

修士論文

複数の行動指標および fMRI 脳画像を用いたストレスによる情動制御の仕組みの解明

鈴木 文丈

2019 年 3 月 13 日

奈良先端科学技術大学院大学
情報科学研究科 情報科学専攻

本論文は奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科に
修士（工学）授与の要件として提出した修士論文である。

鈴木 文丈

審査委員：

池田 和司 教授 （主指導教員）

松本 健一 教授 （副指導教員）

川人 光男 教授 （副指導教員）

森本 淳 准教授 （副指導教員）

複数の行動指標および fMRI 脳画像を用いたストレスによる情動制御の仕組みの解明*

鈴木 文丈

内容梗概

ストレスは注意や複雑な決定を行う機能を抑制し、人々の行動や脳の機能に大きな影響を与えている。しかしながら、ストレス下において脳活動や行動指標が情動毎にどのように機能しているのかについては明確になっておらず、また、時系列における主観的評価値の変化も明らかにされていない。本研究ではストレスを与えたときと与えない場合で画像刺激に対して、基本六情動と選好を含めた複数の行動指標の評価値を条件間で比較し、情動毎のストレスの影響を評価した。さらに、画像刺激を見ているときの脳活動を計測し、ストレスを与えたときでの脳活動の情動毎の比較を行った。結果として、画像の Valance カテゴリに依らず、「Surprise」と負の情動の主観的評価値が、ストレスを与えたときとそうでないときで有意に異なることが分かった。さらに、不快な画像を評価している場合で、「Sadness」および「Anger」に関しては、ストレス条件では最初のセッションと最後のセッションで負の情動指標の値が有意に減少していることが確認された。これは、ストレスによる影響が情動毎に異なり、時間経過によってストレスが軽減され、負の情動が適切に制御できていることを示唆する結果であると考えられた。また、ストレス条件下では、不快な画像を評価している条件が快の画像を評価している条件に比べて大きな活動をしていた脳領域として、負の潜在的な情動の処理を行っている島皮質や複雑な情動制御を行っている実行機能に関連した脳領域が賦活していたことが確認された。これらの結果は、ストレス後に複雑な情動制御を行う脳領域が活動しており、情動毎に活動が異なることを示唆する結果であると考えられた。

*奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 情報科学専攻 修士論文,
2019 年 3 月 13 日.

キーワード

fMRI, 情動制御, ストレス, 一般線形モデル, 負の情動

Elucidation of mechanism of emotion control by stress using multiple behavioral indices and fMRI images.*

Yukihiro Suzuki

Abstract

Stress suppresses functions to make caution and complicated decisions and has a great influence on people's behavior and brain function. However, it is not clarified how brain activities and behavior work on each emotion under stress, and change of subjective evaluation value in time series has not been clarified. In this study, we have compared the subjective evaluation value including basic six emotion and preference to the image stimulus when stress is given or not, and evaluate the influence of stress for each emotion. In addition, we measured brain activity when observing image stimulus, and compared brain activity when stress was given. As a result, regardless of valence images, we found that the values of surprise and the negative emotion was significantly different between when stress was given and when it was not. In addition, with negative emotion, 'Sadness' and 'Anger' were confirmed that the value decreased significantly in the first session and the last session under the stress condition when looking at negative valence images. These results suggest that the stress is relieved by time series and the negative emotion can be appropriately controlled. Moreover, under stress conditions, as larger activities in evaluating unpleasant images, compared to conditions that evaluate pleasant images, it was confirmed that brain regions related to executive function to perform complicated emotional regulation and the insula performing complicated emotional control were

*Master's Thesis, Department of Information Science, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, March 13, 2019.

activated. These results suggest that the brain regions which performs complicated emotional control is functioning after stress and in each emotion, these areas function are reallocated.

Keywords:

fMRI, emotional regulation, stress, general linear model, negative emotion

目次

目次	v
図目次	vii
表目次	viii
第1章 研究背景・目的	1
1.1 研究背景	1
1.2 本研究の目的・手順	3
第2章 研究対象と実験方法	5
2.1 被検者	5
2.2 測定する指標	5
2.3 実験方法	6
2.3.1 TSST(Trier Social Stress Test)	6
2.3.2 画像評価課題 (fMRI 計測実験)	7
2.3.3 事後インタビュー (デブリーディング)	10
第3章 解析手法	11
3.1 行動指標の解析手法	11
3.2 生理指標 (唾液) の解析方法	11
3.3 fMRI で取得した脳画像の解析方法	11
第4章 結果	14
4.1 行動指標に関する結果	14
4.2 アミラーゼ濃度に関する結果	16
4.3 fMRI 脳画像の結果	17
第5章 考察	20

第 6 章	総括	23
参考文献		24

図目次

1.1	本研究における仮設とアプローチ	2
2.1	TSST の実験風景	6
2.2	fMRI で行う画像評価課題	8
4.1	fMRI 中の画像に対する主観的評価値の結果	14
4.2	Valence が Negative の画像を評価した時にセッションが経過する 度に 評価指標が減少した指標の変化 (左:ストレス条件, 右:コ ントロール条件)	16
4.3	唾液アミラーゼのパーセント変化 (%)	17
4.4	Negative vs Positive (ストレス条件) の結果	18
4.5	(Negative & Positive) vs Medium (ストレス条件) の結果	19

表目次

2.1	使用した NAPS BE の種類カテゴリと valence カテゴリの枚数 . . .	9
4.1	TSST を行った前後での唾液アミラーゼ濃度の結果 ($mean \pm std$) .	16
4.2	Negative vs Positive の脳活動の結果 (Stress 条件)	18
4.3	(Negative & Positive) vs Medium の脳活動の結果 (Stress 条件) .	19

第 1 章 研究背景・目的

1.1 研究背景

ストレスは主に物理的なストレス (氷水に手を浸ける) と心理的なストレス (社会的な圧迫や監視によるもの) の二つに分類することができ, さらにそれぞれを急性・習慣的なものに分けることができる [1]. 物理的なストレスは, 主に交感神経との関連性があることが指摘されており, アドレナリン・ノルアドレナリンと関連付けて発表されている研究が多い. 一方で, 心理的なストレスは HPA 系の生理ホルモン回路に関与していることが言われており, 主に糖質コルチコイド (コルチゾール) との関連性が指摘されている. 本研究では心理的な急性ストレスに焦点を当てており, 主に監視することによって急性的な社会心理的ストレスを付加させる実験を行っている.

まず初めに, 本研究の目的を理解して頂くための具体例として, 大学受験や就職の面接などといった人生の大事な場面に直面していてストレスを感じている状況を考えてみて頂きたい. もしもこのようなストレスに対して適切に情動を制御することができれば, 普段以上のパフォーマンスで受験や面接に望むことが期待できるだろう. では, どのようにすればストレスに対して適切な情動制御を行い, 不安などといった負の情動を軽減し, ストレスに対して柔軟に対応することができるのであろうか.

一つの考えとして, 事前に行動療法などでストレス下でも不安を適切に制御できるようになれば良いのではないかという策が浮かぶかもしれない. しかしながら, ストレス下の場合では, 認知行動療法を事前 to 実施したとしても, 不安 (負の情動) を適切に制御できないことが報告されており, コルチゾールと心理指標では相関がみられなかったが, 唾液と心理指標に関して相関があったことも報告されている [2]. また, ストレス下における脳活動に関しては, 自己制御に関連したデフォルト・モード・ネットワークや突出性に関連したサリエンス・ネットワークなどの脳活動は, ストレスを与えた直後は活性化する [3, 4]. しかしながら, ストレスホルモンの一種

(解決方策)
では、どのようにしてストレスに対処すればよいのか？



1. ストレスが各感情成分にどのような影響を与えるのかを把握する

→ストレス時の感情状態を把握できるため、ストレスに対してある意味予防になるのでは？



2. 例えば、前もって試験会場に行き精神を落ち着ける

→つまり、時間が経てばストレスの影響が抑制されるのか？

図 1.1 本研究における仮説とアプローチ

であるコルチゾールは、上記のネットワークに付随する減少を伴う情動反応性の正常化、言い換えれば実行機能に関連したネットワークの回復において主要な役割を果たしていることが報告されている。このことから、ストレスにおける脳機能の変化は、ストレスの反応変化に基づかれていることが指摘されている [5]。また、実行機能に関連した脳領域の一つである前頭前野背外側部は、ストレスによって機能が抑制され、負の情動に対する生理学的反応が低下することが示唆されている [4, 6]。以上のことから、ストレスが行動へ及ぼす影響とストレスが脳機能へ及ぼす影響に関する知見は多数存在している。しかしながら、ストレスが情動ごとにどのように我々の行動や脳機能に影響を与えているのかについてはあまり研究されていない。

以上のことを踏まえて、私たちはどのようにしてストレスに対して適切な情動制御を行っているのだろうか。私は、これらの問題に対して二つの仮説を提案したい(図 1.1)。一つは、「ストレス下では情動ごとの評価指標、特に負の情動における評価が通常時と比較して異なる」という仮説である。これを先ほどの例に当てはめるのであれば、どのような情動が通常時と比較して評価指標が異なるのか、あるいは不変なのかを把握することである。二つ目の仮説としては、「時間経過によってストレスの影響が緩和されていく過程が負の情動指標から観測できる」というものである。

これも先ほどの例に当てはめるのであれば、試験時間よりも前に余裕をもって会場に行き、試験が開始するまでに不安にならないように精神を落ち着いて、自身のストレスに対する負の情動を制御するようなことが当てはまる。

1.2 本研究の目的・手順

本研究の目的は、fMRI の中で画像を評価する際に、意思決定の主観的評価指標としてよく使用されている「選好」と基本六情動を加えた複数の評価指標を用いることによって、ストレスによって各情動指標ごとの評価値がどのような影響を及ぼすのかを解明する。これにより、ストレスが情動ごとに異なる主観的評価を行っているかを把握することができるため、研究背景で述べた一つ目の仮説を支持する結果を得ることができる。また、fMRI の中での画像評価を四つのセッションに分け、セッション間での行動指標の比較及び脳の結合の比較を行う。これにより、セッション間で負の情動における行動指標の値がストレスを負荷していない状態まで減少していくのかを把握する。また、脳の結合が快・不快の画像を評価している条件間でどのように異なっているかを解析することによって、情動毎にストレスによる影響があるかどうかを解釈することが可能となる。

本実験の大まかな手順としては、事前テストとして TSST(Trier Social Stress Test) と呼ばれる、社会的な急性ストレスを与えるテストを被験者に行う。また、この事前テストによってストレスを与えられたかどうかを確認するため、唾液の簡易計測機器を用いて複数のタイムポイントでアミラーゼ濃度の測定を行う。そして、fMRI の中で画像刺激に対する選好の主観的評価（好き・嫌いの程度）に基本六情動を加えた複数の評価指標を用いて、急性ストレスを与えた場合と与えない場合のそれらの行動指標の変化から、情動ごとのストレスの影響を調べる。さらに、画像刺激を見ている時の脳活動を計測し、不快な画像を評価している時の脳活動が快な画像を評価している時の脳活動より大きな領域を特定する。

理想としては、以下の二つの結果が得られれば、研究背景で述べた仮説が成立する

と考えられる。一つは、ストレス有無で有意が確認されれば、時間による慣れの影響を含めるがストレスによる影響があると考えられることができる。また、どの情動指標がストレスによる影響があるのかを把握することができる。二つ目の結果としては、交互作用がストレス有無とセッション間で確認された後、最初のセッションと最後のセッションで評価値の有意差が確認されることである。これにより、時間による影響があることを示唆することができると考えられた。

第 2 章 研究対象と実験方法

2.1 被検者

被験者は、18～30 歳の被験者を対象にしており、男性で固定している。本実験は、健常者を対象にした実験であり、全員右利きの被験者を募集している。本研究は、ストレス条件 17 名、コントロール条件 10 名で解析を実施している。また、本実験は唾液を用いた計測を行う関係上、精神障害や閉所恐怖症、神経内分泌障害がない被験者を募集し、当日の実験では 4 時間前までのカフェイン摂取や 24 時間前のアルコール摂取、柑橘類のジュースの摂取を禁止している。また、副腎皮質ホルモンや抗精神病薬を使用していないかどうか確認し、実験 2 時間前までの過度な運動や食事、タバコを禁止している。また、午前 9 時までの起床を遵守してもらっており、薬の服用も二週間禁止してもらっている。

2.2 測定する指標

本実験では、fMRI の中で行った画像評価の行動指標と脳活動を測定した。また、唾液のアミラーゼ濃度 (kIU/L) を fMRI に入るまでの間に合計で 5 回測定した。具体的なアミラーゼ濃度の測定時間に関しては、2.3. 実験方法 の部分で詳細な説明を記載している。また、以下に fMRI 実験時の主なパラメータに関して記載する。

(fMRI 実験時の主なパラメータ)

FoV read: 200mm (脳の撮像範囲)

Slice thickness: 2.5mm (スライスの厚さ)

Slices: 56 (スライス数)

TR: 2000ms

TE: 30.0ms

Multi-slice mode: interleaved (撮像方法)

Total volume number: 233 volumes (内 228volumes を解析に使用する)

※ 233 volumes は 1 セッション当たりのボリュームの合計であり、本実験では 4

セッションあるため,233*4volumes あり, 各セッションで最初の 5 volumes をダミースキャンとして解析から除外している.

2.3 実験方法

被験者をストレス条件とコントロール条件にランダムに割り当て, 被験者は fMRI の外で行われる「事前テスト」に参加する. 具体的には, 社会的な急性ストレスを与えるプロトコルとして知られている TSST(Trier Social Stress Test) を被験者に行う. その後 fMRI スキャナー内での「画像評価課題」に参加する. 事前テストの前後でストレスをかけられることができたかどうかを計測するため, 唾液 (アミラーゼ濃度) を採取する. そして, 実験後に, 実験内容の説明 (デブリーフィング) を行う.

2.3.1 TSST(Trier Social Stress Test)

TSST [7, 8, 9, 10] は, 主にビデオカメラや面接官によって常に被験者を監視することによってストレスをかけるのが TSST の主な特徴である. 具体的にはストレス条件 (ストレスを与える群) とコントロール条件 (ストレスを与えない群) に分けて, 以下のように行動実験を行う.

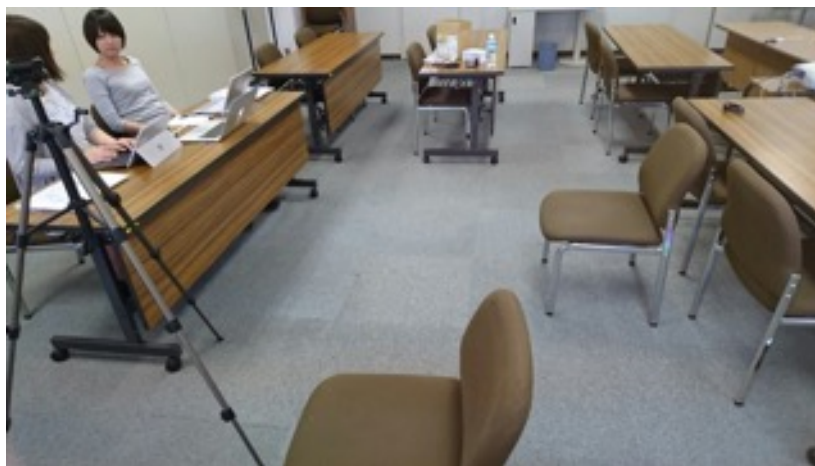


図 2.1 TSST の実験風景

【ストレス条件】

ストレス条件の被験者は、急性のストレスを生じさせるために、面接官役の実験者の前でスピーチをしてもらい、その様子をビデオで録画する。テスト開始後、被験者は5分間で「なりたい仕事」についてのスピーチを準備する。その後、被験者は面接官の前で5分間のスピーチを行う。ただし、5分よりも前にスピーチが終わった場合、残り時間は面接官からの質問に答える。5分間のスピーチ終了後、3分間の困難な暗算課題（2043 から 17 ずつ引き算した値をなるべく早く間違えずに言う）を行う。引き算を間違えた場合には、もう一度最初から計算をする。このテストでは、ビデオカメラで随時撮影をしており、面接官役の臨床心理士が超然的な対応で面接を行う。

【コントロール条件】

コントロール条件の被験者は、ビデオカメラによる録画や面接官がいない状況で、自由なテーマでスピーチを行い（準備5分、スピーチ5分）、簡単な暗算課題を行う（0 から 15 を加算していく計算）。

このとき、ビデオカメラも面接官も部屋に設置していない。これは、監視しないことによって、ストレスを与えないコントロール条件としているからである。

「生理指標（唾液）について」

TSST による急性ストレスの負荷を確認するために、代表的なストレス検知のバイオマーカーの一つであるアミラーゼを唾液から計測する。TSST を始めた時間を基準として、-10 分、+5 分、+10 分、+20 分、+30 分の 5 時点での唾液を採取する。唾液は、専用のシートを舌下部に 30 秒間入れる方法で採取する。そして、採取したシートをアミラーゼモニター（NIPRO 社製）にセットしてアミラーゼを計測する。

2.3.2 画像評価課題 (fMRI 計測実験)

被験者は、fMRI の中でスクリーンに表示された画像に対して、基本六情動の各情動成分と好みを 7 段階で評価を行ってもらう（図 2.2）。提示された画像に対して被験者がどのくらい合意できるかできないかに関して、数直線上のポインターを BAIC に搭載されている反応ボタンを使って、基本六情動（Happiness, Sadness,



※ 20秒以内に回答した場合、残りの時間は固視点(白い十字)が表示されます。

<使用する指標>

- ・ preferable(選好)
- ・ sad(悲しみ)
- ・ fear(不安)
- ・ surprised(驚き)
- ・ anger(怒り)
- ・ disgusted(嫌悪)
- ・ happy(喜び)



の7つの指標を使用する。

図 2.2 fMRI で行う画像評価課題

Fear, Anger, Disgust, Surprise) および好み (Preference) に関して 7 段階で評価してもらう。ただし、評価は必ず 20 秒以内に 7 つの評価すべてを評価してもらうこととする。もしも 20 秒を超えた場合には、次の画像の評価に移行する。また、20 秒以内にすべての指標に関して回答した場合、残りの時間は十字の固視点が表示される (たとえば、15 秒ですべての指標を回答した場合、固視点が $20-15=5$ 秒間表示される。)。本実験は、1 セッションで 19 枚の画像評価を行い、それを 4 セッション行っている。なお、本実験のプロトコルは、Psychopy2(ver1.90.2) を用いて作成した。評価された指標や fMRI の同期タイミング、反応時間 (RT) は csv の形式で PC に保存されるようになっている。

【使用する画像について】

使用する画像は、Nencki Affective Picture System (NAPS) として公開されている画像セットを使用する [11]。NAPS は非営利目的で自由に利用することが可能になっている (<http://naps.nencki.gov.pl/>)。これは、1356 枚の画像とそれぞれに対する情動評価 (情動価・覚醒)、輝度、コントラスト、JPEG サイズ、エントロピーについてラベルがついており、さらに動物、風景、顔、人々、オブジェクトの 5 つの内容カテゴリに分けられている (エントロピーは、各ピクセル強度値 x のヒストグラムから

計算された画像のエントロピーであり, 次式のように表現される.

$$H = -\sum p(x) \log p(x) \text{ (ただし, } p \text{ は強度 } x \text{ の周波数を表す)}$$

エントロピーが高いほど, よりランダムな (情報量の大きい) 画像になる).

さらに, その中の 510 枚に関しては情動評価 (基本六情動:幸福・悲しみ・恐怖・驚き・怒り・嫌悪 + 覚醒・情動価) を行った評価値が含まれている. これらの画像セットは the basic-emotion normative ratings for the Nencki Affective Picture System (NAPS BE) と呼ばれている [12]. 本研究では, この 510 枚の画像の中から合計 152 枚の画像を使用し, ストレス条件とコントロール条件でそれぞれ 76 枚の画像を実験で使用する. ただし, NAPS には不快な画像 (恐怖や嫌悪の評価が高い画像) が一部含まれているため, 実験の説明書には, NAPS の画像セットの説明を記載し, 実験を行う前にも必ず被験者にその旨を伝える.

本実験で使用するデータは, すべて NAPS BE の先行研究の知見に基づき, 画像の中で単一情動成分でクラスタリングできた画像のみを使用している. また, Valence の値を基準として, 先行研究に倣い 1-3 点を N:Negative, 4-6 点を M:Medium, 7-9 点を P:Positive として画像を定義して分類した. さらに, Serial Position Effect (同じ種類や valence の画像を複数回呈示すると, 画像を学習してしまう効果) を防ぐために, 連続提示は同じ valence カテゴリは 2 回, 種類カテゴリは 3 回までとする. 表 2.1 に実験に使用した画像の枚数を種類・valence カテゴリ別に示す.

表 2.1 使用した NAPS BE の種類カテゴリと valence カテゴリの枚数

	ストレス条件			コントロール条件		
Category	N	M	P	N	M	P
Animals	4	5	6	3	5	7
Faces	5	5	5	5	5	5
Landscapes	0	3	13	0	3	13
Objects	5	5	5	5	5	5
People	5	4	6	6	4	5
Total	19	22	35	19	22	35

2.3.3 事後インタビュー (デブリーディング)

本実験では, 被験者の方に「ストレス」を与えることを認知させないために, 被験者の同意を得るための説明書には, ストレスを与えるではなく, 「認知的負荷を与える」という記述をしている. そして, 実験終了後に被験者に詳細を伝える. また, 本実験はビデオカメラも監視目的であり, 解析には使用していないため, そちらについてもデブリーディングの方でその旨を説明している.

第 3 章 解析手法

3.1 行動指標の解析手法

行動指標に関しては, まず, 行動指標に関して, セッション間 ($1^{st} \sim 4^{th}$ Session) とストレス有無の 2 水準で 2-way ANOVA を行った. また, 2-way ANOVA を行って水準間の交互作用を確認し, その後 Tukey-Kramer による多重比較補正を行い, 最初と最後のセッション間で有意差が生じているかを検証した.

以下の手順で統計解析を行った. なお, 行動指標及び生理指標の統計解析プログラムとしては, python の statsmodels ライブラリを使用して行っている.

3.2 生理指標 (唾液) の解析方法

唾液に関しては, TSST 開始-10min に採取した値をベースとして「ストレス負荷前」と定義し, +5min(スピーチ準備時), +10min(スピーチ終了後) のうちどちらか高い値を「ストレス負荷後」と定義し, 両者との変化率 (%) を計算した. そして, このときのパーセント変化の値を基にストレス有無の水準で 1way ANOVA を行った. なお, 唾液アミラーゼ濃度の単位は (kIU/L) であり, IU は国際単位で生体に対する効力を表す単位であり, 1L あたり何 kIU のアミラーゼが入っているかを表現する単位となっている.

3.3 fMRI で取得した脳画像の解析方法

fMRI によって取得された脳画像に関しては, SPM12 を用いて一般線形モデル (GLM) の解析を行った. 大まかには, 以下のような手順に基づいて処理を行っている.

1. 前処理...

本実験では, 以下の手順で行う. 今回はマルチバンド EPI の interleaved で

撮像しているため、ボリウム内でのスライス間の撮像タイミングを補正するための処理であるスライスタイミング補正に関しては省略した。

1.1 リアライン (Realign)

- ・体動による頭の位置ずれを補正する。
- ・最初に各ボリウムの移動・回転量を推定し、参照している画像（大抵はセッションの最初か中間の機能画像など）との頭の位置と比較を行い、どのくらい動いたかを推定し、推定した移動量を用いて補正後の画像を書き出している。

1.2 コレジスタ (Coregister)

- ・構造画像と機能画像の位置を大まかに補正する。
- ・基本は個人ごとに脳の形状が異なるため、個人の脳をテンプレート画像に合わせて標準化する。この際に、まず構造画像を用いて標準化を行い、ここから算出されたパラメータを用いて機能画像の標準化を行う。このとき、構造画像と機能画像は撮像方法が異なるため、輝度などが異なっている。これらの問題を解決するために、前もって機能画像と構造画像の位置を大まかに合わせる処理がコレジスタである。本研究では、構造画像を回転、平行移動させることによって機能画像の位置が合うようにしている。使用する機能画像に関しては、リアラインの際に書き出された機能画像を平均した画像をリファレンスとして使用する。

1.3 標準化 (Normalization)

- ・個人脳を標準脳に変換する。
- ・まずは、個人の脳から標準脳に変換するためのパラメータ (Deformation field) を推定し、その変換パラメータを用いてコレジスタされた構造画像に当てはめる。そして、構造画像を標準化するのに用いたパラメータを利用して機能画像も標準化する。

※ SPM12 の標準化では、SPM8 とは異なり、Normalization の中に segmentation の処理がデフォルトで入っている。これらの具体的な処理方法に関してはここでは省略するため、SPM のサイトで確認してほしい。

1.4 平滑化 (Smoothing)

- ・機能画像にガウシアンフィルタをかけることによって平滑化を行う.
- ・スムージングには, 主に統計検定の多重比較補正の条件を満たし, ノイズを減少させることによって S/N 比率を向上させる目的がある. また, 標準化では補正しきれないような個人間での脳構造の違いを緩和させる役割があることも知られている.

2. 1st-level1. 解析 (個人解析)

まず, 被験者ごとに計画行列を作成し, どの程度モデルが脳活動の信号変化を説明できているかを推定する (具体的には, 一般線形モデル $Y = X\beta + \varepsilon$ の推定値 β を算出する). なお, 本実験はブロックデザインであるため, スキャンのタイミングごとに回帰子の開始時間を設定している.

回帰子: Valence の Negative, Medium, Positive の 3 種類 (これらの定義に関しては 2.3.2 を参照) が 4 セッション分ある.

仮設モデルとしては, 2 つのモデルを検証する. 1 つは, Valence が Negative の画像を評価している時の脳活動が, Valence が Positive の画像を評価している時の脳活動よりも統計的に有意に賦活していた領域を結果として表示する. 2 つ目のモデルとしては, Valence が Negative かつ Positive の画像を評価している時の脳活動が, Valence が Medium の画像を評価している時の脳活動よりも有意に賦活している領域を結果として表示する.

したがって, 検証するモデルは以下のようにまとめることができる.

- Negative vs Positive
- (Negative & Positive) vs Medium

3. 2nd-level 解析 (集団解析)

最後に集団解析を行い, 被験者集団で共通した脳活動を示す領域を出力する. 本実験では, ストレス条件のみに関して, 各コントラストに対して 1 標本の T 検定を行ったときの脳活動を比較した.

第 4 章 結果

4.1 行動指標に関する結果

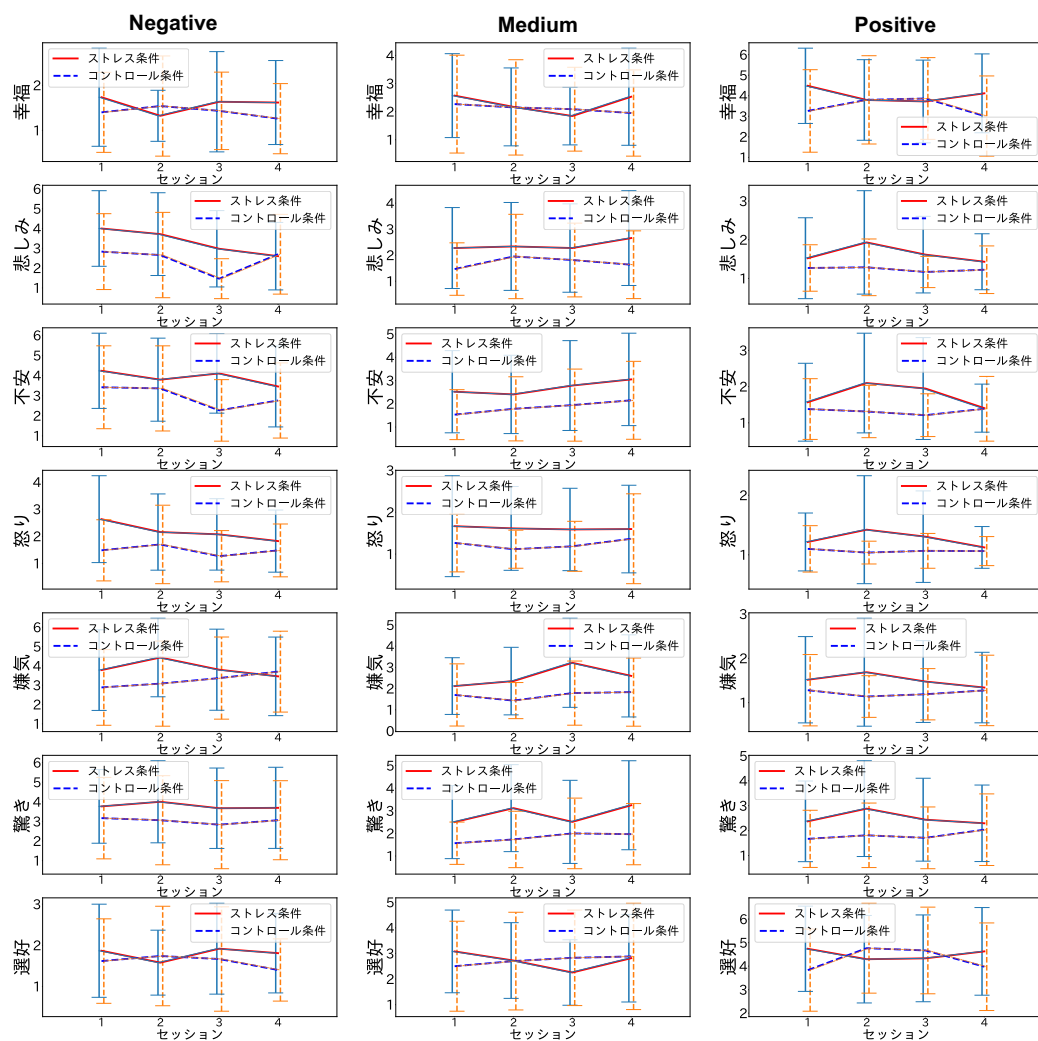


図 4.1 fMRI 中の画像に対する主観的評価値の結果

本実験の主観的評価値の結果としては、図 4.1 のような結果が得られた。まず、Valence が Negative であった画像 (不快な画像) を評価している場合では、Sadness, Fear, Anger, Surprise, Disgust の 5 つの指標がストレス有無での主効果が

有意だった (*Sadness*, $F(1, 509) = 20.99$, $p < .001$; *Fear*, $F(1, 509) = 22.01$, $p < .001$; *Anger*, $F(1, 509) = 30.71$, $p < .001$; *Disgust*, $F(1, 509) = 13.44$, $p < .001$; *Surprise*, $F(1, 509) = 15.36$, $p < .001$). また、その中でも *Sadness*, *Fear*, *Anger* の主観的評価値は、セッション間での主効果も有意であった (*Sadness*, $F(1, 509) = 19.23$, $p < .001$; *Fear*, $F(1, 509) = 8.05$, $p = 0.005$; *Anger*, $F(1, 509) = 8.56$, $p = 0.004$). ただし、*Sadness* および *Disgust*, *Anger* に関しては、ストレス有無とセッション間の水準で交互作用が確認されたため、二つの水準の効果は単純に解釈することが困難である (*Sadness*, $F(1, 509) = 5.68$, $p = 0.017$; *Disgust*, $F(1, 509) = 7.25$, $p = 0.007$; *Anger*, $F(1, 509) = 4.04$, $p = 0.045$). よって、Tukey-Kramer 法による多重比較補正を行なったところ、ストレス条件における *Sadness* と *Anger* に関して、最初のセッションと最後のセッションで有意であることが判明し、最初のセッションの方が評価値の値が高かった。つまり、*Sadness* と *Anger* については時間によって値が減少していたと言える。また、Valence が Medium であった画像に関しては *Sadness*, *Fear*, *Anger*, *Disgust*, *Surprise* の主観的評価値がストレス有無の条件で主効果が有意であった (*Sadness*, $F(1, 590) = 22.71$, $p < .001$; *Fear*, $F(1, 590) = 27.69$, $p < .001$; *Anger*, $F(1, 590) = 23.22$, $p < .001$; *Disgust*, $F(1, 590) = 32.87$, $p < .001$; *Surprise*, $F(1, 590) = 52.85$, $p < .001$). また、その中でも *Fear*, *Disgust*, *Surprise* の主観的評価値に関しては、セッション間での主効果も有意であった (*Fear*, $F(1, 590) = 9.80$, $p = 0.002$; *Disgust*, $F(1, 590) = 8.13$, $p = 0.005$; *Surprise*, $F(1, 590) = 7.33$, $p = 0.007$). そして、Valence が Positive であった画像を評価している時の主観的評価値の結果としては、*Sadness*, *Fear*, *Anger*, *Disgust*, *Surprise*, *Happiness* の 6 つの主観的評価値において、ストレス有無での主効果が有意であった (*Sadness*, $F(1, 941) = 36.25$, $p < .001$; *Fear*, $F(1, 941) = 33.79$, $p < .001$; *Anger*, $F(1, 941) = 25.62$, $p < .001$; *Disgust*, $F(1, 941) = 20.28$, $p < .001$; *Surprise*, $F(1, 941) = 40.96$, $p < .001$; *Happiness*, $F(1, 941) = 16.83$, $p < .001$). 以上のことをまとめると、主に *Surprise* と負の情動 (*Sadness*, *Fear*, *Anger*, *Disgust*) に関わる主観的評価値に関しては、画像の Valence のカテゴリに依らずストレス有無ではストレス条件の方が評価値が高くなることが分かった。つまり、ストレスは主に負の情動に対して影響を与

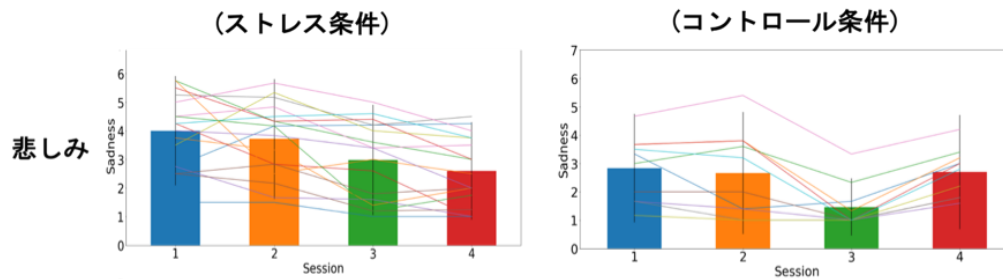


図 4.2 Valence が Negative の画像を評価した時にセッションが経過する度に評価指標が減少した指標の変化 (左:ストレス条件, 右:コントロール条件)

えていることが分かった. また, Valence が Negative である画像から得られた顕著な結果として, Sadness および Anger に関して, ストレス条件ではセッション間での評価指標の減少傾向が観測された.

さらに興味深い結果として, 人数が少ないものの, ストレス条件の中でも唾液アミラーゼ濃度が増加した (ストレス負荷を確認できた) 被験者 (12 名) とアミラーゼ濃度が増加しなかった (ストレス負荷を確認できなかった) 被験者 (5 名) に分けると, 負の情動の中でも Fear, Disgust でアミラーゼが増加した群と増加しなかった群で有意差が得られた.

4.2 アミラーゼ濃度に関する結果

唾液アミラーゼ濃度 (単位は, kIU/L) のストレス負荷前とストレス負荷後との

表 4.1 TSST を行った前後での唾液アミラーゼ濃度の結果 ($mean \pm std$)

ストレス有無	ストレス負荷前	ストレス負荷後	パーセント変化
ストレス条件	$13.18 \pm 9.93(kIU/L)$	$20.00 \pm 12.84(kIU/L)$	$168.78 \pm 300.47(\%)$
コントロール条件	$12.10 \pm 5.49(kIU/L)$	$13.80 \pm 7.04(kIU/L)$	$54.22 \pm 120.71(\%)$

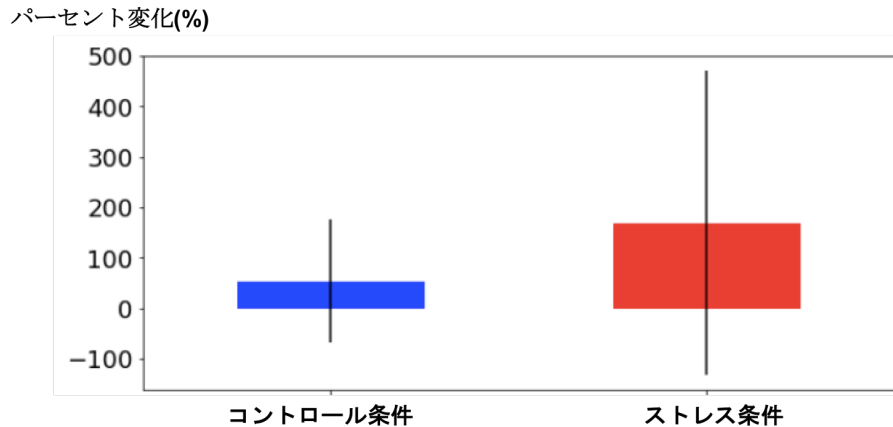


図 4.3 唾液アミラーゼのパーセント変化 (%)

パーセント変化を計算した結果, 図 4.3 と表 4.1 の結果が得られた. 本実験での統計的な解析結果では, 分散がまだ大きいため, ストレス有無の条件間では有意差は得られなかった ($p = 0.26$). しかしながら, ストレス条件でも TSST によって唾液アミラーゼ濃度が上昇した被験者 (12 名) とコントロール条件 (10 名) で解析を行ったところ, $p = 0.07$ であったため, 有意傾向は確認できた.

4.3 fMRI 脳画像の結果

まず, ストレス条件に関する結果で, Negative vs Positive の結果を示す. このモデルでは, Peak level による多重比較補正を行った結果を表示している (FWE で閾値は $P < 0.05$). 結果として, 図 4.4 と表 4.2 のように下前頭回や前頭前野背外側部, 島回質, 視覚連合野や前運動野・補足運動野などが観測された.

また, 次に (Negative & Positive) vs Medium のモデルで検証した時に有意だった脳活動の結果を示す. このモデルでは, Cluster-level で $P_{FWEcorr} < 0.05$ であった領域として left-dACC(左背側後帯状皮質) で両者には有意に差があった. 図 4.5 および表 4.3 に具体的な結果を示す (なお, Cluster-level の条件として, 閾値として, 100 ボクセル以上のクラスターで有意になるように設定している. また, height threshold 値は, デフォルトである 0.001 を使用している).

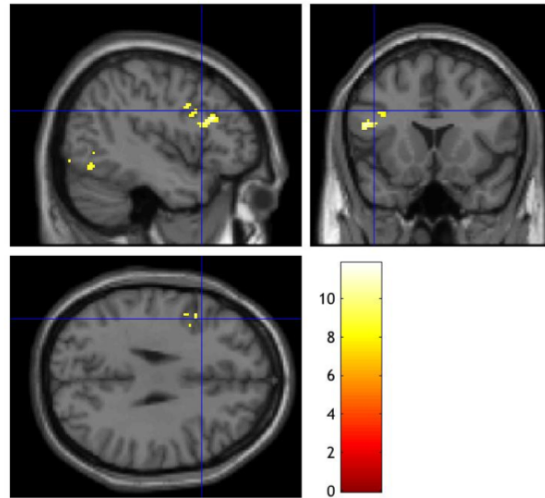


図 4.4 Negative vs Positive (ストレス条件) の結果

表 4.2 Negative vs Positive の脳活動の結果 (Stress 条件)

クラスサイズ (mm^3)	MNI 座標 X Y Z	Z 値	半球	解剖学的領域
792	-44 24 24	5.95	L	下前頭回 弁蓋部
	-50 28 20	5.89	L	前頭前野背外側部
	-54 22 24	5.40	L	下前頭回 弁蓋部
256	-40 -66 -10	5.61	L	視覚連合野 (V3)
	-42 -64 -2	5.15	L	視覚連合野 (V3)
96	-32 22 -4	5.52	L	島皮質
88	-46 6 32	5.45	L	前運動野・補足運動野
248	-46 12 30	5.40	L	下前頭回 弁蓋部
	-38 18 28	5.26	L	下前頭回 弁蓋部
	-36 8 28	5.13	L	前頭眼野

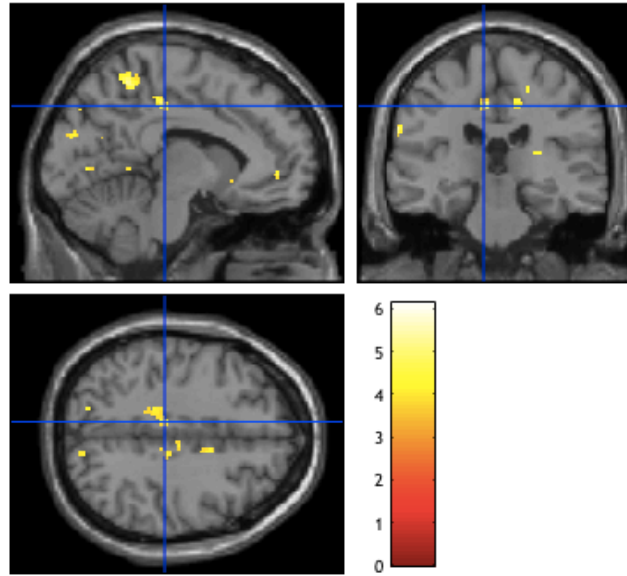


図 4.5 (Negative & Positive) vs Medium (ストレス条件) の結果

表 4.3 (Negative & Positive) vs Medium の脳活動の結果 (Stress 条件)

クラスタサイズ (mm^3)	$P_{FWECorr}$	半球	解剖学的領域
1008	0.049	L	左背側後帯状皮質

第 5 章 考察

本研究の結果として、主に負の情動に関する行動指標がストレス条件とコントロール条件で異なる結果が得られた。これは最初に記述した、ストレス下では情動ごとの行動指標、特に負の情動の評価値が通常時と比較して異なるという一つの仮説を支持する結果であると考えられる。この結果は、Raio らの結果を支持するしていると考えられる [2]。なぜなら、彼らの実験では、ストレスを与えた場合においては Fear の抑制が阻害されていることが指摘されているためである。これは、言い換えれば負の情動指標を通常よりも抑制できずに値が上がっていると考えることができ、この点から本研究の結果と Raio らの研究結果は概ね一貫性があると考えられる。

また、ストレス条件において負の情動の Sadness および Anger がセッションが経過していく度に値が減少していくことに関しては、Goldin らの結果と合致しているのではないかと考えられた [13]。この研究では、Negative な画像をただ見た場合とその画像を再評価するとき、あるいは抑制するように促した場合では、負に関連した指標が抑えられている結果が報告されており、これは時間が経ってストレスによる影響がなくなってきたことにより、負の情動の評価値が減少している本研究の結果と関連した事例であると考えられる。また、彼らの実験では、Negative な画像をただ見ている時と抑制するように促された場合とでは、本実験で検出された下前頭回や島皮質がセッションが経過する度に抑制している条件の方が信号変化率が増大していることが報告されている。これは、我々の本研究の結果とも関連性があると考えており、今後はサンプルが集まり次第 Goldin らと同様のアプローチを検討していきたいと考えている。また、Fiddick や Werff らによれば、島皮質などといった領域は、潜在的な恐怖の処理に関連していることが指摘されている [14, 15]。本研究の画像評価は、画像から励起される潜在的な感情を被験者に評価してもらっていることから、島皮質が Negative vs Positive で検出されたことは、彼らのレビューを支持する結果であると考えられた。

そして、本実験では TSST によって唾液のアミラーゼ濃度が上がった被験者と下がった被験者に分けて解析を行ったところ、ストレス条件は両者では Sadness お

よび Anger は、セッションが経過していく度に値が減少していたが、セッション間の有意差は無いものの、Fear と Disgust で条件間での有意差が得られるという興味深い結果が得られた。この結果に関しては、まだサンプル数が少ないため断定はできないが、Sadness と Anger に関してはストレスの影響と時間経過によるストレスの抑制傾向がみられ、Fear、Disgust に関してはストレスの影響と TSST に対するある種のストレス耐性に関する効果が表れているのではないかと考えられた。つまり、Sadness は負の情動の中でも一過性のある情動成分であり、時間変化によってストレスの影響が緩和するが、Fear や Disgust は負の情動成分の中でも習慣的な情動成分であり、TSST などのストレステストに対するある種のストレス耐性のようなものを唾液アミラーゼ濃度が反映しているのではないかと考えられた。

さらに、本研究のストレス条件下での 1 標本 T 検定において、統計的に有意に検出された前頭前野背外側部に関しては、Etkin らによれば意識的な情動制御をしているとの指摘があり、負の情動を調節する機能が存在していると言われている [6]。しかしながら、前頭前野背外側部はストレス下では再評価の際に負の情動を適切に制御ができなくなることが報告されており、それにも関わらず本実験ではストレス下における Negative vs Positive の仮説で前頭前野背外側部の活動が確認されている。この知見と本結果を踏まえた上で、私は本実験のパラダイムは再評価に近いことを行っており、ストレス下ではその影響が顕著に現れているからではないかと推測した。なぜなら、本研究は評価を行う前に一度画像を提示しており、この時点である程度評価が主観的に決定されているのであれば、画像提示後に評価を行なっている一連のプロセスは「再評価」として解釈できると考えたためである。実際にメタ解析における先行研究では、負の情動を減少させるときに使われる再評価の時に、前頭前野背外側部を含めた前運動野・補足運動野、島皮質など、本研究で賦活が確認された領域と類似した脳領域の活動が確認されている [16, 17]。以上のことから、今回のモデルにおける脳活動の結果は、再評価のプロセスを表現した結果であり、そのプロセスはストレスによって負の情動を適切に制御ができなくなっていたとしても機能しようと務めており、情動ごとに機能を切り分けていることを示唆していると考えられた。なぜなら、これらの結果はサンプルの影響はあるものの、コントロール条件では検出できていないためである。したがって、ストレス条件では前頭前野背外側部の

活動を情動ごとに使い分けていることを示唆しているのではないかと考えられた。

また、近年ではストレスを与えた場合による影響を観測した実験として、主に強化学習やワーキングメモリとの関係性を見た研究が多い [18, 19]。例えば, Otto らが行った研究では、意思決定の評価システムの競合を見るために、ストレスを与えることによって PFC の実行機能に依存したシステム (モデルベース) の機能が阻害されているかどうかを検証している。結果として、ストレス反応はモデルベースによる行動を抑制するが、モデルフリーの行動は抑制しなかったことが明らかになっている [19]。さらに、この研究結果ではストレスによる影響は個人のワーキングメモリに依存していることが指摘されている。また、最近では累積予測誤差の観点からストレスを再概念化することによって、ストレスによって素早い学習を促進する可能性があることを説明しようとしている試みもある [20]。今までストレスは HPA 系 (糖質コルチコイドなど) や交感神経 (ノルアドレナリンなど) の観点から議論されることが多かった [21]。しかしながら、予測と異なるもので特徴付けられている急性ストレスが、学習機能を促進し、脳の教師信号として機能している予測誤差を誘発していることをほのめかしている知見は多数あり、今後はストレスと認知における新しい知見が生まれる可能性があるかもしれない。本研究で得られたストレス下における情動制御の仕組みが情動ごとに異なっていた知見に関しても、もしかしたら上記の研究と関連性があるのではないかと期待している。

また、心理学や精神医学の観点からは、本研究の結果はレジリエンスとの関係性があると考えられる [15, 22, 23]。レジリエンスは、悪い条件でも最終的には肯定的な適応を可能にする動的過程であり、これらの現象は扁桃体や海馬、視床下部、島皮質、前頭前野腹内側部、背側後帯状皮質が関与していることが指摘されている。確かに、本研究では島皮質および背側後帯状皮質が報告されているものの、前頭前野腹内側部との関連性はまだ出ていないため、今後サンプルが集まって様々なモデルを検討した際に、これらのような心理学的な現象とも結びつけていきたいと考えている。

第 6 章 総括

筆者は、ストレスが人間の感情制御に与える影響に関する研究に取り組んだ。結果として、Valence のカテゴリに依存せず、ストレスを与えたときと与えてない場合では、主に負の情動の評価値が統計的に有意に異なることが判明し、さらに Valence が Negative である画像を評価している時には、ストレスを与えた場合における負の情動の Sadness および Anger に関しては、時間が経過する度に評価値が徐々に減少していくことが確認できた。これは、ストレスによる影響が時間経過によって軽減され、負の情動に関連した主観的评价値が適切に制御できていることを示唆する結果であると考えられた。また、不快な画像を評価している条件が快の画像を評価している条件に比べて大きな活動をしていた脳領域として、潜在的な負の情動を処理することに関与した島皮質や意識的に複雑な感情処理をしていると言われている前頭前野背外側部が賦活していたことが確認された。これらの結果は、ストレス後に複雑な感情制御を行う脳領域が活動しており、感情ごとにその機能に関連した脳活動が異なることが示唆された。

参考文献

- [1] Russell D. Romeo. The teenage brain: The stress response and the adolescent brain. Current Directions in Psychological Science, Vol. 22, No. 2, pp. 140–145, 2013. PMID: 25541572.
- [2] Candace M. Raio, Temidayo A. Orederu, Laura Palazzolo, Ashley A. Shurick, and Elizabeth A. Phelps. Cognitive emotion regulation fails the stress test. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013.
- [3] J. M. C. van Leeuwen, M. Vink, G. Fernández, E. J. Hermans, M. Joëls, R. S. Kahn, and C. H. Vinkers. At-risk individuals display altered brain activity following stress. Neuropsychopharmacology, Vol. 43, No. 9, pp. 1954–1960, 2018.
- [4] Shaozheng Qin, Erno J. Hermans, Hein J.F. van Marle, Jing Luo, and Guillén Fernández. Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. Biological Psychiatry, Vol. 66, No. 1, pp. 25 – 32, 2009. Stress, Traumatization, and Anxiety Disorders.
- [5] Erno J. Hermans, Marloes J.A.G. Henckens, Marian Joëls, and Guillén Fernández. Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. Trends in Neurosciences, Vol. 37, No. 6, pp. 304 – 314, 2014.
- [6] Amit Etkin, Christian Büchel, and James J Gross. The neural bases of emotion regulation. Nature reviews. Neuroscience, Vol. 16, No. 11, pp. 693—700, November 2015.
- [7] C. Kirschbaum, K. M. Pirke, and D. H. Hellhammer. The ‘trier social stress test’—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. Neuropsychobiology, Vol. 28, No. 1-2, pp. 76–81, 1993.
- [8] S. Het, N. Rohleder, D. Schoofs, C. Kirschbaum, and O.T. Wolf. Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the ‘trier social stress test’. Psychoneuroendocrinology, Vol. 34, No. 7, pp. 1075 –

1086, 2009.

- [9] Liubov Petrakova, Bettina K. Doering, Sabine Vits, Harald Engler, Winfried Rief, Manfred Schedlowski, and Jan-Sebastian Grigoleit. Psychosocial stress increases salivary alpha-amylase activity independently from plasma noradrenaline levels. PLOS ONE, Vol. 10, No. 8, pp. 1–9, 08 2015.
- [10] L.C. Houtepen, R.R. Schür, J.P. Wijnen, V.O. Boer, M.P.M. Boks, R.S. Kahn, M. Joëls, D.W. Klomp, and C.H. Vinkers. Acute stress effects on gaba and glutamate levels in the prefrontal cortex: A 7t 1h magnetic resonance spectroscopy study. NeuroImage: Clinical, Vol. 14, pp. 195 – 200, 2017.
- [11] Artur Marchewka, Łukasz Zurawski, Katarzyna Jednoróg, and Anna Grabowska. The nencki affective picture system (naps): introduction to a novel, standardized, wide-range, high-quality, realistic picture database. Behavior research methods, Vol. 46, No. 2, pp. 596–610, 2014.
- [12] Monika Riegel, Łukasz Żurawski, Małgorzata Wierzba, Abnoss Moslehi, Łukasz Klocek, Marko Horvat, Anna Grabowska, Jarosław Michałowski, Katarzyna Jednoróg, and Artur Marchewka. Characterization of the nencki affective picture system by discrete emotional categories (naps be). Behavior research methods, Vol. 48, No. 2, pp. 600—612, June 2016.
- [13] Philippe R. Goldin, Kateri McRae, Wiveka Ramel, and James J. Gross. The neural bases of emotion regulation: Reappraisal and suppression of negative emotion. Biological Psychiatry, Vol. 63, No. 6, pp. 577 – 586, 2008. Stress, Anxiety, and Post-Traumatic Stress Disorder.
- [14] Laurence Fiddick. There is more than the amygdala: Potential threat assessment in the cingulate cortex. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Vol. 35, No. 4, pp. 1007 – 1018, 2011. Threat-Detection and Precaution: Neuro-physiological, Behavioral, Cognitive and Psychiatric Aspects.
- [15] Steven van der Werff, Susan van den Berg, Justine Pannekoek, Bernet Elzinga, and Nic Van Der Wee. Neuroimaging resilience to stress: a review. Frontiers in Behavioral Neuroscience, Vol. 7, p. 39, 2013.

- [16] Jason T. Buhle, Jennifer A. Silvers, Tor D. Wager, Richard Lopez, Chukwudi Onyemekwu, Hedy Kober, Jochen Weber, and Kevin N. Ochsner. Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. Cerebral Cortex, Vol. 24, No. 11, pp. 2981–2990, 2014.
- [17] N. Kohn, S.B. Eickhoff, M. Scheller, A.R. Laird, P.T. Fox, and U. Habel. Neural network of cognitive emotion regulation — an ale meta-analysis and macm analysis. NeuroImage, Vol. 87, pp. 345 – 355, 2014.
- [18] Antje Petzold, Franziska Plessow, Thomas Goschke, and Clemens Kirschbaum. Stress reduces use of negative feedback in a feedback-based learning task. Behavioral neuroscience, Vol. 124, No. 2, pp. 248—255, April 2010.
- [19] A. Ross Otto, Candace M. Raio, Alice Chiang, Elizabeth A. Phelps, and Nathaniel D. Daw. Working-memory capacity protects model-based learning from stress. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 110, No. 52, pp. 20941–20946, 2013.
- [20] Sabrina Trapp, John P. O’Doherty, and Lars Schwabe. Stressful events as teaching signals for the brain. Trends in Cognitive Sciences, Vol. 22, No. 6, pp. 475 – 478, 2018.
- [21] L. Eiland and R.D. Romeo. Stress and the developing adolescent brain. Neuroscience, Vol. 249, pp. 162 – 171, 2013. Stress and the Adolescent Brain.
- [22] Adriana Feder, Eric J Nestler, and Dennis S Charney. Psychobiology and molecular genetics of resilience. Nature reviews. Neuroscience, Vol. 10, No. 6, pp. 446—457, June 2009.
- [23] Tamara B. Franklin, Bechara J. Saab, and Isabelle M. Mansuy. Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. Neuron, Vol. 75, No. 5, pp. 747 – 761, 2012.