

研究課題別評価

1 研究課題名:

感覚ノイズによる脳機能の活性化手法

2 研究者氏名: 山本 義春

ポスドク研究員: 相馬 りか (研究期間 H.13.12 ~ H.16.7)

ホスドク研究員: Safonov Leonid (研究期間 H.14.11 ~ H.17.3)

ホスドク研究員: Struzik Zbigniew (研究期間 H.15.8 ~ H.16.10)

3 研究の狙い:

人工的計算機と異なり、ヒトを含めた生物の脳・神経系は電氣的・化学的ノイズの中で作動しているといわれる。そのような環境中で脳・神経系が如何にして頑健性を維持しているかについては未だ十分明らかになっていない。しかしながら、進化の過程で、外界あるいは内在するノイズを逆に利用するようなメカニズムが脳・神経系に獲得されたと考える研究者も存在する。このようなメカニズムの候補として挙げられているのが確率共振現象である。確率共振は、微弱な入力信号に対する非線形系の応答が適度な強度のノイズによって増強されるという現象で、横軸にノイズ強度、縦軸に信号/ノイズ比など信号の検出感度を示すパラメータをとると、中央が高い、釣鐘型のグラフが得られる。これは元来氷河期の周期的到来を説明するために考え出された概念であるが、その後幅広い物理系でその存在が確認された。さらに、いくつかの実験研究によって、感覚神経細胞におけるノイズ印加が閾値下入力信号の検出力を高めることが明らかになり、外界あるいは脳・神経系に内在するノイズは、計算機の場合とは異なり、脳・神経系の動作に弊害を及ぼすどころか、ある場合には有利に働くという概念が定着した。

そこでまず、我々は、ヒトの脳機能として血圧調節機能に着目し、健康成人の心肺圧受容器に微小な周期信号を入力し、同時に頸動脈洞圧受容器にランダムな機械的刺激を加えたとき、心肺圧反射による心拍数調節機能および遠心性交感神経調節機能が向上するという現象を見出した。そしてこの場合、入力信号およびノイズの情報がそれぞれ異なる受容器からの求心路を介して脳(延髄)において初めて合流することから、我々は、ヒトの脳機能を確率共振によって高め得ると結論した。これを受けて、本研究では新たな研究目標として、1. 延髄より上位の高次脳における確率共振の惹起とそのメカニズムの検討、2. 確率共振の臨床応用、の2点を設定した。

4 研究成果:

4.1 高次脳における確率共振の惹起

まず、ステレオスコープを用いて片眼に選択入力した視覚刺激に対する知覚 - 行為系の応答が、対眼に分離入力した視覚ノイズによって改善されるかを検討した。具体的には、コンピューター画面上に表示されるランダムに変化するグレイレベル(ノイズ)を一方の眼に入力し、対眼には微細かつ予測不能なグレイレベルの変化(入力信号)を入力、信号に合わせて握力を発揮させるという課題を、健康成人を対象として実施した。発揮された握力とグレイレベル信号との相

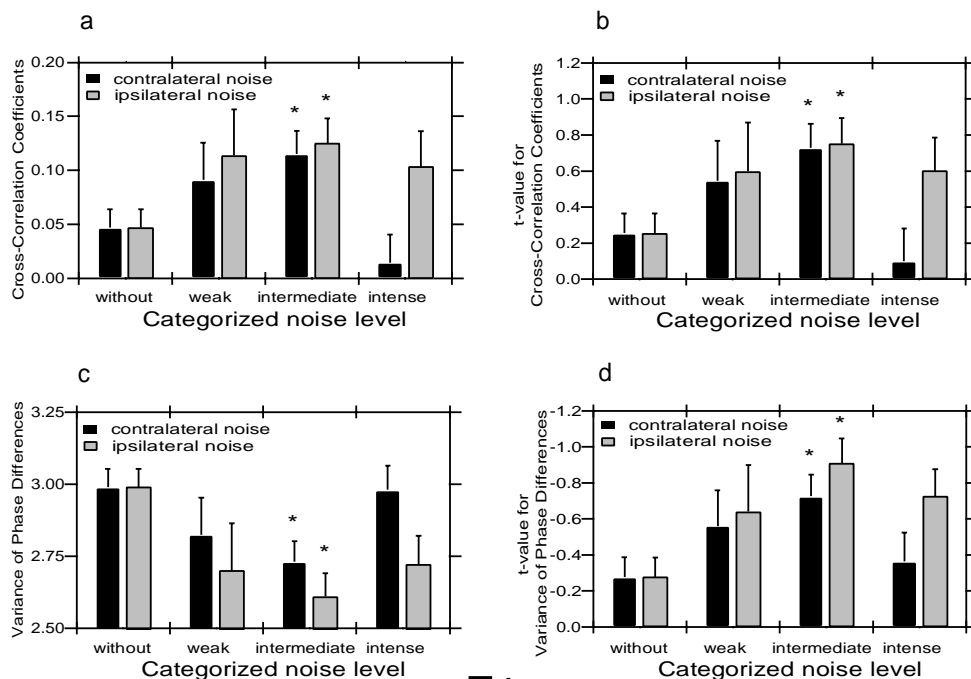


図 1

ノイズ強度ごとの相互相関係数(a), 相互相関係数 t 値(b), 位相差分散(c), 位相差分散 t 値(d) 中程度ノイズで t 値の有意な上昇が観察された。

互相関係数、解析信号化された両信号の位相成分から瞬時位相差分散値を評価したところ、中程度ノイズで相互相関係数の上昇、位相差分散値の減少、およびそれぞれの t 値の有意な上昇が観察された(図1)。この結果から、高次脳の機能である視覚刺激に対する知覚 - 行為系の応答において、確率共振が生じることが示された(主論文[5])。

そこで、上記とほぼ同様のタスクを実施した際の脳波の異なる電極間の位相同期度を検討したところ、脳波 帯域(30Hz)では、最適ノイズ強度条件で、信号呈示後 200-250 ミリ秒付近に過渡的で大規模な位相同期が観察された。一方 帯域(12Hz)では、弱いノイズ強度で 300 ミリ秒以降に持続的かつ有意な位相同期が観察された。個別の検討では、視覚 - 運動関連対および視覚関連対の位相同期度が向上していた。帯域(12Hz)での同期現象に関しては、信号の知覚自体と関連していることが行為パフォーマンスの解析から示唆されたが、一方で 帯域(30Hz)での同期現象は、ノイズによる行為パフォーマンスの向上と直接関連することがわかった。いずれにせよ、視覚刺激に対する知覚 - 行為系の応答においては、適度な強度のノイズ印加によって関連する脳内部位間の位相同期度が高まり、行為のレベルでの確率共振が生じると考えられた(論文査読中)。

4.2 確率共振の臨床応用

一次性自律神経不全 (Primary Autonomic Failure; PAF) 患者を対象に、傾斜台による水平から 60 度ないし 30 度頭部挙上の起立負荷試験を行い、頸動脈洞圧受容器に加えたランダムな空気圧刺激の影響を観察した。その結果、患者群では頭部挙上時の心拍数、血圧の応答がノイズ印加によって向上することが示され、頸動脈圧受容器に対するノイズ刺激を利用した起立性低血圧の症状改善の可能性が示唆された(主論文[6])。

一方、脳幹へ別経路から電氣的にノイズを印加する経路として、経皮的前庭電気刺激法を試みた。傾斜台上で、仰臥位閉眼の被験者に対して、擬似的に上下方向の前庭感覚をもたらす電極配置で印加したノイズ強度を漸増し、傾斜台の周期的な上下動に対する心拍数の応答を検討した。心拍数と傾斜角の共分散で循環応答を評価した結果、循環応答はノイズ強度の増加に伴い一旦向上したのち低下するという典型的な確率共振を示し、通電感覚閾値を最大強度としたノイズの約 60%強度で応答が最適化された(図2)。一方、ノイズ源としての有効性を 1/f ノイズとホワイトノイズで比較したところ、1/f ノイズが有意に低強度のノイズで応答を最適化した。この結果は、脳、ひいては自然界における 1/f ノイズの存在意義を考える上で、重要な示唆を与えるものと考えられる(主論文[4])。

この結果を受けて、中枢性自律神経不全患者に対する臨床応用を目的として、携帯型の前庭電気刺激装置を開発した。その上で、当大学附属病院に入院中のパーキンソン病および PAF のうち多系統萎縮症 (MSA) の患者計 15 名に対し、前庭電気ノイズ刺激を行った際の心拍数および体動の動態を検討した。連続した 2 日間の 1 日を前庭電気ノイズ刺激、1 日をコントロールとして、患者ごとにランダム順に条件を振り分け、携帯型の装置で心拍数および体幹部加速度の連続計測を実施、予め健康人

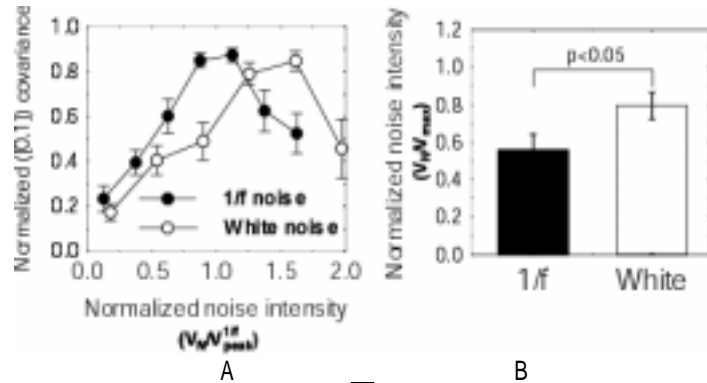


図2

A: ノイズ強度(横軸)と起立刺激に対する心拍数の応答、B: 最適なノイズ強度

A: ノイズ強度の増加に伴い、心拍変動間隔と頭部挙上角度の共分散は一旦増加したのち低下するという確率共振特有の応答を示した。(B) 印加するノイズを 1/f ノイズとした場合と、ホワイトノイズとした場合を比較すると、1/f ノイズの方が有意に弱いノイズ強度で応答を最適化した。

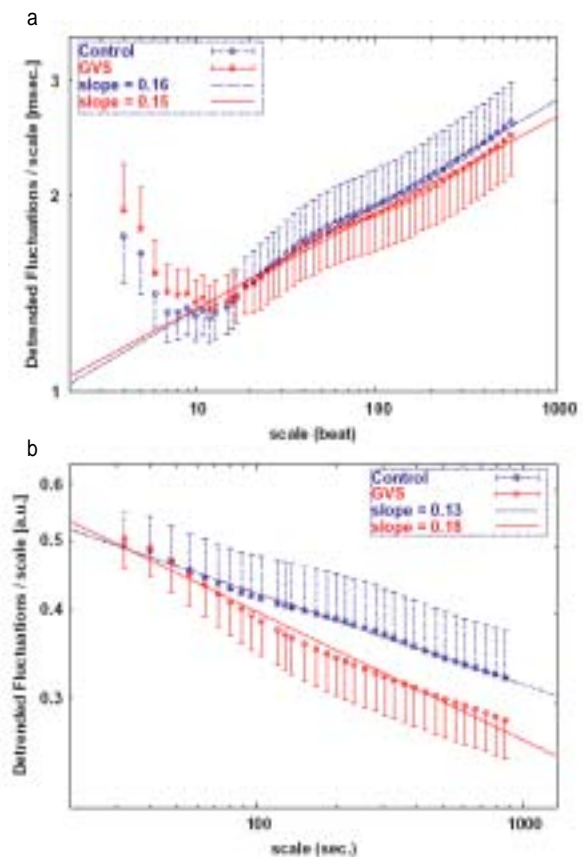


図3

MSA、パーキンソン病患者の心拍数(a)および体動(b)の Detrended fluctuation analysis

赤：前庭電気刺激、青：コントロール。エラーバーは標準誤差。

および疾患を対象にその効果を確認した時系列統計解析法(主論文[1] - [3])により、自律神経活動性、行動反応性について評価した。MSA 患者の心拍数については、前庭電気ノイズ刺激によって、10 拍以内の短時間スケールでの変動が有意に増大した(図3a)。このスケールでの変動は主として心拍数の呼吸性変動の大きさを表し、その大きさは副交感神経活動の評価指標として広く用いられている。一般に、副交感神経活動の上昇は循環調節においては血圧に与えられた急激な外乱に対する補償性向上をもたらすことから、前庭電気ノイズ刺激は、MSA 患者の自律神経反応性を亢進させたと考えられる。一方、parkinsonism を呈する PD および MSA 患者における体動時系列については、スケールを横軸、非定常トレンドを除去したゆらぎの大きさを縦軸とした対数プロットの傾きから算出されるハースト指数が、前庭電気ノイズ刺激によって有意に低下した(図3b)。ハースト指数の大きさは変動の持続性に依存し、体動の場合、緩慢(持続的)な動作で増大、すみやかな(反持続的)動作で減少を示す。したがって、前庭電気ノイズ刺激によって、患者のすみやかな動作パターンが増加したと考えられ、パーキンソン病の症状のひとつである動作緩慢の改善が示唆された(論文査読中)。

5 自己評価:

これまで3年間の研究によって、ヒト脳における確率共振に関して、当初予定していた研究成果をほぼ得ることができた。また、確率共振を切り口として、「脳におけるゆらぎと知覚」「1/f ゆらぎの存在意義」「生体長期統計による自律神経・行動系異常の診断法」といったより広範なトピックに対しても知見が得られた。さらに、前庭電気刺激の研究成果の新聞掲載をきっかけに、全国の多数のパーキンソン病患者の方々から手紙やメールをいただき、この研究の意義を再認識した。MSA やパーキンソン病など神経難病の非薬物的治療法開発の第一歩としては順調であり、(未だ予算的目処が立たないものの)今後幅広い対象で検討を重ね、一日も早くご協力いただいた患者さんに成果を還元したい。

ポスドク制度については、生理学実験、数値解析、理論的考察、臨床応用といった、多面的なアプローチを可能にしたのはそれぞれ異なる特性をもつポスドクの活躍によるものであり、本研究の遂行上、ポスドクの存在は不可欠で、非常に有用な制度であった。

6 研究総括の見解:

非線形閾値システムは適切な大きさのノイズを加えることにより、その状態遷移確率が増大する現象は確率共振と呼ばれ、そのメカニズムは検出器に応用されるばかりでなく、ザリガニなどの生体においても存在することが知られていた。本研究は、ヒトの感覚系に類似現象が存在すること、さらにその MSA やパーキンソン病などへの臨床応用が可能であることを示した。また、その動作原理が元来の確率共振そのものであるかなどの基礎的研究にも成果を挙げており、その幅広い研究成果は高く評価される。

7 主な論文等:

- [1] Struzik, Z. R., J. Hayano, S. Sakata, S. Kwak, and Y. Yamamoto. 1/f scaling in heart rate requires antagonistic autonomic control. *Physical Review E* 70: 050901(R)-1-4, 2004.
- [2] Kiyono, K., Z. R. Struzik, N. Aoyagi, S. Sakata, J. Hayano, and Y. Yamamoto. Critical scale-invariance in healthy human heart rate. *Physical Review Letters* 93: 178103-1-4, 2004.
- [3] Ohashi, K., L. A. N. Amaral, B. H. Natelson, and Y. Yamamoto. Asymmetrical singularities in real-world signals. *Physical Review E* 68: 065204(R)-1-4, 2003.
- [4] Soma, R., D. Nozaki, S. Kwak, and Y. Yamamoto. 1/f noise outperforms white noise in sensitizing baroreflex function in the human brain. *Physical Review Letters* 91: 078101-1-4, 2003.
- [5] Kitajo, K., D. Nozaki, L. M. Ward, and Y. Yamamoto. Behavioral stochastic resonance within

- the human brain. Physical Review Letters 90: 218103-1-4, 2003.
- [6] Yamamoto, Y., I. Hidaka, D. Nozaki, N. Iso-o, R. Soma, and S. Kwak. Noise-induced sensitization of human brain. Physica A 314: 53-60, 2002.

国際誌論文 18 件(上記を含む)、国際学会発表 11 件(招待講演 4 件を含む)
国内誌論文 14 件、国内学会発表 7 件(招待講演 6 件を含む)