

氏名	林 拓世
学位の種類	博士（応用情報科学）
学位記番号	博情第10号
学位授与年月日	平成22年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（課程博士）
論文題目	多元的生理学信号解析による特異的ストレス反応の定量評価
論文審査委員	（主査）准教授 水野 由子 （副査）教授 稲田 紘 （副査）教授 西村 治彦

学位論文の要旨

ストレスは、H. Selye により定義され、現在までの長い年月研究され続けているが、生体への影響性や発生機序については十分に解明されていない。ストレスは、集中力や免疫力を高める有益ストレスと、不快感や疾病の要因となる有害ストレスに分類される。近年においては、災害や戦争による心血管疾患や、脳海馬体積減少などの非可逆的な影響性、社会的環境ストレスに伴う過労死、うつ病や自殺などの有害ストレスによる影響が多数報告されており、ストレス状態の早期把握、治療法や予防法確立による職場や学校におけるメンタルヘルスケアの適用が望まれている。

そこで本研究では、ストレス状態や情動刺激による負荷強度の評価を行い、ストレス負荷時における特異的な生体影響性について、多元的生理学信号解析により定量的に評価を行うことを目的とした。方法としては、視聴覚画像刺激による情動ストレス負荷を用いて、2種類の実験を行った。第一実験では、脳波、心電図及び脈波計測を用いることで、時間的な機能変動と部位情報による二次元的な空間変化を読み取り、経時的生理学信号の定量評価を行った。第二実験では、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）と脈波計測を用いることで、特異的に反応する脳皮質及び脳深部領域の活動性と、それにより調整される自律神経機能の同時的变化を読み取り、空間的生理学信号の定量評価を行った。各実験において、被験者を心理検査による慢性的なストレス状態、及び実験時の情動刺激による情動評価からそれぞれ2つの群に分類し、各群における情動ストレス負荷時の生体反応について関連性を調べた。

第一実験では、被験者は非ストレス群18名、ストレス群4名、情動評価高値群12名、情動評価低値群10名に分類した。脳波周波数解析の結果、両群共に各周波数帯域において、不快刺激は安静刺激及び快刺激と比較して相対パワースペクトル値が高値を示した。更に、 θ 波及び α 波帯域の相対パワースペクトル値については、ストレス群では不快刺激において有意に経時的減少を示し、非ストレス群では有意な一時的、または継続的な増加を示し

た。自律神経機能では、心拍変動周波数解析の結果において、非ストレス群はストレス群と比較して反応性がより高く、特に非ストレス群では安静刺激は他の刺激と比較して副交感神経機能が有意に高かった。脈波特徴点解析の結果では、刺激時における脈波最大振幅値の経時的変化については、両群共に各刺激に応じて急峻に減少し、安静及び快刺激では経時的に増加、不快刺激では継続して低値を示した。刺激後には、両群共に全ての刺激において正常時の状態に移行するものの、ストレス群では安定化に時間を要した。これら脳波及び心拍変動周波数解析の結果においては、情動評価高値群は非ストレス群、情動評価低値群はストレス群と類似した傾向を示し、脈波の結果においては逆の傾向を示した。

第二実験では、被験者は非ストレス群 20 名、ストレス群 13 名、情動評価高値群 17 名、情動評価低値群 16 名、感受性高値群 17 名、感受性低値群 16 名に分類した。fMRI による脳深部機能活動の結果では、付与される情動負荷の評価がより高く、より不快情動を誘発する程、脳全体における活動性が増加した。また、扁桃体の活動性は、非ストレス群、情動評価分類、感受性分類においては、各情動刺激によりそれぞれ有意に高値を示したものの、ストレス群においては定常状態において高い活動性を示し、不快強度の強い刺激でのみ活動性の向上が認められた。一方、海馬では、全ての群において活動性が有意に高値を示した。前帯状回の活動性は、不快刺激による強度の認知状態において、情動評価及び感受性高値群はそれぞれの低値群と比較して有意に高値を示し、ストレス群は非ストレス群と比較して有意に高値を示した。脈波特徴点解析の結果では、ストレス群分類及び情動評価高値群において、屈折点は不快刺激は安静刺激と比較して有意に高値を示し、一周期間間は有意に延長した。

これらのことから、ストレス刺激の内容に応じて脳皮質神経活動、脳深部活動、自律神経活動は変動し、ストレス状態が高度な場合において、調整機能が低下することが分かった。

また、生体がストレスを受けると、免疫系や内分泌系が活動することによって、刺激に対する生体抵抗性が高まることが分かっている（汎適応症候群）。本研究の情動ストレスに対する脳皮質活動も、この生体抵抗性の反応に類似していることから、非ストレス群では、事前にストレスとなる要素がなく、負荷に対して脳機能が抵抗性を示し、状態を安定させるように働きかけたと考えられる。一方、ストレス群では非ストレス群と比較して、よりストレス状態であるため、異なるストレス負荷を受けた場合、負荷に対して脳機能が抵抗性に働きかける能力が低下していたと考えられる。更に、情動的な刺激による脳深部活動は、情動反応の賦活強度に関わらず、刺激内容に応じた情動が特異的に喚起することにより、活動性が亢進することが示された。また、ストレス状態にある者では、記憶回路は正常に作動しているものの、各情動負荷で活動性の差異が不明瞭になる程、定常状態において扁桃体が高い活動状態を示すことから、継続的な不安状態にあることが示唆された。

以上、本研究では、脳皮質機能、脳深部機能、自律神経機能より、情動ストレスを多元的に定量化し、それらの関連性についても示すことができた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、情動的なストレス負荷に伴う特異的な生体影響性について、健常者を対象に、多角的な生理学信号解析により定量評価したものであり、さらに心理学的評価による慢性的なストレス状態や情動感受性の違いから、生理学的信号の変動性における詳細な分析と評価を展開している。

脳波（EEG）、心電図及び脈波計測による経時的生理学信号評価において、脳波周波数解析では、不快刺激は安静刺激及び快刺激と比較して、各周波数帯域の相対パワースペクトル値が高値を示し、さらに不快刺激による θ 波及び α 波帯域の相対パワースペクトル値において、非ストレス群は継続的増加、ストレス群は経時的減少が認められた。さらに、心拍変動周波数解析及び脈波特徴点解析では、非ストレス群はストレス負荷に伴い自律神経機能が正常な反応性を示す一方、ストレス群では自律神経機能の低下や、負荷後の安定化に時間を要することを明らかにしている。これらの結果は、生体内におけるストレス抵抗反応の経時変化と類似していることから、脳皮質神経活動においても、低ストレス保持者ではストレス負荷に伴い脳機能が抵抗性に働きかけることを示すものといえる。

機能的磁気共鳴画像法（fMRI）による空間的生理学信号評価においては、情動負荷強度が高度になると共に各群で脳全体の活動性が亢進し、さらに、海馬においては快刺激及び不快刺激で活動性の亢進が見出されている。しかし、扁桃体においては、非ストレス群では各情動ストレス負荷で正常な反応性を示す一方、ストレス群では負荷を受ける前の定常状態と不快刺激において活動性を示す結果を得ている。これらの結果は、ストレス状態にある者では、情動負荷に関連した記憶固着は正常に活動性を示しているものの、恐怖刺激に特化して活性化する扁桃体において安静状態で既に活動性を示していることから、継続的な不安状態にある可能性を示唆している。

このように本研究では、ストレス負荷に伴う生体影響性や、高度のストレス状態における生体内調整機能の低下について、各種生体信号計測により定量評価されており、さらに健常者のストレス状況下において明確な差が認められている。ここでの成果は、今後の医療における治療や予防に有用であり、社会的にも大きく貢献するものと期待される。

以上を総合して本審査委員会は、本論文が「博士（応用情報科学）」の学位論文に値するものと全員一致で判定した。