

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：33111

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19429

研究課題名(和文)脳律動の個人特性に合わせた皮質活動の変調が二点識別覚へ及ぼす影響の解明

研究課題名(英文)Effects of Modulation of Cortical Activity on Two-point Discrimination Sensation in Accordance with Individual Characteristics of Brain Rhythm

研究代表者

横田 裕丈(Yokota, Hirotake)

新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・助教

研究者番号：20827472

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)：α帯域の脳律動(8-13Hz)は知覚に影響を与えることが知られているが、高次の知覚指標である二点識別覚(TPD)に対して異なる役割を果たすことが示唆される左後頭頂皮質(PPC)と一次体性感覚野(S1)におけるα帯域活動の変化がTPD閾値に及ぼす影響は不明である。

17名の健常学生を対象に、脳律動を非侵襲的に調整することが可能な10 Hzの経頭蓋交流電流刺激(tACS)を用いて左PPCとS1を刺激し、右示指指腹のTPD閾値を測定した。その結果、tACSは左PPC上に適用するとTPD閾値を低下させたが、左S1上に適用した場合には変化せず、TPD閾値の決定に領域特異的な効果があることが実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりtACSを用いて感覚皮質の可塑的变化を誘導することで二点識別覚(TPD)の向上が得られることが明らかとなった。将来的に慢性疼痛患者の痛覚知覚との関連を明らかにできれば、これまで効果が限定的であった慢性疼痛における新たな治療法開発につながることを期待できる。さらに、対象部位を変えれば、脳律動の関与が指摘される認知機能や運動機能の低下などに対しても汎用の可能性があり、様々な領域の障害回復に応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Brain rhythms in the alpha band (8-13 Hz) are known to influence perception, but the effects of changes in alpha band activity in the left posterior parietal cortex (PPC) and primary somatosensory cortex (S1), which have been suggested to play different roles for a higher-order perceptual measure, two-point discrimination (TPD), on TPD threshold are unknown.

We stimulated the left PPC and S1 using 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS), which can noninvasively modulate brain rhythms, in 17 healthy students and measured TPD threshold in the right index finger. The results demonstrated that tACS lowered TPD threshold when applied over the left PPC but did not change it when applied over left S1, demonstrating a region-specific effect on TPD threshold determination.

研究分野：神経生理学

キーワード：二点識別覚 律動 経頭蓋交流電流刺激 左後頭頂皮質 一次体性感覚野

### 1. 研究開始当初の背景

二点識別覚 (Two-point discrimination: TPD) は、高次の知覚機能の評価指標として神経生理学領域における研究、リハビリテーションにおいて古くから用いられてきている。加齢や中枢・末梢神経損傷などの病態に伴い TPD 閾値が上昇することが報告されており、それに伴い一次体性感覚野 (Primary Somatosensory Area: S1) の活動領域が縮小してしまうことや、後頭頂皮質 (Posterior Parietal Cortex: PPC) の活動が低下してしまうことが報告されている。これまでに、脳律動における  $\alpha$  帯域活動 (8~13 Hz) の増大が知覚機能に影響を与えることが報告されているが、TPD の処理過程において異なる役割を担うとされる左 PPC と S1 において、 $\alpha$  律動の増大がそれぞれどのような影響を与えるかは不明である。近年、脳律動を非侵襲的に調整することが可能な経頭蓋交流電流刺激 (Transcranial alternating current stimulation: tACS) が注目されており、この手法を用いることで、TPD 閾値の決定に際する左 PPC および S1 の機能を明らかにすることが期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、初めに実験 1 として TPD の認知段階における責任領域とされる左 PPC に対する 10 Hz の  $\alpha$ -tACS が TPD に与える影響を検討し、次いで実験 2 として S1 に対する 10 Hz の  $\alpha$ -tACS が TPD に与える影響を検討することで、領域特異的な変化を明らかにすることとした。さらに、実験 1 および 2 から得られた結果から 2 領域における TPD 閾値の変化量を比較することで、左 PPC および左 S1 のいずれの皮質領域に対する  $\alpha$ -tACS が TPD を効果的に向上させるかについて検討した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 被験者

対象者は、神経学的、整形外科的、および精神的疾患の既往のない、また服薬をしておらず、実験参加に同意の得られた健常大学生 21 名 (男性 12 名、女性 8 名、年齢  $20.5 \pm 0.8$  歳) とした。すべての被験者は左 PPC および左 S1 に対する  $\alpha$ -tACS による実験に参加した。このうち TPD 課題において、1 点刺激に対して 2 点と誤回答した試行の認められた被験者が 4 名おり、被験者間での課題に対する回答の整合性が担保できないため除外し、17 名を解析対象とした。

#### (2) 経頭蓋交流電流刺激 (Transcranial Alternating Current Stimulation:tACS)

tACS はバッテリー充電型の電気刺激装置 (Eldith, neuroConn GmbH, Ilmenau, Germany) を用い、生理食塩水を十分に含んだスポンジに覆われた導電性ゴム電極 (5×5 cm) を用いた。電極貼付部位は一方を左 PPC (国際 10-20 法に基づく P3) (実験 1) あるいは左 S1 (C3 の 2 cm 後方) (実験 2) とし、他方を対側肩の外側とした。刺激強度は 1.0 mA (peak-to-peak) とし、刺激周波数は 10 Hz の正弦波とした。この際、最新の tACS ガイドラインに準拠し、刺激中はインピーダンスを 10 k $\Omega$  以下に維持した。(Antal et al. 2017)。

#### (3) 二点識別覚 (Two-point discrimination: TPD)

TPD 測定時、被験者は背もたれのある椅子に安静座位とし、肩関節、肘関節は軽度屈曲位、前腕回内位とした。特注により作成した刺激条件をコンピュータ制御可能な二点式触覚刺激装置 (竹井機器) を用い、右示指指腹に対して一点 (刺激ピン間隔 0 mm) あるいは二点 (0.5 mm 間隔で 1 mm~5.0 mm の 9 種類) の計 10 種類の刺激をランダムに提示した。その際、被験者に対する指示は、確実に二点と判別できる場合のみ二点、それ以外の曖昧な刺激と確実な一点は一点と定義し、左手手元のボタンを分かった時点でなるべく早く回答するよう求めた。尚、測定に際する刺激条件は、我々の先行研究で得られた至適な測定条件である刺激ピン上昇速度: 10.0 mm/s、ピン深達度: 1.0 mm、刺激提示時間: 1.0 s を用い、コンピュータ上で一定に制御して実験を実施した (Yokota et al 2020) (図 1)。また、本実験では測定する右示指の対側である左半球の  $\alpha$  律動増大を試みるが、視覚や触覚に対する注意が向けられた反対側の半球では  $\alpha$  律動が低下することが報告されている (Haegens et al 2010)。さらに測定中に測定部位を凝視することで TPD 閾値が低下することが報告されており、(Catley et al 2014, Moseley & Wiech 2009)、これらの条件は測定結果に影響を与えうると考えた。これらの影響を最小限に抑えるため、被験者の視線の高さの正中、目から約 1.5 m の距離の壁に注視点を設け、実験中は常時注視点をぼんやり見つめるよう指示した。

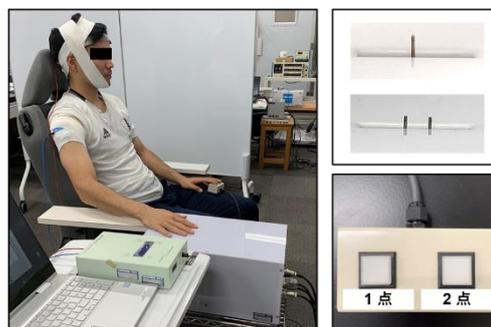


図1. TPD測定肢位と二点式触覚刺激装置

#### (4) 実験プロトコル

まず初めに、被験者は TPD 課題の刺激提示と回答操作を理解するため、10 回の練習試行を行った。その後、Active, Sham それぞれ 2 ブロックずつ合計 4 ブロックにおいて、各ブロックで 10 種類の刺激間隔が 8 回ずつ提示される、合計 320 回の TPD 測定を行った。実験 1, 2 それぞれ TPD 測定の 1 分前から tACS の通電を開始し、tACS 条件では TPD 測定中常に通電し、TPD 測定終了後即座に停止させた。Sham 条件では fade in/out の 20 sec のみ通電し、TPD 測定中には皮質の刺激は行われなかったようにした。ブロックの順番は被験者ごとランダムに設定し、前の試行の影響を避けるためブロック間には 5 分間の休憩を取った (図 2)。

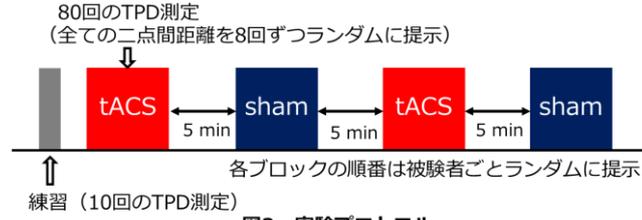


図2. 実験プロトコル

#### (5) データ解析

データ解析には MATLAB を使用し、TPD 測定によって得られたデータを元に横軸に二点間距離、縦軸に正答率をプロットし、ロジスティック回帰分析により心理物理曲線を得た。実験 1, 2 ともに tACS および Sham 条件それぞれに正答率 25%, 50%, 75% での閾値を算出し、先行研究に準じて 50% 閾値を弁別閾値、75% 閾値 - 25% 閾値を弁別感度と規定した。また、50% 閾値にける Sham に対する tACS での変化量を、PPC, S1 それぞれについて求めた。統計処理には統計ソフト (SPSS ; IBM) を使用し、25%, 50%, 75% 閾値と弁別感度に対し、刺激部位ごとに刺激条件間で (tACS or Sham) 対応のある t 検定を行った。さらに、左 PPC および左 S1 それぞれの 50% 閾値変化量に対し、対応のある t 検定を用いて比較した。すべての検定において有意水準は 5% とした。

### 4. 研究成果

#### (1) 左 PPC に対する $\alpha$ -tACS が右示指 TPD 閾値に及ぼす影響

実験 1 の PPC に対する  $\alpha$ -tACS を行った際の TPD50% 閾値を図 3 に示す。ロジスティック回帰分析により得られた心理物理曲線から求めた TPD50% 閾値 (平均値  $\pm$  標準誤差) は、tACS 条件で  $2.45 \pm 0.78$  mm, Sham 条件では  $2.65 \pm 0.74$  mm であり、17 名の被験者のうち 13 名 (76.5%) で  $\alpha$ -tACS 施行中に TPD 閾値が低下した (図 3A)。両群間に対応のある t 検定を行ったところ、Sham 条件に対して tACS 条件で有意に低い値を示した ( $p = 0.01$ ) (図 3B)。すなわち、PPC に対する  $\alpha$ -tACS は、TPD を向上させた。弁別感度に関しては、Active 条件で  $0.68 \pm 0.17$ , Sham 条件で  $0.81 \pm 0.25$  であり、条件間で有意な差は認められなかった。

#### (2) 左 S1 に対する $\alpha$ -tACS が右示指 TPD 閾値に及ぼす影響

実験 2 の S1 に対する  $\alpha$ -tACS を行った際の TPD50% 閾値を示す。ロジスティック回帰分析により得られた心理物理曲線から求めた TPD50% 閾値 (平均値  $\pm$  標準誤差) は、tACS 条件で  $2.69 \pm 0.66$  mm, Sham 条件では  $2.67 \pm 0.59$  mm であり、17 名の被験者のうち 11 名 (64.7%) で  $\alpha$ -tACS 施行中に TPD 閾値が上昇したが、対応のある t 検定により条件間に有意な差は認められなかった (Figure 4c, d)。弁別感度については tACS 条件で  $0.56 \pm 0.21$ , Sham 条件で  $0.58 \pm 0.25$  であり、JND においても tACS, Sham 条件間で有意な差は認められなかった。すなわち、S1 に対する  $\alpha$ -tACS は、TPD に影響を及ぼさないことが明らかになった。

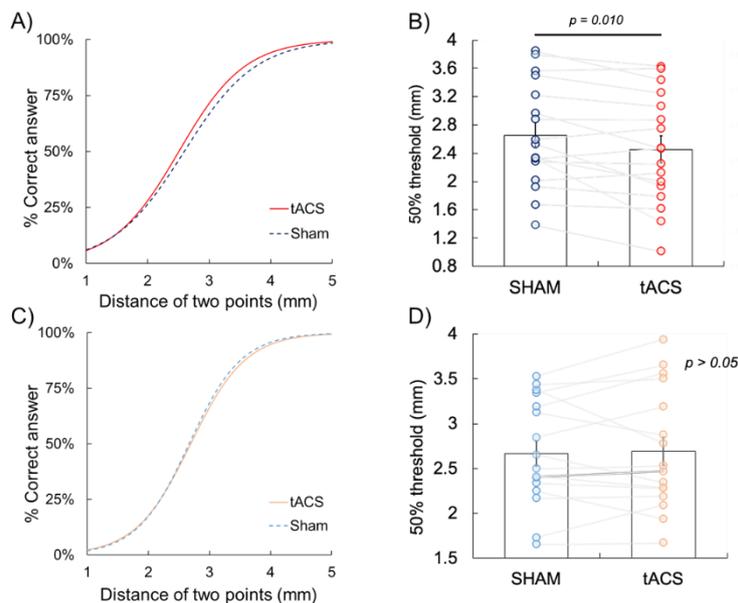


図3. 心理物理曲線とTPD閾値

### (3) 左 PPC と左 S1 に対する $\alpha$ -tACS による右示指 TPD 閾値変化量の比較

実験 1 および 2 より得られた結果から、左 PPC と左 S1 での  $\alpha$ -tACS による閾値の変化量 (sham 条件の 50%閾値 - tACS 条件の 50%閾値) を比較した。その結果、左 PPC, S1 の変化量はそれぞれ、 $0.2 \pm 0.28$  mm,  $-0.02 \pm 0.27$  mm であり、S1 に対して PPC で変化量は有意に大きい値を示した ( $p = 0.003$ ) (図 4A)。また、sham 条件同士の TPD 閾値には差は認められなかった (図 4B)。すなわち、PPC に対する  $\alpha$ -tACS は、S1 に対する  $\alpha$ -tACS と比較して効果的に TPD を向上させた。

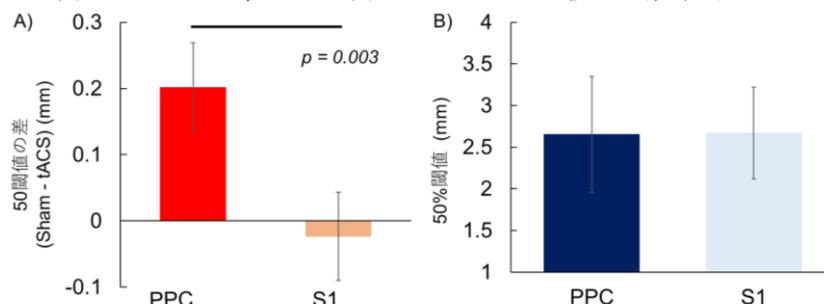


図4. 心理物理曲線とTPD閾値

### (4) 本研究成果のまとめと国内外における位置づけとインパクト、および今後の展望

本研究は、10 Hz の  $\alpha$  帯域による tACS を用いて TPD への関連が示唆される左 PPC (実験 1) および S1 (実験 2) を刺激することで、右示指指腹における TPD に与える影響を明らかにすることを目的に実験を行った。実験 1 の結果より、認知段階における責任領域とされる左 PPC に対する 10 Hz の  $\alpha$ -tACS は、TPD を向上させることが明らかとなり、実験 2 として同様に TPD への関与が示唆される左 S1 に対しても同様の  $\alpha$ -tACS を行ったところ、TPD の変化は認められなかった。さらに、PPC と S1 に対する  $\alpha$ -tACS の効果を比較すると、PPC に対する  $\alpha$ -tACS は S1 に対して有意に TPD を向上させることが明らかとなった。

先行研究で  $\alpha$ -tACS により刺激領域の  $\alpha$  律動増大が確認されており (Gundlach et al 2017, Helfrich et al 2014)、本研究においても  $\alpha$ -tACS 中に TPD 課題を行った tACS 条件時には、PPC の  $\alpha$  律動が増大していたことが示唆され、この  $\alpha$  律動増大が TPD を向上させたと考えられる。これは、ワーキングメモリータスクにおいて、好成績を収めた被験者では課題中の  $\alpha$  律動が有意に増大していたとする過去の報告と合致する (Dockree et al 2007)。さらに、呼吸数カウント課題などの長時間の持続的注意を要する課題においても、課題中に同時計測した EEG において、誤答時には  $\alpha$  パワーが低下していたことが報告されている (Bassi et al 2017, Makeig & Inlow 1993)。本研究と同様に  $\alpha$ -tACS を用いて左右の示指に対する電気刺激による時間的順序識別課題においても、本研究と同様の 10 Hz の  $\alpha$ -tACS を PPC に用いることで識別能が向上したことが報告されており (Otsuru et al 2019)、認知課題における PPC の  $\alpha$  律動増大の関与が示唆されている。本研究で用いた TPD 課題はおよそ 10 分間  $\times$  4 ブロック (ブロック間に 5 分の休憩) の長時間の持続的注意が求められる認知課題であるため、 $\alpha$ -tACS による PPC の  $\alpha$  律動の増大が TPD を向上させたと考えられる。

一方で、S1 における  $\alpha$  律動においては、視覚情報が提示された際に、刺激が提示された方向と反対側の半球の視覚野の  $\alpha$  律動が低下することや、示指に対する電気刺激が与えられた際に、刺激と反対側半球の S1 で  $\alpha$  律動が減弱することが報告されている (Haegens et al 2010)。情報伝達に際して重要とされる高周波帯域 (30–150 Hz) の  $\gamma$  律動に対し、 $\alpha$  律動は周期的に抑制をかけることが知られており (Haegens et al 2011, Jensen et al 2014)、課題に関与する領域では  $\alpha$  律動を低下させることで trough のサイズが増大し、そのタイミングで  $\gamma$  律動のバーストが起きることで情報伝達を促通させていると考えられている (Bonnefond & Jensen 2015, Gips et al 2016)。よって本研究においても、触覚情報の中継点である S1 においては、 $\alpha$  律動を低下させることで情報の伝達を促通することが TPD の向上には必要であったと考えられる。本来生理的には低下するはずであった S1 の  $\alpha$  律動に対して  $\alpha$ -tACS が用いられることで、適切な抑制が起きずに情報伝達が阻害されたため、有意な差は認められなかったものの多くの被験者で TPD 閾値が上昇したものと考えられる。

本研究により、TPD の向上には S1 での情報伝達を促通するために  $\alpha$  律動の低下が、左 PPC では認知段階の処理において  $\alpha$  律動の増大がそれぞれ重要であることが示唆された。すなわち、TPD に関与する皮質領域では、閾値の決定に際し領域ごとに  $\alpha$  律動増大が与える影響が異なることが明らかになった。本研究で用いた TPD 測定方法は、介入効果を検討する上で信頼性の高い測定方法であることを実証済みであり (Yokota et al 2020)、正確性の高い測定方法で  $\alpha$ -tACS が TPD 閾値に及ぼす影響を検討できた点はインパクトが高い点である。今後は  $\alpha$ -tACS 中に同時に脳律動を計測することで、より詳細な効果メカニズムの検討をしていく必要がある。

- Bassi GS, Dias DPM, Franchin M, Talbot J, Reis DG, et al. 2017. Modulation of experimental arthritis by vagal sensory and central brain stimulation. *Brain Behav Immun* 64: 330-43
- Bonnefond M, Jensen O. 2015. Gamma activity coupled to alpha phase as a mechanism for top-down controlled gating. *PLoS One* 10: e0128667
- Catley MJ, Tabor A, Miegel RG, Wand BM, Spence C, Moseley GL. 2014. Show me the skin! Does seeing the back enhance tactile acuity at the back? *Man Ther* 19: 461-6
- Dockree PM, Kelly SP, Foxe JJ, Reilly RB, Robertson IH. 2007. Optimal sustained attention is linked to the spectral content of background EEG activity: greater ongoing tonic alpha (approximately 10 Hz) power supports successful phasic goal activation. *Eur J Neurosci* 25: 900-7
- Gips B, van der Eerden JP, Jensen O. 2016. A biologically plausible mechanism for neuronal coding organized by the phase of alpha oscillations. *Eur J Neurosci* 44: 2147-61
- Gundlach C, Muller MM, Nierhaus T, Villringer A, Sehm B. 2017. Modulation of Somatosensory Alpha Rhythm by Transcranial Alternating Current Stimulation at Mu-Frequency. *Front Hum Neurosci* 11: 432
- Haegens S, Händel BF, Jensen O. 2011. Top-down controlled alpha band activity in somatosensory areas determines behavioral performance in a discrimination task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31: 5197-204
- Haegens S, Osipova D, Oostenveld R, Jensen O. 2010. Somatosensory working memory performance in humans depends on both engagement and disengagement of regions in a distributed network. *Hum Brain Mapp* 31: 26-35
- Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS. 2014. Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Current biology : CB* 24: 333-9
- Jensen O, Gips B, Bergmann TO, Bonnefond M. 2014. Temporal coding organized by coupled alpha and gamma oscillations prioritize visual processing. *Trends Neurosci* 37: 357-69
- Makeig S, Inlow M. 1993. Lapses in alertness: coherence of fluctuations in performance and EEG spectrum. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86: 23-35
- Moseley GL, Wiech K. 2009. The effect of tactile discrimination training is enhanced when patients watch the reflected image of their unaffected limb during training. *Pain* 144: 314-9
- Otsuru N, Kamijo K, Otsuki T, Kojima S, Miyaguchi S, et al. 2019. 10 Hz transcranial alternating current stimulation over posterior parietal cortex facilitates tactile temporal order judgment. *Behav Brain Res* 368: 111899
- Yokota H, Otsuru N, Kikuchi R, Suzuki R, Kojima S, et al. 2020. Establishment of optimal two-point discrimination test method and consideration of reproducibility. *Neuroscience letters* 714: 134525

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yokota Hirotake, Otsuru Naofumi, Saito Kei, Kojima Sho, Miyaguchi Shota, Inukai Yasuto, Nagasaka Kazuaki, Onishi Hideaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Region-Specific Effects of 10-Hz Transcranial Alternate Current Stimulation Over the Left Posterior Parietal Cortex and Primary Somatosensory Area on Tactile Two-Point Discrimination Threshold	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.576526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横田裕丈
2. 発表標題 左後頭頂皮質および一次体性感覚野に対する10Hz経頭蓋交流電流刺激が二点識別覚閾値に及ぼす領域特異的效果
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------