

氏名	なかやま ゆうき 中山 友紀
本籍（国籍）	群馬県
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	工博 第246号
学位授与年月日	平成26年 3月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当 課程博士
研究科及び専攻	工学研究科機械・社会環境システム工学専攻
学位論文 題目	唾液バイオマーカーによる経験とストレスの関連性 評価とその計測手法に関する研究
学位審査委員	主査 教授 山口 昌樹 副査 教授 水野 雅裕 副査 准教授 萩原 義裕

論文内容の要旨

外界からのヒトへの刺激、および、それに対するこころとからだの応答、反応、影響が、ストレスと定義されている。ストレス関連疾患の発症前に、日常生活で感じているストレスの大きさを客観的に把握し、ストレス耐性やストレス状態を予測する技術が求められている。ヒトは国籍や生活習慣、嗜好性によって、交感神経系、内分泌系、免疫系の生理反応に変化を生じる。しかし、経験や言語概念などといった個人差を考慮したストレス評価方法に関する検討は、十分とは言えない。

本研究では、ストレス耐性の個人差に焦点を当て、非侵襲・低侵襲で生体サンプルを採取することで、その差異を定量評価する技術を構築することを目的としている。ストレスサーとしては、日常生活で比較的多くのヒトが経験する教育、香りと自動車運転を選定し、下記の事項に取り組んだ。

- 1) 災害教育を、比較的災害に耐性のあると考えられている救急救命士と医師に受講させ、特殊環境で医療処置実習を行い、個人差を手技評価と主観評価から考察する。
- 2) 自動車運転の緊張度の個人差を検証するため、ASEAN 諸国で交通事故件数が第2位のフィリピン国バコロド市の救急隊で、救急自動車を用いて緊急走行を行い、運転手の生体反応と主観評価、唾液アミラーゼ活性、救急車患者搬送部分の振動の関連性を明らかにする。
- 3) 30種の精油を用い、その利用実態に即した条件下で、被検者が日常用いている言語表現によって主観評価を行い、嗜好性の個人差と唾液アミラーゼ活性の関連性を明らかにする。

4) 低侵襲でかつ安全な生体サンプルの採取技術として、長さが百 μm 程度の微小針を用いることで、数十 μL の血液を無痛で採取できる技術を構築する。

第1章は、序論であり、本研究の骨子となるストレスと個人差について過去の研究から問題点を抽出し本研究の目的について述べた。

第2章では、災害教育における個人差を明らかにするため、比較的災害に耐性のある救急救命士・医師120名を対象とし、3群に分けた。すなわち、災害医療活動教育プログラムを受講した後に、特殊空間環境下でスキルチェックを受講した行なった者60名(グループ1)、災害医療活動教育プログラムを受講せずに特殊環境下でスキルチェックのみを行なった者30名(グループ2:ネガティブコントロール群)、日本災害時派遣医療チーム隊員登録医師30名(グループ3)である。これらを比較した結果、平素から災害現場活動する救急救命士は、常に臨機応変な対応を要求される場所で医療行為を行なう頻度が多いので、数回教育する事で教育効果が期待できると考えられた。

第3章では、自動車運転の緊張度の個人差を検証した。フィリピン国バコロド市の救急隊運転手男性22名(年齢 38 ± 6.8 歳, mean \pm SD)で、かつ、救急車運転経験年数3年以上(8.6 ± 2.9 年)の者を対象として、救急自動車を用いて緊急走行を行い、運転手の生体反応と主観評価、唾液アミラーゼ活性、救急車患者搬送部分の振動を計測し、日常における緊張度、ストレス負荷後の緊張感運転の関連性を明らかにした。運転操作の測定は、車両運転席部分に振動測定器を設置し、速度とハンドル操作における車体の揺れ測定のそれぞれを経時確認するため、本検査1週間後、1ヶ月後、3ヶ月後で継続調査を実施した。その結果、安全運行教育というストレスを与えた事により、運転操作の変貌は明らかであったが、たった1回の安全運行教育では、その後の緊張感が維持できないと考えられた。

第4章では、30種の精油を用い、その利用実態に即した条件下で、かつ被検者が日常用いている言語表現によって主観評価を行い、嗜好性の個人差と唾液アミラーゼ活性の関連性を明らかにした。精油を日常的に使用している健常成人女性215名(40.9 ± 7.8 歳)を用いた結果、元気になる効果に関して嗜好性と生理反応が良く一致した。しかし、精油の実質的なパフォーマンスを検証するには、先入観と言語概念の解釈について十分考慮する必要があると考えられた。

第5章では、低侵襲でかつ正確な生体サンプルの採取技術として、長さが百 μm 程度の微小針を用いることで、数十 μL の血液を無痛で採取できる技術を構築した。階調フォトマスクを用いたときのフォトレジスト厚さ $3.58 \mu\text{m}$ に対して、約8倍の $30 \mu\text{m}$ を制御しつつ深さ加工ができ、また、露光時間とピッチをパラメータとした深さに関するデータマップを実験的に求めることで、微小針製作の基礎技術を確立できた。

第6章は結論として、経験とストレスの関連性評価とその計測手法について研究を行った結果、得られた成果を総括した。本研究により、ストレスの個人差と経験差の関連性を明らかにした。本研究で確立した加工技術を発展させることで、非侵

襲生体サンプル採取技術を完成させることが喫緊の課題であり、また、ストレスに起因する疾患、社会現象を軽減させる可能性を示唆することができた。

論文審査結果の要旨

本研究では、ストレス耐性の個人差に焦点を当て、教育の受講、自動車運転や香りなどといった日常生活で経験する刺激がヒトの心身に与える生理反応を、主観評価と唾液バイオマーカーを用いて非侵襲・無拘束の条件下で解析することで、生理反応の定量評価技術に関する医工学的に重要な知見を得ている。さらに、低侵襲でかつ安全な生体サンプルの採取技術として、長さが百 μm 程度の微小針を用いることで、数十 μL の血液を無痛で採取するための基礎技術を提案している。

論文は、基本的に2部構成で、合計6つの章から構成されている。第1部では生理反応の定量評価の結果が、第2部では低侵襲な生体サンプルの採取技術の評価結果が議論されている。

第1章では、研究の序論が述べられ、ストレス反応の個人差に始まり、唾液中に含まれる生化学物質のうち、ストレス尺度として利用できる可能性のあるバイオマーカーとその採取方法に関するレビューを行った後、本研究の目的について説明が行われている。

次に第2章では、教育の受講と生理反応の関連性を考察するために、救急救命士と医師からなる120名の男性被検者に災害教育を受講させている。特殊環境で医療処置実習を行い、被検者の手技評価と主観評価から個人差を考察することで、受講回数と教育効果の関連性について報告している。

第3章では、自動車運転の緊張度の個人差を検証するため、22名の男性被検者に安全運行教育を受講させた後に救急自動車の緊急走行を行わせ、主観評価、唾液アミラーゼ活性、車両の振動などを経時的に測定している。安全運行教育の1週間後、1ヶ月後、3ヶ月後で唾液アミラーゼ活性による交感神経活性の継続調査を実施し、たった1回の安全運転教育では、その後の緊張感を長期間に渡って維持できないことを明らかとしている。

第4章では、ストレス耐性の個人差を検証するため、215名の女性被検者と30種の精油を用い、その利用実態に即した条件下で主観評価を行っている。これにより、元気になる効果に関して嗜好性と生理反応が良く一致するものの、精油の実質的なパフォーマンスを検証するには、先入観と言語概念の解釈について十分考慮する必要があることを示している。

第5章では、生分解性樹脂を用いた微小針を実現する基礎技術として、樹脂成形の型に用いるシリコンモールドの製作方法を検討している。微小針を実現するには、数百 μm の深堀だけでなく、傾斜形状の形成を同時に可能とするフォトリソグラフィ技術が必要となる。Deep-reactive-ion Etching (DRIE) とグレースケールマスクを用いることで、数百 μm のエッチング深さと、傾斜形状の形成を、同時に

実現できたとしている。

第 6 章では、唾液バイオマーカーによる経験とストレスの関連性評価とその計測手法に関する研究についての結論が述べられている。

本論文を通して、非侵襲かつ簡便に採取できる唾液から分析可能なストレスマーカーを尺度に用い、それらの評価手法を考案して実証試験を行うことで、ストレスと経験の関連性を示したことは、工学的、また医工学的にも有益でかつ新規性のある結果である。

よって、本論文は博士（工学）の学位論文として合格と認める。

原著論文名 (2 編)

- [1] 救急救命士に対する瓦礫の下 (Confined Space) の災害シミュレーション教育の有効性について, 中山 友紀, 田中 秀治, 米倉 孝, 高橋 宏幸, 杉本 勝彦, 島崎 修次, 日本集団災害医学会誌, Vol.15, No.2 (2010 年 11 月) 171-178
- [2] 30 種の精油を用いた嗜好性の個人差に関する実態調査, 中山 友紀, 長山 優, 山口 昌樹, アロマセラピー学雑誌, Vol. 13, No.1 (2013 年 3 月) 21-28