

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12767

研究課題名(和文) 匂い感性の予測：脳活動 自律神経活動 感性指標のモデル化と人工官能検査法の提案

研究課題名(英文) Predicting odor perception: Modeling the relationship between brain activity, sympathetic nerve activity, and subjective evaluation for artificial organoleptic test

研究代表者

曾 智 (Soh, Zu)

広島大学・工学研究科・助教

研究者番号：80724351

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)：本研究では、匂い刺激に対して主観評価アンケートから得られる感性指標が予測可能な人工官能検査アルゴリズムの構築を自指して、これまで研究代表者が構築した各種嗅覚系モデルと生体信号計測評価技術を用いて下記の研究成果を得た。(1)心臓よりも末梢の自律神経活動が匂い刺激に対して鋭敏に応答することを明らかにした。(2)fMRIによる脳活動計測により、安静時の脳血流に対する不快臭と快臭の脳血流について有意差のある賦活ボクセルを特定した。(3)ラット嗅球の糸球体の活動から人間の主観評価指標がある程度予測できることを示した。(4)末梢自律神経活動指標を人間の快・不快評価に回帰できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者らの研究グループで独自に開発した対数線形化血管剛性指標は、末梢の自律神経活動を評価できるという心拍変動解析にはない利点がある。匂い刺激が末梢自律神経活動に与える影響を世界で初めて明らかにできた点に本研究の学術的意義がある。また、匂い固有の活動パターンが現れる嗅球は、骨や空洞の近くに位置するためfMRIによる活動の計測は困難である。ラットの嗅球活動から匂いに対する人間の快・不快が予測できる可能性を示した本研究は、今後高次脳までの脳活動をシミュレート可能なモデルの構築に展開できるという学術的意義がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aim to construct an artificial sensory test algorithm that can predict the subjective evaluation index obtained from a questionnaire for odor stimuli. We have achieved the following outcomes by combining olfactory system models and biological signal measurement techniques that we had developed. The following research results were obtained by using it. (1) It was clarified that the peripheral sympathetic nerve activity sensitively responds to odor stimuli than the sympathetic nerve activity of the heart. (2) fMRI measurement identified activated voxels with a significant difference in cerebral blood flow between unpleasant odor and pleasant odor with respect to resting cerebral blood flow. (3) It was shown that human subjective evaluation indices can be predicted to some extent from the glomerular activity of rat olfactory bulb. (4) It was shown that the peripheral sympathetic nerve activity index can be regressed to the subjective valence evaluation of humans.

研究分野：サイバネティクス，計算論的神経科学，生体感性モデリング

キーワード：感性情報学 感性計測評価 匂い 生体信号

1. 研究開始当初の背景

嗅覚は最も原始的な感覚であり、ほとんどの生物は外界情報を取得するための重要なモダリティとして利用し、匂い刺激に対して誘引や忌避といった定型化された行動をとる。一方で、生存競争に嗅覚を用いることが少なくなった人間は、その高度な知的活動により他の動物にはない感性を発達させ、香道に代表されるような香りの文化や、味覚と融合した豊かな食文化を培った。したがって、匂い刺激そのものに対して統計学的解析や機械学習などを行うだけでは人間の感性を予測することは困難である。

工学分野においては、2000年代後半から人間の匂い感覚を予測するモデルが提案され始めた。たとえば、Haddad *et al.* (2008)は約1400種類の物性値を主成分分析により2次元平面に圧縮し、単分子の匂い間の類似感覚を予測する手法を提案し、Snitz *et al.* (2013)は同手法を拡張して3種類の匂い分子で構成された匂いの類似度感覚を予測する手法を提案した。これらの従来手法では人間の感覚と予測した感覚の間に中程度の相関 ($r=0.4\sim 0.75$)を報告しており、ある程度人間の感覚予測に成功している。さらに、センサレイの応答から人間の快—不快感覚を予測するアルゴリズムの開発などが続けられている[Haddad, 2015]が、人間の脳活動や精神状態まで踏み込んだ考察はなされていない。心理学的分野において、匂いは人間の記憶や感情を惹起するキューとして強い効果を持つことが古くから指摘されている[Herz 2016]だけでなく、近年ではこのような特性がストレス軽減効果や炎症を抑える作用に関与していることが示唆されているため[Matsunaga, 2011]、感性と自律神経活動は密接に関係していると考えられる。脳科学分野においては、快—不快に関係する脳の活動部位の特定が試みられたが[Fulbright *et al.*, 1998]、活動が誘発される部位の個人差が大きいことが指摘された[坂井ら, 2003]。近年では、視覚刺激と組み合わせた匂いの学習によりカテゴリー固有の活動が島皮質や梨状皮質に誘起されることが報告されており[Qu *et al.*, 2016]、今後は他の刺激や言語などのより高次な認知活動との統合に関する進展が期待される。そこで、本研究では感性の発現過程を考慮し、人間の内部状態観測とそのモデル化によって感性予測を行うという新たなアプローチを提案する。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまでに最も単純な多細胞生物の一つである線虫 [Soh *et al.* 2015]から生物の進化を辿り、小型魚類 [Soh *et al.* 2013]、げっ歯類までの化学受容に関する情報処理様式をサイバネティクスの観点から再構築し、近年では人間の化学受容である匂い感覚予測を試みている。具体的には、嗅覚系内部における選択的注意機能に着目し、複数の匂い分子が混合された匂いに対するマウスの類似度感覚を予測可能な嗅覚系のニューラルネットワークモデル [Soh *et al.* 2016]や、ラット系球体層の活動パターンの予測モデル [Soh *et al.* 2011]、ラット嗅球の活動パターンを用いた人間の類似度感覚予測モデルを開発した [Soh *et al.* 2014]。しかし、人間の匂い感覚予測に関する研究成果は、他の動物と同様に定型的な応答に対する評価であり、感性を予測するまでには至っていない。そこで、本研究では、感性は外界刺激の量や質だけでなく、知覚主体の精神状態の応答とともに統合的に認知されることによって発現すると考える。これに基づき、これまで評価対象としてきた嗅球の活動パターンに加えて、図1外枠に示すように認知機能に関与する高次脳の活動を fMRI により計測する。また、精神状態は自律神経系の制御状態 (図1中央) に強く影響されるため、心拍変動解析や末梢血管の剛性指標などによって自律神経活動を定量評価する。そして、脳活動—自律神経活動—主観評価アンケートから得られる感性指標の間の対応関係を世界で始めて明らかにすることを目的とする。以上により、匂い受容から感性発現までの一連の情報処理過程をシミュレート可能な数理モデルを構築することで感性予測を試みる。

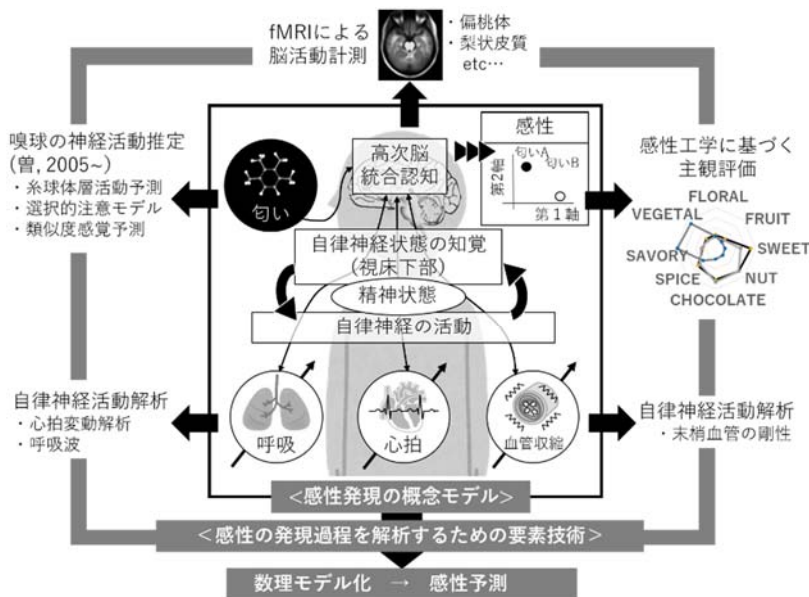


図1. 研究目的：人工官能検査アルゴリズムの構築

3. 研究の方法

本研究では、匂い刺激に対して主観評価アンケートから得られる感性指標が予測可能な人工官能検査アルゴリズムの構築を目指して、脳科学分野において発展した脳活動の非侵襲計測技術 (fMRI) や心理学的実験手法に、これまで研究代表者が構築した各種嗅覚系モデルと生体信号計測評価技術を駆使して、以下 4 項目を達成目標とする。

- (1) 匂い刺激に対する自律神経活動と感性指標の関係を明らかにする：指尖容積脈波と血圧から血管剛性を推定する技術から末梢の自律神経活動を計測し、心拍変動解析などから抽出可能な指標を用いて中枢の自律神経活動を評価する。そして、匂い刺激に誘発された自律神経活動を多角的に評価し、感性指標との対応関係を明らかにする。
- (2) 匂い刺激が誘起する脳活動と感性指標の関係を明らかにする：fMRI を用いた脳活動計測を行い、匂い刺激に対する脳活動領域や BOLD 信号と感性指標との関係について解析し、脳活動と対応する感性指標軸を明らかにする。
- (3) 脳活動—自律神経活動—感性指標の関係を説明可能な数理モデルを構築する：これまで研究代表者が構築した嗅覚系モデルをベースに、コネクショニスト的観点から脳活動と自律神経活動の相互作用が感性指標に与える影響を解析可能な確率状態遷移モデルを構築する。モデル構築に際しては、匂い刺激に対する脳活動と自律神経活動の同時計測データを用いる。
- (4) 匂いの感性指標予測アルゴリズムを開発する：3 項で構築した数理モデルと、これまでに研究代表者が開発した糸球体層の活動パターン予測モデル[Soh *et al.* 2011, Soh *et al.* 2016]を融合し、匂い分子のグラフ構造を入力すると人間の感性指標を出力する感性予測モデルを構築する。

4. 研究成果

- (1) 匂い刺激に対する自律神経活動と感性指標の関係を明らかにする

匂い刺激に対する自律神経活動、および、脳活動を計測するため、図 2 に示すような匂い刺激提示部、生体信号と主観評価の計測を行うデータ計測部で構成される嗅覚刺激-生体応答計測システムを構築した。匂い刺激提示部は、マイクロコントローラ (Arduino Uno R3, Arduino Holding, Italy) の信号によって開閉が制御される電磁弁を用い、任意のタイミングで被験者の鼻腔に匂いユニットに封入した匂い刺激を提示することができる。また、Kobal スイッチ方式[Kobal *et al.*, 1981, 1985]により匂いユニットと被験者の鼻腔の間が約 10 m 離れていても提示臭の切り替えが瞬時に実現可能である。データ計測部では、被験者の生体信号と主観の計測を行う。具体的には心電位、連続血圧および指尖容積脈波という 3 種類の生体信号を 1 kHz で同期計測するとともに、匂いに対する被験者の主観をダ

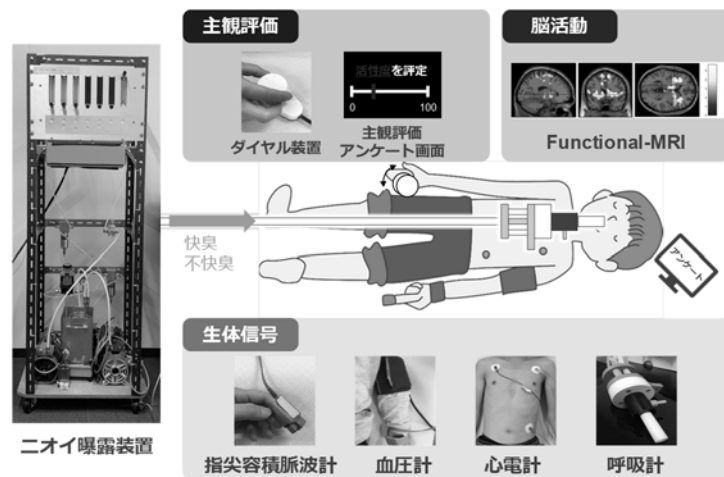


図 2. 嗅覚刺激-生体応答計測システム

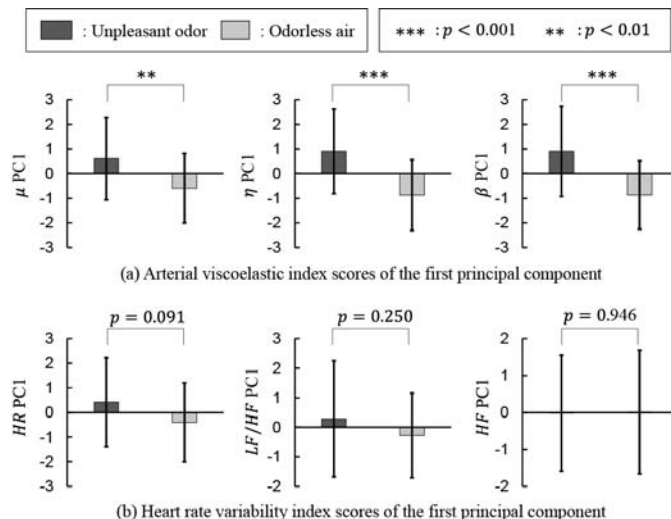


図 3. 匂いに対する血管粘弾性インデックスの応答

イヤル式入力装置で採取した。

上記の装置を用いて匂い刺激提示実験を行い、計測された生体信号から心拍変動指標と末梢血管粘弾性インデックスを求めた。末梢血管粘弾性インデックスの慣性 μ 、剛性 β 、粘性 η それぞれについて被験者内で $N(0;1)$ に標準化し、カットオフ周波数 $0.15[\text{Hz}]$ で低周波成分と高周波成分に分離した。そして、各インデックスの各成分について匂い刺激時の最大値、最小値、平均値、標準偏差という4つの統計量を求め、主成分分析を行い、それぞれのインデックスに関する統計量の第1主成分 PC1_μ 、 PC1_β 、 PC1_η を抽出し、匂いの主観評価と比較した。不快臭を提示したときに得られた各生体指標の解析例を図3に示す。図より、血管粘弾性インデックスに関する各主成分について、不快臭と無臭の間に有意差が認められた。一方で、従来の心拍変動指標では差は認められなかった。この結果は、心臓よりも末梢の自律神経活動が匂い刺激に対して鋭敏に応答することを示している。

(2) 匂い刺激が誘起する脳活動と感性指標の関係を明らかにする

人間の脳活動と感性指標 嗅覚刺激-生体応答計測システムを用いて、快臭と不快臭刺激を被験者に提示した時の脳活動と生体信号を計測した。ブロックデザインの実験プロトコルを図3に示す。なお、匂い刺激はネオイトリアル6sの間、呼気の立ち上がりを検出した直後に2sのパルスとして提示した。また、T&Tオルファクトメータから γ -ウンデカラクトンを快臭、イソ吉草酸を不快臭として提示した。安静時の脳血流に対する不快臭と快臭の脳血流について有意差のある賦活ボクセルを特定した。



図3. 脳活動計測実験プロトコル

(3) 脳活動—自律神経活動—感性指標の関係を説明可能な数理モデルを構築する：

匂い分子が嗅上皮に分布する受容体に付着すると嗅覚受容細胞から電気インパルスが生成される。嗅覚受容細胞は特定の匂い分子に応答する受容体を発現しており、その軸索は嗅球表面に分布する糸球体に収斂していることから、糸球体層には匂い固有の活動パターンが生成される。したがって、糸球層体の活動パターンは匂いの脳内表象であり、これを用いてある程度匂い感性が予測できると考えた。しかしながら、人間の嗅球は空洞と近接しており、fMRIでその活動を計測することは困難である。そこで、データベースが公開されているラットの糸球体活動パターンから人間の快・不快予測を試みた。具体的には、単分子の匂いが誘起する嗅球の活動から匂い感覚データベース [Dravnieks, 1985] に収録された146種類の主観評価指標の予測を行った。まず、嗅球表面の活動パターンベクトルを構成する各要素と各主観評価指標との相関を求め、有意な相関が存在する要素を抽出した。そして、サポートベクトル回帰を用いて抽出した要素ベクトルを主観評価指標空間に写像する関数を求め、Leave-one-out 交差検証を用いて主観評価指標の予測精度を評価した。予測結果を図4に示す。図中横軸は148の主観評価指標に対してクラスタ解析を行って得られた計8つの主観評価クラスタで、縦軸は予測と実測の主観評価指標の相関を表す。C4は快・不快を表すクラスタ(図4C参照)であり、このクラスタの主観評価指標を図4Bに示すように相関0.843で予測できることが分かった。この予測精度は近年報告された分子記述子を用いる手法 [Keller et al. Science, 2017] と同等以上であり、脳活動から匂い感覚を予測可能であることが分かった。

さらに、fMRIから得られた快・不快臭刺激に対する賦活部位と自律神経活動との関係を解析した。これらの賦活部位は血管粘弾性インデックスの応答と関連すると仮定し、相関解析を行ったが、これまでのところ有意な相関は見出されなかった。今後、末梢交感神経活動と脳活動が誘起される時間差や相互作用を考慮したさらなる解析を行う予定である。

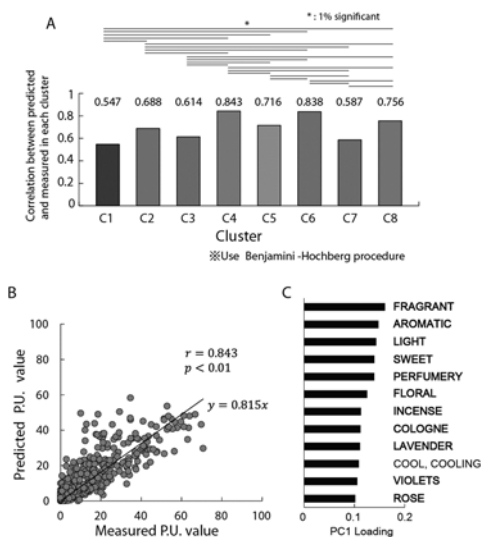


図4. ラット嗅球活動から予測した人間の主観評価

(4) 匂いの感性指標予測アルゴリズムを開発する

対数線形化混合ガウスニューラルネットワーク (Log-linearized Gaussian Mixture Network: LLGMN)(Tsuji *et al.* IEEE T Syst Man Cy C., 1999)を用い、血管粘弾性指標を説明変数、主観評価を目的変数とする非線形回帰を行った。LLGMNはクラス条件付確率を推定するための混合ガウス分布を対数線形近似することによってフィードフォワード型ニューラルネットワークに展開した識別器であり、入力が属するクラスの事後確率を予測することができる。ここで、対数線形近似はガウス混合分布のパラメータを接続重みに集約するとともにガウス分布が持つ対称性などの制約をある程度緩和するため、LLGMNは一般的な混合ガウス分布モデルよりも柔軟な確率モデルを与えることができるという利点がある。

(1)から(3)項で計測した末梢血管粘

弾性インデックス (剛性 β と粘性 η) についてそれぞれ匂い刺激区間ごとに最大値、最小値、平均値、および、標準偏差を求め、これら計8つの統計量を入力(説明変数)とし、出力(目的変数)は快・不快と解釈される主観評価の第1主成分とした。回帰結果を図5に示す。図5(a)より、相関 $r=0.900$ ($p<0.001$)で末梢血管粘弾性インデックスから人間の快・不快を回帰できることが示された。

(5) 研究成果発表

本研究で得られた研究成果をまとめ、国際雑誌に発表を予定している。匂い分子の記述子から嗅球糸球体層の活動予測した成果は、Scientific Reportsに投稿し査読回答を行っている。また、ラット糸球体層の活動から人間の主観評価指標を予測した成果はPLOS ONEに投稿し、査読回答を行っている。さらに、対数線形化混合ガウスニューラルネットワークを用いて、末梢血管粘弾性インデックスを人間の快・不快に回帰した成果はブックチャプタにまとめて投稿した。以上より、本研究はおおむね順調に進展した。

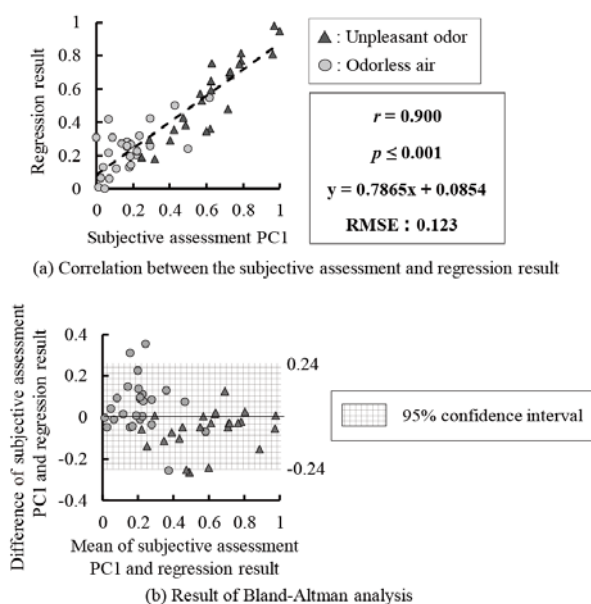


図 5. LLGMN 回帰結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Masaaki Totsuka, Zu Soh, Takafumi Sasaoka, Shigeto Yamawaki, and Toshio Tsuji
2. 発表標題 Towards Objective Olfactory Evaluation Based on Peripheral Arterial Stiffness and Heart Rate Variability Indices
3. 学会等名 40th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生体システム論研究室 http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp 広島大学生体システム論研究室 http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp/
--

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
研究協力者	辻 敏夫 (Tsuji Toshio) (90179995)	広島大学・先進理工系科学研究科・教授 (15401)	末梢交感神経活動と確率ニューラルネットによる感性予測に関する知見の提供
研究協力者	笹岡 貴史 (Sasaoka Takafumi) (60367456)	広島大学・脳・こころ・感性科学研究センター・准教授 (15401)	fMRIによる脳活動計測の知見提供と実験協力