

Physiological function and clinical application of the somatosensory evoked high-frequency oscillations

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9750

【総説】

体性感覚誘発電位高周波振動成分の生理学的意義と臨床応用

Physiological function and clinical application
of the somatosensory evoked high-frequency oscillations金沢大学大学院医学系研究科機能回復学
(旧 麻酔科蘇生科学)

坪川 恒久

1) はじめに

従来の誘発電位に関する研究では、100Hz以下の低周波領域が主な対象であり、高周波領域に関しては研究が少なかった。しかし γ -oscillationsと呼ばれる高周波数領域の自発脳波に対する関心が高まったことなどから、測定機器や方法の発達とともに高周波領域に関する研究も見られるようになってきた。

体性感覚誘発電位は (somatosensory evoked potentials: SEPs) は、主として末梢神経の電気刺激により一次体性感覚野に誘発される電位であり、求心性神経機能 (知覚神経系) の評価方法として広く臨床的に用いられている。1976年にCraccoが、SEPsに高周波の棘波集合 (high-frequency oscillations: HFOs) が重畳していることを初めて報告した (図1)¹⁾。しかし、その生理学的意義に関しては全く不明であった。1994年にCurioが脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) を用いて、電位同様に高周波で振動する磁場を観察し、検討した結果、HFOsは皮質で発生したシナプス前活動電位と皮質ニューロン群の活動電位の集合体であるとする説を発表した²⁾。以降、HFOsの起源と意義に関する研究が見受けられるようになった。1996年に橋本らが“HFOsは皮質の抑制性介在ニューロンの活動電位を反映している”とする仮説を発表し³⁾、以来HFOsに関する研究は、この橋本仮説を検証する形で進められてきた。

2) 橋本の仮説³⁾

1996年に橋本らは、それまでに蓄積された知見に基づきHFOsは、抑制系介在ニューロンの活動電位を反映しているのとする仮説を発表した。その根拠として、次のような事項が揚げられている。

- ①SEPsもHFOsも体性感覚野の皮質起源であると考えられる。
- ②体性感覚野皮質の抑制系介在ニューロンは600Hzの活動電位を持つ。この周波数はHFOsのピーク間潜時から計算される周波数と一致する。
- ③SEPsが興奮性伝導、HFOsが抑制性介在ニューロンの活動電位を反映しているならば、HFOsの活動が強くなるとSEPs活動が減弱するはずである。睡眠時には、HFOsが消失し、SEPsの振幅が増大することが確認された。介在ニューロンは覚醒時に活動が増加し、睡眠時には低下する。
- ④介在ニューロンが刺激される触刺激により、HFOsは増大しSEPsは減高する。
- ⑤アセチルコリンが作用すると、GABA作動性抑制系介在ニューロンの活動は賦活化される。抗コリンエステラーゼの投与によりHFOsは増大する。

HFOsは、昨年 (2005年) の日本臨床神経生理学会でもシンポジウムのテーマとして取り上げられ、電気生理学の分野では、もっとも注目を集めているテーマの一つである。本稿では、このHFOsについて概説し、われわれの教室 (機能回復学講座) でおこなっている研究を紹介する。

3) HFOsはSEPsから独立しているか?

HFOsはSEPsと同時に記録され、デジタルバンドパスフィルターにより分離される。そこでHFOsがSEPsから独立した神経活動であることを証明する必要がある。この機能的独立性に関する最初の報告は、1988年にEmersonらが、睡眠時にはSEPsが増大するのにもかかわらず、HFOsの振幅が著明に低下する現象を発表したものである⁴⁾。さらに続けて、加齢やある種の麻酔薬を投与したときにHFOsとSEPsが相反する変化を示すことが確認され、HFOsとSEPsは機能的に独立しているのではないかと考えられるようになった。

- ①睡眠：HFOsは、覚醒時とREM睡眠時には存在しているが、non-REM睡眠時には減高するか、あるいは消失する。SEPsは、睡眠時には大きく変化しないか、non-REM睡眠時に振幅が増大する。
- ②加齢：高齢者では、HFOs、SEPsともに振幅が増大する。HFOsはさらに持続時間が延長するが、SEPsではそのような変化は認められない⁵⁾。
- ③プロポフォール：GABA作動薬であるプロポフォールの投与により、HFOsは著明に抑制され、SEPsの振幅は増大する⁶⁾。
- ④過呼吸により、HFOsの振幅が減少し、SEPsの振幅が増大する⁷⁾。

このように、相反する変化を示す現象が報告されるようになり、HFOsとSEPsは独立していると考えられるようになった。その後、Jonesらがラットの体性感覚野の皮質に微小電極を刺入して、皮質表面からの深度と電位の関係を調べ、SEPsが錐体細胞が2層から4層に向かって興奮性伝導をおこなうことによりSEPsが発生するのに対して、HFOsは4層に限定した発生

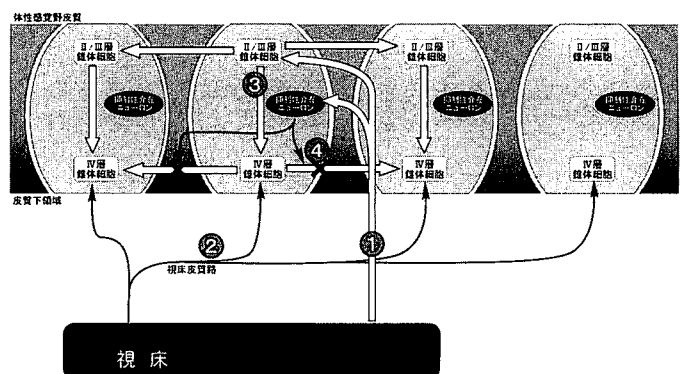


図2. HFOsの生理学的役割

黒く細い矢印は抑制性伝導を、白抜きの太い矢印は興奮性伝導を示す。視床から体性感覚野に伝えられる興奮系伝導は、まず浅層の錐体細胞に伝えられる (①)。同時に視床から出た抑制性の信号は直接4層の錐体細胞に入力する (②)。浅層の錐体細胞から深部の錐体細胞へと興奮が伝播し (③)、SEPsを形成する。①の興奮性伝導は、抑制性介在ニューロンにも入力し、介在ニューロンはGABAを介して4層の錐体細胞の隣接するバレルへの興奮性伝導を抑制して、活性化されるバレルを限定する。

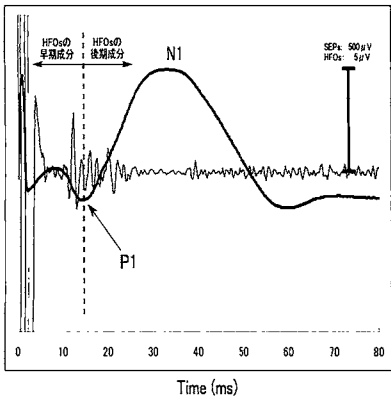


図1. SEPs (太い線)とHFOs (細い線) SEPsは、体性感覚誘発電位をフィルタリングなしに加算記録したもの。HFOsは、この記録波形に対してデジタルフィルタリング (バンドパスフィルター, 500~1000Hz) を適用して記録したもの。SEPsの最初の陽性ピークをP1, 続く陰性ピークをN1とする。P1のピークより潜時の短いHFOsを早期成分, 長いものを後期成分とした。

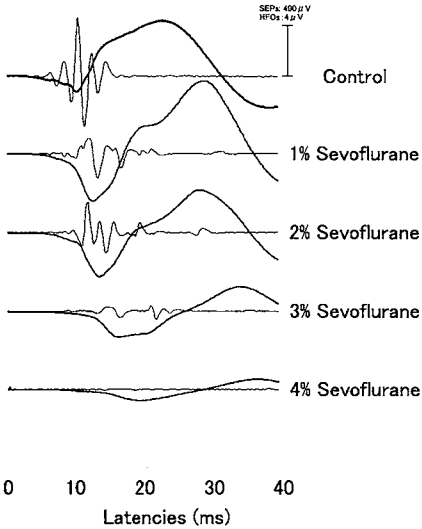


図3. 吸入麻酔薬セボフルランがSEPsおよびHFOsに与える影響

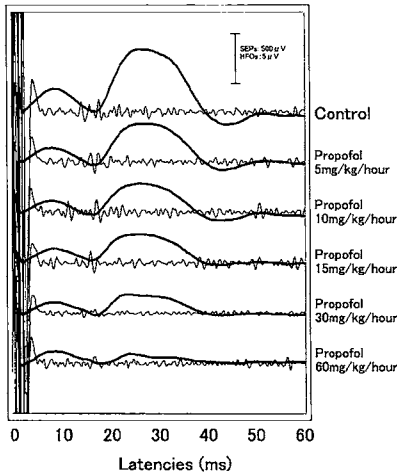


図4. 静脈麻酔薬プロポフォールがSEPsおよびHFOsに与える影響

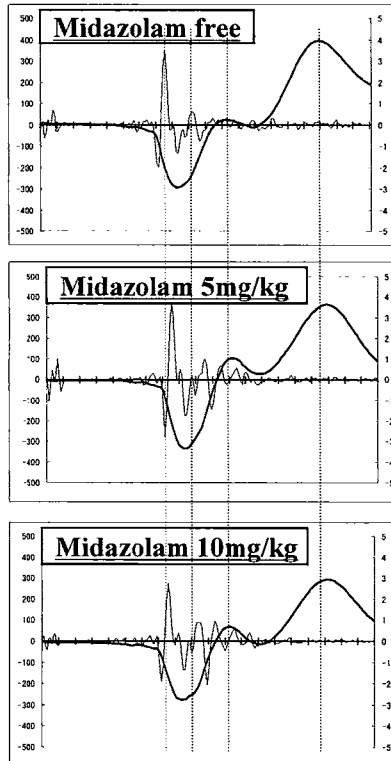


図5. 静脈麻酔薬ミダゾラムがSEPsおよびHFOsに与える影響

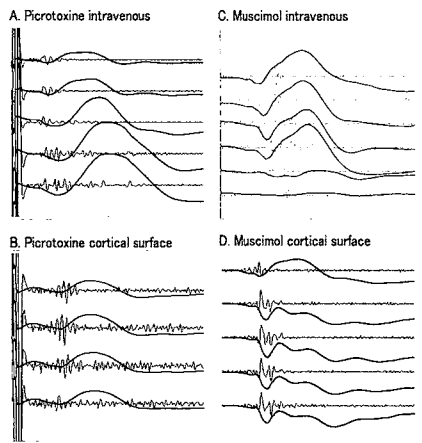


図6. GABA作動薬がSEPsおよびHFOsに与える影響
A: GABAA antagonist (ピクロトキシン) の静脈内投与
B: GABAA antagonist (ピクロトキシン) の脳表投与
C: GABAA agonist (ムシモール) の静脈内投与
D: GABAA agonist (ムシモール) の脳表投与
いずれのグラフにおいても、最上段がコントロール波形。その後、薬物の投与を開始し、下段に向かうほど投与量が多くなっている。

刺激頻度を1Hzから少しずつ増加させていくと、早期成分の潜時は変化せず10Hzを超えても波形が明確であるが、後期成分は10Hzを越えると波形が消失してしまう。

②場所による変化

後期成分はSEPsのN20に重畳している、N20は3b野の錐体細胞起源であり、記録電極の位置により位相が逆転する。同様にN20に重畳するHFOsも位相が逆転する。ところが早期成分はどこで記録しても一貫して同じ波形となる。このことは、早期成分は脳中心からの放線方向の電位であり、後期成分は皮質由来であることを示している。

③Parkinson病やミオクロヌスてんかんなど、抑制系介在ニューロンの障害があると考えられる疾患では、後期成分が著明に増大し、持続時間が延長する。しかし、早期成分は変化しない。

④高齢者では、SEPsの振幅は増大するが、HFOsの早期成分は変化しない。しかし後期成分は振幅が増大し、持続時間が延長する。

このような知見の蓄積により、HFOsは早期と後期成分は機能的に分離していて、異なった細胞群を起源としていると考えられるようになった。

(B) HFOsの早期成分

非随意性振顫の治療として、視床に電極を埋め込む治療を受けた人々を対象として、視床の活動電位と皮質のSEPsおよび

HFOsの関係を検討した研究がある。視床は、電気的磁場的に閉じており、視床外からその電位を測ることはできない。視床電極からの記録では視床VPLは1000Hzのバーストを出していることが明らかとなった。しかし、同時にこの視床のバーストとHFOsの早期成分は関連がないことも示された。現在、HFOsの早期成分は皮質下から発生しており、視床皮質路の電位ではないかと推定されている。機能的には、フィードフォワード型の抑制により皮質錐体細胞の興奮性を制御していると考えられ

源を持っていることなどを明らかにして、SEPsとHFOsでは発生機序が異なっていることが決定的となった。

4) HFOsの起源に関する研究

(A) HFOsは、早期成分と後期成分に分けられる。

HFOsは、一連のピークとして捕えられるため、そのoriginは同じであると考えられてきたが、ある条件下では早期と後期で異なった変化を示すことが明らかとなってきた。

①刺激頻度による変化

ている。片頭痛患者では、発作の無い時期にはこの早期成分のみ抑制されている。このことは、片頭痛の病態として視床皮質路の異常があることを示唆している。

(C) HFOsの後期成分

Jonesらは、皮質に微小電極を挿入し、直接皮質内の電位を記録し、皮質上から記録されるHFOsと比較した。その結果、皮質には200~400Hzのoscillationを呈する細胞群と、600Hzのoscillationsを示す細胞群があり、分布する層が異なっていることが示された。皮質から観察されるHFOsのピークと600Hzのoscillationsを示す群の活動電位のピークは非常によく一致した⁹⁾。皮質に存在する細胞は、触刺激に応じて発する活動電位から3種類に分けることができる。単発のregular spiking cells, 2, 3連発の活動電位を発するintrinsic bursting cells, 高頻度のspikeを発するfast spiking cellsである。Jonesらの研究結果は、HFOsの後期成分がfast spiking cellsの活動と対応していることを示している。Fast spiking cellsは、新皮質ではGABA作動性の抑制系介在ニューロンである。しかし、このニューロンの樹状突起の多くは水平方向に分布するため電気的に皮質表面には表れない。そこで、Jonesらは、HFOsとは、GABA作動性介在ニューロンにより主として顆粒下層の錐体細胞の細胞体もしくは樹状突起に形成されるpostsynapticな神経活動であろうとしている。

Jonesの仮説に対立する仮説として新たに提案されたのは、chattering cellの活動電位ではないかとする説である⁹⁾。Chattering cellは、視覚野で発見された錐体細胞で、刺激に応じて300~500Hzの高周波活動を示す細胞群である。1) 睡眠時にHFOsは消失することが報告されたが、詳細に検討するとnonREM期には消失し、REM期には現れてくる。睡眠のphaseはコリン作動性神経に支配されており、nonREM期にはコリンの分泌が減少し、REM期には増加している。2) HFOsが覚醒時に大きくなり、注意のshiftにより大きな影響を受けるがこのような調節もコリン作動系によりおこなわれていること、3) コリン作動系は、HFOsの発生源とみなされているFS細胞には影響を与えないこと、4) GABA作動薬を投与してもHFOsには大きな変化がみとめられないこと、5) 抗コリンエステラーゼにより錐体細胞(chattering cell)の活動は賦活化されることなどから、HFOsは抑制系介在ニューロン(FS細胞)ではなくて、錐体細胞(chattering cell)から発生しているであろうとしている。しかし、未だ体性感覚野における錐体細胞(chattering cell)の存在は証明されていない。このHFOs後期成分の起源に関する論争は現在も続いている。

5) HFOsの生理学的意義は?

これまでの研究は、HFOsの後期成分がGABA作動性抑制系介在ニューロンの活動を反映していることを示している。それでは、GABA作動性介在ニューロンの体性感覚野における生理学的意義は何だろうか? 体性感覚野の皮質は対応する部位が決まっているため体表を刺激し、興奮する部位を記録していくと皮質上に対側半身の局在地図を描くことができる。この局在地図はバレルと呼ばれる単位で構成されていて、近傍のバレルは神経ネットワークにより結ばれている。Petersonらは、電位感受性色素を用いてバレル間のネットワーク機能に関して調べた¹⁰⁾。彼らの研究では、興奮性伝導は2, 3層で水平方向に走行し、隣のバレルの錐体細胞にシナプスしていた。上向性伝導が入力する4層では水平方向の伝導は認められず、機能的に独立していた。この2, 3層での水平方向の伝導はGABA作動性介在ニューロンにより制御されていて、GABAのantagonistを投与すると水平方向の伝導抑制が機能しなくなり、近隣のバレルが次々と賦活化されていく様子が確認された。以上より、GABA

作動性介在ニューロンは、錐体細胞の興奮が隣のバレルへ伝播するのを抑制して、興奮するバレルを限定する役割を果たしていることが明らかとなった(図2)。

6) 麻酔薬の作用

麻酔薬の作用機序は分子レベル、細胞レベル、スライス切片、生体内のさまざまなレベルで明らかとなってきたが、“では、全身麻酔に共通の機序は何か?”という問いに対する答えは未だ明らかとなっていない。全身麻酔には、鎮静作用(上位中枢での作用)、鎮痛作用(下位中枢での作用と下行性抑制系の作用の総和)、筋弛緩作用、ストレス反応抑制といった4つの作用が成立する必要がある。単独の生理学的機序によりすべてを説明することは困難である。静脈麻酔薬の多くは、GABAを介して作用を発現していると考えられていて、これらは“抑制系の賦活化”によって鎮静作用を発現していることになる。一方で、ケタミンの主作用は、NMDAレセプターのブロックであり、こちらは“興奮性伝導の抑制”により鎮静作用を発現している。

それでは、吸入麻酔薬はどのようにして作用を発現しているのだろうか? これにも様々なレセプターを介しているとする説、細胞膜への作用だとする説など多くの説があるが結論は出ていない。神経ネットワークレベルで考えるならば、抑制系の賦活化か興奮性伝導の抑制の、どちらかの作用、あるいは両方の作用の複合ということになる。

吸入麻酔薬を患者に投与し、濃度を上げていくと、まず興奮期が現れる。この時期には、患者は粗暴になったり、興奮して通常は話さないような内容の言葉を発したりする。また、この時期にはミオクローヌスなど様々な病的反射が出現する。続けて吸入麻酔薬の濃度を上げていく鎮静期に入り、外見上は鎮静され眠ったように見えるが、刺激により大きな体動を示す。さらに濃度を上げると麻酔期に入り、刺激に対する体動が見られなくなる。

吸入麻酔薬には、1) 上位中枢から作用が出現し、下位に向かう、2) 抑制系神経系にまず作用し、その後興奮伝導系に作用する、との二つの原則がある。したがって、興奮期には、上位中枢の抑制系のみが抑制されるので、錯乱や興奮、異常反射が出現する。鎮静期に入ると上位中枢は、抑制系、興奮系ともに抑制されたが下位中枢は機能しているため、下位の中枢の反射は残っていて、刺激に対する体動は起こる。麻酔期では下位中枢も抑制されるため体動も消失すると説明されている。

SEPsが興奮伝導系の活動(EPSP)を反映していることはすでに明らかとなっている。橋本の仮説のとおりHFOsが皮質の抑制系介在ニューロンの活動を反映しているならば、SEPsとHFOsを同時に観測することは麻酔薬の“抑制系の賦活化作用”と“興奮系の抑制作用”という2つの作用を同時に観察することになり、全身麻酔の作用機序に新しい知見を加えることになると同時に、あたらしい麻酔深度モニターとなる可能性が考えられる。そこで、近年最も使用されている吸入麻酔薬セボフルランを用いてセボフルランがSEPsおよびHFOsに与える影響を調べてみた。

7) セボフルランがSEPsおよびHFOsに与える影響

図にセボフルランによるSEPsおよびHFOsの変化の1例を示す(図3)。セボフルランの吸入により、SEPs、HFOsともに潜時は濃度依存性に延長した。1%セボフルラン吸入により、HFOsの振幅が減少しているが、SEPsの振幅は増大していた。さらに濃度を上げていくと、再びSEPsの振幅は減少し、4%ではほとんど波形として観察されなくなった。

ラットのセボフルランのMAC(麻酔期にはいる肺胞内濃度は、2.5%であり、ケタミン+キシラジンの麻酔効果による影響はあるものの、1%は興奮期、2%は鎮静期に相当すると考え

られる。橋本の仮説に従い、HFOsが皮質抑制系介在ニューロンの興奮を示し、SEPsが皮質錐体細胞の興奮性活動電位を示しているとする、1%では吸入麻酔薬は上位中枢かつ抑制系に作用するため、HFOsが先に抑制され、脱抑制によりSEPsの振幅が増大したと考えられる。さらに濃度を上げると興奮性伝導も抑制されるため、HFOs、SEPsともに振幅が減少した。

Klostermannらは、HFOsが早期成分と後期成分に分けられ、早期成分は皮質一視床路の電位を、後期成分は皮質での電位を反映しているのではないかと推察している⁷⁾。われわれの研究でもSEPsの最初の陽性波P1のピークに一致するHFOsの陰性波と続く陽性波は、濃度変化に対して堅牢で、どの濃度でも波形を保っているのに対して、その前後の波形は、いかにも癒合により形成されているかのように、濃度依存性に波形が変化した。とくに1%セボフルラン吸入時の最初の陰性波は、まさに2つのピークが重なるように見えており、続く2%では2つのピークが重なることによりあたかも振幅が増大したように見える。このような電位の加算による変化を解釈するには、さらに例数を重ねて詳細な検討を続ける必要がある。

同じ吸入麻酔薬に属するハロセンは、脳レベルでgap junction blockerとして働き、海馬では自発的高周波活動であるrippleを抑制することが報告された¹⁰⁾。われわれの研究対象であるHFOsがripple同様にgap junctionの活動により錐体細胞に発生している活動であるとする、HFOsは皮質錐体細胞から発生していることとなり、あらたな解釈が必要となる。今後のこの領域の研究を待ちたい。

全体として、橋本仮説はセボフルランの麻酔作用を解釈するのに有用であり、SEPsおよびHFOsを同時に観察することは、麻酔深度の指標となることが明らかとなった。そこで、同様の関係が成立するか否かについて、様々な麻酔薬を用いて麻酔薬がSEPsおよびHFOsに与える影響を検討することにした。

8) 静脈麻酔薬プロポフォールがSEPsおよびHFOsに与える影響

続いて、静脈麻酔薬プロポフォールを用いて同様の研究をおこなった。プロポフォールは、日本では1996年より臨床的に使用されるようになった麻酔薬で、吸入麻酔薬とは異なり鎮痛作用は全く無くて、鎮静作用のみ有する。プロポフォールに多彩な作用があると考えられるが、その主要な作用は脳でのGABAAを介した抑制系の賦活化であると考えられる。Klostermannらは、ヒト（視床電極埋め込み患者）を対象としてプロポフォールが視床および皮質のSEPsおよびHFOsに与える影響を検討した。鎮静量のプロポフォール投与により視床レベルではSEPsおよびHFOsは変化せず、皮質レベルではHFOsは消失したが、SEPsのP1は変化せず、N1の振幅が減少し、潜時が延長することを報告した⁹⁾。彼らは、視床ではHFOsが残存しているにもかかわらず皮質のHFOsが消失したことから、皮質HFOsは、視床または視床皮質路とは無関係であると結論した。また、皮質HFOsに関しては、錐体細胞そのものが高周波振動のソースである可能性を示唆した。

われわれの研究では、プロポフォール投与によりSEPs、HFOsともに用量依存性に振幅が小さくなった（図4）。HFOsの振幅の減少率の方が大きく、また低用量時から減少した。両波形とも潜時には影響は見られなかった。ラットの鎮静量は20～30mg/kg/hour、麻酔量は30～60mg/kgであり、Klostermannらのヒトにおける研究では皮質HFOsが消失した量でも、ラットではHFOsが観察された。しかし、われわれの研究では基礎麻酔として脳波がむしろ増加するケタミンを使用しており、このためHFOsが残存したのかもしれない。

吸入麻酔薬では見られた潜時の延長が、プロポフォールではみとめられなかった。吸入麻酔薬の作用機序は明らかとなつて

はいないが多岐にわたる作用点を有していると考えられる。吸入麻酔薬の用量依存性を調べたときの容量-効果曲線におけるHillの定数は、20であり、プロポフォールよりはるかに多い。このことも作用点が多くあることを示している。また、プロポフォールは鎮痛作用を持たないことも明らかとなっており、この点でも吸入麻酔薬とは異なっている。一般に、その経路のシナプスが多いほど、抑制が作用したときの潜時が延長する割合は大きくなる。プロポフォール投与では潜時が延長しなかったのは、関与するシナプス（作用部位）が少ないためであろう。

近年、プロポフォールの麻酔作用は、tuberomammillary nucleus (TMN) で発現していると考えられ、TMNにGABAのantagonistであるgabazineを投与すると麻酔作用が消失する¹⁰⁾。今後は、吸入麻酔薬投与時にgabazineのTMN内投与によりどのような反応が見られるかを調べる必要がある。

9) 静脈麻酔薬ミダゾラムがSEPsおよびHFOsに与える影響

次にベンゾジアゼピン系の鎮静剤であるミダゾラムがSEPsおよびHFOsに与える影響を検討してみた（図5）。GABAは、先にあげたようにTMNで作用すると、鎮静作用を発現する。また、抑制系介在ニューロンの主要な伝達物質の一つであり、体性感覚野では興奮性伝導が到達したときに興奮の局在性を保つために錐体細胞間の側方への伝達を抑制する。Restucciaらは、GABAのreuptake阻害薬であるtiagabineを投与してSEPsおよびHFOsへの影響を検討したところ¹¹⁾、SEPsのN1が増大したほかに大きな影響はなかった。これはtiagabineが主にGABA_Aの増強作用を持つ事、GABA_Aはnegative feedbackを持つため、シナプス間にGABAが増加すると放出も抑制されてしまい、tiagabineの作用が相殺されることによると考えられた。

図に、ミダゾラムがSEPsおよびHFOsに与える影響を示す。ミダゾラムによりHFOsの後期成分は用量依存性に振幅が増大し、SEPsのN1の振幅は減少した。この減少は、ミダゾラムによりGABAAの作用が増強されたためにHFOsの振幅が増大し、皮質SEPsを発生する錐体細胞に抑制的に作用したためと説明できる。

10) GABAA agonist, GABAA antagonistがSEPsおよびHFOsに与える影響

上述したようにHFOsがGABA作動性介在ニューロンの活動を反映しているかどうかは明らかとなっていない。そこで、GABAA antagonist（ピクロトキシン）およびGABAA agonist（ムシモール）を静脈内および脳表に投与してその効果を観察した（図6）。

静脈内にムシモールを投与すると、SEPsは濃度依存性に振幅が減少し、潜時が延長した。HFOsは、早期成分が消失してしまい、逆に後期成分はSEPsの波形が消失しても残存した。ムシモールの脳表投与では、SEPsのP1とHFOsの早期成分には影響は見られなかったが、HFOsの後期成分は振幅が増加してSEPsのN1は強く抑制された。

ピクロトキシンを静脈内投与し、濃度を上げていくとやがてSEPsのP1は振幅が大きくなったが潜時はほとんど変化しなかった。N1は振幅が増大し、潜時が延長した。HFOsは、早期成分には大きな変化は無く、後期成分はピークが増加してコントロールでは認められなかった潜時にもHFOsの波形が出現してきた。一方、脳表投与ではやはりHFOsの早期成分は変化しなかったが後期成分は、振幅が小さくなったもののHFOsのピークが増加し、潜時の長いHFOsが出現するようになった。

ムシモールの静脈内投与では、早期成分が消失し、SEPsも潜時の延長、振幅の減少を示した。GABAA_Aは、視床以下の脊髄を含むさまざまなポイントで興奮伝導に対して抑制的に作用する。ムシモールの下位中枢での作用により、上行する興奮伝導が抑制されてこのような結果になったと考えられる。一方、

HFOsの後期成分はSEPsが消失しても残存していた。橋本の仮説に従い、HFOsが抑制系介在ニューロンの活動そのものであれば、下位中枢からの興奮伝導が抑制されると、HFOsの活動も減少することになる。このようにHFOsが残存したことは、HFOsが介在ニューロンの活動そのものではなく、GABA作動性介在ニューロンが入力する自動能を持つ細胞（たとえばchattering cells）の活動であることを示唆している。

ムシモールの脳表投与では、早期成分およびP1には変化は認められず、HFOsの後期成分が増大してSEPsのN1が抑制された。これは、GABAAは4層錐体細胞の側方への興奮伝導を抑制することが明らかとなっており、P1が主に2/3層の錐体細胞の興奮を、N1が4層錐体細胞の興奮を表している、皮質でのGABAAの作用がN1に対して発現することによって考えられる。

ピクロトキシンの静脈内投与では、GABAA antagonistとしての作用は全身性に出現する。したがって、ピクロトキシンが作用してGABAAの作用が抑制されると、興奮伝導はダイレクトに上位中枢へ伝達されることになり、体性感覚野では興奮系伝導の入力が増加する。前述したように体性感覚野では、GABAAは興奮伝導の調整をおこなっていて4層錐体細胞の側方への興奮伝導を抑制することが明らかとなっている。ここでのGABAA antagonistとしての作用により、N1の興奮性が高まり、脱分極時間も延長するため、SEPsのN1は振幅が増大し、潜時が延長したようにみえるのであろう。また、錐体細胞にはGABAAのnegative feedbackがあると推定されており、このピクロトキシンは、このpresynapticなreceptorにも作用して、作用時間が延長しているのかもしれない。HFOsの後期成分が増加した理由としては、上向性興奮伝導の増加により、興奮性伝導が増加したが、同時に抑制系も賦活化されたためと考えられる。

ピクロトキシンの脳表投与では、SEPsおよび早期成分には影響は見られず、HFOsの後期成分の振幅の低下と潜時の延長が見られた。このときのHFOsは、長潜時の方向に延長している。橋本らはこの現象を錐体細胞と介在ニューロンを介したリエントリーによるものではないかと説明している。正常時にはGABA作動性抑制系により、抑制されているが、脱抑制により大脳皮質で新たに賦活化された異常電位をHFOsとして捕らえている可能性も考えられる。この場合、異常電位はGABA作動性ではないため、これらの電位が記録されてもSEPsのN1には影響が少ないのであろう。

われわれはさらに、GABABのagonist, antagonistおよびコリン作動性薬剤を投与しての同様の研究を行い、GABA作動薬およびコリン作動性神経系がHFOs形成に与える影響を検討している。これらの研究を通じて、HFOsの発生機序を明らかにしていきたいと考えている。

11) HFOsおよびSEPsの臨床応用

これまで述べてきたように、HFOsの発生機序は明らかとなっていないが、HFOsの臨床応用に関する研究は進んでいる。Parkinson病や、ミオクロヌスてんかんのよう到大脳皮質レベルでの抑制系に障害が生じている疾患では、HFOsの早期成分は正常であるが、後期成分は著しく増大していることが報告されている。一部のミオクロヌス疾患患者では、治療によりHFOsの構成が正常化した。また、片頭痛患者では、HFOsの早期成分が欠落することなどが報告され、今後もさまざまな病態とHFOsの関連付けは進むものと期待される。

12) 今後の展望

HFOsは、このような古典的な電気生理学的手法だけでなく、脳磁図によってもとらえることができる。脳磁図は、時間解像度、空間解像度ともに高く、HFOsやSEPsのような電位の変化を

記録し、そのマッピングをおこなうのに適している。しかし、磁力線の性質上、脳の中心から放射線方向に進行する電位を記録することはできないので、電位記録と組み合わせて研究を進める必要がある。近年、金沢周辺にも利用可能な脳磁図設備が整備されてきており、このような設備も利用しながら、HFOsの生理学的意義の解明、麻酔作用との関連を明らかにしていきたい。

参考文献

- 1) Cracco R.Q. and Cracco J.B. Somatosensory evoked potential in man: far field potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 41: 460-466, 1976
- 2) Hashimoto I., Mashiko T. and Imada T. Somatic evoked high-frequency magnetic oscillations reflect activity of inhibitory interneurons in the human somatosensory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100: 189-203, 1996
- 3) 中野修治, 橋本 勲. 体性感覚誘発電位高周波成分 (> 300Hz) に加齢が与える影響の検討. *脳波と筋電図* 27: 20-26, 1999
- 4) Klostermann F., Funk T., Vesper J., Siedenberg R. and Curio G. Propofol narcosis dissociates human intrathalamic and cortical high-frequency (> 400 Hz) SEP components. *Neuroreport* 11: 2607-2610, 2000
- 5) Mochizuki H., Machii K., Terao Y., Furubayashi T., Hanajima R., Enomoto H., Uesugi H., Shiio Y., Kamakura K., Kanazawa I. and Ugawa Y. Recovery function of and effects of hyperventilation on somatosensory evoked high-frequency oscillation in Parkinson's disease and myoclonus epilepsy. *Neurosci Res* 46: 485-492, 2003
- 6) Jones M.S., MacDonald K.D., Choi B., Dudek F.E. and Barth D.S. Intracellular correlates of fast (>200 Hz) electrical oscillations in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 84: 1505-1518, 2000
- 7) Klostermann F., Nolte G. and Curio G. Multiple generators of 600 Hz wavelets in human SEP unmasked by varying stimulus rates. *Neuroreport* 10: 1625-1629, 1999
- 8) Gobbele R., Buchner H. and Curio G. High-frequency (600 Hz) SEP activities originating in the subcortical and cortical human somatosensory system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 182-189, 1998
- 9) Klostermann F. 500-1000 Hz responses in the somatosensory system: approaching generators and function. *Clin EEG Neurosci* 36: 293-305, 2005
- 10) Petersen C.C. and Sakmann B. Functionally independent columns of rat somatosensory barrel cortex revealed with voltage-sensitive dye imaging. *J Neurosci* 21: 8435-8446, 2001
- 11) Ylinen A., Bragin A., Nadasdy Z., Jando G., Szabo I., Sik A. and Buzsaki G. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci* 15: 30-46, 1995
- 12) Nelson L.E., Guo T.Z., Lu J., Saper C.B., Franks N.P. and Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci* 5: 979-984, 2002
- 13) Restuccia D., Valeriani M., Grassi E., Gentili G., Mazza S., Tonali P. and Mauguier F. Contribution of GABAergic cortical circuitry in shaping somatosensory evoked scalp responses: specific changes after single-dose administration of tiagabine. *Clin Neurophysiol* 113: 656-671, 2002