

ストレスを感じる前頭前野 —ストレス適応破綻の脳内機構—

岡本 泰昌, 小野田 慶一

要約：われわれはストレスの適応破綻の脳内メカニズムを明らかにするために、脳機能画像解析法を用いた検討を行っている。本稿ではその研究成果を中心に報告したい。まずストレス事象がどこで認知されるかを明らかにするために対人関係ストレスに関連する単語の認知の機能局在に関する検討を行った。次にストレスが脳内機構に与える影響について明らかにするために急性ストレスの感覚入力系に及ぼす影響について検討した。最後に予測がストレスへの適応破綻の防止に有効であると考え、ストレス事象の予測に関する脳科学的検討を行った。その結果、ストレス事象は脳内において認知されること、急性ストレスにより脳内機構の一部に変化が生じること、予測がストレス事象の入力を抑制する可能性が考えられた。さらに、これらの機能において前頭葉が重要な役割を果たしていることが推定された。

はじめに

人や動物が環境との相互作用の中で、過剰な環境の要求や苦痛な刺激にさらされたときに引き起こされるストレスの反応過程は、生理的反応とともに心理的過程を伴っている。特に人のストレスの反応過程を考える上では心理的な要因を抜きにしては考えにくい。人のストレス反応は心理社会的ストレスからもたらされることが非常に多いが、心理社会的ストレスは、それ自体が直接的にストレス反応を引き起こすのではなく、それがストレスとなるには、個人の認知的な処理過程が必要である。この認知処理過程は脳において行われているが、その中でも前頭前野が果たす役割は大きいと考えられる。一方、生体がストレスに暴露されると、ストレス反応が生じるが、これはス

トレスがなくなると反応もおこらなくなる一時的な性質のものである。しかしストレスが慢性的あるいは、頻繁に繰り返される場合や、さらにストレスにさらされるのが一度の体験であっても、その記憶が意識に繰り返し侵入してくる場合など、ストレスへの適応が困難な状態が引き起こされる。この脳での適応破綻の表現型が精神機能の障害であり、精神医学の見地からみると外傷後ストレス障害や大うつ病がこれに該当すると考えられる。従ってストレスに対する適応破綻の脳内メカニズムを解明することは、ストレス関連性精神障害の発症機序・治療過程の解明にもつながり、現在の有病率の増大が懸念されているうつ病の治療法の改革にも寄与する重要な課題と思われる。

このような観点から、われわれはストレスの適応破綻の脳内メカニズムを明らかにするために、機能的磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI) と脳磁場計測法 (Magnetoencephalography: MEG) といった脳機能画像解析手法を用いていくつかの検討を行っている。まず、ストレス事象がいかなる脳部位において認知されるか、そしてストレス事象が脳内機構にどのような影響を与えるかについて検討を行った。さらにストレスへの適応破綻の防止に有効な心理機制として、予期と将来の報酬予測に着目し、その脳機能局在について検討を行った。本発表ではこれらの研究成果を中心に紹介したい。

1. ストレス事象の認知に関する脳機能局在 (1-3)

ストレスは一般的に物理的ストレスと心理的ストレスの2種類に分けることができる。物理的ストレスとしては熱、寒さ、密集 (過密)、騒音などが知られ、

キーワード：ストレス, 前頭前野, 認知, fMRI, MEG

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経医科学 (〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

e-mail: oy@hiroshima-u.ac.jp

Title: Perception of stressful stimulus in the prefrontal cortex -the brain mechanism of a failure in adaptation to stress

Author: Yasumasa Okamoto, Keiichi Onoda

心理的ストレスとしては対人関係上の葛藤、孤立（別離）などが知られている。心理的ストレスは精神疾患の発症の誘因となることが多く報告され、とりわけ対人関係に関連したストレスは大きな割合を占め、言語や表情を介して伝わっているものと考えられる。

対人関係に関連した刺激の認知に関する研究としては、表情の認知を用いた研究が多く行われている。これらの研究からは、扁桃核、尾状核や視床を含む基底核領域の活性化が知られている。しかしながら対人関係ストレスに関連する単語を刺激として用いた研究はなされておらず、情動的ストレスとなる言語がいかなる場所で認知されるかを明らかにすることは重要である。

健常者13例を対象に、1.5TのMRI装置（島津Marconi社製）を用い、emotional decision課題遂行時のfMRIを撮像した。課題は、3語1組の対人関係ストレスに関連する負の情動価をもつ単語の中から最も不快な単語を選ぶ条件と、3語1組の情動的負荷を持たない中性の単語の中から最も中性な単語を選ぶ条件を交互に3回ずつ、計6ブロック繰り返した。1ブロック=30秒間に5組の単語セットを呈示する。被験者は各単語セットに対してボタン押しにて解答した。解析はSPM99を用い、対人関係ストレスに関連した単語呈示時と中性の単語呈示時の脳活動領域を比較検討した。課題終了後、各被験者は課題に使用した単語の主観的な不快さを点数評価した。

中性の単語呈示時と比較して、対人関係ストレスに関連した単語呈示時には左右尾状核、左視床、左海馬傍回が賦活された。さらに、左右尾状核、左視床の活動はストレスフルな単語の快適さの評価と逆相関をしていた。

この結果から、不快な単語刺激の認知における左右尾状核、左視床の役割が示唆された。また、この領域の活動の強さは刺激の主観的な不快さの程度と関連しているものと考えられた。これまでの研究からは尾状核や視床は失望した表情の認知に関連していることが判っている。また、これらの部位の活動がストレスフルな単語を不快と評価した被験者ほど強かったことから、ストレスフルな言語の入力を調節する役割をもつ可能性が推定された。

2. 急性ストレスのSensory gating systemに及ぼす影響 (4-5)

ストレス事象が脳内情報処理機構に与える影響を検討することは、ストレスへの適応を理解する上で極めて重要と考えられる。今回は、ストレスの認知する際

の脳内情報処理機構の内、最初のコンポーネントにあたる感覚入力系（sensory gating system）に焦点をあてて検討を行った。

Sensory gating systemとは生体にとってあまり重要でない感覚刺激に対しては反応を小さくし（gating out）、重要な刺激に対しては反応を大きくする（gating in）脳の前注意的な情報処理過程である。この情報処理過程は電気生理学的には、複数の事象関連電位によって構成されており、ストレスに対する適応機構として重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、ストレスに対する適応機構としてのP50 suppression（gating outに対応）に着目し、様々な急性ストレス負荷の影響について検討した。健常者を対象としてストレス負荷前後にP50 suppressionの変化を306チャンネル脳磁計を用いて測定した。P50 suppressionは500ms間隔で呈示される一対のクリック音（1st, 2nd）を8秒間隔で提示し、クリック音に対する反応の強度の比（2nd/1st: t/c ratio）で評価した（t/c ratioが小さいほどgating outの能力が高い）。ストレスとしては、4℃の氷水に1分間右手をつけるという物理的ストレス（cold pressor test）さらには情動的ストレスとしてpositive, neutral, negativeな情動価を持つ情動スライド（international affective picture system: IAPS）を提示した（図1）。

健常者8例においてcold pressor test実施前には、t/c ratioの減衰を認めしたが、実施後には減衰を認めなかった。健常者15例においてpositiveおよびneutralな情動スライド提示中にはt/c ratioの減衰は認められたが、negativeな情動スライド提示中には認められなかった（図1）。すなわち、物理的ストレスだけでなく情動的ストレスもgating outを減弱させた。

今回の得られた所見は、ストレス負荷時には感覚入力システムの変更がおこり、より多くの外界からの情報にさらされることを意味している。このことは急性のストレス状況下では危機を事前に察知するための合目的な変化と考えられる。しかしながら、ストレス状況が遷延した場合あるいは断続的に繰り返し曝された場合などでは、本来は抑圧してもよいような感覚に曝され続けることになるかもしれない。したがってこのsensory gating system上の変化がストレスに対する適応破綻を起こす引き金の一つになると考えることもできる。今後、この仮説を検証するために更なる検討を行っていく必要がある。

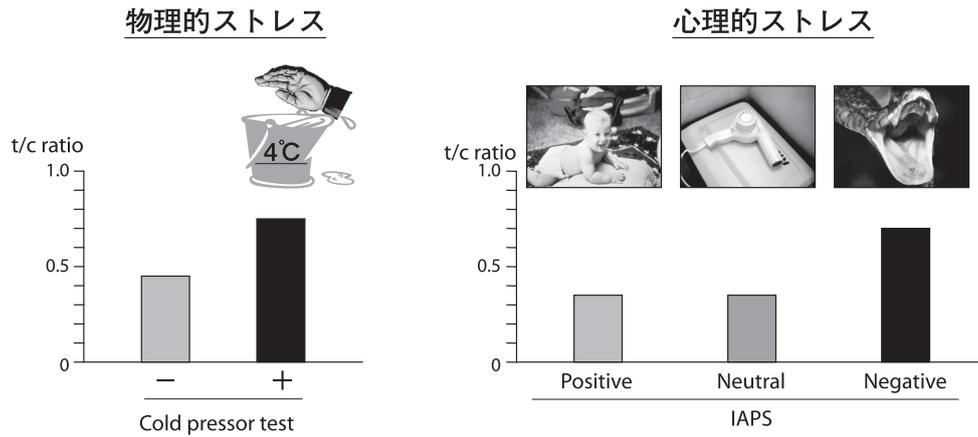


図1 各種ストレス負荷のP50m habituation への影響

身体的ストレスのみならず情動的ストレス負荷においても感覚入力システムの慣れが生じにくくなる。さらに触覚（冷覚）や視覚が聴覚の感覚入力システムに影響を与える。

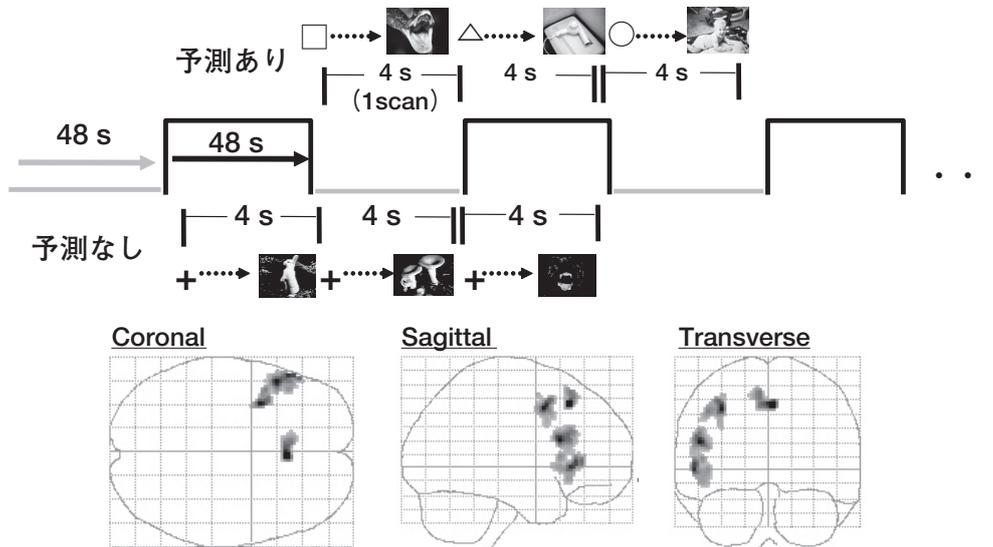


図2 ストレス事象の予測に関連した情報処理過程

将来に生じる情動的事象の予測においては、前頭前野（背外側前頭前野、内側前頭前野、下前頭前野）が重要な役割。

3. ストレス事象の予測に関する脳科学的検討 (6-8)

ストレスに対する心理的負荷を軽減するために、われわれはしばしば心理的な構えを準備する。例えば、結果が思わしくない場合に、結果発表の前に結果を予測し、これから受けるストレスを軽減するといったことを行うことがある。これらの心理的現象をふまえて、ストレス事象の予測がストレスの認知情報処理過程に大きな影響を与えていると考え、ストレス事象の予測に関する脳科学的検討をfMRIおよびMEGを用いて行った。

FMRIによる検討は、健常者15例を対象に、1.5T

のMRI装置（島津 Marconi 社製）を用い、予測的反応時間課題遂行時のfMRIを撮像した。課題は、2つ1組の刺激（警告刺激S1と標的的刺激S2）を一定の刺激間隔（4秒）でモニターに呈示し、S2後にボタン押し反応をさせた。S1刺激として、○、△、□の幾何学図形を呈示した（100ms）。S2刺激として、異なる情動価（快/不快/中性；各30枚）を持つスライドを呈示した（2秒）。被験者は、○-快、□-不快、△-中性のようにS1-S2の組み合わせを固定した条件（予期可能条件）と、S1-S2の組み合わせがランダムな条件（予期不可能条件）を交互に行った。解析はSPM99を用い、予測可能条件と予測不可能条件の時の脳活動領域を比較検討した（図2）。

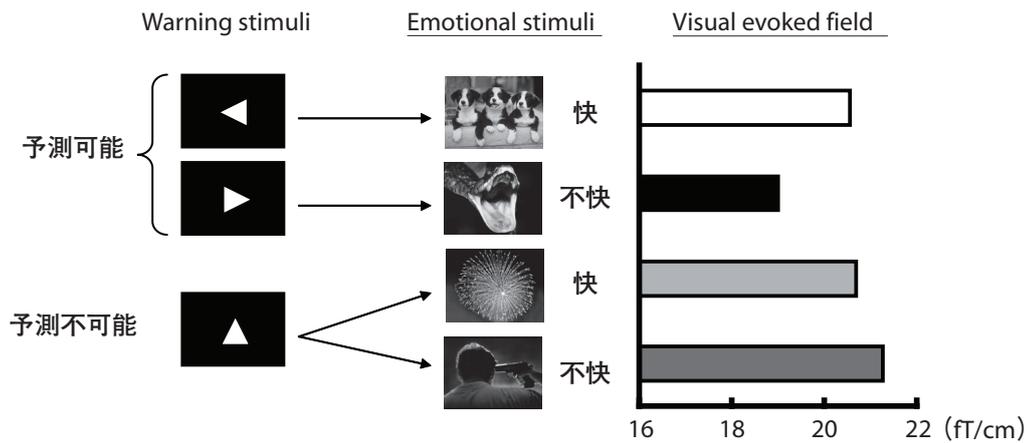


図3 ストレス事象の予測に関連した視覚誘発反応 (MEG study)
 予測することで不快な刺激に関する感覚入力を抑制することができる。

予測可能条件では予測不可能条件と比較して、前頭前野の領域（内側前頭前野，下前頭前野，背外側前頭前野）で有意な活動上昇を認めた（図2）。特に、快刺激を予測している時には、左背外側前頭前野，左内側前頭前野，右小脳の活動が認められたのに対し，不快刺激を予測している時には，右下前頭前野，右内側前頭前野，右扁桃体，左前帯状回，および両側の視覚野（左右後頭葉，右嗅部，左舌状回）の活動がみられた。

さらに同様のパラダイムを用いて，情動スライドの予測が視覚誘発反応に及ぼす影響をMEGにより検討した。健常者13例を対象に，全頭型306チャンネル脳磁図システム（Neuromag社製）を用い，情動スライド予測課題遂行時の脳磁図を記録した。予告刺激における三角形が左向きときは快画像が，右のとき不快画像が必ず呈示され，上向きの場合は，快不快のどちらが出るかはランダムであった。情動画像に対する脳磁場データを条件毎に加算平均し，visual evoked field (VEF) の振幅を算出し比較した（図3）。どの条件においても，後頭視覚野において明瞭なVEFがピーク潜時120msに認められ，頭皮上分布に差異はなかった。このVEFの振幅は，不快刺激が予測された条件において他の条件より小さかった。

これらの結果から，将来の情動ストレス事象の予測における前頭前野の役割，特に左前頭前野の活動と快刺激の予測および右前頭前野の活動と不快刺激の予測との関連が示唆された。また予測が視覚野におけるネガティブな情報の入力を調節に関与していることが予想された。すなわち，ストレス事象を予測することにより，前頭前野を含む脳内ネットワークを介して，感覚野におけるストレスフルな入力を減弱させることが

推測された。

4. 将来の報酬予測に関連した脳機能局在(9, 10)

われわれは，周囲の状況や現在の行動から，即座に得られる結果と長期的な結果の双方の予測をもとに行動を選択している。例えば受験勉強においては，今は大変だけど，将来の何らかの報酬（志望校合格）を期待して日々の努力を行っている。すなわち，希望を持つこと（将来の報酬を予測）で，様々なストレス事象を乗り越えることができる。そこで，われわれは将来の報酬予測に関する脳科学的検討をfMRIを用いて行った。

対象は健常ボランティア20例で，ATRおよび広島大学医学部倫理委員会の承認をうけたプロトコルに従い，被験者には書面によって研究の目的と内容を説明して，文書による同意を得た。1.5Tの島津Marconi社製のMRI装置を用い，課題を遂行中のfMRIを撮像した。この課題では，被験者は画面上に提示される3種類の図形に対して左右2つのボタンのどちらを押すかを試行錯誤により学習する。図形ごとのボタンの選択に応じて+20円，+100円など報酬金額が画面に表示されるとともに，次に表示される図形が図1のようなルールで決定される。短期報酬予測条件では，被験者は単純に各図形に対して，より多くの報酬金額を与えるボタンを押すことを学習する。一方，長期報酬予測条件において大きな正の報酬が得られる図形を呼び出すには，まず小さな負の報酬を受けるボタンを選ばねばならない。つまり，目先の報酬にとらわれていては，長い目で見て最適な行動を取ることができない。この2つの条件で被験者に交互に学習を行ってもらい，

その脳活動を比較した。

その結果、短期報酬予測条件では前頭葉の下部や大脳基底核の一部に、長期報酬予測条件では前頭葉の外側部や頭頂葉、大脳基底核、小脳、また脳幹でセロトニンを伝達する細胞を多く含む縫線核に活動の増加が見られた。この結果から、短期と長期の報酬予測時には脳の異なる部位が活動すること、前頭葉側部、島皮質、線条体といった活動部位において、短期報酬予測条件は下部、長期報酬予測条件は上部といった位置的な関係が存在することが明らかになった。

おわりに

以上の健常人を対象としたfMRIおよびMEGを用いた検討から、ストレス事象は脳内において認知されること、急性のストレスにより脳内機構の一部に変化が生じること、予測がストレス事象の入力を抑制する

可能性などが考えられた。さらに、これらの機能において前頭葉が重要な役割を果たしていることが推定された。今後、これらの研究結果をふまえて、ストレス事象に対する適応や破綻の脳内機構を理解し、ストレスへの適応を強化するための方策を検討していくことが重要となる。

文 献

- 1) Shirao N, et al. Neuropsychobiology. 2003;48:136-142.
- 2) 白尾直子, 他. 脳と精神の医学 2003;14:141-147.
- 3) Shirao N, et al. Br J Psychiatry. 2005;186:48-53.
- 4) Yamashita H, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005;255:99-103.
- 5) 岡本泰昌, 他. 心身医学. 2004;44:185-192.
- 6) Ueda K, et al. NeuroReport. 2003;14:51-55.
- 7) 岡本泰昌, 他. 医学のあゆみ. 2005;212:1115-1119.
- 8) Onoda K, et al. Exp Brain Res. In press
- 9) 山脇成人, 他. 医学のあゆみ. 2002;202:193-196.
- 10) Tanaka S, et al. Nature Neurosci. 2004;7:887-893.

著者プロフィール

岡本 泰昌 (おかもと やすまさ)

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経医科学 講師, 医学博士.

◇ 1989年大分医科大学医学部卒業, '89-'91年広島大学病院などで精神科研修, '91-'95年広島大学大学院にて, 気分障害の病態および治療薬に関する薬理・生化学的研究, '95-'99年国立呉病院精神科医師, '99年広島大学病院精神科助手, '01年現在に至る.

◇ 研究テーマ: どうして人はうつ病(気分障害)になるのか, 気分障害になったらどうしたらよく治るのか.

◇ 趣味: マリンスポーツ, 落語鑑賞.

◇ 主な著書(分担執筆): 気分障害の薬物治療アルゴリズム, 精神科薬物療法研究会編, じほう, 東京(2003). 全国精神科講座担当者会議治療ガイドライン気分障害, 上島国利編, 医学書院, 東京(2004).

