

機関番号：14501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20791192

研究課題名（和文） fMRI と近赤外線酸素モニターを用いた嗅覚の中枢機構解明に関する研究

研究課題名（英文） Elucidation of central olfactory system using functional MRI and Near-infrared spectroscopy (NIRS)

研究代表者 土井 清司（DOI KIYOSHI）

神戸大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：00371192

研究成果の概要（和文）：

アンケートによる問診を併用した fMRI と NIRS を用いた研究は匂い刺激における様々な脳部位の機能的な役割の理解に有効な方法である。

研究成果の概要（英文）：

Our findings demonstrate that functional MRI (fMRI) combined with a questionnaire and Near-infrared spectroscopy (NIRS) are a useful method for studying the neuroanatomy of olfaction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

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：fMRI 近赤外線分光法 嗅覚中枢

## 1. 研究開始当初の背景

においては、生活の中で健康衛生や安全面に果たす役割が高い。嗅覚のシステムを解明することは、嗅覚障害の治療の発展に貢献することにもつながるが、末梢器レベル（嗅上皮）に比べて、中枢レベル（脳内）でのしくみの解明が進んでいない。

## 2. 研究の目的

においを感じている時の脳活動をリアルタイムに時空間分析に優れた方法（fMRI と近赤外線分光法）で評価を行い、嗅覚中枢機構の解明を進める。

## 3. 研究の方法

## ① fMRI

30人の被検者に、バラ（BPEA）かモモ（GU）のいずれかひとつのにおい刺激を与えた。（図1）30秒間のoffと30秒間のonを一回の刺激周期とし、6周期提示した。（図2）測定終了直後に、においの種類、強度、快・不快スコアのアンケートを行った。1. 5T MRI system を用い、6秒ごとに25のEcho Planner Images を得た。重点部位として、orbitofrontal cortex 眼窩前頭野、olfactory tubercle 嗅結節、insula 島皮質、cingulate gyrus 帯状回、amygdala 扁桃を

設定した。重点部位とアンケート結果との関係につき、統計学的分析を行った。

図1 嗅素呈示装置 嗅素は流速制御のもとに、被検者に呈示される。

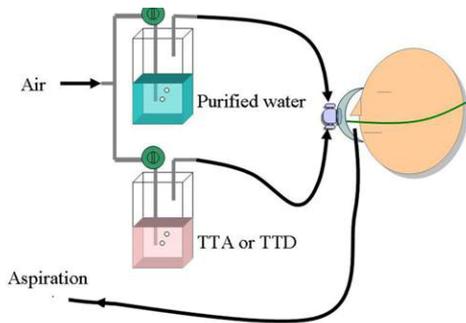
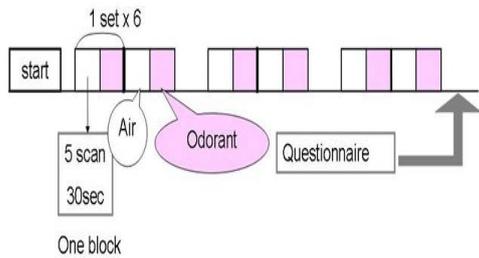


図2 嗅素刺激周期のブロックデザイン



## ②近赤外線酸素モニター

眼窩前頭皮質 (OFC) における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を、一つの送光用プローブと2つの受光用ディテクタのセットになったセンサー (Omega Monitor BOM-L1W, Omega Wave Co. Ltd., Tokyo, Japan) を備えた近赤外線分光法 (NIRS) を用いてリアルタイムに測定する実験を実施した。センサーは両側の眼窩の上にあたる前頭部の頭皮に、送光用プローブと、同プローブから 20mm 及び 40mm 離して受光用ディテクタを装着した。(図 3) 対象は正常な嗅覚を有する 14 人の女子大学生とした。提示するにおいてはフェニルエチルアルコール B P E A 2-phenylethanol; Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan (バラのにおい) とシトラール Citral 95%; Aldrich, Milwaukee, WI, USA (レモンのにおい) を用い、被検者に間欠的に提示した (30 秒間隔を約 8 回反復)。被検者は匂いを感じれば手元

のスイッチで応答を行い、同時に NIRS を用いて眼窩前頭皮質の測定を実施した。(図 4)

図3 NIRS 装着方法

近赤外線放射器は両側の眼窩上の頭皮に装着し、赤外線感知器は各側で 20-40mm 程度離して装着した。

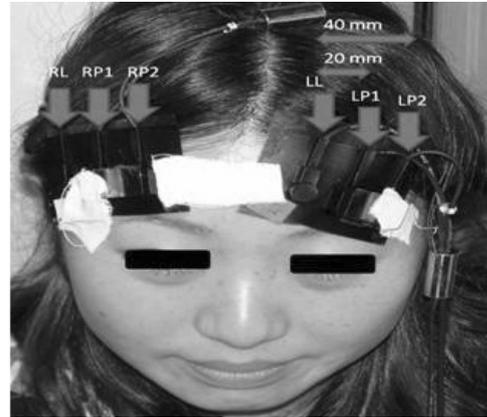
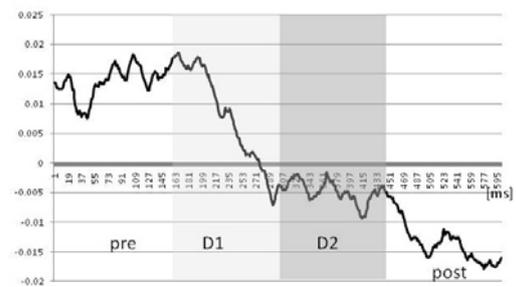


図4 BPEA で刺激した際の NIRS の典型的な波形。

pre: pre-detection stage  
D: detection stage (D1: first half D2: second half)  
post: post-detection stage

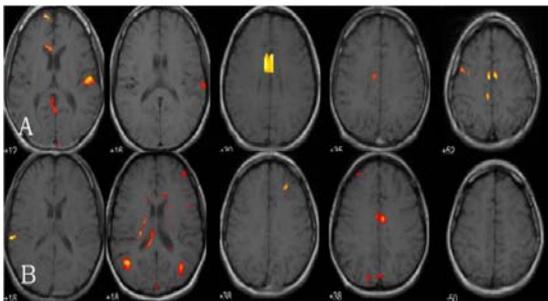


## 4. 研究成果

### ① fMRI

left middle OFC は、においの種類を言い当てることができなかつた人で、できた人より高頻度にはっきりと活性化された。Left anterior and middle cingulate gyri (帯状回) とright middle OFC も、においの種類を言い当てることができなかつた人で、しばしば活性化された。Left middle/lateral OFC とright lateral OFC は、不快なおいと感じた人で、高頻度に活性化された。Right anterior cingulate gyri (帯状回) は、心地良いにおいと感じた人で、高頻度に活性化された。(図 5)

図5 嗅素刺激下で撮影したfMRI  
 活性が上昇した脳部位は黄色もしくは赤色に変化する。



②近赤外線モニター

結果は、左眼窩前頭皮質で総ヘモグロビン濃度に主効果を認めた (p=0.04)。(図6) 右眼窩前頭皮質では、有意な濃度変動は認めなかった。

また実験終了後に、被検者における種類の・強さの・快不快のアンケートを行った。結果は、種類の正誤で比較した場合に、右の総ヘモグロビン濃度に主効果を認めた (P=0.0008)。(図7) においの種類・快不快で比較した場合には主効果を認めなかった。また、嗅素間 (バラとシトラス) においても、有意な差異は認めなかった。

今回匂いを嗅ぐという行為においては、左のOFCが活性化されることがわかった。また匂いの識別・認識においては右のOFCが関与しているものとする。

図6 左眼窩前頭皮質における総ヘモグロビン濃度  
 ほとんど被検者で嗅素刺激を実施中には、同様の変動を認めた。

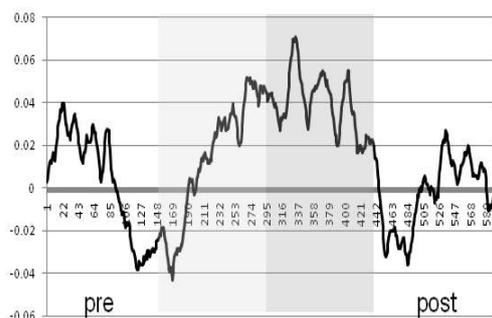
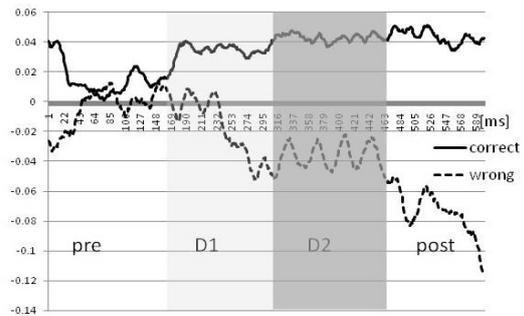


図7 におい認識の正誤間の眼窩前頭皮質のヘモグロビン濃度の解析

右眼窩前頭皮質において、呈示された嗅素を正確に認識できた場合と認識できなかった場合とでは、嗅素刺激中の総ヘモグロビン濃度に有意な差異を認めた。



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7件)

- ①Kokan N, Sakai N, Doi K, Fujio H, Hasegawa S, Tanimoto H, Nibu K. Near-Infrared Spectroscopy of Orbitofrontal Cortex during Odorant Stimulation. American journal of Rhinology & Allergy, in press. (査読あり)
- ②土井清司. 再生能力を活用した嗅覚障害治療の展開 嗅覚障害モデルにおける再生機構の解明. 日本鼻科学会誌 49 (1) 2010 : 67-69. (査読なし)
- ③浦長瀬昌弘, 土井清司, 丹生健一. メチマゾール投与嗅神経細胞障害モデルにおける嗅球内遺伝子発現の検討. 頭頸部自律神経 24 2010 : 37-39. (査読なし)
- ④土井清司. 嗅覚臨床研究の進歩 嗅神経細胞の再生研究. 日本味と匂学会誌 16(1) 2009 : 25-30. (査読なし)
- ⑤Katata K, Sakai N, Doi K, Kawamitsu K, Fujii M, Sugimura K, Nibu K. Functional MRI of regional brain responses to 'pleasant' and 'unpleasant' odors. Acta Oto-Laryngologica 2009; 562 : 85-90. (査読あり)

⑥丹生健一, 土井清司, 西川匡, 越智尚樹. 感覚器の再生医療 嗅覚の再生医療 嗅上皮の再生に向けて. 医学のあゆみ 226 (11) 2008 : 991-995. (査読なし)

⑦土井清司. 鼻副鼻腔の組織修復 嗅神経細胞の再生. 日本鼻科学会誌 47 (1) 2008 : 68-69. (査読なし)

[学会発表] (計 4件)

- 1) 藤尾久美, 土井清司, 丹生健一. 嗅覚同定能力研究用カードキット (オープンエッセンス : OE) を用いた臨床研究. 第49回日本鼻科学会. 札幌. 2010. 8. 26-28.
- 2) 藤尾久美, 谷本均, 長谷川信吾, 土井清司, 丹生健一. 嗅覚同定能カードキット (オープンエッセンス) を用いた嗅覚検査. 第111回日本耳鼻咽喉科学会. 仙台. 2010. 5. 20-22.
- 3) 堅田敬太, 坂井信之, 土井清司, 丹生健一. Functional MRIを用いた快・不快臭い刺激による脳局在反応に関する研究. 第48回日本鼻科学会. 島根. 2009. 10. 2-3.
- 4) Norio Kokan MD, Asami Miyazaki PhD, Hitoshi Tanimoto MD, PhD<sup>1</sup>, Kumi Fujio MD, PhD, Kiyoshi Doi MD, PhD, Nobuyuki Sakai PhD, Ken-ichi Nibu MD, PhD. Near-Infrared Spectroscopy of Orbitofrontal Cortex in Odorant: the Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, San Diego, CA, USA, Oct. 4-8, 2009.

[その他]

ホームページ等  
開設なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

土井 清司 ( DOI KIYOSHI )  
神戸大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号 : 00371192