

# 迷走神経刺激による知覚情報処理の変化

日露 理英、高橋 宏知講師

Keywords: vagus nerve stimulation, thalamus, auditory cortex, frequency response area, stimulus-specific adaptation

## 1. 序論

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation; VNS) では、体内植込み式の装置で迷走神経を刺激し、てんかん発作を抑制する<sup>[1]</sup>。近年、VNSにより、患者の記憶・認知機能が向上する可能性が指摘されている<sup>[2]</sup>。こうした脳の高次機能向上には、感覚刺激に対する知覚情報処理の変化が関わると考えられる。しかしながら、VNSが、知覚情報処理に及ぼす影響は、神経活動レベルではほとんど明らかになっていない<sup>[3]</sup>。

知覚情報処理には、視床と大脳皮質から構成される神経回路が深く関与している。皮質は6層構造を有しており、入力層(4層; L4)で視床からの入力を受ける。さらに皮質内において、フィードフォワード入力を担う層と、フィードバック出力を担う層が存在する<sup>[4]</sup>。従って、VNSが知覚情報処理に及ぼす影響を知るためには、視床と皮質各層の神経活動を調べる必要がある。

本研究の目的は、VNSが知覚情報処理に及ぼす影響を調べることである。具体的には、ラットの聴覚系を対象として、視床(内側膝状体; MGB)と聴皮質の各層から神経活動を多点同時計測し、神経細胞の受容野、誘発反応の振幅、繰り返される音刺激への順応の強さを定量化し、VNS前後で比較する。

## 2. 方法

8匹のオスのウィスター系ラット(11-13週齢, 270-330 g)を使用した。なお、全ての動物実験は、「東京大学動物実験マニュアル」に則って行った。初めに、VNS装置(Cyberonics, Texas, VNS Therapy system model 103, 図1(a))を、ラットの迷走神経に埋植した。埋植から一週間以上後に、神経活動を計測した。イソフルラン麻酔下のラットの右聴皮質を露出し、刺入電極アレイを設置した(図1(b))<sup>[5]</sup>。同電極アレイは3柄から成り、各柄は視床用に15点、聴皮質用に17点の計測点を有する。同電極アレイを、一次聴覚野の表面に対して垂直に4.5-5.125 mm刺入して、視床と聴皮質から、局所電場電位(local field potential; LFP)と活動電位(multi-unit activity; MUA)を多点同時計測した。

初めに、各計測点の受容野を調べるため、18種類の周波数(1.6-64 kHz)と7種類の音圧(20-80 dB SPL)を有する純音をランダムに20回ずつ提示し、MUAを計測した。次に、誘発反応の振幅と繰り返される音刺激への順応の強さを調べるため、周波数と発生確率が異なる2つの純音(5 vs. 8 kHz, 10 vs. 16 kHz, 20 vs. 32 kHz)を500 msごとに提示した(オドボール課題)。具体的には、高発生確率の標準刺激(standard stimulus;  $p = 0.9$ )と、低発生確率の逸脱刺激(deviant stimulus;  $p = 0.1$ )をランダムに提示した。逸脱刺激を100回提示した後、標準刺激と逸脱刺激を入れ替えて2回目の計測を行った。

以上の音刺激を提示した後、VNS装置で迷走神経を

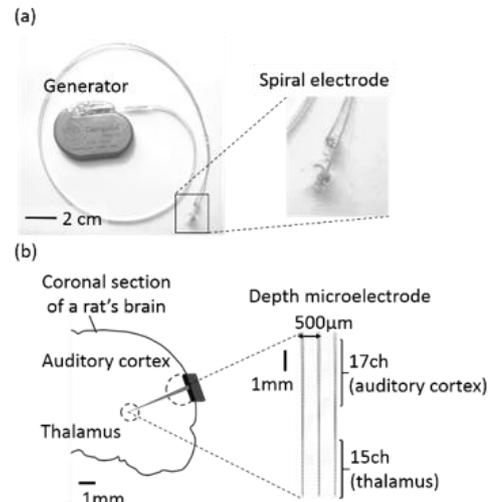


Fig. 1 Experimental system  
(a) VNS device. (b) Depth electrode array.

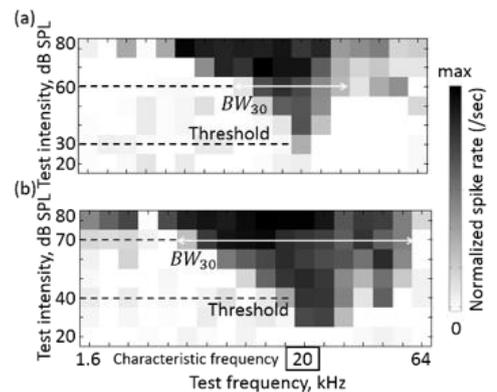


Fig. 2 Representative frequency response area.  
(a) Off-VNS condition. (b) On-VNS condition.

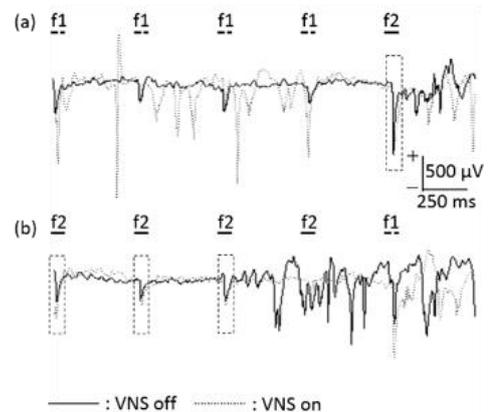


Fig. 3 Representative oddball responses.  
(a) Upward. (b) Downward.

刺激しながら、同じ音刺激に対する神経活動を再度計測した。なお、VNS刺激のパルス幅は130  $\mu$ s、電流値は0.5 mA、刺激周波数は10 Hz、1回の刺激時間は30秒、休止時間は5分とした。

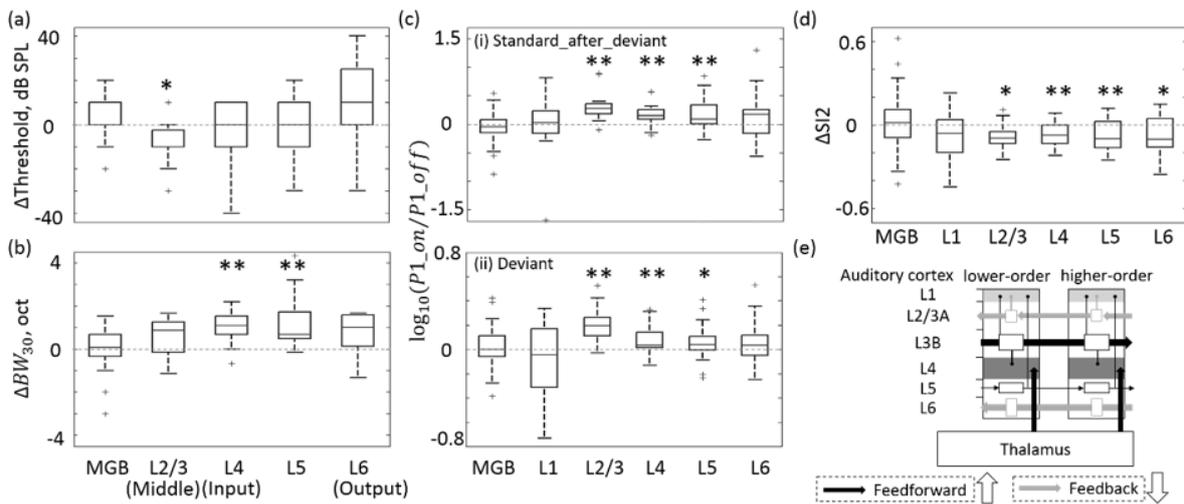


Fig. 4 VNS affects auditory neural activities in cortex.

- (a) Variations in threshold. (b) Variations in band width. (c) Variations in P1 amplitude. (d) Variations in SSA index (SI).  
 (e) Schematic representation of feedforward and feedback pathways affected by VNS.

### 3. 結果・考察

それぞれの周波数と音圧の組み合わせに対する MUA の発生頻度から、各計測点の受容野を得た (図 2). VNS 中は、受容野、すなわち MUA を十分に発生させる周波数-音圧領域が広がっていることが分かる. 最も低い音圧で MUA を発生させた周波数を特徴周波数 (characteristic frequency; CF) とし、CF の反応閾値および、閾値から 30 dB 大きい音圧での受容野のバンド幅を、それぞれ定量化した.

図 3 に、オドボール課題に対する、聴皮質の LFP の例を示す. VNS 中には、誘発反応の振幅が大きくなり、特に、高い周波数の音 ( $f_2$ ) を標準刺激として提示した際の振幅が顕著に大きくなったことから、順応の度合いは弱まった可能性が高い. このことを調べるため、 $f_2 \pm 1/3$  オクターブ以内の周波数を CF にもつ計測点において、標準・逸脱反応の振幅 ( $s(f_2)$ ,  $d(f_2)$ ) と、順応の強さ (stimulus-specific adaptation index (SI)) を定量化した. なお、SI は以下の式で定義される.

$$SI = (d(f_2) - s(f_2)) / (d(f_2) + s(f_2))$$

図 4 (a) (b) に、受容野の反応閾値とバンド幅の、VNS 前後の変化を示す. VNS 中には、聴皮質 2/3 層の反応閾値が下がり、4 層と 5 層のバンド幅が広がった (ウィルコクソンの符号付順位和検定,  $p < 0.05$ ). また、他の部位に比べ、皮質 6 層では、反応閾値が上がる傾向にあった. 一方、視床の受容野は変化しなかった.

図 4 (c) (d) に、オドボール課題における、標準・逸脱反応の振幅と SI の、VNS 前後の変化を示す. VNS 中には、聴皮質 2/3 層、4 層、5 層において、標準反応と逸脱反応の振幅が有意に増加した (ウィルコクソンの符号付順位和検定,  $p < 0.05$ ). また、VNS 中には、これらの層と 6 層において、SI が小さくなった (ウィルコクソンの符号付順位和検定,  $p < 0.05$ ). 以上の結果は、これらの層で、繰り返される音刺激への順応が弱まったことを示唆する. 一方、視床と皮質 1 層では、誘発反応の振幅も、順応の強さも変化しなかった.

VNS により、皮質 2-5 層の神経細胞の受容野が広がった. 学習中にも受容野が広がる<sup>16)</sup>ことが見られることから、VNS がこれらの層における学習を促進させる

可能性がある. VNS 中、皮質内におけるフィードフォワード入力を担う層の受容野が広がり、フィードバック出力を担う層の反応閾値が上がった. また、視床では受容野は変化しなかった. 従って、VNS は、フィードフォワード経路を活性化させ、フィードバック経路を非活性化させると考えられる (図 4 (e)). フィードフォワード経路の活性化により、皮質各層で、オドボール課題における応答の再現性が高まった可能性がある.

### 4. 結論

本研究は、VNS が知覚情報処理に及ぼす影響を調べるため、視床と大脳皮質各層の神経活動を多点同時計測した. その結果、VNS により、皮質 2-5 層の神経細胞の受容野が広がり、6 層の反応閾値が上がり、2-6 層の誘発反応が強まり、順応が弱まった. 一方、視床では、いずれも変化しなかった. これらの結果は、VNS が、視床-皮質系におけるフィードフォワード経路を活性化させ、知覚情報処理を高めることを示唆する.

### 参考文献

- [1] 川合 謙介, “てんかんに対する迷走神経刺激療法”, *Brain and Nerve*, Vol.63, (2011), pp.331-346.
- [2] K. Clark, et al., “Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects”, *Nat Neurosci*, Vol.2, (1999), pp.94-98.
- [3] D. Borghetti, et al., “Mismatch negativity analysis in drug-resistant epileptic patients implanted with vagus nerve stimulator”, *Brain Research Bulletin*, Vol.73, (2007), pp.81-85.
- [4] N. Markov, et al., “Cortical high-density counterstream architectures”, *Science*, Vol.342, (2013).
- [5] 高橋 和佐ら, “ラットの聴皮質と視床における 3 次元多点同時計測システムの開発”, *電気論 C*, Vol.134, (2014), pp.1064-1070.
- [6] Takahashi H, et al., “Learning-stage-dependent, field-specific, map plasticity in the rat auditory cortex during appetitive operant conditioning”, *Neuroscience*, Vol.199, (2011), pp.243-258.