

論文の内容の要旨

論文題目 Behavioral state-dependent coordinated change in the respiration pattern and the signal processing mode in olfactory cortex and hippocampus

和訳 行動状態依存的に起こる呼吸パターンと嗅皮質・海馬の情報処理モードの協調的变化

指導教員 森 憲作 教授

東京大学医学系研究科

平成16年4月入学

医学博士課程

機能生物学専攻

氏名 眞部 寛之

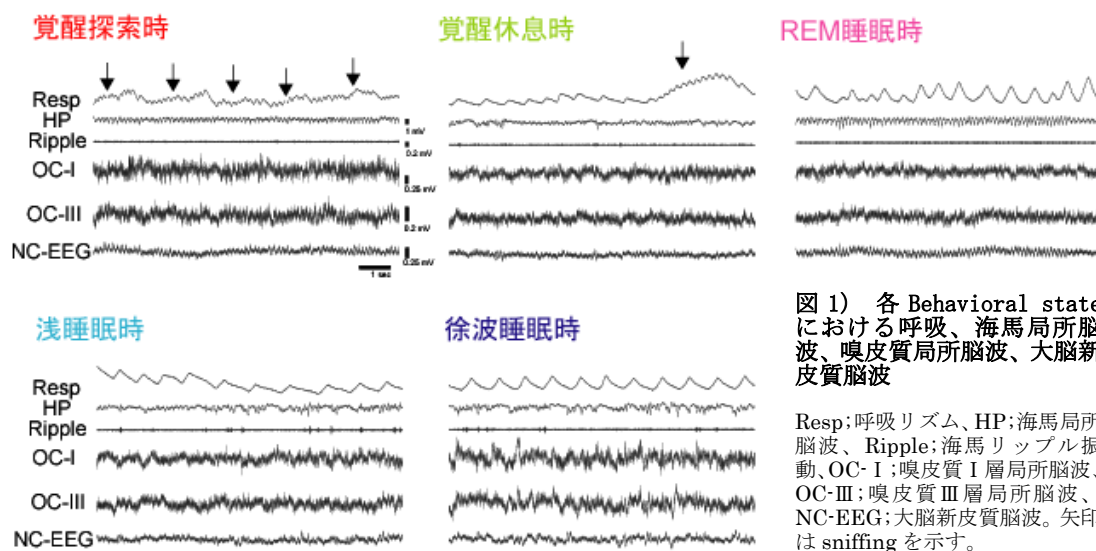
我々の脳内には、睡眠覚醒状態などの **behavioral state** に対応した情報処理モードが存在し、この情報処理モードはそれぞれの脳領野の局所脳波に反映されると考えられている。例えば海馬において、探索行動時には大脳新皮質から海馬へと情報が流れるモードであると考えられているが、このとき海馬の局所脳波は θ 波（4～12 Hz）が観測される。また徐波睡眠時、海馬に蓄えられていた情報が大脳新皮質へと移行するモードであると考えられているが、海馬局所脳波は放線層での鋭波と、それと同時に起こる CA1 細胞層でのリップル振動を散発的に伴う不規則な波が観測される。また、覚醒休息時や摂食・飲水時には、海馬局所脳波は θ 波と、鋭波/リップル振動を伴う不規則な波が交互に現れる。しかし、これまで、嗅皮質で **behavioral state** の変化に伴う情報処理モードの変化があるかどうか知られていなかった。

本研究の Part 1 では、嗅皮質が **behavioral state** の変化に伴って情報処理モードを変化させているかどうか、また、**behavioral state** の変化に伴って起こる情報処理モードの変化が、脳の多くの領域で協調して起こる変化なのかどうかを検証するために、自由行動下ラットから嗅皮質局所脳波、海馬局所脳波、大脳新皮質局所脳波、呼吸リズムを同時に記録できる系を開発した。このラットから持続的に局所脳波を記録することにより、嗅皮質局所脳波が **behavioral state** の変化に伴って変化するかどうか、また、**behavioral state** に伴う嗅皮質局所脳波の変化が、**behavioral state** の変化に伴って起こる海馬局所脳波、呼吸パターンの変化と協調的に起こるかどうかを調べた。

各 **behavioral state** において、嗅皮質局所脳波、海馬局所脳波、呼吸リズムはそれぞれ特

微的なパターンを示した(図1)。探索行動時、ラットは頻繁に **sniffing** を行い、このとき、呼吸リズムは θ 頻度(平均6 Hz)であった。海馬局所脳波は θ 波を示し、嗅皮質局所脳波は呼吸リズムに同調したパターンが見られた。覚醒休息時、浅睡眠時には、ラットは主にゆっくり安定した呼吸パターンを示し、時々 **sniffing** や深呼吸を起こした。覚醒休息時、嗅皮質局所脳波は呼吸に同調したパターンを示し、浅睡眠時には呼吸リズムとは独立した徐波が現れた。海馬局所脳波は θ 波と鋭波/リップル振動を含む不規則な波が相互排他的に見られた。徐波睡眠時、ラットは安定した約1.2 Hzの呼吸が見られた。海馬局所脳波は鋭波/リップル振動を含む不規則な波となり、嗅皮質局所脳波は呼吸リズムとは独立した徐波となった。REM睡眠時、ラットは主にゆっくりした呼吸を示したが、不規則で、時として呼吸パターンが判別できないほど弱い呼吸になることもあった。海馬局所脳波は θ 波を示し、嗅皮質局所脳波は大部分 θ 波を示した。以上の結果より、嗅皮質局所脳パターンは **behavioral state** の変化に伴って変化し、海馬局所脳波パターンの **behavioral state** に伴う変化、呼吸パターンの **behavioral state** に伴う変化と協調して変化することが示された。このことは、嗅皮質の情報処理モードが、**behavioral state** の変化に伴って変化することを示唆するとともに、**behavioral state** の変化に伴って、脳の多くの領域で情報処理モードが協調して変化することを示唆している。

図1



覚醒休息時と浅睡眠時、海馬局所脳波は θ 波と鋭波/リップル振動を含む不規則な波が相互排他的に起こることが知られている。この脳波の変化は数秒単位で起こる非常に早い変化であった。この同一 **behavioral state** 内で起こる脳波パターンの非常に短時間での変化は、海馬内でのみ起こる情報処理モードの変化を示しているのであろうか?それとも、脳の複数の領域で協調して起こるグローバルな情報処理モードの変化を反映しているのであろうか?

か？

本研究から、sniffing 中や深呼吸の吸気において、sniffing 前後のゆっくりした呼吸や深呼吸の無呼吸時に比べてリップル振動の出現が有意に抑えられることがわかった (図 2)。リップル振動は鋭波と同時に起こり、海馬局所脳波が θ 波を示すときには見られない。よって、ゆっくりした呼吸から sniffing や深呼吸の吸気に切り替わると、それに同調して海馬局所脳波が鋭波/リップル振動を含む不規則な脳波から θ 波に変化すると考えられ、海馬局所脳波の数秒単位で起こる変化が呼吸パターンの変化と同調して起こることが示唆された。すなわち、海馬局所脳波の数秒単位で起こる変化は複数の脳領域が同調して起こるグローバルな変化であることが示唆された。

図 2

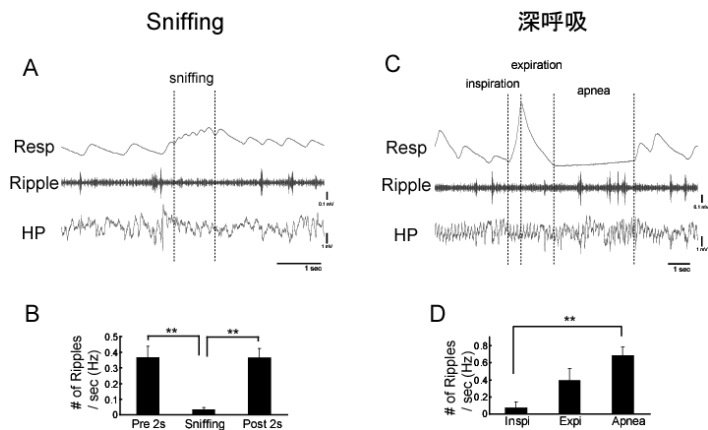


図 2) sniffing 時、深呼吸の吸気時、リップル振動の発生が抑制される。

Sniffing 中のリップル振動発生頻度が、sniffing 前後 2 秒間に比べ優位に減少した (A, B)。また、深呼吸の吸気におけるリップル振動発生頻度が、深呼吸後に続く無呼吸時に比べ優位に減少した (C, D)。Resp; 呼吸リズム、HP; 海馬局所脳波、Ripple; 海馬リップル振動。

無麻酔下動物の徐波睡眠時やウレタン麻酔下 slow-wave state 時、大脳新皮質脳波は徐波を示すことが知られている。近年の研究と本研究により、大脳旧皮質である嗅皮質の局所脳波も徐波睡眠時やウレタン麻酔下 slow-wave state で徐波を示すことがわかった。この嗅皮質局所脳波で見られる徐波は大脳新皮質を起源とする徐波が伝播してきたものであるのか？それとも、大脳新皮質徐波の起源とは独立した起源を持つのか？本研究の Part2 では、これら 2 つの可能性を検証した。

徐波睡眠時、嗅皮質局所脳波は約 1 Hz の徐波が観察された。この徐波は呼吸リズムとは独立していた。よって、徐波睡眠時に見られる嗅皮質徐波は末梢からの入力とは独立していることがわかった。また、ウレタン麻酔下 slow-wave state において、大脳新皮質脳波の徐波に同調し呼吸リズムに同調しない徐波が嗅皮質局所脳波で観察されるが、筆者は、まれにはあるが、大脳新皮質脳波が徐波を示さない fast-wave state であるにもかかわらず、嗅皮質局所脳波が徐波を示す現象を発見した (図 3)。このことは、嗅皮質徐波は大脳新皮質を起源とする徐波とは独立した起源を持つことを示唆する。次に、大脳新皮質脳波が徐波を示さないにもかかわらず嗅皮質局所脳波で徐波が見られる現象が無麻酔下ラットでも観察されるかどうか検討した。覚醒休息時、嗅皮質局所脳波は呼吸によってもたらされる、

末梢からの入力による約 1 Hz の徐波が観察される。この徐波は、呼吸リズムに同調しない徐波と周波数帯が似ているので、この呼吸に依存する徐波を取り除くために両側嗅球除去ラットを作成し、自由行動下覚醒時に嗅皮質局所脳波で呼吸に依存しない徐波が見られるかどうか検討した。

覚醒休息時、両側嗅球除去ラット嗅皮質局所脳波は、呼吸リズムに同調しない徐波 (0.5~1 Hz) が観察された。このとき、大脳新皮質脳波では徐波は観察されなかった (図 4)。

以上の結果より、嗅皮質徐波は大脳新皮質を起源とする徐波とは独立した起源を持つことが示唆された。大脳新皮質徐波の起源は大脳新皮質内に豊富に存在する興奮性反回回路の同期的な活動によると考えられており、嗅皮質もまた興奮性反回回路の発達した領域があるので、嗅皮質徐波は嗅皮質を起源とする可能性がある。

図 3

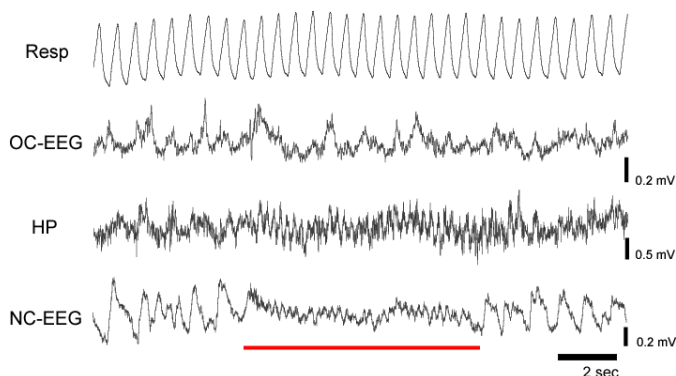


図 3) ウレタン麻醉下において、大脳新皮質脳波が徐波を示さないにもかかわらず、嗅皮質局所脳波が徐波を示す例

まれにはあるが、大脳新皮質脳波が徐波を示さない fast-wave state にもかかわらず、嗅皮質局所脳波は徐波を示す場合があった (赤線部)。Resp; 呼吸リズム、OC-EEG; 嗅皮質局所脳波、HP; 海馬局所脳波、NC-EEG; 大脳新皮質脳波。

図 4

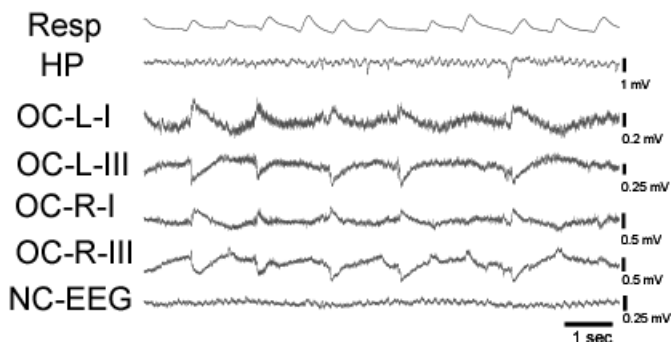


図 4) 両側嗅球除去ラットの覚醒時に見られる呼吸リズムとは独立した嗅皮質徐波

両側嗅球除去ラット嗅皮質局所脳波は覚醒中 (大脳新皮質脳波が徐波を示さない state) に徐波を示した。また、この徐波は呼吸リズムとは独立していた。Resp; 呼吸リズム、HP; 海馬局所脳波、OC-L-I; 左嗅皮質 I 層局所脳波、OC-L-III; 左嗅皮質 III 層局所脳波、OC-R-I; 右嗅皮質 I 層局所脳波、OC-R-III; 右嗅皮質 III 層局所脳波、NC-EEG; 大脳新皮質脳波。