

機関番号：32665

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500195

研究課題名 (和文) 感性の形成過程における経験や環境要因の影響

研究課題名 (英文) Effects of experience and environment on development of KANSEI

研究代表者

松川 睦 (MATSUKAWA MUTSUMI)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：90318436

研究成果の概要 (和文)：げっ歯類は捕食動物の匂いに対して先天的に恐怖・ストレス反応を示すことが知られている。我々はこれに対して、経験や環境に存在しなくてもこれらのストレス反応を緩和する、いわゆる癒し効果のある匂い物質が存在すること、さらにこれらの効果には少なくとも2種類の異なる作用機序があることを明らかにした。これらの知見は嗅覚情報処理過程の解明に重要であるだけでなく、ストレスを緩和する機序としての礎となるものと考えている。

研究成果の概要 (英文)：Predator odors are known to induce fear and stress-like behavior in rodents, even if they have never been exposed to these odors before. We demonstrated that there were some odorants which could counteract predatory odors innately, however, there were at least two possible mechanisms to alleviate predator odor-induced stress in rodents. It would be important, not only for the elucidation of olfactory information processing, but also for the basis of anti-stress mechanisms.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学、感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：感性脳科学、感性形成機構、嗅覚情報処理、ストレス、神経科学

1. 研究開始当初の背景

近年、実験動物 (げっ歯類) に全くその存在すら知らない筈の捕食動物 (猫やフェレットなど) の匂いを嗅がせると恐怖・ストレス反応が惹起されることが明らかにされた (Morrow et al., Brain Res., 2000; Masini et al., Physiol. Behav., 2006)。また、こ

の恐怖・ストレス反応は遺伝的背景の異なる2種類の近交系動物間では、効果の大小といった相違は認められるものの反応自体は種を超えて保存されていることも報告されている (Vendruscolo et al., Neurosci. Lett., 2006; Brüske et al., Behav. Brain Funct.,

2007)。これらの事から、捕食者臭によって誘発される恐怖・ストレス反応は、“恐怖症”の動物モデルとしても知られている (Fendt et al., Neurosci. Biobehav. Rev., 2005)。

その一方で、「緑の匂い」にはストレスを緩和する、所謂“癒し”効果が認められることが人だけでなくげっ歯類でも知られている (Tokumo et al., Behav. Brain Res., 2006)。さらに最近になって、ヒト嗅覚受容体の遺伝的差異によって芳香性ステロイドに対する匂い知覚が異なることが示された (Keller et al., Nature, 2007)。

これらの研究結果は、匂い物質によっては経験や環境要因が必ずしもその反応に影響していない可能性があることを示していると思われる。つまり、最初から（先天的に）何らかの価値判断基準が存在し、それがその後の経験や環境要因によって影響を受け、修正や改変や新規形成などが起こることで感性が形成されてくる可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、動物は元来、何らかの価値判断基準を持っている事を明らかにし、匂い物質を”癒し”効果およびその作用機序に合わせて数種類に再分類できるような基準を示すことを目的として以下の研究を執り行った。

まず、経験や環境に存在しなくても恐怖・ストレス反応を抑制できる何らかの”癒し”効果のある匂い物質が存在するのかどうかについて検討した。

続いて捕食動物の匂いによって誘発される恐怖・ストレス反応に関わる神経回路の中でどの過程に、“癒し”効果のある匂い物質が関与するのかを明らかにするために、嗅球の中での神経細胞の活動を電気生理学的に検出し捕食動物の匂いに反応する神経細胞を特定した。

さらにこれらの各部位に刺激電極を刺入し、嗅球の直接刺激による脳内ストレス関連部位での神経活動マップと、捕食者の匂いを直接嗅がせた動物の神経活動マップとを比較・検討した。

ここまでの結果として捕食者臭によって惹起されるストレス反応を抑制する2種類の匂い物質を見出したが、そのストレス緩和に関わる過程が異なっている可能性が示唆され、少なくとも2種類の異なる作用機序がある可能性が示された。そこでこれらの作用機序の相違についてより詳細な解析を行った。

3. 研究の方法

全ての動物実験は各種関連法案等を順守し、また日本大学動物実験運営内規に則り遂行した。

実験動物としては遺伝的に同一性が保たれている近交系のマウス (C57BL/6J) を用いた。マウスに対してストレス様反応を誘発することが知られている捕食者臭として、合成キツネ臭である 2,5-Dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline (TMT) を用い、所謂”癒し”効果の期待される匂い物質の候補としては、薔薇の香り (バラ臭: rose oil) もしくは木の香り (ヒノキ臭: hinokitiol) を用いた。

実験動物 (マウス) に捕食動物の匂いとこれらの各種匂い物質をそれぞれ単独で、もしくは捕食者臭といずれか一つの匂い物質との組合せで嗅がせ、その後、脳内で活性化した神経細胞をマッピングし、活動神経細胞の数と分布について比較・検討した。神経活動マップは脳内で活性化した神経細胞を最初期遺伝子 (c-Fos) に対する抗体を用いた免疫組織化学的手法で標識して作成した。

また捕食者の匂いに反応する神経細胞は、嗅球の中での神経細胞の活動を電気生理学

的に検出し、脳地図上にマッピングした。さらに嗅球の直接電気刺激は、反応する神経細胞群のうち、嗅球の内側部のみ、外側部のみ、内側部と外側部の両方という3群に分けて作成し、それぞれの電気刺激によって活性化する神経細胞を抗 c-Fos 抗体を用いた免疫組織化学的手法でマッピングし、捕食者の匂い刺激動物群と比較した。

また実験動物がストレス様反応を生じたかどうかの判定は、ストレスの指標として知られているホルモン濃度を計測することで行うこととし、体幹部より採取した血中の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 濃度を検出キットを用いて測定した。

4. 研究成果

従来の報告通り、捕食者臭を単独で嗅がせるとマウスの血中ホルモン濃度が上昇し、ストレス反応の惹起が認められた。これに対して計画時の予想通り、バラ臭もしくはヒノキ臭を捕食者臭と同時に嗅がせると、血中ホルモン濃度の上昇が抑制された。つまり、ストレス様反応が抑えられた (図1)。

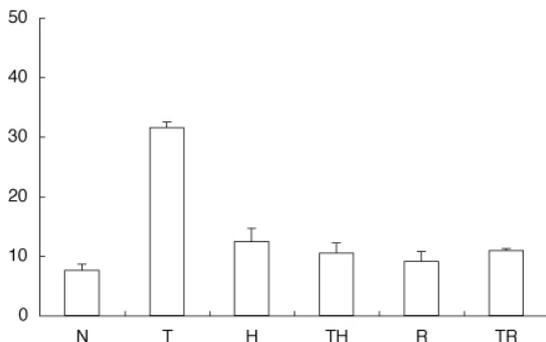


図1

脳内での活動神経細胞マップを解析すると、バラ臭もヒノキ臭もマウスにとっては全く未知の匂い物質であるにも係わらず、捕食動物の匂いによって惹起されるストレス関連部位での神経細胞の活動パターンが見られなかった。つまり、両者ともに、経験や環境要因に影響されない、持って生まれたスト

レス緩和効果 (所謂”癒し”効果) があるものと推察された。

しかし、バラ臭とヒノキ臭の”癒し”効果の間には、その活性化神経細胞の分布に相違が見られ、両者が同じメカニズムで”癒し”効果を発現していない事が考えられた。つまり、両者ともに、ストレス緩和効果はあるものの、その過程は異なっている可能性が示唆された。

そこで電気生理学的に捕食者臭誘発ストレス関連神経回路の解析を行った。まず捕食者の匂いに反応する神経細胞は嗅球の内側部と外側部に分かれて存在していた。この結果をもとに、嗅球の内側部のみ、外側部のみ、内側部と外側部の両方を直接電気刺激する群に分けて検討したところ、ストレス関連部位での神経活動パターンが捕食者臭を直接嗅がせた動物と同様に見られたのは、内側部と外側部の両方を同時に刺激した群のみであった。つまり嗅球内で、内側と外側に分かれて存在する反応細胞の両者共に活性化されないとストレス反応を惹起しないことが示された。

このことは、嗅球内での活動が内側および外側のどちらか一方でも変化すればストレス反応の抑制につながる可能性が高いことを意味し、他の匂い物質が嗅球の中で局所的に競合や抑制に作用でき得ることを示唆しているものと考えられた。

続いて”癒し”効果を発現するための作用機序の相違について解析を行った。その結果、バラ臭は、捕食動物の匂いに選択的に反応する脳領域における活動神経細胞数を減少させた。つまり、ストレス関連神経活動を直接的に抑制することで”癒し”効果を示すものと推察された。一方でヒノキ臭は、匂いに関係する脳領域全体の脳活動を一齐に活性化した。つまり、周囲の神経細胞を全体的に活

動させることで、間接的に捕食動物臭に特異的な反応を覆い隠し（マスキングして）ストレスの惹起を抑制したものと考えられた（図2）。つまり、血中ホルモン濃度の変化ではバラ臭もヒノキ臭も捕食者臭誘発ストレス反応を抑制することが明らかであるが、その過程は全く異なる可能性が示された。

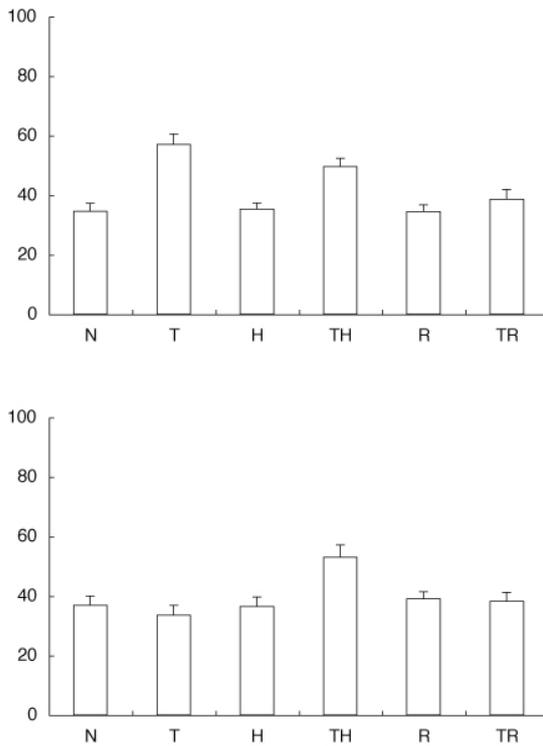


図2

これらの結果は、捕食者臭によって誘発されるストレスを緩和する過程には直接的に抑制する機序と、間接的に緩和する機序があることを意味しており、様々な匂い物質が先天的に、直接的にストレス抑制効果を示す物質、間接的にストレスを緩和する物質、ストレス緩和効果のない物質の3種類に分類できることを示している。

また従来の報告では、脳内の分界条床核の内側部がストレス反応の発現に重要ではないかと示唆されていたが（Kobayakawa et al., Nature, 2007）、本研究の結果では、同神経核の内側部の活動だけでは実際のストレス反応と一致しなかった。その代わりにストレ

スの指標である血中 ACTH 濃度の変化と、分界条床核の内側部と外側部の活動比とが同様の变化パターンを示した（図3）。これはつまり、分界条床核の内側部と外側部のそれぞれの活動比を検出することのできる脳部位が、ストレス反応の調節部位として重要である可能性を示唆していると思われる。

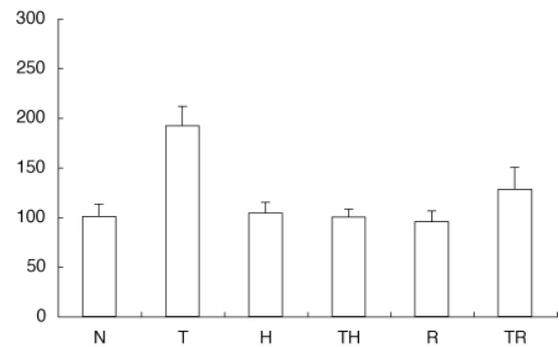


図3

これらの知見は嗅覚情報処理過程の解明に重要であるだけでなく、ストレスを緩和する機序としての礎となるものと考えている。

今後の展望としては、先天的には何ら効果の見られない匂い物質であっても、経験や環境に存在させることで”癒し”効果を発現することが可能となるのか調べることで、感性の形成過程に及ぼす影響について検討できると考えている。

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4件）

① Matsukawa, M., Imada, M., Murakami, T., Aizawa, S. and Sato, T. (2011)

Rose odor can innately counteract predator odor. 査読有

Brain Res. 1381: 117-123

② Matsukawa, M., Imada, M., Katsuyama, N., Murakami, T., Aizawa, S. and Sato, T. (2011)

Rose odor conteract the predator odor

induced stress-related activation in the bed nucleus of stria terminalis. 査読有

J. Physiol. Sci., 61 Suppl. 1: S130

③ Matsukawa, M., Katsuyama, N., Imada, M.,

Aizawa, S. and Sato, T. (2010)

Changes in the density of activated neurons in the medial part of the bed nucleus of stria terminalis following electrical stimulation in the mice olfactory bulb. 査読有

④ Neurosci. Res., 68 Suppl. 1: e389

Matsukawa, M., Imada, M. and Sato, T. (2009)

Rose odor counteract the stress-induced effect of the predator odor.

査読有 Neurosci. Res., 65 Suppl. 1: S211

[学会発表] (計 3 件)

① 松川 睦、今田正人、勝山成美、村上豊隆、相澤 信、佐藤孝明.

バラ臭は分界条床核における捕食者臭誘発ストレス関連神経活動を抑制する.

第 116 回 日本解剖学会総会・全国学術集会. 2011 年 3 月 28 日. パシフィコ横浜

② 松川 睦、勝山成美、今田正人、相澤 信、佐藤孝明.

マウス嗅球の電気刺激による分界条床核内側部における活動神経細胞数の相違.

Neuro2010(第 33 回 日本神経科学大会). 2010 年 9 月 4 日. 神戸コンベンションセンター

③ 松川 睦、今田正人、佐藤孝明.

捕食者臭により誘発されるストレス様反応をバラ臭が抑制する.

第 32 回 日本神経科学大会. 2009 年 9 月 18 日. 名古屋国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松川 睦 (MATSUKAWA MUTSUMI)

日本大学・医学部・助手

研究者番号 : 90318436

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし