

氏 名 (本籍)	しま 嶋	けい 啓	せつ 節
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	医	第	1 7 4 2 号
学位授与年月日	昭和 6 1 年 2 月 2 6 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
最 終 学 歴	昭和 5 3 年 3 月 東北薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了		
学位論文題目	ネコの睡眠・覚醒時における背側縫線核ニューロン活動		

(主 査)

論文審査委員 教授 中 浜 博 教授 田 崎 京 二

教授 小 暮 久 也

# 論文内容要旨

## 緒言

ラットでの急性実験において背側縫線核ニューロンが低頻度で規則的な発射活動を示すことが明らかにされており、ネコでの慢性実験においても背側縫線核ニューロンが覚醒時に急性実験と同様の発射様式を示し、徐波睡眠および逆説睡眠の順で発射頻度が減少することが報告されている。しかし、我々はネコでの急性実験で背側縫線核には規則的な間隔で発射するニューロン（clock-likeニューロン）の他に比較的不規則に発射するニューロン（non-clock-likeニューロン）もかなり多く存在し、前者のほとんどは侵害および非侵害刺激に反応しないが、後者の多くはこれらの刺激に反応することを明らかにしている。本研究ではclock-likeおよびnon-clock-likeニューロンの睡眠・覚醒時における発射様式を明らかにし、併せて種々の体性感覚刺激に対する両ニューロン群の反応を検討した。

## 方法

実験には14匹の成熟ネコを使用し、ネブタール麻酔下で筋電図、眼球運動および脳波（大脳皮質第一体性感覚野、背側海馬、外側膝状体）記録用電極、さらにニューロン活動導出用のfine wire束挿入のためのガイド・パイプを植え込んだ。術後約2週間経過した後、ガイド・パイプを通して挿入したfine wire（7本）束電極より背側縫線核のニューロン活動を導出記録した。個々のニューロンにおいて少なくとも2回の睡眠・覚醒周期のニューロン活動を記録した後、侵害（5%ホルマリン0.1 mlを足の肉趾に注入）、非侵害（皮膚のタッピングおよび毛吹き）、聴覚（click）および視覚（flash）刺激に対するニューロンの反応を検討した。なお、背側縫線核ニューロンの自発発射活動の分析は覚醒、徐波睡眠および逆説睡眠の3状態において行なった。ニューロン活動の分析にはPDP-11/34コンピュータを使用した。

## 結果

1) 背側縫線核から71個の単一ニューロン活動を記録したが、覚醒時の発射間隔の規則性からclock-likeニューロン（41個）とnon-clock-likeニューロン（30個）に分類された。覚醒時におけるclock-likeニューロンの発射間隔の変動係数はすべて0.4以下であり、non-clock-likeニューロンのそれは0.4以上であった。2) clock-likeニューロンでは覚醒時に比較して徐波睡眠時に発射頻度の減少するニューロンがほとんどであったのに対し（41個中38個）non-clock-likeニューロンでは発射頻度の変化しないニューロンが最も多く（30個中15個）、

増加するニューロンもあった（30個中5個）。一方、逆説睡眠時では覚醒時に比較して、すべての clock-like および non-clock-like ニューロンで著明な発射頻度の減少が認められた。

3) 徐波睡眠から逆説睡眠への移行期に外側膝状体脳波に ponto-geniculo-occipital (PGO) 波が出現するが、clock-like ニューロンの多くが PGO 波の出現に先行する発射頻度の減少を示したのに対して（41個中35個）、non-clock-like ニューロンではわずかのニューロンが同様の様式を示したにすぎなかった（30個中5個）。4) clock-like ニューロンの大部分は侵害および非侵害刺激に対して反応しなかったが、non-clock-like ニューロンの約半数がこれらの刺激に反応し、そのほとんどは興奮反応であった。5) clock-like ニューロンの約半数および non-clock-like ニューロンの 1/3 が click 刺激に反応し、そのほとんどは興奮反応であった。一方、flash 刺激に反応するニューロンは両ニューロン群共非常に少なかったが（約10%）反応したすべての clock-like ニューロンは抑制反応を、non-clock-like ニューロンは興奮反応を示した。

## 考 察

睡眠・覚醒時において clock-like ニューロンのほとんどは覚醒、徐波睡眠および逆説睡眠の順で発射頻度が減少したのに対して、non-clock-like ニューロンは必ずしも clock-like ニューロンと同様の発射様式を示さず、覚醒時に比較して徐波睡眠時に発射頻度の減少を示さないニューロンも数多く認められた。さらに、clock-like ニューロンの多くは PGO 波に先行する発射頻度の減少を示したのに対し、clock-like ニューロンと同様の発射様式を示す non-clock-like ニューロンの数はきわめて少なかった。これらの結果は clock-like および non-clock-like ニューロンが単に覚醒時における発射間隔の規則性を異にしているだけでなく、睡眠・覚醒時における発射様式も異なっていることを示している。また、clock-like および non-clock-like ニューロンは体性感覚刺激、特に侵害および非侵害刺激に対して異なる反応を示した。これらの結果は、背側縫線核ニューロンが機能的に必ずしも homogeneous でないことを示しており、clock-like および non-clock-like ニューロンが背側縫線核において各々異なる役割を演じていることを示唆している。近年、背側縫線核にはセロトニン含有ニューロン以外のニューロンもかなり多く存在するという組織化学的な知見が数多く報告されており、このことも本研究での結果を裏づけているように思われる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

最近、背側縫線核にはセロトニン含有ニューロン以外のニューロンもかなり多く存在することが組織化学的に明らかにされているが、著者はすでにネコでの急性実験において背側縫線核にはこれまで報告されている低頻度で規則的な自発々射を示すニューロン (clock-like ニューロン) 以外に、明らかに不規則な発射を示すニューロン (non-clock-likeニューロン) も存在することを指摘している。しかし、従来までの背側縫線核に関する研究は急性あるいは慢性実験にかかわらず、規則的な自発々射パターンを示すニューロンについてのみなされている。本研究では慢性植え込みネコを用い、これら二種類のニューロンの睡眠・覚醒時における発射様式および末梢刺激に対する反応性を検討しその性質の違いをより詳細に明らかにしている。

著者はまず背側縫線核ニューロンを覚醒時における発射パターンから clock-like ニューロンと non-clock-like ニューロンに分類し、clock-like ニューロンが覚醒、徐波睡眠および逆説睡眠の順で発射頻度が減少するのに対して、non-clock-like ニューロンは逆説睡眠時に最も低頻度の発射を示すが、覚醒時と徐波睡眠時における発射頻度の関係は必ずしも clock-like ニューロンと同じではないことを示している。また、clock-like ニューロンが徐波睡眠の後期に外側膝状体脳波に出現するPGO波に先行する発射頻度の減少を示すのに対し、同様の現象が non-clock-like ニューロンでは認められないことを明らかにしている。さらに、末梢刺激、特に侵害および非侵害刺激に対し、clock-like ニューロンのほとんどが反応しないのに対して、non-clock-like ニューロンの約半数がこれらの刺激に反応することを確かめている。

以上のように、本研究は背側縫線核が必ずしも homogeneous な神経核ではないとする組織化学的な知見を電気生理学的に裏づけたものであり、clock-like および non-clock-like ニューロンが機能的にも異なる役割を演じていることを示唆している。この論文の成績とそれに基づく論旨は今後の背側縫線核に関する研究に新しい視点を与えるものであり、学位授与に値すると認められる。