



Title	誘発電位とニューロン活動
Author(s)	志村, 剛; 下河内, 稔
Citation	大阪大学人間科学部紀要. 1983, 9, p. 123-154
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/8891
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

誘発電位とニューロン活動

志 村 剛
下 河 内 稔

誘発電位とニューロン活動

序

感覚刺激に応答して一過性に変動する脳の電気活動を誘発電位 (Evoked Potential; EP と以下略記) と呼ぶ。この EP には単に感覚刺激に対する脳の受動的応答成分のみではなく、感覚入力に対する脳の積極的なかわり合い、即ち高次の精神活動をも反映する成分が含まれているため、脳活動の客観的指標として、基礎、臨床を含めた神経科学の諸領域で幅広く利用されてきた。また、実用上の問題としても、EP は記録が比較的簡単で、しかも慢性動物を用いた実験では安定して長期間にわたる記録が可能であり、学習をはじめとする長期間の行動研究にとって非常に都合の良い手段であるといえる。更に、近年小型で安価なコンピュータの普及に伴い、従来は微弱すぎて分析の対象になり得なかったヒトの頭皮上からの EP も極めて容易に導出することが可能になったため、心理生理学的研究にもその応用は益々拡大されることであろう。しかしながら、このように EP を実際に行動研究の指標として利用する場合、神経生理学的に解決すべき重大な問題が残されている。

それは、EP が神経細胞集団の活動に基づくものであるのは間違いないとしても、発生機序が何であるかという点である。EP に限らず背景脳波についてもこの問題は未解決となっているが、とくに EP の場合にはその成分の変化を指標として心理的、行動的意味づけを行うことが多いため、EP の変化が神経細胞集団のどのような活動を反映したものであるのかを知ることは極めて重要となる。EP を利用する者は、EP に中枢神経系の活動ののぞき窓としての機能を期待しており (Schlag, 1973)、それが真にのぞき窓たり得るためには、EP の変化が直ちに脳細胞の特定された活動に翻訳されなければならない。しかるに、EP を利用した研究は膨大な数に上るものの、この重要な問題についてはあまり考察が加えられていないのが現状である。

それでは実際にこの問題はどのようにすれば解決できるのであろうか。EP も含めて脳波は多数のニューロンから発生する電位の総和と考えられている。従って EP や脳波の本態を知るには、個々のニューロンから発生する種々の電位変動をとらえて、それらが EP や脳波と時間的にどのような関係にあるかをしらべることが最も適切な方法であろう。実際、脳波が発見された当時から、その成因を知るために脳波と種々のニューロン活動との時間的關係

については議論が戦わされてきたのであった。

大脳皮質脳波発生に関する当初の仮説は、皮質内のニューロンに次々に発生する連続的な活動電位の総和によって脳波が生じる (Adrian and Matthews, 1934) というものであった。

しかし、その後に開発された微小電極法を用いて、皮質ニューロンの活動電位であるスパイク電位と皮質脳波とを同時に記録してみると、脳波の特定の相にスパイク電位の発生が多いといった一貫した結果は得られず、しかも麻酔によって自発発火が消失したときにも脳波は消失しなかったことから、Li and Jasper (1953) はニューロンのスパイク電位と脳波の間に特定の関係はないと結論した。

以来、この Li and Jasper の細胞外記録に基づく実験結果から提出された仮説が広く受け入れられてきたが、一方では細胞内電位記録法の技術的進展により、脳波と細胞内電位の関係をしらべる実験が精力的に行われるようになった。その結果、皮質表面で記録した脳波と細胞内の緩徐な電位変化が極めて高い相関を示す成績が相次いで報告され (Stefanis, 1963; Purpura and Shofer, 1964; Purpura et al., 1964; Jasper and Stefanis, 1965; Klee et al., 1965; Creutzfeldt et al., 1966 a, b; Frost, 1967, 1968), 脳波のように経過のゆるやかな電位変化はニューロンのシナプス後電位 (postsynaptic potential) などの多数の段階電位が時間的空間的に加算された結果現れると考えられるに至った。

今日でもこの説は依然優勢であるが、そのことが即ちスパイク電位と脳波や EP との無縁を物語るものではない。細胞膜を隔てて生じる電位はスパイク電位発生の原因である。スパイク電位が出現し易いということは、そのニューロンの細胞内電位が外部溶液に対して脱分極側に偏倚していることを示し、これが脳波の極性を示す鍵になっていると思われる。現に皮質表面脳波の極性とニューロン発火の間に一定の関係を認めた実験結果もいくつか報告されている (Fromm and Bond, 1964, 1967; Robertson, 1965; Frost and Elazer, 1968; Lass, 1968)。とくに EP については、EP が感覚刺激によってほぼ一定の潜時で出現すること、感覚情報はインパルスというスパイク電位の形で伝達されることを考えると、EP とニューロン発火の間に相関関係があると考えるのは決して不合理ではない。

Gerstein ら (Gerstein, 1961; Gerstein and Kiang, 1964) は無麻酔ネコの皮質聴覚野から EP とスパイク電位を同時に記録し、スパイク電位発生の時間的分布と EP 波形との対応をしらべた。その結果聴覚刺激に対して応答するニューロンはそれぞれ独自の発火パターンを示し、EP 波形との対応関係はニューロンによって異なることを見出した。彼らは EP の波形と発火パターンが高い相関を示すニューロンの存在を認めながらも、EP の波形からはいかなるニューロンの発火パターンも予測することができないと結論し、EP とスパイク電位の起原独立性を唱えた。

EP とニューロン発火の関係に新しい視点を提供したのが Fox and O'Brien (1965) の

成績である。彼らは麻酔ネコの皮質視覚野の単一ニューロンから閃光刺激に対するスパイク電位を記録し、その後記録したニューロンを破壊して同じ電極から EP を記録した。そして数千回に及ぶ閃光刺激に対するニューロン発火の刺激後ヒストグラム (post stimulus time histogram: PSTH と以下略記) を求め、100回程度の加算平均 EP の波形と比較したところ、EP 波形と PSTH の曲線が非常に高い類似性を示すことを見出した。この結果から Fox and O'Brien は、EP は単一ニューロンの発火確率分布を反映したものであり、これまで EP とニューロン発火に関係がないと言われてきたのはサンプル数が極端に少ないためであると考えた。さらに彼らは EP の波形を知ることのできるニューロンの発火パターンをも予測できると結論し、Gerstein らの結果と真向から対立するところとなった。

上述したように、単一ニューロンの発火パターンと EP 波形の関係という点では意見の不一致があるものの、それが EP とニューロン発火の関係を全面的に否定する材料とはならない。Gerstein らの実験でも、EP の特定の成分と対応した発火パターンを示すニューロンの存在が指摘されているからである。EP とニューロン発火の関係をしらべる際、このように種々のニューロンが存在するという事実は、単一ニューロン活動に限定して論議を進める限りどうしても意見の一致が見出せない原因になっていると思われる。

この点に関して Verzeano らの一連の実験 (Dill et al., 1968; Verzeano et al., 1968; Verzeano, 1970) は EP とニューロン活動の関係を明らかにする上で非常に重要な示唆を与える。彼らはこの問題をしらべる際に、単一ニューロンの記録ではなく、いくつかのニューロンの発火を同時に記録する方法 (マルチプルユニット活動, multiple unit activity: MUA と以下略記) を用いた。その理由として彼らは、単一ニューロンの記録はサンプリングのバイアスが大きいの (Towe and Harding, 1970) こと、神経系のはたらかしは個々の単一ニューロンに還元するよりもニューロン間、及びニューロン集団間のネットワークとしてとらえるべきだという考え方を挙げている (Verzeano, 1970)。そして Verzeano らは、EP が単一ニューロンの発火と特別な関係を有するのではなく、多数のニューロンの発火パターンと関係すると結論したのである。

EP を脳機能を知る測定手段として有効に利用するためには、上述の仮説を検証することがまず必要である。さらに、EP が変化した時にその変化が何を意味するかを知るためには、ニューロンレベルの活動と EP の種々の要素波がどのように関係するのかを明らかにしなければならない。

こうした要請から我々はラットを実験対象として EP とニューロン活動の関係をしらべてきた (下河内ら, 1981; Shimokochi et al., 1981; 大山, 1981; Shimura and Shimokochi, 1982; 澤井, 1982; 山口, 1982)。本稿ではその主要な成績を述べ、さらにその生理学的意義について考察を加える。

方 法

実験には体重 200 g 以上のオス Wistar 系アルビノラットを用い、脳に定位的に刺入した直径 $80\mu\text{m}$ のポリウレタン絶縁ステンレス線電極から EP と MUA を同時に記録した。鼻骨においた不関電極と刺入電極からの電気信号はインピーダンスコンバータを介して、生体電気現象用増幅器に接続して増幅したのち、刺激時点を示すマーカーとともに FM データレコーダ (R260) に録磁した。この際、電気信号は低周波成分から高周波成分に亘る広帯域記録を行うことによって、EP と MUA 二成分の同時収録を可能にした。急性実験の場合には、動物を脳定位固定装置に固定し、オシロスコープによる電気活動の監視下で電極を標的部位へ徐々に刺入し、刺激に対して EP と MUA が同時に記録できる部位に電極を留置して実験を行った。慢性実験の場合もオシロスコープでモニターを行いながら EP と MUA が同時に記録できる部位に電極を留め、歯科用セメントで脳波導出用コネクタとともに頭骨に固定し、数日後手術からの回復を待って実験を行った。

実験後、記録した広帯域の電気活動をハイパスフィルター ($>400\text{Hz}$) によって MUA を、

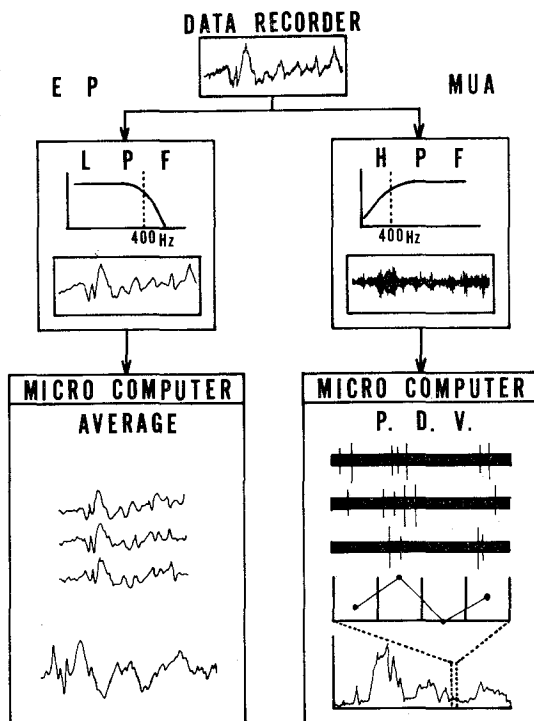


図1 データ処理の概要。説明は本文。

ローパスフィルター ($<400\text{Hz}$) によって EP をそれぞれ分離し、刺激時点を基準として別々に分析を行った (図1)。

EP はマイクロコンピュータを用いて数十～百回の加算を行い、平均加算 EP として X-Y レコーダによって描画した。刺激時点からどれだけの時間を分析対象とするかは、EP のどの部分に注目するかによって異なるが、今回の実験では短潜時成分のみでなく長潜時成分も検討したいため、標準的には 400msec 程度の分析時間とした。

MUA は一定振幅以上のスパイク電位を、波形、振幅に関係なく 1 コとみなし、予め定めた短い時間枠 (bin: 1.6msec 又は 2msec) にスパイク電位がいくつ現れたかを、刺激時点を基準として EP の分析時間と同じ時間幅に亘って計数し、それを EP の加算と同じ回数だけ加算して、いわゆる PSTH を作成して X-Y レコーダで描画した。即ち PSTH とは各潜時ごとにスパイク電位がいくつ発生するかを示す、発火確率の分布図である。

このように処理した EP と MUA の PSTH を主に視察により比較し、その関係をしらべた。

結 果

1. 皮質視覚野における EP と MUA の関係

実験はクラーレによる非動化人工呼吸下で行った。電気活動記録と反対側の眼に持続時間の極めて短い閃光を照射し、この刺激に対する EP と MUA を比較した。刺激間隔は 5 秒で、くり返し数百回刺激を与えた。

図2は閃光によって生じた広帯域の電気活動をフィルターによって EP(各上段)と MUA(各下段)に分離し、刺激時点(↑で示した)を揃えて5試行分示したものである。

刺激後約 30msec の潜時で EP には陽性成分が出現し、その後およそ 100msec に亘って緩徐な陰性成分が持続した。さらに続いて第2の陽性成分が出現した。各試行において波形にややばらつきがあるものの、この3つの成分はいずれの試行にも認められた。一方 MUA には背景ノイズに種々の振幅のスパイク電位が重畳したものとして記録された。MUA の発火は刺激後ほぼ一定の潜時で増加し、しかも時間的には EP の第一陽性成分の潜時と一致した。さらに特徴的なのは、最大の振幅をもつスパイク電位がこの EP の第一陽性成分の頂点に相当する時期に出現したことである。刺激直後の上昇期に続いて、MUA の発火頻度が殆ど消失してしまう抑制期が見られたが、これは EP の長い陰性成分と時間的に一致した。抑制後 MUA は再び発火頻度を増したが、それは EP の第二陽性成分の出現と対応し、第一陽性成分の時に比べてやや持続的に増加する傾向がみられた。

図3には加算平均 EP と MUA の PSTH を示した。加算 EP には図2に見られた一試

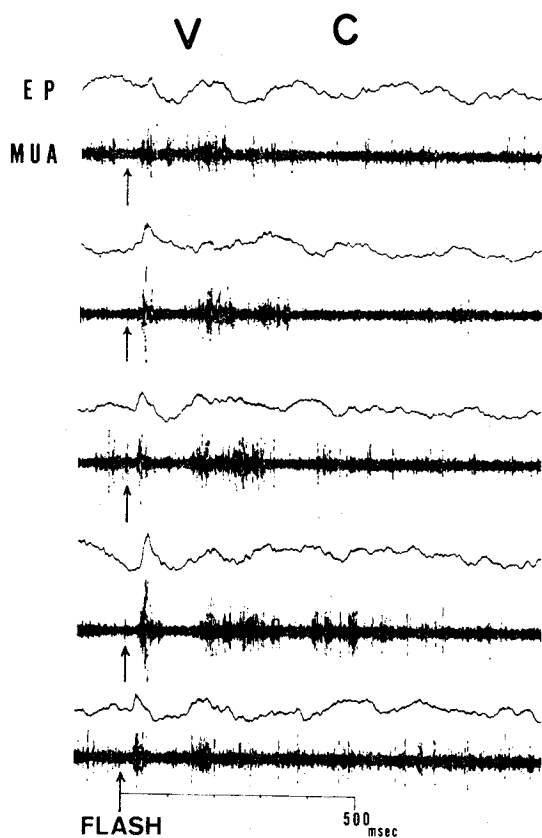


図2 閃光刺激に対する一試行ごとの EP と MUA(皮質視覚野)。EP は上向きが陽性、刺激は↑の時点で与えた。クラールによる非動化状態。

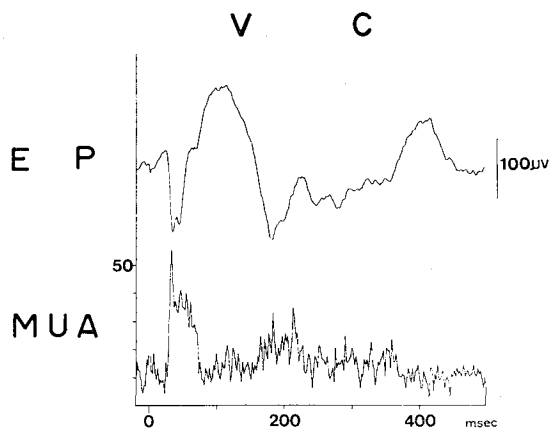


図3 閃光刺激に対する加算 EP と MUA の PSTH(皮質視覚野)。EP は下向き陽性(以下の各図に共通)、非動化状態、刺激時点を0で示す。

行毎の EP 成分を明確に同定することができた。即ち第一陽性成分（潜時約 30msec，下向きのフレ）とそれに続く持続の長い陰性成分，さらに潜時190msec に再び陽性成分が出現した。MUA の PSTH をこれらの EP 成分と比較すると，加算 EP の第一陽性成分と時間的に対応して MUA に発火頻度の急激な上昇があり，その後の陰性成分には MUA の抑制期が対応した。さらに第2の陽性成分に同期して比較的持続の長い発火頻度の増加が見られた。この図から明らかなように，MUA の PSTH の輪郭は丁度 EP 波形を裏返した形となっており，両者に高い類似性を認めることができた。

2. 皮質下における EP と MUA の関係

これまで EP とニューロン活動の関係を扱った研究では圧倒的に皮質の電気活動がその対象となっている。これはヒトの頭皮上 EP が大脳皮質の活動を反映したものであり，その理解のためには皮質 EP が如何なるニューロン活動と関係するかを調べたいためであろう。しかし，皮質下の構造も皮質に劣らず重要な機能を担っていることは当然であり，そうした機能を電気生理学的に動物実験でしらべることは極めて意義深いと思われる。そこで我々は研

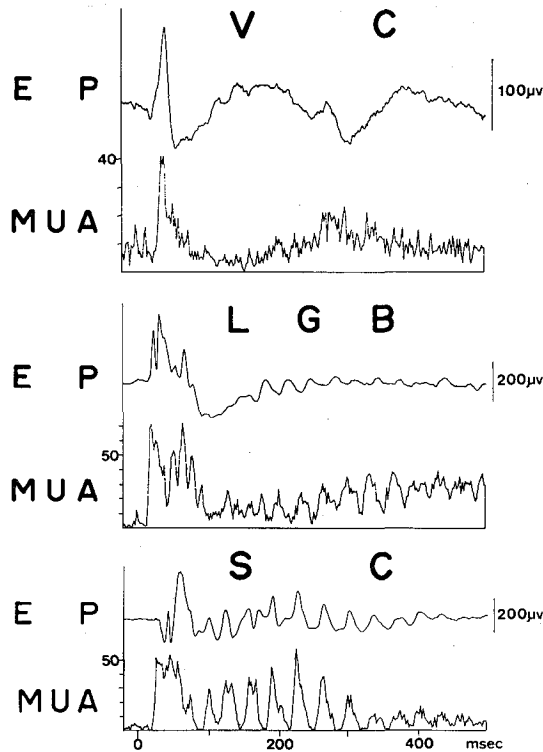


図4 閃光刺激に対する皮質視覚野(VC)，外側膝状体(LGB)，上丘(SC)の加算 EP と MUA の PSTH。ウレタン麻醉下。

究の対象を皮質下の視覚経路にまで広げ、これらの部位で EP とニューロン活動がどのように関係しているかをしらべた。

この場合には麻酔の効果が比較的安定していると言われるウレタン麻酔下で皮質、皮質下における電気活動を記録した。

図4は一匹の動物の同側の皮質（上段）、外側膝状体（中段）、上丘（下段）の3部位から記録した EP（各上段）と MUA の PSTH（各下段）である。皮質視覚野では EP の第一陰性成分（図中の上向き）に一致して MUA の発火頻度が上昇し、その後 100~200msec にかけては自発発火頻度を下回る程発火頻度が減少したが、これは EP の遅い陰性成分と時間的に一致した。その後潜時300msec を中心に持続時間の長い発火頻度の上昇期が認められたが、これはほぼ同潜時の EP の陽性成分と対応した。この皮質視覚野の成績はさきに示した図3の例と以下の点で相違した。即ち、EP の第一成分が図3の例では陽性であるのに対して、ここでは陰性となったことである。後続の成分については相違がなく、しかも MUA の発火パターンにも相違が認められないことから、皮質における記録部位の相違が関係しているのかも知れない。

外側膝状体では 100msec 以内に時間経過のはやい数コの陰陽のフレが重畳する大きな陰性成分が出現したが、この時期に MUA の発火頻度は全般的に増加し、それに EP に現れたはやい陰陽成分に対応した発火の増減が重畳した。特徴的なのは MUA の発火上昇潜時が EP の第一成分が出現するよりはやかたという点である。EP の波形と MUA の PSTH の相関は皮質よりもむしろ高い。しかし、それは潜時 100msec 以内に限ってのことであり、200msec 以降 EP の約30Hz の波が次第に消失する傾向を示したのに対し、MUA の発火は 250msec 以降むしろ持続的に上昇し、それに EP と同じ周波数で発火の増減の波が重畳した形を示した。この MUA の持続的発火に対応した特定の EP 成分は同定できなかったため、EP が MUA の発火をよく反映すると述べることは、かなり特定の条件に限って許されるものであるかも知れない。

上丘は視覚入力が外側膝状体を經由して直接に、あるものはそこでニューロンを代えて二次的に投射する中脳部位であるが、EP は非常に特徴的な波形をもち、皮質視覚野、外側膝状体に比べて個体差も極めて少ない。また潜時 100msec 以降に 30Hz の後放電が出現し易いという特徴もみられた。図4に見られる如く、EP の波形と MUA の PSTH の比較では、潜時 100msec 以降の後放電と MUA 発火の増大、減少パターンが非常に高い相関を示したものの、潜時 100msec 以内では MUA の発火頻度の増加が急激かつ持続的であり、EP 波形と PSTH の類似性は乏しかった。また、上丘においても外側膝状体と同様、MUA の発火頻度の増加が始まる時点の方が EP の第一成分の頂点潜時に比べて早かった。

以上示したように、皮質下の構造においても EP と MUA が互いに独立な関係にあるの

ではなく、両者に密接な相関関係のあることが分った。しかしそれは必ずしも EP 波形と MUA の PSTH の輪郭に形の類似性があるということを意味するのではなく、EP に特定の成分が同定されるときにはニューロンの発火が著明に増えるか減るかという時間的対応関係があることを示唆するものであるといえよう。さらに、皮質下でも外側膝状体と上丘では EP の波形が全く相違し、しかも EP 成分と MUA の PSTH の位相関係も異なっていた。このことから EP とニューロン活動の関係をしらべようとする際に記録部位の微細構造を念頭において解釈する必要が痛感される。

これと関連して EP とニューロン活動の関係を一面的に論じては都合の悪い実験結果を我々は得ているので、次にそれについて述べる。

この実験では皮質表面から電極を約 $200\mu\text{m}$ ずつ深部に刺入していき、その都度閃光に対する電気活動を記録した。図5は上丘を標的部位とした記録の一例である。既に図4に示し

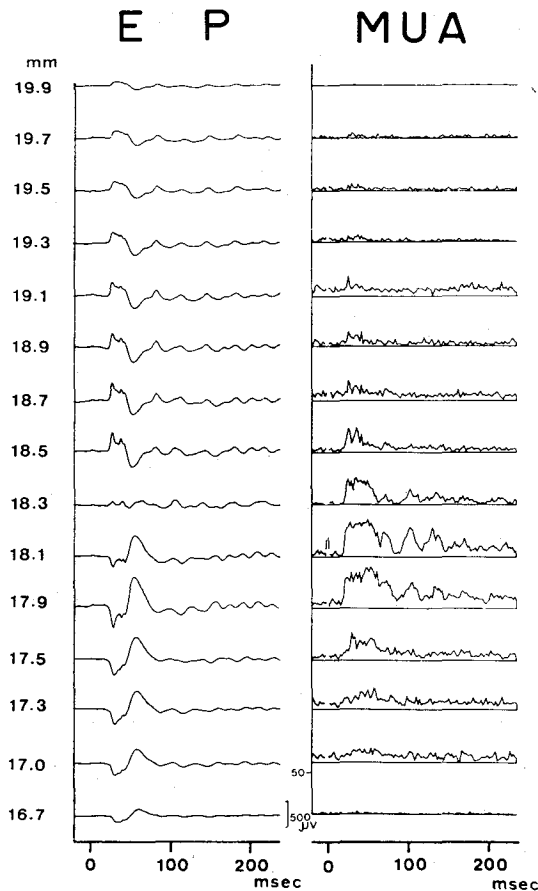


図5 部位による EP と MUA の相違。電極を上丘へ徐々に進めた時の各部位における EP と MUA。上丘の典型的な反応は17.9の部位である。

た上丘における EP 波形から判断すると、17.9の部位が最も典型的な EP 波形を示している。これを基準としてその上下の部位での EP を較べると、18.3の部位を境として EP の極性が反転し、これより上下いずれの方向に電極の先端が移動しても EP の振幅が減少した。しかし較正電圧を参考にしてこの記録の最上部 (19.9) と最下部 (16.7) それぞれの最大振幅を概算すると $200\mu\text{V}$ 程度はあり、この値は動物の脳内から記録できる EP の振幅として決して小さくはないことから、EP が非常に広い範囲から記録できると言って良いであろう。

一方、MUA については18.9~17.3の範囲で刺激に対する何らかの反応を認めることができたが、EP の成分と時間的対応が見られたのは、わずかに18.3~17.9の範囲にすぎなかった。18.3においては EP の成分は不明確であったにも拘らず、MUA の発火パターンがそれ以下の部位と類似していたことは注目に値する。

上丘近傍では上記のように EP の極性の逆転が生じその変化は極めて顕著であったが、外側膝状体への刺入の場合には極性の逆転は生じなかった。しかし EP は上丘のときと同じく広い領域からの記録が可能で、MUA はそれよりもずっと限られた範囲でしか記録できなかった。

以上、ここでは皮質下においても EP と MUA には対応関係があるが、その関係は記録部位によって異なること、また EP は比較的広範囲から記録できるのに対し、MUA は非常に限局した部位からしか記録できないことを明らかにした。

3. 刺激の相違と EP・MUA の関係

EP が刺激の物理的性質の相違によって変化することは良く知られている。そこで、刺激の相違によって生じる EP の変化が、MUA のどのような変化と関係しているかをしらべる目的で以下の一連の実験を行った。ここでもウレタン麻酔下の動物を用いた。

a) チェッカーパターン

無図形よりもチェッカーパターンの閃光は異常脳波パターンを誘発し易いと言われている。本実験では1辺が5mmのチェッカー、即ち、透明不透明部分の比率が1対1のアクリル板をクセノンランプにとりつけて閃光を發した。

図6は上段が通常の閃光、下段がチェッカーパターンの閃光に対する EP と MUA を示す。潜時 100msec 以内では通常の閃光、チェッカーパターンの閃光に対する反応の相違は認められなかった。しかし、チェッカーパターンの閃光はそれ以後極めて強い後放電を誘発し、その持続はおよそ 1000msec にも及んだ。しかもこの後放電は 600msec までは非常に同期の良い MUA の増加、減少パターンを伴った。通常の閃光の場合にも後放電を伴うことがあったが、その強度はチェッカーパターン閃光で誘発されるものに比べて遙かに低かつ

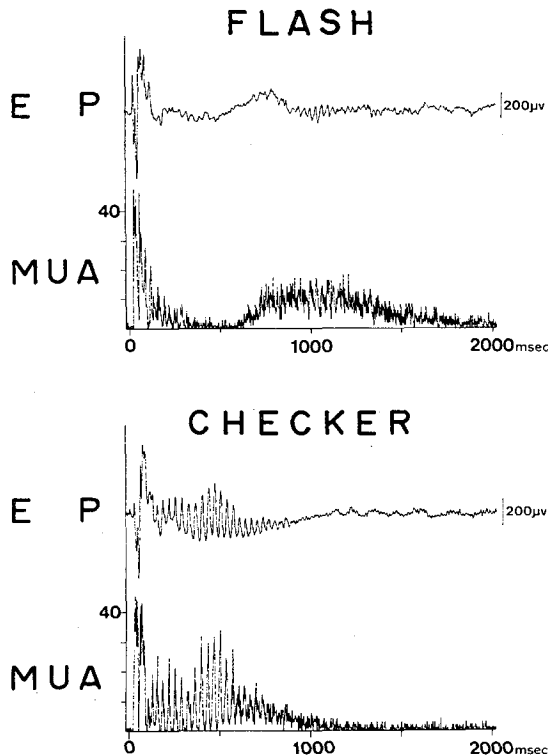


図6 blank flash と checker pattern flash に対する反応の相違。記録部位は上丘，ウレタン麻醉下。

た。この例では通常の閃光に対して潜時 600~1500msec に亘って持続的な発火頻度の上昇がみられたが、EP にはこれに対応する成分がなかった。

b) 発光ダイオード

EP は刺激の急激な変化に対して現れるため、多くは持続時間の極めて短い刺激（閃光，クリック音，ピップ音等）が好んで用いられ、その刺激の開始時点に time-lock した現象（on-反応）を対象とする。従って持続時間の長い刺激が如何なる反応を誘発するかという問題はあまりしらべられておらず、又、その終了時点に同期した反応（off-反応）をみる機会が少ない。このため、短い持続時間の刺激で誘発された反応が純粹に on-反応であるのか、或いは off-反応も含まれているのかという点はこれまでに明らかにされていない。本実験ではこうした問題も含め、閃光刺激のように非常に強い強度ではなく弱い刺激を用いた場合に EP と MUA の関係にどのような変化が生じるかをしらべるため、発光ダイオードの点灯を刺激とした。さらに点灯時間の相違についても検討した。

L E D

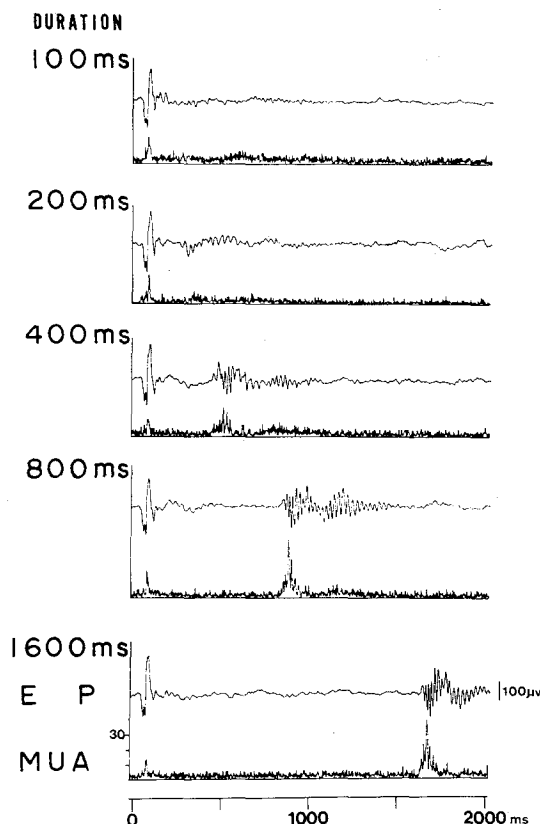


図7 赤色発光ダイオードに対する反応。上から点灯時間100, 200, 400, 800, 1600msec を示す。記録部位は上丘、ウレタン麻醉下。

図7は上丘における典型例を示した。点灯時間を 100msec から 1600msec まで変えてそれぞれ EP と MUA を記録した結果を示した。刺激開始直後の EP の波形はこれまで示してきた閃光刺激に対するものと極めて類似していたが、MUA は閃光刺激でみられたような発火頻度の急激な上昇を示さず、潜時の長い、かつ持続の短い発火頻度の増加を示したにすぎない。この開始時点の EP と MUA の反応は点灯時間には関係ないが、刺激終了時点の反応には点灯時間によって非常に相違があった。400msec 以上の点灯時間の長い場合には、消灯により EP には約30Hz の律動波が 500msec 以上に亘って続いた。200msec ではこの反応は痕跡的に認められるにすぎず、100msec に至っては全くこの波は認められなかった。これらの EP の特徴と同様に、MUA にも off-反応は点灯時間の短い時には出現せず、点灯時間が長くなると明瞭に出現した。このような EP 及び MUA の on-反応、off-反応を

比較すると、EP の波形と MUA の PSTH に明確な類似性は認め得ないが、両者の出現の時間的経過はほぼ一致した。MUA において特筆すべきことは、off-反応が on-反応に比べて大きかったことである。また、ここに示した例とは別に、EP が明瞭に成分として同定されないような場合でも、刺激の on、或いは off に対応した MUA の発火の高まりの見られることがあったが、それらは上の例に比べると time-lock 性が乏しかった。

c) 閃光二発刺激

同一の刺激であっても、それが一定時間以内に与えられると2発目の刺激に対する反応は刺激間間隔が短いほど小さくなる。この現象は強音刺激を用いたラットの驚愕反応 (Wilson and Groves, 1973) のような overt な反応だけでなく、EP についても認められることを我々は既に示した (Shimura and Shimokochi, 1981a, b)。EP が刺激間間隔の影響を受けるということは他の報告にも見られるが、我々の実験で示した 250~4000msec に及ぶ刺激間間隔の効果の生理学的意味を説明したものは皆無である。刺激間間隔の短い時に EP の振幅が減少することが、単に受動的な反応性の変化であるのか、或いは積極的な抑制過程を反映しているのかを知ることは、感覚・知覚の問題にも及んで意義深いと考える。この実験では6種類の刺激間間隔 (63, 125, 250, 500, 1000, 及び 2000msec) を設定し、二発閃光刺激の刺激間間隔の相違によって EP と MUA の関係がどのように変化するかをしらべた。

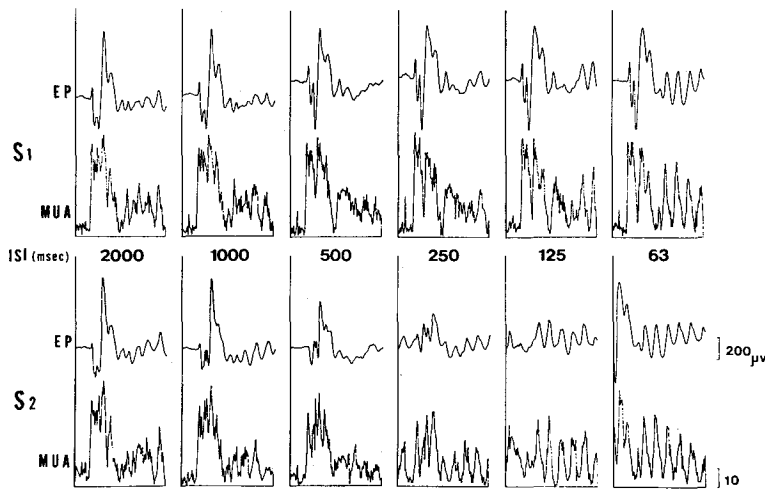


図8 閃光二発刺激に対する反応。上段は1発目 (S_1) に対する反応。
下段は2発目 (S_2) に対する反応。左から刺激間間隔 (ISI) が
2000, 1000, 500, 250, 125, 63msec を示す。

図8に上丘における二発刺激の一例を示した。上段に二発刺激の1発目に対する反応を、下段に2発目に対する反応を刺激間隔別に示した。1発目に対するEPの短潜時成分の振幅は刺激間隔によらず一定であった。しかし、長潜時成分は刺激間隔の短い時に2発目の反応が重なってくるため、波形の相違が見られた。MUAは既に図4で示した如く、EPの短潜時成分では極性にかかわりなくほぼ持続的に発火し、EPに長潜時成分が認められる時にはそれと同期した増大・減少パターンを示した。また1発目の反応はEPの最大振幅もMUAの最大発火頻度も刺激間隔によらずほぼ一定であった。

一方、第2刺激に対する反応は刺激間隔の相違によって明らかに変化した。EPは刺激間隔の短縮に伴って振幅が急激に減少した。しかも125msec以下の刺激間隔の場合にはEP波形に著変が生じ、特定のEP成分を同定することが不可能であった。また、頂点潜時にも刺激間隔の短縮に伴う明確な延長が認められた。MUAもEPの時間的变化に伴って発火パターンの変化を示したが、EPに見られた振幅の急激な減少に比べると、MUAの発火頻度の減少は軽度であった。図9はEPの振幅の変化とMUAの発火頻度の変化を示したものであるが、EPの振幅が500msecでほぼ60%にまで減少するのにに対し、MUAの発火頻度の減少は80%に留まった。

刺激間隔の短縮に伴いEPもMUAも減少傾向を示したが、量的には相違があり、EPの減少率はMUAのそれよりも大きかった。

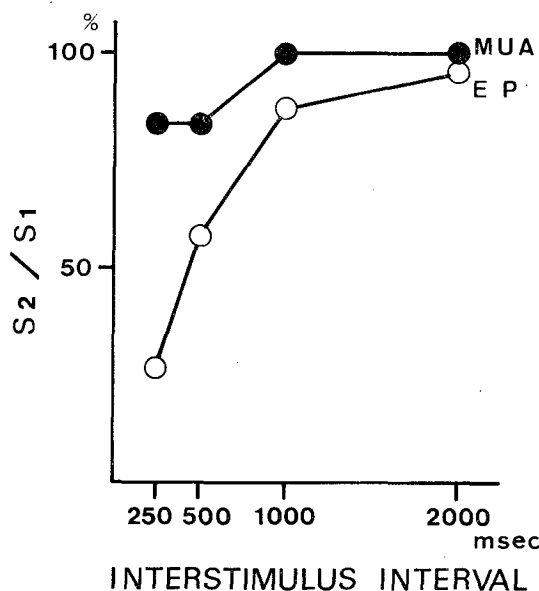


図9 閃光2発刺激における2発目の反応量の変化。EPは最大振幅を求め MUAはEPの最大振幅の頂点間に対応する発火頻度の総和を求めた。いずれも2発目の反応と1発目の反応の比で示した。刺激間隔63, 125msecは分析から除外した。

4. 覚醒動物における EP と MUA の関係

これまで述べてきた成績はいずれも麻酔下、或いはさらに非動化状態の動物から得られた成績であるが、上述してきた麻酔下の成績が覚醒時においても再現されるか否かを検討した。

この実験では上述の急性実験と同様の方法で電極刺入手術を施した慢性動物をハンモックに拘束して記録を行った。刺激は麻酔下の実験で使用したものとほぼ同じものを用いた。図10は、麻酔下の成績(図4)と同様に記録と反対側の眼に単発閃光を25回与えて平均した

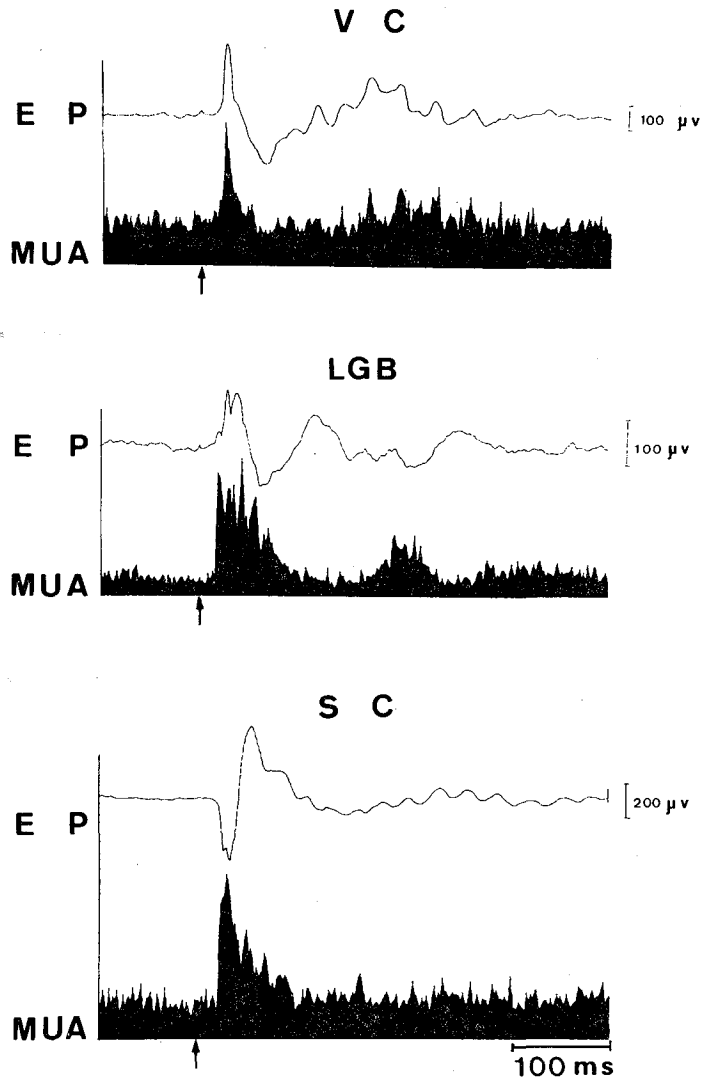


図10 覚醒時の閃光刺激に対する EP と MUA。記録部位は皮質視覚野 (VC), 上: 外側膝状体 (LGB), 中: 上丘 (SC), 下。刺激時点を↑に示した。

EP と累計の MUA・PSTH である。皮質視覚野では EP の第一陰性成分に対応して MUA の発火頻度が上昇し、その後約100msec に亘って自発発火頻度をやや下回る抑制期がみられ、これは EP の長い陽性成分と時間的に一致した。MUA は抑制後再び持続の長い発火頻度の増加を示したが、この時期には EP は陰性となった。麻酔下の成績と EP の極性の上で一貫性はなく、しかもそれほど明瞭ではないが、EP の波形と MUA の PSTH の類似性は保持された。

外側膝状体では EP の第一陰性成分に先行して MUA が急激な発火頻度の上昇を示し、およそ 100msec 持続した。MUA が次に発火頻度の増加を示したのは潜時 200msec 以後であったが、これが EP のどの成分と対応しているかは不明瞭であった。EP の波形と MUA の PSTH の類似性も麻酔時に比べて乏しかった。

上丘では EP のはじめの陽性-陰性の二相性のふれと時間的に一致して MUA の PSTH に発火頻度の上昇がみられたにすぎなかった。EP に僅かに後放電が見られたにも拘らず、MUA には特異的な発火パターンは認められなかった。

このように皮質・皮質下における覚醒時の EP と MUA の関係を既に述べた麻酔時の成績と比較すると、EP は覚醒時に波形が単純になり、長潜時成分が消失する傾向がみられた。MUA でも、麻酔時に EP の小さな成分と対応して生じていた PSTH の山や谷が消失し、比較的緩やかな曲線となった。さらに刺激直前の活動から推定される自発発火頻度が麻酔時に比べて高いのが特徴的であった。

単発閃光以外の刺激に対する覚醒時の EP と MUA の関係は山口 (1982) に詳述されているが、要約すると EP の第一成分と MUA の発火の上昇は時間的に一致しており、麻酔時の成績に比べて EP 波形と PSTH 曲線の類似性は少ないものの、EP と MUA の時間的対応関係は覚醒時にも保持される結果が得られた。

5. 自由行動中の EP と MUA の関係

既に述べてきたとおり、我々の目的は行動と、脳の神経回路との関係を明らかにすることであり、そのためには実際に行動している最中の脳の活動をしらべるのが最も有効な方法である。EP が行動に伴って変化することは諸家の実験で示されているが、EP の変化の生理学的意味を明らかにしない限り、EP を指標として脳の機能を推定することは困難である。EP は種々の要因によって変化するが、実際の実験状況で EP の変化の要因を整理することは何にもましてまず必要なことであろう。

EP が生体内の要因で変化する最も良く知られた例は覚醒水準の相違による変化である。EP に限らず、背景脳波は覚醒水準の変化に敏感であり、そのことによって逆に脳波から客観的に覚醒水準を知ることが可能である。EP が覚醒水準に伴って変化する時、興味深い現

象は、EP の大きさ即ち振幅が覚醒水準の高い時には小さく、眠っていて覚醒水準が低い時に大きくなるという事実である。

このことは単純に EP の振幅がその記録部位における情報処理の高まりを意味するものではないであろうから、とくに覚醒水準をコントロールしていない実験における EP の変化の意味を解釈する上で重要な問題である。

こうした覚醒水準の要因の重要性に鑑み、自由行動中の動物の覚醒—睡眠に至る各段階での EP と MUA の関係を比較した実験成績について以下に述べる。

予め慢性電極を皮質下の視覚経路或いは聴覚経路に刺入したラットを用い、実験箱への充分な馴致ののち実験を行った。刺激は10秒に1回、クリックあるいは閃光を与えたが、一部の実験では刺激間隔 250msec の二発閃光を用いた。動物はこのような刺激に対して殆んど overt な反応を示さず、40分以上に亘る刺激の反復提示中に覚醒～徐波睡眠、さらには REM 睡眠に至ることもあった。1回毎の刺激提示時点の動物の覚醒水準を行動の観察、皮質及び海馬脳波、頸筋筋電図によって5段階 (alert, quiet, light sleep, deep sleep, REM sleep) に分け、各段階ごとの反応を25ないし50回加算し各々の比較を行った。

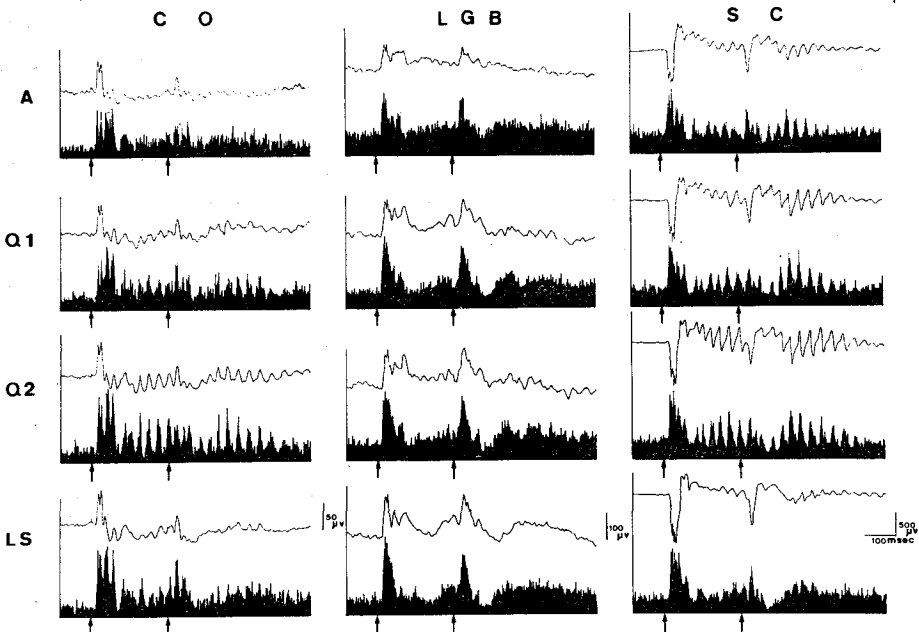


図11 自由行動中の閃光刺激に対する EP (各上段) と MUA (各下段), 動物の状態は A (alert), Q₁ 及び Q₂ (quiet), LS (light sleep) で上から下へ覚醒水準の低下を示す。記録部位は視交叉 (CO), 外側膝状体 (LGB), 上丘 (SC)。刺激は 250msec の刺激間隔をもつ閃光2発刺激 (↑で示した)。

図11に 250msec の刺激間隔をもつ2発の閃光を10秒に1回ずつ与えたときの, alert, quiet, light sleep 各段階の3ヶ所の記録部位同時記録を行った一例を示した。全般的にみて, 覚醒水準が相違しても EP と MUA の発火パターンにこれまで示してきたような時間的対応関係が保たれた。EP の振幅はいずれの記録部位においても明らかに覚醒水準により相違した。即ち, 覚醒水準の高い alert の状態で, EP の振幅は小さく, 覚醒水準が低下するに従って振幅が高くなった。一方, MUA の発火頻度についてみると, 刺激に対する反応は EP の振幅の変化と同様で, EP の振幅が高くなると MUA の発火頻度も増大する傾向がみられた。また, 外側膝状体や上丘では刺激提示前の自発発火頻度が覚醒水準の高い時に高く, 低下するに従って低くなることも特徴的であった。

また, 記録部位の相違による反応パターンの相違が明瞭に認められた。視交叉は網膜からの出力情報を上位中枢へ伝える伝導路であるため, その電気活動は網膜の出力情報をより直接的に反映していると考えられる。この視交叉では2発目の刺激に対する EP の振幅が極端に小さくなったのに対し, 外側膝状体では EP の振幅はほとんど変化を示さなかった。上丘では視交叉と外側膝状体の反応の丁度中間程度の大きさとなった。これは末梢側で強い抑制をうけた2発目刺激に対する反応が中枢側では復活して, それほど抑制されないことを示す興味ある結果である。MUA でみても視交叉では EP 程著明でないまでも2発目の反応が抑制されているのに対し, 外側膝状体では1発目とさして変らないレベルまで回復した。このような反応パターンの相違は, EP 波形及び MUA の PSTH に如実に現れた。即ち視交叉と上丘は EP 波形, MUA・PSTH も極性の違いを別にすれば類似していたのに対し, 外側膝状体はこれらと相違していた。しかし, いずれの部位でも個々に EP 波形と MUA の発火パターンの時間的対応は保持されていた。

覚醒水準の変化に伴うその他の所見としては, 刺激に対する MUA の増大後に見られる抑制が1発目のそれに比べて2発目の刺激後の方が強く, しかも覚醒水準が低下するほど著明であったこと, 上丘にみられる特有の後放電は軽睡眠期よりもむしろ quiet 期に著明であるが, これは既に視交叉のレベルで生じている律動的な増大・減少の繰り返しパターンが上丘でより誇張された結果とみなせること等があげられる。

このように, 末梢から中枢へ至る感覚経路の各部位で同時記録を試みることにより, 各部位の反応パターンの相違を的確にとらえることができたが, EP と MUA の関係という点では上述したように EP も MUA も覚醒水準によって変化することが明らかになった。

上に述べた実験は閃光を刺激として用いたものであり, 刺激の物理量を一定にするという努力よりも, むしろ覚醒水準の異なる状態間の比較を試みたものであり, 閉眼による刺激光量の変化といった要因は考慮にいれていない。従って EP や MUA の変化が純粋に覚醒水準の相違であるか否かという問題は刺激条件を統制した事態で改めてしらべる必要がある。

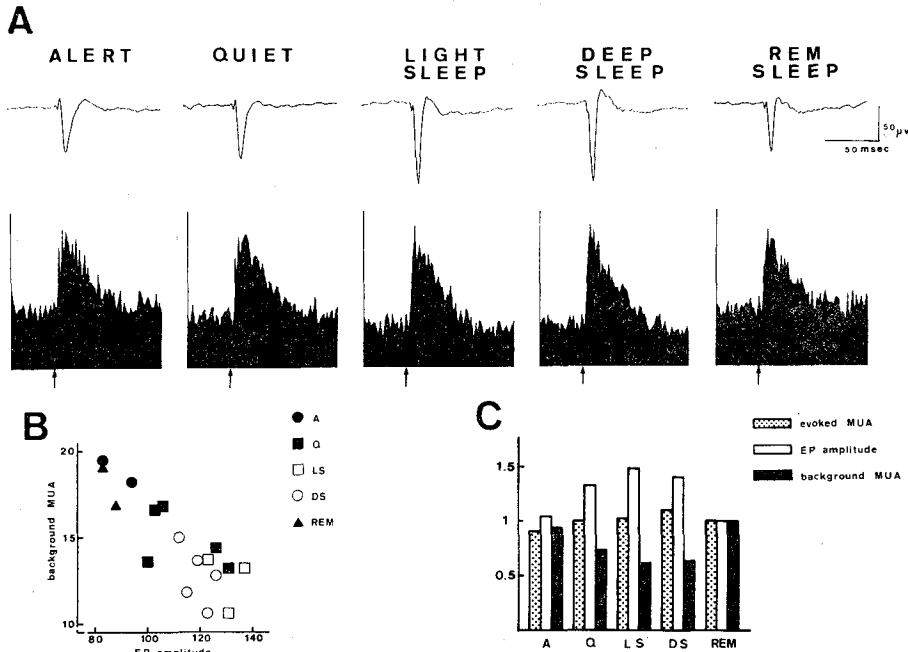


図12 A. 自由行動中のクリック音に対するEP(上)とMUA(下)。覚醒水準別に示し、刺激時点は↑。記録部位は下丘。
 B. EPの振幅(横軸)とMUA自発発火頻度(縦軸)の関係。覚醒水準の相違を別々の記号で示した。A(alert), Q(quiet), LS(light sleep), DS(deep sleep), REM(REM sleep)。
 C. 各覚醒水準におけるクリック刺激に対するMUA発火頻度(evoked MUA), EPの振幅(EP amplitude), MUA自発発火頻度(background MUA)。

このような観点から、視覚刺激でなく聴覚刺激を用いて自由行動中の記録を行った実験結果を以下に述べる。

図12Aは動物の各状態における下丘のEPとMUAのPSTHの一例を示したもので、刺激のクリックは↑で示した時点に与えた。EPの出現とMUAの発火頻度上昇の潜時はほぼ同じであったがEP波形とMUA・PSTHに類似性は乏しかった。EPは持続の短い成分のみが著明であったのに対し、MUAの発火頻度の上昇期間は明らかにEPより長かった。この特徴は各状態に共通であったが、反応の大きさには覚醒水準による相違が明瞭に認められた。EPの頂点間振幅はalertのときに小さく、覚醒水準が低下するに従って大きくなったが、REM sleepではalertの時よりもむしろ小さかった。一方、刺激に対する発火頻度の増加の最大値をしらべると、状態による差はあまり認められず、ほぼ一定の値となった。これに対して刺激提示直前の発火頻度の平均をしらべると、EPの振幅の変化とは逆方向の変化がみられた。自発発火頻度はalert時に高く、覚醒水準が低下するに従って減少したが、

REM sleep では最も高くなった (図12C)。このように EP の振幅と MUA の自発発火頻度は逆方向の変化であることが示唆されたが、同一セッション内で何回かくり返して生じる各状態における EP 振幅を横軸に、MUA の自発発火頻度を縦軸にプロットすると図12B の如く負の相関が認められた。

聴覚刺激の場合にも EP と MUA は覚醒水準の相違によって変化した。それは既に視覚刺激で示した成績と同じもので、EP は覚醒水準の高いときに小さく、低いときに大きかった。MUA は特に自発発火頻度に相違があり、覚醒水準の高い時に高く、低い時には低かった。しかし、EP も MUA も REM sleep 期には alert の状態とほぼ同じ反応を示した。

考 察

上述の実験成績から、EP がニューロン発火パターンと全く独立に出現するのではなく、EP とニューロン発火には対応関係のあることが分った。これは単一ニューロン記録による成績 (Fox and O'Brien, 1965; Freeman, 1968; Creutzfeldt et al., 1969; John and Morgades, 1969; Thompson et al., 1969; Ebe et al., 1972; Horowitz, 1972; Robertson et al., 1975; Ramos et al., 1976; Glass et al., 1978; Harris and Towe, 1978; Toledo-Morrell et al., 1979; Wolpaw, 1979; Glass et al., 1980; Boyd et al., 1982) 及び MUA 記録による成績 (Dill et al., 1968; Verzeano et al., 1968; Verzeano, 1970; Lippe and Weinberger, 1973; Hutchison et al., 1978) と一致する。以下、本実験で得られた成績について個別に検討しようと思う。

図2で示したように、閃光刺激提示後約30msecの潜時で現れるEPの第一陽性成分と同期して、短時間内に極めて多くのスパイク電位が発生した。このことは、閃光によって網膜レベルで処理された情報が外側膝状体を經由して皮質へ到達したことを意味する。EPが皮質における入力情報を反映しているか出力情報を反映しているかは不明であるが、このようなインパルスの連続発射と密接に関係していることは明らかである。また、MUAに多数のスパイク電位が同時帯にみられることは、発火するニューロンの数が増えたことによるのか、或いは個々のニューロンの発火頻度がこの時期に急激に増えたことによるのかのいずれかであろうが、そのいずれかを決定することはこれらの結果からはできない。しかしながら、Buchwaldら(1973)が指摘するように、高振幅スパイク電位が完全に同期して発火したいくつものスパイク電位の加算による可能性も否定しきれない。この説に従うと、非常に高振幅のスパイク電位が第一成分に限って出現したことは、この限られた時間に同期して発火するニューロン数が多いことを示していると考えられる。他方、個々の振幅のスパイク電位はそれぞれ別のニューロンの発火を表すとすれば、この第一陽性成分のみに現れる振幅の高い

スパイク電位は時空間的に多数のニューロンからの情報の加重を必要とする閾値の高いニューロンによって生じたものであると考えられる(Verzeano, 1970)。いずれにせよ、この第一陽性成分中の集中的ニューロン発火は、EP とニューロン発火に密接な関係があることを裏づけるものであるといえよう。

さらに、皮質視覚野ではその後の長い陰性成分に一致してスパイク電位の発生が抑制され、再び陽性成分が出現するとスパイク電位も出現した。この第二陽性成分は第一陽性成分ほど明確ではなく、またニューロン発火の持続時間も長く第一陽性成分で出現した高振幅のスパイク電位も出現していないことから、外側膝状体からの一次入力を反映したものではなく多シナプス性の経路を経由した反応であると思われる。図3に示した例からも明らかなように、EP の特定の成分とニューロン発火には明らかに時間的關係があり、しかもそれは偶然に記録し得た単一ニューロンからの結果ではなくて、多数のニューロン群が確率的に発火しやすい相と発火しにくい相とに分れており、それがEP の成分と時間的に相関すると言えよう。

以下に詳述する加算平均EP とMUA のPSTH との比較は、上に述べたMUA にみられるスパイク電位を振幅に関係なく1つとして計算した結果に基づくものであり、PSTH が正確には実際のニューロンの発火頻度を示しているとは言えないことを念頭において考察をすすめたい。

図2に示した1回毎の反応を加算した結果が図3であるが、この図からはEP波形とMUA のPSTH の相似性が認められた。即ち、EP の波形が多数のニューロン群の確率的な発火頻度分布を示しているといえる。この結論は、Fox and O'Brien (1965) がネコの皮質におけるEP と単一ニューロンの関係について述べた結論と、単一ニューロンと複数ニューロンの相違はあるものの同様である。しかし、記録が単一ニューロンであるか複数ニューロンであるかは極めて重要な問題を投じる。これまでにEP とニューロン発火の関係をしらべた研究で議論の分れたところは、単一ニューロンの発火パターンがEP と特定の関係を有するか否かという点に關してであった。多くの研究者はEP と単一ニューロンの発火パターンには一定の関係がないと主張しており、Fox らの成績は偶然の産物だと考えている。問題を単一ニューロンの発火パターンに絞ると相関性の有無について意見の対立は否めないが、我々の実験で行った複数ニューロンの記録によってEP とニューロン活動の關係についての理解が深まったと考える。単一ニューロンの記録では、どの特定のニューロンを記録したかというサンプリングの問題が常につきまとう。Fox らの選んだようなニューロンが存在しないというのではなく、確率的に選択する機会が少ないために、他の研究者は単一ニューロンがEP と特定の關係にない結論するのであると思われる。Fox らの成績に疑義を抱く研究者の成績をしらべてみると、その多くが、ある単一ニューロンは独自にEP の特定の成分と対応し、また別のニューロンは別の成分と対応していることが窺われる。従ってEP とニュー

ーロン活動の関係を論じるときには、対象とするニューロンの数を増やさない限り議論は空転することになる。我々の採用した複数ニューロン記録法では、個々の単一ニューロンがどのような反応パターンを示すかを問題にするよりも、記録部位近傍のニューロン群が集団としてどのような反応を示すかに関心が向いている。換言すると、種々の活動パターンを示す個々のニューロンを集団としてひとまとめに観察したならば、一体 EP とどのような関係があるかを明らかにしようと試みたのである。そして図3に見られる如く、少なくとも皮質視覚野では EP の波形がニューロン群としての反応パターンと極めて類似していることが明らかになり、EP はニューロンの発火と密接な関係を有することがわかった。

従来から EP とニューロン活動の関係は主としてネコの皮質においてしらべられたものが多い。しかし既に述べたように、皮質下の EP の機能的意味を明らかにするためには、どうしてもこれら皮質下の部位での EP とニューロン活動の関係をしらべる必要がある。既に Verzeano ら (1968), John and Morgades (1969) 等の実験で外側膝状体における成績が報告されており、皮質下においても EP とニューロン発火には一定の関係があることが示唆されている。本実験の結果、皮質に比べて皮質下の外側膝状体や上丘においては EP の波形と MUA の類似性が乏しく、時間的にも EP の成分の出現潜時と PSTH の急峻な上昇とが若干相違する傾向がみられた。しかし、EP に明確な成分が出現する時には、MUA にも明らかな発火の増加或いは減少がみられたことから、皮質下においても EP とニューロンの発火パターンはある程度相関するといえよう。但しこれらの皮質下の部位では、部位による反応の独自性が明白で、EP の極性とニューロン発火の間には一般法則はないと考えられる。

我々は電気活動を記録する際、EP と MUA が同時に記録できる部位を選択して行ったが、このように限定して記録部位を選択すると、EP と MUA パターンに一定の相関のあることが示された。しかし、図5に示した実験結果は EP が比較的広範囲に記録できるのに対し、刺激に time-lock した MUA はごく限られた範囲でしか記録できないことを示した。このように EP と MUA の記録できる範囲が異なるのは、実際に EP を利用しようとする際に極めて重大な問題となる。それは、刺激に time-lock した MUA が同時に記録できる部位の EP はその部位への入力情報の反映として意味あるものと認めることができて、MUA と相関のない EP はその部位の活動をどれほど正確に反映しているのかは分らないという点である。従って、電極をある脳領域に刺入しそこから EP を記録したとしても、それがその部位のニューロン活動と何らかの相関をもたない限り、volume conduction によつて遠い部位の現象を単に誘導した結果にすぎず、記録部位固有の活動とは何ら関係がない可能性が強いものと思われる。EP をどこから記録するかというときに、それをある限定した部位の活動の指標とするためには、我々の実験で示した成績をふまえて、ニューロン活動と相関のある EP を記録することが重要であると思われる。

Dill ら (1968), John and Morgades (1969), Ebe ら (1972), Lippe and Weinberger (1973) 等にもこの実験と同様に記録部位の相違による EP とニューロン活動の関係の変化が述べられているが、その多くは同じ構造内における EP の変化とそれに伴うニューロン活動の変化を問題としており、本実験で示した遠位の構造での EP の誘導という問題とは多少観点が異なる。しかし、我々の実験成績でも、例えば外側膝状体内では EP の波形が場所により微妙に異なるが、それはニューロンの発火パターンの相当した変化を伴うことを認めており、その意味では上述の研究者達と同様の成績であった。

これまでの考察では EP が記録部位のニューロン活動と相関すること、もっと正確に表現すると、刺激に time-lock してニューロン群の活動が変化する部位から記録された EP はそのニューロン群が示す発火パターンと相関することを述べた。しかし、EP を利用する立場から考えると、ある操作を加えたときに生じてくる EP の変化が脳のいかなるニューロン活動の様式にもとづくのかを知りたいのである。この意味で結果 3 に示したいいくつかの結果は、刺激の性質の相違によって EP とニューロン活動の関係がどう変化するかを示唆している。即ち、EP の変化として波形と振幅の二要素をとりあげてみると、頂点潜時や波形はニューロン群の発火パターンと平行して変化することが明らかになった。しかし、EP の振幅については MUA の発火頻度との間に必ずしも平行性変化は認められなかった。この点に関して、たとえば、学習や記憶の固定に伴う EP の変化のうち、振幅の変化よりも波形の変化の重要性を指摘した John (1973) の説は傾聴に値する。なぜなら、EP の振幅の変化は必ずしもニューロン発火の頻度の増減と平行でないため、特定の意味づけを行うことが難しいが、EP の波形が変化することは、ニューロン群の発火パターンの変化を反映したものであると考えられるからであり、脳における情報処理の相違がニューロン群の異なる反応パターンを基礎にして行われていると考える方がより妥当であるからである。この点は EP の意味を明らかにする上できわめて重要な問題であると思われる。

また、EP の変化の方が MUA の変化より著明であるということ (図 9) は、EP がニューロンレベルのスパイク発射には至らない閾値下のシナプス後電位の変動をも加味している可能性を示唆している。この意味では EP はニューロンのスパイク発射のみの情報より敏感で微妙な入力情報の指標となり得る可能性があるともいえる。

結果 4 で一部触れた如く、ニューロンレベルの多くの電気生理学的実験は麻酔下、非動化状態で行われる為、得られた結果をそのまま覚醒した正常な状態にあてはめにくいという欠点がある。従って、可能な限り覚醒状態での実験的知見を収集することが強く望まれる。

麻酔時の成績と覚醒時の成績の主要な相違は、EP 波形とそれに伴う MUA 発火パターンの変化であったが、種々の刺激に対する反応を較べても、基本的には、麻酔時の成績と同様の関係が覚醒時にも見出された。即ち、覚醒時にも EP とニューロン発火パターンには一定

の相関が認められた。しかし、麻酔時に較べて覚醒時には記録した皮質・皮質下の各部位とも自発発火頻度が高く、長潜時の EP 成分の消失に伴って PSTH にも明瞭な山や谷を認めることができなかった。後者の原因は、そのひとつとして、覚醒時には一回毎の反応にかなりばらつきがあるために、EP も MUA の PSTH も time-lock 性が悪く、特に長潜時には加算によってもみるべき成分があらわれなくなったためであると考えられる。これに対して短潜時成分は、EP、MUA とも比較的同期して出現するため、EP と MUA の時間的対応は保たれたのであろう。

他の原因としては、MUA の自発発火が覚醒時には高く、麻酔時には低くなることによると考えられる。即ち、麻酔時には自発発火の頻度が低いいため、刺激に対する発火と背景の発火の頻度比が大きくなり、結果として明瞭な反応が得られたと考えられる。これに対して覚醒時には既にかかなりの頻度で発火が生じているため、刺激に対する発火はそれに重畳するよりも、むしろそれに埋もれてしまうのではなからうか。このため EP の第一成分に対応した明らかにニューロンの発火頻度が高い時期にのみ PSTH の山がみられるようになると思われる。EP には、MUA に見られたこのような発火頻度の相違を示す特徴はないが、EP の振幅が状態によって異なることは MUA の自発発火頻度と何らかの関係をもつことが考えられる。

結局、覚醒時においても、麻酔時とはほぼ同様の EP と MUA の関係が保たれていることから EP とニューロン発火の関係は麻酔剤の効果によるのではなく、覚醒状態にも一貫してみられる現象であるといえよう。

自由行動中の記録では、EP も MUA も明らかに覚醒水準の高低によって影響をうけたが、EP が覚醒水準の高い時と REM 睡眠期に振幅が小さくなったのに対し、自発発火が覚醒水準の高い時に高くなったにも拘らず、刺激に対する MUA は覚醒水準の高低によってそれほど変らなかった。このような EP と MUA の変化は、Goodman and Mann (1967), Podvoll and Goodman (1967), Winters et al. (1967), Thomas et al. (1968), Schwartzbaum (1975), Humphrey (1977) の報告と一致した。

覚醒時にはおそらく中脳網様体からの tonic な興奮性入力が多いので自発発火頻度が高く、睡眠におちいるとこの入力が増加することから、自発発火頻度が低くなると考えられるが、自発発火と EP の振幅が逆相関を示すことは、いかなるメカニズムによって生ずるのであろうか。図12にみられる如く、刺激に対する発火頻度には大きな差異が認められないが、刺激提示直前の発火頻度とを比較すると、この発火頻度の差が EP の振幅の大きさとパラレルに変化することがわかる。即ち、覚醒水準の高い時には EP は小さいが、それは直前の自発発火頻度が高いために刺激に応答する発火頻度との差が小さくなることと相関し、反対に、覚醒水準の低い時に EP の振幅が大きいのは、自発発火頻度が少なく発火頻度の差が大きくな

ることと関係すると考えられる。これは、既に Amassian ら (1964) によって提唱された仮説とよく一致する。覚醒時と REM 睡眠時には上行性網様賦活系の活動性の増大により、発火閾値が低下するため、自発発火率が高くなり、同時にそれは膜電位の減少をもたらす。EP はシナプス後電位を極めてよく反映していると考えられるため、この膜電位の減少はとりもなおさず EP の振幅の減少となるのである。従って、EP の振幅が覚醒水準の高いときに小さいという一見、矛盾した事実は、実は覚醒時に自発発火頻度が高くなって活動性が上昇した結果であり、皮質への入力が少ないことを意味するのではないと思われる。逆に睡眠時に EP が大きいのはそれがその部位への入力が多いことを示すのではなく、むしろ自発発火が少なくなっていることを示唆するものであろう。このように覚醒水準の変動に伴う EP の振幅変化は脳の活動性の変化として期待する方向とは逆関係にあり、EP の変化を脳の活動性の指標として取り扱いかねることを改めて指摘せざるを得ない。しかも、実験状況において覚醒水準を同一に保つということはきわめて至難であり、この要因を安全に排除することは困難である。

既に述べた如く、EP と MUA を量的に比較する場合、必ずしも相関があるとはいえず、EP の振幅が高いときには、それに比例して MUA の発火頻度も高くなると期待することは種々の要因が複雑に入り交るので極めて困難である。しかしながら EP とこのニューロン発火のパターンとの間には覚醒水準が変動しても時間的な相関は常に保持された。つまり、EP の変化に波形や潜時の変化が認められた場合には刺激の種類や覚醒水準の如何をとわず、その基礎にニューロン群の発火パターンの変化があると推察できることが明らかになった。従って、EP の変化をこうした次元でとらえていくことが極めて重要であることを強調したい。

以上、EP とニューロン活動の関係について、我々の実験成績を述べ、その意味を考察してきた。本研究から、EP がそれを記録している部位の比較的限局したニューロン群の発射パターンを確率的に反映したものであることが分った。このことは EP の変化を、記録部位のニューロン群の活動の変化としてとらえることを可能にした点で極めて意義深いと考える。

文 献

- Adrian, E. D. and Matthews, B. H. C. 1934. The interpretation of potential waves in the cortex. *Journal of Physiology*, 81: 440-471.
- Amassian, V. E., Waller, H. J. and Macy, J. 1964. Neural mechanism of the primary somatosensory evoked potential. *Annals of New York Academy of Sciences*. 112: 5-32.
- Boyd, E. H., Boyd, E. S. and Brown, L. E. 1982. Precentral cortex unit activity during the M-wave and contingent negative variation in behaving squirrel monkeys. *Experimental Neurology*, 75: 535-554.

- Buchwald, J. S., Holstein, S. B. and Weber, D. S. 1973. Multiple unit recording: technique, interpretation, and experimental applications. In: R. F. Thompson and N. M. Patterson (Eds.) *Bioelectric Recording Techniques. Part A. Cellular Processes and Brain Potentials*. Academic Press, New York.
- Creutzfeldt, O., Rosina, A., Ito, M. and Probst, W. 1969. Visual evoked response of single cells and of the EEG in primary visual area of the cat. *Journal of Neurophysiology*, 32: 127-139.
- Creutzfeldt, O. D., Watanabe, S. and Lux, H. D. 1966a. Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20: 1-18.
- Creutzfeldt, O. D., Watanabe, S. and Lux, H. D. 1966b. Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20: 19-37.
- Dill, R. C., Vallecalle, E. and Verzeano, M. 1968. Evoked potentials, neuronal activity and stimulus intensity in the visual system. *Physiology and Behavior*, 3: 797-801.
- Ebe, M., Homma, I. and Ishiyama, Y. 1972. Laminar analysis of visual evoked potentials and unit discharges on visual cortex of albino rat. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 108: 39-54.
- Fox, S. S. and O'Brien, J. H. 1965. Duplication of evoked potential waveform by curve of probability of firing of a single cell. *Science*, 147: 888-890.
- Freeman, W. J. 1968. Relations between unit activity and evoked potentials in prepyriform cortex of cats. *Journal of Neurophysiology*, 31: 337-348.
- Fromm, G. H. and Bond, H. W. 1964. Slow changes in the electrocorticogram and the activity of cortical neurons. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 17: 520-523.
- Fromm, G. H. and Bond, H. W. 1967. The relationship between neuron activity and cortical steady potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 22: 159-166.
- Frost, J. D. 1967. An averaging technique for detection of EEG-intracellular potential relationships. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 23: 179-181.
- Frost, J. D. 1968. EEG-intracellular potential relationships in isolated cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 24: 434-443.
- Frost, J. D. and Elazer, Z. 1968. Three-dimensional selective amplitude histograms: a statistical approach to EEG-single neuron relationships. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 25: 499-503.
- Gerstein, G. L. 1961. Neuron firing patterns and the slow potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Supplement 20: 68-71.
- Gerstein, G. L. and Kiang, N. Y.-s. 1964. Responses of single units in the auditory cortex. *Experimental Neurology*, 10: 1-18.
- Glass, J. D., Fromm, G. H., Chattha, A. S. and Bloom, R. D. 1978. Postnatal development of visually evoked activity within motor cortex of cat. *Journal of Neurophysiology*, 41: 1007-1013.
- Glass, J. D., Fromm, G. H. and Chattha, A. S. 1980. Bicuculline and neuronal activity in motor cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48: 16-24.
- Goodman, S. J. and Mann, P. E. G. 1967. Reticular and thalamic multiple unit activity during wakefulness, sleep and anesthesia. *Experimental Neurology*, 19: 11-24.
- Harris, F. A. and Towe, A. L. 1978. Effects of topical application of diphenylhydantoin on gross evoked responses and single-neuron activity in pericruciate and precoronal cerebral cortex of the domestic cat. *Experimental Neurology*, 62: 521-538.
- Horowitz, J. M. 1972. Evoked activity of single units and neural populations in the hippocampus of the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 32:

- 227-240.
- Humphrey, G. L. and Orman, S. S. 1977. Activity of the auditory system related to cortical arousal. *Experimental Neurology*, 55: 520-537.
- Hutchison, J. W., Kusske, J. A. and Verzeano, M. 1978. Cortical and thalamic activity in the late phases of somatosensory evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 45: 35-44.
- Jasper, H. and Stefanis, C. 1965. Intracellular oscillatory rhythms in pyramidal tract neurones in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 18: 541-553.
- John, E. R. 1973. Brain evoked potentials: acquisition and analysis. In: R. F. Thompson and N. M. Patterson (Eds.) *Bioelectric Recording Techniques. Part A. Cellular Processes and Brain Potentials*. Academic Press, New York.
- John, E. R. and Morgades, P. P. 1969. Neural correlates of conditioned responses studied with multiple chronically implanted moving microelectrodes. *Experimental Neurology*, 23: 412-425.
- Klee, M. R., Offenloch, K. and Tigges, J. 1965. Cross-correlations analysis of electroencephalographic potentials and slow membrane transients. *Science*, 147: 519-521.
- Lass, Y. 1968. A quantitative approach to the correlation of slow wave and unit electrical activity in the cerebral cortex of the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 25: 503-506.
- Li, C-L. and Jasper, H. 1953. Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *Journal of Physiology*, 121: 117-140.
- Lippe, W. R. and Weinberger, N. M. 1973. The distribution of sensory evoked activity within the medial geniculate body of the unanesthetized cat. *Experimental Neurology*, 40: 431-444.
- 大山清己 1981. 視覚誘発電位と Multi-unit 活動の相関について 大阪大学人間科学部卒業論文
- Podvoll, E. M. and Goodman, S. J. 1967. Averaged neural electrical activity and arousal. *Science*, 155: 223-225.
- Purpura, D. P. and Shofer, R. J. 1964. Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. I. Effects of injected hyperpolarizing currents on evoked membrane potential changes. *Journal of Neurophysiology*, 27: 117-132.
- Purpura, D. P., Shofer, R. J. and Musgrave, F. S. 1964. Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. II. Patterns of synaptic activities in pyramidal and nonpyramidal tract neurons. *Journal of Neurophysiology*, 27: 133-151.
- Ramos, A., Schwartz, E. and John, E. R. 1976. Evoked potential-unit relationships in behaving cats. *Brain Research Bulletin*, 1: 69-75.
- Robertson, A. D. J. 1965. Correlation between unit activity and slow potential changes in the unanesthetized cerebral cortex of the cat. *Nature*, 208: 757-758.
- Robertson, R. T., Mayers, K. S., Teyler, T. J., Bettinger, L. A., Birch, H., Davis, J. L., Phillips, D. S. and Thompson, R. F. 1975. Unit activity in posterior association cortex of cat. *Journal of Neurophysiology*, 38: 780-794.
- 澤井 元 1982. 聴覚誘発電位と Multiple Unit 活動の研究: 覚醒時と睡眠時の比較 大阪大学人間科学部卒業論文
- Schlag, J. 1973. Generation of brain evoked potentials. In: R. F. Thompson and N. M. Patterson (Eds.) *Bioelectric Recording Techniques. Part A. Cellular Processes and Brain Potentials*. Academic Press, New York.
- Schwartzbaum, J. S. 1975. Interrelationship among multiunit activity of the midbrain reticular formation and lateral geniculate nucleus, thalamocortical arousal, and behavior in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89: 131-157.
- Shimokochi, M., Nageishi, Y. and Shimura, T. 1981. Evoked potentials and multiple unit activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52: S85.

- 下河内 稔, 志村 剛, 花田百造, 堀尾 強 1981. 誘発電位と multiple unit 活動 動物心理学年報, 31: 71.
- Shimura, T. and Shimokochi, M. 1981a. Evoked potentials and short-term habituation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52: S55.
- Shimura, T. and Shimokochi, M. 1981b. Short-term habituation and evoked potentials. *Neuroscience Letters, Supplement* 6: S81.
- Shimura, T. and Shimokochi, M. 1982. The temporal relationship between evoked potentials and multiple unit activity in freely behaving rats. *Journal of The Physiological Society of Japan*, 44: 397.
- Stefanis, C. N. 1963. Relations of the spindle waves and the evoked cortical waves to the intracellular potentials in pyramidal motor neurons. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 15: 1054.
- Thomas, J., Groves, P. and Verzeano, M. 1968. The activity of neurons in the lateral geniculate body during wakefulness and natural sleep. *Experientia*, 24: 360-362.
- Thompson, R. F., Bettinger, L. A., Birch, H. and Groves, P. M. 1969. Comparison of evoked gross and unit responses in association cortex of waking cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 27: 146-151.
- Toledo-Morrell, L., Hoepfner, T. J. and Morrell, F. 1979. Conditioned inhibition: selective response of single units. *Science*, 204: 528-530.
- Towe, A. L. and Harding, G. W. 1970. Extracellular microelectrode sampling bias. *Experimental Neurology*, 29: 366-381.
- Verzeano, M. 1970. Evoked responses and network dynamics. In: R. E. Whalen, R. F. Thompson, M. Verzeano and N. M. Weinberger (Eds.) *The Neural Control of Behavior*, Academic Press, New York.
- Verzeano, M., Dill, R. C., Vallecalle, E., Groves, P. and Thomas, J. 1968. Evoked responses and neuronal activity in the lateral geniculate. *Experientia*, 24: 696-698.
- Wilson, C. J. and Groves, P. M. 1973. Refractory period and habituation of acoustic startle response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 83: 492-498.
- Winters, W. D., Mori, K., Spooner, C. E. and Kado, R. T. 1967. Correlation of reticular and cochlear multiple unit activity with auditory evoked responses during wakefulness and sleep. I. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 23: 539-545.
- Wolpaw, J. R. 1979. Single unit activity vs. amplitude of the epidural evoked potential in primary auditory cortex of awake cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 47: 372-376.
- 山口貴美雄 1982. 視覚誘発電位と Multiple-unit 活動: 覚醒時と麻酔時の比較 大阪大学人間科学部卒業論文

EVOKED POTENTIALS AND NEURONAL ACTIVITY

Tsuyoshi SHIMURA and Minoru SHIMOKOCHI

Evoked potentials (EPs) have been frequently used in the study of brain-behavior relationships in human and animal. However, our understanding of the mechanisms responsible for generation of the EP is still incomplete.

In this study, we have attempted to clarify the relationship between the firing pattern of multiple unit activity (MUA) of neurons and the waveform of the EP. Gross EPs as well as evoked MUA, obtained by stimulation with brief flashes of light, were recorded with microelectrodes from the visual cortex, the lateral geniculate body, and the superior colliculus of the rat, under four different sets of conditions: (a) immobilized under curare and artificial respiration; (b) anesthetized under urethane; (c) unanesthetized but restrained; (d) unanesthetized and unrestrained.

(1) The initial component of the EP was usually coincident with the initial burst of neuron discharges. While this temporal relationship between the waveshape of the EP and the probability of neuronal discharges (PSTH) of MUA was found in each region and under four sets of experimental conditions, the exact phase relationship varied in different regions.

(2) Deepening the recording electrode into the subcortical structure from surface, the EP could be recorded from wider regions than neuron discharges were obtained.

(3) Different photic stimuli produced the different configuration of the EP as well as the firing pattern of MUA, keeping their phase relationship constant.

Compared with a single flash, the photic stimulation of a checker pattern produced a much conspicuous afterdischarges in the gross potential with concurrently augmented spike burst.

On presentation of double flash, the amplitude of the EP to the second stimulus was strongly depressed and gradually increased to equal size of that to the first stimulus, as interstimulus interval was lengthened up to 2 sec. On the contrary, simultaneously recorded MUA did not show such decrease in the frequency of MUA as clear decrement in the amplitude of the EP.

(4) These temporal relationship between the EP and MUA were also found in unanesthetized, restrained condition, but the spontaneous discharge rate of MUA was much higher than under anesthesia.

(5) During free behavior, the EP as well as the MUA was influenced by the state of animal's condition (arousal level). As the arousal level lowered, the EP

always increased in amplitude. This augmentation is not due to a change in probability of the firing, but to decrease in spontaneous discharges of neurons: the height of amplitude of the EP was negatively correlated with that of spontaneous MUA level. In REM sleep, however, both the EP and MUA showed the similar activity as in alert condition.

From these results we might conclude that the EP reflected the probabilistic firing pattern of neuron ensemble.