

氏名	ちよいじるじゃぶ ちんぞりぐ CHOIJILJAV CHINZORIG
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	富生命博甲第99号
学位授与年月日	平成30年3月23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 retrosplenial cortical involvement in wayfinding using visual and locomotor cues (ラット脳梁膨大後部皮質は、視覚および歩行運動入力により経路識別に関与する)
論文審査委員	
(主査)	教授 井ノ口 馨
(副査)	教授 一條 裕之
(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】

Rat retrosplenial cortical involvement in wayfinding using visual and locomotor cues

(ラット脳梁膨大後部皮質は、視覚および歩行運動入力により経路識別に関与する)

Abstract

The retrosplenial cortex (RSC) has been implicated in wayfinding under different sensory inputs. However, the neural mechanisms of how the RSC constructs spatial representation to code an appropriate route under different sensory inputs are unknown. In this study, rat RSC neurons were recorded while rats ran on a treadmill affixed to a motion stage that was displaced along a figure-8-shaped track. Some RSC neurons responded differentially to different directional displacements, while other neurons responded non-differentially during displacement, but the activity of those neurons correlated with running speed. The ensemble activity of the differential neurons differentiated overlapping directional displacements along a common path of different routes, even when visual or locomotor cues were eliminated where different spatial representations must be created based on different sensory inputs. The present results provide first neurophysiological evidence of a RSC involvement in wayfinding under different spatial representations with different sensory inputs.

Key words; retrosplenial cortex, head direction, locomotion, optic flow, route

【論文審査の結果の要旨】

〔目的〕

脳梁膨大後部皮質（RSC）に損傷を有する患者は、熟知している場所でも目的地への経路を見出せない地誌的失見当識を呈する。一方、神経生理学的には、RSCには空間内の特定方向を向いているときに活動が上昇する頭方向細胞、特定の場所で活動が上昇する場所細胞、および特定の移動運動の順列に応答する道順ニューロンが存在することが報告されているが、移動経路の識別機構は不明である。本研究では、第一にRSCにおける移動経路識別の神経機構を明らかにするため、ラットを8字型軌道に沿って空間移動させ、左右に分枝する直前の共通重複経路を含む空間移動におけるRSCニューロンの活動を解析した。一方、神経解剖学的には、RSCは異なる脳領野を繋ぐハブの役目を果たしており、複数の入力間の調整に関与することにより、空間移動に関与することが示唆されている。例えば、暗視下で空間移動する場合は、明視野下における空間再現を非視覚入力に基づいた空間再現に変換する必要がある。本研究では、第二の目的としてRSCにおける複数入力間の調整機構を明らかにするため、視覚入力や固有感覚入力（歩行運動）を省略した条件におけるRSCニューロンの活動を解析した。

〔方法〕

1. 動物および装置

8匹のラットを用い、麻酔下で頭部固定用特殊ホルダーを頭骨に慢性的に取り付けた。手術回復後、ラット頭部を、課題呈示装置を備えた脳定位固定装置に無痛的に固定した。本脳定位固定装置の床面は小型トレッドミルになっており、ラットは頭部が脳定位固定装置に固定された状態で歩行することができる。実験では、この脳定位固定装置を載せたステージを8字型に水平移動させるとともに、トレッドミルを稼働させ、実際の歩行移動を疑似的に再現した。

2. ニューロン活動の記録

可動ステージ上のラットRSCに、クオーツ被覆プラチナ性テトロード電極を刺入し、RSCニューロン活動を記録した。記録されたニューロン活動はデジタル変換し、クラスター分析により単一ニューロン活動に分離した。

3. 実験スケジュールとデータ解析

8字型空間移動は、ステージの2ヶ所の停止地点を起点にして2つのルート（ルート1および2）から構成され、1) ルート1で共通重複経路を北方向に移動した場合、2) ルート2で共通重複経路を北方向に移動した場合、3) ルート1で南方向に移動した場合、および4) ルート2で南方向に移動した場合の合計4つの空間移動（空間刺激）が含まれている。記録実験では、RSCニューロンを記録しながら、1) 明視下で歩行運動（トレッドミルの稼働）を伴うコントロール条件、2) 明視下で歩行運動を省略した歩行運動欠損条件、3) 室内灯の消灯により視覚入力を省略した視覚入力欠損条件、および4) 歩行運動および視覚入力の双方を省略した混合欠損条件の4つの環境条件でラットに8字型空間移動を遂行させた。ニューロン応答の解析では、上記4つの空間刺激に識別的に応答するニューロンを、空間移動識別応答ニューロン（DD識別ニューロン）と定義した。4つの空間刺激に対するこれらDD識別ニューロン集団の応答パターンを、多次元尺度分析（MDS）を用いて解析した。ついでMDS空間における空間刺激間の識別性を重判別分析を用いて解析した。一方、4つの空間刺激に識別的に応答しないが、全ての空間移動中に活動が増大するニューロンを移動関連ニューロンとして定義した。移動関連ニューロンは、さらに

トレッドミルの走行速度を変化させてテストした。また、全RSCニューロンにおいて、シータ帯域（4~12Hz）のオシレーションを、自己相関図を用いて解析した。記録後、脳を灌流固定し、厚さ60 μ mの切片を作製して染色し、記録部位を脳定位的に同定した。

〔結果〕

記録した208個のRSCニューロンのうち74および27個が、それぞれDD識別および移動関連ニューロンであった。これら応答ニューロンのうち、76個において空間移動中に歩行運動（歩行運動依存性ニューロン）または視覚入力（視覚依存性ニューロン）の省略により、ニューロン活動が有意に低下した。MDS解析では、混合条件を除き、コントロール、視覚入力欠損、および歩行運動欠損条件において2つのルートにおける共通重複経路での空間移動が有意に識別された。一方、14個の移動関連ニューロンでは、ニューロン活動と走行速度が相関していた。さらに、ほとんどのRSCニューロンはシータオシレーションを示したが、歩行運動欠損条件ではオシレーションを示すRSCニューロンの割合が減少した。さらに、運動依存性ニューロンでは、歩行運動を省略するとシータオシレーションの周波数が有意に減少した。

〔総括〕

本研究では、1) RSCには空間移動識別および移動関連ニューロンの2種類のニューロンが存在する、2) これらニューロンは空間移動時に発生する自原性感覚入力（オプティック・フロー、固有感覚等）に応答性を有する、3) 移動関連ニューロンの一部は歩行速度に比例して活動が増大する“スピード細胞”であることなどが判明した。以上より、RSCが経路積分（path integration: 自原性感覚入力から自己の位置を算出する脳内過程）に関与していることを示唆する神経生理学的基盤が明らかになった。第二に、歩行速度の脳内再現機構として、歩行速度に依存したニューロン活動の増大、あるいはシータオシレーションの周波数の増大が示唆されているが、RSCはそのいずれの機構にも関与していることが明らかになった。一方、RSCニューロン集団の応答パターンにより、移動経路が識別され、さらに歩行運動および視覚入力が単独に欠損した条件でも同様に識別されることが明らかになった。本結果より、RSCは空間移動時の異なるタイプの入力情報を調整や相互変換することにより経路識別に関与することが示唆された。

以上より、CHINZORIG 君は、脳梁膨大後部皮質の空間移動に関わる神経生理学的機構の一端を初めて明らかにした。経路識別機構の解明やスピード細胞の発見は、新規性が高く、また、これら神経機構はエピソード記憶形成の神経生理学的基盤をなすことから医学における重要性も高いと評価された。さらに本所見は地誌的失明当識等の臨床的疾患の発症に関わる神経生理学的機構を提供するものであり、臨床的意義も高いと評価された。以上から本審査委員会は本論文を価値の高いものであると評価し、博士（医学）の学位に十分値するものと判定した。