

レポート可能な聴知覚に対する視床電気刺激の影響

阿部 泰己 , 高橋 宏知

Rat, Thalamus, Electrical Stimulation, Auditory Cortex, Behavior

1. 研究背景・目的

我々の知覚は、末梢の感覚器官に起因する電気的な信号が、中枢の感覚野に伝播することで生じると考えられている。このため、末梢における信号生成や伝達に障害を抱えていても、外部から電気刺激を印加することで、人工的に知覚を生成できる。例えば、人工内耳や聴性脳幹インプラントは、末梢や伝達経路初期の神経をターゲットとして、聴覚を補綴する。より中枢における伝達障害に対しては、中脳や視床といった中枢を対象としたアプローチが求められているが、知覚補綴効果や副作用が明確になっていないのが現状である [1, 2]。

こうしたことから本研究は、動物モデルを用いて、中枢刺激による知覚補綴効果の基礎的検討を行う。具体的には、ラットの視床に対する電気刺激が、聴知覚を生成あるいは向上させるかを調べるため、第一に、行動実験で、電気刺激や、音と電気同時刺激に対して、聴知覚の有無をラットに報告させた。第二に、視床への電気刺激が中枢でどのような影響を与えるかを調べるため、聴覚野の神経活動を計測し、聴覚野内の空間分布を調べた。

2. 手法

2.1. 聴知覚のレバー報告実験

視床への電気刺激が知覚を生成あるいは向上させるかを調べるため、以下の試行に対して視床に電極を埋植したラットのレバー引き行動を調べた (Fig. 1)。音刺激条件では、4kHzの純音 (40, 50, 60 dB SPL) を 50 ms 提示した。電気刺激条件では、最も強い電気刺激 (電流強度 40 μ A, 印加回数 50 回, パルス持続時間 1000 μ s) を 500 ms 提示した。同時刺激条件では、表 1 に示す電気刺激のいずれか (500 ms) と音刺激を 50 ms を同時に提示した。また無刺激条件ではなにも提示しなかった。

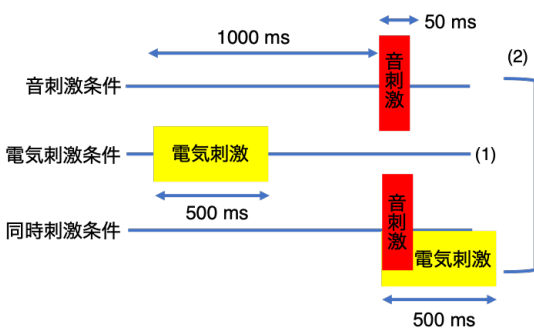


Fig. 1: 実験プロトコル

第一に、視床刺激で知覚が生成されるかを調べるため、無刺激区間と、電気刺激条件の刺激後 1 秒間におけるレバー引き時刻を記録して、100 ms ごとのレバー引き確率の分布を比較した (Fig.1 (1))。第二に、視床刺激で音への知覚が変化するかを調べるため、音刺激条件と同時刺激条件について、音刺激提示後 1000 ms にラットがレバーを引いた確率を二項検定で比較した (Fig.1 (2))。

Table 1: 実験パラメータ

	電流強度, μ A	刺激回数, 回	パルス持続時間 μ s
強度-1	10	50	500
強度-2	20		
強度-3 (基本)	40		
回数-1	40	10	500
回数-2 (基本)		50	
回数-3		100	
持続時間-1	40	50	100
持続時間-2 (基本)			500
持続時間-3 (電気刺激条件)			1000

2.2. 聴覚野の神経活動計測

行動実験終了後、イソフルラン麻酔下で大脳皮質を露出し、64 点の表面電極アレイを聴覚野に設置して、(i) 電気刺激のみ (Table 1, 強度-1, 強度-3 (基本)), (ii) 音刺激のみ (4 kHz, 60 dB SPL), (iii) 音刺激と基本パラメータの電気刺激を用いた同時刺激に対する誘発電位を多点計測した。計測した誘発電位は、電気刺激によるアーチファクトを除くために 40 Hz のローパスフィルタをかけたのち、50 試行の加算平均波形を各計測点で求めた。

3. 結果

3.1. 視床刺激による知覚の生成

電気刺激条件でのラットのレバー引き確率分布について示す。無刺激条件下では計測時間内でほぼ一様にレバーを引いたが、電気刺激条件下では有意に異なる分布が得られた (Kolmogorov-Smirnov 検定 $p < 0.05$) (Fig. 1)。

また、この個体において電流強度を 10 μ A にした時にレバーを引く確率が有意に減少し、1000 μ s の刺激で引く確率が有意に向上した (Fig. 2)。特に、300–500 ms 付近での報告が高頻度であったことから、電気的な刺激が何らかの知覚を生んだ可能性が高く、行動レベルで報告可能なものであることが示唆される。

3.2. 視床刺激による知覚の変化

視床刺激による聴知覚の変化を調べるため、音刺激のみの試行 (音刺激条件) と、音刺激と同時に電気刺激を印加した試行 (同時刺激条件) で、音刺激後 100–1000 ms にラットがレバーを引いた確率を比較した。その結果、基本パラメータの電気刺激 (Table. 1) を用いた同時刺激条件において、音刺激条件よりもレバー引き確率が向上した (二項検定, $p < 0.05$) (Fig. 2)。同様に、基本パラメータよりもパルス持続時間が長い (1000 μ s) 同時刺激条件においても、レバー引き確率が向上した。一方、基本パラメータよりも電流強度が弱い (10 μ A) 同時刺激条件では、レバー引き確率が低下した。

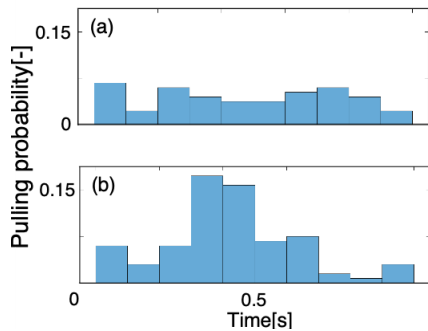


Fig. 2: 視床刺激による知覚の生成

(a) 無刺激条件における仮想刺激または(b) 電気刺激条件における刺激印加開始から1秒間における、レバー引き確率。電気刺激後300–500 msにおいて、高いレバー引き確率を示した。また、2つの分布は有意に異なった (Kolmogorov-Smirnov 検定, $p < 0.05$)

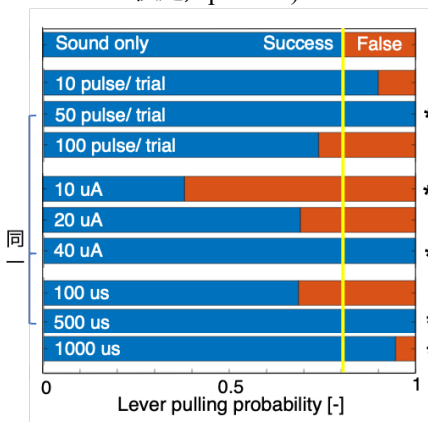


Fig. 3: 音刺激と同時に与えた電気刺激が知覚に及ぼす変化各条件での、レバー引き確率を示す。基本のパラメータは再掲した。

3.3. 視床刺激による聴覚野の神経活動の変化

図3(a)に、基本パラメータの電気刺激後の聴覚野の神経活動を示す。刺激開始から200 ms間における最大電位の空間分布では、一次聴覚野近傍における電位の上昇が認められた (Fig. 3 (b)). 一方、弱い刺激 (電流強度 $10 \mu\text{A}$) ではそのような傾向は認められなかった (Fig. 3 (c)).

図4(a)に、60 dBの音刺激条件と、基本パラメータの電気刺激との同時刺激条件における、聴覚野の神経活動と、それらの差分を示す。音刺激後20 ms程度で聴性誘発電位が発生したのに対し、同時刺激では、刺激後100 ms以降にも電位ピークが認められた。このピーク (刺激後100–120 ms) の空間分布も、一次聴覚野に局限していた (Fig. 4 (b)).

4. 考察

行動実験では、電気刺激に対してラットがレバー引き行動を示した (Fig. 2)。ラットが事前に、音刺激に対する聴覚を報告するよう訓練されていたこと、また、電気刺激により一次聴覚野付近に局限して電位の上昇が発生したこと (Fig. 4) から、視床への電気刺激が聴覚を生成した可能性が高いと考えた。音刺激と同時に電気刺激を印加すると、電気刺激パラメータに依存して、聴覚が向上あるいは低下した。

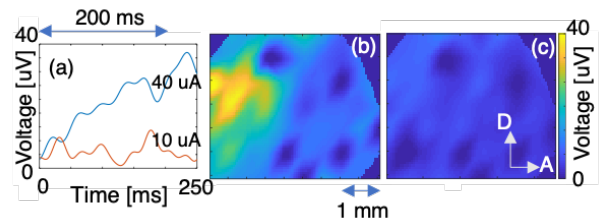


Fig. 3: (a)ある電極から計測される電気刺激後の神経活動。(b)40 uA, 50回, 500 usの電気刺激を与えたときの聴覚野の反応。(c)10 uA, 50回, 500 usの電気刺激への反応。

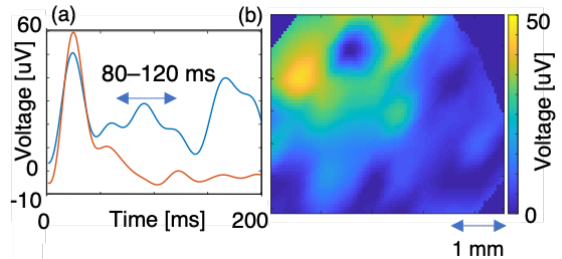


Fig. 4 (a)60 dBの音刺激に対する聴覚野の電位。赤が音刺激のみ、青が同時刺激をしたときのもの。(b)80–120 ms内でのその最大電位差の空間分布

聴覚が向上した同時刺激では、音に対する誘発電位 (20 ms) よりも遅い時間帯に、一次聴覚野で電位が変化することから、一次聴覚野の電位変化と、聴覚が関係していることが示唆された。

一方、レバー引き確率が低下した電気刺激パラメータでは、閾値以下の刺激を受けた視床が、ゲーティング機能により、音刺激による末梢からの神経伝達を抑制したと考えられる [3]。

5. 結論

本研究は、モデル動物としてラットを用いた視床への電気刺激による知覚補綴について行動・電気生理実験で検討した。

第一に、行動実験では聴覚を報告するよう訓練したラットが、電気刺激を報告できることを示した。第二に、電気刺激電気刺激強度が大きい時には、電気刺激が聴覚を向上させたが、刺激強度が小さいときには聴覚を阻害した。第三に、電気生理実験では、視床の電気刺激が、単体でも音との同時刺激でも、一次聴覚野近傍を賦活することを示した。

これらの結果は、視床の電気刺激は刺激強度により知覚へ及ぼす影響が大きく異なることを示唆する。

参考文献

- [1] Atencio, Craig A., et al. "Primary auditory cortical responses to electrical stimulation of the thalamus." *J. Neurophysiol.* 111.5 (2014): 1077-1087.
- [2] Pudenz, Robert H. "Neural stimulation: clinical and laboratory experiences." *Surg. Neurol.* 39.3 (1993): 235-242.
- [3] Krause, Michael, William E. Hoffmann, and Mihály Hajós. "Auditory sensory gating in hippocampus and reticular thalamic neurons in anesthetized rats." *Biol. Psychiatry* 53.3 (2003): 244-253.