

## 論文の内容の要旨

論文題目 Coordination between olfactory cortex sharp-wave activity and orbitofrontal cortex slow-wave activity during slow-wave sleep

(徐波睡眠時における嗅皮質鋭波と前頭眼窩皮質徐波との協調的活動)

氏名 鬼沢 菜穂美

睡眠の重要な役割の一つとして、「覚醒時に外界情報を蓄積した神経回路を繰り返し再活性化し、記憶を長期固定化すること」が考えられている。この睡眠中の再活性化の際には、前脳の各領域の神経回路が同期的オシレーション活動を示し、異なった領域の神経回路が協調的に働くことが知られている。深い睡眠段階である徐波睡眠時、大脳新皮質は非常にゆっくりとしたオシレーション活動を示す。このオシレーション活動は、大脳新皮質内で自発的に作られ、皮質ニューロン群が発火する状態 (**up-state**) とほとんど発火しない状態 (**down-state**) から成る。大脳新皮質のオシレーション活動は他の脳領域にも伝播し、各脳領域が大脳新皮質の **up-state** と **down-state** に協調的に活動することが知られている。例えば、海馬の鋭波/リップル波や、視床のスピンドル波である。海馬の鋭波/リップル波は、海馬独自に作り出される神経活動で、多くの海馬ニューロンが同期発火する。視床のスピンドル波は、約 7-14 Hz のオシレーション活動で、視床網様核と視床皮質ニューロンとの相互作用によって作り出される。海馬の鋭波/リップル波も、視床のスピンドル波も、大脳新皮質の **up-state** で起こることが知られており、大脳新皮質の **up-state** は、大脳新皮質と海馬、視床がそれぞれ相互に信号のやり取りをする時間枠となっている。

近年の先行研究により、徐波睡眠時に嗅皮質の一部である前梨状皮質において、ニューロンの同期発火を伴った特徴的な「嗅皮質-鋭波」が出現することが報告された。また、前梨状皮質は、前頭眼窩皮質と相互に直接的な神経連絡を持ち、さらに、**endopiriform** 核や視床を介して、間接的な神経連絡をも持つことが知られている。

こうした背景から、私は、徐波睡眠時に前梨状皮質の嗅皮質-鋭波と、前頭眼窩皮質の **up-state** や **down-state** とが、協調して起こるのではないかと推測した。ウレタン麻酔下のラットにおいては、梨状皮質の嗅皮質-鋭波が視床背内側核の活動と協調的に発生していることが、先行研究によって報告されていたが、無麻酔下の自然な徐波睡眠中における、前梨状皮質と前頭眼窩皮質間との相互作用についてはこれまで研究されていない。

そこで、本研究では、自由行動下のラットを用いた電気生理実験を行い、前梨状皮質と

前頭眼窩皮質から同時に徐波睡眠時の神経活動を記録し、両領域間の相互作用について解析した。

徐波睡眠時、前頭眼窩皮質の深層から記録した局所脳波は、陽性の電位と、それに引き続く長い陰性の電位から成るゆっくりとしたオシレーションを示した。前頭眼窩皮質のユニット活動が深層陰性電位で亢進し、深層陽性電位で減少することから、皮質深層の陰性電位が **up-state** に対応し、皮質深層の陽性電位が **down-state** に対応すると考えられる。前梨状皮質の深層から記録した局所脳波も、陽性電位と陰性電位から成るゆっくりとしたオシレーションを示した。前梨状皮質の深層陽性/陰性電位は前頭眼窩皮質の深層陽性/陰性とほぼ同期しており、前頭眼窩皮質と前梨状皮質との **up-state** と **down-state** がほぼ同期して起こると考えられた。実際、前梨状皮質の個々のニューロンは、前頭眼窩皮質の **down-state** と同期して活動が減少しており、前頭眼窩皮質と前梨状皮質の **up-state** と **down-state** が同期していることが示唆された。しかし時折、前梨状皮質のニューロンが前頭眼窩皮質の **down-state** で活動することもあり、前梨状皮質と前頭眼窩皮質の **down-state** は必ずしも常に同期するわけではなかった。この点については後述する。

前梨状皮質では、ゆっくりとしたオシレーションに重畳して、嗅皮質-鋭波が出現しているのが観察された。嗅皮質-鋭波は、多数の前梨状皮質ニューロンの同期発火を伴うことが報告されていることから、前頭眼窩皮質との相互作用について嗅皮質-鋭波に着目して解析を進めた。嗅皮質-鋭波は、前頭眼窩皮質の **down-state** で発生が抑えられ、**up-state** でよく出現していた。さらに **up-state** の中でも、**down-state** から **up-state** に移行した直後の、**up-state** の最初の相と、**down-state** に移行する直前の、**up-state** の最後の相で多く見られた。この結果は、前頭眼窩皮質と前梨状皮質との相互作用が、**up-state** の異なる 2 つの相で特に強く行われていることを示唆する。

前述したように、前頭眼窩皮質の **down-state** において、時折、前梨状皮質のニューロンは活動を続けていた。そこで私は、前頭眼窩皮質の **down-state** を次の 2 種類に区別して解析を行った。1 つは、前梨状皮質も同期して **down-state** になる **global down-state**、もう 1 つは、前頭眼窩皮質が **down-state** であるにも関わらず前梨状皮質は **down-state** にならない **local down-state** である。前頭眼窩皮質のみが **down-state** である **local down-state** の前後の **up-state** と比較して、前梨状皮質も前頭眼窩皮質も同期して **down-state** になる **global down-state** の前後の **up-state** において、前梨状皮質の鋭波の発生頻度が高いことが判明した。前梨状皮質と前頭眼窩皮質の **down-state** が同期する時に、より強い鋭波を介した相互作用が行われていることが示唆された。

嗅皮質-鋭波に多数の前梨状皮質ニューロンの同期発火が伴うという先行研究の報告か

ら、前頭眼窩皮質の個々のニューロンが嗅皮質-鋭波と同期するかどうかを検証した。記録された前頭眼窩皮質のニューロンのうち約 45%が嗅皮質-鋭波と同期して活動しており、前梨状皮質と前頭眼窩皮質との相互作用が鋭波と同期して起こることが示唆された。

先行研究より、前梨状皮質の嗅皮質-鋭波は、後梨状皮質や嗅結節など嗅皮質内の他の領域や嗅球へ広く伝播していることが報告されている。また、**up-state** と **down-state** を伴うゆっくりとしたオシレーション活動も、前頭眼窩皮質だけでなく前頭皮質の各領域に広く波及していることが知られている。そこで、鋭波と **up-state**、**down-state** との協調した活動が、前梨状皮質と前頭眼窩皮質間に限らず、その他の嗅皮質領域と前頭前皮質領域との間で広く見られるのではないかと考えた。これを検証するために、2つの異なる嗅皮質領域（前梨状皮質と後梨状皮質）、嗅球、2つの異なる前頭前皮質領域（前頭眼窩皮質、内側前頭前皮質）の5つの領域から同時に局所脳波を記録した。前頭眼窩皮質と内側前頭前皮質では、非常によく同期したゆっくりとしたオシレーション活動が観察された。このオシレーションは、しばしば前梨状皮質や後梨状皮質、嗅球でも同期して見られ、さらにこれらの嗅覚系の領域では鋭波が観察された。鋭波に着目して解析すると、これらの領域の鋭波は、前頭眼窩皮質、内側前頭前皮質の **down-state** で発生が抑えられ、**up-state** で出現していた。また、前梨状皮質と前頭眼窩皮質との間で観察されたのと同様に、これらの鋭波が **up-state** の中でも、**down-state** から **up-state** に移行した直後の **up-state** の最初の相と、**down-state** に移行する直前の **up-state** の最後の相で多く見られた。

以上の結果から、徐波睡眠時、嗅皮質-鋭波に関連した広範囲の嗅覚ネットワークの活動が、広く前頭前皮質ネットワークの **up-state** と **down-state** の活動と協調して起こっていることが明らかとなった。すなわち、嗅覚領域の鋭波の活動が、前頭前皮質領域の **down-state** で減少し **up-state** でよく発生していた。さらに、**up-state** の中でも、**down-state** から **up-state** に移行した直後の **up-state** の最初の相と、**down-state** に移行する直前の **up-state** の最後の相で鋭波が多く発生することから、広範囲の嗅覚ネットワークと広範囲の前頭前皮質ネットワークとの相互作用が、**up-state** の異なる2つの相で特に強く行われていることが示唆された。