

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11902

研究課題名（和文）脳血流低下時の脳機能測定から安全性の高いヒューマンインタフェースを考える

研究課題名（英文）Study on high safety human interface based on measurement of brain function during transient cerebral hypoperfusion

研究代表者

石橋 圭太 (ISHIBASHI, Keita)

千葉大学・デザイン・リサーチ・インスティテュート・准教授

研究者番号：40325569

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、脳機能が十分に保たれていない状態での使用も想定したヒューマンインタフェースの評価法を検討するために、正弦波下半身陰圧負荷による一過性の脳血流低下時の脳機能の変化に注目した。実験の結果、脳血流の変動によって、情報処理の入り口にあたる脳幹部の反応への影響が認められたが、より高次の処理を反映する事象関連電位には影響が認められなかった。この結果は脳血流の変動に対する高次脳機能の堅牢性を示唆する一方で、他の脳機能への代償の有無が検討課題であることも示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血流と脳機能の関係についてこれまで多くの検討がなされてきたが、立ちくらみ様の一過性の脳血流低下時における脳機能の変化は、脳血流を高い再現性で変動させる手法が普及していないこともあり研究例も限られていた。今回の研究では、正弦波下半身陰圧負荷が高い再現性で脳血流を変動させる手法であることが明らかとなった。また、脳血流変動時の脳機能の変化を脳幹部の反応と高次の処理を反映する事象関連電位の両方で確かめることができた。これら点で学術的な意義があったものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study focused on changes in human brain function during a transient decrease in cerebral blood flow caused by sinusoidal lower-body negative pressure to investigate evaluation methods for human interfaces that can be used in severe conditions where brain function is not fully preserved. The experimental results showed that fluctuations in cerebral blood flow affected responses in the brainstem, which is the entry point for information, but not event-related potentials, which reflect higher cognitive function. This result suggests the robustness of higher brain functions to fluctuations in cerebral blood flow. In contrast, the existence of compensatory effects on other brain functions is an issue for further investigation.

研究分野：人間工学

キーワード：脳血流調節 脳機能 ヒューマンインタフェース 事象関連電位 聴性脳幹反応

## 1. 研究開始当初の背景

安全に使用するためのヒューマンインタフェースの設計において、客観的な評価によるフィードバックは欠かせない。特に、ユーザーの脳機能測定は、反応時間などの行動指標とともに、客観的な評価を得るために有効な手段である。また、脳機能測定を用いた評価では、しばしばユーザーの脳機能が十全に保たれているという前提で行われるが、多様なユーザーの状態を想定した場合に、この前提が無条件に満たされるとは限らない。より安全性の高いヒューマンインタフェースを考える上では、むしろ脳機能が十全に保たれていない状態で現れやすい、ヒューマンエラーにつながる潜在的な要因を見出す必要がある。そのためには、脳機能が十全に保たれていない状態でのヒューマンインタフェースの評価が重要であり、そのための方法論が必要となる。

一方、脳機能が十全に保たれていない状態を模擬する方法は限られている。本研究では、脳機能が十全に保たれていない状態を簡易的に模擬する方法として、ヒト固有の特徴である立ちくらみに注目した。立ちくらみは大きな脳と長い下肢をもつ人類特有の現象であり、立ちくらみそれ自体は疾病ではないとされている[1]。立ちくらみによる失神は健常者の約4割が生涯に一度は経験するとされ、失神にまで至らずとも、立ちくらみによる一時的な視力の低下等は、健常者でもしばしば経験する現象である。

立ちくらみは脳血流の低下によって引き起こされるが、高い再現性で立ちくらみ様の脳血流の低下を誘導する手法として、正弦波下半身陰圧負荷(SLBP)がある。SLBPは、通常の下半身陰圧負荷(図1)と同様に下半身をチャンバーで覆い、チャンバー内を陰圧にすることで、下半身への血液貯留を促す手法である。一定の陰圧負荷を与える通常の下半身陰圧負荷では、仰臥位での $-50$  mmHgの負荷が起立時の血液移動を引き起こす刺激に相当する[2]。SLBPは負荷を正弦波様に変化させることで、圧受容体反射による血圧調節が追従できない状態を作りだし、小さな負荷でも一過性の脳血流の低下を誘導する手法である(図2)。

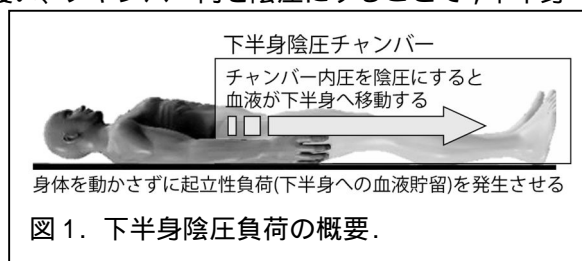


図1. 下半身陰圧負荷の概要。

## 2. 研究の目的

本研究ではSLBPによる立ちくらみ様の一過性の脳血流低下時に脳機能がどのように変化するのかを脳波測定を用いて明らかにし、脳機能が十全に保たれていない状態で現れやすい、ヒューマンエラーにつながる潜在的な要因を見出し、より安全性の高いヒューマンインタフェースのための評価法を考察することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) SLBPによる負荷の設定の検討

SLBPでは正弦波様に変化させる負荷の周期と振幅を設定することができる。これまでの研究から、30秒周期よりも長い周期的な変動に対しては、生体側の生理的調節機能が追従できるため、SLBPに対して血圧は大きく変動はしない一方で、SLBPに伴う呼吸の変化より血中pHを介した脳血流の変動がみられ、30秒周期よりも短い周期的な変動に対しては、生体側の生理的調節機能が追従できずSLBPに対して血圧が変動し、それに伴う自動能も十分に働かないため脳血流も変動する[3]。本研究では、立ちくらみ様の一過性の脳血流低下時に脳機能をみるために後者の周期的変動を用いることとし、40 mmHg程度の負荷の変動幅でも大きな脳血流変動を示した18秒周期のSLBPを用いた。

### (2) 対象とする脳機能の選定と測定方法

脳機能が十全に保たれていない状態で現れやすい、ヒューマンエラーにつながる潜在的な要因を見出すことを目的として、情報処理の入り口にあたる脳幹部の反応と、より高次の認知処理を反映する反応を対象とすることとした。前者としては聴性脳幹反応(ABR)を、後者としては刺激反応適合性タスク時の事象関連電位(ERP)を対象とした。

ABRは聴覚刺激に対して誘発される短潜時(10 msec以内)の反応で(図3参照)、頭皮上の電極から非侵襲的に導出できる。測定方法として、被験者に繰り返し聴覚刺激(一秒間に約10回のクリック音を約3000回)を呈示し加算平均する必要があるため定常状態での測定が必要であった。このため、これまで定常状態での測定した結果として、持続的な脳血流の低下によって影響を受けることが報告されているが[4]、一過性の脳血流低下時には低下のタイミングの再現性を担保することが難しかったため明らかではなかった。この点においてSLBPに使用により周期的に脳血流を変化させることができるため、聴覚刺激が呈示されたタイミングがSLBPのどの位相であったかを特定することで脳血流の動的な変化をパラメータとして解析が可能となる。

ERPは、呈示された情報の認知処理課程を反映する波形であり、ABRと同様に頭皮上の電極から非侵襲的に導出できる反応である。ERPは呈示された刺激とその刺激の情報をどのように処理したかによって波形が異なる。本研究では、ヒューマンインタフェースの評価を視野に入れてい

るため、刺激反応適合性タスクを用いた。ここで用いた刺激反応適合性タスクでは、マイコン (Arduino Due) で制御された3枚のドットマトリクスLEDパネル(OSL641501-AG)を用い、上向き、もしくは下向きの矢印を、上段、中段、および下段のいずれかのパネルに10 msec間呈示し、被験者には刺激が呈示される位置を無視して矢印の向きをボタン押下ですばやく回答するものであった。このようなタスクを用いると、刺激が呈示から約600ミリ秒の間で特異的な波形を示し、特に、呈示刺激の矢印の向きが位置と一致する(上段に上向きもしくは下段に下向き矢印)適合条件と一致しない(上段に下向きもしくは下段に上向き矢印)不適合条件とで、明確な違いを見いだすことができる(図3参照)。脳血流低下時のERPについても、これまで持続的な脳血流の低下によって影響を受けることが報告されているが[5]、一過性の脳血流低下時にはその再現性を担保することが難しかったため明らかではなかった。前述の通り、この点においてもSLBPに使用により周期的に脳血流を変化させることができるため、刺激反応適合性タスクの刺激が呈示されたタイミングがSLBPのどの位相であったかを特定することで脳血流の動的な変化をパラメータとして解析が可能となる。

#### 4. 研究成果

##### (1) SLBPによる血流動態への影響

SLBP時のABR測定には男性被験者15名が参加し(解析対象となったのは12名)、ERP測定には男性被験者9名が参加した。いずれも生命倫理審査委員会の承認を得て行われた。SLBPによる血流動態への影響を解析するため、SLBP時の測定結果は、18秒周期の陰圧負荷周期を3等分し、第1から第3相に分けて解析した。これに陰圧負荷なしのコントロール条件の解析結果を加え、4水準の繰り返しありの1元配置分散分析を行った(図2)。

超音波ドプラ法による中大脳脈血流速度、連続血圧計(Finapres)による平均血圧は、いずれもABR測定時、及びERP測定時に、SLBPの各位相条件で有意に変化することが示された[6][7]。すなわち、両測定時において高い再現性でSLBPの負荷の変動と同期した脳血流および血圧の変動が示された。これは先行研究と一致するものである[8]。

##### (2) SLBPによる脳幹部の反応への影響

ABRは個人間で安定的に特定できた、波、波、及び波を解析対象とした(図3左)。それぞれ、聴神経、橋の上オリーブ複合核、及び中脳の下丘を由来とする波形である。前項と同様に4水準の繰り返しありの1元配置分散分析を行った統計的検定の結果、SLBPによって第波の潜時において有意な変動が認められた[6]。脳への血液供給はその約7割強が内頸動脈によってなされ、残りが椎骨動脈とされている[9]。中強度(-50 mmHg)のLBNPでは、椎骨動脈よりも内頸動脈の血流の減少が顕著であることが報告されている[10]。中大脳動脈は内頸動脈の終枝で

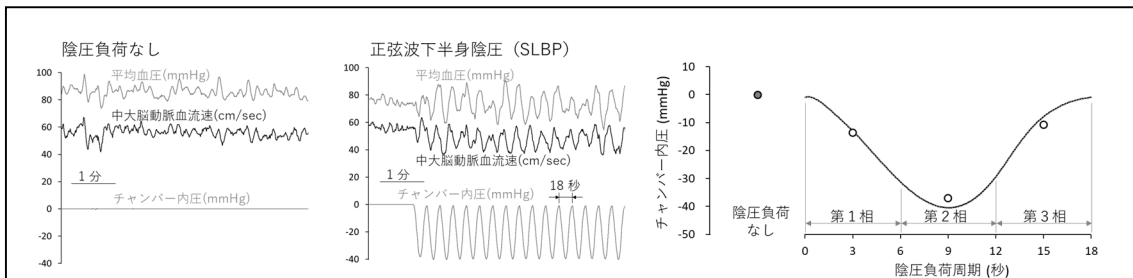


図2. 陰圧負荷なし時(左)、正弦波下半身陰圧負荷(SLBP)時(中央)の平均動脈圧と脳血流速度、及び、チャンバー内圧の例。陰圧負荷(チャンバー内圧)の変動と同期した血圧と脳血流の変動がわかる。SLBPは脳血流を高い再現性で変動させることが可能な手法の一つである。右図は、チャンバー内圧を例とした解析方法の模式図である。各区間の平均値は丸で示され、加算平均した時系列データを実線で示す。丸で示された平均値で統計的検定を行った。

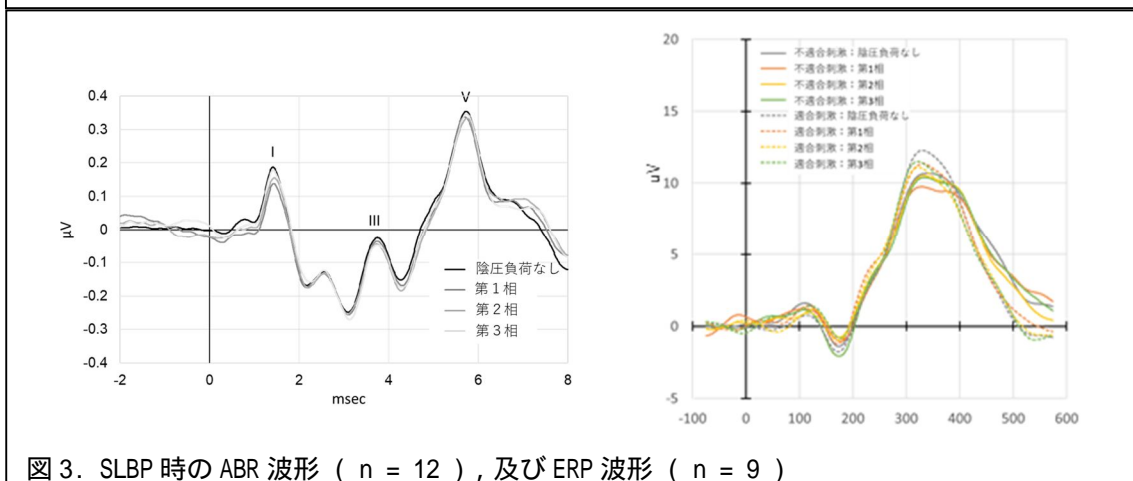


図3. SLBP時のABR波形 (n = 12)、及びERP波形 (n = 9)

あるため、SLBNPによる中大脳脈血流速の変動への影響は主に内頸動脈の血流の変動を反映したものであると考えられる。本研究では、脳幹へ血液を供給する椎骨動脈の血流を測定していないため、どのように変化したのかは不明であるが、高強度(-70 mmHg)のLBNPでは、椎骨動脈の血流も顕著に減少し、交感神経の作用に内頸動脈との違いがあることが示唆されている[11]。本研究では中強度の負荷を用いたが、18秒周期のSLBPに対しては交感神経による調節が十分に追従できず、椎骨動脈の血流も変動した可能性も考えられる。

#### (3) SLBPによる高次認知機能への影響

刺激反応適合性タスク時のERPは、SLBPの影響に加え、刺激の適合性も要因に含めて解析を行った。呈示刺激の矢印の向きが位置と一致する(上段に上向きもしくは下段に下向き矢印)適合条件と一致しない(上段に下向きもしくは下段に上向き矢印)不適合条件とで、ERPおよびその測定のためのタスクに対する反応時間に違いが見られることが知られているが、SLBPに対する影響とこの適合性の影響を参照するため要因に加えた。統計的検定の結果、ERPの振幅及び反応時間ともに、刺激の適合性には有意な違いが認められたが、SLBPによる有意な影響は、相互作用も含めて認められなかった[7]。先行研究[12]と同様、呈示される刺激の適合性によってERPおよび反応時間が影響されることは示されたが、脳血流速の変動とERPおよび反応時間との関係は明らかにはならなかったことから、脳血流速の変動による影響は刺激の適合性による影響を修飾するほどではないことが明らかとなった。

#### (4) まとめ

今回の研究では、SLBPが高い再現性で脳血流速を変動させる手法であることが明らかとなった、また、脳血流速変動時の脳機能の変化を脳幹部の反応と高次の処理を反映する事象関連電位の両方で確かめることができた。実験の結果、脳血流速の変動によって、情報処理の入り口にあたる脳幹部の反応への影響が認められたが、より高次の処理を反映する事象関連電位には影響が認められなかった。この結果は脳血流速の変動に対する高次脳機能の堅牢性を示唆する一方で、他の脳機能への代償の有無が検討課題であることも示唆した。

より安全性の高いヒューマンインタフェースのための評価法を考察するために、今後、全脳的に脳血流速と脳機能の関連を調べる必要性が示された。

#### 引用文献

1. van Dijk JG: **Fainting in animals.** *Clin Auton Res* 2003, **13**:247-255.
2. Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Convertino VA: **Lower Body Negative Pressure: Physiological Effects, Applications, and Implementation.** *Physiol Rev* 2019, **99**:807-851.
3. Hamner JW, Ishibashi K, Tan CO: **Revisiting human cerebral blood flow responses to augmented blood pressure oscillations.** *J Physiol* 2019, **597**:1553-1564.
4. Mills JA, Ryals BM: **The effects of reduced cerebrovascular circulation on the auditory brain stem response (ABR).** *Ear Hear* 1985, **6**:139-143.
5. Han WQ, Hu WD, Dong MQ, Fu ZJ, Wen ZH, Cheng HW, Ma J, Ma RS: **Cerebral hemodynamics and brain functional activity during lower body negative pressure.** *Aviat Space Environ Med* 2009, **80**:698-702.
6. Ishibashi K, Akama T, Yoshida H, Iwanaga K: **Effects of Transient Cerebral Hypoperfusion on Human Auditory Brainstem Responses.** *The FASEB Journal* 2021, **35(s1)**:04900.
7. Ishibashi K: **Effect of transient cerebral hypoperfusion on event-related potentials for spatial stimulus-response compatibility.** In *Abstracts of the Aerospace Medical Association 94th Annual Scientific Meeting, May 5-9, 2024.* *Aerosp Med Hum Perform* 2024, **95(8)**:162.
8. Yoshida H, Hamner JW, Ishibashi K, Tan CO: **Relative contributions of systemic hemodynamic variables to cerebral autoregulation during orthostatic stress.** *Journal of applied physiology* 2018, **124**:321-329.
9. Schoning M, Walter J, Scheel P: **Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults.** *Stroke* 1994, **25**:17-22.
10. Ogoh S, Sato K, Okazaki K, Miyamoto T, Hirasawa A, Sadamoto T, Shibasaki M: **Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during graded lower body negative pressure in humans.** *Exp Physiol* 2015, **100**:259-266.
11. Kaur J, Vranish JR, Barbosa TC, Washio T, Young BE, Stephens BY, Brothers RM, Ogoh S, Fadel PJ: **Regulation of regional cerebral blood flow during graded reflex-mediated sympathetic activation via lower body negative pressure.** *Journal of applied physiology* 2018, **125**:1779-1786.
12. Wascher E, Wauschkuhn B: **The interaction of stimulus- and response-related processes measured by event-related lateralizations of the EEG.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996, **99**:149-162.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 石橋圭太
2. 発表標題 下半身陰圧負荷を用いた起立性循環調節に関する研究
3. 学会等名 日本生理人類学会2021年度学会各賞受賞講演会（オンライン）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石橋圭太, 赤間章英, 吉田尚央, 岩永光一
2. 発表標題 正弦波下半身陰圧負荷が聴性脳幹反応に及ぼす影響
3. 学会等名 日本生理人類学会第83回大会（京都）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石橋圭太
2. 発表標題 実験室実験における生理反応からみた個人差
3. 学会等名 日本生理人類学会第81回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keita ISHIBASHI, Takahide AKAMA, Hisao YOSHIDA, Koichi IWANAGA
2. 発表標題 Effects of Transient Cerebral Hypoperfusion on Human Auditory Brainstem Responses
3. 学会等名 Experimental Biology 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keita ISHIBASHI
2. 発表標題 Effect of transient cerebral hypoperfusion on event-related potentials for spatial stimulus-response compatibility
3. 学会等名 The Aerospace Medical Association 's 94th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 石橋圭太
2. 発表標題 重力ストレスを考える
3. 学会等名 日本生理人類学会第84回大会 シンポジウム「ストレスを考える」人類学関連学会五学会合同公開シンポジウム(招待講演)(招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	赤間 章英  (AKAMA Takahide)  (00847733)	前橋工科大学・工学部・助教    (22303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------