recording site was determined as 25 kHz from this FRA. (b) Tonotopic map of the auditory cortex. Color map of the CF at each recording site was shown. From this tonotopic map, we divided the recording sites in four groups according to the CF: Low-CF, CF = 1 – 8 kHz; Middle-CF, CF = 10 – 25 kHz; High-CF, CF = 32 – 50 kHz; non AC, no clear CF was obtained. We also divided the recording sites in three groups according to the auditory area: core, belt and non AC area.

2.3.2.3 神経活動の特徴量抽出

計測した LFP から、神経活動の特徴量を算出した。過渡的な神経活動からは、誘発電位の振幅 (evoked potential) を、定常的な神経活動からは、帯域ごとの強度 (band power) と位相同期度 (phase locking value; PLV [197]) を、それぞれ特徴量として抽出した。なお、本研究では、音刺激開始から 600 ms 以内の神経活動を過渡的な神経活動、それ以降を定常的な神経活動と定義した。

2.3.2.3.1 過渡的な神経活動の特徴量

聴皮質の神経細胞には周波数局在性があるため、誘発電位の振幅の空間パターンは、音の周波数によって明確に変化し、機械学習でも識別可能なことが知られている [158]–[160]。そこで、SLR が識別器として有効であるかを確かめるために、まず、誘発電位の振幅から、音の周波数識別を試みた。図 2-10 (a) に、計測された LFP の例を示す。音刺激によって誘発される中潜時反応は、聴皮質 4 層の LFP では負の電位として計測される。トーンバースト音刺激に対する LFP のうち、4 kHz, 16 kHz, 40 kHz の純音を 60 dB SPL で提示した 20 回ずつの試行について、音刺激提示後 50 ms 以内の LFP の最小値を各計測点で求め、その絶対値を、過渡的な神経活動の誘発電位 (evoked potential) とした。

2.3.2.3.2 定常的な神経活動の特徴量

定常的な神経活動からは、3 種類の刺激状態 (最初の無音状態、16 kHz の音提示中、40 kHz の音提示中) における、帯域ごとの強度 (band power) と位相同期度 (phase locking value; PLV [197]) を、特徴量として抽出した。図 2-10 (b)(i) に、計測された LFP の例を示す。音刺激提示後 600 ms から、音刺激提示終了までの神経活動を、定常的な神経活動と定義した。同図に示すように、麻酔下で計測した LFP には、音刺激に関わらず、紡錘波 (spindle [153], [198]–[201]) が発生する。まず、LFP から紡錘波を抽出するため、LFP に紡錘波の帯域 (11 – 16 Hz) のバンドパスフィルタをかけ、さらにヒルベルト変換をかけて各時刻の瞬時振幅を求めた (図 2-10 (b)(ii))。この瞬時振幅の一部から、紡錘波、非紡錘波を分ける閾値を求めた。まず、瞬時振幅の平均値と標準偏差の 3 倍の和を、各計測点で求めた。この値を、全ての計測点で平均した値を、瞬時振幅の閾値として、ラットごとに求めた。次に、求めた閾値を用いて、全ての LFP から紡錘波を抽出した。まず、瞬時振幅が閾値を超える計測点数が 25 点以上である時刻の LFP を、紡錘波に分類した。さらに、各紡錘波の間の時間幅が、250 ms 未満であった場合には、その時間帯の LFP も、紡錘波に含めた。

本研究では、まず初めに、紡錘波の有無が音情報の表現に与える影響を調べるため、紡錘波、もしくは非紡錘波に分類された LFP が 300 ms 連続する時間帯を切り出して、紡錘波時間帯 (spindle time)、もしくは非紡錘波時間帯 (non-spindle time) とした (図 2-10 (c)(i))。また、時間帯の長さが識別精度に与える影響を調べるため、非紡錘波の LFP から、10 種類の長さの時間帯も切り出した (図 2-10 (c)(ii))。まず、LFP から、500 ms ごとに、1,000 ms 幅の時間帯を切り出した。切り出された時間帯の開始時刻から、100 – 1,000 ms の範囲で 100 ms ごとに 10 種類の長さ (100, 200, 300…、1,000 ms) をもつ時間帯 (time window) を、それぞれ切り出した。時間帯の切り出しは、1 試行目から順に行い、各刺激状態について、時間帯が 100 ずつ切り出された時点で終了した。また、切り出した時間帯数が 100 に満たない個体については、機械学習による周波数識別の対象から除外した。

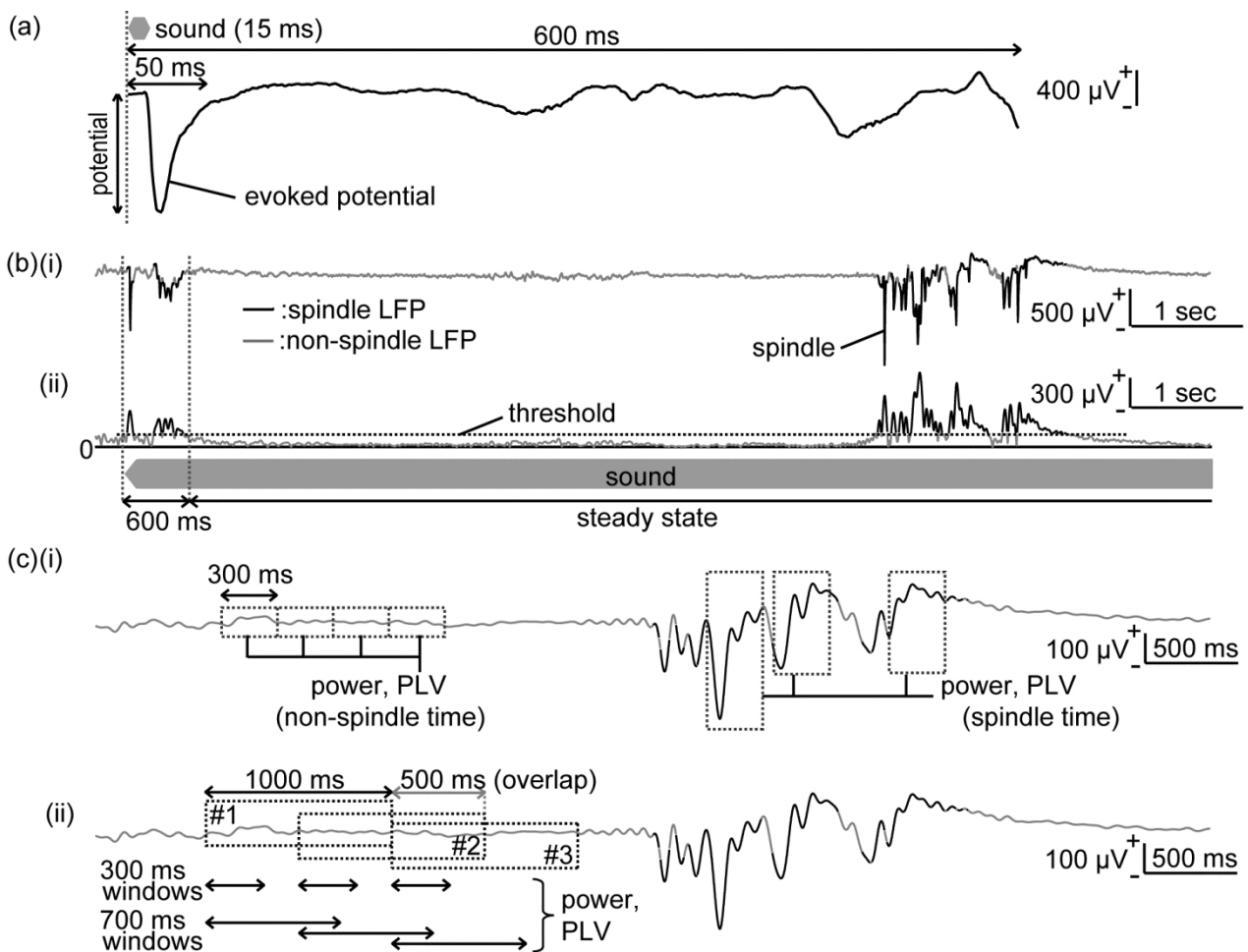


Figure 2-10. Local field potential (LFP) responding to pure tones.

(a) Onset LFP. The minimum peak before 600 ms from the sound onset was defined as the amplitude of evoked potential. The duration of the tone burst was 15 ms. (b) Steady-state LFP. (i) Representative raw traces of LFP in response to a continuous sound (16 kHz, 60 dB SPL, 30 sec). (ii) Instantaneous amplitude of LFP after filtering with a passband of 11 – 16 Hz, where spindles were included. Time periods, during which the instantaneous amplitude exceeds a threshold in 25 and more recording sites, were classified as spindle waves (black line); others were classified as non-spindle waves (gray line). (c) Representative traces of LFP filtered by theta band (4 – 8 Hz). These filtered LFP were used to quantify the band power and phase locking value (PLV) of steady-state neural activities. Black and gray lines represent the spindle and non-spindle waves. (i) A length of window used in the analyses was 300 ms. Spindle time windows were defined when the all waves in a given window were spindle waves. Non-spindle time windows were classified in the same manner. (ii) A length of time period was 1000 ms, and they had 500 ms overlap. A length of time window used in the analyses was chosen from 10 durations (every 100 ms from 100 ms to 1000 ms).

切り出された時間帯の LFP から、定常的な神経活動の特徴量として、5 つの周波数帯域における強度 (band power) と、位相同期度 (PLV) を算出した。まず、LFP 全体に各周波数帯域のバンドパスフィルタをかけて、5 つの帯域に分離した (θ , 4 – 8 Hz; α , 8 – 14 Hz; β , 14 – 30 Hz; low- γ , 30 – 40 Hz; high- γ , 60 – 80 Hz)。次に、各計測点、各時間帯において、フィルタ後の LFP の振幅の根二乗平均値を求めて、それぞれの周波数帯域における LFP の帯域強度とした。また、フィルタ後の LFP にヒルベルト変換をかけ、各時刻における瞬時位相を求めてから、位相同期度 (PLV) を算出した。2 計測点 j, k 間の PLV は、下記の式 (2-3) で求めた。

$$PLV_{(j,k)} = \frac{1}{|T|} \times \left| \sum_{t=T} e^{i(\theta_j(t) - \theta_k(t))} \right| \quad \dots (2-3)$$

ここで、 j, k は電極番号、 $\theta_j(t)$ は電極 j の、時刻 t における瞬時位相、 T は時間幅に含まれる時刻、 i は虚数単位を表す。

2.3.2.4 機械学習によるデコーディング

前項で求めたそれぞれの特徴量を入力として、識別器に音刺激の周波数を識別させ、識別精度を比較した。識別器として SLR [161], [162] を用いた。本研究では、2 種類もしくは 3 種類の刺激状態を識別させるため、多項式ロジスティック回帰分析と SLR を組み合わせた Multinomial Sparse logistic Regression を採用し、これを実装した解析ツールとして、フリープログラムの SLR toolbox ver1.2.1alpha [202] を用いた。なお、周波数識別は、ラット、帯域、時間幅ごとに独立して行った。

過渡的な神経活動の誘発電位パターンによる周波数識別では、音刺激の 3 つの周波数 (4 kHz, 16 kHz, 40 kHz) を識別させ、5 回の交差検定を行った。定常的な神経活動の帯域強度または PLV パターンによる周波数識別では、以下の 3 つの目的に応じて、それぞれ、周波数識別を行い、10 回の交差検定を行った。

1. 紡錘波の有無が音情報の表現に与える影響を調べるため、
 - ① 紡錘波を区別せずに、紡錘波時間帯、非紡錘波時間帯両方の特徴量を用いた場合
 - ② 非紡錘波時間帯のみの特徴量を用いた場合
 - ③ 紡錘波時間帯のみの特徴量を用いた場合
 について、それぞれ独立に、3 つの刺激状態 (無音状態、16 kHz の音提示中、40 kHz の音提示中) を識別させた。ただし、帯域強度を特徴量として用いた場合には、①–③ を、PLV を特徴量として用いた場合は②と③を行った。
2. 非紡錘波時間帯の長さが識別精度に与える影響を調べるため、10 種類の時間帯の長さそれぞれについて、独立に、3 つの刺激状態 (無音状態、16 kHz の音提示中、40 kHz の音提示中) を識別させた。(帯域強度, PLV)

それぞれの条件、特徴量における、入力ベクトルの次元数、総サンプル数、交差検定回数を表 2-2 に示す。識別性能を比較する指標として、周波数識別精度を用いた。周波数識別精度は、試験データのうち、音刺激の周波数または刺激状態を正しく識別できた割合と定義した。

2.3.2.5 寄与率の算出

本箇所は、5 年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

Table 2-2. Conditions of the Sparse Logistic Regression decodings

	Onset activity	Steady-state activity					
		(i) 300-ms non spindle / spindle LFP		(ii) 100–1000-ms non spindle LFP		(iii) 100 – 1000-ms non spindle LFP (with/without baseline)	
		Power	PLV	Power	PLV	Power	PLV
Dimension of input vector	96	96	4560	96	4560	96	4560
Classification categories	3	3	3	3	3	2	2
The number of total samples	60	300	300	300	300	200	200
The number of times for cross-validation	5	10	10	10	10	10	10

2.3.3 結果

それぞれの特徴量を，機械学習の入力ベクトルとして用いた場合の，周波数識別精度を比較した．なお，性能比較には，3つ（過渡的な神経活動，4 kHz, 16 kHz, 40 kHz；定常的な神経活動，silence, 16 kHz, 40 kHz）もしくは2つ（16 kHz, 40 kHz）の周波数または刺激状態それぞれに対する識別精度の平均値を用いた．

2.3.3.1 過渡的な神経活動からのデコーディング

図 2-11 (a) に，過渡的な神経活動の誘発電位パターンの一例を示す．それぞれの周波数に対して，誘発電位の絶対値が局所的に分布している．これらのパターンで周波数識別を行った結果，平均識別精度は 92.9%となり，チャンスレベルよりも有意に高くなった（図 2-11 (c)）．

2.3.3.2 定常的な神経活動からのデコーディング

2.3.3.2.1 紡錘波の有無による影響

図 2-11 (b) に，定常的な神経活動の帯域強度パターンの一例を示す．定常的な神経活動の帯域強度パターンからは，過渡的な神経活動のような，局所的な分布は得られなかった．まず，紡錘波を区別せず，全ての時間帯の帯域強度パターンで周波数識別を行った結果，平均識別精度はチャンスレベル程度だった（図 2-11 (c)）．しかし，非紡錘波時間帯（non-spindle）のみの帯域強度パターンで周波数を識別した結果， α 波以外で，平均識別精度がチャンスレベルよりも有意に高かった（図 2-11 (c)）．また，紡錘波時間帯（spindle）のみの帯域強度パターンで周波数を識別した結果， θ , α 波で，平均識別精度がチャンスレベルよりも有意に高かった（図 2-11 (c)）．

図 2-12 (a) に，定常的な神経活動の位相同期パターンの一例を示す．位相同期パターンは，次元数が 5000 に近い（表 2-2）ため，複雑なパターンを形成している．これらのパターンで周波数識別を行った結果，非紡錘波時間帯では β , low- γ , high- γ 帯域，紡錘波時間帯では low- γ 帯域の平均識別精度が，チャンスレベルよりも有意に高かった（図 2-12 (b)）．

2.3.3.2.2 非紡錘波時間帯の長さによる影響

図 2-13 (a) に，定常的な神経活動の，帯域強度パターンを用いた際の，入力ベクトルの例を示す．時間帯長が 100 ms の場合，入力ベクトルには，特異的に帯域強度が大きいデータが含まれるが，時間帯長が 1,000 ms の場合には，このような特異的なデータは少ない．このため，100 サンプルでの帯域強度パターンの再現性は，時間帯長が 1,000 m の方が，100 ms の場合よりも高いことから，時間帯長が長くなるほど，識別精度が向上することが予想される．

図 2-13 (b) に，定常的な神経活動の帯域強度パターンを用いて 3 つの刺激条件を識別させた際の，周波数識別精度の平均を示す．実際に，非紡錘波時間帯の長さの延長に伴って周波数識別精度が向上し，300 ms 以上の時間帯では，全ての帯域で識別精度がチャンスレベルよりも有意に高くなった（両側 t 検定，Bonferroni 補正， $p < 0.01$ ）．また，200 ms 以上の時間帯長では，high- γ 帯域の識別精度が，他のすべての帯域よりも有意に高かった（2 群両側 t 検定，Bonferroni 補正， $p < 0.001$ ）．さらに，high- γ 帯域では，時

間帯の延長に伴って識別精度が向上する傾向があったが、800 ms と 900 ms, 900 ms と 1,000 ms の間では識別精度に有意な差は認められなかった (2 群 t 検定, $p > 0.05$).

図 2-14 (a) に、定常的な神経活動の、位相同期パターンを用いた際の、入力ベクトルの例を示す。帯域強度パターンと同じように、時間帯長が長いほど、特異的なデータが減り、100 サンプルでの位相同期パターンの再現性が高くなる。このため、時間帯長が長くなるほど、識別精度が向上することが予想される。

図 2-14 (b) に、定常的な神経活動の位相同期パターンを用いて 3 つの刺激条件を識別させた際の、周波数識別精度の平均を示す。実際に、非紡錘波時間帯の長さの延長に伴って周波数識別精度が向上し、200 ms 以上の時間帯長では、全ての帯域の識別精度がチャンスレベルより有意に高かった (Bonferroni 補正, $p < 0.01$)。また、200 ms 以上の時間帯長では、high- γ 帯域の識別精度が、他のすべての帯域よりも有意に高かった (両側 t 検定, Bonferroni 補正, $p < 0.001$)。さらに、600 ms 以上の時間帯長では、low- γ 帯域の識別精度が、それよりも低い周波数帯域よりも有意に高かった (2 群両側 t 検定, Bonferroni 補正, $p < 0.001$)。400 ms と 1,000 ms においては β 帯域の識別精度が、それよりも低い周波数帯域よりも有意に高かった。また、全ての帯域において、700 ms よりも 900 ms における識別精度が有意に高かった (2 群両側 t 検定, Bonferroni 補正, $p < 0.001$) が、900 ms と 1,000 ms の間には high- γ 帯域で有意な差が認められなかった。

2.3.3.2.3 聴皮質の初期状態の考慮による影響

2.3.3.2.4 各特徴周波数帯域、各領野の寄与率

本箇所および対応する図 (図 2-15, 2-16, 2-17) は、5 年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

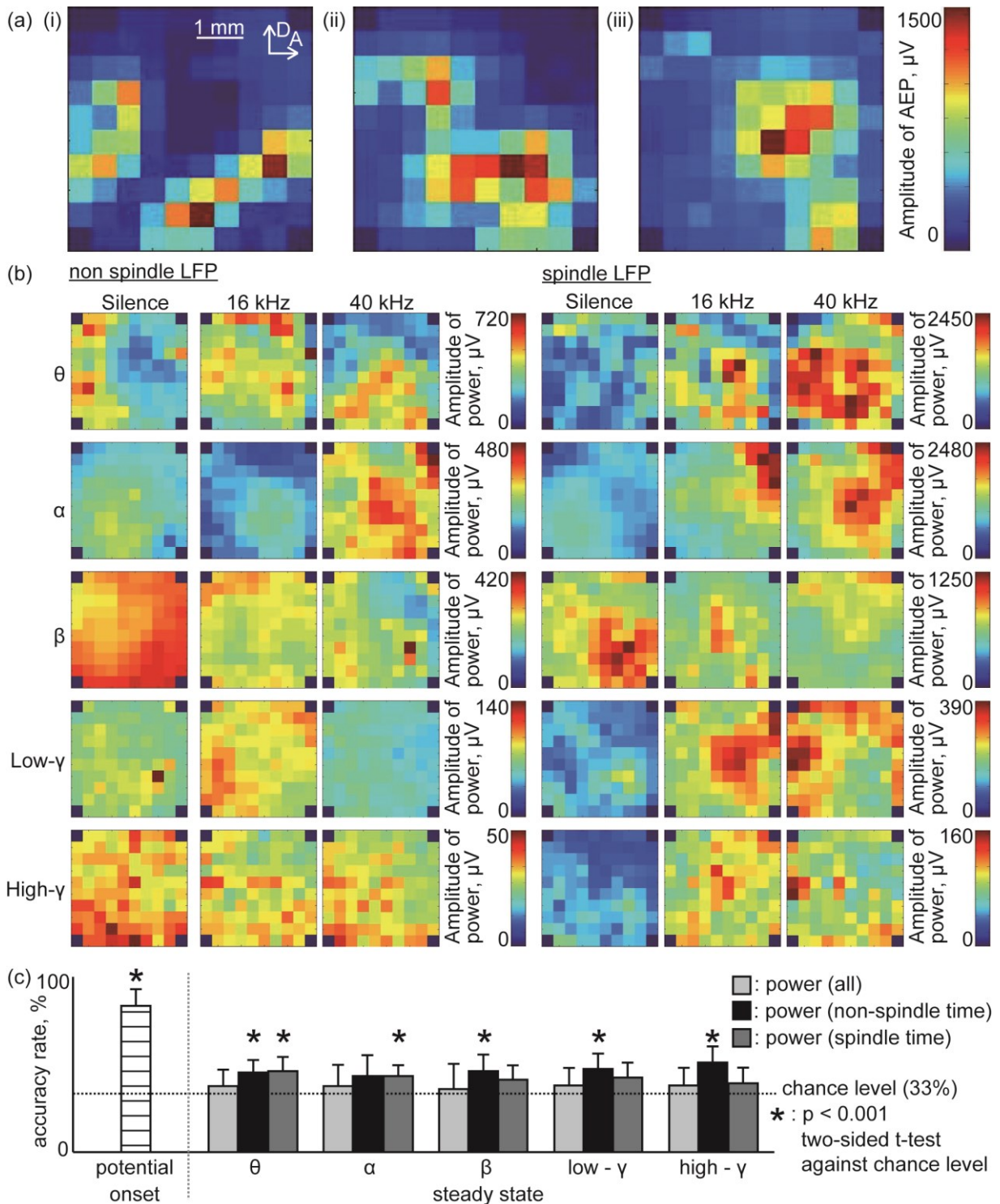


Figure 2-11. SLR decoding of test frequency from onset activity and from band-specific powers of steady-state activities.

(a) Representative spatial pattern of onset activity in response to varied test frequency: (i) 4 kHz, (ii) 16 kHz, and (iii) 40 kHz. (b) Representative spatial pattern of band power of steady-state activity under three stimulus conditions (silence, 16 kHz and 40 kHz). (c) Decoding accuracy. For steady state activities, bands and presence of spindle served as parameters. Asterisks indicate that the decoding accuracy was better than the chance level: *, $p < 0.001$; two-sided one-sample t-test.

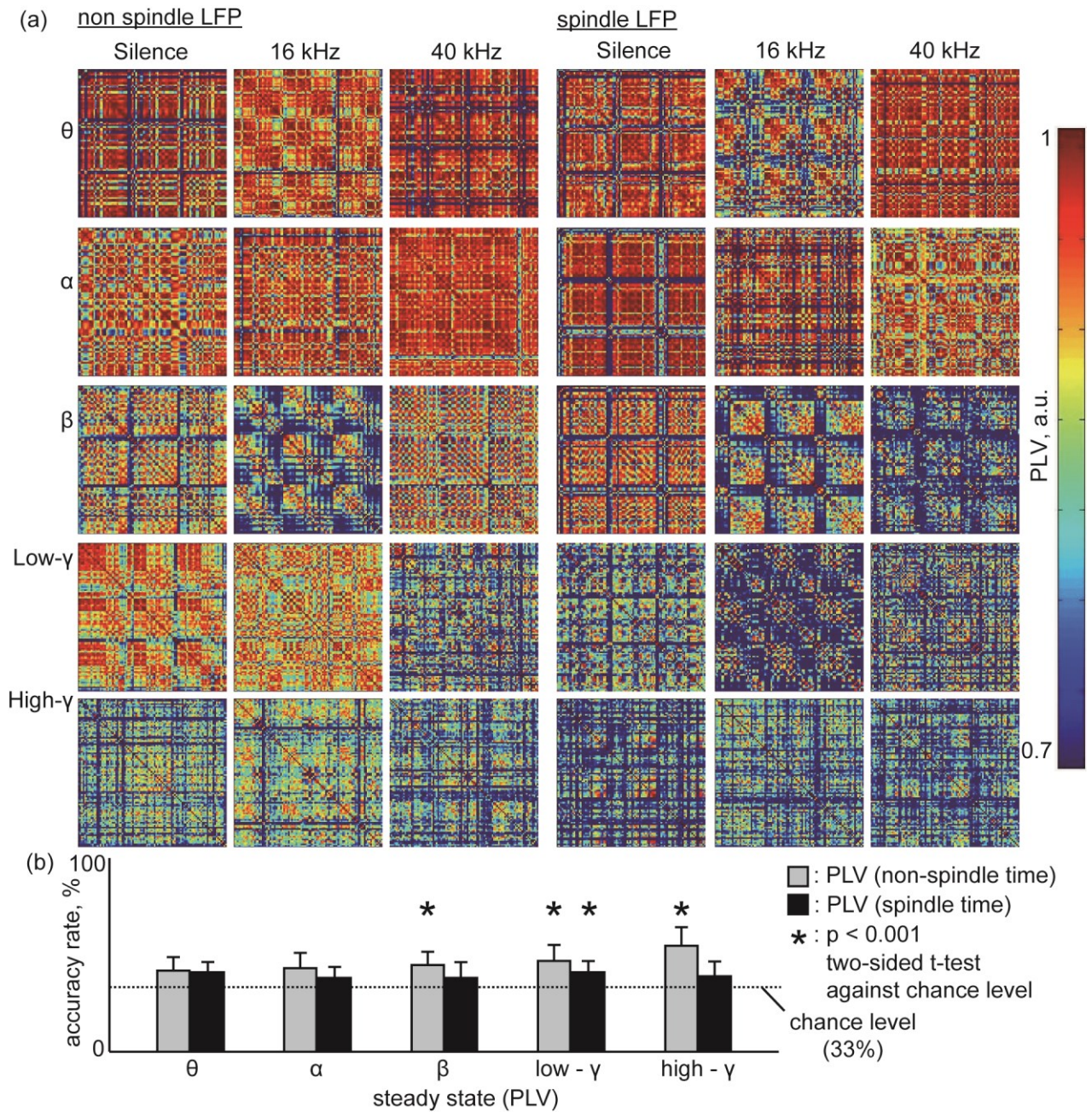


Figure 2-12. SLR decoding of test frequency from band-specific phase locking pattern of steady-state activity.

(a) Representative patterns of PLV in steady-state neural activity under varied conditions: silence, 16-kHz tone presentation and 40-kHz tone presentation. (b) Decoding accuracy. For each band indicated, the accuracies were estimated with non-spindle and spindle time windows separately. Asterisks indicate that the decoding accuracy was better than the chance level: *, $p < 0.001$; two-sided one-sample t-test.

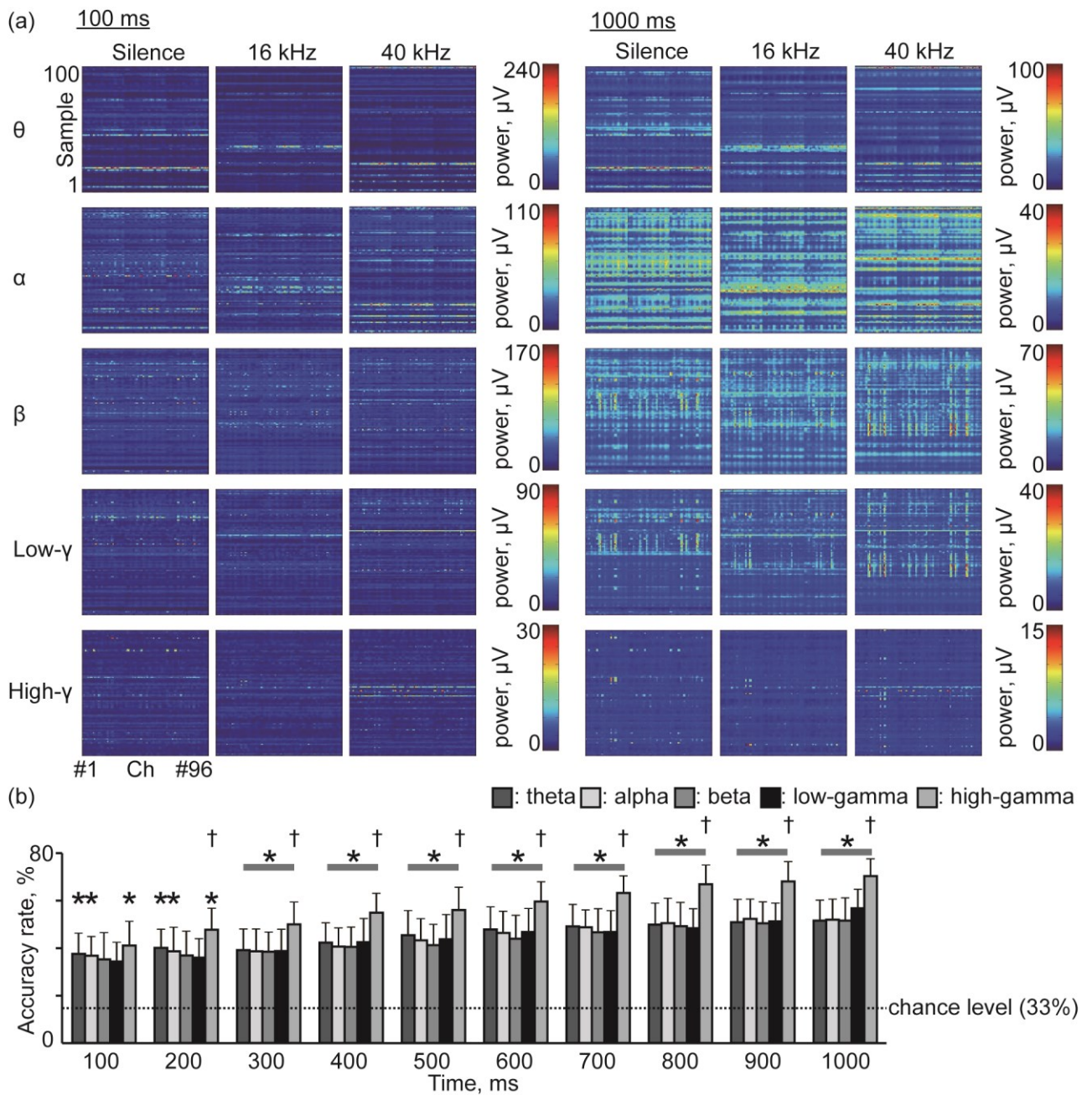


Figure 2-13. SLR decoding of test frequency from band-specific powers of steady-state activities.

(a) Representative pattern of band power of steady-state activity under three stimulus conditions. Each pattern shows all 100 input vector under each stimulus conditions. The duration of time window is 100 ms and 100 ms. (b) Decoding accuracy. For steady state activities, bands and the duration of time window served as parameters. Asterisks indicate that the decoding accuracy was better than the chance level: *, $p < 0.01$; two-sided one-sample t-test with Bonferroni correction for 5 comparisons. Daggers indicate that the decoding accuracy was better than all lower bands: †, $p < 0.01$; two-sided two-sample t-test with Bonferroni correction for 10 comparisons. Abbreviations: A, anterior; D, dorsal.

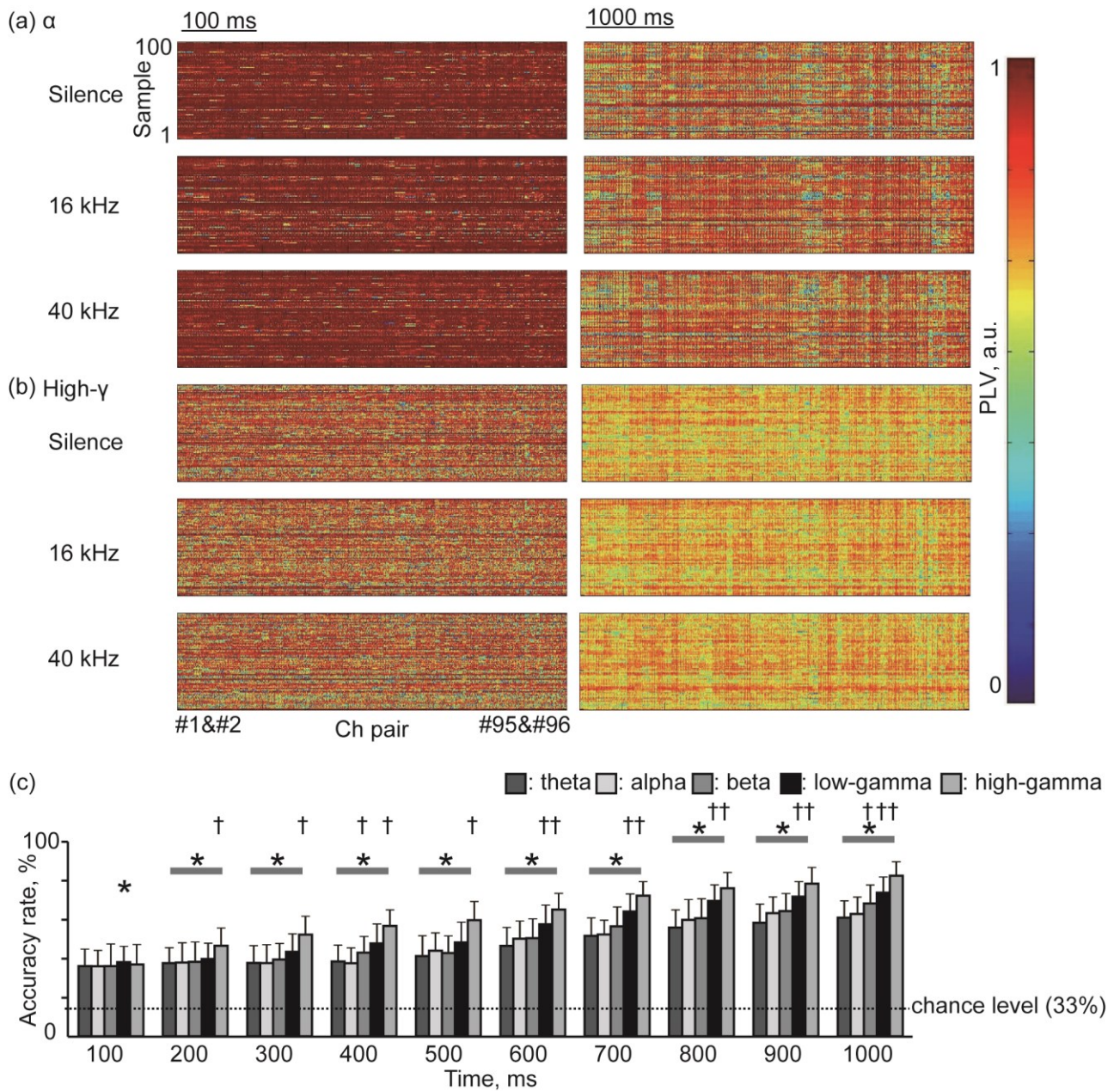


Figure 2-14. SLR decoding of test frequency from phase locking pattern of steady-state activities

(a) Representative pattern of PLV in alpha band and (b) high gamma band of steady-state activity under three stimulus conditions. Each pattern shows all 100 input vector under each stimulus conditions. The duration of time window is 100 ms and 100 ms. (c) Decoding accuracy. For steady state activities, bands and the duration of time window served as parameters. Asterisks indicate that the decoding accuracy was better than the chance level: *, $p < 0.01$; two-sided one-sample t-test with Bonferroni correction for 5 comparisons. Daggers indicate that the decoding accuracy was better than all lower bands: †, $p < 0.01$; two-sided two-sample t-test with Bonferroni correction for 10 comparisons.

2.3.4 考察

本節では、機械学習により、ラット聴皮質の定常的な神経活動に、音の周波数情報が表現されているかどうかを検証した。そのために、ラット聴皮質の過渡的な神経活動の特徴量と、定常的な神経活動の特徴量から、SLR に周波数を識別させた。その結果、SLR により、過渡的な神経活動から音の周波数情報を非常に精度よく識別できた。また、定常的な神経活動にも、紡錘波時間帯と非紡錘波時間帯を分ければ、特定の帯域の強度や位相同期度に周波数情報が表現されていることを示した。さらに、非紡錘波時間帯の長さが長くなるほど、識別精度は向上した。

2.3.4.1 過渡的な神経活動からのデコーディング

過渡的な神経活動による周波数識別精度は、未学習群で 92.9 % と非常に高かった (図 2-11 (c))。聴皮質は、特定の神経細胞が特定の周波数の音情報を処理する周波数局在構造を持ち [41], [42], 同構造は、視床から聴皮質への空間的な投射パターンにより形成されている。また、音刺激開始後、潜時が比較的短い LFP の振幅や活動電位 (MUA) は、視床から聴皮質への入力を主に反映している [145]–[152]。したがって、これらの空間的な分布は、刺激音の周波数に応じて限局し、その特徴は、聴皮質の周波数局在構造に合致する [43]–[45]。そのような周波数局在性の明確な分布が神経活動にあれば、PLV のような高次元の特徴量を用いなくとも、機械学習により、容易に識別できる [158]–[160]。サポートベクターマシン (SVM) や k 近傍法で、周波数識別を試みた先行研究では、入力ベクトルの次元数よりも、学習に用いるサンプル数が多かった [158]–[160]。一方、本研究では、入力ベクトルの次元に対して、サンプル数が少なかった (表 2-2)。こうした状況では、SVM をはじめとする多くの機械学習は過学習するため、識別が困難である。これに対して、本研究の、SLR による周波数識別精度は、非常に高かった (図 2-11 (c))。また、fMRI を用いた先行研究でも、本研究と同様の少ないサンプル数で、デコーディングが可能であった [203]。こうしたことから、入力ベクトルの次元に対してサンプル数が少ない場合、SLR が、神経活動のデコーディングに対して有効であると考えられる。

2.3.4.2 定常的な神経活動からのデコーディング

2.3.4.2.1 聴皮質の定常的な神経活動

聴覚系の神経活動は、持続する音刺激に対して順応することが知られている。特に、聴皮質における神経細胞の活動電位の発火頻度は、音刺激提示直後に増加した直後に、急速に減少するため、聴皮質の定常的な神経活動には、音の周波数情報は表現されていないと考えられてきた [89]–[92]。しかしながら、本研究では、定常的な神経活動の帯域強度、位相同期度から、音の周波数情報をデコーディングできた。この理由として、本研究では、聴皮質 4 層の局所電場電位 (LFP) に注目したことが挙げられる。聴皮質の 4 層で計測される LFP は、主に、視床 (medial geniculate body; MGB) からの興奮性、抑制性のシナプス後電位を反映している [145]–[151]。視床は、下丘を介して、聴神経といった、聴覚の末梢からのボトムアップな入力を受けている。聴神経は、音刺激に対する順応が聴皮質よりも弱いいため、音の持続中にもある程度の頻度で活動電位を発生させる [137]–[140]。こうした神経活動が、下丘、視床を經由して聴皮質に入力されているため、聴皮質の定常的な神経活動からも音の周波数をデコーディングできたと考

える。

2.3.4.2.2 紡錘波の有無が識別精度に与える影響

定常的な神経活動の帯域強度を用いた周波数識別では、紡錘波 (spindle [153], [198]–[201]) を区別せず、全ての時間帯の強度パターンを用いた場合、平均識別精度はチャンスレベル程度だった (図 2-11 (c)). 紡錘波の有無で、LFP の振幅には大きな差が生じ、LFP の振幅の空間分布から再現性が失われる。そのため、機械学習が成立しなかったと考える。一方、紡錘波時間帯と非紡錘波時間帯を区別すると、特に非紡錘波時間帯では、識別精度がチャンスレベルよりも有意に高くなった (図 2-11 (c)). 位相同期度でも、同様に、特に高周波数帯域の非紡錘波時間帯では、識別精度がチャンスレベルよりも有意に高くなった (図 2-12 (b)). これらの結果は、過渡的な神経活動だけでなく、定常的な神経活動も、音の周波数情報を表現していることを支持する。

LFP の帯域強度でも (図 2-11 (c)), 位相同期度でも (図 2-12 (b)), 非紡錘波時間帯の high- γ 帯域の識別精度が最も高かった。この帯域の神経活動は、主に、皮質内の抑制性介在ニューロンに起因すると考えられている [204]–[209]。また、紡錘波は視床・皮質間の相互作用により生じる [153], [198]–[201] が、そのような相互作用は、定常状態での皮質内の神経活動における音の情報表現を妨げる。したがって、定常状態での音の情報表現では、皮質内の神経活動が主要な役割を担っていると考えられる。

また、低い周波数帯域 (< 12 Hz) の強度にも、音情報、特に音刺激提示の有無が表現されている可能性がある [210]–[212]。例えば、連続した複雑な音刺激提示の有無は、聴皮質の低周波数帯域 (7–11 Hz) の LFP 強度に情報が表現されている [210]。また、視床や聴皮質において、音提示中に低い周波数帯域 (0.03–0.25 Hz, 5–15 Hz) の振動が現れる [211]。こうしたことから、低い周波数帯域の強度が、音刺激に関する情報を、再現性高く表現していたために、SLR による識別精度がチャンスレベルを超えた可能性がある。

2.3.4.2.3 非紡錘波時間帯の長さによる影響

非紡錘波時間帯の長さが長くなるほど、識別精度は向上したが、最も識別精度が高いのは high- γ 帯域であった。また、およそ 900 ms 程度で識別精度の向上は打ち止めとなった (2-13 (b), 2-14 (b)). 非紡錘波時間帯の長さが長くなるほど、LFP に含まれる各帯域の周波数成分は、より多くの周期に対して平均される。このため、非紡錘波時間帯の長さが長くなるほど、抽出される帯域強度パターンや位相同期パターンの再現性が高くなり、識別精度の向上につながったと考える。

2.3.4.2.4 聴皮質の初期状態の考慮による影響

2.3.4.2.5 SLR の寄与率

本箇所は、5 年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

2.3.5 本節の総括

本節では、ラット聴皮質を対象とし、音刺激に対する過渡的な神経活動と定常的な神経活動から、機

機械学習によって、刺激音の周波数情報の抽出を試みた。その結果、定常的な神経活動からも、音の周波数識別が可能であった。特に、LFPの高周波数帯域の強度、位相同期度 (PLV) において、識別精度が高かった。これらの結果から、聴皮質の定常的な神経活動には、音の周波数情報が表現されていると考える。

2.4 本章の総括

本章では、ラット聴皮質において、音の情動価や、質感を表現している神経活動の特徴量を調べるための、神経活動の評価手法を構築した。第一に、微小表面電極アレイを用いて、ラット聴皮質からミスマッチネガティビティ (mismatch negativity; MMN) を多点同時計測する実験系を構築した。計測された MMN が、ヒトの MMN と機能的に同様の性質をもつことを示した。第二に、聴皮質の定常的な神経活動において、帯域強度 (band power) や位相同期度 (phase locking value; PLV) といった特徴量が、音の周波数情報を表現している事を、機械学習を用いて明らかにした。

第3章 聴皮質における音の情動情報の表現

3.1 本章の目的

本章の目的は、ラット聴皮質において、音の顕著度や情動価を表現している神経活動の特徴量を特定する事である。具体的には、まず、特定の純音に対する曝露もしくは、罰または報酬を用いた古典的条件付けを、ラットに施す。その後、ラット聴皮質から、ミスマッチネガティビティ (MMN) と、音に対する定常的な神経活動を計測し、以下の3つの解析を行う。

1. MMN の振幅が、音の顕著度または情動価を表現しているかどうかを調べる
2. 定常的な神経活動の特徴量を用いて、SLR に音の周波数を識別させる。識別精度を未学習群と曝露群、学習群で比較することで、定常的な神経活動の特徴量パターンが、音の情動価を表現しているかを調べる
3. 定常的な神経活動の帯域強度と位相同期度パターンが、音の情動価を表現しているかを調べる

なお、定常的な神経活動の特徴量としては、2.3「ラット聴皮質の定常的な神経活動における音の情報表現」と同様に、聴皮質4層の局所電場電位 (LFP) の5つの周波数帯域 (θ , 4–8 Hz; α , 8–14 Hz; β , 14–30 Hz; low- γ , 30–40 Hz; high- γ , 60–80 Hz) における、帯域強度 (band power) と位相同期度 (PLV) に注目した。

なお、本章は、5年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

3.2 本章の総括

本章では、ラット聴皮質において、音の顕著度や情動価を表現している神経活動の特徴量を特定するために、16 kHz の純音に対する曝露もしくは、罰または報酬を用いた古典的条件付けを、ラットに施した。その後、ラット聴皮質から、ミスマッチネガティビティ (MMN) と、音に対する定常的な神経活動を計測、解析し、以下の3つの結果を得た。

1. 16 kHz の音に対する MMN の振幅は、曝露群が他の3群よりも小さかった。
2. 定常的な神経活動の特徴量を用いて、SLR に音の周波数を識別させた結果、16 kHz の音の周波数識別精度が、学習に応じて変化した。
3. 定常的な神経活動の、高周波数帯域の強度は、古典的条件付けによって減少したが、恐怖学習群と報酬学習群で違いは無かった。一方で、恐怖学習群の、 α 帯域と high- γ 帯域の位相同期度は、報酬学習群よりも有意に高かった。

結果1から、音の顕著度を決定づける要因の一例である、経験的に予想される音の発生確率の低さや、音と連合している情動の強度を、MMN の振幅が表現していることを考察した。すなわち、MMN は音の顕著度を表現している可能性が高いが、音の情動価を表現している可能性は低いことを示した。一方で、結果2と結果3により、聴皮質の定常的な神経活動における、 α 帯域と high- γ 帯域の位相同期度が、音の情動価を表現している可能性が高いことを示した。

第4章 聴皮質における音の質感の表現

4.1 本章の目的

本章の目的は、ラット聴皮質において、音の質感を表現している神経活動の特徴量を特定する事である。音の質感として、二音和音の協和性と、三音和音の調性に注目し、以下の2つを行う。

1. ラットが、音の質感の違いを、行動レベルと神経活動レベルで区別できるかどうかを調べる。具体的には、二音和音の協和性に深く関わる質感として、和音の構成音が発生させうるうなりの強弱に注目し、ラットがこれらの質感の違いを、行動レベル、または神経活動レベルで区別できるかどうかを、行動実験と、ミスマッチネガティビティの多点同時計測で調べる[213].

2. ラット聴皮質の定常的な神経活動において、二音和音の協和性と、三音和音の調性を表現している神経活動の特徴量を特定する。定常的な神経活動の特徴量としては、LFPの5つの周波数帯域 (θ , 4–8 Hz; α , 8–14 Hz; β , 14–30 Hz; low- γ , 30–40 Hz; high- γ , 60–80 Hz) における位相同期度 (PLV) に注目する。

なお、本章は、5年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

4.2 本章の総括

本章では、ラット聴皮質において、二音和音の協和性や、三音和音の調性といった、音の質感を表現している神経活動の特徴量を特定するために、まず、ラットが音の質感の違いを、行動レベルと神経活動レベルで区別できるかどうかを調べた。その結果、古典的条件付けにより、ラットが、二音和音が発生させうるうなりの強弱といった質感の違いを行動レベルで区別できることが明らかになった。また、これらの質感の違いに対して、ラット聴皮質から MMN が発生したことから、ラットが質感の違いを神経活動レベルでも区別できることが明らかになった[213].

さらに、ラット聴皮質の定常的な神経活動の位相同期度 (Δ PLV) や、位相同期度の変化量 (DPLV) を調べた。その結果、協和音では、全ての帯域で、 Δ PLV がゼロよりも大きかった。また、 β 以上の帯域で、協和音の DPLV が不協和音よりも大きかった。また、長三和音の PLV は、 α 、high- γ 帯域で、短三和音よりも大きく、さらに、 α 、low- γ 、high- γ 帯域で、長調に関わる長三和音の DPLV が、短調に関わる短三和音よりも大きかった。

これらの結果から、二音和音の協和性といった質感は、聴皮質の高周波数帯域の位相同期度に表現されており、三音和音の調性といった質感は、 α 、low- γ 、high- γ 帯域の位相同期に表現されていることが明らかになった。さらに、この結果と、音の情動価を表現する位相同期度の帯域とを比較した結果、 α 、high- γ 帯域の位相同期度は、聴皮質と大脳辺縁系の活発な情報伝達によって強まっている可能性を考察した。このことから、三音和音の調性が持つ音の情動的な質感は、 α 、high- γ 帯域の位相同期度に表現されていると考える。

第5章 考察

本研究では、三音和音に関わる調性が有する、音の情動的な質感を表現する神経活動の特徴量を特定するために、音の情動価と音の質感を表現する神経活動の特徴量を調べた。まず、音の情動価と質感に関する、神経活動の評価手法を構築した。具体的には、第2章の第1項において、ラット聴皮質から、ヒトと類似した機能を持つミスマッチネガティビティ (MMN) を、多点同時計測する実験系を構築した。また、同章の第2項では、機械学習を用いて、ラット聴皮質の定常的な神経活動の、5つの帯域 (θ , 4–8 Hz; α , 8–14 Hz; β , 14–30 Hz; low- γ , 30–40 Hz; high- γ , 60–80 Hz) における帯域強度 (band power) と位相同期度 (phase locking value; PLV [197]) が、音の周波数を表現している事を示した。

構築された2つの評価手法を用いて、第3章では、音の情動価を表現する神経活動の特徴量を、第4章では、音の質感を表現する神経活動の特徴量を調べた。

なお、本章は、5年以内に単行本もしくは雑誌掲載等の形で刊行される予定である。

第6章 結論

本研究では、音の情動価と音の質感を表現する神経活動の特徴量を調べた。そのために、まず、第2章で、ラット聴皮質からミスマッチネガティビティ (MMN) を多点同時計測する実験系を構築した。また、同章では、ラット聴皮質の定常的な神経活動の帯域強度と位相同期度 (PLV) が、音の周波数を表現している事を示した。

構築された2つの評価手法を用いて、第3章では、音の情動価を表現する神経活動の特徴量を調べた。その結果、ラット聴皮質の MMN は、音の顕著度を表現している可能性が高い一方で、音の情動価を表現している可能性は低かった。同様に、定常的な神経活動の帯域強度も、音の情動価を表現していなかった。しかしながら、定常的な神経活動の、 α 帯域と high- γ 帯域の位相同期度は、音の情動価を表現していた。

さらに、第4章では、音の質感を表現する神経活動の特徴量を調べた。まず、ラットが、二音和音のうなりの強弱といった質感を、行動レベル、神経活動レベルで区別できることを示した。また、定常的な神経活動の、5つの帯域 (θ , 4–8 Hz; α , 8–14 Hz; β , 14–30 Hz; low- γ , 30–40 Hz; high- γ , 60–80 Hz) の位相同期度は、二音和音の協和性を表現していた。一方で、定常的な神経活動の、 α 帯域と low- γ 帯域、high- γ 帯域の位相同期が、三音和音の調性を表現していた。

第3章と第4章の結果を、神経活動の帯域間同期 (cross-frequency coupling [155], [156], [214]–[217]) から考察することで、聴皮質の定常的な神経活動の、 α 帯域と high- γ 帯域の位相同期が、三音和音の調性をもつ、音の情動的な質感を表現している可能性が高いことを明らかにした。

謝辞

本研究を進め、本論文をまとめるに当たり、多くの方にお世話になりました。

高橋宏知講師には、研究の実践について、あらゆる面で指導して頂きました。実験の手技に始まり、発表技術、論文の書き方を直接ご指導いただき、研究に対する姿勢を教えてくださいました。また、神経科学分野だけでなく、工学や生体医工学といった、多くの分野の学会で発表の機会を与えて頂き、知見を深めることができました。

本論文審査の副査をお引き受け頂いた、満洲邦彦教授、國吉康夫教授、神崎亮平教授、渡邊克巳准教授には、予備審査で多くの建設的なご意見をいただきました。満洲邦彦教授には、本研究で対象とした神経活動について、細部に渡って議論して頂きました。國吉康夫教授にいただいたご助言により、本研究の結果の、高次認知機能における働きについて、考察を深めることができました。神崎亮平教授には、質感、顕著度といった、本研究で重要な単語の定義についての詳細や、論文全体の構成について、コメントを頂きました。渡邊克巳准教授には、本研究の結果の解釈をはじめ、本研究の今後の発展につながるご指摘を頂きました。予備審査で先生方に頂いたコメントにより、本研究の背景、考察をさらに深めることができ、本論文の完成度を高めることができました。

船水章大さん、横田亮さん、野田貴大さん、大坪紀子さんといった、研究室の先輩方には、日々の研究活動で発生する細かな疑問点やトラブルへの対処法を、一つ一つ丁寧にご指導頂きました。また、発表練習などを通して、発表技術やドキュメンテーション能力を鍛えて頂きました。

また、東京大学先端科学技術研究センター、神崎・高橋研究室の皆様にも、日常生活のあらゆる面でお世話になりました。6年間、つらい時期もありましたが、それでもここまで挫折することなく研究を続けることが出来たのは、神崎研究室の温かい雰囲気あってこそこの事だと思っております。

最後に、学生生活の長きにわたって、応援し続けてくれた両親、妹、祖父母と、家事と精神面をサポートしてくれた夫に、心から感謝します。

参考文献

- [1] T. M. Elliott, L. S. Hamilton, and F. E. Theunissen, "Acoustic structure of the five perceptual dimensions of timbre in orchestral instrument tones," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 133, no. 1, pp. 389–404, Jan. 2013.
- [2] K. Yasuda and H. Hama, "Timbre Analysis and Synthesis of Stringed Musical Instruments," *First Int. Conf. Innov. Comput. Inf. Control - Vol. I*, vol. 1, pp. 298–301, 2006.
- [3] R. Plomp and W. Levelt, "Tonal consonance and critical bandwidth," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 38, no. 4, pp. 548–560, Oct. 1965.
- [4] M. J. Tramo, P. A. Cariani, B. Delgutte, and L. D. Braida, "Neurobiological foundations for the theory of harmony in western tonal music," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 930, pp. 92–116, Jun. 2001.
- [5] A. Kameoka and M. Kuriyagawa, "Consonance theory part I: Consonance of dyads," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 45, no. 6, pp. 1451–1459, Jun. 1969.
- [6] J. H. McDermott, A. J. Lehr, and A. J. Oxenham, "Individual differences reveal the basis of consonance," *Curr. Biol.*, vol. 20, no. 11, pp. 1035–1041, Jun. 2010.
- [7] E. R. Guthrie and H. Morrill, "The Fusion of Non-Musical Intervals," *Am. J. Psychol.*, vol. 40, no. 4, pp. 624–625, Oct. 1928.
- [8] N. D. Cook and T. X. Fujisawa, "The Psychophysics of Harmony Perception: Harmony is a Three-Tone Phenomenon," *Empir. Musicol. Rev.*, vol. 1, no. 2, pp. 106–126, Apr. 2006.
- [9] E. G. Schellenberg and S. E. Trehub, "Natural musical intervals: Evidence from infant listeners," *Psychol. Sci.*, vol. 7, no. 5, pp. 272–277, Sep. 1996.
- [10] K. Itoh, S. Suwazono, and T. Nakada, "Central auditory processing of noncontextual consonance in music: An evoked potential study," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 128, no. 6, pp. 3781–3787, Dec. 2010.
- [11] P. G. Hunter, E. G. Schellenberg, and U. Schimmack, "Feelings and perceptions of happiness and sadness induced by music: Similarities, differences, and mixed emotions," *Psychol. Aesthetics, Creat. Arts*, vol. 4, no. 1, pp. 47–56, Feb. 2010.
- [12] K. Z. Gill and D. Purves, "A biological rationale for musical scales," *PLoS One*, vol. 4, no. 12, p. e8144, Dec. 2009.

- [13] D. A. Schwartz, C. Q. Howe, and D. Purves, "The statistical structure of human speech sounds predicts musical universals," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 18, pp. 7160–7168, Aug. 2003.
- [14] D. L. Bowling, K. Gill, J. D. Choi, J. Prinz, and D. Purves, "Major and minor music compared to excited and subdued speech," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 127, no. 1, pp. 491–503, Jan. 2010.
- [15] L. Minati, C. Rosazza, L. D'Incerti, E. Pietrocini, L. Valentini, V. Scaioli, C. Loveday, and M. G. Bruzzone, "Functional MRI/Event-related potential study of sensory consonance and dissonance in musicians and nonmusicians," *Neuroreport*, vol. 20, no. 1, pp. 87–92, Jan. 2009.
- [16] A. C. Green, K. B. Bærentsen, H. Stødkilde-Jørgensen, M. Wallentin, A. Roepstorff, and P. Vuust, "Music in minor activates limbic structures: a relationship with dissonance?," *Neuroreport*, vol. 19, no. 7, pp. 711–715, May 2008.
- [17] M. T. Mitterschiffthaler, C. H. Y. Fu, J. A. Dalton, C. M. Andrew, and S. C. R. Williams, "A functional MRI study of happy and sad affective states induced by classical music," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 11, pp. 1150–1162, Nov. 2007.
- [18] E. Brattico, V. Alluri, B. Bogert, T. Jacobsen, N. Vartiainen, S. Nieminen, and M. Tervaniemi, "A Functional MRI Study of Happy and Sad Emotions in Music with and without Lyrics," *Front. Psychol.*, vol. 2, p. 308, Dec. 2011.
- [19] J.-P. Royet, D. Zald, R. Versace, N. Costes, F. Lavenne, O. Koenig, and R. Gervais, "Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study," *J. Neurosci.*, vol. 20, no. 20, pp. 7752–7759, Oct. 2000.
- [20] R. D. Lane, E. M. Reiman, G. L. Ahern, G. E. Schwartz, and R. J. Davidson, "Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust," *Am. J. Psychiatry*, vol. 154, no. 7, pp. 926–933, Jul. 1997.
- [21] R. D. Lane, G. R. Fink, P. M.-L. Chau, and R. J. Dolan, "Neural activation during selective attention to subjective emotional responses," *Neuroreport*, vol. 8, no. 18, pp. 3969–3972, Dec. 1997.
- [22] E. M. Reiman, R. D. Lane, G. L. Ahern, G. E. Schwartz, R. J. Davidson, K. J. Friston, L.-S. Yun, and K. Chen, "Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion," *Am. J. Psychiatry*, vol. 154, no. 7, pp. 918–925, Jul. 1997.

- [23] R. D. Lane, E. M. Reiman, M. M. Bradley, P. J. Lang, G. L. Ahern, R. J. Davidson, and G. E. Schwartz, "Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion," *Neuropsychologia*, vol. 35, no. 11, pp. 1437–1444, Nov. 1997.
- [24] G. Bush, P. Luu, and M. I. Posner, "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex," *Trends Cogn. Sci.*, vol. 4, no. 6, pp. 215–222, Jun. 2000.
- [25] P. J. Whalen, G. Bush, R. J. McNally, S. Wilhelm, S. C. McInerney, M. A. Jenike, and S. L. Rauch, "The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division," *Biol. Psychiatry*, vol. 44, no. 12, pp. 1219–1228, Dec. 1998.
- [26] M. Petrides and D. N. Pandya, "Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 11, no. 3, pp. 1011–1036, Mar. 1999.
- [27] O. Devinsky, M. J. Morrell, and B. A. Vogt, "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour," *Brain*, vol. 118, no. 1, pp. 279–306, Feb. 1995.
- [28] J. S. Morris, K. J. Friston, C. Büchel, C. D. Frith, A. W. Young, A. J. Calder, and R. J. Dolan, "A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions," *Brain*, vol. 121, no. 1, pp. 47–57, Jan. 1998.
- [29] J. S. Morris, C. D. Frith, D. I. Perrett, D. Rowland, A. W. Young, A. J. Calder, and R. J. Dolan, "A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions," *Nature*, vol. 383, no. 6603, pp. 812–815, Oct. 1996.
- [30] M. L. Phillips, E. T. Bullmore, R. Howard, P. W. Woodruff, I. C. Wright, S. C. Williams, A. Simmons, C. Andrew, M. Brammer, and A. S. David, "Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: an fMRI study," *Psychiatry Res.*, vol. 83, no. 3, pp. 127–138, Sep. 1998.
- [31] R. D. Lane, P. M.-L. Chua, and R. J. Dolan, "Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures," *Neuropsychologia*, vol. 37, no. 9, pp. 989–997, Aug. 1999.
- [32] S. L. Rauch, L. M. Shin, D. D. Dougherty, N. M. Alpert, S. P. Orr, M. Lasko, M. L. Macklin, A. J. Fischman, and R. K. Pitman, "Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men," *Psychiatry Res.*, vol. 91, no. 1, pp. 1–10, Jul. 1999.

- [33] J. Redouté, S. Stoléro, M.-C. Grégoire, N. Costes, L. Cinotti, F. Lavenne, D. Le Bars, M. G. Forest, and J.-F. F. Pujol, "Brain processing of visual sexual stimuli in human males," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 11, no. 3, pp. 162–177, Nov. 2000.
- [34] R. Adolphs, D. Tranel, H. Damasio, and A. R. Damasio, "Fear and the human amygdala," *J. Neurosci.*, vol. 15, no. 9, pp. 5879–5891, Sep. 1995.
- [35] J. E. LeDoux, "Emotional memory systems in the brain," *Behav. Brain Res.*, vol. 58, no. 1–2, pp. 69–79, Dec. 1993.
- [36] A. Bechara, D. Tranel, H. Damasio, R. Adolphs, C. Rockland, and A. R. Damasio, "Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans," *Science (80-.)*, vol. 269, no. 5227, pp. 1115–1118, Aug. 1995.
- [37] K. S. LaBar, J. E. LeDoux, D. D. Spencer, and E. A. Phelps, "Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans," *J. Neurosci.*, vol. 15, no. 10, pp. 6846–6855, Oct. 1995.
- [38] P. J. Whalen, S. L. Rauch, N. L. Etcoff, S. C. McInerney, M. B. Lee, and M. A. Jenike, "Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge," *J. Neurosci.*, vol. 18, no. 1, pp. 411–418, Jan. 1998.
- [39] K. L. Phan, T. Wager, S. F. Taylor, and I. Liberzon, "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI," *Neuroimage*, vol. 16, no. 2, pp. 331–348, Jun. 2002.
- [40] R. J. Maddock and M. H. Buonocore, "Activation of left posterior cingulate gyrus by the auditory presentation of threat-related words: an fMRI study," *Psychiatry Res.*, vol. 75, no. 1, pp. 1–14, Aug. 1997.
- [41] H. Redies, S. Brandner, and O. D. Creutzfeldt, "Anatomy of the auditory thalamocortical system of the guinea pig," *J. Comp. Neurol.*, vol. 282, no. 4, pp. 489–511, Apr. 1989.
- [42] C. C. Lee, C. E. Schreiner, K. Imaizumi, and J. A. Winer, "Tonotopic and heterotopic projection systems in physiologically defined auditory cortex," *Neuroscience*, vol. 128, no. 4, pp. 871–887, 2004.
- [43] H. Takahashi, M. Nakao, and K. Kaga, "Cortical mapping of auditory-evoked offset responses in rats," *Neuroreport*, vol. 15, no. 10, pp. 1565–1569, Jul. 2004.

- [44] H. Takahashi, M. Nakao, and K. Kaga, "Interfield differences in intensity and frequency representation of evoked potentials in rat auditory cortex," *Hear. Res.*, vol. 210, no. 3, pp. 9–23, Dec. 2005.
- [45] D. B. Polley, H. L. Read, D. A. Storace, and M. M. Merzenich, "Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat," *J. Neurophysiol.*, vol. 97, no. 5, pp. 3621–3638, May 2007.
- [46] T. Borra, H. Versnel, C. Kemner, a J. van Opstal, and R. van Ee, "Octave effect in auditory attention.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 110, no. 38, pp. 15225–15230, Sep. 2013.
- [47] M. Moerel, F. De Martino, R. Santoro, K. Ugurbil, R. Goebel, E. Yacoub, and E. Formisano, "Processing of natural sounds: characterization of multipeak spectral tuning in human auditory cortex.," *J. Neurosci.*, vol. 33, no. 29, pp. 11888–11898, Jul. 2013.
- [48] M. Brosch, A. Schulz, H. Scheich, and H. S. Process-, "Processing of sound sequences in macaque auditory cortex: response enhancement.," *J. Neurophysiol.*, vol. 82, no. 3, pp. 1542–1559, Sep. 1999.
- [49] M. Brosch and C. E. Schreiner, "Sequence sensitivity of neurons in cat primary auditory cortex," *Cereb. Cortex*, vol. 10, no. 12, pp. 1155–1167, Dec. 2000.
- [50] S. C. Kadia and X. Wang, "Spectral integration in A1 of awake primates: neurons with single- and multi-peaked tuning characteristics.," *J. Neurophysiol.*, vol. 89, no. 3, pp. 1603–1622, Mar. 2003.
- [51] A. J. Noreña, B. Gourévitch, M. Pienkowski, G. Shaw, and J. J. Eggermont, "Increasing spectrotemporal sound density reveals an octave-based organization in cat primary auditory cortex," *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 36, pp. 8885–8896, Sep. 2008.
- [52] J. E. LeDoux, C. R. Farb, and L. M. Romanski, "Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex," *Neurosci. Lett.*, vol. 134, no. 1, pp. 139–144, Dec. 1991.
- [53] A. Jayaraman, "Anatomical evidence for cortical projections from the striatum in the cat," *Brain Res.*, vol. 195, no. 1, pp. 29–36, Aug. 1980.
- [54] T. Moriizumi and T. Hattori, "Pyramidal cells in rat temporoauditory cortex project to both striatum and inferior colliculus," *Brain Res. Bull.*, vol. 27, no. 1, pp. 141–144, Jul. 1991.
- [55] J. A. Winer, "Decoding the auditory corticofugal systems," *Hear. Res.*, vol. 212, no. 1–2, pp. 1–8, Sep. 2006.

- [56] L. Romanski and J. E. LeDoux, "Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat," *Cereb. Cortex*, vol. 3, no. 6, pp. 515–532, Nov. 1993.
- [57] R. A. Reale and T. J. Imig, "Auditory cortical field projections to the basal ganglia of the cat," *Neuroscience*, vol. 8, no. 1, pp. 67–86, Jan. 1983.
- [58] L. M. Romanski, B. Tian, J. Fritz, M. Mishkin, P. S. Goldman-Rakic, and J. P. Rauschecker, "Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex," *Nat. Neurosci.*, vol. 2, no. 12, pp. 1131–1136, Dec. 1999.
- [59] J. H. Kaas and T. a Hackett, "Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 97, no. 22, pp. 11793–11799, Oct. 2000.
- [60] T. Sugihara, M. D. Diltz, B. B. Averbeck, and L. M. Romanski, "Integration of auditory and visual communication information in the primate ventrolateral prefrontal cortex.," *J. Neurosci.*, vol. 26, no. 43, pp. 11138–11147, Oct. 2006.
- [61] L. M. Romanski, B. B. Averbeck, and M. Diltz, "Neural Representation of Vocalizations in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex," *J. Neurophysiol.*, vol. 93, no. 2, pp. 734–747, Feb. 2004.
- [62] S. Teki, S. Kumar, K. von Kriegstein, L. Stewart, C. R. Lyness, B. C. J. Moore, B. Capleton, and T. D. Griffiths, "Navigating the auditory scene: an expert role for the hippocampus," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 35, pp. 12251–12257, Aug. 2012.
- [63] K. S. Kraus and B. Canlon, "Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus," *Hear. Res.*, vol. 288, no. 1–2, pp. 34–46, Jun. 2012.
- [64] D. B. Headley and N. M. Weinberger, "Fear Conditioning Enhances Gamma Oscillations and Their Entrainment of Neurons Representing the Conditioned Stimulus," *J. Neurosci.*, vol. 33, no. 13, pp. 5705–5717, Mar. 2013.
- [65] S. Maren, "Building and burying fear memories in the brain," *Neurosci.*, vol. 11, no. 1, pp. 89–99, Feb. 2005.
- [66] J. Yan, "Development and plasticity of the auditory cortex," *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 30, no. 3, pp. 189–200, Aug. 2003.

- [67] A. S. Keuroghlian and E. I. Knudsen, "Adaptive auditory plasticity in developing and adult animals," *Prog. Neurobiol.*, vol. 82, no. 3, pp. 109–121, Jun. 2007.
- [68] D.-F. He, F.-J. Chen, and S.-C. Zhou, "GABA mediates the inhibitory effect of lateral amygdaloid nucleus stimulation on the acoustic response of neurons in AI cortex: An in vivo microiontophoretic study," *Sheng Li Xue Bao*, vol. 56, no. 3, pp. 374–378, Jun. 2004.
- [69] R. Näätänen, A. W. K. Gaillard, and S. Mäntysalo, "Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted," *Acta Psychol. (Amst.)*, vol. 42, no. 4, pp. 313–329, Jul. 1978.
- [70] R. Näätänen, P. Paavilainen, T. Rinne, and K. Alho, "The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 12, pp. 2544–2590, Dec. 2007.
- [71] T. Ruusuvirta, M. Huotilainen, and R. Näätänen, "Preperceptual human number sense for sequential sounds, as revealed by mismatch negativity brain response?," *Cereb. Cortex*, vol. 17, no. 12, pp. 2777–2779, Dec. 2007.
- [72] R. Näätänen, M. Simpson, and N. . Loveless, "Stimulus deviance and evoked potentials," *Biol. Psychol.*, vol. 14, no. 1–2, pp. 53–98, Feb. 1982.
- [73] R. Näätänen, P. Paavilainen, H. Tiitinen, D. Jiang, and K. Alho, "Attention and mismatch negativity," *Psychophysiology*, vol. 30, no. 5, pp. 436–450, Sep. 1993.
- [74] N. Kathmann, T. Frodl-Bauch, and U. Hegerl, "Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, no. 2, pp. 317–323, Feb. 1999.
- [75] T. Jacobsen and E. Schröger, "Measuring duration mismatch negativity," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 114, no. 6, pp. 1133–1143, Jun. 2003.
- [76] K. Alho, M. Tervaniemi, M. Huotilainen, J. Lavikainen, H. Tiitinen, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila, and R. Näätänen, "Processing of complex sounds in the human auditory cortex as revealed by magnetic brain responses," *Psychophysiology*, vol. 33, no. 4, pp. 369–375, Jul. 1996.
- [77] F. Pulvermüller and Y. Shtyrov, "Automatic processing of grammar in the human brain as revealed by the mismatch negativity," *Neuroimage*, vol. 20, no. 1, pp. 159–172, Sep. 2003.
- [78] R. Näätänen, M. Tervaniemi, E. Sussman, P. Paavilainen, and I. Winkler, "'Primitive intelligence' in the auditory cortex," *Trends Neurosci.*, vol. 24, no. 5, pp. 283–288, May 2001.

- [79] P. Virtala, M. Huotilainen, E. Partanen, V. Fellman, and M. Tervaniemi, "Newborn infants' auditory system is sensitive to Western music chord categories," *Front. Psychol.*, vol. 4, p. 492, Aug. 2013.
- [80] V. Paula, B. Venla, K. Maari, P. Juha, S. Marko, P. Petri, and T. Mari, "The preattentive processing of major vs. minor chords in the human brain: An event-related potential study," *Neurosci. Lett.*, vol. 487, no. 3, pp. 406–410, Jan. 2011.
- [81] Y.-C. Pei, C.-L. Chen, C.-Y. Chung, S.-W. Chou, A. M. K. Wong, and S. F. T. Tang, "Pre-attentive mental processing of music expectation: event-related potentials of a partially violating and resolving paradigm," *Brain Cogn.*, vol. 54, no. 1, pp. 95–100, Feb. 2004.
- [82] K. Alho, "Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes," *Ear Hear.*, vol. 16, no. 1, pp. 38–51, Feb. 1995.
- [83] A. Schirmer and N. Escoffier, "Emotional MMN: Anxiety and heart rate correlate with the ERP signature for auditory change detection," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 121, no. 1, pp. 53–59, Jan. 2010.
- [84] J.-Y. Lv, T. Wang, S. Tu, F. Zheng, and J. Qiu, "The effect of different negative emotional context on involuntary attention: An ERP study," *Brain Res. Bull.*, vol. 86, no. 1–2, pp. 106–109, Aug. 2011.
- [85] K. N. Goydke, E. Altenmüller, J. Möller, and T. F. Münte, "Changes in emotional tone and instrumental timbre are reflected by the mismatch negativity," *Cogn. brain Res.*, vol. 21, no. 3, pp. 351–359, Nov. 2004.
- [86] H. Erhan, J. C. Borod, C. E. Tenke, and G. E. Bruder, "Identification of emotion in a dichotic listening task: event-related brain potential and behavioral findings," *Brain Cogn.*, vol. 37, no. 2, pp. 286–307, Jul. 1998.
- [87] Z. Pincze, P. Lakatos, C. Rajkai, I. Ulbert, and G. Karmos, "Effect of deviant probability and interstimulus/interdeviant interval on the auditory N1 and mismatch negativity in the cat auditory cortex," *Brain Res.*, vol. 13, no. 2, pp. 249–253, Apr. 2002.
- [88] Y. I. Fishman, I. O. Volkov, M. D. Nor, P. C. Garell, H. Bakken, J. C. Arezzo, M. A. Howard, and M. Steinschneider, "Consonance and dissonance of musical chords: neural correlates in auditory cortex of monkeys and humans," *J. Neurophysiol.*, vol. 86, no. 6, pp. 2761–2788, Dec. 2001.
- [89] R. C. DeCharms and M. M. Merzenich, "Primary cortical representation of sounds by the coordination of action- potential timing," *Nature*, vol. 381, no. 6583, pp. 610–613, Jun. 1996.

- [90] D. Phillips, "Neural Representation of Stimulus Times in the Primary Auditory Cortex a," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 682, pp. 104–118, Jun. 1993.
- [91] J. J. Eggermont, "Firing rate and firing synchrony distinguish dynamic from steady state sound.," *Neuroreport*, vol. 8, no. 12, pp. 2709–2713, Aug. 1997.
- [92] P. Heil, "Auditory cortical onset responses revisited. II. Response strength.," *J. Neurophysiol.*, vol. 77, no. 5, pp. 2642–2660, May 1997.
- [93] H. Herbert, A. Aschoff, and J. Ostwald, "Topography of projections from the auditory cortex to the inferior colliculus in the rat," *J. Comp. Neurol.*, vol. 304, no. 1, pp. 103–122, Feb. 1991.
- [94] M. Roger and P. Arnault, "Anatomical study of the connections of the primary auditory area in the rat," *J. Comp. Neurol.*, vol. 287, no. 3, pp. 339–356, Sep. 1989.
- [95] P. Arnault and M. Roger, "Ventral temporal cortex in the rat: connections of secondary auditory areas Te2 and Te3," *J. Comp. Neurol.*, vol. 302, no. 1, pp. 110–123, Dec. 1990.
- [96] C. C. Lee and J. a Winer, "Connections of cat auditory cortex: I. Thalamocortical system.," *J. Comp. Neurol.*, vol. 507, no. 6, pp. 1879–1900, Apr. 2008.
- [97] C. C. Lee and J. a Winer, "Connections of cat auditory cortex: II. Commissural system," *J. Comp. Neurol.*, vol. 507, no. 6, pp. 1901–1919, Apr. 2008.
- [98] C. C. Lee and J. A. Winer, "Connections of cat auditory cortex: III. Corticocortical system," *J. Comp. Neurol.*, vol. 507, no. 6, pp. 1920–1943, Apr. 2008.
- [99] A. Kimura, T. Donishi, K. Okamoto, H. Imbe, and Y. Tamai, "Efferent connections of the ventral auditory area in the rat cortex: implications for auditory processing related to emotion," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 25, no. 9, pp. 2819–2834, May 2007.
- [100] I. Nelken and O. Bar-Yosef, "Neurons and Objects: The Case of Auditory Cortex," *Front. Neurosci.*, vol. 2, no. 1, pp. 107–113, Jul. 2008.
- [101] J. H. Kaas, T. A. Hackett, and M. J. Tramo, "Auditory processing in primate cerebral cortex," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 9, no. 2, pp. 164–170, Apr. 1999.
- [102] M. S. Malmierca, "The structure and physiology of the rat auditory system: an overview," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 56, pp. 147–211, Jan. 2003.

- [103] H. Takahashi, R. Yokota, A. Funamizu, H. Kose, and R. Kanzaki, "Learning-stage-dependent, field-specific, map plasticity in the rat auditory cortex during appetitive operant conditioning," *Neuroscience*, vol. 199, pp. 243–258, Dec. 2011.
- [104] A. Funamizu, R. Kanzaki, and H. Takahashi, "Pre-attentive, context-specific representation of fear memory in the auditory cortex of rat," *PLoS One*, vol. 8, no. 5, p. e63655, May 2013.
- [105] D. C. Javitt, C. E. Schroeder, M. Steinschneider, J. C. Arezzo, and H. G. Vaughan, "Demonstration of mismatch negativity in the monkey," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 83, no. 1, pp. 87–90, Jul. 1992.
- [106] D. C. Javitt, M. Steinschneider, C. E. Schroeder, and J. C. Arezzo, "Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, no. 21, pp. 11962–11967, Oct. 1996.
- [107] Z. Pincze, P. Lakatos, C. Rajkai, I. Ulbert, and G. Karmos, "Separation of mismatch negativity and the N1 wave in the auditory cortex of the cat: a topographic study," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 5, pp. 778–784, May 2001.
- [108] V. Csépe, G. Karmos, and M. Molnár, "Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat-animal model of mismatch negativity," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 66, no. 6, pp. 571–578, Jun. 1987.
- [109] Y. I. Fishman and M. Steinschneider, "Searching for the mismatch negativity in primary auditory cortex of the awake monkey: deviance detection or stimulus specific adaptation?," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 45, pp. 15747–15758, Nov. 2012.
- [110] B. J. Farley, M. C. Quirk, J. J. Doherty, and E. P. Christian, "Stimulus-specific adaptation in auditory cortex is an NMDA-independent process distinct from the sensory novelty encoded by the mismatch negativity," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 49, pp. 16475–16484, Dec. 2010.
- [111] N. Taaseh, A. Yaron, and I. Nelken, "Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the rat auditory cortex," *PLoS One*, vol. 6, no. 8, p. e23369, Aug. 2011.
- [112] E. Amenedo and C. Escera, "The accuracy of sound duration representation in the human brain determines the accuracy of behavioural perception," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 12, no. 7, pp. 2570–2574, Jul. 2000.

- [113] H. Tiitinen, P. May, K. Reinikainen, and R. Näätänen, "Attentive novelty detection in humans is governed by pre-attentive sensory memory," *Nature*, vol. 372, no. 6501, pp. 90–92, Nov. 1994.
- [114] M. Sams, P. Paavilainen, K. Alho, and R. Näätänen, "Auditory Frequency Discrimination and Event-related Potentials," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 62, no. 6, pp. 437–448, Nov. 1985.
- [115] T. Ruusuvirta, M. Penttonen, and T. Korhonen, "Auditory cortical event-related potentials to pitch deviances in rats," *Neurosci. Lett.*, vol. 248, no. 1, pp. 45–48, May 1998.
- [116] P. Astikainen, T. Ruusuvirta, J. Wikgren, and M. Penttonen, "Memory-based detection of rare sound feature combinations in anesthetized rats," *Neuroreport*, vol. 17, no. 14, pp. 1561–1564, Oct. 2006.
- [117] J. Eriksson and A. E. P. Villa, "Event-related potentials in an auditory oddball situation in the rat," *Biosystems.*, vol. 79, no. 1–3, pp. 207–212, Jan. 2011.
- [118] P. Astikainen, G. Stefanics, M. Nokia, A. Lipponen, F. Cong, M. Penttonen, and T. Ruusuvirta, "Memory-Based Mismatch Response to Frequency Changes in Rats," *PLoS One*, vol. 6, no. 9, p. e24208, Sep. 2011.
- [119] R. Lazar and R. Metherate, "Spectral interactions, but no mismatch negativity, in auditory cortex of anesthetized rat," *Hear. Res.*, vol. 181, no. 1–2, pp. 51–56, Jul. 2003.
- [120] C. Roger, T. Hasbroucq, A. Rabat, F. Vidal, and B. Burle, "Neurophysics of temporal discrimination in the rat: a mismatch negativity study," *Psychophysiology*, vol. 46, no. 5, pp. 1028–1032, Sep. 2009.
- [121] T. Nakamura, P. T. Michie, W. R. Fulham, J. Todd, T. W. Budd, U. Schall, M. Hunter, and D. M. Hodgson, "Epidural Auditory Event-Related Potentials in the Rat to Frequency and duration Deviants: Evidence of Mismatch Negativity?," *Front. Psychol.*, vol. 2, p. 367, Dec. 2011.
- [122] T. Ruusuvirta, K. Koivisto, J. Wikgren, and P. Astikainen, "Processing of melodic contours in urethane-anaesthetized rats," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 26, no. 3, pp. 701–703, Aug. 2007.
- [123] D. Tikhonravov, T. Neuvonen, A. Pertovaara, K. Savioja, T. Ruusuvirta, R. Näätänen, and S. Carlson, "Dose-related effects of memantine on a mismatch negativity-like response in anesthetized rats," *Neuroscience*, vol. 167, no. 4, pp. 1175–1182, Jun. 2010.

- [124] N. Kraus, T. McGee, T. Carrell, C. King, T. Littman, and T. Nicol, "Discrimination of speech-like contrasts in the auditory thalamus and cortex," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 96, no. 5, pp. 2758–2768, Nov. 1994.
- [125] N. Kraus, T. McGee, T. Littman, T. Nicol, and C. King, "Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change," *J. Neurophysiol.*, vol. 72, no. 3, pp. 1270–1277, Sep. 1994.
- [126] C. King, T. McGee, E. W. Rubel, T. Nicol, and N. Kraus, "Acoustic features and acoustic changes are represented by different central pathways," *Hear. Res.*, vol. 85, no. 1–2, pp. 45–52, May 1995.
- [127] R. S. Ehrlichman, C. R. Maxwell, S. Majumdar, and S. J. Siegel, "Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 20, no. 8, pp. 1403–1414, Aug. 2008.
- [128] D. Umbricht, D. Vysotki, A. Latanov, R. Nitsch, and H.-P. Lipp, "Deviance-related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice?," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, no. 2, pp. 353–363, Feb. 2005.
- [129] B. C. Fullerton, R. A. Levine, H. L. Hosford-Dunn, and N. Y. Kiang, "Comparison of cat and human brain-stem auditory evoked potentials," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 66, no. 6, pp. 547–570, Jun. 1987.
- [130] N. Ulanovsky, L. Las, and I. Nelken, "Processing of low-probability sounds by cortical neurons," *Nat. Neurosci.*, vol. 6, no. 4, pp. 391–398, Apr. 2003.
- [131] T. Jacobsen and E. Schröger, "Is there pre-attentive memory-based comparison of pitch?," *Psychophysiology*, vol. 38, no. 4, pp. 723–727, Jul. 2001.
- [132] M. Scherg, J. Vajsar, and T. W. Picton, "A Source Analysis of the Late Human Auditory Evoked Potentials," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 1, no. 4, pp. 336–355, Sep. 1989.
- [133] V. Csépe, C. Pantev, M. Hoke, S. Hampson, and B. Ross, "Evoked magnetic responses of the human auditory cortex to minor pitch changes: localization of the mismatch field," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 84, no. 6, pp. 538–548, Nov. 1992.
- [134] H. Tiitinen, K. Alho, M. Huotilainen, R. J. Ilmoniemi, J. Simola, and R. Näätänen, "Tonotopic auditory cortex and the magnetoencephalographic (MEG) equivalent of the mismatch negativity," *Psychophysiology*, vol. 30, no. 5, pp. 537–540, Sep. 1993.

- [135] R. Hari, M. Hämäläinen, R. Ilmoniemi, E. Kaukoranta, K. Reinikainen, J. Salminen, K. Alho, R. Näätänen, and M. Sams, "Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: Neuromagnetic recordings in man," *Neurosci. Lett.*, vol. 50, no. 1–3, pp. 127–132, Sep. 1984.
- [136] D. Umbricht, R. Koller, F. X. Vollenweider, and L. Schmid, "Mismatch negativity predicts psychotic experiences induced by NMDA receptor antagonist in healthy volunteers," *Biol. Psychiatry*, vol. 51, no. 5, pp. 400–406, Mar. 2002.
- [137] R. L. Smith, "Adaptation, saturation, and physiological masking in single auditory-nerve fibers," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 65, no. 1, pp. 166–178, Jan. 1979.
- [138] R. L. Smith and J. J. Zwislocki, "Short-term adaptation and incremental responses of single auditory-nerve fibers," *Biol. Cybern.*, vol. 17, no. 3, pp. 169–182, Jan. 1975.
- [139] R. L. Smith and M. L. Brachman, "Operating range and maximum response of single auditory nerve fibers," *Brain Res.*, vol. 184, no. 2, pp. 499–505, Mar. 1980.
- [140] L. a Westerman and R. L. Smith, "Rapid and short-term adaptation in auditory nerve responses.," *Hear. Res.*, vol. 15, no. 3, pp. 249–260, Oct. 1984.
- [141] J. J. Eggermont, "Firing rate and firing synchrony distinguish dynamic from steady state sound," *Neuroreport*, vol. 8, no. 12, pp. 2709–2713, Aug. 1997.
- [142] Y. Mu, Y. Fan, L. Mao, and S. Han, "Event-related theta and alpha oscillations mediate empathy for pain," *Brain Res.*, vol. 1234, pp. 128–136, Oct. 2008.
- [143] M. Balconi, E. Brambilla, and L. Falbo, "Appetitive vs. defensive responses to emotional cues. Autonomic measures and brain oscillation modulation," *Brain Res.*, vol. 1296, pp. 72–84, Nov. 2009.
- [144] M. Balconi, E. Brambilla, and L. Falbo, "BIS/BAS, cortical oscillations and coherence in response to emotional cues," *Brain Res. Bull.*, vol. 80, no. 3, pp. 151–157, Sep. 2009.
- [145] S. Di and D. S. Barth, "The functional anatomy of middle-latency auditory evoked potentials: thalamocortical connections," *J. Neurophysiol.*, vol. 68, no. 2, pp. 425–431, Aug. 1992.
- [146] Y. Zhou, L. Mesik, Y. J. Sun, F. Liang, Z. Xiao, H. W. Tao, and L. I. Zhang, "Generation of spike latency tuning by thalamocortical circuits in auditory cortex," *J. Neurosci.*, vol. 32, no. 29, pp. 9969–9980, Jul. 2012.

- [147] R. M. Bruno and B. Sakmann, "Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses," *Science (80-.)*, vol. 312, no. 5780, pp. 1622–1627, Jun. 2006.
- [148] H.-P. Wang, D. Spencer, J.-M. Fellous, and T. J. Sejnowski, "Synchrony of thalamocortical inputs maximizes cortical reliability," *Science (80-.)*, vol. 328, no. 5974, pp. 106–109, Apr. 2010.
- [149] M. Wehr and A. M. Zador, "Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex," *Nature*, vol. 426, no. 6965, pp. 442–446, Nov. 2003.
- [150] D. Ferster, S. Chung, and H. Wheat, "Orientation selectivity of thalamic input to simple cells of cat visual cortex," *Nature*, vol. 380, no. 6571, pp. 249–252, Mar. 1996.
- [151] M. Brecht and B. Sakmann, "Dynamic representation of whisker deflection by synaptic potentials in spiny stellate and pyramidal cells in the barrels and septa of layer 4 rat somatosensory cortex," *J. Physiol.*, vol. 543, no. 1, pp. 49–70, Jun. 2002.
- [152] D. S. Barth and S. Di, "The functional anatomy of middle latency auditory evoked potentials," *Brain Res*, vol. 565, no. 1, pp. 109–115, Nov. 1991.
- [153] M. Steriade, D. A. McCormick, and T. J. Sejnowski, "Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain," *Science (80-.)*, vol. 262, no. 5134, pp. 679–685, Oct. 1993.
- [154] C. M. Gray and W. Singer, "Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 86, no. 5, pp. 1698–1702, Mar. 1989.
- [155] A. B. L. Tort, R. W. Komorowski, J. R. Manns, N. J. Kopell, and H. Eichenbaum, "Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 49, pp. 20942–20947, Dec. 2009.
- [156] O. Jensen and L. L. Colgin, "Cross-frequency coupling between neuronal oscillations," *Trends Cogn. Sci.*, vol. 11, no. 7, pp. 267–269, Jul. 2007.
- [157] T. Seidenbecher, T. R. Laxmi, O. Stork, and H.-C. Pape, "Amygdalar and Hippocampal Theta Rhythm Synchronization During Fear Memory Retrieval," *Science (80-.)*, vol. 301, no. 5634, pp. 846–850, Aug. 2003.
- [158] A. Funamizu, R. Kanzaki, and H. Takahashi, "Decoding-Accuracy-Based Sequential Dimensionality Reduction of Spatio-Temporal Neural Activities," *IEEJ Trans. Electron. Inf. Syst.*, vol. 129, no. 9, pp. 1648–1654, Sep. 2009.

- [159] 船水草大, 神崎亮平, 高橋宏知, “神経活動の分散性によるブレインマシンインターフェイス用識別器の選択,” *電気学会論文誌 C*, vol. 129, no. 10, pp. 1801–1807, Oct. 2009.
- [160] A. Funamizu, R. Kanzaki, and H. Takahashi, “Distributed representation of tone frequency in highly decodable spatio-temporal activity in the auditory cortex,” *Neural Netw.*, vol. 24, no. 4, pp. 321–332, May 2011.
- [161] O. Yamashita, M. Sato, T. Yoshioka, F. Tong, and Y. Kamitani, “Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns,” *Neuroimage*, vol. 42, no. 4, pp. 1414–1429, Oct. 2008.
- [162] S. Ryali, K. Supekar, D. A. Abrams, and V. Menon, “Sparse logistic regression for whole-brain classification of fMRI data,” *Neuroimage*, vol. 51, no. 2, pp. 752–764, Jun. 2010.
- [163] D. J. C. MacKay, “Bayesian Interpolation,” *Neural Comput.*, vol. 4, no. 3, pp. 415–447, May 1992.
- [164] T. I. Shiramatsu, R. Kanzaki, and H. Takahashi, “Cortical Mapping of Mismatch Negativity with Deviance Detection Property in Rat,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, p. e82663, Dec. 2013.
- [165] F. Jung, K. E. Stephan, H. Backes, R. Moran, M. Gramer, T. Kumagai, R. Graf, H. Endepols, and M. Tittgemeyer, “Mismatch responses in the awake rat: evidence from epidural recordings of auditory cortical fields,” *PLoS One*, vol. 8, no. 4, p. e63203, Apr. 2013.
- [166] R. G. Rutkowski and N. M. Weinberger, “Encoding of learned importance of sound by magnitude of representational area in primary auditory cortex,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 38, pp. 13664–13669, Sep. 2005.
- [167] N. N. Doron, J. E. Ledoux, and M. N. Semple, “Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: physiological evidence for a posterior field,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 453, no. 4, pp. 345–360, Nov. 2002.
- [168] R. G. Rutkowski, A. A. Miasnikov, and N. M. Weinberger, “Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex,” *Hear. Res.*, vol. 181, no. 1–2, pp. 116–130, Jul. 2003.
- [169] M. C. Stevens, V. D. Calhoun, and K. A. Kiehl, “Hemispheric differences in hemodynamics elicited by auditory oddball stimuli,” *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, pp. 782–792, Jul. 2005.

- [170] U. Schall, P. Johnston, J. Todd, P. B. Ward, and P. T. Michie, "Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs," *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, pp. 729–736, Oct. 2003.
- [171] R. Näätänen, "The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function," *Behav. Brain Sci.*, vol. 13, no. 2, pp. 201–288, Jun. 1990.
- [172] M. J. Rojas, J. A. Navas, and D. M. Rector, "Evoked response potential markers for anesthetic and behavioral states," *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 291, no. 1, pp. R189–196, Jul. 2006.
- [173] A. Noreña and J. J. Eggermont, "Comparison between local field potentials and unit cluster activity in primary auditory cortex and anterior auditory field in the cat," *Hear. Res.*, vol. 166, no. 1–2, pp. 202–213, Apr. 2002.
- [174] T. Sacco and B. Sacchetti, "Role of Secondary Sensory Cortices in Emotional Memory Storage and Retrieval in Rats," *Science (80-.)*, vol. 329, no. 5992, pp. 649–656, Aug. 2010.
- [175] H. Menning, S. Imaizumi, P. Zwitserlood, and C. Pantev, "Plasticity of the Human Auditory Cortex Induced by Discrimination Learning of Non-Native, Mora-Timed Contrasts of the Japanese Language," *Learn. Mem.*, vol. 9, no. 5, pp. 253–267, Sep. 2002.
- [176] A. Kujala, M. Huotilainen, M. Uther, Y. Shtyrov, S. Monto, R. J. Ilmoniemi, and R. Näätänen, "Plastic cortical changes induced by learning to communicate with non-speech sounds," *Neuroreport*, vol. 14, no. 13, pp. 1683–1687, Sep. 2003.
- [177] R. Näätänen, E. Schröger, S. Karakas, M. Tervaniemi, and P. Paavilainen, "Development of a memory trace for a complex sound in the human brain," *Neuroreport*, vol. 4, no. 5, pp. 503–506, May 1993.
- [178] M. Tervaniemi, M. Rytkönen, E. Schröger, R. J. Ilmoniemi, and R. Näätänen, "Superior Formation of Cortical Memory Traces for Melodic Patterns in Musicians," *Learn. Mem.*, vol. 8, no. 5, pp. 295–300, Sep. 2001.
- [179] M. Atienza, J. L. Cantero, and R. Stickgold, "Posttraining sleep enhances automaticity in perceptual discrimination," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 16, no. 1, pp. 53–64, Jan. 2004.
- [180] H. Menning, L. E. Roberts, and C. Pantev, "Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination training," *Neuroreport*, vol. 11, no. 4, pp. 817–822, Mar. 2000.

- [181] N. Kraus, T. McGee, T. D. Carrell, C. King, K. Tremblay, and T. Nicol, "Central auditory system plasticity associated with speech discrimination training," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 7, no. 1, pp. 25–32, Dec. 1995.
- [182] L. Lopez, R. Jürgens, V. Diekmann, W. Becker, S. Ried, B. Grözinger, and S. N. Ern , "Musicians versus Nonmusicians," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 999, pp. 124–130, Nov. 2003.
- [183] A. M. Shelley, P. B. Ward, S. V Catts, P. T. Michie, S. Andrews, and N. McConaghy, "Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia," *Biol. Psychiatry*, vol. 30, no. 10, pp. 1059–1062, Nov. 1991.
- [184] G. A. Light and D. L. Braff, "Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia," *Am. J. Psychiatry*, vol. 162, no. 9, pp. 1741–1743, Sep. 2005.
- [185] T. Baldeweg, A. Klugman, J. Gruzelier, and S. R. Hirsch, "Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia," *Schizophr. Res.*, vol. 69, no. 2–3, pp. 203–217, Aug. 2004.
- [186] A. Brockhaus-Dumke, I. Tendolkar, R. Pukrop, F. Schultze-Lutter, J. Klosterk tter, and S. Ruhrmann, "Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia," *Schizophr. Res.*, vol. 73, no. 2–3, pp. 297–310, Mar. 2005.
- [187] E. Bramon, R. J. Croft, C. McDonald, G. K. Viridi, J. G. Gruzelier, T. Baldeweg, P. C. Sham, S. Frangou, and R. M. Murray, "Mismatch negativity in schizophrenia: a family study," *Schizophr. Res.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–10, Mar. 2004.
- [188] N. M. Kane, S. H. Curry, C. A. Rowlands, A. R. Manara, T. Lewis, T. Moss, B. H. Cummins, and S. R. Butler, "Event-related potentials--neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma," *Intensive Care Med.*, vol. 22, no. 1, pp. 39–46, Jan. 1996.
- [189] C. Fischer, D. Morlet, P. Bouchet, J. Luaute, C. Jourdan, and F. Salord, "Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, no. 9, pp. 1601–1610, Sep. 1999.
- [190] J. Luaut , C. Fischer, P. Adeleine, D. Morlet, L. Tell, and D. Boisson, "Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 86, no. 5, pp. 917–923, May 2005.
- [191] V. J. M. Wijnen, G. J. M. Van Boxtel, H. J. Eilander, and B. De Gelder, "Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 3, pp. 597–605, Mar. 2007.

- [192] T. Rosburg, "Left hemispheric dipole locations of the neuromagnetic mismatch negativity to frequency, intensity and duration deviants," *Cogn. brain Res.*, vol. 16, no. 1, pp. 83–90, Mar. 2003.
- [193] L. Y. Deouell and S. Bentin, "Variable cerebral responses to equally distinct deviance in four auditory dimensions: a mismatch negativity study," *Psychophysiology*, vol. 35, no. 6, pp. 745–754, Nov. 1998.
- [194] M. H. Giard, J. Lavikainen, R. Reinikainen, F. Perrin, O. Bertrand, J. Pernier, and R. Näätänen, "Separate representations of stimulus frequency, intensity, and duration in auditory sensory memory: An event-related potential and dipole-model analysis," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 7, no. 2, pp. 133–143, Apr. 1995.
- [195] T. Frodl-Bauch, N. Kathmann, H. J. Möller, and U. Hegerl, "Dipole localization and test-retest reliability of frequency and duration mismatch negativity generator processes," *Brain Topogr.*, vol. 10, no. 1, pp. 3–8, Sep. 1997.
- [196] S. L. Sally and J. B. Kelly, "Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency," *J. Neurophysiol.*, vol. 59, no. 5, pp. 1627–1638, May 1988.
- [197] S. M. Doesburg, L. L. Emberson, A. Rahi, D. Cameron, and L. M. Ward, "Asynchrony from synchrony: long-range gamma-band neural synchrony accompanies perception of audiovisual speech asynchrony," *Exp. Brain Res.*, vol. 185, no. 1, pp. 11–20, Feb. 2008.
- [198] M. Steriade, F. Amzica, and D. Contreras, "Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation," *J. Neurosci.*, vol. 16, no. 1, pp. 392–417, 1996.
- [199] M. Steriade and R. R. Llinás, "The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay," *Physiol. Rev.*, vol. 68, no. 3, pp. 649–742, Jul. 1988.
- [200] D. L. Coomes and B. R. Schofield, "Separate projections from the inferior colliculus to the cochlear nucleus and thalamus in guinea pigs," *Hear. Res.*, vol. 191, no. 1–2, pp. 67–78, May 2004.
- [201] M. Steriade, "Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems," *Neuroscience*, vol. 137, no. 4, pp. 1087–1106, 2006.
- [202] O. Yamashita, "SLR Toolbox ver. 1.2.1 alpha," http://www.cns.atr.jp/~oyamashi/SLR_WEB.html, 2009. .
- [203] Y. Miyawaki, H. Uchida, O. Yamashita, M. Sato, Y. Morito, H. C. Tanabe, N. Sadato, and Y. Kamitani, "Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders," *Neuron*, vol. 60, no. 5, pp. 915–929, Dec. 2008.

- [204] J. A. White, C. C. Chow, J. Ritt, C. Soto-Treviño, and N. Kopell, "Synchronization and oscillatory dynamics in heterogeneous, mutually inhibited neurons," *J. Comput. Neurosci.*, vol. 5, no. 1, pp. 5–16, Mar. 1998.
- [205] J. G. Jefferys, R. D. Traub, and M. A. Whittington, "Neuronal networks for induced '40 Hz' rhythms," *Trends Neurosci.*, vol. 19, no. 5, pp. 202–208, May 1996.
- [206] W. Singer, "Neurophysiology: the changing face of inhibition," *Curr. Biol.*, vol. 6, no. 4, pp. 395–397, Apr. 1996.
- [207] A. Hasenstaub, Y. Shu, B. Haider, U. Kraushaar, A. Duque, and D. A. McCormick, "Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks," *Neuron*, vol. 47, no. 3, pp. 423–435, Aug. 2005.
- [208] I. Vida, M. Bartos, and P. Jonas, "Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates," *Neuron*, vol. 49, no. 1, pp. 107–117, Jan. 2006.
- [209] M. Bartos, I. Vida, and P. Jonas, "Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 8, no. 1, pp. 45–56, Jan. 2007.
- [210] A. Belitski, S. Panzeri, C. Magri, N. K. Logothetis, and C. Kayser, "Sensory information in local field potentials and spikes from visual and auditory cortices: time scales and frequency bands," *J. Comput. Neurosci.*, vol. 29, no. 3, pp. 533–545, Dec. 2010.
- [211] N. Cotillon-Williams and J.-M. Edeline, "Evoked oscillations in the thalamo-cortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats," *J. Neurophysiol.*, vol. 89, no. 4, pp. 1968–1984, Apr. 2003.
- [212] F. D. Szymanski, N. C. Rabinowitz, C. Magri, S. Panzeri, and J. W. Schnupp, "The Laminar and Temporal Structure of Stimulus Information in the Phase of Field Potentials of Auditory Cortex," *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 44, pp. 15787–15801, Nov. 2011.
- [213] M. F. López-Aranda, J. F. López-Téllez, I. Navarro-Lobato, M. Masmudi-Martín, A. Gutiérrez, and Z. U. Khan, "Role of layer 6 of V2 visual cortex in object-recognition memory," *Science (80-.)*, vol. 325, no. 5936, pp. 87–89, Jul. 2009.

- [214] T. V Bliss and A. R. Gardner-Medwin, "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path," *J. Physiol.*, vol. 232, no. 2, pp. 357–374, 1973.
- [215] T. V. P. Bliss and T. Lomo, "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path," *J. Physiol.*, vol. 232, no. 2, pp. 331–356, 1973.
- [216] M. W. Jones and M. A. Wilson, "Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task," *PLoS Biol.*, vol. 3, no. 12, p. e402, Dec. 2005.
- [217] J. Fell, P. Klaver, H. Elfadil, C. Schaller, C. E. Elger, and G. Fernández, "Rhinal-hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization?," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 17, no. 5, pp. 1082–1088, Mar. 2003.
- [218] C. Babiloni, F. Vecchio, G. Mirabella, M. Buttiglione, F. Sebastiano, A. Picardi, G. Di Gennaro, P. P. Quarato, L. G. Grammaldo, P. Buffo, V. Esposito, M. Manfredi, G. Cantore, and F. Eusebi, "Hippocampal, amygdala, and neocortical synchronization of theta rhythms is related to an immediate recall during rey auditory verbal learning test.," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 30, no. 7, pp. 2077–2089, Jul. 2009.
- [219] N. Sato and Y. Yamaguchi, "Theta synchronization networks emerge during human object-place memory encoding," *Neuroreport*, vol. 18, no. 5, pp. 419–424, Mar. 2007.
- [220] C. Summerfield and J. A. Mangels, "Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding," *Neuroimage*, vol. 24, no. 3, pp. 692–703, Feb. 2005.
- [221] O. Jensen and J. E. Lisman, "Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer," *Trends Neurosci.*, vol. 28, no. 2, pp. 67–72, Feb. 2005.
- [222] J. E. Lisman and M. A. Idiart, "Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles," *Science (80-.)*, vol. 267, no. 5203, pp. 1512–1515, Mar. 1995.
- [223] T. Gruber, A. Keil, and M. M. Müller, "Modulation of induced gamma band responses and phase synchrony in a paired associate learning task in the human EEG," *Neurosci. Lett.*, vol. 316, no. 1, pp. 29–32, Dec. 2001.
- [224] B. Schack, W. Klimesch, and P. Sauseng, "Phase synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 57, no. 2, pp. 105–114, Aug. 2005.

- [225] M. Balconi and G. Mazza, "Brain oscillations and BIS/BAS (behavioral inhibition/activation system) effects on processing masked emotional cues. ERS/ERD and coherence measures of alpha band," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 74, no. 2, pp. 158–165, Nov. 2009.
- [226] Y. Kim, J. Wood, and B. Moghaddam, "Coordinated Activity of Ventral Tegmental Neurons Adapts to Appetitive and Aversive Learning," *PLoS One*, vol. 7, no. 1, p. e29766, Jan. 2012.
- [227] M. Gomez-Ramirez, S. P. Kelly, S. Molholm, P. Sehatpour, T. H. Schwartz, and J. J. Foxe, "Oscillatory Sensory Selection Mechanisms during Intersensory Attention to Rhythmic Auditory and Visual Inputs: A Human Electrocorticographic Investigation," *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 50, pp. 18556–18567, Dec. 2011.
- [228] P. M. Dockree, S. P. Kelly, J. J. Foxe, R. B. Reilly, and I. H. Robertson, "Optimal sustained attention is linked to the spectral content of background EEG activity: greater ongoing tonic alpha (approximately 10 Hz) power supports successful phasic goal activation," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 25, no. 3, pp. 900–907, Feb. 2007.
- [229] A. C. Snyder and J. J. Foxe, "Anticipatory attentional suppression of visual features indexed by oscillatory alpha-band power increases: a high-density electrical mapping study," *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 11, pp. 4024–4032, Mar. 2010.
- [230] J. M. Palva, S. Palva, and K. Kaila, "Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex," *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 15, pp. 3962–3972, Apr. 2005.
- [231] A. K. Engel and P. Fries, "Beta-band oscillations--signalling the status quo?," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 20, no. 2, pp. 156–165, Apr. 2010.
- [232] N. Axmacher, M. M. Henseler, O. Jensen, I. Weinreich, C. E. Elger, and J. Fell, "Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, no. 7, pp. 3228–3233, Jan. 2010.
- [233] C. Tallon-Baudry, O. Bertrand, and C. Fischer, "Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance," *J. Neurosci.*, vol. 21, no. 20, p. RC177, Oct. 2001.
- [234] M. Siegel, M. R. Warden, and E. K. Miller, "Phase-dependent neuronal coding of objects in short-term memory," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 50, pp. 21341–21346, Dec. 2009.
- [235] N. Axmacher, D. P. Schmitz, T. Wagner, C. E. Elger, and J. Fell, "Interactions between medial temporal lobe, prefrontal cortex, and inferior temporal regions during visual working memory: a combined

intracranial EEG and functional magnetic resonance imaging study," *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 29, pp. 7304–7312, Jul. 2008.

- [236] W. Lutzenberger, B. Ripper, L. Busse, N. Birbaumer, and J. Kaiser, "Dynamics of gamma-band activity during an audiospatial working memory task in humans," *J. Neurosci.*, vol. 22, no. 13, pp. 5630–5638, Jul. 2002.
- [237] S. Weiss and P. Rappelsberger, "Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance," *Cogn. brain Res.*, vol. 9, no. 3, pp. 299–312, Jun. 2000.
- [238] T. J. Imig and R. A. Reale, "Patterns of cortico-cortical connections related to tonotopic maps in cat auditory cortex," *J. Comp. Neurol.*, vol. 192, no. 2, pp. 293–332, Jul. 1980.
- [239] S. M. Brudzynski and E. M. C. Chiu, "Behavioural responses of laboratory rats to playback of 22 kHz ultrasonic calls," *Physiol. Behav.*, vol. 57, no. 6, pp. 1039–1044, Jun. 1995.
- [240] D. C. Blanchard, R. J. Blanchard, and R. Rodgers, "Pharmacological and neural control of anti-predator defense in the rat," *Aggress. Behav.*, vol. 16, no. 3–4, pp. 165–175, 1990.
- [241] M. Sadananda, M. Wöhr, and R. K. W. Schwarting, "Playback of 22-kHz and 50-kHz ultrasonic vocalizations induces differential c-fos expression in rat brain," *Neurosci. Lett.*, vol. 435, no. 1, pp. 17–23, Apr. 2008.
- [242] O. H. P. Burman, A. Ilyat, G. Jones, and M. Mendl, "Ultrasonic vocalizations as indicators of welfare for laboratory rats (*Rattus norvegicus*)," *Appl. Anim. Behav. Sci.*, vol. 104, no. 1–2, pp. 116–129, Apr. 2007.
- [243] R. J. Blanchard, D. C. Blanchard, R. Agullana, and S. M. Weiss, "Twenty-two kHz alarm cries to presentation of a predator, by laboratory rats living in visible burrow systems," *Physiol. Behav.*, vol. 50, no. 5, pp. 967–972, Nov. 1991.
- [244] T. Endres, K. Widmann, and M. Fendt, "Are rats predisposed to learn 22 kHz calls as danger-predicting signals?," *Behav. Brain Res.*, vol. 185, no. 2, pp. 69–75, Dec. 2007.
- [245] T. A. Allen, S. C. Furtak, and T. H. Brown, "single-unit responses to 22 kHz ultrasonic vocalizations in rat perihinal cortex," *Behav. Brain Res.*, vol. 182, no. 2, pp. 327–336, Sep. 2008.
- [246] G. D. Sales, "The effect of 22 kHz calls and artificial signals on activity 38 kHz in rats," *Behav. Process.*, vol. 24, no. 2, pp. 83–93, Aug. 1991.

- [247] S. R. G. Beckett, M. S. Duxon, S. Aspley, and C. A. Marsden, "Central c-fos expression following 20kHz/ultrasound induced defence behaviour in the rat," *Brain Res. Bull.*, vol. 42, no. 6, pp. 421–426, Jan. 1997.
- [248] M. Wöhr and R. K. W. Schwarting, "Ultrasonic communication in rats: can playback of 50-kHz calls induce approach behavior?," *PLoS One*, vol. 2, no. 12, p. e1365, Dec. 2007.
- [249] J. Burgdorf and J. Panksepp, "Tickling induces reward in adolescent rats," *Physiol. Behav.*, vol. 72, no. 1–2, pp. 167–173, Jan. 2001.
- [250] J. Panksepp and J. Burgdorf, "'Laughing' rats and the evolutionary antecedents of human joy?," *Physiol. Behav.*, vol. 79, no. 3, pp. 533–547, Aug. 2003.
- [251] J. Burgdorf and B. Knutson, "Nucleus accumbens amphetamine microinjections unconditionally elicit 50-kHz ultrasonic vocalizations in rats," *Behav. Neurosci.*, vol. 115, no. 4, pp. 940–944, Aug. 2001.
- [252] B. Knutson, J. Burgdorf, and J. Panksepp, "Anticipation of play elicits high-frequency ultrasonic vocalizations in young rats," *J. Comp. Psychol.*, vol. 112, no. 1, pp. 65–73, Mar. 1998.
- [253] 磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, "音環境変化に対する聴皮質の適応的な情報処理," *電気学会論文誌 C*, vol. 131, no. 1, pp. 56–63, Jan. 2011. <http://dx.doi.org/10.1541/ieejciss.131.56>
- [254] H. Schulze, A. Hess, F. W. Ohl, and H. Scheich, "Superposition of horseshoe-like periodicity and linear tonotopic maps in auditory cortex of the Mongolian gerbil," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 15, no. 6, pp. 1077–1084, Mar. 2002.
- [255] S. E. R. Egnor and M. D. Hauser, "A paradox in the evolution of primate vocal learning," *Trends Neurosci.*, vol. 27, no. 11, pp. 649–654, Nov. 2004.
- [256] J. McDermott and A. Oxenham, "Music perception, pitch, and the auditory system," *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 18, no. 4, pp. 452–463, Aug. 2008.
- [257] K. Itoh, S. Suwazono, and T. Nakada, "Cortical processing of musical consonance: an evoked potential study.," *Neuroreport*, vol. 14, no. 18, pp. 2303–2306, Dec. 2003.
- [258] K. Itoh, K. Miyazaki, and T. Nakada, "Ear advantage and consonance of dichotic pitch intervals in absolute-pitch possessors," *Brain Cogn.*, vol. 53, no. 3, pp. 464–471, Dec. 2003.

- [259] J. E. Rose, J. F. Brugge, D. J. Anderson, and J. E. Hind, "Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey," *J. Neurophysiol.*, vol. 30, no. 4, pp. 769–793, Jul. 1967.
- [260] D. S. Barth and S. Di, "Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex," *J. Neurophysiol.*, vol. 64, no. 5, pp. 1527–1536, Nov. 1990.
- [261] A. B. L. Tort, M. A. Kramer, C. Thorn, D. J. Gibson, Y. Kubota, A. M. Graybiel, and N. J. Kopell, "Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 51, pp. 20517–20522, Dec. 2008.
- [262] H. Lee, G. V Simpson, N. K. Logothetis, and G. Rainer, "Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex," *Neuron*, vol. 45, no. 1, pp. 147–156, Jan. 2005.
- [263] M. X. Cohen, N. Axmacher, D. Lenartz, C. E. Elger, V. Sturm, and T. E. Schlaepfer, "Good vibrations: cross-frequency coupling in the human nucleus accumbens during reward processing," *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 21, no. 5, pp. 875–889, May 2009.
- [264] T. Houtgast, "Frequency selectivity in amplitude - modulation detection," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 85, no. 4, pp. 1676–1680, Apr. 1989.
- [265] S. Kaur, R. Lazar, and R. Metherate, "Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex," *J. Neurophysiol.*, vol. 91, no. 6, pp. 2551–2567, Jun. 2004.
- [266] C. Alain, S. R. Arnott, and T. W. Picton, "Bottom-up and top-down influences on auditory scene analysis: Evidence from event-related brain potentials.," *J. Exp. Psychol.*, vol. 27, no. 5, pp. 1072–1089, Oct. 2001.
- [267] C. E. Schreiner, H. L. Read, and M. L. Sutter, "Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 23, pp. 501–529, Mar. 2000.
- [268] L. M. Miller, M. a Escabí, H. L. Read, and C. E. Schreiner, "Spectrotemporal receptive fields in the lemniscal auditory thalamus and cortex," *J. Neurophysiol.*, vol. 87, no. 1, pp. 516–527, Jan. 2002.
- [269] T. Rinne, K. Alho, R. J. Ilmoniemi, J. Virtanen, and R. Näätänen, "Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources," *Neuroimage*, vol. 12, no. 1, pp. 14–19, Jul. 2000.

- [270] M. Giard, F. Perrin, J. Pernier, and P. Bouchet, "Brain Generators Implicated in the Processing of Auditory Stimulus Deviance: A Topographic Event - Related Potential Study," *Psychophysiology*, vol. 27, no. 6, pp. 627–640, Nov. 1990.
- [271] G. W. Gifford, III, M. D. Hauser, and Y. E. Cohen, "Discrimination of Functionally Referential Calls by Laboratory-Housed Rhesus Macaques: Implications for Neuroethological Studies," *Brain. Behav. Evol.*, vol. 61, no. 4, pp. 213–224, Jun. 2003.
- [272] J. E. LeDoux, "Emotion circuits in the brain," *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 23, pp. 155–184, Mar. 2000.
- [273] A. Bechara, H. Damasio, A. R. Damasio, and G. P. Lee, "Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making," *J. Neurosci.*, vol. 19, no. 13, pp. 5473–5481, Jul. 1999.
- [274] L. Clark, R. Cools, and T. W. Robbins, "The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning.," *Brain Cogn.*, vol. 55, no. 1, pp. 41–53, Jun. 2004.
- [275] M. T. Alkire, A. G. Hudetz, and G. Tononi, "Consciousness and anesthesia," *Science (80-.)*, vol. 322, no. 5903, pp. 876–880, Nov. 2008.
- [276] M. T. Alkire, R. J. Haier, and J. H. Fallon, "Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness," *Conscious. Cogn.*, vol. 9, no. 3, pp. 370–386, Sep. 2000.
- [277] M. T. Alkire, C. J. D. Pomfrett, R. J. Haier, M. V Gianzero, C. M. Chan, B. P. Jacobsen, and J. H. Fallon, "Functional brain imaging during anesthesia in humans," *Anesthesiology*, vol. 90, no. 3, pp. 701–709, Mar. 1999.
- [278] M. T. Alkire, "Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers," *Anesthesiology*, vol. 89, no. 2, pp. 323–333, Aug. 1998.
- [279] G. Yang, E. Lobarinas, L. Zhang, J. Turner, D. Stolzberg, R. Salvi, and W. Sun, "Salicylate induced tinnitus: behavioral measures and neural activity in auditory cortex of awake rats," *Hear. Res.*, vol. 226, no. 1–2, pp. 244–253, Apr. 2007.
- [280] B. H. Gaese and J. Ostwald, "Complexity and temporal dynamics of frequency coding in the awake rat auditory cortex," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 18, no. 9, pp. 2638–2652, Nov. 2003.

- [281] T. Noda, R. Kanzaki, and H. Takahashi, "Population activity in auditory cortex of the awake rat revealed by recording with dense microelectrode array," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2013, pp. 1538–1541, Jul. 2013.
- [282] J. C. Drummond, "Monitoring Depth of Anesthesia," *Anesthesiology*, vol. 93, no. 3, pp. 876–882, Sep. 2000.
- [283] M. Krasowski and N. Harrison, "General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels," *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 55, no. 10, pp. 1278–1303, Aug. 1999.
- [284] N. P. Franks, "General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 9, no. 5, pp. 370–386, May 2008.
- [285] M. Atienza, J. L. Cantero, and C. M. Gómez, "The mismatch negativity component reveals the sensory memory during REM sleep in humans," *Neurosci. Lett.*, vol. 237, no. 1, pp. 21–24, Nov. 1997.
- [286] M. Sallinen, J. Kaartinen, and H. Lyytinen, "Is the appearance of mismatch negativity during stage 2 sleep related to the elicitation of K-complex?," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 91, no. 2, pp. 140–148, Aug. 1994.
- [287] N. Kane, S. Butler, and T. Simpson, "Coma outcome prediction using event-related potentials: P3 and mismatch negativity," *Audiol. Neurotol.*, vol. 5, no. 3–4, pp. 186–191, May 2000.
- [288] C. Fischer, D. Morlet, and M.-H. Giard, "Mismatch negativity and N100 in comatose patients," *Audiol. Neurotol.*, vol. 5, no. 3–4, pp. 192–197, May 2000.
- [289] M. T. Alkire, R. Gruver, J. Miller, J. R. McReynolds, E. L. Hahn, and L. Cahill, "Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 5, pp. 1722–1727, Feb. 2008.
- [290] O. A. Imas, K. M. Ropella, B. D. Ward, J. D. Wood, and A. G. Hudetz, "Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat," *Neurosci. Lett.*, vol. 387, no. 3, pp. 145–150, Oct. 2005.
- [291] V. A. F. Lamme, K. Zipser, and H. Spekreijse, "Figure-ground activity in primary visual cortex is suppressed by anesthesia," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 95, no. 6, pp. 3263–3268, Mar. 1998.

- [292] E. R. John, L. S. Pritchep, W. Kox, P. Valdés-Sosa, J. Bosch-Bayard, E. Aubert, M. Tom, F. di Michele, F. DiMichele, and L. D. Gugino, "Invariant reversible QEEG effects of anesthetics," *Conscious. Cogn.*, vol. 10, no. 2, pp. 165–183, Jun. 2001.
- [293] E. a Mukamel, K. F. Wong, M. J. Prerau, E. N. Brown, and P. L. Purdon, "Phase-based measures of cross-frequency coupling in brain electrical dynamics under general anesthesia.," *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2011, pp. 1981–1984, Jan. 2011.
- [294] M. Tamaki, T. Matsuoka, H. Nittono, and T. Hori, "Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: a study using sLORETA," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 5, pp. 878–886, May 2009.
- [295] T. Hori, Y. Sugita, E. Koga, S. Shirakawa, K. Inoue, S. Uchida, H. Kuwahara, M. Kousaka, T. Kobayashi, Y. Tsuji, M. Terashima, K. Fukuda, and N. Fukuda, "Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring Rechtschaffen & Kales (1968) standard,'" *Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 55, no. 3, pp. 305–310, Jun. 2001.
- [296] B. Langguth, "A review of tinnitus symptoms beyond 'ringing in the ears': a call to action," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 27, no. 8, pp. 1635–1643, Aug. 2011.
- [297] R. Schaette and R. Kempster, "Predicting tinnitus pitch from patients' audiograms with a computational model for the development of neuronal hyperactivity," *J. Neurophysiol.*, vol. 101, no. 6, pp. 3042–3052, Jun. 2009.
- [298] M. Mühlau, J. P. Rauschecker, E. Oestreicher, C. Gaser, M. Röttinger, a M. Wohlschläger, F. Simon, T. Etgen, B. Conrad, and D. Sander, "Structural brain changes in tinnitus," *Cereb. cortex*, vol. 16, no. 9, pp. 1283–1288, Sep. 2006.
- [299] J. Saunders, "The role of central nervous system plasticity in tinnitus," *J. Commun. Disord.*, vol. 40, no. 4, pp. 313–334, Jul. 2007.
- [300] S. E. Shore, "Plasticity of somatosensory inputs to cochlear nucleus - implications for tinnitus," *Hear. Res.*, vol. 281, no. 734, pp. 38–46, Nov. 2012.
- [301] C. Mahlke and E. Wallhäusser-Franke, "Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system , demonstrated by arg3 . 1 and c-fos immunocytochemistry," *Hear. Res.*, vol. 195, no. 1–2, pp. 17–34, Sep. 2004.

- [302] B. R. Schofield, S. D. Motts, and J. G. Mellott, "Cholinergic cells of the pontomesencephalic tegmentum: connections with auditory structures from cochlear nucleus to cortex," *Hear. Res.*, vol. 279, no. 1–2, pp. 85–95, Sep. 2012.
- [303] P. J. Jastreboff, J. W. Hazell, and R. L. Graham, "Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on treatment outcome," *Hear. Res.*, vol. 80, no. 2, pp. 216–232, Nov. 1994.
- [304] P. Jastreboff and J. Hazell, "A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications," *Br. J. Audiol.*, vol. 27, no. 1, pp. 7–17, Feb. 1993.
- [305] S. Erlandsson, A. Ringdahl, T. Hutchins, and S. G. Carlsson, "Treatment of tinnitus: a controlled comparison of masking and placebo," *Br. J. Audiol.*, vol. 21, no. 1, pp. 37–44, Feb. 1987.
- [306] J. Vernon and A. Schleuning, "Tinnitus: a new management," *Laryngoscope*, vol. 88, no. 3, pp. 413–419, Mar. 1978.
- [307] E. Sussman and I. Winkler, "Dynamic sensory updating in the auditory system," *Cogn. Brain Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 431–439, Dec. 2001.
- [308] M. Molnár, J. E. Skinner, V. Csépe, I. Winkler, and G. Karmos, "Correlation dimension changes accompanying the occurrence of the mismatch negativity and the P3 event-related potential component," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 95, no. 2, pp. 118–126, Aug. 1995.
- [309] I. P. Jääskeläinen, E. Pekkonen, J. Hirvonen, P. Sillanaukea, and R. Näätänen, "Mismatch negativity subcomponents and ethyl alcohol," *Biol. Psychol.*, vol. 43, no. 1, pp. 13–25, Mar. 1996.

研究業績

Original paper

- [1] Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Cortical mapping of mismatch negativity with deviance detection property in rat", *PLOS ONE*, vol.8, no. 12, e82663, December 2013
- [2] Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Kan Akutsu, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Decoding of Auditory Information from Steady-state Neural Activity in Rat Auditory Cortex", *Electronics and Communications in Japan*, vol.97, no.2, pp.17-27, February 2014
- [3] 磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音環境変化に対する聴皮質の適応的な情報処理」, 電気学会論文誌 C, 電気学会, Vol. 131, No. 1, pp.56-63, 2011
- [4] 磯口知世, 阿久津完, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「聴皮質の定常的な神経活動における音情報のデコーディング」, 電気学会論文誌 C, 電気学会, Vol. 132, No. 10, Sec. C, pp.1608-1616, 2012
- [5] 狩野竜示, 宇佐美憲一, 野田貴大, 磯口知世, 神崎亮平, 川合謙介, 高橋宏知, 「ラット大脳皮質の局所電場電位における迷走神経刺激による同期度の変化」, 電気学会論文誌 C, 電気学会, Vol. 133, No. 8, Sec. C, pp.1493-1500, 2013
- [6] 宇佐美憲一, 狩野竜示, 川合謙介, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 斉藤延人, 高橋宏知, 「迷走神経刺激によるラット大脳皮質活動の同期度の状況依存的な調整」, 電気学会論文誌 C, 電気学会, Vol. 134, No. 3, Sec. C, pp. 3332-3337, March 2014

Presentation at International Conference

Oral presentation

- [7] ○Tomoyo Isoguchi, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Microelectrode array mapping of Mismatch Negativity in rat auditory cortex", 2010 Asia-Pacific Radio Science Conference, KB1-2, Toyama, JAPAN, September 2010
- [8] ○Tomoyo I. Shiramatsu, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Decoding of the Sound Frequency from the Steady-state Neural Activities in Rat Auditory Cortex", 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (JSMBE)), SaA11.6, Osaka, JAPAN, July 2013
- [9] ○Kenichi Usami, Ryuji Kano, Kensuke Kawai, Takahiro Noda, Tomoyo Shiramatsu, Nobuhito Saito, Hirokazu Takahashi, "Modulation of cortical synchrony by vagus nerve stimulation in adult rats", 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (JSMBE)), FrE17.3, Osaka, JAPAN, July 2013

Poster presentation

- [10] ○Tomoyo Isoguchi, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Acoustic saliency represented in Mismatch Negativity in rat auditory cortex", 8th IBRO world congress of neuroscience, B228, Florence, ITALY, July 2011

- [11] ○Tomoyo Isoguchi, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Representation of acoustic saliency and valence in rat auditory cortex ", Neuroscience2011 (Society for Neuroscience annual meeting), 693.07, Washington, DC, USA, November 2011
- [12] ○Tomoyo Isoguchi, Takahiro Noda, Kan Akutsu, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Sound-associated emotions represented in phase synchrony pattern in auditory cortex of rats", 4th international conference on Auditory Cortex, B15, Lausanne, SWITZERLAND, September 2012
- [13] ○Tomoyo Isoguchi, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Consonance-Dependent Modulation of Phase Synchrony in the Auditory Cortex of Rats", Association for Research in Otolaryngology 36th annual midwinter meeting, 82, Baltimore, USA, February 2013
- [14] ○Tomoyo Shiramatsu-Isoguchi, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Oscillation in rat auditory cortex representing emotional value of sound and texture of chord", Neural Oscillation Conference 2013, P08, Okazaki, JAPAN, July 2013
- [15] ○Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Mismatch Negativity in Rat Auditory Cortex", Association for Research in Otolaryngology 37th annual midwinter meeting, PS-086, San Diego, USA, February 2014
- [16] ○Kazusa Takahashi, Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Simultaneous, 3-Dimensional Mapping of Spatio-Temporal Activity in Auditory Cortex and Thalamus of Rats", Association for Research in Otolaryngology 37th annual midwinter meeting, PS-083, San Diego, USA, February 2014
- [17] ○Haruka Nakahara, Kazusa Takahashi, Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Takahiro Noda, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, "Mismatch Negativity-Like Responses in th Rat Auditory System in the Oddball Paradigm", Association for Research in Otolaryngology 37th annual midwinter meeting, PS-016, San Diego, USA, February 2014

Presentation at International Conference

Oral presentation

- [18] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「状況察知のための聴皮質における質感の情報処理」, 人と福祉を支える技術フォーラム 2009, 東京, 2009年2月
- [19] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「状況察知のための聴皮質における質感の情報処理」, 電気学会医用・生体工学研究会, MBE-09-26, 東京, 2009年4月
- [20] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「ラット聴皮質におけるミスマッチネガティビティの多点同時計測」, 第48回日本生体医工学会, 25amO-30-3, 東京, 2009年4月
- [21] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「聴皮質における音環境変化に対する誘発電位の非対称性」, 第24回生体生理工学シンポジウム, OS13-51, 仙台, 2009年9月
- [22] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「純音と和音を用いたミスマッチネガティビティの空間分布と非対称性」, 聴覚研究会, H-2009-91, 豊橋, 2009年11月

- [23] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音の情動的価値がミスマッチネガティビティに及ぼす影響」, 聴覚研究会, H-2010-133, 豊橋, 2010年11月
- [24] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音への受動的曝露または古典的条件付けがミスマッチネガティビティに及ぼす影響」, 第50回日本生体医工学会, O2-4-1, 東京, 2011年4月
- [25] ○磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「Neural representation for emotional valence of sound in rat auditory cortex (音の情動価に対する聴皮質の情報処理)」, 第26回生体・生理工学シンポジウム, 2A1-6, 滋賀, 2011年9月
- [26] ○磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音の情動価がラット聴皮質の位相同期に与える影響」, 聴覚研究会, H-2010-133, 豊橋, 2011年11月
- [27] ○阿久津完, 磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「聴皮質の定常的な神経活動における音情報のデコーディング」, 電気学会 医用・生体工学研究会, MBE-12-044, 東京, 2012年3月
- [28] ○磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「ラット聴皮質における音の情動価の情報表現」, 第51回日本生体医工学大会, O1-08-4, 福岡, 2012年5月
- [29] ○狩野竜示, 宇佐美憲一, 野田貴大, 磯口知世, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏知, 「ラット聴覚皮質の局所電場電位における迷走神経刺激による同期度の変化」, 電気学会 電子・情報・システム部門大会, TC3-20, 弘前, 2012年9月
- [30] ○磯口知世, 野田貴大, 阿久津完, 神崎亮平, 高橋宏知, 「聴皮質の定常的な神経活動による音情報の表現」, 聴覚研究会, H-2012-124, 豊橋, 2012年11月
- [31] ○狩野竜示, 宇佐美憲一, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 川合謙介, 高橋宏知, 「迷走神経刺激によるラット大脳皮質の神経活動の同期度の変化」, 電気学会 医用・生体工学研究会, MBE-13-037, 東京, 2013年3月
- [32] ○雨宮知樹, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音列オブジェクト形成にかかわる聴皮質の神経活動」, 電気学会 医用・生体工学研究会, MBE-13-038, 東京, 2013年3月
- [33] ○高橋宏知, 宇佐美憲一, 狩野竜示, 磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 川合謙介, 「迷走神経刺激による大脳皮質の局所的な同期の調整」, 第27回日本ニューロモデュレーション, VNS-5, 東京, 2013年5月
- [34] ○高橋宏知, 白松(磯口)知世, 「聴皮質における音の顕在性と情動価の神経活動」, 第8回 ERA・OAE研究会, 東京, 2013年7月
- [35] ○白松(磯口)知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「和音の質感が聴皮質の神経活動の位相同期に及ぼす影響」, 平成25年 電気学会 電子・情報・システム部門大会, TC1-18, 北見, 2013年9月
- [36] ○高橋和佐, 白松(磯口)知世, 野田貴大, 神崎亮平, 中原はるか, 高橋宏知, 「ラット聴皮質と視床における3次元多点同時計測システムの開発」, 平成25年 電気学会 電子・情報・システム部門大会, TC1-21, 北見, 2013年9月
- [37] ○高橋和佐, 白松(磯口)知世, 野田貴大, 神崎亮平, 中原はるか, 高橋宏知, 「ラット聴皮質と視床における誘発電位と活動電位の3次元多点同時記録」, 聴覚研究会, H-2013-111, 豊橋, 2013年11月
- [38] ○白松(磯口)知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「和音の質感に対する聴皮質の情報表現」,

聴覚研究会, H-2013-117, 豊橋, 2013年11月

[39] ○雨宮知樹, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「再現性の高い音パターンに対する聴覚野の神経活動の位相固定性」, 聴覚研究会, H-2013-118, 豊橋, 2013年11月

[40] ○吉田雄紀, 白松(磯口)知世, 野田貴大, 高橋宏知, 「統合失調症モデル動物における聴皮質の応答」, 電気学会 医用・生体工学研究会, MBE-14-033, 東京, 2014年3月

[41] ○日露理英, 宇野健志, 永田裕之, 高橋和佐, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「迷走神経刺激が聴覚の神経活動パターンに及ぼす影響」, 電気学会 医用・生体工学研究会, MBE-14-035, 東京, 2014年3月

[42] ○徳茂宏之, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「瞳孔径に連動した脳活動の変化」, 電気学会 医用・生体工学研究会, MBE-14-036, 東京, 2014年3月

Poster presentation

[43] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「ラット聴皮質でのミスマッチネガティビティ様反応の神経起源」, Neuro2010, P2-i14, 神戸, 2010年9月

[44] ○磯口知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「音の情報量と情動価に対する聴皮質の情報処理 (Information processing for acoustic saliency and emotional valence of sound in rat auditory cortex)」, 第34回日本神経科学大会 (Neuro2011), P4-j01, 横浜, 2011年9月

[45] ○磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「ラット聴皮質の位相同期における音の情動価の情報表現 (Emotional valence of sound represented in phase locking value of local field potentials in rat auditory cortex)」, 第35回日本神経科学大会 (Neuro2012), P4-f06, 名古屋, 2012年9月

[46] ○白松-磯口知世, 野田貴大, 神崎亮平, 高橋宏知, 「和音の協和度がラット聴皮質の位相同期に及ぼす影響 (Modulation of the chord consonance on phase synchrony in the rat auditory cortex)」, Neuro2013, P1-1-120, 京都, 2013年6月

[47] ○雨宮知樹, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 高橋宏知, 「ラット聴皮質における音列抽出に関わる神経活動 (Neural correlates of perceptual grouping of tone sequences in rat auditory cortex)」, Neuro2013, P1-1-132, 京都, 2013年6月

Award and Grants

[48] 磯口知世, 「平成20年度ライフサポート学会奨励賞」, ライフサポート学会, 2009年2月

[49] 磯口知世, 「平成22年度 東京大学大学院情報理工学系研究科 研究科長賞」, 東京大学情報理工学系研究科, 2011年3月

[50] 白松(磯口)知世, 「平成25年 電気学会優秀論文発表A賞 (IEEJ Excellent Presentation Award)」, 電気学会, 2014年

[51] 平成25年度東京大学大学院学位授与式 情報理工学系研究科正代表

[52] 日本学術振興会特別研究員 DC1 (2011年4月 - 2014年3月)