

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 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：2016～2017

課題番号：16K13504

研究課題名(和文) 迷走神経系刺激による不快感情の制御とその神経基盤

研究課題名(英文) Regulation of negative emotions via stimulation of the vagal nerve and its neural basis

研究代表者

大平 英樹(Ohira, Hideki)

名古屋大学・情報学研究科・教授

研究者番号：90221837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、不快感情の制御に重要な迷走神経系を、経皮迷走神経電気刺激により活動亢進させ、不快感情とそれに伴う交感神経系・内分泌系・炎症の反応を抑制できるかを検討することを目的とした。しかし経皮迷走神経電気刺激装置が日本に輸入できないことが明らかになったため、1分間6回程度の深呼吸により迷走神経活動を活動亢進させる方法に変更して予備的研究を行った。この結果、この方法により迷走神経系活動を亢進できることが明らかになったが(研究1)、不快感情に伴う各種反応を抑制する効果は見られなかった(研究2)。これは、刺激強度が不足していたためと考えられ、今後より頑健な刺激方法を開発する必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to examine whether stimulation of the vagal nerve activity which is important for regulation of negative emotions can dampen responses in negative emotions, sympathetic nerve, endocrine, and inflammation systems, by using transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). However, it has been found that the legal regulation prevents import of the device of tVNS into Japan. Thus, we tried another method of vagal stimulation, that is slow paced respiration with a pace of 6 cpm. Study 1 showed that this method can significantly enhance the vagal nerve activity, evaluated by heart rate variability. However, Study 2 revealed no effects of vagal nerve stimulation to dampen responses accompanying experiences of negative emotions. It is inferred that the effect size of the paced respiration is relatively small, and other methods which can more robustly enhance vagal nerve activity should be explored.

研究分野：生理心理学

キーワード：生理

1. 研究開始当初の背景

脳と身体の活動が感情を形成し、しかもそうした感情に伴う脳と身体の活動は環境に適応できるよう適切に制御されているという理論的主張は、古くは情動の末梢起源説 (James, 1884) によって、近年ではソマティック・マーカー仮説 (Damasio, 1994) や島皮質の機能仮説 (Craig, 2009) によって繰り返し提唱されてきた。こうした、感情に伴う脳と身体の機能的な関連を実現する主役は、副交感神経系の中核であり脳と身体を双方向的に繋ぐ重要な経路のひとつである迷走神経系であると考えられている。

しかしながら、心理学にとって古くて新しい、そして重要な、この問題は、いまだに十分に検証されていない。それは、従来の研究では、たとえ感情に伴う脳と身体の活動を同時計測したとしても、両者の相関関係を検討するに留まり、因果的検討ができなかったことが原因である。

2. 研究の目的

上記のような研究背景に基づき、本研究では、3-5mA の微弱な電流で頸部の迷走神経系を刺激する経皮迷走神経電気刺激 (transcutaneous vagus nerve stimulation: tVNS) を用いて、迷走神経系の活動亢進が、不快な感情の経験に伴う交感神経系、内分泌系、そして免疫系の重要な現象である炎症、の各反応を抑制することができるかを検討することを目的としていた。tVNS は 5-10 分の刺激により迷走神経系活動を 30-60 分間にわたって頑健に亢進させることが示されており、その影響のほとんどは求心路、つまり脳への影響であることがわかっている (Hein et al. 2013)。そこで本研究ではまず、tVNS による迷走神経活動の亢進によって、不快画像の提示により惹起された不安や恐怖の主観的感情と、交感神経系・内分泌系・炎症の各生理的反応が、抑制されるか否かを検討することを企図していた。さらに、この現象を確認した後、迷走神経系活動による不快感情反応の抑制のメカニズムとして、脳の感情制御関連部位の賦活 (脳の一過性の活動: activation) 及び安静時神経ネットワーク活動の変容を仮説とし、この可能性を磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いた脳の機能画像により検証することを目指していた。

3. 研究の方法

ところが、本研究を開始した後になり、tVNS 装置は日本では医療機器として認可されておらず、このため研究機器としても輸入することが当面は不可能であることが判明した。このため、本研究の方針を変更する必要に迫られた。

そこで、(1) tVNS 装置を研究目的に使用することが可能な欧米において調査を行い、共同で研究を実行する可能性を模索する、(2) 迷走神経系を刺激する他の方法を検討し、代替として使用する、の2つの方針を立てて研究を行った。

(1) 欧米での調査

2016年12月と2017年10月に、フランス・リール大学精神腫瘍学教授の Yori Gidron 博士を訪問し、tVNS 装置を用いた研究の実態について調査を行った。Gidron 教授がリール大学及び前任校のブリュッセル自由大学で行った実験研究について、使用した装置、実験セッティングなどを視察した。特に、tVNS が迷走神経系を刺激し、その活動を亢進する効果について、生データの提供も受けて詳しく調査を行った。同時に、Gidron 教授が現在進めているガン患者を対象とした tVNS を用いた大規模な臨床介入研究についても視察を行った。

さらに、2017年10月の訪問時には研究者向けの講演を行い、特に脳と自律神経系の相互作用に関してこれまでの研究知見を紹介し、意見交換を行った。

また、2017年4月にボストンで開催された国際感情科学学会 (Society for Affective Science) に参加し、tVNS を用いた研究について資料収集を行った。本学会は心理学、神経科学、工学、情報学などの研究者が参加する学際的学会であり、感情研究では最先端の水準を有する。tVNS をはじめ、さまざまな脳機能への介入法を用いた研究が発表されている。

(2) 代替法を用いた研究

研究 1: 深呼吸による迷走神経系亢進効果の検討 (2016年度)

目的: 研究代表者らは、心拍変動性 (heart rate variability: HRV) のバイオフィードバックにより迷走神経系活動を亢進させることで、急性ストレス負荷に対する主観的ストレス感と炎症性サイトカイン IL-6 の反応を低減させ得ることを示している (杉浦ら、2015)。この方法は有効であるが、バイオフィードバックの訓練期間を要し、実験研究に用いるには簡便性に欠ける。そこで本研究では、単に緩慢なペースで深呼吸をさせることにより、同様に迷走神経系活動を亢進しうるかを検討した。6cpm 程度の深呼吸は、本来同程度の周波数特性を持つ Mayer 波由来の HRV と、本来はより高い周波数特性を持つ呼吸性不整脈の周波数を合わせることにより共鳴を生じさせて HRV を亢進する効果があると期待される。この場合、同周波数帯域の共鳴が主要なメカニズムであれば、必ずしもバイオフィードバックによる訓練は必要でないことが期待される。

方法: 40名の成人女性 (年齢: M=32.63, SD=4.32) を実験参加者とし、6cpm の呼吸を 15

分間行う深呼吸条件と、自由なペースで呼吸する自然呼吸条件を設定して実験を行った。これらの実験条件は被験者内要因として操作され、条件の順序は被験者間でカウンタ・バランスされた。また各条件は、1週間以上離れた別の日に行われた。迷走神経系活動の指標として、ECGにより測定された心拍データよりHRVの低周波数（low frequency: LF）成分と高周波数（high frequency: HF）成分の各パワーを算出して比較した。

実験教示と心拍計装着の後、5分間の前安静期間に続き、15分の呼吸条件期間（深呼吸・自然呼吸）5分間の後安静期間を設けた。

研究2: 深呼吸による迷走神経系刺激が不快感情に伴う反応に及ぼす影響の検討（2017年度）

目的：深呼吸が迷走神経系活動亢進に有効であることを前提とし、この方法による迷走神経系活動亢進が、不快画像により惹起された不快感情に伴う交感神経系、内分泌系、炎症の各システムにおける反応を抑制しうるかを検討した。

方法：30名の成人男性を対象とし、研究1と同様な方法による実験操作を用いた深呼吸群（N=15名）と自然呼吸群（N=15名）を設け、この実験操作後に、不快感情を惹起する画像を提示して、主観的感情状態・交感神経系反応（心拍・皮膚電気活動）・唾液中の cortisol と炎症性サイトカイン、を測定した。

ベースライン安静、深呼吸または自然呼吸（統制）、不快感情喚起課題、回復安静、の段階からなる実験手続きが取られた。ベースラインでは、実験参加者の安静時の心拍変動性、交感神経系活動（心拍・皮膚電気活動）、唾液中の cortisol 及び炎症性サイトカイン（IL-6）の濃度を測定した。また心理尺度により感情状態を測定した。呼吸による迷走神経系活動操作の後に、不快画像（International Affective Picture System: IAPSより選出）を注視する不快感情喚起課題を行い、ベースラインと同様な各指標の測定を行った。さらに10分間の回復期間を設け、その後も各指標の測定を行った。

4. 研究成果

(1) 欧米での調査

リール大学での調査によると、これまで tVNS 使用による健康被害、実験参加者の強い不快感などの有害事象は見られていないことが明らかになった。しかし、皮膚に軽微な痛みやひきつれ感を報告する実験参加者もあるようで、この方法の使用は慎重に行う必要があるという印象を得た。一方、tVNS は HRV などによって評価される迷走神経系活動には直接的で強い影響を及ぼし、実験操作の方法としても、臨床的介入の方法としても有望であることが伺われた。

国際感情学会では、tVNS と fMRI による脳活動を同時計測した研究例が報告されて

おり、tVNS が特に内側前頭前皮質などの脳高次領域の活動を修飾する効果があることが示されていた。これは本研究が当初企図した理論的仮説と整合する知見であり、この方法の有効性を示唆するものである。

今後、tVNS をすぐに日本国内で使用することは困難であるものの、現地の倫理基準を順守しつつ欧米の研究機関、研究者と、この方法を用いた共同研究の可能性を模索することは有益であると思われる。

(2) 代替法を用いた研究

研究1:

結果と考察：深呼吸の導入によりただちに、実験参加者の HRV・LF 成分パワーに顕著な上昇がみられ、この傾向は統計的にも有意であることが示された。また深呼吸の停止により、LF 成分パワーは速やかにベースラインに回帰した。一方、自然呼吸条件においては、LF 成分パワーは全く変動を示さなかった。いずれの条件でも、HF 成分パワーには変動はみられなかった。

一般には HF 成分は迷走神経系を含む副交感神経系の働きを反映し、LF 成分は交感神経系の働きあるいは交感神経系と副交感神経系の機能バランスを反映すると考えられている。しかし本研究が扱った深呼吸の事態では、迷走神経系の働きを反映する呼吸性不整脈を、LF 成分に共鳴されて HRV を顕著に増幅される現象が惹起していると考えられる。よって、深呼吸により迷走神経系活動を亢進させることが可能であると考えられることができる。この方法は、我々の先行研究（杉浦ら 2015）とは異なり、バイオフィードバックの訓練期間を要しないので、簡便に実験事態に導入することができる。この知見に基づいて、研究2では深呼吸により迷走神経系活動を亢進させて不快感情反応を抑制的制御することが可能かを検討した。

研究2:

結果と考察：研究1と整合して、深呼吸群では深呼吸期間には HRV の LF 成分パワーが有意に増加した。HF 成分パワーには変動は見られず、自然呼吸群ではいずれの成分パワーにも変動は見られなかった。

不快画像の提示により、実験参加者はベースラインと比較して頑健に、主観的な不快感情を報告し、心拍及び皮膚電気活動の増加、唾液中 cortisol、炎症性サイトカイン IL-6 の増加を示した。これらの反応は多くの先行研究と整合するものであり、不快感情の惹起は有効に生じたと考えられる。

しかしながら、これらの反応は、深呼吸群と統制群の間で全く統計的に有意な差を示さなかった。この結果は、迷走神経系活動を一過性に亢進しても、それだけでは不快感情に伴う生理的反応を抑制することはできないことを示唆している。

不快感情は生体の生存にとって重要な機能を有するので、その惹起は容易には抑制で

きないのかもしれない。また、迷走神経系活動は、不快感情の惹起の抑制よりもむしろ、不快感情からの回復を促進するように働く可能性も考えられる。本研究では、不快感情からの回復期における観測点を複数設けていないので、この可能性を検討することはできないが、今後の研究で検討される必要がある。最後に、深呼吸による迷走神経系活動の亢進は統計的には有意な水準であったが、tVNS などの直接的な刺激方法に比較すると効果量が小さかった可能性も考えられる。今後、複数の迷走神経系活動亢進法の比較検討も行われるべきである。最後に、本研究では迷走神経系活動亢進による不快感情反応の抑制効果を確立することができなかつたために、当初企図していた機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance: fMRI) を用いたこの現象の神経基盤の検討は行うことができなかった。この問題についても、迷走神経系刺激法を再検討した上で改めて検討が行われるべきである。

< 文献 >

Craig, A. D. (2009). How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nature Review Neuroscience*, 10, 59-70.

Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error: emotion, reason and the human brain*. New York, NY: Grosset Putnam.

Hein, E., Nowak, M., Kiess, O., Biermann, T., Bayerlein, K., Kornhuber, J., Thomas & Kraus, T. (2013). Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 120, 821-827.

James, W. (1884). What is an emotion? *Mind*, 9, 188-205.

杉浦悠子・松永昌宏・榊原雅人・大平英樹 (2015). 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 回大会ポスター発表。(学術大会優秀発表賞受賞)

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 4 件)

(1) Ohira, H. Regulation of functions of the brain and body by the principle of predictive coding: implications for impairments of the brain-gut axis.

Psychological Topics, 27, 2018, 1-15.
<https://hrcak.srce.hr/200009> 査読有

(2) 大平英樹 「予測的符号化・内受容感覚・感情」、『エモーション・スタディーズ』第三巻第一号, 2017, 2-12.

<https://doi.org/10.20797/ems.3.1.2> 査読有

(3) 大平英樹 「内受容感覚に基づく行動の制御」、『BRAIN and NERVE-神経研究の進歩』69(4), 2017, 383-395. 査読無

(4) 大平英樹 「価値・予測・誤差——社会性を支える意志決定システム——」、『エモーション・スタディーズ』第二巻第一号, 2016, 46-55.

http://jsre.wdc-jp.com/emotion/pdf/es02_1/2_46.pdf 査読有

[学会発表](計 3 件)

(1) 大平英樹 ポジティブ感情の神経生理的基盤、第 76 回日本公衆衛生学会総会 2017 年. 招待講演

(2) Ohira, H. Interoception and affective decision-making. 31st International Congress of Psychology. (国際学会) 2016 年. パシフィコ横浜

(3) Ohira, H. Recent advances in understanding depression: multimodality approaches from the perspective of neuroimaging, epigenetics and machine learning, 31st International Congress of Psychology (国際学会) 2016 年. パシフィコ横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大平英樹 (OHIRA, Hideki)

名古屋大学・大学院情報学研究科・教授
研究者番号: 90221837

(2) 連携研究者

榊原雅人 (SAKAKIBARA, Masahito)

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