

氏 名	熊 谷 真 一
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 700 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	迷走神経刺激による神経修飾物質を介した聴覚誘発活動の変化
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 伊藤 真人 (委 員) 教授 尾仲 達史 教授 大野 伸彦

論文内容の要旨

1 研究目的

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation: VNS) は、体内植込型の電気刺激装置で、左頸部迷走神経を間欠的かつ慢性的に刺激する治療法であり、てんかん、うつ病、脳卒中後のリハビリテーションなど様々な疾患に使用されている。このような臨床効果は、VNS の使用により神経の可塑性が促進され、神経回路が更新された結果であると考えられる。この VNS による治療効果の基盤となる神経メカニズムを解明するため、我々は視床-皮質間の情報処理に着目し、VNS が一次聴覚野表層の刺激誘発活動を増強するが、深層では増強しないことを示した。一次感覚野の表層は低次から高次領域への情報伝達を担うフィードフォワード (FF) 経路のハブとして、深層は高次から低次領域へのフィードバック (FB) 経路のハブとして機能することから、VNS が感覚系において FB 経路よりも FF 経路を優先的に活性化すると考えられた。FF 経路と FB 経路を担う神経活動のバランス (FF-FB バランス) の変化には、神経修飾物質であるアセチルコリン (acetylcholine: ACh) とノルアドレナリン (noradrenaline: NA) が関与しているとされる。しかし、VNS がこれらの神経修飾物質を介して感覚経路の FF-FB バランスを変調しているかは不明である。そこで我々は、VNS がコリン作動性システムとノルアドレナリン作動性システムを介して FF-FB バランスを変化させるという仮説を立てた。

2 研究方法

34 匹のウィスターラットの聴覚野において、VNS が聴覚誘発活動をどのように変調するかを調べた。ラットに VNS システムを植え込み (n = 23)、約 1 週間の回復期間を経た後、ラットの聴覚野を露出し皮質脳波を計測した。対照群には VNS を植え込まなかった (n = 11)。イソフルランによる全身麻酔下でクリック音を 1 秒に 1 回提示し、聴覚野の聴性誘発電位 (P1) やオシレーション活動から VNS の効果を調べた。FF 経路と FB 経路の変調を、時間周波数解析から得られたオシレーションの高周波と低周波のパワーを用いて定量化した。さらに、VNS が神経修飾物質である ACh と NA を介して感覚経路の FF-FB バランスを変調しているか薬理的に検証するため、VNS システムを植え込んだラットに対して、ニコチン性 ACh 受容体拮抗薬であるメカミラミン (Mec) または α アドレナリン受容体拮抗薬であるフェントラミン (Phe) を皮質に投与 (VNS + Mec 群: n = 6, VNS + Phe 群: n = 7) し、VNS による聴覚誘発活動変調の消失を調べた。

3 研究成果

聴性誘発電位は、低次聴覚野に相当するコア領域（一次聴覚野（A1）と前聴覚野を含む聴覚野領域）において、FF 経路の活動を反映する明瞭な P1 成分を持っていた。VNS 前と VNS 開始 2 時間後の聴性誘発電位を比較すると、VNS により P1 振幅の上昇が認められた。さらに、オシレーション活動においては、VNS は音刺激によって誘発された高周波パワー（ガンマパワーとベータパワー）を増加させ、低周波パワー（シータパワー）を減少させた。次に薬理実験によって、聴覚野にコリン作動性拮抗薬を局所投与すると、VNS によって誘発されたガンマパワーとベータパワーの増加が選択的に消失し、ノルアドレナリン作動性拮抗薬の投与下では、シータパワーの減少は抑制された。

4 考察

我々は、VNS がコリン作動性システムとノルアドレナリン作動性システムを介して FF-FB バランスを変化させるという仮説を立て、ラットの頭蓋内電気生理学的記録を用いて聴覚野における聴覚誘発活動の計測、およびニコチン性 ACh 受容体拮抗薬と α アドレナリン受容体拮抗薬を使用した薬理実験によって、VNS による聴覚誘発活動への急性効果を調べた。その結果、VNS は ACh を介してガンマとベータのオシレーションを増強し、NA を介してシータオシレーションを減衰させることが示唆された。これらの高周波および低周波のオシレーションはそれぞれ FF および FB 経路の信号伝達と関連していることから、VNS によって引き起こされた周波数帯域特異的な変調は、VNS が FF 経路を強化し、FB 経路を減衰させることを示唆している。したがって、VNS がこれらの神経修飾物質を介して感覚経路の FF-FB バランスを変調しているという我々の仮説を支持するものである。知覚の情報理論の一つである予測符号化の理論によると、脳内には感覚器官を介して得られる感覚信号を解釈・予測するための神経機構（内部モデル）があり、内部モデルが更新されることにより、脳は知覚情報を効率的且つ正確に処理している。内部モデルを更新させる神経機序として、外部の環境から入力される感覚信号と脳が生成した予測を比較する際、感覚信号の精度を上げて（FF 経路の強化）、予測精度を下げる（FB 経路の減衰）で、知覚を担う内部モデルの更新が促進されると提唱されている。我々の結果が示した「FF 経路を強化し、FB 経路を減衰させる」という VNS の効果とは知覚を担う内部モデルの更新を促進させる効果であると考えられる。このことから、VNS によって誘発される FF-FB バランスの変調は、神経反応を適応的に変化させる役割を果たし、VNS がもたらす臨床効果の背景にある皮質の可塑性促進に寄与する可能性がある。

5 結論

VNS は聴覚野において、コリン作動性システムを介して FF 経路を強化し、ノルアドレナリン作動性システムを介して FB 経路を減衰させる可能性がある。VNS による神経修飾物質を介した皮質活動の変調は、感覚情報処理に対する VNS の効果について新たな洞察を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

・本学位論文では、迷走神経刺激（VNS）によって大脳1次聴覚野（A1）等における聴覚誘発活動の変化がみられる機序として、VNSによる神経修飾物質であるアセチルコリン（ACh）とノルアドレナリン（NA）神経系の賦活が関与していることを検証した。

・VNSは左迷走神経を完結的かつ慢性的に刺激することで、てんかん発作を緩和する治療法として実臨床において行われているが、近年難治性うつ病や脳卒中後のリハビリテーションにも応用されるなど、その作用は多岐にわたることから、作用機序として各種の神経修飾物質が関与していることが示唆されてきた。しかしこれまで、感覚神経系（1次聴覚野）における働きは不明であったが、本研究によってその機序の一端が解明された。

・論文要旨を、わかりやすく修正した。

・一部、結果から得られる結論として論理の飛躍が見られたため修正した。

・対照群に関する記載を、方法、考察において一部加筆修正した。

・レベルの高い学位論文であり、研究の進め方や方法についても適切に行われている。得られた知見も、実際の臨床に今後の応用が期待されるものである。

以上の理由から、学位論文として合格である。

最終試験の結果の要旨

・本学位論文では、迷走神経刺激（VNS）によって大脳1次聴覚野（A1）等における聴覚誘発活動の変化がみられる機序として、VNSによる神経修飾物質であるアセチルコリン（ACh）とノルアドレナリン（NA）神経系の賦活が関与していることを検証した。

・VNSは左迷走神経を完結的かつ慢性的に刺激することで、てんかん発作を緩和する治療法として実臨床において行われているが、近年難治性うつ病や脳卒中後のリハビリテーションにも応用されるなど、その作用は多岐にわたることから、作用機序として各種の神経修飾物質が関与していることが示唆されてきた。しかしこれまで、感覚神経系（1次聴覚野）における働きは不明であったが、本研究によってその機序の一端が解明された。

・論文要旨を、わかりやすく修正した。

・一部、結果から得られる結論として論理の飛躍が見られたため修正した。

・対照群に関する記載を、方法、考察において一部加筆修正した。

・レベルの高い学位論文であり、研究の進め方や方法についても適切に行われている。得られた知見も、実際の臨床に今後の応用が期待されるものである。

以上の理由から、学位論文として合格である。

・審査会におけるプレゼンテーションもわかりやすく工夫されており、質疑応答にも必要十分に答えることができた。

・提出された論文、プレゼンテーション共に、博士（医学）号を付与するに相応しいレベルである。