

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11423

研究課題名(和文) 徒手療法による情動と行動変化の脳内メカニズムの解明-リハビリの意欲向上への応用

研究課題名(英文) Rhythmic stroking elicits positive emotion and behavior 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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：徒手療法の精神的効果のメカニズムとモチベーション(動機付け)への影響は不明である。本研究では、快情動中枢の神経活動を促す触刺激を用い、触刺激が実際に快情動関連行動を起こすこと、さらに快情動状態になっているときの脳活動変化を明らかにした。触刺激がモチベーションと関わる快情動中枢の活動並びに行動を促すことが明らかになったことより、触刺激の精神的効果の治療根拠を示唆するとともに徒手療法にはリハビリへの意欲向上に貢献する可能性があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マッサージなどの各種徒手療法では体表からストロークする触刺激を用いる。本研究では、触刺激によって快情動状態になること、快情動・動機付けに関連する行動を惹起することを動物実験にて明らかにした。本研究結果は、触刺激を用いる各種徒手療法が意欲向上を促す可能性を示すとともに、徒手療法のもつ精神的効果の生理的根拠を示唆するものである。また、快情動状態にある時の脳波活動パターンを明らかにし、新たな快情動の指標を構築したことから、快情動の脳内回路の解明につながり、触刺激に対する反応性に異常を示す各種精神疾患の治療に向けた創薬研究等幅広い研究分野に貢献しうる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The mechanism of psychological effects of manual therapy and its effect on motivation remains unknown. In this study, we used tactile stimuli that promote the neural activity of the pleasure center, and clarified that the tactile stimuli actually cause positive emotion-related behaviors and that the brain activity changes in positive emotional state. Since it is shown that tactile stimuli promote the activities and behaviors of the pleasant emotional center related to reward, it is possible to suggest the therapeutic basis for the psychological effects of tactile stimuli and to contribute to the motivation for rehabilitation in manual therapy.

研究分野：行動神経科学

キーワード：快情動 報酬 動機付け 触刺激 脳波 超音波発声 情動行動 ラット

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

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に影響する。意欲には快情動中枢である中脳辺縁系ドーパミン神経系の活動が関与し、意欲の発現には、中脳辺縁系ドーパミン神経系の主要核である側坐核のドーパミン放出が重要な調節因子となる。研究代表者は、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動物実験で明らかにした(Shimoju *et al.*, 2018)。これにより、徒手療法が情動機能に影響を与えることで患者の意欲向上に貢献する可能性を示唆した。

ラットは快情動状態になると超音波帯域で発声する。基本周波数が 50 kHz 付近にある超音波発声(50 kHz USV)は快情動を示す指標であり、22 kHz 付近に基本周波数がある超音波(22 kHz USV)は不快情動の指標とされている。研究代表者は、側坐核ドーパミン放出を増加させる触刺激によって、50 kHz USV が誘発されるが、22 kHz USV はみられないことを確認した(Shimoju *et al.*, 2020)。研究者代表者の報告した快情動超音波発声のサブタイプの中には、従来の報告からは詳細な生理機能(情動、コミュニケーション機能)が不明なものが含まれている。触刺激時の側坐核ドーパミン放出増加が快情動超音波発声を引き起こすのか、触刺激が実際に情動行動にどのような影響を与えるかについては未解明である。触刺激時の超音波発声の詳細な解析とその情動ならびに行動への影響を検討することは、触刺激が情動機能に与える影響とそのメカニズムを解明する端緒となる。

### 2. 研究の目的

本研究では、触刺激によって快情動状態となり、報酬行動(意欲)が起こるといふ仮説を検証する。また、中脳辺縁系ドーパミン神経系の活動を遮断した時の快情動超音波発声のサブタイプごとの影響を調べることで触刺激時に特有のサブタイプが快情動に関与する可能性を検証する。さらに、触刺激によって快情動超音波発声が起きているときの脳波を調べることで、脳波があらたな快情動評価指標となりうるかを検証する。以上の目的を達成するために、はじめに、ラットが触刺激によって実際に快情動状態にあるかを行動実験にて確認する。これは、快情動モデルを構築することにつながる。続いてこの触刺激による快情動モデルを用いて、快情動状態での脳活動を明らかにすることを目的とする。触刺激が快情動中枢の興奮を介して、実際に快情動状態となるか、さらに快情動状態にあるときの脳活動を検証し、触刺激を用いる徒手療法の治療効果とその脳内メカニズムについて生理学的基盤を構築する。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究は、「実験1: 触刺激が快情動超音波発声と行動におよぼす影響」、「実験2: 触刺激時の快情動超音波発声における中脳辺縁系ドーパミン神経系の関与」、「実験3: 触刺激が快情動超音波発声と脳波におよぼす影響」について検討した。本研究は国際医療福祉大学動物実験研究倫理審査委員会の承認(承認番号: 19011)を得て行われた。

#### (2) 対象

各実験にはすべてオスラット(8-10週齢)を使用した。実験1では、触刺激へのハンドリングを行わず、実験開始前日に個別飼育にした。実験2、3では、触刺激へのハンドリングと個別飼育を実験開始1週間前より行った。

#### (3) 触刺激方法

ラットを背部から包み込むように片手で把持して持ち上げ、実験者の手掌全体を使って、腹側面を上から下への一方方向にストローク刺激を30秒間行った。消音機能つきメトロノームを用い、約1-2 Hzの頻度で刺激した。

#### (4) 超音波記録・解析

超音波用マイクと記録装置を用い、触刺激前・中・後の超音波の音データを記録した。超音波解析はオフラインにて超音波解析専用ソフトを用いて行った。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、得られた超音波画像(ソノグラム)より、超音波の回数をサブタイプごとに目視にて計数した。

#### (5) 行動測定・解析

デジタルビデオカメラを用い、触刺激前・中・後の行動を記録し、オフラインにて、行動の種類ごとに時間または回数を計測した。計測対象は、歩行・リアリング・グルーミング・探索行動、フリージング・不動とした。

#### (6) ドーパミン受容体遮断薬投与

快情動超音波発声の発現には側坐核のシェル部が関与していることが報告されているため、両側側坐核シェルにドーパミン D1,2,3 受容体遮断薬または溶媒を投与した。薬物投与には、マイクロシリンジポンプを用いた。薬物は1日1種類(遮断薬または溶媒)とした。投与後5、15、30分後に触刺激を行い、薬物投与の影響を調べた。

#### (7) 脳波記録・解析

あらかじめラットにはハンドリングを1週間行い、触刺激への馴化を行った。イソフルラン吸入麻酔下にてラットの頭蓋骨にビス電極を留置し、歯科用セメントで脳定位的に固定した。術後10日間の回復期間を経て、実験環境・手順に対する3日間の馴化の後に実験を行った。脳波記

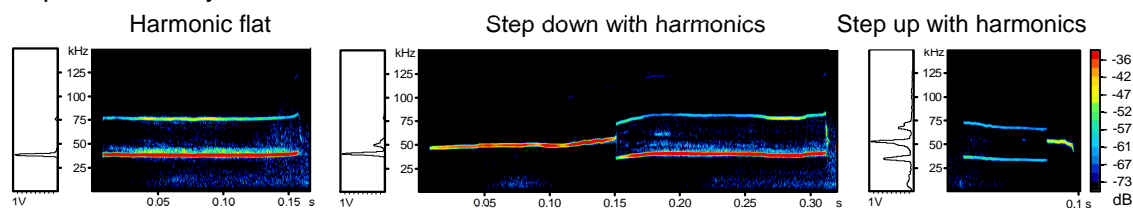
録は電極をヘッドステージに接続し、メインアンプ (Gain × 10000) からの出力を PowerLab に記録した。脳波の周波数解析はオフラインにて行い、脳波解析ソフトを用い、波、波、波の %total power を算出した。

#### 4. 研究成果

(1) 実験 1 (触刺激が快情動超音波発声と行動におよぼす影響) において、快情動超音波発声と接近行動はコントロール群では実験開始後 1 週間経過しても刺激前に比べて有意な変化はみられなかったが、触刺激群では刺激 1 日目から有意な増加を示した。

(2) 実験 2 (触刺激時の快情動超音波発声における中脳辺縁系ドーパミン神経系の関与) において、ドーパミン受容体遮断薬の両側側坐核シェル内投与によって触刺激時の超音波発声 (図 1 A, B) が刺激中、刺激後ともに有意に減少した (図 2 A, B)。コントロール群では変化がみられなかった。平均周波数と超音波発声一つ辺りの平均持続時間にはドーパミン受容体遮断薬投与による顕著な変化がみられなかった (図 2 C, D)。

#### A predominantly flat calls with harmonics



#### B other categorized 50-kHz USVs

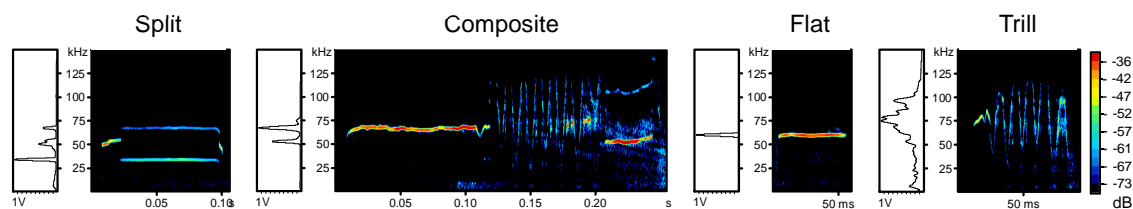


図 1 触刺激時の快情動超音波発声 (50 kHz USVs) (Shimoju and Shibata, 2021 より引用改変)

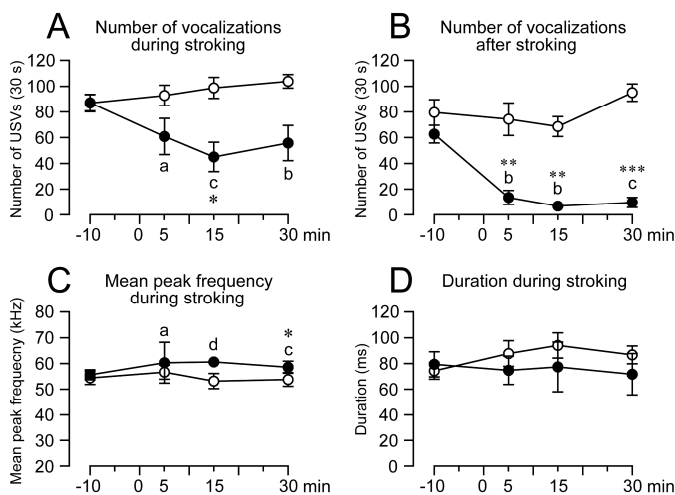
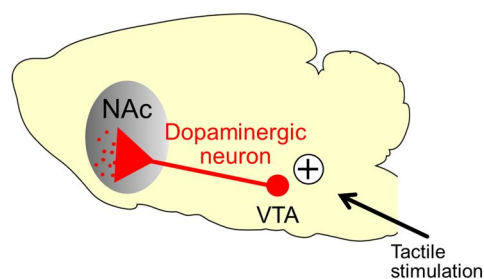


図 2 ドーパミン受容体遮断薬側坐核内投与の影響

(Shimoju and Shibata, 2021 より引用改変)



- ・快情動超音波発声 増加
- ・快情動行動 増加
- ・快情動時の特異的脳波パターン出現

図 3 触刺激時の快情動発現

NAc: 側坐核、VTA: 中脳腹側被蓋野

(3) 実験 3 (触刺激が快情動超音波発声と脳波におよぼす影響) において、触刺激時にはコントロール群と比べて波、波、波に有意な変化がみられた。触刺激群ではコントロール群に比べて行動量が増加した。フリージングや不動などの恐怖不安関連行動はいずれの群もみられなかった。

本研究結果により得られた、触刺激が快情動におよぼす影響とそのメカニズムについての概略図を図 3 に示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shimoju R, Shibata H.	4. 巻 405
2. 論文標題 Simultaneous antagonism of dopamine D1/D2/D3 receptor in the NAc reduces 50-kHz ultrasonic calls in response to rhythmic tactile stroking.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behav Brain Res.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimoju R, Shibata H, Hori M, Kurosawa M.	4. 巻 70
2. 論文標題 Stroking stimulation of the skin elicits 50-kHz ultrasonic vocalizations in young adult rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00770-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 有本邦洋、下重里江、黒澤美枝子	4. 巻 57
2. 論文標題 局所冷浸水並びに対照浸水時の血圧におよぼす背部触刺激の影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 184-191
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 93
2. 論文標題 【痛みと情動】体性感覚刺激による扁桃体中心核セロトニン放出反応	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 322-328
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 野澤羽奈, 下重里江, 谷口敬道, 柴田秀史, 黒澤美枝子	4. 巻 56
2. 論文標題 後肢足趾侵害性機械的刺激時のラット昇圧反応における外側腕傍核の関与	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 80-87
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 半田直子, 下重里江, 目黒和子, 黒澤美枝子	4. 巻 56
2. 論文標題 若年健常女性における背部への軽擦並びに温熱刺激が心拍数におよぼす影響とその自律神経機序	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 1-10
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 下重里江, 柴田秀史, 黒澤美枝子	4. 巻 24
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 国際医療福祉大学学会誌 (第9回国際医療福祉大学学会学術大会抄録号)	6. 最初と最後の頁 153-153
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 24
2. 論文標題 皮膚刺激時の扁桃体セロトニン放出反応における求心性機構の解明	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 国際医療福祉大学学会誌 (第9回国際医療福祉大学学会学術大会抄録号)	6. 最初と最後の頁 155-155
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, 小林和花子, 江幡芳枝, 黒澤美枝子	4. 巻 56
2. 論文標題 動脈圧・心拍数におよぼす温熱棒刺激の影響とその自律神経性機序 ラットを用いたイトオテルミー療法効果の基礎検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 xxvii-xxvii
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, 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 S157-S157
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 Nozawa H, Shimoju R, Taniguchi T, Shibata H, Kurosawa M	4. 巻 69
2. 論文標題 Involvement of the lateral parabrachial nucleus in the pressor responses to pinching of the hindpaw	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 S152-S152
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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 下重里江, 柴田秀史, 黒澤美枝子
2. 発表標題 体性感覚刺激時のラット快情動超音波発声における中脳辺縁系ドーパミン神経系の関与
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 半田直子, 下重里江, 目黒和子, 黒澤美枝子
2. 発表標題 背部への体性感覚刺激が心拍数に及ぼす影響とその自律神経機序
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野澤羽奈, 下重里江, 谷口敬道, 柴田秀史, 黒澤美枝子
2. 発表標題 後肢侵害刺激によって誘発されるラット昇圧反応におけるK&ouml;l liker-Fuse核の関与
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
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 黒澤美枝子, 徳永亮太, 下重里江
2. 発表標題 皮膚刺激時の扁桃体セロトニン放出反応における求心性機構の解明
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
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 Nozawa H, Shimoju R, Taniguchi T, Shibata H, Kurosawa M
2. 発表標題 Involvement of the lateral parabrachial nucleus in the pressor
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

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件



8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------