

交感神経活動の脳内ネットワーク

定藤規弘^a 吉原一文^b

キーワード：機能的 MRI, 扁桃体, 前部帯状回, 島, 恐怖

functional MRI, amygdala, anterior cingulate cortex, insula, fear

抄録：恐怖などの環境ストレスに対処するためには、交感神経系の活動上昇が必須である。多くの恐怖は先天的かつ種特異的であり、恐怖刺激の情報は、扁桃体から直接視床下部や脳幹の自律神経中枢へ送られて交感神経反応をきたす。一方で恐怖は学習可能でもあり、そのような恐怖に対する反応を解析することによって、交感神経系の上位階層構造を調べられる。最近のヒト脳機能研究により、前帯状皮質や前部島皮質の脳活動が交感神経活動と関連していること、特に前者は情動の認知的生成と制御にも関係することが報告され、恐怖と自律神経系とのつながりにおいて扁桃体と前帯状回の機能的な結びつきが重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。

(自律神経, 56: 76 ~ 79, 2019)

はじめに

心臓、消化器、体温調節機能などの内臓機能は、交感神経系と副交感神経系とに分かれる自律神経系によって不随意に制御される。恐怖刺激などの環境ストレスに対処するためには、交感神経系の活性化が不可欠である。恐怖刺激は、動悸、末梢血管収縮、末梢体温の低下、血圧の上昇、骨格筋への血流の増加、および中心体温の上昇などの、生理状態に影響を与える交感神経活動を増加させる。一方で、被験者が恐怖状況に直面したときに扁桃体が賦活される。恐怖状況の内容に関する情報は、扁桃体から視床下部または脳幹などの一次自律神経系に直接伝達され、交感神経反応を誘発すると報告されている。

実際に、大脳皮質である扁桃体、前帯状皮質、前部島皮質への刺激は、交感神経反応を誘導する²¹⁾²⁶⁾。最近のヒトの画像研究では、前帯状皮質や前部島皮質などのいくつかの皮質領域での活動は、認知課題遂行中の心拍変動の交感神経成分に関連していることが示されている⁶⁾⁷⁾。前帯状皮質の病変は、自律神経反応を変化させ¹⁰⁾、前帯状皮質損傷患者は、正常対照と比較して認知的努力に対する自律神経応答が低下する⁷⁾。したがって、前帯状皮質および前部島皮質のような皮質領域は、恐怖誘発交感神経活動に影響を及ぼし得る。これは、これらの皮質領域が恐怖情動と

交感神経活動の接点であり得ること、つまり、恐怖状況の内容に関する情報が、扁桃体から前帯状皮質または前部島皮質を介して、主要な自律神経系のセンターに間接的に伝えられることを示唆している。

神経イメージング研究では、離れた脳領域間の神経活動パターンの類似の程度としての時系列データの相関を調べるために、機能的磁気共鳴イメージング (fMRI) に基づく機能的結合分析が用いられてきた。交感神経関連の機能的結合に関しては、扁桃体と前帯状皮質の間の機能的結合がストレス誘発血圧反応性に関連していると報告されている¹³⁾が、扁桃体と恐怖刺激に対する交感神経反応に関連する皮質領域との間の接続性についてはほとんど知られていなかった。

恐怖刺激によって誘発された交感神経関連皮質領域の脳活動およびその機能的結合を解明することは、情動が、自律神経系を介して内臓機能の調節に影響を与える神経基盤を理解するための足がかりを提供する。高次認知機能と自律神経系との関係を明らかにするためには、認知的過程の結果、特定の情動が生成され、それが自律神経系の賦活を生成する、という状況を実験的に用意することが有用である。最近吉原ら²⁷⁾は、恐怖状況の認知から自律神経系反応に至る神経基盤を明らかにするために、扁桃体と前帯状皮質、扁桃体と前部島皮質との間の機能的結合が恐怖刺激によって増強され、恐怖の主観的評価と比例して増加するという仮説を立てて、機能的 MRI 実験を行った。これを達成するために、恐怖刺激としてホラー映画が使用された。ホラー映画を理解するためには、ストーリーの理解と

^a 自然科学研究機構生理学研究所

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷 38

^b 九州大学病院心療内科

出来事の子期が必須であり、高度な認知機能が要求される。このことから、交感神経系と情動の接点としての大脳皮質領域を同定するために適切な刺激であると考えられる。吉原ら²⁷⁾の仮説は以下の通りである。1) 恐怖情動を惹起しないような対照映画を見ているときに比べて、ホラー映画を見ている間、扁桃体と前帯状皮質の間および扁桃体と前部島皮質の間の機能的連結が大きくなり、2) 扁桃体と前帯状皮質との間、および扁桃体と前部島皮質との間の機能的結合が、恐怖の主観的評価と比例して増加する。

機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、32 人の健康者に対してホラー映画とコントロール映画を視聴した時の脳活動を解析した。fMRI の撮像時には、指先の温度を交感神経反応の指標として測定した。MRI の撮像後に被験者はこれらの映画を再度視聴し、恐怖の程度を 3 秒ごとに評価した。その結果、交感神経活動と関連する脳領域として、前帯状皮質、両側の前部島皮質、両側の前部前頭前野が同定された。また、脳領域間の機能的な結び付きの解析では、ホラー映画を見た時はコントロール映画を見た時と比較して扁桃体と前帯状皮質、扁桃体と前部島皮質との機能的な結び付きが強くなっていた。さらに、恐怖の程度が大きいほど、左扁桃体と前帯状皮質との機能的な結び付きが強くなっていることが明らかになった。

恐怖刺激の有無にかかわらず交感神経に関連する皮質領域

吉原ら²⁷⁾は、前帯状皮質と前部島皮質が、恐怖刺激の有無にかかわらず、指先の温度変化率と関連していることを見出した。これらの領域が交感神経関連皮質領域の候補領域であることを示しており、先行研究の結果と一致する⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁹⁾。Critchley らは、精神的・肉体的努力や誤差処理⁶⁾⁷⁾⁹⁾などの認知プロセスに関連する自律神経系の調節に前帯状皮質が関与していること、さらには、病変を有する患者の前帯状皮質における自律神経反応障害⁷⁾を示している。古くは、Pool と Ransohoff²¹⁾が前帯状皮質の電気刺激が自律神経反応を引き起こすことを示している。神経解剖学的には、前帯状皮質の神経細胞は、視床下部および脳幹などの一次自律神経系へ投射していることが知られている¹⁾¹⁷⁾。これらの所見は、前帯状皮質が交感神経反応に影響する可能性を支持する。自律神経系の制御と表現における島の役割は、動物の刺激と電気生理学的研究によって確立している²⁾⁴⁾。動物研究では、島から自律神経調節に関与する視床下部および脳幹の領域に直接投射することが示されている²⁵⁾。ヒトの研究では、右島の電気刺激が頻脈と高血圧を誘発することが知られている¹⁸⁾。前部島皮質は、自律神経系からの入力により体の内部状態を監視

し、その恒常性を維持するために重要な役割を果たしている⁵⁾⁸⁾。

前帯状皮質と前部島皮質の機能的結合と交感神経反応

島皮質は前帯状皮質との双方向接続を有し、ヒトイメージング研究では前帯状皮質と前部島皮質の間の機能的結合性が示されている⁵⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁵⁾。さらに、前帯状皮質と前部島皮質は、認知的、感情的、および行動的な文脈に関与する機能システムの入出力領域として捉えることができる¹⁵⁾。吉原ら²⁷⁾は、恐怖刺激の有無にかかわらず前帯状皮質と前部島皮質の間の機能的結合が、指先体温変化で計測される交感神経活動に平行することをしめした。つまり、前帯状皮質と前部島皮質との間の機能的結合は、恐怖の刺激にかかわらず、交感神経系を制御するために重要であると考えられる。

恐怖に関連する扁桃体領域と交感神経関連皮質領域の機能的結合

吉原ら²⁷⁾の機能的結合解析により、恐怖に関連する扁桃体と交感神経関連の皮質領域、具体的には前帯状皮質および前部島皮質との間の機能的結合が恐怖刺激によって増強されることが明らかとなった。扁桃体の解剖学および機能的結合に関しては、扁桃体から前帯状皮質および前部島皮質への相互接続が報告されている¹⁶⁾²³⁾。つまり、前帯状皮質および前部島皮質が、恐怖と交感神経活動の間の結節点の候補であることを示唆している。

恐怖に関連する扁桃体領域と交感神経関連皮質領域の機能的結合と主観的な恐怖の相関

吉原ら²⁸⁾は、左扁桃体と前帯状皮質の間の機能的結合が、恐怖の主観的評価と比例して増加することを示した。神経解剖学的に、前帯状皮質は扁桃体からの入力を受けて、視床下部に出力を送る¹⁶⁾²³⁾。前帯状皮質は、認知プロセスと感情プロセスの両方に関連する機能を有することが報告されている³⁾¹⁰⁾。これらの所見は、前帯状皮質が恐怖と交感神経活動の間の結節点であることを示唆している。前帯状皮質は、左扁桃体から恐怖状況の文脈に関する情報を受けてこれを統合して、自律神経系に影響を与えるものと考えられる。扁桃体の側性に関しては、左扁桃体と前帯状皮質との間の機能的結合は、恐怖の主観的評価に比例して増加したが、右扁桃体と前帯状皮質の間では増加しなかった。Phelps らは、左扁桃体の活性化が、交感神経応答である皮膚コンダクタンスによって測定される恐怖応答の発現と相関することを実証した²⁰⁾。これらの結果は、左扁桃体の賦活とその機能的結合が、恐怖および交感神経反応の両方に関連することを示唆している。

恐怖により惹起される交感神経反応における前帯状皮質と前部島皮質の役割の異同

前帯状皮質と前部島皮質の役割の類似点として、前帯状皮質と前部島皮質の両方とも恐怖刺激にかかわらず交感神経活動に関与し、前帯状皮質と前部島皮質の両方が扁桃体と機能的に関連していることが示された。前帯状皮質と前部島皮質の役割の違いについては、前帯状皮質は恐怖の程度に応じて扁桃体との結合が増強することが知られており¹²⁾¹⁴⁾²²⁾²⁴⁾、恐怖と交感神経系との関係に深くかかわっている。一方、扁桃体と前部島皮質との間の機能的結合と恐怖刺激の程度との相関はなく²⁷⁾、前部島皮質は恐怖誘発状態での身体からの情報を監視する役割を担っている⁵⁾⁸⁾ものと解釈される。

結 論

恐怖誘発交感神経反応は、左扁桃体と前帯状皮質との機能的結合に影響される。扁桃体と前帯状皮質、扁桃体と前部島皮質との間の機能的結合は共に恐怖刺激によって増強される。左扁桃体と前帯状皮質との間の機能的結合は、恐怖の主観的評価に比例して増加した。これらの結果は、左扁桃体と前帯状皮質との間の機能的結合の増大が、恐怖刺激に対する交感神経反応を表すことを示唆している。

恐怖、怒り、幸福、悲しみといった感情は特有の自律神経活動を引き起こす。今後、交感神経系の上位階層構造としての辺縁系を含む皮質領域結合パターンが明らかになることにより、環境ストレスへの認知的対処法開発につながる可能性がある。

利益相反について：全ての著者は開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) An X, Bandler R, Ongur D, et al. Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998; 401: 455-479.
- 2) Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
- 3) Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-222.
- 4) Cechetto D, Saper C. Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: *Central Regulation of Autonomic Function* (Loewy AD, Spyer KM, eds) New York: Oxford University Press, 1990; pp 208-223.
- 5) Craig AD. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 59-70.
- 6) Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: A functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol* 2000; 523: 259-270.
- 7) Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003; 126: 2139-2152.
- 8) Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, et al. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004; 7: 189-195.
- 9) Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 2005; 493: 154-166.
- 10) Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279-306.
- 11) Dosenbach NUF, Fair DA, Miezin FM, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 11073-11078.
- 12) Etkin A, Prater KE, Hoefft F, et al. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 545-554.
- 13) Gianaros PJ, Sheu LK, Matthews KA, et al. Individual differences in stressor-evoked blood pressure reactivity vary with activation, volume, and functional connectivity of the amygdala. *J Neurosci* 2008; 28: 990-999.
- 14) Gold AL, Morey RA, McCarthy G. Amygdala-prefrontal cortex functional connectivity during threat-induced anxiety and goal distraction. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 394-403.
- 15) Medford N, Critchley HD. Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 535-549.
- 16) Nolte J. *The Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy*, 6th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2009.
- 17) Ongür D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998; 401: 480-505.
- 18) Oppenheimer SM, Gelb A, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42: 1727-1732.
- 19) Patterson JC, Ungerleider LG, Bandettini PA. Task-independent functional brain activity correlation with skin conductance changes: An fMRI study. *Neuroimage* 2002; 17: 1797-1806.
- 20) Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, et al. Activation of the human amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci* 2001; 4: 437-441.
- 21) Pool JL, Ransohoff J. Autonomic effects on stimulating rostral portion of cingulate gyri in man. *J Neurophysiol* 1949; 12: 385-392.
- 22) Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, et al. Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2013; 30: 234-241.
- 23) Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, et al. Metaanalytic connectivity modeling: Delineating the functional

- connectivity of the human amygdala. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 173-184.
- 24) Robinson OJ, Krinsky M, Lieberman L, et al. Towards a mechanistic understanding of pathological anxiety: the dorsal medial prefrontal-amygdala “aversive amplification” circuit in unmedicated generalized and social anxiety disorders. *The Lancet Psychiatry* 2014; 1: 294-302.
- 25) Saper CB. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1982; 210: 163-173.
- 26) Yasui Y, Breder CD, Saper CB, et al. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1991; 303: 355-374.
- 27) Yoshihara K, Tanabe HC, Kawamichi H, et al. Neural correlates of fear-induced sympathetic response associated with the peripheral temperature change rate. *Neuroimage* 2016; 134: 522-531.

Abstract

Cortical networks related to sympathetic reactions

Norihiro Sadato^a, and Kazuhumi Yoshihara^b

^aDepartment of System Neuroscience, National Institute for Physiological Sciences, Aichi 444-8585, Japan

^bDepartment of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

The sympathetic nervous system is critical to coping with environmental stress such as fear. Many fears are innate and species-specific, and information on fear stimulation is sent directly from the amygdala to the autonomic center of the hypothalamus and brainstem to elicit sympathetic reactions. On the other hand, fear is learnable, and by analyzing the response to such fears, the upper hierarchical structure of the sympathetic nervous system can be examined. Recent research with human functional neuroimaging has reported that brain activities of the anterior cingulate cortex and the anterior insular cortex are related to sympathetic responses, especially the former is related to the cognitive generation and control of emotion. It is becoming clear that the functional linkage between the amygdala and the anterior cingulate cortex plays an important role in combining the fear and the autonomic nervous system.

(The Autonomic Nervous System, 56: 76 ~ 79, 2019)