

氏 名 赤塚 康介

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 1070 号

学位授与の日付 平成 19 年 3 月 23 日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 **Somatosensory mismatch responses related to two-point
discrimination: a magnet- and electro-encephalographic
study**

論文審査委員 主 査 教授 伊佐 正
教授 柿木 隆介
教授 南部 篤
助教授 矢部 博興（弘前大学）

論文内容の要旨

ヒトの体性感覚を研究していく上で有用な方法として二点識別閾測定法がある。二点識別閾測定法とは、二点又は一点の刺激を指先などに与え、その刺激が二点であったか一点であったかを識別させる方法である。これまでの先行研究より、二点識別閾に関しては末梢の受容器はもちろんであるが、大脳皮質や高次の認知機能も関係しているということが分かってきており、体性感覚認知機能を調べる為の重要な臨床テストとして今日では行われている。しかしながら、その二点識別に関する詳しいメカニズムはいまだにはっきりとは分かっていない。また、二点識別閾測定法には大きな二つの問題があると考えられている。一つ目は、測定を行う験者の技術によりその結果が異なってしまう点である。二点識別閾測定法は他からの要因を非常に受けやすい測定法であり、二点を与えるときの強弱により同じ二点であっても、一点と感じたり二点と感じたりしてしまうことがあり、験者のやり方によって結果に差異が出てしまうということである。二つ目は被験者の内因的な要素に影響を非常に受けやすいという点である。二点か一点かの判断は、被験者の主観的な判断により一任されているため客観的な評価が得られないということである。最近、彼等は二点識別刺激の為にコンピューター制御による電気刺激装置を作り、被験者に対して常に一定の二点刺激を与えられることが可能となり、験者の技術的な問題により結果が異なってしまうという問題点を解決することができた。

そこで、もう一つの問題点である被験者が本当に二点と感じているかといった内因的な問題を解決するために、刺激に注意を向けられない状態でのオドボール課題を用いて誘発されるミスマッチ反応の測定を行い検討した。第一実験では、時間的な要因に関して自動的な二点識別検出機構を解明することを目的として脳波をもちいて測定を行った。方法としては、時間的な二点識別閾値を測定し閾値を標準刺激とし、逸脱刺激を標準刺激よりやや短い ISI を持つ二点刺激と標準刺激よりかなり長めの ISI を持つ二点刺激の二つを設定し比較を行った。実験の結果、標準刺激と逸脱刺激の ISI の差が大きい場合に N60 が誘発されるが、その差が小さい場合には誘発されないという結果が得られた。被験者は、刺激に注意を向けないようにしており、この反応は sensory memory trace により体性感覚の変化を自動的に検出したことによると考えられる。先行研究において聴覚刺激を用いたオドボール課題で標準刺激と逸脱刺激の frequency の差が大きければ大きいほど聴覚の Mismatch Negativity (MMN) を誘発しやすくなるということが報告されており、今回の結果から体性感覚刺激を用いても同様のことが起こると考えられる。また、逸脱刺激の ISI が標準刺激よりも短い場合には P150 が誘発された。これまでの先行研究によると、時間的な二点識別閾の測定では ISI を段々と広げていくより、縮めた場合の方が閾値が小さくなるとしている。すなわち、体性感覚刺激の自動検出過程においても刺激に注意を向けて閾値を測定している状態と同様に、ISI が直前の刺激より長く短くなった場合には逸脱を検知しやすくなっていると考えられる。

第二実験では、空間的な二点識別に関する自動的二点識別検出機構を解明することを目的として脳磁図を用いて測定を行った。その結果、標準刺激を一点と感じ逸脱刺激を二点と感ずるような場合、又は標準刺激を二点と感じ逸脱刺激を一点と感ずるような場合に、逸脱刺激後 30-70 ms、150-250 ms にミスマッチ反応が記録された。しかし、標準刺激と

逸脱刺激共に一点と感ずる場合、又は標準刺激と逸脱刺激共に二点と感ずるような場合にはミスマッチ反応は記録されなかつた。したがつて、標準刺激、逸脱刺激が一点か二点かを自動的に判別したときにだけミスマッチ反応が誘発されたと考えられる。また、この実験により誘発されたミスマッチ反応は一次体性感覚野と二次体性感覚野に信号源が推定された。このことは、聴覚刺激を用いた実験においても聴覚刺激に対して主要な反応を示す一次聴覚野、二次聴覚野に信号源が推定されることと同様に、刺激に対して主要な反応を示す部位がミスマッチ反応には関与していることを示唆するものと考えられる。

聴覚刺激を用いたミスマッチ反応の波形は、逸脱刺激の呈示確率によつて影響を受けるとされている。しかしながら、体性感覚刺激を用いたミスマッチ反応も同様な影響を受けるのかについて実験を行つた報告はない。そこで、第三実験においては体性感覚刺激によるミスマッチ反応も逸脱刺激の呈示確率により影響を受けるのかを検討するために、標準刺激と逸脱刺激の呈示確率が、9:1、7:3、5:5の3つのコンディションを用いて実験を行つた。その結果、呈示確率が9:1のときに逸脱刺激後30-70 ms、150-250 msにミスマッチ反応が記録された。しかし、呈示確率7:3、5:5のときには記録されなかつた。したがつて、今回の我々の実験で記録された体性感覚刺激を用いたミスマッチ反応は、従来聴覚刺激を用いて記録されてきたミスマッチ反応と同様な特徴を持っていると考えられる。

以上のように彼等は今回の研究により、時間的または空間的な二点識別に関して刺激に注意を向けない状態でも誘発される体性感覚ミスマッチ反応を測定することができた。この方法により、臨床の場において験者の技術的な問題や被験者の内因的な問題に結果の左右されることのない神経生理テストとして利用することが可能であると思われる。

論文の審査結果の要旨

申請者は、ヒトの体性感覚を評価するための方法として行われている二点識別測定法を客観的に評価するためにミスマッチ反応を用いて実験を行い、客観的な手法を確立した。

二点識別閾に関しては、末梢の受容器はもちろんであるが脳皮質や高次の認知機能も関係しているということが分かってきている。しかし、その詳しいメカニズムはいまだにはっきりとは分かっていない。また、この二点識別測定法には被験者の主観的な答えに頼らざるをえないという問題点があり、その解決が望まれていた。そこで、本研究では客観的な指標として有効であるミスマッチパラダイムを用いて、時間的二点識別時と空間的二点識別時のミスマッチ反応を測定した。

実験1では、時間的二点識別に関して刺激内間隔時間の異なる3種類の二重刺激を用いて脳波による測定を行っている。その結果、逸脱刺激時にN60とP150が誘発された。このことにより、従来報告の少なかった体性感覚刺激によるミスマッチ反応の存在を証明し、客観的な手法を確立することに成功したと考えられる。実験2では、空間的要因に関して様々な距離の二点刺激を用いて脳磁図による測定を行っている。その結果、逸脱刺激後30-70 ms、150-250 msにおいて有意に振幅が大きくなるという結果が得られた。これらの時間帯は、実験1の結果と一致しており体性感覚ミスマッチ反応にはこれらの時間帯の成分が関与していると考えられる。活動源に関しては、刺激対測の一次体性感覚野と二次体性感覚野が関与しているとしており、刺激に対してprimaryな反応を示す部位がミスマッチ反応に関与するという点で聴覚ミスマッチ反応と一致した結果であると考えられる。実験3では、体性感覚ミスマッチ反応に対する逸脱刺激の呈示確率の影響について検討している。その結果、聴覚ミスマッチ反応同様に体性感覚ミスマッチ反応においても逸脱刺激の呈示確率に影響を受けるという結果が得られた。したがって、本実験で記録された体性感覚刺激ミスマッチ反応は聴覚ミスマッチ反応と同様な特徴を持っていると考えられる。

本論文により、時間的または空間的な二点識別に関して刺激に注意を向けない状態でも誘発される体性感覚ミスマッチ反応を測定できることが証明され、この方法を用いることにより被験者の内因的な問題に結果の左右されることのない神経生理テストを行うことが可能であると考えられる。

本研究はミスマッチ反応を利用した新しい客観的な二点識別測定法の可能性を示した優れた研究であり、今後の当該分野の発展に資する重要な研究である。従って論文は学位論文として十分な内容を有していると審査委員会において全会一致で判定された。