

# NIRS を用いたヒト乳児触覚発達の脳内神経機構の検討:縦断研究

長崎大学 菊野 雄一郎

## Brain mechanism of tactile development in human infants using NIRS: A longitudinal study

Nagasaki University, KIKUNO, Yuichiro

### 要 約

先行研究は、心地よい触覚刺激が乳児の前部前頭前野を含む報酬系脳領域を活性化させることを主張した。しかし、このような触覚発達の臨界期については未だ不明である。そこで本研究では、前部前頭前野へのグルコースの取り込みが生後 12 ヶ月前後で増大するという先行研究を踏まえ、生後 12 ヶ月以前が触覚発達の臨界期ではないかという仮説を立てた。したがって本研究では、乳児に対して侵襲性の低い近赤外分光法 (Near-Infrared Spectroscopy: NIRS) を用い、心地よい触覚刺激に対する生後 3・6・8 ヶ月の乳児の前部前頭前野の反応性を計測した。本研究の結果、3・6・8 ヶ月において素材間の前部前頭前野反応に有意差は見られなかったことから、触覚発達の臨界期が生後 8 ヶ月以降である可能性が見出された。

**【キー・ワード】** 触覚, 発達, 前部前頭前野, NIRS

### Abstract

Previous researches have shown that pleasant touch activates reward-related cortical regions including the anterior prefrontal cortex (APFC) in infancy, but a critical period of such development is still unknown. Since it has been known that glucose uptake increases in the frontal cortices by 12 months, it was hypothesized that the critical period for the tactile development could be earlier than 12 months old. The present study therefore aimed to examine activation of the APFC by gentle touching of the palm of infants 3, 6, 8 months after birth with a sensuous velvet fabric compared to touch with rounded wood using near-infrared spectroscopy (NIRS). The results showed no significant APFC activation difference between materials among 3, 6 and 8 months old. Overall, the results suggest the critical period of tactile development should be later than 8 months old.

**【Key words】** Touch, Development, Anterior Prefrontal Cortex, NIRS

## はじめに

胎児は、妊娠早期（妊娠 8～9 週）から、手指を口に入れたり、顔や身体、子宮壁に触れたりしていることから、乳児の触覚機能の発達は視覚などの他の感覚に比べて著しいと考えられている。近年では、心地よい触覚刺激を乳幼児に呈示した際、脳の報酬系（主に前部前頭前野）の強い活性化が見られることから、乳児には心地よい触覚を識別する能力が備わっていることが発見されている（Kida & Shinohara, 2013）。しかし、この識別能力は出生直後、既に備わっているのか、それともこのような触覚発達には臨界期があるのかは明らかではない。

先行研究は、生後 12 ヶ月前後では、とりわけ、前頭前野へのグルコース取り込みが多く、12 ヶ月を過ぎると成人に似た脳構造へ発達することを主張している（Chugani, 1998; Gao et al., 2009）。したがって、心地よい触覚刺激を与えた際の前部前頭前野の活動は、生後 12 ヶ月以前に強くなることが考えられる。この仮説を検証するため本研究では、縦断的アプローチを用いて乳幼児の前部前頭前野の活動を計測し、心地よい触覚刺激を与えた際の乳幼児の前部前頭前野の活動が生後 12 ヶ月以前に顕著に表れるのかを検討する。本研究により、乳幼児が素材識別能力を習得するにあたって、どの発達段階が臨界期なのかを明らかにする。

上述した目的を達成するため本研究では、同一実験参加者(乳児)に対し、3 つの発達段階（第一段階＝生後 3 ヶ月時、第二段階＝生後 6 ヶ月時、第三段階＝生後 8 ヶ月時）において、乳児に対して侵襲性の低い Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) を用い、触覚刺激に対する前部前頭前野の反応性を計測する。各段階における前部前頭前野の活性化について発達的变化という観点から縦断的に検討し、生後 12 ヶ月以前に顕著な前部前頭前野の活性化が見られるのかを明らかにする。

## 方 法

**実験参加者** 実験に先立ち、実験参加に同意した母親の乳児 19 名（男児 13 名、女児 6 名）が実験に参加した。なお、上述した乳児が生後 3 ヶ月、6 ヶ月、8 ヶ月において参加した。

**触覚刺激** 触覚刺激として、2 種の素材が用いられた（図 1A）。中立触覚刺激として、先端部分が丸型の本芯棒を使用した（以下、Wood）。心地よい触覚刺激として、Velvet 生地で丸型の先端部分を覆った本芯棒（以下、Velvet）で乳児の手のひらを撫でた。

**実験手順** 乳児を実験環境に慣れさせるため、NIRS 計測前に 15 分ほど遊ばせた。NIRS 計測では、乳児を母親の膝の上に座らせた状態で、安静（以下、レスト）期間 30 秒、触覚刺激期間 30 秒を 1 トライアルとし、合計 4 トライアル実施した。4 トライアルのうち 2 トライアルでは Velvet、残り 2 トライアルでは Wood による触覚刺激を与えた（図 1B）。

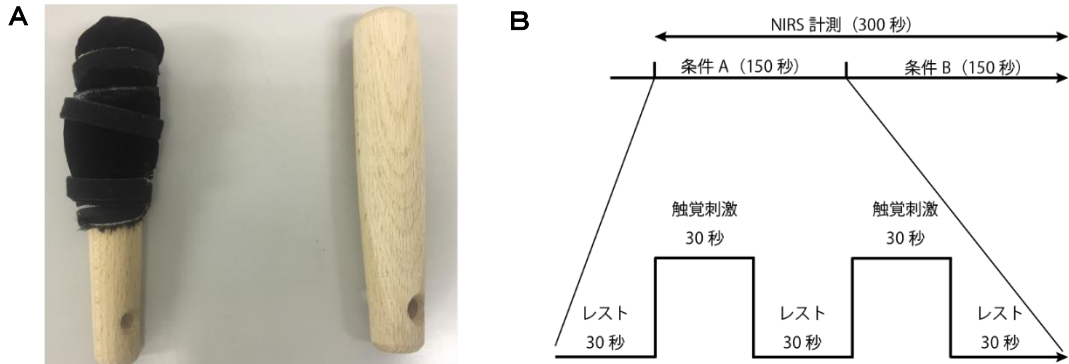


図 1A 触覚刺激として用いた 2 種の素材  
(左: Velvet・右: Wood)

図 1B 本研究の実験手順デザイン

**NIRS 計測・解析** 2チャンネル型 NIRS (NIRS-200, Hamamatsu Photonics, Japan) を用いて、前部前頭前野の酸素化ヘモグロビン濃度変化量を計測した。サンプリング周波数は 6Hz であった。NIRS の送光プローブと受光プローブは国際 10-20 法に基づく FP1 と FP2 に取り付けられた。NIRS 解析では、各トライアルのレスト期間 (5 秒~30 秒) における酸素化ヘモグロビン濃度変化量の時系列データを用いてベースライン補正を行った。全トライアルのベースライン補正後、条件ごとに時系列データの平均化、Z スコア変換 (Otsuka et al., 2007; Schroeter et al., 2004) を行った。Z スコアは、レスト期間と触覚刺激期間 (5~30 秒)、それぞれの時系列データの平均値の差分をレスト期間の標準偏差で割ることにより算出された。

## 結 果

条件ごとの Z スコアの平均値と標準偏差を表 1 に示した。素材 (Velvet・Wood)、半球 (Right Hemisphere・Left Hemisphere)、月齢 (生後 3・6・8 ヶ月) を参加者内要因とする 3 要因参加者内計画の分散分析を行った。全ての統計的検定において、有意水準は  $p < .05$  に設定された。素材 (Velvet・Wood: 参加者内) × 半球 (Right Hemisphere・Left Hemisphere: 参加者内) × 月齢 (生後 3・6・8 ヶ月: 参加者内) の 3 要因参加者内計画での分散分析の結果、素材、半球、月齢の主効果およびこれらの交互作用は有意ではなかった (素材の主効果:  $F(1,18) < 1, p = 0.38$ , 半球の主効果:  $F(1,18) = 3.76, p = 0.07$ , 月齢の主効果:  $F(2,36) = 0.36, p = 0.70$ , 素材×半球の交互作用:  $F(1,18) = 3.57, p = 0.08$ , 素材×月齢の交互作用:  $F(2,36) < 1, p = 0.91$ , 半球×月齢の交互作用:  $F(2,36) = 1.61, p = 0.21$ , 素材×半球×月齢の交互作用:  $F(2,36) < 1, p = 0.56$ )。また、素材間の酸素化ヘモグロビン濃度変化量 (Velvet-Wood) を指標とする半球 (Right Hemisphere・Left Hemisphere)、月齢 (生後 3・6・8 ヶ月) を参加者内要因とする 2 要因参加者内計画の分散分析を行った結果、半球、月齢の主効果およびこれらの交互作用は有意ではなかった (半球の主効果:  $F(1,18) = 3.57, p = 0.08$ , 月齢の主効果:  $F(2,36) < 1, p = 0.91$ , 半球×月齢の交互作用:  $F(2,36) < 1, p = 0.56$ )。これらの結果は、いずれの月

齢においても、報酬系脳活動の有意差が素材間で見られなかったことを示している。

表 1 条件ごとの前部前頭前野の Z スコア平均値と標準偏差

Velvet		
	Right Hemisphere	Left Hemisphere
3 months	0.79±1.90	-0.11±2.02
6 months	0.02±1.35	-0.04±1.33
8 months	0.49±2.35	-0.26±1.27
Wood		
	Right Hemisphere	Left Hemisphere
3 months	0.26±1.49	0.02±1.77
6 months	-0.02±1.36	-0.13±0.97
8 months	-0.33±1.27	-0.03±2.14
Velvet-Wood		
	Right Hemisphere	Left Hemisphere
3 months	0.53±2.59	-0.13±2.46
6 months	0.04±1.27	0.09±1.60
8 months	0.81±2.43	-0.22±2.33

## 考 察

これまでの先行研究では乳児触覚発達の重要性が示されてきたが、その神経基盤については不明であった。そこで本研究では、心地よい触覚刺激に対して活動を示す脳領域である前部前頭前野に着目し、心地よい触覚刺激を与えた際の乳児の前部前頭前野の反応性を生後 3 ヶ月・6 ヶ月・8 ヶ月において計測した。本研究の仮説では、生後 12 ヶ月前後では、とりわけ、前頭前野へのグルコース取り込みが多く、12 ヶ月を過ぎると成人に似た脳構造へ発達することが主張されている (Chugani, 1998; Gao et al., 2009) ことから、生後 12 ヶ月以前において、触覚刺激に対する前部前頭前野の反応性が見られるのではないかと考えられた。本研究の結果、生後 3 ヶ月・6 ヶ月・8 ヶ月における触覚刺激に対する前部前頭前野の有意な反応性は見られなかった。本研究では生後 8 ヶ月における有意な結果は得られなかったが、後述する先行研究を踏まえると、生後 10 ヶ月以降において前部前頭前野の有意な反応性が見られることが予測される。実際、成人を対象とした fMRI 研究では、本研究で採用した velvet 素材を用いた心地よい触覚刺激を与えた際、眼窩前頭皮質の反応性が確認されている (Francis et al., 1999; Hua et al., 2008; Rolls et al., 2003)。また、成人を対象とした NIRS 研究においても、velvet 素材に対する眼窩前頭皮質や前頭極皮質を含む前部前頭前野の反応が示されている (Kida & Shinohara, 2013)。なお、眼窩前頭皮質は、成人やヒト以外の霊長類研究において、報酬系と関わることが知られている (Kringelbach, 2005; Rushworth et al., 2011; Wallis, 2007)。したがって、前部前頭前野は心地よい触覚刺激から引き起こされる報酬系と関与しており、月齢を追うごとに変化していくことが考えられる。

有毛部の触覚系では島皮質や眼窩前頭皮質を活性化させる CT 線維が分布していることが報告され

ている (Gordon et al., 2013; McGlone et al., 2012; Olausson et al., 2002)。一方、本研究において触覚刺激を与えていた無毛部と有毛部の違いは CT 線維のみならず、他の神経線維による違いもある。例えば、有髄線維は有毛部の毛嚢部分に多く分布していることが知られている (Provitera et al., 2007)。また、マイスナー小体は無毛部に存在し、触感の識別機能を担っていることが主張されている (Ridley, 1970)。実際、これらの神経線維の違いは手のひらと手の甲における神経活動の反応性の差異にも反映されている (Gordon et al., 2013)。近年では、McGlone らが fMRI を用いて、心地よい触覚刺激に対する脳活動の反応性を有毛部と無毛部において検討し、A- $\beta$  神経線維による支配を受けている無毛部においては、過去の触覚経験による影響を強く受けていることが明らかになった (McGlone et al., 2012)。しかしながら、本研究の結果、生後 8 ヶ月時点では過去の経験による効果が得られなかったことから、A- $\beta$  および CT 神経線維を含む乳児の感情システムは成人レベルまでに発達していない可能性が考えられる。

出生前に顕著な脳発達が見られる一方で、生後 2 年間は脳構造の発達に最も重要な期間であることが知られている (Anderson et al., 2003; Bell & Fox, 1992)。生後 6 ヶ月から 8 ヶ月では前部前頭前野へ、12 ヶ月頃には、背側および腹側の前部前頭前野へのグルコースの取り込みが増えると言われている。さらに、1 歳頃になるとグルコース消費パターン (Chugani, 1998; Chugani, 1987)、2 歳頃になるとデフォルトモードネットワークが成人に類似してくることが知られている (Gao et al., 2009)。このようなグルコースの取り込みおよびデフォルトモードネットワークをはじめとするベースライン反応の発達が、生後 6 ヶ月から 2 歳頃までの乳幼児の触覚刺激に対する前部前頭前野の反応性に影響を与えている可能性が考えられる。グルコースの取り込みおよびデフォルトモードネットワークの発達に加えて、先行研究では生後 2 年間に見られる神経活動のエビデンスもいくつか報告されている。例えば、出生時には、音声識別と関わる神経活動が確認されている (Pena et al., 2003)。また、顔認識に対する反応性も生後 6 ヶ月から 8 ヶ月の間に見られる (Farroni et al., 2002; Tzourio-Mazoyer et al., 2002)。特に、恐怖顔は生後 4 ヶ月 (Farroni et al., 2002; Hoehl, Wiese & Striano, 2008)、悲しみ顔は生後 7 ヶ月時 (Reynolds & Richards, 2005) に顕著な反応性が見られることが示されている。次いで、2 歳までにメンタライジングや心の理論 (Gao et al., 2009)、共同注意、注意の切り替え (Mundy, Card, & Fox, 2000) などといった高次機能が発達する。このような乳児の高次機能に関する知見は多く見られる一方で、触覚発達についてのエビデンスは未だ少ない現状にある。本研究では、生後 8 ヶ月時点で触覚発達に対する前頭前野の反応は見られなかったが、上述したエビデンスを踏まえると、生後 8 ヶ月以降に見られる可能性は十分に考えられる。したがって、今後継続的に生後 10 ヶ月以降のデータを収集し、乳児触覚発達の臨界期を明らかにすることは重要である。

最後に、本研究のサンプルサイズが 19 名であるため、本研究結果の汎用性には限界があることが考えられる。したがって、今後の研究では、サンプルサイズの追加による再検討が必要である。また、乳児の発達は遺伝および環境要因による影響を強く受けることが考えられることから、乳児触覚発達の遺伝・社会的基盤に関する検討も今後の課題である。

## 謝 辞

本研究の実施にあたり、ご助成ご協力賜りまして御礼申し上げます。篠原一之教授をはじめ、佐々木徹様、石川浩樹様、丹下明子様、菅文美様、佐藤ゆり子様のご指導のもとで、実験にご協力いただきました保護者様、お子様に心より感謝申し上げます。

## 引用文献

- Anderson, A.K. Christoff, K. Stappen, I. Panitz, D. Ghahremani, D.G. Glover, G. Gabrieli, J.D. Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature Neuroscience*, *6*, 196–202.
- Bell, M.A. Fox, N.A. (1992). The relations between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child Development*, *63*, 1142–1163.
- Chugani, H.T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Preventive Medicine*, *27*, 184–188.
- Chugani, H.T. Phelps, M.E. Mazziotta, J.C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Annals of Neurology*, *22*, 487–497.
- Farroni, T. Csibra, G. Simion, F. Johnson, M.H. (2002). Eye contact detection in humans from birth. *PNAS*, *99*, 9602–9605.
- Francis, S. Rolls, E.T. Bowtell, R. McGlone, F. O’Doherty, J. Browning, A. Clare, S. Smith, E. (1999). The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport*, *10*, 453–459.
- Gao, W. et al. (2009). Evidence on the emergence of the brain’s default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *PNAS*, *106*, 6790–6795.
- Gordon, I. Voos, A.C. Bennett, R.H. Bolling, D.Z. Pelphey, K.A. Kaiser, M.D. (2013). Brain mechanisms for processing affective touch. *Human Brain Mapping*, *34*(4), 914–922.
- Hoehl, S. Wiese, L. Striano, T. (2008). Young infants’ neural processing of objects is affected by eye gaze direction and emotional expression. *PLoS ONE*, *3*, e2389.
- Hua, Q.P. Zeng, X.Z. Liu, J.Y. Wang, J.Y. Guo, J.Y. Luo, F. (2008). Dynamic changes in brain activations and functional connectivity during affectively different tactile stimuli. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *28*, 57–70.
- Kida, T. Shinohara, K. (2013). Gentle touch activates the prefrontal cortex in infancy: an NIRS study. *Neuroscience Letters*, *541*, 63–66.
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews*, *6*, 691–702.
- McGlone, F. Olausson, H. Boyle, J.A. Jones-Gotman, M. Dancer, C. Guest, S. Essick, G. (2012).

- Touching and feeling: differences in pleasant touch processing between glabrous and hairy skin in humans. *The European Journal of Neuroscience*, *35*, 1782–1788.
- Mundy, P. Card, J. Fox, N. (2000). EEG correlates of the development of infant joint attention skills. *Developmental Psychobiology*, *36*, 325–338.
- Olausson, H. Lamarre, Y. Backlund, H. Morin, C. Wallin, B.G. Starck, G. Ekholm, S. Strigo, I. Worsley, K. Vallbo, A.B. Bushnell, M.C. (2002). Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience*, *5*, 900–904.
- Otsuka, Y. et al. (2007). Neural activation to upright and inverted faces in infants measured by near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, *34*, 399–406.
- Pena, M. Maki, A. Kovacic, D. Dehaene-Lambertz, G. Koizumi, H. Bouquet, F. Mehler, J. (2003). Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *PNAS*, *100*, 11702–11705.
- Provitera, V. Nolano, M. Pagano, A. Caporaso, G. Stancanelli, A. Santoro, L. (2007). Myelinated nerve endings in human skin. *Muscle Nerve*, *35*, 767–775.
- Reynolds, G.D. Richards, J.E. (2005). Familiarization attention, and recognition memory in infancy: an event-related potential and cortical source localization study. *Developmental Psychology*, *41*, 598–615.
- Ridley, A. (1970). A biopsy study of the innervation of forearm skin grafted to the finger tip. *Brain*, *93*, 547–554.
- Rolls, E.T. O'Doherty, J. Kringelbach, M.L. Francis, S. Bowtell, R. McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex*, *13*, 308–317.
- Rushworth, M.F. Noonan, M.P. Boorman, E.D. Walton, M.E. Behrens, T.E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, *70*, 1054–1069.
- Schroeter, M. L. (2004). Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *Neuroimage*, *21*, 283–290.
- Tzourio-Mazoyer, N. De Schonen, S. Crivello, F. Reutter, B. Aujard, Y. Mazoyer, B. (2002). Neural correlates of woman face processing by 2-month-old infants. *Neuroimage*, *15*, 454–461.
- Wallis, J.D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 31–56.

