

氏 名 (本籍)	むし 虫	あけ 明	はじめ 元
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	医 博 第	9 6 4	号
学位授与年月日	昭 和 6 2 年 3 月 2 5 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 生理学系専攻		
学位論文題目	海馬 $\theta$ 細胞の自発発射活動の逆説睡眠時における 低周波ゆらぎとその発現機序		

(主 査)

論文審査委員 教授 丹 治 順 教授 渡 辺 建 彦

教授 田 崎 京 二

# 論 文 内 容 要 旨

逆説睡眠と記憶や脳の可塑性の関係については昔から多くの仮説があるが未だに解決していない。そこで、記憶に関係する海馬の自発神経活動を、睡眠・覚醒に関して定量的に分析した。特にここでは、海馬  $\theta$  波に同期して発火する海馬  $\theta$  細胞について研究した。また、逆説睡眠 (PS) の発現に関与する細胞群は、コリン性の PS-on 細胞群 (PS 時に活動が活発になる細胞群) と、アミン性の PS-off 細胞群 (PS 時に活動が停止する細胞群) の 2 つから構成されていることがわかっている。そこで PS と比較する目的で、PS-off 細胞群のセロトニン系に対して、p-chlorophenylalanine (PCPA) を用いて合成を阻害し、低セロトニン状態とした時の  $\theta$  細胞の活動も記録分析した。

PCPA 投与は睡眠を抑制し、PS-on 細胞群の一つである Ponto-geniculo-occipital wave (PGO 波) を脱抑制する。PS 時の PGO 波は atropine で消える群発生 PGO 波と、消えないで残る孤立性 PGO 波があるが、PCPA 投与時も同様に出現する。そこで、 $\theta$  細胞の活動と PGO 活動との相互関係をみた。さらに PCPA 投与下でのコリン系の役割も調べた。

## 実 験 方 法

合計 19 匹のネコをネンブタール麻酔下で手術して、各種脳波電極と  $\theta$  細胞の単一神経活動を記録するための微小電極を植えた。十分回復後、2 群 (A 群, B 群) にネコを分けた。A 群 (11 / 19 匹) は逆説睡眠 (PS), 徐波睡眠 (SWS) と小鳥を見せて注意集中させた状態 (BW) の 3 状態について分析した。B 群 (8 / 19 匹) は PCPA を投与してセロトニンを枯渇させ不眠状態で記録し、さらにセロトニン作動薬 (5-Methoxy-N, N-dimethyltryptamine, 5MeODMT), またはコリン拮抗薬の atropine を投与して、その時の  $\theta$  細胞の活動も記録した。

## 分 析

分析は A 群 (SWS, PS, BW), B 群 (PCPA, PCPA + 5MeODMT, PCPA + atropine) の計 6 状態に関して行なった。これらの状態下での海馬  $\theta$  細胞のスパイク系列を 250 msec ごとのスパイク数の時系列, すなわちスパイク密度系列とした。この時系列について、1) 平均発射頻度, 2) 変動係数, 3) スペクトル分析 (これは時系列の含む周波数成分とそのパワースペクトル密度を表わす), 4) 簡易従属度 (これは時系列のある時点の値がどの程度過去の値に依存するかを示すマルコフ性の程度を表わす量) の計 4 つの分析をした。

また PGO 波の出ている PS 時と PCPA 投与時と PCPA + atropine の 3 状態については、

PGO 波と  $\theta$  細胞の活動との相互相関分析を行なった。

## 結 果

6 状態 (SWS, PS, BW, PCPA, PCPA+5MeODMT, PCPA+atropine) での  $\theta$  細胞の自発発射活動のスパイク密度系列の分析結果は以下の通り。

1) PS 時と PCPA 投与時では平均発射頻度は高く、変動係数は低かった。またスペクトル分析の結果は低周波成分を多く含み、簡易従属度も高く、 $\theta$  細胞の活動は低周波ゆらぎを示していた。

2) SWS 時、および PCPA 投与下でも、5MeODMT または atropine を投与すると、平均発射頻度は低く、変動係数は高かった。また、スペクトル分析の結果は平坦なプロフィールを示し、簡易従属度も低く、 $\theta$  細胞の活動は低周波ゆらぎを示さなかった。

3) BW 時は平均発射頻度が低く、その他の分析結果は SWS 時と PS 時の中間的な性質を示した。

さらに PS 時と PCPA 投与時については、 $\theta$  細胞 -  $\theta$  波の周波数 - PGO 活動の 3 者の相互相関分析を行なった。結果は次の通り。

4) PS 時、PCPA 投与時とも、 $\theta$  細胞の活動 -  $\theta$  波の周波数 - PGO 活動の 3 者は正の相互相関を示した。

5) PCPA 投与時に atropine を与え、PGO 波のうち atropine 感受性の群発性 PGO 波を消失させると残った孤立性 PGO 波と  $\theta$  細胞の活動との相関は失われる。

## 考 察

海馬  $\theta$  細胞の自発発射様式には、PS 時に代表される変動性が小さく、低周波ゆらぎの顕著な状態と、SWS 時に代表される変動性が大きく、低周波ゆらぎをほとんど示さない状態とがあることがわかった。また、 $\theta$  細胞の自発発射活動の低周波ゆらぎは、PCPA 投与下の低セロトニン状態でも発現し、セロトニン作動薬で消失した。以上から  $\theta$  細胞の低周波ゆらぎの原因は低セロトニンによる脱抑制と考えられる。さらに、 $\theta$  細胞の活動の低周波ゆらぎが、PGO 活動とくに群発性 PGO 波と関係が深く、atropine で低周波ゆらぎが消失することから、PGO 活動を含むコリン系の活動により、 $\theta$  細胞の低周波ゆらぎが発現・維持されていると考えられる。以上のような PS 時のセロトニン系とコリン系による海馬  $\theta$  細胞の modulation は、逆説睡眠と記憶系の関係を明らかにする上で重要な知見と考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

この論文は、海馬  $\theta$  細胞を対象とし、睡眠・覚醒時における自発発射活動の時間的变化を解析し、それらの動特性を検討してその生理学的意味を考察したものである。海馬  $\theta$  細胞を同定し、その自発発射活動を、時系列分析法により数理統計学的に分析し、さらに薬物投与の効果についても解析を行うことによって、その覚醒状態変化に伴う活動変化の意味を考察したことが、本論文の特徴である。

徐波睡眠（SWS）時に平均発射頻度は低く、変動係数は大であったが、周波数分析によると、特定の帯域での変動は認められず、すなわち時間従属度の小さい、周期性変化に乏しい活動が認められた。これとは対照的に、逆説睡眠（PS）時には、変動係数は小さく、したがって発射頻度のばらつきは少なかったが、低周波帯域にスペクトル成分をもつ周期性すなわち低周波ゆらぎのみられることが特徴的であった。周波数スペクトル分析から更に発展し、マルコフ分析を行い、簡易従属度を用いることによって、その特性の定量的表現を行った。

次にセロトニン合成阻害薬である PCPA を投与した際の活動を分析し、PS 時と類似した低周波ゆらぎの出現を認め、その定量的表現がなされた。この際さらにセロトニン作動薬である 5 MeODMT を投与すると、低周波ゆらぎは抑制され、逆に変動係数の増大する過程も定量的に検討した。同様にアトロピン追加投与により、類似の効果の認められることを調べた。

以上の実験成績から、SWS、PS 及び覚醒時の海馬  $\theta$  細胞の自発発射活動の状態を時系列分析の立場から、定量的に表現することに成功したといえよう。また、PS 時に代表される  $\theta$  細胞の低周波ゆらぎは、セロトニン低下と、それによって脱抑制された神経系、そのひとつとしてアセチルコリン系により発現し、維持されている可能性が示唆される。以上の研究内容およびそれをまとめた本論文の構成は、医学博士の学位を与えるに妥当であると判定する。