ラットにおける情動表出としての超音波発声とその神経機序

寺嶋　彩

ヒトにとって笑い声は、重要なコミュニケーションツールである。笑い声を通して快情動を共有することで、対人関係が円滑になると考えられている。また、笑い声をあげることが健康によい効果をもたらすことが示されてきた。現代社会において、うつ病などの精神疾患、アルコール依存症や摂食障害などの健康問題が生じており、これらの問題の背景には快情動の変容が関与している。快情動の生理的メカニズムには未解明な点が多い。笑い声は快情動に由来する発声行動であることから、笑い声の発声機序を手がかりとして快情動のメカニズムが解明できるかもしれない。

ヒト以外の動物でも、笑い声に類似した発声がみられる。ラットなどの齧歯類は、報酬性の刺激に伴って 50 kHz 帯域の発声（50-kHz USVs）を生起させる。この超音波発声（USVs）は、快情動の指標として用いられている（Panksepp & Burgdorf, 2000）。先行研究では、快情動を惹起させる単一刺激をラットに呈示した時に生じる USVs の生起頻度や特性が主に調べられている。しかしながら、異なる感覚入力が同じ行動を惹起することがある。例えばヒトでは、くすぐられたときにも、おいしいものを食べたときにも、同じ笑い声の表出という行動が生じることがある。異なる感覚入力が同じ笑い声を表出させるとき、脳メカニズムにおいて何が共通し、何が異なるのかを考察することで、快情動のメカニズムをより深く解明できる。

本研究では、ラットを対象として、異なる感覚入力から同じ USVs という行動が惹起されるときの脳内神経機序における共通点および相違点について調べることを目的とした。異なる感覚入力として、体性感覚（くすぐったい）と味覚（おいしい）に着目した。

(1) 超音波発声がみられる条件および神経活動の検討

実験Ⅰでは、体性感覚入力として、ラットの体幹にくすぐり刺激を呈示した。ラットは腹部にくすぐり刺激を呈示されると、背部に呈示されたときよりも多く発声した。また、くすぐり刺激の経験の有無による効果を比較すると、刺激を経験したことのあるラットでは発声が多くなった。さらに、実際にくすぐり刺激を呈示されていない時にも USVs がみられた。したがって、ラットはくすぐり刺激を予期して発声すると考えられる。

実験Ⅱでは、味覚入力として、ラットにとって嗜好性の高い甘味刺激（5 mM サッカリン溶液、2 倍希釈エンシュア・リキッド）を呈示した。18 時間の制限給水を施し、サッカリンを呈示する試行を毎日同時刻に 6 日間連続で繰り返した。その後、同じスケジュールでエンシュアを呈示する試行を繰り返した。その結果、いずれの甘味刺激でも、6 日目の刺激呈示直前の USVs が呈示中の USVs より多く生起した。また、摂取量はサッカリンよりもエンシュアの方が多く、呈示直前の USVs の回数はサッカリンを呈示した場合よりもエンシュアを呈示した場合で多かった。つまり、ラットは高嗜好性の味刺激を予期した時に USVs を生起させることが示唆された。

実験ⅠおよびⅡで、くすぐり刺激またはエンシュアの呈示後に、神経活動のマーカーである Fos 陽性細胞の発現を検討したところ、脳内報酬系の一部である腹側被蓋野（VTA）で Fos 発現がみられた。

これらの結果をまとめると、実験ⅠおよびⅡにおいて共通することは、刺激呈示を予期できる条件で USVs が多くみられることと、その条件では VTA のニューロン活性化が生じていることである。

(2) 腹側被蓋野の機能を可逆的に阻害した場合の超音波発声

実験Ⅲでは、USVs に VTA の機能が必要であるのかどうかを確かめることを目的とした。そこで、ラット

の VTA 機能を薬理学的に阻害し、USVs の生起に影響があるかどうかを調べるために、USVs を生起させる刺激を呈示する直前に、$GABA_A$ 受容体作動薬であるムシモールを脳内投与することで VTA 機能を可逆的に阻害した。

初めに、VTA 機能阻害によるくすぐり刺激呈示に伴う USVs への影響を調べた。実験Ⅰの結果にもとづいて、ラットに 5 日間くすぐり刺激を経験させた後、ムシモールを投与してから、腹部にくすぐり刺激を呈示した。その結果、ムシモールを VTA の前部または後部に投与されたラットでは USVs が増加したが、VTA 中間部に投与されたラットでは減少した。したがって、くすぐり刺激呈示に伴う USVs には、VTA の下位領域毎の働きは異なるものの、VTA の全領域が関与していることが示唆された。

次に、VTA 機能阻害による、甘味刺激呈示に伴う USVs への影響を調べた。実験Ⅱの結果にもとづいて、エンシュア呈示を予期したときの USVs を対象とした。ラットに制限給水条件下にてエンシュアの呈示試行を 6 日間経験させた後、ムシモールを投与してから、同様の手続きでエンシュア呈示試行を行った。その結果、ムシモールを VTA 後部に投与されたラットではエンシュア呈示前の USVs が増加したが、前部または中間部に投与されたラットでは変化がみられなかった。したがって、高嗜好性甘味刺激を予期したときの USVs には、VTA の後部のみが関与していることが示唆された。

実験Ⅲの結果をまとめると、くすぐり刺激に伴う USVs と高嗜好性味刺激に伴う USVs には、VTA 後部の働きが共通して関与することが示唆された。一方、相違点として、VTA の前部と中間部は、くすぐり刺激に伴う USVs に特異的に関与することが示唆された。

(3) 腹側被蓋野の神経活動の検討

実験Ⅳでは、くすぐり刺激呈示時と高嗜好性味刺激予期時における、VTA の 3 領域（前部・後部・中間部）の神経活動を、Fos 陽性細胞数を比較することで検討した。くすぐり刺激を事前に 5 日間呈示されたラットでは、初めて呈示されたラットと比べて、VTA の全領域で Fos 陽性細胞数が多くみられた。また、エンシュアの呈示を 5 日間経験した翌日に同じくエンシュアを呈示されたラットでは、エンシュアを 5 日間経験後に、その代わりに蒸留水を呈示されたラットと比べて、VTA 後部でのみ Fos 陽性細胞数が多くみられた。これらの結果から、くすぐり刺激に伴う USVs が増加する条件では VTA の全領域が活性化するが、高嗜好性味刺激の予期に伴う USVs が増加する条件では VTA の後部のみが活性化することが示唆された。

(4) 結論

以上の結果から、体性感覚と味覚という異なる感覚入力に伴って、同じ USVs という行動が生じることが示唆された。また、VTA には、体性感覚に伴う USVs と味覚に伴う USVs の両者に対し、共通する働きと異なる働きの両方が内在することが示された。さらに、体性感覚に伴う USVs に対しては、VTA の中間部と、前部・後部との間で相反する働きがあることが示された。ラットの VTA は、これまで前方と後方の 2 つの下位領域に分けて論じられることが多かったが、本研究の結果から、中間部の存在を考慮する必要性が示唆された。VTA はヒトにも共通して幸福感などの快情動に関わる脳領域である。したがって、ヒトが快情動を笑い声として表出するためには、VTA の機能が関与することが推測された。VTA は、脳内報酬系の一部として快情動に関連しているが、その機能変化はうつ病や依存症にも関係している。したがって、ヒトにおける笑い声のメカニズムを探ることによって、ヒトの「幸せ」を考える上でのヒントを提供できるとともに、現代社会におけるこころの病の問題を解決する手がかりを見出せるかもしれない。本研究の結果が、ヒトをよりよく理解し、さらによりよい生活を実現するための一助となることを期待する。（行動生理学）