

## sniffingによる脳磁図応答

### Neuromagnetic Responses to Sniffing Odor in Human Subjects

浜田 隆史    山口 雅彦    今井 一博    渡壁 卓也  
T. HAMADA    M. YAMAGUCHI    K. IMAI    T. WATAKABE

We measured MEG (magnetoencephalogram) while a subject sniffed air or odor of either lemon, lavender or soy sauce in 10 minutes. First, signals were averaged with respect to the onset of sniffing. Secondly, the data was passed through band-pass filters, rectified and averaged, with some modifications of the TSE method (Salmelin & Hari, 1994). Both analyses yielded odor-specific responses in the right frontal part of cortex.

#### §1 はじめに

嗅覚は人間生活の中で独特の役割を果たしている。この嗅覚は2つの方法でスタートする。1つは通常の呼吸の吸気相において、ニオイ知覚への意図なしにニオイが吸い込まれるというものである。もう1つは、意図的に、鼻をクンクンと鳴らせてニオイを急速に鼻に吸い込むという sniffing 行動である。この sniffing において、吸気の持続時間は約 0.4 sec、流速は個人差が大きい約 40 liter/min で、これは通常の呼吸における吸気の流速（約 20 liter/min）よりも速い<sup>1)</sup>。実験的に流速を変えたときのニオイ知覚を心理物理的に調べると、少なくとも幾種類かのニオイに対して<sup>2)</sup>、sniffing の流速でのニオイ知覚の threshold と magnitude が、より遅い流速におけるよりも優れている<sup>3-5)</sup>。Laing<sup>5)</sup> は、自然な sniffing 時の流速がそのヒトにとってニオイをもっとも検知しやすい最適値に設定されているのだらうと考察した。ところが従来の嗅覚誘発脳波 (EEG) や嗅覚誘発脳磁波 (MEG)<sup>6-8)</sup> の研究において、匂い刺激ガスは被験者の鼻腔内にパルス状に吹き付けられるが、ガスの流速（約 8 liter/min）は sniffing におけるよりもかなり遅い。また、このような刺激方法では、ニオイ知覚への意図（“構え” set）を伴わない。sniffing 時の脳活動を計測した研究としては fMRI による

もの<sup>9)</sup>があるが、fMRI は時間分解能が数秒に限られる。

ところで、昆虫からヒトにいたる多くの動物で、ニオイ刺激により嗅覚中枢の local field potential が振動を示すことが 1950 年頃から知られている<sup>10)</sup>。ラット<sup>11,12)</sup> やウサギ<sup>13)</sup> などの高等動物では、sniffing に同期して olfactory bulb や piriform cortex が gamma frequency range (30 ~ 60 Hz) で振動する。この振動現象は、昆虫での行動実験<sup>14)</sup> や、視覚系での同様の振動に対する議論<sup>15)</sup> とのアナロジーから、ニオイ知覚への寄与が示唆されている。もし振動現象とニオイ知覚が関連しているならば、ニオイの sniffing により振動が現われると期待できる。このような速い現象は fMRI では計測できない。そこでわれわれは、ニオイ知覚に密接に関連した神経プロセスを時間分解能良く調べるために、sniffing 時の脳磁図活動を計測し、さらに振動現象を見出すための解析を行った。

#### §2 方法

##### 2.1 データ収集

正常な 2 人の被験者 (KI, TW) を用いた。被験者は楽な姿勢で座り、MEG のヘルメットをかぶる。前頭部をヘルメットに軽く押し付けるとともに、sniffing にもなう頭の動きを防ぐ目的で、ヘルメットと後頭

部の隙間にパッド (visco-elastic form) を入れた。被験者は、ニオイ cell とつながる nose piece を両鼻に挿入し、口をマスクで覆う (図 1, 写真 1)。吸気相のうち被験者が自発的に決める約 1/3 において、被験者は鼻から、通常の呼吸の吸気よりも速やかに吸気 (sniffing) する。sniffing の持続は、Laing<sup>1)</sup> を参考に約 500ms にな

るよう被験者に指示した。被験者は sniffing の数秒後に右手でボタンを押す。sniffing 以外の吸気相では被験者は、水中でのバブリングで加湿した後にマスク内に定常的に流入する空気を口からゆっくりと吸う。呼気はつねに口からマスク内に行き、ポンプで室外に排出する。ニオイを sniffing する場合は、レモン、ラベンダーあるいは醤油の溶液を浸した脱脂綿を cell 内に入れる。sniffing すると one-way valve と lip valve が開き、室内の空気が cell に流入するとともにニオイガスが鼻に吸い込まれる。lip valve が開いた瞬間を光ファイバセンサーで検出する。one-way valve は、sniffing 以外の時にニオイガスが鼻腔内に拡散するのを防ぐためである。空気を sniffing させる場合には、専用の cell および nose piece を用いる。実験はまず空気、ついでニオイの順で行った。脳磁図データは 0.03~100Hz でフィルタリングの後 400Hz でサンプリングし、MO ディスクに記録した。

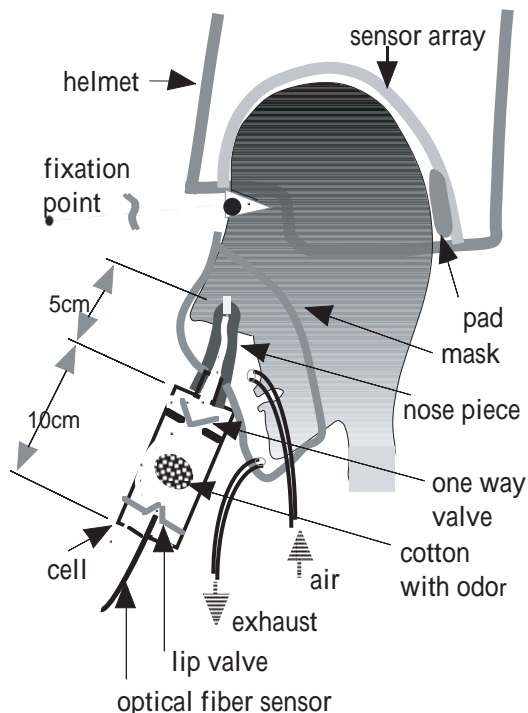


図 1 sniffingによるニオイ刺激装置



写真 1 sniffing装置

### 2.2 データ処理

2 種類の処理を行った。1 つは原波形を lip valve の onset に同期させて加算平均するというものである。もう1つのデータ処理は、振動にマッチした周波数のバンドパスフィルター出力を、lip valve の onset を trigger にして加算平均するというものである。ただし、振動の位相が trigger に対して nlocked だと考えられるので、フィルター出力をそのまま加算平均しても S/N 比の向上は望めない。そこでまず、フィルター出力を整流した後に加算平均するという TSE 法 (図 2 a)<sup>6)</sup> を適用したが、S/N は不十分であった。そこで、インパルス状ノイズは広いスペクトラムを持つという性質を考慮し、周波数領域で側抑制を加える方法を考えた (図 2 b)。ただし、trigger を基準に -500~0ms での、側抑制後の平均出力が 0 になるよう、抑制フィルターのゲインを調整した。当手法により、従来の TSE よりも S/N の良い結果がえられた。neuromag 社製ソフト "Graph" でデータ処理プログラムを作成した。フィルターは size=128 の FIR-fft バンドパスフィルターで、通過周波数範囲は 6Hz、中心周波数として表 1 横列のパラメータ組を用いた。また、最適な中心周波数をサーチするために、表の縦方向のように周波数範囲を変えた。

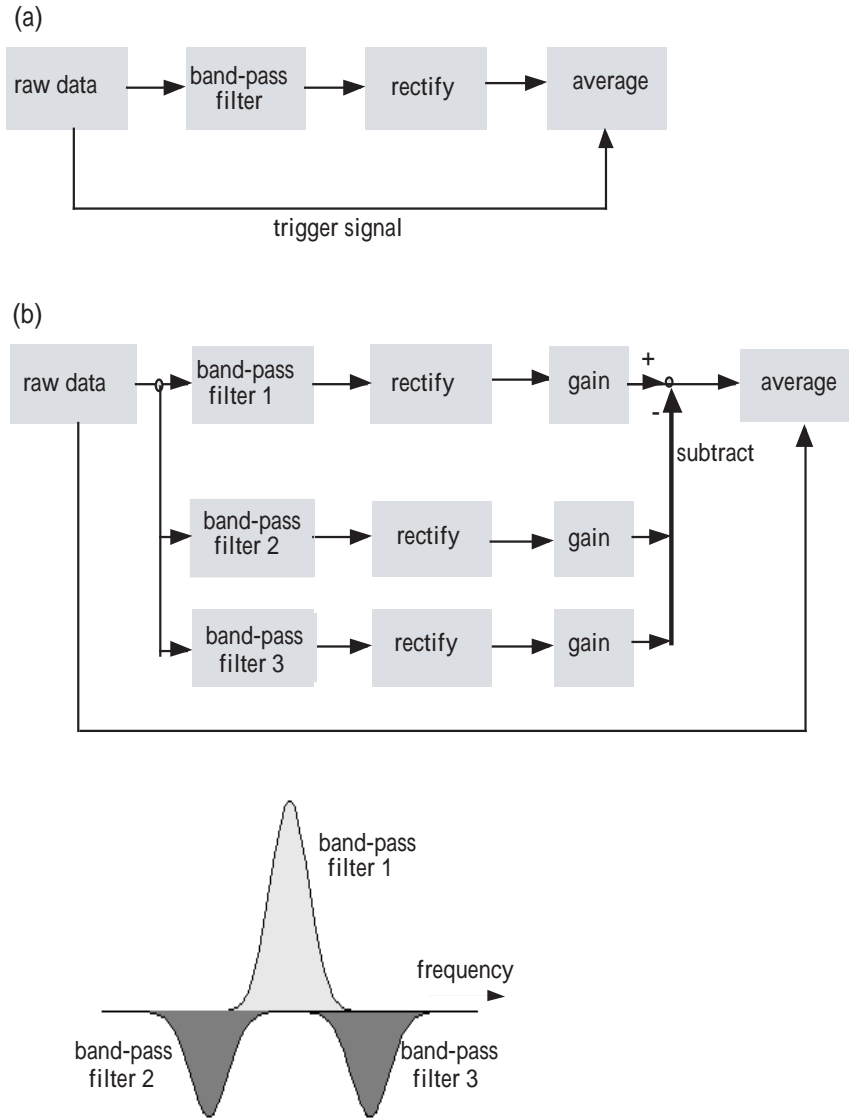


図2 弱い振動現象を加算平均により抽出する方法。  
 (a)TSEの原法。raw dataにバンドパスフィルターをかけた後、整流しトリガ信号に基づいて加算平均する。  
 (b)周波数領域での側抑制を用いたTSEの修正法。raw dataを、帯域が隣り合せの3つのバンドパスフィルターに通し、整流・引き算の後、加算平均する。フィルター2および3のゲインは同じ；トリガ前500ms間での平均出力が0になるように、フィルター1, 2, 3のゲインを調節する。

表1 バンドパスフィルターの中心周波数(Hz)。

	filter-1	filter-2	filter-3
set 1	31-37	25-31	37-43
set 2	37-43	31-37	43-49
set 3	43-49	37-43	49-55
set 4	49-55	43-49	55-61
set 5	55-61	49-55	61-67

§3 結果

図3aは、被験者KIが、空気、レモン、ラベンダーあるいは醤油を sniffingした時の脳磁図の加算平均波形を重ね合せたもので、lip valveの onsetに同期した振

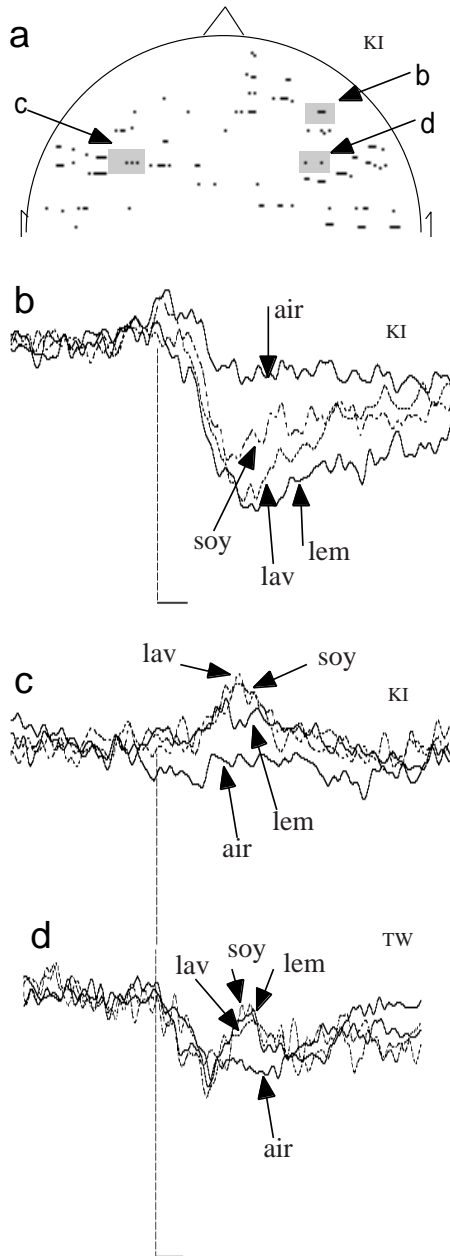


図3 (a): 前頭部チャンネルにおける加算平均波形，縦棒は lip valve の onset の時刻  $t=0$  を示す。 $t = -2500 \sim +1000\text{ms}$  を表示。  
 (b)~(d): (a)のなかでハッチングにより示した1チャンネルにおける波形の拡大図。  
 縦棒は lip valve の onset の時刻  $t=0$  および  $100\text{fT/cm}$ ，横棒は  $100\text{ms}$  を示す。 $t = -500 \sim +1000\text{ms}$  を表示。  
 lem: レモン, lav: ラベンダー, soy: 醤油。  
 (a~c): 被験者KI. (d): 被験者TW.

れが見られる。図3bは、右前頭部における波形を拡大したもので、ニオイの種類によらずに、ニオイに対する反応が空気反応とは異なったピークを示していることが分かる。図3cは左前頭部のチャンネルにおける波形を拡大したもので、右前頭部の反応より弱いと同様にニオイ固有の反応が見られる。もう一人の被験者TWでも、sniffingに同期した振れ、右前頭部におけるニオイ固有の反応(図3d)が被験者KI

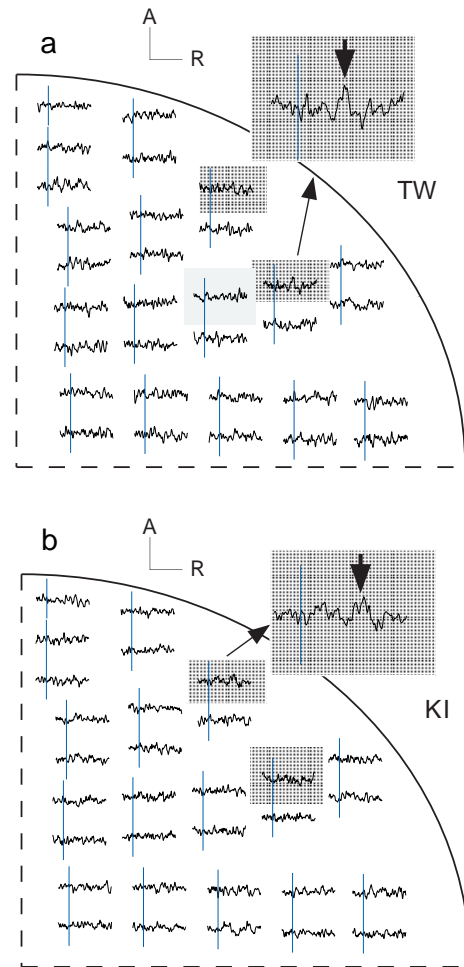


図4 修正TSE法による解析結果。右前頭部のみを示す。縦棒は lip valve の onset の時刻  $t=0, t=-500 \sim +2000\text{ms}$  を表示。  
 (a)は被験者 TW, レモン, 表1の set3のフィルター群を使用。  
 (b)は被験者 KI。醤油, set4のフィルター群を使用。二人の被験者とも、細かいハッチングをほどこした2チャンネルのどちらかでTSEのピークが見られた。被験者TWで evoked response (図3dで表示したもの)が見られたのは、より内側部の荒いハッチングをしたチャンネルである。一方、被験者KIで evoked response (図3bで表示したもの)が見られたのは、2つの細かいハッチングのうちの左上のチャンネルである。

と同様に見られが、左半球での反応は見いだせなかった。ニオイ固有反応のピークの潜時は図より 300 ~ 400msである。

図4aは、被験者 TW がレモンを sniffingしたデータを、フィルターの通過周波数範囲を表1 set3に設定して処理した結果である。右前頭部上のセンサーが lip valve の onset から約 1200ms 後を中心に約 650ms の持続でピークを示している。図4bは、被験者 KI が醤油を sniffingしたデータを表1 set4のフィルターで処理した結果である。やはり右前頭部に、潜時 940ms を中心に持続 560ms のピークが見られる。約 1ヵ月間に 2人の被験者で合計 26回ニオイを sniffingする実験を行ったうち、計 21回で右前頭部にピークが現われた。被験者およびニオイの種類によらず、ピーク中心の潜時は平均して  $1032 \pm 255$ ms, 持続の平均は  $466 \pm 150$ ms, 中心周波数は  $49 \pm 5$ Hz であった。空気の sniffing では再現性のあるピークは見られなかった。

#### § 4 議論

sniffing 時に脳磁場を計測する場合には、頭の動きによる artifact を、神経活動に由来する反応から区別することが切実な課題である。今回の実験ではヘルメットと後頭部の間にパッドを入れ、被験者に出来るだけ頭を動かさないように指示した。また、わざと sniffing に同期して頭を動かすように指示した時には大きな artifact が現われるが、通常の脳磁図とはピークの分布や極性が異なることを確かめた。そこで、通常の sniffing 時の脳磁図上の振れは少なくとも大きな頭の動きに由来する artifact ではないと推定される。それにもかかわらず、微小な頭の動きがなお artifact を生じさせているかも知れない。しかし、そのような artifact はたとえ存在したとしても、ニオイ反応と空気反応に同様に現われるはずである。そこでニオイ応答波形と空気応答波形を比較した。その結果、ニオイ固有の反応が見い出され、それは右半球優位であった(図3)。

sniffing のデータにバンドパスフィルターをかけてから加算平均するという解析手法では、ニオイ反応の部位は同じあるいは少し前の位置に見い出され、ピークの潜時は 500ms 以上後ろにズレていた(図4)。振動の周波数は約 50Hz であった。これは、ウサギや

ラットなどで嗅覚刺激による振動がガンマ周波数レンジ(30 ~ 60Hz)であったという知見に一致する。今回、空気の sniffing で明確な反応が得られなかったのは、反応部位が深いため MEG では検出できなかったのかも知れない。将来の課題として、より S/N 比を上げることが必要である。PET<sup>17)</sup>や fMRI<sup>18)</sup>の結果と一致して、いずれの解析手法によってもニオイ固有の反応が右半球優位にえられたことは興味深い。

#### § まとめ

2名の被験者で、空気、レモン、ラベンダー、あるいは醤油のニオイを sniffingした時の脳磁図(MEG)を計測し、データを2つの方法で解析した。第1に、0.03 ~ 100Hz の広帯域でフィルタリングした後の信号を加算平均した。sniffing に同期した低周波の振れにもかかわらず、ニオイ固有(ニオイでは出るが空気ではでない)のピークが右前頭部優位に見られた。第2に、「sniffing によって過渡的な振動活動が嗅覚中枢で生じるのではないか」との仮説を検討するため、データを Salmelin & Hari (1994) の TSE(Temporal Spectral Evolution) を修正した手法で解析した。空気を sniffing した時には、再現性の良い結果を見い出せなかった。ニオイの sniffing 時には、50Hz 近辺の振動が sniffing 開始信号から 1000ms 前後を中心に約 500ms の持続で、やはり右前頭部に見られた。

#### § 5 謝辞

嗅覚実験についてお教えいただいた、外池光雄総括主任研究官に感謝いたします。

#### § 6 参考文献

- 1) D. Laing, Characterization of human behaviour during odour perception, *Perception* 11, pp. 221-230, 1982.
- 2) M.M.Mosell, P.F.Kent, P.W.Scherer, D.E.Hornung and S.J.Murphy, Nasal air flow, in *Smell and taste in health and disease*, ed Getchell TV et al., Raven Press, pp. 481-492, New York, 1991.
- 3) J. Le Magnen J, Etude des facteurs dynamiques de l'excitation olfactive, *L'annee psychologique* 1945-46, pp. 77-89, 1945-46.

- 4) T. Rehn, Perceived odor intensity as a function of air flow through the nose, *Sensory Process* 2, pp. 198-205, 1978.
- 5) D. Laing, Natural sniffing gives optimum odour perception for humans, *Perception* 12, pp. 99-117, 1983.
- 6) D. Kobal and T. Hummel, Olfactory evoked potentials in humans, In: T.V.Getchell et al. (editors). *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York, pp.255-275.
- 7) B. Kettenmann, C. Hummel, H. Stefan and G. Kobal, Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging, *Chemical Senses* 22, pp. 493-502, 1997.
- 8) Tonoike M., Maeda A., Kawai H. and Kaetsu I. (1996) Measurement of olfactory event-related fields evoked by odorant pulses synchronized with respiration. In: Hashimoto I., Okada Y.C. and Ogawa S. (editors). *Visualization of Information Processing in the Human Brain*. Elsevier: Amsterdam, pp.143-150.
- 9) N.Sobel, V. Prabhakaran, J.E.Desmond, G.H.Glover, R.L.Goode, E.V.Sullivan and J.D.E.Gabrieli, Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex, *Nature* 392, pp.282-286, 1998.
- 10) Ketchum KL, Haberly LB. Fast oscillations and dispersive propagation in olfactory cortex and other cortical areas: a functional hypothesis. In: Davis JL, Eichenbaum H (editors) . *Olfaction*. Cambridge: MIT Press, 1991. pp. 69-100.
- 11) D. E. Woolley and P. S. Timiras. Prepyriform electrical activity in the rat during high altitude exposure, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 18, 680-690, 1965.
- 12) N. Ravel et al., Evidence for differential processing of information among olfactory areas as revealed by study of oscillatory activities, *Europea Symposium on Olfaction and Cognition*, Lyon, 1999.
- 13) W. J. Freeman and W. Schneider, Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors, *Psychophysiology*, 19-1, 44-56, 1982.
- 14) G. Laurent, Dynamic representation of odors by oscillating and evolving neural assemblies, *Trends in Neurosci.*, 19, 489-496, 1996.
- 15) W. Singer and C. M. Gray, Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis, *Ann. Rev. Neurosci.*, 18, 555-586, 1995.
- 16) R. Salmelin and R. Hari, Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement, *Neuroscience* 60, pp. 537-550, 1994.
- 17) A.J.Zatorre, M.Jones-Gotman, A.C.Evans and E.Meyer, Functional localization and lateralization of human olfactory cortex, *Nature* 360, pp.339-340, 1992.

(2000.1.31 受付)

## 著者紹介



浜田 隆史

Takashi HAMADA

大阪ライフエレクトロニクス研究センター MEG視覚化ラボ

E-mail:hamada@etl.go.jp

視覚の神経生理学, モデル研究, 嗅覚のMEG研究に従事



山口 雅彦

Masahiko YAMAGUCHI

大阪ライフエレクトロニクス研究センター MEG視覚化ラボ

E-mail:myamagut@etl.go.jp

味覚・嗅覚, 超音波聴覚などのMEG計測の研究に従事



今井 一博

Kazuhiro IMAI

近畿大学理工学部原子炉工学科 (現在 ㈱芝田化工設計)



渡壁 卓也

Takuya WATAKABE

近畿大学理工学部原子炉工学科 (現在 ㈱マキタ)