

令和元年6月15日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19947

研究課題名(和文) 情報環境エンリッチメントによる新たな健康医療開発のための基礎研究

研究課題名(英文) Basic study for the development of a new health strategy utilizing environmental enrichment

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：動物の生育環境の情報を豊かにすること(情報環境エンリッチメント)は、脳機能の発達の促進や疾病の予防など、動物の生存にポジティブな効果をもたらすことが報告されている。しかし従来の実験動物を用いた環境エンリッチメント研究では、その背景にある生物学的機序を同定することが困難である。本研究では、齧歯類モデル動物を用いて、音情報を印加した情報環境エンリッチメントが健康に及ぼす効果を明らかにし、情報環境エンリッチメントの医学応用の基盤となる作用機序の生物学的解明を目的とした。その結果、マウスに自然環境音を聴かせながら飼育することによって、平均寿命が最大17%延長することを世界で初めて発見し論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、情報環境の中でも生命に常に接し続けている音環境を豊かにすることが、平均寿命の延長という動物の生存に対して包括的かつポジティブな影響を及ぼすことを世界で初めて示したものであり、人間をとりまく音環境や視聴覚情報、コミュニケーション情報などを含む情報環境の安全性や快適性を考える上で重要な知見を提供すると同時に、情報環境の改善によって精神・神経疾患に迫る新しい治療法「情報環境医療」の開発に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of acoustic environmental enrichment (EE) on the lifespans and behaviours of mice to the end of their natural lifespan in different acoustic environments. Acoustic EE induced a significantly prolonged natural lifespan (nearly 17% longer) and was associated with increased voluntary movements. However, no correlation between lifespan and voluntary movements was detected, suggesting that increased voluntary movements are not a primary cause of lifespan prolongation. Analyses of individual differences in lifespan demonstrated that lifespan extension induced by acoustic EE could be related to changes in social relationships (e.g., reduction of social conflict) among individuals kept within a cage. Therefore, an acoustic component may be an important factor inducing the positive effects of EE.

研究分野：神経科学、感性情報学

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 エンリッチメント 寿命延長 超高密度音響情報

## 1. 研究開始当初の背景

動物をとりまく環境が、その生存や健康に大きな影響を及ぼすことは広く知られており、環境問題は現代社会の中でも特に高い関心を集めている。これまで、健康面や安全面から環境を評価する尺度（ものさし）としては、環境の中に存在する有害物質や放射線の量など、〈物質〉と〈エネルギー〉が専ら使われてきた。一方、環境が特に脳神経系に及ぼす影響を評価するためには、〈物質〉と〈エネルギー〉に加えて〈情報〉という尺度を欠くことができない。

近年、気分障害、BPSD、アルコール・薬物依存症などさまざまな精神・神経疾患において、現在の治療法の主流をなす薬物療法が効能や副作用の点で著しい限界を示しており、認知行動療法をはじめとする非薬物療法に対する関心が高まっている。しかし、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。

これに対して研究代表者らは、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立てた。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の物理構造を比較した結果、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有意に活性化することを示した(Oohashi T et al., *Journal of Neurophysiology*, 83, 3548-3558, 2000)。

こうした流れとは別のエビデンスとして、動物の生育環境を豊かにすること（環境エンリッチメント）は、脳機能の発達の促進や疾病の予防など、動物の生存にポジティブな効果をもたらすことが報告されている。しかし従来の実験動物を用いた環境エンリッチメント研究では、飼育スペース、個体間コミュニケーション、玩具の存在など複合的な要因が作用するため、その背景にある生物学的機序を同定することが困難である。

以上の背景をふまえて研究代表者らは、情報環境、特に音情報環境のエンリッチメントによってストレスを軽減し、精神・神経疾患に対する従来の薬物治療を補完しつつ、その効果を飛躍的に高める新しい非薬物治療法として音響療法（ハイパーソニック・セラピー）の開発に向けて、基礎研究と臨床研究を平行して実施してきている。

## 2. 研究の目的

本研究では、齧歯類モデル動物を用いて、複雑に変化する超高周波振動を豊富に含む音情報を印加した情報環境エンリッチメントが健康に及ぼす効果を、寿命計測と行動試験によって明らかにし、情報環境エンリッチメントの医学応用の基盤となる作用機序の生物学的解明を目的とした。また、特に環境中の音響情報の違いが、動物の探索行動やストレスに関わりの深い血中のコルチコステロンレベルにどのような影響を与えるのかについても検討した。

## 3. 研究の方法

### 【情報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の検討】

生後8週齢のマウスを、以下の3つの異なる音環境の元で飼育した。

- (1) 高周波を豊富に含む熱帯雨林の環境音を呈示する広帯域音響条件
- (2) 同じ音源から20kHz以上の高周波成分（マウスがコミュニケーションに主に用いる帯域成分）を除去した音を呈示する狭帯域音響条件
- (3) 通常の実験動物飼育環境の暗騒音下で飼育する対照条件

各条件とも、オス16匹、メス16匹の合計32匹を、1ケージ4匹ずつに分けてオス・メス別々に飼育した。各ケージ上部には音響再生装置と赤外線カメラが一体化した特別に開発したスピーカーを設置した。広帯域音響条件と狭帯域音響条件ではスピーカーから上記の環境音を呈示するのに対して、対照条件ではスピーカーから音は呈示せず飼育室の暗騒音のみとした。ケージの大きさを含むその他の要素は、通常のマウスの飼育環境と全く同じにした。マウスの自発活動は赤外線カメラにより持続的に記録した。なお、この実験では、マウスの自然な寿命を検討するために、採血などマウスにストレスを与えるような侵襲検査は一切行っていない。

### 【音環境の違いがマウスの行動に及ぼす影響の検討】

環境中の音響情報の短期的な影響を検討するため、異なる音環境下におけるC57BL/6Jマウス（N=50、オス、10-20週齢）の行動を測定した。行動の測定には、高架式十字迷路試験（11週齢時）、オープンフィールド試験（12週齢）、3チャンパー社会性試験（12週齢）、強制水泳試験（14週齢）、尾懸垂試験（15週齢）の5つの行動テストを使用した。マウスは4つの群に分け、それぞれの群に以下の異なる音情報を行動試験の10分前から試験中にかけて呈示した。

- 1) 熱帯雨林環境音（環境音）、2) 熱帯雨林環境音逆再生（逆再生）、3) ホワイトノイズ（WN）、4) 無音。

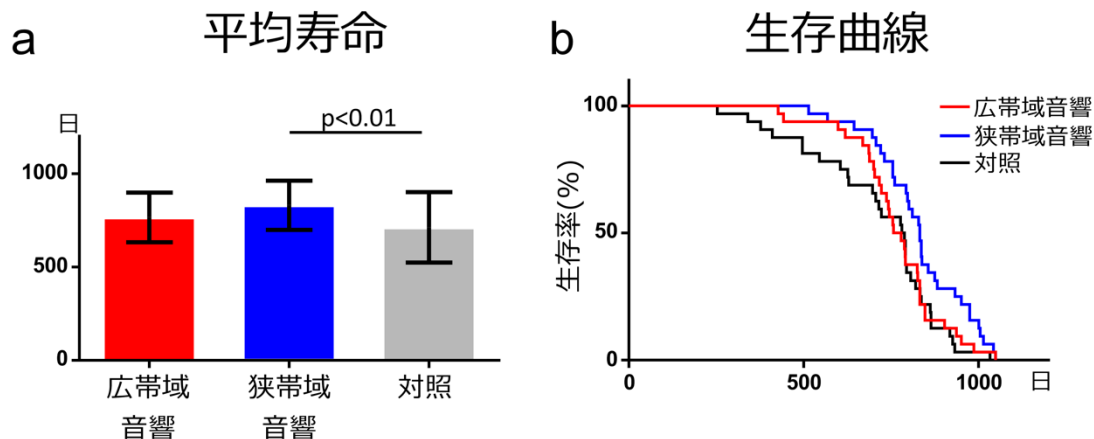
音響情報は行動テスト装置上部に設置した二つのスピーカー（Ultrasound Gate, Avisoft, Berlin, Germany）から提示した。無音条件以外で使用する音響情報（-100 kHz）はそれぞれ3種類ずつ準備し、16 kHz付近の音圧が平均値から±5dB以内となるよう調整した。すべての行動テ

スト終了後、22週齢時に採血を行った。それぞれの群に行動テスト時と同じ音響情報を10分間呈示した後、イソフルレン麻酔下で心臓穿刺法による採血を行い、血中のコルチコステロンレベルを測定した。行動・ホルモン測定の結果は、Kruskal-Wallis検定後、Two-stage linear step-up procedure of Benjamini、Krieger and Yekutieli法による多重比較を行った。

#### 4. 研究成果

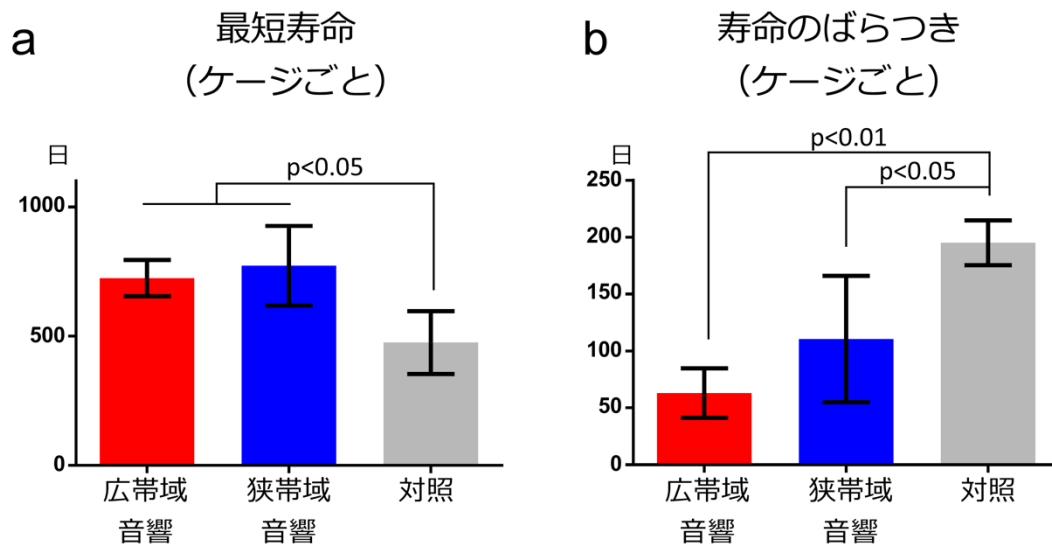
##### 【情報環境エンリッチメントが自然寿命に及ぼす影響の検討】

狭帯域音響条件で飼育したマウスは、対照条件で飼育したマウスと比較して、平均寿命が有意に延長（約17%）することがわかった（図1左）。広帯域音響条件で飼育したマウスも、統計的有意には至りませんでした。一方、生存曲



線（図1右）を見てみると、各条件とも最も長生きしたマウスの寿命はほぼ同じなのに対して、環境音を呈示した2つの条件では、マウスが死に始めるのが対照条件より遅いことがわかった。

そこで、各ケージ内での個体の寿命を詳しく解析すると、特にオスにおいて、対照条件と比較して、環境音を呈示した広帯域音響条件と狭帯域音響条件では、最短寿命が延長し（図2左）、寿命のばらつきが小さくなる（図2右）ことがわかった。



##### 【音環境の違いがマウスの行動に及ぼす影響の検討】

オープンフィールド試験における活動性を示す総移動量は、逆再生条件下で最も長く、WN条件下のものよりも有意に長かった ( $p < 0.05$ )。また、不安レベルと関係の深い中央滞在時間は、WN条件下で最も低かった ( $p < 0.05$ )。この結果は、マウスの探索行動や探索場所が逆再生音条件下とWN条件下で異なることを示しており、環境中の音響情報が探索行動の量や仕方に影響を与えることを示唆している。強制水泳試験では、うつ様行動の指標となる不動時間や探索・逃避行動の指標となる水泳時間、よじ登り行動時間に有意な差は無かったものの、活動性に関わりの深い水泳時間の結果はオープンフィールド試験の結果と類似した傾向を示し、より動きの激しいよじ登り行動の結果は逆の傾向を示した。

一方、10分間の音響情報呈示後に採取した血液中のコルチコステロン濃度を比較したところ、逆再生音を呈示したマウスの濃度は他の群のものよりも有意に低いことが明らかとなった ( $p < 0.005$ )。また、コルチコステロン濃度は、オープンフィールド試験の総移動量 ( $r = 0.32, p < 0.05$ ) や強制水泳試験のよじ登り行動 ( $r = 0.33, p < 0.05$ ) と中程度の相関を示した。これらの結果

は、環境中の音響情報によってマウスのストレスレベルが変化し、それにより探索行動が変化したことを示唆する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Yamashita Yuichi, Kawai Norie, Ueno Osamu, Matsumoto Yui, Oohashi Tsutomu, Honda Manabu: Induction of prolonged natural lifespans in mice exposed to acoustic environmental enrichment. Scientific reports, 8 (1): 7909-7909, 2018

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Manabu Honda: Introduction À La Médecine Informatique Pour Les Troubles Psychiatriques/Neurologiques. 11e Colloque Approches Non-Medicamenteuses. Paris: 20181108 – 2018/11/09 (国際学会招聘講演)
2. 本田 学: 情報環境から脳の健康に迫る新たな健康・医療戦略「情報医療」の可能性. 第 27 回日本臨床環境医学会 特別講演. 三重県津市: 2018/07/07 (国内学会招聘講演)

〔図書〕(計 0 件)

〔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

研究成果のプレスリリース <https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=412>

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：山下 祐一、松本 結、上野 修、河合 徳枝、大橋 力

ローマ字氏名：Yamashita Yuichi, Matsumoto Yui, Ueno Osamu, Kawai Norie, Oohashi Tsutomu

※科費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。