

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：32202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20694

研究課題名（和文）ヒト嗅覚認知と嗅覚言語連関

研究課題名（英文）Investigation of the neural basis for human olfactory perception and its relation to odor naming

研究代表者

井林 賢志（Ibayashi, Kenji）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：90911892

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト大脳において嗅覚認知に関わる領域の詳細な挙動と関連領域との連関は未解明である。本研究では、時間分解能の高い頭蓋内脳波信号（iEEG）を用いることで、ヒト嗅覚認知及び関連する高次脳機能を担う脳領域間の相関や各領域における匂い情報の符号化を明らかにすることを目的とした。本研究によって、頭蓋内電極留置下またはMRI環境下において使用が可能で、かつ複数の匂い刺激を呈示できる装置の作成に成功した。また、本装置を用いて匂い刺激呈示中の脳活動をfMRIならびにiEEGにて確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、今後のヒト嗅覚機能研究において、時間分解能の高い頭蓋内脳波を用いた手法が発展するための土台となるものである。大脳において匂い情報がどのように処理されているか、今後研究がさらに発展することで、嗅覚障害の機能再建や、病態解明の一端を担う可能性が広がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Neural basis of olfactory processing in human brain is not yet well understood. This research was conducted by leveraging the opportunity of intracranial recordings during seizure monitoring for intractable epilepsy subjects. We succeeded in manufacturing an fMRI compatible portable olfactory stimulator that allows us to deliver odor stimulus to subjects undergoing fMRI study and also intracranial electroencephalogram monitoring. By utilizing this system, we also were able to record odor processing related cortical activities from human olfactory cortices.

研究分野：認知神経科学

キーワード：Olfaction Olfactory processing Intracranial EEG Electrophysiology

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

嗅覚情報がどのように脳内で処理されているかについての詳細は、その多くが未解明であり、原因のひとつとして、鼻腔内で受けた嗅刺激を伝達する嗅球が投射する一次嗅覚野ならびにその一次嗅覚野から投射をうける二次嗅覚野が、他の知覚(聴覚や視覚)受容野に比して解剖学的に深部かつ広い範囲に存在していることがあげられる。コロナウィルス感染症罹患後に、嗅覚脱失や減弱を後遺する人も増加しており、嗅覚情報処理の神経基盤解明の意義は高まっているといえる。

脳全体を非侵襲的に検査できる神経機能画像の信号を用いた解析は、非侵襲的である長所があるものの、時間分解能が高くないことなどが制約となり、嗅覚機能研究に十分であるとはいえない。一方で、頭蓋内電極を用いて計測される皮質脳波信号( ECoG )は時間分解能がミリ秒単位と極めて高く、複数領域の関わる脳機能の相関性・因果性解析に非常に有用である。代表研究者はこれまで ECoG を用いたヒト発声や言語機能研究の成果報告を行ってきた( Ibayashi et al, 2018, Front Neurosci )。本研究ではてんかん焦点精査の際に留置される頭蓋内電極を用いることで、嗅覚野およびその投射先の信号を同時に解析し、ヒト嗅覚認知における嗅覚野の役割、他領野との機能的結合を解明することを目的とした。

## 2. 研究の目的

上記を踏まえ、本研究の目的として、「匂い刺激の認知とその言語化を構築する神経基盤を ECoG にて解明すること」を立案した。これまで、視聴覚刺激と言語機能の統合をテーマにした論文は多く認められるが、嗅覚刺激と言語機能を統合する神経基盤に関するヒト ECoG 論文は渉猟しうる範囲では存在しない。ヒト ECoG 計測には電極留置のために開頭手術を必要とし、健常者における計測をすることが難しいことから、限られた高次てんかんセンターのみで可能な研究である。

## 3. 研究の方法

まず、匂い刺激を患者に到達させるための装置を外部企業との協力のもと作成し、プログラム制御されたタイミングで匂い刺激を被検者に伝達できるような環境構築を行った。

作成装置が正しく匂い刺激を与えることができているか、与えられた刺激が一次嗅覚野を賦活できているかを健常者 fMRI にて検証した。

発作焦点検索を目的に頭蓋内電極留置した患者に協力頂き、多種の匂い刺激(上記にて作成した匂い刺激装置を利用)によって嗅覚野にて惹起される活動を解析した。

この際、高周波数帯を含む広域スペクトラムでの時間周波数解析を行うことで匂い刺激に応答する電極を同定した。

続けて、嗅覚野の活動強度(スペクトル応答の強さ)が、匂いの好ましさ(情動価)と関連するか検討した。

更に、嗅刺激を名辞する際の下前頭回・感覚運動野(共に言語発語に関わっており嗅覚野との機能結合が示唆されている)の活動を解析し、嗅覚野との因果的機能結合(conditional Granger causality)を解析することで嗅覚認知と言語応答の神経基盤を明らかにする。

上記解析にて同定された嗅刺激に応答する(復号化に有用な)皮質部位に対し、再度の課題中に刺激提示中に電気刺激(4-8mA 程度の定常電流)を行い、刺激前後で応答(嗅覚名辞・情動価の評価)がどのように変化するかを刺激前と比較する。これにより同部位の嗅覚認知における因果性をより直接的な形で検討することができる。

## 4. 研究成果

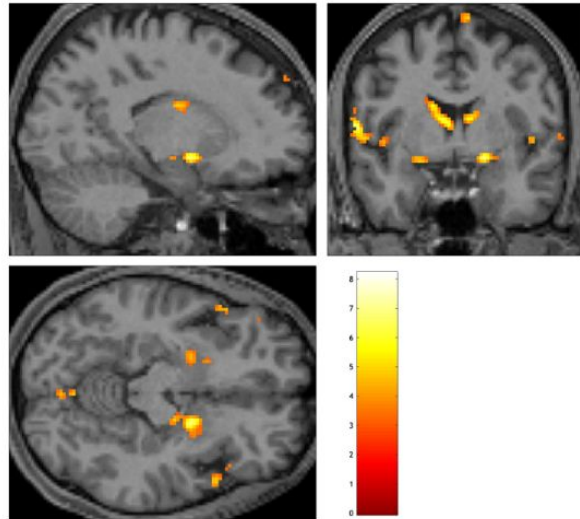
匂い刺激装置の作成



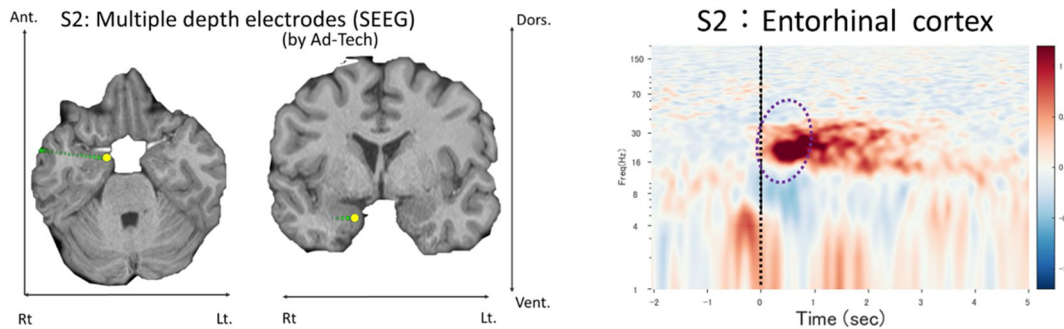
我々は、fMRI 対応のセミオーダーメイドの嗅覚刺激装置を作成し、複数種類の匂い刺激を任意の順番で吸気中に放出するシステムの構築に成功した。なお、匂い刺激の呈示は制御 PC によりプログラム制御され、脳波データ計測システムとリンクさせることで脳波信号と同期した実験系を構築することができた。

機能的 MRI 検査による実験系の検証

続けて、嗅覚刺激装置によってヒト嗅覚関連野が賦活されるかどうか、非侵襲的な脳機能検査である fMRI にて検証した。被検者(健常者)には自然鼻吸気を行ってもらいながら、刺激装置を通した匂い刺激呈示中と安静時中の脳活動を比較することで、梨状野を含む複数領域が匂い刺激中に賦活することが確認された。本検証により、嗅覚刺激装置によってヒト嗅覚野が賦活することが検証された。また、MRI 環境下において刺激装置が正常にプログラム制御可能であることが確認された。非侵襲的な検査である fMRI を用いた今後の研究発展の可能性を大いに感じさせる検証結果であり、引き続き fMRI を用いたヒト嗅覚研究を継続する予定である。



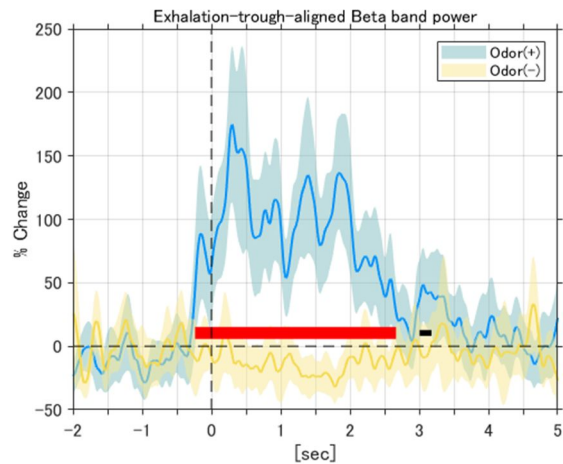
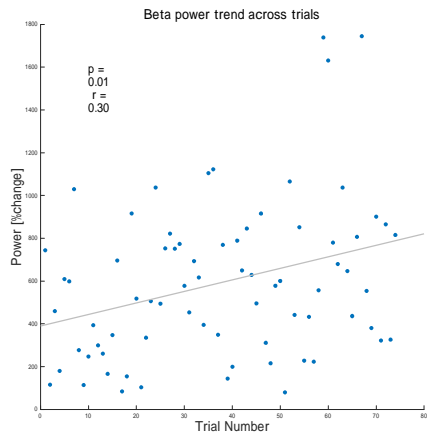
ヒト嗅覚情報処理中の頭蓋内脳波計測



次に、難治性てんかんに対する精査目的で頭蓋内電極を留置した患者において嗅覚刺激呈示中の神経活動を継続した。患者には複数の深部電極が留置されたが、そのうちの電極は右扁桃体周囲の嗅内皮質に位置した。この電極より計測された自然吸気中の神経活動は顕著な帯域のスペクトル摂動を示した。

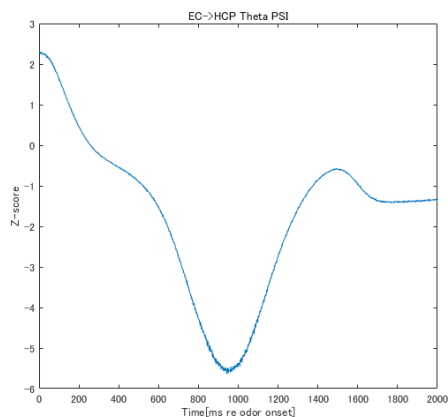
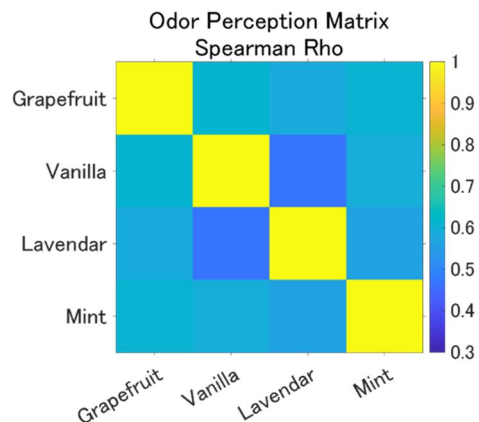
この摂動が匂い刺激吸気中に特異的な反応かどうかを、匂い刺激を含む吸気と含まない吸気とで比較することで検証を追加したところ、統計学的に有意に匂い刺激によって賦活される活動であることが示された。さらに、賦活の強さが試行数に応じてどのように変化してゆくかを相関解析すると、試行数が増加するにつれて賦活の強さも有意に増加することが確認された。

帯域の摂動は、ラットにおいて嗅球の活動周波数として既存の報告がなされているが、ヒトで確認報告されたことはない。今後、複数の患者での再現性を期待しつつ、研究を進展させてゆきたい。



また、試行数と 賦活の強さが相関した結果に関しては、繰り返しの匂い刺激に神経活動が適応して減弱するという予想に反していたが、匂いを名辞するという課題に対し高次の情報処理が求められる結果生じている現象をあらわしていると推察した。

当初予定した匂いの種類のデコーディング解析による神経活動の解析に関して、試行数に制限があったため、匂いの種類毎の 活動の相関をみる解析に変更した。その結果、準備した4種類すべての匂いに対する 活動に高い相関がみられ、 賦活は匂いの種類情報を必ずしも有していないことが推察された。今後、試行数を増やす工夫を行い、復号化解析に向けて研究を進展させたい。



最後に、関連領域間の機能的結合に関して、同患者の海馬に留置された電極と嗅内野の電極との間で Phase slope index の時間推移を解析した。その結果、匂い刺激を吸気して 950ms 程度のちに最も嗅内野から海馬への 結合が強くなる現象が観察された。吸気直後はその結合の方向が逆方向であることも確認された。

本結果に関しても、本来言語関連領域との機能的結合解析を企図したが、電極留置部位の関係で解析が制限された。今後、可能であれば複数の患者でより多くの関連領域との結合を解析し、再現性を確認してゆきたい点である。

一般的に、難治性てんかんに対する頭蓋内電極留置術は、てんかん焦点の検索のために行われる臨床的検査であるため、すべての患者において嗅内皮質に電極が留置されるわけではないが、今後さらに患者数を増やしながら研究を進展させてゆきたい。

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 0件）

1. 発表者名 井林賢志、大貫良幸、石下洋平、大谷啓介、中島剛、國井尚人、川合謙介
2. 発表標題 頭蓋内電極を用いた脳機能研究の今後の在り方
3. 学会等名 第46回 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------