



Near-infrared spectroscopy of orbitofrontal cortex during odorant stimulation

古閑, 紀雄

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5381

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005381>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Near-infrared spectroscopy of orbitofrontal cortex during odorant stimulation

近赤外線分光法を用いた匂い刺激による眼窩前頭皮質の反応

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
耳鼻咽喉科頭頸部外科学
(指導教員：丹生 健一教授)

古 閑 紀 雄

Near-infrared spectroscopy of orbitofrontal cortex during odorant stimulation

近赤外線分光法を用いた匂い刺激による眼窩前頭皮質の反応

内 容 要 旨

【はじめに】

近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy : NIRS) は、様々な組織の血行力学的活動を侵襲なく評価する確立された技術である。標的部位の oxy Hb 濃度、deoxy Hb 濃度、total Hb 濃度変化は、780nm から 830nm の波長の近赤外線吸収の違いで測定される。Oxy Hb 濃度の上昇は神経活動に反映されるという仮定をもとに、NIRS は脳機能の活動の評価に幅広く使用されてきた。今日匂い刺激によって、眼窩前頭皮質 (OFC) における NIRS を用いた様々な研究がなされている。今回我々はこの研究に基づき、 β -フェニル・エチルアルコール (BPEA・バラに似た匂い) とシトラール (レモンに似た匂い) という二種類の匂いを用いて OFC の反応を NIRS で評価した。匂いの種類や好み、識別に分けて統計学的解析を行うことにより、嗅覚認知における OFC の役割をより理解することを目的としている。

【材料と方法】

正常な嗅覚機能を持つ 14 人の右利きの女子大学生を実験協力者として実験を行った。年齢は 18 歳から 23 歳で、平均年齢は 19.6 歳であった。実験は神戸大学医学部の倫理委員会で承認され、実験協力者にはインフォームドコンセントを行い、同意を得た。

実験は、 β -フェニル・エチルアルコール (BPEA) (2-Phenylethanol; Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan) を提示した 7 人とシトラール (Citral 95%; Aldrich, Milwaukee, WI) を提示した 7 人に分けた。2 つの流量調節器 (Flow Gentle Plus; Koike Medical Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いて、流量各 4 L/min で匂い刺激と空気刺激を交互に提示した。BPEA (気体)・シトラール (気体)・空気は蒸留水を通した上で、テフロンチューブを通して実験協力者に提示した。Functional MRI を用いて脳の反応を確認した我々の先行研究と同じ方法で、30 秒間の匂い刺激 (on) と 30 秒間の空気刺激 (off) を一回の刺激周期とし、連続して約 8 周期提示した。

両側の前頭部の血行力学的変化は、1 つの送光用プローブと 2 つの受光用ディテクタのセットになったセンサー (Omega Monitor BOM-L1W, Omega Wave Co. Ltd., Tokyo, Japan) を備えた近赤外線分光法 (NIRS) を用いて測定した。センサーは両側の眼窩の上にあたる前頭部の頭皮に、送光用プローブと、同プローブから 20mm 及び 40mm 離して受光用ディテクタを装着した。NIRS は 0.1 秒間隔で測定し、測定した oxy Hb 濃度、deoxy Hb 濃度、total Hb 濃度 (V) (表示値 1.0V が赤血球約 1000 個/mm³, 表示値 1.0V が約 0.045 μ mol/100ml) を Power Lab 16/30 (Power Lab, Bella Vista, NSW, Australia) を用いてデジタル変換しコンピューター (USB) に取り込んだ。

実験協力者には、BPEA かシトラールのいずれかひとつの匂い刺激を与え、匂いを感じている間は手元にあるスイッチを押してもらった。実験協力者には、匂いに注意を払ってもらうよう説明し、データを記録した。測定が終わった直後に、匂いの特徴(もしくは匂いの名前を言い当てる)、強度スコア (0: 匂いなし~5: 強い匂い、の 6 段階)、快・不快スコア (-3: 強く不快な匂い~+3: 強く心地良い匂い、の 7 段階) のアンケートを行った。実験を行う前に、協力者の鼻腔内を観察し正常であることを確認した。Fisher's exact probability test, Wilcoxon signed-ranks test, repeated-measure ANOVA の統計学的解析法を JMP(SAS インスティテュートジャパン version 7.02)を用いて行った。

【結果】

匂いの正誤:

実験協力者には、感知するのに十分な強さの匂い刺激を提示した。測定後の実験協力者の回答は、14 人中 10 人が匂いの種類を正しく言い当てることができた。

シトラール刺激では 7 人中 6 人が正解し、BPEA 刺激では 7 人中 4 人が正解した。シトラールと BPEA で正解率に主効果を認めなかった ($p = 0.23$)。

匂いの快・不快スコアと正誤の認識:

心地良い匂いか、不快な匂いかを、実験協力者に快・不快スコア (-3: 強く不快な匂い~+3 強い心地良い匂い、の 7 段階) で判断してもらった。スコア 0 以上を快(pleasant)、-1 以下を不快(unpleasant)とした。結果は 8 人が心地良いと感じ、6 人が不快と感じた。

快不快と正誤の関係について見てみると、正解の人は 10 人中 8 人が心地良いと感じたのに対し、不正解の人は 4 人中誰も心地良いと感じた人はいなかった。人数別にみると快不快で正解率に主効果を認めた($p = 0.0025$)。シトラールと BPEA で快・不快スコアに主効果を認めなかった。

匂い刺激により活性化された領域:

BPEA で刺激された実験協力者の代表的な NIRS のヘモグロビン濃度変化(右 OFC における total Hb 濃度)を示した。実験協力者がスイッチを押す前の段階(pre)、スイッチを押している(感知している)段階(D)、押した後の段階(post)に分けた。スイッチを押している段階(D)は前半(D1)と後半(D2)に分けた。このそれぞれの段階の平均値を、実験協力者個人の評価に一致する代表的なものとして解析を行った。Y 軸の 0 level は実験協力者がスイッチを押す前の段階(Pre)、押した後の段階(post)の平均値である。右 OFC における total Hb 濃度が BPEA の匂い刺激の間にはっきりと上昇していることを示した。

まず、匂い刺激によって OFC におけるヘモグロビン濃度変化を一般に引き起こすことができるかについて検討した。Wilcoxon signed-rank test を用いて統計学的解析を行うと、左 OFC における total Hb 濃度に主効果を認め($p = 0.04$)、右 OFC においては主効果を認めなかった($p = 0.33$)。左 OFC における total Hb 濃度は 2 例を除いて匂い刺激の間に似たように力学上変動した。

次に、匂いの好みや理解によって OFC の血行力学的変化の違いを解析した。すると、実験協力者の正誤と比較した場合に、右の Total Hb 濃度において主効果を認めた($p = 0.0008$)。匂いの種類や匂いの快不快で比較した場合には主効果を認めなかった。

【考察】

今日まで、functional MRI や PET、近赤外線分光法、脳磁気測定法などを用いて、嗅覚のメカニズムの研究がなされてきた。しかし、多くの研究は、シトラスのようないい匂いと思われる匂いを実験協力者が心地良いと感じるであろうという仮定に基づき、また不快な匂いでも同様な仮定で、行われてきた。さらにこれらは、匂い刺激と匂いの感じ方の仮定の、両方かどちらかを関連付けて分析されており、実際に実験協力者がどのように感じ、反応し、認識するかという点に関して検討されていない。しかしながら、今回の実験で、いい匂いと感じると仮定される匂いが、必ずしも心地良い匂いとして認識させるとは限らないことが分かった。

Orbitofrontal Cortex (OFC) 眼窩前頭皮質:

OFC は、匂いの感知というよりは、匂い刺激の親しみやすさや快・不快、匂いの強度に関連して活性化されると報告がある。一般的に、この領域は、意味的関連付けや符号化などの機能に関連していると言われる。従って、functional MRI を用いた我々の先行研究で示したように、OFC の活性化は匂いの認知における最終段階と考えられ、においのネーミングや言語表現をする基準を提供している。しかし、functional MRI を用いた OFC 活性化の測定は、頭蓋底で信号が失われ、歪みによるひどいアーチファクトのために制限が生じる。この問題を解決するために、我々はアンケートを組み合わせた NIRS を用いて嗅覚中枢における OFC の機能的役割を研究した。

先行研究に一致して、全実験協力者の統計学的解析で匂い刺激によって左 OFC においてはっきりと血行力学的変化が認められた。これは左 OFC が嗅覚機構や匂いを嗅ぐ過程において一般に関連しているという考えを裏付けるものである。加えて、実験協力者の大多数において似た信号変化が確認されたという報告があり、NIRS が嗅覚の客観的検査として役割を担うことができることを提唱している。

さらに今回の NIRS の研究は、我々の functional MRI を用いた先行研究に一致して、匂いの種類を正しく認識できた実験協力者の右 OFC においてはっきりと上昇を認めた。この結果は、右 OFC が匂いの親しみやすさや快・不快に関連しているという考えを暗示する。今回の研究でははっきりと信号変化を示せなかったにも関わらず、我々の先行研究では左 middle OFC が匂いの種類を言い当てることができなかった人で、できた人より高頻度にはっきりと活性化され、また左 middle OFC は不快な匂いと感じた人で高頻度に活性化されたことは、左 OFC がネーミングの努力や匂いの識別に関わりがあり、刺激の不快な側面に関連しているのかもしれないという仮説を裏付けるものである。

【結論】

アンケートを組み合わせた NIRS は、嗅覚において OFC の機能的な神経解剖学の研究に有用な方法であることが明らかになった。左 OFC は嗅覚に一般に関係しており、右 OFC は匂いの親しみやすさに関係している。健康者や様々な疾患によって引き起こされる嗅覚脱失患者への、アンケートと様々な匂いを組み合わせる NIRS を用いた今後の研究は、匂い情報過程における様々な脳部位の機能的役割のより良い理解に寄与することが期待できる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2212号	氏 名	古閑紀雄
論文題目 Title of Dissertation	Near-infrared spectroscopy of orbitofrontal cortex during odorant stimulation 近赤外線分光法を用いた匂い刺激による眼窩前頭皮質の反応		
審査委員 Examiner	主 査 戸田達史 Chief Examiner 副 査 甲村英二 Vice-examiner 副 査 市 森 孝 英 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【はじめに】

近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy : NIRS) は、様々な組織の血行力学的活動を侵襲なく評価する確立された技術で、脳機能の活動の評価に幅広く使用されてきた。Oxy Hb の上昇は神経活動に反映されるという仮定をもとに、近赤外線を照射し反射光から Oxy Hb の変化量を測定した。今回我々は、 β -フェニル・エチルアルコール (BPEA・バラに似た匂い) とシトラール (レモンに似た匂い) という二種類の匂いを用いて眼窩前頭皮質 (OFC) の反応を NIRS で評価した。匂いの種類や好み、識別に分けて統計学的解析を行うことにより、嗅覚認知における OFC の役割をより理解することを目的としている。

【材料と方法】

正常な嗅覚機能を持つ 14 人の右利きの女子大学生を実験協力者として実験を行った。年齢は 18 歳から 23 歳で、平均年齢は 19.6 歳であった。

実験は、BPEA を提示した 7 人とシトラールを提示した 7 人に分けた。流量調節器を用いて、匂い刺激と空気刺激を交互に実験協力者に提示した。30 秒間の匂い刺激 (on) と 30 秒間の空気刺激 (off) を一回の刺激周期とし、連続して約 8 周期提示した。両側の前頭部の血行力学的変化は、1 つの送光用プローブと 2 つの受光用ディテクタのセットになったセンサーを備えた NIRS を用いて測定した。NIRS は 0.1 秒間隔で測定し、測定した oxy Hb 濃度、deoxy Hb 濃度、total Hb 濃度 (V) をデジタル変換しコンピューター (USB) に取り込んだ。

実験協力者には、匂いを感じている間は手元にあるスイッチを押してもらい、データを記録した。測定が終わった直後に、匂いの特徴、強度スコア、快・不快スコアのアンケートを行った。

【結 果】

匂いの正誤：

測定後の実験協力者の回答は、14 人中 10 人が匂いの種類を正しく言い当てることができた。

シトラール刺激では 7 人中 6 人が正解し、BPEA 刺激では 7 人中 4 人が正解した。シトラールと BPEA で正解率に主効果を認めなかった ($p=0.23$)。

匂いの快・不快スコアと正誤の認識：

結果は 8 人が心地良いと感じ、6 人が不快と感じた。快不快と正誤の関係について見てみると、正解の人は 10 人中 8 人が心地良いと感じたのに対し、不正解の人は 4 人中誰も心地良いと感じた人はいなかった。人数別にみると快不快で正解率に主効果を認めた ($p=0.0025$)。シトラールと BPEA で快・不快スコアに主効果を認めなかった。

匂い刺激により活性化された領域：

まず、匂い刺激によって OFC における Hb に変化がみられるかについて検討した。左 OFC における total Hb 濃度に主効果を認め ($p=0.04$)、右 OFC においては主効果を認めなかった ($p=0.33$)。また、左 OFC における total Hb 濃度は 2 例を除いて匂い刺激の間に似たように力学上変動した。

次に、匂いの好みや理解によって OFC の Hb 変化の違いを解析した。実験協力者の正誤で比較した場合に、右の total Hb 濃度において主効果を認めた ($p=0.0008$)。匂いの種類や匂いの快不快で比較した場合には主効果を認めなかった。

【考 察】

今日まで多くの研究は、シトラスのようないい匂いと思われる匂いを実験協力者が心地良いと感じるであろうという仮定に基づき行われてきた。しかしながら今回のアンケートを用いた実験で、いい匂いと感じると仮定される匂いが、必ずしも心地良い匂いとして認識させるとは限らないことが分かった。

Orbitofrontal Cortex (OFC) 眼窩前頭皮質：

OFC は、匂いの検知というよりは、匂い刺激の親しみやすさや快・不快、匂いの強度に関連して活性化されると報告がある。つまり、OFC の活性化は匂いの認知における最終段

階と考えられる。しかし、我々の先行研究である functional MRI を用いた OFC 活性化の測定は、頭蓋底で信号が失われたり、歪みによるアーチファクトのために制限が生じる。この問題を解決するために、我々は OFC 活性化の測定に優れた NIRS を用いて嗅覚中枢における OFC の機能的役割を研究した。

匂い刺激によって左 OFC において変化が認められた。これは左 OFC が検知に関係しているという考えを裏付けるものである。加えて、似た信号変化が確認されたという報告があり、NIRS が嗅覚の客観的検査として役割を担うことができることを提唱している。

さらに今回の NIRS の研究は、匂いの種類を正しく認識できた実験協力者の右 OFC において上昇を認めた。この結果は、右 OFC が匂いの親しみやすさ (認知) に関連しているという考えを暗示する。

【結 論】

アンケートを組み合わせた NIRS は、嗅覚において OFC の機能的な神経解剖学の研究に有用な方法であることが明らかになった。左 OFC は匂いの検知に、右 OFC は匂いの認知に関係していたと考えられた。NIRS を用いた今後の研究は、匂い情報過程における様々な脳部位の機能的役割のより良い理解に寄与することが期待できる。

本研究は、近赤外線分光法 (NIRS) は、嗅覚において眼窩前頭皮質 (OFC) の機能的な神経解剖の研究に有用であることを示したものであるが、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。