

研究報告書

「後天的な音声コミュニケーションの神経機構とその発達メカニズムの解明」

研究タイプ: 大挑戦型(延長有)

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 安部 健太郎

1. 研究のねらい

ヒトが文法法則を基に言語を生成・理解する能力など、動物が生後に接する環境や他個体からの情報を受けて後天的に獲得される能力の情報処理メカニズムやその発達・獲得メカニズムについては不明な部分が多い。鳴禽類は音を複雑に組み合わせた構造をもつ「歌」を発声、識別し、他個体とコミュニケーションをとる。ヒトの言語習得過程と同様に生後にこのような音声コミュニケーション能力を獲得するため、ヒトの言語能力に関連する高次音声情報処理メカニズムとその発達メカニズムを明らかにするモデル動物となりうる。本研究では、鳴禽類が音の組合せを特定の情報と認識・識別する情報処理メカニズムとそれを可能にする神経メカニズム、およびその発達メカニズムを明らかにする。これらの解析を介し、ヒトの言語処理のような高度な音声情報処理を可能にする脳内メカニズムの生物学的な基盤、そしてその発達を促進する先天的遺伝要因および後天的環境要因を明らかにすることを目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

ヒトは、個体間において言語を介した複雑なコミュニケーションをとることができるが、言語にかかわる情報処理能力においてはヒト固有の情報処理能力があると考えられている。また、これらの言語獲得過程において、生後に社会から受容する後天的な情報入力が必要であることが知られており、既存のモデル動物では言語情報処理に関わる音声情報処理のメカニズムやその発達メカニズムは解析することが困難であると考えられていた。

本研究では鳴禽類を用いて、「歌」識別に使用される音素シーケンス情報処理能力を解析し、ヒト独自の能力と考えられていたような音声情報処理能力を鳴禽類が有することを明らかにした。さらに、そのような情報処理に関わる神経領域を神経活動依存的な発現を示す遺伝子発現を指標に同定し、また、その領域を損傷した個体では「文脈依存文法」を逸脱する「歌」を識別できなくなることを示すことにより、「歌」識別に使用される高次音声情報処理を担う神経領域を同定した。さらに、自然な「歌」に含まれる高次音順構造をもとに「歌」を識別する能力は生得的なものではなく、その獲得には生後において他個体からの情報入力や社会相互作用が必要であることを明らかにした (Abe et al., *Nat. Neurosci* 2011)。

次に、生後に受容する音声環境や社会相互作用依存的に鳴禽類個体の音声能力が発達するメカニズムを明らかにする目的で、生後の社会環境を制御して育成した鳴禽類個体での遺伝子発現プロファイルを取得し、生後環境依存的に発現が増減する遺伝子群を明らかにし、それらのうち多数の遺伝子の発現調節には転写因子 CREB が関わることを示唆された。鳴禽類において遺伝子改変個体を作成する技術を開発し、CREB の活性を変化させた個体を作成したところ、CREB の転写活性を低下させた個体においては先天的な発声に関しては影

響がみられないものの、後天的な情報を受けた音声能力の発達が抑えられることを明らかにした (Abe et al., *PNAS* 2015)。また、脳内の CREB の活性を人為的に制御することにより鳴禽類における音声習得を一部促進させることができることを明らかにした。

本研究の成果により、高度な音声情報処理を可能にする脳内メカニズムの生物学的な基盤、そして社会相互作用がその発達を促進するメカニズムの一端が明らかになった。

(2) 詳細

① 鳴禽類の「歌」識別に使用される音素シーケンス情報処理能力の解明

鳴禽類ジュウシマツが他個体とのコミュニケーションに使用する音声シーケンス(「歌」)を構成する音の「並び」について、ジュウシマツが保有する識別能力を検討した。また、人為的に音素を特定の法則に従い配列し作成した「人工合成歌」を学習させ、新規音声を識別させることで、これまでヒトのみが可能と考えられているような高次音声情報処理が可能であるか検討した。

鳴禽類は無音で区切られた音の基本単位(音素)を並べた「歌」と呼ばれる音声シーケンスを使用し、他個体とコミュニケーションを図る。本研究では、①鳴禽類は「歌」等の音声シーケンス中の音の「並び」に関し、高度に識別する能力を有すること、②「歌」の中の音順序の法則性は、社会的に共有されたものの存在が想定されること、③ジュウシマツは受容する音声情報から、音の並びの規則性を自発的に習得すること、④「入れ子構造」や「文法構造規則」のような、これまでヒトのみが可能とされてきたような高次音声情報処理も一部において可能であることを明らかにした。また、以上の解析を通じ、鳴禽類「歌」を構成する音の順序は、「歌」の聞き手にとって行動変化を起こすだけの「意味」のある情報を有するという、興味深い結果が得られた (Abe et al., *Nat. Neurosci* 2011)。

一方、鳴禽類が実際のコミュニケーションに使用する生理的な「歌」の音順に、具体的にどのような「意味」(特定の対象・欲求に関連付けられた音素順序など)があるのかは不明である。大挑戦型の延長課題として「歌」に含まれる、社会的に共有される情報や音素順序規則の実体を明らかにすることを目指した。ジュウシマツ個体に対し画像、動画、音声など多様な情報を提示し、それに応じて自発的に発声される「歌」の音素順序情報を蓄積・解析したところ、「歌」に含まれる具体的な「意味」の解明には至っていないが、状況に応じて発声される「歌」の音素順序に違いが認められることを明らかにした。

② 歌識別に使用される音声情報処理に関わる神経回路の同定と神経情報処理メカニズムの解明

鳴禽類「歌」に含まれる音順を改変した音順改変歌を聞かせた個体、および、人工的な音素順序法則学習させた後に、その法則を逸脱する人工音素シーケンスを聞かせた個体において、特異的に神経活動が変化する鳴禽類の脳内領域を神経活動依存的な遺伝子発現 (*egr-1*, *c-fos*) を指標に探索したところ、大脳-基底核回路を構成する神経核 (IMAN 近傍領域) において、順序法則を逸脱する音声に対し特異的な神経活動変化が観察された。またこの領域を損傷した個体では、音素順序改変の識別や、新規音声シーケンスからの音素順序法則性の習得ができなくなることから、この領域が「歌」や音声シーケンスの識別に関与する

ことを明らかにした (Abe et al., *Nat. Neurosci* 2011)。

大挑戦型の延長課題としてこの領域の神経活動をイメージングによる取得することを目指した。頭部装着型の軽量蛍光顕微鏡と GRIN レンズを使用することで、無麻酔自由行動下の鳴禽類において脳深部に位置するこの領域の神経細胞が「歌」の聴覚入力による神経スパイクがおきることを観察することに成功した。

③ 鳴禽類の「歌」識別に使用される音素シーケンス情報処理能力の獲得メカニズムの解明

音声能力の発達には先天的な要因と後天的な要因の両者が関わり、それらを切り分けて解析することは困難であった。鳴禽類は生後環境を厳密に管理して育成することができるため、先天的な要因と後天的な要因を切り分けて解析することが可能である。一方で、遺伝子改変個体作成技術は未発達であり、先天的な要因(ゲノム情報)を人為的に制御することが困難であった。本研究では、独自に遺伝子改変鳴禽類の作成手法を改良することにより、世界に先駆けて、音声学習に表現型を示す遺伝子改変鳴禽類の作成に成功した (Abe et al., *PNAS* 2015)。

以上の技術および、生後に受容する環境・社会相互作用を管理して個体を育成する技術を使用し、音声情報処理能力の発達にかかわる先天的な要因と後天的な要因を切り分けて解析を行った。まず、獲得する音声能力をより定量的に解析することが可能なキンカチョウを用いて、ジュウシマツと同様に、生後に接する音声情報に依存して獲得する音声能力に違いが生じることを確認した。次に、キンカチョウを用い、生後に接する音声情報に依存して発現が変化する遺伝子群をマイクロアレイ法により解析したところ、転写因子 CREB によって発現が制御される遺伝子が多数含まれることが分かった。実際、CREB はキンカチョウにおいて生後の育成環境に依存してその活性が変化することを観察した。次に、CREB 活性を人為的に変化させた遺伝子改変キンカチョウを作成したところ、CREB の転写活性を低下させた個体においては先天的な発声に関しては影響がみられないものの、後天的な情報を受けた音声能力の発達が抑えられることを明らかにした (Abe et al., *PNAS* 2015)。さらには、キンカチョウ音声学習に関わる、遺伝子改変等の先天的要因の制御と、生後隔離育成下に提示する情報である後天的要因の制御を組み合わせることにより、生成する音声能力の発達を促進または抑制させることに成功した。

大挑戦型の延長課題として遺伝子改変が困難な他の動物や、ヒトなどに本研究から得られた知見を応用するために必要となる、遺伝子改変技術を使用しない音声能力獲得の促進方法の開発を行った。遺伝子改変鳴禽類の解析で得られた知見を基に、薬剤投与方法を探索することにより、遺伝子改変を使用しない方法で、遺伝子改変動物の表現型と同様な音声能力の発達の人為的变化を引き起こす方法を見出すことに成功した。

3. 今後の展開

本研究では、鳴禽類の「歌」習得過程において生後の音声環境や社会環境依存的に脳内の遺伝子発現が変化することを示し、それらの遺伝子発現の変化に関わる転写因子 CREB の転写活性を操作することにより、社会相互作用依存的に獲得する後天的な音声能力の発達を操作す

ることができた。また、CREBの転写活性を上昇させる薬剤の脳内局所投与と適切な情報提示の組み合わせにより、「歌」習得を促進することができることを明らかにした。今後は、CREBの活性化を引き起こすメカニズムの詳細を明らかにすることにより、能力の発達をより促進する手法を編み出せると考えられる。また、本研究によって明らかになった方法を他動物に応用することにより、生後の情報入力を受けて発達する後天的な能力のより普遍的な神経基盤を明らかにすることができると考えられる。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本研究は、挑戦目標としてヒトの言語などの高次音声情報処理能力の生物学的な基盤を明らかにするとともに、後天的に獲得する能力の発達メカニズム、およびその能力発達をより促進するような育成・教育システムを確立することを挙げていた。本研究では、ヒトのみが可能と考えられていたような高次音声情報処理の一部を鳴禽類も行うことができることを明らかにし、既存のモデル動物では研究することが困難な、高次音声情報処理や社会相互作用依存的な神経系の発達・行動の獲得を研究するモデルを提供することに貢献した。また、遺伝子工学的実験手法に乏しい鳴禽類において、社会学習依存的な音声習得に表現型を表出する遺伝子改変個体を作成することに世界に先駆けて成功し、鳴禽類において後天的に獲得する音声能力の発達をより促進する教育システムを見出すことに一部成功した。また、将来的な目標としていたヒトでの能力獲得の促進法の開発には未だ多くのハードルがあるものの、鳴禽類のみならず、他の動物種においても適応可能な新規技術を創出することに成功し、ヒトにも原理的には適応可能と考えられるような薬理処理と情報提示を併用した能力獲得促進法を鳴禽類において明らかにすることができた。これらの観点から、研究当初の目標はほぼ達成されたと判断できる。

また、延長時の目標としては、「歌」に含まれる意味情報の解明、識別神経機構の解明、および他動物にも適応可能な育成システムの作成を挙げていた。鳴禽類が状況に応じて「歌」に含まれる音の並びを変化させることを明らかにすることができたものの、意味情報の解明に関してはデータ量や因果関係の証明が不足しておりデータを拡充している状況にある。識別神経機構の解明に関しては、新規技術の開発により、自由行動下の鳴禽類において「歌」識別に関わる脳深部において複数の細胞の神経活動を記録することに成功した。他動物にも適応可能な育成システムに関しては上記のとおり、開発できたと考えられる。以上の観点から大挑戦型延長時の目標は一部未完であるものの、本研究全体としての目的はおおむね達成されたと判断できる。

ヒトは綿密な社会相互作用の中で生後発達し、知識や能力を獲得する。本研究によって明らかになった成果、および本研究を続けるうえで得られる成果は、社会相互作用の中で発達する能力の発達メカニズムの生物学的な基盤を明らかにする。それらの知見をもとに、ヒトにおける既存の教育・育成システムを改変してゆくことにより、より効率的な教育・能力発達のシステムを作り上げることができ、社会・経済へも波及することが期待される。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

ヒトの言語能力に関わる音声情報処理とその獲得のメカニズムの解明を念頭に「歌」を発声・識別できる鳴禽類を利用した研究が行われてきたが、その神経生物学的基盤についてはなお不明な部分が多かった。本研究はジュウシマツを用いてまず、「歌」を構成する音素のシーケンスに着目して人工合成歌への反応を解析することにより、ジュウシマツが音の並びを高度に識別する能力があり、またその並びの規則性を自発的に学習できることを発見した。さらに神経活動依存的に発現する遺伝子を手がかりに脳を組織学的に検索し、特定の神経核(IMAN)において順序法則逸脱刺激に対する特異的な活動変化を見だし、かつこの領域の損傷が順序法則性習得を障害することも明らかにした。本研究では加えて、先進的な遺伝子改変鳴禽類作製技術を利用して転写因子 CREB の活性を操作することに成功し、その活性低下により生後の経験による音声能力の発達が抑えられること、また CREB 関連薬剤の脳内局所投与による「歌」学習の促進を見いだしている。3年目に大挑戦型増額延長を得て導入した装着型軽量蛍光顕微鏡やマイクロレイ資材等を駆使し、構想した後天的要因の解析や非遺伝子改変手法による能力獲得促進などの重要要素ステップにおいて、目標をほぼ達成したものと認められる。また纏め得た成果は時宜を得て論文発表している。今後 CREB を中心とした分子メカニズムの解明と、学習能力発達の促進研究および他の動物種における研究展開が大いに期待できる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Abe K., Matsui S. *Watanabe D. Transgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2015. 112(24):7599-604.
2. Fujimoto H., Ohgomori T., Abe K., Uchimura K., Kadomatsu K., Jinno S. Time-dependent localization of high- and low-sulfated keratan sulfates in the song nuclei of developing zebra finches. *Eur J Neurosci*, 2015, doi: 10.1111/ejn.13073.
3. Ishiyama N, Tanaka N, Abe K., Yang YJ, Abbas YM, Umitsu M, Nagar B, Bueler SA, Rubinstein JL, Takeichi M, Ikura M. An Autoinhibited Structure of α -catenin and Its Implications for Vinculin Recruitment to Adherens Junctions. *J Biol Chem.*, 288(22), 15913-15925(2013)
4. Abe K., Watanabe D., Songbirds possess the spontaneous ability to discriminate syntactic rules. *Nature Neuroscience*, 2011. 14(8): 1067-73.

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(2) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

Abe K. & Watanabe D. "A spontaneous ability of songbird to discriminate syntactic rules."
Society of Neuroscience annual meeting, November 12-16, 2011, Washington D.C., U.S.A.

Abe K & Watanabe D. “A spontaneous ability of songbird to discriminate syntactic rules in auditory information“. Neurobiology of Language Conference, November 10–11, 2011, Anapolis, ML, U.S.A.

Abe K. “Postnatal acquirement of the ability to discriminate culturally shared song syntax in songbirds“. The 9th International Conference on the Evolution of Language, March 13–16, 2012, Kyoto, Japan.

Abe K & Watanabe D. “Transgenic zebrafinches reveal the role of genetic factors in the postnatal song learning“. Society of Neuroscience annual meeting, November 9–13, 2013, San Diego, U.S.A.

安部健太郎. 「鳴禽類における世代を超えた情報の口承に関わる神経機構」. 第 120 回日本解剖学会・第 92 回日本生理学会大会, 2015 年 3 月 21 日, 神戸

安部健太郎. 「鳴禽類音声コミュニケーション能力の生後発達機構」. 生理学研究所 研究会, 2013 年 12 月 12 日, 岡崎

Abe K & Watanabe D. ”Song development of the transgenic songbird“.
第 36 回 日本神経科学大会, 2013 年 6 月 22 日, 京都

安部健太郎. 「後天的な音声コミュニケーションの神経機構とその発達メカニズムの解明」
包括脳ワークショップ, 2012 年 7 月 24 日, 仙台

Abe K. “What songbird can tell us“. CDB seminar, 2012 年 4 月 10 日, 神戸

Abe K & Watanabe D. ”A spontaneous ability of songbird to discriminate syntactic rules.“
第 34 回 日本神経科学大会, 2011 年 9 月 14 日, 横浜

(プレスリリース)

鳥類の音声シーケンス情報処理能力の解明

http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110627_1.htm