

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K16439

研究課題名(和文) 触刺激によるドーパミン放出と情動の解明 リハビリの意欲向上の生理学的基盤の構築

研究課題名(英文) Tactile stimulation elicits 50-kHz ultrasonic vocalizations in rats

研究代表者

下重 里江 (Shimoju, Rie)

国際医療福祉大学・基礎医学研究センター・講師

研究者番号：10433624

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：リハビリにおける徒手療法の精神的効果とその機序の詳細については不明である。研究代表者らは触刺激によって快情動中枢の神経伝達機能が変化することを明らかにした。本研究では触刺激による情動変化の脳内機序を解明し、触刺激を用いる徒手療法がリハビリの意欲向上に貢献する生理学的根拠の構築を目的とした。意識下ラットに触刺激を行い、快情動の指標である超音波発声を記録した。その結果、1) 触刺激によって顕著に快情動超音波発声がみられること、2) 触刺激時の側坐核ドーパミン放出増加に側坐核内のオピオイドとセロトニンが関与すること、3) 触刺激時の快情動超音波発声は側坐核内のドーパミンを介して起こることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、触刺激がモチベーションと関わる脳部位の神経伝達機能を変化させることが明らかになった。さらに、触刺激によってラットが快情動状態となることが明らかとなり、触刺激が実際に快情動中枢の神経伝達機能を変えて、快情動を発現させる可能性が示された。本研究は、触刺激が対象者のリハビリへの動機付け、意欲向上に貢献する可能性を示すものであり、リハビリにおける触刺激の効果の科学的根拠の一つを示すものである。

研究成果の概要(英文)：The effects and neural mechanisms of manual therapy using various tactile stimulation have yet to be clarified. We have previously shown that tactile stimulation can change the neural transmission in the nucleus accumbens, playing pivotal role in positive emotion. This study investigated the neural mechanisms involving generation of emotional change to tactile stimulation. Rats emit 50-kHz ultrasonic vocalizations (50-kHz USVs) in positive emotional state. The recordings of 50-kHz ultrasonic vocalizations emitted by rat were used to evaluate the call rate, indicating positive emotion. Rats emitted abundant 50-kHz USVs to tactile stimulation. Accumbal dopamine release were increased by tactile stimulation via 5-HT and opioid receptor in the nucleus accumbens. Emission of 50-kHz USVs to tactile stimulation were induced by accumbal dopamine release. These findings suggest that tactile stimulation may induce positive emotions through the activation of nucleus accumbens.

研究分野：神経生理学

キーワード：触刺激 超音波発声 情動 動機づけ 側坐核 ドーパミン セロトニン オピオイド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) リハビリテーション(以下、リハビリ)では、患者のリハビリに対する意欲の程度が治療成績を左右する。意欲には快情動中枢(側坐核)でのドーパミン放出が関わる。徒手療法で用いるマッサージなどの触刺激の精神的効果として、リラクゼーションや抗不安効果があることが知られている。しかしながら、その脳内メカニズムの詳細については不明であった。研究代表者らは、側坐核のドーパミン放出が徒手による触刺激によって増加することを明らかにした。すなわち、実験者の手でラットにマッサージ様の触刺激を加えると側坐核でのドーパミン放出が増加することを脳内微小透析研究より明らかにした(Maruyama et al., 2012)。ラットは情動の状態に依存して超音波帯域の発声をする。具体的には、快情動状態にあるときには 50 kHz 帯域の超音波(以下、50-kHz USVs)を発声し、不快情動状態にある時には 22 kHz 帯域の超音波(以下、22-kHz USVs)を発声する。研究代表者らは、tickling 刺激というラットを徒手でくすぐる刺激を行った際の 50-kHz USVs が側坐核ドーパミン放出の増加を介して起こることを明らかにした(Hori et al., 2013)。これらの事実から、マッサージ様の触刺激によって、側坐核のドーパミン放出の増加を介して、50-kHz USVs が起こるのではないかという着想を得た。

(2) 研究代表者らが用いるマッサージ様の触刺激によって快情動の指標である 50-kHz USVs がみられるかは不明である。また、50-kHz USVs を生じる機序として、中脳辺縁系ドーパミン神経系が関与することが示唆されているが、詳細な脳内機序は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、50-kHz USVs を指標にして、触刺激による側坐核ドーパミン放出が情動に及ぼす影響を明らかにし、触刺激によるドーパミン放出増加の神経生理学的メカニズムを解明することを目的とした。本研究を通して、触刺激を用いる徒手療法がリハビリの意欲向上に貢献する生理学的根拠の構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、ラット側坐核ドーパミン放出増加を起こすことができるマッサージ様の触刺激を用いた。実際に触刺激で快情動状態になるかを評価するために、ラット快情動の指標である 50-kHz USVs を記録した。超音波記録装置を用いて、触刺激前・中・後の超音波発声を調べた。超音波の周波数(Hz)と音量(dB)の関係を高速フーリエ変換して得られたパワースペクトラムの最大パワー周波数を解析した。快情動の強度と相関を示すことが知られている 50-kHz USVs の出現回数を評価した。

(2) 50-kHz USVs を起こす重要な中枢神経経路として中脳辺縁系ドーパミン神経系がある。その中でも特に主要な核である側坐核のドーパミン神経の興奮によって 50-kHz USVs がどのような影響を受けるかを明らかにするため、マイクロダイアリシス法を用いて側坐核の細胞外ドーパミン量を測定した。側坐核のドーパミン放出増加には側坐核内セロトニンやオピオイドが関与することが示されており、触刺激時の側坐核ドーパミン放出反応におよぼすオピオイドまたはセロトニンの関与を調べた。

(3) マッサージ様の触刺激による 50-kHz USVs に側坐核ドーパミンが関与するかを調べるために、側坐核内にドーパミン受容体遮断薬を微量投与して、触刺激時の超音波発声に及ぼす影響を調べた。

4. 研究成果

(1) リハビリで用いる徒手療法に類似したマッサージ様の触刺激によってラットが快情動超音波発声を出すことを明らかにした。触刺激の直後から顕著に発声回数が増加し、従来の研究で報告されている発声回数の上限に近い数が確認された。このことより、本研究で使用したマッサージ様の触刺激はラットを快情動状態にする優れた方法であると考えられる。Tickling 刺激時には不快情動指標である 22-kHz USVs が混じることが報告されているが、本研究で用いた触刺激方法では 22-kHz USVs がみられなかったことより、触刺激時に快情動のみの状態が持続していたと考えられる。

(2) 続いて、触刺激時の快情動中枢における神経伝達機能を明らかにする目的で、触刺激時の側坐核内ドーパミン放出反応を調べた。触刺激によって側坐核ドーパミン放出は長時間増加することを明らかとした。さらに、触刺激時の側坐核ドーパミン放出増加反応に関わる脳内機序を明らかにする目的でリバースマイクロダイアリシス法を用いて、側坐核内にオピオイド受容体遮断薬またはセロトニン受容体遮断薬を投与した。その結果、触刺激時の側坐核ドーパミン放出増加反応は抑制された。よって、触刺激時の側坐核ドーパミン放出増加反応には側坐核内のセロトニンとオピオイドが関与することを明らかとした。

(3) 触刺激時の超音波発声の増加に側坐核内ドーパミンが関与するかを検討するために、マイクロインジェクション法を用いて、側坐核内にドーパミン受容体遮断薬を微量投与した。その結果、触刺激時の快情動超音波発声の回数はドーパミン受容体遮断薬の投与により、有意に抑制された。最後に、触刺激がラットの行動変容を起こすかを明らかにする目的で、触刺激後に実験者の手にアプローチしてくるまでの時間(アプローチまでの潜時、以下 ALT)を調べた。触刺激を用いたハンドリング開始から短期間の日数で ALT が短縮し、触刺激が正の強い報酬であることがラットの行動変容から確認された。

以上の結果から、触刺激は快情動状態をもたらす刺激、つまり動機付けとなる報酬として受け取られることが明らかとなった。触刺激は快情動中枢の側坐核のドーパミン放出を増加させ、快情動状態をもたらすと考えられる。さらに、触刺激時の側坐核ドーパミン放出増加反応には側坐核内のドーパミンのみでなく、セロトニンとオピオイドが関与する可能性が示唆された。

<引用文献>

Maruyama K, Shimoju R, Ohkubo M, Maruyama H, Kurosawa M. Tactile Skin Stimulation Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens in Rats. *J Physiol Sci*,62:259-266,2012.

Hori M, Shimoju R, Tokunaga R, Miyabe S, Ohnishi J, Murakami K, Kurosawa M. Tickling Increases Dopamine Release in the Nucleus Accumbens and 50 kHz Ultrasonic Vocalizations in Adolescent Rats. *Neuroreport*, 24:241-245, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimoju R, Hori M, Shibata H, Kurosawa M	4. 巻 69
2. 論文標題 Massage-like stroking stimulation induces 50-kHz ultrasonic vocalizations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 s 157- s 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黒澤美枝子、徳永亮太、下重里江	4. 巻 56
2. 論文標題 痛みと情動・自律反応 扁桃体中心核セロトニン放出におよぼす皮膚への侵害性機械的刺激の影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 128-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 黒澤美枝子、下重里江、徳永亮太	4. 巻 55
2. 論文標題 鍼・マッサージ、温熱刺激の効果とその科学的根拠 ラット側坐核並びに扁桃体中心核での神経伝達物質放出におよぼす体性感覚刺激の影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 242-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokunaga R, Shimoju R, Shibata H, Kurosawa M	4. 巻 67
2. 論文標題 Somatosensory regulation of serotonin release in the central nucleus of the amygdala is mediated via corticotropin releasing factor and gamma-aminobutyric acid in the dorsal raphe nucleus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 689-698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimoju R, Makita S, Shibata H, Kurosawa M	4. 巻 67
2. 論文標題 The contribution of 5-HT3 receptors to responses of dopamine release in the nucleus accumbens to tactile stimulation in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 s 95- s 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokunaga R, Shimoju R, Takagi N, Shibata H, Kurosawa M	4. 巻 66
2. 論文標題 Serotonin release in the central nucleus of the amygdala in response to noxious and innocuous cutaneous stimulation in anesthetized rats.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 307-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 下重里江、徳永亮太、黒澤美枝子	4. 巻 53
2. 論文標題 コルチコトロピン放出因子受容体遮断薬の脳室内投与がピンチ刺激時の動脈圧・心拍数反応におよぼす影響	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 305-311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 下重里江、柴田秀史、黒澤美枝子
2. 発表標題 体性感覚刺激がラット快情動超音波発声におよぼす影響とその脳内メカニズムの解明
3. 学会等名 第9回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimoju R, Hori M, Shibata H, Kurosawa M
2. 発表標題 Massage-like stroking stimulation induces 50-kHz ultrasonic vocalizations
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下重里江、柴田秀史、黒澤美枝子
2. 発表標題 体性感覚刺激時のラット側坐核ドーパミン放出におけるオピオイドの関与
3. 学会等名 第8回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurosawa M, Shimoju R, Tokunaga R
2. 発表標題 Influence of somatic afferent stimulation on neurotransmitter release in the nucleus accumbens and the central nucleus of amygdala in rats
3. 学会等名 ISAN 2017/JSNR2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimoju R, Imai I, Tokunaga R, Makita S, Kurosawa M
2. 発表標題 Neural mechanisms of cardiovascular responses to stroking of the acumen in anesthetized rats
3. 学会等名 ISAN 2017/JSNR2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下重里江、蒔田祥子、柴田秀史、黒澤美枝子
2. 発表標題 体性感覚刺激時のラット側坐核ドーパミン放出におよぼす同核セロトニンの関与
3. 学会等名 第7回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下重里江、蒔田祥子、柴田秀史、黒澤美枝子
2. 発表標題 触刺激時の側坐核ドーパミン放出に対するセロトニン3受容体遮断薬の影響
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳永亮太、下重里江、柴田秀史、黒澤美枝子
2. 発表標題 皮膚への機械的刺激によるラット扁桃体中心核セロトニン放出変化
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 下重里江、蒔田祥子、柴田秀史、黒澤美枝子
2. 発表標題 体性感覚刺激がラット側坐核セロトニン放出におよぼす影響とそのメカニズム
3. 学会等名 第6回国際医療福祉大学学会学術大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----