

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03084

研究課題名(和文)メンタルヘルスにおける自律神経機能と自己抗体の関与-香り効果に関する前向き研究

研究課題名(英文) Roles of autonomic nervous system and autoantibody in mental health Prospective study about effects of the aroma

研究代表者

吉川 弘明(Hiroaki, Yoshikawa)

金沢大学・保健管理センター・教授

研究者番号：10272981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：学生相談室利用者(S群)と非利用者(H群)を比較した。S群は交感神経活動が高く、副交感神経活動が低かった。睡眠解析ではS群では寝返り回数が多く、覚醒時間が長かった。活動量解析ではS群で歩数合計、生活活動エクササイズ合計が少なかった。SF-12はS群は身体機能、社会生活機能、日常役割機能、心の健康において点数が低かった。STAIはS群で不安が高かった。レジリエンス尺度はS群で低かった。AQはS群が高得点であった。WAISはIQに差はなかったが、言語理解がS群で高く作動記憶はH群で高かった。GAD65抗体はH群、S群ともに陰性であった。「香り」は、S群の特性をH群に近づけることがわかった。

研究成果の概要(英文)：We compared students who received psycho-counseling at the university counseling room (Group S) and those who did not (Group H). Group S had higher sympathetic activities and lower para-sympathetic activities. Sleep analyses revealed many rolling overs and long waking time after bed in S Group. SF-12 indicated lower points in physical functioning (PF), social functioning (SF), Role-Emotional (RE) and Mental Health (MH) of Group S. STAI indicated high anxiety in Group S. Resilience score was low in Group S. The score of Autism-Spectrum Quotient (AQ) was high in Group S. Though, there was no difference in IQ of WAIS, the language comprehension was good in Group S. the evaluation of working memory was excellent in Group H. The titer of anti-GAD65 antibody was negative in both Group H and S. The use of favorable fragrance improved the unfavorable features of Group S.

研究分野：神経科学

キーワード：自律神経機能 メンタルヘルス 脈波 香り 自閉スペクトラム症 睡眠 活動量 心理検査

1. 研究開始当初の背景

近年、自閉スペクトラム症の社会性や感情の障害の背景には、自律神経機能障害があることが示された (Eilam-Stock, T. et al. Brain, 2014)。また、自閉スペクトラム症の原因として多くの要因が考えられているが、その一つに中枢神経の分子に対する自己抗体の存在が明らかになってきている (Rout, U.K. et al Eur Child Adolesc Psychiatry, 2012)。この二つの最近の知見の間に関係はないように見えるが、我々は自律神経機能障害を呈する患者の血清には神経型アセチルコリン受容体 ($\alpha 3$) に対する自己抗体が存在すること、そしてその自己抗体は細胞表面上の神経型アセチルコリン受容体 ($\alpha 3$) に結合して、細胞障害作用を示した (Kobayashi, S. et al. J Neuroimmunol, Kobayashi, S. et al. Advances in Bioscience and Biotechnology, 2013)。また、我々は心拍変動のスペクトル解析を応用した自律神経機能検査が、認知症診断 (Negami M. et al. BMJ Open, 2013) や機能性頭痛診断 (Edahiro S. et al. J Neurol Disord 2015) に有用であることを示してきた。また、我々はこれまでの研究の中で、神経疾患患者から新規自己抗体を検出する方法を発展させてきた (Yoshikawa, H. et al. J Neuroimmunol, 2006, Maruta T. et al. J Neuroimmunol, 2009)。これらの実績は、現在懸案の自閉スペクトラム症の自律神経機能異常の解明と自己免疫説の解明に大きく貢献することと考える。

一方、近年、自律神経機能に対する「香り」の効果が科学的に研究されるようになって来た (Matsumoto T. et al. Biopsychosocial Medicine, 2013)。我々も香りの心理機能に対する影響を研究しており、被験者が好ましいと感じる香りは、感情やアサーション能力をポジティブな方向に変化させることがわかった (足立、吉川、日本健康心理学会発表、2009, 2011)。

本研究は、我々がこれまで行ってきた神経疾患の病態解析・病因解析と、香り効果の評価方法を統合させて、自閉スペクトラム症を含む大学生の心身の健康度の評価とともに、ヒトの心理的背景に影響を与える「香り」の効果を前向き研究として検証する独創的なもので、その学問的意義が大きいばかりではなく、社会的意義も大きく、社会の要請にこたえるものである。

2. 研究の目的

青年期の死因第一位が自殺であるように、大学におけるメンタルヘルス対策は重要であるが、メンタル不調者の一部には自閉スペクトラム症が根底にあると考えられている。近年、自閉スペクトラム症には自律神経機能障害を伴い、それが気分障害の原因となる可能性が示唆されている。本研究では大学生のメンタルヘルスを自律神経機能、神経細胞に対する自己抗体、高次脳機能の面から評価す

るとともに、自律神経調節作用がある「香り」が与える影響を自律神経機能、高次脳機能の観点から検討する。メンタル不調の根底にある自閉スペクトラム症を自律神経機能と神経細胞に障害を与える自己抗体の面から評価し、感覚系の中でも脳機能に強く影響を与える嗅覚に対する介入を試みることで、青年期のメンタル不調の予防と治療戦略への貢献が期待される。

3. 研究の方法

本学学生で学生相談室を利用した者の中から、重篤な精神疾患や自殺企図・自殺念慮がなく、本研究に協力する意思のある学生を対象とした。対照は学生相談室を利用したことがない学生とし、特別な疾患を持たず、本研究に協力する意思のある者とした。被験者は十分な説明と同意を経て、男女別に5種類のトップノートとミドルノートが異なる香調の香水の中から、最も心地よいと感じる香り一つを選択した(A)。対照のサンプルとして、蒸留水を使用した(B)。研究方法はクロスオーバー試験とし、1週間ごとに(A)もしくは(B)のサンプルを朝1回のみ使用し、1週間ごとの指尖脈波の心拍変動スペクトラム解析、1週間の睡眠深度解析と3次元モーメント記録による運動量解析を実施した。指尖脈波解析は Lady Alys ならびに Lyspect (カオテック研究所)、睡眠計は SP20 (スリープシステム研究所)、活動量計は Active style Pro (OMRON) を使用した。心理検査として、1週間ごとに健康関連 QOL 尺度 SF-12、不安尺度の State Trait Anxiety Inventory (STAI), S-H 式レジリエンス検査を実施した。また、あらかじめ知能検査 Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)、自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient: AQ) による評価を行った。血液中の自己抗体は Rout ら (2012) の報告に従い、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 65 抗体を測定した。本研究は金沢大学医学倫理審査委員会での審査と承認を得た (審査番号 : 29 - 3)。

4. 研究成果

学生相談室を利用した学生 (S 群) は 37 名 (男性 26 名、女性 11 名)、利用したことのない学生 (H 群) は 68 名 (男性 27 名、女性 41 名) であった。

1. S 群と H 群の比較 :

(1) 心拍変動スペクトラム解析では、サンプル使用前は S 群で LF/HF が高かった ($p < 0.05$)。サンプル(B)使用後は、S 群で HF が低く LF/HF が高かった ($p < 0.05$)。サンプル(A)使用後は、S 群で LF/HF が高かった ($p < 0.05$)。

(2) 睡眠解析では、サンプル (B) 使用後、S 群では寝返り回数が H 群よりも多く ($p < 0.05$)、ベッドに入ってから覚醒時間が H 群よりも長かった ($p < 0.05$)。これらの差はサンプル (A) 使用後には、みられなかった。

(3) 活動量計解析ではサンプル (B) 使用後、

S 群では歩数合計ならびに生活活動エクササイズ合計が H 群より少ないが ($p < 0.05$)、サンプル(A) 使用後には、両者で差がなくなった。

(4)SF-12 による解析では、サンプル使用前は、身体機能、社会生活機能、日常役割機能、心の健康において S 群の得点が低かった。サンプル(B)使用時には、S 群は日常役割機能以外の項目において H 群よりも低得点となった。サンプル(A)の使用により、S 群の得点は H 群と差がなくなったものがあったが、日常役割機能(身体、精神)、社会生活機能は S 群の得点が有意に低かった。

(5)STAI による解析では特性不安と状態不安が、サンプル使用前、サンプル(A)、サンプル(B)ともに、S 群が有意に高得点であった。

(6) S-H 式レジリエンス検査は、サンプル使用前、サンプル(B)、サンプル(A)の全てで、S 群が有意に低得点であった。

(7)WAIS では、言語理解の得点が S 群で有意に高く、作動記憶は H 群で有意に高かった。ディスクレパンシーの数は S 群において有意に多かった。

(8)AQ の得点は、S 群が H 群に比べ、有意に高得点であった。

2. 心拍変動スペクトラム解析のサンプル使用前、サンプル(A)使用後、サンプル(B)使用後における対応のある比較：

H 群では LF/HF に有意差があり ($p < 0.05$)、S 群ではみられなかった。

3. 心理検査のサンプル使用前、サンプル(A)使用後、サンプル(B)使用後における対応のある比較：

(1)SF-12 による解析では、H 群は日常役割機能(精神)と心の健康に有意な変化が見られた。S 群では、それに加えて社会生活機能に有意な変化が見られた。

(2)STAI による解析では、H 群では状態不安と特性不安の両者に有意な差異が見られたが、S 群では状態不安に変化はなく、特性不安に有意な変化があった。

(3) S-H 式レジリエンス検査では、H 群では差がなかったが、S 群では有意な変化があった。

4. 血液中の抗 GAD65 抗体の測定結果：
H 群、S 群ともに陽性者はいなかった。

以上の結果から、以下のように考察することが出来る。

S 群は H 群に比べ、交感神経活動の亢進と副交感神経活動の低下があり、睡眠の質の低下を示す寝返り回数の増大とベッドに入ってから覚醒時間の延長、運動量の低下を示す歩数合計の減少と生活活動エクササイズ合計の低下がみられる集団であることがわかった。

心理テストからは、S 群は H 群に比べ、SF-12 における得点が低く、下位項目の解析でもほぼすべてが低得点であった。しかし、サンプル(A)(香水)の使用により、有意な差を示す

ものは少なくなることがわかった。STAI, AQ においては、サンプル使用前、サンプル(B)後、サンプル(A)後のいずれにおいても S 群が高得点であり、S-H 式レジリエンス検査はいずれの時点でも S 群が低得点であった。これらの結果は、S 群は健康関連 QOL が低く、不安特性が高く、立ち直る力が弱いことを示す。そして、自分が好きな香りが、健康関連 QOL を改善することが明らかになった。また、S 群の特性として、IQ に H 群との差はないが、能力のばらつきが多く、WAIS の言語理解が有意に高く、作動記憶は有意に低かった。

一方、対応のある検定により、S 群と H 群における香り効果の違いが明らかになった。S 群では、SF-12 の下位項目である日常役割機能(精神)、心の健康に加え、社会生活機能が変化すること、STAI の状態不安が変化しないことが分かった。S-H 式レジリエンス検査は H 群では変化がないものの、S 群では「香り」により、変化することが分かった。

抗 GAD65 抗体は陽性者はおらず、Rout らの結果を追試することはできなかった。S 群には、自閉スペクトラム症の診断を持つ学生もいたが、少なくとも本抗体は大学生の自閉スペクトラム症のスクリーニングには向かないことがわかった。

今回の研究で、S 群の心理学的特徴が明らかになった。また、「香り」を用いた介入が S 群の学生生活にマイナスとなる特性を改善する効果があることが分かった。今回用いた「最も心地よいと感じる香り」の日常的使用は、学生生活の質の向上と問題解決の一つの方法として、無理なく実践可能な方法であると考えられる。また、無意識下に作用する香り効果を支持するものとして、今後、さらに目的に沿ったより良い香りの選択等が出来れば、応用範囲が広がると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. Iwasa K, Yoshikawa H, Hamaguchi T, Sakai K, Shinohara-Noguchi M, Samuraki M, Takahashi K, Yanase D, Ono K, Ishida C, Yoshita M, Nakamura H, Yamada M. Time-series analysis: variation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to incidence of Mycoplasma pneumoniae and influenza virus infections. Neurological Research, 40: 102-109, 2017
2. 足立由美. オレゴン州立大学における健康管理の現状. CAMPUS HEALTH. 54: 76-81, 2017
3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM,

- Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 375: 511-22, 2016.
4. 足立由美, 吉川弘明, 高信雅子. 大学保健管理施設による正課外の食育プログラムの開発とその効果. *CAMPUS HEALTH*. 53: 91-96, 2016.
 5. Iwasa K, Furukawa Y, Yoshikawa H, Yamada M. Caveolin-3 is aberrantly expressed in skeletal muscle cells in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 301: 30-34, 2016.
 6. 足立由美. 学生相談における自殺予防 - 学生相談の実践の立場から -. 金沢大学保健管理センター年報・紀要. 8 72-77, 2016.
 7. Edahiro S, Maruta T, Negami M, Adachi Y, Yoshikawa H. Spectral Analyses of Heart Rate Variability by Acceleration Plethysmography for Diagnostic Support of Migraine: Clinical Research. *Journal of Neurological Disorders*. 3:2015
 8. 足立由美, 吉川弘明, 高信雅子. 大学保健管理施設による食育プログラムの開発とその効果. *CAMPUS HEALTH*. 52; 83-88, 2015
 9. 山本眞由美, 西尾彰泰, 吉川弘明, 中川克. 米国大学保健管理協会年次集会2014に参加して - 国際連携委員会からの報告 -. *CAMPUS HEALTH*. 52: 193-198, 2015.
 10. 吉川弘明, 足立由美. ライフプランを含む教育用パンフレットに対する評価と大学生の健康教育 - 大学生の健康教育へのニーズと必要性. 金沢大学保健管理センター年報・紀要. 7: 68-75, 2015
 11. 足立由美, 水田一郎, 工藤喬, 足立浩祥, 谷向仁, 壁下康信, 石金直美, 竹中菜苗, 守山敏樹, 瀧原圭子. 新入生健診におけるメンタルヘルスチェック尺度の検討 -UPI, K6, レジリエンス尺度の比較-. *CAMPUS HEALTH*. 52: 149-154, 2015
- [学会発表](計 24 件)
1. Adachi Y, Yoshikawa H. Features of the total health support system of universities in the United States - Cultural differences from a foreigner's standpoint. American College Health Association Annual Meeting. 2017 5 30-6 3 (Austin, TX)
 2. 吉川弘明, 足立由美, 三浦佳代子, 小笠原知子, 田上芳美, 池田美智子, 得永美和. 学生相談利用者群と非利用者群の睡眠特性の解析. 第 55 回全国大学保健管理研究集会. 2017 11 29-30 (宜野湾)
 3. 足立由美, 吉川弘明, 三浦佳代子, 小笠原知子, 田上芳美, 池田美智子, 得永美和. 学生相談利用者群と非利用者群の WAIS の結果の比較. 第 55 回全国大学保健管理研究集会. 2017 11 29-30 (宜野湾)
 4. 足立由美, 吉川弘明. 大学生のメンタルヘルスと香りの嗜好性 - 不安と香りの嗜好性との関連 -. 日本心理学会第 81 回大会. 2017 9 20-22 (久留米)
 5. Yoshikawa H, Iwasa K, Adachi Y, Furukawa Y, Edahiro S, Maruta M, Yamada M, Matsui M. Ten-year chronological clinical profiles of myasthenia gravis in Japan Epidemiological analyses of the the National Database established by the Policy of Intractable Diseases of Japan. XXIII World Congress of Neurology. 2017 9 16-21 (Kyoto)
 6. Yoshikawa H, Iwasa K, Matsui M. Assured diagnostic criteria of myasthenia gravis by the task force for evidence-based diagnostic and therapeutic algorithms for the National Policy of Intractable Diseases of Japan. XXIII World Congress of Neurology. 2017 9 16-21 (Kyoto)
 7. 吉川弘明. 先端技術がもたらす近未来のリハビリテーション医療を想像する患者状態「自律神経」の「見える化」 - 脈波周波数解析. 第 11 回日本リハビリテーション医学会 専門医会 学術集会 (招待講演). 2016 10 29-30 (金沢)
 8. 足立由美, 吉川弘明, 小笠原知子, 田上芳美, 池田美智子, 得永美和, 亀田真紀, 吉牟田剛, 清水美保, 山岸正和. 健康診断における障がいのある学生の把握 - 2015, 2016 年度データの分析 -. 第 54 回全国大学保健管理研究集会. 2016 10 5-6 (大阪)
 9. Sado T, Nishio A, Horita R, Yoshikawa H, Adachi Y, Matsuura K, Ikai S, Takada M, Hayashi F, Miyashita R, Yamamoto M. Attitudes toward Marriage and Parenthood among Japanese High School and University Students. The 6th Asian Congress of Health Psychology (ACHP 2016) (国際学会). 2016 7 23-24 (Yokohama)
 10. 足立由美. 発達障害傾向のある学生の把握と追跡調査 - 2013 年度に把握した学生

の現状 - . 日本学生相談学会第 34 回大会. 2016 5 21-23 (東京)

11. Miyashita R, Takada M, Nishio A, Ikai S, Yoshikawa H, Matsuura K, Hayoahi F, Adachi Y, Sado T, Horita R, Yamamoto M. Need for Education on Pregnancy, Infertility, and Menstruation for High School and University Students' Life Plan Regarding Marriage and Maternity. 11th ICM Asia Pacific Regional Conference (国際学会). 2015 7 20-22, (Yokohama)
12. Yoshikawa H, Takada S, Adachi Y, Furukawa Y, Sakai K, Iwasa K, Yamada M. Analysis of Clinical Profile of MG Patients From the National Database of Japan. 第 56 回日本神経学会学術集会. 2015 5 20-23 (新潟)
13. 岩佐和夫, 吉川弘明, 古川裕, 山田正仁. 重症筋無力症骨格筋における caveoline-3 の発現について. 第 56 回日本神経学会学術集会. 2015 5 20-23 (新潟)
14. 吉川弘明. 重症筋無力症治療におけるタクロリムスの位置づけ、イブニングセミナー. 第 56 回日本神経学会学術集会(招待講演) 2015 5 20-23 (新潟)
15. 足立由美. 学生の適応障害について—ケースを中心に—「適応障害の影にひそむハラメント」第 53 回全国大学保健管理協会 東海・北陸地方部会 2015 7 23-24 (豊橋)

〔図書〕(計 4 件)

1. 吉川弘明. 健康論 金沢大学「大学・社会生活論」知的キャンパスライフのすすめ—スタディ・スキルズから自己開発へ 第 4 版(分担執筆)(学術図書出版社) 112-120, 2016

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉川 弘明 (YOSHIKAWA, Hiroaki)
金沢大学・保健管理センター・教授
研究者番号：10272981

(2)研究分担者

足立 由美 (ADACHI, Yumi)
金沢大学・保健管理センター・准教授
研究者番号：30447677

(3)研究分担者

三浦 佳代子 (MIURA, Kayoko)
金沢大学・保健管理センター・助教
研究者番号：10597412

(4)研究分担者

小笠原 知子 (OGASAWARA, Tomoko)

金沢大学・保健管理センター・特任助教
研究者番号：20772586

(5)研究分担者

岩佐 和夫 (IWASA, Kazuo)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：10345613

(6)研究分担者

横山 茂 (YOKOYAMA, Shigeru)
金沢大学・子どもこところの発達研究センター・教授
研究者番号：00210633