

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462553

研究課題名(和文) 大脳性平衡機能検査確立を目指した複数非侵襲的脳機能検査統合システム構築

研究課題名(英文) Cortical hemodynamic activity during standing position recorded by a near-infrared spectroscopy

研究代表者

將積 日出夫 (Shojaku, Hideo)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：60187507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：めまいや動揺病は、前庭覚・視覚・体性感覚の3つの感覚入力、過去の経験に基づく予測入力パターンとの不一致(感覚混乱)した際に認知されると考えられている。今回、動的体平衡検査装置にて直立姿勢保持中に生じた感覚混乱による大脳皮質活動の変化を機能的近赤外線分光法(fNIRS)を用いて計測した。前庭覚に対して視覚および体性感覚入力混乱する条件ではシルビウス裂周囲の脳領域と補足運動野が賦活化された。fNIRSで特定された大脳皮質領域間の機能的結合よりシルビウス裂周囲の脳領域と服属運動前野では感覚混乱の検出と直立保持に必要な感覚入力の寄与度の再調整がおこなわれている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cortical hemodynamic activity was recorded using near-infrared spectroscopy (NIRS) while subjects underwent the sensory organization test (SOT) protocol. Eleven healthy men underwent the SOT during NIRS recording. The statistical analyses indicated significant activation in the right frontal operculum (f-Op), right parietal operculum (p-Op), and right superior temporal gyrus (STG), right posterior parietal cortex (PPC), right dorsal and ventral premotor cortex (PMC), and the supplementary motor area (SMA) under various conditions. The activation patterns in response to specific combinations of SOT conditions suggested that (1) f-Op, p-Op, and STG are essential for sensory integration when standing balance is perturbed; (2) the SMA is involved in the execution of volitional action and establishment of new motor programs to maintain postural balance.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：近赤外線分光法 大脳皮質血流 感覚混乱 前庭覚 めまい

1. 研究開始当初の背景

近年、様々な感覚、認知、情動に関連したヒト脳高次機能についての研究が多方面で行われるようになってきた。前庭覚の高次中枢については、温度刺激や電気刺激を一側前庭に負荷した場合の高次脳応答部位について fMRI、PET、MEG の研究から前庭皮質関連領域と呼ばれる頭頂葉および側頭葉内のいくつかの感覚領域が推定されているが、これらの装置では検査時に身体を固定するなどの制限があり、直立姿勢保持や自己回転などの生理的前庭刺激時の高次脳応答部位に全く明らかにされていない。

機能的近赤外線分光法 (fNIRS) は、頭皮上から 2 種類の近赤外線光を送光し、大脳皮質表面での吸光度の違いから脳血流分布を測定可能である。fMRI 解析に用いられた解析ソフト (NIRS-SPM) を用いることで集団解析が可能となっている。そこで、今回の研究では、fNIRS を用いて直立姿勢保持や自己回転の際に賦活化される脳領域の研究として、検査・解析システムの構築を行うとともに、fNIRS による直立保持中の感覚混乱による大脳皮質血流応答の変化、fNIRS による回転加速度刺激に対する大脳皮質血流応答の解析の 2 種類のテーマを中心に解析を行った。テーマ毎の研究成果は下記の通りである。

2. 研究の目的

(1) fNIRS による直立保持中の感覚混乱による大脳皮質血流応答の変化

めまいや動揺病は、前庭覚・視覚・体性感覚の 3 つの感覚入力、過去の経験に基づく予測入力パターンとの不一致 (感覚混乱: sensory conflict) が生じた際に認知される¹⁾。めまい感は自己の空間認知の障害であり、大脳皮質レベルでの活動を明らかにすることがめまい感の他覚的評価法を開発する重要な手掛かりになる。しかし、直立姿勢保持の際に自覚するめまい感に關与するヒト高次脳機能に関しては、現時点で確定的な結論

を得る十分な研究は行われていない。また、空間認知には前庭系、視覚系、体性感覚系の 3 つの感覚入力に關与しているが、直立姿勢保持の際にこの 3 つの感覚入力の相互作用によって大脳皮質応答がどのように変化するかに關しての詳細な研究はいまだなされていない。これらの諸点を解明するために、本研究では、被験者が直立時の視覚及び体性感覚入力の外乱によってめまい感を生じさせる刺激を与え、この際の大脳皮質応答を評価することとした。

(2) fNIRS による回転加速度刺激に対する大脳皮質血流応答の解析

近年、fMRI などの脳機能画像法を用いて、種々の前庭入力刺激に対する大脳皮質活動が解析され、前庭覚の認知には多くの大脳皮質領域に關与している事が明らかとなっている¹⁾。その中でも、側頭頭頂接合部 (Temporo-Parietal Junction: TPJ) は、サルの PIVC (Parieto-Insular Vestibular Cortex) を含む領域に相当し、前庭覚関連大脳皮質の Core region とされ、過去の前庭覚に關したヒト脳機能画像研究で最も賦活化している脳領域である¹⁾。従来の前庭覚に關する脳機能画像研究では、前庭刺激としてガルバニック刺激 (電気刺激)、カロリック刺激 (温度刺激)、音刺激 (VEMP) が用いられてきた。しかし、計測機器である fMRI、PET、MEG (脳磁図) は非常に大がかりであり、被験者の拘束性が高いことから、回転加速度刺激に關するヒト大脳皮質活動に關しては十分解明されていない。近赤外線分光法は、これらの計測機器に比べ被験者の拘束性が低く、運動下での大脳血流応答を計測可能である。そこで今回我々は、水平回転加速度刺激中の TPJ の血流を、機能的近赤外線分光法 (fNIRS) を用いて計測した。

3. 研究の方法

(1) fNIRS による直立保持中の感覚混乱によ

る大脳皮質血流応答の変化

被験者は健常成人男性 11 名(右きき 11 名、23~46 歳 平均 33.4 ± 7.4 歳) に対して、動的体平衡機能検査 (EquiTest[®]、NeuroCom 社製) の感覚統合テスト (Sensory Organization Test : SOT) を繰り返し施行した。SOT では、閉眼による視覚の遮断や、重心動揺と直接連動した前景板・床面の回転などの視覚や体性感覚への外乱を組み合わせて、SOT1 (開眼直立のみ)、SOT2 (閉眼直立のみ)、SOT3 (視覚入力減弱)、SOT4 (体性感覚入力減弱)、SOT5 (閉眼、体性感覚入力減弱)、SOT6 (視覚入力と体性感覚入力減弱) の 6 つの感覚条件を生じさせることが可能である²⁾。全被験者は、各刺激条件毎に 20 秒間の刺激とその後の 60 秒間の開眼直立を 5~6 回施行した。SOT1-6 施行中の大脳血流応答は NIRS 測定装置 (OMM-3000、島津製作所製) を用いて、被験者の頭頂部から右側頭部領域に、fNIRS 用プローブを送光用、受光用併せて 31 個装着し、計 50 チャンネルから測定記録した。データ解析では、まず NIRS-SPM (Statistical Parametric Mapping)³⁾ を用いて、一般線形モデル (GLM) を用いたグループ統計解析を行い、各 SOT で有意に大脳血流応答が変化した大脳皮質領域を特定した。次に、NIRS-SPM で特定された大脳皮質領域間の機能的結合 (Functional Connectivity : FC) について検討した。大脳血流信号変化の中で脳活動由来の信号は 0.1Hz 以下の周波数の成分とされており⁴⁾、0.1Hz 以下の信号成分に関して、離れた 2 計測点間の経時的血流信号変化の類似の程度を、相互相関解析 (Cross-Correlation Analysis : CCA) 法で解析した⁵⁾。相関係数の平均値 > 0.6 を高い機能的結合ありと定義した⁵⁾。

(2) fNIRS による回転加速度刺激に対する大脳皮質血流応答の解析

健常成人 18 名 (男性 13 名、女性 5 名、平

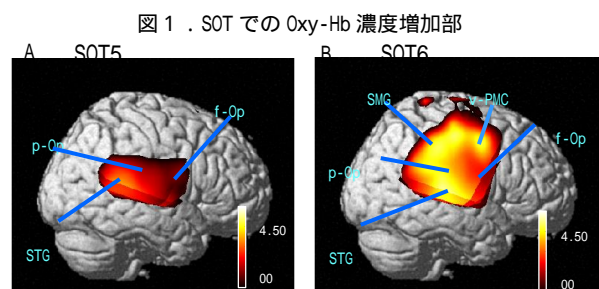
均年齢 26.2 ± 7.9 歳) に対し、ポータブル光脳機能イメージング装置 (島津製作所) を用いて、両側 TPJ に対し、左右それぞれ脳血流 8、皮膚血流 1 チャンネルから記録した。被験者を回転速度・加速度を精密制御可能な回転刺激装置に座らせて、閉眼下に左右回転刺激 (加速減速 $3^\circ / \text{sec}^2$ 各 20 秒間、等回転速度 $60^\circ / \text{sec}$ を 100 秒) を計 4 回施行し、その間の大脳血流を記録した。左右方向 \times 加速減速の計 4 刺激条件に対し有意に賦活化した脳領域を、統計解析ソフトである NIRS-SPM を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) fNIRS による直立保持中の感覚混乱による大脳皮質血流応答の変化

NIRS-SPM の解析結果

SOT2、3、5、6 の条件でシルビウス裂周囲 (前頭弁蓋部、頭頂弁蓋部、上側頭回など) の有意な OxyHb 濃度増加がみられた。3 つの感覚入力のうち、2 つ (視覚及び体性感覚入力) が混乱する条件 (SOT5、6) では補足運動野 (BA6) の有意な OxyHb 濃度の増加がみられた。視覚入力減弱する条件 (SOT3、SOT6) では、縁上回 (BA40)、上頭頂小葉 (BA5)、運動前野 (BA6) などの有意な OxyHb 濃度の増加がみられた (図 1)。



SMA : 補足運動野 v-PMC : 腹側運動前野 SPL : 上頭頂小葉 SMG : 縁上回
d-PMC : 背側運動前野 p-Op : 頭頂弁蓋皮質 f-Op : 前頭弁蓋皮質 STG : 上側頭回

FC の解析結果

SOT1-6 の全条件において以下の結果を認めた。シルビウス裂周囲の領域 (前頭弁蓋部、頭頂弁蓋部、上側頭回) と腹側運動前野

の間に高い FC を認めた (Peri-Sylvian network)。 後部頭頂皮質 (Posterior Parietal Cortex:PPC) の上頭頂小葉と縁上回、補足運動野と背側運動前野皮質の大脳皮質領野間でも高い機能的結合が見られた (Parieto-frontal network)。 前述の両方のネットワークは縁状回で結合していた。

賦活化した大脳領域の機能的役割及び大脳領域間の機能的結合に関するこれまでの研究報告から、Peri-Sylvian network は感覚混乱の検出と直立保持に必要な多感覚入力の寄与度の再調整に、Parieto-frontal network は再調整された感覚情報の統合と空間的認知、それに伴う姿勢制御運動の選別あるいはプランニングなどに関与していると推測された。以上の事から、耳性めまいや動揺病などで、自己の姿勢保持に必要な3つの感覚入力 (視覚、前庭覚、体性感覚) の不一致 (感覚混乱) が生じた際には、感覚入力の再重み付け (sensory reweighting) に基づいた空間認知の再調整、それに基づく運動制御が大脳皮質レベルで行われている可能性があることが明らかとなった。

(2) fNIRS による回転加速度刺激に対する大脳皮質血流応答の解析

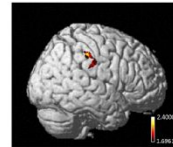
NIRS-SPM による集団解析の結果、右回転加速時には右半球、右回転減速時には左半球優位、左回転加速時には左半球、左回転減速時には右半球の TPJ が有意に賦活化していた。これらの賦活化した TPJ の大脳半球側は、各回転加・減速刺激によって誘発される眼振の方向に一致していた (図 2)。

従来の PET によるカロリック刺激時のヒト脳機能画像研究では、TPJ 周辺領域の賦活化が眼振の方向側優位に認められる事が明らかとなっており²⁾³⁾、今回の我々の研究結果と一致していた。PVC 領域は両側の前庭神経核と求心性・遠心性の相互連絡があり、同側からの連絡がより強いことが報告されている³⁾。回転加減速度刺激では、眼振方向側の

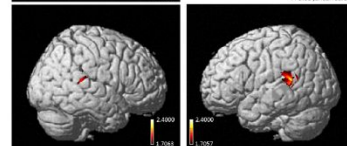
外側半規管の刺激と反対側の抑制が生じる事から、眼振方向と同側の TPJ の刺激と反対側の TPJ の抑制が起こったものと考えられる。この TPJ における活動の左右差が大脳半球レベルでの自己の回転方向の認知に関わっているものと考えられた。

図 2

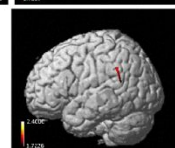
右回転 加速



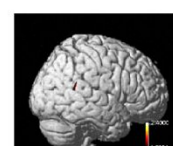
右回転 減速



左回転 加速



左回転 減速



< 引用文献 >

(1) fNIRS による直立保持中の感覚混乱による大脳皮質血流応答の変化

- 1) Brandt, T. (1999). Vertigo: Its multisensory syndromes. 2nd ed. London: Springer.
- 2) Black, F. O., Paloski, W. H., Doxey-Gasway, D. D., and Reschke, M. F. (1995). Vestibular plasticity following orbital spaceflight: recovery from postflight postural instability. Acta Otolaryngol. Suppl. 520(Pt 2), 450-454.
- 3) Ye, J. C., Tak, S., Jang, K. E., Jung, J., and Jang, J. (2009). NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. Neuroimage 44, 428-447.
- 4) Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., et al. (2001). Frequencies contributing to functional

connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 22, 1326-1333.

- 5) Sasai, S., Homae, F., Watanabe, H., and Taga, G. (2011). Frequency-specific functional connectivity in the brain during resting state revealed by NIRS. *Neuroimage* 56, 252-257.

(2) fNIRS による回転加速度刺激に対する大脳皮質血流応答の解析

- 1) Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev.* 2011;24:67119-146
- 2) Naito Y, Tateya I, Hirano S, Inoue M, Funabiki K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Nagahama Y, Fukuyama H, Ito J. Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. *Brain.* 2003; 26:1562-78.
- 3) Dieterich M, Bense S, Lutz S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P, Brandt T. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex.* 2003;13:994-1007.

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8件)

Yamamoto M, Hikosaka K, Mahmood A, Tobe K, Shojaku H et al.: Nmnat3 is dispensable for the maintenance of mitochondrial NAD level in vivo. *Plos One*, 2016 Jan 12;11:e0147037.doi:10.137.

將積日出夫. 前庭神経炎・蝸牛神経炎・耳喉頭頸. 2016; 88242-5.

將積日出夫. めまいの診断と治療 - 水平半規管型良性発作性めまい症の診断 -. *日耳鼻*. 2016; 119:762-5.

將積日出夫. めまいの治療をマスターする - 良性発作性頭位めまい症の診断と治療 -. *日耳鼻*. 2016; 119:6-13.

將積日出夫. めまいの発生機序と分類. *医*

学と薬学. 2015; 72:1313-8.

高倉大匡. 近赤外線分光法. *Equilibrium Res.* 2015;74:552-6.

Fujisaka M, Akaogi K, Shojaku H. A tangible head model showing semicircular canals for demonstrating the physical treatment for BPPV. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 2015;135:1212-8.

Takakura H, Nishijo H, Ishikawa A, Shojaku H. Cerebral Hemodynamic Responses During Dynamic Posturography: Analysis with a Multichannel Near-Infrared Spectroscopy System. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:620.

〔学会発表〕(計6件)

高倉大匡, Nguyen Nghia T, 上田直子, 將積日出夫. 近赤外線分光法(NIRS)を用いた回転刺激に対する大脳皮質血流応答の解析. 第75回日本めまい平衡医学会; 2016 Oct 27-28; 大阪国際会議場(大阪府大阪市).

Takakura H, Shojaku H, Nishijo H: Cortical network activities during postural balance in sensory conflict - fNIRS study. 29th Barany Society Meeting; 2016 Jun 5-8; Seoul, South Korea.

高倉大匡, 將積日出夫. 感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳領域間機能的結合の解析. 第117回日本耳鼻咽喉科学会; 2016 May 19-21; 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市).

Shojaku H, Ueda N, Tsubota M, Takakura H, Fujisaka M, Asai M. Usefulness of diuretic induced cVEMP in patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops. 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery; 2015 Dec 3-4; Tokyo, Japan.

藤坂実千郎, 將積日出夫. 骨導刺激により誘発記録される SVR の検討(第二報). 第60回日本聴覚医学会; 2015 Oct 22-23; 京王プラザホテル(東京都新宿区).

高倉大匡, 將積日出夫. NIRS SPM を用いた自己回転感覚に対する大脳皮質血流応答領域の検討. 第116回日本耳鼻咽喉科学会; 2015 May 20-23; 東京国際フォーラム(東京都千

代田区).

〔図書〕(計1件)

將積日出夫, 高倉大匡, 坪田雅仁. メニエール病に対する中耳加圧療法のエビデンスは? EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2015-2016. 池田勝久他編. 東京: 中外医学社; 2015. p.114-7

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計2件)

名称: 良性発作性頭位めまい症の治療教育用器具及びその製造方法

発明者: 將積日出夫、藤坂実千郎、大野秀則、杉山久幸

権利者: 大野興業株式会社

種類: 特許

番号: 第 5827918 号

取得年月日: 平成 27 年 10 月 23 日

国内外の別: 国内

名称: 良性発作性頭位めまい症の治療教育用器具及びその製造方法

発明者: 將積日出夫

権利者: 国立大学法人富山大学

種類: 特許

番号: 第 5578687 号

取得年月日: 平成 26 年 7 月 18 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

將積日出夫 (SHOJAKU, Hideo)

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号: 60187507

(2)研究分担者

高倉大匡 (TAKAKURA, Hiromasa)

富山大学附属病院・講師

研究者番号: 50345576

(3)連携研究者

西条寿夫 (NISHIJO, Hisao)

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号: 00189284