神経修飾作用を持つカフェインおよびノルアドレナリンが 視知覚に及ぼす影響とその神経機構

角田 圭輔^{1,2,3}, 佐藤 彰典^{1,2,4}, 水山 遼^{1,2}, 七五三木 聡^{1,2,5}

(¹大阪大学全学教育推進機構, ²大阪大学大学院生命機能研究科, ³京都大学大学院医学研究科,

⁴名古屋大学大学院創薬科学研究科, ⁵大阪大学大学院医学系研究科)

脳機能は、外界の状況や生理的・心理的状态に応じてダイナミックに変化する。この脳機能調節によって適切かつ効率的な情報処理が実現され、高いスポーツパフォーマンスや生存に有利な行動が可能となる。一方で、状況にそぐわない過度の緊張状態による不適切な調節、即ち“あがり”によって本来の機能発現が妨げられる場合もある。こうしたパフォーマンスの調節には覚醒水準に応じた脳機能調節が関わっていると考えられるが、その神経機構の全貌は明らかでない。そこで我々は、覚醒作用を持ち神経修飾物質の放出を促進することが知られるカフェイン、覚醒状態を調節する神経修飾物質であるノルアドレナリンの2種の生理活性物質に着目し、実験動物の行動薬理・電気生理実験を行うことで、覚醒状態が視知覚に及ぼす神経修飾機構について検証した。

まず、動物の覚醒水準を向上させる作用を持ち、広く一般に摂取されているカフェインに着目した。カフェインはノルアドレナリンなどの神経修飾物質の放出を促進することで覚醒水準を向上させると考えられているが、特定の脳機能に対するカフェインの効果および、その神経機構は十分検討されていない。そこで外界情報を取得する主要機能である視覚系に対してカフェインがどのような影響を及ぼすのか検討した。視覚機能の指標としてコントラスト感度（縞模様を検出する能力）に着目し、自由行動下での視覚刺激検出課題（Two-Alternative Forced Choice Grating Detection Task）をラットに行なわせ、課題成績に対するカフェインの影響を調べた。実験に使用する行動実験ボックス前面には液晶モニターと三本のレバーが設置されている。ラットが中央のレバーを引くと試行開始となり、モニターの左右いずれかに視覚刺激が呈示され、対応する側のレバーを引くと報酬として水が与えられる。正答後の次試行における刺激コントラストは一段階下がり、誤答後は逆に一段階上がる階段法を導入することでラットが検出できる最小コントラスト値を計測し、その逆数をコントラスト感度として算出した。課題開始30分前にカフェインを投与した結果、覚醒水準を向上させるカフェインはコントラスト感度を向上させる働きをもち、この作用は特定の空間周波数帯域（縞の細かさ）においてのみ観察される事が明ら

かとなった。この結果はカフェインが、空間周波数毎に並列して情報処理を行う大脳皮質一次視覚野（Primary visual cortex: V1）に作用した可能性を示している。

覚醒水準を向上させるカフェインは、神経修飾物質の1種であるノルアドレナリンの放出を促進させる。ノルアドレナリンは覚醒水準依存的な脳機能調節の主要因であると考えられているが、1) 視知覚への影響、2) V1におけるノルアドレナリンの神経活動修飾と知覚感度（視覚刺激検出能）に対応関係が存在するかどうか不明であった。この2点を明らかにするため、知覚感度と神経活動を同時に測定可能な頭部固定下ラットの視覚刺激検出課題を新規に構築し、この課題を遂行するラットV1から32チャンネルの多点細胞外電気活動記録を行った。ラットの視覚刺激検出能力を測定する行動課題では、頭部固定されたラットの前面に設置されたモニターに様々なコントラストのグレーティング刺激を呈示し、刺激の有無をレバー操作によって報告させた。ノルアドレナリンには3つの主要な受容体サブタイプ（ α_1 , α_2 , β ）が存在する。それぞれの受容体阻害剤を課題遂行中ラットのV1に浸潤投与した結果、 β 受容体阻害剤の投与によって行動成績はコントロール条件に比べて有意に向上したが、 α_1 , α_2 受容体の阻害による行動成績への影響は観察されなかった。さらにV1マルチユニット神経活動解析を行ったところ、 β 受容体阻害によって視覚刺激応答（シグナル）の自発発火頻度に対する相対的強度（シグナル/ノイズ比）が向上することが明らかとなった。一方で α_1 , α_2 受容体の阻害はV1神経活動に対して自発発火率の有意な増強もしくは抑制作用を示したものの、シグナル/ノイズ比自体には影響を与えなかった。こうした薬剤投与による行動成績の変化と、V1シグナル/ノイズ比調節との間には有意な相関関係が認められた。これらの結果は、ノルアドレナリンがV1に存在する β 受容体を介して視機能を抑制する作用を持つことを意味する。カフェイン、ノルアドレナリンの実験結果をまとめると、覚醒水準の上昇に伴って視機能を向上もしくは抑制する両方のメカニズムが存在し、この双方向性の調節作用によって動物の脳情報処理は柔軟に調節されることが示唆された。