

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 2 月 29 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591997

研究課題名（和文） 脳磁図，近赤外線分光法を用いたニオイ刺激時の脳活動の計測

研究課題名（英文） Cerebral activities induced by odor stimulation using NIRS and MEG

研究代表者

三輪 高喜 (MIWA TAKAKI)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：20229909

研究成果の概要（和文）：におい刺激時における脳活動の変化とその局在を近赤外線分光法および脳磁図を用いて観察するために、それぞれ専用のにおい刺激装置を作成し、嗅覚正常者を対象として観察を行った。近赤外線分光法を用いた観察では、におい刺激により主に前頭葉を中心とした血流増加が観察された。一方、脳磁図を用いた観察では、におい刺激時と非刺激時の間に高速フーリエ変換による解析で有意な差は確認できなかった。

研究成果の概要（英文）：Change of Cerebral activities induced by odor stimulation were measured by near infrared spectroscopic topography (NIRS) and Magnetencephalography (MEG) in humans. On NIRS analysis, the blood flow was increased in frontal lobe by odor stimuli. On MEG analysis, there was no significant increase of spectral density between the time of odor stimulation and air stimulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：嗅覚，脳磁図，近赤外線分光法

## 1. 研究開始当初の背景

近年の分子生物学的研究の発展の恩恵は嗅覚研究にももたらされた。その結果、ニオイ受容のメカニズムがこの20年足らずの間に瞬く間に解明され、発見の嚆矢となった Richard Axel と Linda Buck が2004年にノーベル医学生理学賞を受賞したことは記憶に新しいところである。ところが、嗅覚の基礎的分野の発展が必ずしも臨床分野に及んでいるとは言えず、特に診断と治療の面では20年前とほとんど変わっていないのが現実

である。その一例として他覚的嗅覚検査法が未だ実用化されていないことが挙げられる。聴覚では ABR, DPOAE などいくつかの他覚的検査法が定着、実用化されているのに対して、嗅覚ではそのような検査は未だ存在しない。ニオイ刺激時の脳波計測、fMRI, PET, 脳磁図などいくつかの試みがなされているが未だ研究段階にあり、しかも嗅覚中枢の同定などの検討にとどまっており、嗅覚障害者を対象とした研究はほとんどなされていない。

## 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、近赤外線分光法 (NIRS) および脳磁図 (MEG) を用いてにおい刺激時の脳活動の変化とその局在を捉えることにある。そのため、両計器による測定に適したにおい刺激装置を開発、作成することを第一の目的とした。そして、作成した刺激装置を用いて、正常者ならびに嗅覚異常者に対して、脳活動の計測を行うことを次なる目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 脳磁計測に適したにおい刺激装置の作製：NIRS 測定のためのにおい刺激装置は、前年までの研究にて既に作成されている。今回の研究では、MEG の際に使用するにおい刺激装置を作成した。MEG では、測定室内に磁場を発生するような機器を持ち込むことができず、室外からにおい刺激用の長いチューブを導入する必要がある。室外でのにおい発生から被験者の鼻腔に到達するまでに時間差が生じるため、刺激量を一定にし、刺激発生時間に配慮する必要がある。そこで、NIRS 用とは別の刺激装置を作成した。

(2) NIRS を用いてのにおい刺激時の脳活動の計測：NIRS は ETG-4000 (日立メディコ社製) を用いて計測した。被験者は座位にて頭部のみ固定し、安静鼻呼吸した。測定用プローブは前頭部から頭頂部にかけて広範囲に記録できるよう設置した。刺激装置から持続的に気流を鼻に入れ、におい刺激と無臭空気をそれぞれ 20 秒ずつ流した。それぞれの刺激時の前後 5 秒間を除いた 10 秒間の血流を加算し、におい刺激時と無臭空気刺激時との血流の差を求めた。

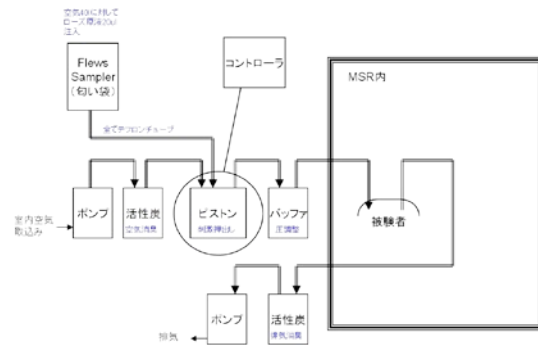
(3) MEG を用いてのにおい刺激時の脳活動の計測：MEG は横河電機ライフサイエンス事業部 MEG センターに設置された伝磁計測システム PQ1160C を用いて測定した。脳磁計は同センター内のシールドルーム内に設置されており、におい刺激装置はシールドルーム外からチューブを被験者の鼻まで延ばしてにおい刺激を行った。におい刺激としてローズ臭を用い、におい刺激 20 秒と無臭空気刺激 30 秒を繰り返し行い、1200 秒間刺激と記録を行った。脳磁計には 160 個の SQUID センサが装備されており、頭部全体からの同時記録を行った。対象は嗅覚が正常な成人とした。

(4) 嗅覚障害患者ならびにアルツハイマー病患者を用いての計測：正常者を用いて有意な結果が得られた場合には、引き続き、嗅覚障害患者およびアルツハイマー病患者を用いて同様な計測を行うこととした。

## 4. 研究成果

### (1) 脳磁計測に適したにおい刺激装置の作製

下図のごとくにおい刺激装置を作成した。パーソナルコンピュータにてピストンの動作をコントロールし、におい袋に入れたにおい付きの空気をバフファにて圧調整した後、被験者の鼻に吹き付けるシステムとした。



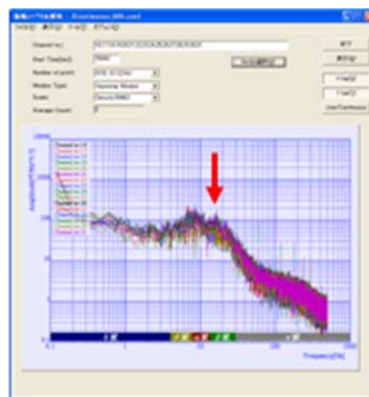
### (2) 嗅覚正常者での NIRS, MEG 計測

#### ①NIRS

におい刺激時には主に前頭葉を中心とした血流の増加が起こり、鼻腔内三叉神経刺激では側頭部を中心とした血流の変化が生じることが判明した。本検査で捉えられる血流変化は脳表面のものであり、ニオイ刺激で血流増加を認めた前頭部脳表面には嗅覚中枢は存在しないことは旧知の事実であるが、ニオイ刺激により同部に血流の増加が生じたことは、ニオイによる何らかの脳の反応であるといえる。しかし、被験者間の個人差が強く、一定の結果を得ることはできなかった。

#### ②MEG

ローズのにおい (20 秒) と無臭空気 (30 秒) を交互に嗅がせ、20 分間の刺激時間とした。においあり/においなしの時間帯で FFT にて各周波数帯を確認したが、大きな差異は確認できなかった。しかし、においありの  $\beta$  帯域でわずかに反応らしい違いが得られたが、部位の推測が困難であった。



(3) 嗅覚障害患者、アルツハイマー病患者での計測

以上の研究から、正常被験者で有意な結論を得られなかったため、次段階の研究は行ななかつた。

(4) 結果の解釈と今後の課題

今回の研究では、NIRS、MEG とともに、におい刺激により何らかの反応は得ることはできた。しかし、反応が生じている部位の特定までにはいたらなかつた。その理由として、第一には、両者ともに、測定部位が頭蓋表面から数センチメートルの部位に限られることが挙げられる。大脳嗅覚野は眼窩前頭皮質に存在すると言われており、この部位は、前頭葉の下面にあり、前額部から5 cm 以上、奥深くに存在する。また、島皮質にしても、側頭葉の表面から深部に位置している。この部の変化を捉えるには、測定用プローブの配置を従来の方法からかなり変える必要がある。それ以外の方法としては、においによる脳内の血流変化あるいは微弱電流の変化を直接捉えるのではなく、におい刺激に伴う副次的な変化を測定するような工夫が必要である。また、刺激を行った時間が長く、単調な刺激であったため、においに対する生体の疲労現象あるいは順応現象の影響もあった可能性が考えられる。したがって、同じにおいでも、刺激時間あるいは強度(濃度)を変えることにより、異なる反応が得られた可能性が考えられる。

今回作成したにおい刺激装置は、においを入れる袋自体は着脱可能であり、安価であるため、試験ごとににおいの種類や濃度を変えて使用が可能である。NIRS や MEG での測定のみならず、fMRI や SPECT などの画像診断、さらには一般の自覚的嗅覚検査のための刺激装置としても使用が可能である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 49 件)

- ① 三輪高喜, 嗅覚検査の現状と今後の展望, 耳鼻咽喉科展望, 査読なし, 54 巻, 2011, 70-79
- ② 三輪高喜, 嗅覚障害の診断手順, 日本耳鼻咽喉科学会報, 査読なし, 114 巻, 2011, 94-97
- ③ Iijima M, Kobayakawa T, Saito Sほか4名 (2 番目), Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease, Eur J Neurol, 査読あり, 18 巻, 2011, 425-429
- ④ 三輪高喜, においの受容と嗅覚障害の病態, 耳鼻咽喉科臨床, 査読なし, 103 巻,

2010, 1073-1081

- ⑤ 三輪高喜, 嗅覚の解剖, Clinical Neuroscience, 査読なし, 28 巻, 2010, 1243-1246
- ⑥ 三輪高喜, 嗅覚障害の画像診断, JOHNS, 査読なし, 26 巻, 2010, 1133-1136
- ⑦ 三輪高喜, 志賀英明, 小早川達, 齊藤幸子, 嗅覚同定機能測定器具, JOHNS, 査読なし, 26 巻, 2010, 855-858
- ⑧ 小早川達, 味覚・嗅覚と他の感覚との統合, Clinical Neuroscience, 査読なし, 28 巻, 2010, 1258-1262
- ⑨ Iijima M, Osawa M, Kobayakawa Tほか4名 (4 番目), 査読あり, Cardiac sympathetic degeneration correlates with olfactory function in Parkinson's disease, Mov Disord, 査読あり, 15 巻, 2010, 1143-1149
- ⑩ 後藤なおみ, 松葉佐智子, 小早川達ほか2名 (5 番目), 都市ガスの付臭剤を用いた既存カテゴリーに対する臭質の適合度評価, におい・かおり環境学会誌, 査読あり, 41 巻, 2010, 421-423
- ⑪ 三輪高喜, 嗅覚検査, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 査読なし, 82 巻, 2010, 155-160
- ⑫ 三輪高喜, 嗅覚障害の検査, ENTONI, 査読なし, 117 巻, 2010, 43-49
- ⑬ 三輪高喜, 嗅覚障害診断基準, JOHNS, 査読なし, 26 巻, 2010, 727-730
- ⑭ 志賀英明, 鷺山幸信, 三輪高喜, ほか5名 (1 番目と8 番目), SPECT/CTによるラット嗅神経の画像評価, 日本鼻科学会会誌, 査読あり, 48 巻, 2009, 138-141
- ⑮ Shiga H, Kobayakawa T, Miwa T, ほか5名 (1, 3, 8 番目), Usefulness of curry odorant of odor stick identification test for Japanese in olfactory impairment screening, Acta Otolaryngol, 査読あり, 562 巻, 2009, 91-94
- ⑯ 小早川達, 他3名 (1 番目), Representation of salty taste stimulus concentrations in the primary gustatory area in humans, Chemosensory Perception, 査読あり, 14 巻, 2008 年, 227-234
- ⑰ 齊藤幸子, 綾部早穂, 小早川達, 持続臭気の時間依存強度と知覚特性の関係, におい・かおり環境学会誌, 査読あり, 39 巻, 2008 年, 399-407

[学会発表] (計 33 件)

- ① 三輪高喜, 味覚・嗅覚検査, 第24回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会, 2010年11月21日, 広島市
- ② 小早川達ほか, Interaction between olfaction and gustation by using

- synchrony perception task , 12<sup>th</sup> International Multisensory Research Forum, 2011年10月, 福岡市
- ③ 三輪高喜, 神経性嗅覚障害, 第61回日本東洋医学会学術講演会, 2010年6月, 名古屋市
- ④ Miwa T, Shiga Hほか, Olfactory scintigraphy in normal volunteer by intranasal Tl-201 administration, AChemS2010Annual Meeting, 2010年4月, サンフランシスコ
- ⑤ 小早川達ほか, Neural dynamics of taste intensity perception in human, ECRO XXth Congress, 2010年9月, アビニョン
- ⑥ 三輪高喜, Diagnosis and management of olfactory dysfunction, 第10回日台耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 2009年12月4日, 台湾
- ⑦ 志賀英明ほか, Clinical imaging of thallium transport in the human olfactory nerve, 国際分子イメージング学会, 2009年9月, モントリオール
- ⑧ 小早川達, 太田康, 嗅覚事象関連磁場・電位を用いた他覚的嗅覚検査法の試み, 第48回日本鼻科学会, 2009年9月, 札幌市
- ⑨ 小早川達, Synchronicity judgment of gustation and olfaction, AChemS2009, 2009年4月, サラソタ
- ⑩ 三輪高喜, 嗅覚障害に対するアイソトープを用いた機能的画像診断, 第47回日本鼻科学会, 2008年9月, 名古屋市
- ⑪ 志賀英明, 三輪高喜ほか, タリウム 201 嗅神経シンチグラフィ臨床応用の予備研究, 第47回日本鼻科学会, 2008年9月, 名古屋市
- ⑫ 志賀英明, 臨床応用可能な嗅神経アイソトープイメージングの開発, 日本味と匂学会第42回大会, 2008年9月, 富山市
- ⑬ 小早川達ほか, 味覚誘発脳磁計測による内省強度に関わる脳内部位の探求, 日本味と匂学会第42回大会, 2008年9月, 富山市
- ⑭ 小早川達, Trial measurement of synchronicity judgment gustation and olfaction, ECRO2008, 2008年9月, スロベニア
- ⑮ 戸田英樹, 小早川達, 多チャンネル味覚刺激装置, 日本味と匂学会第42回大会, 2008年9月, 富山市
- ⑯ 小早川達, Development of card type olfactory identification test , ISOT2008, 2008年7月, サンフランシスコ
- ⑰ 斉藤幸子, 小早川達ほか, 嗅覚同定能力測定法(スティック型)による健常者の

におい同定率の分布特性, 日本味と匂学会第42回大会, 2008年9月, 富山市  
〔図書〕(計7件)

① 三輪高喜, 診断と治療社, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科研修ノート, 2011年, 111-113

〔産業財産権〕  
○出願状況(計1件)

名称: 気体提示装置及び気体提示方法  
発明者: 小早川達  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-226724  
出願年月日: 21年9月30日  
国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三輪 高喜 (MIWA TAKAKI)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 20229909

### (2) 研究分担者

志賀 英明 (SHIGA HIDEAKI)  
金沢医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 80436823  
小早川 達 (KOBAYAKAWA TATSU)  
独立行政法人産業技術総合研究所・人間福祉医工学研究部門・主任研究員  
研究者番号: 70357010  
(H20→H21)