

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11320

研究課題名(和文)めまいの中枢神経機構解明を目指した前庭性高次脳機能応答に関する研究

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

研究代表者

將積 日出夫 (Shojaku, Hideo)

富山大学・学術研究部医学系・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)：めまいの認知には、大脳頭頂葉・側頭葉皮質が関与しており、内側上側頭回、腹側頭頂内野、側頭頭頂接合部、後部頭頂皮質、体性感覚皮質、海馬など前庭皮質関連領域がであることが知られてきた。今回の研究では、健常被検者を対象として、前庭系と視覚系の感覚不一致によるめまいを誘発し、大脳皮質での血行動態を検討した。その結果、感覚不一致刺激では、内側上側頭回、側頭葉頭頂接合部などに有意な賦活化が認められた。さらに、めまいは感覚不一致刺激で強く、めまいの強さは頭頂間溝に隣接する縁上回背側部の活動に有意な負の相関関係があることが明らかとなった。そのため、同部位の活動がめまい生成に重要であることを初めて明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性めまいは中枢神経系の前庭代償により改善するが、前庭代償が不完全であるとめまいは慢性化し、著しいQOLが低下する難治例が認められる。難治化した慢性めまいに対して従来のリハビリテーション(リハビリ)は有効ではなく、新しいリハビリ方法の確立が必要である。ニューロリハビリテーション(ニューロリハビリ)は、生理活動を検出しリハビリに応用するもので、下船病や脳血管障害患者で有用性が確認されている。今回の研究により、めまいの強さは縁上回背側部の活動に有意な負の相関関係があることが明らかとなった。そこで、同部位の活動性をモニターとしたニューロリハの開発は、慢性めまいに対する新たな治療法として期待される。

研究成果の概要(英文)：Sensory conflict among visual, vestibular, and somatosensory information induces vertiginous sensation and postural instability. To elucidate the cognitive mechanisms of the integration between the visual and vestibular cues in humans, we analyzed the cortical hemodynamic responses during sensory conflict between visual and horizontal rotatory vestibular stimulation using a multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) system. Statistical analyses using NIRS-SPM software indicated that hemodynamic activity increased in the bilateral temporoparietal junctions and human medial temporal complex. In addition, the subjective strength of the vertiginous sensation was negatively correlated with hemodynamic activity in the dorsal part of the supramarginal gyrus in and around the intraparietal sulcus.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：めまい 大脳皮質 近赤外線スペクトロスコピー 視覚 前庭覚

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

急性めまいは中枢神経系の前庭代償により改善するが、前庭代償が不完全であるとめまいは慢性化し、抑鬱や回避行動などから著しく QOL が低下する難治例が認められる。これらの患者では、従来の前庭機能検査で異常が検出されないことが少なくないため、新たな検査方法の開発が求められている。めまいや動揺病は、前庭覚・視覚・体性感覚の 3 つの感覚情報が、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。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。

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、機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) などの脳機能画像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。これらの研究では、非生理的前庭刺激が用いられており、生理的な前庭刺激時にも同一の脳領域が賦活化するかは不明である。さらに、生理的前庭刺激時には前庭系のみならず視覚も同時に刺激され、めまい感が誘発される。2 種類の感覚情報の統合により誘発されるめまい感の強度に関わる脳領域についての研究はいまだなされていない。

## 2. 研究の目的

これらの諸点を解明するために、本研究では、被検者を開眼で回転椅子に座らせ、回転刺激を加えることによりめまい感を感じさせ、その際の大脳皮質応答を評価することとした。

大脳皮質応答を測定する方法として、大脳の神経活動である電気反応を直接測定する方法 (脳波、脳磁図など) と、神経活動によって増加した局所脳血流量を測定する方法 (機能的核磁気共鳴画像法: fMRI、陽電子放射断層画像法: PET など) がある。脳波は大きな測定施設を必要とせず簡便に大脳皮質の神経活動を測定できるため、古くから用いられてきたが、頭蓋骨の電導性が低いため、神経活動の局在部位を詳細に推定することが困難であった。脳磁図、fMRI および PET などの拘束性の高い解析法では回転刺激時の大脳皮質応答を記録することが不可能である。機能的近赤外線分光法 (functional Near-infrared Spectroscopy: fNIRS) は近年開発された脳血流測定法であり、頭皮上から波長の異なる 2 種類の近赤外線を送光し、大脳皮質表面での吸光度の違いからその血流分布を測定する方法である。そこで本研究では、fNIRS 使用し、回転刺激中の大脳皮質応答を測定するとともに、回転刺激により誘発されるめまい強度と関連する大脳皮質応答領域について検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

被検者は健康成人男性 14 名 (全員が右利き、温度刺激検査で半規管麻痺なし。平均年齢  $\pm$  標準偏差は 25.8 歳  $\pm$  8.2 歳) とした。回転椅子と円筒状投射スクリーンから構成された視覚迷路前庭覚刺激装置 (第一医科株式会社製、東京) を用いた。視覚刺激は、円筒状投射スクリーンに白黒の縦縞を投射して、静止 (感覚一致刺激) もしくは回転椅子の方向と同方向の移動 (感覚不一致刺激) を行った。回転刺激では、記録開始から 30 秒後に回転椅子と一方向に  $3^\circ/\text{sec}^2$  の加速度刺激を 20 秒間与えた。  $60^\circ/\text{sec}$  の一定速度で 80 秒間維持後に  $3^\circ/\text{sec}^2$  で  $0^\circ/\text{sec}$  まで 20 秒間減速した。引き続き 100 秒の静止後に  $3^\circ/\text{sec}^2$  の加速度で反対方向に加速度刺激を 20 秒間加え、  $60^\circ/\text{sec}$  の一定速度で 80 秒間維持後に、  $3^\circ/\text{sec}^2$  で  $0^\circ/\text{sec}$  まで 20 秒間減速した。被検者は加速度刺激が加わっている間は開眼を指

示し、静止もしくは等速度回転刺激時には閉眼をさせた。視覚刺激では、円筒状スクリーンに投射された白黒の縦縞を静止させた条件と白黒の縦縞を回転と同一方向に  $6^\circ/\text{sec}^2$  で回転させる条件を用いた。刺激時の大脳皮質の血行動態は左右の側頭葉および頭頂葉を中心として44チャンネルの記録をfNIRSにより行い、酸素化ヘモグロビン濃度の変化を指標に大脳皮質の血行動態を記録した。fNIRS記録には2台の携帯型NIRSシステム(LIGHTNIRS、島津製作所製、京都)を利用した。NIRSデータの解析にはNIRS-SPM(Korea Advanced Institute of Science and Technology, South Korea)を用い、各刺激条件で賦活化される脳領域を検討します。めまいの感覚についてはVisual Analogue Scale (VAS)を利用して、Spearmanの順位相関係数によりめまい強度と関連する脳領域を評価した。

#### 4. 研究成果

感覚一致条件時では、回転方向と同側の縁上回に有意な賦活化が認められた。感覚不一致刺激では、両側の縁上回で賦活化が認められたのに加えて角回、上側頭回、内側側頭回後部でも有意な賦活化が認められた。縁上回、角回、上側頭回は側頭葉と頭頂葉の境界部分であるTPJ(temporo-parietal junction)に属する。同部位は視覚、前庭覚、体性感覚の情報が集まり、それらが統合されることにより自分が存在する(と感じられる)位置を脳が作り上げた仮想空間内で理解するのに寄与していると考えられてきた。今回の研究で感覚一致と感覚不一致条件のいずれもTPJのうち縁上回に賦活化が認められた。そのため、ヒトの視覚と前庭覚の感覚統合に縁上回が反応していることが明らかとなった。さらに、感覚不一致条件で角回や上側頭回、内側側頭後部でも賦活化が見られたことから、これらの脳領域の活動は、視覚と前庭覚の感覚混乱の影響を表していると考えられた。今回、賦活化が確認された内側側頭回後部はヒトMT+野に相当する。MT+野は内側側頭(MT)領域と内側上側頭(MST)領域に区分される。サルのMSTニューロンは、前庭覚と視覚の感覚情報の同時刺激に反応し、さらに両者の感覚不一致時に選択的に応答することが報告されている。今回の研究で内側側頭回後部の不活化は感覚不一致条件のみで観察されており、ヒトでも同部位の活動が視覚と前庭覚の感覚混乱の存在を表しているのではないかと考えられた。

めまいの強度は、感覚不一致刺激で有意に強く、感覚一致刺激では右方向への回転刺激時、感覚不一致刺激時には左右両方向への回転刺激時に刺激方向とは対側の頭頂間溝に隣接する縁上回背側部に有意な負の相関関係が認められた。頭頂間溝は、頭頂葉に存在する脳溝であり、視覚、前庭覚、体性感覚の感覚情報を受け、これまで視覚的注意や感覚と運動の協調などに関与することが知られていた。今回の研究から、めまいの強さは頭頂間溝に隣接する縁上回背側部の活動に有意な負の相関関係があることが初めて明らかとなった。そのため、同部位の活動がめまい生成に重要であると考えられた。

急性めまいは中枢神経系の前庭代償により改善するが、前庭代償が不完全であるとめまいは慢性化し、著しいQOLが低下する難治例が認められる。難治化した慢性めまいに対して従来のリハビリテーション(リハビリ)は有効ではなく、新しいリハビリ方法の確立が必要である。ニューロリハビリテーション(ニューロリハビリ)は、生理活動を検出しリハビリに応用するもので、下船病や脳血管障害患者で有用性が確認されている。今回の研究により、めまいの強さは頭頂間溝に隣接する縁上回背側部の活動に有意な負の相関関係があることが明らかとなった。そこで、同部位の活動性をモニターとしたニューロリハの開発は、慢性めまいに対する新たな治療法として期待される。今後もめまい患者に対して、近赤外線スペクトロスコピーによる縁上回背側部の活動性の研究を継続する必要がある。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nguyen Trong Nghia, Hiromasa Takakura, Hisao Nishijo, Naoko Ueda, Shinsuke Ito, Michiro Fujisaka, Katsuichi Akaogi, Hideo Shojaku	4. 巻 125
2. 論文標題 Cerebral hemodynamic responses to the sensory conflict between visual and rotatory vestibular stimuli: an analysis with a multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontier in human nueroscience	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2020.00125	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高倉大匡, 伊東伸祐, 館野宏彦, 將積日出夫.
2. 発表標題 感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答 健康人と一側前庭障害患者との比較.
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高倉大匡, Nguyen Trong Nghia, 上田直子, 將積日出夫.
2. 発表標題 回転加速度刺激中の感覚混乱に対する大脳皮質血流応答の解析.
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nguyen Trong Nghia*, Takakura H, Naoko U, Shojaku H.
2. 発表標題 Simultaneous recordings of fNIRS and EEG during air caloric stimulation.
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 37) 高倉大匡, Nguyen Nghia T, 伊東伸祐, 西条寿夫, 將積日出夫
2. 発表標題 全頭型NIRS測定装置を用いた動的姿勢制御中の大脳皮質血流応答の計測
3. 学会等名 第76回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高倉大匡, 伊東伸祐, 舘野宏彦, 將積日出夫
2. 発表標題 感覚混乱時の直立姿勢に関する大脳皮質血流応答-健常人と一側前庭障害患者の比較-
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nghia Nguyen Trong, Hiromasa Takakura, Naoko Ueda, Hideo Shojaku
2. 発表標題 Cortical responses to the sensory conflict between visual and rotary stimuli by fNIRS.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉大匡, 將積日出夫
2. 発表標題 回転加速度刺激と視覚刺激の不一致が大脳皮質血流応答に及ぼす影響
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高倉大匡
2. 発表標題 近赤外線分光法を用いた感覚混乱時の直立姿勢制御に関する大脳皮質血流応答の解析 - 前庭リハビリテーションへの応用 -
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nguyen Trong Nghia, 高倉大匡, 上田直子, 將積日出夫
2. 発表標題 Cortical responses to the sensory conflict between visual and rotary stimulus by fNIRS (2 nd report)
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 良性発作性頭位めまい症の検査治療器具	発明者 藤坂実千郎、將積日出夫	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-231700	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 額帯用撮像装置と画像制御方法	発明者 將積日出夫、牛島良介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-141922	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	高倉 大匡  (Takakura Hiromasa)  (50345576)	富山大学・大学病院・講師    (13201)	

