

氏 名 鈴木 木 寿 夫

授 与 学 位 医 学 博 士

学位授与年月日 昭和36年3月8日

学位授与の根拠法規 学位規則第5条第2項

最 終 学 歴 昭和34年7月 東北大学大学院医学研  
究科四年中退

学 位 論 文 題 目 家兎海馬直接刺激による誘発電位

論文審査委員 東北大学教授 本 川 弘 一

東北大学教授 和 田 正 男

東北大学教授 鈴 木 泰 三

# 論文内容要旨

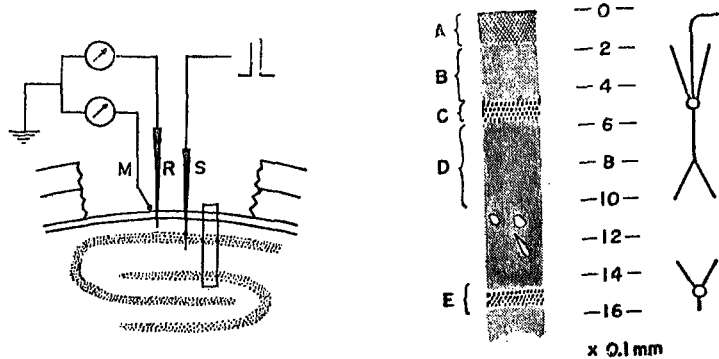
## 緒言

大脳皮質直接刺激による誘発電位は多くの人々によつて調べられて来た。しかしながら新皮質の構造は非常に複雑であつて、応答と構造との関係を更に詳細に調べることは困難である。一方海馬は Allocortex であるから錐体細胞が唯一の層に密集しているという比較的簡単な層構造をしている。従つて新皮質で行つた実験を海馬で行うことは意味のある事と考えられる。Cragg 及び Hamylin は直接刺激による海馬の誘発電位を研究したが、彼等の興味は主に錐体細胞の樹状突起の伝導機構についてであつて、応答そのものの性質に就いての詳細な観察はなされなかつた。以下述べる実験は海馬各層を刺激する事によつて応答を分類し、その各々の応答の性質を調べたものである。

## 実験方法

ミンタール麻酔下に兔海馬を露出した。この手術後サクションで動物を無動化し、人工呼吸下に実験を行つた。

刺激電極は尖端 $20-30\mu$ のGranit型のものである。この電極を上衣側から挿入し海馬各層を刺激した。応答は表面及び深部から単極誘導した。表面の誘導電極は尖端絶縁した銀線であつて、刺激電極の挿入点から $1-2\text{mm}$ 離れた上衣表面に置いた。深部電極は尖端以外絶縁された尖端約 $10\mu$ の鉄電極であり、表面電極の先端のある場所から垂直に海馬に挿入した。不関電極は前頭洞上に置いた。才1図は刺激電極及び誘導電極の配置及び海馬の構造を模型的に示した。



第1図 左図は刺激電極(S)及び誘導電極(RM)の配置を示す。右図は海馬構造の模型的図示。A: alveus, B: 海馬錐体細胞基底樹状突起層, C: 錐体細胞層, D: apical dendriteの層, E: 虚状面のgranule cell層。数字は上衣下の深さを示す。

## 結 果

**海馬の層刺激** 海馬各層を刺激し応答を上衣表面及び深部(上衣下0.6mmの深さ)から誘導した。上衣下0-0.05mmの深さの刺激では、表面で1 msec 続く小さな陰性スパイク、深部では2-3 msec 続く大きな陰性スパイクが誘導された。0.3-0.4mmの深さではスパイクが消失し遅波のみとなった。0.5mmではこの遅波も消失。0.6-1.0mmでは表面で15 msecの経過をもつ陽性陰性波、深部で同様の経過をもつ陰性波が現われた。しばしばこの遅波に3-5 msecのスパイク様電位が重疊した。

以上の事実から次の3つの型の応答が分類された。(I)0-0.2mmの深さ刺激で誘発されるスパイク、(II)0.2-0.4mmの深さ刺激で誘発される遅波、(III)0.6-0.8mmの深さ刺激で得られるスパイク様電位を重疊する遅波。

**海馬の層記録** この3つの型の応答の層分布を調べる為に刺激電極を一定の深さに固定して種々な深さから応答を誘導した。

スパイク(才2図A', A参照:0.05mmの深さ刺激)は表面では1-2 msecの小さなもの(速スパイク)が誘導出来た。0.3-0.4mmの深さになると2-3 msecの陰性のもの(遅スパイク)が現われた。更に深くなると速スパイクは消失し遅スパイクのみとなった。遅スパイクの振幅は0.4-0.6mmの深さで最大となり、更に深くなると位相逆転が生じて陽性スパイクとなり、遂に1.6mmで消失した。

遅波(才2図B:0.3mm刺激)は表面で陰性、0.7mm附近で位相逆転、これ以下で陽性波となった。この波は深さ2mmでも記録出来た。

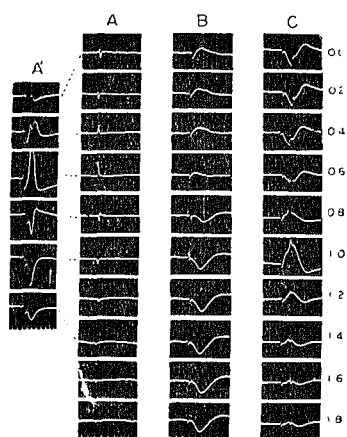
スパイク様電位を重疊した遅波(才2図C:0.8mm刺激)は表面で陽性が主、0.7mmで位相逆転、この深さ以下で陰性となった。重疊するスパイク様電位は0.8mmで最大振幅をとり、更に深くなると振幅が減少し、1.3mmで位相逆転が生じた。

**スパイクの観察** 上述の速及び遅スパイクの差異を調べる為に対刺激を用いて回復サイクルを調べた。速スパイクは条件刺激後、数msecで回復するが遅スパイクはそれよりも遅れて回復した。遅スパイクの振幅は刺激電圧を増せば増大するが、その頂点潜時は一定であつた。

更に種々な薬物の影響を調べた。薬物の実験は凡て次の方法で行つた。薬物を浸した小綿球を刺激電極と誘導電極の間の上衣表面に置いた。誘導は表面及び深部(遅スパイクが最大となる深さ)で行つた。又刺激は上衣表面を双極刺激した。従つてスパイクと遅波が同時に記録された。

リンゲル液に溶かした1%プロカインの影響は次の通りであつた。遅スパイクは速スパイクが消失すると同時に消失した。両スパイクは薬物塗布後数分で消失した。リンゲル液で上衣表面を洗うと両スパイクは或る程度回復した。

0.3% d-ソボクラリン水溶液はスパイクに影響をあたえなかつた。



第2図 A B Cの時間表示は200/sec, A'のものは1000/sec. 電圧表示は1 mV. その他本文参考

遅波の観察 遅波の形及び経過は新皮質のデンドライト電位に類似している。そこで他の性質に関して同異を調べた。

遅波のみ誘発する深さに刺激電極を固定して表面の誘導電極を1mmずつ刺激電極から離して行くと遅波の潜時がのびた。この潜時及び距離から計算すると遅波は0.5 m/secの速度で伝播するように見えた。

遅波の回復サイクルを調べると、遅波は条件刺激後20 msec でコントロールの値に回復し、50 msec まで更に振幅が大きくなり、この増大は500 msec も続いた。

2% γ-アミノ酪酸の影響は表面での遅波の位相が逆転して陽性となることであつた。深部の遅波には影響なし。リンゲルで洗うと表面の遅波は再び陰性となつた。

0.3% d-ツポクラリン塗布によつては、表面の遅波の経過がのびた。深部では数個のスパイク様電位が表面の陰性過剰に相当した時間に一致して現われた。

遅波に重畳するスパイク様電位の観察 以下の観察は凡てスパイク様電位の振幅が最大となるような深さで行つたものである。

刺激電圧を高くするとこの電位の振幅が増大すると同時に頂点潜時が短くなる。

回復サイクルの特長は条件刺激後1秒も続く過剰期であつた。条件刺激に対する応答に比較して試験刺激に対する応答は10倍以上にもなつた。

次は遅スパイクとスパイク様電位が同じ興奮要素を分けているかを調べるために互いに干渉させた。この結果2つの電位の干渉は相互に起ることが明らかになつた。

## 考 按

速及び遅スパイクについて 上述のように速スパイクは経過1 msec であり、条件刺激後数 msec で回復する。これらの事実から速スパイクは神経線維の活動を現わすのではないかという考えが生じる。海馬表層即ちAlveusには水平に密に神経線維が走っている事が知られている。それ故に速スパイクはAlveus中の神経線維に起源すると考えるのは自然である。速スパイクが表層に分布している事及び潜時の短いことも上述の考えを支持する。

遅スパイクは海馬錐体細胞の細胞体層に近い深さで最大振幅となる。又遅スパイクの回復サイクルは速スパイクのそれに比較して長い。動物を窒息させると脳容積が変化する為に誘導電極及び刺激電極がずれるので実験が困難となるが、次の観察は遅スパイクの起源に関する解釈に役立つ。遅スパイクは窒息後3分で如何なる深さに於ても見られない。この事は窒息に対して遅スパイクが敏感であることを示す。以上の観察から遅スパイクは主に錐体細胞の細胞体から生ずるであろうと推論される。

そこで速スパイクを示す神経線維と遅スパイクを示す細胞体の関係が問題となる。プロカインの影響の実験で速スパイクの振幅の減少が見られた。しかしながら遅波が生じる層は余り薬物の直接の影響がないであろう為に遅波に対する影響は現われなかつた。所がこの遅波の層より更に深部から生じる遅スパイクは速スパイクと一緒に消失した。この事から次の事が言えると考えられる。即ち遅スパイクによつて現わされる細胞体の興奮はAlveus中の神経線維が興奮した結果として間接的に生じたものであろう。

次に神経線維と細胞体はシナプスを介して連絡しているかという疑問が生じる。遅スパイクの頂点潜時が一定である事はこの両者の連絡が簡単であることを暗示する。遅スパイクの短い潜時及び回復サイクルが比較的早い事も同じ事を暗示する。本実験は  $CAI_b$  或は  $CAI_c$  (Lorente

de No<sup>11</sup>の分類)で行つたと考えられる。この区分にある海馬錐体細胞はAlveus から求心線維を受けていない。従つて我々の実験で刺激された線維は遠心性の線維であるはずである。

即ち速スパイクはAlveus に於ける海馬錐体細胞の軸索の活動を示し、遅スパイクはこの軸索に始まつた逆行性衝撃によつて発火した神経細胞体の活動を示すと考えられる。

遅波について 遅波は新皮質に見られる所謂デンドライト電位と極めて類似の性質をもつことが上述の実験からわかる。解剖学的に遅波が誘発される深さは錐体細胞の基底樹状突起叢に一致する。それ故に遅波はこの基底樹状突起叢と密接に関連していると考えられる。

遅波の回復サイクルは0.5秒も続いた。新皮質のデンドライト電位の回復サイクルは研究者によつてまちまちの結果を示している。これは刺激条件によると考えられる。著者は刺激の条件を同一にしても新皮質の部位によつて異なつた回復サイクルを示すことを見出した。この事から構造も回復サイクルの相違に重要な要因となることがわかつた。長く続く遅波の過剰期は遅波が多数の神経性の道を通つた後に誘発されたことを示しているかも知れない。

スパイク様電位について スパイク様電位は遅スパイクと干渉する。即ち減衰がある。この事はスパイク様電位も亦海馬錐体細胞の細胞体の活動を示すことを暗示している。長い潜時及び頂点潜時が変化することはスパイク様電位は多数のシナプスを介して誘発されると考えられる。

スパイク様電位と類似の電位が脳弓刺激で海馬から誘発される。脳弓からの求心路は歯状回のGranule cellとシナプスを作り、Dendate-ammonic pathwayを介して海馬錐体細胞のapical dendriteの細胞体に近い所に終るといわれる。この事から脳弓刺激と錐体細胞のapical dendriteの深さ刺激時に類似の電位が得られると考えられる。

## 総 括

直接電気刺激に対する応答を兎海馬の種々な深さで記録し、刺激の深さによつて誘発する応答を3つの型に分類した。

1. オ1の型は0-0.2 mmの深さを刺激した時に得られるスパイク電位であり、これは更に2つに細分される。1つは1 msecの経過をもつ速スパイクで海馬表層から生じる。他は2-3 msecの経過をもつ遅スパイクであり、上衣下0.4-0.6 mmの深さで最も大きく記録出来る。

2. オ2の型は0.2-0.4 mmの深さの刺激で得られる約20 msecの経過をもつ遅波である。この波は表面で陰性波であり、0.7 mmの深さで位相逆転が見られた。

3. オ3の型は0.6-1.0 mmの深さの刺激で得られるスパイク様電位を伴つた遅波である。この波は表層で陽性相が優勢であり、0.7 mm以下では陰性相が優勢となる。この波に重畳するスパイク様電位は約0.7 mmの深さで最まで最大振幅をとる。

4. この3つの型の電位の電気生理学的性質及び病理学的性質を調べた結果、次の結論に達した。速スパイクはAlveus中の神経線維に由来する。遅スパイク及びスパイク様電位は海馬錐体細胞から主に生じる。又遅波と新皮質のデンドライト電位の類似性を指摘した。

## 審 査 結 果 要 旨

直接刺激による誘発電位は、まったく非生理的な刺激方法によつて得られる。しかしながら、それは種々な電気生理学的事象特に自発脳波と関係が深いといわれている。そこで自発脳波と脳の層構造を結びつけるの一段階として、直接刺激による誘発電位を分析することは意義があると考えられる。海馬構造は新皮質に比較して簡単である。したがつて、海馬の層構造と直接刺激による海馬の誘発電位の関係を調べれば、新皮質で行なうより、明確な結果が得られることが期待出来る。本論文はこの線に沿つて書かれている。

本論文に於ては、直接刺激による応答を兎海馬の種々な深さで記録し、刺激の深さによつて誘発する応答を三つの型に分類している。

すなわち、**型一**は海馬表層が刺激された時に誘発するスパイク電位であり、これは表層に存在する軸索に始まつた興奮が、逆向性に海馬錐体細胞体を発火させる結果生じる電位であるという。

**型二**の型は、基底樹状突起層を刺激するとき生じる遅電位で、これは基底樹状突起がシナプスを介して興奮した結果生じるとしている。

**型三**の型は、尖頭樹状突起層を刺激した時に得られるスパイク様電位であり、これは海馬錐体細胞がシナプスを介して順行性に発火した結果生じると述べている。

以上から、層構造と応答との関係が比較的簡単な層構造を有する海馬を用いることによつて一層明確にされた。