ゆらぎによってヒトの脳を活性化する

「協調と制御」領域　山本　義春

要旨

本研究では、ヒト脳における「確率共振」現象を利用した脳機能活性化、具体的には、主として視覚認知機能と循環制御機能の向上について検討した。確率共振とは、非線形システムへのごく微弱な入力に対する信号検出力が適度な強度のノイズ存在下で向上するというものである。ステレオスコープを用いて一方の眼に信号を、もう一方の眼にノイズをそれぞれ分離入力した結果、ある程度のノイズ存在下で視覚認知能力が最大となり、視覚－運動関連対および視覚関連対の位相同期度の向上も脳波において観察された。また、経皮的な前庭電気刺激によるノイズ印加によって健常成人の起立刺激に対する心拍数の応答および、自律神経疾患、パーキンソン病患者に対する心拍数、体動応答性の改善がみられた。

１．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・神経系は電気的・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(1)。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、縦軸にシグナル／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(図 1)。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(2,3)。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(4,5,6)、外界あるいは脳・神経系に内在するノイズは、計算機

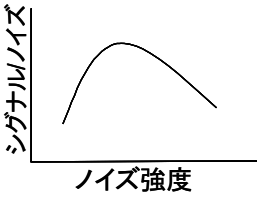

図１
確率共振の概念図
ノイズ強度の増大に伴い、応答は一旦向上したのち低下する。

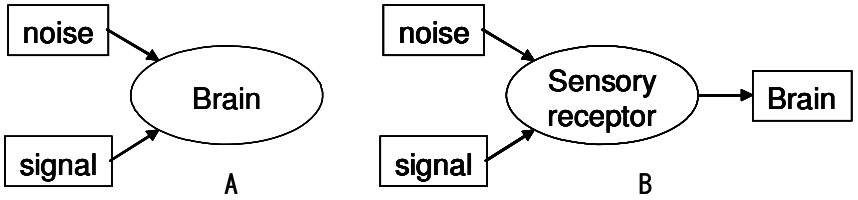

図 2
確率共振の実験モデル
A:ノイズと信号の脳への経路が異なるため、脳での確率共振を検討できる。B:ノイズと信号が受容器において統合されたのち情報が伝達される。受容器レベルでの確率共振と脳での確率共振を区別できない。

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、健常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(7,8)。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。

２．研究経緯と成果

2-1. 高次脳における確率共振

2-1-1. 方法

高次脳での確率共振をヒトにおいて検討するためには、非侵襲で、かつノイズと信号がそれぞれ独立に別経路から入力され脳で初めてその情報が統合される、という実験系が必要である(図 2)。

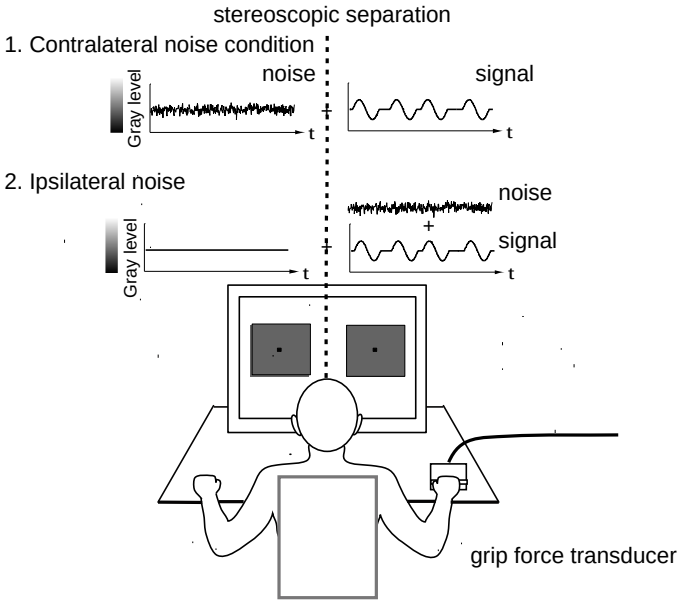

図 3
実験方法
パソコンモニタの左右に表示される画面を、ステレオスコープによって左右独立に入力する。1. 左目にノイズ、右目にシグナルを入力。2. 右目にノイズとシグナルの両方を入力。

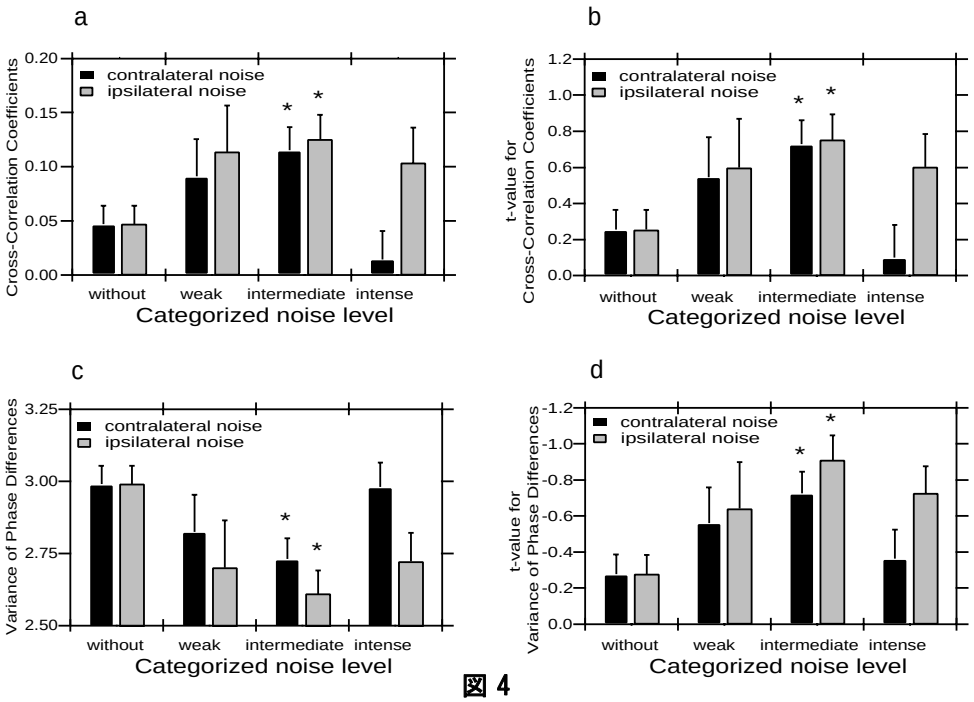

図 4

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。

そこで我々は、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、対眼に選択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 Stevens 課題(9)を、健常成人を対象として実施した(図 3)。入出力信号の同期度を評価するために、発揮された握力とグレイレベル信号との相互相関係数、および解析信号化した両信号の位相成分から瞬時位相差分散値を評価した。

2-1-2. 結果

ノイズの標準偏差(SD)を信号振幅で除して規格化し weak (<0.5), intermediate (<2.0), および intense (>2.0) の三段階に分割した結果、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 4)。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。

2-1-3. メカニズムの検討

上記とほぼ同様のタスクを実施した際に脳波を計測し、電極間の位相同期度とノイズ強度との関係について検討した。異なる電極 i,j 間の位相同期度(PLV)は次式で示され、

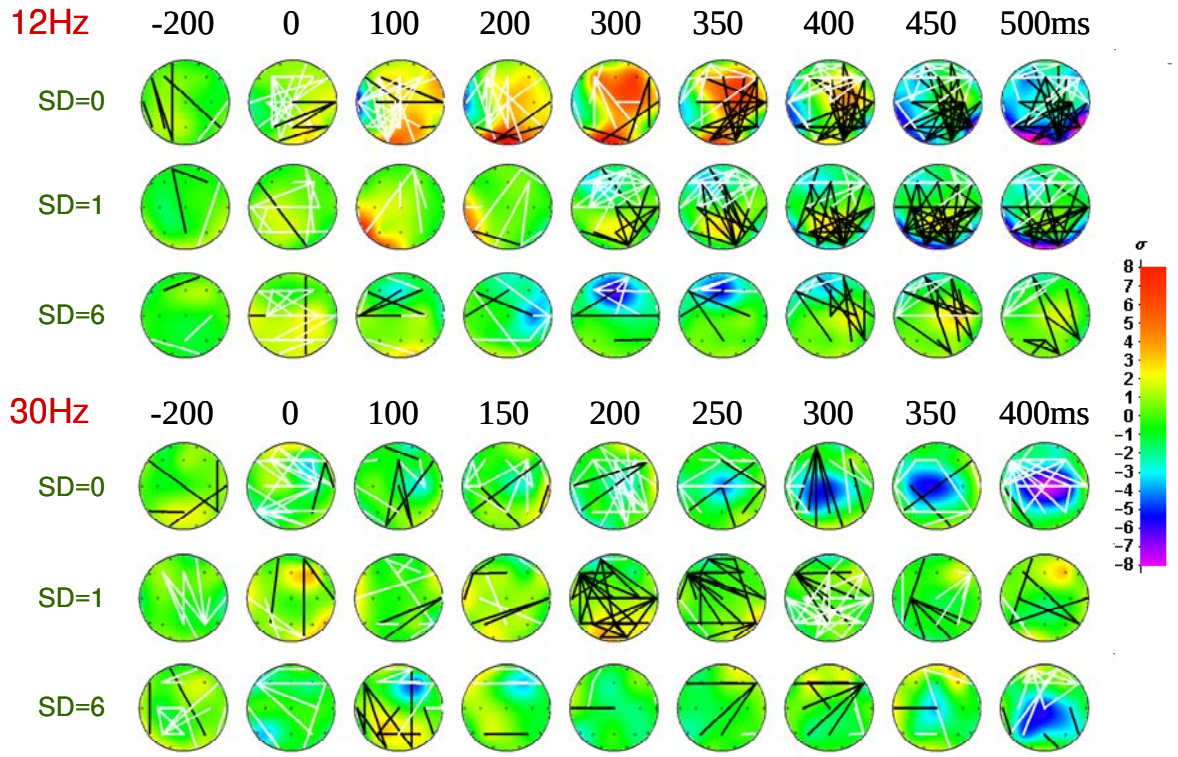

図 5

全頭の位相同期度マップ

黒線が有意な(p<0.025)位相同期、白線は有意な位相脱同期を示し、信号呈示を時刻 0 とした。カラーコーディングは、瞬時振幅を示す。各図とも上方が前方に相当する。α帯域(12Hz)ではノイズ SD=0,1 ともに 300msec 以降に持続的な有意な同期現象が観察された。γ帯域(30Hz)ノイズ SD=1 で 200-250ms 付近で過渡的に大域的同期現象が観察された。

脳波波形の位相同期度を示す。

$$PLV_{ij}(f,t)=\frac{1}{N}\left|\sum_{i=1}^{N}\exp(i\theta(t,n))\right| \quad \left(\theta(t,n)=\phi_i(t,n)-\phi_j(t,n)\right)$$

ここで N は試行数、n は試行番号、θ は瞬時位相差、φ は瞬時位相を表す。この PLV の増加は、知覚能力の向上がみられた際にしばしば観察されることが、先行研究においても示されている。

解析の結果、脳波γ帯域(30Hz)では、確率共振によって矩形波状の微小グレイスケール信号の検出力に向上がみられた最適ノイズ強度条件(SD=1)で、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α帯域(12Hz)では、ノイズ強度 SD=0,1 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(図 5)。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(図 6)。α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γ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

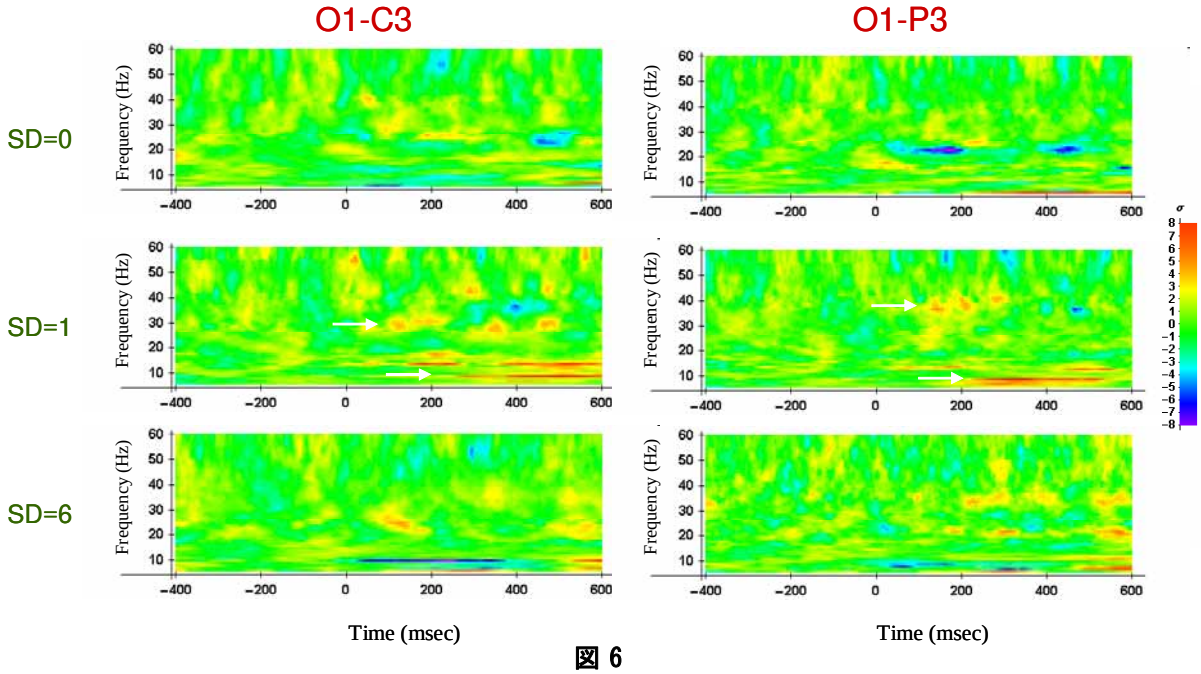

図 6

個別電極対の位相同期度

視覚ー運動関連対 (O1-C3)、視覚関連対(O1-P3)については、ノイズ SD=1 でγ帯域及びα帯域で同期度が有意に向上した。横軸0 msec が信号の立ち上がり。

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。

2-3. 確率共振の臨床応用

2-3-1. 一次性自律神経不全患者に対する頸動脈頸動脈洞圧受容器に対するランダムな機械的刺激が起立時循環応答におよぼす影響の検討

一次性自律神経不全(Primary Autonomic Failure; PAF)は、主として中枢自律神経障害が原因不明の神経変性により招来され、起立性低血圧、陰萎、膀胱・腸管不全、発汗不足などの症状を呈する脳神経疾患である(10)。頸動脈洞圧受容器に対す

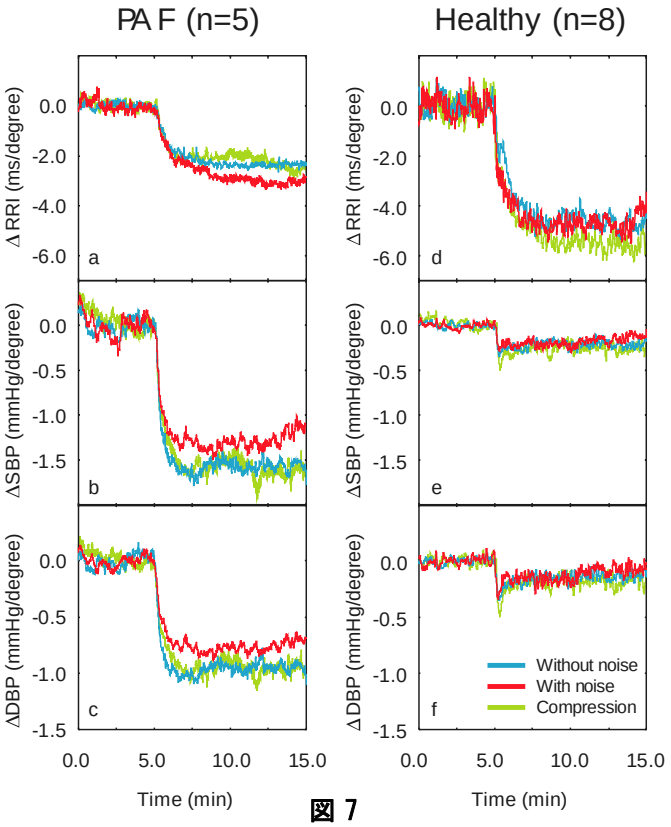

図 7

患者(左列),健常成人(右列)の起立刺激に対する循環系の応答

上：心拍拍動間隔、中：収縮期血圧、下：拡張期血圧。いずれも水平時の平均からの偏差を算出。赤：ノイズ試行、緑：加圧試行、青：コントロール試行。

るランダムな機械的刺激(7,8)は健常人に対しては起立時循環応答を改善したが、有疾患者に対しては必ずしも有効であるとは限らない。そこで PAF 患者５名(計８回の検査を実施)および健常成人８名を対象に、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（図７）、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。しかしながら、この手法は患者の拘束度が大きく大型装置を必要とするため、臨床応用には適さない。そこで、小型化が可能な電気刺激装置によって延髄にノイズを印加する経路を検討した。

2-3-2. 前庭電気ノイズ刺激による確率共振

脳幹へ電気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。本手法は、耳介後部に貼付した電極への通電により前庭神経が刺激され、前庭感覚が得られるというものである。臨床的には内耳疾患の鑑別にも用いられ、安全かつ定量的に前庭神経を刺激できる(図 8A)。前庭神経は、前庭神経核を介して、直接脳幹循環調節中枢へ投射していることが確認されている。そこで、頸動脈圧受容器への機械的刺激の代替として経皮的前庭電気刺激によって脳幹へノイズを印加することが可能であると考え、まず健常成人を対象として起立時循環応答に対する影響を検討した。

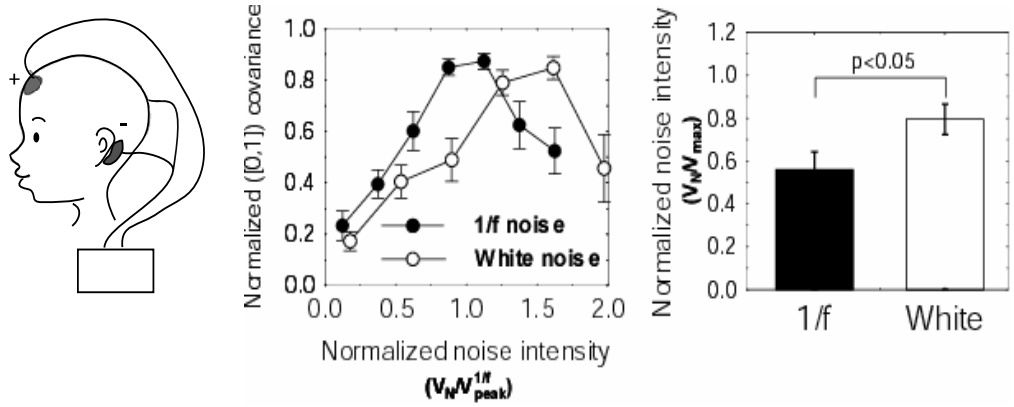

図 8

A:経皮的前庭電気刺激法、B:ノイズ強度(横軸)と起立刺激に対する心拍数の応答、C:最適なノイズ強度

ノイズ強度の増加に伴い、心拍拍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。（右）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 ノイズの法が有意に弱いノイズ強度で応答を最適化した。

傾斜台上で、仰臥位閉眼の被験者に対し、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 8B)。そこで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(図 9)。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(図 8B,C)。この結果は、自然界における 1/f ノイズの存在意義を示唆するとも考えられる。

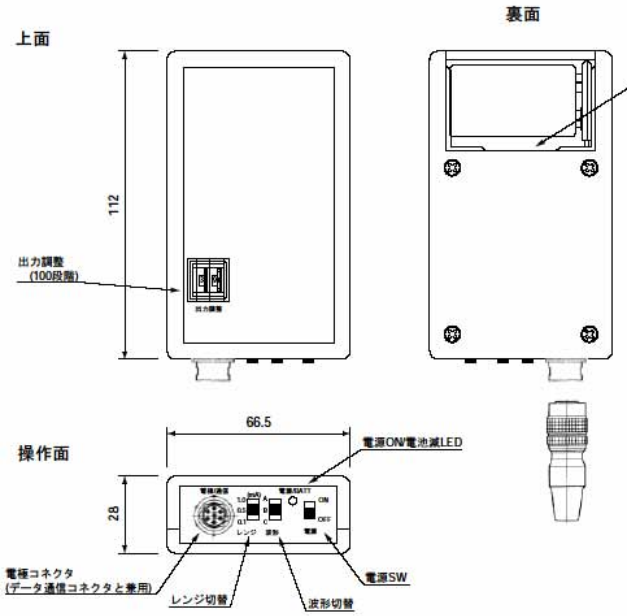

図 9
携帯型前庭ノイズ刺激装置
使用時重量約 200g。単三乾電池 2 本で約 24 時間駆動可能。

2-3-3. 前庭電気ノイズ刺激の臨床応用

前庭神経は、脳幹のほか、小脳虫部を経由して大脳基底核へ至る経路にも投射している。前庭電気ノイズ刺激によりこれらの部位へもノイズが印加されれば、循環調節機能だけでなくこれらの部位を含む神経変性を病因とするパーキンソン病、多系統萎縮などの症状に対しても、何らかの効果がもたらされる可能性がある。

そこで、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(MSA)の患者 15 名の協力を得て、携帯型前庭ノイズ刺激装置により前庭電気ノイズ刺激を行った時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の体動の連続計測を行った。通電強度は確率共振により起立時の心拍応答が最大となった強度である各患者の感覚閾値の約 60%としたので、通電による痛みによる影響を考慮する必要はなく、刺激とコントロールが完全にブラインドで実施できるため、プラセボ効果の影響もない。結果の評価には Detrended fluctuation analysis (DFA)法を用いた。この手法は、スケール（サンプリング点数）ご

とに非定常性を取り除いた上で変動の大きさを評価し、そのスケール依存性から時系列の持続性・反持続性といった特性を評価するものである（11)。

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 10a)。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反映するとされていることから、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、DFA 値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 10b)。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。

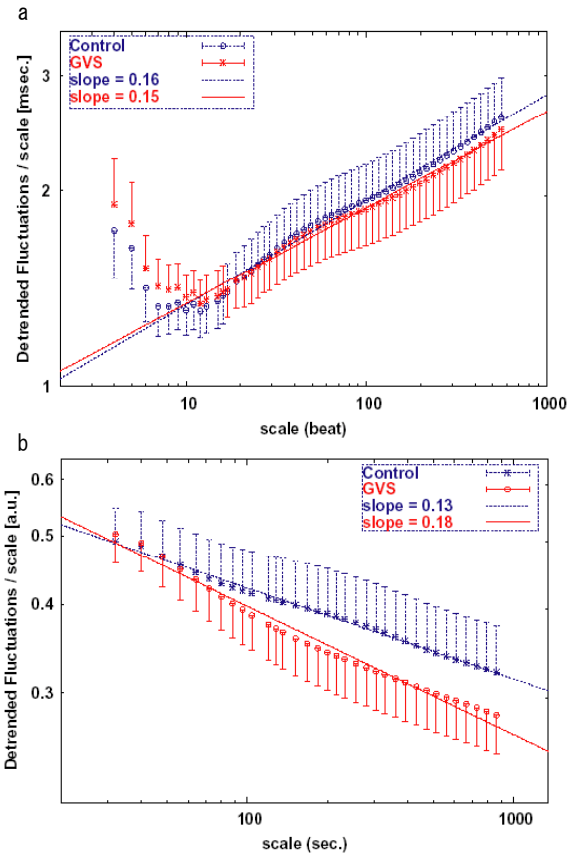

図 10
MSA、パーキンソン病患者の心拍数(a)および体動(b)の Detrended fluctuation analysis
赤：前庭電気刺激、青：コントロール。エラーバーは標準誤差。

3．今後の展望

3-1. 前庭電気ノイズ刺激の脳内経路の解明

前庭電気ノイズ刺激による効果は示されたものの、その脳内機序は十分に明らかになったとはいえない。今後、さらなる生理学的検討が必要である。

3-2. 実用化へむけて

本研究の結果のひとつである視覚ノイズ印加による知覚－行為連関の向上については、視力補助装置としての応用可能性が考えられる。前庭電気ノイズ刺激について

は、開発済みである携帯型刺激装置の電極部に改良を加えて患者の負担を軽減、本格的な臨床応用に供すべく、装置の改良を検討中である。

引用文献

1. Russell, D.F. et al. Nature 402: 291-294, 2000
2. Wiesenfeld, K. & Moss, F. Nature 373: 33-36, 1995.
3. Gammaitoni, L. et al. Rev. Mod. Phys. 70: 223-287, 1998.
4. Douglass, J.K. et al. Nature 365: 337-340, 1993.
5. Levin, J.E. & Miller, J.P. Nature 380: 165-168, 1996.
6. Collins, J.J. et al. J. Neurophysiol. 76: 642-645, 1996.
7. Hidaka I, et al. Phys Rev Lett. 2000; 85 :3740-3743.
8. Hidaka, I.,et al. Journal of Neurophysiology 86: 559-564, 2001.
9. Stevens, S.S. In: Psychophysics – Introduction to its perceptual, neural, and social prospects. John Wiley & Sons, 1975
10. Bannister, R.In: Autonomic Failure−A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, 2nd Ed. Oxford Medical Publications, 1988
11. Struzik, Z. R., et al.　Physical Review E, 2004, 70: 050901(R)-1-4.

発表リスト

論文

1. 郭 伸, 山本義春. 確率共振による神経疾患の新しい治療戦略. 治療. 86: 140-141, 2004.
2. 大橋恭子, 山本義春. 身体活動長期時系列の解析と精神障害・心身症. (社)計測自動制御学会, 第 18 回生体・生理工学シンポジウム論文集. pp265-268, 2003.
3. 清野 健, 大橋恭子, 青柳直子, 山本義春. 長期心拍変動の解剖. (社)計測自動制御学会, 第 18 回生体・生理工学シンポジウム論文集. pp159-162, 2003.
4. 清野 健, 大橋恭子, 青柳直子, 山本義春. 統計物理的にみた心拍変動. 循環制御. 24: 207-214, 2003.
5. 山本義春, 相馬りか, 日高一郎, 磯尾紀子, 郭 伸. 心拍(血圧)変動が中枢性血圧調節に与える影響. 自律神経. 39: 176-183, 2002.

6. 相馬りか, 山本義春. ヒトの脳の確率共振 --仮説「確率的前庭電流刺激は有効か?」. 脳の科学. 24: 591-594, 2002.
7. 山本義春. ノイズでヒトの機能を高める -ヒトの中の確率共振-. パリティ. 16(11): 49-53, 2001.
8. 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.
9. 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.
10. Amaral, L. A. N., D. J. B. Soares, L. R. daSilva, L. S. Lucena, M. Saito, H. Kumano, N. Aoyagi, and Y. Yamamoto. Power-law temporal auto-correlations in day-long records of human physical activity and their alterations with disease. Europhysics Letters 68: 448-454, 2004.
11. Ohashi, K., G. Bleijenberg, S. Van der Warf, J. Prins, L. A. N. Amaral, B. H. Natelson, and Y. Yamamoto. Decreased fractal correlation in diural physical activity in chronic fatigue syndrome. Methods of Information in Medicine 43: 26-29, 2004.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Aoyagi, N., K. Ohashi, and Y. Yamamoto. Frequency characteristics of long-term heart rate variability during constant routine protocol. American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology 285: R171-R176, 2003.

16. 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.
17. 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.
18. Yamamoto, Y., I. Hidaka, N. Iso-o, A. Komai, R. Soma, and S. Kwak. Noise-induced compensation for postural hypotension in primary autonomic failure. Brain Research 945: 71-78, 2002.

口頭発表

[招待講演]

1. 山本義春, 相馬りか. ヒト脳幹へのノイズ入力による起立性循環調節能の向上. 第13回日本病態生理学会細見記念シンポジウム「循環の神経性調節 Updates」, 千葉, 2003年1月.
2. 山本義春. ゆらぎの効用, 確率共振. 第17回ゆらぎ現象研究会基調講演, 仙台, 2002年11月.
3. Yamamoto, Y. Noise-induced sensitization of human brain. Symposium ``Fluctuations, noise and variability in neural systems--their functional roles'' at the Joint Meeting of the 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society and the 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry. Osaka, Japan (September, 2004).
4. Yamamoto, Y. Use of externally added noise in sensitising baroreflex function in health and disease. A Satellite Symposium of the 14th European Meeting on Hypertension. Angers, France (June, 2004).
5. Yamamoto, Y. Noise induced sensitization of human brain. Unsolved Problems of Noise and Fluctuations in Physics, Biology and High Technology. Bethesda, U.S.A. (September, 2002).
6. Yamamoto, Y. Noise induced sensitization of human brain. Minisymposium ``Functional stochastic resonance in humans and animals (Organizer: Y. Yamamoto).'' at the first SIAM Conference on Life Sciences. Boston, U.S.A. (March, 2002).
7. Yamamoto, Y. Noise-induced sensitization of human brain. Horizons in Complex

Systems. Messina, Italy (December, 2001).

出版物

[Book chapters]

1. 相馬りか, 山本義春. 生体におけるゆらぎの効用－確率共振の観点から－. ゆらぎの科学と技術－フラクチュオマティクス入門－. 山本光璋, 鷹野致和編. 東北大学出版会, 仙台, 2004, pp199-212.
2. Yamamoto, Y., R. Soma, I. Hidaka, D. Nozaki, N. Iso-o, and S. Kwak. Noise-induced sensitization of human brain: Toward the neurological application of stochastic resonance. In: Unsolved Problems of Noise and Fluctuations, Bezrukov, S. M., editor. American Institute of Physics, pp. 234-241, 2003.

[Refereed Conference Proceedings]

1. Kitajo, K., K. Yamanaka, D. Nozaki, L. M. Ward, and Y. Yamamoto. Behavioral stochastic resonance is associated with large-scale synchronization of human brain activity. Proceedings of SPIE 5467: 359-369, 2004.
2. Struzik, Z. R., J. Hayano, S. Sakata, S. Kwak, and Y. Yamamoto. Evidence for the origins and breakdown of 1/f noise in heart rate. Proceedings of SPIE 5467: 283-289, 2004.
3. Safonov, L. A., and Y. Yamamoto. Super-sensitive stochastic resonance in a small-dimensional excitable network. Proceedings of SPIE 5467: 131-138, 2004.
4. Kitajo, K., D. Nozaki, L. M. Ward, and Y. Yamamoto. Behavioral stochastic resonance in the human brain. Proceedings of SPIE 5110: 252-261, 2003.
5. Soma, R., S. Kwak, and Y. Yamamoto. Functional stochastic resonance in human baroreflex induced by -type noisy galvanic vestibular stimulation. Proceedings of SPIE 5110: 69-76, 2003.