

Whitehead WE, Fukudo S. Validation of the Japanese version of the Rome II modular questionnaire and irritable bowel syndrome severity index. *J Gastroenterol* 41: 491-494, 2006.

5. Kano M, Fukudo S, Kanazawa M, Endo Y, Narita H, Tamura D, Hongo M. Changes in intestinal motility, visceral sensitivity and minor mucosal inflammation after fasting therapy in a patient with irritable bowel syndrome: A case report. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1078-1079, 2006.

6. Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akizuki N, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Fujimori M, Nagai K, Nishiwaki Y, Fukudo S, Tsubono Y, Uchitomi Y. Depression and survival in patients with non-small cell lung cancer after curative resection: a preliminary study. *Cancer Sci* 97: 199-205, 2006.

7. Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ, Sperber AD. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 130: 1435-1446, 2006.

8. Hamaguchi T, Fukudo S. Psychosomatic aspects of the brain function in response to visceral stimulation. *The Niigata Journal of Health and Welfare* 5: 27-33, 2006.

9. Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, Rikimaru H, Watanabe S, Itoh M, Yanai K, and Fukudo S. Differential activation on the brain in response to the experience of distention of the descending colon in humans. *CYRIC Annual Report* 128-132, 2006.

10. Fukudo S. Sex and gender in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 41: 608-610, 2006.

11. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*, 42: 48-51, 2007.

平成 19 年度分

1. Tayama J, Sagami Y, Shimada Y, Hongo M, Fukudo S. Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 19: 471-483, 2007.

2. Kanazawa M, Drossman DA, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Palsson OS, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med* 1:6 [epub], 2007

3. . Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, 132: 252-263, 2007.

4. Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of histaminergic neurons in hypnotic modulation of brain processing of visceral perception. *Neurogastroenterol Motil* 19: 831-838, 2007 (Oct)

5. Saito-Nakaya K, Nakaya N, Akechi T, Inagaki M, Asai M, Goto K, Nagai K, Nishiwaki Y, Tsugane S, Fukudo S, Uchitomi Y. Marital status and non-small cell lung cancer survival: the Lung Cancer Database Project in Japan. *Psychooncology*. [Epub ahead of print], 2007 (Nov 21)

6. Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Fukao A, Fukudo S, Tsuji I. Personality and body mass index: A cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Psychosom Res* 64: 71-80, 2008 (Jan)

7. Shinozaki M, Fukudo S, Hongo M, Shimosegawa T, Sasaki D, Matsueda K, Harasawa S, Miura S, Mine T, Kaneko H, Arakawa T, Haruma K, Torii A, Azuma T, Miwa H, Fukunaga M, Handa M, Kitamori S, Miwa T, IBS Club Japan. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical out-patients in Japan. *J Clin Gastroenterol*, in press.

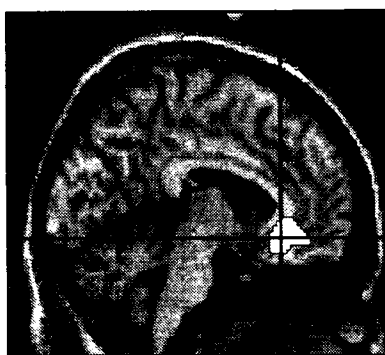
H. 知的財産権の出願・登録情報

現時点では、知的財産権の出願・登録は行っていない。

表1. Job strain得点と正相関もしくは負相関を示した内臓刺激誘発の脳賦活部位

Region	Side	BA	Coordinates			Cluster (k)	Z score Z
			(mm)				
			x	y	z		
(A) Regions in which the difference in activation due to rectal distention was positively correlated with job strain							
Rostral anterior cingulate	L	32	-4	28	-10	336	4.06
Ventromedial frontal gyrus	L	10	-8	42	-10		3.69
Lateral orbitofrontal gyrus	R	11	34	34	-10	231	4.01
Caudate (tail)	L		-28	-40	14	24	3.79
(B) Regions in which the difference in activation due to rectal distention was negatively correlated with job strain							
Medulla	R	20	8	-36	-38	37	3.54
Precuneus	R	7	8	-76	46	53	3.44
Middle frontal gyrus	R	6	26	4	60	37	3.43
Superior temporal gyrus	L	22	-56	2	6	27	3.42
(A) Regions in which the difference in activation due to intense distention (40mmHg) was positively correlated with job strain							
Rostral anterior cingulate	R	32	8	24	16	54	3.93
Insula	L	13	-38	-2	22	130	3.85
	L		-28	2	24		3.57
(B) Regions in which the difference in activation due to intense distention (40mmHg) was negatively correlated with job strain							
Fusiform gyrus	R	20	62	-38	-30	58	3.62
Precuneus	R	7	10	-72	38	26	3.45
(A) Regions in which the difference in activation due to mild distention (20mmHg) was positively correlated with job strain							
Amygdala	L		-30	6	-24	51	4.10
Orbitofrontal gyrus	L	11	-18	62	-12	44	3.53
Ventromedial frontal gyrus	L	10	-14	60	6		3.22
Rostral anterior cingulate	L	32	-2	28	-16	56	3.47
	L		-6	34	-6		3.20
(B) Regions in which the difference in activation due to mild distention (20mmHg) was negatively correlated with job strain							
Precentral gyrus		6	0	0	64	36	3.50
Precuneus	R	7	10	-74	42	21	3.32

Cordinates are in MNI space (SPM2). R, right; L, Left; BA, Brodmann' area; x, y, z, three-dimensional coordinates by which a voxel is determined referring to medial - lateral (x: positive = right), anterior - posterior (y: positive = anterior), and superior - inferior (z: positive = superior) positions; rCBF, regional cerebral blood flow. The table shows maxima of each values defined priorly. Height threshold: T = 3.50, p = 0.001, Extent threshold k = 20 voxels, p = 0.364.



吻側前帯状回 (BA32)

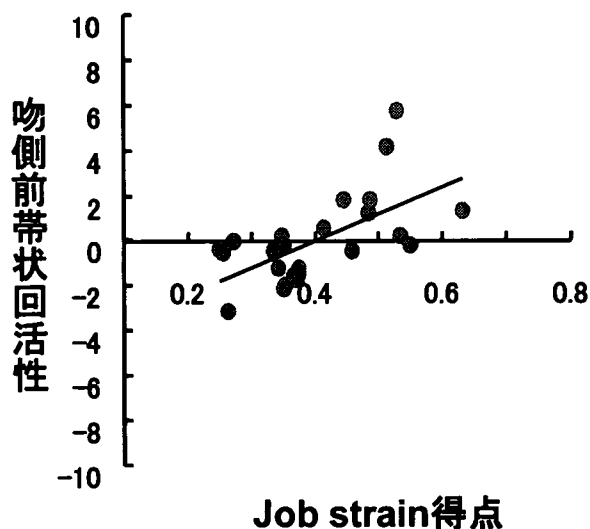


図1. Job strain得点と相関した内臓刺激誘発の前帯状回吻側領域の活性

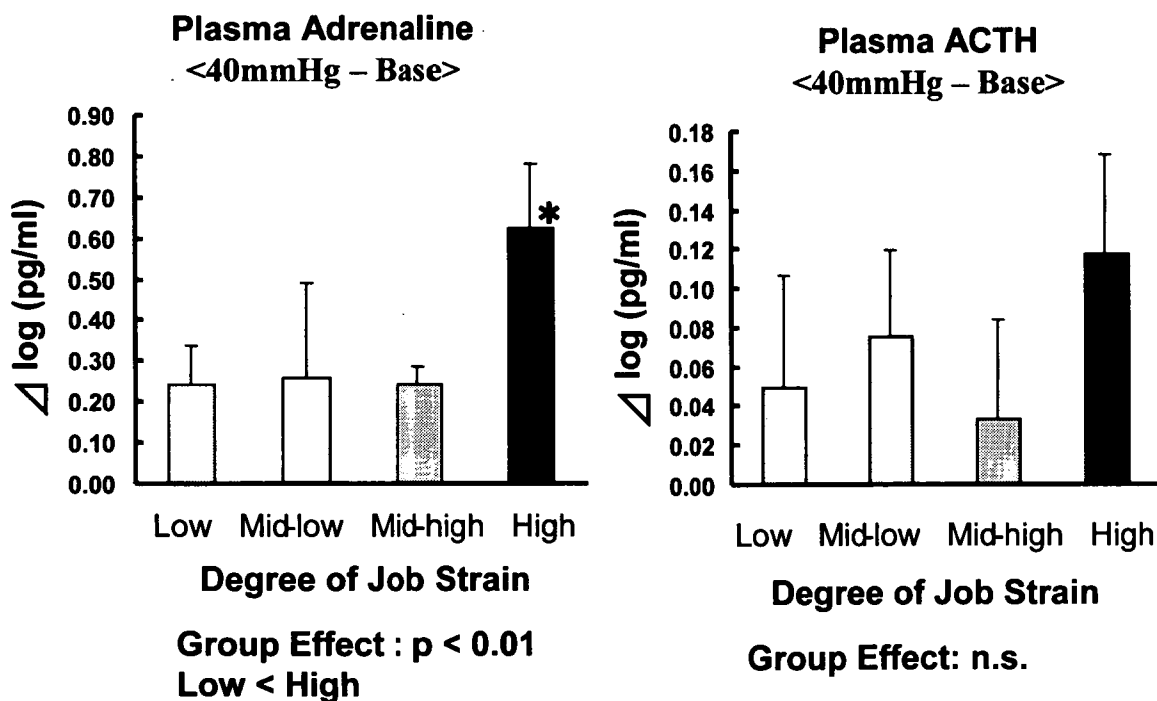
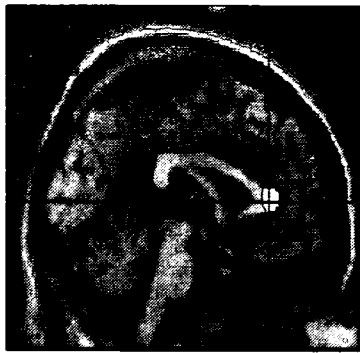


図2. Job strain得点の個人差と内臓刺激誘発の血漿adrenalineおよび血漿ACTH濃度の上昇



Perigenual ACC (BA24)

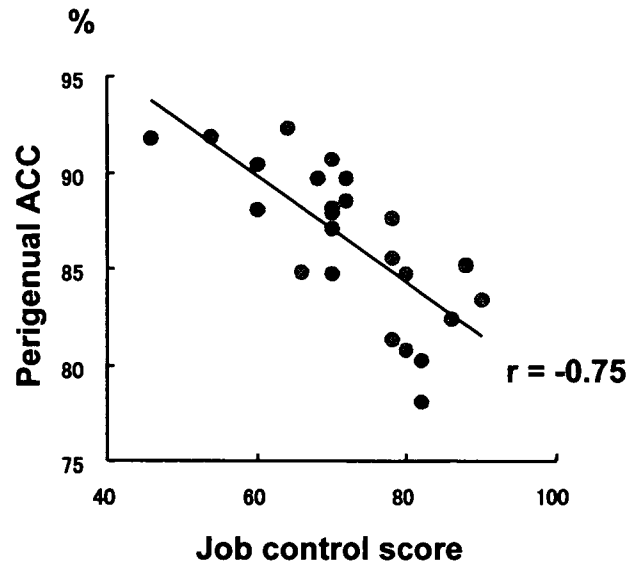


図3. 自由裁量度の低さと相関した内臓刺激誘発の前帯状回傍楔状部領域の活性



Left thalamus (ld)

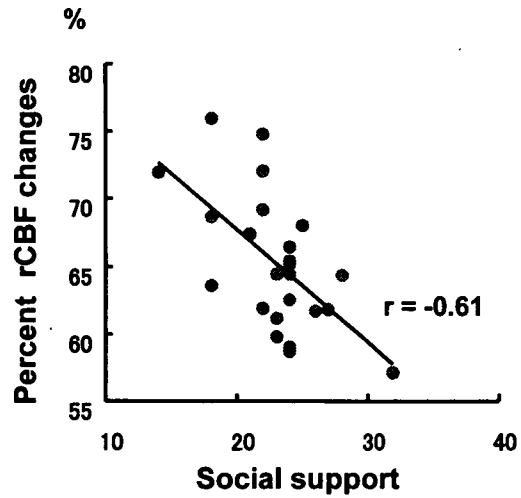


図4. 社会的サポートの低さと相関した内臓刺激誘発の左視床領域の活性

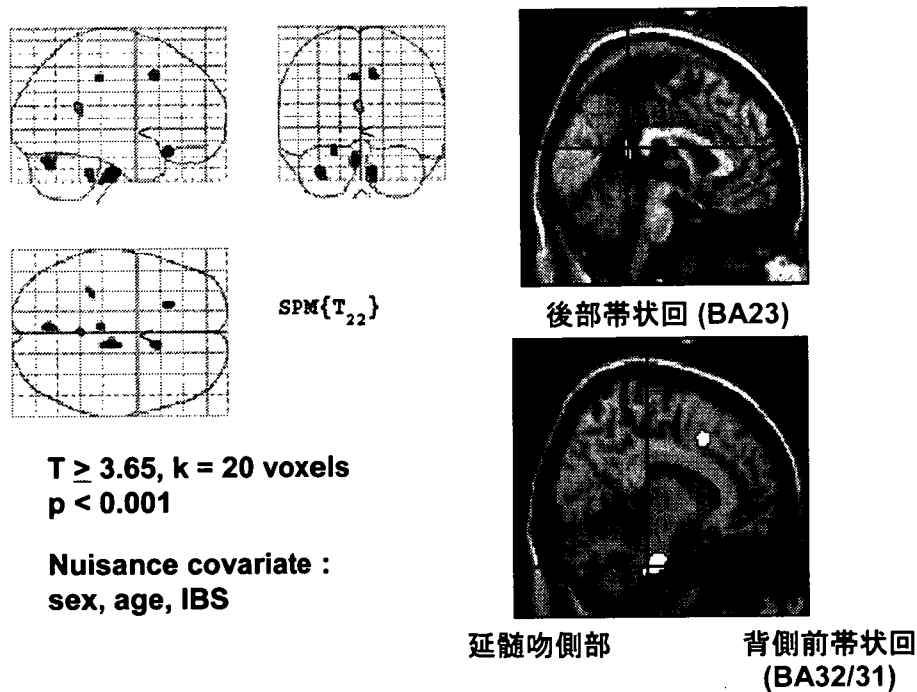


図5. Job strain得点と負相関を示したリラクゼーション誘発の脳賦活部位

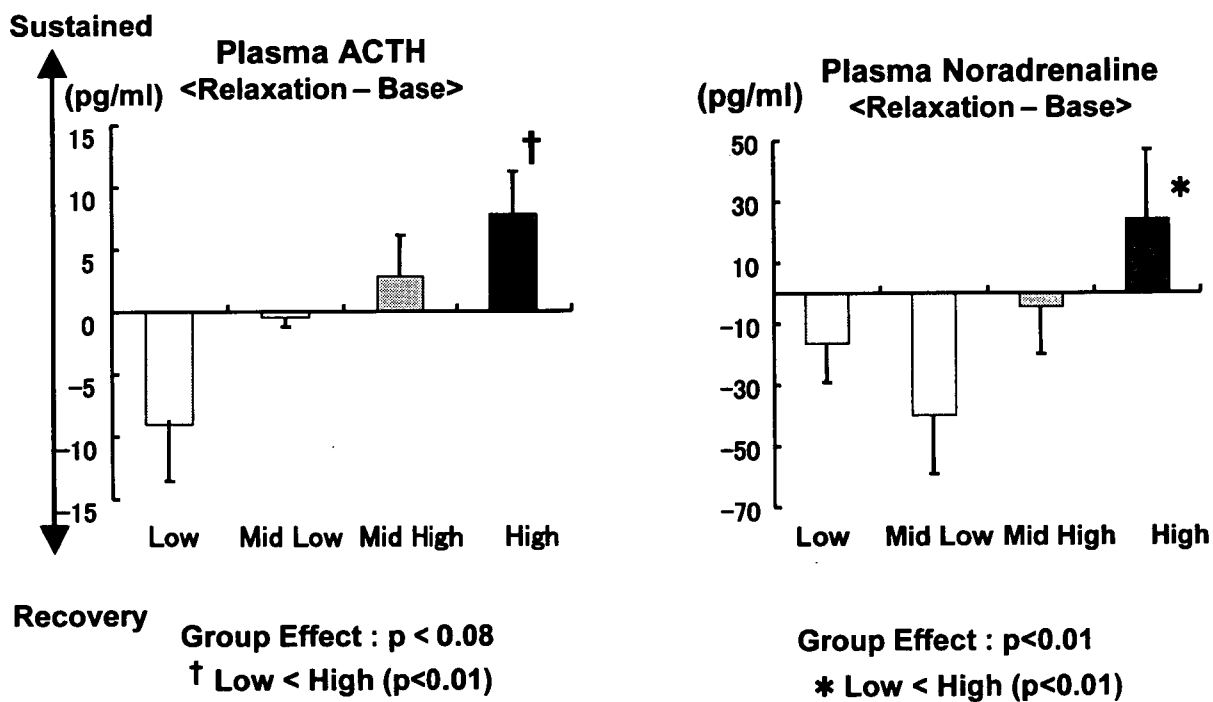


図6. Job strainの個人差とリラクゼーション誘発の血漿ACTHおよび血漿adrenaline濃度の回復

平成 19 年度厚生労働科学研究労働安全衛生総合研究事業
「過重労働等による労働者のストレス負荷の評価に関する研究」
分担研究報告書

ニューロイメージングによる過重労働等のストレス負荷の精神生理学的評価法の開発
PET による神経イメージングと生理反応の同時計測によるストレス負荷評価システムの開発

分担研究者 大平英樹(名古屋大学大学院環境学研究科・教授)

本研究は、慢性的なストレス負荷が心身に及ぼす影響を客観的に評価する方法を確立することを目的としている。そのために、急性ストレス課題を課し、その反応性により慢性的ストレスを推定しようとする。まず急性ストレス負荷時における脳と身体の機能的関連の動態に関する基礎的知見を得るために、健常者に急性ストレス課題(平成 17 年度には暗算課題を用い、平成 18 年度には確率学習課題)を遂行させ、¹⁵O 水を用いた陽電子放射断層撮影法(PET)により脳の局所的血流量を、心拍、血圧により心臓血管系活動を、血中のカテコラミン、ACTH により内分泌系活動を、さらに血中の各種リンパ球サブセット率により免疫系活動を、それぞれ同時計測し、各システム間の関連を検討した。その結果、暗算課題、確率学習課題のいずれにおいても、典型的な生理的ストレス反応を惹起させることができ、これらの課題が急性ストレス課題として妥当であることが確認された。また、課題のコントロール可能性を操作すると、コントロール可能性が低い場合には、眼窩野、内側前頭前野の賦活が高まるとともに、脳と末梢の生理的反応の相関が高まることが明らかになった。これは、ストレス刺激の再評価や対処が必要となる状況では、脳から身体へのトップ・ダウン的制御が顕著になることを反映しているものと推測される。この知見をもとに平成 19 年度には、確率学習課題による過重労働群と統制群の比較試験を行い、過重労働群では課題成績が低く、特に状況の変化に対応する能力が劣っていること、それは脳の前頭領域機能の低下によることが示された。確率学習は不確定性や状況変化を伴う事態での意思決定を反映する課題であり、その能力が過重労働等によるストレスにより低下することが示されたことにより、この課題がストレス評価の方法として妥当であることが示唆された。

A. はじめに

過重労働などの職業性ストレス要因により、心身の疾患を生じる労働者が増加していると言われている。これは、いわゆる慢性ストレス(chronic stress)負荷の蓄積により健康障害が生じる現象の一類型であると考えられる。慢性ストレスによる疾患発生においては、伝統的に自律神経系、内分泌系の過活動蓄積が重視されてきた。それらの恒常性維持系は、最適な適応のために自律的に変動するが、脳からトップ・ダウン的に抑制的制御を受けている。近年、そうした脳の恒常性維持系への制御の機能不全が、ストレスによる疾患発生において大きな役割を持つことが指摘されつつある(Thayer & Brosschot, 2005)。この考え方に立脚するならば、過重労働における健康・疾患への影響を理解し評価するには、慢性ストレス負荷に伴い、脳と身体の機能的関連がどのように変動するかを客観的に評価できる方法が必要とされることになる。しかし現在までのところ、そうした研究はほとんど進んでいない。そこで本研究は、急性ストレス課題を負荷し、その時点における脳活動と身体生理反応を測定することによって、その反応性から慢性ストレスを推定する方法を開発することを目的とした。

実験的に急性ストレスを負荷する課題としては、暗算、ストループ・テストなどの認知的課題、人前でのスピーチなどの社会的課題、痛みや冷却などの身体的課題、など、さまざまなものが用いられてきた。本研究では、①陽電子放射断層検査法(positron emission tomography: PET)や機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)などの神経イメージングでの脳活動観測に使用可能なこと、②標準化が可能で一定の急性ストレスを持続的に負荷可能で、負荷強度を操作可能なこと、③年齢、性別などの個人差要因に過度に影響されないこと、④倫理性に配慮して侵襲性が低いこと、などの要件を考慮して、認知的課題を用いることとした。

本研究では、そうした評価方法を開発するために平成 17 年度に暗算課題(研究 1)、平成 18 年度に確率学習課題(研究 2)を用いた基礎的検討を行った。それらの知見に基づき、平成 19 年度には過重労働群と統制群に確率学習課題を課してその反応特性を比較検討し、この課題がストレス評価法として妥当であるかどうかを検討した(研究 3)。

これらの研究は多施設共同研究として行われ、そのメンバーは、磯和勲子(三重県立看護大学)、

野村理朗 (東海学院大学)、松永昌宏 (名古屋大学・愛知医科大学)、市川奈穂 (名古屋大学)、木村健太 (名古屋大学)、村上裕樹 (名古屋大学)、金山範明 (名古屋大学)、飯高哲也 (名古屋大学)、福山誠介 (木沢記念病院・中部療護センター)、中島利彦 (木沢記念病院・中部療護センター)、篠田淳 (木沢記念病院・中部療護センター)、山田實宏 (木沢記念病院・中部療護センター)、であった。

B. C. 研究方法・結果

研究1：平成17年度

本研究で採用した暗算課題は、ディスプレイで提示される一桁の数字を連続的に加算し解答するもので、数字の提示時間間隔を短く操作することによりワーキング・メモリ機能に限界近い負荷をかけることが可能である。心理学におけるストレス理論では、刺激、課題の負荷の大きさだけでなく、それらへの心理的評価 (appraisal) と、それにもとづく対処 (coping) が重要視されている。同じ刺激、課題でも、それがコントロール不能で対処困難であると評価される場合には、よりストレスのインパクトは大きいと考えられている。この要因を考慮し、暗算課題においてコントロール可能性を実験的に操作した。これらの課題を遂行している際の、脳活動を PET により測定し、同時に心拍、血圧により心臓血管系活動を、血中のカテコラミン、ACTH により内分泌系活動を、さらに血中の各種リンパ球サブセット率により免疫系活動を、それぞれ同時計測し、各システム間の関連を検討した。

方法

1. 対象

健全な男子大学生 11 名 (20-24 歳)。いずれも、右効きで、正常な視力あるいは矯正視力を有していた。精神疾患、神経疾患の罹患歴のある者は除外した。いずれの被験者も署名をもって実験参加に同意し。本研究は、木沢記念病院・中部療護センターの倫理委員会によって承認された。

2. 課題

1 から 9 までの一桁の数字がコンピュータ・ディスプレイに 2 秒おきに呈示され、被験者は現在呈示されている数字と、ひとつ前の数字を加算し、その答えの一桁目の数字を口頭で報告することが求められた。この課題は、2 分を 1 つのブロックとし、8 ブロック遂行された。

3. コントロール可能性の操作

被験者の解答に対して 1 試行ごとに正誤のフィードバックを与えた。正答の場合は O を、誤答の場合は X を、解答から 1 秒以内にディスプレイに呈示した。

課題のコントロール可能性の操作は、フィードバックによってなされ、コントロール可能条件では、被験者の解答に応じて正しいフィードバックが与えられた。コントロール不能条件では、一定の割合で、実際の解答の正誤とは無関係に偽のフィードバックが与えられた。その確率は、コントロール可能条件における被験者個人の正答率から 10-15% を減じたものとした。

4. 手続き

コントロール可能・不能は被験者内要因として操作され、学習性無力感 (learned helplessness) 効果を考慮して、常にコントロール可能条件を先に遂行した。この場合、順序効果の混入が考えられるので、一種のクロスオーバー・デザインを導入した。被験者 11 名を早期不能群 5 名、後期不能群 6 名に分割し、早期不能群では第 1-3 ブロックをコントロール可能条件、第 4-8 ブロックをコントロール不能条件とした。後期不能群では、第 1-5 ブロックをコントロール可能条件、第 6-8 ブロックをコントロール不能条件とした。測定する指標に、第 4, 5 ブロックにおいて群間差がみとめられるならば、その効果は単なる順序効果に帰することはできず、コントロール可能性によるものと推測することができる。

被験者は課題教示と練習の後、1 ブロック 2 分の暗算課題を、13 分の間隔において、8 ブロック連続的に遂行した。各ブロックにおいて、PET による局所脳血流 (regional cerebral blood flow: rCBF) の測定が行われた。各ブロック前後で、内分泌系・免疫系指標の測定のための採血を行った。実験期間を通じて、心臓血管系指標として心拍と血圧を連続的に測定した。

5. PET による神経イメージング

各ブロックの開始と共に、被験者の肘静脈から 370MBq の ^{15}O 水を 30 秒注入し、続く 1 分間、3D モードによる PET スキャンが行われた。スライス厚 4.5 mm、2mm x 2mm の空間解像度で 35 スライスの画像を得た。

6. 生理的指標の測定

(1) 心臓血管系指標

四肢誘導法による心電図 (ECG) を観測し、R 波を検出して心拍率 (HR) を求めた。また、収縮期血圧 (SBP) と拡張期血圧 (DBP) を測定した。

(2) 内分泌系・免疫系指標

肘静脈に留置カテーテルを設置し、ヘパリン入り採血管により採血を行った。エピネフリン、ノルエピネフリンを高速クロマトグラフィーにより、ACTH を免疫放射測定法により、それぞれ測定した。免疫系指標としては、リンパ球のサブセットのうち、CD3+CD4+ (ヘルパー T 細胞)、CD3+CD8+ (細胞障害性 T 細胞)、CD3-CD19+ (B 細胞)、CD3-CD16+CD56+ (ナチュラルキラー (NK) 細胞) の割合を、フローサイトメトリーにより測定した。

7. 解析

PET による脳画像は、SPM99 を用いて標準的な手

続きにより解析した。脳賦活部位の検出閾値は $p < .001$ (uncorrected)、クラスター閾値ボクセル数 20 以上に設定した。脳活動と各種生理指標の関連を検討するために、各々の指標について課題中または課題後の値からベースライン値を減じたものを変化量とし、SPM99 を用いた回帰解析により相関脳画像を作成した。脳賦活部位の検出閾値は $p < .001$ (uncorrected)、クラスター閾値ボクセル数 20 以上に設定した。

結果

1. 生理的指標の変動

生理的指標の条件ごとの平均値と標準偏差を、表 1 に示す。HR、SBP、DBP において有意なブロック×期間の交互作用がみられた ($F(2, 18) = 16.97, p < .001$; $F(2, 18) = 7.08, p < .01$; $F(2, 18) = 6.51, p < .01$)。LSD 法により下位検定を行った結果、いずれの指標においても、ベースライン値に比べて課題中の値が増加していたことが明らかになった。さらに、その度合いは、コントロール可能ブロックにおいて、コントロール不能ブロックにおいてよりも大きかった。さらに、HR においては群×ブロック×期間の交互作用が有意であり ($F(2, 18) = 3.93, p < .05$)、中間ブロックにおいて早期不能群よりも後期不能群において HR の増加が大きかったことが明らかになった。すなわち、暗算課題の急性ストレス負荷により、心臓血管系活動は亢進するが、その度合いは課題がコントロール不能な場合には若干抑制され、しかもその効果は、少なくとも HR においては単なる順序効果に帰することはできないことが示唆された。

エピネフリン、ノルエピネフリン、ACTH には有意または有意傾向の、期間の主効果がみられ ($F(1, 9) = 10.08, p < .05$; $F(1, 9) = 3.58, p < .10$; $F(1, 9) = 5.69, p < .05$)、ベースライン値に比べて課題後では増加することが明らかになった。エピネフリンに関してはブロック×期間の交互作用も有意で ($F(2, 18) = 5.69, p < .05$)、課題による増加は、コントロール不能な場合よりも、コントロール可能な場合に大きいことが示された。さらに、エピネフリンについては群×ブロック×期間の交互作用が有意傾向で ($F(2, 18) = 2.64, p < .10$)、サンプル・サイズが小さいことを考慮すると、この指標に関しては HR と同様に、コントロール可能性の操作に反応して、コントロールが不能な場合には増加が抑制される方向に調整を受けていたことが示唆された。

免疫系指標に関しては、NK 細胞、ヘルパー T 細胞、細胞障害性 T 細胞に有意な期間の主効果がみられ ($F(1, 9) = 27.94, p < .001$; $F(1, 9) = 8.46, p < .05$; $F(1, 9) = 6.52, p < .05$)、課題後において NK 細胞は増加、ヘルパー T 細胞、細胞障害性 T 細胞は減少することが明らかになった。NK 細胞とヘルパー T 細胞に関しては、ブロックの主効果も有意で ($F(2, 18) = 8.93, p < .01$; $F(2, 18) = 19.94, p < .001$)、コントロール可能

ブロックにおいては不能ブロックに比べて、NK 細胞率はより高く、ヘルパー T 細胞率はより低いことが明らかになった。

2. 脳活動

コントロール可能ブロックとコントロール不能ブロックにおいて特異的に賦活した脳部位を同定するために、両条件における脳画像に関して減算解析を行った。その結果、コントロール可能-コントロール不能では、中側頭回 (BA22)、紡錘状回 (BA20)、中後頭回 (BA19)、及び小脳が有意に賦活した (図 1)。一方、コントロール不能-コントロール可能では、内側及び右外側眼窩野 (BA10)、右外側前頭前野 (BA8)、背側前部帯状回 (BA32) 及び内側前頭前野、がそれぞれ有意に賦活した (図 1)。

上記の同定された賦活部位の rCBF のピーク値を抽出し、生理的指標と同様に、群×ブロックの ANOVA を行うと、コントロール不能-コントロール可能の減算解析で同定された眼窩野、外側前頭前野、前部帯状回において交互作用が有意であった ($F(2, 18) = 4.26, 5.54, 4.27, p < .05$)。これらの部位は、コントロール不能の操作導入によって賦活したと解釈できる。一方、コントロール可能-コントロール不能の減算解析で同定された部位はいずれも交互作用が有意でなく、これらの部位は実験操作よりもむしろ課題への順応などの効果を反映しているものと推測される。

3. 脳-身体の機能的関連

1) コントロール可能ブロック

HR は中脳の rCBF と、SBP は橋の rCBF と正の相関を示した (図 2、図 3)。NK 細胞は、右海馬、橋と正の相関を示した (図 4)。いずれの指標に関しても、前頭前野領域の rCBF とは有意な相関はみられなかった。

2) コントロール不能ブロック

HR は、内側前頭前野 (BA8、10、9)、右眼窩野 (BA10)、視床など広範な領域の rCBF と有意な正の相関を示した (図 2)。SBP も同様に、内側前頭前野、右眼窩野、視床枕と有意な相関を示した (図 3)。免疫系指標に関しては、NK 細胞が外側眼窩野 (BA11、47)、内側前頭前野 (BA10)、島の rCBF と相関した (図 4)。ヘルパー T 細胞は、内側眼窩野 (BA11)、島の rCBF と有意な負の相関を示した。

内分泌系指標に関しては、有意な相関を示すものはなかったが、よりリベラルな閾値 ($p < .005$) を適用すると、エピネフリンが眼窩野、内側前頭前野、海馬傍回における rCBF と有意な正の相関を示した。

考察

1. 急性ストレスにおける生理的反応

心臓血管系、内分泌系、免疫系の各指標の結果から、本研究で使用した暗算課題は、典型的な急性ストレス反応を惹起したことが明らかになった。すなわ

ち、心拍、血圧の上昇、カテコラミン、ACTH 濃度の増加、NK 細胞の増加と T 細胞の減少である。これらの反応の組み合わせは、多くの先行研究で急性ストレス反応として頑健に示されているものである (Bosch et al, 2003; Isowa et al, 2004, 2006; Kimura et al, 2005)。本研究では各ブロックにおける負荷は2分という短いものであったが、十分なストレス反応を惹起しうることが示された。これは、本研究で用いられた暗算課題が比較的単純な認知操作でありながら、ワーキング・メモリに持続的に限界近い負荷をかけるものであったためだと推測される。

コントロール不能条件では、前述した急性ストレス反応のすべてが、抑制される方向に調整されていた。この調整のメカニズムとしては、交感神経活動の減衰、副交感神経活動の亢進、及びその両方が考えられる。しかし、副交感神経活動の方がはるかに時間的反応性が高いこと、副交感神経活動は前頭前野領域により直接支配され、自律系活動を常時抑制的に制御していること (Thayer & Brosschot, 2005)、後述するように本研究においてこの条件で前頭前野の賦活が顕著であったことから考えて、副交感神経系の関与が大きいことが推測される。

ストレス事態での前頭前野による副交感神経系制御の機能低下は、多くの身体的・精神的疾患につながるリスク要因であることが指摘されている (Thayer & Brosschot, 2005)。このことから、急性ストレス負荷事態において、本研究におけるコントロール可能性のように、何らかの要因を変化させ、それへの反応性の鋭敏さにより、慢性ストレス負荷の程度を推測することが可能かもしれない。

2. 急性ストレスにおける脳活動

コントロール可能条件においては、側頭葉、後頭葉の視覚領域、運動領域、さらに小脳が顕著に賦活した。さらに、これらの脳賦活は後半のブロックには低下していた。これらの脳賦活領域は暗算を用いた先行研究とほぼ一致している。このことから、これらの脳賦活は暗算課題そのものに関連して惹起され、課題の進行と共に馴化が生じて賦活が低下したものと推測される。

一方、コントロール不能条件においては、眼窩野と内側前頭前野に顕著な賦活がみられた。この賦活はコントロール不能の実験操作の導入と同期してみとめられたので、脳がストレス事態を再評価し、そこへの対処の可能性を検討していく処理の反映であると考えられる。眼窩野はすべての感覚入力 of 最終的な投射を受け、その報酬値を決定する機能がある。内側前頭前野は、行動の適応性をモニターし、エラーを修正する機能がある。これらの領域は双方向に密接な神経連絡を有し、ひとつのネットワークとして機能するといわれている (Kringelbach, 2005)。本研究で観測された脳賦活は、こうした神経ネットワークの活動をとらえたものと考えることができよう。

さらに、この眼窩野-内側前頭前野ネットワークは、心臓血管系活動 (HR, SBP)、内分泌系活動 (エピネフリン)、免疫系活動 (NK 細胞、ヘルパー T 細胞) の変動と関連し、それらの生理反応をトップ・ダウン的に制御している可能性が示唆された。内側前頭前野 (BA10, 32, 25) は、視床下部、中脳水道灰白質、中脳の各神経核に直接神経投射し、それらの機能を調整する機能がある (Kringelbach, 2005)。本研究の結果は、急性ストレスのコントロール可能性の評価に基づいて、オンラインで末梢の生理反応を調整する機能を初めて画像化して示したものである。

(本研究は、論文 Ohira et al, Neuroimage 2008, 39:500-514. として公刊された。)

研究 2 : 平成 18 年度

本研究では確率学習課題 (stochastic learning task) について検討する。この課題は一種のギャンブルであり、被験者は提示される2つの刺激のうち、一方を選択することを求められる。それぞれの刺激がもたらす金銭的報酬と金銭的罰は確率的に定められており、それによって報酬や罰の提示がなされる。被験者は当初はこのルールを知らされておらず、試行錯誤的な学習により、適切な反応選択を獲得することになる。急性ストレス課題としての利点は次のとおりである。①時間圧を負荷することにより、暗算課題やストループ課題と同程度のストレス反応を惹起できる (Kimura et al, 2007)。②報酬・罰の確率操作が容易で、ストレスへの対処可能性などの心理的変数を操作しやすい。③行動の選択、意思決定の過程を含むので、学習成績を数量的に評価することができ、ストレス負荷により行動がどのように変容するかを検討が可能である。④近年の認知神経科学的研究により、この課題の遂行時には前頭前野領域、辺縁系、線条体が活動することが明らかになりつつあり (O'Doherty, Dolan, 2006)、神経基盤の理解が容易であると期待される。

本研究では、基礎的検討として報酬・罰の随伴性を 70% と 50% に操作した確率学習課題を健常大学生被験者に遂行させ、その際の、脳活動を PET により測定し、同時に心臓血管系活動の指標である心拍、血圧をより心臓血管系活動を、我々が既に確立した技法により (Ohira et al, 2006, 2008; Matsunaga et al, 2008)、それぞれ同時計測する。これによって、報酬・罰による随伴性の評価、それへの対処を担う神経基盤を明らかにすると共に、そうした神経活動が急性ストレス負荷時に末梢身体や意思決定の過程に影響する様相を検討する。

方法

1. 対象

健常な男子大学生 16 名 (20-24 歳)。いずれも、右効きで、正常な視力あるいは矯正視力を有していた。

精神疾患、神経疾患の罹患歴のある者は除外した。いずれの被験者も署名をもって実験参加に同意し。本研究は、木沢祈念病院・中部療護センターの倫理委員会によって承認された。

2. 課題

2つの、無意味な線画図形がコンピュータ・ディスプレイに呈示され、被験者はそのひとつを700ms以内にキー押しによって選択することを求められた。その3500ms後、100円の金銭的報酬か、-100円の金銭的罰がフィードバックとして与えられた(図5)。これを1試行とし、4分間のブロックで40試行を行った。実験全体では、合計8ブロックが設定された。被験者には、実験参加への謝礼として15000円が支払われたが、確率学習課題の成績に従い、謝金額を増減すると教示した。

3. 随伴性の操作

報酬・罰の随伴性を操作するために、次の3つの実験条件が被験者内(within-subject)要因として設定され操作された。

①70%強化条件

2つの刺激のうち、一方は70%の確率で報酬を、30%の確率で罰をもたらす。他方は逆に、30%の確率で報酬を、70%の確率で罰をもたらす。どちらの図形が高い報酬確率をもたらすかは、被験者間でカウンタ・バランスされた。この条件は、一連の課題として3ブロック、合計120試行、遂行された。

②50%強化条件

いずれの刺激も同様に、50%の確率で報酬、50%の確率で罰が与えられた。この条件は、一連の課題として3ブロック、合計120試行、遂行された。

③統制条件

上記2つの条件と同様な課題を遂行するが、各試行でどちらの刺激を選択するかは、コンピュータにより指示された。つまり、被験者は70%強化条件、50%強化条件と同様な刺激を見て、同様なキー押し反応を行う。統制条件は2ブロック、合計80試行、遂行された。そのうちひとつのブロックでは、報酬・罰の随伴性は70%強化条件と同様とされた。他方のブロックでは、随伴性は50%強化条件と同様とされた。それゆえ被験者は、反応の選択は全く受動的ながら、刺激と報酬・罰間の関連性の学習は可能である。つまり統制条件は、上記2つの条件と比較した場合、意思決定の過程だけを欠いていることになる。統制条件は、PET画像の減算解析のために設定された。

4. 手続き

8ブロックのうち、統制条件は第1ブロックと、第5ブロックに置かれた。第2-4ブロックと、第6-8ブロックにおいて、70%強化条件と50%強化条件が、それぞれ連続的な課題として遂行された。70%強化条件と50%強化条件の順序は、被験者間でカウンタ・バランスされた。統制条件における報酬・罰の随伴性は、それに続く3ブロックと常に同様とした。これは随伴性

の学習を助け、被験者の学習成績の個人差を極端に大きくしないためにも寄与する。

被験者は、この課題がギャンブルであるとの教示だけを受け、随伴性などについては一切の教示を受けなかった。練習の後、1ブロック4分の暗算課題を、11分の間隔において、8ブロック連続的に遂行した。各ブロックにおいて、課題開始1分の時点からPETによる局所脳血流(regional cerebral blood flow: rCBF)の測定が行われた。実験期間を通じて、心臓血管系指標として心拍と血圧を連続的に測定した。

5. PETによる神経イメージング

研究1と同様であった。

6. 心臓血管系指標の測定

研究1と同様に、心拍と血圧を測定した。

さらに、心拍変動性(HRV)を算出し、特に心臓迷走神経活動のよい指標と考えられている高周波(HF)成分のパワー値比率を分析の対象とした。

7. 解析

PETによる脳画像は、研究1と同様に解析した。

被験者の意思決定・行動を検討するために、2つの刺激のうち、それぞれを選択した頻度を算出した。70%強化条件、50%強化条件それぞれ120試行のうち、有利刺激(ただし70%強化条件において報酬確率の高い方を有利刺激とする)を選択した割合を、選択バイアスと呼び解析の対象とした。

脳活動と心臓血管系各指標の関連を検討するために、課題中または課題後の値からベースライン値を減じたものを変数とし、SPM99を用いた回帰解析により相関脳画像を作成した。その方法は研究1と同様であった。

結果

1. 学習成績

図6に示すように、70%強化条件では、70%で強化される有利刺激を約70%の割合で選択するようなバイアスがみられた。一方、50%強化条件では、両方の刺激が約50%ずつ選択されていた。これは心理学でマッチング則(matching law)と呼ばれる行動の原理であり、意思決定は強化確率に対応して行われることが示唆された。ANOVAの結果、条件の主効果が有意であり($F(1, 15) = 9.28, p < .01$)、70%条件の方が有利刺激を選択する割合が高いことが示され、上記の視察の結果が確認された。

2. 脳血流量

70%強化条件と50%強化条件において特異的に賦活した脳部位を同定するために、両条件から統制条件を減算する解析を行った。その結果、両条件に共通して、前頭眼窩野(BA11)、背側前部帯状回(BA24)及び内側前頭前野(BA32)、がそれぞれ有意に賦活した。しかし、それらの部位の賦活は、明らかに50%強化条件においてより顕著であった。また、50%強化条件においては、淡蒼球の賦活も観測され

た(図7)。

両条件の賦活部位を詳細に比較すると、70%強化条件において賦活した左前頭眼窩野と内側前頭前野のピーク座標の位置は、50%強化条件のそれとほぼ完全に一致する。よって、賦活がみられた部位は随伴性によらず確率学習課題、特に意思決定過程を反映する神経ネットワークであり、随伴性が低い場合には、それが動員される程度が強いものと推測される。

3. 心臓血管系指標

心臓血管系指標であるHR、SBP、DBPの、条件ごとの平均値と標準偏差を、表2に示す。HR、SBPにおいて有意あるいは有意傾向の、条件×期間の交互作用がみられた($F(1, 15) = 2.78, p < .10$; $F(1, 15) = 3.62, p < .05$)。LSD法により下位検定を行った結果、いずれの指標においても、ベースライン値に比べて課題中の値が増加していたことが明らかになった。さらに、その度合いは、70%強化条件において、50%強化条件よりも大きかった。すなわち、確率学習課題の急性ストレス負荷により、心臓血管系活動は亢進するが、その度合いは課題が学習不可能場合には若干抑制されることが示唆された。

課題中のHRVのHF成分は50%強化条件で有意に大きいことが示された($F(1, 15) = 3.74, p < .05$)。これは、同条件において心臓迷走神経活動がより優勢であったことを示し、HR、SBP、DBPの相対的な亢進抑制は、迷走神経活動により媒介されていたことが示唆された。

4. 脳による心臓血管系の制御

脳は、自律神経活動の調整により末梢の心臓活動を制御していると考えられる。課題中における、そうした脳による心臓血管系の制御の様相を検討するために、PETにより観測されたrCBFと、HRVのHF成分の相関画像を作成した。

1) 70%強化条件

HF成分は、precuneusと小脳におけるrCBFと、有意な正の相関を示した(図8)。

2) 50%強化条件

HF成分は、precuneusに加えて、吻側前部帯状回(BA24)のrCBFと頑健な正の相関を示した(図8)。吻側前部帯状回は心臓迷走神経の支配部位として知られており、fMRIを用いた神経イメージング研究でもHRVのHF成分とこの部位の賦活の関連が報告されている(Critchley, 2005)。よって、随伴性の学習が困難で、意思決定のために継続的な対処が要求される50%強化条件においては、吻側前部帯状回由来で心臓迷走神経活動が亢進され、その結果、課題中のHRやBPの亢進を、ある程度抑えるように調整がはかられることが明らかになった。

考 察

1. 急性ストレス課題としての確率学習課題

本研究で使用した確率学習課題は、心拍、血圧を頑健に上昇させ、心臓血管系に典型的な急性ストレス反応を惹起したことが明らかになった。これは、同様な課題を用いた我々の先行研究の結果とも一致している(Kimura et al, 2007)。本研究では各ブロックにおける負荷は4分と、比較的短時間であったが、実用上十分なストレス反応を惹起しうることが示された。

2. 刺激-報酬の随伴性と脳活動

行動的結果をみると、選択バイアスは70%強化条件では平均70%、50%強化条件では平均50%であった。この行動傾向は、特に70%強化条件では経済学的な意味で「合理的」ではない。なぜならば、有利刺激を100%選択することが、もっとも報酬獲得の期待値が高いからである(70%)。さらに、選択バイアスにはかなりの個人差がみられた。すなわち、上記の「合理的」な選択パターンが顕著な個人から、逆にむしろ不利刺激の方を多く選択している個人さえ存在する。この個人差は、学習の能力、刺激-報酬の随伴性を評価した上での意思決定方略など、さまざまな要因を反映していると考えられる。今後、それらを詳細に検討することによって、本研究で使用した確率学習課題を慢性ストレスが認知機能に及ぼす影響を評価するツールとして開発していくことが可能であると考えられる。

本研究では、課題遂行に伴って、前頭眼窩野、内側前頭前野の賦活が観測された。前頭眼窩野はすべての感覚入力 of 最終的な投射を受け、その報酬値を決定する機能がある。内側前頭前野は、行動の適応性をモニターし、エラーを修正する機能がある。これらの領域は双方向に密接な神経連絡を有し、ひとつのネットワークとして機能するといわれている(Kringelbach, 2005)。また淡蒼球や線条体などの基底核は、報酬予期やその誤差の計算、それに基づく反応選択のバイアスなどに関連することが報告されている(O'Doherty, JP, 2006)。本研究で観測された脳賦活は、こうした神経ネットワークの活動をとらえたものと考えることができよう。

3. 刺激-報酬の随伴性と心臓血管系活動

50%強化条件では、研究1のコントロール不能条件と類似して、心臓血管系の急性ストレス反応が抑制される方向に調整されていた。この調整のメカニズムとしては、研究1で議論したように、副交感神経系の関与が大きいと推測される。心臓迷走(副交感)神経系活動を反映する指標であるHRVのHF成分のパワー値比が、この条件で有意に大きかったことも、この推測を支持している。

さらに、50%強化条件のみにおいて、HRVのHF成分が吻側前部帯状回における脳血流量と相関を示したことも、上記の推測と整合する(Critchley, 2005)。この脳部位は、視床下部、中脳水道灰白質、中脳の各神経核に直接神経投射し、それらの機能を調整する機能がある(Kringelbach, 2005)。さらに、こ

の脳部位は、前頭眼窩野とも密な神経ネットワークを形成している。これらを勘案すると、本研究の結果は、刺激－報酬の随伴性の評価に基づいて、心臓迷走神経系を介して、オンラインで末梢の心臓血管系反応を調整する機能を初めて画像化して示したものであるということができよう。

これらの脳領域が適切に働くことが、常時変化する環境に柔軟に適応する上できわめて重要であると考えられる。そこで急性ストレス負荷事態において、刺激－報酬の随伴性を逆転させたり、段階的に変化させるような操作を導入し、それへの行動、脳賦活、心臓血管系の反応性の鋭敏さにより、慢性ストレス負荷の程度を推測することが可能だと考えられる。

研究3：平成19年度

研究1、研究2において、暗算課題や確率学習課題のような認知課題が急性ストレス課題として妥当性があることが示された。本研究では、それが過重労働によって生じた慢性ストレス状態を検出することができるかを探索的に検討する。具体的には、研究2で検討した確率学習課題を過重労働傾向にある群と、そうでない健康な統制群に施行し、その間における各種指標の反応の差を検討する。確率学習課題を採用する理由は、この課題では脳機能、生理的反応に加えて行動面を評価することが可能だからである。将来、ストレスの評価システムを開発・確立する場合において、その方法は簡便であることが望ましい。常に脳機能や生理的反応の測定を必要とするものは現場での施行が困難である。確率学習課題は、いったんその背後にある脳－身体メカニズムが解明されたならば、行動測定のみで鋭敏な評価が可能であると期待される。

本研究の方法は原則として研究2を踏襲するが、変動する状況への柔軟な対処が要求される逆転学習(reversal learning)を取り入れることとする。慢性ストレス状態では、行動が定常化し、そうした柔軟な対処が困難になると推測される。

方法

1. 対象

愛知県の企業に勤務する就労者17名(30-50歳)。過重労働群と統制群のスクリーニングには、Job Content Questionnaire (JCQ) 日本語版 (<http://mental.m.u-tokyo.ac.jp/jstress/JCQclub/jcqhome.htm>)を用いた。JCQは22項目で仕事の要求度とコントロールに関する得点を算出するものである。要求－コントロール・モデルに基づき、要求度得点をコントロール得点で割ったものをストレイン指数とし、中央値折半により過重労働群8名と統制群9名に分割した。平均ストレイン指数は、過重労働群0.67(標準偏差0.10)、統制群0.45(標準偏差0.08)であった。

2. 課題

研究2と同様な課題が用いられた。

3. 手続き

8ブロックのうち、統制条件は第1ブロックと、第8ブロックに置かれた。第2-7ブロックでは、ふたつの刺激のうち一方が70%で100円の報酬、30%で-100円の罰をもたらすように操作されていた。これは、研究2の70%強化条件と同じである。この刺激と報酬・罰の随伴性は、第2ブロックから第4ブロックまでは同じであったが、第5ブロックから逆転された。被験者は、この課題がギャンブルであるとの教示だけを受け、随伴性やその逆転については一切の教示を受けなかった。練習の後、1ブロック4分の暗算課題を、11分の間隔において、8ブロック連続的に遂行した。各ブロックにおいて、課題開始1分の時点からPETによる局所脳血流(regional cerebral blood flow: rCBF)の測定が行われた。実験期間を通じて、心臓血管系指標として心拍と血圧を連続的に測定した。

4. PETによる神経イメージングと心臓血管系指標

研究2と同様に、PETにより脳血流量を測定し、同時に心拍と血圧を測定した。

5. 解析

PET画像に関しては、研究2と同様な方法で、まず初期学習条件(3, 4ブロック)と逆転学習条件(5, 6ブロック)から統制条件(1, 8ブロック)に関する差分解析を行った。その後、初期学習と逆転学習のそれぞれにおいて、統制群から過重労働群を減算した画像を求めた。ここで有意に賦活が認められた脳部位は、過重労働群で脳機能が低下していることを意味する。なお、過重労働群から統制群を減算した解析も行ったが、有意な賦活は認められなかった。

結果

1. 学習成績

図9に示すように、全体としては初期学習段階では有利刺激が70-80%の確率で選択され、逆転学習段階では選択率が30-40%となった。これは研究2と同様なマッチング則に従った反応が生じたことを意味するが、逆転後では学習がより困難であることを意味している。初期学習と同様な成績であれば、選択率は20-30%となるはずだからである。

ANOVAの結果、群(過重労働・統制)×学習段階(初期・逆転)×ブロック(1-3)の交互作用が有意傾向であった($p < .10$)。LSD法による下位検定($F(2, 30) = 2.68, p < .05$)の結果、初期学習の最終段階(図9中第3ブロック)では過重労働群の方が成績がよく、逆転学習の初期段階(図9中第4ブロック)では逆に過重労働群は成績が劣ることが示された。

2. 脳血流量

図10に示すように、初期学習段階では過重労働群に比較して統制群において、下側頭皮質(BA35)と

内側後頭皮質 (BA31) に有意な賦活が観測された。しかし脳全体としては、賦活領域は少なかった。これは、初期学習段階においては、過重労働群と統制群の脳機能に顕著な差はないことを示唆する。

これに対して逆転学習団塊では、図 10 に示されるように、過重労働群と比較して統制群において脳全体において有意な賦活がみとめられた。ここで特に注目すべきは、研究 1、2 と整合して、内側眼窩野 (BA10) と内側前頭前野 (BA32) に有意な賦活が観測されたことである。この結果は、これらの脳領域の賦活が過重労働群において低下していたことを示すものである。他にも、背内側前頭前野 (BA32)、両側側頭葉、視覚野などに両群の顕著な差がみられた。

3. 心臓血管系指標

心臓血管系指標の測定においては、統制群 3 名について技術的問題によりデータが欠損し、過重労働群 8 名、統制群 6 名、合計 14 名について解析が行われた。

図 11 に示したように、課題の遂行と対応して平均血圧に変動が観測された。つまり、まず両群とも課題中には課題前後と比較して血圧が上昇する傾向があった。これは同様な課題を使用した研究 2 と整合する結果である。さらに群間差がみられ、課題期間中を通して過重労働群の方が血圧が高い傾向がみられた。この傾向は随伴性の逆転後に特に顕著であった。ANOVA の結果、期間 (課題前・課題中・課題後) の主効果が有意であり ($F(2, 20) = 4.65, p < .05$)、群 (過重労働・統制) \times 学習段階 (初期・逆転) \times 期間 (課題前・課題中・課題後) の交互作用が有意傾向 ($F(2, 20) = 2.69, p < .10$) であったことから、上記の視察結果はほぼ検証された。

心拍にも同様な結果がみられ、一般に課題中には心拍は増加する傾向があったが、それは特に過重労働群で顕著であった。ANOVA の結果、群 (過重労働・統制) \times 学習段階 (初期・逆転) \times 期間 (課題前・課題中・課題後) の交互作用が有意傾向 ($F(2, 20) = 2.69, p < .10$) であり、この視察結果はほぼ検証された。

D. 考察

1. 逆転学習に反映された荷重労働の影響

統計的解析の結果が有意傾向にとどまったことから、明瞭ではないが、過重労働群には逆転学習の成績に特徴的な傾向が認められた。つまり、初期の学習段階では、この群はむしろ、統制群よりも高い成績を示す。有利な刺激を多く選択することにより、報酬をより多く獲得できるのである。これは心理学では、過剰マッチング (over-matching) と呼ばれている。ところが、刺激 - 報酬・罰の随伴性が予告なしに逆転されると、過重労働群は過去の既に不適当になった選択しに固執し、結果として報酬獲得率が低下してしまう傾向がみられた。

研究 2 でもマッチング則に従う行動パターンが観測されたが、ヒトを含む生体が、なぜ報酬獲得率を最大化せずにマッチング的行動を示すかという、状況変化への対応性を残すためであると考えられる。現在最適な行動だけを取った場合、状況が不変であれば最大の適応効率を得られるが、もし状況が変化して他の選択肢がより適当になった場合、その検出が遅れる可能性がある。そのため、生体は報酬確率分布に応じて、行動をある程度分化させていくのだと考えられる。本研究の結果から、過重労働に陥った個人は、こうした能力が低下しており、行動や意思決定の柔軟性に欠けているといえることができるだろう。

2. 過重労働の個人における脳活動と心臓血管系反応の特徴

上記のような行動の結果から、過重労働群では脳と身体の機能になんらかの変容があることが推測される。この推測は PET 画像の結果により検証された。すなわち、過重労働群といえども、初期学習の段階では脳機能に統制群と差はみられない。ところが、逆転学習段階になると、眼窩野、内側前頭前野において賦活の低下が認められた。研究 2 の結果より、これらの脳部位は、刺激 - 報酬の随伴性が不明確で、適応により努力を要求される場面で賦活することがわかっている。逆転学習とは、まさにそうした場面である。このような場面において上記脳部位が十分に機能しないことが、逆転学習の成績を低下させている可能性がある。

また、課題期間中を通して、過重労働群には心臓血管系反応の亢進が認められた。これは、彼らにとってこの課題遂行がより困難であったこと、また課題遂行の自己評価によってより強い急性ストレスが惹起されていたことを示唆する。

このように本研究の結果は、ここで用いた逆転学習課題は、過重労働群の認知行動的特徴を検出するために、ある程度鋭敏であることを示したといえよう。

3. 本研究の制約

本研究においては、行動、心臓血管系指標における群間の差は有意傾向にとどまっており、解釈に一定の保留を設ける必要がある。この原因は被験者のスクリーニングの困難さから、仕事のストレイン指標を中央値折半することにより 2 群を設定せざるをえなかったことにある。つまり、本研究の過重労働群には、真の意味で過重労働者とはいえない被験者が含まれていた可能性がある。また、合計 17 名というサンプルのサイズは十分に大きいとはいえない。よって、本研究の知見は将来、より大きなサンプル・サイズの厳密にスクリーニングされた被験者を用いて追試される必要がある。

もうひとつの制約は、本研究は本質的に相関研究であり、因果関係の解釈には注意する必要がある。上記の結果は、過重労働により脳機能の低下が生じ、

それに伴って行動面での障害(学習成績の低下)が生じ、それによる主観的困難さやストレス感によって心臓血管系反応が亢進したと解釈することができる。しかし一方、もともと前頭領域の機能が低リスクの高い個人がおり、そうした個人はそれがために同じ仕事でも要求度を高く感じ、コントロール感を低く感じて、ストレイン状態が強くなってしまうのかもしれない。こうした因果関係の解明は今後の課題である。

E. 結論

本研究では、認知的な急性ストレス課題として暗算課題、確率学習課題を取り上げ、それらの行動、脳機能、身体反応に関する基礎的特性を検討した。その結果、これらの課題は実験的にストレス負荷をかけるために妥当な方法であることが示された。過重労働に陥った個人に、確率学習を発展させた逆転学習課題を施行したところ、行動面での柔軟性の欠如と前頭領域機能の低下が示唆され、この方法が過重労働などによるストレス状態の評価のために有効であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura K, Isowa T, Ohira H. Temporal variation of acute stress responses in sympathetic nervous and immune systems. *Biol psychol* 2005; 70: 131-139.

Kimura K, Ohira H, Isowa T, Matsunaga M, Murashima S. Regulation of lymphocytes redistribution via autonomic nervous activity during stochastic learning. *Brain Behav Immun* 2007, 21: 921-934.

Isowa T, Ohira H, Murashima M. Immune, endocrine and cardiovascular responses to controllable and uncontrollable acute stress. *Biol Psychol* 2006; 71: 202-213.

Matsunaga M, Isowa T, Kimura K, Miyakoshi M, Kanayama N, Murakami H, Sato S, Konagaya T, Nogimori T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Ohira H. Associations among central nervous, endocrine, and immune activities when positive emotions are elicited by looking at a favorite person. *Brain Behav Immun* 2008, 22: 408-417.

Ohira H, Isowa T, Nomura M, Ichikawa N, Kimura K, Miyakoshi M, Iidaka T, Fukuyama S, Nakajima T, Yamada J. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor. *Neuroimage* 2008, 39:500-514.

2. 学会発表

Ohira H, Ichikawa N, Isowa T, Nomura M, Kimura K, Kanayama N, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J.

Brain-Peripheral Association during Stochastic Learning: A PET Study. 45th Annual Meeting of Society for Psychophysiological Research. (Lisbon, Portugal), September 2005.

Ohira H, Ichikawa N, Isowa T, Nomura M, Kimura K, Kanayama N, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Appraisal about Controllability of Acute Stressor and Brain-Cardiac-Immune Association. 64th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society. (Denver, USA), March 2006.

Ohira H, Ichikawa N, Isowa T, Nomura M, Kimura K, Kanayama N, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. To learn is somatic: brain-body association during stochastic learning. 12th Annual Meeting of Human Brain Mapping. (Florence, Italy), July 2006.

Ohira H, Ichikawa N, Isowa T, Nomura M, Kimura K, Kanayama N, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Brain Activity during Reward Learning: simultaneous Recording of PET and peripheral physiological activity. 46th Annual Meeting of Society for Psychophysiological Research. (Vancouver, Canada), November 2006.

Ohira H, Matsunaga M, Isowa T, Nomura M, Ichikawa N, Kimura K, Miyakoshi M. Serotonin transporter gene polymorphism can explain brain and physiological reactivity to acute stress. 13th Annual Meeting of Human Brain Mapping. (Chicago, USA), July 2007.

Ohira H, Nomura M, Matsunaga M, I, Isowa T, Kimura K, Kanayama N, Murakami H, Osumi T. Functional association of brain and somatic activities accompanying reversal learning. 66th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society. (Baltimore, USA), March 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当せず。

I. 引用文献

Bosch JA, Berntson GG, Cacioppo JT, Dhabhar FS, Marucha PT. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression: a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease. *Brain Behav Immun* 2003, 17: 251-259.

Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 2005, 493: 154-166.

Isowa T, Ohira H, Murashima S. Reactivity of immune, endocrine and cardiovascular parameters to active and passive acute stress. *Biol Psychol* 2004, 65: 101-120.

- Isowa T, Ohira H, Murashima S. Immune, endocrine and cardiovascular responses to controllable and uncontrollable acute stress. *Biol Psychol* 2006, 71: 202-213.
- Kimura K, Isowa T, Ohira H. Temporal variation of acute stress responses in sympathetic nervous and immune systems. *Biol psychol* 2005, 70: 131-139.
- Kimura K, Ohira H., Isowa T, Matsunaga M, Murashima S. Regulation of lymphocytes redistribution via autonomic nervous activity during stochastic learning. *Brain Behav Immun* 2007, 21: 921-934.
- Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6: 691-702.
- Matsunaga M, Isowa T, Kimura K, Miyakoshi M, Kanayama N, Murakami H, Sato S, Konagaya T, Nogimori T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Ohira H. Associations among central nervous, endocrine, and immune activities when positive emotions are elicited by looking at a favorite person. *Brain Behav Immun* 2008, 22: 408-417.
- O'Doherty JP, Dolan RJ. The role of human orbitofrontal cortex in reward prediction and behavioral choice: insights from neuroimaging. In Zald, DH, Rauch, SL. (Eds.), *The orbitofrontal cortex*. New York: Oxford University Press. 2006, pp. 265-284.
- Ohira H, Nomura M, Ichikawa N, Isowa T, Iidaka T, Sato A, Fukuyama S, Nakajima T, Yamada J. Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *Neuroimage* 2006, 29: 721-733.
- Ohira H, Isowa T, Nomura M, Ichikawa N, Kimura K, Miyakoshi M, Iidaka T, Fukuyama S, Nakajima T, Yamada J. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor. *Neuroimage* 2008, 39:500-514.
- Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30: 1050-1058.

表1 心臓血管系、内分泌系、免疫系指標の平均値と標準偏差(研究1)

		ブロック 早期不能群		後期不能群		
		ベースライン	課題中・課題後	ベースライン	課題中・課題後	
心臓血管系	HR(bpm)	C	68.70(8.02)	89.96(18.49)	74.67(11.18)	102.13(14.85)
		中間	65.46(5.64)	83.13(11.47)	76.56(10.12)	93.50(14.57)
		UC	68.88(8.57)	84.41(12.66)	76.23(8.07)	91.02(11.22)
	SBP(mmHg)	C	120.48(19.70)	136.10(21.61)	138.53(28.20)	153.21(27.53)
		中間	117.84(18.82)	130.10(24.41)	136.56(25.70)	149.71(24.47)
		UC	124.44(22.57)	134.99(22.82)	141.16(19.92)	148.91(22.64)
	DBP(mmHg)	C	63.15(12.32)	73.99(18.49)	69.07(12.32)	77.70(9.98)
		中間	60.05(17.61)	69.96(17.41)	67.31(11.75)	76.08(9.46)
		UC	64.03(20.42)	71.71(19.39)	70.72(7.93)	75.30(7.45)
内分泌系	ACTH(pg/ml)	C	26.94(8.43)	30.78(14.42)	25.13(8.28)	26.80(8.87)
		中間	22.42(6.03)	23.67(8.41)	20.70(4.83)	20.10(4.57)
		UC	23.94(7.52)	26.44(7.11)	19.27(4.23)	21.27(5.07)
	E(pg/ml)	C	38.33(17.35)	47.78(32.23)	34.67(4.47)	66.67(31.00)
		中間	36.67(10.80)	41.67(21.60)	36.00(5.48)	52.00(20.49)
		UC	35.56(12.05)	40.00(16.87)	41.33(11.93)	58.67(25.88)
	NE(pg/ml)	C	187.22(26.11)	206.11(44.84)	260.67(75.48)	256.67(71.38)
		中間	174.17(41.40)	196.67(32.20)	235.00(73.06)	248.00(76.04)
		UC	169.44(33.96)	197.78(38.80)	250.00(80.52)	250.67(59.32)
免疫系	NK細胞(%)	C	18.63(10.33)	21.23(9.09)	16.04(3.55)	20.40(5.77)
		中間	14.30(6.18)	17.45(8.57)	13.18(1.98)	14.33(2.97)
		UC	16.68(4.28)	18.23(7.82)	12.76(3.59)	15.34(4.00)
	ヘルパーT細胞(%)	C	34.27(6.47)	33.31(5.48)	44.71(5.37)	42.09(4.46)
		中間	37.77(5.37)	36.46(5.20)	47.46(5.69)	47.31(4.87)
		UC	37.70(4.45)	36.38(5.48)	48.31(7.08)	46.94(8.04)
	細胞障害性T細胞(%)	C	31.56(8.67)	30.70(8.84)	23.63(9.56)	23.02(9.90)
		中間	32.90(8.37)	31.58(8.10)	25.71(8.04)	24.14(9.43)
		UC	31.63(8.30)	30.82(8.42)	25.18(9.08)	24.92(9.13)
B細胞(%)	C	14.47(5.96)	15.00(5.12)	14.47(5.96)	15.00(5.12)	
	中間	16.60(4.13)	16.18(4.13)	16.60(4.13)	16.18(4.13)	
	UC	14.39(2.58)	14.00(2.82)	16.33(3.65)	15.72(3.49)	

C:コントロール可能、UC:コントロール不能;括弧内は標準偏差

コントロール可能-コントロール不能

コントロール不能-コントロール可能

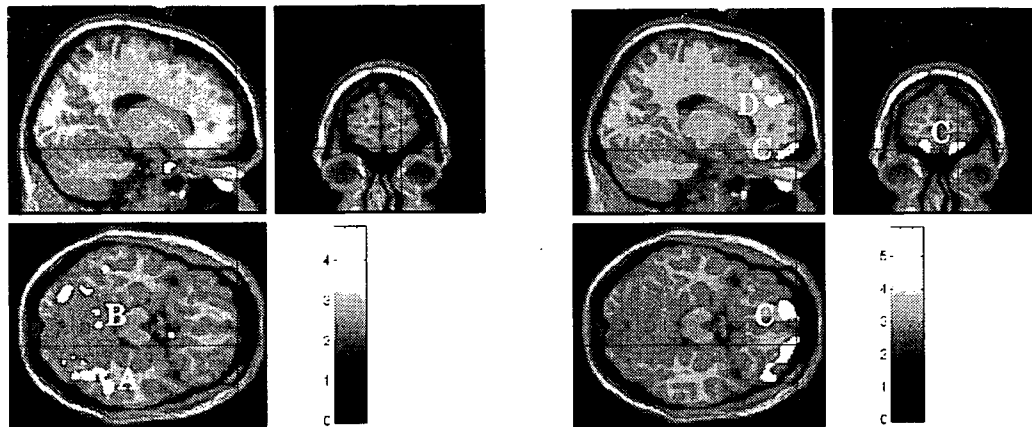


図1 コントロール可能、コントロール不能の両条件の減算で有意に賦活した脳領域(研究1: $p < .001$, uncorrected)。

A: 後頭葉視覚領域、B: 小脳、C: 眼窩野、D: 内側前頭前野

コントロール可能

コントロール不能



図2 心拍と局所脳血流量との相関画像(研究1: $p < .001$, uncorrected)。
賦活した脳領域は、脳血流が増加するほど心拍が増加したことを意味する。

A: 中脳、B: 内側眼窩野、C: 外側眼窩野、D: 内側前頭前野

コントロール可能

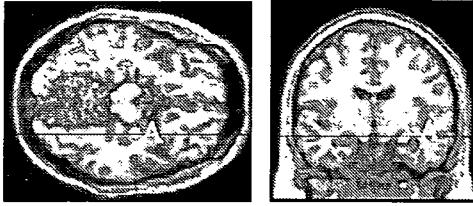
コントロール不能



図3 収縮期血圧と局所脳血流量との相関画像(研究1: $p < .001$, uncorrected)。
賦活した脳領域は、脳血流が増加するほど血圧が増加したことを意味する。

A: 中脳、B: 外側眼窩野、C: 内側前頭前野

コントロール可能



コントロール不能

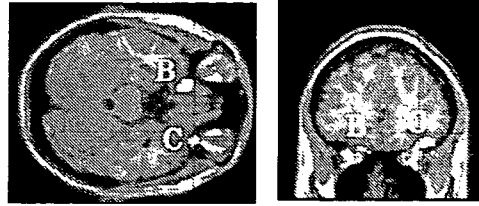


図4 NK 細胞率と局所脳血流量との相関画像 (研究2: $p < .001$, uncorrected)。賦活した脳領域は、脳血流が増加するほど末梢中のNK 細胞が増加したことを意味する。

A:海馬、B、C:外側眼窩野

表2 心臓血管系指標の平均値と標準偏差(研究2)

	70%強化条件		50%強化条件	
	ベースライン	課題中	ベースライン	課題中
HR (bpm)	65.38 (7.99)	66.83 (9.55)	63.75 (7.99)	64.85 (8.27)
SBP (mmHg)	129.71 (11.08)	133.62 (6.75)	127.02 (10.41)	129.54 (10.77)
DBP (mmHg)	62.02 (6.91)	64.20 (6.75)	59.36 (8.41)	62.34 (7.79)
HRV HF 成分 (%)	47.93 (9.19)	53.09 (9.71)	51.79 (10.51)	58.19 (11.99)

括弧内は標準偏差

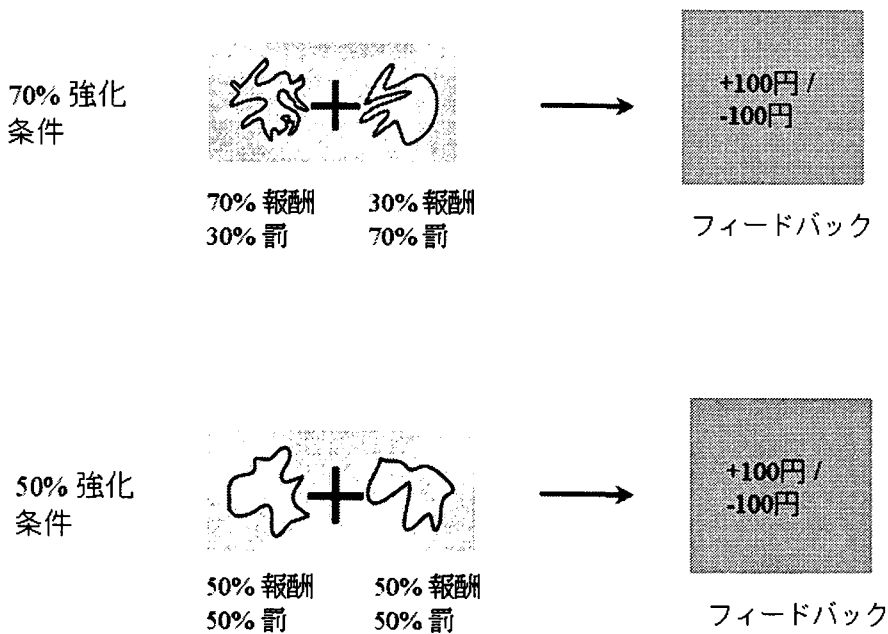


図5 研究2で使用した確率学習課題: 被験者は、2つの無意味な図形のうち、一方を選択するよう求められる。70%強化条件では、一方の刺激選択は70%の金銭的報酬(100円)、30%の金銭的罰(-100円)をもたらす。50%強化条件では、どちらの刺激選択も、50%の金銭的報酬と、50%の金銭的罰をもたらす。

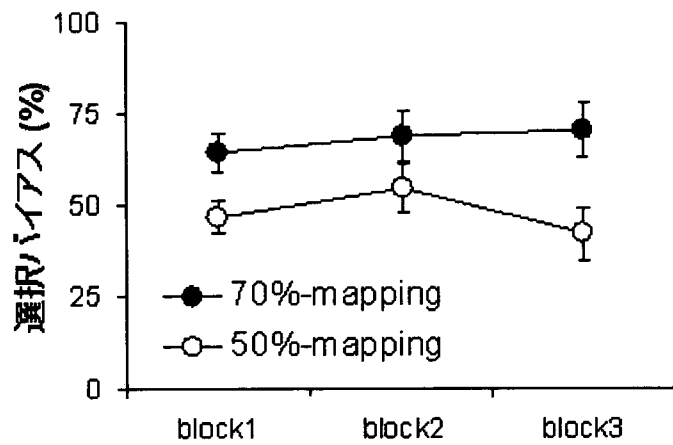


図6 確率学習課題における選択バイアス(研究2): 70%強化条件においては、有利刺激(70%の確率で報酬をもたらす刺激)の選択率を示す。50%強化条件においては、70%強化条件と対応した刺激の選択率を示す。

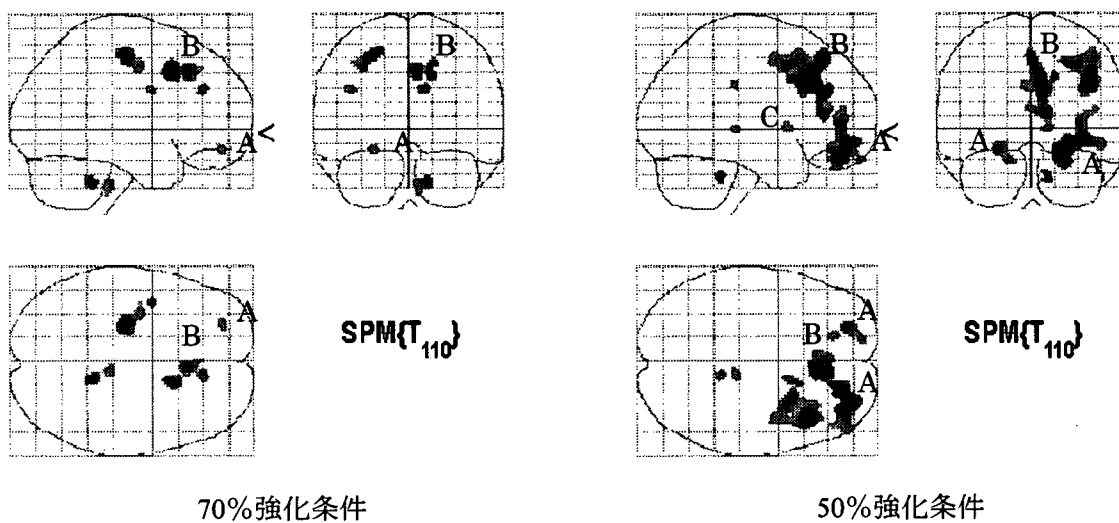


図7 70%強化条件と50%強化条件における脳賦活(研究2:p < .001, uncorrected): A:前頭眼窩野、B:内側前頭前や、C:淡蒼球。

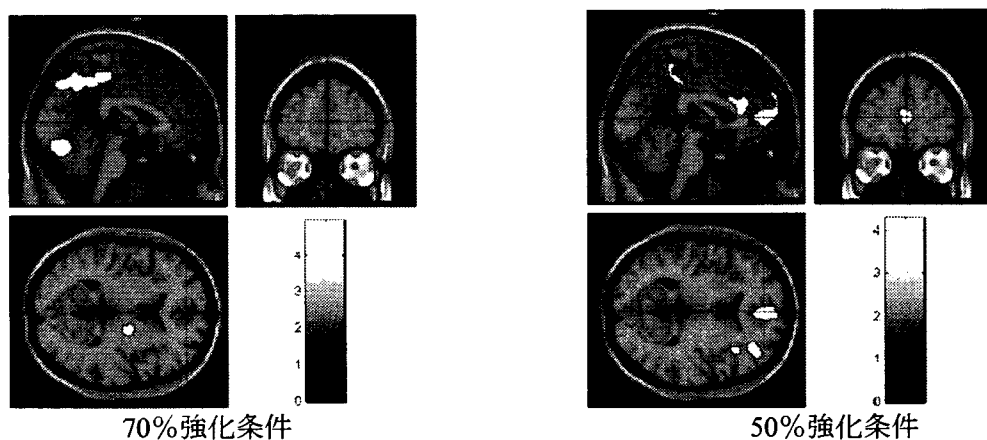


図8 心臓迷走神経活動を反映する心拍変動性の高周波成分のパワー値と脳血流の相関画像(研究2)

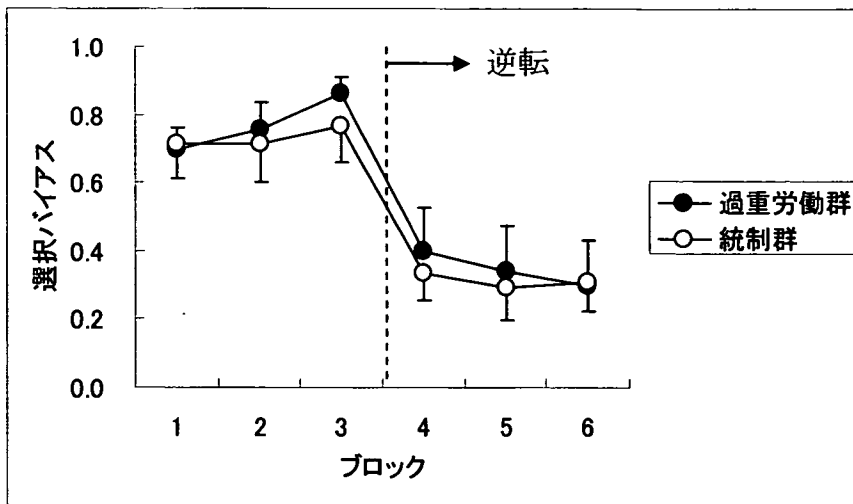


図9 確率学習における選択バイアス (研究3) : 初期学習段階 (1-3ブロック) における有利刺激 (70%の確率で報酬をもたらす刺激) の選択率を示す。1-3ブロックでは、この刺激の選択率が高いほど学習成績がよく報酬獲得確率が高いことを示す。4ブロックからは刺激-報酬・罰の随伴性が逆転されるので、選択率が低いほど逆転学習成績がよく報酬獲得確率が高いことを示す。

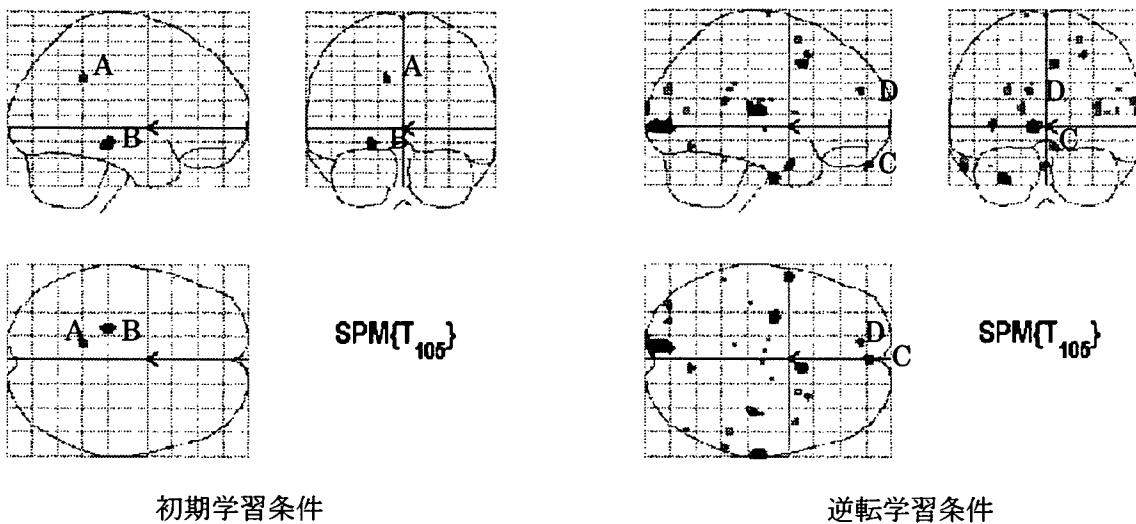


図10 初期学習条件と逆転学習条件における統制群-過重労働群の差分解析による脳賦活 (研究3: $p < .001$, uncorrected): A: 下側頭皮質、B: 内側後頭皮質、C: 内側眼窩野、D: 内側前頭前野。