

# ラット事象関連電位P3-like成分の神経生理学的基盤の検討

服 部 稔

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 先端医療技術トレーニングセンター

## Neural mechanism of P3-like potentials in rats

Minoru HATTORI

Advanced Medical skills training center, Graduate School of Biomedical Sciences,  
Hiroshima University

**Abstract:** P3 potentials have been widely used to study normal human cognitive functions and assess cognitive impairment in patients. However, several studies suggest that the usefulness of P3 potentials as practical assessment tools is limited, because their neural mechanisms remain unclear thus far. The aim of the present study was to investigate the neural mechanism of P3 potentials by using the so-called P3-like potentials in rats.

Chapter 1 presents a review of the relevant literature on the neural mechanisms of P3 potentials and P3-like potentials in animals.

In Chapter 2, we describe appropriate animal models to explain the neural basis of P3 potentials. The results of Experiments 1–5 demonstrate that rat P3-like potentials reflect “attention processes,” similar to human P3 potentials. Experiment 6 shows that rat P3-like potentials showed high reliability. Therefore, the rat model is useful for investigating the neural mechanisms underlying

human P3 potentials.

Chapter 3 describes the investigations of the regions that generate P3 potentials, such as the ACC and hippocampus, conducted using the rat model. Experiment 7 showed that the latency of P3-like potentials from the ACC was shorter than that of potentials from the hippocampal CA1 region. Moreover, only highly deviant stimuli elicited P3-like amplitudes in the ACC, while the target stimulus elicited P3-like amplitudes in the hippocampal CA1 region, irrespective of stimulus deviation (Experiment 8).

In Chapter 4, on the basis of the results presented in chapters 2 and 3, a model describing the process of P3 generation is presented. Further, future studies are proposed.

**Key Words:** rat, event related potential, P3-like component, attention, anterior cingulate cortex (ACC), hippocampus

## 第1章 事象関連電位P3成分の神経生理学的基盤

事象関連電位(event-related potential: ERP)のP3成分は注意を向けている刺激事象に対して惹起される一過性の脳電位であり、注意資源と認知過程の指標として多く用いられている(Polich, 2007). その特徴から臨床にも多く応用されている成分である(Duncan, Barry, Connolly, Fischer, Michie, Näätänen, Polich, Reinvang, & Petten, 2009). しかし臨床における有効性については限界点も示唆されている。なぜならP3成分の神経基盤が明らかになっていないためである。

脳疾患患者を対象とした神経心理学的研究や、fMRI等の精神生理学的研究では、P3成分発生に多くの部位の関与が示され、前頭葉・頭頂葉・ACC (anterior cingulate cortex: 前部帯状皮質)・海馬などの広範囲な神経ネットワークが機能していることが示唆されている(Linden, 2005). このことから脳の「どこ」がP3成分の発生過程に関連しているかは徐々に解明されてきているといえる。しかし、脳が「どのように」P3成分を処理しているかを解明するには至っていない。

近年、P3成分惹起にACCと内側側頭葉が関連していることが精神生理学的手法によって明らかになりつつある(Crottaz-Herbette & Menon, 2006). しかし先行研究で示唆されているACCと内側側頭葉の時間的・機能的関連を支持する直接的な知見は得られていない。これは手法に限界があるためだと考えられる。神経心理学的研究では損傷患者を主に対象としている。そのため厳密に損傷部位を統制して検討することはできない。また精神生理学的研究によるfMRI, PETは時間分解能が低いため、オドボール課題で認められた複数のP3成分の発生源が、直接的な連携を持つのか、異なる時間帯で異なる処理を行っているのか判別することが難しい。またその制約から内側側頭葉の活動を正確に評価することはできない。そのためP3成分の領域間の時間的関連を検討するためには、時間分解能が高く、皮質や皮質下の脳の活動を直接測定できる指標が必要になる。

近年ヒトP3成分の神経生理学的基盤を検討す

るためのツールとして、動物モデルが着目されている。特にラットでは、ヒトのP3成分に出現条件や波形の様相に近い、P3様 (P3-like)成分が惹起されることが知られている(Yamaguchi, Globus, & Knight, 1993). このことからラットを用いることで、P3成分の神経生理学的基盤を検討することができると考えられる。しかし先行研究はラットのACCから直接P3-like成分を観察した研究は存在しない。

そこで本論文ではまずラットP3-like成分の妥当性・信頼性を確認し、ヒトP3動物モデルとして有効かどうかを検討する。その有効性が確認できた後に、P3成分発生源であるACCと内側側頭葉の時間的・機能的関連をラットP3-like成分を用いて検討する。

## 第2章 ラットP3-like成分における動物モデルの構築

第2章では、ACCと内側側頭葉の時間的・機能的関連を検討するための動物モデルを構築することを目的に、ラットP3-like成分の妥当性・信頼性を6つの研究から検討した。

研究1では、先行研究で観察されているラットP3-like成分がACCでも認められるか、直接ACCに電極を挿入し検討を行った。課題は能動的オドボール課題を用いた。本実験の結果、標的刺激に対して明瞭なP3-like成分が認められた。これはラットのACCからP3-like成分を観察した初めての研究である。

研究2では研究1で認められたP3-like成分がヒトP3成分と同様に課題関連性の影響を受けるか、能動的オドボール課題と受動的オドボール課題の被験体間比較デザインで検討した。本実験の結果、受動的オドボール課題を行ったラットよりも能動的オドボール課題を行ったラットの標的刺激に対するP3-like成分振幅が増大した。これはヒトP3成分の先行研究と同様の結果である(Duncan-Johnson & Donchin, 1977). このことからACCにおいてラットのP3-like成分は課題関連性の影響を受けることが明らかになった。

研究3では、信号検出理論を用いてACCにおけ

るP3-like成分の特徴を詳細に検討した。ラットのオドボール課題中の反応から4つの反応カテゴリ(Hit, Miss, FA, CR)に分類し、それぞれのERP波形を求めた。また $d'$ と $\beta$ とP3-like成分の関連性を検討するため1セッションごとにERPを求めて分析を行った。本実験の結果、ACCにおけるP3-like成分はHitの時に明瞭に惹起され、Missの時に消失した。また $d'$ とP3-like振幅に中程度の正の相関が認められた。ヒトP3成分も同様に、Hit時においてのみ惹起されること、 $d'$ と正の相関が認められることが報告されている(Cael, Nash, & Singer, 1974)。

研究4では刺激の有意性とラットP3-like成分の関連を検討した。本研究では古典的条件づけを用いて刺激と餌を連合させ、刺激の有意性を高めた。本研究では、通常の標的刺激20%、標準刺激80%のオドボール課題に加え、低頻度性の効果を除去し有意性のみの効果を検討するために、標的刺激50%、標準刺激50%の条件を行った。その結果、20%、50%条件ともに標的刺激に対してP3-like振幅が増大した。また標的刺激50%条件と比較して、20%条件の時にP3-like振幅が増大した。このことから、50%条件の時には有意性の影響のみが、20%条件の時には有意性の効果に刺激の低頻度性が加わったと考えられる。本実験の結果より、ACCから観測されたP3-like成分は有意性と低頻度性の両方の影響を受けることが明らかとなった。

近年、TTI(target to target interval: 標的間隔)がヒトP3成分に大きな影響を及ぼすことが明らかとなっている(Gonzalez & Polich, 2002)。しかしラットP3-like成分においてTTIを検討した例はない。そこで研究5ではラットP3-like成分におけるTTIの影響を検討した。その結果、ラットP3-like振幅もTTIの効果が認められた。しかしその効果は限定的で、TTIが40secの時にのみ認められた。

研究6では、ブートストラップ法を用いて、ラットP3-like成分の信頼性の検討を行った。その結果、すべての個体で刺激提示後250 ms以降でベースラインよりも有意な陽性成分が惹起されていることが確認できた。また3セッション間のクロンバツクの $\alpha$ 信頼性係数は0.85と高い値であった。

第2章ではヒトのP3成分に影響を及ぼす低頻度性、課題関連性、有意性、TTIを操作してラットのP3-like成分の特徴を詳細に検討した。その結果、ヒトP3成分と同様にラットP3-like成分も課題関連性と低頻度性に影響されることが明らかになった。また近年ヒトP3成分で明らかになったTTIの影響もラットP3-like成分で認められた。このことからヒトP3成分とACCで観察されるラットP3-like成分の特徴は類似していることがわかった。ヒトP3は刺激に向けられる注意(処理資源)の量を反映していると考えられていることから、ラットP3-like成分も同様に刺激に向けられる注意を反映していると考えられる。またラットP3-like成分は信頼性が高い成分であることも明らかとなった。このことはラットのACCにおけるP3-like成分がヒトP3の動物モデルとして有効であることを示唆する結果である。

### 第3章 P3-like成分の処理過程の検討

第2章の結果から、ラットのACCにおけるP3-like成分はヒトP3成分の動物モデルとして有効であることが明らかとなった。そこで第3章ではラット動物モデルを用いてACCと内側側頭葉の時間的・機能的関連を検証した。

研究7では、ACCと海馬CA1のP3-like成分の直接比較を行った。課題は能動的オドボール課題を用いた。本研究では3セッション脳波記録をおこなった。電極はACCと海馬CA1に挿入した。本研究の結果、ACCにおけるP3-like潜時は276 ms、海馬CA1におけるP3-like潜時は386 msであった。このことからACCから惹起されたP3-like成分は、海馬から惹起されたP3-like成分よりも100 ms早いことが明らかになった。この結果は生理学的手法によって提案されていた、ACCと内側側頭葉の関連を実証するものである。

研究8では、ACCと海馬CA1のP3-like成分の機能の検討を行うために、刺激確率を操作して検討を行った。その結果、ACCは、刺激の逸脱性が高い条件においてP3-like振幅の増大が認められた。一方、海馬CA1においては、条件に関わらず標的刺激に対するP3-like成分の振幅が増大した。この

ことから、ACCは逸脱性に対して応答性が高く、海馬CA1は有意義性に対して応答性が高いことが示唆される。

## 第4章 総合考察

本研究では、P3成分の神経基盤を検討するために、動物モデルを構築して検討を行った。第2章の一連の研究から、ラットP3-like成分とヒトP3成分の特徴が類似していることが明らかとなった。このことから、P3成分の神経基盤を検討するためのツールとして、ラットP3-like成分は妥当性・信頼性の高いものであることが示唆された。

第3章の結果から、以下のことが明らかとなった。(1)ACCのP3-like成分は海馬のP3-like成分と比較して100 ms早い。(2)ACCは逸脱性に対して応答性が高く、海馬CA1は有意義性に対して応答性

が高い。この結果は精神生理学的手法によって提案されたモデル(Crottaz-Herbette & Menon, 2006)を実証しただけでなく、P3成分惹起に参与するACCと海馬の機能の違いを明らかにしたと言える。

動物モデルを用いることで、薬理的な操作や皮質及び皮質下の活動をミリ秒単位で測定できることが可能となる。今後は動物モデルの利点を生かして、P3a, P3b成分の神経基盤を解明する必要がある。

また本研究の結果から、これまでの行動指標では判断できなかった動物の認知がP3-like成分を用いることで判断できることが可能になったと言える。動物の認知を詳細に検討することは、ひいてはヒトを独特な種としている要因についての検討を行うことに繋がる。今後は動物の認知を検討するためのツールとしてもP3-like成分を用いることが重要である。

## 引用文献

- Cael, W. W., Nash, A., & Singer, J. J. (1974). Late Positive Components of Human EEG in a Signal-Detection Task. *Neuropsychologia*, **12**, 385-387.
- Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2006). Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **18**, 766-780.
- Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., & Petten, C. V. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology*, **120**, 1883-1908.
- Duncan-Johnson, C. C., & Donchin, E. (1977). On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology*, **14**, 456-467.
- Gonsalvez, C. J., & Polich, J. (2002). P300 amplitude is determined by target-to-target interval. *Psychophysiology*, **39**, 388-396.
- Linden, D. E. (2005). The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, **11**, 563-576.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, **118**, 2128-2148.
- Yamaguchi, S., Globus, H., & Knight, R. T. (1993). P3-like potential in rats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **88**, 151-154.