

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 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22700287

研究課題名（和文）

短期的な意識レベルの揺らぎにより向上／低下する脳機能の解明

研究課題名（英文）

Investigating brain function that is affected by alteration of arousal level

研究代表者

小池 耕彦 (KOIKE TAKAHIKO)

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・特別協力研究員

研究者番号：30540611

研究成果の概要（和文）：

本研究では、脳波、fMRI、心理実験を組み合わせることにより、覚醒レベルの低下にともなってどの脳機能が低下するかを解明を試みました。結果として、(1)睡眠段階変化という覚醒レベルの大きな変化が、意識に関連するネットワークの活動を変化させること、(2)覚醒中のわずかな覚醒レベル低下に対応して意識や視覚に関連するネットワークが変化すること、そして(3)高次の脳機能だけでなく、動眼反射という比較的低次の機能も、覚醒レベル低下にともなって変化することを明らかにしました。

研究成果の概要（英文）：

Empirically, we know that decreased arousal level causes decreased performance, and that the decrease of performance might be due to alteration of brain activity. In this study, we have attempted to identify the relationship across decreasing arousal level, decreasing human performance, and alteration of brain activity by combining the electroencephalogram (EEG) recording, functional magnetic resonance imaging (fMRI) and psychological tasks. Firstly, we tested our idea with alteration of arousal level between sleep stages. Our analysis revealed that there is significant difference of functional connectivity on the prefrontal component of default mode network (DMN), which have an essential role in keeping arousal level and consciousness level. Secondly, by combining graph-theory and EEG-fMRI simultaneous recording, we investigated changes in brain network structure associated with arousal level decrease during wakefulness. The analysis identified that the DMN and visual area is prominently influenced by decrease of arousal level. Thirdly, our study found that the optokinetic nystagmus

(OKN), which is a reflective eye movement, is also affected by slight decrease of arousal level during wakefulness with eyes-opened. Our consequent research shows that the brain network structure is altered by decrease of arousal even participants feel they are perfectly awake.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

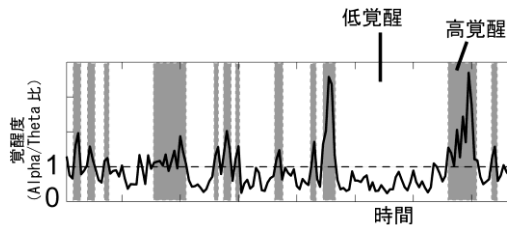
科研費の分科・細目：情報学・認知科学

キーワード：EEG-fMRI 同時計測，覚醒レベル，機能的脳イメージング

1. 研究開始当初の背景

日々の生活の中で、我々は、様々なミスを経験している。それらミスの多くの原因は「不注意」という言葉で語られる。しかし実際のところ、どれだけ注意をして、主観的に「チェックしたつもり」になっていたとしても、それでもミスを無くすことは不可能である。

一方で、ヒトの覚醒レベルは大きく揺らぐことが知られている。覚醒レベルを定義する方法の一つに、脳波(Electroencephalogram; EEG)を用いた方法がある。



安静状態において覚醒レベルが高い場合には、自発性脳波の周波数成分を解析すると、 α 帯域 (8-12Hz) 成分がその多くを占めていることは明らかになっている。これに対して、覚醒レベルが低下すると、 α 帯域の周波数成分が現象し、 θ 帯域 (4-8Hz) 成分が増加する。よって α 帯域と θ 帯域の比を取ると覚醒レベルの揺らぎを時間的に定義することができ、上図に示すように、実験参加者が主観的には「十分に覚醒している」と感じる状態であったとしても、脳活動としての覚醒レベルは激しく変動しているのである。

覚醒レベルと「ミス」の関係性について、我々は経験的にではあるが、覚醒レベルが低下すれば（例えば眠くなれば）、ミスが多くなっていくことを知っている。しかし実際のところ、覚醒レベルが低下した際に脳活動がどのように変化するか、それが脳機能にどのような影響を与えているかについて、多くが知られているわけではない。覚醒レベルの低下にともなって、どのように脳活動が、そして脳機能が低下していくかを知ることができれば、安全性の高いシステムを作る上で大きな助けとなることは明らかである。

2. 研究の目的

ヒトはどれだけ集中しても、情報を見落としたり記憶を誤ったりというミスをしてしまう。申請者はこの脳機能の低下は、覚醒レ

ベルの低下によって、脳内での神経回路網の構造および機能変動していることによることを考えた。本研究では、心理実験、覚醒レベルを定義するための脳波計測、そして脳活動を計測するための fMRI を組み合わせることにより、覚醒レベルの低下に伴い変動する脳機能を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 睡眠段階間での覚醒レベル変動が脳内ネットワークに与える影響の解明

覚醒レベルの変化のうちで、もっとも大きな変化で、またその変化の意味合いについての検討が多くなされているのは睡眠段階間の変化である。睡眠段階判定基準 (Rechtschaffen & Kales, 1968) によれば、睡眠段階は大きく分けて、覚醒レベルが高いとされるものから順に、REM (Rapid eye movement) 睡眠、浅い NREM 睡眠 (light non-REM) 睡眠、深い NREM 睡眠がある。申請者はまず、睡眠段階の間でどのような脳内ネットワークの変化がおこっているのかを明らかにし、その変化とこれまで知られている各睡眠段階の役割との間の関連性を検討した。

実験参加者は、2日間の実験に参加し、夜半から早朝にかけて MRI スキャナ内での、fMRI 撮像を受けながら睡眠をした。その際の脳波は、MRI 対応脳波計で記録された。記録された脳波データを基にして、国際的な睡眠段階判定基準に基づいて、参加者の睡眠段階を判定した。その判定に基づいて、REM 睡眠、浅い NREM 睡眠、深い NREM 睡眠時の脳活動を抽出し解析をした。脳内のネットワークは、機能的結合解析 (functional connectivity analysis) と呼ばれる方法を用い、複数の脳領域がどのように結び付いているかを評価した。これは、自発的な脳活動を評価するために一般的に用いられている方法である。

(2) 覚醒レベルの低下が、どのように自発性脳活動を変化させるかの解明

睡眠段階間における覚醒レベルの変化は非常に大きいため、研究の初段階の対象としては適切である。しかし本研究で対象とする脳機能低下と覚醒レベルの低下を検討するためには、実験参加者が主観的に覚醒を保っている状態から覚醒度が低下するときに、どのような脳活動変化が起こるかを検討する

必要がある。

この実験で参加者は、MRI スキャナ内で脳波計測をされた状態で、目を閉じて、自由にさまざまなことを考えながら覚醒を保つように教示された。その際の脳活動は、MRI 対応脳波計で記録した。完全な覚醒から意識消失へと向かう覚醒レベルの変化は、自発性脳波の α 帯域成分の減少と θ 帯域成分の増加に反映されることは明らかになっている。これらの帯域成分に注目して覚醒レベルを高覚醒と低覚醒に分類し、機能的結合で定義されるネットワークがどのように変化するかを明らかにした。

(1)の研究では、脳から複数個の関心領域を描出してその間での結合パタンの変化を解析した。しかしこの方法では、得られる結果は、関心領域の選択手法によって大きく変化する。この問題を解決するためには、ほぼ全脳をむらなくカバーする関心領域群を利用する必要があるが、その場合には結果の解釈が困難になるという問題がある。そこでこの研究では、社会ネットワークの構造を解析する際などに用いられてきたグラフ理論を解析に導入した。これにより、覚醒レベル変化に対応した全脳的なネットワークの構造変化を、グラフ理論の尺度で定量的に評価することが可能となる。

(3) 低レベルの脳機能と覚醒レベルの関係性の解明

我々が経験的に体感する覚醒レベルの低下にともなう行動能力の低下は、「記憶が悪くなる」「注意が散漫になる」といった比較的に高次の脳機能である。しかし実際にはこれらの脳機能は、より低次の脳機能に支えられているわけであるから、行動能力の低下はより低次の機能の低下に拠っている可能性はある。本研究では、視覚的反射の一つである前庭動眼反射(Optokinetic Nystagmus; OKN)を利用して、低次の行動と覚醒レベルの関係性を明らかにすることを試みた。実験参加者は覚醒レベルを測定するための脳波計測装置を装着した状態で、視覚刺激を見つづけるだけの実験に参加した。実験後に、脳波の α 帯域と θ 帯域成分から実験参加者の覚醒レベルを定義し、OKNの出現との間に相関があるかを検討した。

4. 研究成果

(1) 睡眠にともなう覚醒レベル変動が、どのように脳活動を変化させるかの解明

意識と関連しているとされる後部帯状回皮質(PCC; Posterior Cingulate Cortex)と他の脳領域との関係性を、機能的結合性の強さで評価した。このPCCとAngular gyrus (AG), Medial prefrontal cortex (MPFC), 前部帯状回皮質(Anterior cingulate cortex; ACC)の結合で構成されるデフォルトネットワーク(default mode network; DMN)は、意識そのものと関係がある、もしくは覚醒レベルに関連した脳機能の統合と関係があるとされている。

我々の解析の結果、DMNは意識レベルが非常に低いとされている深いNREM睡眠であったとしても、DMNが完全に消失するわけではないことが明らかになった。この結果は、DMN消失=意識消失といった、単純な関係性にはないことを明らかに示している。むしろ睡眠段階の中では比較的覚醒レベルとしては高いとされているが、その中での論理的な思考能力が最も低いとされているREM睡眠中において、情報統合などの高次の脳機能に関すると言われていたMPFCとPCCの間の結合が、有意に弱くなることが明らかになった。この結果は、単純な生理的な覚醒レベルの高低だけではなく、その覚醒レベルにおける脳機能を反映してネットワークが変化することを示唆している。この結果は、英語論文誌で報告した。

(2) 覚醒レベルの低下が、どのように自発性脳活動を変化させるかの解明

全ての脳領域を、1000以上の関心領域に分割して、その間の機能的結合の強さを、総当たりで計算した。これにより得られる機能的結合マトリクスは、関心領域間のどのような結合が全脳ネットワークを構成しているかについての情報を含んでいる。このマトリクスに対してグラフ理論的な解析を適用した。

その結果、高覚醒状態では、意識と関連しているとされるDMNの中のPCCで、覚醒ネットワークの凝集度(他の関心領域とどれだけ繋がっているか)が非常に高いことが明らかになった。これに対して低覚醒状態では、PCCにおける凝集度は低下した。

さらに、覚醒レベルの変化に対応したネットワークの変化は、初期視覚野においても顕著であった。覚醒度の変化に対応して、初期視覚野内でのネットワーク凝集度に大きな変化があった。すなわち視覚野-視覚野間での結合パタンに大きな変化が見られた。この結果は、覚醒レベルの変化は、高次の脳機能に対応した脳領域の結合のみならず、初期の

知覚情報処理に関連した領域でも、大きな変化が起こっていることを示す。我々が経験する覚醒レベルの低下にともなうミスは、比較的、高次のシステムの機能低下に関連していると考えられてきた。しかし実際には、より低次のシステムの機能低下も関連しているのかもしれない。この結果の一部は、英語論文誌で報告がされている。

(3) 低次の脳機能と覚醒レベルの関係性の解明

実験参加者が課題を遂行している最中の顔画像をビデオ記録しておき、目を閉じて寝てしまっている状態には陥っていないことを確認した。さらに、実験後のインタビューにおいて、主観的に意識を失った時間帯は存在しないことを確認した。

それにもかかわらず、EEG 上で定義される低覚醒状態においては、高覚醒状態と比較して、OKN の出現頻度が有意に低下した。またその現象は、覚醒レベルの低下にともない閉眼してしまったことに依るものではなかった。この結果は、覚醒レベルの低下が意識上にのぼらないほど小さなものであっても、非常に低次の、反射に近いレベルの脳機能にすら影響を与えている可能性を示唆するものである。この結果は、現在、公表の準備中である。

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 2 件)

[1] Uehara T, Yamasaki T, Okamoto T, Koike T, Kan S, Miyauchi S, Kira JI, Tobimatsu S. (2013). Efficiency of a "Small-World" Brain Network Depends on Consciousness Level: A Resting-State fMRI Study. *Cereb Cortex*. [Epub ahead of print; <http://cercor.oxfordjournals.org/content/early/2013/01/23/cercor.bht004.long>]

[2] Koike T, Kan, S., Misaki, M., & Miyauchi, S. (2011). Connectivity Pattern Changes in Default-Mode Network with Deep Non-REM and REM Sleep. *Neuroscience Research*, 69(4), 322-330.

[学会発表] (計 4 件)

寒重之・小池耕彦・宮内哲. (2011).

"EEG/fMRI 同時計測を用いたレム睡眠中の急速眼球運動に伴う脳幹部の活動の検討", 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 京都, 2011 年 9 月 1 日.

宮腰誠、宮内哲、小池耕彦、寒重之、中井敏晴. (2011). "EEG-fMRI 同時計測を用いた高齢者の自律的脳活動の研究", 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011 年 9 月 29 日.

寒重之、小池耕彦、三崎将也、宮内哲. (2011). Resting-state fMRI による自発的脳活動の検討と睡眠時脳活動への応用. 第 26 回日本生体磁気学会, 福岡, 2011 年 6 月 4 日.

上原平、寒重之、小池耕彦、三崎将也、宮内哲、飛松省三. (2011). Resting-state fMRI におけるグラフ理論解析の応用. 第 26 回日本生体磁気学会, 福岡, 2011 年 6 月 4 日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小池 耕彦 (KOIKE TAKAHIKO)
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・特別協力研究員
研究者番号：30540611

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：