

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：63905

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22700683

研究課題名（和文） 幸福感と身体の機能的関連の解明—疾患予防と健康維持の観点から—

研究課題名（英文） Association between subjective happiness and physical functions from perspectives of disease prevention and health promotion

研究代表者

松永 昌宏（MATSUNAGA MASAHIRO）

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・特任助教

研究者番号：00533960

研究成果の概要（和文）：本研究では幸福感と身体機能との関連を分子・神経レベルで明らかにし、それに基づいた心身の健康を増進するための予防医学的アプローチ方法を開発することを目的とした。研究の結果、①幸福感は、内側前頭前野機能により生み出される快感情である。②幸福感は、発熱・発赤などの炎症反応を誘発する免疫物質である炎症性サイトカイン分泌を抑制する。③内因性カンナビノイドが、幸福感喚起と炎症反応抑制をつなぐ内因性生理活性物質である可能性が高い。という3点が見出された。

研究成果の概要（英文）：The purposes of this study were to clarify the association between subjective happiness and physical functions, and to develop the effective strategy of health promotion. The present study indicated that sense of happiness was generated by function of the medial prefrontal cortex (mPFC), and has a role in suppressing the peripheral circulating pro-inflammatory cytokine levels. In addition, the present study indicated that the endocannabinoid system might be involved in the interaction between happiness and suppression of the cytokine secretion. The present findings could be applied to various scientific fields such as not only psychological but also clinical and pedagogical areas.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：健康・スポーツ科学

科研費の分科・細目：応用健康科学

キーワード：心身の健康

1. 研究開始当初の背景

現代社会はストレス社会である。平成 20 年度版国民生活白書によれば、日本国民の半数以上が家庭の悩み、仕事の悩みなどの社会心

理的ストレスを感じていることが報告されている。また、国民のストレスの増加にともない、うつ病などの精神・身体疾患の推計患者数が年々増加している。本来人間には、ストレスとなり得る外的・内的な環境変化に対

して、脳・自律神経系・内分泌系・免疫系が相互作用して、人間の体を安定した恒常的状态に保とうとする仕組みが存在する（ホメオスタシスと呼ばれる）。しかしながら、過剰なストレスはホメオスタシスを破綻させ、脳・自律神経系・内分泌系・免疫系活動の異常をもたらし、うつ病を含む様々な精神・身体疾患を誘発する（Maisel et al., J Clin Inv, 1990; Jacobs & Bovasso, Psychol Med, 2000; Raison, Capuron & Miller, Trends Immun, 2006, Review)。例えば、本来ならば体内に侵入した病原体を排除するために起こる免疫反応である、発熱・発赤などの炎症反応は過剰なストレスにより慢性化し、炎症性生理活性物質（炎症性サイトカイン）が脳に作用してうつ症状を持続させることが知られている。

私たちの心身の健康を著しく阻害するストレスに対応するために、近年、『幸福感などのポジティブ感情』に着目した基礎的研究が注目されている。幸福感が高い個人は、社会心理的ストレスに晒された場合でも自律神経活動の異常亢進が見られないことや、疾病率や死亡率が低いことが報告されているからである（Stephens et al., PNAS, 2005; Cohen et al., Psychosom Med, 2003)。しかしながら、ポジティブ感情と脳機能・自律神経機能・内分泌機能・免疫機能の機能的関連の基礎的な神経・分子メカニズムは完全には明らかになっておらず、また、どのようなポジティブ感情が、どのような分子を動かし、健康維持に適切なのかを明らかにする研究は今のところなされていない。

2. 研究の目的

本研究課題の具体的な目的は、先行研究で疾病率や致死率との関連が見出されている「幸福感」に着目し、幸福感と脳、自律神経、内分泌、免疫機能との機能的関連の分子・神経レベルでの解明と、それに基づいた精神・身体疾患の合理的予防および心身の健康増進のためのアプローチ方法の根拠を示すことにある。

3. 研究の方法

(1) 幸福感の源である脳領域を同定する。

幸福感と身体機能との機能的関連を明らかにするためには、幸福感を生み出す脳領域を同定する必要がある。したがって、幸福感と関連する脳領域を、機能的磁気共鳴画像法

(functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いて同定する。具体的には、20名程度の成人健常ボランティアを対象に、fMRI

を用い、実験的に幸福感を高めた際に強く活性化される脳領域を探索する。また、100名程度の成人健常ボランティアを対象に、MRIにより撮像された構造画像を用いたVoxel based morphometry (VBM) 解析により、脳の灰白質体積と安静時主観的幸福感との関連を明らかにする。

(2) 幸福感と末梢炎症性サイトカイン濃度との関連を明らかにする。

炎症性サイトカインは末梢免疫細胞から分泌され、発熱・発赤などの炎症反応を引き起こし、体内に侵入した病原体などを駆逐するために働く生理活性物質であるが、過剰なストレスなどにより炎症が慢性化し、炎症性サイトカイン濃度が持続的に高い状態となると持続的なうつ状態を誘発する。したがって、幸福感が健康を増進するメカニズムのひとつとして、炎症性サイトカインの過剰な分泌を抑制し、慢性炎症を抑えることが考えられる。このことを、疫学調査と生理心理学的実験により証明する。具体的には、100名程度の成人健常ボランティアを対象とした疫学調査により、質問紙により健康関連 QOL (MOS Short-Form 36-Item Health Survey: SF-36 により評価) や主観的幸福感 (Japanese Subjective Happiness Scale: JSHS により評価) を評価させ、採血をし安静時血中炎症性サイトカイン濃度 (IL-6, TNF- α , IFN- γ) を測定し、相関解析を実施する。また、20名程度の成人健常ボランティアを対象に、実験室内で実験的に幸福感を高めた前後で採血を行い、幸福感上昇と血中炎症性サイトカイン濃度変化との関連を明らかにする。

(3) 幸福感と炎症性サイトカインとの相互作用を媒介する内因性生理活性物質を同定する。

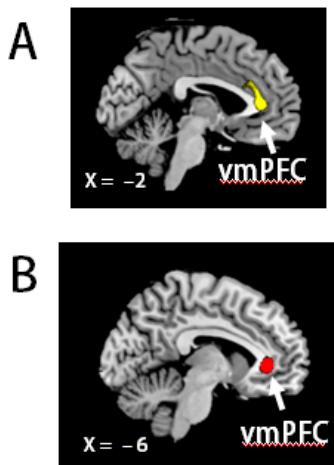
内因性カンナビノイドは、多幸感を引き起こす麻薬である大麻に含まれる化学物質と類似する生体内生理活性物質であり、 ω 3-不飽和脂肪酸と拮抗する不飽和脂肪酸である ω 6-不飽和脂肪酸から合成される。内因性カンナビノイドと ω 3-不飽和脂肪酸は体内の炎症反応の抑制に関連することも知られている。したがって、この内因性カンナビノイドが幸福感の源である生理活性物質であるとともに、幸福感による炎症性サイトカイン分泌抑制を媒介する生理活性物質であると予想されるため、これを証明する。具体的には、内因性カンナビノイド受容体遺伝子多型に応じて20名程度の成人健常ボランティアを群分けし、陽電子断層撮影装置 (Positron Emission Tomography: PET) を用いて、実験的に幸福感を高めた場合の脳の反応性の違

いを検討する。また、内因性カンナビノイド受容体遺伝子多型と炎症性サイトカイン濃度との関連を、100名程度の成人健常ボランティアを対象にした疫学調査により明らかにする。

4. 研究成果

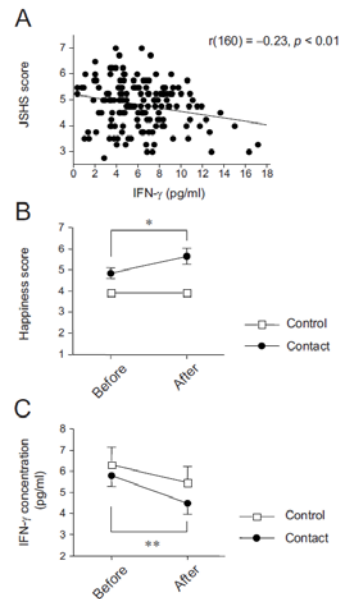
(1) 幸福感と内側前頭前野機能との関連

成人健常男女ボランティア 20 名を対象とした fMRI 実験により、実験的に高めた幸福感と内側前頭前野活性との間に正の相関があることが見出された(下図 A)。また、成人健常男女ボランティア 106 名を対象とした VBM 実験により、日常的に感じている幸福感(主観的幸福感)と内側前頭前野皮質体積との間に正の相関があることが見出された(下図 B)。これらの結果は、内側前頭前野機能により幸福感が生み出されることを示唆するものである。



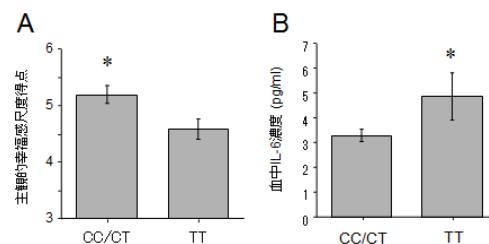
(2) 幸福感と末梢炎症性サイトカイン濃度との関連

成人健常男女ボランティア 160 名を対象とした疫学調査により、安静時末梢炎症性サイトカイン濃度と、主観的幸福感との間には負の相関があることが示された(右上図 A)。また、成人健常男女ボランティア 16 名を対象とした生理心理学的実験により、実験的に幸福感を高めた場合には(右上図 B)、末梢炎症性サイトカイン濃度が有意に減少することが示された(右上図 C)。これらの結果は、幸福感が末梢炎症性サイトカインの過剰な分泌を抑制する作用を持つことを示唆するものである。



(3) 内因性カンナビノイド受容体遺伝子多型と内側前頭前野機能・炎症性サイトカイン濃度との関連

成人健常男性ボランティア 68 名を対象とした疫学調査により、内因性カンナビノイド受容体結合能が高いために内因性カンナビノイド機能が低いと考えられる CC/CT 群は、内因性カンナビノイド機能が低い TT 群に比べて主観的幸福感が高く、安静時末梢炎症性サイトカイン濃度が低いことが見出された(下図)。また成人健常男性ボランティア 20 名を対象とした PET 実験により、CC/CT 群の方が TT 群よりも実験的に幸福感を高めた際の内側前頭前野の活性化が大きいことが示された。



内側前頭前野は、末梢自律神経活動・内分泌活動・免疫機能をトップダウン的に制御する脳領域であることが知られている。本研究の一連の研究結果から、幸福感は内側前頭前野機能により生み出される快感情であり、内側前頭前野の活性化は、体内の内因性カンナビ

ノイドを介して炎症性サイトカイン分泌を抑制することで体内の慢性炎症を沈静化させ、心身の健康を増進すると考えられる。

本研究は、幸福感と脳機能・自律神経機能・内分泌機能・免疫機能の機能的関連の基礎的な神経・分子メカニズムの一部を解明した。このことは、予防医学的・心身医学的に大きな社会貢献となると期待される。本研究成果を踏まえ、ストレスに対する生理学的根拠を持つ予防医学的アプローチ法を確立することが今後の課題である。

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 11 件)

- ① Ohira H, Osumi T, Matsunaga M, Yamakawa K. Pro-inflammatory cytokine predicts reduced rejection of unfair financial offers. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; 34(1):47-51. (査読あり)
- ② Murakami H, Nakao T, Matsunaga M, Kasuya Y, Shinoda J, Yamada J, Ohira H. The structure of mindful brain. *PLoS One* 2012; 7(9):e46377. (査読あり)
- ③ Matsunaga M, Isowa T, Yamakawa K, Kawanishi Y, Tsuboi H, Kaneko H, Sadato N, Oshida A, Katayama A, Kashiwagi M, Ohira H. Psychological and physiological responses to odor-evoked autobiographic memory. *Neuroendocrinology Letters* 2011; 32(6):774-780. (査読あり)
- ④ Ohira H, Matsunaga M, Kimura K, Murakami H, Osumi T, Isowa T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Chronic stress modulates neural and cardiovascular responses during reversal learning. *Neuroscience* 2011; 193: 193-204. (査読あり)
- ⑤ Matsunaga M, Isowa T, Yamakawa K, Kawanishi Y, Tsuboi H, Kaneko H, Sadato N, Oshida A, Katayama A, Kashiwagi M, Ohira H. Psychological and physiological responses to odor-evoked autobiographic memory. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 2011; 53(3): 114-120. (査読あり)
- ⑥ Matsunaga M, Isowa T, Yamakawa K, Tsuboi H, Kawanishi Y, Kaneko H, Kasugai K, Yoneda M, Ohira H. Association between perceived happiness levels and peripheral circulating pro-inflammatory cytokine levels in middle-aged adults in Japan. *Neuroendocrinology Letters* 2011; 32(4): 458-463. (査読あり)
- ⑦ Matsunaga M, Murakami H, Yamakawa K, Isowa T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Ohira H. Perceived happiness level influences evocation of positive emotions. *Natural Science* 2011; 3(8): 723-727. (査読あり)
- ⑧ 金子宏, 松永昌宏, 坪井宏仁, 川西陽子. ラット急性ストレス負荷による大腸運動亢進に対する中枢オキシトシンの抑制作用. *心身医学* 2011; 51(4): 323-328. (査読なし)
- ⑨ 松永昌宏, 金子宏, 坪井宏仁, 川西陽子. 主観的幸福感に着目した心身相関の新展開. *心身医学* 2011; 51(2):135-140. (査読なし)
- ⑩ Murakami H, Matsunaga M, Ohira H. Phasic heart rate responses for anticipated threat situations. *Int J Psychophysiol* 2010; 77: 21-25. (査読あり)
- ⑪ Matsunaga M, Murakami H, Yamakawa K, Isowa T, Kasugai K, Yoneda M, Kaneko H, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J, Ohira H. Genetic variations in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region influence attraction for a favorite person and the associated interactions between the central nervous and immune systems. *Neuroscience Letters* 2010; 468: 211-215. (査読あり)

[学会発表] (計 26 件)

- ① Yamakawa K, Matsunaga M, Isowa T, Ohira H. Pavlovian-instrumental transfer by acute stress in decision making. 71st Annual Meeting of the American Psychosomatic Society. 2013. 3. 15
- ② Ohira H, Matsunaga M, Osumi T, Gidron Y. Vagal tone modulates functional brain-body association. 71st Annual Meeting of the American Psychosomatic Society. 2013. 3. 15

Society. 2013. 3. 15

- ③ 川道拓東、田邊宏樹、高橋陽香、吉原一文、**松永昌宏**、菅原翔、牧田快、定藤規弘. 援助行動時の報酬系の賦活と共感特性の影響. 第2回社会神経科学研究会 2013. 1. 31
- ④ 大坪庸介、**松永昌宏**、田中大貴、八木綾乃、三船恒裕、小宮あすか. オキシトシン受容体遺伝子多型と自己罰傾向. 第2回社会神経科学研究会 2013. 1. 31
- ⑤ 山川香織、**松永昌宏**、磯和勅子、大平英樹. 急性ストレスによる Pavlovian-instrumental transfer の検討. 第2回社会神経科学研究会 2013. 1. 31
- ⑥ **松永昌宏**、川道拓東、小池耕彦、吉原一文、吉田優美子、高橋陽香、中川恵理、定藤規弘. 社会脳システムが幸福感を決定する. 第2回社会神経科学研究会 2013. 1. 31
- ⑦ Kawamichi H, Yoshihara K, Kitada R, **Matsunaga M**, Sasaki A, Yoshida Y, Takahashi H, Sadato N. Study implication related to sense of acceptance: Key factor of social learning. Interantional Conference on Replacement of Neanderthals by Modern Humans: Testing Evolutionary Models of Learning, Tokyo, Japan 2012. 11. 24
- ⑧ **松永昌宏**. 幸福感の神経基盤. 日本心理学会第76回大会 2012. 9. 11
- ⑨ **松永昌宏**. 内分泌・免疫活動と感情との関連. 日本心理学会第76回大会 2012. 9. 11
- ⑩ **松永昌宏**、磯和勅子、山川香織、定藤規弘、大平英樹. 日本人における主観的幸福感・内側前頭前野活動・炎症性サイトカイン・主観的社会階層の関連. 第34回日本神経科学大会 2011. 9. 17
- ⑪ **松永昌宏**、磯和勅子、山川香織、大平英樹、川西陽子、金子宏、坪井宏仁. 生育家族の主観的social階層と成人後の精神的健康との関連に関する研究. 第67回日本心身医学会中部地方会 2011. 5. 14
- ⑫ Ohira H, **Matsunaga M**, Kimura K, Murakami H, Osumi T. Modulation of neural cardiovascular, and immune reactivity to cognitive challenge by chronic job stress. American Psychosomatic Society 69th Annual Scientific Meeting, San Antonio, TX USA 2011. 3. 12
- ⑬ Yamakawa K, **Matsunaga M**, Isowa T, Ohira H. The level of cortisol induced by acute stress is related to decision making including risk. American Psychosomatic Society 69th Annual Scientific Meeting, San Antonio, TX USA 2011. 3. 12
- ⑭ **Matsunaga M**, Kaneko H, Murakami H, Yamakawa K, Ohira H, Isowa T, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Perceived happiness level influences evocation of positive emotions. American Psychosomatic Society 69th Annual Scientific Meeting, San Antonio, TX USA 2011. 3. 11
- ⑮ Kaneko H, **Matsunaga M**, Iida A, Funaki Y, Yoneda M, Kasugai K. Frustrating stress aggravates dyspepsia symptom and gastric function in male volunteers. American Psychosomatic Society 69th Annual Scientific Meeting, San Antonio, TX USA 2011. 3. 10
- ⑯ **松永昌宏**. ポジティブ感情と健康との関連—脳と身体の機能的関連と遺伝子多型からの検討—. 日本人間行動進化学会 第3回大会 2010. 12. 5
- ⑰ **Matsunaga M**, Kaneko H, Tsuboi H, Yoneda M, Kasugai K, Ohira H. Role of central oxytocin in brain-gut interactions. The 1st Asian Pacific Topic Conference, Tokyo, Japan 2010. 11. 27
- ⑱ **松永昌宏**、金子宏、坪井宏仁、川西陽子、中出幸臣、春日井邦夫、米田政志、大平英樹. 心理的ストレスの種類による液体栄養剤投与後の胃収縮能に対する異なる効果. 第3回 J-FD 研究会 2010. 11. 13
- ⑲ **松永昌宏**、村上裕樹、山川香織、磯和勅子、大平英樹. 主観的幸福感とポジティブ感情喚起時の脳活動との関連. 日本心理学会第74回大会 2010. 9. 20
- ⑳ **松永昌宏**. ポジティブ感情の心理生物学研究. 日本健康心理学会 第23回大会 2010. 9. 11

- ⑳ **松永昌宏**、米田政志、春日井邦夫、大平英樹、坪井宏仁、金子宏. 水回避ストレス負荷による腸管運動亢進に対する脳内オキシトシンの抑制作用. 第33回日本神経科学大会 2010. 9. 4
- ㉑ **松永昌宏**、金子宏、坪井宏仁、川西陽子. 主観的幸福感に着目した心身相関の展開. 第51回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 2010. 6. 27
- ㉒ 金子宏、**松永昌宏**、坪井宏仁、川西陽子. ラット急性ストレス負荷による大腸運動亢進に対する中枢オキシトシンの抑制作用. 第51回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 2010. 6. 26
- ㉓ **松永昌宏**、金子宏、坪井宏仁、川西陽子. ドリンク摂取時の胃生理機能, 血中ホルモン濃度変化に対する様々なストレス負荷の影響. 第51回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 2010. 6. 26
- ㉔ **松永昌宏**、川西陽子、坪井宏仁、金子宏、竹内聡、榊原雅人. 心拍変動に着目したバイオフィードバック療法の治療効果に関する研究 (第2報). 第65回日本心身医学会中部地方会 2010. 5. 15
- ㉕ **Matsunaga M**, Kaneko H, Tsuboi H, Kawanishi Y, Kasugai K, Yoneda M. Distinct gastric and hormonal responses toward various acute psychological stressors in rats. Digestive Disease Week 2010, New Orleans, USA, 2010. 5. 3

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永 昌宏 (MATSUNAGA MASAHIRO)
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・
特任助教

研究者番号 : 00533960

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし