

【第106回生涯教育講座】

大脳皮質体性感覚野における  
興奮波の発生とその相互作用

はま 濱 伊            のり 徳 伊            ゆき 行 一            か 河 廣            わ い ひろ            合 田            み 美 あき            な 菜 秋            こ 子 ひこ

キーワード：光学的膜電位測定法，大脳皮質，興奮波，体性感覚野

はじめに

光学的膜電位測定法の脳への適用により，大脳皮質における神経活動を多数の領域から同時に記録することが可能となり，大脳皮質の広範な領域における神経活動の時間的，空間的な活動の連関について新しい知見が得られるようになった。その一端として，感覚刺激によって大脳皮質の体性感覚野に生じた神経興奮は，ペンフィールドの小人として知られる体性感覚地図上の刺激部位に対応する一点のみに留まるのではなく，水面を広がる波の様に大脳皮質の広範囲に伝播していくことが明らかとなった<sup>1)</sup>。同様な現象は体性感覚野に生じた自発興奮についても見られている<sup>2)</sup>。

本稿では，大脳皮質における神経興奮の伝播の機能的意義やそれを引き起こす神経機構を述べ，我々の研究室で明らかにした，体性感覚野におけるこれらの興奮波同士の相互作用を紹介する。

1. 大脳皮質内神経回路と興奮波

皮膚受容器で受容された感覚情報は主として視床を経て大脳皮質体性感覚野の第4層に入力する。さらに第2/3層，次いで，第5層および第6層に伝達され，再度第4層に戻る閉回路を同一コラム内で構成している(図1)<sup>3)</sup>。皮質内における興奮性細胞の大半は錐体細胞であり，同一の層内で

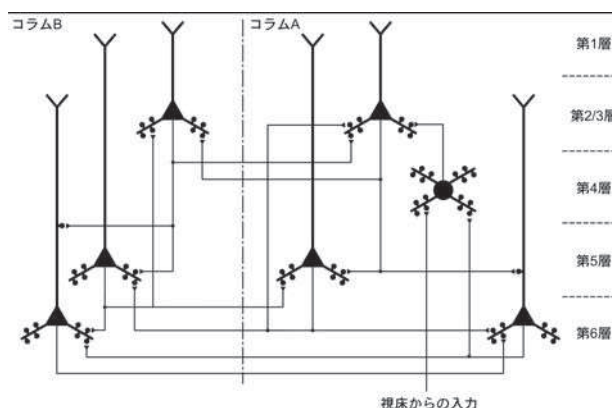


図1. 大脳皮質内神経回路の模式図.

視床から第4層の有刺星状細胞に入力し，これが同一コラム内の第2/3層や第5層，第6層の錐体細胞の基底樹状突起上に形成される興奮性シナプスを介して，伝達され，再度第4層に戻る。同一層内の錐体細胞同士も互いに興奮性シナプスを介して接続し，興奮が隣接するコラムへと水平方向に伝達される。

Noriyuki HAMA et al.  
島根大学医学部生理学講座神経・筋肉生理学  
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

は錐体細胞同士が互いに興奮性のシナプス接続をしているため、上述した垂直方向の伝達に加え、水平方向への情報伝達が見られる(図1)。水平方向への伝播はそれぞれの層で独立に生じるのではなく、コラム内回路を介して各層で密接に関連しており<sup>4)</sup>、特に第5層が重要であるとされている<sup>5)</sup>。自発興奮時の興奮波の伝播は体性感覚入力によって惹起されるものとは若干異なり、第5層、第6層で自発的に生じた興奮がコラム内を垂直方向に伝播すると同時に隣接するコラムへ水平方向に伝播する<sup>6)</sup>。

興奮波が広範に伝播する現象は、体性感覚野固有のものではなく、視覚野、聴覚野など、感覚野全般に見られる現象である<sup>7,8,9,10)</sup>。この現象にどのような機能的意義があるのかについての定説はまだない。しかし、興奮波の伝播そのものが、なんらかの感覚を生じさせるのではなく、興奮波が伝播したニューロンを脱分極させることで、感覚入力に対する応答特性を変化させると考えられている<sup>2)</sup>。したがって、興奮波の伝播速度や持続時間は、感覚情報処理機構に重要な役割を果たしていると考えられる。

## 2. 光学的膜電位測定法による 大脳皮質神経活動の記録

光学的膜電位測定法の詳細は参考文献<sup>11)</sup>に譲るが、細胞膜を膜電位感受性色素で染色することにより、膜電位の変化を、電極を用いることなく、光学的に記録することを可能にする手法である。光学的に作製した拡大実像から記録することが可能であり、各点の光強度の時間変化は膜電位の時間変化に相当する。この手法を脳に適用することによりニューロン活動を点ではなく面として捉えることが可能となる。一方、光学的膜電位測定法

は十分な明るさの励起光が届かない脳深部の神経活動を記録することは出来ない。したがって、我々が記録しているのは、皮質第2/3層の錐体細胞、特に樹状突起や細胞体で発生しているシナプス後電位であると考えられる。今回使用しているような色素では活動電位も記録可能であるが、脳波と同様に、in vivoの大脳皮質では、てんかんの大発作時等の一部の例外を除けば、記録される信号全体に対する活動電位の寄与は非常に小さいと考えられる。

## 3. 体性感覚野における刺激誘発性 および自発興奮波

現在、我々はラットの体性感覚野を研究のターゲットにしている。ラットにおける大脳皮質感覚野や運動野の配置はヒトのそれとほぼ同様で、体性感覚野の前方に運動野、後方に視覚野、外側後方に聴覚野が配置し(図2)、体性感覚野にはペンフィールドの小人で知られるような体性感覚地図が構成されている。ヒトの場合は顔面や手指が広い領域を占めるが、ラットでは前肢や後肢に対応する領域は狭く、ヒゲに対応する領域(バレル皮質とも呼ばれる領域)が体性感覚野で最大の領域を占める。

右後肢に電気刺激を与えた時の左側体性感覚野における神経活動を記録すると、記録領域全体に興奮が生じていた(図3A)。刺激してから興奮するまでの潜時を比較すると、体性感覚地図の後肢に対応する部位が最も早く興奮し、そこから離れるに従い興奮するのが遅くなることがわかった(図3A)。この潜時の差をもとに等時線図を作成すると、まず体性感覚地図上の後肢領域に対応する部位に興奮が発生し、周囲へと伝播していたことが確認出来る(図3A)。前肢刺激でも、最初

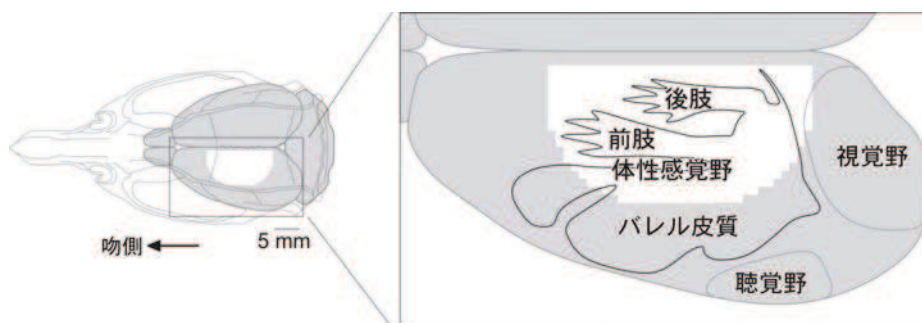


図2. ラット大脳皮質と体性感覚野。

左図は頭蓋骨とその直下にある脳の位置関係を模式的に示したもので、右図は四角で囲んだ部位を拡大したものである。図中の白半円は本稿内での記録領域を示す。光学信号はフォトダイオードアレイを用いて、記録領域を 250  $\mu\text{m}$  四方の領域に分割して記録した。

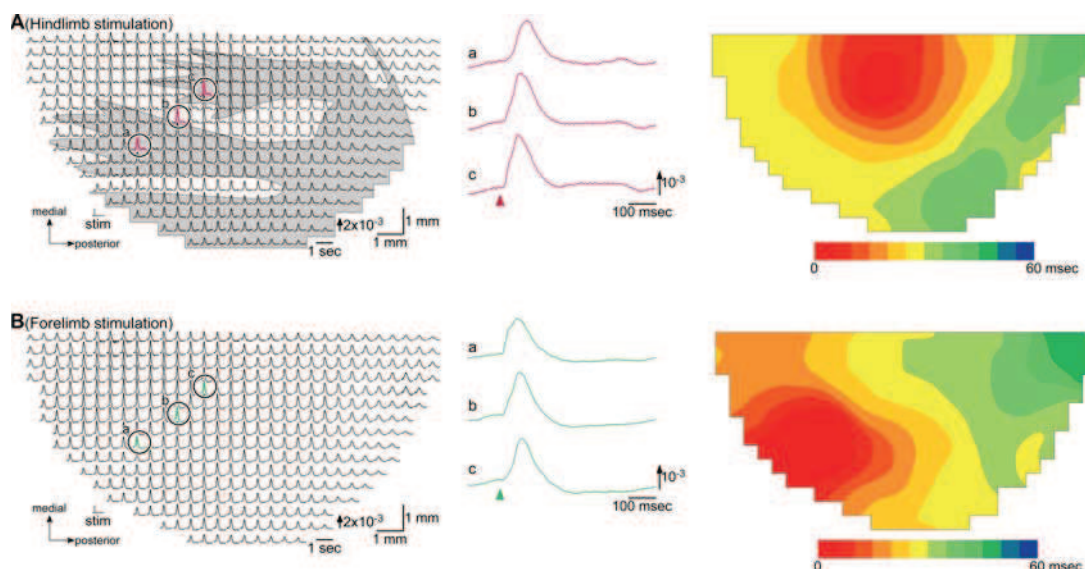


図3. 右後肢刺激 (A) と右前肢刺激 (B) に対する左体性感覚野での神経活動。

A, Bともに、左図は記録領域全体からの記録で、図中○で囲んだ3つの領域 a, b, c のシグナルを中央に拡大表示した。c 下部の矢頭は刺激のタイミングを示す。体性感覚地図の記録領域での位置を灰色で示す。a は体性感覚野の前肢領域、c は後肢領域、b はその中間点に対応している。光学シグナルは  $\Delta F/F$  ( $\Delta F$ : 蛍光強度の変化,  $F$ : 背景光強度) で示した。光学的膜電位測定法では、この  $\Delta F/F$  が膜電位変化に比例することがわかっており、上向きの振れは脱分極に対応する。右図は、各記録領域における潜時と、最も早く興奮が見られた領域の潜時との差で作成した等時線図。

に興奮が発生する部分は異なるが、同様に興奮波が広範囲に伝播していた (図3 B)。この興奮波がどこまで伝播していくのかについて、我々はまだ確認出来ていないが、体性感覚野で生じた興奮

波が視覚野にまで到達することが知られており<sup>12)</sup>、特定の感覚野内に留まるのではなく、大脳皮質の広範囲に伝播すると考えられる。

自発興奮波も、刺激誘発性興奮波と同様に、微

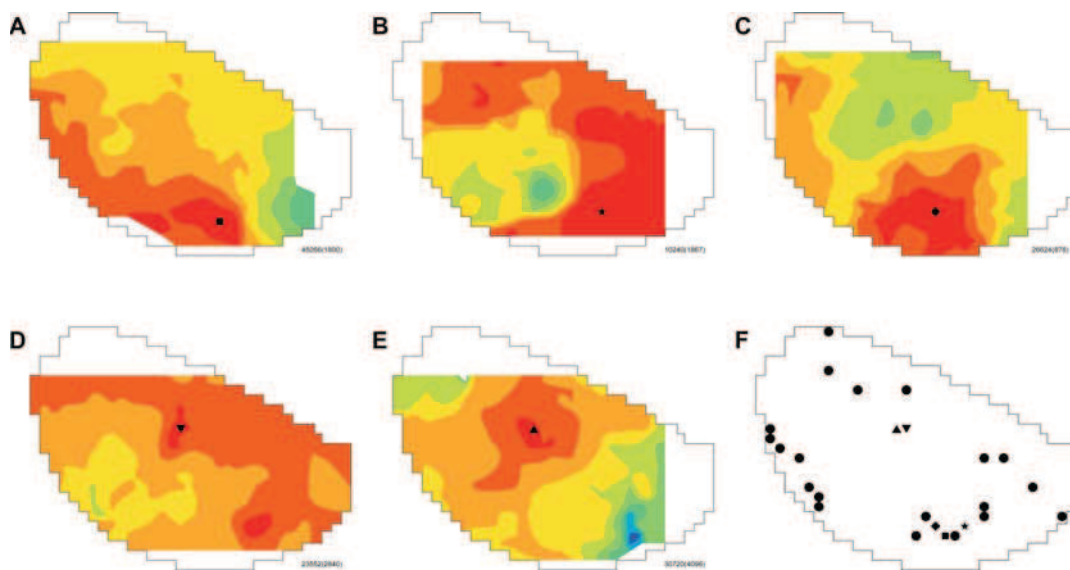


図4. 自発興奮波の伝播 (A-E)と興奮起始部の分布.

A～Eの等時線図における各興奮波の起始部の位置 (それぞれ■, ★, ◆, ▼, ▲) は, Fの同じマークの位置に対応する。Fは自発興奮の起始部の分布を示す。上記の5ヶ所に加え, 同じ個体から得られた, ここには等時線図を示していない自発興奮の起始部の位置を●で示した。A, B, CとD, Eはそれぞれ興奮の起始部が隣接していたが, 興奮波の伝播パターンは大きく異なっていた。

小領域で生じた興奮が周囲に伝播していた (図4)。自発興奮波の発生部位は限られた領域に局在することなく, 記録領野 (この例では体性感覚野) 全体に分布していた。伝播パターンも, 刺激誘発性興奮波は毎回ほぼ同様の広がり方をしたのに対し, 自発興奮波では起始部が近接していたものでもその広がり方は大きく異なっていた (図4)。

#### 4. 刺激誘発性興奮波同士の相互作用

先に, 興奮波が広がる様を, 「水面を広がる波の様に」と表現した。はたしてその表現は正しいだろうか。興奮波が物理的な波と同等であれば, 異なる2点から同時に発生した興奮波は重ね合わさるはずである。しかし, 前肢と後肢を同時に刺激し, 2カ所から興奮波を発生させる実験を行い (図5A), 前肢興奮波の起始部の記録をみても

と, ここには前肢刺激に誘発された興奮波のみしか認められなかった。この結果は, 後肢刺激に誘発された興奮波が前肢興奮波の起始部に到達していなかったことを示す。2カ所から生じた興奮波は衝突後, 消失し, 互いにそれ以上進行することはなかった。すなわち, 興奮波は互いに排他的であり, ある領域に影響を与える興奮波はその領域に最初に到達した興奮波のみであることになる。

次に, 後肢刺激と前肢刺激の刺激間隔 (ISI) を, 20, 50, 100, 200, 300 msec と変える実験を行った (図5B-F)。ISIが20, 50 msecの時は前肢刺激による興奮波のみが観察され, 後肢刺激による影響はみられなかった。ISIが100 msec以上の時は後肢刺激による興奮がわずかにみられたが, その範囲は起始部周辺に留まっていた (図5G)。このように, 刺激誘発性興奮波は少し遅れて起こる筈の刺激誘発性興奮波の発生やその伝



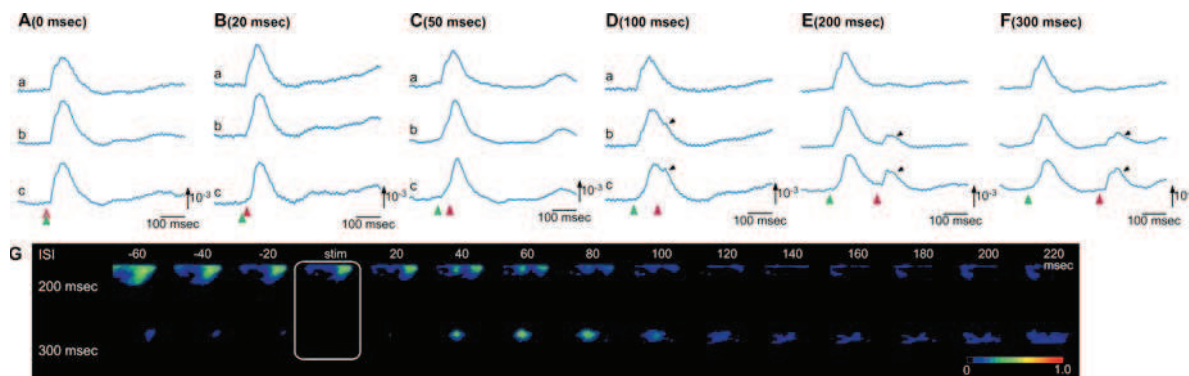


図5. 前肢刺激で誘発された興奮波と後肢刺激で誘発された興奮波の相互作用.

図A-Fは図3中図と同様、体性感覚野の前肢領域、後肢領域とその中間点の記録を示す。図下部の緑矢頭と赤矢頭はそれぞれ前肢刺激と後肢刺激のタイミングを表す。刺激間隔 (ISI) が0, 20 msec の時は、前肢領域に生じる興奮は単独刺激と差がみられず、後肢刺激に誘発された興奮波が到達していないことがわかる (A, B)。ISI が20, 50 msec の時後肢領域にみられる応答は、前肢刺激に誘発された興奮波によるもののみであり、この条件では後肢刺激に対する応答が発生していなかった。ISI が100 msec 以上の時は、後肢刺激に対する応答がわずかにみられた (黒矢頭)。図GはISI が200, 300 msec の時の記録で、後肢刺激前60 msec から10 msec 毎に各矩形領域の神経興奮を低いものを寒色、高いものを暖色で示した。後肢刺激 (stim) で誘発された興奮波の伝播領域が大きく減少していたことが読み取れる。

播を時間依存的に抑制していることが明らかになった。

このような抑制現象は活動電位発生に伴う不応期と類似している。不応期は先行する活動電位によって生じたナトリウムチャネルの不活性化やカリウムチャネルの活性化によって、わずかに遅れて生じる筈の活動電位の発生や大きさが抑制される現象である。しかしながら、活動電位の不応期が数 msec で終わるのに対し、興奮波の抑制は数100 msec も続く現象で、時間経過が大きく異なっており、両者を同様のメカニズムで説明することは困難である。皮質内には形態的、生化学的、電気生理学的に多様な細胞が存在し、錐体細胞をはじめとする興奮性細胞に加え、抑制性細胞も存在する。GABA 作動性の抑制性細胞は錐体細胞との間で feedback や feedforward 回路を形成することが知られている。特に feedback 回路を構成

する細胞として考えられている5層の Low-threshold spiking (LTS) 細胞では持続的なバースト発火が生じることが報告されており<sup>13)</sup>、このような細胞によって5層における興奮波の伝播が阻止されることが示唆される。

### 5. 自発興奮波による刺激誘発性興奮波の抑制

自発興奮波は、2節で述べたように、その起始部、伝播パターンがそれぞれ異なっており、刺激誘発性興奮波と同様の手法で自発興奮波同士や自発興奮波と刺激誘発性興奮波の衝突部位を推定することはほぼ不可能である。そのため、先行する自発興奮波が刺激誘発性興奮波にどのような影響を与えるのかのみを解析した。その結果、自発興奮波も刺激誘発性興奮波と同様、後発の興奮波の発生や伝播を抑制していた。しかしながら、刺激

誘発性興奮波では興奮波消失から 100 msec 後も伝播が抑制されているのに対し, 自発興奮波では 50 msec でその影響が消失していた (図 6)。

自発興奮の機能的意義については, 議論の余地が残されている。自発興奮波の発生やその伝播パターンはランダムではなく, 繰り返し同じ刺激を呈示すると, その刺激で生じた刺激誘発性興奮波と類似した自発興奮波が生じやすくなる<sup>14)</sup>。その結果, 繰り返し刺激による刺激誘発性興奮波に対する影響は, その刺激が呈示されていない状態でも, 自発興奮波の発生という形で繰り返し, 皮質内で惹起されることになる。さらに自発興奮波による刺激誘発性興奮波に対する効果は, 刺激誘発性興奮波によるものと同等であることから, 刺激が呈示されていない状態においても, 刺激誘発性興奮波の影響が持続することになると考えられる。

### おわりに

大脳皮質において興奮が広範に伝播するという現象は, 光学的膜電位測定法の導入によって初めてその詳細の解析が可能となった。そのため, その振る舞いや機能的意味については不明な点が多い。今後の研究の進展によって, これらが解明されることで, 大脳皮質における感覚情報処理機構に新たな側面が付け加わることが期待される。

### 参考文献

- 1) Wu, J., Huang, X., Zhang, C., 2008. Propagating waves of activity in the neocortex: What they are, what they do. *Neuroscientist* 14, 487 - 507.
- 2) Petersen, C.C.H., Hahn, T.T.G., Mehta, M., Grinvald, A., Sakmann, B., 2003. Interaction of sensory responses with spontaneous depolarization in layer 2/3 barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 13638-43.
- 3) Douglas, R.J., Martin, K.A.C., 2004. Neuronal circuits of the neocortex. *Annu Rev Neurosci* 27, 419-51.
- 4) Tanifuji, M., Sugiyama, T., Murase, K., 1994. Horizontal propagation of excitation in rat visual cortical slices revealed by optical imaging. *Science* 266, 1057-9.

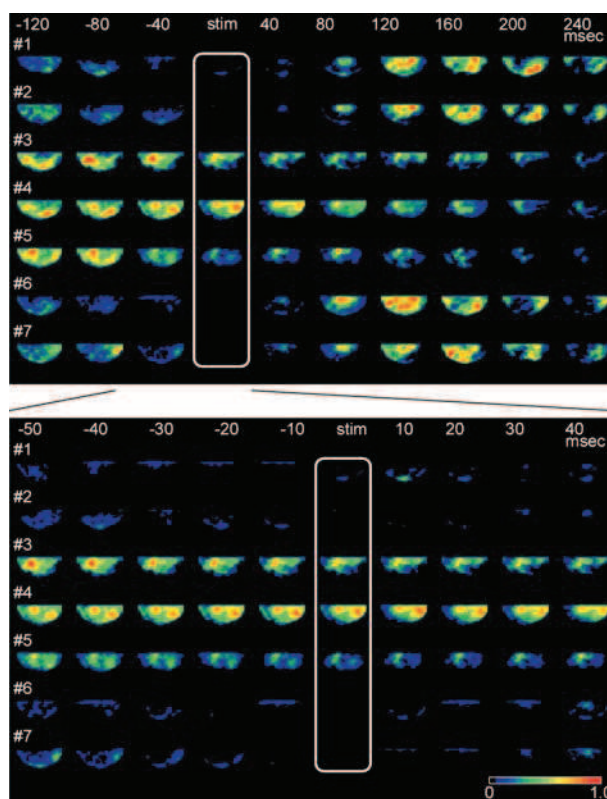


図 6. 後肢刺激に先行する自発興奮波が刺激誘発性興奮波に与える影響。

連続した 7 回の試行による記録を示す。上は 40 msec, 下は 10 msec 間隔で表す。図中の白四角は後肢に刺激を与えたタイミングを表す。刺激前 50 msec までに記録視野全体で自発興奮が終了していた時は, 刺激誘発性興奮波が記録視野全体に伝播していたが (#1, #2, #5, #6), 自発興奮がそれ以降も持続していた時は, 刺激誘発性興奮波の発生そのものがみられなかった (#3, #4, #5)。

- 5) Wester, J.C., Contreras, D., 2012. Columnar interactions determine horizontal propagation of recurrent network activity in neocortex. *J Neurosci* 32, 5454-71.
- 6) Sakata, S., Harris, K.D., 2009. Laminar structure of spontaneous and sensory-evoked population activity in auditory cortex. *Neuron* 64, 404-18.
- 7) Xu, W., Huang, X., Takagaki, K., Wu, J.y., 2007. Compression and reflection of visually evoked cortical waves. *Neuron* 55, 119-29.
- 8) Song, W.J., Kawaguchi, H., Totoki, S., Inoue, Y., Katura, T., Maeda, S., Inagaki, S., Shirasawa, H., Nishimura, M., 2006. Cortical intrinsic circuits can support activity propagation through an isofrequency strip of the guinea pig primary auditory cortex. *Cereb Cortex* 16, 718-29.
- 9) Orbach, H., Cohen, L., Grinvald, A., 1985. Optical mapping of electrical activity in rat somatosensory and visual cortex. *J Neurosci* 5, 1886 - 1895.
- 10) Derdikman, D., Hildesheim, R., Ahissar, E., Arieli, A., Grinvald, A., 2003. Imaging spatiotemporal dynamics of surround inhibition in the barrels somatosensory cortex. *J Neurosci* 23, 3100 - 3105.
- 12) Takagaki, K., Zhang, C., Wu, J.Y., Lippert, M.T., 2008. Crossmodal propagation of sensory-evoked and spontaneous activity in the rat neocortex. *Neurosci Lett* 431, 191-6.
- 11) Cohen, L., Salzberg, B., Davila, H., Ross, W., Landowne, D., Waggoner, A., Wang, C., 1974. Changes in axon fluorescence during activity: Molecular probes of membrane potential. *J Membr Biol* 19, 1-36.
- 13) Goldberg, J.H., Lacefield, C.O., Yuste, R., 2004. Global dendritic calcium spikes in mouse layer 5 low threshold spiking interneurons: implications for control of pyramidal cell bursting. *J Physiol* 558, 465-78.
- 14) Han, F., Caporale, N., Dan, Y., 2008. Reverberation of recent visual experience in spontaneous cortical waves. *Neuron* 60, 321-7.