

## 審査の結果の要旨

氏名 村上誠祥

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り、ゲートとして働いている。すなわち、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。匂いの情報は、嗅粘膜に存在する嗅細胞により検知され、ついで、嗅球へと伝えられ、嗅球から一次嗅皮質へと出力される。

本研究において、村上は、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も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。そして、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解明した。

### 1. 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

ウレタン麻酔下では、ラット大脳皮質脳波 (EEG) は、slow-wave state (SWS) と fast-wave state (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すが、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。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脚橋被蓋核 (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。

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。

### 2. 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か、二つの可能性が考えられた。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、嗅皮質への入力が内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。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。

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。

### 3. 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。その結果、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か、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がもっとも低かった。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。

本研究の成果をまとめると、本研究は、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ものである。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 時で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。また、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。この結果は、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を示唆する。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いう仮説が、嗅皮質にも適用できる可能性を示唆するものである。

以上のように、本研究の成果は神経生理学分野における重要な発見であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものであると判定した。