

# 迷走神経刺激による大脳皮質の神経活動の同期度の変化

## Vagus-nerve-stimulation induced modulation of neuronal synchronization in the cortex

狩野竜示 (Ryuji Kano), 指導教員 高橋宏知 (Hirokazu Takahashi)

Keywords: vagus nerve stimulation, cerebral cortex, local field potential, microelectrode array, rat

### 1. 序論

迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation; VNS) は、迷走神経にらせん電極を巻きつけ、電気刺激を施すことにより、てんかん発作を抑制する治療方法である。抗てんかん薬の効果が薄い難治性てんかんに対し、VNSは治療の選択肢の一つとなる。VNSは临床上で既に6万人以上の患者に用いられているが、その作用機序は完全には解明されていない。VNSの効果として、年単位の長期間の使用により、てんかん特有の脳波である棘波が減少する[1]。短期的にも、てんかん発作開始時にVNSを施すと、発作の持続時間が短縮されることから[2]、VNSは大脳皮質に何らかの急性的影響を与えているはずである。しかし、VNSが脳波に与える影響は未だ解明されていない[3]。本実験では、ラット聴覚皮質の局所電場電位(Local Field Potential; LFP)を、0.4 mm単位という高い空間分解能を持つ多点電極で計測し、VNSが神経活動の同期に与える急性的影響を解析した。実験では、健常状態とてんかんモデル発作状態の二つの状態に分けて、神経活動の同期を解析し、脳の状態に依存したVNSの効果調べた。

### 2. 実験方法

#### 2.1 生理実験

96個の計測点を持つ多点電極を用いて、麻酔下のラット聴覚皮質第4層のLFPを同時計測した(図1(a))。

本実験で用いた迷走神経刺激装置は、ジェネレータとらせん電極から成る。計測一週間前にジェネレータを背側の皮下に埋植し(図1(b)(i))、らせん電極を左迷走神経に留置した(図1(b)(ii))。VNSの刺激電流は0.25 mAから2.0 mA、刺激頻度は5 Hzから30 Hzとした。健常なラットでVNSの効果調べた後、カイン酸n水和物(Kainic acid) 3 mgを腹腔注射し、人工的にてんかん性異常脳波、すなわち、発作状態を誘発した。注射後、約30分後にVNSを30秒間与え、発作状態でのVNSの効果調べた。

#### 2.2 同期度の解析

LFPの解析にあたって、同期度の指標を示す位相同期度(Phase Locking Value; PLV)を導出した。まず、計測信号にバンドパスフィルタ、ヒルベルト変換を順次施し、各時刻の瞬時位相を求めた。2計測点間(ch1, ch2)の瞬時位相の位相差を $\Delta\Phi = (\Phi_{ch1} - \Phi_{ch2})$ 、時間長を $T$ とし、PLVは式(1)で定義した。

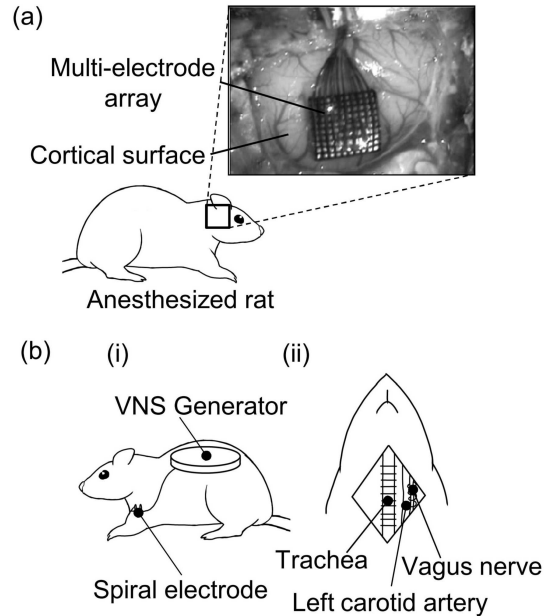


Fig.1. Animal preparation

(a) Cortical mapping of neural activities using multi-electrode array. (b) Implantation of VNS device. (i) The generator implanted subcutaneously on the dorsal side of rats. (ii) The spiral electrode wrapped around the left vagus nerve.

$$PLV(ch1, ch2) = \left| \frac{1}{T} \sum_t e^{i(\Phi_{ch1} - \Phi_{ch2})} \right| \quad (1)$$

上記 PLV を聴覚皮質内の計測点の全組み合わせで求めた。なお、計測点の全組み合わせ数は、聴覚皮質内の計測点数を  $N$  とすると、 $N \times (N - 1) / 2$  となる。これらの PLV の平均値、 $PLV_{mean}$  を神経活動全体の同期の指標として用いた。VNS 直前 (PreVNS) と VNS 直後 (PostVNS) の各 25 秒間で  $PLV_{mean}$  を計算した。ただし、紡錘波と判断した時間帯は PLV の計算に含めなかった。なお、PLV の計算は次の 7 種類の帯域で行った:  $\delta$  波, 1~4 Hz;  $\theta$  波, 4~8 Hz;  $\alpha$  波, 8~13 Hz; Low- $\beta$  波, 13~21 Hz; High- $\beta$  波, 21~30 Hz; Low- $\gamma$  波, 30~45 Hz; High- $\gamma$  波, 55~80 Hz。

### 3. 実験結果とその検討

図 2 (a) に、1.0 mA, 10 Hz の条件で VNS を与えた例を示す。健常なラットでは、VNS の直後で PLV が上昇する傾向を示した。この PLV の上昇傾向は、図 2 (b) に示すように、すべての帯域で認められ ( $n = 6$ )、特に High- $\gamma$  帯域においては有意に上昇した。一方、発作状態では、PLV が減少する傾向にあった。

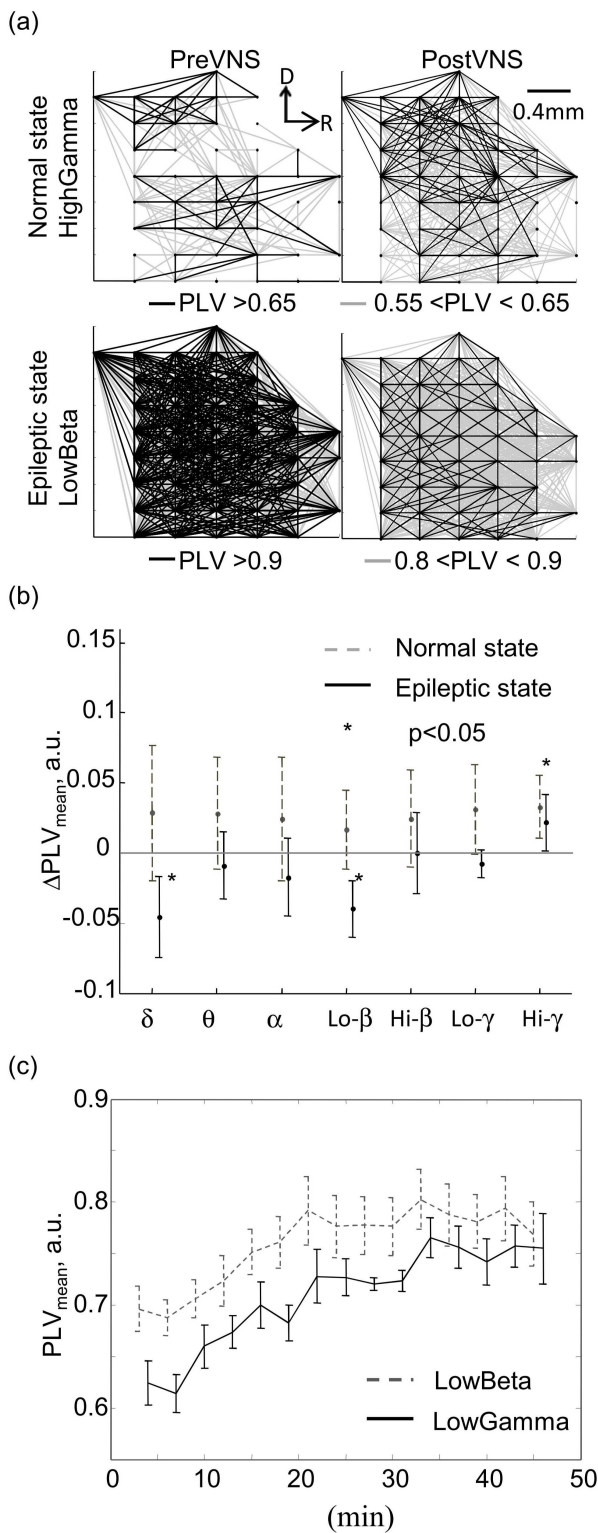


Fig.2. VNS-induced modulation of neural activities (a) PLV among auditory cortex before and after VNS. Each dot shows a channel of electrode. Lines show PLVs in certain ranges. (b) Band specific  $\Delta PLV_{mean}$  induced by VNS in normal state (gray dotted line) and epileptic state (black solid line). Asterisks indicate  $\Delta PLV_{mean}$  is significantly higher than zero (one-sided t-test): \*:  $p < 0.05$ ; (c) Time course of  $PLV_{mean}$  in Low  $\beta$  (gray dotted line) and Low  $\gamma$  (black solid line) band after administration of kainic acid.

発作状態での PLV の減少は、特に、 $\delta$ , Low- $\beta$ 帯域で有意に認められた (図 2 (b)). また、健常状態における  $\Delta PLV_{mean}$  と発作状態における  $\Delta PLV_{mean}$  では、 $\delta$ , Low- $\beta$ , Low- $\gamma$ 帯域で有意な差が見られた ( $p < 0.05$ ; 2 標本 t 検定). なお、カイニン酸の投与後、ラット聴覚皮質における PLV は、図 2(c)のように漸増傾向を示した. VNS による、発作状態の PLV の減少作用は、この上昇傾向を上回った.

健常ラットにおける VNS の同期化作用は、VNS が認知機能に好影響を与えていることを示唆している. 一方、てんかん発作状態では脳の活動が過剰に同期する. この発作状態における VNS の脱同期化作用は、てんかん発作の抑制を示唆している. 一般的に、高い周波数帯域の同期は局所的な情報処理を反映している. 一方、低い周波数帯域の同期は、異種感覚統合や注意のように、様々な領野にまたがる広域的な情報の統合を担うと考えられている [4,5]. したがって、健常時の VNS による High- $\gamma$ 帯域の同期は、局所的な情報処理の充進を促し、てんかん発作状態の  $\delta$ , Low- $\beta$ 帯域の脱同期は、領野間の相互作用を抑制することで、発作を抑える効果を反映していると考えられる. このように、VNS の効果が健常時と発作状態で異なることから、VNS が同期の恒常性を保つ作用を有することが示唆される.

#### 4. 結論

本研究では、ラット聴覚皮質における LFP を計測し、VNS が LFP の同期度に与える影響を解析した. また、その影響が、カイニン酸投入前後でどのように変わるかを調べた. その結果、VNS は脳活動の同期度が低い健常状態では同期を促し、同期度が高いてんかん発作状態では脱同期を促すことがわかった. このことから、VNS は脳活動の恒常性を保つ機能を担っていることが示唆される.

#### 参考文献

- [1] Morris, G. L., 3<sup>rd</sup> and W. Mueller: "Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy", *Neurology*, Vol.53, (1999), pp.1731-1735.
- [2] A. Zagon, AA. Kemeny: "Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanisms behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy?", *Epilepsia*, Vol.41, (2000), pp.1382-1389.
- [3] E. Hammond, B. Uthmann, S. Reid, and B. Wilder: "Electrophysiological studies cervical vagus nerve stimulation in humans: I EEG effects", *Epilepsia*, Vol.33, (1992), pp.1013-1020.
- [4] C. E. Schroeder and P. Lakatos: "Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection", *Trends in Neurosciences*, Vol.32, (2009), pp.9-18
- [5] X. J. Wang: "Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition", *Physiological Reviews*, Vol.90, (2010), pp. 1195-1268