

音の方向感知はオリゴデンドロサイトの 多様性に支えられている

【本研究のポイント】

- ・ 両耳で聞いた音情報をマイクロ秒レベルの精度で統合する脳幹聴覚回路において、軸索に沿って分布するオリゴデンドロサイトの形態や密度が領域ごとに異なっていることを発見。
- ・ このオリゴデンドロサイトの領域差によって軸索上の情報伝導速度が精密に制御されていることで、音がどこから来たのかを感知する音源定位という機能が支えられていることが示唆された。
- ・ 脳内に広く分布するオリゴデンドロサイトの特徴は多様であることは知られていたが、本研究によりこの多様性が局所神経回路の情報処理に寄与しうることと、多様なオリゴデンドロサイトを適材適所に配置する未知のメカニズムの存在が示唆された。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学の江川遼助教と久場博司教授らの研究グループは、京都大学の渡邊大教授らとの共同研究により、オリゴデンドロサイトの多様性が音の方向感知を担う神経回路での情報処理のしくみを支えていることを発見しました。

オリゴデンドロサイトは脳内に存在するグリア細胞の一種で、神経回路の配線である軸索に突起を巻き付けて髄鞘を形成することで、跳躍伝導^{*1}によって情報の伝導速度を最大で 100 倍ほど高速化しています。跳躍伝導の速度は、髄鞘間のランビエ絞輪と呼ばれる軸索区画の間隔によって変化します。このランビエ絞輪の間隔は、脳領域間のみならず一本の軸索上でも異なっていますが、この間隔の違いを生じさせるしくみについてはまだよくわかっていません。

本研究ではこのしくみを解明するために、軸索上のランビエ絞輪間隔に領域依存的な偏りがある二ワトリの脳幹聴覚回路に着目しました。この回路は両耳に届く音情報のわずかな時間差(両耳間時差^{*2})を検出することで、音源定位を支えていることが知られています。脳を透明化して回路の3次元構造を詳細に調べた結果、ランビエ絞輪の間隔の違いは、軸索そのものの構造(直径や分岐)によるものではなく、オリゴデンドロサイトの形態と密度の領域差を反映していることが明らかとなりました。また、神経活動はオリゴデンドロサイトの産生を制御して領域間の密度の差をつくるのに関与していて、ランビエ絞輪間隔の違いは各領域のオリゴデンドロサイトに備わった髄鞘形成能力の違いによって決まることが示唆されました。脳内のオリゴデンドロサイトは多様な集団であることは知られていましたが、本研究によりこのオリゴデンドロサイトの多様性が神経回路の情報処理において重要な意義を持つことが示されました。

本研究成果は、2025 年 12 月 23 日付(日本時間 12 日 24 日)に国際科学誌『eLife』電子版に掲載されました。

1. 背景

私たちは音を聞いたときに、その音がどこから来たのかを無意識のうちに認識しています。例えば車が後ろから迫ってくるのに気付いたり、映画やゲームなどの音響効果で画面の中にいるような臨場感を味わえたりするのは、この「音源定位」という能力によるものです。音源定位は、左右2つの耳で聞いた音のわずかな違いを脳が検知することで実現します。手がかりの一つは音の時間差です。音源の方向によって、左右の耳に音が到達する時間にマイクロ秒レベルの差が生じます。このほんのわずかな両耳間時差^{*2}を検知する神経回路が、脳幹と呼ばれる部位に存在しています。

この脳幹聴覚回路の研究は鳥類で特に進んでいます。音の情報は耳の奥の蝸牛で神経活動に変換されて、脳幹の大細胞核(NM)にある神経細胞に伝えられます。NMの神経細胞は軸索の配線を枝分かれさせることで、左右の層状核(NL)に情報を伝えます。この回路構造によって左右の音情報が統合されることで、NLでは両耳間時差が強く興奮する神経細胞の位置情報として符号化^{*3}されます(図1)。これまでの研究で、NMの軸索に沿って形成されるランビエ絞輪の間隔は領域ごとに異なっていて、それによって情報の伝導速度に領域差があることが示されていました(図2)。この精密な伝導速度の制御は音情報の正確な統合に重要です。しかしながら、なぜ同じ軸索の中で場所によってランビエ絞輪の間隔が変わるのかについては、これまでよくわかっていませんでした。

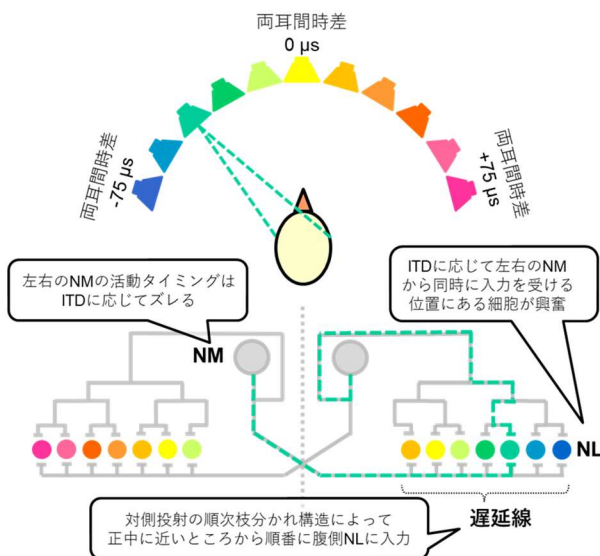


図1 両耳間時差を検出するトリ脳幹聴覚回路

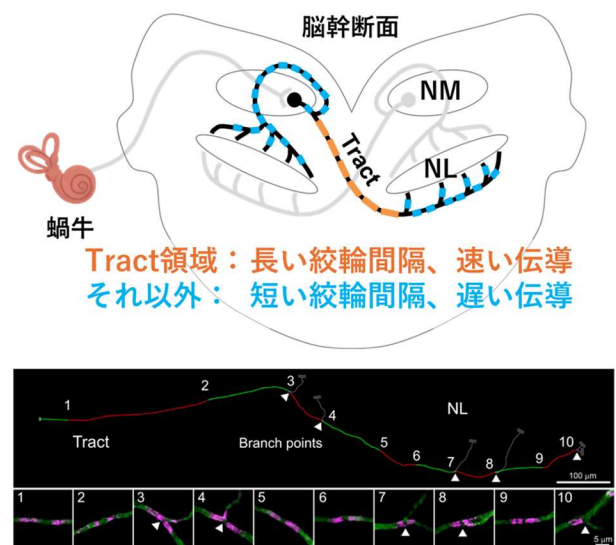


図2 NM 軸索に沿ったランビエ絞輪間隔の領域差

2. 研究成果

本研究では、ニワトリの脳幹聴覚回路をモデルとして、ランビエ絞輪の形成過程を解析し、軸索に沿った絞輪間隔の領域差を作り出す主要因を探りました。発達過程の操作が容易なニワトリ胚の利点を生かして、軸索やオリゴデンドロサイトに蛍光タンパク質を発現させて回路の3次元構造を詳細に解析した結果(図3)、NMの軸索は孵化直前のタイミングでほぼ完全に髄鞘化されており、回路内の領域ごとにオリゴデンドロサイトの形成する髄鞘の数と長さ、細胞体の大きさや密度といった複数の特徴が明確に異なることが明らか

となりました(図 4)。また、髄鞘の長さを制限する場合があることが知られている軸索の直径や分岐のような構造の関与についても調べましたが、これらは絞輪間隔の領域差には寄与していないことが示されました。さらに、髄鞘形成との関りが報告されている神経活動に着目して、人工的に活動を抑える実験を行ったところ、絞輪間隔や個々のオリゴデンドロサイトの形態には影響しなかった一方でシナプスの近傍の領域でオリゴデンドロサイトの産生が減少し、軸索の一部に髄鞘が形成されない「非髄鞘化区画」が出現することがわかりました(図 5)。このような結果から、脳幹聴覚回路の軸索に沿ったランビエ絞輪間隔の領域差は、各領域のオリゴデンドロサイトに備わった髄鞘形成能力の違いを反映していて、神経活動はオリゴデンドロサイトの数の制御を介して間接的に髄鞘化に寄与していることが示されました。

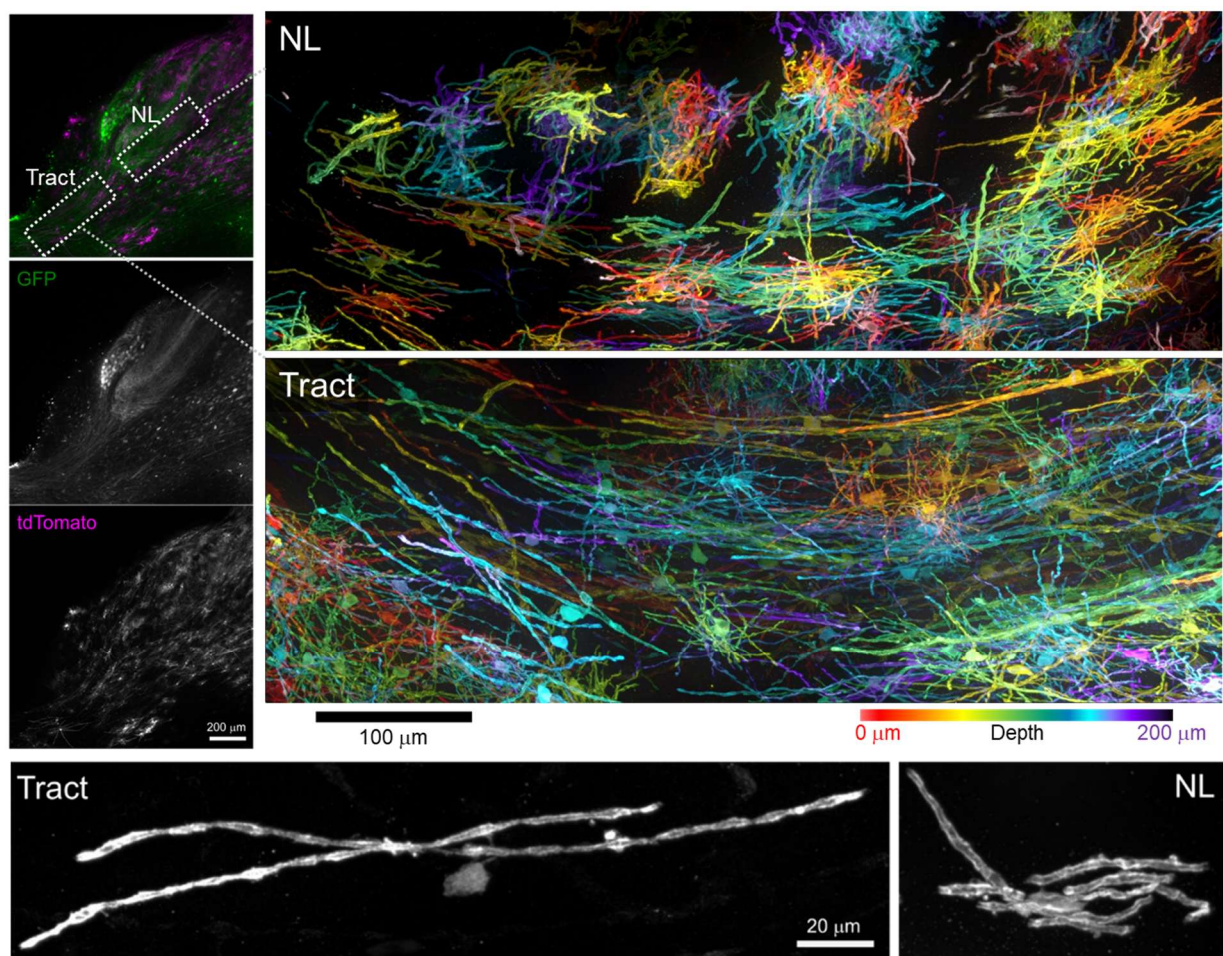
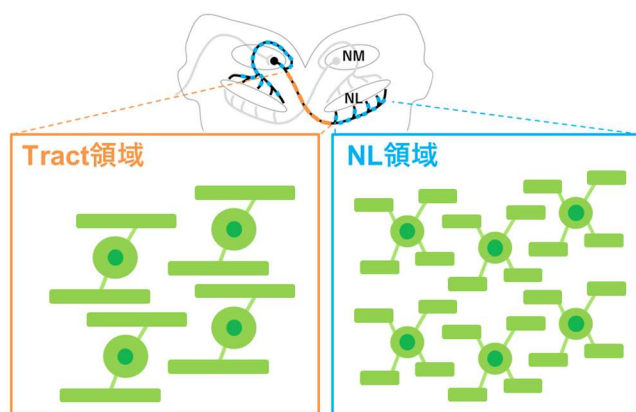


図 3 まばらに標識されたオリゴデンドロサイト



	Tract領域		NL領域
ミエリンの長さ:	長	>	短
ミエリンの数:	少	<	多
細胞体の大きさ:	大	>	小
細胞密度:	低	<	高

図 4 脳幹聴覚回路におけるオリゴデンドロサイトの領域差

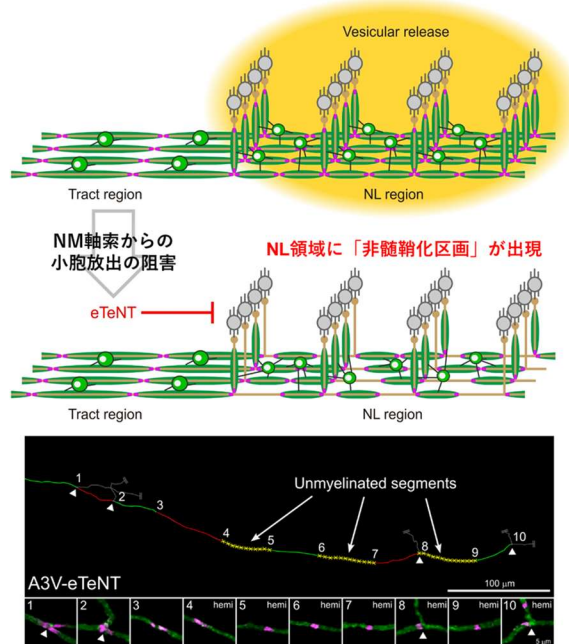


図 5 神経活動の抑制はオリゴデンドロサイト密度を減少させた

3. 今後の展開

オリゴデンドロサイトは長らく均一な集団だと考えられてきましたが、実際は形態や遺伝子発現が多様でたくさんの種類に分けられることが近年分かってきています。領域間で特徴の異なるオリゴデンドロサイトが音源定位という局所回路機能を支えていることを示した本研究は、オリゴデンドロサイトが多様であることの機能的な意義を明らかにした点で重要です。神経回路における情報処理にオリゴデンドロサイトがどのように寄与しているのかを明らかにすることは、多発性硬化症をはじめとする中枢性の脱髄疾患で生じる感覚障害や認知機能障害の理解を進めるうえでも必要不可欠です。

脳幹聴覚回路で発見されたオリゴデンドロサイトの領域差がいつ、どのように、何によって作られるかについては現時点では未解明です。本研究をさらに深掘りしていくことで、多様なオリゴデンドロサイトを適材適所に配置する未知のメカニズムに迫ることができるかと期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金(19H04747、20K15915、21H02577、22K19358、23K05986、24H00584)の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

*1)跳躍伝導: 神経回路における電気信号は、軸索上に分布する電位依存性ナトリウムチャンネルが連鎖的に活性化することで伝導していく。髄鞘が軸索を絶縁し、また髄鞘の間の

ランビエ絞輪で電位依存性ナトリウムチャネルが高密度に集積することで、この伝導は効率化され、高速化する。伝導速度は軸索に沿ったランビエ絞輪の間隔にも依存しており、間隔が広いほど伝導速度は速くなる。最も速いものでは、秒速 100m(時速 360km)にも達する。伝導速度は脳から遠く離れた手足を瞬時に動かすのに重要だが、脳内においては神経回路における情報の統合を支える要因としても重要視されている。

***2)両耳間時差:**ひとつの音源から生じた音が左右それぞれの耳に届く際に生じる時間のずれ。音源が頭部に対して正面にあると時間差は生じないが、音源の位置が真横に近づくとつれて時間差は増大する。その時間差は左右の耳の間の距離にも依存していて、ヒトでは最大で 600 マイクロ秒程度。正面付近であれば、ヒトは約 10 マイクロ秒(角度として 1-3°)の精度で時間差を検出し、音源方向を知覚することができる。一部の鳥類はこの検出能力が特に優れていて、例えばメンフクロウは真っ暗闇の中で音の情報だけを頼りに獲物を捕まえることができる。

***3)符号化:**外界の刺激が神経活動に変換され、脳内で特定の神経細胞群の活動パターンとして表現されること。鳥類の脳幹聴覚回路では、特定の方向から音が聞こえた時にそれに対応した位置にある NL の神経細胞が最大応答を示す。他の符号化の例として、特定の人の顔を見たときや、特定の場所にいるときなどに強く活動する神経細胞も脳内には存在する。

【論文情報】

雑誌名: eLife

論文タイトル: Regional heterogeneities of oligodendrocytes underlie biased Ranvier node spacing along single axons in sound localization circuit

著者: Ryo Egawa, Kota Hiraga, Ryosuke Matsui, Dai Watanabe, Hiroshi Kuba

DOI: [10.7554/eLife.106415](https://doi.org/10.7554/eLife.106415)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Eli_251224en.pdf