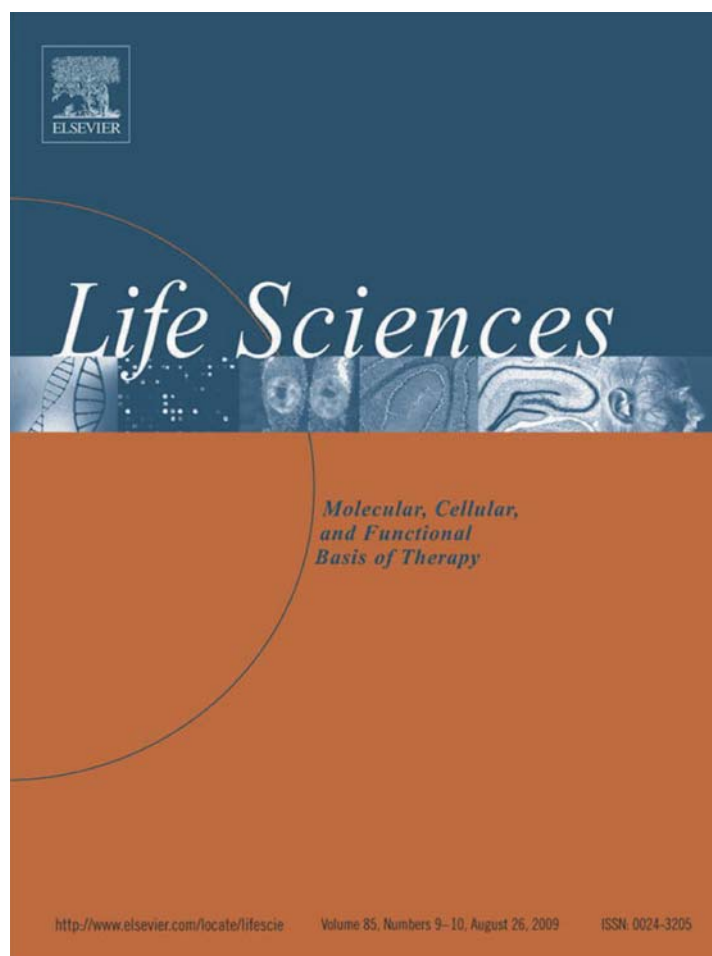


非営利の研究および教育目的のために提供。  
複製・配布・商業的利用を禁ず。



本記事はElsevier刊の定期刊行物にて発行された。添付のコピーは筆者の研究所での指導、また同僚とのシェアを含む、内部の非営利研究および教育的使用のために著者に提供された。

複製、配布あるいは販売、ライセンスコピー、個人的、組織的、第三者によるウェブサイトへの投稿を含むその他の用途は禁じられている。

多くの場合、筆者にはWORDあるいはテキスト版のバージョンを、個人的なウェブサイト、あるいは研究所のレポジトリに投稿することが許可されている。

Elsevierのアーカイブ、マニュスクリプト方針についての情報が必要な筆者は、  
以下を参照のこと：

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

Life Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/lifescie](http://www.elsevier.com/locate/lifescie)

## マウスにおける自律神経活動の調節を介したマイクロチタンのリラックス効果

Wataru Aoi<sup>a, b, \*</sup>, Yoshikazu Takanami<sup>c</sup>, Yukari Kawai<sup>c</sup>, Takeshi Otsuki<sup>d</sup>, Toshiyuki Kawake<sup>e</sup>, Yuji Naito<sup>b</sup>, Toshikazu Yoshikawa<sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup> 〒606-8522 京都市左京区半木町下鴨1-5 京都府立大学 生命環境科学研究科 健康科学研究室

<sup>b</sup> 〒602-8566 京都市上京区梶井町4-6-5 京都府立医科大学 消化器内科

<sup>c</sup> 京都府立医科大学 予防健康医学講座

<sup>d</sup> 〒799-2496 愛媛県松山市 聖カタリナ大学 人間健康福祉学部

<sup>e</sup> 〒604-8152 京都市中京区手洗水町6-7-8 ファイテン株式会社

### 記事情報

#### 履歴

2009年1月21日受領

2009年7月17日受諾

#### キーワード:

自発的活動

交感神経

副交感神経

ノルアドレナリン

心拍変動

### 概要

**目的:** マイクロチタンが神経系に影響を与える可能性が示唆されている。本研究ではマウスの睡眠中における自発行動および自律神経活動へのマイクロチタンの影響を調査した。

**方法:** ICR マウスをプラセボとマイクロチタンの2グループに分け、プラセボあるいはマイクロチタンを浸透させたゴムのシートが入った容器に入れた。両群とも、自発的活動、代謝パラメータ、心拍変動を測定した。

**主要な所見:** 明期における自発活動は、マイクロチタンシートが入ったケージのマウスにおいて、プラセボよりも減少した。またマイクロチタンは尿のノルアドレナリン値も減少させた。心拍変動は遠隔測定システムを利用し解析され、自律神経活動が評価された。プラセボのシートのケージのマウスと比較し、マイクロチタンのシートが入ったケージのマウスにおいて、R-R 間隔データのスペクトラル分析は、副交感神経の活動を示す高周波域がマイクロチタンにより著しく増加し、低周波-高周波のパワースペクトル比が減少した。

**意義:** マイクロチタンは自律神経活動を調節することにより、睡眠期における休息を促進した。つまり、マイクロチタンにはリラックス効果があることを示している。

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 序論

チタニウムは遷移元素の1つである金属であり、合金や塗料といった様々な材料の成分として利用されている。医学の分野では、生体適合性があるため埋め込み型装置の製作に利用されている。さらにチタニウムには消炎性、抗酸化活性、およびの細胞成長の促進を含むいくつかの有益な効果がある (Carballo-Vila 他 . 2008; Overgaard 他 . 1998; Sahlin 他 . 2006; Suzuki 他 . 2003)。

さらに、いくらかの加工されたチタニウムが、坐骨神経の合成活動電位およびシグナル伝達を遅らせることにより哺乳動物の神経系に影響を与えることが示唆された。(Cehreli 他 2003; Onur 他 2004)。

最近、ある先行研究 (Korte2008) において、マウスの海馬スライスにおけるマイクロチタン (直径がミクロン単位のチタン粒子) 治療が、金属とニューロンの間にスペースがあったとしても、休息中の膜電位と活動電位、錐体ニューロンの発火頻度を減少させることが示された。これらの所見から、加工されたチタニウムが神経細胞の興奮性を抑圧し、自律神経にみられる他のニューロンの膜電位を調整するという仮説がもたらされた。

自律神経系は、心血管系 (Julius and Johnson 1985; Kawashima

2005; Schultz 他 . 2007)、内臓機能 (Kiba 2002; Tougas 1999) および免疫 (Bellinger 他 . 2008; Nance and Sanders 2007) を制御する主要な要因である。そのため、交感神経活動および副交感神経の活動間のバランスの乱れは、さまざまな不調につながる。また、自律神経系は感情、興奮およびストレスに密接に関連し、それらの活動には精神状態が反映される。精神ストレスは交感神経活動 (SNA) の上昇につながり、興奮をひきおこす (Ziegler 他 . 1993)。マイクロチタンが SNA を抑圧できるのであれば、精神的ストレスにより引き起こされる心血管の異常といった反応を規制することができる。すなわち、マイクロチタンが交感神経活動に対し副交感神経活動 (PSNA) の優位を引き起こすのであれば、それはリラックス効果を生むかもしれない。この仮説を検証するため、マウスにおいて自律神経系と感情状態へのマイクロチタンの影響を研究した。(3, page) ケージを変えた際、マウスは興奮しケージ内を活発に動きまわり、睡眠時間は著しく減少する。マイクロチタンが入ったケージのマウスの交感神経活動が減少するのであれば、興奮をしずめ、睡眠時間の引き延ばしに貢献すると考えられる。そのため、我々はマウスの精神ストレスモデルを用いてチタニウムの効果を研究した。

## 材料と方法

### マイクロチタンゴムシートの準備

マイクロチタンは、チタニウムを平均径 26.7 $\mu$ m に粒子化することにより用意された (Phiten Co., Ltd. Kyoto, Japan)。マイクロチタンを 0.94% の濃度で含むラバーシート、マイクロチタンを含まないシートをプラセボとして用意した。それらのシートをケージの内側・外側の両方に貼りつけた。

本研究は日本学術会議による原則、ガイドラインに従い、京都府立医科大学の動物実験委員会により承認を受けた (permission No. M19-42)。ICR マウス (生後 10 週) を清水実験材料から入手し、温度調節下で (22 $\pm$ 2 °C)、12 時間ごとの明暗サイクル (07:30 から 19:30 まで点灯) のケージで 6 週間順応させた。自発活性はメスの月経周期に影響を受けるため、雄マウスのみを使用した。マウスは対照群とマイクロチタン群の 2 つのグループに分けられた。両群において、自発活性、代謝パラメータ、および心拍変動 (HRV) が測定された。マイクロチタン群のマウスは、マイクロチタンを含んだラバーシートの入ったケージの中で測定し、対照群のマウスはプラセボのラバーシートの入ったケージで測定した。さらに、マイクロチタンの影響を調査するため、アルミニウムで包まれたマイクロチタンシートに暴露した。7:30 にマウスは個別にケージシートに移され、その中で自由に動き、通常の食事と飲み水を摂ることが許された。測定はすべて 19:30 から行われた。

### 自発活性と代謝レートの考察

各マウスの自発活動は前述の方法で、19:30 からの 12 時間に動物から放出された赤外線を検出する複合のレンズを用いて測定された (Shibakura 他 . 2006)。

動物がある測定領域から移動したとき、能動運動を 1 としてカウントし、領域は複合のレンズで光学的に周辺領域から分割した。マウスは座位で、測定前に運動はしていない。合計カウントは 12 時間中のカウントを合計することで計算された。

同時に、静止時の代謝活動評価のために間接的熱量測定分析が行われた。以前の研究に (Aoi 他 . 2008) マウスの間接的熱量測定分析は詳述されている。簡潔に述べると、酸素消費量と二酸化炭素生成量の両方を 12 時間、3 分おきに小動物用代謝分析器 (MK-5000R, Muromachi Kikai, 東京) で測定した。その後、呼吸交換比 (RER) が酸素消費量 (VO<sub>2</sub>) および二酸化炭素生成量 (VCO<sub>2</sub>) のレベルから計算された。

### HRV 分析

自律神経の活動評価のため、心拍変動 (Lanfranchi and Somers 2002; Stein and Kleiger 1999) のパワースペクトル解析を行った。マウス用遠隔測定システム (Daiya Medical Co., Ltd., Tokyo Japan) を用い、心電図を作成した。麻酔下でマウスの背部皮下に小さな送信機を埋め込み、電極は記録開始 5 日前に胸上部と腹部に通した。心拍数 (HR) は起きているマウスの ECG で 19:30 から 20:30 まで記録された。ECG データは A/D 変換を用いて分析され、R-R インターバルのパワースペクトルは MemCalc ソフトウェア (Suwa Trust Co.Ltd., Sapporo, Japan) を用い最大エントロピー法で計算された。マウスでの分析のために採用された周波数帯は、低周波帯 (LF) で 0-0.75 Hz、高周波帯で 0.75-2.4 Hz であった。

### 尿中ノルアドレナリンレベル

マウスはマイクロチタンあるいはプラセボラバーシートの入った代謝ケージに収容され、尿を 24 時間収集した。その後ノルアドレナリンの尿中含量が測定された。

### 統計

すべてデータは平均  $\pm$ SE として報告された。群間の差異は一元配置 ANOVA あるいは Student t 検定で評価された。ANOVA が差異を示した場合、平均値からの差異の有意性を判定するために Fisher PLSD 検定を用いた。すべての分析において、 $p < 0.05$  が統計的有意を示すと考えられた。

### 結果

#### 自発的活動と関節的熱量測定

自発的活動が測定され、間接的熱量測定分析は明期の 12 時間で行われた。12 時間中の自発活動は、対照群に比べマイクロチタン群において著しく減少した ( $p = 0.031$ ) (図 1)。しかし、チタンシートをアルミニウムでおおった場合には、減少が見られなかった。平均酸素消費量は 2 つの群において差はなく、マイクロチタンにより RER が変わることもなかった (表 1)。

#### HRV 分析

心拍の R-R インターバルから測定される HRV 分析は、自発的活動に対する睡眠の影響を避けるため、最初の 1 時間で行われた。(4 page) 1 時間平均値の HR, LF, HF および LF, HF の電力率が各マウスで送信機と電極の埋め込み後に計算された。HR はマイクロチタン群においてプラセボ群よりも低かった (表 2)。LF 電力はマイクロチタンにより変わらないものの、マイクロチタン ( $p = 0.001$ ) に暴露したマウスの HF 電力は著しく増加した (表 2)。プラセボ群と比較して、マイクロチタンシートにおかれたマウスでは、LF/HF 率も減少した ( $p = 0.017$ ) (表 2)。

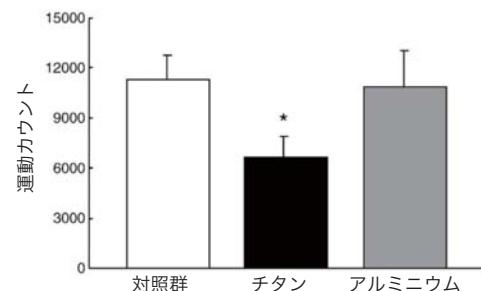


図 1

自発的活動は明期に測定された。運動カウントは動物から放出される赤外線を検出する複合のレンズで測定された。12 時間での積算値は各マウスで計算された。値は 8 匹のマウスの平均  $\pm$ SE として表される。統計有意は  $p < 0.05$  レベルからとする。

表 1

呼吸の代謝機能

	対照群	対照群
酸素消費量 (ml/kg BW/min)	36.4±0.8	36.4±0.6
呼吸交換比	0.88±0.04	0.91±0.03

間節的な熱量測定は明期に行われた。ガス交換率は酸素消費量と二酸化炭素排出量で測定された。各マウスで 12 時間の平均値を計算した。値は 8 匹のマウスの平均 ±SE として表される。

### 尿中ノルアドレナリン

SNA 評価のため、24 時間集められた尿中のノルアドレナリンレベルが測定された。プラセボ群に比較して、マイクロチタン群において尿中ノルアドレナリンは著しく低かった ( $p=0.035$ ) (図 2)。しかし、チタンシートをアルミニウムで覆った場合には、差異は生じなかった。

### 考察

マウスの精神的ストレスモデルにて、マイクロチタンのリラククス効果を調査した。マウスは明朝にも眠り、その間の自発的活動は減少する。そのため、本研究でマイクロチタン群において自発的活動のさらなる減少が見られることは、睡眠時間の延長によるものであり、マイクロチタンのリラククス効果を示唆すると考えられる。またマイクロチタンの自律神経への影響について、長期にわたり自律神経活動の非侵襲的マーカーとして用いられている HRV のパワースペクトル分析により評価した (Ohnuki 他 . 2001; Stein and Kleiger 1999)。本研究では、小動物に対する以前の研究に基づき 0-0.75 Hz が LF パワースペクトル、0.75-2.4 Hz が HF パワースペクトルと定義された (Marusato 他 . 1998; Waki 他 . 2003)。このような方法で自律神経活動は傾斜、精神的ストレス、および身体的活動など様々なストレスのかかる状況の R-R 変動性から評価された (Lanfranchi and Somers 2002; Terkelsen 他 . 2005)。

表 2

心拍変動

	対照群	対照群
心拍数 (心拍数 / 分)	652±7	634±6
LF (ms <sup>2</sup> )	1.74±0.14	1.65±0.15
HF (ms <sup>2</sup> )	2.83±0.16	3.77±0.18*
LF/HF	0.60±0.05	0.45±0.03*

自律神経活動はパワースペクトル分析で解析された。心拍は 19:30 から 20:30 に覚醒しているマウスの遠隔測定システムから得られた ECG から記録された。周波数域はマウスの分析用に変更された: 低周波域 (LF) は 0-0.75 Hz、高周波域は 0.75-2.4 Hz。1 時間の平均値が各マウスで計算された。値はマウス 7~8 匹の平均 ±SE で表された。統計有意は  $p<0.05$  レベルとした。

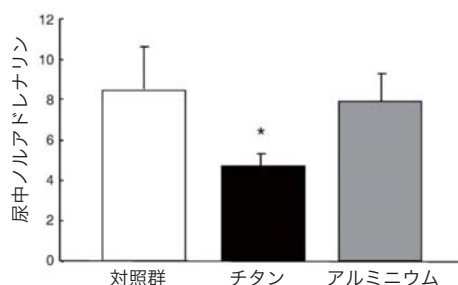


図 2

24 時間の尿中のノルアドレナリン含有値が測定された。値はマウス 8 匹の平均 ±SE で示された。統計有意は  $p<0.05$  レベルとした。

SNA を反映する LF/HF 比は、プラセボシートのケージにいるマウスに比べマイクロチタンシートのケージのマウスで減少し、PSNA を反映する HF は上昇した。さらに、対照群に比べ、マイクロチタン群の尿中ノルアドレナリンレベルは低かった。ノルアドレナリンはおもに交感神経により分泌されるため、尿中ノルアドレナリンの減少はマイクロチタンによる交感神経作用の抑制を支持する。これらの所見から、マイクロチタンが環境の変化によりマウスに引き起こされる交感神経活動を抑圧し、リラククスと睡眠時間の延長を促すことがわかる。

マイクロチタンの作用機序は不明確であるが、ニューロンの脱分極閾値への影響が主な要因とも考えられる。Korte (2008) はチタニウムを含むテープがシナプス可塑性に影響を及ぼし、プラセボテープに比較して単一錐体ニューロンの発火頻度を著しく減少させると報告した。つまり、以前の研究の錐体ニューロンでもこれが見られたマイクロチタンによる膜電位調整が SNA でもおこったかもしれない。一方、(副交感神経活動を示す) HF はプラセボケージのマウスに比べ、マイクロチタンケージのマウスにおいて高かった。交感神経系、副交感神経系は直接相互作用するため (Bentham 他 . 2001; Berthoud and Neuhuber 2000; Smith 他 . 2002; Vanhoutte and Levy 1980)、PSNA の明らかな増加は一部 SNA の抑制により引き起こされた可能性がある。マイクロチタンが自律神経系に与える影響の機序を詳細に示すにはさらなる研究が必要となるが、交感神経の膜電位に対する影響が自律神経のバランスを調整し、精神的ストレスにおける SNA に対する PSNA の優位性を促す可能性があると考えられる。

我々は、SNA とノルアドレナリンの減少は、マウスがアルミニウムに覆われたマイクロチタンに暴露された場足にはおこらないことを発見した。以前の研究 (Korte 2008) でもマイクロチタンを含むテープの錐体ニューロンに対する影響が、ニューロンとチタニウム源の間に直径 0.5cm の鉛のプレートを置くことで遮断されたことが示されている。つまり、ニューロンに対するマイクロチタンの影響は、空間を超えられる何らかの要因により媒介されるが、電磁波といった金属は通らず、またマイクロチタンシートによる皮膚接触を通じ身体に影響を直接与える。この研究では、マイクロチタンテープがニューロンに接触していないときでもチタニウムの影響は生じ、マイクロチタンは金属と対象の間に空間がある場合にもニューロンに影響を与えることができる。現行の研究では、特質を壊さずに加えることのできる最大濃度である 0.94% 濃度でラバーシートにマイクロチタンを含ませたもののみを検証した。ニューロンに対するマイクロチタンの影響は以前の研究 (Korte 2008) にも示されているようにその濃度によるものとも思われ、今後の研究でマイクロチタンの用量依存的な反応を研究することも考慮したい。結論として、マイクロチタンは精神ストレスにさらされたマウスの日中の自発的活動を減少させ、また HRV のパワースペクトル分析によるとマイクロチタンに暴露されたマウスの SNA も減少し、尿中ノルアドレナリンも減少した。これらの所見から、マイクロチタンは交感神経活動を調整することで睡眠時間を延ばし、マイクロチタンにはリラククス効果があることが示唆される。



## 参照

Aoi W, Naito Y, Takanami Y, Ishii T, Kawai Y, Akagiri S, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T.

アスタキサンチンは酸化 CPT I 調整の抑制効果で、運動中の筋肉脂質代謝を向上する。(Astaxanthin improves muscle lipid metabolism in exercise via inhibitory effect of oxidative CPT I modification.) *Biochemical and Biophysical Research Communications* 366 (4), 892–897, 2008.

Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C, Lorton D. 免疫の交感神経的変調：病気との関連。(Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease.) *Cellular Immunology* 252 (1–2), 27–56, 2008.

Bentham L, Munding TO, Taborsky Jr GJ. すい臓の交感神経的活動の副交感神経的抑制。(Parasympathetic inhibition of sympathetic neural activity to the pancreas.) *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 280 (2), E378–E381, 2001.

Berthoud HR, Neuhuber WL. 求心性迷走神経系の機能的および化学的検査。(Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system.) *Autonomic Neuroscience* 85 (1–3), 1–17, 2000.

Cehreli MC, Onur MA, Sahin S. 複合神経の活動電位に対する、水酸化リン灰石でコーティングされ、市販の純粋なチタニウムの口内インプラントの影響。(Effects of hydroxyapatite-coated and commercially pure titanium oral implant surfaces on compound nerve action potentials.)

Clinical Oral

Implants Research 14 (3), 269–272, 2003.

Carballo-Vila M, Moreno-Burriel B, Chinarro E, Jurado JR, Casañ-Pastor N, Collazos-Castro JE. 神経細胞成長のための基質としての酸化チタニウム。(Titanium oxide as substrate for neural cell growth.)

Journal of Biomedical

Materials Research Part A, 2008.

Julius S, Johnson EH. ストレス、自律神経の活動亢進、および本態性高血圧：謎 (Stress, autonomic hyperactivity and essential hypertension: an enigma.) *Journal of Hypertension* 3 (4), S11–S17, 1985.

Kawashima T. 人間の心臓の自律神経系とその起源、過程、および辺縁分布。(The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution.) *Anatomy and Embryology* 209 (6), 425–438, 2005.

Kiba T. 肝臓の再生とアポトーシスにおける自律神経系の役割—近年の進展。(The role of the autonomic nervous system in liver regeneration and apoptosis—recent developments.) *Digestion* 66 (2), 79–88, 2002.

Korte M. 中枢神経系の神経細胞へのアクアチタンテープの影響。(Influence of Aquatitan Tape on nerve cells of the central nervous system.) *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 43, 1–4, 2008.

Lanfranchi PA, Somers VK. 動脈圧反射機能と心臓血管可変性：相互作用と関連 (Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications.) *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 283 (4), R815–R826, 2002.

Marusato Y, Hirakawa H, Harada Y, Nakamura T, Hayashida Y. 意識のあるラットでの R-R インターバルと血圧の変異性への全身性低酸素症の影響。(Effects of systemic hypoxia on R–R interval and blood pressure variabilities in conscious rats.) *American Journal of Physiology* (3), H797–H804, 1998.

Nance DM, Sanders VM. 免疫系の自律神経支配と調整 (1987–2007)。Brain, Behavior, and Immunity 21 (6), 736–745, 2007.

Ohnuki K, Moritani T, Ishihara K, Fushiki T. カプサイシンはラットの交感神経活動の変調を増加させる：心拍変動のパワースペクトル分析を用いた測定。(Capsaicin increases modulation of sympathetic nerve activity in rats: measurement using power spectral analysis of heart rate fluctuations.) *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 65 (3), 638–643, 2001.

Onur MA, Taş Z, Gürpınar A, Sahin S, Cehreli MC. 神経の二酸化チタンへの暴露による形態学的、機能的、および行動的影響。(Morphologic, functional and behavioral effects of titanium dioxide exposure on nerves.) *Clinical Oral Implants Research* 15 (5), 513–519, 2004.

Overgaard L, Danielsen N, Bjursten LM. 関節環境におけるチタニウムの抗炎症特性。ラットにおける実験研究。(Anti-inflammatory properties of titanium in the joint environment. An experimental study in rats.) *The Journal of Bone and Joint*

Surgery British 80 (5), 888–893, 1998. Sahlin H, Contreras R, Gaskill DF, Bjursten LM, Frangos JA. マイクロパターンチタニウムコーティングの抗炎症特性。(Anti-inflammatory properties of micropatterned titanium coatings.) *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 77 (1), 43–49, 2006.

Schultz HD, Li YL, Ding Y. 動脈の化学受容器と交感神経の活動：高血圧および心不全との関連。(Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure.) *Hypertension* 50 (1), 6–13, 2007.

Shibakura T, Iwai Y, Mizunoya W, Matsumura S, Nishizawa Y, Inoue K, Fushiki T. ラットの TGFβ の亜慢性嚢内投薬の生理学的で行動的影響：CRF の効果との比較。(The physiological and behavioral effects of subchronic intracisternal administration of TGFβ in rats: comparison with the effects of CRF.) comparison with the effects of CRF. *Biomedical Research* 27 (6), 297–305, 2006.

Smith PG, Warn JD, Steinle JJ, Krizsan-Agbas D, Hasan W. 交感神経の神経支配によるニューロン副交感神経の表現型副交感神経ニューロンの変調と機能。(Modulation of parasympathetic neuron phenotype and function by sympathetic innervations.) *Autonomic Neuroscience* 96 (1), 33–42, 2002. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annual Review of Medicine* 50, 249–261, 1999.

Suzuki R, Muyo J, McKittrick J, Frangos JA. チタニウム酸化被膜に抑制された活性酸素種。(Insights from the study of heart rate variability.) *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 66 (2), 396–402, 2003. Terkelsen AJ, Mølgaard H, Hansen J, Andersen OK, Jensen TS. 急性疼痛は心拍数を増加させる：静止中と精神的ストレス間の異なる機序。(Acute pain increases heart rate: differential mechanisms during rest and mental stress.) *Autonomic Neuroscience* 121 (1–2), 101–109, 2005.

Tougas G. 機能性腸疾患における自律神経系。(The autonomic nervous system in functional bowel disorders.) *Canadian Journal of Gastroenterology* 13, 15A–17A, 1999.

Vanhoutte PM, Levy MN. 心血管系におけるアドレナリン作動性神経伝達の接合部前コリン作用性調節。(Prejunctional cholinergic modulation of adrenergic neurotransmission in the cardiovascular system) *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 238 (3), H275–H281, 1980.

Waki H, Kasparov S, Wong LF, Murphy D, Shimizu T, Paton J. 内皮一酸化窒素合成活動の慢性的抑制は、覚醒時のラットの圧受容器反射を拡大する。(Chronic inhibition of endothelial nitric oxide synthase activity in nucleus tractus solitarius enhances baroreceptor reflex in conscious rats.) *Journal of Physiology* 546 (1), 233–242, 2003.

Ziegler MG, Ruiz-Ramon P, Shapiro MH. 交感神経系に影響を与える病気の患者の異常なストレス反応。(Abnormal stress responses in patients with diseases affecting the sympathetic nervous system) *Psychosomatic Medicine* 55 (4), 339–346, 1993.