

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790611

研究課題名（和文） 心身症に共通する心理的背景の神経基盤の解明

研究課題名（英文） Neural bases underlying common psychological characteristics across psychosomatic diseases

研究代表者

関口 敦（SEKIGUCHI ATSUSHI）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：50547289

研究成果の概要（和文）：心身症の心理的背景である『ストレス脆弱性』と、ストレスが身体症状に転換する『身体化』の神経基盤を、脳機能画像技法を用いて解明した。研究結果から、『ストレス脆弱性』の神経基盤として、前帯状皮質および背外側前頭前野が、『身体化』の神経基盤として前島皮質および体性感覚野が有力な候補と考えられた。本結果は、心身症の治療戦略として、表現型としての身体症状のみならず、共通した心理面への介入の有効性を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：We investigated neural bases underlying common psychological characteristics among psychosomatic diseases, such as stress vulnerability and somatization, by using neuroimaging methods. The results suggested that neural correlates of stress vulnerability is related to dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex and the ventral anterior cingulate cortex, and those of somatization is related to altered activation patterns in the anterior insula and the somatosensory area. The results support the effectiveness of psychological intervention to the patients with any types of psychosomatic diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：内科学一般（含心身医学）

科研費の分科・細目：心身医学

キーワード：脳・神経、ストレス、心身症、感情抑制、震災ストレス

1. 研究開始当初の背景

現代の社会では、急激な社会システムの変化や高度情報化により日常的に心理社会的ストレスが増大しており、心身症などのストレス関連疾患が増加してきている。心身症とは、その発症や経過に心理社会的な因子が密接に関与し、器質的ないし機能的障害が認め

られる病態をいう（日本心身医学会 1991）。心身症は独立した疾患名ではなく、様々な臓器別症状（頭痛、肩こり、腰痛、過換気、呼吸苦、胸焼け、腹痛、吐き気、下痢など）として存在する。一方で、同じ臓器症状であっても治療戦略は個々の心理的背景を考慮した個別性が重視され、身体症状に注目しがち

な臓器別診療科での治療では治療抵抗性を示したり、初診時の身体症状の改善直後に別の身体症状が出現したり（症状転移）することで、ドクターショッピング（転医）を繰り返すこともしばしばである。

心身医学の臨床現場では、心身症に対して身体・精神症状の両面を扱うが、身体症状は表現型の一つとして扱われ、心理的背景をターゲットとした治療計画を重視している。心身症に共通する心理的背景としては、精神的ストレスの抑制処理が健常者と異なり脆弱（ストレス脆弱性）であり、精神的ストレスを身体症状へ転換しやすい心理機制（身体化）が存在すると考えられている。

共通した心理的背景を有する心身症には、共通した神経基盤が容易に想定されるが、過去の研究では心理測定の疫学的研究や症例研究を通しての物語的な考察に留まるものが多く、生物学的背景となる神経基盤の解明に迫る実証的研究は少ない。心身症の心理的背景となる神経基盤の研究は、失感情症（自らの感情の気付きと表出の障害）に注目した研究（Kano 2003, Moriguchi 2006）が認められるが、ストレス脆弱性に注目した研究は存在しない。

一方で、臓器特異的な身体症状に関わる神経基盤も想定される。代表的な心身症である過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome; IBS）では、健常者に比べて内臓刺激に対して、体性感覚野、痛み刺激に反応する脳部位（前帯状回、島皮質など）の反応が強いことが知られている（Mertz 2000）。このように、一部疾患群においては臓器特異的な身体症状の背景となる神経基盤に注目した研究が行われている。しかし、精神的ストレスと身体症状を介する神経基盤の研究は、自律神経指標と脳活動の研究（Critchley 2005）は散見されるが、身体化の神経基盤に注目した研究は存在しない。

以上、研究開始当初の臨床的および学術的背景から、『共通する心理的背景』としての『ストレス脆弱性』及び『身体化』には、『共通する神経基盤』が存在し、共に『ストレス抑制処理の障害』として描出できるのではとの着想に至った。

上述の従来の研究計画に加えて、本研究遂行中である2011年3月11日に発災した東日本大震災の本研究計への影響について追記する。本研究の対象となる被験者群は仙台に在住しているために、震災ストレスの影響を受けていることが想定された。震災ストレスの影響は本研究計画の実験データにも交絡することが懸念されたために、2011年度のMRI実験を開始する前に、震災ストレスに関する予備調査を行った。

予備調査により、研究計画が従来の予定よ

り3ヶ月遅れることになったが、震災ストレスに対するストレス脆弱性の神経基盤について、非常に貴重な知見を本研究の中で検証することが可能となった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心身症の心理的背景である『ストレス脆弱性』と『身体化』の神経基盤を、脳機能イメージング技法を用いて解明することである。

具体的には、心身症患者では①精神的ストレスを抑制する時に、共通した脳活動パターンと臓器特異的な脳活動パターンが存在し、②精神的ストレスを抑制する時に活性化される脳部位（外側前頭前野；DLPFC）の活動が低下し、情動処理に関わる脳部位（扁桃体）の活動が上昇し、③身体症状特異的に、身体感覚に関わる脳部位の活動が上昇する、との3仮説を検証する。

更に、震災ストレスに対するストレス脆弱性の神経基盤の解明も行った。

3. 研究の方法

上述の目的のため、以下の3通りの実験を行った。

（1）【実験1】精神的ストレスに対処しているときの脳活動を測定するために、MRI撮像下で感情抑制課題を行った。被験者は、MRI撮像中に2通り写真刺激（ストレス刺激/中性刺激）を見て、（維持条件/抑制条件）の2通りの条件下で課題を行った。維持条件は提示された写真により惹起される感情をそのまま感じるように、抑制条件は惹起された感情を再評価することで抑制するように指示した。精神的ストレスを抑制しているときの脳活動を心身症群と健常群で比較した。現在までに心身症群として、IBS群32名、頭痛群20名、摂食障害13名が実験に参加した。また、健常対照群37名も参加した。

（2）【実験2】ストレス状況下で、自然に適応的な対処しているときの脳活動を測定する予備的なfMRI実験を行った。健常被験者32名に対して、社会的ストレス場面において、適応的な反応をしている時の脳活動を測定した。更に適応的反応の自然さの自己評価を数値化し、脳活動との相関解析を行い、社会的ストレスに対して、自然に適応的反応をしているときの脳活動を特定した。

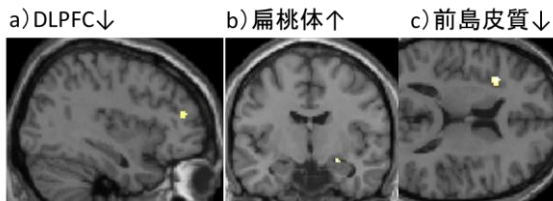
（3）【実験3】震災前に脳構造画像を収集していた被験者42名に対し、震災後にも脳構造画像および震災ストレス反応を評価するために、外傷性ストレス障害（PTSD）診断構造化面接で評価した。震災後のPTSD症状お

よび不安症状と、震災前の脳灰白質量および震災前後での変化量との相関解析を行い、震災ストレスの脆弱性因子の神経基盤、震災ストレスの結果として生じる脳形態変化を検証した。

4. 研究成果

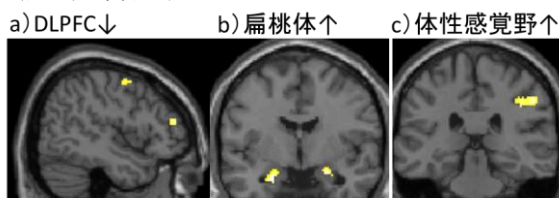
(1) 【実験 1】① IBS 群では、健常群に比べて、抑制条件に於いて、右 DLPFC での低活動、右扁桃体の高活動が認められた (図 1ab)。また、左前島皮質の活動が低下していた (図 1c)。本結果は、アメリカ心身医学会で発表し、APS Travel Award for MacLean Scholars を受賞した。

(図 1) IBS 群の脳活動



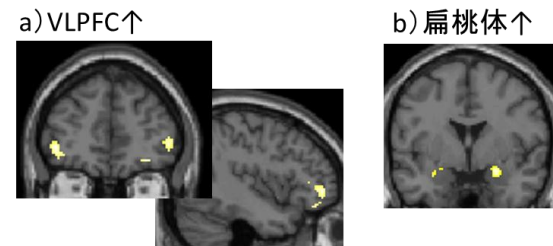
② 更に、頭痛群では同様に、抑制条件に於いて右背外側前頭前野の低活動、扁桃体の高活動が認められた (図 2ab)。前島皮質の活動は抑制条件では群間差を認めなかったが、体性感覚野である中心後溝で高活動を認めた (図 2c)。

(図 2) 頭痛群の脳活動



③ 一方で、摂食障害群では、抑制条件で背外側前頭前野の活動低下は認めなかったが、両側腹外側前頭前野 (VLPFC) と両側扁桃体の活動が健常女性群に比して上昇していた。 (図 3ab)。

(図 3) 摂食障害群の脳活動

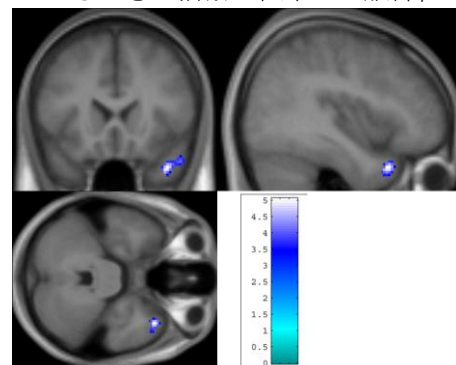


IBS 群と頭痛群において健常群に比して、背外側前頭前野の低活動と扁桃体の高活動が共通して認められたことは仮説①②を支持する結果であった。一方で、摂食障害群は腹外側前頭前野の高活動が認められ、やや乖離した結果であった。摂食障害は本邦では身体管理の必要性から心療内科で診察することが多いが、患者の心理的背景を考えると心身症とは異なる認知的特徴を備えていると考えられ、心身症群として捉えるべきか否かの議論が残ると考えられる。

IBS 群と頭痛群における、前島皮質と体性感覚野の活動パターンは仮説③を支持する結果であると考えられる。前島皮質において IBS 群で低活動 (図 1c)、頭痛群において左中心後溝での高活動 (図 2c) が認められており、前島皮質は内臓感覚処理に関与し、左中心後溝の座標は所謂ペンフィールドマップにおける頭の体性感覚部位にも重なる領域であった。各々消化器症状、頭痛症状との関連が示唆される結果であり、身体症状の部位特異的な脳活動を示唆する結果であり、仮説③についても支持的な結果が得られたと考えられる。

(2) 【実験 2】脳画像解析の結果、ストレス状況下で自然に適応的な対処をしているときは、右前側頭葉の活動が低下していることが明らかになった (図 4)。適応的行動をするためには、社会的要請と自らの感情に折り合いをつける必要があり、これらの統合の処理に右前側頭葉の活動が寄与していると考えられた。本成果は、BMC neuroscience 誌に発表した。

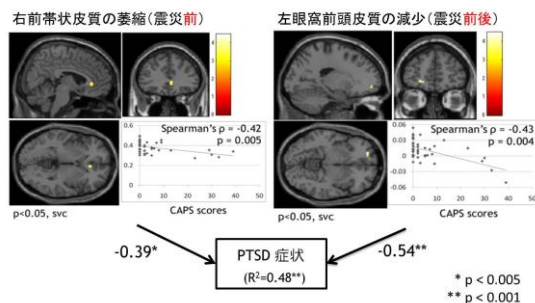
(図 4) 右前側頭葉：自然に適応的な対処をしているときに活動が低下した脳部位



(3) 【実験 3】PTSD 診断構造化面接の結果、一部被験者で PTSD 症状が確認された。更に脳画像データと併せて、震災ストレスの脆弱性因子・獲得因子の神経基盤について検証した結果、震災ストレスの脆弱性因子として、前帯状皮質の灰白質量の減少が、獲得因子と

して左眼窩前頭皮質の灰白質量の減少が認められ、これら脳形態変化が震災後 PTSD 症状の分散の約 50%を説明することが明らかになった(図5)。前帯状皮質は不安や恐怖の処理を、眼窩前頭皮質は感情の抑制処理を担っており、これらの機能不全が震災ストレスへの脆弱性や獲得に関連していることが示唆された。本研究成果は Molecular Psychiatry 誌に発表し、平成 24 年 3 月にアメリカ心身医学会で、APS Young Scholar Award を、同年 6 月に日本トラウマティック・ストレス学会で学会奨励賞を受賞した。また、これら成果を Human Science & Technology およびトラウマティック・ストレス誌にも総説、短報として寄稿した。

(図 5) 震災ストレスの脆弱性・獲得因子の神経基盤



これら 3 つの実験結果から、『ストレス脆弱性』の神経基盤として、前帯状皮質および背外側前頭前野が、『身体化』の神経基盤として前島皮質および体性感覚野が有力な候補と考えられた。

本結果は、心身症の治療戦略として、表現型としての身体症状のみならず、共通した心理面への介入の有効性を示唆するものと考えている。

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 4 件)

- ① Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyuchi CM, Sakuma A, Kawashima R. "Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress" Molecular Psychiatry, Vol 18, 618-623, 2013, doi: 10.1038/mp.2012.51. [査読有]
- ② Sekiguchi A, Sugiura M, Yokoyama S, Sassa Y, Horie K, Sato S, Kawashima R.

"Neural correlates of adaptive social responses to real-life frustrating situations: a functional MRI study" BMC neuroscience, 14:29, 2013, doi: 10.1186/1471-2202-14-29. [査読有]

- ③ Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyuchi CM, Sakuma a, Kawashima R. "Causal Relationship Between Psychological Distress After a Severe Earthquake and Brain Structural Changes" Human Science & Technology, Vol. 10, 2012, [査読有]
- ④ 関口敦, 杉浦元亮, 事崎由佳, 佐久間篤, 瀧靖之, 川島隆太 "震災後精神症状の脆弱性・獲得因子の神経基盤の解明" トラウマティック・ストレス, vol.11-1, 2013, 印刷中 [査読無]

[学会発表] (計 10 件)

- ① Sekiguchi A, Sugiura M, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyuchi CM, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R "Resilience after 3/11: white matter microstructural changes one-year after the Japanese Earthquake" The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 19 June 2013, Seattle, WA, USA
- ② 関口敦, 事崎由佳, 杉浦元亮, 埴杉子, 中川誠秀, 宮内誠カルロス, 佐久間篤, 瀧靖之, 川島隆太 "震災前後に認められた脳形態変化の追跡調査" 第12回日本トラウマティック・ストレス学会、2013年5月11日、東京
- ③ Sekiguchi A, Sugiura M, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyuchi CM, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R "Resilience after 3/11: Brain structural changes one-year after the Great East Japan Earthquake" The 71st Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, 14 Mar 2013, Miami, FL, USA
- ④ Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyuchi CM, Sakuma A, Kawashima R "Brain structural changes as vulnerability factors and acquired

signs of post-earthquake distress”
Society for Neuroscience 42nd Annual
Meeting, 14 October 2012, New Orleans,
LA, USA

- ⑤ 関口敦, 杉浦元亮, 事崎由佳, 佐久間篤, 川島隆太 “震災後精神症状の脆弱性/獲得因子の神経基盤の解明” 第11回日本トラウマティック・ストレス学会、2012年6月9日、福岡
- ⑥ 関口敦 “PTSD 症状の脆弱性/獲得因子の神経基盤の解明～健常大学生における検討” 第53回日本心身医学会総会、2012年5月25日、鹿児島
- ⑦ 関口敦, 杉浦元亮, 森下城, 事崎由佳, 相澤恵美子, 福土審, 川島隆太 “過敏性腸症候群における情動制御の神経基盤の検討” 第78回消化器心身医学研究会学術集会、2012年4月20日、東京
- ⑧ Sekiguchi A, Sugiura M, Kotozaki Y, Araki T, Hanawa S, Nakagawa S, Miyauchi MC, Sakuma A, Taki Y, Kawashima R “Decreased regional gray matter volume in the prefrontal cortices predicts a tendency for PTSD symptoms in healthy survivors of the Great East Japan Earthquake” The 70th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, 14 Mar 2012, Athens, Greece
- ⑨ Aizawa E, Kochiyama T, Sato Y, Morishita J, Sekiguchi A, Kotozaki Y, Kano M, Kanazawa M, Sugiura M, Kawashima R, Mushiake H, Fukudo S “Neural Substrates of Decision Making in Irritable Bowel Syndrome” Digestive Disease Week (DDW) 2011, 7 May, 2011, Cicago, IL, USA
- ⑩ Sekiguchi A, Sugiura M, Morishita J, Kotozaki Y, Aizawa E, Fukudo S, Kawashima R “Neural characteristics of cognitive control of negative emotion in subjects with irritable bowel syndrome” The 69th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, 9 Mar 2011, San Antonio, TX, USA

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者
関口 敦 (SEKIGUCHI ATSUSHI)
東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師
研究者番号：50547289

(2) 研究分担者
該当なし

(3) 連携研究者
川島 隆太 (KAWASHIMA RYUTA)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号：90250828

杉浦 元亮 (SUGIURA MOTOAKI)
東北大学・加齢医学研究所・准教授
研究者番号：60396546

事崎 由佳 (KOTOZAKI YUKA)
東北大学・加齢医学研究所・研究員
研究者番号：10569578

福土 審 (FUKUDO SHIN)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80199249

森下 城 (MORISHITA JOE)
東北大学・医学系研究科・研究員
研究者番号：00375031

相澤 恵美子 (AIZAWA EMIKO)
独立行政法人国立精神・神経医療研究センタ

一・神經研究所・疾病研究第三部・研究員
研究者番号：00639049