

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2013

課題番号：21240020

研究課題名(和文) 情動的環境要因の受容がもたらす感性脳機能的作用とそのメカニズムの解明

研究課題名(英文) Effects of perception of environmental sensory stimuli on emotion-related brain functions

研究代表者

久野 節二 (Hisano, Setsuji)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70136216

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,000,000円、(間接経費) 10,800,000円

研究成果の概要(和文)：環境からの感覚刺激の受容がストレス応答に与える効果を、モデル動物及びヒトを対象に研究した。動物実験では拘束ストレス下でのストレス応答ニューロンの興奮が、雑音(ホワイトノイズ)の提示で減弱した。ヒト実験では、不動姿勢(拘束)で自律神経活動指標の心拍数が明環境で増えたが、聴覚刺激の提示は影響しなかった。下肢運動リハビリ訓練のシミュレーション実験に関するfMRI解析では、訓練と同時に心地よい聴覚刺激(小鳥のさえずり)を提示すると運動関連皮質に加えて情動関連部位も賦活した。動物とヒトに関する結果の相関性はまだ明確ではないが、モデル動物実験パラダイムがヒト対象研究にも活用可能なことが示された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed an effect of perception of environmental stimuli on neuronal stress response through experiments of animal models and humans. In the animal study, the representation of white noise attenuated paraventricular neuronal activation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In the study of participants who were asked not to move their own bodies, the heart beat number per min was significantly increased in bright than in dark environment, but not with the representation of some acoustic stimuli. In the fMRI analysis of a simulation experiment for rehabilitation training of legs, the representation of birds singing while performing the training task activated some emotion-related brain areas in addition to motor-related cortices. Although, at present, it is difficult to find out some correlation between results from the animal and human experiments, the present study suggests the usefulness of some experimental paradigms in the animal study for the human study.

研究分野：システム脳科学

科研費の分科・細目：情報学 感性情報・ソフトコンピューティング

キーワード：感覚受容 ストレス応答

1. 研究開始当初の背景

日々の生活や労働で疲弊したところを再生させ、ストレスなどの精神的疲労から人々を守る安らぎのある環境とは何かを考え、具体的な形で成果を社会還元しなければならない。本研究では、こころの働きのうち感情及び注意・関心に焦点を絞り、生活環境から受ける感覚情報がこころにどのように影響するのかという視点から、情動等の本能の脳機構と上位の前頭葉機能について、感覚刺激提示の影響を、ヒトの脳イメージング解析と生理計測、また脳内構造基盤の解明に向け、モデル動物脳について機能分子の動きを調べる。応用研究としてリハビリテーション訓練の場におけるストレスと脳内報酬系の関係を探究する。

2. 研究の目的

どのような環境要因がヒトに安らぎ（鎮静・抗不安・リラクゼーション）を与え、ポジティブな感情や注意・関心を引き起こすのだろうか。また、リハビリテーション治療では脳に損傷をもつ人に訓練の継続と社会復帰への意欲を持ち続けてもらうにはどのような環境を提供すれば良いのだろうか。これらの基本的課題の解決には、こころの在り方に影響する環境要因を知り、脳内の情報処理機構を理解する必要がある。本研究ではポジティブな感情を測る手段として、軽度のストレス負荷下に聴覚、視覚及び体性感覚刺激を提示し、ストレス応答に及ぼす効果をヒトとモデル動物を対象に実験的に研究する。

3. 研究の方法

動物実験及びヒト対象のストレス関連の実験の計画内容は、筑波大学における動物実験並びに研究倫理に係る審査で承認された。機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）によるヒト脳活動の研究は、茨城県立医療大学の研究倫理審査により実施が承認された。

(1)げっ歯類を用いたモデル動物実験

ストレス環境下の聴覚刺激提示

防音、1000 lux 照度下に拘束ストレス（30分間筒詰め）を負荷したラット（ストレス群）及び人為的な刺激提示のないラット（対照群）を準備した。実験では、ストレス負荷開始と同時に、均一音圧で全周波数成分を含む音（ホワイトノイズ群）、高周波成分ほど反比例的に音圧が低下する音（ピンクノイズ群）及び高周波成分ほど比例的に音圧が上昇する音（ブルーノイズ群）のいずれかを刺激として30分間提示した。聴覚環境条件を通常は音圧でストレス応答が起きない約51 dBに、刺激提示時は64-68 dBに調整した。実験開始90分後の脳活動について、ストレス中枢の視床下部-下垂体-副腎皮質軸（HPA）の室傍核を対象に、ニューロン興奮マーカー（c-Fos）発現を定量形態学的に解析した。

ストレス環境下の聴覚と視覚刺激の提示
実験開始前に心拍数計測したマウスについて、防音下で環境照度を5分毎に0、10、200及び800 luxの順に変えて心拍を計測した。聴覚と視覚のクロスモーダル効果の解析には、上記条件で川のせせらぎ音（以下、せせらぎ音）提示群（65 dB、20分間）と無音群（50 dBの環境音のみ）を準備した。ストレス応答に与える効果の解析は、実験と同様の手続きで行った。心拍計測には尾動脈圧を記録し、周波数(Hz)解析を行った。

生後環境における体性感覚刺激とストレス応答の解析

新生仔マウスが他個体と体を立体的に重ね合う行動（Huddling）の変化を解析した。生後8（P8）、10及び16日齢個体から無作為に選んだ2匹について室温23度の行動を30分間ビデオ録画した後採血し、血中ストレスホルモン（コルチコステロン:CORT）濃度を測定した。15秒毎の動画場面で動物の状態を、1)立体的に重なる(H)、2)平面上で体表面が50%以上接触(L)、3)平面上で体表面の接触が50%未満(P)、4)接触なし(N)の4区分に分類した。実験は、23と33度で実施し、環境温の影響を解析した。

(2)霊長類を用いたモデル動物実験

眼球運動課題と聴覚刺激提示

眼球運動課題を訓練したマカクザルを用いて最初に、ホワイトノイズ提示下での課題達成度、動的特性の実験内・実験間・個体間での変動の解析から、動的特性の変化様式に個体差ではない一定の傾向を見出した。これらをもとに、同じ課題を訓練した個体で、課題のパフォーマンス、反応時間及び眼球運動速度を解析した。スクリーン上の視覚ターゲットを眼で追わせる課題（45-60分間）の遂行時に、聴覚刺激としてホワイトノイズとせせらぎ音（各約200秒間、55-57 dB）を、無背景音期間を挟んで交互に提示した。各条件200-480回の視線運動について反応時間、ピーク速度を算出し、背景音の効果を解析した。

新奇環境ストレス応答の解析

コモンマーモセット（8ヵ月齢雌4匹、雄1匹）の搬入後の馴化過程を新奇環境ストレス応答として、また先住個体への影響を示す指標として尿中ストレスホルモン（コルチゾール:CS）濃度の変化を調べた。各個体の尿サンプル中のCSと尿成分濃度補正のためのクレアチニン(Cr)濃度を計測した。

(3)ヒト対象実験

ストレス環境下の聴覚刺激提示

専門音楽教育経験のない健康成人12名を対象に近赤外線分光(NIRS)による前頭葉活動と自律神経活動を解析した。記録プローブを装着した被験者に、防音室（室温23度）内で起立した状態で、終了の合図があるまでは

不動姿勢を保つ（拘束ストレス）ように教示した。通常会話の音圧（65 dB）以下の明環境（200 lux）でホワイトノイズ（20 秒）、無音状態（30 秒）、特定音刺激（1 分）の順に聴覚刺激を 3 回反復提示し、引き続き暗環境（20 lux）で同様の刺激提示を行った。ホワイトノイズは統制刺激として、特定音にはせせらぎ音、波の音及びモーツァルトピアノソナタ K448 をこの順序で提示した。自律神経の活動指標には、心拍数、呼吸数、皮膚コンダクタンスと皮膚温を用いた。NIRS 解析では、無音状態開始前 10 秒間の測定値の平均を開始時点の基準値とした。データ解析には Power Lab（自律反応）及び ETG-4000 システム（日立メディコ）を用いた。

運動学習課題遂行時の聴覚刺激提示

高磁場で身体運動が制限される状況下（拘束ストレス）で使用する運動タスクと装置を開発し、課題遂行中の脳血流動態を fMRI 解析した。下肢運動障害のリハビリ訓練を念頭に、左右の足の運動で視覚ターゲットを追従する課題を作成した。被験者は仰臥位で眼前 10 cm のモニタ上で等速円運動するターゲットをペダルによるカーソル操作で追従した。

被験者は健常成人男性 3 名、平均年齢 28.7 歳）で、A 群（2 名）は耳栓をして通常の計測環境下で、B 群（1 名）は実験開始と同時に伝音型イヤフォンによる心地よい聴覚刺激（小鳥のさえずり）の提示下で課題を遂行した。計測はブロックデザインとし、課題ブロック（2 分）と休憩ブロック（1 分）で、被験者に合計 8 回、課題を課した。運動パフォーマンスは、動画計測解析ソフト（DITECT 社）によりターゲット・カーソル間距離の継時的数値化データをもとに評価した。課題遂行過程の脳血流動態計測には、MRI 装置（1.5T 東芝）を画像処理及び統計解析には Matlab と SPM8 を使用した。

4. 研究成果

(1)げっ歯類を用いたモデル動物実験

ストレス環境下の聴覚刺激提示

ストレス負荷後の室傍核に c-Fos を発現する多数のニューロンを認め（図 1）、そのほとんどが HPA の中心的機能をもつ副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン分泌ニューロンであることを証明した（図 2）。聴覚刺激提示実験（図 3）により、c-Fos 発現ニューロン数がホワイトノイズ群においてストレス群よりも背内側小細胞領域（mpd）、特にその背側部（mpdd）で有意に減少すること分かった。同様にピンクノイズ群でも減少したが、ブルーノイズ群では変化は認められなかった。以上の結果は、HPA においてストレスによる副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン分泌ニューロンの活性化が環境からの聴覚刺激の受容で減弱すること、さらにこの効果は聴覚刺激に含まれる低周波数成分によることを強く示唆している。

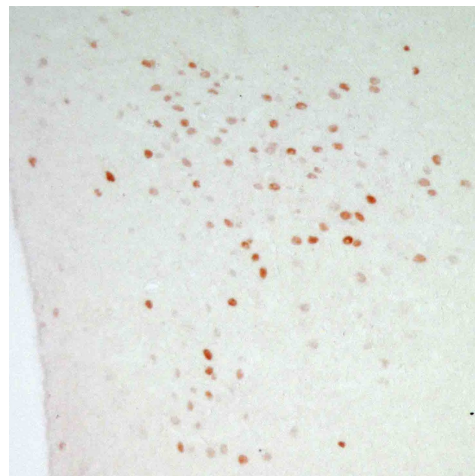


図 1 拘束ストレスによる室傍核ニューロンの c-Fos 発現

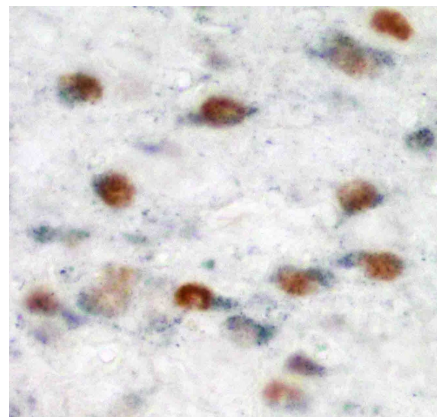


図 2 拘束ストレスにより興奮した CRH ニューロン

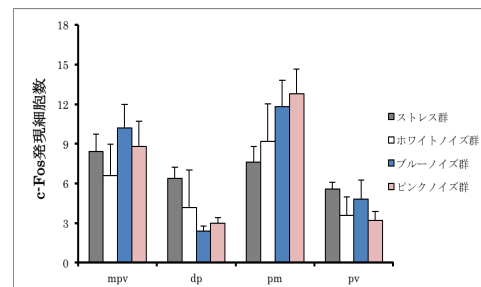
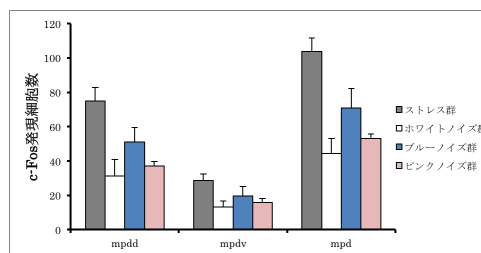


図 3 室傍核ニューロンのストレス応答に及ぼす聴覚刺激提示の効果

ストレス環境下の聴覚と視覚刺激の提示
実験開始前の心拍数に対する比率で標準

化したデータでは、ストレス下でせせらぎ音を提示した群の心拍周波数が対照群より有意に高く、特に比較的明るい環境下（200 と 800 lux）で顕著であった（図 4）。課題開始時点での心拍を基準とする照度変化に伴う心拍変化の経時的解析は、無音群では薄暗い環境（10 lux）で心拍周波数が最低で、せせらぎ音提示群では本実験に用いたいずれの照度でも照明のない環境よりも心拍周波数が高い傾向を示した。

ストレス下で特定の聴覚刺激が提示されると心拍周波数が増えること、この変化は視覚情報としての環境の明るさの違いで変動することが示された。

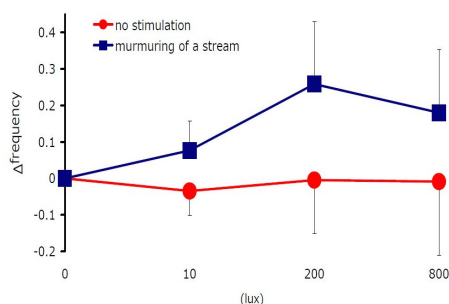


図 4 拘束ストレス負荷状況下での心拍に及ぼす環境照度の影響

出生後環境における体性感覚刺激とストレス応答の関係

行動区分（H、L、P 及び N）の発達に伴う出現頻度は 23 では、P8 と P10 より P16 で H が減少、P が増加した。33 では P が、P16 で多い傾向を示した。行動に対する外気温の影響については、33 で P8 と P10 の H が 23 より有意に減少し、N は増加、P16 では H は 33 で 23 よりも減るが、N には差がなかった。血中 CORT 濃度は P10 のみ 23 よりも 33 で低かった（図 5）。

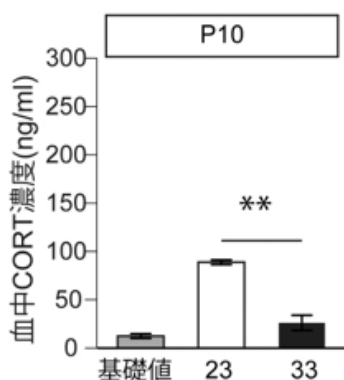


図 5 新生子マウスの血中 CORT 濃度に及ぼす外気温の影響

生後早期に H は高頻度に起こるが、発達に伴い減少することが示唆された。P8 と P10 で

は外界温上昇で H の頻度が低下し、N が増えたことから、他個体との皮膚接触パターンを変容がこの時期の体温調節に重要と思われる。P16 で 2 つの温度とも皮膚接触して過ごす割合が高かったことは、この行動に体温調節とは別の意味合いが示唆される。P10、33 での血中 CORT 濃度の低下は、外界温の上昇が物理的ストレス（23 環境での体温低下）や社会的ストレス（母子分離、新奇環境暴露）の影響を緩和することを示唆する。以上の結果より、発達期の同種他個体との皮膚接触には体温調節のほか、個体間の情報交換としての生理的意義があることが示唆される。

(2) 霊長類を用いたモデル動物実験

マカクサルに対する眼球運動課題遂行に与える聴覚刺激提示の効果

せせらぎ音の提示では無背景音条件と比べ眼球速度ピーク値に高い傾向が認められ、ホワイトノイズと無背景音条件の間には差はなかった。反応時間に差は認められなかった。課題パフォーマンスは常に高レベルに保たれ背景音の影響はなかった。

従来、視線運動のピーク速度は覚醒度の低下や中枢性の疲労とともに低下するとみなされてきた。今回の実験課題は、約 1.5 秒間隔で左右にジャンプする小さな光のスポットを数百回、正確に追いつけることをサルに要求するもので、視覚目標への集中力とその継続が重要である。背景音 3 条件の提示中ほとんどよそ見することなく正確な追視をしていた。課題遂行中の集中度は高く保たれ、覚醒度や疲労度の変化はなかったと考えられる。従って、背景音による視線運動速度の違いは集中度ではなく、緊張度の差を反映した可能性が高い。つまり、サルはせせらぎ音提示では緊張感が増した状態にあり、ホワイトノイズや無背景音の状況ではリラックスした状態で課題に集中できたことが示唆され、背景音の効果が視線運動速度の変化として捉えうることを示された。

コモンマーモセットの新奇ストレス応答

毎日の初回排泄尿中の CS 濃度と Cr 濃度を計測し、尿中 CS 濃度の標準値（ $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ ）算出の実験条件を設定した。雌雄各 1 頭（個体 D と E）の搬入に伴う環境変化を新奇ストレス刺激として、馴化過程のストレス応答を評価し、また先住の雌 3 頭（20 カ月齢、個体 A ~ C）に及ぼす新規個体の影響も搬入前後 16 日について解析した。先住個体の CS 濃度は、搬入の翌朝、20 ~ 40 $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ の範囲で最大値を示した。新規個体 D では、搬入後数日間は高値で次第に低下、個体 E は搬入後 2 週間程度高値を示した後、低下した（図 6）。

新規 2 個体は、搬入当日と翌日は興奮して周囲を警戒して鳴き続けたが、第 3 週には順応した。施設では鳴き声や騒音、体臭等で他個体の気配を互いに察知できるため、新規個体の行動が先住 3 個体に影響して、搬入日に

は興奮し警戒音声を発した。翌朝は緊張して行動が鈍く、周囲警戒の様子を示したが、以降は搬入前の状態に復帰した。

搬入翌日の新規個体の尿中 CS 濃度の高値とその後の変化は、生育環境変化に対するストレス順応の過程を反映していると考えられる。行動観察で確認された新規環境への馴化の過程も、CS 濃度変化と相関していると思われる。

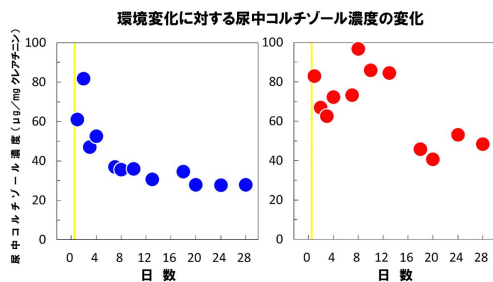


図 6 新規個体雄(左、個体 E)と雌(右、個体 D)の尿中 CS 濃度の搬入後(黄色縦線)変化

(3) ヒト対象実験

ストレス環境下における聴覚刺激実験

心拍数は、明環境で有意に増加し(図 7)、聴覚刺激提示の影響は認められなかった。NIRS 解析では、神経活動が安静時と異なることが示唆されたが、被験者間で差が大きく明瞭な結果は得られなかった。

起立姿勢での不動指示が被験者に交感神経性ストレス応答を誘発することが示され、動物実験で示された結果が、ヒトでも不動ストレス負荷実験で検証しうることを示唆されたことは意義深い。

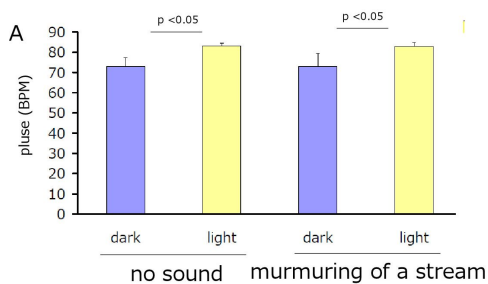


図 7 不動姿勢による心拍数の変化

運動学習課題遂行時の脳活動に及ぼす聴覚刺激提示の効果

A 群と B 群に共通して運動課題遂行に応じて賦活した脳部位は、一次体性感覚野、前運動野、補足運動野、前頭極、下前頭前野、中側頭回、視覚連合野であった。前運動野と補足運動野は運動学習依存的に活動が高まること、前頭前野は運動における注意過程や意思決定に関わることなど、運動学習への関与が報告されており、学習の初期段階で活動

が高まるとされる。従って、本実験での 8 回の課題遂行による運動学習の初期段階での脳活動を捉えたと考えられる。一方、心地よい聴覚刺激を提示した B 群でのみ、扁桃体、島皮質、前頭前野背外側部が賦活した。運動パフォーマンスについては、両群ともに 8 回の課題遂行による運動の上達は認められたが、両群間に有意差はなかった。

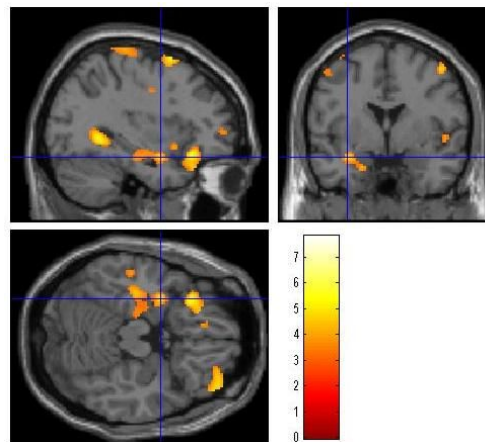


図 8 心地よい聴覚刺激を提示したときの賦活部位

運動による学習効果定着の過程では、学習初期から記憶定着に対応した運動関連領域で賦活部位の移動や強度が変化し、各脳部位が様々な役割を担うことが示唆されている。本実験での賦活部位については、タイムポイントと部位を細分化したより詳細な解析が必要である。1 例ではあるが、心地よい聴覚刺激提示により情動関連部位の賦活が確認された。運動関連領域との関連性が興味深く、今後は計測数を増やした検証が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- 1 角 友起、岩本 義輝、視覚機能とリハビリテーション-眼球運動システムからみた半側空間無視、作業療法ジャーナル 47:502 - 506, 2013 (査読無)
- 2 Ozaki Shigeru, Hisano Setsuji, Iwamoto Yoshiki, Potency of animal models in KANSEI engineering - A basic approach from Neuroscience - Kansei Eng Int J 11: 127-132, 2012 (査読有) <http://dx.doi.org/10.5057/kei.11.127>
- 3 Sanada Kazue, Sugimoto Koji, Shutoh Fumihiro, Hisano Setsuji, Lemon odor reduces stress-induced neuronal activation in the emotion expression system: An animal model study, Kansei Eng Int J 11:115-120, 2012(査読有) <http://dx.doi.org/10.5.57/kei.11.115>

- 4 角 友起、岩本 義輝、サッケード適応における小脳の役割、生体の科学 62:305-311,2011 (査読無)
- 5 Iwamoto Yoshiki, Kaku Yuki, Saccade adaptation as a model of learning in voluntary movements. Exp Brain Res 204: 145-162,2010 (査読有) DOI 10.1007/s00221-2314-3
- 6 角 友起、岩本 義輝、サッケード運動学習の脳内メカニズム、視覚の科学 31:12-18,2010 (査読無)
- 7 角 友起、岩本 義輝、視覚を支える眼球運動の脳内メカニズム、作業療法ジャーナル、44:268-271,2010 (査読無)
- 8 岩本 義輝、脳幹の眼球運動システムの概要、Clinical Neuroscience 28:36-38,2010 (査読無)

〔学会発表〕(計9件)

- 1 川野 道宏、門間 正彦、運動課題実施者へのポジティブフィードバックが脳血流動態と運動パフォーマンスに与える影響 第15回日本感性工学会、2013.9.5、東京
- 2 首藤 文洋、杉本 皓司、川本 恭兵、久野 節二、不動教示によるストレス負荷で誘発される生理反応に対する音刺激の効果、第13回日本感性工学会、2011.9.3、東京
- 3 杉本 皓司、首藤 文洋、久野 節二、「音」がストレス反応に与える効果に関するモデル動物解析 第13回日本感性工学会、2011.9.3、東京
- 4 尾崎 繁、岩本 義輝、久野 節二、感性工学における脳科学基礎研究-動物モデルによるアプローチ、第13回日本感性工学会、2011.9.3、東京
- 5 川野 道宏、門間 正彦、被験者に対する運動課題実施結果へのポジティブフィードバックは運動関連脳部位の賦活を高める、第31回日本看護科学学会学術集会 2011.12.2、高知
- 6 川野 道宏、患者の生きる力を“感性”を用いてサポートする、第13回日本感性工学会、2011.9.3、東京
- 7 川野 道宏、門間 正彦、情動系賦活とリハビリテーション(運動学習)効果の基礎的研究、第12回日本感性工学会、2010.9.13、東京
- 8 尾崎 繁、岩本 義輝、久野 節二、感性工学へ応用する新規動物モデルの開発、第12回日本感性工学会、2010.9.11、東京
- 9 首藤 文洋、久野 節二、ヒトで前頭部皮質活動を安定化させる環境音刺激はマウス前脳部でセロトニン濃度を増加させる、第33回日本神経科学大会、2010.9.2、神戸

〔図書〕(計1件)

- 1 久野 節二 他、筑波大学出版会、感性認知脳科学への招待 2013、199 (1-10)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久野 節二 (HISANO, Setsuji)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：70136216

(2) 研究分担者

岩本 義輝 (IWAMOTO, Yoshiki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：50184908
(平成21年度～平成24年度)

尾崎 繁 (OZAKI, Shigeru)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：60292546

首藤 文洋 (SHUTOH, Fumihiro)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：10326837

山中 敏正 (YAMANAKA, Toshimasa)
筑波大学・芸術系・教授
研究者番号：00261793

川野 道宏 (KAWANO, Michihiro)
茨城県立医療大学・保健医療学部・准教授
研究者番号：00404905

(3) 連携研究者

大島 直樹 (OHSHIMA, Naoki)
北海道情報大学・情報メディア学部・准教授
研究者番号：50375466

(4) 研究協力者

門間 正彦 (MONMA, Masahiko)
茨城県立医療大学・保健医療学部・准教授
研究者番号：10274987

緒方 洋輔 (OGATA, Yosuke)
国立精神・神経医療研究センター・流動研究員
研究者番号：60641355

吉田 さちね (YOSHIDA, Sachine)
東京大学・生産技術研究所・研究員
研究者番号：90513458

杉本 皓司 (SUGIMOTO, Koji)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・博士後期課程3年次学生