京都大学	博士（ 医　 学 ）	氏 名	笠 井 昌 俊
論文題目	Distinct Neural Firing Mechanisms to Tonal Stimuli Offset in the Inferior Colliculus of Mice in vivo （マウス下丘のオフセット細胞は２つの発火メカニズムによって作られる）		

（論文内容の要旨）

哺乳類の中脳に存在する聴覚系の神経核である下丘は，聴覚神経経路における最初の統合的な中枢として働き，複雑な音情報を処理している．下丘は，下位の聴覚神経核および，より上位の神経核からも神経投射を受けそれらを統合しているため，様々な音刺激に対して，様々な様式で活動する細胞が存在している．なかでも，下丘の一部の細胞は，音刺激の終了時に神経活動を示すことが知られている（オフセット細胞）．オフセット細胞は，音刺激の終わりを明示的に符号化することで，音の長さを知覚するための情報を作っていると考えられる．これまでの研究から，音の長さに関する情報は，下丘で最初に処理されると考えられてきたが，その詳細は知られていなかった．本研究では，音刺激，特に音の長さに対する下丘のオフセット細胞の応答特性ならびに，神経発火のメカニズムを明らかにするべく，麻酔下マウスを用いて in vivo での電気生理実験をおこなった．

はじめに，in vivo 単一細胞記録をおこない，純音刺激に対する下丘オフセット細胞の発火パタンをしらべ，発火するタイミングによって，Offset，Onset-Offset，Onset-Sustained-Offset，Inhibition-Offset の４つタイプに分類した．さらに，刺激のオフセットにみられる神経発火（offset spikes）の頻度は，刺激音の長さに依存し，細胞ごとに最も発火頻度の高くなる音の長さ（best duration）を持つことを示した．

次に，音刺激によって引き起こされる膜電位変化および，シナプス入力をみるため，in vivo ホールセルパッチクランプ法をおこない，特に膜電位固定下での膜電流の計測から，下丘オフセット細胞の発火特性を生ずる神経機構を調べた．その結果，オフセット発火の生成には，1）抑制入力後の脱分極リバウンドによる機構，2）音刺激のオフセット時にうける興奮性のシナプス入力による機構，の２種類が存在することを見いだした．1）の場合，offset spike は，抑制性の入力と細胞の膜特性によって，下丘で初めてつくられる．しかし 1）のタイプのオフセット細胞の割合は非常にすくなく，多くのオフセット細胞は 2）の機構によって形成されていた．2）の場合，刺激音の長さを変化させると，刺激のオフセットに入力される興奮性シナプス電流の電荷量も変化し，電荷量が最大になる（もっともシナプス入力が強くなる）刺激音の長さは，それぞれのオフセット細胞の best duration と一致していた．これまで音の長さに特異性のあるニューロンは下丘より下位の聴覚系神経核では知られていなかったが，この結果は，下丘以前の神経核において，すでに音の長さに特異性のあるニューロンが存在する可能性を示している．

下丘は，その複雑な細胞構築と，処理する音情報の複雑性のため，in vivo の状態で特定の細胞を調べることには技術的困難があった．本研究では，電気生理実験と同時に juxtacellular staining 法もしくは，細胞内染色法をおこない，記録した細胞をラベルすることで，オフセット細胞形態の下丘内分布に特徴があるかどうかも調べたが，オフセット細胞と特定の形態学的特徴をもつ細胞とを結びつけることはできなかった．しかし，オフセット細胞は下丘の中でも背尾側領域（dorso-caudal）に多く分布していた．

上記の結果は，音の長さを知るための神経機構の解明の手がかりを与えるものと考えられる．

（論文審査の結果の要旨）

下丘はほぼ全ての聴覚神経核から軸索投射を受けることで聴覚神経情報の初期統合中枢として知られる。下丘には様々な音情報に応答する神経細胞が存在する。特に音刺激の終了時に活動するオフセット細胞は、音の長さ情報の処理に関わると考えられるが、応答特性の詳細は知られていない。本論文は in vivo 単一神経活動記録により、オフセット細胞の発火パタンを分類するとともに、オフセット細胞発火が特定の長さの音に高い感受性を持つことを示した。また，in vivo ホールセルパッチクランプ法を用いたシナプス入力の解析により、オフセット細胞の２つの発火機構を明らかにした。即ち 1）抑制性シナプス入力後のリバウンド脱分極により発火する少数例の細胞、および 2）音刺激のオフセット時に受ける興奮性シナプス入力により発火する多数例の細胞である。特に 2)は興奮性シナプス活動が特定の音の長さに高い感受性を持つことから、下丘より下位の神経核に音の長さ情報処理の起源がある可能性を示した。

以上の研究は、音の長さを知覚するための神経機構の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）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２４年６月２８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