

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500264

研究課題名(和文)感性における個体差の形成に経験が及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of experience on the development of individual differences 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

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。本研究では、元々何の影響も持たないような人工臭であっても、生育環境臭とすることで(生育時にその匂いを経験することで)、成体になってからの捕食者臭誘発ストレス反応を緩和する、いわゆる癒し効果を示すこと、さらにこれらの効果は直接的にストレス関連神経活動を抑制した結果であることを示唆した。これらの知見は経験による匂い物質に対する感受性の変化、つまりは個体差の形成に重要であるだけでなく、嗅覚情報処理過程の解明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 innate fear and stress-like behavior in rodents. We demonstrated that an artificial odor, which had no effect on the predator odor-induced stress-like behavior innately, could alleviate these stress through the experience on the odor during lactational period. In addition, the underlying mechanisms to alleviate predator odor-induced stress had shown to counteract some selective brain regions where were known to involve essential neural circuits to elicit stress. It would be important not only for the elucidation of individual differences of odor sensitivities but also for the basis of olfactory information processing.

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 個体差形成機構 嗅覚情報処理 ストレス緩和機構

1. 研究開始当初の背景

近年、実験動物(ラットやマウス)に猫やフェレットや狐といった捕食者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示されている(Morrow et al., Brain Res., 2000; Masini et al., Physiol. Behav., 2006; Fendt and Endres, Neurosci. Biobehav. Rev., 2008)。一方でヒトだけでなく動物においても、落ち着く・ストレス緩和効果のある匂い物質(緑の匂いや柑橘臭、ラベンダー臭など)がある事も知られている(Brauchli et al., Chem. Senses, 1995; Umezu, Pharmacol. Biochem. Behav., 1999; Bradley et al., J. Ethnopharmacol., 2007)。また最近になって、授乳期や若年期に捕食者臭を経験すると、成獣になってからの捕食者臭に対するストレス反応に相違がみられるという報告もなされた(Hacquemand et al., Behav. Brain Res., 2010)。

我々はこれまでに、バラ臭が先天的にリラックス効果を持つ匂い物質であること、および捕食者臭とバラ臭を同時に嗅がせることで、捕食者臭によって惹起される恐怖・ストレス反応が抑制されることを示してきた(Matsukawa et al., Neurosci. Res. Suppl., 2009)。また、バラ臭以外の匂い物質についても研究を行っており、匂い物質を少なくとも3種類(合成キツネ臭やネコ臭など実験動物に対して先天的な恐怖・ストレス反応を惹起するもの、バラ臭や木の香りなど先天的なストレス緩和効果を示すもの、キャラウェイ臭や人工臭など何ら先天的な反応を示さないもの)に分類することが可能であることを示している。さらに、これらの効果を生じる際に関与する脳内神経回路網の特定や、その調節機構についての研究も行っている

(Matsukawa et al., Neurosci. Res. Suppl., 2010)。

これらの結果は、動物は匂いに関して先天的に何らかの価値判断基準を保有しており、それがその後の経験などによって影響を受け、修正や改変、また新規の物質に対する反応の追加などが起こることで個体差が生じてくる可能性が高いことを示唆していると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、感性における個体差の形成に及ぼす経験の影響について調べることを目的とし、動物が先天的に持っている匂い-恐怖反応に対して、経験したことのある匂い物質と新規の匂い物質が及ぼす影響について比較検討するために以下の研究を執り行った。

まず、何ら先天的な反応を示さない物質であっても若齢期に経験することで、他の物質による先天的な反応に変化をもたらすことが可能かどうか(具体的には先天的なストレス反応を抑制できるようになるのかどうか)について検討した。

続いて、匂い物質によるストレス緩和作用に関与する神経細胞や神経回路網の活動マップを作成し、その相違について比較・検討することで、作用機序の解明を行った。

3. 研究の方法

本研究における動物実験は全て、各種関連法案等を順守した上で、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、キツネ臭である2,5-Dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline(TMT)を用い、何ら先天的な反応を示さないことが期待される匂い物質の候補としては、人工臭として新聞紙臭を用い

ることとした。

人工臭環境下で飼育するために、新聞紙は裁断した上で滅菌処理を行った。比較対照群として、通常の床敷きで飼育する群を用いた。それぞれの生育環境臭を出生時から嗅がせるため、妊娠動物を導入し、出生の1週間前よりそれぞれの匂い環境で生育し、出生後の授乳期間(3週間)同じ匂い環境を維持した。離乳時に床敷きのないケージに移動させ、さらに3週間、何の匂いもないケージで飼育し、生後6週の時点で実験を行った。

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環境臭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清中に含まれる副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)濃度を測定した。

4. 研究成果

まず、人工臭としての新聞紙臭が先天的に何ら影響を及ぼさない匂い物質であることを確認するため、通常の床敷きで飼育した動物群でキツネ臭(TMT)を単独で嗅がせた動物(図中のT群)、もしくはTMTと新聞紙臭を同時に嗅がせた動物(図中のTN群)の血中ストレスホルモン濃度を調べたところ、両群とも有意に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。つまり、新聞紙臭は、捕食者臭誘発ストレス反応に何ら影響を及ぼさない匂い物質であることが確認された(図1)。

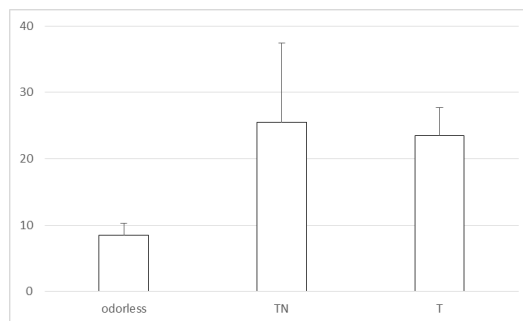


図1

そこで、方法に記載の通り、出生時より授乳期間(3週間)通常の床敷きで生育した群(各グラフ中の白いバー)もしくは裁断した新聞紙を床敷きとして生育した群(各グラフ中のグレーバー)を用い、それぞれの動物を離乳後は何の匂いもない環境で3週間飼育した成体の時点で、TMTによるストレス反応とそれに対する新聞紙臭の影響を検討したところ、新聞紙臭で生育した動物のみ、TMTと新聞紙臭を同時に嗅がせること(TN群)による有意なストレス反応の緩和が生じていることが示された(図2)。

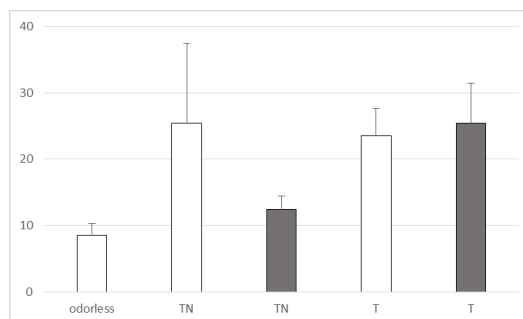


図2

これまでに我々は、匂い物質によるTMT誘発ストレス反応を緩和する効果を生じるために少なくとも2種類の作用機序があることを示している。一方はバラ臭のように、捕食者臭誘発ストレス反応に関連する脳内神経活動を直接的に抑制する作用機序であり、もう一方がヒノキ臭のように、匂い物質関連の脳領域を全体的に活性化することで、個別の反応を減弱させてしまう、いわゆるマスキング効果による作用機序である。本研究で見られ

た新聞紙臭が生育環境臭であった場合には、このいずれの作用機序が関与しているのかわらかにするため、脳内での活動神経細胞マップを解析した。分界条床核における活性化神経細胞数は内側部と外側部とで異なり、内側部では新聞紙臭で生育した群（グレーバー）のうち TMT と新聞紙臭を同時に嗅がせた動物（TN）だけが匂いなし対照群と同じ程度であり、それ以外の動物群全てで有意な活性化が見られた（図3）。

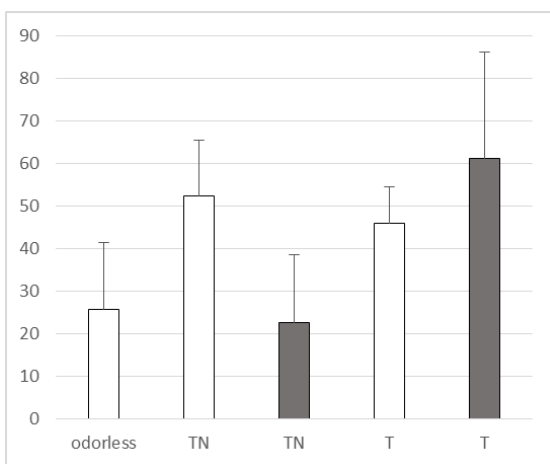


図3

その一方で、分界条床核外側部では、どの動物群にも有意な差は見られなかった（図4）。

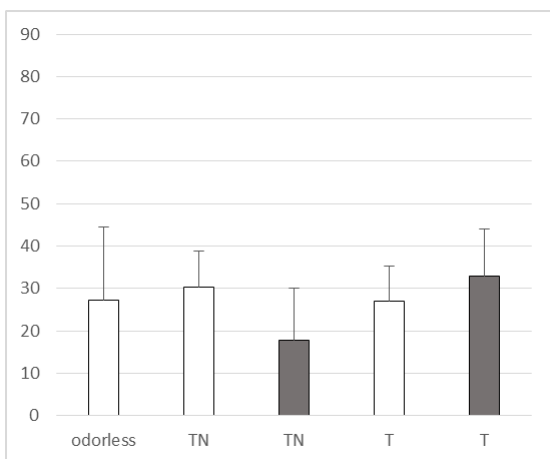


図4

これまでに我々は、脳内の分界条床核の内側部の活動と、実際の動物におけるストレス反応とが一致せずに、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変化パターンを示すことを見出している。そこで本研究においても、同神経核の内側部と外側部の活動比を算出したところ、ストレス反応を示した図2と同じパターンが得られた（図5）。

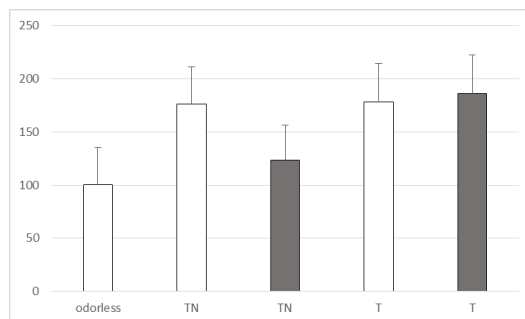


図5

以上の結果から、先天的には動物に何の影響も与えないような人工臭といった匂いであっても、その匂い環境下で生育することで、つまり幼少期に生育環境臭として経験することで、成体になってからのストレス緩和効果が得られるようになることが明らかとなった。このことは、動物が生来持っている価値判断基準が生後の経験によって改変されることにより成体におけるストレス緩和効果の個体差が生じることを示していると考えられた。

更に、このストレス緩和効果は分界条床核内側部における活性化神経細胞だけを有意に減少させることによる作用機序であり、これは以前に我々が報告したうち、バラ臭と同様に選択的にストレス回路を直接抑制する機構によるものと推察された。

これらの知見は経験による匂い物質に対する感受性の変化、つまりは感性における個体差の形成を明らかにするために重要であるだけでなく、ストレスを緩和する機序や、嗅覚情報処理過程の解明の礎となるものと考えている。

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)

佐藤孝明, 廣野順三, 松川 睦, 古殿雄一, 梶原利一, 高島一郎, 川崎隆史, 飯島敏夫. (2014).

類似したニオイを識別するための嗅覚の仕組み. 査読有

Aroma Res. 15: 3-9

佐藤孝明, 松川 睦, 古殿雄一. (2014).

匂い情報処理アルゴリズム. 査読有
応用物理 83(1): 43-47

Murakami, T., Matsukawa, M., Katsuyama, N., Imada, M., Aizawa, S. and Sato, T. (2012)

Stress-related activities induced by predator odor may become indistinguishable by hinokitiol odor. 査読有

NeuroReport 23: 1071-1076

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

Masking effect of Hinokitiol, a woody odor, on predator odor-induced stress-related activation. 査読有

Neurosci. Res. 71 Suppl:e357

〔学会発表〕(計 4 件)(うち招待講演 1 件)

松川 睦, 今田正人, 相澤 信, 佐藤孝明. (2014)

先天的な捕食者臭誘発ストレス反応を生育環境臭が軽減する.

第 119 回 日本解剖学会総会・全国学術集会. 2014 年 3 月 29 日. 自治医科大学

松川 睦. (2014)

天敵の匂いで生じる恐怖ストレスを緩和する匂い物質とその作用機構.

(独)産業技術総合研究所 健康工学研究部門 細胞分子機能研究グループセミナー(招待講演). 2014 年 2 月 27 日. (独)産業技術総合研究所

松川 睦, 村上豊隆, 勝山成美, 今田正人, 相澤 信, 佐藤孝明.

ヒノキチオールは捕食者臭が誘発するストレス関連神経活動をマスキングする. 第 34 回 日本神経科学大会. 2011 年 9 月 17 日. パシフィコ横浜

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

Two distinct mechanisms of odorants which can counteract the predator odor induced stress responses.

The 8th IBRO World Congress of Neuroscience. IBRO. 2011 年 7 月 17 日. Florence, Italy

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

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: