

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06964

研究課題名(和文) 前障による大脳皮質徐波の制御と記憶の固定化

研究課題名(英文) Elucidating the involvement of the claustrum in cortical slow wave and memory consolidation

研究代表者

成清 公弥 (NARIKIYO, Kimiya)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：70599836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：前障(Claustrum)はヒトを含む哺乳類の大脳皮質深部に存在するシート状の神経構造で、ほぼ全ての大脳皮質領域と双方向に投射するという特徴を持つ。この特徴から前障は広範な大脳皮質領域の活動に関与していると考えられるが、その実態はよくわかっていない。本研究ではノンレム睡眠中に大脳皮質領域全体でみられる脳波である「徐波」に着目して、前障との関係をマウスを用いて調べた。遺伝学手法と電気生理学手法により、前障ニューロンの活動と大脳皮質での徐波発生の因果関係およびそのメカニズムを検証し、前障が大脳皮質の徐波の制御に関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、大脳皮質徐波の制御という前障の新たな機能を明らかにするとともに、これまで大脳皮質と視床を中心に考えられてきた徐波生成の神経基盤に、前障という新たな要素を提示する。本研究の成果により、前障の機能と徐波の神経メカニズムの双方の解明が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The claustrum is a sheet-like neural structure that exists in the deep cerebral cortex of mammals, including humans, and is characterized by its bidirectional projections to almost all cortical regions. This feature suggests that the claustrum is involved in the activity of a wide range of cortical regions, but its actual function is not well understood. In this study, we focused on "slow waves," which are electroencephalogram seen throughout the cortical regions during non-REM sleep, and investigated their relationship to the claustrum in mice. Using genetic and electrophysiological techniques, we examined the causal relationship between the activity of claustral neurons and the generation of slow waves in the cerebral cortex, and clarified that the claustrum is involved in the coordination of slow waves in the cerebral cortex.

研究分野：神経科学

キーワード：前障 大脳皮質 徐波 睡眠 記憶 固定化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前障 (Clastrum) はヒトを含む哺乳類の脳において、島皮質と線条体に挟まれた位置に存在するシート状の神経構造である。この前障のニューロンは、ほぼすべての大脳皮質領域に投射し、またそれらの領域から投射を受けるというユニークな解剖学的特徴を持つ。前障はその特徴から広範な大脳皮質領域の活動に関わる脳領域であると推測され、その機能について、多感覚情報の統合、注意の割り当て、脳の同期的活動の制御、意識の神経基盤など、多くの仮説が提唱されているが、その実態は未だ不明な点が多い。

私たちは、前障が広範な大脳皮質領域の活動に関わるであろうという観点から、ノンレム睡眠中に大脳皮質領域全体でみられる脳波である「徐波」と呼ばれる現象に着目して、前障との関わりを研究してきた。これまでの研究から、前障が徐波の発生と関係することを示唆するデータを得ていたが、その因果関係や詳細な徐波発生のメカニズムの解明が課題であった。

### 2. 研究の目的

前障と大脳皮質徐波との間の因果関係と詳細な徐波発生のメカニズムおよびその機能を明らかにする。

### 3. 研究の方法

マウスの前障もヒトの前障と同様、シート状の構造をしており、古典的な方法では前障のニューロンだけを選択的に操作して実験することが困難なため、前障の興奮性ニューロンの一部に DNA 組換え酵素 Cre を発現する遺伝子改変マウス (Cla-Cre マウス) を作製し、実験に用いた。このマウスの前障ニューロンにアデノ随伴ウイルスベクターを用いて各種のタンパク質を発現させ、前障ニューロンを操作した。徐波と前障ニューロンの活動の記録には、電気生理学的手法を用いた。

### 4. 研究成果

徐波はノンレム睡眠中の大脳皮質から記録できる波長 1 秒程度の振幅の大きい脳波であり、多数のニューロンの発火が同期して一斉に静止状態になることで生じている。この徐波と前障ニューロンの活動との時間的前後関係を調べるために、覚醒・睡眠中の大脳皮質の脳波と前障ニューロンの発火活動を同時記録したところ、多くの前障ニューロンの発火活動は大脳皮質脳波に徐波が多く出現する時に増加することがわかった。さらにひとつひとつの徐波と前障ニューロンの発火との時間関係を解析すると、前障ニューロンは徐波の直前と直後で発火する傾向にあることがわかった。これは前障ニューロンの発火と大脳皮質徐波の発生との因果関係を示唆していることから、両者間の因果関係を直接的に検証するために、前障からの投射が豊富な前頭皮質でユニット活動と局所フィールド電位を記録しながら、前障ニューロンを刺激した。前障ニューロンの刺激は、Cla-Cre マウスの前障ニューロンにアデノ随伴ウイルスを用いてチャンネルロドプシン 2 を発現させ、青色光を

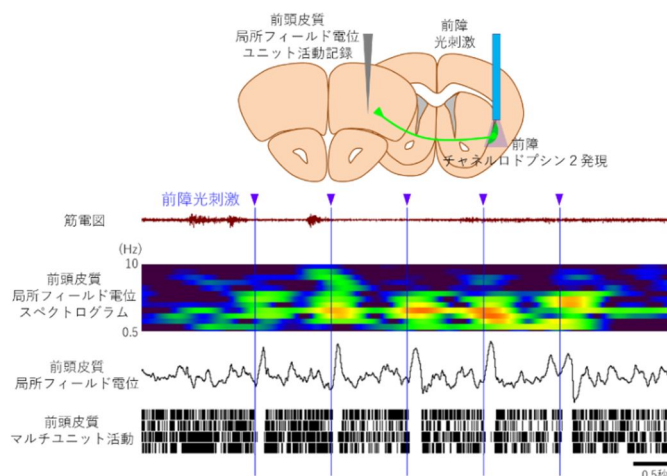


図1 前障刺激は大脳皮質で徐波を発生させる ([1]より一部改変)

照射することで行った。前障ニューロンを5ミリ秒光刺激すると、大脳皮質ニューロンの発火活動が一斉に150ミリ秒程度静止し、局所フィールド電位には自然な徐波と類似した徐波が生じた(図1)

この結果は前障ニューロンの発火活動が前頭皮質ニューロンの活動を抑制したことを示している。しかし Cla-Cre マウスの前障 Cre 陽性細胞は興奮性ニューロンであることから、前障ニューロンの発火が直接、大脳皮質ニューロンを抑制したとは考えにくい。大脳皮質の抑制性介在ニューロンの関与が推測された。そこで前頭皮質のユニット活動をスパイク波形に基づいて抑制性介在ニューロンと興奮性ニューロンとに分類して解析したところ、前障刺激により抑制性介在ニューロンの約半数で前障の刺激の直後に発火していることがわかった。一方で興奮性ニューロンではこのような発火はほとんど見られなかった。このことから前障は大脳皮質の抑制性介在ニューロンの選択的発火を介して、多くの大脳皮質ニューロンを一斉に静止状態に誘導していることが示唆された。

続いて、ノンレム睡眠中に生じている自然な徐波の発生に前障が必要かどうかを確かめるために、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて Cre 依存的にジフテリア毒素 A を発現させて Cre 陽性前障ニューロンを除去した。このマウスで自然な覚醒・睡眠中の脳波を記録したところ、前障ニューロン除去群は対象群との間で睡眠時間の長さに違いは見られなかったが、ノンレム睡眠中の脳波において、前方の皮質領域、特に前帯状皮質で顕著に徐波の減弱が見られた(図2)。前障ニューロン除去群の徐波の波形を詳細に調べると、徐波の振幅が減少していたことから、徐波に伴うニューロン活動の静止状態の同期性が低下していることが推察された。

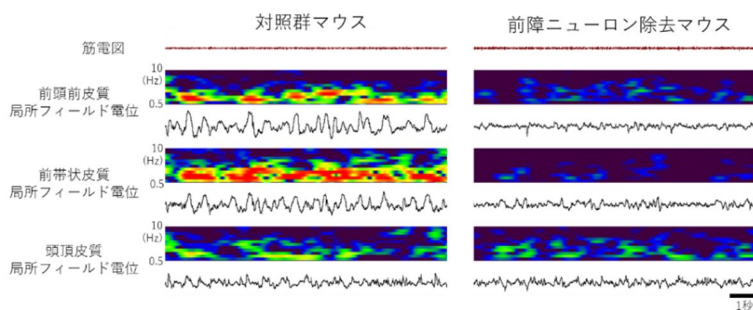


図2 前障ニューロン除去により大脳皮質徐波が減弱 ([1]より一部改変)

以上の結果から、睡眠時の大脳皮質徐波は、前障のニューロンが大脳皮質の抑制性介在ニューロンを発火させ、大脳皮質の多数のニューロンで同期した静止状態を生み出すことによって生じていることが示唆された。この神経メカニズムを通じて、前障ニューロンは広範な大脳皮質領域での徐波の発生を制御していると考えられる[2]。本研究は、大脳皮質徐波の制御という前障の新たな機能を明らかにするとともに、これまで大脳皮質と視床を中心に考えられてきた徐波生成の神経基盤に、前障という新たな要素を提示する。本研究の成果により、前障の機能と徐波の神経メカニズムの双方の解明が進むことが期待される。

ここまでの研究で前障が大脳皮質徐波を制御していることが明らかになったが、この現象の個体レベルでの機能的役割の解明が次の課題である。個体レベルでの機能的役割のひとつの可能性として、睡眠による記憶の長期的固定化への関与が考えられる。そこで現在、睡眠中の記憶に関連した神経活動への前障と大脳皮質徐波の関与を調べるために、徐波の生じる大脳皮質領域とそこに投射する前障を含む他の脳部位の活動を同時に測定する、電気生理学的手法とファイバーフォトメリー法を組み合わせた複数脳領域からの同時活動記録に取り組んでいる。今後はこれらの手法を用いながら、睡眠中の記憶関連神経活動の流れを明らかにする計画である。

#### <引用文献等>

[1]理化学研究所プレスリリース 未踏の脳領域「前障」の機能を解明

[https://www.riken.jp/press/2020/20200512\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2020/20200512_1/index.html)

[2] Narikiyo et al. The claustrum coordinates cortical slow-wave activity.

Nature neuroscience 23(6) 741-753 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Narikiyo Kimiya, Mizuguchi Rumiko, Ajima Ayako, Shiozaki Momoko, Hamanaka Hiroki, Johansen Joshua P., Mori Kensaku, Yoshihara Yoshihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 The claustrum coordinates cortical slow-wave activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 741-753
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41593-020-0625-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 成清公弥
2. 発表標題 前障と睡眠脳波
3. 学会等名 日本睡眠学会第46回定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimiya Narikiyo
2. 発表標題 Tackling the mystery of sleep slow waves from the claustrum
3. 学会等名 The Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists / The Physiological Society of Japan.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimiya Narikiyo, Yoshihiro Yoshihara
2. 発表標題 The claustrum: a novel key player in slow wave coordination
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kiniya Narikiyo, Momoko Shiozak, Yoshihiro Yoshihara
2. 発表標題 Involvement of the claustrum in neocortical slow-wave activity.
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

未踏の脳領域「前障」の機能を解明 <a href="https://www.riken.jp/press/2020/20200512_1/index.html">https://www.riken.jp/press/2020/20200512_1/index.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	吉原 良浩  (YOSHIHARA Yoshihiro)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------