京都大学	博士（医科学）	氏　名	西野　恵里
論文題目	Sound-Intensity-Dependent Compensation for the Small Interaural Time Difference Cue for Sound Source Localization (音圧依存的抑制による両耳間時間差検出精度向上のメカニズム)		

（論文内容の要旨）

音源定位は聴覚の重要な機能であり、音が左右の耳に届くまでの時間差（両耳間時間差：ITD）および音圧差が主な手がかりである。特に ITD は水平方向の音源定位において重要であり、両側耳からの入力を受ける神経細胞が ITD を計算する。動物が実際に経験し得る最大の ITD（生理的 ITD）は左右の耳の間の距離で決まり、頭の小さな動物では極微小である（ニワトリでは 100μ秒程度）。低周波数音は位相（＝音の振動の周期）が長いため、生理的 ITD の範囲内では神経活動の変化分も小さく ITD 検出が困難とされ、小さな ITD を補償する何らかの機構の存在が期待される。

蝸牛器官でとらえた音の時間情報は鳥類では左右の大細胞核で中継され、時間差は次の神経核である層状核（NL）で計算される。NL では、上オリーブ核（SON）からの音圧に応じた GABA 性抑制入力が知られており、ITD 計算精度の向上に寄与すると考えられてきたが、具体的な作用は知られていない。本研究では、頭の小さな動物でもあるニワトリを用いた in vivo 単一神経活動の記録により、SON の働きおよび微小な ITD 計算を可能にする神経機構を調べ、以下の事実を明らかにした。１）NL の神経活動は周波数特異性（最適周波数：BF、200～3800Hz）を示した。２）発火頻度は刺激音の左右両耳間時間差（ITD）に応じて周期的に増減（山と谷）し、その周期は音の位相と一致した。３）中～高周波数領域の細胞（BF≧1kHz）は全ての ITD において、強い音圧の刺激に対して発火頻度が増加した。一方、低周波数領域の細胞（BF＜1kHz）では山のみで発火頻度が増加し、谷では強く抑制された。従って、低周波数領域では音圧上昇に伴い ITD 応答のダイナミックレンジが広がった。この所見は、NL 低周波数領域の細胞では谷の発火頻度を抑制する何らかの機構が存在し、ITD 計算精度を高める可能性を示す。４）SON の関与を SON 破壊実験により示した。SON 破壊により NL 低周波数領域細胞の ITD 応答は音圧の上昇に伴う谷の抑制は消失し、全ての ITD において発火頻度は上昇した。５）順行性トレーサーにより SON の神経軸索は、NL 低周波数領域に強くラベルされ、さらにこの投射軸索終末は GABA 免疫標識により、GABA 抑制性投射線維である事を確認した。６）一連の実験所見に基づき NL の ITD 計算回路をシミュレーションで再現した。①SON から NL への抑制入力の有無及び②左右大細胞核からの興奮入力のバランスを変えて ITD 応答特性を計算したところ、SON は NL への直接的な抑制作用だけでなく、NL へ興奮入力を送る左右の大細胞核の神経活動を調節し均衡させることによっても ITD 計算精度を最適化していることが示された。７）以上の所見は、音圧に依存する SON の抑制作用は ITD 応答のダイナミックレンジを拡大する事により低周波数領域での ITD 計算精度を維持する事を示した。

上記の結果は、さらに、音圧情報の活用により時間情報の計算精度が向上する事を示した。即ち、音圧情報を用いる事で両耳間時間情報量の小さな差を補うメカニズムが存在する事が NL 低周波数領域の神経細胞で明らかとなった。

（論文審査の結果の要旨）

音源定位は聴覚の重要な機能であり、音が左右の耳に届くまでの時間差（両耳間時間差： ITD）は水平方向の音源定位における主要な手がかりである。動物が実際に経験し得る最大の ITD（生理的 ITD）は左右の耳の間の距離で決まる。低周波数音は波長が長いため頭の小さな動物では ITD 検出が困難とされ、小さな ITD を補償する何らかの機構の存在が期待される。鳥類で ITD を最初に検出する層状核（NL）では、上オリーブ核（SON）からの音圧に応じた GABA 性抑制入力が知られており、ITD 計算精度の向上に寄与すると考えられてきたが、具体的な作用は不明であった。

申請者は、SON からの GABA 性抑制入力が低周波数領域における ITD 検出精度を音圧依存的に向上させることを、ニワトリ NL の in vivo 単一細胞記録と SON 破壊実験により明らかにした。トレーサー注入及び GABA 免疫標識実験により、低周波数特異的な抑制は SON から NL 低周波数領域への密な GABA 性投射繊維を反映していた。さらに、NL へ興奮性入力を送る左右大細胞核の神経活動を調節し均衡させることにより、SON は両耳間音圧差を補正し、ITD 検出精度を最適化することをシミュレーションで示した。

以上の研究は神経活動の微細な調節機構の解明に貢献し生理学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成２０年９月２９日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降