

論文の内容の要旨

論文題目 ラットの聴皮質誘発電位と頭頂部中間潜時反応に関する研究

指導教官 加我 君孝 主任教授

東京大学大学院医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 沈 衛東

(1) 覚醒時の反応と麻酔下の反応の比較

聴皮質は動物の種類によって脳内での位置と厚さが異なる。ヒトやサルでは、シルビウス溝の深い位置にあるため直接記録が難しい。ネコの第一次聴皮質は、脳表面にあり、*suprasylvian sulcus* と *anterior*、*posterior ectosylvian sulcus* によって、その脳表面上での同定が可能である。しかし、ラットの脳は脳溝がほとんどなく、ネコのように肉眼で明確に聴皮質を同定することは困難である。Kellyらは、単一ニューロンの反応より、ラットの第一次聴皮質は新皮質の後外側部に位置すると報告した。同部には脳溝がないため、彼らは、肉眼的な聴皮質の同定は、脳表面の血管走行の図譜を参考にしているが、個体差の存在は否定できない。本研究では彼らの血管走行図譜を参考して4つの半導体ピン電極を脳表面に設置し、そ

の中で最も大きな反応を選んだ。この反応は刺激頻度を増加させると、誘発反応は小さくなり、従来の報告の聴皮質誘発反応と同様の特徴を持っていることが明らかとなった。

ABR および頭頂部中間潜時反応や聴皮質誘発電位のラットの実験では、これまで麻酔下に研究されて来た。覚醒時と麻酔下と比較した報告はネコやモルモットではあるが、ラットではない。本研究の結果、ペントバルビタール、ケタミン麻酔下と覚醒時では頭頂部中間潜時反応の Po, Na, Pa, Nb も聴皮質誘発電位の P1, N2, P2, N3 も振幅については統計学的に有意差のあることが明らかとなった。ラットの覚醒時の頭頂部中間潜時反応 (middle latency response: MLR) および聴皮質誘発電位の波形はネコ、モルモットとほぼ共通していることが示された。しかし、覚醒時の聴皮質誘発電位および頭頂部の MLR と麻酔下の聴皮質誘発電位および頭頂部の MLR の波形は異なることを示した。すなわち聴皮質誘発電位の P1 と頭頂部中間潜時反応の Po は麻酔や音刺激頻度の影響を同時に受けて変化することから、P1 と Po が同一の起源に根ざし、聴皮質に起源がある可能性があることが示唆された。

(2) 片側および両側聴皮質破壊による MLR の変化

中間潜時反応は Geisler が報告して以来、聴皮質の MLR への関与について、ヒトは Graham ら、Kileny ら の MLR の Pa に関与するとの報告や Parving ら、Woods らの MLR の成分に影響がないとする報告や、ネコでは Kaga らの MLR の Pa とするものや Buchwald ら の ABR の wave7 とする報告があり、モルモットでは Kraus らの MLR の成分に影響ない報告があるが、解剖学的起源はまだ明らかと

は言えず、臨床的有用性はまだ確立されているとは言えない。動物実験の報告はほとんどが麻酔下の記録であり、麻酔の影響に關与する考慮が必要で解釈が難しくなる。これまで本研究のようなラットの片側および両側聴皮質の破壊後に覚醒時に記録した報告はない。本実験は半導体レーザーでラットの片側および両側聴皮質破壊実験を行い、ラットの聴皮質破壊前後の聴皮質誘発電位および頭頂部誘発電位を覚醒時に記録し比較検討した。両側聴皮質破壊前後の ABR の潜時と振幅は有意な変化を認めなかった ($p>0.05$)。片側および両側聴皮質破壊前後の MLR の潜時は有意な変化がなかったが、P1N2 および NaPa、PaNb の振幅は有意に減少した ($p<0.05$)。すなわち、ラットの Na—Pa 成分の Na に聴皮質が關与していることが分かった。ネコ、サルの聴皮質破壊の慢性実験およびヒトの両側聴皮質損傷症例では、いずれも長期的な内側膝状体ニューロンの逆行性変性の存在が報告されている。本実験は片側聴皮質破壊後 4 週間、さらに同一のラットで反対側の聴皮質を破壊後 1 週間の合計 5 週間にわたって継時的に MLR を記録した。破壊前後の各波の潜時が変わらず、破壊前と破壊 5 週間後の NaPa の振幅が有意に変化することから、ラットの MLR の Na-Pa 成分に内側膝状体の逆行性変性も關与していることが示唆された。以上よりラット MLR の Po、Na-Pa 成分の起源は主に聴皮質と内側膝状体が關与していることが示唆された。Pa への關与はすくないこともわかった。

(3) 頭部磁気刺激による頭頂部 MLR への影響の有無

聴皮質の機能の臨床的検査として頭部磁気刺激は有望であると考えられている。

1985年 Barkerらにより頭部磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation) を行うと、脳及び脳神経が興奮するが、脳や神経そのものには障害が生じないと報告されて以来、頭部磁気刺激法は各種神経系疾患の診断や治療に応用されているが、安全性について、まだ解明されていない。すなわち、次の三つの副作用についての有無に関してである：1) けいれん発作誘発、2) 聴覚機能への影響、3) 大脳皮質障害の有無。

我々は以上の研究背景のもとに磁気刺激後の蝸牛、脳幹、大脳への影響の有無を調べることにした。すなわち、ラットの頭部に経頭蓋法で最大限の磁気刺激を与え、その前後で ABR と MLR を記録し、磁気刺激の聴皮質に与える影響はラットの ABR、MLR を指標として調べることにした。さらに、脳への影響も組織学的に検討することにした。

本実験では頻度 25 Hz、強度 1.6 テスラ、合計 2010 発の連続パルスという強い刺激を両側聴皮質に与えたにもかかわらず、けいれん発作は誘発されなかった。ABR の P1、P2、P3、P4 の潜時および振幅は個体の変化を認めたが、統計学的に有意差を認めなかった。MLR の Na、Pa、Nb の潜時および振幅変化の有意差を認めなかった。脳組織には光学顕微鏡レベルでは大脳皮質、皮質下、海馬及び小脳、脳幹、延髄について有意な変化を認めなかった。われわれの実験の範囲では少なくとも内耳にも脳にも影響は生じていないものと考えられた。今後、臨床応用への可能性が期待される。