

音楽による中枢機能の調節

秋山佳代¹、須藤伝悦²

筑波大学人間総合科学等支援室（医学支援室）

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

概要

私共は先に、カルシウムがカルモジュリン (CaM) という蛋白質を介して中枢のドーパミン (DA, 神経伝達物質) の合成を調節するメカニズムを解明してきた^[1-3]。DAはアルコールに対する感受性、血圧調節、情動機能等の生理現象を調節するだけではなく、痴呆症やパーキンソン症などの難病の発症とも深い関わりを持っている。このDAの合成系が日常のスポーツによって調節されていることを昨年報告したが、音楽の効果についても研究してきた。今回、音楽もこれらの生理現象の調節や疾病の治療・予防に有効であることを神経科学的に確認した。

1. はじめに

音楽が種々の身体的・精神的疾患の症状を緩和する効果を持つ事は経験的に知られており、様々な患者の血圧を低下させる事も報告されているが^[4]、そのメカニズムは明らかにされていない。私共は、食事によって摂取したカルシウムが、CaM依存系を介して脳内のDAの合成を賦活化し、増加したDAが行動や感情を調節する事や、血圧を低下させる事を明らかにしてきた^[1, 5, 6]。本研究では、このカルシウム依存性のDA合成メカニズムを基に、自然発症高血圧ラット (SHR) の血圧に対する音楽の効果解析し、中枢機能に及ぼす音楽の効果を考察する。

2. 方法

13週齢の雄性SHRに約100曲の種々の音楽を聴かせて、行動量や血圧の変化をモニターしながら実験に使用する音楽を選曲した。その結果、モーツァルトのディベルティメント第7番のアダージョ (作品番号 K.205) を平均音量 65dB (最大 75dB) で聞かせた時に有意な変化が得られたので、この曲を以下の実験で使用した。ケージにスピーカーを取り付け、テープに録音された音楽を目的に応じて、15-120分間繰り返し聞かせた。この間、餌及び飲料水は自由に摂取させた。音楽を聴かせない対照群のSHRは、同じ時間普通のケージで飼育した。平均的な室内のノイズは、35dBである。

2.1 血中カルシウム濃度の分析

15-120分間音楽を聴かせたSHRと対照群のSHRの頸動脈から血液を採取し、血清分離後、o-cresolphthalein complexone法によりカルシウムレベルを測定した。

2.2 脳内 DA レベルの分析

2時間音楽を聴かせたテスト群と対照群のSHRをペントバルビタールで麻酔し、心臓を介して2.5%グルタルアルデヒド溶液 (pH 7.5) で灌流固定した。固定後、脳を取り出し、クリオスタットにより厚さ20 μm の切片を作製した。脳切片をDAの抗体を用いて蛍光免疫組織化学染色し、各脳領域に分布するDAの濃度をBrain Mapping Analyzer^[7]によって定量的に比較した。

2.3 血圧測定

SHRに音楽を2時間聴かせ、非観血式血圧計を用いて収縮期圧の変化を測定した。さらに、この血圧の変化がカルシウム依存性のDA合成系を介しているかを明らかにするため、以下の薬物の脳室内投与によって、経路の各段階を選択的に阻害しながら音楽の効果を確認した。使用した薬物: W-7 (CaM拮抗剤, 30 $\mu\text{g}/\text{rat}$)、EDTA (カルシウムキレート剤, 1 nmol/rat)、 α -methyltyrosine (DA合成酵素阻害剤, 1 mg/rat)、SCH 23390 (DA D₁受容体拮抗薬, 30 $\mu\text{g}/\text{rat}$) 及びeticlopride (DA D₂受容体拮抗薬, 100 $\mu\text{g}/\text{rat}$)。

3. 結果

3.1 血中カルシウム濃度

音楽を暴露すると、SHRの血清カルシウムレベルは上昇し、音楽を暴露している間高いレベルを維持していた。15-120分間の音楽の暴露で血清カルシウムレベルは、対照群と比べて5-6% ($P < 0.05$) 増加していた (図1)。

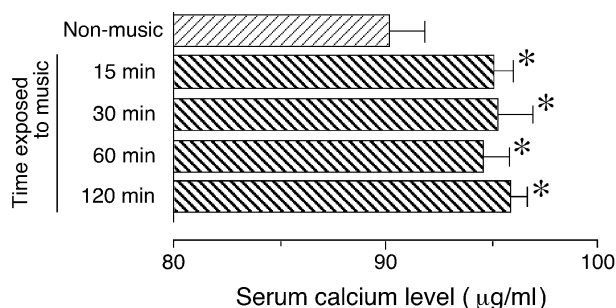


図1. 血清カルシウムレベルに対する音楽の効果

15-120分間の音楽の暴露による血清カルシウム濃度の変化を平均値±標準誤差 (各群 8-10匹) で示した。

* $P < 0.05$ (Non-music 群と比較, Dunnett's *t*-test) (Brain Research 1016, 255-262 (2004) より引用)

¹ E-mail: akiyamak@md.tsukuba.ac.jp; Tel: 029-853-3330

² E-mail: dsutoo@md.tsukuba.ac.jp; Tel: 029-853-3113

3.2 脳内 DA レベル

対照群の SHR において、線条体外側部の DA レベルが最も高く、この領域の免疫組織化学的 DA の蛍光強度値は、 0.451 ± 0.021 (平均値 \pm 標準誤差) である。2 時間の音楽の暴露によって、線条体外側部の DA レベルが 18% ($P < 0.01$) 増加したが、他の領域では有意な変化がみられなかった (図 2 及び表 1)。

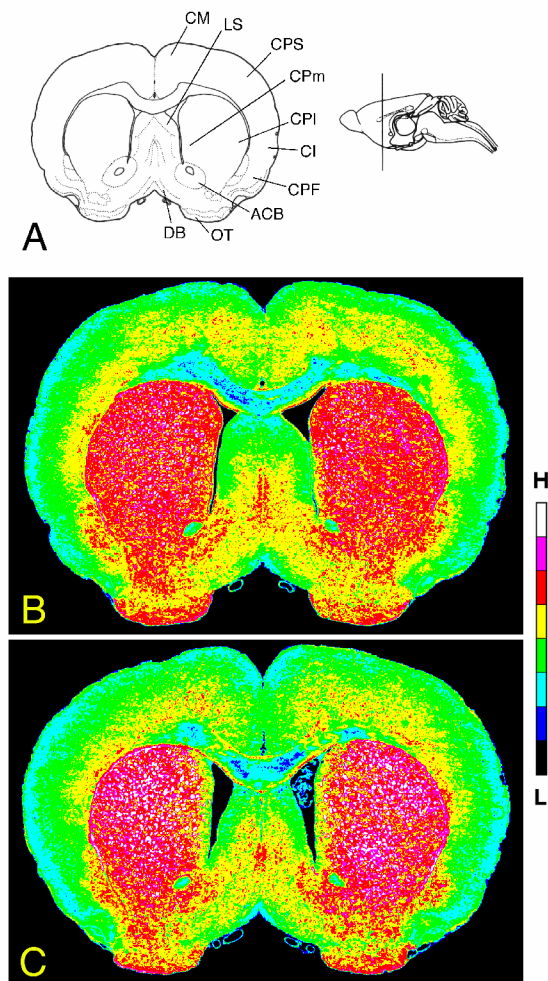


図 2. 脳内 DA 分布に対する音楽の効果

A: SHR の耳孔線より約 8.4 mm 吻側で切断すると、線条体 (図中 CPm と CPI) が大きく露出している。この領域における DA 分布に対する音楽の効果解析した。

B: 音楽を暴露しない対照群の SHR の DA 分布を免疫組織化学的に染色し、Brain Mapping Analyzer によって分析した。線条体に高濃度の DA が分布している。

C: 2 時間音楽を暴露した SHR の DA 分布を示した。線条体の DA レベルがさらに増加している。

(Brain Research 1016, 255-262 (2004) より引用)

表 1. 脳内 DA レベルに対する音楽の効果

Brain region	Fluorescence intensity (measured value $\times 10$)	
	Nonmusic	Music
Motor cortex	0.76 ± 0.09	0.79 ± 0.12
Primary somatosensory cortex	0.69 ± 0.12	0.74 ± 0.08
Insular cortex	0.64 ± 0.13	0.74 ± 0.12
Piriform cortex	0.64 ± 0.14	0.62 ± 0.11
Neostriatum (lateral)	4.51 ± 0.21	$5.31 \pm 0.16^*$
Neostriatum (medial)	4.17 ± 0.18	4.50 ± 0.19
Nucleus accumbens	3.77 ± 0.14	3.92 ± 0.18
Olfactory tubercle	3.38 ± 0.25	3.48 ± 0.15
Lateral septal nucleus	0.66 ± 0.10	0.67 ± 0.11
Diagonal band	0.69 ± 0.10	0.70 ± 0.09

図 2 に示した画像の各領域から無作為的にデータを採取し、各領域における DA の免疫組織化学的強度値に対する音楽の効果分析した。線条体外側部 (Neostriatum (lateral)) の DA だけが有意に増加している。

* $P < 0.01$ (Non-music 群と比較、Student's *t*-test)
(Brain Research 1016, 255-262 (2004) より引用)

3.3 血圧

SHR の収縮期血圧は、音楽の暴露によって徐々に低下し、音楽終了後も引き続き低いレベルを維持していた。音楽開始後 30-120 分及び終了後 0-120 分の SHR の収縮期血圧は、対照群と比べて 13-24 mmHg ($P < 0.05-0.001$) 低下している (図 3)。この血圧を降下させる音楽の効果は、W-7、EDTA、 α -methyltyrosine 或いは eticlopride の投与により有意に抑制されたが、SCH 23390 の投与は変化を与えなかった (図 4)。

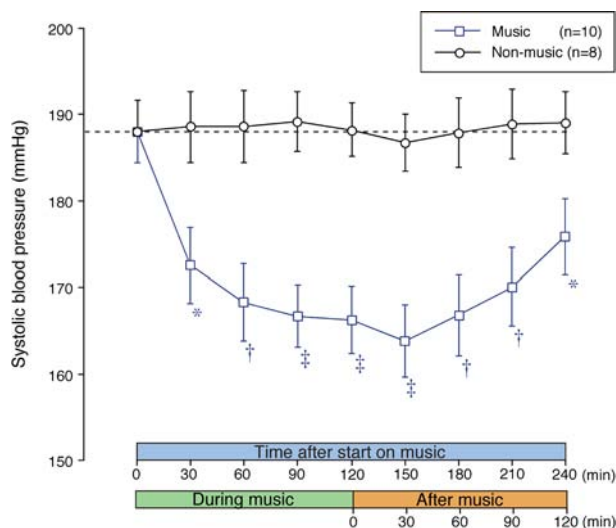


図 3. 血圧に対する音楽の効果

音楽の暴露によって、演奏開始 30 分後から有意に収縮期血圧が低下しはじめ、演奏終了後も 2 時間にわたって効果が持続した。

* $P < 0.05$, † $P < 0.01$, ‡ $P < 0.001$ (Non-music 群と比較、Student's *t*-test)

(Brain Research 1016, 255-262 (2004) より引用)

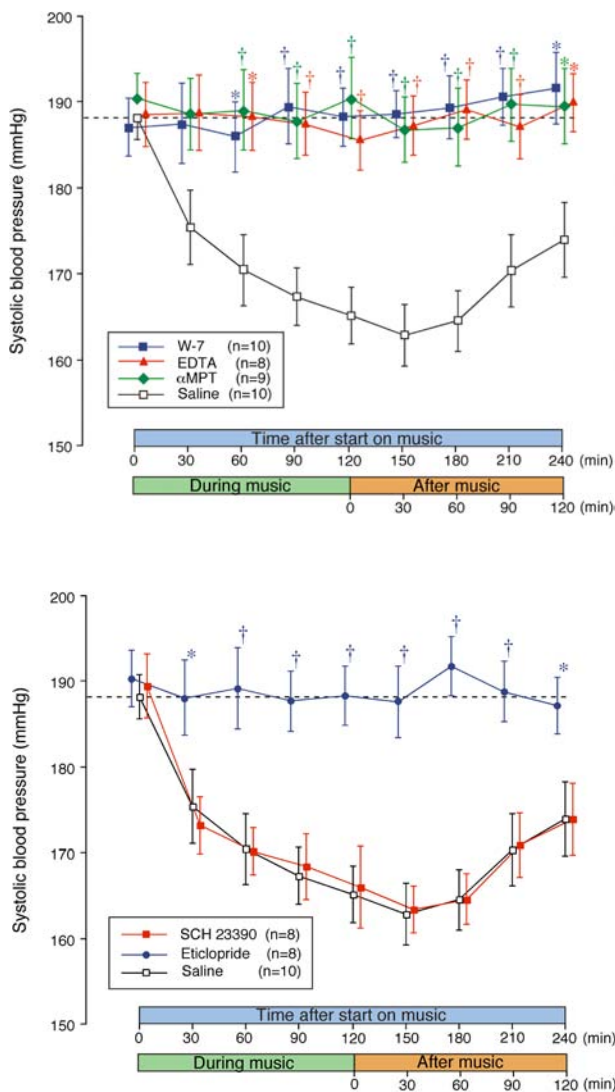


図4. 音楽によって変化した血圧に対する種々の薬物の効果

上：音楽による血圧の降下反応は、W-7 (CaMの特異的な拮抗剤)、EDTA (カルシウムキレート剤)及びαMPT (DA合成酵素阻害剤)によって、カルシウム/CaM依存性のDA合成系の各段階を選択的に阻止することにより消失する。

* $P < 0.05$, † $P < 0.01$ (Saline群と比較、Dunnett's *t*-test)

下：音楽による血圧の降下反応は、SCH23390 (DAのD₁受容体拮抗薬)の投与では変化しないが、eticlopride (DAのD₂受容体拮抗薬)の前投与で消失する。

* $P < 0.05$, † $P < 0.01$ (Saline群と比較、Dunnett's *t*-test)

(Brain Research 1016, 255-262 (2004) より引用)

4. 考察

私共は、カルシウムがCaMを介して中枢DAの合成系を調節するメカニズムを解明してきた^[1-3]。さらに、この基礎的研究を基に、様々な疾病の発症機序解明に応用して研究してきた。特に、中枢のDAが減少するために発症する疾病を予防・治療するために日常生活を通じてDAの合成を亢進させる方法を検討してきた^[6]。昨年は、日常のスポーツが有効であることを報告したが、本年は、音楽の効果について報告する。

本研究において、音楽の暴露により、SHRの血清カルシウムレベルが有意に増加し、線条体外側部のDAレベルも18%有意に増加した。さらに、収縮期圧は、音楽の暴露によって13-24 mmHg降下し、音楽終了後も引き続き低いレベルを維持していた。この血圧を降下させる音楽の効果は、W-7、EDTA及びα-methyltyrosineの投与によってカルシウム/CaM依存性のDA合成系の各段階を選択的に阻止したり、DA D₂受容体拮抗薬であるeticloprideを投与することで有意に抑制されたが、DA D₁受容体拮抗薬であるSCH 23390の投与は変化を与えなかった。

これらの結果から音楽は血中カルシウムレベルを増加し、その一部が脳内に移行してCaM依存性のDA合成を亢進し、増加したDAがD₂受容体を介して末梢の交感神経を抑制し、血圧を降下させる事が示唆される。このように、音楽はDAの神経伝達系を介して脳機能に影響すると示唆される。パーキンソン病、DLB型痴呆症、てんかん症、ADHD (注意欠陥多動性障害) 症などは、中枢DAの異常な低下が発症に関わりを持っていると考えられるため、これらの疾病の症状を改善する上で、日常の音楽鑑賞が有効であると推察される。この仮説は、これらの疾病において音楽療法が良好な結果をもたらすとする報告^[8-10]からも支持される。

5. まとめ

日常の音楽やスポーツは、食事によって摂取するカルシウムと同様に脳内カルシウム/CaM依存性のDA合成を亢進し、様々な中枢機能を調節する。その一つとして、レベルの高くなったDAはD₂受容体を刺激して末梢の交感神経を抑制し、血圧を降下させる。こうした結果から、DAの機能不全が関与する様々な神経変性疾患の症状を和らげる上で、日常生活を通じた音楽やスポーツが極めて重要であると考えられる^[11] (図5)。

謝辞

本研究は、財団法人ヤマハ音楽振興会の援助を受けました。

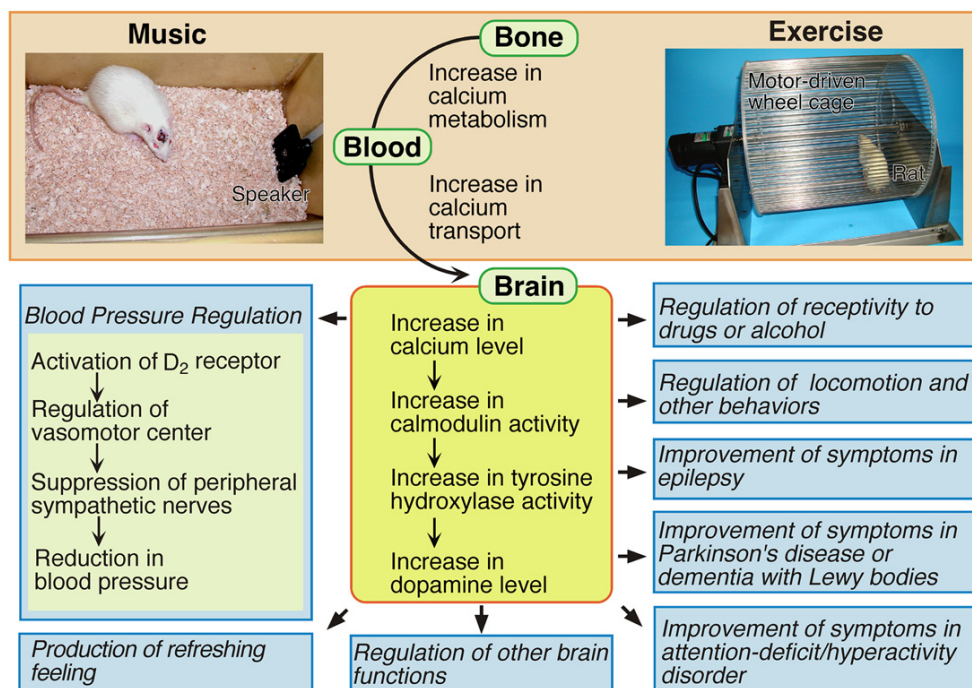


図5. 中枢機能に対する日常の音楽やスポーツの効果

音楽鑑賞やスポーツは、カルシウム代謝ホルモンを賦活化し、血液中のカルシウム濃度を高める。これが全身を循環することにより脳へのカルシウム供給も増加し、引き続き CaM 依存性のプロテインキナーゼを介してタイロシン水酸化酵素を磷酸化することにより、DA の合成を高める。レベルの高くなった DA は、血圧を降下させたり、薬物に対する感受性を変える等、様々な中枢機能を調節する。このメカニズムは、中枢 DA の異常な低下が発症に深く関わりを持っていると考えられるパーキンソン病、DLB 型痴呆症、てんかん症、ADHD 症などの症状を和らげる上で有効であると期待される。

(Brain Research 1016, 255-262 (2004) より引用)

参考文献

- [1] D. Sutoo, K. Akiyama, K. Iimura, Effect of calmodulin antagonists on calcium and ethanol-induced sleeping time in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 23 (1985) 627-631.
- [2] D. Sutoo, K. Akiyama, M. Geffard, Central dopamine-synthesis regulation by the calcium-calmodulin-dependent system, *Brain Res. Bull.* 22 (1989) 565-569.
- [3] D. Sutoo, K. Akiyama, K. Yabe, Comparison analysis of distributions of tyrosine hydroxylase, calmodulin and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in a triple stained slice of rat brain, *Brain Res.* 933 (2002) 1-11.
- [4] G. R. Watkins, Music therapy: proposed physiological mechanisms and clinical implications, *Clin. Nurse Spec.* 11 (1997) 43-50.
- [5] D. Sutoo, K. Akiyama, Regulation of blood pressure with calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain and its related phenomena, *Brain Res. Rev.* 25 (1997) 1-26.
- [6] D. Sutoo, K. Akiyama, Regulation of brain function by exercise, *Neurobiol. Dis.* 13 (2003) 1-14.
- [7] D. Sutoo, K. Akiyama, K. Yabe, Quantitative mapping analyzer for determining the distribution of neurochemicals in the human brain, *J. Neurosci. Methods* 85 (1998) 161-173.
- [8] H. Abikoff, M. E. Courtney, P. J. Szeibel, H. S. Koplewicz, The effects of auditory stimulation on the arithmetic performance of children with ADHD and nondisabled children, *J. Learn. Disabil.* 29 (1996) 238-246.
- [9] R. Kneafsey, The therapeutic use of music in a care of the elderly setting: a literature review, *J. Clin. Nurs.* 6 (1997) 341-346.
- [10] J. R. Hughes, The Mozart effect, *Epilepsy Behav.* 2 (2001) 396-417.
- [11] D. Sutoo, K. Akiyama, Music improves dopaminergic neurotransmission: demonstration based on the effect of music on blood pressure regulation, *Brain Res.* 1016 (2004) 255-262.