

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650252

研究課題名(和文) 知覚情報処理時のサブネットワーク構造に注目した神経修飾物質の機能解明

研究課題名(英文) Effects of neuromodulator on sub-network structure during perceptual computation

研究代表者

高橋 宏知 (Takahashi, Hirokazu)

東京大学・先端科学技術研究センター・講師

研究者番号：90361518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：感覚皮質の神経活動において、神経修飾物質が、情報処理の機能集団の形成と安定性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。特に、迷走神経刺激(Vagus Nerve Stimulation; VNS)は、セロトニン系やノルアドレナリン系を介して、大脳皮質の神経活動に広範な調整作用を及ぼすことに着目し、VNSが聴覚皮質の神経活動に及ぼす影響を精査した。その結果、VNSにより、自発活動では局所的な同期が脳の状態に応じて変化すること、音刺激による誘発活動では反応選択性や時間分解能が変化し得ることを示した。

研究成果の概要(英文)：The objective of the present work was to elucidate how neuromodulator affected for mation and/or stability of functional assembly of neural population in the sensory cortex. In particular, we investigated VNS-induced modulation of neural activities in the auditory cortex because VNS activates serotonergic and noradrenergic systems that globally affect the cerebral cortex. Consequently, we demonstrated that VNS modulates the local synchrony of spontaneous cortical activities in a state-dependent manner and that VNS alters the selectivity and time resolution of auditory evoked responses.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学

キーワード：聴覚 大脳皮質 脳 同期 神経修飾物質

1. 研究開始当初の背景

セロトニンやアセチルコリンなどの神経修飾物質は、脳の情報処理にグローバルな影響を与える。例えば、覚醒状態はこれらの物質のバランスに依存する。また、うつ病、双極性障害、統合失調症などの感情障害の研究でも、神経修飾物質の役割が注目されている。さらに、知覚も、これらの物質の影響を受けている。例えば、最近の研究によると、「ルビンの壺」のように、視覚や聴覚刺激に対する見え方や聞こえ方が、自発的に切り替わる知覚交替現象において、知覚の安定性は、ドーパミンやセロトニンに関わる遺伝子型に依存している。しかし、神経修飾物質の機能、特に神経修飾物質が知覚情報処理に与える影響は未だ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、ラットの聴覚皮質の神経活動において、神経修飾物質が、情報処理の機能集団の形成と安定性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。特に、迷走神経刺激 (Vagus Nerve Stimulation; VNS) は、セロトニン系やノルアドレナリン系を介して、大脳皮質の神経活動に広範な調整作用を及ぼすと考えられている。そこで本研究では、VNS が聴覚皮質の神経活動に及ぼす影響を精査した。

3. 研究の方法

成体オス Wistar ラット (270 - 330g) に対し、1.5% イソフルラン麻酔下に迷走神経刺激装置 (Cyberonics, Houston, TX, USA) の植込手術を行った。後頸部を切開し、背部皮下組織を広範に剥離して刺激発生装置を背部皮下に埋設した。左前頸部の切開より左迷走神経を露出してらせん型刺激電極を留置し、刺激発生装置と接続した (図 1)。

神経活動の計測では、聴覚皮質の神経反応の局所的な同期と聴覚皮質・視床でのマルチユニット活動を調べた。

局所的な同期を調べるために、4 mm 角に 10 × 10 の計測点を持つ微小電極アレイを用いて、ラット聴覚皮質第 4 層における局所電場電位 (LFP) を計測し、VNS が LFP の局所的な同期に与える影響を調べた。電極間の同期度の指標として、位相同期度 (phase-locking value; PLV) を用いた。任意の二つの電極から得られた LFP にバンドパスフィルタ、ヒルベルト変換をかけ、瞬時位相 (ϕ) を算出し、両電極間の瞬時位相の差を $\Delta\phi = (\phi_{ch1} - \phi_{ch2})$ 、計測時間を T とすると、

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

で与えられる。PLV は周波数帯域ごとに算出した (delta, 1 - 4 Hz; theta, 4 - 8 Hz; alpha, 8 - 13 Hz; low-beta, 13 - 21 Hz; high-beta, 21 - 30 Hz; low-gamma, 30 - 45 Hz; high-gamma, 55 - 80 Hz)。PLV は聴覚野

における全ての電極間の組み合わせについて算出し、それらの平均値を算出した。

視床と聴覚皮質のマルチユニット活動を調べるために、視床と聴覚皮質にそれぞれ、45 点と 51 点の計測点を有する電極アレイを脳に刺入し、両領域で同時計測した。

4. 研究成果

(1) 自発活動に対する影響

まず、VNS が、聴覚皮質の安静時の神経活動パターンに与える影響を調べた。その結果、VNS は LFP のパワーを増大させることなく、LFP の局所的な同期を増加させることがわかった (図 2 上)。位相の上昇は、gamma 帯域では、聴覚皮質内で聴覚皮質内外よりも高くなり、逆に、alpha 帯域や low-beta 帯域では、聴覚皮質内外で高くなった。これらの結果は、VNS が、大脳皮質の局所的な情報処理にも、

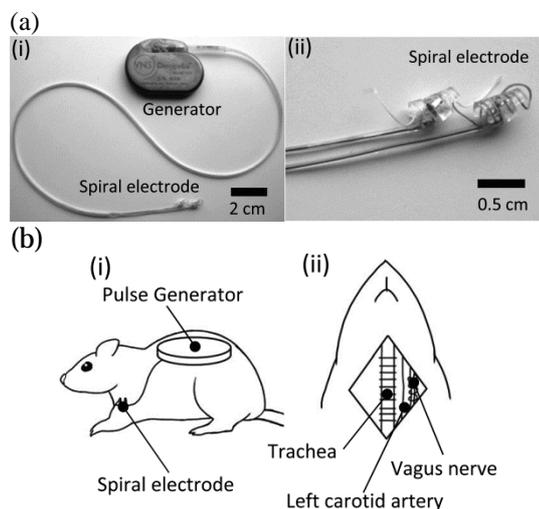


図 1 実験系の概要。(a) VNS 装置。(b) 埋植術の概念図。

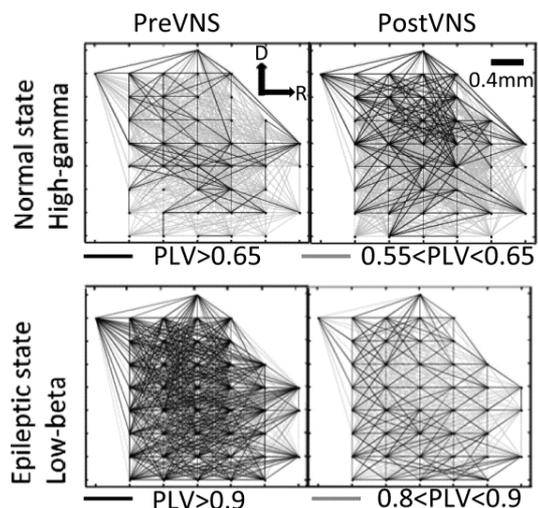


図 2 VNS による聴覚皮質の位相同期パターンの変化。上図は健常状態の high-gamma 帯域の同期化。下図はてんかん発作状態の low-beta 帯域の脱同期化。

広域な情報処理にも影響を及ぼしていることを示唆する。

正常な脳状態では、VNS は、脳活動の同期度が低い健常状態では同期を促した。しかし逆に、カイニン酸の投与によりてんかん発作状態を誘導し、脳活動の同期度を異常に増大させておくと、VNS は脱同期を促すことがわかった（図2下）。このような脱同期は帯域特異的で、delta 帯域と low-beta 帯域において認められた（図3）。また、健常状態における同期は、高い周波数帯域において、計測点間の距離が 1.6 mm 程度の時に最大となった。一方、発作状態における脱同期化作用は、低い周波数帯域において、計測点間の距離に伴い大きくなり、3 mm 以上の電極間距離においても認められた。

このことから、健常状態の VNS は、領野内の局所的な同期を促し、情報処理能力を向上させる効果を有することが示唆される。一方、発作状態の VNS は、領野間の広域的な脱同期を促し、発作の伝播を抑制していることが示唆される。したがって、VNS には、状態依存的に脳の状態を調整し、恒常性を維持する作用があると考えられる。

位相同期が示す皮質活動の役割は周波数帯域によって異なる。低周波帯域の同期は広域的な情報処理を反映しており、高周波帯域の同期は局所的な情報処理を反映している。特に、gamma 帯域の同期は GABA(アミノ酪酸)作動性の抑制性介在ニューロンの活動を反映しており、low-gamma 帯域は興奮-抑制ニューロンの相互作用を、high- 帯域は抑制-抑制ニューロンの相互作用を反映していると考えられている。てんかんによって記憶機能をはじめとした認知機能低下が起こるが、VNS により記憶機能が改善したという報告がある。本実験では、VNS は健常状態、てんかん状態のいずれにおいても high-gamma 帯域の同期度を上昇させたが、これは VNS が大脳皮質局所の情報処理を活性化させることで、てんかんによって低下した記憶機能を改善させているということを示唆している。さらに、GABA 作動性ニューロンの活性化はてんかん発作終末時に起こるとされるが、本実験では、てんかん状態において high-gamma 帯域の同期度は上昇傾向を示しており、VNS が GABA 作動性ニューロンを活性化させることでてんかん発作を抑制している可能性とも合致する。

高周波帯域における同期度の上昇とは対照的に、てんかん状態では VNS は delta 帯域と low-beta 帯域にて同期度を低下させた。Beta 帯域の同期度上昇は高次脳領域からのトップダウン入力に関係していると考えられており、広域的な情報処理に重要な役割を果たしていると考えられる。今回の実験では、beta 帯域の同期度の低下がみられ、3 mm 以上の電極間距離においてもみられた。このことは、VNS がてんかん状態においては広域的な領域間の脱同期を促すことでてんかん発

作の伝播を防止している可能性を示唆していると考えられる。

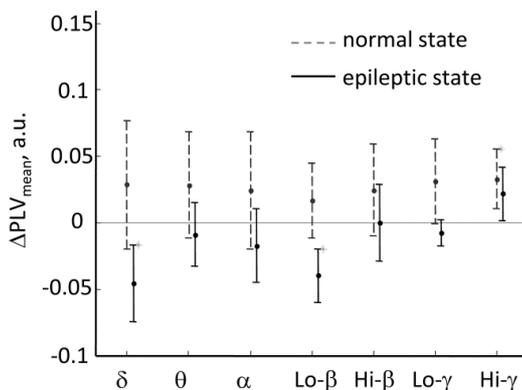


図3 VNS による位相同期の変化

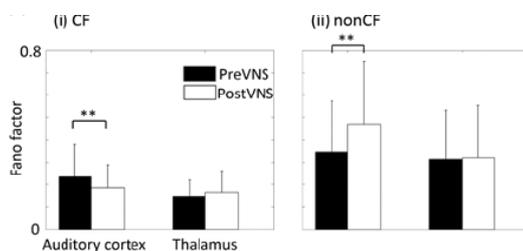


図4 VNS によるファノ因子の変化

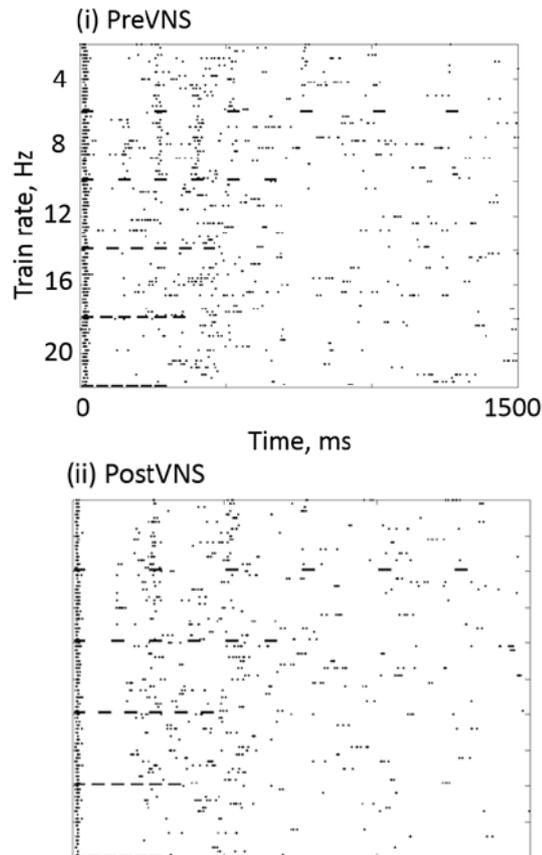


図5 VNS による神経活動の時間分解能の変化。4~20 Hz の繰り返しクリック音に対する反応の例。

(2) 誘発反応に対する影響

音誘発反応の再現性と時間分解能に対して VNS が与える影響を調べた。まず、各計測点において、神経活動が最も選択的に生じる周波数(特徴周波数)を同定した。次に、様々な周波数・音圧の純音刺激に対する神経活動の再現性として、ファノ因子を調べたところ、VNS により、聴皮質では、音の周波数に対する再現性が、特徴周波数の音に対して増大したが、特徴周波数から離れた音では減少した(図4)。一方、視床では、音の音圧に対する再現性が、ほぼ全ての音圧で減少した。また、クリック音系列に対する誘発反応を用いて神経活動の時間分解能を調べたところ(図5)、VNS により、聴皮質では時間分解能が下がったが、視床では変化しなかった。

これらの結果から、神経修飾物質が、安静時の感覚皮質の神経活動パターンだけでなく、外部刺激に対する誘発反応も変化しうることを示した。VNS と特定の刺激頻度の音系列を長期的に組み合わせると、低い音刺激頻度では、聴覚皮質の神経活動の時間追従能が減少する一方で、高い音刺激頻度では、時間追従能が増大する。これは、アセチルコリンやノルアドレナリンといった神経修飾因子の供給促進を通じて、特定の刺激頻度を持つ音に対し、特異的に活動を増進させることによると考えられている。本研究で、特定の音刺激頻度と VNS を組み合わせることなく、聴覚皮質で、時間分解能の減少が見られたことは、上述のような機序よりもむしろ、聴覚皮質全体の活動を増進した結果、音刺激に対し神経活動が抑圧してしまったことが背景にある可能性がある。一方、視床では時間分解能が変化しなかった。VNS で誘導される神経修飾因子による、視床への急性的な影響は、少なくとも音系列に対する時間分解能という点では、聴皮質に比べ小さい可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4件)

宇佐美憲一, ..., 高橋宏知: 「迷走神経刺激によるラット大脳皮質活動の同期度の状態依存的な調整」, 電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌 134 (3): pp. 332-337, 2014 (doi: 10.1541/ieejieiss.134.332) (査読有)

狩野竜示, ..., 高橋宏知: 「ラット大脳皮質の局所電場電位における迷走神経刺激による同期度の変化」, 電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌 133 (8): pp. 1493-1500, 2013 (DOI: 10.1541/ieejieiss.133.1493) (査読有)

Takahiro Noda, ..., Hirokazu Takahashi: "Substructure of Functional Network for Auditory Stream Segregation in Auditory Cortex", Electronics and Communications

in Japan 97 (4), pp. 38-48, 2014 (doi: 10.1002/ecj.11524) (査読有)

Kenichi Usami, ..., Hirokazu Takahashi: "Modulation of cortical synchrony by vagus nerve stimulation in adult rats." Proceedings of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: pp. 5348-5351, 2013

[学会発表](計 9件)

高橋宏知, 他, 迷走神経刺激による大脳皮質の局所的な同期の調整, 第27回日本ニューロモデュレーション学会(2013年5月18日, 東京)

日露理英, 他, 迷走神経刺激が聴覚の神経活動パターンに及ぼす影響, 電気学会研究会医用・生体工学研究会(2014年3月21日, 東京)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.brain.rcast.u-tokyo.ac.jp/~takahashi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 宏知 (TAKAHASHI, Hirokazu)

東京大学・

先端科学技術研究センター・講師

研究者番号: 90361518