

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350123

研究課題名(和文) GABA 摂取の相互相関解析による神経生理機構の解明

研究課題名(英文) The elucidation of the neurophysiology mechanism after the GABA intake in human using cross-correlation and coherence analysis

研究代表者

沖田 善光 (OKITA, YOSHIMITSU)

静岡大学・工学部・講師

研究者番号：60270310

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：GABA 摂取により抗ストレス効果は、メカニズムとして中枢神経系あるいは自律神経系が関与することが報告されている。これらの神経系がどのように連携しながら働いているかどうかは明らかではない。本研究では相互相関解析を用いてGABA の中枢神経活動と自律神経活動の相互の神経生理メカニズムを解明することを目的とする。その結果、GABA摂取による中枢神経活動(デルタ活動は前頭部、アルファ活動は中心部・頭頂部・側頭部、ベータ活動は後頭部)と自律神経活動(心電図)との相互の神経生理メカニズムを示すことができた。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that a mechanism of anti-stress effect induced by GABA intake is involved central nervous and autonomic nervous systems. A mutual mechanism of these nervous systems is not clear. The purpose of this study is to clarify the mutual mechanism of these nervous systems using cross-correlation and coherence analysis. The results suggest that there is an intimate association between central nervous (delta activity in the frontal area: alpha activity in the central, parietal and temporal areas: beta activity in the occipital area) and autonomic nervous systems (ECG) after intake of GABA.

研究分野：複合領域

キーワード：GABA 機能性食品 自律神経活動 中枢神経活動

1. 研究開始当初の背景

人間のホメオスタシスは、体内の活動が相互に関連しているという事実を示している。例えば、食事を摂取するという行動の効果は、食事による脳の直接の影響と胃腸での消化吸収活動という二つの経路があり、これらは相互に関連している。近年、都市化社会でのストレスの影響による精神疾患の増加が新たな社会的問題となっており、またこのことは、日常生活を営む上でクオリティオブライフにも大きな問題となり、生活科学上もその解決が望まれる問題である。従って、これまで以上にストレスの低減は重要な課題となる。アミノ酪酸(GABA)は、グルタミン酸から生成され、脳の中樞神経系で抑制神経伝達物質として知られている。一方、食品に含まれる GABA は、動物及びヒトでリラックス効果、ストレス低減、血圧の低下作用、自律神経活動の調節などの抗ストレス効果に関わっていることが報告されている。これまでのヒトでの一連の神経生理作用は、単一生理計測からの結果(中樞神経及び自律神経活動が別々に報告)のみであり、相互の神経生理メカニズムの時間的および空間的な特性、即ち中樞あるいは自律神経のどの神経生理メカニズムが最初に働き、次に続く神経生理メカニズムは何かといったことは未解明のままである。従って、この神経生理メカニズムの相互的な時間的・空間的特性を明らかにすることは、現代人がかかえるストレスによる健康問題の解決について示唆が得られる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、GABA を含む食品によるヒトの神経基盤の神経生理メカニズムを解明するための新たな試みとして、GABA を含む食品が自律神経及び中樞神経活動に及ぼす影響を相互相関解析で評価し、GABA の中樞神経と自律神経活動の相互の神経生理メカニズムを解明することを目的とする。

それに伴い、下記の(1)～(3)を明らかにする。

(1) 先行研究で報告されたヒトの中樞神経活動又は自律神経活動に影響を及ぼす機能性成分を含む GABA 食品を用いて、ヒト実験において中樞神経活動及び自律神経活動を同時に計測し、各種生体計測された生理データの時間・周波数変化について相互に詳細に調べる。

(2) 異なる物理量(生体信号)の中樞神経活動(脳波信号)及び自律神経活動(心拍変動性又は胃電図の信号)から適切な生体信号モデルを作成し、その生体信号モデルと実際の生理計測データとの適合度の評価を行う。

(3) GABA を含む食品と生体信号モデル及び生体信号処理による時間・周波数解析手法を併用して異なる物理量(生体信号)の中樞神経活動(脳波信号)及び自律神経活動(心拍変動性の信号又は胃電図の信号)の相互の時

空間的応答特性の変化を調べることで、GABA を含む食品のヒトの脳の高次機能及び自律神経機能に関わる神経基盤の神経生理メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 神経生理学的指標の測定・解析システム装置の開発

GABA 摂取前後の心電図、胃電図、脈波、脳波などの神経生理学的指標を同時に測定・解析するためのシステム装置を開発する。

(2) 被験者

被験者は、禁煙者で、行動異常やアルコール・薬の常用習慣がなく、さらに糖尿病などの臨床症状がない、健常者である。インフォームドコンセントは、全被験者から得た。このヒトを用いた実験手順及び内容は、ヘルシンキ宣言に基づいた静岡大学のヒト倫理委員会から承認を得ている。

(3) 試験食品

GABA を含む野菜・果物、GABA 食品、澱粉、白米、おかゆ、天然水を用いた。

(4) 実験手順

全被験者は、無作為化クロスオーバーデザインで臨床試験に従って2回の実験に参加した。すなわち、1回目の実験の時に、被験者は GABA 摂取グループ又はプラセボ摂取グループの2つのグループのどちらか一方のグループに無作為に分けられた。次に2回目の実験の時に、被験者は最初の実験の時に GABA 摂取グループの場合はプラセボ摂取グループとなり、プラセボ摂取グループの場合は GABA 摂取グループとなった。実験室の温度は 24-26℃、湿度は約 42%であった。被験者は、実験室に入室した後にすぐに左腕に血圧を測るマンシェット(腕帯)を巻き、左手の人差し指の先端に脈拍センサーを取り付け、胸部上に CM5 形式で心電図のセンサー、脳波センサーを取り付けた。次に被験者は、安楽椅子で少なくとも一時間の休憩時間をとった。

(5) 精神的ストレス負荷

精神的ストレス負荷として内田クレペリンに類似した検査方法でコンピュータを用いて15分間行った。

4. 研究成果

平成 25 年度

GABA 実験を行う前に、神経生理学的指標の測定・解析システム装置の開発を行った。

ヒトの自律神経活動は、食品に含まれるエネルギー量や機能性成分によって影響を及ぼすことがよく知られている。自律神経活動を調べる方法として、機能性成分を含む食品摂取による影響を調べる上で簡易な心拍

計測からのスペクトル解析法がよく報告されている。このスペクトル解析法には、主に高速フーリエ変換法が用いられており、周波数分解能を向上させるために数分間のデータを必要とするが、被験者が数分間の定常状態を保つことは非常に難しい。この問題点の解決法として、フィルタ処理とヒルベルト変換を組み合わせた瞬時振幅を求める信号処理方法を提案した。この提案した方法を用いて食事パターンに対する自律神経活動の瞬時振幅値の変化について調べた。自律神経活動の瞬時振幅値を用いて体動成分の影響を除去することが十分に可能であった。提案した瞬時振幅値を用いて食事パターンによる自律神経活動の影響を正確に評価できた。

次に、機能性食品の神経生理学的影響を正確に評価する上でズームング・インタフェースによる自律神経活動簡易評価ソフトウェアの開発を行った。心電図(ECG)と脈波(PTG)の計測を行い、ユーザ・インタフェース(ズームング・インタフェース)による各波形成分の可視化と簡便な操作性を実現する自律神経活動簡易評価ソフトウェアを開発した。ズームング・インタフェースとは、ズーム(拡大と縮小)によって、複合的な情報を拡大率という一つの軸上に表現するという、ユーザ・インタフェースの一形態である。これにより、自律神経活動に関わる生理評価指標のグラフと波形そのものをシームレスに横断的に把握することを実現し、機能性食品における自律神経活動に関わる生理指標の時間的变化に対する理解を助けることを可能とした。

平成 26 年度

GABA 実験を行う前に、実験中に生じる体動及び筋電図の影響を考慮した神経生理学的指標(心電図)の測定・解析システム装置の開発を行った。ヒトの自律神経活動の測定方法は、主に心電図からの R-R 間隔を抽出した心拍変動性 (HRV: heart rate variability) がよく用いられている。また心電図の成分である QT 間隔は、心臓病に繋がる先天性・後天性 QT 延長症候群のみでなく、ヒトの性ホルモンの影響にも密接に関係している。自律神経活動とヒト性ホルモンレベルが密接に関連していることより、一拍毎の詳細な心電図波形の解析と R-R 間隔のみならず他の QT 間隔などの影響も同時に正確に調べる必要性がある。

心拍変動性の周波数解析には、高速フーリエ変換法が主に使用されている。しかしながら、FFT 法は、周波数分解能を向上させるためには数分間～数十分間の安定したデータ長を必要とするため、その間、被験者は、データの解析区間に体動、筋電図、不安定な呼吸等が生じないように安静(安定)状態を維持する問題点がある。さらに、被験者の体動や筋電図等のデータが解析対象とする HRV データに重畳した場合は、これを後で除去する

ことができない。このような問題点を解決するために、我々は、市販のシステム開発ソフトウェアを用いて、新たな心電図(心拍変動指標)の計測・解析システムを開発を行った。この新たな心電図解析の主な特徴は、フィルタ設計とウェーブレット変換を組み合わせ、心電図データから体動・筋電図の除去、一拍毎の心電図の波形成分の抽出、HRV データからの線形・非線形信号解析等である。新しく開発した高機能な心電図の計測・解析システムは、ユーザの操作性を高め、心電図に重畳された筋電図・体動成分の影響を除去後、一拍毎の心電図の波形成分を正確に抽出し、HRV の信号解析等の一連の操作をスムーズに実行可能であった。

平成 27 年度

GABA 実験を行う前に、実験中に生じる体動及び筋電図の影響を考慮した神経生理学的指標(心電図・胃電図)の測定・解析システム装置の開発を行った。ヒト自律神経活動 (ANA: Autonomic nerve activity) の影響を調べるための測定方法には、主に心電図測定が用いられており、心電図と胃電図の同時計測・解析はほとんど行われていない。また心電図の成分には QT 間隔の影響もあり、その間隔データには、ヒトの性ホルモンの影響とも密接に関係があることが報告されている。一方、心電図・胃電図から ANA の影響を同時に調べるには、主に高速フーリエ変換法 (FFT: Fourier transform method) が主に使用されている。しかしながら、FFT 法の信号解析では、周波数分解能を向上させるために数分間～数十分間の安定したデータ長を必要とするため、その間、被験者には、データの解析対象区間に体動、筋電図、呼吸変動等が生じないように安静状態を維持することが要求され、被験者のこのような負担による大きな問題点がある。さらに、被験者の体動や筋電図等のデータが解析対象とする心拍変動性・胃の運動に関連したデータに重畳した場合は、これらの影響を後で除去することも非常に難しい。そこで我々は、システム開発ソフトウェアを用いて、新たな多チャンネルによる心電図(心拍変動指標)・胃電図の同時計測及び解析システムを開発を行った。今回開発した装置を用いて食品の摂取前後の ANA の影響について調べた。その結果、新しく開発した心電図・胃電図の同時計測及び解析システムは、ユーザの操作性を高め、心電図・胃電図に重畳された筋電図・体動成分の影響を除去後、心電図・胃電図の信号解析等の一連の操作をスムーズに実行することが可能であった。以上より新しく開発した心電図・胃電図の同時計測及び解析システムは、心電図・胃電図の相互の信号解析により、食品のヒトへの自律神経活動の影響をより正確に検討することが可能となった。

次にダイナミック疑似心電図の生体シミュレーションソフトウェアの開発の試みを

行った。本開発したソフトウェアは、3つの連立常微分方程式からなる疑似心電図モデル(PQRST サイクル形態を含む)を使用して任意の心電図波形の生成、既知のHRVリズムをパワースペクトル特性から信号生成、さらに疑似心電図波形と心拍変動性リズムを組み合わせてシミュレーションすることにより、心臓の疾病・異常及び自律神経活動の影響を検討することが可能であった。HRVの機能には、呼吸洞性不整脈(RSA: Respiratory Sinus Arrhythmia)の影響を含めた高周波成分(HF: High Frequency)及びメイヤー波(10秒周期のゆらぎ成分)の影響を含めた低周波成分(LF: Low Frequency)に対して任意のパラメータ設定により、これらの全成分による自律神経活動の影響も検討することが可能である。このダイナミック疑似心電図モデルによる生体シミュレーションソフトウェアは、GABA等の機能性食品における自律神経活動の影響を調べるために、最適な生体信号処理による方法を検討する上で重要なツールとなった。

次に、GABA摂取前後の自律神経活動(心拍変動性信号)から適切な生体信号モデルを作成し、その生体信号モデルと実際の生理計測データとの適合度の評価を行った。自己回帰モデルによるスペクトル推定方法には、生体信号モデルとして赤池最終予測誤差(FPE: Final Prediction Error)規準(Akaike 1969)、赤池情報量規準(AIC: Akaike Information criterion)(Akaike 1974)、ParzenのAR変換関数(CAT: Criterion Autoregressive Transfer function)規準(Parzen 1975)、Rissanenの最小記述長(RIS: Rissanen's minimum description length method)(Rissanen 1984)を用いた。その結果、HRVシミュレーション結果より、振幅に時間変動を与えた周波数0.05Hzと0.2Hzで構成された疑似信号に対して、情報量規準FPE、AIC、CAT、RISで求めた解析区間毎に対する最適次数では適切なスペクトル推定は得られなかった。最適次数から求められるヒストグラムを利用して決定したピーク次数と最大次を併用することで適切なスペクトル推定に繋がることが分かった。実験結果より、プラセボ摂取時(澱粉)およびGABA食品摂取時のHRVから求められるLF成分、HF成分、LF/HF比において、次数決定方法による生体モデルを適切に選択しなければ自律神経活動による神経生理学的な解釈に影響を与える可能性があることが示唆された。

平成28年度

天然食品(GABA含有)摂取時の急性期の血漿GABA濃度と自律神経活動との時間的關係について調べた。今報告では数人の症例報告を行った。被験者は、仰臥位にて少なくとも一時間の休憩時間をとった。心拍が安定してから実験を開始した。天然GABA食品摂取前後の自律神経活動を連続的に測定し、それと同時に一定時間ごとに採血した。採取した血

液は、直ちに遠心分離することにより血漿サンプルを得て、凍結保存後、血漿GABA濃度を測定した。自律神経活動を評価する手法として、心拍変動(心電図R-R間隔の経時変化)を用いた。その結果、天然食品(GABA含有)摂取後、血漿GABA濃度が上昇する被験者とあまり変化しない被験者がおり、血漿GABA濃度の現れ方に違いがあることが分かった。また自律神経活動の結果においては、採血による痛みの影響も強くあり、さらに生体信号解析方法を含めて再検討する必要性があった。

次に相互相関解析を用いてGABAの中樞神経活動と自律神経活動の相互の神経生理メカニズムを調べた。平成25-27年度で計測された中樞・自律神経活動による生理データを使用し、異なる物理量の各種生体信号の周波数-位相特性の特徴を調べ、その生体信号の特徴よりモデル同定を行った。生理データを解析する上で適切なモデル同定を行うことで、より正確なスペクトルを得ることができた。

最終年度は、食品(GABA)を用いて急性期の精神ストレス負荷実験を実施した。具体的には、食品(GABA)のヒト実験における中樞神経活動及び自律神経活動を同時計測し、各種生体計測された生理データの時間-周波数変化について相互の影響を調べた。中樞神経活動(脳波:EEG)の脳部位は主に前頭極、前頭部、中心部、頭頂部、後頭部、側頭部であり、自律神経活動は心電図(ECG)を用いた。脳波の周波数帯域は、デルタ波、シータ波、アルファ波、ベータ波、ガンマ波、それ以外の周波数帯域を用いた。その結果、GABA摂取による中樞神経活動(デルタ活動は前頭部、アルファ活動は中心部・頭頂部・側頭部、ベータ活動は後頭部)と自律神経活動(心電図)との相互の神経生理メカニズムを示すことができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

T.Yanagida, Y.Okita, H.Nakamura, T.Sugiura, H.Mimura, An Assessment Tool for Effective Monitoring of Autonomic Nervous System Activity in Healthy People, Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, Vol.18, No.3, pp.297- 304, 2014 査読有

[学会発表](計13件)

大橋和義, 沖田善光, 甲田勝康, 高橋勲, 木村元彦, 杉浦敏文, 中村晴信, 天然食品(GABA含有)摂取時の血漿GABA濃度と自律神経活動との時間的關係-3名の症例研究から-, 第70回日本栄養・食糧学会大会, 武庫川女子大学, 兵庫県, 西宮市, 2016年5月13日

沖田善光, 小原久未子, 高橋勲, 木村元

彦, 杉浦敏文, 中村晴信, システム開発ソフトウェアを用いた心電図及び胃電図の同時計測及び解析装置の開発, 第 70 回日本栄養・食糧学会大会, 武庫川女子大学, 兵庫県, 西宮市, 2016 年 5 月 13 日

Y.Okita, K.Ohara, K.Ishihara, Y.Taira, M.Takaoka, M.Kimura, T.Sugiura, H.Nakamura, Development of Systems for Simultaneous Measuring and Analyzing Electrocardiogram and Electrogastrography using a System Development Software, 12th International Congress of Physiological Anthropology, Tokyo Bay Makuhari Hall, Chiba, Chiba, Japan, 2015 年 10 月 27 日

Y.Aotsuka, Y.Okita, M.Ukeguchi, I.Takahashi, M.Kimura, T.Sugiura, H.Nakamura, Individual response of the autonomic nervous system to the green odor of young barley grass extract, 12th Asian Congress of Nutrition, Pacifico Yokohama, Kanagawa, Yokohama, Japan, 2015 年 5 月 14 日

Y.Okita, K.Ohara, K.Ishihara, Y.Taira, M.Takaoka, M.Kimura, T.Sugiura, H.Nakamura, Development of systems for measuring and analyzing electrocardiogram and heart rate variability using a system development software, 12th Asian Congress of Nutrition, Pacifico Yokohama, Kanagawa, Yokohama, Japan, 2015 年 5 月 14 日

沖田善光, 石原一彦, 平豊, 高岡素子, 小原久未子, 木村元彦, 杉浦敏文, 中村晴信, システム開発ソフトウェアを用いた心電図(心拍変動指標)の計測・解析装置の開発, 第 71 回日本生理人類学会大会, 神戸大学, 兵庫, 神戸市, 2014 年 11 月 1 日

Y.Aotsuka, Y.Okita, M.Ukeguchi, I.Takahashi, M.Kimura, T.Sugiura, H.Nakamura, Effects of the smell of young barley grass on autonomic nervous system, 17th World Congress of Psychophysiology, International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Hiroshima, Japan, 2014 年 9 月 23 日

Y.Okita, K.Ishihara, Y.Taira, M.Takaoka, K.Ohara, M.Kimura, T.Sugiura, H.Nakamura, Development of systems for measuring and analyzing autonomic nerve activity using LabView and its application, 17th World Congress of Psychophysiology, International Conference Center Hiroshima, Hiroshima, Hiroshima, Japan, 2014 年 9 月 23 日

柳田拓人, 沖田善光, 中村晴信, 杉浦敏文, 三村秀典, ズーミング・インタフェースによる自律神経活動簡易評価ソフトウェア, 第 20 回日本未病システム学会学術総会, 学術総合センター, 東京都, 千代田区, 2013 年 11 月 9 日

T.Yanagida, Y.Okita, H.Nakamura, K.Kouda, T.Sugiura, H.Mimura. Development of Application for Brief Assessment of Autonomic Nervous Activity in Healthy People, 35th Annual International IEEE EMBS Conference 2013, Osaka International Convention Center, Osaka, Osaka, Japan, 2013 年 7 月 3 日

大橋和義, 沖田善光, 小原久未子, 中村晴信, 甲田勝康, 木村元彦, 杉浦敏文, 日常の生体リズムに対する辛み成分摂取後の長時間の自律神経活動の検討, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 名古屋大学, 愛知, 名古屋市, 2013 年 5 月 24 日

沖田善光, 小原久未子, 高橋勲, 甲田勝康, 杉浦敏文, 中村晴信, 食事パターンに対する自律神経活動の瞬時振幅値の変化について, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 名古屋大学, 愛知, 名古屋市, 2013 年 5 月 24 日

Y.Okita, K.Ohara, I.Takahashi, K.Kouda, T.Sugiura, H.Nakamura. Change of instantaneous amplitude of an autonomic nerve activity on a meal pattern by Filter design and Hilbert transform, 13th International Conference of FFC 2013-First International Symposium of ASFFBC 2013, Functional and Medical Foods with Bioactive Compounds: Science and Practical Application, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Kyoto, Japan, 2013 年 5 月 11 日

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沖田 善光 (OKITA, Yoshimitsu)
静岡大学・工学部・講師
研究者番号: 6 0 2 7 0 3 1 0

(2) 研究分担者

杉浦 敏文 (SUGIURA, Toshifumi)
静岡大学・電子工学研究所・教授
研究者番号: 2 0 1 3 5 2 3 9

中村 晴信 (NAKAMURA, Harunobu)
神戸大学・人間発達環境学研究所・教授
研究者番号: 1 0 3 2 2 1 4 0

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし