

モルモットの閃光刺激による視覚誘発電位に関する基礎的研究

鈴木 實*・七條喜一郎*・竹内 崇*・端村 崇*・
槌田 卓*・光山智行*・中尾建子*・斎藤俊之**

平成2年5月31日受付

A Basic Study of VEP in Guinea Pigs by Binocular Stimulation

Minoru SUZUKI*, Kiitiro SITIZYO*, Takashi TAKEUCHI*,
Takashi HASHIMURU*, Taku TSUCHIDA*, Tomoyuki MITSUYAMA*,
Tatsuko NAKAO*, and Toshiyuki SAITO**

Changes in visual evoked potential (VEP) of guinea pigs by photic stimulation were studied. Five male guinea pigs of the Hartley strain, weighing 400-700g, were used to study the VEPs by binocular and monocular photic stimulation, with the VEPs being obtained from scalp electrodes.

The VEP by binocular stimulation was composed of five positive peaks (P_{10} , P_{30} , P_{55} , P_{100} , P_{200}) and four negative peaks (N_{20} , N_{40} , N_{75} , N_{140}). The VEP waveform by monocular stimulation was similar to that of the VEP by binocular stimulation. Nevertheless, there were a few differences between the VEPs by binocular and monocular stimulation. The differences were observed in the ipsilateral occipital area to the stimulated eye, and the latencies of N_{40} and P_{55} by monocular stimulation were longer than those of the peaks by binocular stimulation. The peak-to-peak amplitudes, P_{10} - N_{40} and N_{40} - P_{55} by monocular stimulation were lower than those by binocular stimulation. Meanwhile, there was no difference between the VEPs from the left and right occipital area by monocular stimulation.

As described above, it is considered that in the ipsilateral occipital area to the stimulated eye, the response to the photic stimulation was attenuated.

* 鳥取大学農学部獣医学科家畜生理学教室

* *Department of Veterinary Physiology, Faculty of Agriculture, Tottori University*

** 鳥取大学農学部獣医学科家畜薬理学教室

** *Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Agriculture, Tottori University*

緒 言

動物の視覚誘発電位 (Visual evoked potential, VEP) は数多く報告されており^{3, 5-10, 12-16)}, モルモットのVEPについても CREELら³⁾, SEDLÁČEK¹¹⁾, 鈴木ら^{15, 16)}などの報告がある。著者らは慢性埋め込み電極を用いてモルモットのVEPを導出し, 両眼光刺激における光の強度, 反復測定に伴う慣れの影響, クリック音の影響¹⁵⁾および頭皮上からの導出によるモルモットの成長過程に伴うVEPの変化について検討した¹⁶⁾。これら動物のVEPを測定する場合には埋め込み電極を使用した報告^{3, 5, 6, 8-10, 13-15)}が多くみられるが, この方法は動物に対して侵襲を伴うため, 動物臨床にはさらに簡便な方法が望まれる。この点において, 針電極を使用する頭皮上からの導出は操作が容易であり, そのうえ動物に対する侵襲も少なく, 動物臨床に応用するためには多くの利点がある。

CREELら³⁾, ROSE and LINDSLEY^{9, 10)}, SIMSら¹²⁾は, 左左眼または右眼それぞれの片眼光刺激について報告し, 何れもVEPの左右差が認められたと述べている。この片眼刺激によって得られるVEPは, 視覚機能を検討するうえで重要な情報を与えると考えられることから, 著者らは成熟モルモットのVEPを頭皮上から無麻酔で記録し, 左右それぞれの片眼刺激によるVEPについて比較検討した。

実験方法

実験には, 体重400~700 gの雄のハートレイ系白色モルモット5匹を供試した。電極装着部位は, 左右後頭領域 (Left occipital area, 以下LO, Right occipital area, 以下

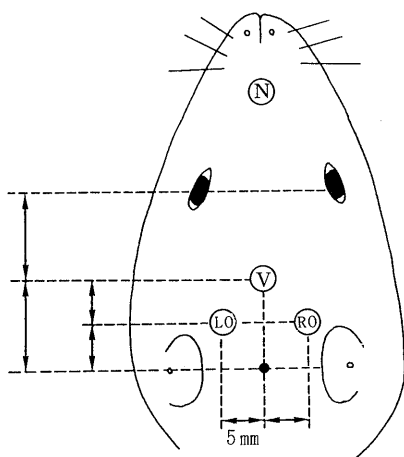


Fig.1 Electrode placements in guinea pig.

RO) および頭頂領域 (Vertical area, 以下V) の3点を探索電極部位とし, 鼻背部には基準電極 (Reference electrode, 以下N) を置いた。電極位置は, 眼窩中央と外後頭稜中央を結んだ線分の中点をVとし, Vと外後頭稜中央を結んだ線分の中点から左右に5mmの点をそれぞれLO, ROとした (Fig.1)。この導出部位は, CREELら³⁾の報告したものとほぼ一致している。導出には針電極を用い, 装着部位に塩酸リドカイン (藤沢薬品, Xylocaine) を少量皮下注射した後, 針電極を皮下に刺入し接着剤で固定した。

記録はシールド室内にて動物を保定箱に入れ, 頭部のみを露出させて30分間遮光状態に置いた後に行った。閃光刺激はストロボスコープを用い, 開眼状態で眼前20cmの距離から2秒間隔にて5分間, 計150回行った。なお, このときのストロボスコープの照度は約80 lxである。閃光刺激は, 両眼 (Binocular stimulation, BS), 左眼 (Left eye stimulation, LS), 右眼 (Right eye stimulation, RS) および両眼遮蔽 (Screened binocular stimulation, SB) の順に行った。眼の遮蔽は黒色不透明のビニールテープにて眼を覆い, 接着剤で周囲を固定した。また, 閃光刺激時にストロボスコープから発するクリック音は除去せず, その大きさは, 周囲の測定者に充分聞き取れる程度であった。

記録には脳波計 (三栄測器, 1A52型) を用いて単極3導出 (LO-N, RO-N, V-N) について行い, 記録条件は, 時定数0.3秒, 校正電圧50 μ V/5 mmとし, 60Hz高周波減衰フィルターを使用した。用紙への記録と同時に磁気テープレコーダー (SONY, FRC-1402N) にも記録した。VEPの分析は, 磁気テープに記録した反応波をシグナルプロセッサ (三栄測器, 7T08) にて140回加算平均処理した後, 上向きの変位を電氣的陰性としてX-Yレコーダー (三栄測器, 8U11) にて記録した。

結 果

BS, LS, RS およびSBの各刺激法によるVEP波形の1例をFig. 2に示した。BSによるVEP波形は, 5個の陽性ピーク (P_{10} , P_{30} , P_{55} , P_{100} , P_{200}) および4個の陰性ピーク (N_{20} , N_{40} , N_{75} , N_{140}) が認められた。LSおよびRSによるVEPは, 全導出とも, BSによるVEPと類似したパターンを示したが, あるピークでは振幅の低下が認められ, 特に P_{55} より以前のピークは顕著であった。また, LSあるいはRSのいずれの刺激においても, N_{20} と P_{30} はBSに比べて明瞭に認められたが, 左右の導出channel間での差異はみられなかった。両眼を遮蔽した場合のVEP波形は非刺激時のEEGを加算平均した波形 (Fig.3) に比べて視覚または聴覚による反応波と思われる波形が

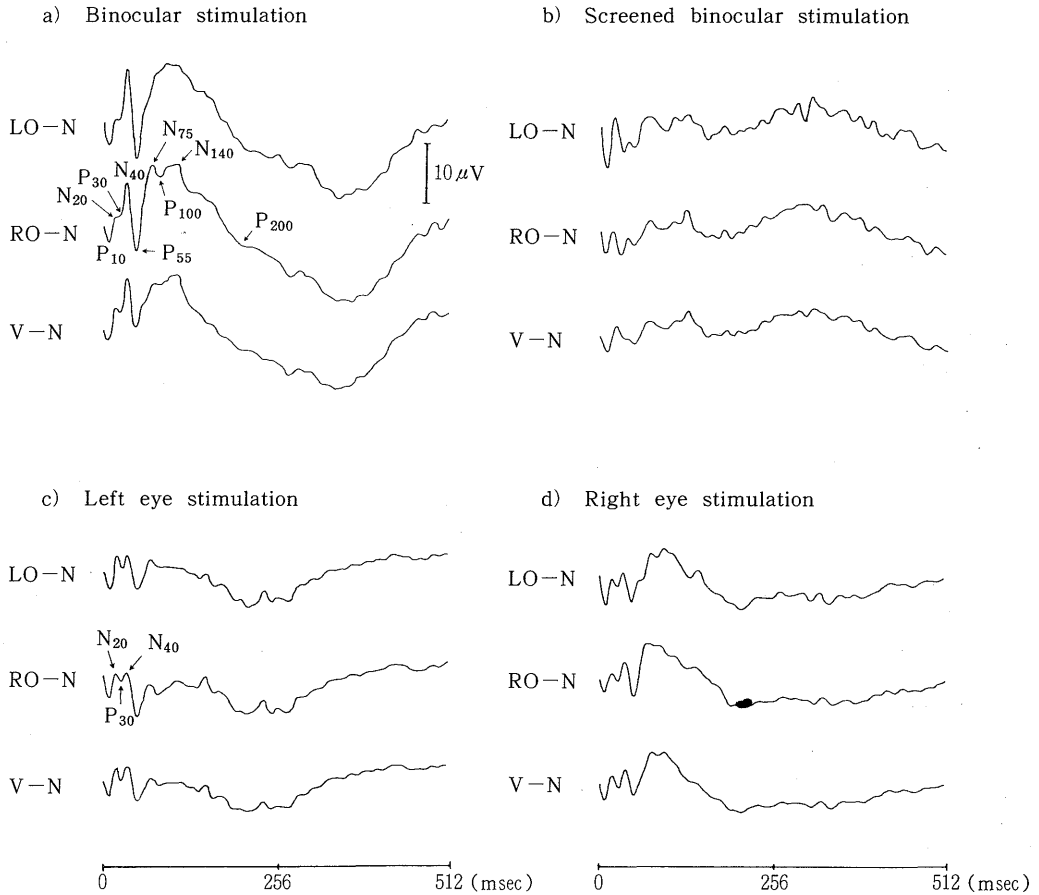


Fig.2 Changes in VEP waveforms by stimulus conditions.

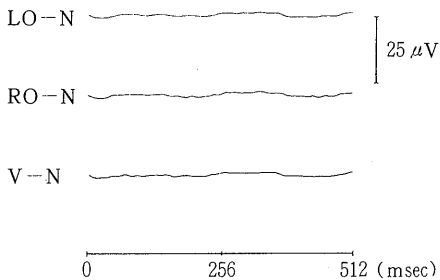


Fig.3 Averaged EEG of guinea pig.

明らかに認められたが、その波形は個体によるバラツキのため一定したパターンは得られなかった。

Table 1 はこれら片眼刺激におけるVEPの各ピーク出

現率を示したものである。BSでは N_{20} および P_{30} の出現率は極めて低頻度であったものが、LSおよびRSでは両側の導出 channel とも高頻度に出現した。その他のピークは刺激条件に関係なく、ほぼ安定して高率に出現した。

片眼刺激におけるピーク潜時の平均値および標準偏差を Table 2 に示した。ピーク P_{10} 、 N_{75} 、 P_{100} 、 N_{140} および P_{200} は、刺激条件による明らかな変動はみられなかった。これに対して、 N_{40} はLSおよびRSにおける刺激と同側の導出 channel でBSに比べて有為に延長する傾向がみられたが、反対側の導出 channel ではその傾向は認められなかった。また、 P_{55} はBSに比べて刺激と反対側の channel では潜時の短縮がみられたが、同側の導出 channel ではその傾向はみられなかった。

各ピーク間振幅は、Table 3 に示したようにLSあるいはRSによる $P_{10}-N_{40}$ および $N_{40}-P_{55}$ がBSに比べて低

Table 1. The peak appearance of VEP by binocular and monocular stimulation

Stimulus Condition	Peak									
	P ₁₀	N ₂₀	P ₃₀	N ₄₀	P ₅₅	N ₇₅	P ₁₀₀	N ₁₄₀	P ₂₀₀	
B S	LO-N	5/5	1/5	1/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
	RO-N	5/5	2/5	2/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
L S	LO-N	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
	RO-N	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
R S	LO-N	5/5	3/5	3/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
	RO-N	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5

Denominator shows number of peak appearance, and numerator shows number of experiment. BS : Binocular stimulation, LS : Left eye stimulation, RS : Right eye stimulation

Table 2. The peak latencies of VEP by binocular and monocular stimulation

Stimulus Condition	Peak						
	P ₁₀	N ₄₀	P ₅₅	N ₇₅	P ₁₀₀	N ₁₄₀	P ₂₀₀
B S	LO-N	13.0±1.7	37.8±1.8	53.6±2.1	76.8±4.3	111.5±5.4	*138.0±15.4* 209.3±13.8*
	RO-N	12.8±0.8	38.2±1.8	53.0±2.6	73.8±2.2	109.5±3.9	*138.0±17.4* 208.8±13.2*
L S	LO-N	12.6±0.5	40.2±0.8**	52.8±1.6	79.4±4.0	112.0±10.8	139.6±21.5 211.0±23.2
	RO-N	12.4±0.5	38.2±2.2	51.2±1.3	78.8±7.3	113.8±10.6	138.0±16.5 209.8±22.8
R S	LO-N	12.4±1.1	37.8±1.6	50.6±1.1**	76.0±2.0	122.8±14.2*	144.0±20.3* 199.4±21.1
	RO-N	12.4±1.7	41.4±1.9**	53.4±2.3	76.6±4.4	114.2±18.0	138.2±30.5 205.3±10.8*

Mean ± S. D. (n = 5, * : n = 4) BS : Binocular stimulation, (msec)

LS : Left eye stimulation, RS : Right eye stimulation.

** : Significantly (P<0.05) different from BS.

Table 3. The peak-to-peak amplitudes of VEP by binocular and monocular stimulation

Stimulus Condition	Peak-to-Peak						
	P ₁₀ -N ₄₀	N ₄₀ -P ₅₅	P ₅₅ -N ₇₅	N ₇₅ -P ₁₀₀	P ₁₀₀ -N ₁₄₀	N ₁₄₀ -P ₂₀₀	
B S	LO-N	11.8±3.3	12.8±3.3	12.4±5.1	4.1±0.8*	1.0±0.4*	8.6±4.8*
	RO-N	12.6±4.3	13.5±3.8	12.4±3.3	3.5±1.7*	1.4±0.5*	8.9±2.5*
L S	LO-N	6.1±2.1**	6.1±3.7**	10.9±4.5	5.0±2.0	1.1±0.8	8.8±2.0
	RO-N	5.9±2.2**	7.4±2.1**	9.0±3.9	2.4±1.0	1.7±0.7	7.3±1.6
R S	LO-N	7.1±1.0**	4.9±2.2**	8.0±4.3	4.3±1.1*	1.1±0.6*	5.9±3.3*
	RO-N	6.5±2.5**	6.5±4.5**	10.2±2.8	4.6±1.5	2.2±2.2	6.8±3.2*

Mean ± S. D. (n = 5, * : n = 4) BS : Binocular stimulation, (μV)

LS : Left eye stimulation, RS : Right eye stimulation.

** : Significantly (P<0.05) different from BS.

値を示し、この傾向は導出 channel に関係なく認められた。また、P₅₅-N₇₅ においても同様に僅かながら減少傾向がみられた。

Fig. 4 および Fig. 5 は、片眼刺激における潜時およびピーク間振幅の左右差（右側-左側）を示したものである。

片眼刺激時の潜時の左右差は、ピーク P₁₀, N₇₅, P₁₀₀, N₁₄₀ および P₂₀₀ で一定した傾向はみられなかったが、N₄₀ および P₅₅ では、LS によって刺激と同側の導出 channel で潜時の延長が認められ、RS でも同様の傾向がみられた。一方、振幅の左右差は何れの刺激条件においても一定し

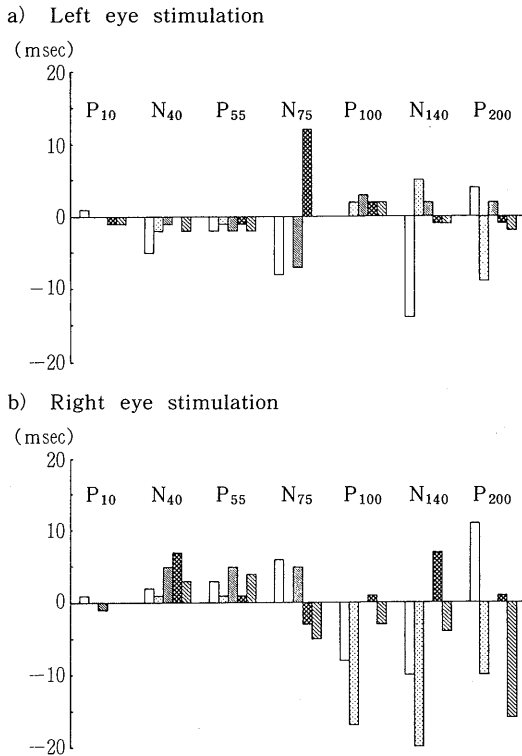


Fig.4 Lateral variations of peak latency of the VEP by monocular stimulation. (subtracted left from right latencies)

□ : Experiment No.1, ▤ : No.2,
 ▨ : No.3, ▩ : No.4, ▧ : No.5

た傾向は認められなかった。

考 察

動物の片眼刺激によるVEPは、CREELら³⁾が覚醒時のラット、モルモットおよびネコについて、GREGORY and WOTTON⁶⁾はHalothane麻酔下のヒツジについて、ROSE and LINDSLEY^{9, 10)}は、子ネコの成長に伴うVEPについて、何れも埋め込み電極により導出したVEPを報告している。CREELら³⁾によると、片眼刺激によるVEPはそれぞれ解剖学的に認められる視交叉の割合に応じて、左右の反応に差異が認められると報告し、GREGORY and WOTTON⁶⁾もほぼ同様の成績を報告した。

CREELらによると白色モルモットでは、視交叉で交錯する線維がほとんど認められないといわれており²⁾、刺激した眼と反対側の皮質から得られる反応波は両眼刺激

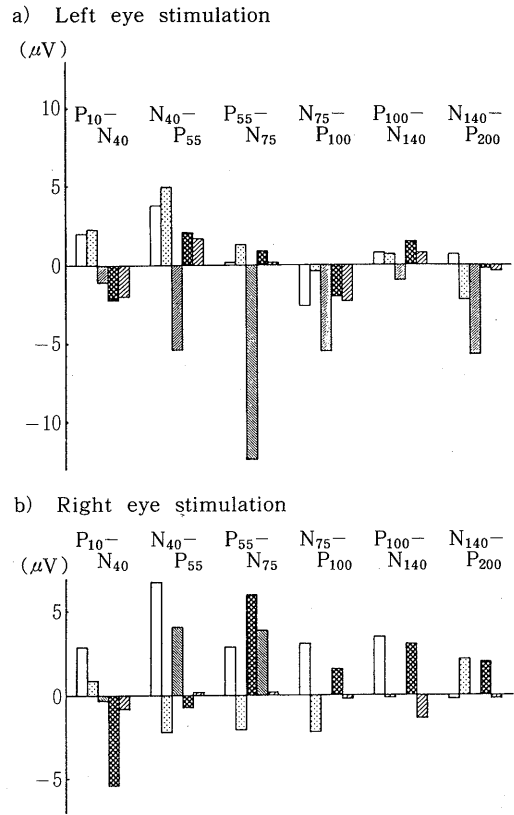


Fig.5 Lateral variations of peak-to-peak amplitude of the VEP by monocular stimulation. (subtracted left from right peak-to-peak amplitudes)

□ : Experiment No.1, ▤ : No.2,
 ▨ : No.3, ▩ : No.4, ▧ : No.5

時とほぼ同様の波形が出現するが、同側の皮質では反応が認められなかったか、あるいはごく僅かな反応であったと述べている³⁾。また、ROSE and LINDSLEY^{9, 10)}は、片眼刺激を行った場合に、刺激と同側の皮質では反対側に比べて波形の成熟が遅れ、そして成熟した動物においても振幅の低下と2~5 msecの潜時の遅れがみられたと報告している。

本実験におけるVEPは、片眼刺激を行った場合であっても両眼刺激のVEPとほぼ類似した波形が出現し、先人の報告^{3, 6, 9, 10)}とは異なる結果であった。しかしながら、ピークN₄₀およびP₅₅では、刺激と同側のchannelで1~7 msecの潜時の遅れが認められた点では、上述した先人の報告と一致している。

このようなVEP波形およびその潜時と振幅における先人の報告^{3, 6, 9, 10)}との相違は、おそらく導出法の違いによるものと思われる。すなわち、今回の実験で行った頭皮上からの導出では、脳硬膜上からの導出に比べ皮質からの距離が離れているため、広範囲に波及した電位変化を1つの電極が捉えており、皮質上の左右差を検出できなかったものと考えられる。このことは、V-Nの導出channelにおいてもLO-NおよびRO-Nとほぼ一致するVEPが記録されていることから示唆される。しかし、詳細については、埋め込み電極により導出したVEPと頭皮上から導出したVEPとを直接比較検討する必要がある。

本実験において、両眼を遮蔽した場合であっても光刺激に対すると思われる反応波が認められ、その反応波が一定したパターンでなかったことは、遮蔽が不完全であったことを示唆する結果であると思われる。

また、本実験の条件として光刺激に伴って発生するクリック音を除去していないため、聴覚誘発電位 (Auditory evoked potential, AEP) の混在が推測される。AEPは、一般に頭頂部を中心として記録されるといわれているが⁴⁾、ラットを用いた実験ではクリック音による反応が視野野においても認められるという報告がある¹⁾。したがって、光および音刺激を同時に行なった本実験では、反応波形の多様化が起きていると考えられる。このクリック音を取り除いた場合のVEP波形については、前報¹⁵⁾に述べたように、クリック音を同時に与えた場合に比べて、VEPの各ピークは明瞭に出現する傾向がみられた。これらのことを考え合わせると、本実験において片眼刺激における左右差が明らかでなかったのは、頭皮上からの導出による影響のほかに、クリック音による聴覚反応が混在していたこと、遮光が不完全であることなどに起因するものであろうと推察される。この点については、今後さらに検討するつもりである。

また、片眼刺激によるVEPでは、両眼刺激時には低頻度しか出現しなかったピーク N_{20} および P_{30} が高頻度に認められた。これらのピークは、 N_{40} の振幅が低下したのに対し、その振幅に大きな変化が認められなかったが、これらの差異が生じる機構は不明であり、今後さらに検討したいと考えている。

総 括

モルモットの両眼および片眼刺激によるVEPを比較検討する目的で、頭皮上からの導出によるVEPを測定した。その結果、片眼刺激によるVEPには明らかな左右差が認められなかった。このことは、本実験において設定した

条件下でのVEPが頭皮上からの導出であるために1つの探查電極が広範囲にわたる電気活動を捉えること、眼の遮光を不完全にしてあること、クリック音を除去しないことによる反応波が混入すること、などが原因として考えられる。したがって、動物臨床におけるVEPの測定には、これらの要因を除去した条件下で行う必要がある。

文 献

- 1) Brankatschk, J. and Klingberg, F.: Acoustically evoked potentials in the visual cortex and superior colliculus of the freely moving rat and their variability. *Acta Biol. Med. Germ.*, **40** 1153-1159 (1981)
- 2) Creel, D. J. and Giolli, R. A.: Retinogeniculostriate projections in guinea pigs; albino and pigmented strains compared. *Exp. Neurol.*, **36** 411-425 (1972)
- 3) Creel, D. J., Dustman, R. E. and Beck, E. C.: Visually evoked responses in the rat, guinea pig, cat, monkey and man. *Exp. Neurol.*, **40** 351-366 (1973)
- 4) 船坂宗太郎: 音響性誘発反応の諸問題. 臨床生理. **4** 51-57 (1974)
- 5) Fuster, J. M. and Docter, R. F.: Variations of optic evoked potentials as a function of reticular activity in rabbits chronically implanted electrodes. *J. Neurophysiol.*, **25** 324-336 (1962)
- 6) Gregory, N. G. and Wotton, S. B.: Studies on the central nervous system: visually evoked cortical responses in sheep. *Res. Vet. Sci.*, **34** 315-319 (1983)
- 7) Mattsson, J. L., Fry, W.N., Boward, C. A. and Miller, E.: Maturation of the visual evoked response in newborn miniature pigs. *Am. J. Vet. Res.*, **39** 1279-1281 (1978)
- 8) Mimura, K., Sato, K., Kitajima, H., Ochi, N. and Ishino, T.: Photically evoked potentials in the visual cortex of rabbits in relation to various electroencephalographic stages. *Brain Res.*, **5** 306-318 (1967)
- 9) Rose, G. H. and Lindsley, D. B.: Visually evoked electrocortical responses in kittens: Development of specific and nonspecific Systems. *Science*, **148** 1244-1246 (1965)
- 10) Rose, G. H. and Lindsley, D. B.: Development of visually evoked potentials in kittens: Specific and non-specific responses. *J. Neurophysiol.*, **31** 607-623 (1968)
- 11) Sedláček, J.: Cortical responses to visual stimulation in

- the developing guinea pig during the prenatal and perinatal period. *Physiol. Bohemoslov.*, **20** 213-220 (1971)
- 12) Sims, M. H., Laratta, L.J., Bubb, W. J. and Morgan, R. V.: Waveform analysis and reproducibility of visual-evoked potentials in dogs. *Am.J. Vet. Res.*, **50** 1823-1828 (1989)
- 13) Strain, G. M., Olcott, B. M. and Braun, W. F.: Electroencephalogram and evoked potentials in naturally occurring scrapie in sheep. *Am. J.Vet.Res.*, **47** 828-836 (1986)
- 14) Strain, G. M., Graham, M.C., Claxton, M. S. and Olcott, B. M.: Postnatal development of brainstem auditory evoked potentials, electroretinograms, and visual evoked potentials in the calf. *J. Vet. Inter. Med.*, **3** 231-237 (1989)
- 15) 鈴木 實, 七條喜一郎, 竹内 崇: モルモットにおける視覚誘発電位の研究. *日本生理誌*, **52** 47-53 (1990)
- 16) 鈴木 實, 七條喜一郎, 竹内 崇, 斎藤俊之: モルモットの成長に伴う視覚誘発電位の変化. *日本生理誌*, **52** 202-207 (1990)