

氏 名 竹内 佐織

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 1771 号

学位授与の日付 平成27年3月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Spatiotemporal organization of sleep spindles and their
cross-frequency coupling in the primate cerebral cortex

論文審査委員 主 査 教授 伊佐 正
教授 南部 篤
教授 川口 泰雄
准教授 遠本 徹
准教授 美馬 達哉 京都大学大学院

論文内容の要旨
Summary of thesis contents

The neural mechanism of information processing during sleep is a current topic of investigation. The sleep spindle, an electroencephalographic (EEG) feature of non-rapid eye movement stage sleep, has been implicated in thalamic sensory gating, cortical development, and memory consolidation. Recent studies have suggested that cross-frequency coupling (CFC) between the neural oscillations may serve as a mechanism to transfer information in large-scale brain networks. The multiple functions of spindles may depend on specific spatiotemporal emergence and interactions with other spindles and other forms of brain activity. In human studies, it is reported that sleep spindles are correlated with slow-wave phase, and that sleep spindle density is increased after learning. These findings may lead to the idea that sleep spindles and their CFC are related to memory processing. However, our present knowledge is insufficient and further evidence about sleep spindles is needed.

In this study, I have focused on the following questions: 1) How is the cortical distribution of spindles? 2) Are there multiple rhythm generators for spindles? 3) How are multi-regional spindles temporally organized? 4) How is the coupling of spindles and slow oscillations? 5) Are there triggers for generating spindles?

Electrodes were implanted into the cerebral cortex (areas 9, 46, 8, 6, 4, 1, 5, 7, 32, and 24) of three macaque monkeys (*Macaca fuscata*). They were arranged in pairs, with one of each pair at the surface and the other at a depth of the cortex. Cortical field potentials were recorded from freely behaving monkeys via telemetry, and their oscillatory properties during sleep were analyzed using Fourier analysis and Hilbert-Huang transform.

Electrical current sources of spindles were identified on widespread regions of the frontoparietal cortex. The frequencies of spindles were topographically distributed

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

on the cortex. The fastest spindles (>15 Hz) were found in the dorsolateral prefrontal cortex (areas 46 and 8a), while the slowest ones (<14 Hz) appeared in the mesial frontal cortex (areas 32 and 24). Spindles of intermediate frequency (14-15 Hz) were distributed in the centroparietal and medial prefrontal cortices. There was a significant tendency that spindles in different regions occurred concordantly, although the majority of spindles occurred independently. The concordance rate was relatively high between bilaterally symmetrical regions and between nearby regions. The spindles in the dorsolateral cortex tended to occur approximately at the same time and preceded the spindles in the mesial regions with a time lag of about 0.5 s. The frequencies of concurrent and non-concurrent spindles were compared across various pairs of recording sites. In the majority of the recording sites, the frequency was not affected by concurrent spindles in other regions, and spindles of different frequencies were simultaneously generated. However, in some of the pairs between bilaterally symmetrical regions and between nearby regions, the frequency of concurrent spindles was shifted as compared to that of non-concurrent spindles and/or showed a significant positive linear correlation with each other. Spindles in the lateral anterior tended to start on the positive phase of slow waves (0.1-1 Hz), while spindles in the centroparietal and the mesial frontal areas occurred around the negative phase. The phase angle of slow waves was reversed between the central region and the prefrontal region. By analyzing the time-frequency distribution calculated by Hilbert-Huang transform, an increase of gamma band activity before the spindle onset was found. The onset time of gamma activity was -0.29 ± 0.14 s (mean \pm SD) as measured from the spindle onset in each area, and lasted about 0.5 s.

The present study showed that spindles in widespread cortical regions are likely driven by their own rhythm sources, nevertheless they are temporally and spatially related with spindles in other areas, and that they are correlated with slow

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

waves and gamma oscillations. Because the prominent inter-spindle correlations were found between the bilaterally symmetrical regions and between the nearby regions, corticocortical connections and crossed projections between the thalamus and the cortex or thalamic reticular nucleus may play a significant role in the spatiotemporal correlations of spindles. The cross-frequency couplings suggest that the triggering system for spindles is linked with slow waves and gamma oscillations. Because the gamma increase is limited within a short time region around the spindle onset, they may serve as a direct trigger of spindles. The interactions shown in the present study may serve as a functional basis to transfer information in large-scale brain network during sleep.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

本研究において、出願者は、睡眠中の情報処理過程に関係している可能性のある睡眠紡錘波について調べた。ヒトの研究では、徐波睡眠時に睡眠紡錘波が徐波の位相と相関して出現すること、また学習課題後に睡眠紡錘波の発生頻度が増加することが報告されている。これらの知見から、睡眠紡錘波及びその周波数の異なる神経活動同士の結合 (cross-frequency coupling: CFC) が記憶の情報処理過程と関係しているという仮説が立てられている。しかしながら、睡眠紡錘波の出現様式は十分にわかっていない。出願者は次のような問題点に焦点を合わせて研究を行った。1) 大脳皮質上で睡眠紡錘波はどのように分布しているか、2) 睡眠紡錘波のリズム発生源は複数あるのか、3) 皮質に分布する睡眠紡錘波同士はどのような時間的関係を有するのか、4) 睡眠紡錘波と徐波はどのような相関を持っているのか、5) 睡眠紡錘波発生には何か引き金となるものがあるのかどうか。

3匹のニホンザルの大脳皮質 9、46、8、6、4、1、5、7、32、24 野にフィールド電位記録用の電極を皮質表面と深部で対になるよう設置し、ケージ内で自由行動中の皮質電位をテレメーターを用いて記録した。解析する際は、皮質表面と深部の電位差をその記録部位での電気活動と解釈した。そして、脳活動の周波数成分はフーリエ解析及びヒルベルト・ホアン変換を用いて解析した。

睡眠紡錘波の皮質電流源は前頭葉から頭頂葉にかけての広い領域で同定された。睡眠紡錘波の周波数は大脳皮質上の場所により異なり、最も高い周波数 (>15 Hz) の睡眠紡錘波は前頭前野背外側部 (46、8a 野) に見られ、最も低い周波数 (<14 Hz) のものは前頭内側部 (32、24 野) に現れた。また、その中間の周波数 (14-15 Hz) の睡眠紡錘波は頭頂中央部、及び前頭前野内側部に分布していた。そして異なる領野の睡眠紡錘波同士が時間的に有意に協調して生じる傾向があった。そのように協調して出現する確率は、両側の対称的な領域間、及び近傍の領域間で相対的に高かった。また協調して出現する睡眠紡錘波には時間的な前後関係があり、外側部の睡眠紡錘波はほぼ同時に生じ、内側部の睡眠紡錘波より 0.5 秒程度先行する傾向があった。そして、一部を除く大多数の記録場所では、睡眠紡錘波の周波数は他の場所で同時に発生した睡眠紡錘波の影響を受けず、異なる周波数の睡眠紡錘波が同時に発生し得ることがわかった。徐波 (0.1-1 Hz) との CFC に着目すると、前頭外側部の睡眠紡錘波は徐波の正の位相から始まる傾向があったが、頭頂中央部と前頭正中部の睡眠紡錘波は負の位相で始まる傾向があった。徐波同士の位相は中心領域と前頭前野で逆転する傾向があった。ガンマ周波数帯との CFC に着目すると、睡眠紡錘波の開始前にガンマ波帯 (40-120 Hz) の活動が上昇することが判明し、ガンマ波が紡錘波の開始をトリガーしている可能性が示された。

本研究では、広範な大脳皮質領域に出現する睡眠紡錘波がそれぞれ固有のリズム源により駆動されているにも関わらず、他の場所の睡眠紡錘波と時空間的に関係していること、また睡眠紡錘波が徐波及びガンマ波と相関していることが明らかになった。両側の対称的な領域間や近傍の領域間で、睡眠紡錘波発生のタイミングに顕著な相関が見られ、さらに睡眠紡錘波の周波数の相互作用が見られたことから、交連線維と短連合線維による皮質-

(別紙様式 3)

(Separate Form 3)

皮質間投射が睡眠紡錘波の時空間的構造の形成において重要な役割を担っていることが示唆された。また、睡眠紡錘波リズムの発生に関わると推測されている視床－皮質間または視床網様核－視床間の投射に含まれる交叉性の成分も対照的な領域間の相互作用に関係している可能性がある。以上の結果は、これまでヒトの脳波記録によって漠然としか知られていなかった睡眠紡錘波の生成機構をサルで直接、電流源を記録することによって解析した重要な研究成果であり、学位に値する内容を有していると判断された。