

氏 名 にゃむだわー えんへじやるがる
NYAMDAVAA ENKHJARGAL

学 位 の 種 類 博 士 (医学)

学 位 記 番 号 富生命博甲第 57 号

学位授与年月日 平成 26 年 3 月 21 日

専 攻 名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

学 位 論 文 題 目 Rat thalamic neurons encode complex combinations of facing and
movement directions and the trajectory route during
translocation with sensory conflict
(感覚不一致を生じさせる移動課題において、ラット視床ニューロン
は、頭部の向き、移動方向および移動ルートの複合的組合せを符号化
する)

論 文 審 査 委 員

(主査)	教 授	森 寿
(副査)	教 授	井ノ口 馨
(副査)	教 授	木村 友厚
(副査)	教 授	將積日出夫

指 導 教 員 教 授 西条 寿夫

【学位論文内容の要旨】

〔目的〕

Previous studies have reported that some thalamic neurons encode the animal's directional heading, and these are referred to as head direction cells. Head direction (HD) cells, which are neurons that fire when the animal is facing a particular direction relative to a fixed location or landmark in the environment, are believed to represent the animal's perceived directional heading in its environment.

The HD signal is dependent upon multiple sensory modalities, including ideothetic (vestibular, visual, and proprioceptive) inputs. The present study investigated effects of sensory mismatch among ideothetic cues on anterodorsal (AD) and laterodorsal (LD) thalamic neurons.

〔方法並びに成績〕

The rats were operated to implant cranioplastic caps for the semichronic recordings. After recovery from the surgery, the rats were trained in a translocation task in which the rats ran on a treadmill stage that moved in a figure-8-shaped pathway. In the sensory-mismatch condition, although the rat ran forward on the treadmill, the mobile stage was translocated backward in terms of the rats' direction; the proprioceptive inputs and/or motor efferent copy during locomotion (locomotion-related inputs) did not match the visual (optic flow)/vestibular inputs. After training, a tetrode (a 4-cores-Quartz-Platinum/Multifiber electrode) was stereotaxically inserted into the AD and LD while the rats performed the translocation task. The single neuronal activities were isolated by a cluster cutting analysis.

The direction at which a given neuron fired maximally was defined as the neuron's preferred firing direction. The direction-related neurons were defined in each route in each translocation task as follows: 1) the maximal firing rate at its preferred firing direction (maxPFR) should be greater than both the maximal firing rate at the opposite direction (maxOPFR) and the average firing rate during the linear movement to the north and south in each route; 2) the maxPFR should be greater than 2 times the average firing rate in the whole pathway in each route; and 3) the selectivity index (SI) for the preferred firing direction should be greater than 1.0. The SI was defined by the following formula:

$$SI = (\text{maxPFR} - \text{maxOPFR}) / \text{Mean firing rate during whole translocation across the translocation conditions}$$

〔結果〕

Of the 222 neurons, 60 neurons showed direction-related responses. Of these 60, 19 (19/60, 31.6%) neurons showed facing direction-dependent responses regardless of movement direction. Twenty neurons (20/60, 33.3%) displayed facing and movement direction-dependent responses; activity of 10 and the remaining 10 neurons increased during forward and backward movement, respectively. Twenty one neurons (21/60, 35%) showed movement direction-related responses regardless of facing direction. Furthermore, the activity of some direction-related neurons increased only in a specific trajectory.

〔総括〕

These results showed that the activity of these neurons reflects complex combinations of facing direction (landmarks), movement direction (optic flow/vestibular information), and motor/proprioceptive information and the past history of movements. These results indicate that the responses of direction-related neurons in the thalamus are more complex than those that have been supposed from the results of previous studies, and further suggest that the HD system can identify facing and movement directions separately when multiple sensory information contradicts. Because the AD and LD nuclei serve as an important interactive for the limbic spatial learning system, the functions of the AD and LD nuclei might reflect those in other limbic areas.

【論文審査の結果の要旨】

〔研究目的〕

視床には、頭部の方向（Head direction; HD）を符号化しているHD神経細胞が存在し、動物が特定の方向を向いているときに発火する。HD細胞は、環境下での頭部方向の認知に関わると考えられおり、空間内での方向付けや探索行動など、動物が移動して生存するために重要な機能を担うと信じられている。HD細胞は、複数の内部感覚情報入力（前庭入力、視覚入力、腱・筋肉・関節からの固有受容感覚入力など）により活動が制御されている。しかしながら、感覚情報が運動方向と一致しない移動課題中のHD細胞の性質については、全く調べられていない。そこで、Enkhjargalさんは、感覚不一致移動課題遂行時のラットを用いて、前背側（Anterodorsal; AD）および背外側（Laterodorsal; LD）視床神経細胞の活動を解析した。

〔方法ならびに成績〕

25匹のWistar系雄性ラット（体重200-300 g）を用い、麻酔下で頭部固定と慢性記録電極を埋め込むためのプラスチックキャップを設置した。実験室内に固定された可動台レール上にトレッドミルを設置し、ラットをトレッドミルに乗せた。ラットは頭部を固定されるが、トレッドミル上を歩行することによって、決められた順序で横向き8の字型のレール上を移動することができる。歩行方向と移動方向が一致する移動課題、ならびに歩行方向と移動方向が逆になる不一致課題を訓練した後、ADおよびLD視床に多点記録電極を挿入し、移動中のラット視床からの神経細胞活動を記録した。

神経活動は、その波形を記録しクラスター解析により運動や刺激に由来するノイズを除き、単一神経細胞の発火活動に分離した。次いで、移動課題ルートを連続する56ピクセルに分け、それぞれのピクセル上での発火頻度マップを作製し解析した。

活動記録された神経細胞は、合計222個であり、そのうち60個の神経細胞は、頭部方向依存的な反応を示した。これら60個の神経細胞のうち、19個（31.6%）は、移動方向とは関係なく頭部が特定方向を向いているときに反応を示した。また、20個（33.3%）は、頭部方向と移動方向の両方に依存して反応を示した。このうち前方移動時に反応した細胞が10個、後方移動時に反応を示した細胞が10個であった。残りの21個（35%）の細胞は、頭部方向とは関係なく移動方向にのみ依存した反応を示した。記録した細胞の中には、移動経路上の特異的な位置（時計回りに旋回した直後など）で反応が増強するものが観察された。

実験終了後、過剰量の麻酔薬で安楽死させたラット脳を採取し、脳切片標本作製し、記録された神経細胞の位置を検討した。

〔総括〕

本研究で、Enkhjargalさんは、感覚不一致移動課題遂行時のラットを初めて用いて、ADおよびLD視床の神経細胞活動を明らかにした。本研究は、ADおよびLD視床神経細胞の活動が、頭部の方向、移動の方向、内部感覚情報、移動経歴等の多様で複雑な組み合わせを

符号化していることを初めて明らかにした新規性がある。

これまでの研究では、HD細胞は、特定の頭部方向で発火し方位磁石のような機能を果たすと考えられてきたが、Enkhjargalさんの解析により、HD細胞は、従来考えられてきたよりも複雑な機能を担い、特に、感覚不一致課題のように、多数の内部感覚情報が一致しない場合には、頭部方向と移動方向の情報を分離して符号化する機能を担うことが示唆され、本研究の医学における学術的重要性も高い。

通常の状態では動物に生じない感覚不一致移動を符号化する神経細胞は、課題遂行の学習過程で形成された可能性があり、今後の解析が期待される。また、本研究で記録された細胞数がそれほど多くなく、視床内で特徴的な神経活動を示す細胞集団が、特徴的な視床内分布を示すかどうかについては結論が得られず、より多数の神経細胞を用いた今後の解析で検討されると考えられる。

感覚不一致移動は、ヒトでは乗り物酔いなどにつながると考えられるが、今回のラットでの感覚不一致課題が、ヒト病態のモデルとして評価できるのか解析することで、今後の臨床的発展につながる可能性があると考えられた。

以上のことから、本審査会は、本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。