

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月23日現在

機関番号：34441

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22800073

研究課題名（和文） ストレス状態における脳・自律神経ネットワークに対する多元的相互影響性の定量評価

研究課題名（英文） Quantitative assessment of brain function and autonomic nervous system in stress state.

研究代表者

林 拓世（HAYASHI TAKUTO）

藍野大学・医療保健学部・講師

研究者番号：40582862

研究成果の概要（和文）：本研究では、急性及び慢性ストレス負荷に応じて変動する脳機能及び自律神経機能活動の評価により、ストレス状態を定量評価することを目的とした。その結果、情動処理に関連する脳領域では、ストレス状態に関わらず活動性の維持が認められた。一方、認知処理に関連する脳領域では、高ストレス保有者において活動性の低下と、自律神経機能との関連性が示された。このことから、認知処理に関連する脳領域の機能低下は、ストレス状態の初期段階より生じると示唆された。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate whether stress states affect brain function and autonomic nervous system. The results showed that the brain regions involved in emotional processing were activated in healthy adults with and without stress, while the brain regions involved in cognitive processing showed reduced activity in high-stress holders compared with the low-stress holders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,190,000	357,000	1,547,000
2011年度	1,120,000	336,000	1,456,000
総計	2,310,000	693,000	3,003,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学，応用健康科学

キーワード：ストレス，感性・情動・感情，脳・神経

1. 研究開始当初の背景

近年，社会環境下におけるストレスが重篤な疾患を引き起こす要因であるとして，社会的に重要視されている。この背景には，脳梗塞やうつ病などの疾患，大きな社会問題である自殺や過労死の因子として，ストレスが大きく関与すると広く一般的に認知されるようになったことがあり，これらは更に情動因子を伴うことで心身に対する負担が高まる。ストレス性の疾患発症には，感受するストレ

スの「強度」と「頻度」が大きく関与していることが報告されており（T. Truelsen, 2003），これは「日々の生活」，「学校や職場の人間関係」，「過度の期待や要求」などの強度なストレス因子が「慢性化」している，現在の社会状況と一致している。これらの因子における最大の問題は，日常的に誰もが抱え得る問題であることと，心身の状態を把握できる指標が確立されていないことにある。その結果，直接目に見えるものではないため軽

視されやすく、場合によっては重篤な疾患の発症に至ることもある。そのため、疾患を発症する前のストレス状態について、客観的に評価することのできる指標の確立が望まれている。

脳の各領域はそれぞれ固有の役割を有しており、適切な処理が行われた後、各器官へと情報が伝播される。情動に関する一連の処理には、情動喚起、対象への認知や記憶、状況に順応するための生体恒常性や自律神経機能の調整など、多岐にわたる。これらの処理は、感受した快及び不快情動ストレスの内容に応じて特異的に活動する領域と、情動全般に対して普遍的に活動する領域に分離することが示されているが(K. L. Phan, 2002)、明確な領域特定については結論が出ていない。

更に、生体組織は急性期に強度のストレス、または慢性的にストレスが与えられると、形質及び形状の変容、機能不全、壊死などを来す。これらの生体反応は、ストレスに対する適応及び生体抵抗反応と、継続的摩耗による疲憊を意味しており(汎適応症候群, H. Selye, 1936)、それらの調整は脳からの支配を受けている。また、各器官の調節機能を担う脳においても、ストレスに対して急性及び慢性的に影響を受けていることから、ストレスに対して反応する脳皮質、及び深部領域の活動性も、過活動や慢性化に伴い変容を来していると考えられる。更に、ストレスによる生体反応は全身性に变容、調整が行われるため、生体機能低下のメカニズムを解明するには、脳機能及び自律神経機能を総合的に評価する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、「ストレス状態に関連した脳・自律神経機能活動の多元的相互影響性について定量評価」することを目的とした。具体的には、ストレス状態における脳機能評価には脳波と機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)、自律神経機能評価には心電図と脈波を用い、「情動ストレス負荷により活性化する特異的及び普遍的脳機能活動領域の特定」により、「慢性ストレス状態における脳機能活動影響性の評価」をした。更に、「急性及び慢性ストレス状態における脳深部領域-脳皮質神経-末梢神経機能間の相互影響性」を評価することで、正常時とストレス状況下における脳・自律神経機能の統合的な相互影響性を調査し、ストレス状態の正確な把握を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 脳皮質神経活動におけるストレス影響性の評価

①被験者

被験者は22歳から45歳までの健常成人22名(男性13名,女性9名,平均年齢 25.0 ± 4.8 歳)とし、インフォームドコンセント実施後、書面により本人から実験参加の同意を得た。

②心理学的検査

被験者は、大学生用ストレス自己評価尺度により最近身の回りで受けたストレスについて評価した。ストレス反応は情動的反応(抑うつ,不安,怒り)、認知・行動的反応(情緒的混乱,引きこもり)、身体反応(身体的疲労感,自律神経系の活動性亢進)の身体面及び精神面のストレス項目により評価した。被験者は、本心理検査作成者の調査結果に基づき、「ストレス群」と「非ストレス群」に分類した。

③実験手順

情動ストレス刺激として、安静刺激(風景画像)、快刺激(楽しみを引き起こす画像)、不快刺激(恐怖画像)の3種類を採用し、それぞれ画像と音声を組み合わせた視聴覚動画像刺激(タスク)とした。実験は、安静閉眼の120秒間から開始し、その後にタスク視聴を40秒間、視聴したタスクの想起閉眼を180秒間行い、このタスクと想起閉眼の組み合わせを連続して3回行う構成とした。これを1セッションとし、セッション内は同一系統の情動刺激を呈示するものとして、刺激別に合計3セッション実施した。ただし、実験開始直後については、刺激を受ける前の無負荷状態を評価するため、安静閉眼時間を180秒とした。実験の終了後、タスクにより受けた情動については、Visual analog scale (VAS)により10種類の情動項目について10段階で評価した。

④脳波計測と解析

脳波の測定は国際標準電極配置法(10-20法)に基づき、16チャンネルに電極を設置した。このとき、基準電極は両耳朶を対象とし、サンプリング周波数500Hz、シールドルーム内にて座位で測定した。脳波解析には離散フーリエ解析を採用し、 θ 波(4-8Hz)、 α 波(8-14Hz)、 β 波(14-30Hz)の周波数帯域ごとにパワースペクトル値を算出した。更に、被験者間の比較をするため、無負荷状態の脳機能活動性を基準に標準化を行うことで、相対パワースペクトル値として評価を行った。

(2) 脳機能活動及び自律神経活動におけるストレス影響性の評価

①被験者

被験者は21歳から38歳までの健常成人33名(男性20名,女性13名,平均年齢 24.2 ± 3.5 歳)とし、インフォームドコンセント実施後、書面により本人から実験参加の同意を得た。なお、脈波測定においては、計測上の問題から、被験者の総数は27名(男性15名,女性

12名、平均年齢 24.1±3.8 歳) となった。

②心理学的検査

大学生用ストレス自己評価尺度に加え、Cornell medical index (CMI) により被験者の心身的、精神的問題における自覚症状の主観的な把握から、「心身的自覚症」と「精神的自覚症」を評価した。被験者は、本心理検査作成者の調査結果に基づき、「ストレス群」と「非ストレス群」に分類した。

③実験手順

情動ストレス刺激として、安静刺激(風景画像)、快刺激(楽しみを引き起こす画像)、不快刺激(恐怖画像)の3種類を採用し、それぞれ30枚の静止画像と音声を組み合わせた視聴覚画像刺激(タスク)とした。実験は連続して合計6回撮像する構成とした。1回の撮像は4段階で構成され、始めに1)画面中央に注視点(+)を20秒間呈示した後、2)タスク視聴を20秒間(同一系統の情動刺激について4秒間×5枚呈示)、3)画面中央に注視点を20秒間呈示した。2)と3)は連続して3回実施し、タスクの種類別に順序をランダムにして呈示した。また、タスク内における刺激内容についても、実験を通して順番をランダムにして呈示した。実験の終了後、タスクにより受けた情動については、Visual analog scale (VAS) により10種類の情動項目について10段階で評価した。

④脳機能及び脈波の計測と解析

脳機能計測には3テスラ核磁気共鳴画像を用い、脳全体の構造画像と機能的磁気共鳴画像法(fMRI)により機能画像を撮像した。機能画像は前処理と統計処理を行い、情動ストレス負荷に対して特異的及び普遍的に活動する領域の特定をするため、解剖学的な座標から関心領域(Region of interest: ROI)解析を行い、各脳賦活領域について抽出した。更に、解剖学的ROI領域により有意な活動性を示したクラスターについては機能的ROI領域として定義し、ストレス状態別の脳機能活動性の評価と、各被験者の信号強度を抽出した。脈波計測にはMRI専用の光電式指尖容積脈波計を使用した。脈波は心室の収縮により波高が上昇し始める点(始点)から、次の収縮による上昇(終点)までを脈波一周時間として抽出し、自律神経機能の指標として評価した。

4. 研究成果

脳神経活動性について回帰分析したところ、ストレス状態に関わらず、全ての情動ストレス刺激により θ 波帯域の活動性は経時的に増加し、 β 波帯域の活動性は経時的に現象を示した。また、 α 波帯域の活動性においては、ストレス群では経時的に減少を示し、非ストレス群では前頭部、中心部、側頭部において増加後に減少した。更に、重回帰分析

により、不快刺激における両側前頭部、右側頭頂部、左側後頭部、両側側頭部の θ 波活動はストレス反応を推定する上で有用であることが分かった。

解剖学的領域によりROI解析したところ、全ての情動ストレス刺激により両側の扁桃体、海馬、下前頭回、上頭頂回、下頭頂回、上側頭回と、左側の上前頭回で活動性が認められた。これらの領域を機能的ROI領域として定義し、ストレス群と非ストレス群の脳賦活領域を抽出した結果、ストレス状態の程度に関わらず、快及び不快刺激時において扁桃体、海馬、上前頭回、下前頭回、上頭頂回、下頭頂回、上側頭回で有意な活動性が認められた。更に非ストレス群では、安静刺激時において左側海馬、右側下前頭回、左側上側頭回で有意な活動性が認められ、全ての情動刺激において右側下頭頂回で有意な活動性が認められた。

機能的ROI領域より各被験者の信号強度を抽出した結果について、図1に示す。情動刺激間の比較においては、両群とも快及び不快刺激時は安静刺激時よりも、両側の扁桃体、海馬、下前頭回、上側頭回において有意に高い活動性が認められた。更に非ストレス群においては、不快刺激時は快刺激時と比較して、

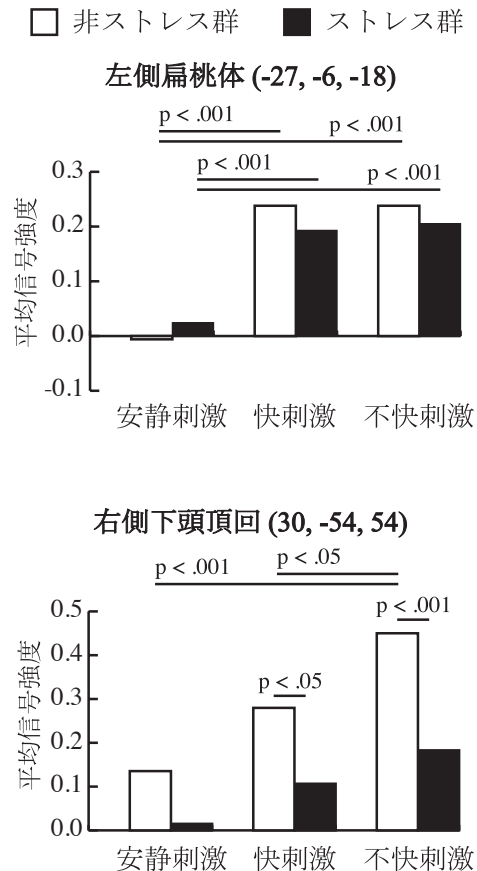


図1. 各情動刺激下における扁桃体と下頭頂回の平均信号強度

左下前頭回で有意に高い活動性が認められた。上頭頂回と下頭頂回の不快刺激時の活動性は、非ストレス群では両側において安静及び快刺激時で有意に高値を示し、ストレス群では左側において安静刺激時で有意に高値を示した。ストレス状態間の比較においては、右上頭頂回では不快刺激時、右下頭頂回では快及び不快刺激時で、非ストレス群はストレス群よりも有意に高い活動性が認められた。その他の機能学的ROI領域においては、ストレス群と非ストレス群の間で、活動性に有意な差は認められなかった。

各群の平均脈波一周期時間については、全ての情動刺激において、非ストレス群はストレス群と比較して有意に高値を示した。また、非ストレス群では不快刺激は安静刺激及び快刺激と比較して有意に高値を示し、ストレス群では不快刺激は安静刺激と比較して有意に高値を示した。

脳機能と自律神経機能の相互影響性については、ストレス反応の得点により重回帰分析した結果、安静刺激時と不快刺激において、右下頭頂回の信号強度と平均脈波一周期時間の間で関連性が認められた。

以上の結果より、記憶処理を担う海馬では、ストレス状態に関わらず活動性が示された。一方、情動に特化した処理を担う扁桃体では、高ストレス保持者は低ストレス保持者と比較して信号強度に有意差は認められなかったものの、活動の反応性や安定性に低下が認められた。また、高ストレス保有者は、不快情動刺激により上頭頂回と下頭頂回の活動性が有意に低値を示したことから、認知に関連した処理に影響を生じていると示唆された。脳機能と自律神経機能の相互影響性では、ストレス反応は右下頭頂回の信号強度と平均脈波一周期時間に対して関連性が認められた。

これにより、健常者におけるストレス状態に伴う脳機能及び自律神経活動の影響性が示され、特に頭頂回における認知機能の低下は、ストレス状態の初期段階から生じると示唆された。本研究の結果は、特定の領域に焦点を当てた治療や、ストレスによる負担状況を正確に把握する指標となることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- (1) T. Hayashi, E. Okamoto, S. Ukai, K. Shinosaki, R. Ishii, Y. Mizuno-Matsumoto, "Assessment of stress states based on EEG activity using multiple regression analysis,"

Clinical Neurophysiology, Vol. 121, Suppl. 1, p. S249, 2010
DOI: 10.1016/S1388-2457(10)61017-6

[学会発表] (計5件)

- (1) T. Hayashi, E. Okamoto, Y. Mizuno-Matsumoto, M. Kato, T. Murata, "An fMRI study of brain processing related to stress states," World Automation Congress (WAC) 2012, Jun. 24-28, Puerto Vallarta, Mexico, 2012 (in press)
- (2) 林拓世, 水野(松本)由子, 加藤誠, 村田勉. "fMRI 解析と脈波解析によるストレス状態評価," 第51回日本生体医工学会大会, 福岡, 5月10-12日, 生体医工学, Vol. 50, Suppl. 1, p. 158, 2012
- (3) 林拓世, 水野(松本)由子, 川崎愛加, 加藤誠, 村田勉, "情動ストレス刺激に対する脳機能影響性の評価," 第41回日本臨床神経生理学学会学術大会, 静岡, 11月10日-12日, 臨床神経生理学, Vol. 39, No. 5, p. 432, 2011
- (4) 林拓世, 水野(松本)由子, 川崎愛加, 加藤誠, 村田勉, "fMRI 解析による情動ストレス負荷時の脳機能活動評価," 第50回日本生体医工学会大会, 東京, 4月29日-5月1日, 日本生体医工学会誌, 生体医工学, Vol. 49, Suppl. 1, p. 150, 2011
- (5) T. Hayashi, E. Okamoto, S. Ukai, K. Shinosaki, R. Ishii, Y. Mizuno-Matsumoto, "Assessment of stress states based on EEG activity using multiple regression analysis," 29th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), Oct. 28 - Nov. 1, Kobe, Clinical Neurophysiology, Vol. 121, Suppl. 1, p. S249, 2010

[その他]

ホームページ等

<http://www.aino-univ-me.com/teachstaff/t-hayashi/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 拓世 (HAYASHI TAKUTO)

藍野大学・医療保健学部・講師

研究者番号: 40582862

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし