

## 分担研究報告書

## 大脳感覚認知機能の標準化解析法の開発

研究分担者 林 信太郎 九州大学大学院医学研究院神経内科 助教  
 研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授  
 大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

**研究要旨** 目的：PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者では、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は経時的に減少する一方、自覚的感覚異常は増加しており、客観的感覚障害と自覚的感覚障害に乖離がある。この一因として大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。昨年度は、手触り(テクスチャー)弁別課題を用いて得られた脳磁界反応を記録することにより、大脳レベルの感覚認知機能に関わる脳活動を客観的に捉える研究を行ったが、今年度は、個人間の比較を可能にするため、解析方法の標準化を行った。**方法**：対象は健常成人 10 名。テクスチャーを実験的に再現した刺激を用いて右母指を刺激し、テクスチャー弁別課題に伴う刺激誘発脳磁界を同定した。MNE 法による電流源推定を行い、MRI から抽出した脳表上に重畳した。ソフトウェア (FreeSurfer) を用いて、個々人の脳表を標準脳表に形態変換し、活動部位を比較した。共通する活動部位を関心領域とし、その時系列信号を詳細に解析した。**結果**：刺激によって低周波 (5 Hz 以下) の脳磁界が誘発された。脳表の標準化を行い比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野 (SII) に共通した活動部位を認めた。SII の活動は、刺激の弁別をしている時はしていない時に比べて増大していた。**結論**：脳磁図による計測、MNE 法と FreeSurfer を用いた解析手法によって、健常者に共通するテクスチャー弁別に関わる脳領域を同定することができた。今回確立した解析手法は、油症患者と健常者の比較に有用であり、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。

## A. 研究目的

PCB, PCDF, dioxin による神経障害は感覚神経障害が主であり、末梢神経障害によるものと考えられている。油症患者の神経診察において、末梢神経障害の客観的指標であるアキレス腱反射の低下を認める人数は発症時 34.8%、11 年後 34.6%、33 年後 17.4%と経時的に減少し、正常対照でのアキレス腱反射低下 14.6%に近くなっていた<sup>15)</sup>。一方、自覚的感覚異常は発症時には 39.1%であったものが、11 年後には 46.2%、33 年後には 59.4%と増加している。即ち、客観的に評価される末梢神経障害は改善しているのに、自覚的感覚障

害は経時的に増悪するという乖離が認められている。この乖離の原因として、皮膚受容器の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化が考えられる。これまで、ダイオキシン中毒患者の感覚神経の電気生理学的評価には、末梢神経の電気刺激を用いた神経伝導検査が行われてきたが<sup>6-10)</sup>、この検査法では皮膚受容器の障害や大脳レベルの感覚認知機能の変化をとらえることができず、新たな検査方法の開発が必要である。そこで、一昨年より、触覚刺激と脳磁図を用いた、新たな評価方法の研究開発を行っている<sup>11)</sup>。昨年度は、大脳レベルでの感覚認知機構の評価を行うため、脳磁

図を用いて手触り（テクスチャー）の感覚認知に関与する脳活動を同定する研究を行った。今年度は、より実用的な検査を確立するために、昨年度までに得られたデータの、標準化された解析方法の確立を試みた。

## B. 研究方法

対象は健常成人 10 名。テクスチャーの弁別に関わる脳活動を検出するため、ピエゾ型非磁性触覚刺激装置（KGS 社製）にて、右母指を刺激し、306-ch 全頭型脳磁計（Elekta 社製、Neuromag）を用いて、脳活動を記録した。ピエゾ型非磁性触覚刺激装置は 2.4 mm の等間隔で配列され、先端が丸みを帯びたプラスチック製ピン（2×4 個）から構成されており、各ピンの直径は 1.3 mm で点字様に配置されている（図 1）。1500 ms の間に、各ピンを 15 回連続で突出・後退させて皮膚を圧迫し、テクスチャーを実験的に再現した。今回の実験では、二種類の実験刺激を用いた。一つ目は、ピンが規則的な時間間隔（100ms）で突出・後退する「規則的刺激」で、これは滑らかな手触りを再現したものである。もう一つは、ピンが不規則な時間間隔（40ms～160ms）で突出・後退する「不規則的刺激」であり、これは粗い手触りを再現したものである。2 種類の刺激をランダムに 100 回施行し、被験者には、「規則的」か「不規則的」かの弁別を行ってもらった。脳磁図は、サンプリング周波数 1 kHz、周波数帯域 0.1-330 Hz で記録し、各刺激につき 100 回加算平均し、誘発される脳誘発磁界を記録した。次に、脳 MRI 画像から、画像解析ソフトウェア（FreeSurfer）を用いて、各被験者の脳表を抽出し（図 2）、minimal norm estimation（MNE）法<sup>12)</sup>を用いて、脳表上の電流源を推定した。このようにして得られた、各個人の脳活動マップを、FreeSurfer を用いて標準脳の脳表上に変換し、被験者に共通する活動領域を同定し、関心領域とした（図 3）。最後に、この関心領域における脳活動の詳細な解析を行った。

（倫理面での配慮）

個人情報とは原則的に検証の対象としていないが、個人のプライバシーが侵害されぬよう配慮した。

## C. 研究結果

刺激によって、テクスチャー認知に関連する考えられる低周波（5 Hz 以下）の誘発磁界を認めた。個人ごとに、この成分の電流源推定を行い、標準脳表上に変換して比較したところ、右大脳半球の二次体性感覚野（SII）に、被験者に共通した活動部位を認めた（図 3 右）。これを関心領域として、脳活動を解析したところ、能動的な規則性弁別に関連した振幅差を認め（図 4）、これが健常者に共通した、テクスチャー弁別に関与する脳活動であると考えられた。

## D. 考察

解析手法の標準化により、健常者に共通した、テクスチャー弁別に関与する脳磁界活動を検出することが出来た。その発生源は、右大脳半球の二次体性感覚野（SII）に同定された。動物実験や、ヒトの機能的 MRI 研究によって、SII がテクスチャー弁別に関与することが報告されており<sup>13-14)</sup>、今回の結果の妥当性を示唆した。近年、「急性疾患の通常経過あるいは創傷の治癒に要する妥当な時間を超えて持続する痛み」である、所謂「慢性疼痛」において、大脳レベルの認知機構の関与を示唆する研究報告が相次いでいる。機能的 MRI を用いた研究では、機械的侵害刺激を加えた場合、慢性疼痛患者群においては visual analog scale（VAS）において健常者群よりも強い痛みが観察されたにもかかわらず、末梢からの痛みの主な中枢である視床の活動性は検出されず、一次体性感覚野（SI）、SII、帯状回、運動野、補足運動野の活動が出現する事が報告されている<sup>15)</sup>。即ち、慢性疼痛患者では、大脳レベルで疼痛認知機構が変化しており、これが、通常の急性疼痛の治癒期間を超

えて持続する痛みの一因となっていることが示唆されている。冒頭で述べたように、油症患者では、異常感覚の一次的な原因と考えられる末梢神経障害は、客観的には経時的に改善しているものの、主観的な異常感覚の割合はむしろ増加している。この現象は、慢性疼痛と類似している点があり、油症患者においても、大脳レベルの感覚認知機構が変容した結果、末梢神経障害の程度からは説明のつかない主観的異常感覚を生じている可能性がある。従って、脳磁図を用いた大脳感覚認知機構の評価方法は、油症患者における主観的異常感覚のメカニズムを探る上で有用であると考えられる。また、今回確立した標準化解析手法は、油症患者と健常者の比較を容易にしており、油症患者における異常感覚の病態解明への寄与が期待される。今回は実験装置の制約から、ピン型の刺激装置を用いて、テクスチャーを模した刺激を構築したが、実際のテクスチャーとは異なるため、より自然な条件での刺激が望ましい。今後は、より自然なテクスチャー刺激を用いた、新たに刺激装置を開発し、より多面的に大脳感覚認知機能を評価することを計画している。

## E. 結論

脳磁図による計測と、標準化解析手法によって、健常者に共通したテクスチャー弁別に関わる脳活動を同定することができた。今後、油症患者と比較検討することで、油症患者の異常感覚に関与する脳活動を、非侵襲的かつ客観的に評価できると期待される。

## F. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005
- 5) 重藤ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究, 平成 19 年

度 総括・分担研究報告書, 2008

- 6) Michalek JE, et al: Neurotoxicology 22: 479-490, 2001
- 7) Thömke F, et al: Acta Neurol Scand 100: 1-5, 1999
- 8) Barbieri S, et al: Neuroepidemiology 7: 29-37, 1988
- 9) Chia LG, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 48: 894-901, 1985
- 10) Murai Y, et al: Neurology 21: 1173-1176, 1971
- 11) 重藤ら：食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究「感覚認知機能の客観的評価法の開発」, 平成 23 年度 分担研究報告書, 2012
- 12) Hämäläinen MS & Ilmoniemi RJ: Medical & biological engineering & computing 32: 35-42, 1994
- 13) Romo R, et al: Neuron 38: 649-57, 2003
- 14) Simões-Franklin C, et al: Hum Brain Mapp 32:1067-80, 2011
- 15) Ikemoto T, et al : Pain Research 18 : 137-144, 2003

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし

図1. 刺激装置



図2. FreeSurferを用いた脳表抽出

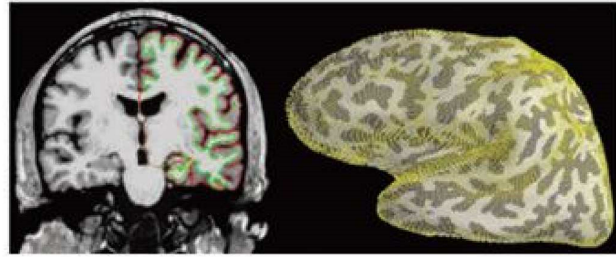


図3. FreeSurferを用いた脳表の標準化と関心領域の同定

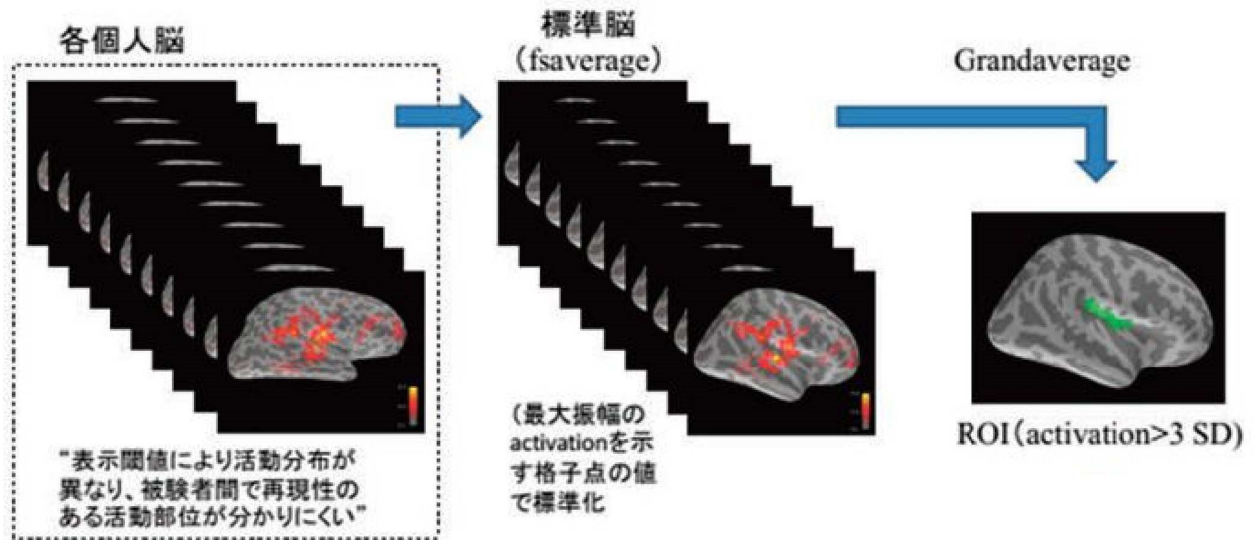


図4. 関心領域における脳活動

