

CLINICAL NEUROSCIENCE

月刊 臨床神経科学

2021
Vol.39 No.6

6

Main Theme:

ストレスと神経系

中外医学社

ストレスと神経系

A. ストレス総論

- 688 ストレスの概念と分類 ● 堤 明純

B. ストレスの指標

- 694 エピゲノムからみたストレスの指標 ● 木下 誠 他
698 miRNA からみたストレスの指標 ● 朴 秀賢
701 メタボローム解析からみたストレスの指標 ● 松島敏夫 他
706 唾液からみたストレスの指標 ● 山口昌樹
710 免疫系からみたストレスの指標 ● 木下 学
714 音声からみたストレスの指標 ● 徳野慎一

C. ストレスの神経機構(動物実験を中心に)

- 718 交感神経系活性化の中樞機構 ● 岡田尚志郎 他
724 心理ストレスによる体温上昇の中樞神経回路メカニズム ● 中村和弘
727 社会的敗北ストレスによるセロトニンニューロンの変化とその役割について ● 永安一樹 他
731 幼少期ストレスが脳と行動に及ぼす影響 ● 西 真弓
734 PTSD の脳内機構 ● 坂口昌徳 他
737 ストレスのエピゲノム研究 ● 村田 唯 他
740 酸化ストレスとメンタルストレスの関係, 精神疾患の病態解明への期待 ● 古賀農人

D. ストレスと疾患(ヒトでの研究を中心に)

- 745 PTSD の脳画像解析と病態仮説 ● 千葉俊周 他
748 ストレスと脳内炎症 ● 岩田正明
754 ストレスと脳腸相関の脳内機構 ● 山田晶子 他
758 虐待とストレス ● 戸田裕之 他
762 養育ストレスの脳内機構 ● 藤澤隆史 他
766 ストレスで発症する精神疾患の遺伝学 ● 岡山達志 他

E. ストレス・レジリエンス(ストレスに対する感受性と抵抗性をめぐって)

- 770 ストレス感受性制御と神経回路 ● 相澤秀紀 他
773 海馬の変化にみるストレス・レジリエンス ● 内田周作
776 内側前頭前皮質と扁桃体の分子変化からみたストレス・レジリエンス ● 篠原亮太
780 概日リズムに関わる時計遺伝子とストレス感受性・抵抗性 ● 早田敦子 他

唾液からみたストレスの指標

山口昌樹

はじめに

ストレスのモニタリング方法には、主観的、物理的、および生物学的（化学的）な方法がある¹⁾。生物学的な方法は、体内に存在する生化学物質（バイオマーカー）のネットワークを利用し、ヒトのストレスシステムに密接に関連するバイオマーカーの種類、量、および変化から、心身の状態を可視化するものである。もし、唾液など非侵襲的に採取できる生体サンプルから随時にモニタリングできれば、この技術がもたらすインパクトは極めて大きい²⁾。

近赤外分光法（near-infrared spectroscopy；NIRS）などによる脳血流の測定³⁾は、血流から脳の神経活動の変化を間接的に観察するものである。脳神経活動という中枢からの視点、つまりストレス反応を生じさせる原因からのストレスの解明であるとすれば、血液や唾液といった生体サンプルに含まれるバイオマーカーによる測定は、分子生物学や生体機構という末梢からの視点、つまりストレスにより生じる結果からのストレスの解明に相当するであろう。

筆者は、唾液から非侵襲的に分析できるバイオマーカー群の経時的な濃度変化をもとに、生体を交感神経系、内分泌系、免疫系の3側面から可視化することを目的として生体センサを開発している。ここでは、唾液から分析できるバイオマーカーに焦点を当て、ストレスモニタリングの方法と可能性を概観する。

唾液を用いる意義

1. バイオマーカーの利点

図1は、生体計測で測定対象となっている指標を中心として、計測対象である状態や疾患までの流れをまとめたものである⁴⁾。物理的な方法では、眼球運動、血流、酸素飽和度、心拍数、運動量などが用いられてきた。これらはいずれも変位、体積、濃度、時間、速度などといった物理量

を定量化するセンサが用いられ、多くは医療現場でも診断などに活用されている。一方で、血液、唾液、尿、便など、人体から採取した検体に含まれるバイオマーカーを化学的に分析した結果も利用されている。

生体は、交感神経系と内分泌系でコントロールされており、さらに生体防御システムとして免疫系があり、この3つのシステムが生理状態を一定に保つ働きを担っている。つまり、これら3つのシステムをモニタリングできれば、生体の状況を正確に把握できるわけである。ただし、物理的な方法では、その多くが自律神経系の活動のみを観察しており、ヒトのストレスシステムを構成するもう一つの要素である内分泌系の活動は観察していない。それに対して、生物学的な方法では、1滴のサンプルから交感神経系、内分泌系、免疫系の3つの指標を同時分析できるという点で優位性がある。もし、生体システムに密接に関連するバイオマーカーを、唾液から非侵襲的、定量的に計測できれば、精神的・肉体的苦痛を与えることがない優れた指標になりうる。

2. 唾液バイオマーカーの特徴

唾液を分析して心身の状態や疾患の検査に活用しようという試みは、以前から多くの研究者の興味の対象であった。唾液は血液と違って採取するときに皮膚を傷つける必要がないのでウイルス感染の危険性がなく、精神的苦痛も低く、尿とは違い随時に採取できるという長所がある。しかし、正確さを求める医療分野において、血液に代わる検査法として実用化された例はそれほど多くなかった。奇しくも新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的蔓延によって、医療従事者でなくとも安全に採取できることから唾液による polymerase chain reaction（PCR）検査や抗原検査の普及が一気に進んだ。

生体のストレスシステムである交感神経系や内分泌系に

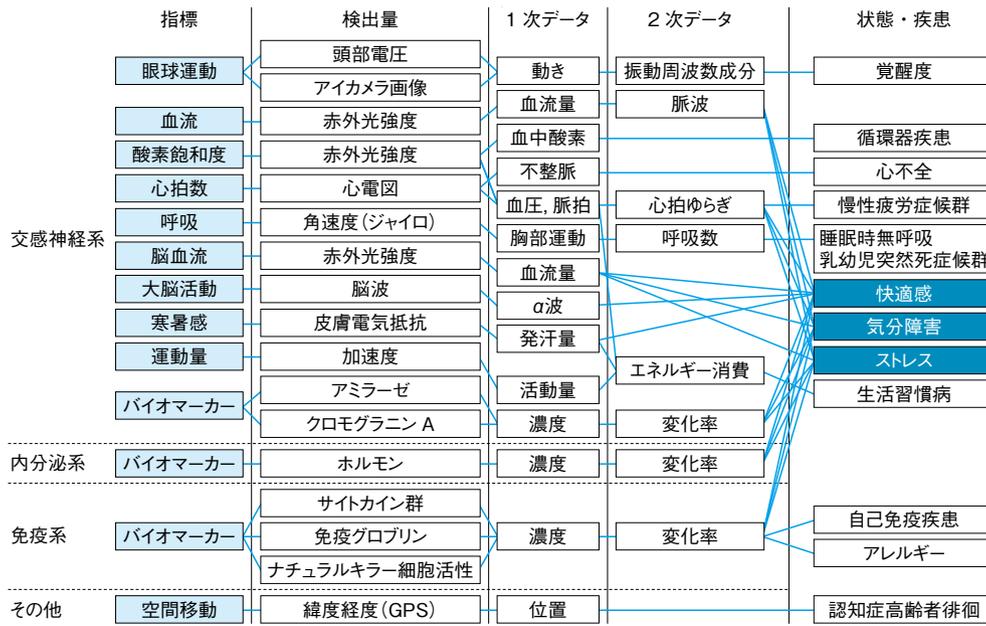


図1 生体計測の指標とモニタリングできる状態・疾患
GPS : global positioning system.

直接的、もしくは間接的に関与する生化学物質は、多数存在する。脳の働きを上流である脳内で直接的に観察することはまだ難しいが、下流に相当する末梢の唾液サンプル中のバイオマーカーであれば検査できる。図2には、ストレス指標として用いられつつある唾液バイオマーカーをまとめた。唾液アミラーゼなど、交感神経活動を反映するストレスマーカーの登場によって、唾液バイオマーカーによるストレス検査は、交感神経系、内分泌系、免疫系の3つの指標が揃ったことになる。

唾液によるストレスモニタリング

1. 急性のストレスセンサ

唾液に含まれるアミラーゼから迅速に交感神経活動の興奮/沈静を測定するために製品化されたドライケミストリー式の酵素センサ（唾液アミラーゼモニタ）が実用化されている⁵⁾。この唾液アミラーゼモニタは、本体（130×87×40 mm³、190 g）と使い捨て式のテストストリップで構成されている。唾液アミラーゼモニタは、ニプロ(株)より2005年に販売が開始され、2007年には厚生労働省の医療認可を取得し、現在は一般医療機器（乾式臨床化学分析装置、27B1X00045000110）として販売されている。

2. 慢性のストレスセンサ

コルチゾールは代表的な内分泌系の指標であり、唾液中

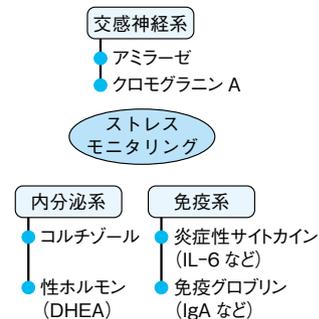


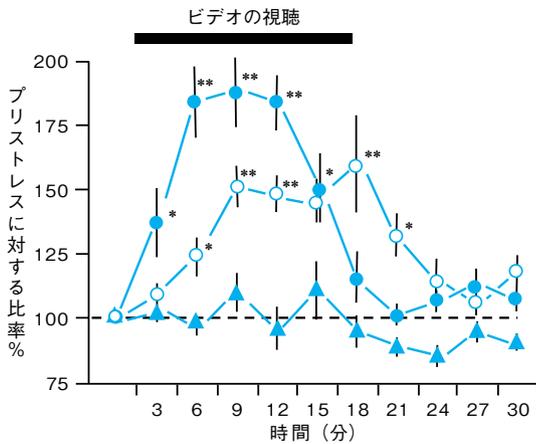
図2 唾液から分析できるストレスの指標

(DHEA : dehydroepiandrosterone, IL-6 : interleukin-6, IgA : immunoglobulin A)

の濃度が0.1~10 ng/mLと比較的高く、また脂溶性であることから唾液腺細胞を通過しやすいので、免疫測定法のような高感度な分析法を用いれば唾液分析できる。

唾液分析に必要なとされる分析精度を有するコルチゾールセンサは、すでに提案されている⁶⁾。これは、微細流路で遠心流体弁を形成したディスク形状の使い捨て式分析チップと、光学式読み取り装置で構成されており、分析時間は15分ほどである。その分析原理は、サンプルである唾液検体を分析チップに滴下し所定回転数で何度か回転させると、遠心力で流体弁が開閉されて複数の槽を順次送られて

A. 不快なビデオ視聴



B. 快適なビデオ視聴

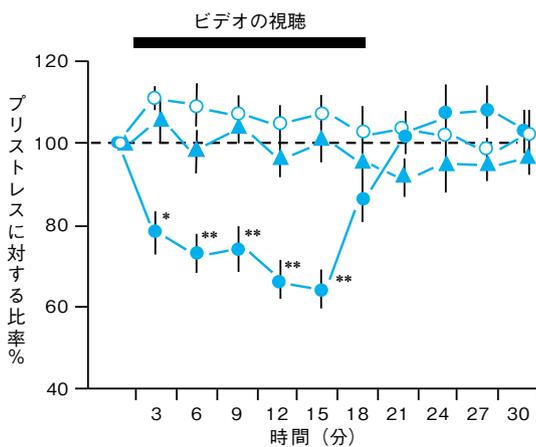


図3 2つの異なるビデオを視聴したときのストレスマーカーの時間的变化

(●:アミラーゼ, ○:コルチゾール, ▲:唾液流量, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, $n = 64$ 名, いずれもプリストレスを基準とした比率で示す。(Takaiら⁹⁾より)

いき, 最終的にはサンプル濃度に比例した発光強度が観察される仕組みである。

3. 免疫系のモニタリング

以前は免疫グロブリンが分析されていたが, 濃度変化が小さく変化を比較しづらいことから, あまり分析されなくなってきた。デジタル ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)⁷⁾などと呼ばれる高感度で多項目同時分析を可能とする分析装置の実用化により代わって登場したのが, サイトカインである。サイトカインは, 標的細胞にシグナルを伝達し, 細胞の増殖, 分化, 細胞死, 機能発現, 創傷治癒など多様な細胞応答を引き起こす生命維持の根幹に関わる物質群である。サイトカインには免疫, 炎症に関係したものが多く, 炎症症状を引き起こす原因因子として

関与するものを炎症性サイトカイン, 炎症症状を抑制する働きをもつものを抗炎症性サイトカインと呼ぶこともある。炎症性サイトカインとしてコンセンサスが取れているのは IL-6, TNF- α , IL-1 β で, これらに IL-12, IL-18, IFN- γ , IL-17A を加える研究者もいる⁸⁾。IL-8 はケモカインであるが, 炎症性サイトカインに含められることが多い。抗炎症性サイトカインとしては, IL-10 と TGF- β があげられる。

ストレスモニタリング

環境から受ける精神的ストレスを, 複数の唾液バイオマーカーで同時検査した事例を紹介する。被検者に, 不快なストレスラーとして角膜移植手術のビデオを, 快適なストレスラーとしてせせらぎの音が入った景色を視聴させることで, 急性の心理的ストレスを評価した結果が図3である⁹⁾。唾液コルチゾール(○)は不快なビデオ視聴が始まるとしばらくすると上昇し始め, ビデオが終わって数分すると元の値まで下がった。このとき, 唾液アミラーゼ(●)の値は急激に上昇し, その変化率もコルチゾールと比べても格段に大きいことが示されている。しかも, 快適なビデオ視聴では, 唾液アミラーゼ濃度が初期値より低下し, 快・不快の判別が示されている。

東日本大震災から約1年後に, 岩手県内の被災地に立地する中学校の協力を得て, 中学生70名(平均年齢14.26歳, 男性35名:女性27名)を被検者として, 唾液コルチゾール濃度の検査が実施されている¹⁰⁾。連続した3日間, 朝晩の唾液コルチゾール濃度が経時的に測定された。一般健康調査票(General Health Questionnaire, GHQ-28)を用い, 1以上のスコアを回答した被検者を高値群, それ以外を低値群として被検者を2群に分けた結果, 唾液コルチゾール濃度の個人差は大きい, その朝夕の平均値の比(朝/夕比)を用いれば, GHQのうつ傾向という非常にわずかな変化を判定できる可能性が示された。しかし, 1日だけの測定精度はそれほど高くなく, 数日間繰り返し測定した結果を用いることに意義があると述べられている。問診票は, 同じ質問を繰り返すことによって, 検出感度が低下するため定量性に問題がある。長期的なモニタリングには, 唾液ストレスマーカーなどによる簡易検査が有効であろう。

おわりに

物理計測は, 小型電極などで非侵襲的に生体情報を連続モニタリングする手法として優れているが, 主として交感

神経活動しか計測できないという弱点がある。唾液バイオマーカーで、交感神経系だけでなく、内分泌系と免疫系の状態も非侵襲的に同時計測すれば、より正確なストレスをモニタリングすることができる。この技術をうまく使いこなせば、自他ともにいち早くストレスや身体的負担を認知して、限界や危険性を知ることができ、異常の予防だけでなく、発達支援・回復支援を目指すことに繋がるであろう。

文献

1. 山口昌樹. 唾液マーカーを用いたストレス可視化技術. 繊維製品消費科学. 2012 ; 53 : 624-8.
2. Liu J, Geng Z, Fan Z, et al. Point-of-care testing based on smartphone : The current state-of-the-art (2017-2018). Biosens Bioelectron. 2019 ; 132 : 17-37.
3. 滝沢 龍, 笠井清登, 福田正人. 気分障害の脳画像研究と先進医療NIRSの紹介—光トポグラフィー検査「うつ症状の鑑別診断補助」. 精神医. 2011 ; 53 : 383-92.
4. 山口昌樹. スポーツにおける生体計測とその評価. 月刊ファインケミカル. 2019 ; 48 : 58-64.
5. Yamaguchi M, Kanemori T, Kanemaru M, et al. Performance evaluation of salivary amylase activity monitor, Biosens Bioelectron. 2004 ; 20 : 491-7.
6. Yamaguchi M, Katagata H, Tezuka Y, et al. Automated-immunosensor with centrifugal fluid valves for salivary cortisol measurement. Sens Biosensing Res, 2014 ; 1 : 15-20.
7. 千葉陵太郎, 吉田栄作, 吉村 徹. デジタルELISA. 現代化学. 2016 ; 542 : 44-7.
8. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans : a review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2007 ; 21 : 901-12.
9. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, et al. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. Arch Oral Biol. 2004 ; 49 : 963-8.
10. Yonekura T, Takeda K, Shetty V, et al. Relationship between salivary cortisol and depression in adolescent survivors of a major natural disaster. J Physiol Sci. 2014 ; 64 : 261-7.

動的ヘテラルキー—脳は階層固定的か？

A. 総論

ヘテラルキーとは 北城圭一
変化するネットワーク結合系—複雑な現象を
理解する切り口として 青柳富誌生
神経情報機構の病態数理モデル 津田一郎

B. 各論 神経科学

時差ボケから考察する概日時計システムの
ヘテラルキー性 郡 宏
リザバーコンピューティングと脳 末谷大道
脳のネットワークの情報構造と動作原理 寺前順之介
脳領域間のネットワーク情報流解析 北野勝則
ニューロフィードバックの原理と臨床応用 伊藤浩之
オシレーション治療 竹内雄一

C. 各論 ヘテラルキーからみた神経疾患

ミクログリア 和氣弘明 他

エクソソーム 常深泰司 他
オートファジー 長谷川隆文 他
エピジェネティック 岩田 淳 他
腸脳相関 大野欽司 他
大脳基底核 橋 吉寿
嗅覚とパーキンソン病 武田 篤 他
嗅球とパーキンソン病 仙石錬平
腸脳相関とパーキンソン病 服部信孝 他
グリアとてんかん 池田昭夫
リハビリテーション 小金丸聡子
DBS (Deep Brain Stimulation) 岩室宏一
tSMS (transcranial Static Magnetic field
Stimulation) 芝田純也 他

連載

細胞のメカニズムと神経疾患

抗がん薬による軸索輸送障害 中川貴之

神経筋診断 A to Z

Fiber density とは 國生雅弘

分子から迫る神経薬理学

PAFの生合成とPAF受容体 上園保仁

臨床医のための神経病理 再入門

硬膜外出血(血腫) 齊藤延人 他

検査からみる神経疾患

メロニダゾール脳症のMRI 佐藤典子

神経疾患の新しい治療

多発性硬化症 久富木原健二 他

ニューロサイエンスの最新情報

脳卒中感受性因子のゲノム解析 鎌谷洋一郎

素顔のニューロサイエンティスト

John Duncan 渡邊 慶

Q & A—神経科学の素朴な疑問

腹話術はどうして人形の口から聞こえるのでしょうか?

柏野牧夫

CLINICAL NEUROSCIENCE Vol.39 No.6

月刊臨床神経科学 文献略称 **Clin Neurosci**

2021年6月1日発行

編集兼発行人 青木 滋

発行所

株式会社 中外医学社
〒162-0805 東京都新宿区矢来町62番地
電話 (03) 3268-2701(代) FAX (03) 3268-2722

E-mail 編集部 cns@chugaiigaku.jp

営業部 sales@chugaiigaku.jp

振替口座 00190-1-98814 番

印刷 三報社印刷株式会社

※予約購置日前金にて最寄りの医書小売店または小社に直接お申し込み下さい。

2021年(39巻1号～12号, 39巻4号～40巻3号)

前金予約購置料 34,870円(本体31,700円+税10%), 送料当社負担

JCOPY ((社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構
電話: 03-5244-5088, FAX: 03-5244-5089,
e-mail: info@jcopy.or.jp
の許諾を得てください。

■ 広告取扱店 ■

日本医学広告社

〒102-0071

東京都千代田区富士見2-12-8

電話 03-5226-2791 e-mail info@j-m-a-a.co.jp

福田商店広告部

〒540-0024

大阪市中央区南新町2-4-3 グランドソレイユ1階

電話 06-6941-5600 e-mail seta@adfukuda.jp