

氏 名	さか た しゅう ぞう 坂 田 秀 三
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2537 号
学位授与の日付	平 成 14 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	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	感覚情報の選択, 細胞種特異的な神経活動, そして遺伝子発現: 免疫組織化学的手法を用いた研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 竹 市 雅 俊	教 授 平 野 丈 夫	教 授 七 田 芳 則
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

外界の刺激の中から行動上意味のある感覚情報を選択することは、適切な行動を行う上で重要である。この選択的注意には、感覚皮質における神経活動の変化が関わっていることが知られているが、大脳新皮質を構成している多様なニューロンがその選択的注意の過程にそれぞれどのように貢献するかわかっていない。そこで申請者は、行動学的手法と組織化学的手法を用いてこの問題に取り組んだ。

申請者はまず二種類の視聴覚弁別課題を開発し、そのいずれかをラットに学習させた。この視聴覚弁別課題では、同時に呈示される視覚刺激と聴覚刺激のどちらか一方にだけ意味があり、ラットにその行動的に意味のある感覚刺激に選択的に注意を向けさせ弁別させる。行動解析の結果、ラットがその視聴覚弁別課題をいったん学習してしまえば、意味のある感覚刺激を呈示するだけで十分に課題を遂行できることが明らかになった。この結果は、ラットが意味のある感覚刺激に注意を向けて課題を遂行していたことを示唆している。

次に申請者は、その課題の遂行に伴う神経活動を評価するために Fos に対する免疫組織化学を行った。その結果、特定の感覚刺激に注意を向けたときの、その感覚刺激の情報を処理する感覚野での Fos の発現は、別の感覚刺激に注意を向けたときのそれと比べ有意に増加していることを見出した。つまり、一次感覚野である一次視覚野と一次聴覚野において課題依存的に Fos が発現していることを見出した。二種類の課題では、呈示される弁別刺激は同一であったことから、この課題依存的な Fos の発現は脳の内部状態の違いを反映したものであることが示唆される。一方、皮質下の感覚領域ではそのような課題依存的な Fos の発現は見出されなかった。これらの結果は、行動上意味のある感覚刺激を選択するためには一次感覚野における動的な神経活動が関与していることを示唆している。また、連合領野における Fos の発現は基底レベルと比べ、課題群で有意に増加していることがわかった。これらを総合すると、連合領野からのトップダウン入力によって、一次感覚野における課題依存的な Fos の発現が誘導されていた可能性がある。

さらに申請者は、一次感覚野における Fos 陽性細胞の細胞種の同定を試みた。すなわち、Fos と細胞種特異的マーカーに対する抗体二重染色を試みることで、大脳新皮質を構成している多様なニューロンのうち、どの細胞種で課題依存的に Fos が発現していたのかを調べた。その結果、一次感覚野における課題依存的な Fos の発現は、抑制性ニューロンではなく、興奮性ニューロンに選択的であることを見出した。これらの結果に基づき、申請者は、感覚刺激の行動的意味に依存して、一次感覚野の興奮性ニューロンの活動が選択的に促進されると結論している。

以上の研究により、申請者は、行動的に意味のある感覚刺激を選択する神経過程には、特定のニューロンの動的な神経活動が関与していること、そして大脳新皮質を構成している生化学的に多様なニューロンが、多様な機能的役割をもちながら一つのシステムとして機能発現している可能性を、行動学的手法と組織化学的手法を用いてはじめて明らかにした。

論文審査の結果の要旨

外界の様々な刺激の中から意味のある情報だけを選択することは、我々が適切に行動する上できわめて重要である。この特定の感覚刺激を選ぶという選択的注意に関するこれまでの研究では、ヒトに対する非侵襲的脳活動測定やサルに対する電氣的生理学的手法が主に用いられており、生化学的な側面に着目した研究はあまり行われていない。本論文は、行動解析および免疫組織化学を行うことによって、生化学的に多様なニューロンが選択的注意の過程にどのように貢献しているかをシステムレベルで検討したものである。

申請者はまず選択的注意を解析するための視聴覚弁別課題という認知課題を開発し、その行動解析を行った。その結果、ラットは特定の感覚刺激にだけ注意を向けて課題を遂行していることを明らかにした。これは、ヒトやサル同様、ラットを用いて選択的注意に関する研究を行うことが可能であることを示すと同時に、視聴覚弁別課題がその研究に適していることを示している。また、行動解析によって被験体の行動戦略を客観的に評価できた点は、申請論文の価値をより高めている。

次に申請者は、2種類の視聴覚弁別課題のいずれかを遂行したあとの脳における Fos の発現を、免疫組織化学的手法を用いて調べ、課題依存的な Fos の発現が一次感覚野ではじめて生じることを明らかにした。2種類の視聴覚弁別課題で示される弁別刺激は課題間で同一であったことから、この課題依存的な Fos の発現は、外部刺激の違いではなく、脳における内部状態の違いを反映した結果であると考えられ、この課題依存的な Fos の発現は極めて興味深い発見である。さらに、申請者は、連合領野における Fos の発現は基底レベルと比較して有意な増強があることも見出している。既報として、高次連合野からのフィードバック情報が選択的注意の過程に関与する可能性が指摘されており、申請者の結果は、この説と矛盾しない。また、これまでニューロンの電氣的な活動としてとらえられていたこの注意による神経活動の変化を、遺伝子発現という生化学的な側面から検証した点で極めて意義のある発見である。

続いて申請者は、Fos と細胞種特異的マーカーに対する抗体二重染色を行うことによって、一次感覚野における課題依存的な Fos の発現は、抑制性ニューロンではなく、興奮性ニューロンに選択であることを明らかにした。これは生化学的にも多様なニューロンが実際の生体内でも多様な機能的役割を持っている可能性を示す発見であり、選択的注意の処理過程のみならず、高次脳機能の機構を理解する上で極めて重要な発見である。以上の研究により、申請者は、行動的に意味のある感覚情報を選択する過程には、一次感覚野における興奮性ニューロンの動的な活動が重要な役割をもっていると結論づけている。これは、選択的注意という高次脳機能を生化学的な側面でもとらえた新しい概念をもたらす重要な成果である。

よって、申請論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認められる。

なお、主論文に報告されている研究業績を中心に、これに関連した研究分野について試問した結果、合格と認めた。