

氏名 (本籍)	なかむらかずひろ (茨城県) 中村和浩
学位の種類	博士(情報科学)
学位記番号	情博 第112号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科、専攻	東北大学大学院情報科学研究科(博士課程)システム情報科学専攻
学位論文題目	睡眠時脳単一ニューロン活動のダイナミクスに関する研究
論文審査委員	(主査) 東北大学教授 山本 光璋 東北大学教授 矢野 雅文 東北大学教授 澤田 康次 東北大学助教授 中尾 光之 (工学研究科)

## 論文内容要旨

### 第1章 序論

睡眠状態は、徐波睡眠とレム睡眠とに分かれこの2つの睡眠は、大脳皮質の脳波、首や顎の筋電図、眼球の動きを示す眼電図を観測すれば容易に同定される。この時の脳単一ニューロン活動の発火頻度時系列を周波数解析すると徐波睡眠時は、おおむね0.01~1.0 Hzの帯域で平坦な白色雑音様を示すのに対し、レム睡眠時にはいわゆる $1/f$ ゆらぎの特徴を示す。この低周波ダイナミクス遷移現象は中脳網様体、大脳皮質1次体性感覚野、視床腹側基底核、海馬、大脳皮質第6野、第18野など脳内の様々な部位で見出されている。

このことから、「徐波睡眠-レム睡眠間における低周波ダイナミクスの遷移現象が、視床・大脳皮質・海馬など我々が実行系(processor system)と呼んでいる部位でのニューロン活動の普遍的性質である」という作業仮説を本論文において初めて明示的に示すことにした。

本研究の第一の目的は、この作業仮説を確かめるため、今迄低周波ダイナミクス遷移現象の解析が行われていない、外側膝状体でその検証実験を試みることである。

また、第二の目的は、徐波睡眠をノンレム睡眠の代表的状態として捉え、実験結果に基づき、ノンレム睡眠とレム睡眠という2つの睡眠が存在することの意味について議論し、睡眠時脳単一ニューロン活動のダイナミクス解析を行うことの睡眠生理学的意義について考察することである。

### 第2章 研究の背景

中枢神経系をその機能により、「実行系」(processor system)と「調節系」と呼ばれるシステムに2分する考え方がある。「実行系」とは、内的あるいは外的環境から諸々の情報を受容し、こうした情報を統合・解釈するといった、高速情報処理機能を実行しているシステムであり、一方「調節系」は、主に生理活性アミン(ノルアドレナリン、アドレナリン、ドーパミン、などのカテコールアミンとインドールアミンであるセロトニン、イミダールアミンであるヒスタミン等)および、アセチルコリンなどを伝達物質とする神経系である。

これらの「調節系」は脳の極めて広い範囲にその軸索を伸ばし、その機能は、実行系の働きを広域的に緩徐に抑制したり、促進したりしているものと推測されている。したがって、この調節系が、実行系のダイナミクス変化を生み出す原因ではないかという仮説がたてられている。

薬理学的実験によれば、レム睡眠中の実行系が示す $1/f$ ゆらぎは、アミン系による調節機能の低下とコリン系による活性化と関係しているものと推測されている。また、ニューラルネットワークモデルによる、シミュレーション実験によれば、白色雑音様から $1/f$ 様に遷移するための必要条件は、抑制入力低下と適度な大きさの分散を持つランダムノイズの存在であるとされている。

### 第3章 外側膝状体領域における睡眠時脳単一ニューロン活動の低周波ダイナミクス遷移現象

外側膝状体領域では中継細胞、介在細胞、膝状体周囲核を含む視床網様核細胞の3種類のニューロンにより回路網が構成されている。また、中継細胞は視神経からの入力のほか、その40倍もの入力を大脳皮質から受けていることが知られている。こうした回路網に対して脳幹からアミン系(セロトニン系やノルアドレナリン系)やコリン系による調節系入力があることもよく知られている。

この、外側膝状体領域において単一ニューロン活動を良好に記録するためには、金属微小電極先端の露出部の表面積を十分に小さくする必要があり、本研究ではパリレンで絶縁された、ステンレス製微小電極の先端の露出部の表面積を十分に小さくする方法によって電極を作成した。この手法により、数時間にわたる単一ニューロン活動の安定計測が可能になった。

解析区間を選びだすにあたって、特に、ポリソムノグラム的に相対的に均質で持続的な状態(steady state)を切りだすことに注意し、解析結果を同じ信頼度で比較するため、得られた解析区間を重ねりのない2分間の区間に分割することにした。また解析区間に対して平均値と分散に対するWald-Wolfowitzの定常性検定(runs test:有意水準5%)を行った。

低周波ダイナミクスの解析として、マルコフ従属度の解析とパワースペクトル解析を行った。マルコフ従属度は時間軸上におけるダイナミクスをとらえる視点から、またパワースペクトル解析は周波数軸上ダイナミクスをとらえる視点から用いることにした。さらに、スペクトル形状を定量的に記述するため、等価帯域幅(EBW)とスペクトルの傾きを求めた。

解析はニューロン活動振幅が時間とともに変動していると判断されたものを除き、8例のニューロン活動について解析を行った。発火パターンを基に8個のニューロンを2つのグループに分けている。8個のうち6個は、徐波睡眠中の発火頻度が10.7 - 16.5 spikes/sであり、レム睡眠中の発火頻度(20.9 - 46.7 spikes/s)より低く、また、図1Aに示すように、徐波睡眠中の発火パターンが外側膝状体中継細胞の典型的な性質を持っていた。つまり、パースト発火は2-7発からなり、だんだんとインターバルが長くなる傾向にあった。この発火頻度と発火パターンから、この6例を外側膝状体中継細胞と判別した。

残りの2つは、図1Bに示すように、中継細胞に比べて長いパースト持続発火時間(300 - 500 ms)を持ち、その発火パターンは最初発火パターンが短くなっていき、パーストの中央で最短となり、その後だんだん長くなっていくという傾向があった。この発火パターンから、これら2つのニューロンを視床網様核(TRN)から記録されたものとみなした。

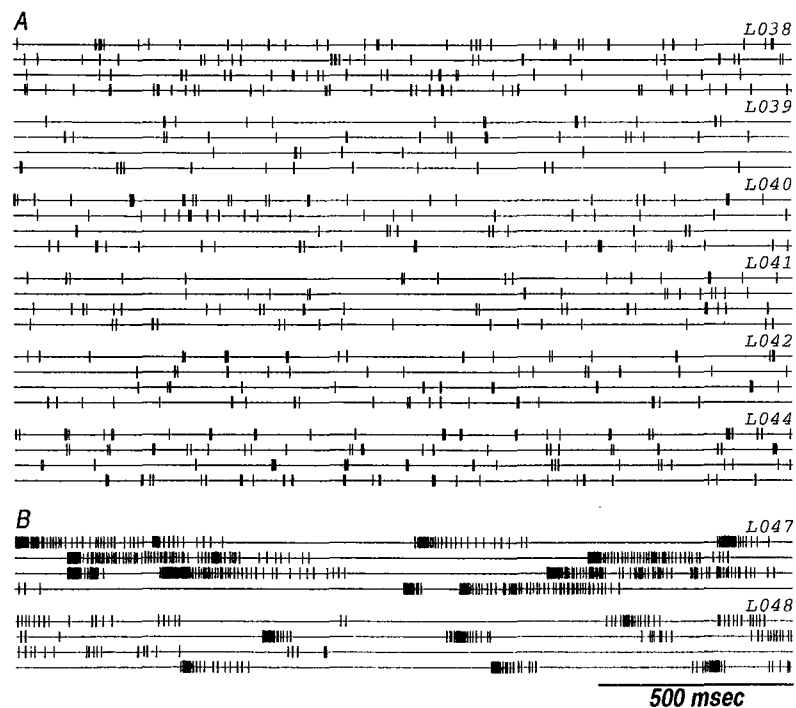


図1: 徐波睡眠時における外側膝状体領域ニューロンの発火パターン: 縦線1本がそれぞれ神経活動の発火タイミングを表わす。Aが外側膝状体中継細胞、Bが視床網様核細胞に分類される。

図2は各ニューロン、各状態の独立した3つのデータ区間についてパワースペクトル密度を求め、その結果を重ね書きしたものである。3つのスペクトルは互いによく一致しており、これはどの時系列も弱定常性を満足した確率過程からの標本であることを示唆している。この図2のすべてのスペクトルに共通の直線部分をもつ範囲として0.04Hzから1.0Hzを選び、3つの平均スペクトルに対し、最小二乗近似した直線を図中に示している。この周波数範囲で中継細胞は徐波睡眠中に平坦なスペクトルを示し(図2A)、レム睡眠中に1/f様のスペクトルを示すことがわかる(図2C)。また、これらの直線の傾きの値(各図中左上の数値)は徐波睡眠中におよそ0(-0.06 ± 0.09)を示し、レム睡眠中は負(-0.57 ± 0.14)の値を示している。スペクトルの等価帯域幅は徐波睡眠中に有意に大きく(1.87 ± 0.04Hz)レム睡眠中に小さい(1.17 ± 0.21 Hz)。視床網様核細胞も中継細胞と同様の結果を示した(図2B,D)。

マルコフ解析の結果、徐波睡眠中の簡易従属度はほとんど0であり、一方、レム睡眠中のマルコフ次数は1-3と高く、簡易従属度も大きい(0.08 - 0.14)のものであった。したがって、マルコフ解析の結果からみても、外側膝状体領域におけるダイナミクスはこれまでの他のニューロン群における解析結果と何ら異なるものではないことが明らかにされた。

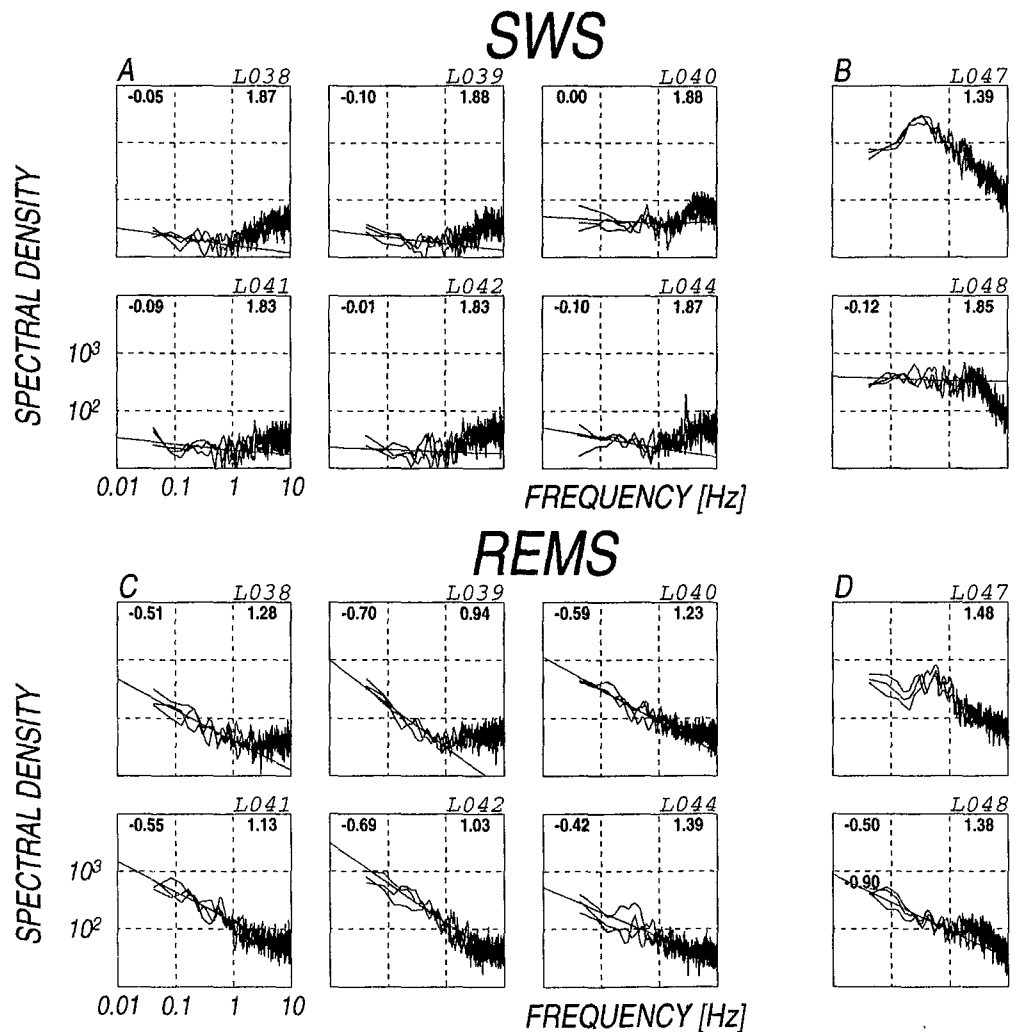


図2: 外側膝状体領域ニューロン活動のパワースペクトル密度: それぞれのニューロンから代表的エピソードを3例抽出し、そのパワースペクトル密度を重ね書きしたものである。図中の線は最低周波数(約0.04Hz)~1Hzまでのスペクトルの傾きを最小二乗法により求めたものである。右上の数字は等価帯域幅を示し、左上の数字はスペクトルの傾きを示す。網かけの部分は本論文で注目している周波数範囲である。

## 第4章 外側膝状体領域における低周波ダイナミクス遷移現象の解釈とその機能的意味

徐波睡眠—レム睡眠間で中枢神経系の単一ニューロン活動がダイナミクス遷移現象を示すことについては薬理学的手法と、モデルを用いたミュレーションの2つの手法により、解釈が試みられてきた。

外側膝状体領域においても、回路網の構造、共通入力、ランダムノイズの擾乱という3点に注目した場合、従来のニューラルネットワークによる解釈が外側膝状体領域においても大枠として成立することを下記のように考察した。

つまり、回路網の構造に注目すると、1つの中継細胞は相互作用している広い領域のネットワークの中の一素子とみなされうる。又、外側膝状体領域には、脳幹からの調節系ニューロンがこれら全てのニューロンに対し直接・間接的なバイアス入力としての影響を与えており、共通のバイアス入力があると考えてよいと思われる。また、網膜のニューロン活動は高い発火頻度を持ち、この網膜のニューロン活動がランダムな擾乱入力に第一次近似としては対応すると考えられる。

次に、徐波睡眠の状態をノンレム睡眠の代表的状態として捉え、中継細胞/視床網様核細胞活動がノンレム睡眠中に時間独立になる理由について議論した。その結果、ノンレム睡眠中は、脳の広い領域に対して抑制システムが働いた“安定”状態であることを指摘し、睡眠物質と脳の解毒過程の関係を考慮すると、レム睡眠よりノンレム睡眠の方がより、本質的に重要な睡眠である可能性を指摘した。

また、中継細胞/視床網様核細胞活動がレム睡眠中に低周波領域において時間従属となる理由について議論した。その結果、レム睡眠はノンレム睡眠時の高度に制御された状態から解放された状態であると考えられるべきであることを指摘した。

機能的意味を考慮するとノンレム睡眠中にニューロンが長く抑制されつづけると機能不全になることが推測され、レム睡眠は抑制による弊害を防止するため神経系を再興奮させるために必要だという文献上の仮説と本研究の結果は整合するものであることを指摘した。すなわち、こうした機能を実現するにあたって低周波ダイナミクスの遷移現象が現われると考えるのが妥当ではないか、という点を考察した。

## 第5章 結論

本研究では、徐波睡眠—レム睡眠間の低周波ダイナミクス遷移現象が脳内の実行系ニューロンに普遍的な性質である可能性を確かめるために、外側膝状体領域においてニューロン活動を計測し、解析を行った。また徐波睡眠をノンレム睡眠の代表的状態として捉え、ノンレム睡眠およびレム睡眠の機能的意味について神経系の抑制と再興奮という観点から議論した。

その結果、外側膝状体領域ニューロンが徐波睡眠中に白色雑音様のパワースペクトルを示し、レム睡眠中に1/f様のパワースペクトルを示すという従来の実行系ニューロンと同様の低周波ダイナミクス遷移現象を示すことを確認し、「徐波睡眠—レム睡眠間における低周波ダイナミクスの遷移現象が、視床・大脳皮質・海馬など実行系(processor system)と呼ぶのにふさわしい部位でのニューロン活動の普遍的性質である」という作業仮説は棄却されなかった。

また、ダイナミクス解析にあたっては、均質且つ持続性のある脳の状態からのニューロン活動について解析する必要があることを指摘した。

このダイナミクス遷移現象のメカニズムについて考察し、従来のニューラルネットワークによる解釈が大枠として成立することを考察した。

低周波ダイナミクスという視点から、ノンレム睡眠とレム睡眠の役割を考察し、ノンレム睡眠は脳の広い領域に対して抑制システムが働いた安定状態であり、レム睡眠はノンレム睡眠時におけるよく制御された状態から解放された一種の脱抑制・再興奮状態であるという点を指摘した。

## 論文審査の結果の要旨

睡眠科学における未解決な疑問の一つとして、ノンレム、レム睡眠という2つの睡眠が何故に存在するのかという根本問題がある。本研究は脳内実行系の一つである外側膝状体領域単一ニューロン活動に見られる低周波ダイナミクス遷移現象に着目して、この問題に迫ったもので全編5章よりなる。

第1章は序論である。著者は、実行系単一ニューロン活動のダイナミクス遷移現象に関する新しい作業仮説、すなわち、「実行系単一ニューロン活動は、低周波帯域において、ノンレム睡眠時に白色スペクトルを示し、レム睡眠時にはそれが $1/f$ スペクトルに変化する。」を陽に立てている。

第2章では、脳における神経系が高速情報処理を行う実行系と、広領域の実行系を緩徐にバイアス調節しているアミン系やコリン系などの調節系とに大別されることを述べると共に、睡眠に関連した神経解剖学を概観し、ノンレム睡眠とレム睡眠の機能とメカニズムについて、従来の知見を整理している。

第3章は、ネコの外側膝状体領域における中継細胞及び視床網様核細胞の、睡眠時活動の低周波ダイナミクス遷移現象について、実験的・解析的に詳細な検討を行っている。まず、実験手法を説明するとともに、単一ニューロン活動を長時間にわたり弁別性良く計測するために確立した金属微小電極の製法について述べている。さらに、均質且つ持続性のあるノンレム、レム睡眠相において単一ニューロン活動を計測し、スペクトル解析している。その結果、0.04-1.0Hzの帯域において、序論で述べた仮説が棄却されなかったことを実証している。また、時間領域におけるマルコフ解析の結果からもこのことが支持されることを示している。これらは優れた研究成果である。

第4章では、外側膝状体領域の単一ニューロン活動の低周波ダイナミクス遷移現象に関し、その神経薬理的解釈と、これまでのニューラルネットワークモデルによる解釈を詳細に比較している。特に、調節系のバイアス機能が2つの睡眠間で劇的に変化することが、この遷移現象を引き起こしている可能性を論じている。これらの考察はノンレム睡眠とレム睡眠の機能的意義に関する従来の仮説をよく説明するものとなっている。また、実行系単一ニューロン活動のダイナミクス遷移現象の普遍性から、ノンレム睡眠とレム睡眠をこの遷移現象により定義することの系統発生的意義についても論じている。これらの考察の学問的価値は高い。

第5章は結論である。

以上要するに本論文は、睡眠時の外側膝状体領域単一ニューロン活動の低周波ダイナミクスを計測・解析し、2つの睡眠間での遷移現象の普遍性を示すとともにその睡眠科学上の解釈論を展開したもので睡眠科学並びに生体情報学の進展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（情報科学）の学位論文として合格と認める。