

平成 21 年 5 月 27 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19570232

研究課題名 (和文) 連続光方式近赤外分光法における脳酸素動態の生理的多型性を考慮した標準化指標の確立

研究課題名 (英文) Confirmation of standardized index of cerebral oxygenation in continuous wave near-infrared spectroscopy based on physiological polymorphism

研究代表者

新岡 正 (NIIOKA TADASHI)

北海道大学・大学院地球環境科学研究院・准教授

研究者番号：20123953

研究成果の概要：本研究で、認知課題遂行中の、脳内酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度、および総ヘモグロビン濃度について、絶対値計測が可能な時間分解近赤外分光法によって得られたデータを詳細に検討した結果、連続光方式近赤外分光法を用いた計測において、脳酸素動態数値計算モデルを構築すること、および標準化指標を見いだすことは極めて妥当であると考えられた。従って、数値計算モデル構築のための、安定的標準化指標としては、連続光方式近赤外分光法に基づいて我々が提唱する酸素化ヘモグロビン濃度と脱酸素化ヘモグロビン濃度の各変化分の比が有用であることが確立できたと考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：環境医学、認知科学、生体工学、生物学

科研費の分科・細目：人類学、応用人類学

キーワード：近赤外分光法、脳酸素動態、標準化指標、生理学、生理人類学、生理的多型、脳機能評価、生物・生体工学

## 1. 研究開始当初の背景

生理人類学的研究として、人間をより良く理解し、また、その生活の質の向上を目指す観点に立って、ヒトの高次脳機能を生理的多型性の面から解明することは、重要課題である。脳循環・脳酸素動態の計測に基づく脳機能の解析法として、PET や fMRI などによる、大規模な装置を用いた方法が存在するが、非

拘束性、非侵襲性の面から、被験者がより自然な状態で実験に参加する状態を作り出せるか否かが重要な鍵を握ると考えられる。この点から、近赤外光を用いた非侵襲的、非拘束計測方法が非常に有利であると考えられる。近赤外光を用いた方法において、現在、連続光方式がその装置原理の簡明性と装置の小型・簡便性から多チャンネル化が実現さ

れ、大脳皮質での機能的マッピング装置が開発され、実用段階に入った。しかし、連続光方式近赤外分光装置は、原理的に、絶対値測定ができないため、基本的に、そのままではチャンネル間、実験間および被験者間の比較ができないという問題がある。しかし、もし、チャンネル間、実験間および被験者間の比較が可能な標準化指標を見出し、これを利用できれば脳酸素動態の計測・定量に基づいた脳機能の解明研究は格段に進歩すると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、多チャンネル化が容易な連続光方式近赤外分光法を用いた脳酸素動態計測において、チャンネル間、実験間および被験者間の比較を可能とする標準化指標を見出し、それによって生理・応用人類学のキーワード（生理的多型性、環境適応能、機能的潜在性、テクノ・アダプタビリティなど）に沿ったデータを導出可能とするための基礎を築くことを最終的な目的とする。このために、以下の各項目を本研究の目標とした。

(1)連続光方式近赤外分光法との比較のために、脳酸素動態の絶対値計測が可能な時間分解近赤外分光法を用いて、認知課題遂行中の脳酸素動態の変化を計測し、それらが連続光方式を用いた我々の先行研究結果と同様であるか否かを確認する。

(2)これより、連続光方式を用いた計測において、脳酸素動態数値計算モデルを構築すること、および標準化指標を見いだすことの妥当性を検討する。

(3)脳酸素動態の解析において、高次脳機能の賦活化および高精度解析が必要となるため、我々が開発・使用してきた認知課題（改変 Stroop 色語課題）反応提示・計測システムを大幅に改良し、反応時間計測の精度を一桁向上させ 1 ミリ秒とすることを目指す。

(4)ヒトを対象とした低濃度酸素吸入実験に基づいて、連続光方式における脳酸素動態についての数値計算モデルを構築する。

(5)構築した数値計算モデルに基づいて、標準化指標を導く。

(6)標準化指標の有効性を、我々の先行研究などから脳酸素動態が大きく変化すると考えられる喫煙者に対する低濃度酸素吸入実験によって確認する。

(7)被験者毎の脳酸素動態の変化を、生理的多型性による反応の個体差に基づく偏位として検出し、体循環の指標である心拍数等を用いた補正が可能かどうかを検討する。

以上より、生理的多型性が存在する上で精度の高い脳酸素動態モデルを構築し、チャンネル間、実験間および被験者間の比較が可能な標準化指標の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

(1)脳酸素動態の絶対値計測が可能な時間分解近赤外分光法を用いて、非喫煙者を対象として、認知課題遂行中の脳内酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度、および総ヘモグロビン濃度の変化、すなわち脳酸素動態の変化を、前額部に装着した近赤外分光装置のプロープにて、非侵襲的かつ連続的に計測し、連続光方式で得られる各変化の個体差に注目して、比較する。

(2)時間分解分光法による計測結果に基づいて、連続光方式を用いた計測において脳酸素動態数値計算モデルを構築すること、および標準化指標を見いだすことの妥当性を検討する。

(3)脳酸素動態を変化させることが明らかな低濃度酸素吸入実験を、非喫煙者を対象に行い、その時の脳酸素動態の変化を、連続光方式にて計測する。

(4)この計測結果に基づき、被験者に依存しない安定的指標を見出し、チャンネル間等の比較を可能とする標準化指標の候補とする。

(5)喫煙者を対象に同様な低濃度酸素吸入実験を行い、脳酸素動態を連続的に計測する。このとき、喫煙者では、非喫煙者にはほとんど存在しない機能不良ヘモグロビンである血中カルボキシヘモグロビン（以下 CO ヘモグロビン）のために酸素供給能は低下し、低濃度酸素吸入状態において脳酸素動態は、非喫煙者とは明らかに異なると予想される。CO ヘモグロビン濃度は、呼気ガス分析装置（一酸化炭素モニター）により計測される呼気中一酸化炭素濃度より推定する。

(6)低濃度酸素吸入実験の計測結果から CO ヘモグロビンが存在する場合の脳酸素動態の変化の知見をまとめ、脳酸素動態数値計算モデル構築の基礎資料とし、これより、CO ヘモグロビンが存在しても成立する数値計算モデルを構築する。

(7)低濃度酸素吸入実験から見出した安定的指標をもとに、数値計算モデルから標準化指標を導く。

(8)喫煙者に対して、禁煙を課し、禁煙前後の標準化指標の変化を求める。禁煙によって CO ヘモグロビンが減少し CO ヘモグロビン濃度が非喫煙者と同程度にまで低下した場合、脳酸素動態も非喫煙者と同様の振る舞いをする予想される。標準化指標がこのような脳酸素動態の変化を良く反映するかどうかを明らかにすることによって、導かれた標準化指標の有効性を確認する。

(9)被験者毎の脳酸素動態の変化を、生理的多型性による反応の個体差に基づく偏位として検出する。また、各個人の脳酸素動態は、自律神経系特性を反映する心臓血管系反応と密接に関係することが申請者らのこれまでの研究からも予想される。従って、心臓血管系反応の一つの指標である心拍数を、脳酸

素動態計測と同時に計測し、これを補正に用いて数値計算モデルの精度向上を目指す。

#### 4. 研究成果

本研究では、多チャンネル化が容易な連続光方式近赤外分光法を用いた脳酸素動態計測において、チャンネル間、実験間および被験者間の比較を可能とする標準化指標を見出すことを目的とした。本研究の具体的な成果は以下のとおりである。

(1) 脳酸素動態の解析において、高次脳機能の賦活化および高精度解析が必要となる。我々が開発・使用してきたグラフィカルプログラミング言語を用いた認知課題（改変 Stroop 色語課題）反応提示・計測システムを大幅に改良することを試みた結果、高次脳機能高精度解析システムとしての反応時間計測精度を、従来から一桁向上させ、計測精度 1 ミリ秒を達成した。

(2) 連続光方式との比較のために、脳酸素動態の絶対値計測が可能な時間分解分光法を用いて 18 名の非喫煙者を対象として、認知課題遂行中の脳内酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度、および総ヘモグロビン濃度の各変化を計測した。その結果、酸素化ヘモグロビン濃度および脱酸素化ヘモグロビン濃度について、ともに、安静閉眼値は、標準偏差/平均値が 0.11 程度であることから、個体差は小さいといえることがわかった。更に、2 回繰り返し認知実験を行い、再現性を求めたところ酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度の繰り返し計測値について相関係数は、安静閉眼値について、それぞれ 0.96、0.98 と再現性が非常に高いといえることがわかった。

(3) 一方で、課題遂行中の安静閉眼値からの増減については、例えば酸素化ヘモグロビン濃度については、約  $2.7 \mu\text{M}$  ~ 約  $4.0 \mu\text{M}$  と、個体差が非常に大きいことが明らかとなった。これは、連続光方式を用いた我々の先行研究で得られた結果と全く同様であることが確認された。なお、課題遂行中の脳酸素動態の個体差は、被験者に対する自己記入式アンケート分析から、不安傾向および性格特性などとも関連することが、明らかになり、この個体差は脳酸素動態の生理的多型性を反映していると考えられた。

(4) 以上の時間分解分光法を用いた脳酸素動態の個体差に関する知見は、我々の先行研究で得られた課題遂行中の変化を支持し、また、安静閉眼値の高い安定性と小さい個体差という連続光方式データの解釈上前提条件として必須な点が満たされていることを明らかにした。従って、連続光方式を用いて得られる結果から導かれる結論には妥当性があることを示す重要な資料であると考えられた。この結果、連続光方式を用い

た計測において、脳酸素動態数値計算モデルを構築すること、および標準化指標を見いだすことの妥当性を確立できたと考えられた。

(5) 10 名の非喫煙者を対象にした 10% 酸素 5 分間吸入実験に基づいて、安定的指標を見いだすことを試みた。低濃度酸素吸入状態において非常に大きな脳酸素動態の変化が生じるが、それにもかかわらず酸素化ヘモグロビン濃度変化と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化の相関係数が  $-0.94 \sim -1.00$  であり、また、変化分比の平均値が  $-1.07$ 、標準偏差が  $0.07$  であり、変化分比は安定した値を示すことがわかった。従って、安定的指標としては、酸素化ヘモグロビン濃度変化と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化の比が有用であると考えられた。

(6) 14 名を対象に、呼気中一酸化炭素濃度の計測を行い、日常喫煙本数 (0~30 本) との相関分析を行ったところ、CO ヘモグロビン濃度推定値は、当日の喫煙本数あるいは日常の平均本数に比べ、前日喫煙本数が喫煙前 CO ヘモグロビン濃度と最も相関が高いことがわかり、相関係数  $0.85$  が得られた。これより、平均喫煙本数 (= 前日喫煙本数) 20 本の喫煙者の喫煙前呼気中一酸化炭素濃度は約 14ppm であり、血中 CO ヘモグロビン濃度は 2.2% と推定された。

(7) 喫煙者の血中の機能不良ヘモグロビンである CO ヘモグロビンは、酸素供給能に大きく影響を及ぼす。低濃度酸素吸入実験に基づいて CO ヘモグロビンが存在しても成立する脳酸素動態数値計算モデルを構築した。これは、CO ヘモグロビン濃度は空気吸入時と低濃度酸素吸入時で変化しないこと、また、酸素化ヘモグロビン濃度に一定の臨界値を設けそれを下回る場合に血液量が増加することなどを仮定している。

(8) 脳酸素動態数値計算モデルに基づいて、安定的指標である酸素化ヘモグロビン濃度と脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化分比が、CO ヘモグロビン濃度に応じて変化することを確認した。従って、低濃度酸素吸入時の酸素動態は CO ヘモグロビンによって大きく変化するが、それを評価する標準化指標として、この変化分比が有用であると考えられた。近赤外分光法で波長  $750\text{nm} \sim 850\text{nm}$  を測定領域とする場合、時間分解分光法および連続光方式ともに、CO ヘモグロビンを直接測定することはできないが、それにもかかわらず低濃度酸素吸入時の酸素化ヘモグロビン濃度と脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化分比は、CO ヘモグロビンによる酸素動態変化を示す指標となり得ることが数値計算モデルから導かれた。なお、この変化分比は、光路長に依存しない値であることが導かれ、連続光方式においても、チャンネル間、実験間およ

び被験者間の比較が可能な指標であることが確かめられた。

(9)喫煙者に対して行った禁煙実験の結果、禁煙前の変化分比が、20時間の禁煙で非喫煙者の変化分比とほぼ同程度の値になることがわかった。これは禁煙によりCOヘモグロビン濃度が非喫煙者と同程度にまで低下し、それが脳酸素動態に影響を及ぼし、変化分比にそれが反映された結果であると解釈できる。このように、変化分比は脳酸素動態の変化をよく捕らえていると考えられ、変化分比の標準化指標としての有効性を確認できたと考えられた。

(10)なお、先行研究から脳酸素動態は心臓血管系反応と一部関連すると考えられたため、心臓血管系反応の指標の一つである心拍数の低濃度酸素吸入時の変化と脳酸素動態変化との関連が期待されたが、明確な対応関係は認められなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者及び研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計 4件)

Niioka, T., Ohnuki, S., Miyazaki, Y. (2009 in press). Individual differences in blood volume and oxygenation in the brain during a cognitive task based on time-resolved spectroscopic measurements. In *Proceedings of International Society on Oxygen Transport to Tissue 2008* (査読有)

Niioka, T., Ohnuki, S., Miyazaki, Y. (2009). Individual differences in cerebral blood volume and oxygenation observed using a time-resolved near-infrared spectroscopy system during executions of a cognitive task. In T. Louts, M. Reitenbach, J. Molenbroek (Eds), *Human Diversity: design for life, Proceedings of the 9th International Congress of Physiological Anthropology*. Faculty of Industrial Design Engineering, Delft University of Technology, ICPA2008, Delft, the Netherlands, 28-30 (査読有)

Tsuboi, H., Hamer, M., Tanaka, G., Takagi, K., Kinoshita, N., Steptoe, A. (2008). Responses of ultra-weak chemiluminescence and secretory IgA in saliva to the induction of angry and depressive mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22, 209-214 (査読有)

Hamer, M., Tanaka, G., Okamura, H., Tsuda, A., Steptoe, A. (2007). The effects of depressive symptoms on cardiovascular and catecholamine responses to the induction of depressive mood. *Biological Psychology*, 74, 20-25 (査読有)

[学会発表] (計 7件)

新岡 正, 大貫宗一郎, 宮崎良文, 局所脳酸素動態の絶対値計測における改変Stroop色 語課題2連続遂行時の各ヘモグロビン濃度の変化および相互の関係について. 第79回日本衛生学会, 東京, 3月31日, 2009

Niioka, T., Ohnuki, S., Miyazaki, Y., Individual differences in blood volume and oxygenation in the brain during executions of a cognitive task. 9th International Congress of Physiological Anthropology 'Human Diversity: design for life', Delft, The Netherlands, Aug. 23, 2008

Tanaka, G., Finger arterial flow-mediated dilation ratio modulated by serum estradiol and finger arterial elasticity in healthy young women. 10th International Congress of Behavioral Medicine, Taisho University, Aug. 2, 2008

田中豪一, 青年期女性の指動脈流量依存拡張率, 指動脈弾性特性と血清エストロジオール濃度の関係. 第26回日本生理心理学会大会, 那覇, 7月6日, 2008

新岡 正, 大貫宗一郎, 宮崎良文, 改変Stroop色 語課題遂行時の脳酸素動態の個体差. 日本生理人類学会第58回大会, 大阪, 6月7日, 2008

新岡 正, 大貫宗一郎, 宮崎良文, 改変Stroop色 語課題の2連続遂行が脳酸素動態に及ぼす影響の個体差についての時間分解分光法による解析. 第78回日本衛生学会, 熊本, 3月31日, 2008

Niioka, T., Yoshida, D., Changes in cerebral hemodynamics and cognitive-task performance after caffeine intake: individual differences and a high inspired oxygen concentration experiment. *Joint Meeting of the Society for the Study of Human Biology and the Japan Society for the Study of Physiological Anthropology 'Human Variation - from the laboratory to the field'*, Cambridge, UK, Sep. 26, 2007

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

新岡 正 (NIIOKA TADASHI)

北海道大学・大学院地球環境科学研究所・准教授

研究者番号: 20123953

##### (2)研究分担者

田中 豪一 (TANAKA GOHICHI)

札幌医科大学・医療人育成センター・准教授

研究者番号: 10167497

##### (3)研究協力者

大貫 宗一郎 (OHNUKI SOICHIRO)

北海道大学・大学院環境科学院修士課程・大学院生