

令和元年8月30日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02890

研究課題名(和文) 心的負荷時の前額部NIRS信号応答の生理学的機序

研究課題名(英文) Physiological mechanism of the Forehead NIRS response during mental load

研究代表者

高橋 俊光 (Takahashi, Toshimitsu)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：00250704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々の先行研究(Takahashi et al., 2011)により、心的負荷時の前額部皮膚血液動態は、これまで計測が困難であった微妙な心的状態を反映する可能性が示された。そこで本研究では、心的負荷時に前額部の皮膚血管拡張を引き起こす自律神経の中枢制御機構の解明を目指した。まず、心理負荷に対する前額部の皮膚血液動態は、指先や顔面の他の部位のそれと異なる特有なものである可能性を示した。また、心理負荷時および安静閉眼・開眼時に、脳機能画像法(fMRI、脳磁図)による脳活動応答とともに、前額部皮膚血流や瞳孔径を同時計測することにより、心的負荷時の神経活動ネットワークのダイナミクスを調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前額部の近赤外分光法(NIRS)を用いた精神疾患の臨床検査では、言語課題時の前額部のNIRS波形による診断の補助法が確立しているが、一方でその前額部の信号が皮膚血流によるものが大半であるとの報告がある。本研究で、前額部の皮膚血流に精神状態を反映するとの仮説のもとに、心理負荷時の前額部皮膚血流信号を、他の身体部位の皮膚血流や種々の生理信号と同時計測することで、その生理学的機序の一端に迫ったことは、学術的に意義がある。また、「こころ」の状態を測るヒューマンインターフェースの新たな生理指標の提供という社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：Our previous study (Takahashi et al., 2011) suggested that hemodynamics in the forehead skin vessels during mental load was affected by slight change in mental state, which was difficult to measure before. The aim of this study was to explore the central mechanism of autonomic nervous system involved in the dilation of the forehead skin vessels to mental load. In the results, the hemodynamics in the forehead skin vessels during mental load was unique compared to that of the fingertips or the other face sites. We also analyzed neural activity networks using the simultaneous recording data of brain function imaging method (fMRI, MEG), blood flow on the forehead skin vessels, and pupil diameter.

研究分野：神経生理学

キーワード：皮膚血流

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「こころ」の状態を測ろうとするヒューマンインターフェース研究では、信頼性と妥当性の高い生理心理指標をいかにして見出すかが中心的課題である。精神医学の分野では、これまで、生理指標を用いた精神疾患の客観診断は困難とされてきたが、近年、言語流暢性課題(VFT)遂行時に前額部から計測される近赤外分光分析法(NIRS)信号の特徴に基づく診断法が臨床的に有用であることが認められた(平成26年保険適用)。しかし、NIRS装置は高価なため適応範囲が限定される(例えば7,580万円)。

この検査における前額部のNIRS応答は患者の前頭極の機能低下を反映した脳血流を直接計測しているとされてきたが、これに対し、我々は、前額部のNIRS信号が、同時に計測したDoppler皮膚血流計による皮膚血流信号と非常に強く相関し( $N=50$ ,  $R^2=0.94$ )。さらに、圧迫止血した付近のNIRSチャンネルの応答がほぼ消失することを示した。これによりVFTにおける前額部の顕著なNIRS信号は、皮膚血流変化による成分が大半であることが強く示された(Takahashi et al., Neuroimage, 2011)。

したがって、臨床的な精神疾患(精神状態)の診断指標としての信頼性と妥当性が確立されている心的負荷時の前額部のNIRS応答は、直接的な脳活動由来ではなく、額特有の皮膚血液動態由来である可能性がある。もしそうであれば、大がかりな脳機能計測装置を用いずとも、額の皮膚血流を計測すれば、微妙な心的状態が客観的にわかる可能性があり、適用範囲が非常に広くなりうる。そこで、心的負荷時に前額部の皮膚血管拡張を引き起こす自律神経の中枢制御機構の解明とともに、課題/計測条件を検討することで、「こころの計測」の新たな生理指標の確立を目指すこととした。

### 2. 研究の目的

本研究は、「こころ」の状態を測るヒューマンインターフェースの新たな生理指標として、前額部皮膚血流を検討する。近赤外分光法(NIRS)を用いた精神疾患の臨床検査では、言語課題時の前額部のNIRS波形の特徴から、大うつや統合失調症などのうつ症状のある精神疾患の診断が可能とされる。我々は最近、このNIRS応答の大部分が、従来考えられていた前額部直下の脳活動ではなく、皮膚血流変化に由来することを突き止めた(Takahashi et al., 2011)。即ち、心的負荷時の前額部皮膚血液動態は、これまで計測が困難であった微妙な心的状態を反映する可能性がある。この成果に立脚し、心的負荷時に前額部の皮膚血管拡張を引き起こす自律神経の中枢制御機構の解明とともに、課題/計測条件を検討することで、「こころの計測」の新たな生理指標の確立を目的とした。

### 3. 研究の方法

「こころ」の状態を測るヒューマンインターフェースの新たな生理指標として、前額部皮膚血流を検討するため、4つの観点から、心的負荷時における生理データを収集・解析を試みた。

(1) 第一は、心的負荷時の皮膚血流応答の前額部特異性の観点である。我々の先行研究(Takahashi et al., 2011)では、言語流暢性課題時の前額部皮膚血液動態が微妙な心的状態を反映する可能性を示したが、一方で、頭部皮膚の血液動態の特殊性を指摘した文献も存在する(Drummond, 1996)。そのため、本研究ではまず、この課題時の前額部皮膚血液動態が前額部特有のものであるかどうかを調べた。我々の先行研究では指先脈波の同時計測も行なっていたが未解析であったため、これと前額部皮膚血流との脈波成分の振幅と脈拍の時間変化を調べることにした。

(2) 第二は、心理負荷時の顔面全体の自律神経応答の時空間特性を明らかにする観点である。先の先行研究では、前額部の1点の計測であったが、頭部の皮膚血管平滑筋のイオンチャンネルの種類とその空間分布は一樣でなく、同様の心的負荷に対しても、皮膚血流変化は部位により大きく異なることが予想される。そこで、頭部皮膚血流を、2次的に広範囲に計測できるレーザスペックル血流画像化装置を新たに導入し、心理負荷に対する自律神経応答を顔面全体に渡っての時空間解析を行なった。

(3) 第三は、心的負荷時の自律神経活動の中枢ネットワークを同定しようとする観点である。これには、心理負荷時の脳全体の活動を計測するとともに、皮膚血流および他の自律神経指標を同時計測する必要がある。そこで、種々の心理負荷時のfMRI実験を、指尖脈波、前額部皮膚血流、および瞳孔径を同時計測しながら行なうこととした。

(4) 第四は、心的負荷時の神経活動ネットワークのダイナミクスを明らかにしようとする観点である。fMRIは空間解像度に優れており、かつ脳全体の活動を探索できるものの、脳血流変化を見ているため時間分解能は神経活動と比べ高くない。そこで、神経電気活動を計測可能な脳磁図(MEG)を用いて心理負荷時の脳電気活動を計測すると同時に、手指の皮膚血流及び瞳孔径の計測を計画した。

#### 4. 研究成果

(1) 第一の、心的負荷時の皮膚血流応答の前額部特異性を調べる研究では、我々の先行研究 (Takahashi et al., 2011) の実験において、言語流暢性課題 2 セッションを実行中に、頭部 NIRS 信号、前額部皮膚血流信号とともに同時計測をおこなったものの未解析であった、パルスオキシメータセンサによる指先脈波データを用いた。これと前額部皮膚血流との脈波成分の振幅と脈拍の時間変化を新たに解析した。その結果、図 1 に示すように、脈波振幅は、額では増加をしたが、指先では逆に減少した。さらに、2 回目の課題区間での応答の減少が、額の脈波振幅では見られたが、指先の脈波振幅では見られなかった。このことから、心的負荷に対する額の皮膚血液動態は指先などの他の身体部位の皮膚と異なる特有の局所的な血液動態の変化を反映したものである可能性が見出された (Takahashi et al., 2016)。

(2) 第二の、心理負荷時の顔面全体の自律神経応答の時空間特性を明らかにする実験では、健常被験者 19 名に対し、言語流暢性課題 2 セッションを実行中の、顔面全体の皮膚血流応答を、レーザスペックル血流画像化装置を用いて計測した。被験者はこのとき、片手の手のひらを計測カメラに向けるようにし、同時に手指の血流変化も計測できるように工夫した。図 2 は計測例であり、様々な部位の皮膚血流応答の比較解析を試みた。傾向として、前額部、指先、頬、眼裂周囲などで、課題負荷に対する異なる応答が見られ、予想していたような画面皮膚血管系の複雑な血液動態を捉えることに成功したものの、動きの画像補正がうまく実施できていないため、最終的な定量比較には現時点では至っていない。

(3) 第三の、心的負荷時の自律神経活動の中枢ネットワークを同定しようとする実験では、健常被験者 21 名に対し、種々の心理負荷時の fMRI 実験を、パルスオキシメータセンサによる指先脈波、レーザドップラー皮膚血流計による前額部皮膚血流、およびビデオ式眼球運動計測装置による瞳孔径を同時計測しながら行なった。ここで課題は、心的負荷が期待できる言語流暢性課題に加え、デフォルトモードネットワークの同定のための安静課題 (閉眼条件および開眼条件) を実施した。現在、これらの種々の生理指標および計測モダリティの多次元データを、dynamical network analysis の手法などを適用し、統合的に解析を進めているところである。例えば、時間遅延が異なることを考慮した network topology 解析 (Bashan et al., 2012) や、resting state fMRI の動的解析用に開発された sliding window 解析 (Zalesky et al., 2014)、さらには、空間的にオーバーラップを持って時間発展する複数のネットワークの co-activation patterns 解析 (Liu et al., 2013; Karahanoglu and Van De Ville, 2015) などの最新の動的ネットワークの解析手法の適用を試みている。

(4) 第四の、心的負荷時の神経活動ネットワークのダイナミクスを明らかにしようとする実験では、健常被験者 1 名に対し、心理負荷時の脳電気活動を、高時間分解能の脳磁図 (MEG) を用いて行なった。この際、レーザドップラー皮膚血流計による手指の皮膚血流及びビデオ式眼球運動計測装置による瞳孔径の計測を同時に行なった。1 名のみでの計測だが、上記 fMRI 実験で得られた種々の生理指標とともに、動的ネットワークの解析の参考データとして活用できる。

(5) 結果的に、第一、第二、第三の実験は、十分の人数のデータを収集できたものの、fMRI 実験の準備と実験設備の確保等の調整に想定以上の時間を要したことと、研究期間の後半で、代表研究者の所属大学が異動となったことで、第四の実験のデータの収集がほとんど行えなかったため、全体の解析が終了していない。現段階では結論に至っていないが、早急にまとめて成果を発表したい。また、当初計画していた、心理負荷状態による簡易的な計測法の検討を行う事となっていたが、それには至らなかった。

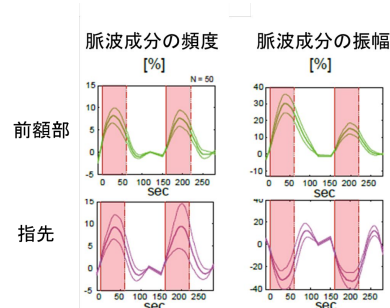


図 1 前額部と指先とでは、脈波応答 (振幅) が顕著に異なる

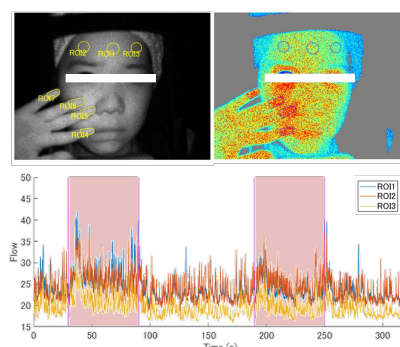


図 2 課題遂行中の顔面全体の皮膚血流計測例。

#### < 引用文献 >

- Takahashi, T. et al. Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage* 57, 991–1002, (2011).
- Drummond, P. D. Adrenergic receptors in the forehead microcirculation. *Clinical Autonomic Research* 6, 23–27 (1996).
- Bashan et al., Network physiology reveals relations between network topology and

physiological function, Nat Commun, Feb 28; 3:702 (2012).

Zalesky et al., Time-resolved resting-state brain networks, PNAS Jul 15; 111(28): 10341-6 (2014).

Liu and Duyn, Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity, PNAS, March 12, 2013 110 (11) 4392-4397 (2013).

Karahanoglu and Van De Ville, Transient brain activity disentangles fMRI resting-state dynamics in terms of spatially and temporally overlapping networks, Nat Comm, Jul 16;6:7751, (2015)

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Jo T, Yoshimi K, Takahashi T, Oyama G, Hattori N, Dual use of rectangular and triangular waveforms in voltammetry using a carbon fiber microelectrode to differentiate norepinephrine from dopamine, Journal of Electroanalytical Chemistry, 査読あり, Volume 802, 1 October 2017, Pages 1-7, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2017.08.037>.

Takahashi T & Kitazawa S, Modulation of Illusory Reversal in Tactile Temporal Order by the Phase of Posterior  $\alpha$  Rhythm, Journal of Neuroscience, 査読あり, May 24, 2017, 37(21):5298 –5308, DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2899-15.2017>.

Takahashi T, Takikawa Y & Kawagoe R, Differences in the Pulsatile Component of the Skin Hemodynamic Response to Verbal Fluency Tasks in the Forehead and the Fingertip, Scientific Reports, 査読あり, 2016, 6: 20978, DOI: 10.1038/srep20978 (2016).

〔学会発表〕(計 1 件)

Takahashi T & Kitazawa S, Reversal of tactile temporal order judgment correlates with the phase of posterior alpha rhythm, Society for Neuroscience, 2016, San Diego, US, Program No. 85.24/HHH9, 2016.11

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

## 6 . 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名 : 北澤 茂

ローマ字氏名 : Shigeru Kitazawa