

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 津野 祐輔

本研究は、嗅覚情報処理の一次中枢である嗅球において、覚醒状態依存的な情報処理モードの切り替えを明らかにするため、抑制性細胞である顆粒細胞(granule cell)から興奮性細胞である僧帽細胞(mitral cell)への抑制の、覚醒状態依存的変化を調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. ウレタン麻酔下ラット嗅球において、僧帽細胞から顆粒細胞への興奮性入力は、覚醒状態依存的変化がほとんど見られなかった。それに対して、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制性入力、覚醒状態が低いと考えられる **Slow-wave state (SWS)** 時に、強くまた長くなっていた。実験方法としては、皮質脳波で覚醒状態をモニターしながら、僧帽細胞の軸索の束である **LOT** を刺激し、嗅球において誘発電場電位を記録した。また、僧帽細胞から細胞内記録を行い **LOT** 刺激により誘発される **IPSP** を記録した。その結果、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制の大きさと長さが、**SWS** 時に大きくなっていることを明らかにした。
2. ウレタン麻酔下ラット嗅球での、**LOT** 刺激により誘発される顆粒細胞から僧帽細胞への抑制性入力が、**NMDA** レセプタおよび **GABA_A** レセプタを介していることを、薬理的に明らかにした。方法としては、嗅球の上にプールを作り、その上に薬液を灌流させた。その結果、**NMDA** レセプタと **GABA_A** レセプタのアンタゴニストを投与することにより、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制が消失した。この結果により、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制が **NMDA** レセプタと **GABA_A** レセプタを介していることを明らかにした。
3. ウレタン麻酔下ラット嗅球での、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制性入力の覚醒状態依存的変化は、ムスカリン性アセチルコリンレセプタにより制御されていることを、薬理的に明らかにした。方法としては、ムスカリン性アセチルコリンレセプタのアンタゴニストであるスコポラミンと、非選択的なアセチルコリンレセプタのアゴニストであるカルバコールを嗅球上に灌流した。その結果、スコポラミンの灌流により顆粒細胞から僧帽細胞への抑制が大きくなり、カルバコールの灌流により抑制が小さくなった。この結果は、覚醒状態が高いと考えられる **Fast-wave state (FWS)** 時にはアセチルコリン入力により、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制が弱められている可能性を示唆する。
4. ウレタン麻酔下ラット嗅球で、振動局所電場電位(oscillatory local field potential)を記録したところ、**SWS** 時に周波数が低くなっていた。また、僧帽細胞の同期的発火

5. 自由行動下ラット嗅球において、覚醒状態が低い徐波睡眠時に、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制性入力が最も強くなった。そして、浅睡眠時、覚醒無動時、覚醒運動時と覚醒レベルが上がるにつれて、抑制が弱くなった。方法としては、行動観察と、首からの筋電図記録と、皮質脳波記録により、覚醒状態を分類した。そして、自由行動下ラットを用いて、同じく LOT 刺激による誘発電場電位を嗅球で記録した。その結果、覚醒状態が低い徐波睡眠時に、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制性入力最も強くなることを明らかにした。

以上の結果から、覚醒時は、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制を少し弱め、最適な頻度で僧帽細胞同士が同期発火し、嗅覚情報を効率よくより高次の嗅皮質に送っているものと考えられる。それに対して徐波睡眠時は、顆粒細胞から僧帽細胞への抑制が強くなっている。これはおそらく、例えば覚醒時に入力した情報を元にして、嗅球内の神経回路の再構築を行うなどといった、別の機能を発揮するのに最適な状態になっているものと考えられる。このように、覚醒状態依存的な情報処理モードの切り替えが、嗅球も含めた脳全体で起こっており、その中でもアセチルコリン入力重要な役割を担っていることが示唆された。

以上、本論文は嗅球において電気生理学的解析から、覚醒状態依存的な抑制性入力の変化と、僧帽細胞の同期的活動の変化を明らかにした。また、薬理的解析も組み合わせることで、覚醒状態依存的な抑制性入力の変化の原因が、アセチルコリン入力である可能性を示唆した。本研究はこれまで知られていなかった、嗅球における覚醒状態依存的な変化を明らかにし、覚醒状態依存的な情報処理モードの切り替えのメカニズムと意義の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。