

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19724

研究課題名(和文) 覚醒安静時脳波の視床発生説を単一細胞レベルで検証する

研究課題名(英文) A novel alpha oscillation of thalamic neurons after the loss of cortical input

研究代表者

平井 大地 (Hirai, Daichi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・リサーチアソシエイト

研究者番号：40746939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：げっ歯類の顔面の長いヒゲの感覚に関わる視床中継核(VPM核)と視床網様核から単一細胞活動を細胞外記録法(傍細胞記録法)で記録した。一次体性感覚野(S1)を硝酸銀処理により破壊した個体において、S1から神経投射を受けるVPM核と網様核のニューロンの自発発火および感覚応答に約100 ms間隔(アルファ帯域)のバースト発火が顕著に観察された。健常個体では上記のような振動発火は覚醒状態の視床中継核で殆ど確認されなかった。新しく発見した視床における覚醒時の振動発火現象は、相互神経連絡のある皮質領域の破壊後に現れるものであり、覚醒安静時脳波(アルファ波)の発生機構を解明する上で、有力な突破口になりうる。

研究成果の概要(英文)：Massive corticothalamic afferents originating from layer 6 of primary sensory cortical areas modulate sensory responsiveness of thalamocortical neurons and are pivotal for shifting neuronal firing between burst and tonic modes. We made lesions of the rat barrel cortex and on the following day recorded responses of single thalamocortical and thalamic reticular neurons to a single vibrissal deflection in the somatosensory system during wakefulness. Our results showed that the cortical lesions shifted the response of thalamic neurons towards bursting, elevated the response probability and the gain of thalamocortical neurons, predominantly of recurring responses. In addition, the spontaneous activities of the thalamic neurons after the lesions were typified by waxing-and-waning spindle-like rhythmic spiking with frequent bursting. The present results show the importance of corticothalamic neurons in shaping thalamic activities during wakefulness.

研究分野：神経生理学

キーワード：大脳皮質 ヒゲ感覚システム 皮質視床投射 視床 バースト発火 感覚応答 触覚

### 1. 研究開始当初の背景

アルファ波(8-13Hz)は脳波を形成する基礎律動(背景脳波)の一つであり、覚醒安静時の大脳の神経活動の一部を電位変動として捉えていると考えられている。そのため覚醒時アルファ波は、古くから様々な意識障害、神経疾患に対する臨床検査の主要な指標として広く用いられている。

近年のヒトおよび霊長類を用いた研究から、大脳皮質における領野間の遠距離相互作用の基本律動として、アルファ振動が重要であることが報告されている(Klimesch2007; Palva2008)。さらに Saalman ら(2012)の研究では、皮質と視床の同時 LFP 記録において、アルファ同期振動が視覚的注意と関連して強まることがわかり、脳領域間の相互作用に関する基本原理とアルファ同期振動の関連性について、急激に関心が高まっている。

しかしながら、アルファ波を含む覚醒時脳波が脳のどこからどのようにして発生するか、未だはっきりさせた研究はない。現在、アルファ波の発生説には、Andersen(1968)が提唱した視床発生説と、Nunez ら(1974)による皮質発生説が対立している。Andersen らの視床説では、皮質のアルファ波は視床入力に由来し、視床にペースメーカーが存在し、とりわけ視床網様核に存在する反回性抑制ニューロンがアルファ振動の生成に肝要であるとしている(Andersen, 1968; Steriade, 1984; Krosigk, 1993; Hughes, 2004; 2005)。一方、Nunez らの皮質由来説では、皮質皮質間を結ぶ連合線維によって生じるとされる(Nunez, 1974; 1995; 1997; 2006)。以上のとおり、現在までに覚醒安静時の脳状態を特徴付ける脳波の出現機構は不明である。

### 2. 研究の目的

未だその発生起源が明らかになっていない覚醒時脳波の生成・制御機構について明らかにする上で、申請者が近年発見した、感覚皮質破壊動物で生じる視床ニューロンの覚醒アルファ振動発火が究めて有効な突破口になると考えられる(図1)。従来、覚醒下の視床ではアルファ振動発火は殆ど確認されていなかったが、申請者らは感覚皮質破壊後に神経連絡のある感覚性視床中継核(VPM核)において顕著に出現したアルファ振動の存在を明らかにしており、その存在自体がアルファ振動の皮質発生説を強く否定するとともに、視床発生説を単一細胞レベルで検証する上で極めて有効な対象になる。

### 3. 研究の方法

覚醒頭部固定ラットの、顔面の長いヒゲの感覚に関わる視床中継核(VPM核)と視床網様核から単一ニューロンの神経活動を、ガラス電極を用いた細胞外記録法(傍細胞記録法)で記録した。ヒゲ感覚に関わる一次体性感覚野(S1バレル野)を硝酸銀処理により破壊した個体において、S1バレル野から

直接の神経投射を受ける視床 VPM 核と網様核のニューロン活動を記録し、自発発火およびヒゲの感覚刺激に対する応答を記録した。

さらに、末梢に由来する感覚情報を VPM 核に伝える三叉神経核のニューロンにおいても同様の条件で神経活動を記録し、視床において取得したデータと比較検討した。

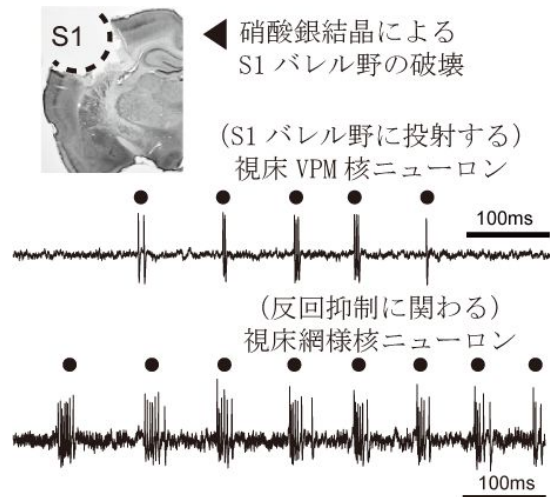


図1: 視床単独で生じる覚醒アルファ振動発火(申請者らの研究から)

### 4. 研究成果

ヒゲ感覚に関わる S1 バレル野を硝酸銀処理により破壊した個体において、VPM 核と網様核のニューロンの自発発火に約 100 ms 間隔(アルファ帯域)のバースト発火が顕著に出現することを明らかにした(図1)。健常個体では上記の現象は殆ど確認されなかったことから、視床の覚醒アルファ振動は、普段皮質から抑制的な制御を受けている可能性が考えられる。また視床 VPM 核の中継ニューロンは、視床網様核の反回性抑制性ニューロンとループ回路を形成しており、視網様核でも同様のアルファ振動が見られたことから、この反回抑制ループ回路全体、あるいはその一部がアルファ振動の発生起源であると期待される。

さらに、実験個体の頬のヒゲを機械的に刺激することで、感覚入力に対する VPM 核および TRN 核の応答特性を検討した。S1 バレル野の破壊個体では、VPM 核および網様核のニューロンはヒゲ刺激に対して、特徴的なバースト発火を伴う約 100ms 間隔の反復性反応を示すことが新たに明らかとなった(図2)。一方で、VPM 核に末梢からの感覚情報を伝える三叉神経核(主感覚核)では、上記のような反響性の感覚応答は観察されなかった。このことから、視床で観察されたヒゲ刺激に対する反復性応答は、視床内の神経回路に由来する可能性が示唆された。以上の一連の研究から、S1 破壊後に相互神経連絡のある感覚性視床中継核において顕著に出現したアルファ振動の存在は、その存在自体が皮質発生説を否

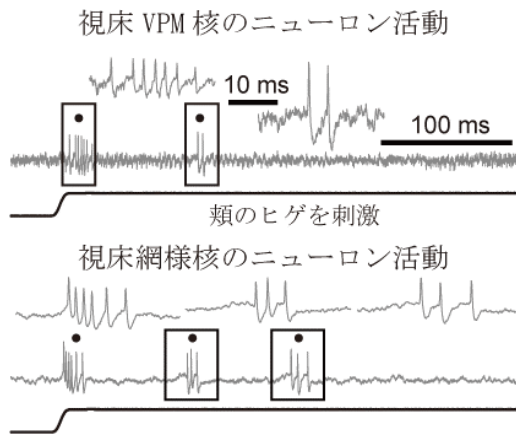


図 2 : S1 バレル野破壊後に出現した視床ニューロンの感覚刺激に対する反復性反応

定するとともに、視床発生説を単一細胞レベルで検証する上で極めて有効な対象になりうると期待される。

一方、正常個体の覚醒安静時には一過的に皮質 - 視床 - 網様核のニューロンが同期的アルファ振動発火を示し(Vanderwolf, 1975; Buzsaki, 1988; 2006; Sobolewski, 2011)、その際アルファ強振動脳波 (HVS 脳波 = high voltage spindle) が計測されることが知られている(図 3)。Shaw(2004)や Sobolewski ら(2011)の研究によると、感覚皮質で生じるアルファ強振動脳波は、感覚入力に対する皮質の“待ち受け状態”を反映すると考えられ、覚醒安静時の皮質 - 視床同期発火とそれに伴い発生する覚醒アルファ脳波に対する良い研究対象として提案されている。

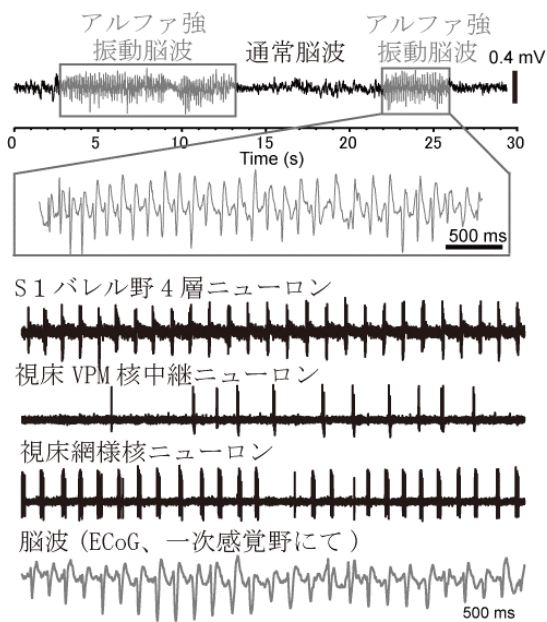


図 3 : 覚醒アルファ強振動脳波に同期して発火する皮質、視床、網様核のニューロン

今後の展開として、この覚醒アルファ強振動脳波に着目し、視床中継ニューロンの記録、刺激、抑制を行うことで、アルファ振動の生成消失と視床ニューロンの活動における関係性を明らかにする。これにより視床に由来する振動が皮質へと伝播する過程を明らかにできると考える。上記の研究の遂行により、覚醒安静時脳波の発生起源とその機構についての神経基盤の解明が期待できる。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 0 件)

1. Hirai D., Shibata K., Nakamura K.C., Tanaka T., Hioki H., Kaneko T., Furuta T. Spatiotemporal dynamics of sensory processing in the rat whisker tactile system. The 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience. Chigcago, Illinois (October 17, 2015).

2. Hirai D., Shibata K., Nakamura K.C., Tanaka T., Hioki H., Kaneko T., Furuta T. Cortical control of intrathalamic recurrent activity in the somatosensory system of rodents. The 38th Annual Meeting of The Japanese Neuroscience Society. Kobe (July 30, 2015)

3. Hirai D., Shibata K., Kaneko T., Furuta T. Cortical feedback control of thalamic sensory-evoked recurrent responses in rat vibrissa/barrel system. The 120th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists. Kobe (March 21, 2015)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：

種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平井 大地 (HIRAI Daichi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・リサーチアソシエイト

研究者番号：40746939