

## 身体への注目、およびメタ認知の脳機能に及ぼす影響： 脳機能画像を用いた研究

分担研究者 守口善也<sup>1,2</sup>

研究協力者 村上裕樹<sup>1,2</sup>、勝沼り<sup>1,2</sup>、寺澤悠理<sup>1,2</sup>、大場健太郎<sup>1,2</sup>、元村祐貴<sup>1,2</sup>、  
金山裕介<sup>1,2</sup>、三島和夫<sup>1,2</sup>、松田 博史<sup>2</sup>

1 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

2 同センター 脳病態統合イメージングセンター

研究要旨 統合医療の必要性は叫ばれているものの、その科学的なエビデンスは必ずしも多いとは言えないのが現状である。そこで、本研究では、脳機能画像(fMRI)を用いて、代替医療についての神経科学的なメカニズムについて解明することを目的とした。代替医療のメカニズムを検討するにあたって、ヨガや自律訓練法などに多く含まれる身体への注目について、そして、マインドフルネスで強調される情動への気づきなどの認知的な側面についてそれぞれ検討を行った。その結果、身体に注目することによって、感覚野や前部島皮質に活動が見られた。また、副交感神経活動を制御する部位として、腹内側前頭皮質が同定された。この腹内側前頭皮質と前部島皮質の活動には関連性が見られ、身体に注目することによって、前部島皮質が活動し、それに伴い、腹内側前頭皮質が活動し、副交感神経活動の亢進をもたらすと考えられた。また、マインドフルネスにおいて重要な要素であるメタ認知的活動を行うことによって、前部島皮質が活動し、それに伴い、情動反応をもたらす部位とされる扁桃体の活動を制御することが確認された。このように、代替医療における2つの側面において、同様に前部島皮質が関与していることを明らかにした。

### A. 研究目的

統合医療とは、現代医学と相補・代替医療を統合した医療のことである。ヨガなどの代替医療は、心身両面からの健康増進法として、主に健康な人の中で普及し実践されている。しかしながら、疾病群を含めた幅広い層に対して、統合医療の応用の必要性は叫ばれているものの、現状ではその科学的なエビデンスは必ずしも多いとは言えない。

そこで、本研究では、主に脳機能画像(fMRI)を用いて、代替医療についての神経科学

的なメカニズムについて解明することを目的とした。代替医療のメカニズムを検討するにあたって、研究課題1では、ヨガや自律訓練法などに多く含まれる身体への注目について、そして研究課題2では、マインドフルネスで強調される情動への気づきなどの認知的な側面についてそれぞれ検討を行った。

### 研究課題1

#### 身体に注目している際の脳活動の測定

本研究では、ヨガ・自律訓練などの代替医療系

の介入において、特に身体感覚への気づきを促進することを重視していることに着目し、fMRI を用いて検討した。自律訓練法とは、ドイツの精神科医シュルツ (Schultz, J.H.) によって催眠の研究に基づいて創案された心身の自己調整法である。これまでにストレス緩和、心身症、神経症、健康増進などに効果があるとされており、「気持ちが落ち着いている」という背景公式と、「両腕が重い」、「両腕が温かい」、「心臓が規則正しく打っている」、「楽に呼吸をしている」、「胃のあたりが温かい」、「額が涼しい」の 6 つの公式を、それぞれの身体感覚に注意を向けながら、心の中で繰り返し唱えるというものである (岡・小山, 2012)。

これまでの研究において、不安、抑うつ、神経症の低減に加え、心拍や血圧といった生理的指標に対する低減効果が認められている (Stetter & Kupper, 2002)。また、Schlamann et al., (2010) は、自律訓練法の熟練者と未経験者を被験者として、自律訓練法を実施している際の脳活動について検討を行った。その結果、自律訓練法の熟練者では、何もしていないときと比較して、自律訓練法を実施している際には、体性感覚野、前頭皮質、頭頂皮質、島皮質が活動したのに対し、自律訓練法の未経験者では、前頭皮質、頭頂皮質、島皮質が活動した。また、自律訓練法の熟練者と未経験者について被験者の群間比較を行ったところ、自律訓練法の熟練者は未経験者と比較して、より体性感覚野と前頭皮質に強い活動が見られた。さらに、島皮質の活動は自律訓練法の熟練者における自律訓練法を経験した年数と相関することが確認された。島皮質は内受容感覚や情動の自覚に関連する部位とされており、自律訓練法の熟練者では内受容感覚に対する感覚が増していると示唆される。

しかしながら、これまでの研究において、身体に対する注目と脳機能について検討した知見は少なく、十分な検討がなされたとは言い難い。また、自律訓練などの身体に着目することによって調整される末梢の生理指標が、どのような脳領域によって調節されているかについては、これまで

検討されてこなかった。よって、本研究では身体に注目している際に活動する脳領域を同定し、同時に末梢生理指標を計測することで、身体生理反応を調節する脳領域を同定することを目的とした。

## B. 研究方法

### 被験者

一般公募した精神・神経疾患のない右利きの方 27 名(女性 11 名)。平均 23.0 歳 (SD 3.0)。

被験者の除外基準は以下に該当する者であった: 研究の結果に影響を及ぼす治療薬もしくは物質 (ステロイド剤等) を摂取している者、精神疾患に罹患している者、心臓ペースメーカーなど、体内に金属製の埋め込み物がある者、色覚異常を含めた眼疾患が認められる者。

### 実験プロトコル

まず、実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。被験者にはまずリラックスさせ、その後両手の感覚に注目するよう教示し、十分に練習させた。その後、fMRI の撮像を行った。fMRI の課題は、まず「両手」という文字を 2 秒間呈示し、その後注視点を 49 秒間呈示した。被験者には注視点が出ている間自分の両手の感覚に注意を向けよう教示をした。その後、「休憩」という文字を 2 秒間呈示し、同様にその後注視点を 49 秒間呈示した。被験者には注視点が出ている間、今度は両手の感覚に注目せず休憩しておくよう教示した。これを 1 試行として、各条件 8 試行実施した。

実験後、両条件において、それぞれ「両手に注目した程度 (0-100%)」について visual analogue scale を用いて回答を求めた。

### 主観報告データの解析と処理

「両手に注目した程度」について、条件間で対応のある t 検定(両側検定)を用いた。すべての被験者間解析にはピアソンの積率相関係数の算出による相関解析を行った。統計解析ソフトには

SPSS statistics 20 を用いた。

## 心電図 (Electrocardiogram, ECG) の計測と解析

ECG は被験者の首の下、腰の上に二か所電極を付け、BrainAmp MR を用いて fMRI 撮像時に同時計測した。R-R 間隔の揺らぎをパワースペクトル解析を行い 0.15-0.4 Hz の帯域のものを高周波成分として同定した。この成分は副交感神経活動を反映するとされている (Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)。

## fMRI データの取得・解析

MR 画像の撮像には Siemens 社の 3T MRI Verio を使用した。まず、解析用リファレンス画像取得のために、構造画像 (T1 強調 MPRAGE) TR/TE=1900ms/2.52ms, voxel size=1mm × 1mm × 1mm, flip angle 9°, Field of View=256mm × 192mm, を撮像した。

課題遂行中の機能画像は、Single shot echo-planar imaging (EPI) を使用した [TR/TE=3000ms/30ms, 36 axial slices, voxel size=3mm × 3mm × 3mm, 1mm inter slice gap, flip angle 90°, matrix size=64 × 64, Field of View=192mm × 192mm]。1 セッションにつき、277 スキャンを撮像し、最初の 5 スキャンは検定に加えなかった。

解析には SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) を用いた。各機能画像に体動補正、スライスタイミング補正、MPRAGE 構造画像へのコレジストレーション、Montreal Neurological Institute template を用いた空間的標準化、5mm FWHM Gaussian Kernel を用いたスムージングを行った。各被験者の 3D の BOLD 信号を含む時系列データは、First-level Fixed model effect による一般線形モデル (GLM) を用いて解

析された。血流動態関数として、SPM に装備されている canonical HRF を用い、各条件での刺激呈示に対応して HRF を畳み込み積分し、セッションの時系列で、各条件に対応すると仮定される血流動態モデルを作成した。体動に関わる変数の時系列データはリグレッサーとしてデザインマトリクスに組み込まれた。実際の BOLD 信号を GLM によって voxel by voxel に解析し、各リグレッサーに対応するベータ値を算出した。

## [倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成 20 年 7 月 31 日改正) に基づき、十分に本人に実験の主旨・内容を説明してインフォームドコンセントを得てから行い、同意をした後も同意を撤回し、実験の参加を取りやめても何らの不利益を受けないことを保証する。既に本研究の基本部分は国立・精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管し、厳重なパスワード管理を施した上で、施設外には持ち出さない。実験データの解析に際しては、被験者の個人名は用いず連結可能匿名化し、プライバシーを保護する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票、紙ベースのデータなどは精神保健研究所・精神生理部の、個人情報管理者のみがアクセスできる書類庫に施錠して保管し、研究終了後には速やかにシュレッダーにかけ破棄するものとする。また、電子情報は登録を済ませた特定の間人しかアクセスできないサーバーに保管し、外部からのアクセスは、ファイアウォールにより厳しく制限する。研究成果の発表に際しては、個人の同定ができるような発表は行わない。

MRI 撮像における安全確保のための指針として、日本神経科学会倫理指針 (pp.15-21) 「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等」に関する指

針」にしたがって実験を実施し安全を確保する。また、同様に偶発所見についても日本神経科学会倫理指針にしたがった対応をとる。すなわち、被験者には、実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、脳画像に診断精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を書面で行わせる。脳画像診断の専門家に参考意見をもらい、精査が必要な所見と判断した場合、医療機関受診を勧める。課題における刺激条件は世界的に認められた安全性の基準の範囲内とする。

被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法および研究期間を通じた全ての測定項目の解析結果についての資料を、被験者は入手又は閲覧することができる。

### C. 研究結果

身体に注目している際の脳活動を検討したところ、両側の体性感覚野に活動が見られた(図 1)。さらに、左前部島皮質にも活動が確認された(図 2)。

HRV の高周波数成分と同期して活動する脳領域を特定したところ、腹内側前頭皮質(図 3)や、視床(図 4)に活動が見られた。また、身体に注目している際に活動が見られた前部島皮質と、HRV の高周波数成分に関連する腹内側前頭皮質の活動との被験者ごとの関連性を検討したところ、統計的に有意な相関関係があることが確認された( $p < .05$ ,  $r = .40$ ) (図 5)。

### D. 考察

本研究では、先行研究同様、身体に注目することによって、体性感覚野、前部島皮質に活動が見られた。体性感覚野は身体からの感覚情報の入力を受ける領域であることから、物理的な刺激が

なくとも身体に注目し、集中することによって、より敏感に感覚刺激をとらえることができることが分かった。さらに、身体に注目することによって、前部島皮質における活動が高まることが確認された。この部位は内受容感覚に関連する領域とされていることから、身体に注目することで、内受容感

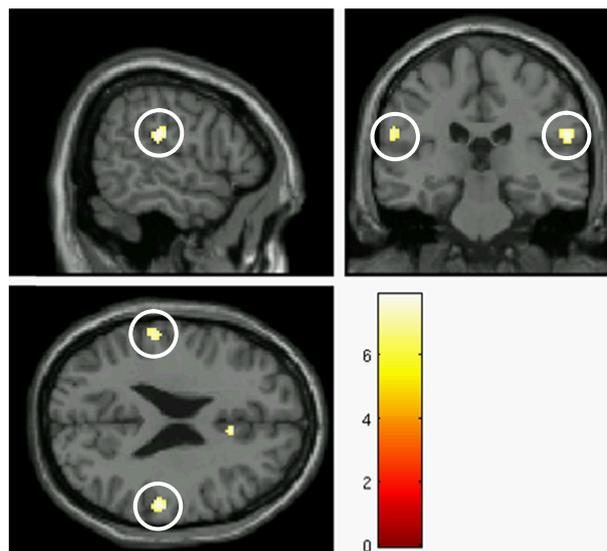


図 1. 身体に注目している際に活動が見られた体性感覚野 (FWE-corrected,  $p < .05$ ,  $k > 10$  voxels)。

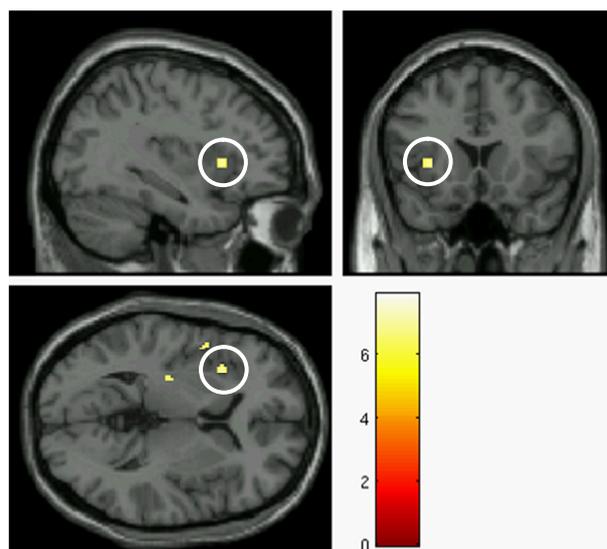


図 2. 身体に注目している際に活動が見られた前部島皮質 (FWE-corrected,  $p < .05$ ,  $k > 10$  voxels)。

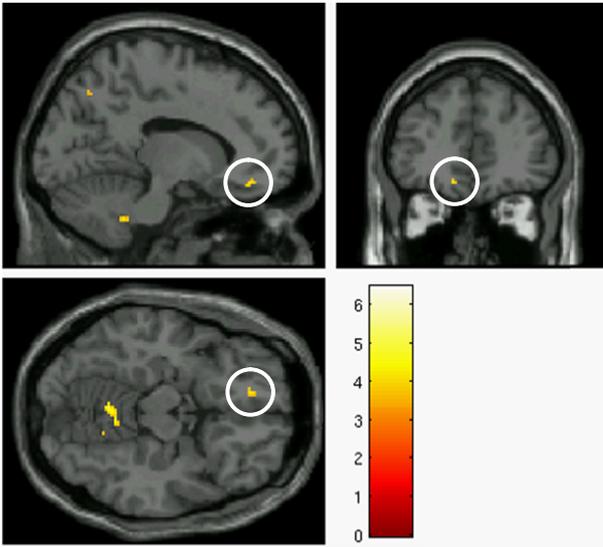


図 3. HRV の高周波数成分と同期して活動が見られた腹内側前頭皮質( $p < .001$  uncorrected,  $k > 10$  voxels)。

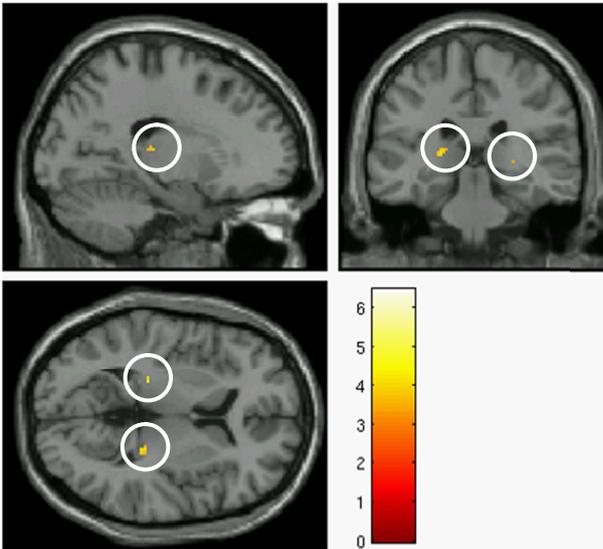


図 4. HRV の高周波数成分と同期して活動が見られた視床( $p < .001$  uncorrected,  $k > 10$  voxels)。

覚をより敏感にとらえるようになったと考えられる。

また、HRV の高周波数成分と関連する脳領域として、腹内側前頭皮質や、視床が同定された。HRV とイメージング研究をメタ分析した研究においても、HRV の高周波数成分と腹内側前頭皮質

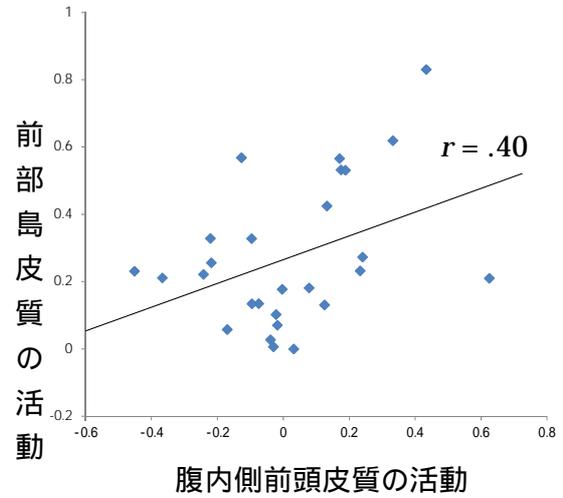


図 5. 身体に注目している際に活動が見られた前部島皮質と、HRV の高周波数成分に関連する腹内側前頭皮質の活動との被験者ごとの関連性( $p < .01$ )。

に関連性があることが示されていることから (Thayer et al., 2012)、本研究における結果が妥当のものであったと考えられる。腹内側前頭皮質は情動制御 (Welborn et al., 2009) や消去 (Quirk et al., 2003) に関連する脳領域とされており、この脳領域が副交感神経活動を調節することで情動反応の制御に関与していると考えられる。

身体への注目と副交感神経活動との関連性を検討するため、身体に注目することで活動した前部島皮質と、副交感神経活動を司る腹内側前頭皮質の活動における相関分析を行ったところ、有意な相関関係が確認された。この結果は身体に注目することで、より前部島皮質が活動した被験者においては、より腹内側前頭皮質が活動したことを表しており、ひいては副交感神経活動の亢進につながることを示唆している。先行研究において、自律訓練法を実施している際に活動する前部島皮質が、自律訓練法の熟練者においては、自律訓練法の経験年数と比例することが明らかにされているように (Stetter & Kupper, 2002)、本研究においても身体に注目している際の前部島

皮質の活動に個人差が確認された。この島皮質の活動量の違いは、身体に注目するにあたってどれほど集中して内受容感覚に注意を向けることができたかを表していると考えられ、各個人における内受容感覚への注目の度合いによって、副交感神経活動を司る腹内側前頭皮質の活動に影響を及ぼしたものと考えられる。

## 研究課題 2

### メタ認知的対処による情動制御

近年、東洋由来の瞑想法を欧米の研究者が取り入れたマインドフルネスと呼ばれる技法が、ストレス・コーピングや心理療法に用いられ、世界的に脚光を浴びており、行動療法、認知行動療法に次いで第三世代の認知行動療法とされている。この技法は心理学、心身医学の領域にとどまらず、神経科学などの領域にまで幅広く関心が持たれている。

マインドフルネスとは、「今ここでの経験に、評価や判断を加えることなく注意を向けること」と定義され(Kabat-Zinn, 1994)、その手法は研究者間で違いがみられるものの、大部分は共通しており、呼吸や歩行、食事中などの普段の行動や活動に注意を向け、観察するよう教示する。そして、それらに対する注意がそれると、注意がそれたことに気づき、再び注意を向けていた対象に注意を戻すよう促すというものである (Baer et al., 2004)。また、自分の思考や感情に対して距離を置いて観察し、それらが一過性のものであることに気づくといったメタ認知的気づきの能力を高めるのである。Teasdale et al. (2000)は、3 回以上の大うつ病のエピソードを持つ患者に対して、マインドフルネスに基づいた 8 週間のプログラムによる介入を行った後、1 年間の追跡調査を実施した。その結果、通常治療群に比べてマインドフルネスによる介入を行った群において、顕著な再発予防効果が得られたことを報告している。

近年、性格特性などの個人特性と、脳の特定領域における神経細胞の集まりである灰白質の体積に関連性があることを示す研究知見が多数報告されている (Gianaros et al., 2007a; Gianaros et al., 2007b)。Lazar et al. (2005)は、瞑想熟練者と一般の人の脳構造について比較し検討を行った。その結果、瞑想熟練者においては、前部島皮質が発達していることを見出しており、その後の研究においても同様の結果が報告されている(Hölzel et al., 2008)。

この前部島皮質は、身体情報を脳に再表象し、情動の自覚を生起する部位とされ(Craig, 2009; Critchley et al., 2004)、この部位における灰白質の発達は、瞑想熟練者における身体感覚への気づきを反映するものと考えられる。Murakami et al. (2012)は、5 因子マインドフルネス尺度 (Baer et al., 2006) の日本語版 (Sugiura et al., 2012)を用い、マインドフルネスの個人特性と脳の灰白質体積との関連性について検討を行った。その結果、マインドフルネス傾向の高い人では、瞑想熟練者の知見と同様、前部島皮質が発達していることが確認された。これは一般の人においてもマインドフルネス傾向の高い人では、身体の情動反応における気づきが高いことを示唆している。さらに、情動反応を引き起こす脳部位である扁桃体の体積との関連性も確認され、マインドフルネス傾向の高い人では、扁桃体が大きいことが示された。扁桃体の体積が大きいほど扁桃体の活動が抑制されることについて知られていることから(Gianaros et al., 2008)、マインドフルネス傾向の高い人における扁桃体の発達は、前頭前皮質における情動反応の抑制性の制御(Quirk et al., 2003)がより適切に行われることを反映していると考えられる。さらに、個人差としてのみではなく、技能訓練を行うことによって、訓練した技能と関連する脳領域における灰白質の体積が変化するという知見も報告されている(Maguire et al., 2000)、8 週間のマインドフルネス訓練と脳構造との関連性を検討した研究では、マインドフルネス訓練により軽減されたストレス感が高い人ほど、介入の前後で扁桃体の体積が増加することが示されている(Hölzel et al., 2010)。

マインドフルネス傾向と脳活動との関連性を検討した知見がいくつか報告されており、情動刺激を呈示している際の扁桃体の活動は、マインドフルネス傾向の高い人において抑制されることが確認されている(Way et al., 2010)。また、呈示された表情刺激に対して、感情のラベル付けを行う場合は、性別についてラベル付けを行う場合に比

べて、扁桃体の活動が抑制されることが知られているが(Hariri et al., 2000), その効果はマインドフルネス傾向の高い人ほど顕著であり、さらにマインドフルネス傾向の高い人では、前部島皮質や内側前頭前皮質などの活動がより高い傾向にある(Creswell et al., 2007)。これらの研究は、マインドフルネスの個人特性と扁桃体を中心とした情動反応の抑制、並びに前頭前皮質の活動との関連性を明らかにしたものであり、扁桃体の体積と活動の関連性における知見の妥当性を高めるものである。

しかしながら、これまでの知見では、マインドフルネスの個人特性に依存した研究結果が多く、実際にマインドフルな認知活動を行っている際の効果は確認されてこなかった。そこで、本研究では、マインドフルネスの主要な操作として用いられるメタ認知的対処を用いて、情動反応に及ぼす影響について検討した。さらに、マインドフルネスは心身に適応的な情動制御方略とされているが、一方心身において不適応的な情動制御方略として、「感情抑制」が知られている。これは自らの感情反応を抑え込もうと努力する方略のことであり、これまでの研究において、表面的には主観的感情を抑制することができたとしても、交感神経活動が亢進するといったストレス反応を引き起こすことが明らかにされている(Gross et al., 2003; Ohira et al., 2006)。よって、本研究では情動刺激を呈示し、不適応的な情動制御方略として知られている「感情抑制」と、マインドフルネスにおけるメタ認知的方略とを同一実験内で検討することで、2つの方略における神経基盤を比較することを目的とした。

## B. 研究方法

### 被験者

一般公募した精神・神経疾患のない右利きの方 21 名(女性 11 名)。平均 25.1 歳(SD 5.5)。

被験者の除外基準は以下に該当する者であった: 研究の結果に影響を及ぼす治療薬もしくは物

質(ステロイド剤等)を摂取している者、精神疾患に罹患している者、心臓ペースメーカーなど、体内に金属製の埋め込み物がある者、色覚異常を含めた眼疾患が認められる者。

### 情動刺激

21 枚の中性画像と 63 枚の不快画像を International Affective Picture System (IAPS) (CSEA-NIMH., 2001) から選択した。IAPS は、画像の感情価と覚醒度が標準化されている。不快画像はオリジナルの評定から感情価と覚醒度をマッチングさせた 3 つのセットに分けられた。中性画像(セット1)と不快画像(セット2, 3, 4)における感情価(快)と覚醒度の平均(SD)は以下の通りである。感情価: 5.00 (.51), 2.94 (.84), 2.87 (.72), 2.93 (.90)。覚醒度: 2.58 (.34), 6.04 (.60), 6.04 (.77), 6.02 (.70)。これらの画像が日本人においても同様の値を示すかを確認するために、本実験に参加した被験者に MRI 実験の前に同様の評定を求めた。同様に、感情価(快)と覚醒度の平均(SD)は以下の通りである。感情価: 5.20 (.23), 3.11 (.53), 2.94 (.57), 3.10 (.59)。覚醒度: 2.56 (1.15), 6.27 (.90), 6.50 (.79), 6.16 (.90)。

### 実験プロトコル

まず、被験者には実験の内容を説明し、書面での同意を取得した。次に、情動刺激に対する感情価と覚醒度の評定を求めた。その後、3つの対処法についての練習を行った。1つ目は、注視条件であり、呈示された刺激を普段どおり見ておくように教示された。2つ目は抑制条件であり、不快な画像に対して感じるであろう不快な感情をなるべく感じないように抑制するよう教示された。3つ目はメタ認知条件であり、呈示された刺激を見ている際に自分の感情や考えていることを意識して、客観的に観察するよう教示された。

fMRI の課題は、まず情動刺激に対して行う対処法を指示するスライドを 2 秒間呈示し、その後 8 秒間情動刺激を呈示する。この間、先に指示され

た対処法を行う。その後、その刺激に対して「どれほど不快に感じたか」について画面上に呈示される visual analogue scale (VAS: 1-9)を用いてトラックボールで評定させた。最後に 4 秒間の注視点を呈示した。これを 1 試行として、各セッション 28 試行実施し、各セッション間で休憩をはさみ、3 セッション行った。課題がすべて終了した後に各対処法を行っている際にどれくらい客観的に自分を観察したかについて VAS(1-9)による評定を求めた。

### fMRI データの取得・解析

MR 画像の撮像には Siemens 社の 1.5T MRI Symphony を使用した。課題遂行中の機能画像は、Single shot echo-planar imaging (EPI) を使用した [TR/TE=2500ms/40ms, 31 axial slices, voxel size=3mm × 3mm × 4mm, 1mm inter slice gap, flip angle 90°, matrix size=64 × 64, Field of View=192mm × 192mm]。1 セッションにつき、236 スキャンを撮像し、最初の 5 スキャンは検定に加えなかった。

解析には SPM8(Wellcome Department of Imaging Neuroscience <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>)を用いた。各機能画像に体動補正、スライスタイミング補正、Montreal Neurological Institute template を用いた空間的標準化、8mm FWHM Gaussian Kernelを用いたスムージングを行った。各被験者の 3D の BOLD 信号を含む時系列データは、First-level Fixed model effect による一般線形モデル(GLM)を用いて解析された。血流動態関数として、SPM に装備されている canonical HRF を用い、各条件での刺激呈示に対応して HRF を畳み込み積分し、セッションの時系列で、各条件に対応すると仮定される血流動態モデルを作成した。体動に関わる変数の時系列データはリグレッサーとしてデザインマトリクスに組み込まれた。実際の BOLD 信号を GLM によって voxel by voxel に解析し、各リグレッサーに対応するベータ値を算出した。

### Functional Connectivity 解析

Functional Connectivity の解析は SPM8 のツールボックスの CONN (Alfonso Nieto-Castanon <http://www.alfnie.com/software/conn>)を用いて行った。機能画像撮像中に seed 領域の BOLD 信号と相関して活動するボクセルを、一般線形モデルを用いて評価した。データを bandpass-filter (0.008Hz-0.09Hz)を用いてフィルタリングし、体動のパラメータはリグレッサーとして使用された。

### [倫理面への配慮]

この研究はヒトを対象とする臨床研究であるため、ヘルシンキ宣言、及び「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成 20 年 7 月 31 日改正)に基づき、十分に本人に実験の主旨・内容を説明してインフォームドコンセントを得てから行い、同意をした後も同意を撤回し、実験の参加を取りやめても何らの不利益を受けないことを保証する。既に本研究の基本部分は国立・精神神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

個人情報については、「個人情報の保護に関する法律」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」に基づき、安全に保管し、厳重なパスワード管理を施した上で、施設外には持ち出さない。実験データの解析に際しては、被験者の個人名は用いず連結可能匿名化し、プライバシーを保護する。連結可能匿名化のための対応表、被験者氏名が記載された同意書、調査票、紙ベースのデータなどは精神保健研究所・精神生理部の、個人情報管理者のみがアクセスできる書類庫に施錠して保管し、研究終了後には速やかにシュレッダーにかけ破棄するものとする。また、電子情報は登録を済ませた特定の間人しかアクセスできないサーバーに保管し、外部からのアクセスは、ファイアウォールにより厳しく制限する。研究成果の発表に際しては、個人の同定ができるような発表は行わない。

MRI 撮像における安全確保のための指針として、日本神経科学会倫理指針 (pp.15-21) 「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」にしたがって実験を実施し安全を確保する。また、同様に偶発所見についても日本神経科学会倫理指針にしたがった対応をとる。すなわち、被験者には、実験説明時に、実験があくまでも研究目的であり、脳画像に診断精度がないことを説明しておく。また実験参加同意の際に、偶発所見が発見された場合に告知を希望するか否かの意思表示を書面で行わせる。脳画像診断の専門家に参考意見をもらい、精査が必要な所見と判断した場合、医療機関受診を勧める。課題における刺激条件は世界的に認められた安全性の基準の範囲内とする。

被験者の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法および研究期間を通じた全ての測定項目の解析結果についての資料を、被験者は入手又は閲覧することができる。

### C. 研究結果

#### 行動指標

どれくらい自分を客観的に観察したかについての VAS の平均点 (SD) は各対処法で以下のようであった。注視: 2.29 (1.34), 抑制: 3.05 (1.49), メタ認知: 6.76 (1.26) (図 6)。分散分析を行った結果、条件の主効果が有意であった  $F(2, 40) = 86.83, p < .001, \eta^2_p = .81$ 。Bonferroni 法による下位検定の結果、メタ認知条件において他の条件と比較して客観視をした程度が高いことが示された ( $p < .01$ )。これによって、メタ認知の操作によって自分を客観視する程度を適切に操作できたことが確認された。

各条件における各刺激に対する「どれほど不快に感じたか」についての VAS の平均点 (SD) は、以下のようであった。注視 (中性刺激): 1.61 (.87), 注視 (不快刺激): 5.39 (1.41), 抑制: 4.59

(1.35), メタ認知: 4.50 (1.16) (図 7)。分散分析を行った結果、条件の主効果が有意であった  $F(3, 60) = 48.79, p < .001, \eta^2_p = .89$ 。Bonferroni 法による下位検定の結果、注視 (中性刺激) 条件は他の 3 つの条件に比べて不快に感じた程度が低かった ( $p < .01$ )。これにより本実験で用いられた刺激が、適切に不快感情を喚起していたと考えられる。さらに、注視 (不快刺激) 条件では、抑制、メタ認知条件と比較して、不快感情が高く評定された ( $p < .01$ )。2 つの情動制御方略は、主観的な感情抑制には、双方とも効果があると考えられる。

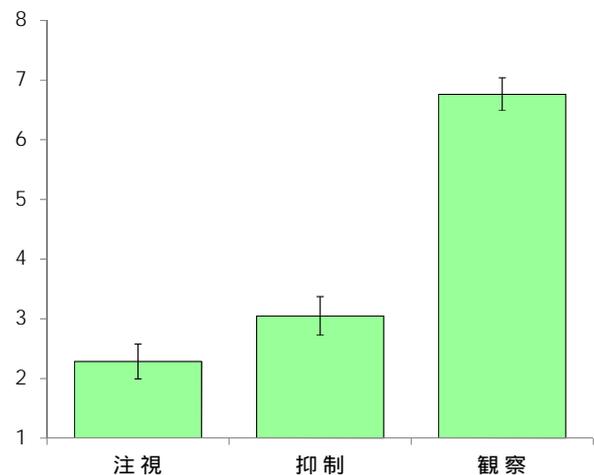


図 6. 各対処法において、どれくらい自分を客観的に観察したか (エラーバーは SE)。

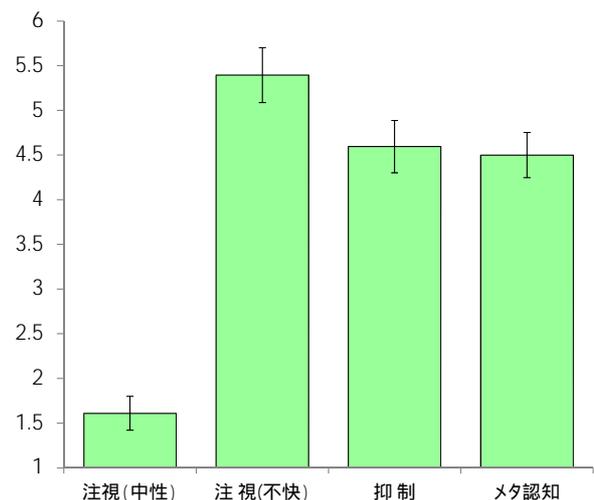


図 7. 各条件における各刺激において、どれほど不快に感じたか (エラーバーは SE)。

## 脳機能画像

この実験における情動刺激における脳活動を描出するため、注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、注視条件において中性刺激を見ている際の脳活動を差し引いたところ、扁桃体(図 8)や中脳(図 9)などの領域に活動が見られた。

次に、2 種類の情動制御方略における脳活動の違いを検討するため、まず不快刺激に対して感情を抑制しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いた。その結果、左腹外側前頭皮質に活動が確認された(図 10)。同様に、不快刺激に対して客観的に自分を観察しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いたところ、前部島皮質(図 11)、内側前頭前皮質、下前頭皮質、前部帯状回、中側頭回における活動が確認された。

## 各条件における扁桃体の活動

さらに、注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、中性刺激を見ている際の脳活

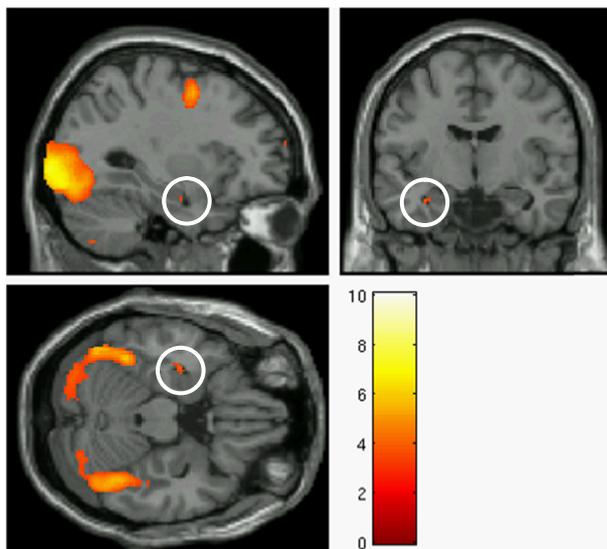


図 8. 注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、注視条件において中性刺激を見ている際の脳活動を差し引いた際に確認された扁桃体( $p < .001$  uncorrected,  $k > 10$  voxels)。活動を差し引いた際に確認された扁桃体を情動反

応を反映する脳領域として、各条件における脳活動を比較したところ、条件における主効果が確認された  $F(3, 60) = 7.60$ ,  $p < .005$ ,  $\eta^2_p = .23$ 。

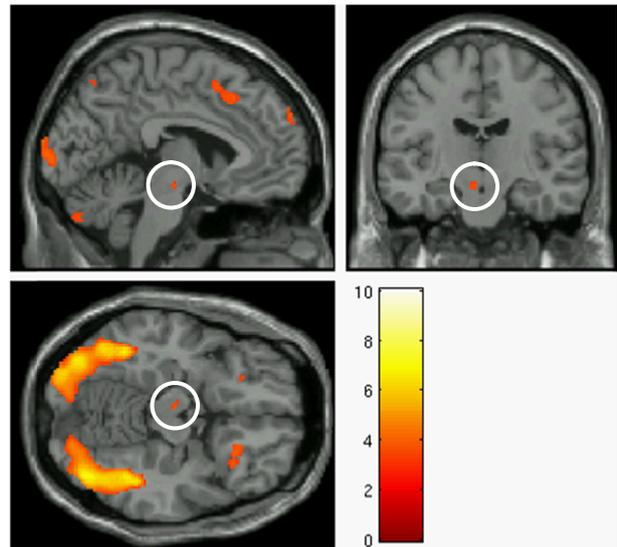


図 9. 注視条件における不快刺激を見ている際の脳活動から、注視条件において中性刺激を見ている際の脳活動を差し引いた際に確認された中脳( $p < .001$  uncorrected,  $k > 10$  voxels)。

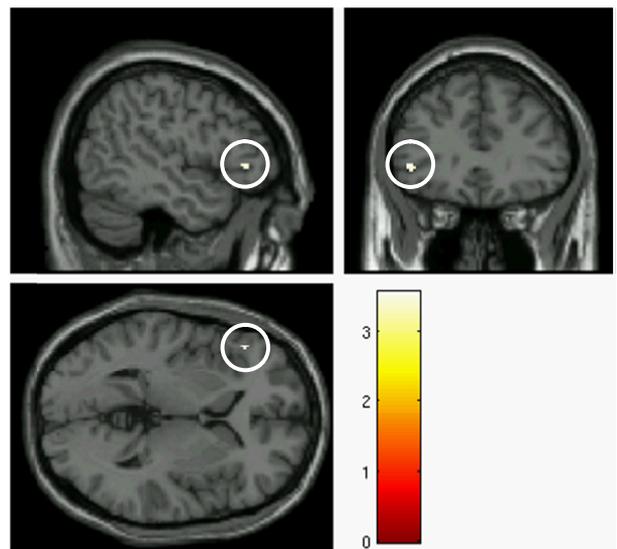


図 10. 不快刺激に対して感情を抑制しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いた際に確認された左腹外側前頭皮質( $p < .001$  uncorrected,  $k > 10$  voxels)。

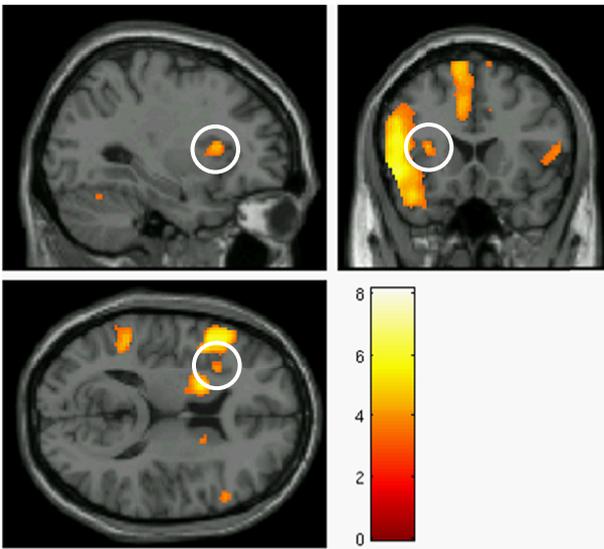


図 11. 不快刺激に対して客観的に自分を観察しているときの脳活動から、注視しているときの脳活動を差し引いた際に確認された前部島皮質( $p < .001$  uncorrected,  $k > 10$  voxels)。

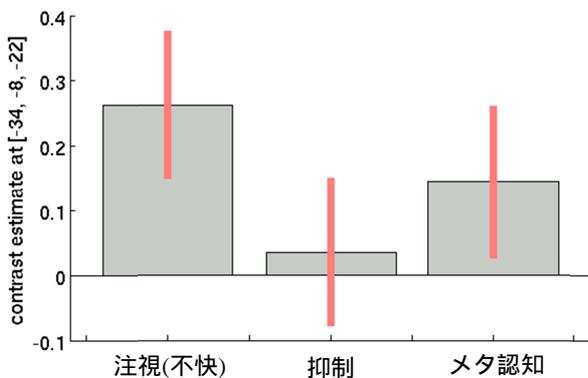


図 12. 注視(中性刺激)条件の活動を差分した各条件における扁桃体の活動

下位検定の結果、注視(不快刺激)条件においてのみ注視(中性刺激)条件との有意な差が確認された( $p < .05$ ) (図 12)。

#### 扁桃体との Functional Connectivity

2 種類の情動制御方略において、扁桃体の活動の抑制に寄与した脳領域を特定するため、注視(不快刺激)条件の脳活動を差し引いた抑制条

件、メタ認知条件それぞれの脳活動において、扁桃体との Functional Connectivity 解析を行った。その結果、メタ認知条件においてのみ前部島皮質と扁桃体の活動に負の相関が確認された(図 13)。

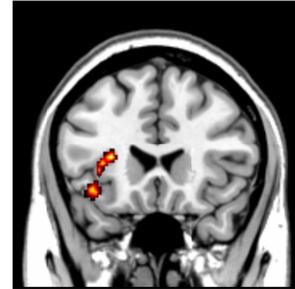


図 13. メタ認知条件において扁桃体の活動と負の相関が確認された部位。

#### D. 考察

本研究では、代替医療のひとつであるマインドフルネスの神経基盤について、不適応的な情動制御方略とされる感情抑制と比較して検討した。その結果、2 種類の感情制御方略において、普段通り情動刺激を見た場合と比較して、不快であると感じた程度が低くなった。この傾向は、情動反応を引き起こす脳部位である扁桃体の活動においても確認された。これらの結果から、主観並びに神経活動において 2 種類の方略とも、情動制御の面では成功していたと考えられる。

次に、各情動制御方略時に活動した脳領域を特定したところ、抑制条件においては、特別な情動制御方略を用いなかった場合と比較して、左腹外側前頭皮質に活動が確認された。この領域は感情抑制の先行研究においても活動することが確認されている脳領域であり(Ochsner & Gross, 2005; Ohira et al., 2006)、意図的な感情抑制に関わる部位とされている。一方、メタ認知条件においては、前頭皮質の広範囲な領域に活動が確認された。

さらに、扁桃体の活動を抑制している部位を特

定するため、扁桃体を seed 領域とした functional connectivity 解析を実施した。その結果、メタ認知条件においてのみ前部島皮質との負の相関が確認された。この部位は内受容感覚や情動の自覚に関連する部位とされており、客観的に自己を観察することで、自らの情動反応に対する意識的な気づきが増し、それによって過剰な情動反応を抑制することができたと考えられる。一方、抑制条件においてはこのような扁桃体と負の相関を示す脳領域が特定されなかった。この結果は、情動刺激に対して単に回避したりすることによって情動反応を抑制している可能性が考えられる。同様の操作を用いた研究では、本研究と同様扁桃体の活動は抑制されたが、末梢の生理指標である皮膚電気活動(交感神経活動)に反応が見られている(Gross et al., 2003; Ohira et al., 2006)。つまり、感情抑制は主観や扁桃体の活動を抑制することはできるが、身体的にはストレス反応が引き起こされていることを示している。それにより、感情抑制が長期的には心身に悪影響を与えると考えられる。一方、マインドフルネスのようにメタ認知的対処を行うことによって、回避ではなく、前頭前野と扁桃体との機能的結合を介して、情動刺激に対する気づきをもたらし、効率よく扁桃体を制御していると考えられる。

## E. 結論

本研究では、代替医療における身体への注目と認知的側面について神経科学的手法を用いて検討した。興味深いことに二つの異なる側面において同様の部位が関与していることが分かった。前部島皮質が直接的・間接的に、情動制御や副交感神経活動の亢進といった代替医療として健康増進につながる効果を引き起こしていることが解明された。

今後の課題として、研究課題 1 で見られたような個人差について、さらに検討するため、自律訓練法の習熟者などを対象とした実験計画が考えられる。今後さらなる検討を行い、代替医療における神経科学的メカニズムを解明することで、疾

患における介入効果の脳内メカニズムを明らかにできれば、よりよい介入法の開発につながり、医療費負担の軽減などにつなげることができるものと考えられる。

## 引用文献

- Baer, R. A., Smith, G. T., & Allen, K. B. (2004). Assessment of mindfulness by self-report: The Kentucky inventory of mindfulness skills. *Assessment*, 11, 191-206.
- Baer, R. A., Smith, G. T., Hopkins, J., Krietemeyer, J., & Toney, L. (2006). Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment*, 13, 27-45.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 59-70.
- Creswell, J. D., Way, B. M., Eisenberger, N. I., & Lieberman, M. D. (2007). Neural correlates of dispositional mindfulness during affect labeling. *Psychosomatic Medicine*, 69, 560-565.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7, 189-195.
- CSEA-NIMH., The International affective picture system: digitized photographs. Gainesville, Florida: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida; 2001.
- Gianaros, P. J., Horenstein, J. A., Cohen, S., Matthews, K. A., Brown, S. M., Flory, J. D., Critchley, H. D., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2007a). Perigenual anterior cingulate morphology covaries with perceived social standing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 161-173.
- Gianaros, P. J., Jennings, J. R., Sheu, L. K., Greer, P. J., Kuller, L. H., & Matthews, K. A. (2007b). Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage*, 35, 795-803.
- Gianaros, P. J., Sheu, L. K., Matthews, K. A., Jennings, J. R., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2008). Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 28, 990-999.
- Gross, J., & John, O. (2003).

- Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology* 85, 348-362.
- Hariri, A. R., Bookheimer, S. Y., & Mazziotta, J. C. (2000). Modulating emotional response: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*, 11, 43–48.
- Hölzel, B. K., Carmody, J., Evans, K. C., Hoge, E. A., Dusek, J. A., Morgan, L., Pitman, R. K., & Lazar, S. W. (2010). Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5, 11-17.
- Hölzel, B. K., Ott, U., Gard, T., Hempel, H., Weygandt, M., Morgen, K., & Vaitl, D. (2008). Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3, 55–61.
- Kabat-Zinn, J. (1994). Wherever you go, there you are: Mindfulness Meditation in everyday life. New York: Hyperion.
- Lazar, S. W., Kerr, C. E., Wasserman, R. H., Gray, J. R., Greve, D. N., Treadway, M. T., McGarvey, M., Quinn, B. T., Dusek, J. A., Benson, H., Rauch, S. L., Moore, C. I., & Fischl, B. (2005). Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*, 16, 1893-1897.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences U. S. A.*, 97, 4398-4403.
- Murakami, H., Nakao, T., Matsunaga, M., Kasuya, Y., Shinoda, J., Yamada, J., & Ohira, H. (2012). The structure of mindful brain. *PLoSOne*, 7(9), e46377.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(5), 242-249.
- Ohira, H., Fukuyama, S., Kimura, K., Nomura, M., Isowa, T., Ichikawa, N., Matsunaga, M.,

- Shinoda, J., & Yamada, J. (2009). Regulation of natural killer cell redistribution by prefrontal cortex during stochastic learning. *Neuroimage*, 47, 897-907.
- 岡孝和・小山央 (2012). 自律訓練法の心理生理的效果と,心身症に対する奏効機序 *心身医学*, 52(1), 25-31.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., & Paré, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *Journal of Neuroscience*, 23, 8800-8807.
- Schlamann, M., Naglatzki, R., de Greiff, A., Forsting, M., & Gizewski, E. R. (2010). Autogenic training alters cerebral activation patterns in fMRI. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 58(4), 444-456.
- Stetter, F., & Kupper, S. (2002). Autogenic training: a meta-analysis of clinical outcome studies. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(1), 45-98.
- Sugiura, Y., Sato, A., Ito, Y., & Murakami, H. (2012). Development and validation of the Japanese version of the five facet mindfulness questionnaire. *Mindfulness*, 3, 85-94.
- Teasdale, J. D., Segal, Z. V., Williams, J. M., Ridgeway, V. A., Soulsby, J. M., & Lau, M.A. (2000). Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 615-623.
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J. 3<sup>rd</sup>, & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747-756.
- Welborn, B. L., Papademetris, X., Reis, D. L., Rajeevan, N, Bloise, S. M., & Gray, J. R. (2009). Variation in orbitofrontal cortex volume: relation to sex, emotion regulation and affect. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(4), 328-339.
- Way, B. M., Creswell, J. D., Eisenberger, N. I., &

Lieberman, M. D. (2010).  
Dispositional mindfulness  
and depressive  
symptomatology:  
Correlations with limbic and  
self-referential neural  
activity during rest. *Emotion*,  
10, 12–24.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

Murakami, H., Katsunuma, R., Oba,  
K., Terasawa, Y., Motomura, Y.,  
Kanayama, Y., Mishima, K.,  
Moriguchi, Y., & Matsuda, H. (2012).  
Neural basis for autogenic training.  
The 71th Annual Scientific Conference  
of the American Psychosomatic Society.  
(Miami, USA. March)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし