

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22650039

研究課題名（和文）「くすぐったい」感覚の脳内情報処理機構の解明

研究課題名（英文） Brain mechanisms of the tactile stimulation “Kusuguttai”

研究代表者

志賀 隆 (SHIGA TAKASHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50178860

研究成果の概要（和文）：「くすぐったい」感覚は皮膚刺激の1つであるが、脳内での感覚情報処理機構は不明であった。本研究でヒトを被験者として足底の皮膚に筆を用いてくすぐり刺激を加えると中心後回と中心前回に相当する脳部位の血流量が刺激特異的に変化することを明らかにした。また実験動物としてマウスの背部に筆を用いて皮膚刺激を加えると、大脳皮質と海馬におけるセロトニン受容体の発現量が変化することが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We examined the effects of tactile stimulation of “kusuguttai”, a kind of touch sensation. We found that the blood flow was changed in the human brain regions corresponding to the precentral and postcentral gyurs when the base of the foot was stimulated by a brush. In addition, the tactile stimulation on the back skin of mice using a brush changed the expression of the serotonin receptors in the cerebral cortex and the hippocampus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	0	1,900,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	330,000	3,330,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトウェア

キーワード：皮膚感覚、くすぐり、陽性ストレス、生理活性分子

1. 研究開始当初の背景

「くすぐったい」という感覚は、誰でも経験したことがある感覚で、ほとんどの人が子供の時に、遊びとしてのくすぐりごっこの体験があると思われる。この感覚は足の裏などに加えられた皮膚刺激が引き金になって生じ

る身体感覚の1種であり、笑いという陽性反応を引き起こすと同時に、くすぐり刺激を避けようとする陰性反応を引き起こす。従って、快刺激とは限らないが、必ずしも不快な感情を引き起こすわけではない。また、くすぐられてすぐに笑う人がいる一方で、なかなか笑

わない人がいるなど感覚の受容・認識に個人差があり、さらに感覚の認識が個人の心理状態に左右される複合的な高次感覚である。ところで、皮膚感覚のうち、触覚、圧覚、温覚、冷覚は感覚受容の受容体と認識に関与する脳内の神経回路の解明が進んでいるのに対し、解明が遅れている皮膚感覚が、「かゆい」と「くすぐったい」感覚である。その理由として、(1) 皮膚刺激によって引き起こされるがその受容・認識が心理状態によって影響されること、すなわち末梢に加えられた刺激の受容・認識が脳などの高次脳部位から制御される可能性があること、(2) 適切な動物モデルが存在せず、実験的なアプローチが困難であることが考えられる。これまでに「くすぐったい」感覚に関して、現象論的な研究がある。例えば、くすぐったい感覚を引き起こすには他人による刺激（他人がくすぐること）が有効で、自分で刺激を加えてもこの感覚は起こらない。自分でくすぐる場合はくすぐるための運動によって感覚が抑制される仮説が提唱されているが、脳内機構の解析を含めて、実験的な証明はされていない。このように、くすぐったい感覚のこれまでの解析は現象論的なものだけであり、脳科学からのアプローチがなく、感覚の受容・認識を担う脳部位と脳内分子機構は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、光トポグラフィーを用いたヒト脳の非侵襲的解析とモデル動物（ラット、マウスなどのげっ歯類）を用いた脳の生化学・解剖学的解析を融合させることによって、「くすぐったい」という高次複合感覚の受容と認識を担う脳内分子機構の解明を試みる。まず、ヒトでのくすぐり刺激の諸条件を検討し、くすぐり感覚の個人差、すなわちくすぐり感覚の強いヒトと弱いヒトを選別する。動物実験では、くすぐり刺激によって活性化される脳部位を解剖学的手法で明らかにする。さらに、くすぐり刺激によるセロトニン神経系への影響を解析する。そして、ヒトと動物で得られた結果を比較検討することによって、くすぐり刺激の受容と認識を担う脳部位と脳内物質を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ヒトでの解析

①くすぐりの条件を検討し、合わせてくすぐったい感覚の強いヒトと弱いヒトを選別する。

くすぐる部位：脇の下、脇腹、足の裏、背中など。

くすぐる方法

②くすぐり刺激によって活性化される脳部位について光トポグラフィーによって解析する。

(2) 動物モデルでの解析

げっ歯類を用いて以下の実験を行う。

①刺激の負荷

筆を用いて背部に皮膚刺激を5分間加える。

②くすぐり刺激後に全脳の組織切片を作製し、免疫組織化学法によって活性化ニューロンのマーカーである c-fos を発現する細胞を検出することによって、くすぐり刺激で活性化される脳部位を細胞レベルで解析する。

③くすぐり刺激で活性化された脳部位におけるセロトニン神経系の解析

②で明らかになったくすぐり刺激で活性化される脳部位にのけるセロトニン神経系について生化学的解析を行う。

4. 研究成果

(1) ヒトでの解析

まず、くすぐり刺激の方法について検討した。成人被験者（健常女性、年齢23-27才）を靴下をはいた状態でイスに着席させ、両足を前方に伸ばした状態で足底に刺激を加えた。フリーハンドでボールペン先によって円を描くようにくすぐる刺激（“くすぐり刺激”）と、振動装置を用いてボールペンによって2Hzのタップを行う刺激（タップ刺激）を行った。いずれも20~25g重の圧力で刺激を加え、刺激強度を同一にしたが、タップ刺激はフリーハンドの刺激よりも定量性により優れていると考えられる。刺激は、3秒間の刺激期間と17秒の休憩期間とを交互に計10回行った。実験終了後、質問紙を用いて、被験者にくすぐったさを5段階評価してもらった。その結果、くすぐり刺激の評価は5段階中2（普通よりくすぐったい）ないし3（普通に

くすぐったい)であったのに対し、タップ刺激は5段階中5(くすぐったくない)であった。従って、タップ刺激は定量性に優れているが、くすぐり刺激としては不適であることが明らかになった。これらの刺激負荷と同時に、光トポグラフィーを用いた脳の血流変化を測定した。すなわち、縦横6センチ四方に3×3に配置されたプローブを2個用い、それぞれ中央が国際10-20法のC3とC4になるように被験者の頭部に装着し、左右計24チャンネルから記録した。24チャンネル中9チャンネルではくすぐり刺激を与えた場合にタップ刺激を与えた場合と比較してよりオキシヘモグロビンの濃度が高くなる傾向が見られた。従って、C3およびC4においてくすぐり刺激とタップ刺激を区別している可能性が示された。

さらに、より「くすぐったい」感覚を引き起こすくすぐり刺激の方法について検討した。成人被験者(女性、年齢23-27才)をイスに着席させ、足を前方に伸ばした状態で素足の足底に2種類の刺激を加えた。くすぐり刺激として、フリーハンドで足裏をボールペン先で円を描くようにくすぐる刺激と筆を用いてなでる刺激を比較した。刺激は、3秒間の刺激期間と17秒の休憩期間とを交互に計5回行った。実験終了後、被験者にくすぐったさを5段階評価してもらった結果、筆を用いる刺激がよりくすぐったいとの解答を得たため、この刺激を用いて、解析を行った。なお、コントロールとして、くすぐったいと感じないフリーハンドで足裏をボールペン先でタップする刺激を用いた。光トポグラフィーを用いた脳の血流変化の測定は、縦横6センチ四方に3×3に配置されたプローブを2個用い、それぞれ中央が国際10-20法のC3とC4になるように被験者の頭部に装着し、左右計24チャンネルから記録した。C3とC4はほぼ中心後回と中心前回に相当する。24チャンネル中5チャンネルで、筆を用いて刺激を与えた場合にタップ刺激を与えた場合と比較してよりオキシヘモグロビンの濃度が高くなる傾向が見られた。逆に濃度が減少するチャンネルが1チャンネル見られた。従って、C3およびC4においてくすぐり刺激とタップ刺激を区別している可能性が示さ

れた。以上より、単なる皮膚刺激とは異なり、くすぐり刺激で特異的に活性化される脳部位が存在することが示唆された。今後はこの脳部位の詳細な解析が必要と思われる。

(2) 実験動物を用いた皮膚刺激による脳への影響の解析

(1)のヒトでのくすぐり刺激として有効性が示された筆を用いた刺激を行った。新生仔マウスを母マウスから別のケージに移し、背部に首から尾に向かって筆を用いて合計5分間皮膚刺激を与えた。その後、大脳皮質前頭葉と海馬におけるセロトニン(5-HT)1A、2Aおよび2C受容体のmRNA発現量の変化を定量した。なお、皮膚刺激期間中に新生仔マウスを母マウスと引き離すため、母親と引き離さずに皮膚刺激も加えないコントロールに加えて、母親と引き離すが筆による刺激を加えないものをSham(偽処置)コントロールとした。刺激終了直後の前頭皮質の5-HT2C受容体mRNAと海馬の5-HT1A受容体mRNAの発現量が増加した。それ以外の脳部位での5-HT受容体の発現量に変化が見られなかった。従って、筆を用いた皮膚刺激によって特定の脳部位の5-HT受容体の発現量が増加することが明らかになった。さらに、新生仔期に筆を用いた皮膚刺激を加えたマウスが成体になってから同様の定量を行ったところ、海馬の5-HT1A受容体のmRNAと5-HT2C受容体mRNAの発現量が増加していた。従って、筆による皮膚刺激は前頭皮質と海馬のセロトニン神経系(セロトニン受容体の発現量)に影響を及ぼし、その影響が成長した後にも残ることが示唆され、皮膚刺激の影響が長期に及ぶことが明らかになった。

次に刺激によって活性化される脳部位について、ニューロンの活性化の指標として広く用いられているc-fosの発現を基準に解析した。筆を用いた皮膚刺激を加えた2時間後に側頭皮質等でc-fosを発現するニューロンが見られた。しかしながら、同様にc-fosを発現するニューロンがshamコントロールでも見られたため、この部位のニューロンは、筆による刺激によって特異的に活性化されたのではなく、母仔を短時間引き離し、その後再び仔を母親のところに戻すことによ

る影響と考えられる。したがって、今回の筆による皮膚刺激で刺激特異的に活性化される脳部位は検出できなかった。

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1件)

①Ishikawa C, Shiga T. Massage changes babies' body, brain and behavior. *Kansei Engineering International Journal*. 査読有. 印刷中.

[その他]

ホームページ等

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/anatomy/shiga-group/anatmy3rd.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

志賀 隆 (SHIGA TAKASHI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：50178860

(2) 研究分担者

山本 三幸 (YAMAMOTO MIYUKI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：80143147

先崎 浩次 (SENZAKI KOUJI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：30333280