

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	加 藤 智 信
主 論 文 題 名				
Oscillatory Population-Level Activity of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons Is Incribed in Sleep Structure (背側縫線核セロトニン神経の集合振動活動は睡眠状態を規定する)				
(内容の要旨)				
<p>マウスにおいて、睡眠覚醒状態は覚醒、NREM (non-rapid eye movement) 睡眠、REM (rapid eye movement) 睡眠の三段階に分類される。背側縫線核 (dorsal raphe: DR) は主にセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) 神経から構成される神経核で脳皮質全体に投射することが知られている。DR 5-HT神経と睡眠の関わりに関しては、過去に単一ユニット記録において、同神経活動が覚醒中に高く、NREM睡眠中に低下し、REM睡眠中に発火しないことが示されている。DR 5-HT神経が脳全体に投射しているという特性を踏まえると、同神経活動が睡眠覚醒中の脳全体の活動に対して、どのように影響を与えるか調べるためには集合神経活動の計測が必要である。しかし、過去に5-HT集合神経活動を観察した研究はなかった。本研究ではDR 5-HT神経の睡眠覚醒中の集合活動を、ファイバーフォトメトリー法を用いて計測した。その結果、5-HT神経活動は、覚醒中とREM睡眠中に関しては、先行研究から予想されるように、それぞれ、高い状態及び最低値となった。一方で初めて明らかになった点としてNREM睡眠中に関しては、ゆっくりとした振動活動をする点がある。5-HT振動活動の最低値 (振動のトラフ) はNREM睡眠の持続に応じて低くなったが、各々の振動活動は毎回ベースライン、すなわち覚醒中と同じレベルまで戻った。加えて、5-HT振動のトラフが最低値で維持されたとき、REM睡眠が始まった。</p> <p>次に、この神経活動の、脳全体への影響を調べるために、5-HT活動と脳波の詳細な比較を行った。NREM睡眠中には脳波のシグマ波と呼ばれる帯域がinfra-slowと呼ばれる0.02Hz前後のリズムで振動していることが知られているが、我々は同様のリズムでデルタ波・シータ波・シグマ波・ベータ波・ガンマ波が振動している (以下、脳波の振動) ことを見出した。加えて、この振動のリズムと5-HT神経の振動のリズムが概ね一致していることを明らかにした。</p> <p>睡眠覚醒状態の判別には脳波と筋電を使うことから、今度は筋電と5-HTの関係に着目して解析をした。NREM睡眠中にはmicro-awakeningsと呼ばれる、瞬間的な覚醒様の脳波変化及び筋電活動が知られている。Micro-awakeningsと5-HT活動の関係を調べたところ、NREM中の5-HT振動のピークでmicro-awakeningsがみられることが明らかになった。この結果から、5-HT神経の活動上昇が覚醒に近い状態を生み出す可能性が予想された。検証のためにオプトジェネティクスを用いて、NREM睡眠中及びREM睡眠中に5-HT神経を刺激したところ、覚醒が誘発された。一方で、5-HT活動がREM睡眠中に最低値になることを踏まえると5-HT神経の抑制がREMを生み出すことも予想された。同様にオプトジェネティクスを用いて5-HT神経活動を抑制したところREM睡眠を誘発する割合はcontrolに比べて多かったものの100%ではなく、一方で、NREM睡眠が維持された場合、脳波の振動が維持され、加えて脳波の振幅、すなわち脳波のパワーが上昇することが明らかになった。この結果から、オプトジェネティクスによる神経活動抑制が不十分である可能性を考え、選択式セロトニン再取り込み阻害薬を用いて神経活動の抑制を行った。その結果、同様に脳波の振動は維持され、加えて脳波パワーが低下することが明らかになった。いずれの方法でも脳波の振動が残ることから5-HT神経活動が脳波の振動を作っているわけではないことが分かった。一方で前者の抑制は細胞外セロトニン濃度を低下させ、後者の抑制は細胞外セロトニン濃度を上昇させることと、それに伴い脳波パワーがそれぞれ上昇もしくは低下したことを踏まえると、5-HT神経活動の大きさと脳波のパワーの大きさに関連があることが示唆された。</p> <p>この結果から、本研究はNREM睡眠が単一の状態ではなく、DR 5-HT神経活動に規定される脳波活動変化を伴う状態であることが示された。</p>				