

氏 名	にかいどう よしかず 二階堂 義和
学位(専攻分野)	博 士 (学 術)
学 位 記 番 号	博 甲 第 5 8 7 号
学位授与の日付	平成 23 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	工芸科学研究科 生命物質科学専攻
学 位 論 文 題 目	Analysis of Prefrontal Cortex Neural Activity, Emotional Behavior, and Endocrine System in Response to Olfaction (嗅覚情報に対する前頭前野と情動行動及び内分泌系応答の解析)
審 査 委 員	(主査)教授 中島敏博 教授 遠藤泰久 教授 野村照夫 准教授 宮田清司

論文内容の要旨

嗅覚や視覚、聴覚などの感覚は生体が外部環境に適応し、生存してゆくために重要な情報である。嗅覚の高次中枢処理の解析を目指した本申請論文は、第 1 章「匂いにより生じる生体反応に外的因子が与える影響」、第 2 章「異なる性質の匂いが及ぼす、生体反応の相互作用」、第 3 章「高次中枢の神経の、異なる性質の匂いに対する反応性」から構成されている。

第 1 章では、外部環境因子が匂いにより生じる生体反応に与える影響について述べている。実験動物であるラットが慣れ親しんでいる環境と新規環境において、植物の葉からの揮発成分であるみどりの香り (*cis*-3-hexenol and *trans*-2-hexenal) や捕食者の香りである TMT (2,5-dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline) を提示されたときに起こる行動とストレス応答の指標である血中 ACTH 濃度の変化について検討した。慣れた環境及び新規環境においてみどりの香りをラットに嗅がせた場合、行動や血中 ACTH 濃度に影響がなかったが、TMT をかがせた場合、環境因子が異なるとラットの行動や血中 ACTH 濃度に違いが見られた。ラットは慣れた環境下かではフリージングなどの恐怖関連行動が弱くなり、探索行動をよく示した。血中 ACTH 濃度は新規環境では大きく上昇したが、慣れた環境ではやや上昇するにとどまった。これらの結果より、匂いの情報は固有の情動行動やストレス応答を引き起こすが、外部環境の違いがそれらに大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。

第 2 章では、複数の異なる性質の匂いが互いにどのように生体に影響するのかについて述べている。TMT は恐怖関連行動やストレス応答を引き起こし、みどりの香りはストレス応答緩和作用や抗不安作用があることが知られている。そこで、TMT とみどりの香りを同時にかがせると、TMT のみを嗅がせた場合と比べて恐怖関連行動と血中 ACTH 濃度の上昇が緩和された。しかし、TMT 提示後にみどりの香りを提示すると血中 ACTH 濃度の低下が見られたが、恐怖関連行動に発現に変化がなかった。また、みどりの香り提示後に TMT を嗅がせた場合は、血中 ACTH 濃度の上昇、恐怖関連行動の発現が観察された。このことから、ラットは生存においてより重要度が高い匂いと考えられる TMT に対して優先的に生体反応を発現することを示した。

第3章では、情動行動やストレス応答の調節の高次中枢である前頭前野内側部の I L (infralimbic region) と P L (prelimbic region) の神経活動に対する嗅覚入力の影響を電気生理学的、行動科学的に解析した。自由行動下のラットに TMT およびみどりの香りを嗅がせた時に I L と P L で起こる神経活動変化を解析した。TMT を嗅がせた場合 P L の神経活動は匂い提示後大きな活性化 (持続時間 1500 ms) を示し、I L では一過的な (持続時間 500 ms) 活性化を示した。みどりの香りをかがせた場合、I L の神経活動は持続的な活性化を示し、P L は一過的な活性化にとどまった。さらに、情報伝達において重要な役割を果たしていると考えられる *bursting activity* において、I L の神経は TMT、みどりの香り両方に対し活性化を示し、P L の神経は TMT に対してのみ活性化を示した。また、同時にラットの行動を測定・解析した結果、TMT 提示で恐怖関連行動を示し、みどりの香りに対しては注意行動を示した。これらの行動変化と神経活動間において重回帰分析を行い、恐怖関連行動および注意行動と神経活動、匂いの種類間に相関性が存在することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

嗅覚は、化学受容の一種であり、嗅上皮で受容され、中枢神経系で情報処理されることで匂いとして知覚される。嗅覚により影響を受ける生体反応としてストレス応答系と情動系がある。特に情動行動は、恐怖・不安などの“感情”と、心拍数や行動の変化といった“身体反応”からなり、大脳辺縁系と呼ばれる広範な脳部位間の連絡により調節されている。このように、嗅覚刺激がさまざまな生体反応を引き起こす一方で、外的因子の変化も生体反応に影響することが報告されている。しかし、情動行動やストレス応答に対する外的因子と匂いの関係は不明な点が多い。さらに、匂い情報の高次中枢における情報処理についても十分に解明されているとは言い難い。

申請者は、匂いは固有の情動行動やストレス応答を引き起こすが、外的環境の違いがそれらに影響を及ぼすことを明らかにした。これは、動物が匂いの性質と外的因子の変化を総合的に判断し、環境に適応するのに有利な生体反応を発現することを示唆している。また、複数の匂い刺激に対しても、各匂いが持つ性質を識別し、情動行動やストレス応答を調節する機構が存在することを解明した。

また、申請者は無麻酔の自由行動ラットの脳からの単一神経活動記録に成功し、前頭前野内側の I L と P L から独立して神経活動を記録し、異なる性質の匂いが脳の部位により異なる神経活動パターンを引き起こすことを解明し、異なる匂いが異なる行動を発現する神経生理学的証拠を示した。さらに、神経活動記録と同時に観察した行動の各パラメーターを解析し、重回帰分析を行ったところ、高い相関が見られ、嗅覚刺激による神経活動変化と行動の変化に因果関係が存在することが示唆した。

これらの研究は、動物の行動解析と神経活動記録から、哺乳類の脳には嗅覚を含む入力情報を総合的に判断して、状況に応じて必要な生体反応を出力する機構が存在することを示している。特に、ストレス応答や情動行動の発現に重要であるとされている前頭前野内側の I L と P L が、嗅覚と生体反応を調節する統合機構において重要な役割を果たす可能性を示す、新知見を得た。その学問的意義は高く評価できる。

本論文の内容は、以下の査読制のある、国際的学術誌に申請者を筆頭著者として発表済みである下記の2報の論文を基礎としている。

- 1) Y. Nikaido, T. Nakashima: Effects of environmental novelty on fear-related behavior and stress responses of rats to emotionally relevant odors. *Behav. Brain Res.* 199, 241-246, 2009.
- 2) Y. Nikaido, T. Nakashima: Different patterns of neuronal activities in the infralimbic and prelimbic cortices and behavioral expression in response to two affective odors, 2,5-dihydro-2,4,5-trimethyl thiazoline and a mixture of cis-3-hexenol and trans-2-hexenal, in the freely moving rat. *Behav. Brain Res.* 218, 218-227, 2011.