

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-

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 精神神経医科学
岡本泰昌

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。この認知処理過程に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、精神医学的見地からみると外傷後ストレス障害や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・治癒過程の解明にもつながり、現在そ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。

ストレス事象の認知に関する脳機能局在 1)2)

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、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。それらの研究からは、扁桃体、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。

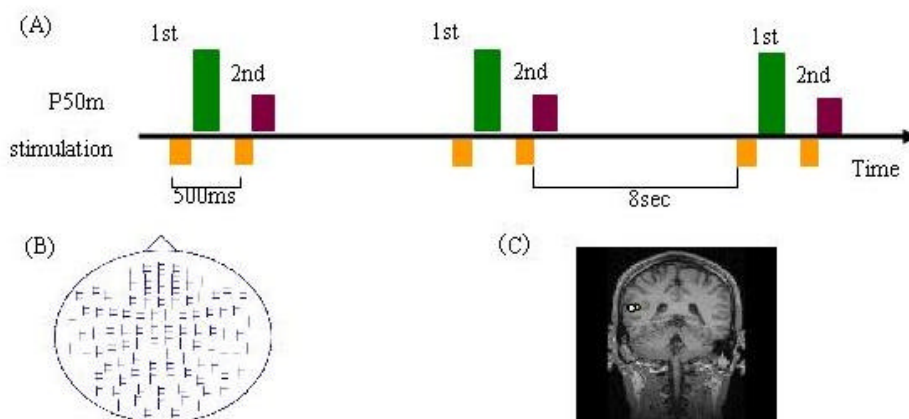
急性ストレスの Sensory gating system に及ぼす影響 3)4)

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。

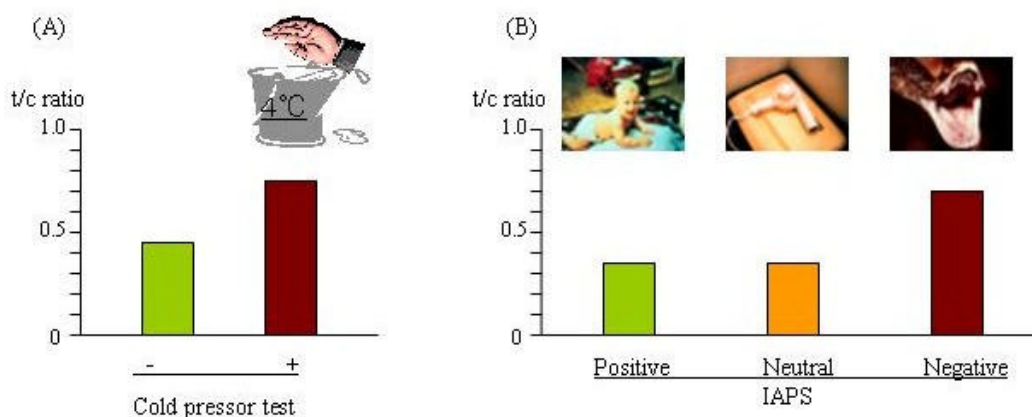
健常者を対象としてストレス負荷前後に P50 suppression の変化を 204 channel 脳磁計を用いて測定した。P50 suppression は 500 ms 間隔で呈示される一対のクリック音 (1st, 2nd) を 8 秒間隔で提示し、クリック音に対する反応の強度の比 (2nd / 1st : t/c ratio) で評価した (t/c ratio が小さいほど gating out の能力が高い) (図 1)。

図1 MEGを用いたsensory gating system (P50m habituation)の測定



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2)。

図2 ストレス事象のsensory gating systemに及ぼす影響



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。

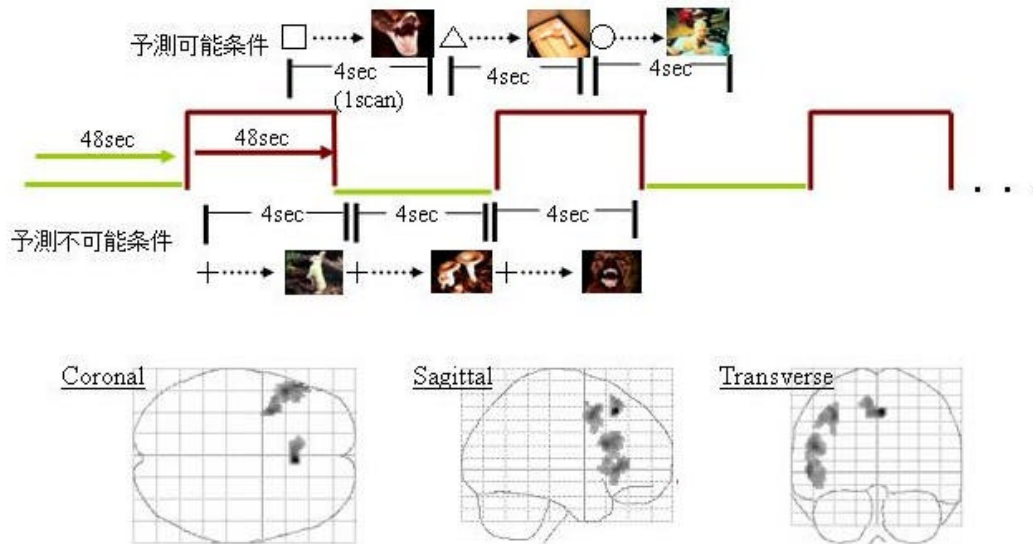
ストレス事象の予測に関する脳科学的検討 4)5)

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、二つ1組の刺激(警告刺激 S1 と標的刺激 S2)を一定の刺激間隔(4sec)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(100msec)。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(2sec)。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

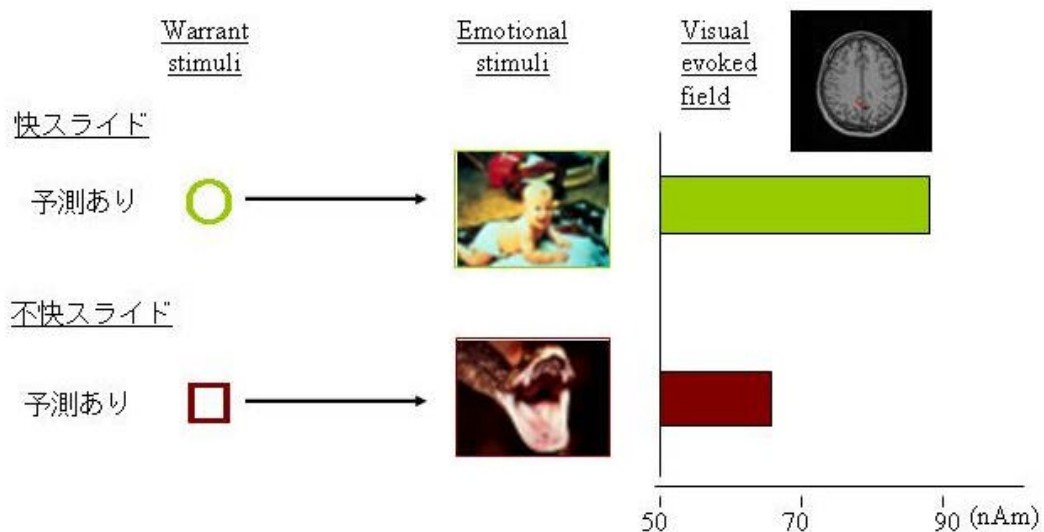
可能条件)と、S1-S2の組み合わせがランダムな条件(予期不可能条件)を交互に行った。解析は SPM99 を使い、予測可能条件と予測不可能条件の時の脳活動領域を比較検討した(図 3)。

図3 ストレス事象の予測に関連した脳機能局在 (fMRI study)



MEG を用いた検討は、健常者 6 例を対象に、全頭型 204 チャンネル脳磁図システム (Neuromag 社製)を用い、予測的反応時間課題遂行時の脳磁図を記録した。被験者は、-快、-不快のように S1-S2 の組み合わせを固定した条件で、脳磁場データは情動価毎に S2 呈示後 1000msec を加算平均し、Visual evoked field (VEF)の脳内信号源の推定を行った(図 4)。

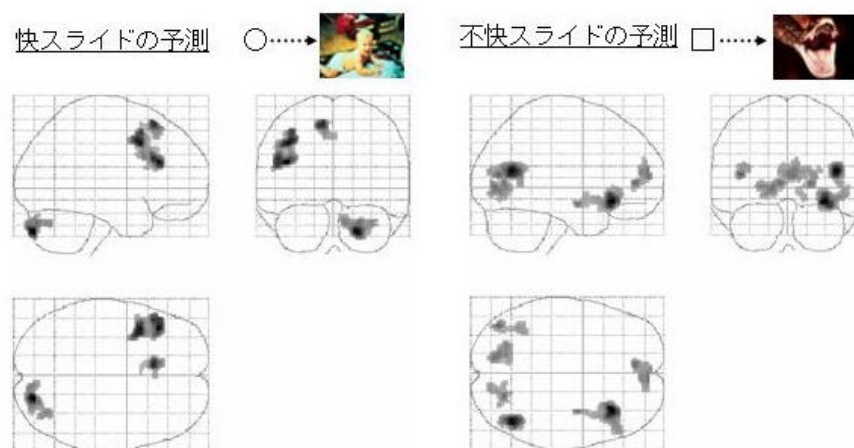
図4 ストレス事象の予測に関連した視覚誘発反応 (MEG study)



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 3)。

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、左前帯状回、および両側の視覚野(左右後頭葉、右嚙部、左舌状回)の活動がみられた(図 5)。

図5 快・不快のストレス事象の予測に関連した脳機能局在 (fMRI study)



さらに同じ課題を用いて情動スライド提示後の後頭葉視覚野に認められる反応の大きさの違いについて検討した。快および不快な情動スライド提示後に、後頭葉視覚野のほぼ同じ位置に VEF を認めたが、VEF の強度は、快刺激の予測と比較して不快刺激を予測したものでは小さかった(図 4)。

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關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。

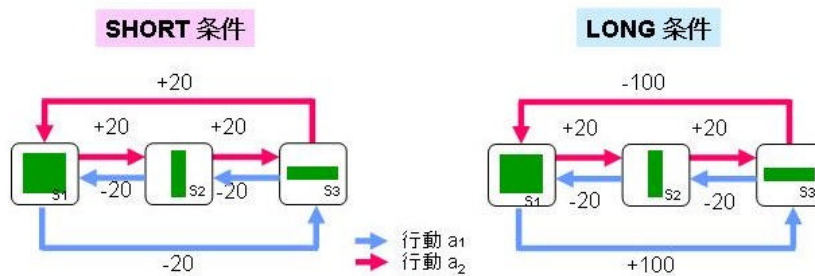
将来の報酬予測に関連した脳機能局在 (6)7)

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 及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(図6)。

図6 短期報酬予測条件と長期報酬予測条件

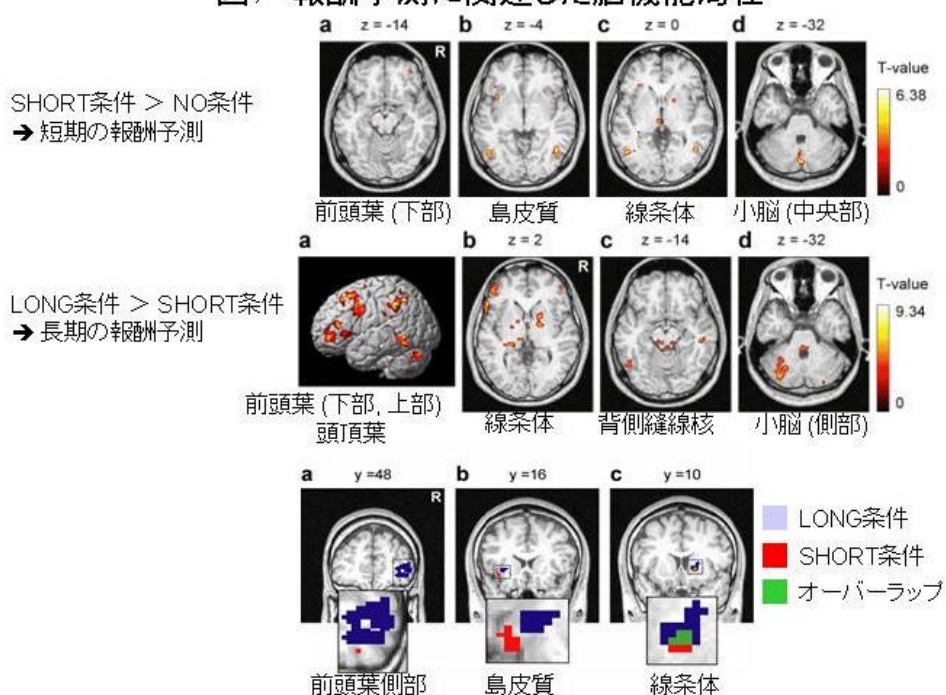


- 被験者の行動で報酬と次の状態が決定する

条件	SHORT条件	LONG条件	NO条件
報酬	一定額	ボーナスあり	0円
必要な機能			
長期の報酬予測	--	0	--
短期の報酬予測	0	0	--

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(図7)。

図7 報酬予測に関連した脳機能局在



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, Okamoto Y, Mantani T, Okamoto Y, Yamawaki S. Gender differences in brain activity toward unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study. *British Journal of Psychiatry* (in press).
2. Shirao N, Okamoto Y, Okada G, et al : Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships: an fMRI study. (in submission)
3. Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Kahkonen S: Visual emotional stimuli modulate auditory sensory gating: Studied by magnetic P50 suppression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (in press).
4. 岡本泰昌、山下英尚、上田一貴、白尾直子、山脇成人、ストレス適応破綻の脳内メカニズム：fMRI と MEG を用いた脳機能画像解析、*心身医学* 44: 185-192, 2004
5. Ueda K, Okamoto Y, Okada G, Yamashita H, Hori T, Yamawaki S : Brain activity during expectancy of emotional stimuli: An fMRI study. *NeuroReport*, 14, 51-55, 2003 .
6. 山脇成人、岡本泰昌、強化学習と精神医学、*医学のあゆみ* 202(3):193-196, 2002
7. Tanaka S, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of Immediate and Future Rewards Differentially Recruit Cortico-basal Ganglia Loops. *Nature Neurosciences* 2004