

Low- γ 波, 30~45 Hz; High- γ 波, 55~80 Hz.

3. 結果

<3-1> 発作状態と健常状態における VNS の影響

図 3(a) に, 1.0 mA, 10 Hz の条件で VNS を与えた例を示す. 図の格子点は, 図 1(a)(i) で示した電極の各計測点を示す. 図 3(a) 中に見られる線は, 2 計測点間の PLV を値域ごとに色分けしたものである. 図より, 健常なラットでは, VNS の直後で PLV が上昇した. 各線で示された PLV を平均化し, PostVNS における PLV_{mean} と PreVNS における PLV_{mean} との差分を取った. これを $\Delta PLV_{mean} (= PLV_{mean} (PostVNS) - PLV_{mean} (PreVNS))$ とした. ΔPLV_{mean} を帯域ごとに図に示したのが図 3(b) である. 健常状態においては, すべての帯域で PLV の上昇が認められ ($n = 6$), High- γ 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 (図 3(a)). このような PLV の減少は, 特に, δ , Low- β 帯域で有意に認められた (図 3(b)). また, 健常状態における ΔPLV_{mean} と発作状態における ΔPLV_{mean} では, δ , Low- β , Low- γ 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 3(c) のように漸増傾向を示した. この傾向は, 高周波の帯域であるほど顕著であった. 以下に θ , Low- β , Low- γ 帯域における, カイニン酸投与 3 分後の PLV 値と, カイニン酸投与 45 分後の PLV_{mean} を示す. θ 帯域—投与 3 分後: 0.73 ± 0.023 , 投与 45 分後: 0.77 ± 0.038 . Low- β 帯域—投与 3 分後: 0.70 ± 0.022 , 投与 45 分後: 0.77 ± 0.031 . Low- γ 帯域—投与 3 分後: 0.62 ± 0.021 , 投与 45 分後: 0.75 ± 0.034 . VNS が, 発作状態の脳に引き起こす PLV の減少作用は, カイニン酸由来の上昇作用を上回った.

<3-2> VNS の距離依存的効果

VNS による同期パターンの変化を詳細に解析するために, 同期パターンがどのように距離に依存するかを調べた. 図 4(a)(i) のように, 任意の 2 つの計測点間の距離 (d) と PLV 値を導出し, 距離ごとに PLV の平均値を求め, 図 4(a)(ii) のように距離と PLV との関係調べた. <3-1> で述べた通り, 同図に示した健常状態では, PLV は VNS によって増加するが, この傾向が, 2 計測点間の距離に依存してどのように変化するかを解析するために, PostVNS と PreVNS における PLV の差分を計算した. その結果, 図 4(b) に示したように, 健常状態における γ 帯域の PLV の増加は, 2 計測点間の距離が 1.6mm 程度の時に最大となった (図 4(b)(vii)). なお, このような ΔPLV の距離依存性は低周波数帯域では明確ではなくなった. 一方, 発作状態では, low- γ 帯域の PLV は, 距離に比例して多く脱同期する傾向を示し, 3.2mm の距離で最も減少した (図 4(b)(vi)). この傾向は, δ 帯域と low- β 帯域でも認められた (図 4(b)(i)(iv)).

4. 考察

本実験では, VNS が即時的に脳活動の同期度を変化させることを示した. また, その変化が, 脳の状態依存的であったことを示した. 健常状態においては, VNS は帯域非依存的に同期度を上昇させ, 特に γ 帯域において, 有意であった. 発作状態において VNS は, δ , low- β 帯域において脱同期を促進した. こうした同期度の変化と VNS の臨床効果との関連性について, 以下に述べる.

同期の機能は, 周波数帯域によって異なる. 低周波の同期は, 領野横断的な情報処理に, 高周波の同期は, 領野内における局所的な情報処理に関わっているとされる [9]. 特に, 健常状態における, high- γ 帯域の同期は局所的な情報処理能力を上げることで, 記憶能力をはじめとした認知機能を向上させている可能性がある.

発作状態において, VNS は帯域全体的に脱同期化する傾向を見せたが, high- γ 帯域においては脱同期化せず, むしろ, 同期化する傾向を示した. この原因として, カイニン酸による脳活動の同期を助長する作用が支配的になったことが考えられる. 図 3(c) で示した通り, カイニン酸を投与すると時間経過と共に PLV は増加するが, その傾向は高周波になるほど顕著である. 発作状態において, VNS の脱同期化作用は high- γ 帯域以外では, カイニン酸による同期化作用を上回ったが, high- γ 帯域においては, カイニン酸の効果が VNS の効果を上回った可能性がある. ただし, high- γ 帯域は, 抑制性ニューロンどうしの相互作用を反映している可能性もある. したがって, VNS は high- γ 帯域の同期を促進することにより, 興奮性ニューロンの過剰興奮を抑制している可能性もある.

発作状態における VNS の δ , low- β 帯域の脱同期化作用は, 3 mm 以上の広い範囲において有効であった (図 4(b)). てんかんが, 脳の広い範囲において同期活動を引き起こすことを考えると, 発作状態における VNS は, 領野間の活動を脱同期化させることによって, 脳の広範囲な同期活動を抑制している可能性がある.

以上より, VNS の臨床効果である, 認知機能向上やてんかん抑制は脳活動の同期変調という観点から, 説明することが可能である.

本研究において, VNS が同期に与える影響は, 状態依存的であった. このことから VNS は, 脳活動の同期度が低い健常状態には同期度を上昇させ, 同期度が高い発作状態では同期度を減少させる事で同期の恒常性を保つ機能を持っていることが示唆される. こうした複雑な効果は, 複数のニューロモジュレーターに由来している可能性がある. 迷走神経の投射経路として, 青斑核, 縫線核, 基底前脳があり, これらはノルアドレナリン, セロトニン, アセチルコリンをそれぞれ放出する [10,11]. これらの物質が複雑な効果の源となっていると考えられる. 今後, 薬理実験により, VNS が皮質活動に影響を及ぼすメカニズムを解明する必要がある.

5. 結論

本研究では、96 点の計測点を持つ多点電極でラット聴覚皮質第 4 層における LFP を計測し、VNS が LFP の同期度に与える即時的影響を解析した。また、その影響が、ラットの状態に依存して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、同期度が高く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 は脳活動の同期度を一定に保つ、すなわち同期の恒常性を保つ機能を担っていることが示唆される。また、健常状態における同期化作用は、2 つの計測点間の距離が 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、2 計測点間の距離に比例して大きくなり、計測点間の距離が 3.2 mm 程度の時に最大となった。このことから、健常状態において、VNS は領野内の局所的な同期を促し、領野内の情報処理能力を高め、認知機能の向上を促進している事が示唆される。また、発作状態においては、領野間の広域的な脱同期を促すことで、てんかん特有の同期的脳活動を抑制していることが示唆される。これらの結果は、VNS の治療的効果と VNS が脳活動に与える影響を結び付ける重要な知見であると考えられる。

本研究は、科研費 (24650252) と厚労科研費障害者対策総合研究事業の助成を受けた。

(2010.)

- (10) T. R. Henry, "Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation," *Neurology*, vol. 59, pp. S3-14 (2002)
- (11) Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P: "Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation", *J Psychiatry Neurosci*, Vol.34, pp.272-280 (2009)

文 献

- (1) Morris, G. L., 3rd 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) K.B. Clark, S.E. Krahl, D.C. Smith, R.A. Jensen: "Post-training unilateral vagal-stimulation enhances retention performance in the rat", *Neurobiology of learning and memory*, Vol.63, pp.213-216, (1995)
- (4) K. Clark, D. Naritoku, D. Smith, R. Browning, & R. Jensen: "Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects", *Nature Neuroscience*, Vol.2, pp.94-98, (1999)
- (5) C. Helmstaedter, C. Hoppe, C. Elger: "Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation", *Epilepsy Research*, Vol.47, pp.37-42, (2001)
- (6) Y. Ben-Ari, R. Cossart: "Kainate, a double agent that generates seizures: two decades of progress", *Trends Neuroscience*, Vol.23, pp.580-587, (2000)
- (7) M. Steriade, D.A. McCormick, and T.J. Sejnowski: "Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain", *Science*, Vol.262, pp.679-685 (1993)
- (8) P. Celka: "Statistical analysis of the phase-locking value", *IEEE Signal Processing Letters*, Vol.14, pp.577-580 (2007)
- (9) X. J. Wang, "Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition," *Physiol Rev*, vol. 90, pp. 1195-268,

