

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15283

研究課題名(和文) 超高周波音響情報を用いた気分障害に対する非薬物療法開発のための生物学的検討

研究課題名(英文) Biological study on the development of non-pharmacological therapy for depression with inaudible high-frequency sounds

研究代表者

本田 学 (Honda, Manabu)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第七部・部長

研究者番号：40321608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、情報環境の適正化をはかることによって、気分障害に対する薬物治療を補完しその効果を高める新しい非薬物療法の基盤となる作用機序の生物学的解明を目的とする研究を行った。熱帯雨林環境音を呈示した音環境でマウスを飼育したところ、通常の暗騒音条件下で飼育したマウスより、寿命が統計的に有意に延長することが示され、自発活動量も有意に多かった。しかし、寿命と自発活動量の間には、有意な相関はなかった。以上から、熱帯雨林環境音を呈示した飼育環境は、マウスの自然寿命を延長させる効果をもつこと、自発活動の増加が寿命延長の主要因ではない可能性が高いことを示唆するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to explore underlying biological mechanism of acoustic enrichment therapy which we are developing, we examined the effects of enrichment of acoustic environment on lifespan and voluntary movements in mice. Mice were assigned to two groups with different acoustic environments throughout the experiment: (1) acoustically enriched environment with sounds of tropical rain forest (AEE group), and (2) standard environment without any exposure to stimulation (CNT group). The mice of AEE group lived significantly longer than those of CNT group. In addition, the voluntary movements of AEE group significantly increased compared to those of CNT group. However, no correlation between the lifespan and voluntary movements was observed. The results showed that additional acoustic stimuli with standard rearing condition prolonged natural lifespan of the mice.

研究分野：神経科学

キーワード：脳神経疾患 トランスレーショナルリサーチ 神経科学 脳・神経 情報環境

1. 研究開始当初の背景

うつ病をはじめとする気分障害は、休職や自殺の主要な原因となり大きな社会問題となっているが、現在の治療法の主流をなす薬物療法は、効能や副作用の点で限界を示している。一方、次世代の医療手段のひとつとして代替医療が真剣に模索されているが、薬物療法に比べて生物学的効果の客観的裏づけが圧倒的に不足している。こうした問題意識の下、応募者らは「情報環境」の適正化に着目した新しい代替医療（非薬物療法）の開発を行っている。

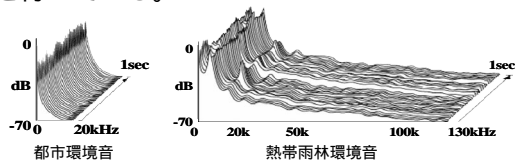


図1 都市環境音と熱帯雨林環境音のスペクトル

脳の情報処理の基盤は神経伝達物質によるシナプス伝達であり、脳に入力される「情報」は「物質」に変換されて処理される。すなわち脳においては「情報と物質の等価性」の原理が成り立つ。物質的な環境が健康に及ぼす影響については、有害物質（あってはならないもの）と必須栄養（なくてはならないもの）が厳密に調べられ客観的指標で記述されている。これに対し情報的な環境については、有害情報はポケモン事件や騒音・低周波公害など一定の検討が始まってはいるが、なくてはならない情報＝必須情報はその概念自体、現代医療の検討の俎上にのぼった形跡がない。そこで、物質世界のビタミンと同じように、情報世界にも生存に欠かすことのできない必須情報要因、すなわち「情報のビタミン」と呼ぶべきものが存在することを生命科学に明らかにし、まったく新しい科学上の大転機を掘り起こすことができれば、多くの疾患の予防・治療法の開発だけでなく、人間にとって安全・安心・快適な環境を実現するにあたり、これまでとはまったく原理の異なる新しい研究の地平の開拓につながることを期待される。

そこで研究代表者らは、脳において物質と情報とが等価な作用を及ぼすことに着目し、物質に「必須栄養」があるように情報にも「必須情報」があるとの作業仮説をたてた。そして人類遺伝子が進化的に形成され未だ人為的変容を被っていない熱帯雨林生態系のもつ情報環境は、人類に必須の情報を満たしている可能性が高いと考え、まず音情報に着目し、人類の遺伝子が進化的に形成された熱帯雨林生態系の音環境と、気分障害が多発している都市の音環境を比較した結果、熱帯雨林生態系の音環境には、複雑に変化する超高周波振動情報が豊富に含まれていることを見出した。次に、この音環境の差が人間に及ぼす影響を、ポジトロン断層法（PET）を用いて評価した結果、超高周波成分を豊富に含む音は、脳幹や視床下部を含む脳深部を統計的に活性化することを示した(Oohashi T

et al., Journal of Neurophysiology, 83, 3548-3558, 2000)。脳幹を中心に分布するモノアミン神経系は、気分障害と密接な関連をもつことが知られている。これらの脳部位は、自律神経系、内分泌系、免疫系の制御中枢として、全身のホメオスタシスの維持を司っている。

一方、うつ病を含む現代病の多くが、人間と情報環境との不適合が導くストレスによって生来人類の遺伝子に書き込まれている病気のプログラムを起動させるストレス性障害の側面をもつ。そこで、現代病の起源を人間と情報環境との不適合という根本原因に遡って捉え、環境情報の側にその欠陥を見だし、情報技術によりそれを是正して環境と人間との適合を導き、病因を断つという健康戦略を構想した。

2. 研究の目的

上記をふまえ研究代表者らは、現代都市環境に失われた超高周波空気振動情報を先端メディア技術で補完し情報環境の適正化をはかることによって、気分障害の症状の軽減をはかり、従来の治療を補いつつその効果を高める新しい非薬物療法の開発を着想・設計し、うつ病と認知症の行動・心理症状に対する臨床研究を開始している。本研究では、人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音が臨床効果を発現する生物学的メカニズムを明らかにするために、げっ歯類を用いた検討を行う。

3. 研究の方法

齧歯類の超音波発声をもちいた検討

人間の可聴域上限をこえる超高周波成分を豊富に含む音が脳神経系、特にうつ病と関連の深いモノアミン神経系を含む報酬系神経回路に及ぼす影響を明らかにするために、齧歯類の超音波発声（Ultrasonic Vocalizations: USVs）をもちいた検討を実施した。げっ歯類は人間の可聴域を超えた高い周波数帯域の声をういてコミュニケーションをすることが知られている。特にラットの50-kHz USVsは報酬系の活動、すなわちドーパミンの活性化によって生まれ、ラットのポジティブな状態を反映していると言われている。しかし、今まで50-kHz USVsをラットに聞かせたとき、コミュニケーションの結果としてポジティブな情報の伝播が起き、聞き手のラットの報酬系が活性化するかどうかを神経科学的に調べた研究は存在しなかった。そこで私たちは、In Vivo Microdialysisの手法を用いて、あらかじめ録音しておいた50-kHz USVsをラットに聞かせたときの、側坐核からのドーパミン放出量を測定するための実験系を構築した。

50-kHz USVs 刺激のための鳴き声の音源は、同じ飼育ケージに入れたSD rat () 2匹を夜9時から11時の2時間、暗室に放置することで得た。ラットは夜行性であり、その時

間帯、2匹のラットは活発に行動し、交流する。その声をマイクロフォンで拾い、ノイズを除去し、50-kHz USVs だけを取り出した4.9秒間の音試料を作成し、それを30分間反復することによって刺激音源とした。In vivo microdialysis においては、ウレタン麻酔下のラットの側坐核にプローブを埋め込む手術をおこない、10分に1回の頻度でドーパミンとセロトニンが同時に計測できるようにした。今回の実験では、基底レベルのドーパミンが取れるまで安定待ちをし、30分間のベースラインを取得した後、50-kHz USVs の音刺激を30分間行いながら3回の計測を行い、さらに音刺激後30分間の計測を行った。

音響環境エンリッチメントがマウスの自然寿命に及ぼす影響

うつ病で機能異常をきたすモノアミン神経系を含む情動・感性神経系は、環境が生物の生存に及ぼす価値や影響を、環境が発する感覚情報を介して評価することにより、動物が最適生存環境を選択し、生存値を向上させるための機能を果たしている。一方、環境のエンリッチメントは、疾病の予防や脳の機能や発達の促進など、実験動物の生存にポジティブな効果をもたらすことが近年明らかにされている。一般的な環境エンリッチメント実験では、通常より大きなケージに多様な遊具を置くことで自発運動を促進し、多くの個体数で飼育することで、より多様な社会的相互作用を誘発する、など複雑な要素を含み、個々の要因の評価が困難である。そこで本研究では、感性的質感認知が生物生存の維持において果たす基本的な機能を明らかにするために、動物をとりまくさまざまな環境要因のうち感覚情報のエンリッチメントに着目し、聴覚環境情報の複雑性が、実験動物の寿命や自発活動にどのような影響を及ぼすかを評価・検証した。

実験では、8週齢のC57Bl/6Jマウスを以下の2つの異なる音響環境(1)熱帯雨林の環境音を呈示する聴覚環境エンリッチメント群(64匹、オス32匹、メス32匹)(2)通常の実験動物飼育環境の暗騒音下で飼育する対照群(32匹、オス16匹、メス16匹)に分けて長期飼育した。聴覚環境エンリッチメント群では、ケージ上部に取り付けられたスピーカーより、熱帯雨林の環境音が呈示されるが、ケージの大きさを含むその他の要素は、通常の飼育環境と同じとした。体重は毎週計測され、自発活動はケージ上部に設置した赤外線カメラにより持続的に記録した。

4. 研究成果

齧歯類の超音波発声をもちいた検討

50-kHz USVs 刺激を印加したいずれの個体も、音刺激を印可しない対照条件群に比較して、側坐核におけるドーパミン放出量の有意な上昇が見られることが、bootstrapping法により明らかになった。

音響環境エンリッチメントがマウスの自然寿命に及ぼす影響

実験の結果、聴覚環境エンリッチメント群のマウスは、対照群のマウスと比較して寿命が有意に延長し(約12%)、自発活動量も有意に多かった。しかし、寿命と自発活動量の間には、有意な相関はなかった。体重は群間で有意な差はなかった。これらの結果は、通常の飼育環境に聴覚的に多様な刺激を加えることが、マウスの自然寿命を延長させる効果をもつことを示している。一方、寿命と自発活動の間には、有意な相関は認めず、自発活動の増加が寿命延長の主要因ではない可能性が高い。これらの結果は、聴覚環境エンリッチメントが、感性的質感認知による環境評価系を介して、生物の生存にポジティブな効果をもたらす可能性を示唆している。

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0件)

[学会発表](計2件)

1) Yamashita Y, Kawai N, Ueno O, Oohashi T, Honda M: Acoustic environmental enrichment prolonged natural lifespan of mice. SFN2016. San Diego: 11.14, 2016 (11.12 - 11.16)

2) Honda M, Yagi R, Kawai N, Ueno O, Yamashita Y, Oohashi T: An open pilot study of non-pharmacological augmentation therapy in major depressive patients using inaudible high-frequency sounds. SFN2016. San Diego, USA: 11.12, 2016, (11.12 - 11.16)

[図書](計6件)

1) 本田学: 聴く脳・見る脳の仕組み. 音楽・情報・脳, 放送大学教育振興会, 東京, pp22-41, Mar, 2017

2) 本田学: 感動する脳の仕組み. 音楽・情報・脳, 放送大学教育振興会, 東京, pp42-61, Mar, 2017

3) 本田学: 音楽を感じる脳は変化を感じる脳. 音楽・情報・脳, 放送大学教育振興会, 東京, pp62-78, Mar, 2017

4) 本田学: 感性と情動を生み出す脳. 質感の科学, 朝倉書店, 東京, pp104-123, Oct, 2016

5) 本田学: 耳に聞こえない高周波が音楽の感動を高める. 音楽と脳, クバプロ, 東京, pp29-66, Jun, 2016

6) Honda M: Information Environment and Brain Function: A New Concept of the Environment for the Brain. Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases (ed. by Wada K), Springer, Tokyo, 279-294, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本田 学 (HONDA, Manabu)

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第七部
部長

研究者番号：40321608

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

山下祐一 (YAMASHITA, Yuichi)

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第七部
室長

研究者番号：40584131

上野 修 (UENO, Osamu)

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第七部
研究員

研究者番号：90261130