

# 非侵襲的かつ簡便なバイオマーカーを用いた心理的介入の効果測定についての現状と展望

特任研究員 安 達 滉一郎 修士課程 1 年 宇和川 梨 子  
修士課程 1 年 青 木 由未加 博士課程 2 年 黒 沢 拓 夢  
准教授 滝 沢 龍

## はじめに

メンタルヘルスの問題は世界中で喫緊の課題である。しかし、身体疾患とは異なり、メンタルヘルスの問題は目に見えづらく、早期段階での診断や評価が難しい。今までのメンタルヘルス分野の研究や臨床におけるアセスメントには、主に自己記入式の指標が用いられてきたが、リコールバイアス (Stone & Shiffman, 2002) や社会的望ましさのバイアス (Paulhus, 2017) が生じやすいという問題がある。したがって、これを補助するための客観的な評価指標の必要性が指摘されている。松本 (2009) は「今後は遺伝子、脳神経画像、神経生理、認知機能など生物学的な研究を推し進めることで、早期発見と早期介入に役立つ指標の開発が望まれる」と述べている。こうした生物学的な評価指標をバイオマーカー (生理指標) という。FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016) によって、「正常な生物学的過程、病理性過程、または曝露もしくは介入に対する反応の指標として測定される定義された特性」として定義され、主観的な指標とは区別された。

本研究ではメンタルヘルス分野の研究や臨床の場面で有用なバイオマーカーを探索する文献レビューを行う。患者の快適性の向上とコスト削減という2つの原則に加え、近年の医療技術の進歩に伴い、臨床医は患者の診断や治療に非侵襲的な方法を選択するようになってきている (Zygula et al., 2019)。したがって、本研究では「非侵襲的かつ簡便」なバイオマーカーを対象とする。

精神的ストレスが身体に影響を及ぼす過程について、田中・脇田 (2011) を参考により詳細に論じる。精神的ストレスは大脳皮質や大脳辺縁系を経由して視床下部に情報伝達され、ストレス反応系である「視床下部-交感神経-副腎髄質系 (SAM系)」と「視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系 (HPA系)」を活性化させる。これに免疫系の調節機能も加わり、心身のバランスを保つホメオスタシスが維持される。本研究では自律神経系、内分泌

系、中枢神経系の指標について論じる。

## バイオマーカーの説明

### 自律神経系指標

自律神経系とは、脳と脊椎と身体の各器官を結ぶ43対の末梢神経のうち、各種器官の活動を状況に応じて適切に調節する機能を持つ。交感神経と副交感神経の2つの神経系がバランスを取りながら2重に支配している (宮田, 1996)。交感神経系は闘争-逃走反応を活性化し、副交感神経系はエネルギーの温存と状態の回復に働く。

**血圧 (BP)** 血圧とは、心臓が血液を全身に送り出すのに必要な力の大きさをあらわす指標であり、心臓が血圧を押し出すときの収縮期血圧 (SPB) と心臓が拍動の間で静止しているときの拡張期血圧 (DBP) の2つの値で表される。動脈硬化の指標である脈圧 (SDP - DBP) や平均血圧 (MDP; DBP + 脈圧 / 3) も指標として用いられる。交感神経は血管収縮、心拍数増加などを通して、短期的な血圧の上昇に重要な役割を果たす (Joyner et al., 2008)。

血圧の測定方法として、血管の振動の変化から血圧値を算出するカフ・オシロメトリック法が主に用いられている (大久保・辰巳・浅山, 2021)。血管の振動はカフの減圧の過程で急激に大きくなり、その後小さくなる。この振動変化をセンサーが検出する。測定が朝晩の2回に限定されること、カフ位置の固定が必要なことなどの限界点がある。この弱点を乗り越える方法として、24時間自由行動下で測定された血圧 (ABPM) の測定も行われている。1日中血圧計を装着することによる患者の負担、十分に固定する必要があることなどの限界点がある。

成人のうち病患者を対象に心理療法が血圧に及ぼす効果を測ったレビューでは、効果は確認されなかったか、介入群における悪化を報告した (Cristea et al., 2019)。高血圧患者を対象としたマインドフルネスストレス軽減

法 (MBSR) の効果を検証した Abbott et al. (2014) は中等度の効果を示した。健常群を対象とした MBSR の効果を検証するレビューでは、血圧は今後の研究でも使用可能な生理指標の一つと述べている (Sharma & Rush, 2014)。MBSR の効果をより概括した Reive (2019) においても、MBSR は SBP を減少させると述べている。マインドフルネス瞑想のより詳細なメタ分析 (Pascoe et al., 2017a) によって、自己超越瞑想 ( $Z=3.11, p<.01$ ) と注意集中瞑想 ( $Z=-0.45, p=.03$ ) が安静時 SBP を減少させることが示された。ヨガのアーサナの効果を検証したメタ分析 (Pascoe et al., 2017b) では、アクティブコントロールと比較して、安静時 DPB を  $3.66\text{mmHg}$  減少させ ( $p<.001$ )、安静時 SPB を  $5.34\text{mmHg}$  減少させることが示された ( $p<.001$ )。ABPM では介入効果は認められなかった。安静時 MAP はアクティブコントロールと比較して  $6.82\text{mmHg}$  減少した ( $p<.001$ )。高血圧の成人を対象とした MBSR 介入研究のレビュー (Solano López, 2018) はほとんどの研究で介入群と対照群と比較して SPB および DPB の低下を認めたが、この低下は診察室外血圧では観察されなかった。職場でのマインドフルネス介入の効果を評価した Heckenberg et al. (2018) は血圧の改善がなかったことを報告した。腹式呼吸の有効性を検証した Hopper et al. (2019) は SBP および DBP の改善を示した。

**心拍数 (HR)** 心拍数は自律神経の影響を受けて変動する。交感神経の影響を受けて上昇し、副交感神経の影響を受け減少する。マインドフルネス瞑想のメタ分析 (Pascoe et al., 2017a) によって、開かれた観察瞑想が安静時心拍数を  $3.11\text{BPM}$  低下させたことを示した ( $Z=2.01, p=.04$ )。ヨガのアーサナの効果を検証したメタ分析 (Pascoe et al., 2017b) では、アクティブコントロールと比較して、安静時心拍数が  $3.30\text{BPM}$  遅かったことを示した ( $p<.001$ )。

**心拍変動 (HRV)** 心拍は自律神経系や内分泌系による調整を受けて、体位、運動、精神活動の状態に応じて変化し、その平均値を中心として絶え間ない増減を繰り返している (早野他, 1988)。心拍変動を測定するための最も適当な指標は心電図である。1 回の心拍動は 1 組の P 波、QRS 波、T 波として現れるが、正確な測定が可能な R-R 間隔の変動が一般的に心拍変動として採用されている。心拍変動を周波数解析して得られる高周波領域 ( $0.15\sim 0.50\text{Hz}$ ) のパワー値 (HF) は副交感神経機能の指標とされる。低周波領域 ( $0.02\sim 0.15\text{Hz}$ ) のパワー値 (LF) は交感神経と副交感神経の両方の活動性を反映しているとされるため、LF/HF 比が交感神経機能の

指標として用いられている (高田・高田・金山, 2005)。また、HRV コヒーレンス比も用いられる。HRV パターンがどれだけ「波状」であるかを評価する低周波分析の指標であり、コヒーレンス比が高いほど、交感神経系と副交感神経系からの入力が均衡しているとされる (Heckenberg et al., 2018)。

マインドフルネス瞑想の HF を評価したメタ分析 (Pascoe et al., 2017a) は瞑想の効果が検出されなかったことを示した ( $Z=-0.82, p=.41$ )。ヨガのアーサナの効果を検証したメタ分析 (Pascoe et al., 2017b) は LF ( $p<.001$ ) と HF ( $p=.01$ ) の双方に関して中等度の効果を報告した。労働者へのマインドフルネス介入の効果を検証したメタ分析 (Heckenberg et al., 2018) では、対照群と比較してマインドフルネス群 (Hedge's  $g=.35$ ) は小から中程度の、ヨガ群 (Hedge's  $g=.95$ ) は大程度のコヒーレンス比の増加を示した。

**皮膚コンダクタンス** 皮膚電気活動について、福田 (2018) を参考に論ずる。心拍、心拍変動に比べて、より狭い時間範囲の反応を捉えることができる。人間の汗腺の 1 つであるエクリン腺は、体温調節などの機能に加え、交感神経系の働きによる精神的発汗にもかかわる。これを電氣的に捉えたのが皮膚電気活動である。皮膚電気活動の測定法の 1 つである皮膚コンダクタンスは、覚醒度を測るための指標として用いられてきた。

Delgado et al. (2010) は 5 週間のマインドフルネスまたは漸進的筋弛緩法介入を行い、その効果を皮膚コンダクタンスを用いて評価した。群間に有意な結果は見られず、介入群は統制群と比較して、介入を実施する時間と心配を誘発する時間において、安静時よりも皮膚コンダクタンスが高くなる傾向があったが、その差は有意ではなかった。一方、50 名のカウンセリング研修を行う学部生を対象とした 8 週間のマインドフルネス認知療法介入 (Chan et al., 2021) では、皮膚コンダクタンス反応が有意な変化を示した ( $F=9.87, p<.01, \eta^2=0.18$ )。

**瞳孔** 瞳孔は交感神経系・副交感神経系の二重支配・拮抗支配を受けており、散瞳は交感神経が、縮瞳は副交感神経が担当している (飯島他, 2011)。原 (2012) は「瞳孔の大きさの変化をみることで、ストレス評価が可能と考えられている」と述べている。Vasquez-Rosati et al. (2017) は瞑想の実践者と非実践者を比較し、ネガティブな画像に対して実践者群はより大きな縮瞳とより速いベースラインレベルへの回復が見られたことを示した。Kirk et al. (2022) は PTSD 症状を持つ成人を対象に、8 週間の Web ベースの CBT、マインドフルネス、ヨガプログラムを提供し、瞳孔サイズの介入前後での有意な

減少が示された ( $p<.001$ ,  $d=0.90$ )。

瞳孔の対光反射とは、光刺激が眼内に入り、その刺激が光需要期の閾値に達したときに起こる縮瞳のことを指し、文字通り光に対する反射性の縮瞳を意味している(前田, 2017)。対光反射時の瞳孔の大きさの変化やその速さから自律神経の状態を測定することができる。一般的に赤外線を用いた電子瞳孔計を用いて計測される。

Pomè et al. (2020) はマインドフルネス瞑想介入によって、瞳孔の振動の変化を計測した。振動の振幅は覚醒度や皮質の興奮性など多くの神経因子に依存して変化し、瞳孔振動が瞑想前後のベースラインと比較して53%増加することを示した。

### 内分泌系指標

本論では内分泌系の指標として、最もよく用いられるホルモンであるコルチゾールを取り上げる。コルチゾールとは、HPA系により制御されるステロイドホルモンであり、慢性ストレスに対する身体反応の主要な要素である(Hellhammer et al., 2007)。コルチゾール濃度はさまざまな媒体から測定することが可能である。Phillips et al. (2021) は媒体ごとのHPA軸活性化の時間分解能を整理した。コルチゾールの急性変化を捉えるのが血液、唾液、汗のサンプル、時間単位の変化を捉えるのが間質液、尿、母乳のサンプル、月単位の慢性変化を捉えるのが毛髪と爪である。本論では唾液、毛髪、爪のコルチゾールについて論ずる。

**唾液** コルチゾールによるストレス評価に関しては従来、血液や唾液が用いられてきた。特に唾液中のコルチゾールは血中のコルチゾールと相関が非常に高く、血液と比較して非侵襲的に採取できる、医師の資格がないものや自身でも採取できる、採取器具が安価、利用にあたって時間や場所の制約がないなどの多くの利点を有する(井澤・小川・原谷, 2010)。唾液の採取法として最も用いられる方法はサリベットによる採取である(井澤・小川・原谷, 2010)。コットンを咀嚼させ、唾液を採取する方法で、1～2分ほどで採取が可能である。コルチゾールは概日リズムに従うことが知られているため(Debono et al., 2009)、測定時間を合わせる必要がある。また、コルチゾールのリズムは睡眠不足やシフト勤務、民族性、性別、年齢、BMI、月経周期などの複数の要因によって影響を受けることも知られている(El-Farhan et al., 2017)。

精神疾患患者に対する心理療法介入を扱ったレビューでは、研究の質は中程度であったが、研究デザインと評価方法があまりにも異質であったと述べている(Laufer

et al., 2018)。Cristea et al. (2019) はうつ病患者を対象とした心理療法の効果のメタ分析を行い、介入後(Hedge'  $g=-.19$ ) およびフォローアップ(Hedge'  $g=.04$ ) で統制群に対する有意差は見られなかった。マインドフルネス介入のメタ分析を行ったSanada et al. (2016) はコルチゾール値に関連する健康状態の改善に関する介入の効果量は中程度だったことを報告した( $g=.41$ ,  $p=.025$ )。Pascoe et al. (2017b) はヨガのアーサナ介入研究をメタ分析し、アクティブコントロールと比較して、起床時、午後、夕方のコルチゾールが有意に低減したことを示した。労働者のマインドフルネス介入の効果を検証したメタ分析(Heckenberg et al., 2018) ではコルチゾール生産を低下させ、日内のコルチゾール変動が中程度に小さくなることを示した。

**毛髪** 毛髪に含まれるコルチゾールが慢性ストレスの指標として注目され始めている(Wright et al., 2015)。毛髪には血管から供給される物質に由来する親油性の物質が含まれ、コルチゾールも含まれている。毛髪コルチゾールは回顧的な計測が可能という特徴があり、毛髪は月に約1 cm伸びることから、頭皮から3 cmなら3ヶ月分のHPA系の活動が示される。限界点としては、急性ストレスや日内変動の測定はできないこと、毛髪量が少ない場合採取が難しいこと、人種、民族集団や髪質による毛髪の成長率の変動や部分パーマ、ブリーチなどが数値に影響すること、測定単位が標準化されていないことなどが挙げられている(Wright et al., 2015)。

Goldberg et al. (2014) は喫煙者にマインドフルネス介入およびCBT介入を行ったところ、毛髪コルチゾール濃度はマインドフルネス介入によって減少することを示した( $p=.018$ ,  $d=-0.48$ )。一方、マインドフルネス介入による毛髪コルチゾール濃度の低減が示されない研究も複数あり(Lamothe et al., 2020など)、サンプルサイズの小ささや実践期間の短さなどが指摘されている。

**爪** 爪のコルチゾールについて、Izawa et al. (2015) を参考に論じる。ホルモンは毛細血管から爪のマトリックスに拡散し、爪の形成過程でケラチンに取り込まれる(de Berker et al., 2007)。爪の平均成長速度は1.0 mm/10日であるため、爪が完全に伸びるには数ヶ月を要する(Gupta et al., 2005)。したがって、爪のサンプルは切り取る数ヶ月前のコルチゾールレベルを反映していると考えられる。爪のコルチゾール濃度は毛髪や唾液と中程度の関連が示され、爪コルチゾール濃度の高さはうつ病との関連も示されている(Izawa et al., 2015; Phillips et al., 2021)。分析法としては、主に免疫測定法と質量分析法が用いられている(Phillips et al., 2021)。

Pillips et al. (2021) は爪のコルチゾールは慢性ストレスの回顧的バイオマーカーとして機能する可能性があるが、爪へのコルチゾールの蓄積は複雑であり、大きな時間幅を表す可能性があると述べている。さらに、効果量を報告し、年齢、性別、民族、爪の特徴などの共変量の影響を調査した研究は非常に少なく、この指標の検証には限界がある。生涯を通じた慢性ストレスのバイオマーカーとしての爪コルチゾールの有用性を検証するためには、さらなる研究が求められるとした。

### 中枢神経指標

心理的介入による脳神経活動を測定するツールとして、空間分解能の高さ、安全性、非侵襲性などからMRIが近年の中心となっている。一方で、MRIは姿勢を固定する必要があり、動きの影響を受けやすいこと、持ち運びが難しい、ボアの中に長時間いなければならないことなど、簡便さという観点からは限界がある(Choo et al., 2019)。本研究ではNIRSと脳波を取り上げる。

**NIRS** NIRSは近年注目されている新しい脳機能計測法の1つである。NIRSの説明については福田・西村(2017)を参考に論じる。NIRSは近赤外光を皮質領域に投射し、吸光係数の違いから、酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)および脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)の変化を検出する。大脳の血流は神経活動中に増加し酸素の消費量が増えるため、oxy-Hbとdeoxy-Hbの濃度変化が脳の働きを示すと考えられている。NIRSの長所として、持ち運びのしやすさ、動きに強いこと、課題中の脳活動の測定に向いていること、閉所恐怖や不穏の患者にも適すること、非侵襲的であること、時間分解能が高いことなどが挙げられる。一方、空間分解能低いこと、深部の脳構造は測定できないこと、ベースラインからの相対的な変化しか測れないこと、タスクデザインに工夫が必要なことなどが挙げられる。

Choo et al. (2019) はNIRSを用いたマインドフルネス介入研究の文献レビューを行ったが、実験研究は3件にとどまった。Deepeshwar et al. (2015) は瞑想経験のある成人男性を対象に、統制条件と瞑想中でNIRSによる比較を行い、瞑想は大脳の酸素化とパフォーマンスの向上をもたらしていること、それは前頭前皮質の活動と関連していることを示した。緑内障患者を対象としたマインドフルネス介入研究(Gagrani et al., 2018)は、統制群と比較して介入群の前頭前皮質においてoxy-Hbの変化が有意に改善したことを示した( $p < .0001$ )。

**脳波 (EEG)** 脳波について、福田(2018)を参考に論じる。脳波とは、頭部に貼り付けた2つの電極の間の

電位差を、アンプを用いて増幅することで計測される波のことである。脳の電気活動を発信源とし、脳の情報処理と関連すると考えられている。脳波は周波数によって $\alpha$ 波(8-13Hz)、 $\beta$ 波(13-20Hz)などに区別され、Bergerによって1924年に $\alpha$ 波は安静時に、 $\beta$ 波は集中状態でよく観察されることが発見された。さらに $\gamma$ 波(30-60Hz)や $\theta$ 波(4-8Hz)に関しても議論されている。しかし、脳波のメカニズムについては未だに解明されていない(Cohen, 2017)。脳波は、従来は空間分解能に限界があるとされてきたが、近年注目が高まっている。McLoughlin et al. (2014)はその理由として、信号処理と脳波の可視化の進歩により空間分解能が向上したこと、データ収集のコストに優れているため多数のサンプルに関する研究が進んだこと、非侵襲的で携帯性に優れていることを上げている。特にドライ、ワイヤレス、ウェアラブルな高密度EEGシステム(Liao et al., 2012)が開発されたことはこの流れに拍車をかけた。マインドフルネス瞑想が脳波に及ぼす影響を扱ったシステムティックレビュー(Lomas et al., 2015)では、マインドフルネスは、健常者と患者グループの両方において、 $\alpha$ 波および $\theta$ 波のパワーの上昇と関連していることを明らかにした。

### 考察

本研究では、メンタルヘルス分野の研究および臨床において利用可能性の高い、非侵襲的かつ簡便なバイオマーカーの探索を行った。研究の異質性についての議論は残るものの、研究の多さから血圧、心拍数、唾液コルチゾールに関しては、バイオマーカーとしての利用が進んでいる領域だといえる。一方、瞳孔、毛髪コルチゾール、爪コルチゾール、NIRSおよび簡便なEEGに関しては、研究の萌芽期であり、さらなる研究が求められる領域だといえる。特に、毛髪コルチゾールおよび爪コルチゾールは慢性ストレスを評価できるという特徴を持つ数少ない指標である。研究結果のバラつきや研究数の少なさが限界点として指摘されている通り、さらなる研究およびメカニズムの解明が求められている。

今後のバイオマーカーの展望として、バイオマーカーの臨床的意義および研究的意義について述べる。臨床的意義としては、臨床において非侵襲的かつ簡便に使えるバイオマーカーが普及することで、様々な利益を得ることができる。García-Gutiérrez et al. (2020)はバイオマーカーの7分類を精神医学に当てはめて、その有用性を説明した。例えば、疾患を特定する診断や、クライエ

ントの病状の経過のモニタリング、心理的介入の効果の評価や予測、介入の安全性の評価、今後精神疾患を発症するリスクの評価などに用いることができる。

また、バイオマーカーは介入としての利用も期待されている。様々なバイオマーカーを測定し提示することを通して、自ら意識的に身体をコントロールし健康の改善やパフォーマンスの向上を達成しようとする手続きをバイオフィードバックと言い、多くの研究と実践によって臨床的有用性が示されている（榎原他, 2018）。

研究的意義としては、バイオマーカーの反応・予測としての機能を生かし、新しい心理的介入の評価に用いることや、心理社会的側面からだけではとらえられなかったメカニズムの発見に寄与することが考えられる。

近年はデジタル技術の進化に伴いデジタルバイオマーカーが注目されている（高橋他, 2022）。デジタルバイオマーカーとは、デジタルデバイスを介して取得する日常の行動、生理状態、社会活動などのデータであり、リアルタイムで継続的に取得が可能であるという特徴がある。デジタルバイオマーカーは急速に普及しており、バイオマーカーを用いた臨床や研究はより進むと考えられる。

最後に本レビューの限界点について述べる。本レビューはシステマティックレビューではないため、国内外におけるすべての研究を網羅できていない。今後、バイオマーカーを用いた厳密な実験研究の実施と、システマティックレビューおよびメタ分析が求められる。

## 引用文献

- Abbott, R. A., Whear, R., Rodgers, L. R., Bethel, A., Thompson Coon, J., Kuyken, W., ... & Dickens, C. (2014). Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of psychosomatic research*, 76(5), 341-351.
- Biomarker Working Group F-N. (2016). BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource. In Spring S (Ed.), *BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource*. Silver Spring (MD): FDA-NIH.
- Chan, S. H. W., Yu, C. K., & Li, A. W. O. (2021). Impact of mindfulness-based cognitive therapy on counseling self-efficacy: A randomized controlled crossover trial. *Patient education and counseling*, 104(2), 360-368.
- Choo, C. C., Lee, J. J., Kuek, J. H., Ang, K. K., Yu, J. H., Ho, C. S., & Ho, R. C. (2019). Mindfulness and hemodynamics in asians: a literature review. *Asian Journal of Psychiatry*, 44, 112-118.
- Cohen M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean?. *Trends in neurosciences*, 40(4), 208-218.
- Cristea, I. A., Karyotaki, E., Hollon, S. D., Cuijpers, P., & Gentili, C. (2019). Biological markers evaluated in randomized trials of psychological treatments for depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 101, 32-44.
- de Berker, D. A., André, J., & Baran, R. (2007). Nail biology and nail science. *International journal of cosmetic science*, 29(4), 241-275.
- Debono, M., Ghobadi, C., Rostami-Hodjegan, A., Huatan, H., Campbell, M. J., Newell-Price, J., ... & Ross, R. J. (2009). Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(5), 1548-1554.
- Deepeshwar, S., Vinchurkar, S. A., Visweswaraiah, N. K., & Nagendra, H. R. (2015). Hemodynamic responses on prefrontal cortex related to meditation and attentional task. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 252.
- Delgado, L. C., Guerra, P., Perakakis, P., Vera, M. N., Reyes del Paso, G., & Vila, J. (2010). Treating chronic worry: Psychological and physiological effects of a training programme based on mindfulness. *Behaviour research and therapy*, 48(9), 873-882.
- El-Farhan, N., Rees, D. A., & Evans, C. (2017). Measuring cortisol in serum, urine and saliva - are our assays good enough?. *Annals of clinical biochemistry*, 54(3), 308-322.
- 福田玄明 (2018). 生理計測で何がわかるのか—環境心理学への応用— 人間・環境学会誌, 21(1), 67-75.
- 福田正人 (監修)・西村幸香 (編) (2017). 精神疾患の光トポグラフィー検査ガイドブック—NIRS波形の臨床判読 改訂第2版 中山書店
- Gagrani, M., Faiq, M. A., Sidhu, T., Dada, R., Yadav, R. K., Sihota, R., Kochhar, K. P., Verma, R., & Dada, T. (2018). Meditation enhances brain oxygenation, upregulates BDNF and improves

- quality of life in patients with primary open angle glaucoma: A randomized controlled trial. *Restorative neurology and neuroscience*, 36(6), 741-753.
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Sala, F., Gasparian, A., Austrich-Olivares, A., & Manzanares, J. (2020). Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Frontiers in psychiatry*, 11, 432.
- Goldberg, S. B., Manley, A. R., Smith, S. S., Greeson, J. M., Russell, E., Van Uum, S., ... Davis, J. M. (2014). Hair cortisol as a biomarker of stress in mindfulness training for smokers. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 20(8), 630-634.
- Gupta, G. R., Dhruw, V. K., Athawal, B. K., Siddiqui, P., YousufAgrawal, H. K., & Chandra, H. (2005). Human nail growth pattern and medicolegal aspect. *Journal of Indian Academy of Forensic Medicine*, 27, 87-91.
- 原直人 (2012). ストレス評価としての瞳孔機能 視覚の科学, 33(2), 47-51.
- 早野順一郎・山田眞己・藤浪隆夫・横山清子・渡辺興作・高田和之 (1998). 心拍変動と自律神経機能 生物物理. 28(4), 198-202.
- Heckenberg, R. A., Eddy, P., Kent, S., & Wright, B. J. (2018). Do workplace-based mindfulness meditation programs improve physiological indices of stress? A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychosomatic research*, 114, 62-71.
- Hellhammer, J., Fries, E., Schweisthal, O. W., Schlotz, W., Stone, A. A., & Hagemann, D. (2007). Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state-and trait components. *Psychoneuroendocrinology*, 32(1), 80-86.
- Hopper, S. I., Murray, S. L., Ferrara, L. R., & Singleton, J. K. (2019). Effectiveness of diaphragmatic breathing for reducing physiological and psychological stress in adults: a quantitative systematic review. *JBI database of systematic reviews and implementation reports*, 17(9), 1855-1876.
- 飯島淳彦・小杉剛・木竜徹・松木広介・長谷川功・板東武彦 (2011). ストレス状態の推定に有効な瞳孔反応パラメータの探索 生体医工学, 49(6), 946-951.
- Izawa, S., Miki, K., Tsuchiya, M., Mitani, T., Midorikawa, T., Fuchu, T., Komatsu, T., & Togo, F. (2015). Cortisol level measurements in fingernails as a retrospective index of hormone production. *Psychoneuroendocrinology*, 54, 24-30.
- 井澤修平・小川奈美子・原谷隆史 (2010). 唾液中コルチゾールによるストレス評価と唾液採取手順 労働安全衛生研究, 3(2), 119-124.
- Joyner, M. J., Charkoudian, N., & Wallin, B. G. (2008). A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation. *Experimental physiology*, 93(6), 715-724.
- Kirk, M. A., Taha, B., Dang, K., McCague, H., Hatzinakos, D., Katz, J., & Ritvo, P. (2022). A Web-Based Cognitive Behavioral Therapy, Mindfulness Meditation, and Yoga Intervention for Posttraumatic Stress Disorder: Single-Arm Experimental Clinical Trial. *JMIR mental health*, 9(2), e26479.
- Lamothe, M., Rondeau, É., Duval, M., McDuff, P., Pastore, Y. D., & Sultan, S. (2020). Changes in hair cortisol and self-reported stress measures following mindfulness-based stress reduction (MBSR): A proof-of-concept study in pediatric hematology-oncology professionals. *Complementary therapies in clinical practice*, 41, 101249.
- Laufer, S., Engel, S., Knaevelsrud, C., & Schumacher, S. (2018). Cortisol and alpha-amylase assessment in psychotherapeutic intervention studies: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 95, 235-262.
- Liao, L. D., Lin, C. T., McDowell, K., Wickenden, A. E., Gramann, K., Jung, T. P., ... & Chang, J. Y. (2012). Biosensor technologies for augmented brain-computer interfaces in the next decades. *Proceedings of the IEEE*, 100 (Special Centennial Issue), 1553-1566.
- Lomas, T., Ivtzan, I., & Fu, C. H. (2015). A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on EEG oscillations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 57, 401-410.
- McLoughlin, G., Makeig, S., & Tsuang, M. T. (2014). In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function. *American journal of*

- medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 165B(2)*, 111-121.
- 前田史篤 (2017). 対光反射! それとも対光反応? 視覚の科学, *38* (1), 1-4.
- 松本和紀 (2009). 精神疾患の予防と早期介入 医学のあゆみ, *231*(10), 952-957.
- McEwen B. S. (2017). Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic stress (Thousand Oaks, Calif.)*, *1*, 2470547017692328.
- 宮田洋 (編) (1996). 心と脳 今田寛・八木昭宏 (監修) 現代心理学シリーズ2 培風館
- 大久保孝義・辰巳友佳子・浅山敬 (2021). 血圧測定法 日本循環器病予防学会誌, *56*(3), 239-243.
- Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M., & Ski, C. F. (2017a). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, *95*, 156-178.
- Pascoe, M. C., Thompson, D. R., & Ski, C. F. (2017b). Yoga, mindfulness-based stress reduction and stress-related physiological measures: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *86*, 152-168.
- Paulhus, D. L. (2017). Socially Desirable Responding on Self-Reports. In: Zeigler-Hill V., Shackelford T. (eds) *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*. Springer, Cham.
- Phillips, R., Kraeuter, A. K., McDermott, B., Lupien, S., & Sarnyai, Z. (2021). Human nail cortisol as a retrospective biomarker of chronic stress: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, *123*, 104903.
- Pomè, A., Burr, D. C., Capuozzo, A., & Binda, P. (2020). Spontaneous pupillary oscillations increase during mindfulness meditation. *Current biology: CB*, *30* (18), R1030-R1031.
- Reive, C. (2019). The Biological Measurements of Mindfulness-based Stress Reduction: A Systematic Review. *Explore (New York, N.Y.)*, *15*(4), 295-307.
- 榊原雅人・佐藤謙・竹内聡・Park Suin・及川欧 (2019). バイオフィードバック/ニューロフィードバックの臨床応用 心身医学, *59*(7), 613-621.
- Sanada, K., Montero-Marin, J., Alda Diez, M., Salas-Valero, M., Pérez-Yus, M. C., Morillo, H., Demarzo, M. M., Garcia-Toro, M., & Garcia-Campayo, J. (2016). Effects of Mindfulness-Based Interventions on Salivary Cortisol in Healthy Adults: A Meta-Analytical Review. *Frontiers in physiology*, *7*, 471.
- Sharma, M., & Rush, S. E. (2014). Mindfulness-based stress reduction as a stress management intervention for healthy individuals: a systematic review. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, *19*(4), 271-286.
- Solano López A. L. (2018). Effectiveness of the Mindfulness-Based Stress Reduction Program on Blood Pressure: A Systematic Review of Literature. *Worldviews on evidence-based nursing*, *15*(5), 344-352.
- Stone, A. A., & Shiffman, S. (2002). Capturing momentary, self-report data: a proposal for reporting guidelines. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, *24* (3), 236-243.
- 高橋史也・橋本里奈・安達滉一郎・黒沢拓夢・太田一実・滝沢龍 (2022). デジタルバイオマーカーを用いたメンタルヘルス研究の現状と展望 精神医学, *64*(3), 357-368.
- 高田晴子・高田幹夫・金山愛 (2005). 心拍変動周波数解析のLF成分・HF成分と心拍変動係数の意義——加速度脈波測定システムによる自律神経機能評価——総合検診, *32*(6), 504-512.
- 田中喜秀・脇田慎一 (2011). ストレスと疲労のバイオマーカー 日本薬理学雑誌, *137*(4), 185-188.
- Vasquez-Rosati, A., Brunetti, E. P., Cordero, C., & Maldonado, P. E. (2017). Pupillary Response to Negative Emotional Stimuli Is Differentially Affected in Meditation Practitioners. *Frontiers in human neuroscience*, *11*, 209.
- Wright, K. D., Hickman, R., & Laudenslager, M. L. (2015). Hair Cortisol Analysis: A Promising Biomarker of HPA Activation in Older Adults. *The Gerontologist*, *55 Suppl 1* (Suppl 1), S140-S145.
- Zygula, A., Kosinski, P., & Wielgos, M. (2019). Saliva, hair, tears, and other biological materials obtained non-invasively for diagnosis in pregnancy: a literature review. *Ginekologia polska*, *90* (8), 475-481.

(指導教員 滝沢龍准教授)