

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300247

研究課題名(和文) 運動療法によるストレス緩和作用の神経基盤に関する生涯発達研究

研究課題名(英文) Life-span-development research on the neural base of relaxation effects by a physical exercise

研究代表者

酒谷 薫 (SAKATANI, Kaoru)

日本大学・工学部・教授

研究者番号：90244350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円、(間接経費) 3,930,000円

研究成果の概要(和文)：現代社会に蔓延するストレスは、様々な疾患の主要原因の一つである。本研究では、近赤外分光法(NIRS)を用いて、前頭前野の神経活動を計測し、自律神経系・内分泌系機能及び心理状態とともに、ストレスを客観的に評価する方法を開発した。さらに本法を用いて、中高齢者における運動療法のストレス緩和効果について検討し、軽い運動でもストレス緩和効果があることを明らかにした。さらに高齢者に軽い運動を負荷することにより、前頭前野のワーキングメモリー課題に対する反応性が上昇し、パフォーマンスが向上することが示唆された。本ストレス評価法と運動療法を組み合わせることにより、ストレス性疾患を予防できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The stress in the modern society is one of the major causes of various diseases. In this study, in order to evaluate stress objectively, we have developed a new system, which employs near-infrared spectroscopy (NIRS), psychological tests and the techniques of evaluating the autonomic nervous system and endocrine system function. Furthermore, using this system, we evaluated the relaxation effect of the physical exercise in middle and old aged people, and revealed that even mild exercise had a relaxation effect. In addition, such mild exercise improved working memory performance associated with an increase of the prefrontal cortex activity to working memory tasks. We suggest that combination of the present stress monitoring system and physical exercise may prevent various stress-induced diseases.

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：ストレスマネジメント NIRS 前頭前野 高次脳機能 運動 補完代替療法 予防医学 健康科学

1. 研究開始当初の背景

1) 現代社会に蔓延するストレスは、幅広い年齢層の精神的、身体的障害を引き起こす主要原因の一つであり、ストレス度を客観的に評価し、ストレスを効果的に緩和する方法を確立することは様々な疾病を予防する上で極めて重要である。

2) 研究代表者の酒谷らは、NIRS を用いて前頭葉活動の左右偏倚指数を算出し、右半球優位の活動パターンを示す被験者ほど、ストレス負荷がかかったときの交感神経系と内分泌系(間脳・下垂体・副腎皮質系)の活動が強くなることを心拍測定 (Neurosci Lett 誌 2004)、及び皮膚反応の測定 (Brain Res 誌 2007)によって明らかにした。また、右半球優位の活動パターンを示す被験者に対してアロマ療法を施すことにより、右優位のパターンが低減され、リラクゼーション効果の指標になることも明らかになった (Neurosci Lett 誌 2008)。

3) 近年の脳科学研究では、適度な運動が脳の高次機能を促進することが明らかにされてきた。例えば、研究分担者の岡本らは、軽いジョギング程度の軽度運動を 10 分間行った直後にストループ検査を施し、その時の前頭葉活動を NIRS を用いて調べた (Neuroimage 誌 2010)。その結果、軽度運動を施すことによりストループ課題の成績は上昇し、左半球の背外側前頭前野の賦活が上昇することが明らかになった。この結果は、適度な運動が脳の高次認知機能を高めることを示唆している。しかし、国内外の先行研究は、若年成人の認知機能しか調べておらず、脳のストレス対処機能に及ぼす運動の効果について調べた研究や、高齢者を対象とした発達研究(加齢研究)はまだ行われていなかった。

2. 研究の目的

1) 研究代表者が現在まで行ってきたストレス研究の成果を元に、NIRS を用いたストレス評価法を確立する。前頭前野の中樞反応、自律神経反応、心理テストを包括化したストレス反応測定装置を開発する。

2) 確立されたストレス評価法を運動療法に適用して、どのような運動が脳のストレス緩和に役立つのかを調べる。

3) 成人被験者だけでなく、高齢者も含めた幅広い年齢層の被験者を募ることにより、運動の抗ストレス作用に関する生涯発達研究を行う。ストレス反応だけでなく、作動記憶、認知抑制、論理的思考など様々な高次認知機能についても測定を行い、高齢者においては認知症の改善に寄与するための運動プログラムの開発に結びつく実用的な研究を目指す。

3. 研究の方法

1) 脳機能計測：2チャンネル NIRS (PocketNIRS、浜松ホトニクス社) を使用した。オプトードを両側前頭部に設置し(オプトード間距離 3 cm)、その中心点が Fp1 と

Fp3 (左側)、Fp2 と F4 (右側) の中点に一致するように設置した。ストレス評価には暗算課題(4桁の引き算)、ワーキングメモリー評価にはスタンバークテストを使用した。

2) 生理機能：血圧は Tonometry 法 (Bp 608 Evolution II CS、オムロンコーリン社製) により右橈骨動脈で測定し、呼気ガス(AE 300S、ミナト医科学社製)で酸素摂取量 VO_2 計測した。指先脈波計 (Pulse Analyzer Plus、YKC) を用いて心拍数および心拍変動を計測し、心拍変動の周波数解析により算出した Low Frequency (LF) (0.04-0.15 Hz) と High Frequency (HF) (0.05-0.4 Hz) power により自律神経機能を判定した。さらに運動前後に唾液中コルチゾール濃度を計測した。

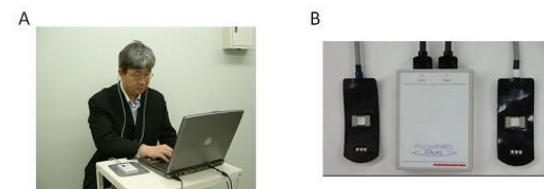
3) 心理テスト：SDS、状態特性不安検査 (state-trait anxiety inventory, STAI)、気分プロフィール(profile of mood states, POMS)を使用した。

4. 研究成果

1) **NIRS によるストレス評価システムの開発**

NIRS を用いたストレス評価システムを開発した。2チャンネル NIRS (PocketNIRS、浜松ホトニクス社) と PC により構成され、PC 画面に表示される課題実施時の前頭前野の神経活動を半自動的に計測する(図 1)。

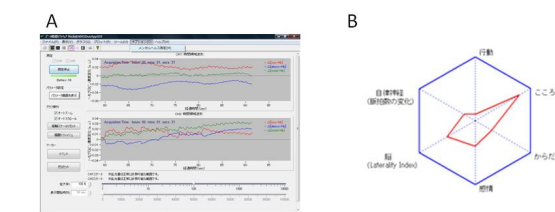
図 1 NIRS によるストレス評価システム



A: 計測時の様子 B: 使用した携帯型 2チャンネル式 NIRS 装置

課題には、ストレス課題(暗算課題)及びワーキングメモリー課題(スタンバークテストなど)があり、各々脳のストレス度や高次認知機能を評価することができる。本装置の特徴の一つは、タスクの提示、NIRS 測定及びデータ解析が半自動的に行える点である。終了後は NIRS パラメータ変化が表示され(図 2A)、データ解析のスタートボタンを押すことにより自動的にデータ解析が行われる(図 2B)。

図 2 ストレス評価システムの解析画面



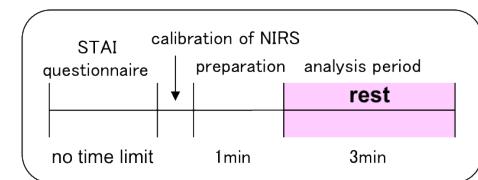
A: NIRS パラメータ変化の表示 B: データ

解析結果はレーダーチャートで表示される。なお、本システムは、2013年5月3日の日経産業新聞の一面で紹介された（Appendix 1 参照）。

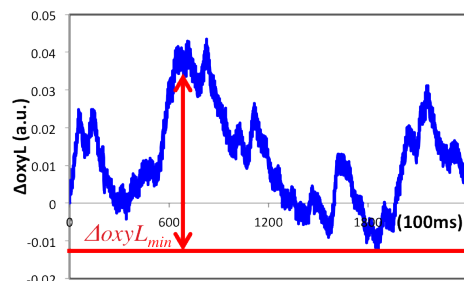
2) 安静時NIRSデータを用いたストレス評価アルゴリズムの開発

課題を繰り返す毎に神経活動強度(酸素化ヘモグロビン濃度変化)が低下する例があり(疲労現象)、また高齢者では暗算課題の実施が困難な例も少なくないことから、安静時のNIRSデータを基にストレス状態を評価するアルゴリズムを開発した。図3に計測プロトコルを示す。まず、STAIを用いて不安心理状態を測定する。次いで1分間のコントロール計測の後、3分間安静時のNIRSデータを取得する。この安静期間における酸素化Hb濃度の最小値をゼロとして、酸素化Hb濃度を積分する(B)。

図3 計測プロトコル(A)及び酸素化Hb濃度変化の計測法(B)



A



B

安静時の前頭前野活動の左右偏倚性を検討

$$\Delta oxyR_{\min} = \min_{t \in \text{analysis interval}} \Delta oxyR_t$$

$$\Delta oxyL_{\min} = \min_{t \in \text{analysis interval}} \Delta oxyL_t$$

するために、まず次式を定義した。

$\Delta oxyR_t$ と $\Delta oxyL_t$ は左右前頭前野の酸素化Hb濃度変化を示す。次に、安静時の左右偏倚性を定量的に評価するために、Laterality Index at Rest (LIR) を次式のように定義した。

$$LIR = \frac{\sum_{t \in \text{analysis interval}} ((\Delta oxyR_t - \Delta oxyR_{\min}) - (\Delta oxyL_t - \Delta oxyL_{\min}))}{\sum_{t \in \text{analysis interval}} ((\Delta oxyR_t - \Delta oxyR_{\min}) + (\Delta oxyL_t - \Delta oxyL_{\min}))}$$

本法を用いてLIRとSTAIスコアとの相関関係について検討した。全ての症例で、安静時に両側前頭前野の酸素化Hbの“ゆらぎ”を

認めた。図4は、STAI高値(60)と低値(28)を示す症例の $\Delta oxyR_t$ と $\Delta oxyL_t$ を示している。

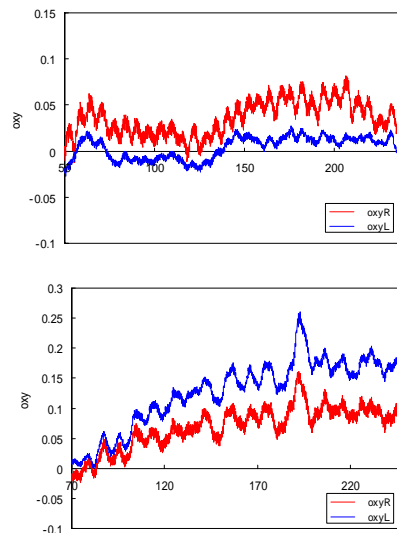
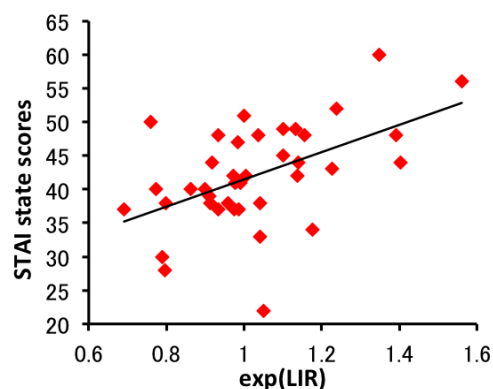


図4 STAIスコアが高値(60:上)を示す例と低値(28:下)を示す例の $\Delta oxyR_t$ (赤線)と $\Delta oxyL_t$ (青線)

LIRとSTAI-1(状態不安)スコアの間には正の相関関係が認められた。図5は全ての症例(n=39)のScatter plotを示している($r=0.513$, $p=0.0008$)。このような相関関係は、若年群(n=19, 20-24 years: $r=0.525$, $p=0.021$)と高齢者群(n=20, 60-79 years: $r=0.536$, $p=0.015$)に分けて解析しても認められた。すなわち年齢はLIRとSTAI-1の相関関係に影響を与えないことを示唆している。一方、LIRとSTAI-2(特性不安)スコアの間には相関関係が認められなかった。

図5 LIRとSTAIスコアの散布図



縦軸のSTAIスコアはSTAI-1(状態不安)を示す。横軸のLIRはexp関数で表示している。

LIRとSTAI-1(状態不安)スコアの間には正の相関関係が認められたことは、右優位はネガティブ、左優位はポジティブな感情を示す“Valence asymmetry hypothesis”と一致しており、ストレス状態やリラクゼーション効果の評価する上で有用と考えられた。

3) 運動のストレス緩和効果

本研究では、うつ傾向(subclinical depression)のある中年女性を対象に運動によるリラセーション効果を検討した。

3-1 対象および方法

40-50代の健常中年女性72名に心理テストを行い、うつ傾向を示す17例(47.1±1.3歳)を対象とした。うつ傾向は自己評価式抑うつ性尺度(self-rating depression scale; SDS)40以上 and / or Beckうつ病評価尺度(Beck depression inventory-II; BDI-II)14以上とした。前頭前野の脳循環酸素代謝変化NIRSを用いて計測した。本研究では、定量性の高い時間分解スペクトロスコピー (TRS-20, 浜松ホトニクス社)を用いて酸素化Hb、脱酸素化Hbと酸素飽和度(SO₂)を連続計測した。心電図から心拍数(HR)を求め、血圧(BP)はにより右橈骨動脈で測定した。呼気ガスで酸素摂取量(VO₂)を計測し、運動前後で心理状態及び唾液中コルチゾール濃度の変化を計測した。心理テストはうつ状態の評価にはSDS。不安状態と気分状態の測定には、それぞれ状態特性不安検査(STAI)と気分プロフィール(POMS)を用いた。

運動負荷は、エルゴメータを使用し、最大酸素摂取量の50%以下の軽度な運動を目標とした。

3-2 結果

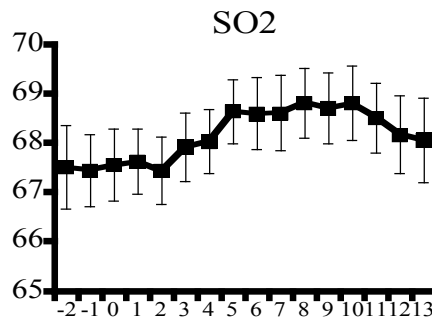
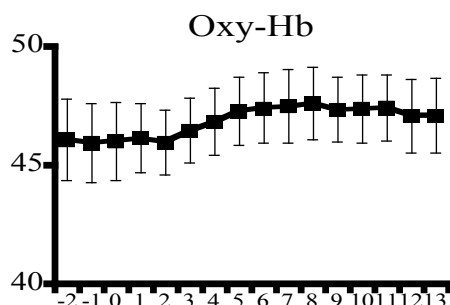
運動によりSDSは変化しなかったが、STAI(状態不安、特性不安)、及びPOMS(total mood disturbance; TMD)は有意に低下した。POMSの緊張不安、抑うつ-落込み、疲労、混乱が有意に低下した、怒り-敵意は低下傾向を示した。(表1)。

表1 運動による心理状態の変化

	運動前	運動後	p
SDS	38.12 ± 1.44	38.18 ± 1.68	p = 0.9465
STAI 状態不安	42.65 ± 1.35	36.76 ± 1.36	p = 0.0001
STAI 特性不安	41.88 ± 2.01	40.00 ± 2.00	p = 0.0040
POMS			
TMD	21.47 ± 3.40	12.94 ± 3.09	p < 0.0001
緊張不安(T-A)	51.55 ± 2.06	45.42 ± 1.45	p = 0.0006
抑うつ-落込み(D)	50.97 ± 2.08	48.37 ± 1.81	p = 0.0308
怒り-敵意(A-H)	54.88 ± 3.06	51.57 ± 3.49	p = 0.0994
活気(V)	47.19 ± 1.96	48.95 ± 2.08	p = 0.2872
疲労(F)	52.42 ± 1.99	47.82 ± 1.96	p = 0.0031
混乱(C)	54.84 ± 2.57	49.91 ± 2.38	p < 0.0001

図6は、運動中のOxy-HbとSO₂の1分間毎の平均を示す。Oxy-Hbは運動開始4分後SO₂は5分後から有意に増加し定常状態になった。

図6 運動中のOxy-HbとSO₂の変化



縦軸は酸素化Hb濃度(Oxy-Hb: μM)及び酸素飽和度(SO₂: %)を示す。

唾液中コルチゾールの測定は、運動前後に測定できた12例では、低下した例が8例(47.1%)、増加した例が2例(11.8%)、変化しない例が2例(11.8%)であった。

3-3 まとめ

うつ傾向のある中年女性への予測最大酸素摂取量50%以下の軽度な運動は、前頭前野を活性化し、心理テストによる状態、特性不安の低下、気分状態の改善、緊張と不安、抑うつ落込み、疲労、混乱を低下させた。唾液中コルチゾールは低下傾向を示した。これらの心理状態や内分泌機能の変化は軽度の運動にはストレス緩和効果があることを示唆している。

4) 運動の高次脳機能に対する効果

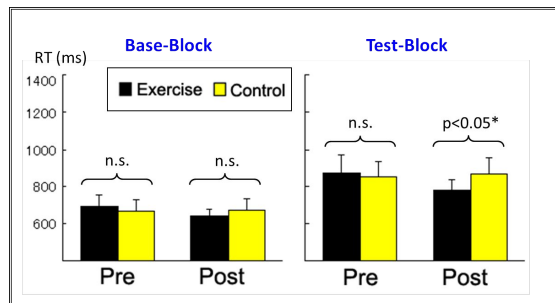
4-1 対象および方法

対象は、高齢者14例(平均年齢=65.9歳: 女性9例、男性5例)。中等度の運動(40% of VO₂max)をエルゴメータで10分間行い、その前後でスタンバークテスト遂行中の前頭前野の神経活動(酸素化Hb)をNIRSで計測した。スタンバークテストは、1文字の記憶をBase-Block(3回)、4文字の記憶をTest-Block(2回)として、連続的に実施した。

4-2 結果

運動後には、Test-Blockにおける反応時間が短縮した(図7)。Base-Blockでは反応時間に差はなかった。正答率には、Base-Block、Test-Blockとも差はなかった。

図7 運動前後のスタンバークテスト反応時間の変化



運動により、スタンバークテスト遂行中の左前頭前野の酸素化Hbは増大した(p<0.05)。右前頭前野の酸素化Hbは増大傾向を示したが、有意差はなかった(p=0.11)。

4-3 まとめ

本研究結果は、高齢者においても軽い運動を行うことにより、認知機能が向上する可能性を示唆している。近年、運動がマウスの海馬における脳由来神経栄養因子 (BDNF)を増加させ、海馬のニューロン新生と学習効果を向上させることが報告されている。また、ヒトにおいては中高齢 (平均年齢 61歳)のうつ病女性が運動により対照群に比べ低下していたBDNF濃度が正常化すると報告がある。高齢者においても運動が海馬の改善だけでなく前頭葉と側頭葉の皮質容積を増大させる効果が報告されており。運動はうつ改善だけでなく認知機能の改善にも有効と思われる。

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 13 件)

1: Fukuda Y, Ishikawa W, Kanayama R, Matsumoto T, Takemura N, Sakatani K. Bayesian Prediction of Anxiety Level in Aged People at Rest Using 2-Channel NIRS Data from Prefrontal Cortex. *Adv Exp Med Biol*. 2014;812:303-308.

2: Sakatani K, Tanida M, Hirao N, Takemura N. Ginkobiloba extract improves working memory performance in middle-aged women: role of asymmetry of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Adv Exp Med Biol*. 2014;812:295-301.

3: Kamiyama Y, Fujita Y, Fuchigami T, Kamiyama H, Takahashi S, Sakatani K. Asymmetrical changes in cerebral blood oxygenation induced by an active standing test in children with postural tachycardia syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2014;812:271-278.

4: Takemura N, Sakatani K, Yoshino A, Hirayama T, Katayama Y. Physiological Mechanism of Increase in Deoxy-hemoglobin Concentration During Neuronal Activation in Patients with Cerebral Ischemia: A Simulation Study with the Balloon Model. *Adv Exp Med Biol*. 2014;812:225-231.

5: Ishikawa W, Sato M, Fukuda Y, Matsumoto T, Takemura N, Sakatani K. Correlation between asymmetry of spontaneous oscillation of hemodynamic changes in the prefrontal cortex and anxiety levels: a near-infrared spectroscopy study. *J Biomed Opt*. 2014 Feb 1;19(2):027005.

6: Amemiya A, Takeda T, Nakajima K, Ishigami K, Tsujii T, Sakatani K. Effects of experimentally deviated mandibular position on stress response. *Adv Exp Med Biol*. 2013;765:1-7.

7: Ishikawa W, Sato M, Fukuda Y, Matsumoto T, Takemura N, Tsujii T, Sakatani K. New method of analyzing NIRS data from prefrontal cortex at rest. *Adv Exp Med Biol*. 2013;789:391-397.

8: Sakatani K, Takemoto N, Tsujii T, Yanagisawa K, Tsunashima H. NIRS-based neurofeedback

learning systems for controlling activity of the prefrontal cortex. *Adv Exp Med Biol*. 2013;789:449-454.

9: Tsujii T, Komatsu K, Sakatani K. Acute effects of physical exercise on prefrontal cortex activity in older adults: a functional near-infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol*. 2013;765 : 293-298.

10: Sato M, Ishikawa W, Suzuki T, Matsumoto T, Tsujii T, Sakatani K. Bayesian STAI anxiety index predictions based on prefrontal cortex NIRS data for the resting state. *Adv Exp Med Biol*. 2013;765:251-256.

11: Sakatani K, Tsujii T, Hirayama T, Katayama Y, Takeda T, Amemiya A, Ishigami K. Effects of occlusal disharmony on working memory performance and prefrontal cortex activity induced by working memory tasks measured by NIRS. *Adv Exp Med Biol*. 2013;765:239-244.

12: Sakatani K. Optical diagnosis of mental stress: review. *Adv Exp Med Biol*. 2012;737:89-95.

13: Tanida M, Sakatani K, Tsujii T. Relation between working memory performance and evoked cerebral blood oxygenation changes in the prefrontal cortex evaluated by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. *Neurol Res*. 2012 Mar;34(2):114-119.

[学会発表](計 16 件)

1. 酒谷 薫 「脳神経外科領域における光学的計測法の応用」STR Medical Conference、シンポジウム、2013.12.20、郡山

2. 酒谷 薫 「近赤外分光法 (NIRS) を用いたストレス評価法」第 16 回福島神経疾患治療研究会、一般口演、2013.12.14、郡山

3. 酒谷 薫 「光学的脳機能計測法による脳と心の健康状態 (ストレス、認知機能) の評価法」第 8 回日本大学先端バイオフォーラム、シンポジウム、2013.11.27、東京

4. 酒谷 薫、他 「脳虚血患者の神経活動における脱酸素化ヘモグロビン増加の生理メカニズム」第 20 回医用近赤外線分光法研究会、一般口演、2013.10.12、東京

5. 酒谷 薫 「NIRS の予防医学への応用-NIRS による脳と心の健康評価-」第 14 回早期認知症学会、一般口演、2013.9.21、浜松

6. 酒谷 薫 「高齢社会を豊かにする脳と心の健康増進支援システム」神戸市北区医師会創立 40 周年記念講演会、基調講演、2013.8.31、神戸

7. Sakatani K. et al. 「Monitoring of Brain Function by Near Infrared Spectroscopy for Prevention of Brain Diseases」The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'13)、シンポジウム、2013.7.3、大阪

8. 酒谷 薫 「未来型脳機能診断システムと未病治療」2013 年度 ICT スマート医療、基調講演、2013.6.15、東京

9. 酒谷 薫「現代科学から見た中国伝統医学の基礎理論」日本医工学治療学会第 29 回学術大会、シンポジウム、2013.4.21、横浜
10. 酒谷 薫「福島県の医療福祉産業は今、何をやるべきか？被災者のストレス問題」特別講演、第 2 回医療福祉機器事業創出研究会、シンポジウム、2012.12.20、郡山
11. 酒谷 薫「香り刺激によるストレス反応の変化：NIRS による検討」第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会、シンポジウム、2012.11.9、東京
12. 酒谷 薫「時間分解スペクトロスコピーによる脳虚血の検出」第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会、シンポジウム 2012.11.8、東京
13. 酒谷 薫「NIRS の予防医学への応用-NIRS による脳と心の健康評価-」第 19 回医用近赤外分光法研究会、シンポジウム、2012.10.13、東京
14. 酒谷 薫「NIRS を用いた脳機能に対する薬物効果の評価法」第 15 回日本薬物脳波学会学術集会、ランチョンセミナー、2012.6.9、東京
15. 酒谷 薫「NIRS による認知機能の定量的評価法の開発」第 51 回 日本生体医工学会大会、シンポジウム、2012.5.10、福岡
16. 酒谷 薫「脳腫瘍、脳血管障害における脳機能イメージングのピットフォール」Fujita Neuroscience Seminar、特別講演、2012.1.27、名古屋

〔図書〕(計 1 件)

「NIRS-基礎と臨床-」監修：酒谷 薫 編集：岡田英史 星 詳子 宮井一郎 渡辺英寿
新興医学出版社、2012 年

〔その他〕

ホームページ等

酒谷研究室：<http://sakatani-lab.org/>

次世代工学技術研究センター：

<http://www.ce.nihon-u.ac.jp/ResearchCenter/newcat/newcat.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

酒谷 薫 (SAKATANI, Kaoru)

日本大学・工学部・教授

研究者番号：90244350

(2)研究分担者

岡本 雅子 (OKAMOTO, Masako)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・

特任准教授

研究者番号：00391201