

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25590204

研究課題名(和文)迷走神経系活動の刺激による脳免疫機能関連の修飾

研究課題名(英文)Regulation of brain-immune association by stimulation of vagal activity

研究代表者

大平 英樹(OHIRA, Hideki)

名古屋大学・環境学研究科・教授

研究者番号：90221837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：安静時心拍変動が大きい個人はストレス制御能力が高い。そこで本研究では、人為的に心拍変動を高めることでストレス制御能力が促進するのではないかという仮説に基づき、呼吸統制に基づいたバイオフィードバック訓練により心拍変動を高め、その後に時間圧を伴う暗算課題により急性ストレスを負荷してストレス反応性への影響を検討した。

実験群では10分間のバイオフィードバック訓練を、休憩を挟んで2回行うことにより、心拍変動の低周波成分が頑健に増強した。また実験群では、訓練を行わなかった統制群と比較し、主観的ストレス反応と炎症性サイトカイン反応が減衰しており、心拍変動上昇がストレス制御能力を促進することが検証された。

研究成果の概要(英文)：It has been shown that individuals with higher resting heart rate variability (HRV) have higher capacity of regulation over stress. This study examined a hypothesis that manipulation to enhance HRV might facilitate stress regulation capacity. Participants conducted the biofeedback training of respiration which can enhance HRV, and then conducted an acute stress task (mental arithmetic task with time pressure) where psychological and physiological stress reactivity was evaluated. An experimental group who conducted two trials of 10 min. biofeedback training showed robust enhancement of power of low frequency component of HRV. Further, the experimental group showed reduction of stress reactivity in subjective rating of stress and an inflammatory cytokine, compared to a control group who did not conduct the biofeedback training. Thus it was certificated that enhancement of HRV was effective to facilitate stress regulation capacity.

研究分野：生理心理学

キーワード：実験系心理学

1. 研究開始当初の背景

精神神経免疫学の研究は、脳と免疫系は双方向的な機能的連絡を有していることを示してきた。これまで研究代表者は、陽電子断層撮影法 (positron emission tomography: PET) による神経画像と末梢免疫系活動の同時計測により、脳による免疫系のトップダウン的制御の座は、背外側前頭前皮質、前部帯状皮質、前頭眼窩皮質を含む神経ネットワークであることを示してきた (Ohira et al. 2008, 2009)。ここで、脳と免疫系の機能をつなぐ媒介経路は未だ解明されていないが、有力な可能性として遠心性迷走神経系があげられる。脳により鋭敏に機能調整される遠心性迷走神経はリンパ節へ投射し、そこにおいて免疫細胞の受容体を介して免疫機能のトップダウン的な免疫系の制御を行うと考えられている (Madden et al. 1995; Tracey, 2009; Sumner et al. 2012)。

近年、そうした遠心性迷走神経系活動を介した脳の身体活動への制御能力は、心拍変動性 (heart rate variability) により精度よく推定されることが示唆されている (Thayer et al. 2012)。人間の心臓は常に一定のリズムで拍動しているわけではなく、呼吸や血圧などの変化に伴って拍動間隔の増減が見られる (呼吸性変動や血圧反射と呼ばれる)。こうした心拍数のゆらぎは心拍変動性と呼ばれ、交感神経系および副交感神経系の活動を反映することが知られている。例えば Weber ら (2010) は心拍変動性が高い個人は免疫系におけるストレス反応の回復率が高いこと、Ohira ら (2013) は心拍変動性が高い個人は上記の神経ネットワークによる NK 細胞の制御に優れていることを示している。つまり、心拍変動性に反映される迷走神経系活動の度合いは脳と免疫系の連絡経路の効率性を規定している可能性がある。しかしそれらは相関的研究であり、迷走神経系活動と脳免疫系の機能的連絡の間の因果関係は未だに検証されていない。

2. 研究の目的

もし、上記の諸先行研究の知見が、安静時の心拍変動性の大きさとストレス制御能力との関連を示すものであるとすれば、実験的な操作によって心拍変動性を高めることによって、ストレス制御能力が上昇する可能性があるかと推測することができるだろう。この仮説については現在のところ検討した例はなく、全くの推測である。そこで本研究は、この挑戦的な仮説を実験的方法によって実証的に検証することを目的とした。

人為的・操作的に心拍変動性を高める方法として、心拍変動性バイオフィードバック (Heart Rate Variability - Biofeedback: 以下 HRV-BF) が提唱されている。HRV-BF とは、心拍数と呼吸曲線を パーソナル・コンピュ

ータ (personal computer: PC) 画面上に提示し、刻々と変化する両者の対応関係を実験参加者本人に見せながら、心拍変動性を増大させる方向へ訓練する技法である。この際、血圧反射のタイミングに呼吸を合わせ、呼吸性変動と血圧反射を同期させる (共鳴を起こす) ことで、心拍変動性を大きくすることができる。

そこで本研究では、この HRV-BF を用いて心拍変動性を一過性に高め、それが時間圧を負荷した暗算課題による急性ストレスへの心理的・生理的反応性を緩衝する効果を持つか否かを検証することを目的とした。操作的仮説として、HRV-BF を行った直後のストレス負荷課題では、HRV-BF を行わなかった場合に比較して、心理的ストレス反応性の指標である主観的ストレス感、および生理的ストレス反応性の指標である免疫炎症反応が、より低減することが予測された。

3. 研究の方法

上記の研究目的を達成すべく、下記の方法により実験的検討を行った。

実験参加者

大学生および大学院生 30 名 (男性 13 名、女性 17 名、平均年齢 19.43 歳、SD = 3.363) が実験に参加した。本研究は名古屋大学心理学講座倫理審査委員会の承認を得て行われた。また全ての実験参加者は書面にサインすることで実験への任意での参加を表明した。実験参加者には、個人情報保護されること、実験開始後の如何なる時点であっても参加を取りやめる自由があることを教示した。実験参加者は、謝金として 5000 円を受け取った。

HRV-BF の操作

バイオフィードバック (biofeedback: BF, n=15) 群の実験参加者は、10 分の呼吸統制を、1 分の休憩を挟み 2 回行った。彼らは、PC 画面に提示されるペーサーの動きに合わせて呼吸の吸い始めと吐き始めのタイミングを統制し、腹式呼吸を行った。ペーサーの動きは、心拍と血圧の共鳴が生じる速さである 1 分間に 6 回の速さに設定した。PC 画面にはペーサーの他に、心拍変動性および呼吸曲線をリアルタイムで提示した。統制 (control: CON, n=15) 群の実験参加者は、この HRV-BF を行わず、呼吸は各参加者の安静時の平均呼吸数に設定した。この 2 群は、実験参加者間要因として操作された。

急性ストレス課題

1 桁の数字を加算する連続暗算課題を、急性ストレス負荷のための課題として用いた。各試行においては、1~9 の数字が、実験参加者にランダムに 0.5 秒提示され、実験参加者には前の試行で提示された数字と現在提示

されている数字を加算し、その解答をテンキーにより入力させた。毎試行における解答の正誤を、PC 画面上にフィードバックした。課題は 5 分間で 151 試行を行った。

生理指標

自律神経系指標として、心電図 (ECG) を測定し、得られた波形から、平均心拍数 (HR)、RR 間隔の標準偏差 (SDNN)、高速フーリエ変換により RR 間隔を周波数解析して標準的な方法により心拍変動性の低周波 (low frequency: LF) 成分の power 値および高周波 (high frequency: HF) 成分の power 値を算出した。これらのデータはまず、呼吸統制による HRV-BF の妥当性の検証のために用いられた。

さらに、急性ストレスに対する自律神経系として、同様に、HR、SDNN を測定した。また、急性ストレス反応の免疫内分泌系指標として、唾液中の cortisol と代表的な炎症性サイトカインであるインターロイキン 6 (interleukin 6: IL-6) の濃度をそれぞれ測定した。

主観的指標

急性ストレス課題に対する心理的指標として、主観的ストレス感を、Visual Analog Scale (VAS) を用いて回答させた (0 % (全くストレスを感じていない) ~ 100 % (非常にストレスを感じている))。

実験手続き

図 1 に実験手続きを示す。BF 群と CON 群の両群において、まず課題前安静 (prerest1)、急性ストレス課題 (task1)、課題後安静 (postrest1) の各期間を設定した。続いて BF 群では HRV-BF 操作を 20 分行い、CON 群では同じ時間、安静を保たせた。その後、再び課題前安静 (prerest2)、急性ストレス課題 (task2)、課題後安静 (postrest2) の各期間を設定した。各期間の終了時に、cortisol と IL-6 を測定するための唾液検体の採取、および主観的ストレス感の評定を行った。

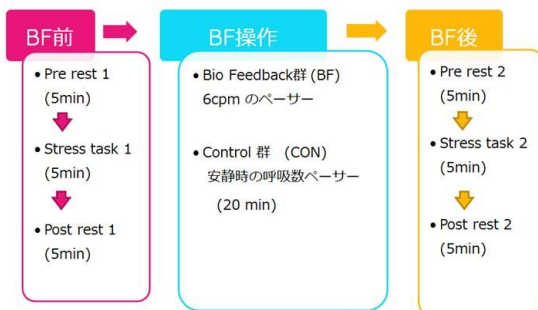


図 1 実験手続き

4. 研究成果

この実験の結果、下記の成果が得られた。

急性ストレス負荷課題の妥当性

本研究で使用した時間圧を伴う暗算課題において、急性ストレスが頑健に負荷できたか否かを確認するために、HRV-BF あるいは安静の実験統制を導入する前に行われた 1 回目の急性ストレス負荷課題における心理・生理的反応を検討した。

その結果、主観的ストレス感と心拍が課題中に有意に上昇し、副交感神経系活動を表す心拍変動性の HF 成分の power は有意に低下した (図 2)。これらは典型的な急性ストレス反応であると解することができる。これら全ての反応に、BF・CON の有意な群間差は見られなかった。よって本研究における暗算課題は、急性ストレス負荷のために妥当な課題であることが示唆された。

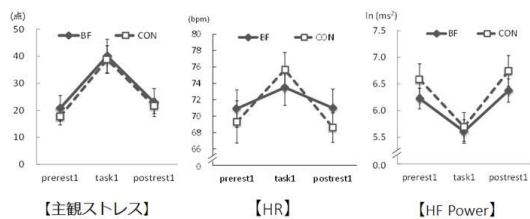


図 2 1 回目課題における急性ストレス反応
誤差線は標準誤差：以下のグラフでも同様

HRV-BF の操作の妥当性

各期間における心拍変動性の推移を分散分析により検討したところ、LF 成分の power に群 (BF・CON) × 時間 (prerest1・task1・postrest1・BF1・BF2・prerest2・task2・postrest2) の交互作用が有意であった。図 3 より、HRV-BF 訓練により、LF 成分の power が頑健に上昇していることが明瞭に示されており、本研究で用いた心拍変動性の操作は妥当であったことが示された。

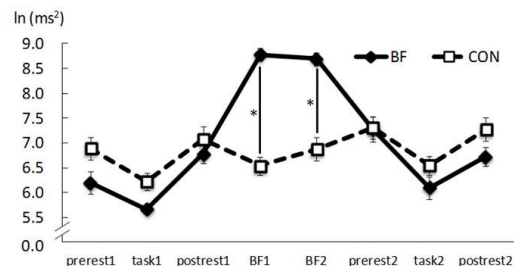


図 3 HRV-BF の妥当性 (LF 成分)

急性ストレス負荷における行動

急性ストレス課題の正答率について、群 (BF・CON) × 時間 (task1・task2) の 2 要因混合分散分析を行った。その結果、時間の主効果のみが有意であった。これは、2 回目の急性ストレス課題の方が暗算の正答率が高かったことを意味する。この結果は練習効果として理解することができる。一方、群の主効果、

群と時間の交互作用は有意ではなく、この結果から両群ともに同程度に課題に取り組んでいたことが示された(図4)。

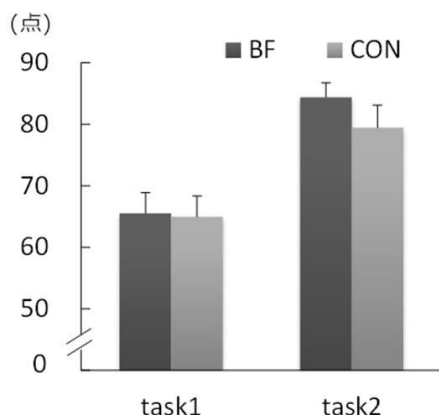


図4 急性ストレス課題の成績

急性ストレス反応性の心理的指標

HRV-BF 後の急性ストレス課題前後での主観ストレス感得点について分散分析を行ったところ、群(BF・CON)×時間(prerest2・task2・postrest2)の交互作用はみられなかったものの、条件ごとに時間の差を検討したところ、CON 群では2回目の課題時にストレス感が上昇する一方で、BF 群ではストレス感の上昇がみられなかった(図5)。

この結果は、HRV-BF の訓練の導入によって、その直後の心理的なストレス反応性が低減されたことを示唆し、仮説を支持するものである。

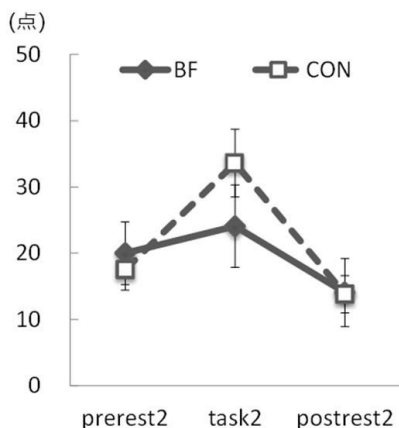


図5 2回目課題における心理的ストレス反応性

急性ストレス反応性の生理的指標

唾液中 IL-6 濃度について分散分析を行ったところ、群(BF・CON)×時間(postrest1・prerest2)の交互作用が有意となり、BF 群において、HRV-BF 前よりも HRV-BF 後に有意な IL-6 の濃度低下がみられた。さらに、群(BF・CON)×時間(task1・task2)の交互作用も有意となり、BF 群において、HRV-BF 前課題

時よりも HRV-BF 後課題時の方が IL-6 の濃度低下が観測された(図6)。

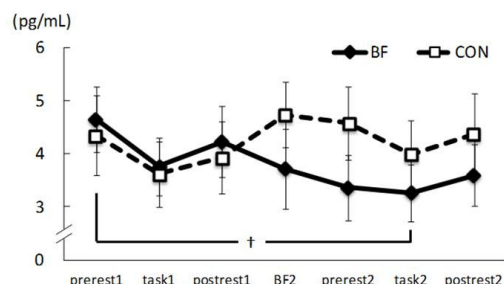


図6 2回目課題における炎症性サイトカイン(IL-6)のストレス反応性

これらの結果より、以下のように結論づけることができる。

まず、呼吸統制を手段とする HRV-BF は、心拍変動性を頑健に上昇させる有力な方法であることが再確認された。このことは先行研究と整合しており、妥当性は高いと考えられる。一方、そのようにして上昇した心拍変動性は2回目の急性ストレス負荷時にはベースラインに戻っており(図3)あくまで一過性の現象であることがうかがえる。ここで研究の関心は、そのような一過性の心拍変動性の上昇が、果たして事後のストレス反応性を緩衝するような効果を持ちうるか、ということになる。

次に、本研究で用いた時間圧を負荷した暗算課題は、主観的ストレス感や心拍の上昇、副交感神経系活動を反映する心拍変動性の HF 成分の低下、など典型的なストレス反応を頑健に惹起した。この結果は、本研究で用いた課題の妥当性を示すものであり、ここに至り、HRV-BF のストレス反応性への緩衝効果を検討する基盤が整った。

本研究の主たる目的は、HRV-BF により心拍変動性を人為的・操作的に高めたならば、急性ストレスに対する心理的・生理的反応を緩衝しうるか、ということにあった。図5、図6に示された結果により、これらの仮説は支持された。すなわち、心拍変動性の一過性の上昇が、急性ストレスに対する反応に対する制御能力を亢進させる効果を持つことが実証された。

この効果は、おそらく心拍変動性の一過性の上昇が、脳にフィードバック的に影響することにより、背外側前頭前皮質、前部帯状皮質、前頭眼窩皮質を含む神経ネットワークの活動水準を高め、これにより全般的な制御能力が亢進したことにありと推測される。しかしながら、本研究では脳機能は直接測定できておらず、この現象のメカニズムの詳細はいまだ不明である。今後は、PET や機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)などによる神経画像研究によって、そのメカニズムをさらに解明していく

ことが求められる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

杉浦悠子・松永昌宏・榊原雅人・大平英樹 呼吸法によりストレスを制御する 心拍変動バイオフィードバック法が急性ストレス反応に及ぼす影響。日本心理学会第 79 回大会 名古屋国際会議場 名古屋市 2015 年 9 月。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大平 英樹 (OHIRA, Hideki)

名古屋大学・環境学研究科・教授

研究者番号：90221837

(2)連携研究者

榊原 雅人 (SAKAKIBARA, Masato)

愛知学院大学・心身科学部・教授

研究者番号：10221996

松永 昌宏 (MATSUNAGA, Masahiro)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：00533960

(3)研究協力者

杉浦 悠子 (SUGIURA, Yuko)

愛知淑徳大学・文学研究科・大学院生

GIDRON, Yori

Free University of Brussel, Department of Psychology, Professor