

[過程-2]

審査の結果の要旨

氏名 鬼沢 菜穂美

本研究は、徐波睡眠時における大脳嗅皮質と大脳前頭眼窩皮質との相互作用を明らかにするため、自由行動下ラットを用いた電気生理実験により両領域の神経活動を記録し解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 嗅皮質の一部である前梨状皮質と前頭眼窩皮質から同時にユニット活動と局所電場電位を記録した。徐波睡眠時、前頭眼窩皮質は、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 slow oscillation を示した。一方、前梨状皮質では、前頭眼窩皮質の slow oscillation とほぼ同期した slow oscillation が見られた。さらに、先行研究と一致して、嗅皮質-slow oscillation に重畳して嗅皮質-鋭波が出現するのが観察された。前頭眼窩皮質の up-state、down-state と嗅皮質-鋭波との時間的關係性を解析したところ、嗅皮質-鋭波は、前頭眼窩皮質の down-state 期間中抑えられ、up-state 期間でよく発生することが判明した。また、嗅皮質-鋭波は、前頭眼窩皮質が up-state の時間枠内では、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ることも明らかとなった。

2. 前頭眼窩皮質の down-state には、前梨状皮質も同期して down-state になる global down-state と、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 があることを見出した。そこで、global down-state の前後の up-state 期間と local down-state の前後の up-state 期間で、嗅皮質-鋭波の発生頻度を比較したところ、global down-state の前後の up-state 期間のほうが、発生頻度が高いことが判明した。

3. 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-鋭波に同期発火するかどうか検証した。記録した前頭眼窩皮質のニューロンのうち約 45%が嗅皮質-鋭波と同期してスパイク活動を示したことより、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可能性が示唆された。

4. 前梨状皮質の鋭波が、他の嗅皮質領域や嗅球へと広く伝播すること、および、前頭眼窩皮質の **slow oscillation** が前頭前皮質の各領域に広く波及することが知られている。そこで、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電場電位を記録して解析を行った。その結果、本研究で見出された嗅皮質-鋭波と前頭眼窩皮質の **up-state** との協調的活動は、広範な嗅覚領域（前梨状皮質、後梨状皮質、嗅球）と前頭前皮質領域（前頭眼窩皮質、内側前頭前皮質）で存在することが判明した。

審査会では、全体として定性的であるとの指摘があった。そこで定義を明確にし、それに基づいた再解析を行い、より定量的な議論となるよう論文を改訂した。審査会で出された具体的な意見と論文の改訂内容は下記の通りである。

1. 睡眠や覚醒の **Behavioral state** の分類が曖昧であるとの指摘があり、論文の **Method** に記述した。
2. 嗅皮質-鋭波の定義について、先行研究の参照のみであり詳細な記述がないとの指摘があり、論文の **Method** に記述した。
3. 前頭眼窩皮質の **down-state** の「期間」を定義して、嗅皮質-鋭波の発生と、**up-state**、**down-state** との時間的關係性を明確にするようにとの意見が出された。そこで、前頭眼窩皮質の局所電場電位とマルチユニット活動から、前頭眼窩皮質の **down-state** の期間を定義した。この定義を用いて、嗅皮質-鋭波の発生と前頭眼窩皮質の **up-state** 期間、**down-state** 期間との時間的關係性を解析し直し、嗅皮質-鋭波が前頭眼窩皮質の **down-state** 期間では抑えられ **up-state** 期間で発生すること、さらに **up-state** の期間内では、**up-state** の最初の相と、**down-state** に移行する直前の **up-state** の最後の相に多く発生するという結果をより明確にした。

以上により、本論文は、自由行動下ラットの電気生理実験により、徐波睡眠時に前梨状皮質の鋭波と前頭眼窩皮質の **up-state**、**down-state** とが時間的に協調して発生することを示し、睡眠中の前梨状皮質と前頭眼窩皮質との **communication** のタイミングを明らかにした。また、その協調した活動が、前梨状皮質と前頭眼窩皮質間だけでなく、広範囲の嗅覚領域（前梨状皮質、後梨状皮質、嗅球）と前頭前皮質領域（前頭眼窩皮質、内側前頭前皮質）との間で見られることも明らかにした。本研究により、嗅皮質領域を含んだ広い脳領域間での睡眠時の協調的神経活動が明らかになり、今後、睡眠時の脳全体での協調的神経活動の機能的役割の理解に貢献できると期待される。本研究は、睡眠研究の点からも、嗅皮質神経回路研究の点からも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。