

1. 課程・論文博士の別 課程博士
2. 申請者氏名(ふりがな) 村上 誠祥 (むらかみ まさよし)
3. 学位の種類 博士(薬学)
4. 学位記番号 博薬 第 1 1 3 0 号
5. 学位授与年月日 平成17年 3月24日
6. 論文題目 嗅皮質における内的状態依存的な感覚情報のゲーティング
7. 学位論文を独自にネット上で公開 希望しない
8. 提出ファイルの仕様等: ファイル名は申請者氏名論文要旨とすること。

提出ファイル名	使用アプリケーション	OS
村上誠祥論文要旨.pdf	Adobe Acrobat	Windows XP

【序】

脳内の感覚情報処理は動物の覚醒レベルのような内的状態に大きく影響を受ける。その典型的な例として視床における感覚情報のゲーティングがある(図1)。視床は嗅覚情報以外の全ての末梢からの感覚情報を大脳皮質一次感覚野へ伝達する中継部位である。視床の投射細胞は動物が覚醒しているときには末梢からの感覚入力に対して強く反応し、感覚皮質へ効率的に情報を伝達する。一方徐波睡眠時のように覚醒レベルが低いときには感覚入力に対して弱くしか応答せず、情報を効率的に皮質に伝達しない。

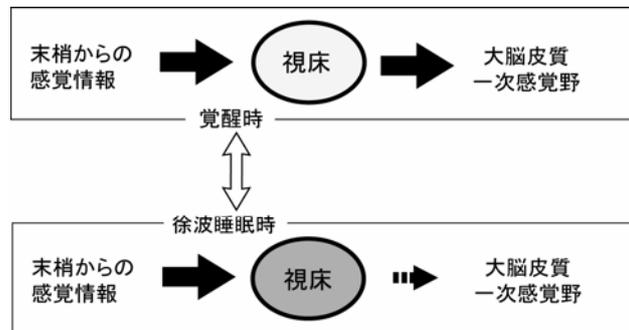


図1 視床における内的状態依存的な感覚ゲーティング

つまり覚醒レベルが高いときは視床のゲートは開き末梢からの感覚情報を感覚皮質に伝えるのに対して、覚醒レベルが低いときは視床のゲートはほとんど閉じてしまい情報を効率的に伝えない。

嗅覚系は感覚情報が視床を介さずに直接一次感覚皮質である嗅皮質へと運ばれる点で、他の感覚系と異なっている。空气中に存在する匂いの情報は、まず嗅粘膜に存在する嗅細胞により検知される。嗅細胞からの信号は嗅球へと伝えられ、嗅球の投射細胞は一次嗅皮質へ直接投射している。本研究では感覚皮質への求心性経路が視床を介さない嗅覚系において内的状態依存的な感覚情報のゲーティングが行われているかどうかを調べた。その結果、嗅覚神経系でも他の感覚系の視床ゲートと同期して、内的状態依存的なゲーティングが行われていることを初めて明らかにした。また嗅覚ゲーティングが行われている場所、細胞メカニズムについても報告する。

【方法】

ウレタン麻酔下のラットから、脳の内的状態の指標として大脳皮質 EEG を記録した。同時に嗅皮質、嗅球の神経細胞の細胞外単一神経記録、または嗅皮質細胞の細胞内記録を行った。

ウレタン麻酔下で大脳皮質 EEG は振幅の大きい徐波パターンと振幅の小さい速波パターンを約10分おきに交互に繰り返した。大脳皮質 EEG が徐波パターンの状態を slow-wave state (SWS)、速波パターンの状態を fast-wave state (FWS) と名付けた。SWS 時の大脳皮質 EEG パターンは徐波睡眠時のパターンに良く似ていて、視床の細胞の発火パターンも徐波睡眠時と似ている。FWS 時には覚醒時に増加することが知られている大脳皮質 EEG のガンマ周波数帯成分が増加し、視床の細胞の発火パターンも覚醒時のパターンに似ている。また、覚醒に重要な役割をはたしていると考えられている脳幹の脚橋被蓋核(PPT)を SWS 時に電気刺激すると、大脳皮質 EEG が SWS から FWS に遷移する。これらのことからウレタン麻酔下の SWS、FWS では、無麻酔下での徐波睡眠、覚醒と一部共通した脳内変化が起こっていると考えられる。

まずはじめに、大脳皮質 EEG の SWS 時と FWS 時にラットに匂い分子を嗅がせ、嗅皮質細胞の匂

い刺激に対するスパイク応答の強さが内的状態依存的に変化するかどうか調べた。

## 【結果】

### 嗅覚系における内的状態依存的な感覚ゲーティングの存在

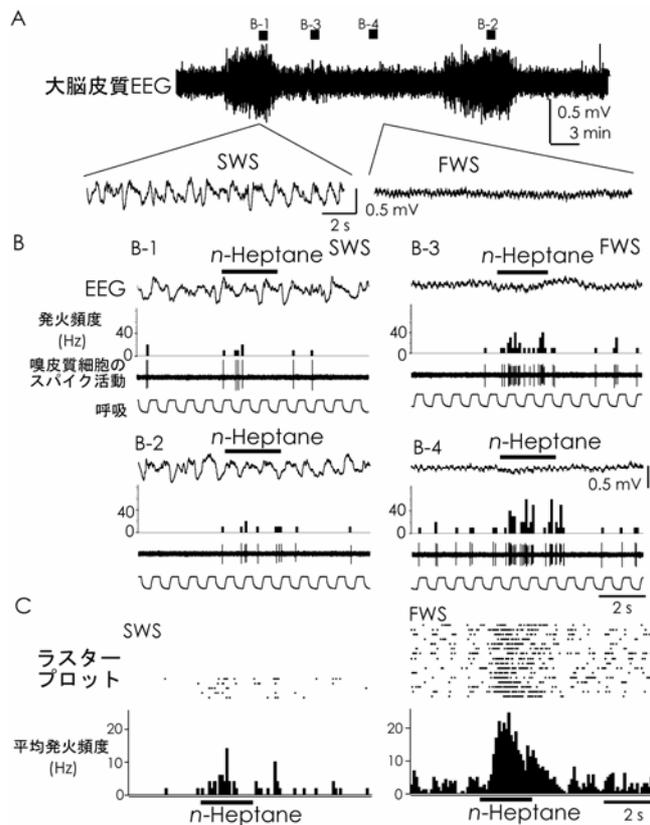


図2  
SWS時、FWS時における匂い刺激 (*n*-Heptane、黒線部) に対する嗅皮質細胞のスパイク応答。SWS時では応答が弱い (B-1, B-2, C左) が、FWS時では強く応答している (B-3, B-4, C右)。

ウレタン麻酔下では大脳皮質 EEG は図 2A に示すように SWS と FWS を交互に繰り返した。FWS 時にラットを匂い分子で刺激すると嗅皮質の細胞は強いスパイク応答を示した (図 2B-3, B-4, C)。一方 SWS 時では同じ匂い分子で刺激してもスパイク応答は非常に弱かった (図 2B-1, B-2, C)。つまり、匂い分子刺激に対する嗅皮質細胞のスパイク応答は、SWS 時と比較して FWS 時に強いことが明らかになった。

覚醒に重要な役割を果たしていることが知られている PPT を SWS 時に電気刺激すると FWS を誘発することが知られている。PPT 刺激により誘発した FWS 時においても、SWS 時と比較して嗅皮質細胞の匂い応答は大きかった。調べた全嗅皮質細胞 19 細胞中 17 細胞で SWS 時と比較して FWS 時において匂い分子刺激に対するスパイク応答が有意に大きかった。

以上の結果から嗅覚系においても内的状態依存的なゲーティングが行われていることが明らかになった。視床における感覚ゲーティングも FWS 時に効率的に情報を

を伝達し、SWS 時に閉じることから、嗅覚系における感覚ゲーティングは視床のゲーティングと同期して行われていることが示唆された。

一般に一つの嗅皮質細胞は多様な種類の匂い分子刺激に対して応答することが知られている。一つの嗅皮質細胞を活性化する複数の匂い分子刺激に対する応答が内的状態依存的に変化した。このことから、嗅覚系におけるゲーティングは多様な種類の匂い分子に対して起こることが明らかになった。

### 嗅覚ゲーティングの場所

嗅覚系における感覚ゲーティングは嗅覚神経経路のどの段階で行われているのだろうか。上で明らかにした、嗅皮質細胞の内的状態依存的な匂い応答の変化の結果から、二つの可能性が考えられる。一つは嗅皮質内でゲーティングが行われているという可能性、もう一つは嗅球、もしくはそれ以前のレベルでゲーティングが行われていて、嗅皮質への入力が入的状態依存的に変化しているという可能性である。それを明らかにするために嗅球の神経細胞の匂い応答を SWS 時と FWS 時とで比較した。図 3 に示すように、多くの嗅球細胞は内的状態依存的な匂い応答強度の変化を示さなかった。25%の嗅球細胞でしか SWS 時と FWS 時とで匂い応答の強さに有意な差が見られなかった。嗅皮質の神経細胞の 89%が有意な内的状態依存的応答強度変化を示すのに対し、嗅球の神経細胞の 25%しか変化を示さないことから、嗅覚系における感覚ゲーティングは、一部嗅球において行われているかもしれないが、主に嗅皮質のレベルで行われていることが示唆された。

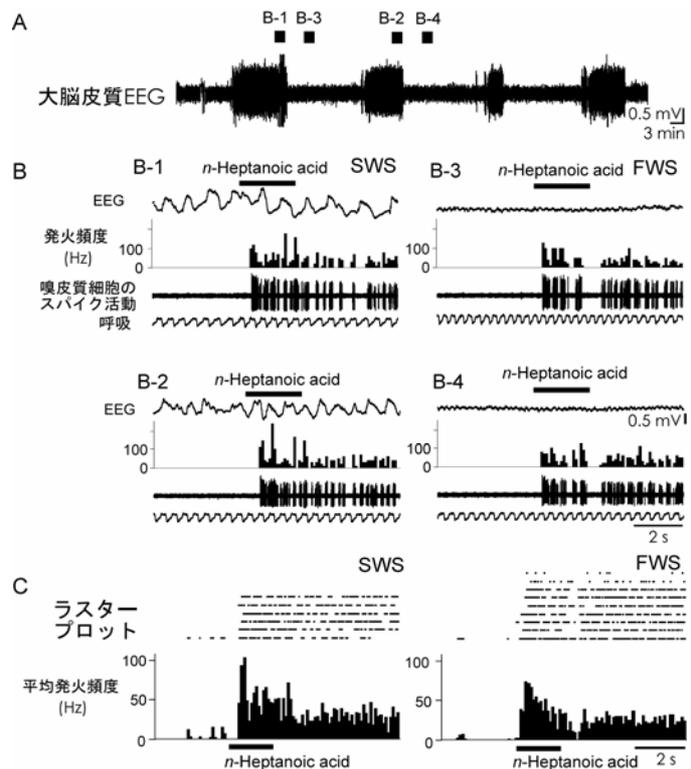


図3 SWS時、FWS時における匂い刺激 (*n*-Heptanoic acid、黒線部) に対する嗅球細胞のスパイク応答。SWS時とFWS時で応答の強さに顕著な差は見られない (B, C)。

さらに、嗅球を電気刺激することで嗅皮質細胞に一定の強さの入力を与えたときの嗅皮質細胞のスパイク応答を SWS 時と FWS 時とで比較した。嗅球の電気刺激に対する嗅皮質細胞のスパイク応答も SWS 時と比較して FWS 時で有意に大きかった。この結果からも感覚ゲーティングが嗅皮質のレベルで行われていることが示唆された。

### 嗅覚ゲーティングの細胞メカニズム

上記の結果から嗅覚系における感覚ゲーティングのメカニズムは主に嗅皮質内に存在すると考えられる。ゲーティングの細胞メカニズムを明らかにする目的で嗅皮質細胞の細胞内記録を行い膜電位を測定した。図 4 に示すように嗅皮質細胞は SWS 時には大脳皮質 EEG に同期して数 100 ms の脱分極相と数 100 ms の過分極相を繰り返した。一方 FWS 時では脱分極状態が続いた。嗅皮質細胞の 67%が同様の性質を示した。

この内的状態依存的な嗅皮質細胞の膜電位の変化は嗅球からの入力に対する嗅皮質細胞の応答

にどのように影響するのだろうか。それを調べるために、SWS 時の過分極相、脱分極相、FWS 時において嗅球の電気刺激により誘発される嗅皮質細胞の EPSP を比べた。EPSP の大きさは SWS 時の過分極相に刺激したときがもっ

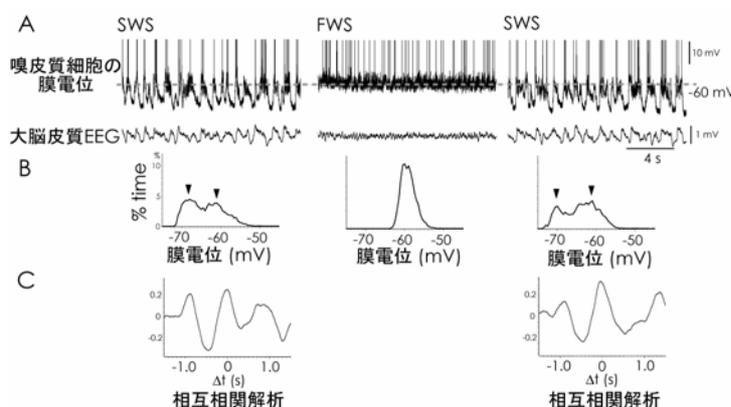


図4 SWS時、FWS時における嗅皮質細胞の細胞内電位記録 (A)、膜電位ヒストグラム (B)、大脳皮質 EEG と膜電位との相互相関解析 (C)

とも大きかったが、EPSP のピーク膜電位レベルは SWS 時の過分極相で刺激したときよりも低かった。つまり、SWS 時の過分極相は嗅球からの入力に対してスパイクを出しにくい状態であると言える。

これらの結果から SWS 時の嗅皮質細胞における周期的な過分極相の存在が、嗅覚系における感覚ゲーティングのメカニズムの一つであることが示唆された。

### 【まとめ】

今回の研究では、一次感覚皮質への求心性経路が視床を介さない嗅覚系においても、内的状態依存的な感覚ゲーティングが存在することを明らかにした。さらに嗅覚系における感覚ゲーティングは主に嗅皮質で行われていること、嗅覚系におけるゲーティングのメカニズムの一つとして嗅皮質細胞の SWS 時における過分極相の存在があげられることを明らかにした。

視床における感覚ゲーティング同様、嗅覚系でも FWS 時に情報を効率的に高次嗅覚皮質や皮質下領域に伝達するのに対して、SWS 時には情報を効率的に伝達しない。つまり FWS 時には全ての感覚系が末梢からの感覚情報を処理するモードになっているのに対し、SWS 時には全ての感覚系において末梢からの情報を大きくシャットダウンしているといえる。

視床、大脳皮質と嗅皮質の情報処理モードはおそらく共通の神経メカニズムによりコントロールされているのではないかと考えられる。脳幹や前脳基部に存在するアセチルコリン作動性神経のような神経修飾系が一つの候補ではないかと考えている (図5)。

FWS 時には嗅皮質細胞は末梢からの入力を反映した活動を示すのに対し、SWS 時には末梢からの入力を反映しない。そのかわりに、SWS 時には嗅皮質の細胞は大脳皮質

EEG と関連した活動を示していることが明らかになった。このことから SWS 時には嗅皮質細胞は末梢からの入力を情報処理するのではなく、全く別の情報処理を行っていることが示唆される。徐波睡眠時に大脳皮質で記憶の固定化が行われているのではないかとこの仮説が、嗅皮質にも適用できるかもしれない。

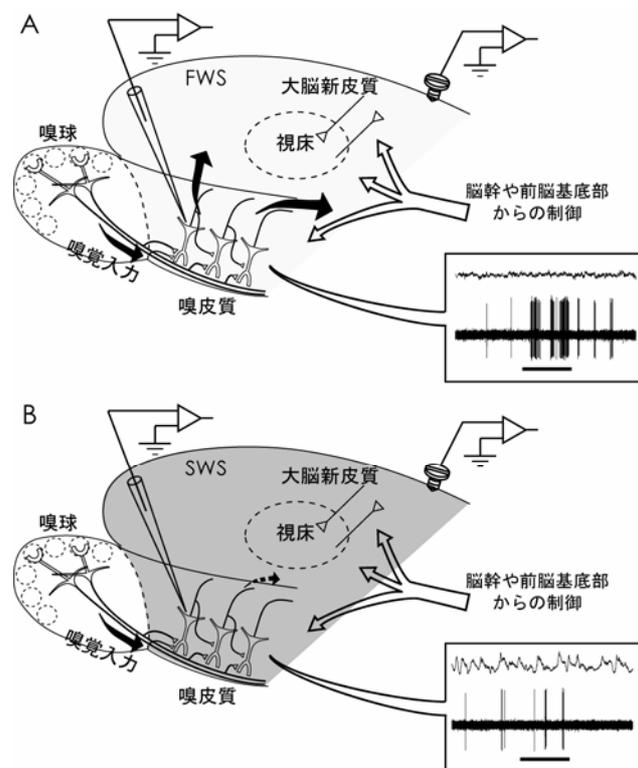


図5 嗅覚系と他の感覚系における内的状態依存的な情報処理モードを共通にコントロールする神経修飾システムのモデル図 (A, FWS; B, SWS)