

高体温時の認知機能低下の機能的磁気共鳴画像法による 空間的神経ネットワーク評価

奈良女子大学 芝崎 学
(共同研究者) 同志社大学 佐伯 崇
同 若原 卓
同 北條 達也
奈良女子大学 中田 大貴

Neural Network During Cognitive Task in the Heat Stressed Individuals

by

Manabu Shibasaki, Hiroki Nakata
Nara Women's University
Takashi Saeki, Taku Wakahara, Tatsuya Hojo
Doshisha University

ABSTRACT

Hyperthermia-induced central fatigue impairs exercise performance and cognitive function. We evaluated the effect of hyperthermia on cognitive function using fractional magnetic resonance imaging (fMRI). Eighteen healthy individuals performed two visual cognitive tasks (Go/No-go task and Flanker task in a random order) before (i.e. normothermia) and during heat stress. External canal temperature during heat stress was increased by 1.1°C from the normothermic condition. Reaction time of each task was shortened during heat stress, but the error rate was not changed. We observed broad activated brain regions, including the dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortices, and motor-related areas such as supplementary motor area and premotor area during heat stress rather than during normothermia. These results suggest that heat stress

increases the load of neural activity during performing cognitive tasks, relative to the normothermia.

要 旨

暑熱環境下運動時には高体温による中枢性疲労によって運動パフォーマンスが低下する。同様に認知機能が低下することが報告されている。本研究では機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、暑熱負荷中の認知機能テスト時の空間的神経ネットワークを評価した。18名の健康な若年者が参加し、暑熱負荷前および外耳道温が1.1℃上昇した後に、2種類の認知機能テスト (Go/No-go課題およびFlanker課題) をMRI室内で実施し、反応時間および神経活動領域を測定した。反応時間はいずれの課題においても暑熱負荷によって短縮したがエラー率に暑熱による影響はほとんど認められなかった。脳活動部位は、両課題とも暑熱負荷によって補足運動野および運動前野等の運動関連領域、背外側前頭前野が活発化し、Flanker課題では視覚刺激の認知処理に関与する視覚野と側頭連合野の活動が高まった。これらの結果は同じ課題を遂行する場合であっても、暑熱負荷によって脳活動への負担が高まったことを示唆するものである。

緒 言

暑熱環境下における身体活動時は、体温が過度に上昇しやすく、スポーツパフォーマンスが低下することが知られている。パフォーマンスの低下には心肺機能の制限だけでなく、中枢性疲労による筋力発揮が低下することも影響することが報告されている^{1,2)}。後者の高体温による中枢性疲労は運動野からのドライブが低下することを意味しているが、おそらく中枢性疲労は高次機能全般の活動にも影響していることが考えられる。

ヒトの高次脳機能を評価する方法は、いくつかの計測方法があり、それぞれに特徴がある。脳に刺激が入力されると、脳の神経活動が活発化する (一次信号)。それに伴い、エネルギーを産生するために糖代謝や酸素代謝といった代謝活動が起こる (二次信号)。代謝活動により産生された糖や酸素は血液を介して脳へと運搬され、局所脳血流が増大する (三次信号)。この一連の流れを Neurovascular coupling というが³⁾、非侵襲的に脳機能を評価する方法は、一次信号である神経活動電位の変化をとらえるものと、三次信号である血流の変化をとらえるものの2種類に大別される。前者の代表的な測定装置は脳波計や脳磁場計測器であり、後者の代表的なものは機能的磁気共鳴画像装置 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) である。

近年、我々は脳波事象関連電位を用いて、高体温による中枢性疲労は筋力発揮だけでなく、集中力や判断力といった認知機能にも影響することを明らかにした^{4,6)}。脳波は脳の一次信号である神経活動をとらえているため、ミリ秒単位の時間的分解能に優れているという特徴があるが、ヒトの研究では表面電極を用いるため、脳脊髄液で信号が拡張し、頭蓋骨などで減衰することから、脳の電気活動の発生源を正確に推定することは困難である³⁾。

そこで本研究では、ミリメートル単位の空間分解能に優れたfMRIを用いて空間的脳機能評価を行うことを目的とした。fMRIは神経活動による血流量の変化、および酸素代謝の変化を用いて脳活動を検出する方法である。一般的に、ブロックデザインやイベントデザインといった手法で負荷を与え、脳活動を評価するが、本研究では暑熱負

荷を与えるために時間的な制約があるためブロックデザインを用いた。課題ブロックの脳活動をベースラインと比較することで、課題遂行時の脳の活動領域を検出した。

1. 研究方法

18名の若年被験者が実験に参加した。被験者の年齢、体重、身長は 22 ± 1 歳、 60 ± 13 kg、 167 ± 8 cmであった。神経生理学的あるいは精神的既往歴があるものはいなかった。実験開始前に、被験者に実験のプロトコールと危険性について説明し、その後インフォームドコンセントを得た。本研究は奈良女子大学および同志社大学倫理委員会によって承認されている。

1. 1 実験手順

暑熱負荷には水循環服を用い、被験者はMRI室内でも水循環服を着用して体温制御下で本実験を遂行した。実験当日、被験者は実験室に到着する2時間前までには軽食を摂取するように指示された。実験前に実験概要を説明した後、認知課題であるGo/No-go課題とFlanker課題の説明を受け、いずれも数回の練習を実施した。また、眼鏡またはコンタクトレンズを使用している被験者に対しては、MRI用眼鏡（Kiyohara社製）の度数を調節し、装着した。被験者は金属類がない下着の上にTシャツ、ショートパンツおよびソックスを着用した上に水循環服（Med-Eng社製）を着用した。水循環スーツは頭、顔、手首より遠位、足首より遠位を除く全身を覆い、平常体温状態を維持するために、 33°C の水をスーツに循環させた。被験者はMRI室に入室する前に、MRI入室前チェックリストを記入し、MRI室内の禁忌事項の最終確認を行った後、MRI室内に移動した。仰臥位で安静にし、頭部の位置決めを行い（約3分間）、解剖画像を撮影した。その後、Go/No-go課題、Flanker課題をそれぞれ6分間行った。両

課題の順序はランダムに実施した。その後、速やかにMRI室前室に移動し、リクライニングチェアに座った。外耳道温測定用の温度センサー（ニプロ社製CEサーモ）を装着し、皮膚温を測定するために6箇所（胸、腹部、背中上部、腰、大腿、下腿）にT型熱電対を貼付した。左手首に簡易血圧計（タニタ社製BP-210）を装着した。水循環服と密着するよう伸縮性ネットやベルトを装着し、短時間で体温を上昇させるため、熱を逃がさないように上下のウインドブレーカーを被験者に着せ、上から毛布をかけた。外耳道温、皮膚温、心拍数および血圧の安静データを測定した後、水循環スーツ内に 50°C の温水を循環させた。体温測定ができないMRI室内で体温が過剰に上昇しないように、外耳道温が暑熱負荷前の値より $\sim 0.9^{\circ}\text{C}$ 上昇した時点で、体温が定常状態になるように水温と水流量を調節した。体温レベルが安定していることを確認した後、外耳道温、皮膚温、および簡易血圧計を外し、被験者は補助者とともにMRI室内に移動した。仰臥位で安静にし、頭部の位置決めを行い（約3分間）、Go/No-go課題、Flanker課題をそれぞれ6分間行った。認知課題終了後、速やかにMRI室前室に移動し、リクライニングチェアに座った後、すぐに外耳道温測定用の温度センサーおよび簡易血圧計を装着した。外耳道温、心拍数および血圧を測定した後、水循環服に 25°C の水を循環し、身体を冷却した。

1. 2 認知課題

本実験では視覚刺激によるGo/No-go課題およびFlanker課題を実施した。両課題の順序はランダムにし、実験を通して、Go/No-go課題を先に行った被験者の人数とFlanker課題を先に行った被験者の人数が同数になるよう設定した。本研究では、安静30秒、課題30秒を6回繰り返すブロックデザインを用いた。それぞれの画像表示は100msで、3秒に1回、刺激画像が表示さ

れ、それ以外は安静時と同じく黒い画面表示とした。Go/No-go 課題では画面に青丸が呈示された場合、できる限り速く右手第 II 指でボタン押しを行い (Go 試行)、赤丸が呈示された場合はボタン押しを行わないよう (No-go 試行) 被験者に教示した。Flanker 課題では、画面に 5 つの矢印を呈示し、標的刺激となる中央の矢印が指す方向とは反対のボタンを押すよう被験者に教示した (不適合条件: incompatible)。Flanker 課題では、刺激は中央に呈示される矢印と両側に呈示される矢印の指す方向の関係性から一致刺激 (congruent)、不一致刺激 (incongruent) に分類される。加えて左右があるので、課題は左の一致課題 (Lcong)、不一致課題 (Lincong)、右の一致課題 (Rcong)、不一致課題 (Rincong) の 4 種類をランダムに呈示し、課題を実施した。ボタン押しは、左右の第 II 指で行うよう指示した。

1. 3 MRI 記録

核磁気共鳴画像は同志社大学にある MRI (HITACHI 社製 EchelonVega, 1.5 T) を使用した。前述のように暑熱負荷前後にそれぞれ撮影を行った。

EPI (Echo Planar Imaging) 画像は以下のパラメーターを用い、取得した。

(TR: 3000 ms; TE: 50ms; FOV: 25.6 cm × 25.6 cm; flip angle: 90°; slice thickness: 5 mm; 25 slice)

解剖画像のパラメーターは以下の通りである。

(TR: 3000 ms; TE: 50ms; FOV: 25.6 cm × 25.6 cm; flip angle: 90°; slice thickness: 1mm; no gap; 200slice)

被験者は頭部が動かないよう固定した状態で、fMRI のガントリーに頭部から仰臥位の姿勢で入った。実験中は動かないよう教示した。

外耳道温は安静時の MRI 撮影後、暑熱負荷前にプローブ (ニプロ社製 CE サーモ 耳温プローブ) を装着し、暑熱負荷時に連続測定した。皮膚温は安静時の MRI 撮影後、暑熱負荷前に T 型熱

電対を被験者に前述の 6 箇所貼り付け、暑熱負荷時に測定を行った。T 型熱電対を体表面積比率で接続し、アナログ出力付温度計測器 (ANRITSU 社製 TM-6143) に平均皮膚温として入力した。体温データはいずれもデータロガー (BIOPAC 社製, MP150) を介してパーソナルコンピューター (富士通社製 LIFEBOOK A573/G) に取り込み、演算処理 (サンプリング周波数 20Hz, 20 秒平均) を行った。心拍数および血圧は自動血圧測定装置 (タニタ社製, BP-210) を用いて、左手首で測定した。いずれも暑熱負荷の際、5 分ごとに測定を行い、パーソナルコンピューター (SONY 社製, SVT11119FJS) に記録した。また、測定した収縮期血圧、拡張期血圧から平均動脈圧を算出した。

1. 4 データ収集と分析

最初の 10 枚の fMRI 画像は磁場が不安定なため、解析から除去し、110 枚の解析を行った。fMRI によって得られたデータは二次元断層画像であり、まずその画像をコンピューター上で三次元画像に変換した。解析は MATLAB 言語で動作する spm12 (Statistical Parametric Mapping) を用いた。まず得られた三次元画像に対して配置計算 (切り直し・動き補正 = Realign, Slice timing)、標準化 (Coregister, Normalization)、空間平滑化 (Smoothing) を施した。配置計算の結果、試行中の頭部のずれが 2mm を超えるものはなかった。

統計的分析を 2 つのレベルで行った。1st レベルの解析では general linear model を用いて、被験者ごとに暑熱負荷後の課題から安静の課題を差分し、各条件で特異的に活動が見られた脳部位を算定した。2nd レベルの解析では被験者全体で計算した。グループ解析のため各被験者の脳を MNI 系から Talairach 系の標準脳にあてはめるように変換した。白質で有意な活動が検出された場合、結果から除去した。暑熱負荷後の課題から安静時の課題を差分し、各条件で特異的に活動が見

られた脳部位を算定した。統計の閾値は $p < 0.005$ (uncorrected) とした。

Go/No-go 課題, Flanker 課題において, モニターに画像が表示されてからボタンを押すまでの時間を反応時間とした。反応が 800ms 以上の試行, およびボタンを押せなかった試行を Omission error, 間違えてボタンを押した試行を Commission error として, エラー率を算出した。また, 反応時間が 800ms を超えたものは平均するデータから除去した。

MRI データはすべて平均 \pm 標準偏差で表記した。外耳道温, 心拍数, 平均動脈圧は時間 (pre-Heat, pre-fMRI, post-fMRI) を要因とする繰り返しのある一元配置分散分析を行った。皮膚温および Go/No-go 課題における反応時間とエラー率は時間 (暑熱負荷前: pre, 暑熱負荷後: post) を要因とする繰り返しのある一元配置分散分析を, Flanker 課題における反応時間, エラー率は, 刺激 (Lcong, Lincong, Rcong, Rincong) と時間 (暑熱負荷前: pre, 暑熱負荷後: post) を要因とする繰り返しのある二元配置分散分析を行った。分散分析に際し, Mauchly の球面性を検討し, 球面性が仮定できなかった場合には, Greenhouse-Geisser のイプシロン (ϵ) を用いて, 自由度と有意確率を再計算した。Post-hoc には Student-Newman-Keuls を用いた。Sigma Plot (Ver.12.5) を用い, いずれも有意差水準の判定は 5% 未満とした。

2. 研究結果

暑熱負荷によって皮膚温は上昇し ($34.2 \pm 0.5^\circ\text{C}$ to $39.4 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $P < 0.01$), 外耳道温は安静時よりも $1.14 \pm 0.12^\circ\text{C}$ 上昇し, post-fMRI でも維持された ($1.12 \pm 0.30^\circ\text{C}$, both $P < 0.01$ from the rest)。心拍数および平均血圧は, 暑熱負荷によってそれぞれ増加および低下し ($44 \pm 12\text{bpm}$, $17 \pm 9\text{mmHg}$, both $P < 0.01$), 心拍数は post-fMRI で少し上昇し

た ($55 \pm 16\text{bpm}$, $P < 0.01$) が平均血圧は維持された ($16 \pm 10\text{mmHg}$)。

Go/No-go 課題時では反応時間は暑熱負荷時に短縮したが ($320 \pm 30\text{ms}$ to $297 \pm 26\text{ms}$, $P < 0.01$), エラー率に有意差は認められなかった ($P = 0.459$)。Flanker 課題では反応時間において, 刺激と時間の主効果が認められ, 暑熱負荷時に短縮した (Lcong; $399 \pm 45\text{ms}$ to $376 \pm 45\text{ms}$, Lincong; $449 \pm 58\text{ms}$ to $428 \pm 62\text{ms}$, Rcong; $413 \pm 49\text{ms}$ to $386 \pm 50\text{ms}$, Rincong; $439 \pm 56\text{ms}$ to $416 \pm 62\text{ms}$)。エラー率に関しては暑熱負荷によって全体の平均値は増加したが, Go/No-go 課題, Flanker 課題ともに統計的な有意差は認められなかった。

2. 1 Go/No-go 課題

暑熱負荷前 (図 1 上) では, 左脳半球前頭葉の上前頭回 (Brodmann's area: BA9), 下前頭回 (BA9), 中心前回 (BA6), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA40), 縁上回 (BA40), 中心後回 (BA2, 43), 辺縁系の前帯状回 (BA24), 帯状回 (BA24, 31, 32) で, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6), 下前頭回 (BA9), 中前頭回 (BA6, 9), 内側前頭回 (BA8, 9, 32), 帯状回 (BA32), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA40), 縁上回 (BA40), 角回 (BA39), 辺縁系の帯状回 (BA24), 島皮質 (BA13), および大脳基底核で活動がみられた。

暑熱負荷後 (図 1 下) では, 左脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6), 下前頭回 (BA9, 47), 中前頭回 (BA6, 8, 10), 中心前回 (BA4, 6), 内側前頭回 (BA8), 帯状回 (BA32), 頭頂葉の上頭頂小葉 (BA7), 下頭頂小葉 (BA39, 40), 縁上回 (BA40), 側頭葉の上側頭回 (BA13, 22), 視床, 大脳基底核, および小脳で, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6, 8, 10), 下前頭回 (BA46, 47), 中前頭回 (BA6, 8, 9, 10), 内側前頭回 (BA9), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA39, 40), 縁上回 (BA40), 中心後回 (BA2), 側頭葉の上側頭回 (BA22),

中側頭回 (BA21, 39), 縁上回 (BA40), 辺縁系の前帯状回 (BA32), 視床, 脳基底核, および小脳で活動がみられた。

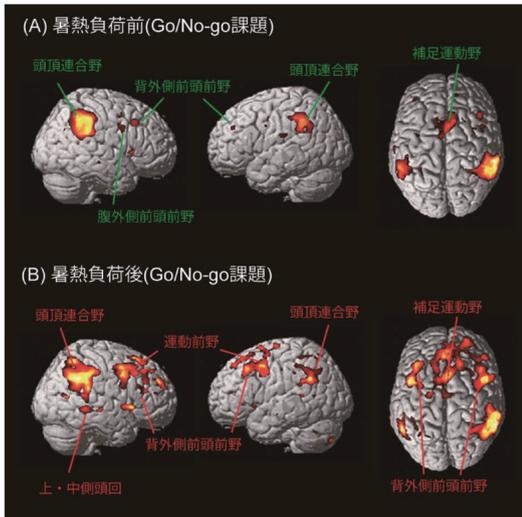


図 1 Group activation map showing activated brain regions during Go/No-go trials in normothermia (A: top panel) and during heat stress (B: bottom panel) .

2. 2 Flanker 課題

暑熱負荷前 (図 2 上) では, 左脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6), 中前頭回 (BA6), 内側前頭回 (BA6, 32), 帯状回 (BA32), 頭頂葉の上頭頂小葉 (BA7), 下頭頂小葉 (BA40), 中心後回 (BA2), 楔前部 (BA7), 小脳で, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6), 下前頭回 (BA44), 中前頭回 (BA6, 9), 内側前頭回 (BA6), 中心前回 (BA9), 帯状回 (BA32), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA40), 中心後回 (BA40), 楔前部 (BA7, 39), 縁上回 (BA40), 辺縁系の帯状回 (BA24), 視床, および小脳で活動がみられた。

暑熱負荷後 (図 2 下) では, 左脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6), 下前頭回 (BA45), 中前頭回 (BA6, 9, 10), 中心前回 (BA44), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA40), 中心後回 (BA2, 3), 楔前部 (BA31), 後頭葉の紡錘状回 (BA19), 側頭葉の上側頭回 (BA22), 辺縁系の前帯状回 (BA32),

島皮質, 視床, 脳基底核, および小脳で, 右脳半球前頭葉の下前頭回 (BA9), 中前頭回 (BA6, 8, 9, 46), 内側前頭回 (BA32), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA40), 中心後回 (BA2), 後頭葉の下側頭回 (BA37), 舌状回 (BA18), 側頭葉の上側頭回 (BA13, 22), 中側頭回 (BA21, 22), 紡錘状回 (BA37), 辺縁系の帯状回 (BA23), および小脳で活動がみられた。

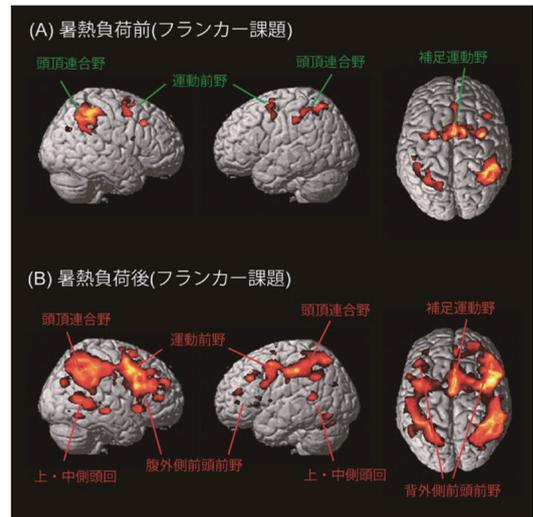


図 2 Group activation map showing activated brain regions during Flanker trials in normothermia (A: top panel) and during heat stress (B: bottom panel)

2. 3 課題内比較

いずれの課題においても暑熱後の方が広範囲に強く活動がみられたことから, 暑熱前後の差分 (図 3) を算出した。Go/No-go 課題 (図 3 上) では, 左脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6, 8, 10), 中前頭回 (BA6, 8, 9), 中心前回 (BA6, 9), 内側前頭回 (BA10), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA7), 楔前部 (BA19), 後頭葉の下後頭回 (BA17, 18), 側頭葉の上側頭回 (BA22, 38), 中側頭回 (BA21), 辺縁系の前帯状回 (BA25), 後帯状回 (BA29), 海馬傍回, 視床, 脳基底核, および小脳で, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6), 中前頭回 (BA8, 9), 中心前回 (BA6), 内側前頭回 (BA10), 頭

頂葉の楔前部 (BA7, 19), 後頭葉の楔部 (BA18), 側頭葉の上側頭回 (BA22), 辺縁系の前帯状回 (BA32), 後帯状回 (BA29), 海馬傍回, 視床, 大脳基底核, および小脳で, 暑熱負荷時の方が大きな活動が認められた。

Flanker 課題でも Go/No-go 課題と同様に暑熱負荷後の方が広範囲に強く活動が認められた (図 3 下)。左脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6, 8, 10), 下前頭回 (BA45, 47), 中前頭回 (BA8, 9), 中心前回 (BA6, 43), 内側前頭回 (BA9), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA40), 楔前部 (BA7), 縁上回 (BA40), 後頭葉の下後頭回 (BA18), 中後頭回 (BA19), 紡錘状回 (BA19), 舌状回 (BA18), 楔部 (BA19), 側頭葉の上側頭回 (BA22, 38, 41), 中側頭回 (BA21), 横側頭回 (BA42), 紡錘状回 (BA37), 辺縁系の帯状回 (BA23), 中心後回 (BA23, 29), 島皮質, および大脳基底核で, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA6, 10), 下前頭回 (BA45), 中前頭回 (BA6, 8, 9), 中心前回 (BA6, 9), 内側前頭回 (BA6, 9, 10), 中心傍小葉 (BA31), 頭頂葉の楔前部 (BA19, 31), 後頭葉の下後頭回 (BA19), 中後頭回 (BA18), 紡錘状回 (BA19),

舌状回 (BA19), 楔部 (BA18), 側頭葉の上側頭回 (BA22, 38, 39), 中側頭回 (BA21, 39), 辺縁系の帯状回 (BA31), 中心後回 (BA30), 島皮質, および大脳基底核で大きな活動が認められた。

2. 4 課題間比較

Go/No-go 課題と Flanker 課題で共通する領域を抽出すると, 暑熱負荷前では左脳半球前頭葉の中前頭回 (BA9), 内側前頭回 (BA9), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA43), 中心後回 (BA5), 楔前部 (BA10), 小脳, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA9), 中前頭回 (BA9, 12), 帯状回 (BA35), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA43), 楔前部 (BA10), 角回 (BA42) であったが, 暑熱負荷後は左脳半球前頭葉の上前頭回 (BA9), 中前頭回 (BA9, 12, 13), 中心前回 (BA12), 帯状回 (BA35), 頭頂葉の上頭頂小葉 (BA10), 下頭頂小葉 (BA43), 中心後回 (BA2, 3), 縁上回 (BA43), 島皮質, 視床, 大脳基底核, 右脳半球前頭葉の上前頭回 (BA9, 11), 下前頭回 (BA50), 中前頭回 (BA6, 8, 9), 頭頂葉の下頭頂小葉 (BA43), 縁上回 (BA43), 側頭葉の上側頭回 (BA25), 中側頭回 (BA24), 後頭葉の中側頭

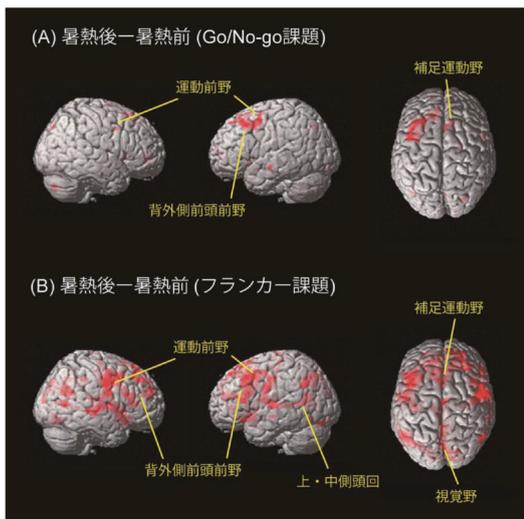


図3 Subtraction images from heat stress to normothermia in the Go/No-go trials (A: top panel) and in the Flanker trials (B: bottom panel)

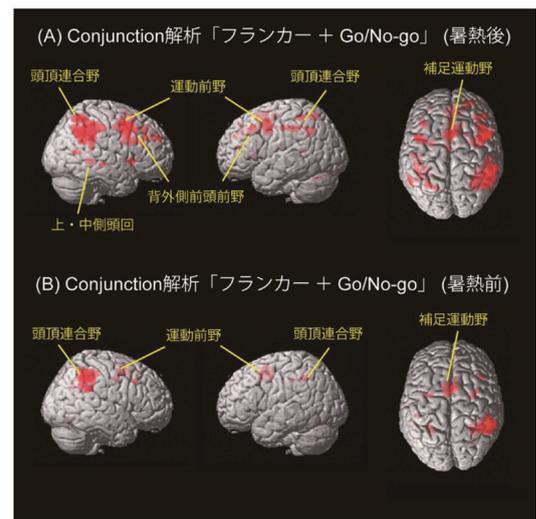


図4 Brain regions commonly activated in the Go/No-go and Flanker trials during heat stress (A: top panel) and before heat stress (B: bottom panel)

回 (BA22), 小脳であった。

また, Flanker 課題でより大きな活動の変化がみられたことより, Flanker 課題から Go/No-go 課題の差分を評価すると (図 5), 暑熱後では左半球前頭葉の中前頭回 (BA8), 頭頂葉の上頭頂小葉 (BA9), 下頭頂小葉 (BA42), 中心後回 (BA5, 7, 42), 楔前部 (BA9, 21), 側頭葉の紡錘状回 (BA39), 右半球前頭葉の中心前回 (BA8), 頭頂葉の上頭頂小葉 (BA9), 下頭頂小葉 (BA42), 中心後回 (BA4, 5, 9), 楔前部 (BA9), 側頭葉の上側頭回 (BA24), 上後頭回 (BA21), 島皮質で高い活動を示した。

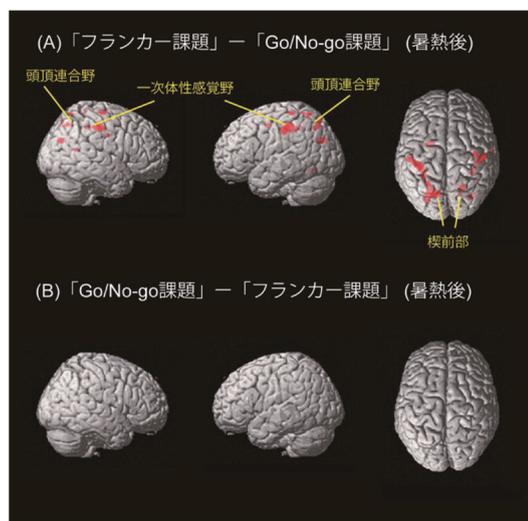


図5 Subtraction images between Go/No-go trials and Flanker trials during heat stress (A: Flanker minus Go/No-go, B: Go/No-go minus Flanker)

3. 考察

本研究では, 外耳道温を安静時よりも 1.1℃ 上昇させるマイルドな暑熱負荷を行った。認知課題には単純なボタン押し課題である Go/No-go 課題, 少し複雑な Flanker 課題の 2 種類を実施した。Go/No-go 課題は運動遂行過程および運動抑制過程を評価するのに適した試行である。我々はこれまでに脳波事象関連電位を用いて, 高体温による

これらの処理過程を評価してきた。脳波事象関連電位による評価は一次信号である神経活動を反映するため, 時間分解能が高いことから運動遂行と運動抑制を別途に比較検討できたが, MRI では三次信号である血中の酸素化動態を評価している³⁾。概説すると, 酸素は赤血球のヘモグロビンにより神経細胞へと送られる。神経細胞に酸素を供給したヘモグロビンは脱酸素化ヘモグロビンとなる。酸素化ヘモグロビンは反磁性であるのに対し, 脱酸素化ヘモグロビンは常磁性であるため, もととの磁場の不均一をもたらし, NMR (核磁気共鳴: nuclear magnetic resonance) 信号が減少する。神経活動が増加すると, 神経活動亢進部位への酸素供給を増加させるために, 血管が拡張し, 脳血流量が増加する。つまり神経活動亢進部位における酸素化ヘモグロビン濃度が相対的に増加し, 脱酸素化ヘモグロビンの濃度が減少する (BOLD 効果)。その結果, 磁場の不均一性が減少し, NMR 信号が増加する。fMRI では, このような脳活動亢進部位と亢進していない部位の NMR 信号の差異を測定することで脳活動をとらえている。

本研究では暑熱負荷を用いているにも関わらず MRI 室内では温度計測ができないことから時間的制約があり, イベントデザインではなく, ブロックデザインを用いた。そのため, 運動遂行と運動抑制を個別には比較できないため, イベントデザインを用いた先行研究の評価を参照する。Go/No-go 課題に関連する神経ネットワークは, 背外側前頭前野, 腹外側前頭前野, 補足運動野, 一次感覚運動野, 前帯状皮質, 側頭頭頂接合部, 側頭葉, 頭頂葉, 視床を含むことが報告されている^{7,8)}。特に, 前頭前野は抑制機能の維持において重要な役割を果たし⁹⁾, 視覚刺激を用いた Go/No-go 課題では, 右側の前頭前野において強い No-go 反応が見られることが知られている¹⁰⁾。

暑熱負荷前の安静時には背外側および腹外側を含む前頭前野, 運動前野, 補足運動野, 側頭

回、頭頂連合野、視床で活動がみられ、先行研究と同様に、運動遂行過程および運動抑制過程に関連する神経ネットワークの活動が認められた。また、本研究では上記の部位の他に、前帯状回、帯状回でも活動が見られた。帯状回には情動領域と認知領域があり、前帯状回背側部は、注意や運動の選択に関係する認知領域である。認知領域は運動関連領域と密接に連絡し、眼窩前頭前野、背外側前頭前野からの情報を認知領域で受け、補足運動野-運動野に送る。前帯状回はワーキングメモリの認知的な注意制御にも関係し、前帯状回が前頭前野を制御する前頭葉の脳内ネットワークに支えられていることが知られている¹¹⁾。本研究においてもこのネットワークが活発化したことが推測される。さらに、島皮質、大脳基底核、小脳においても活動がみられた。島皮質は、帯状回皮質や、大脳基底核の尾状核や被殻を含む多数の神経結合を持つため¹²⁾、本実験においても、このネットワークが活発化したためであると推測する。また、大脳基底核と小脳は運動野と連結し、運動遂行過程に関わる¹³⁾。高体温時には、安静時の結果に加え、より広範囲での神経活動が確認された(図1下)。特に、背外側前頭前野、頭頂連合野、上・中側頭回、運動前野、補足運動野、および小脳において活動量の増大が見られた。本研究は、事象関連型fMRIではなく、ブロックデザイン型fMRIを用いたため、運動遂行、運動抑制、運動準備、刺激に対する予期、注意等を含んだ神経活動に加え、ボタン押しに関係する神経活動が記録されている。背外側前頭前野は抑制反応(No-go反応)、小脳は遂行反応(Go反応)時に活発化することが知られており^{9,12)}、暑熱負荷によって運動遂行過程、抑制過程いずれにおいても活動が高まったことが示された。脳波事象関連電位を用いた先行研究で、抑制系の活動部位である前頭前野は温度上昇による影響を受けやすい部位である可能性が示唆された。また、運動に関連する領域

が活発化したことから、高体温時にはこれらの領域により大きな神経負荷がかかることが示唆された。

暑熱負荷により脳活動領域が大きくなった理由として、暑熱負荷中の方が課題遂行の負荷がより高まったことが考えられる。例えば、フランカー課題を用いた先行研究では、矢印の向きが全て一致する視覚刺激が呈示されるCongruent試行よりも、矢印が1箇所異なる視覚刺激が呈示されるIncongruent試行の方が、課題遂行が困難であるが、その際の脳活動(VLPFC:腹外側前頭前野、SMA:補足運動野、頭頂連合野)もIncongruent試行の方が大きいことが報告されている¹⁴⁾。実際に、本研究でも同様の傾向が認められた。すなわち、高体温時にはパフォーマンスを遂行するためにより大きな努力度を要し、様々な脳領域における課題遂行のための神経活動量が増大した可能性が示唆された。また、本研究では高体温条件として身体内部の温度が1.1℃上昇するように設定した。このレベルの体温上昇によって脳血流が低下することが我々を含め、多くの研究グループが同様の報告をしている¹⁵⁾。前述のようにBOLD効果とは神経活動充進部位における酸素化ヘモグロビン濃度が相対的に増加し、脱酸素化ヘモグロビンの濃度が減少することで得られる。すなわち、高体温によって相対的に全脳血流量が低下した場合、検出力に違いが出る可能性があるため、活動レベルとして単純に暑熱負荷前後で比較することは過大評価する可能性があるが、領域はブロックデザインで得られた領域差であるため、活動領域が増大しているか否かは妥当な検出であると考えられる。しかし、暑熱負荷中の脳血流の分布を測定しないことにはこの問題は解決できない。

4. まとめ

本研究ではfMRIを用いて暑熱負荷による認知課題時の脳活動への影響を空間的に評価した。

Go/No-go 課題および Flanker 課題とも暑熱負荷によって補足運動野および運動前野等の運動関連領域、背外側前頭前野が活発化し、Flanker 課題では視覚刺激の認知処理に關与する視覚野と側頭連合野の活動が高まった。これらの結果は同じ課題を遂行する場合であっても、暑熱負荷によって脳活動への負担が高まったことを示唆するものである。

謝 辞

本研究に対して助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深く感謝いたします。また、被験者としてご協力いただきました被験者の皆様、計測にご協力を頂きました大城岬さん、長澤あずみさんに深く感謝いたします。

文 献

- 1) Crandall C.G., Gonzalez-Alonso J., Cardiovascular function in the heat-stressed human, *Acta. Physiol.*, 199(4) :407-23(2010)
- 2) Nybo L., Cycling in the heat: performance perspectives and cerebral challenges, *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 20 (Suppl. 3) : 71-79(2010)
- 3) 宮内哲. 脳を測る - 改訂 ヒトの脳機能の非侵襲的測定 - 心理学評論, 56(3) 414 - 454(2013)
- 4) 芝崎学, 難波真理, 中田大貴. 暑熱環境下における聴覚情報処理および高次認知機能の評価. デサントスポーツ科学, 37: 82-91(2016)
- 5) Shibasaki M., Namba, M., Oshiro M., Crandall C.G., and Nakata H., The effects of elevations in internal temperature on event-related potentials during a single cognitive task in humans, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 311(1) : R33- R38(2016)
- 6) Shibasaki M., Namba, M., Oshiro M., Kakigi R., and Nakata H., Suppression of cognitive function in hyperthermia; From the viewpoint of executive and inhibitive cognitive processing, *Sci. Rep.*, 7:43528(2017)
- 7) Nakata H., Sakamoto K., Ferretti A., Gianni Perrucci M., Del Gratta C., Kakigi R., Luca Romani G., Somato-motor inhibitory processing in humans: an event-related functional MRI study, *Neuroimage*, 39(4) : 1858-1866(2008)
- 8) Nakata H., Sakamoto K., Ferretti A., Gianni Perrucci M., Del Gratta C., Kakigi R., Luca Romani G., Executive functions with different motor outputs in somatosensory Go/Nogo tasks: an event-related functional MRI study, *Brain Res. Bull.*, 77(4) : 197-205(2008)
- 9) Herrmann M. J., Walter A., Ehrlis A. C. & Fallgatter A. J., Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender, *Neurobiol. Aging*, 27(6) : 888-894(2006)
- 10) Chikazoe J., Konishi S., Asari T., Jimura K., Miyashita Y., Activation of Right Inferior Frontal Gyrus during Response Inhibition across Response Modalities, *J. Cog. Neurosci.*, 19(1) : 69-80(2007)
- 11) 荻阪直行: ワーキングメモリと前頭葉機能 - 実行系機能の個人差 - 認知神経科学, 7(3) : 250-255(2005)
- 12) Augustine, J. R., Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans, *Brain Res. Rev.*, 22(3) : 229-244(1996)
- 13) Ishikawa T., Tomatsu S., Tsunoda Y., Lee J., Hoffman D.S., Kakei S., Releasing Dentate Nucleus Cells from Purkinje Cell Inhibition Generates Output from the Cerebrocerebellum, *PLOS ONE*, 1-16(2014)
- 14) Hazeltine E., Poldrack R., Gabrieli J.D., Neural activation during response competition, *J. Cogn. Neurosci.*, 12(Suppl 2) : 118-29(2000)
- 15) Bain A.R., Nybo L., Ainslie P.N., Cerebral Vascular Control and Metabolism in Heat Stress, *Compr. Physiol.*, 5:1345-1380(2015)