

平成 21 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2006 ～ 2008
 課題番号：18300226
 研究課題名（和文） ヒト脳内ストレス処理過程とストレス関連疾患発症に関する研究
 研究課題名（英文） The study of stress processing in human brains and onset of stress related-diseases.
 研究代表者
 豊島 裕子 (HIROKO TOSHIMA)
 東京慈恵会医科大学・医学部・講師
 研究者番号：70328342

研究成果の概要：(1) ヒトは、大きく分けてストレスが身体反応を起こしやすいタイプと、そうでないタイプに分けられる。前者では、ストレス負荷に対して脳血流が急激に増加する、脳波の伝達が速くなる、心電図所見で交感神経優位になっているなど、過剰な反応が確認された。(2) また、ヒトにストレスが加わると、血小板が活性化され、血栓を作りやすくなることがわかった。つまり、ストレス耐性の低いヒトでは、ストレス負荷で、血栓性疾患を起こしやすいことがわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	8,800,000	2,640,000	11,440,000

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：ストレスマネジメント、近赤外光脳機能イメージング、事象関連電位、血小板凝集能、自律神経機能

1. 研究開始当初の背景

(1) 複雑な社会情勢を反映して、勤労者のストレス関連疾患発症が問題になっている。私たちは、ストレスの客観的評価法の検討と、ストレス関連疾患の両面から就労者のストレス対策に役立つ研究を行いたいと考えた。

(2) 平成 16～17 年度、科学研究補助金萌芽研究の支援で、事象関連電位を用いたストレス評価法に関する研究を行った。その一部の健常人で、ストレス負荷時に、事象関連電位

P300 潜時間が短縮することがわかった。緊張状態が、中枢性神経伝達速度に影響する可能性が示唆された。

(3) また、ストレス関連疾患の中でも脳梗塞・心筋梗塞などの血栓性疾患は、死に至る危険性が高く、日本の死因の第 2 位、3 位を占めている。そこで、ストレス負荷と血栓形成の関連について検討し、血栓傾向の抑制から、これら疾患の予防に関する方策を検討したいと考えた。

2. 研究の目的

(1) 脳機能を指標としたストレス評価法の開発：ストレス情報入力、処理機関としての脳機能を用いたストレス評価法として、これまで用いてきた事象関連電位と近赤外光脳機能イメージングの併用により、より有効な情報収集法を考える。

(2) 自律神経機能を指標としたストレス評価法の開発：心拍変動のスペクトル解析を、経時的に行い、ストレス関連疾患発症のターニングポイントを検出する方法の開発を考える。

(3) 血栓性疾患の発症は、血管内微小血栓発生が引き金となる。そこで、血小板凝集能、血液流動性などの手法を用い、ストレス関連血栓性疾患発症の予測を行いたい。他の生理学手法としこれまで、の存在にて、

3. 研究の方法

(1) 近赤外線脳機能イメージング装置による脳血流測定と、事象関連電位の併用：

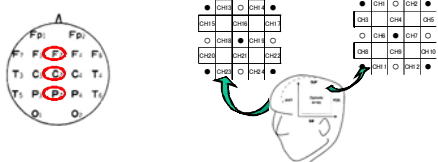
①対象；ヘルシンキ宣言に則った説明に同意した若年健常人 25 人 (22.2±1.6 歳) を対象に、日本語版 JAS short form N によるタイプA行動パターン評価と以下の測定を行った。

② 聴覚 oddball 課題；1000Hz、100ms の純音を 0.2Hz の頻度でヘッドフォンより提示した (非標的音)。標的音は 2000Hz、100ms の純音を全音刺激の 20% になるように、20 回 random に提示した。

③ 事象関連電位の記録；日本光電社製 Neuropack μ で、図 1A に示した電極配置で記

図1 事象関連電位記録電極と脳血液量記録用プローブの配置

A. 事象関連電位は、Fz、Cz、Pzを関電極、両耳染結を不関電極として記録した。
B. 脳血液量変化は両側頭部に3×3プローブを装着し、10個の放射プローブ(●)と8個の検出プローブ(O)を下図のように頭皮上に配置した。1対の放射プローブ、検出プローブ間の総Hb量の経時変化を24channel(CH)で記録した。



録した。標的音に対する誘発脳波を 20 回加算し、標的音から 300msec 付近に出現した陽性波を P300 とし、その潜時と振幅を測定した。

④ 近赤外線トポグラフィー法による脳血液量測定：日立メディコ社製光トポグラフィー

装置 ETG-100 を用い、図 1B に示したプローブ配置で記録した。標的音開始 10s 前から 20s 後までの 30s 間の総 Hb 変化を加算し、加算総 Hb 曲線のピーク潜時と、ピーク値を測定した。

(2) 長時間記録した心電図の経時的スペクトル解析

① 対象：(1) と同一

② ストレス負荷法：暗室内で、被験者座位にて、10 分間の安静後、1m の距離に置いた 20 インチ液晶画面より、映像刺激を与えた。刺激は、先行する 2 分間の癒し映像の後に、speed 体感、不安、驚愕、残酷、流血の 5 種類の嫌悪性情動を惹起すると考えられる映像 (各 1~2 分) を連続で編集し、8 分間の映像とし、映像にマッチした聴覚刺激を、ヘッドフォンより同時に与えた。

③ 心電図の記録と分析；AD Instrument 社製 Power Lab を用い、持続的に心電図第 II 誘導を記録し、同社製 HRV モジュールを用いて、心拍変動スペクトログラムを求めた。心拍変動パワースペクトルの高周波成分 (HF) と低周波成分 (LF) の比 LF/HF を指標に、情動表出の自律反応を評価した。

④ 全測定終了後に、最も嫌悪感の強かった刺激の聴取を行った。

(3) レーザー散乱光粒子計測法による高感度血小板凝集能測定

① 対象：ヘルシンキ宣言に則った説明に同意した若年健常男性 26 人 (平均 23.4±1.9 歳)。

② 実験プロトコル：被験者座位にて、暗算負荷を行った。暗算ストレス負荷前とストレス負荷 60 分後に静脈採血した。

③ 血液検査内容：ACTH, Cortisol, Adrenaline, Noradrenaline, Dopamine, 全血 Serotonin, 5-HIAA, レーザー散乱光粒子計測式血小板凝集能測定法による血小板自然凝集能、Adrenaline 惹起血小板凝集能、Noradrenaline 惹起血小板凝集能

4. 研究成果

(1) 近赤外線脳機能イメージング装置によ

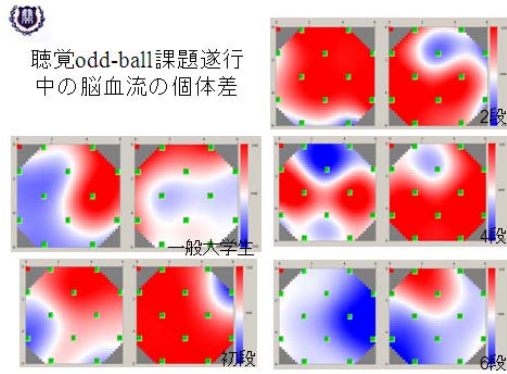
表1 対象者の属性

	男性	女性
タイプA行動パターン	9 (22.7±1.7歳)	3 (21.0±1.0歳)
タイプB行動パターン	10 (22.6±1.5歳)	3 (22.2±0.6歳)
合計	19 (22.6±1.6歳)	6 (20.8±0.8歳)

る脳血流測定と、事象関連電位の併用：

① 被験者のタイプの結果を表 1 に示した。

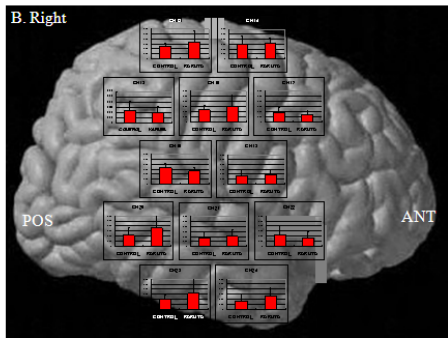
② 被験者の脳血流トポグラフィー；下図に



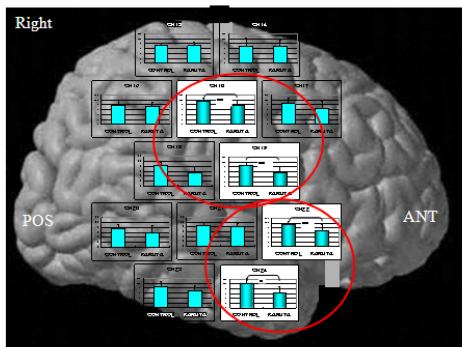
5例の聴覚 odd-ball 課題遂行中の脳血流変化を示した。課題に対し、全脳の血流が上がる型、優位半球の血流のみ増加する型、ほとんど脳血流に変化を生じない型などを認めた。

われわれのこれまでの研究で、タイプ A 行動パターンは、ストレス耐性が低く、タイプ B は高いことを報告した。タイプ別に聴覚 odd-ball 課題 1 試行ごとの血流変化のピーク値とピーク潜時を比較したところ、下図のように、ピーク値には有意差を認めなかったが、タイプ A でピーク潜時が有意に短かった。

A：ピークは、タイプ別にチャンネル間で有意差を認めなかった。



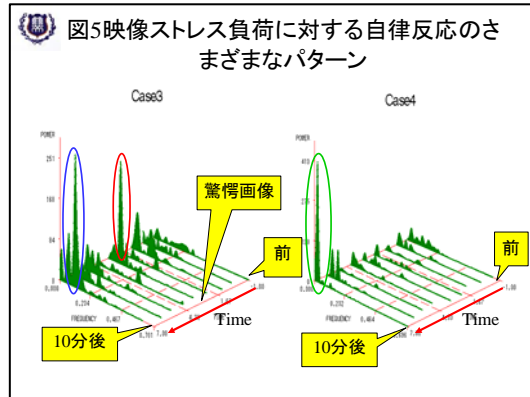
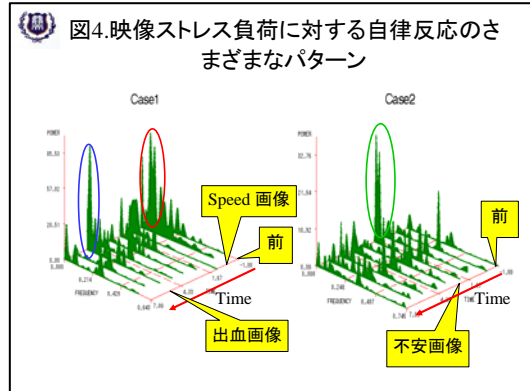
B: ピーク潜時は、有意差を認めたチャンネルが複数あった。



(2) 長時間記録した心電図の経時的スペ

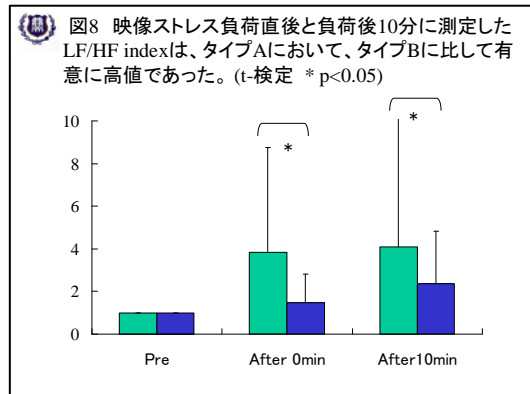
クトル解析

① スペクトル解析の結果；Case 1: Pwre spectrumのLF成分(交感神経緊張)は、speed画像○と出血画像○で増加した。Case 2:



Pwre spectrumのLF成分(交感神経緊張)は、不安画像○で増加した。Case 3: Pwre spectrumのLF成分(交感神経緊張)は驚愕画像で増加し○、その後一度減少したが、全ての映像が終了してから10分後の回復時間に再度増加した○。Case 4: このパターンは、タイプA行動パターンで数例認められたが、各種映像に対し、全く反応を示さない。しかし、Pwre spectrumのLF成分(交感神経緊張)は、全ての映像が終了してから10分後の回復時間にのみ増加した○。

② 下の図8に示すように、タイプAでは、情動の表出が遷延する事が示唆された。交感

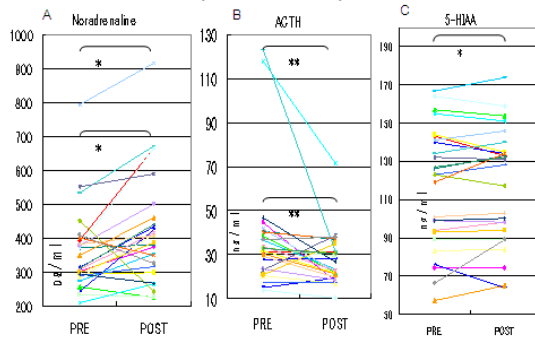


神経機能亢進という情動表出が、長時間にわたり継続すれば、血中カテコラミン濃度の継続的に高値につながり、これがタイプAの特性である虚血性心疾患 risk を高めるのではないかと考えた。

(3) レーザー散乱光粒子計測法による高感度血小板凝集能測定

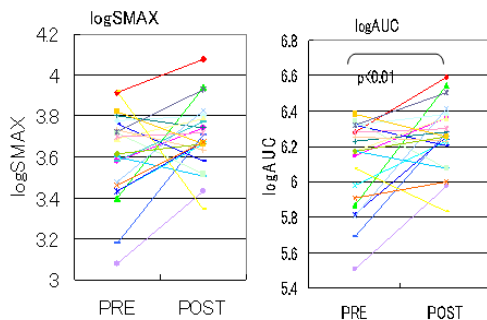
① 暗算負荷後、血中ノルアドレナリンが有意に増加した。暗算負荷で、交感神経緊張状態となり、血中に NA が遊離したためと考えた。これより、今回の暗算負荷は、軽微ではあるが、生体にとって十分なストレス負荷となりうると考えた。

図3 暗算負荷前後の内分泌機能と5-HIAA.
*: $p < 0.01$ **: $p < 0.05$



② 対応ある t 検定で比較したところ、SAUC は暗算ストレス負荷後有意に亢進し、血小板自然凝集能は、暗算負荷で有意に亢進する事が確認された。

図6 暗算ストレス負荷前後の血小板自然凝集能の比較(対応あるt-検定)



③ Case4 では、暗算負荷時の血小板自然凝集能は、安静時の血小板に対して in vitro で NA で惹起した血小板凝集ときわめて類似した所見で、ストレス負荷は NA 惹起と同様の意義を持つ事が疑われた。Case5 では、in vitro の惹起が Case4 より強く現れた。

④ 以上より、ストレスによる交感神経緊張に伴う血中 NA 濃度上昇が、血小板 $\alpha 2A$ -Adrenergic receptor を介して血小板

図7A 健康人におけるアドレナリン凝集とノルアドレナリン凝集の類似性

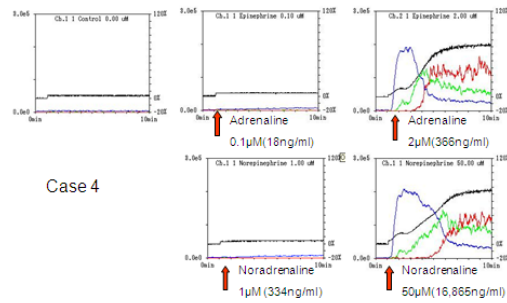
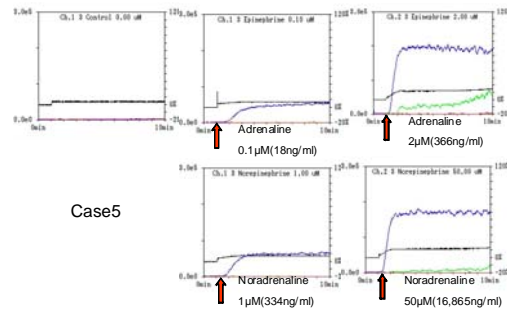


図7B 健康人におけるアドレナリン凝集とノルアドレナリン凝集



凝集能を高める事が示唆された。また、ストレスに伴う血小板凝集能亢進には個体差がある事がわかった。

今回の結果からは、比較的軽微なストレス負荷で血小板凝集能が高まる事が疑われ、個体によっては、日常レベルのストレスでも血小板が活性化され、ACS、CVD などの誘因になる可能性が否定できない。

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 3 件)

① Toshima H, et al(10), Spontaneous platelet aggregation in normal subject assessed a laser light scattering method: An attempt at standardization, Platelets, 19, 293-9, 2008, 査読有

② 佐藤金夫、豊島裕子 (5 番目)、アンケートに見る血小板凝集能検査法の現状—血小板凝集能検査の標準化にむけて—、日本検査血液学会雑誌、9、167-776、2008、査読有

③ 豊島裕子、生活リズムとストレス、出向と肥満の関係・肥満と糖尿病、6、801-3、2007、査読無

[学会発表] (計 1 件)

① 豊島裕子、聴覚・視覚二重刺激による事象関連電位の誘発—特徴的波形と個体差—、第 50 回日本神経学会総会、2009 年 5 月 21 日、

仙台

- ② 豊島裕子、喫煙後の血栓形成性亢進、第106回日本内科学会総会、2009年4月12日、東京
- ③ 豊島裕子、心拍変動によるストレス反応評価—情動表出によるストレス反応評価—、第61回日本自律神経学会総会、2008年11月6日、横浜
- ④ 豊島裕子、心拍変動によるストレス反応評価、第105回日本内科学会総会、2008年4月13日、東京
- ⑤ Toshima H, Evaluation of stress response in each individual using the heart rate power spectrum, The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2008/03/26, Tokyo
- ⑥ Toshima H, Stress of a surgeon—Adverse effect of conducting surgeries on the surgeon's health, The 5th congress of the International Society for Autonomic Neuroscience, 2007/10/20, Kyoto
- ⑦ 豊島裕子、暗算負荷による血小板凝集能更新—経度血栓傾向診断のためのin vivo惹起—、第104回日本内科学会総会、2007年4月3日、大阪
- ⑧ Toshima H, Brain imaging in Karuta players by near-infrared optical topography and event-related potential, The 84th annual Meeting of the physiological society of Japan, 2007/03/22, Osaka
- ⑨ 豊島裕子、ストレス負荷による血小板 α 2A-adrenergic receptorの活性化、第59回日本自律神経学会総会、2006年11月、東京
- ⑩ 豊島裕子、暗算負荷による血小板凝集能亢進、第7回日本検査血液学会学術集会、2006年7月23日、東京

以下の学会で発表が決まっている。

- ① Toshima H, New event-related potential (ERP) induced by loading of auditory and visual stimuli. The 36th Congress of International Union of Physiological Scientifics, 2009/07/28, Kyoto
- ② Toshima H, Influence of smoking on human Autonomic nervous system, The 6th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience, 2009/09/01-04, Sydney

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊島 裕子 (TOSHIMA HIROKO)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号：70328342

(2) 研究分担者

遠藤 陽一 (ENDO YOICHI)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号：20158786

木村 直史 (KIMURA NAOFUMI)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号：80138742

小幡 徹 (OBATA TORU)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80119776

衛藤 謙 (ETO KEN)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号：00287210