

博士論文（要約）  
ラットにおける社会的緩衝機構に関する研究

石井 晶子

## 論文の内容の要約

様々な動物種は群れを形成して生活しており、同種他個体が集まることで資源獲得率の向上、外敵に対する警戒コストの削減、捕食される確率の低下、繁殖機会の増大などの恩恵にあずかるため、結果的に自分自身の生存率を上げていると考えられている。群れを形成するような社会性を持つ動物種では他個体に対して積極的に接触することが示されており、またストレスにさらされたときには他個体との接触によってストレスが軽減されることが知られている。このような現象を社会的緩衝作用といい、獣医動物行動学研究室では恐怖条件づけモデルを用いてラットにおける社会的緩衝作用の研究が行われてきた。当該モデルでは、ブザー音と電気ショックを同時に Wistar 系雄ラット（サブジェクト）に提示すると、以降のブザー音提示に対してサブジェクトにはすくみ行動（freezing）といった恐怖反応や血中コルチコステロン濃度の上昇といった視床下部-下垂体-副腎軸（hypothalamic-pituitary-adrenal axis ; HPA 軸）の活性化が認められるようになる。しかし、ブザー音提示時に他の Wistar 系雄ラット（アソシエート）が存在すると、サブジェクトにおけるこれらのストレス反応が緩和されることが明らかとなった。以降の研究により、アソシエートがモルモットの場合は社会的緩衝作用が見られないことや社会的緩衝作用が生じるためにはアソシエートからの嗅覚シグナルが重要であることが示された。また、同じアソシエートからの嗅覚シグナルでも、共飼育によりそのアソシエートと familiar なサブジェクトは強い社会的緩衝作用を示す一方で、unfamiliar なサブジェクトの場合は社会的緩衝作用が弱いことが明らかとなり、アソシエートの種類によって社会的緩衝作用表出の有無や程度が変化することが示唆された。そこで、本研究では社会的緩衝機構を解明することを目的とした。

本論文は 6 章から構成され、第 1 章の総合緒言で本研究の背景と目的を論じた後、第 2 章から第 5 章において本研究で実施した実験について記述し、第 6 章にて本研究で得られた成果をもとに総合的な考察を行った。

第 2 章では、雌ラットにおける社会的緩衝作用について検討した。先行研究では主に雄個体が供試されていたため、これまでに得られた知見には性別によるバイアスがかかっているかもしれない。ストレスにさらされた場合に、雄個体は“fight or flight”反応を示す傾向にあるものの雌個体は“tend and befriend”反応を示す傾向があることから、ストレス反応には性差があるとされており、社会的緩衝作用にも性差が存在する可能性が考えられる。そこで、本章では雌ラットにおける社会的緩衝作用について検討した。雌サブジェクトに恐怖条件づけを施し、その翌日に雌サブジェクトに単独、あるいは雌アソシエートと共にブザー音を提示したところ、単独提示時には雌サブジェクトの恐怖反応や HPA 軸の活性化が認められたのに対し、アソシエートとの共提示時にはこれらの反応が緩和された。これらの結果より、社会的緩衝作用は雄のみならず雌においても観察される普遍的な現象であることが示唆された。

第3章では社会的緩衝作用の系統差について検討した。先行研究にて、Wistar系サブジェクトに対して様々な系統のアソシエートを用いた結果、Wistar系、Sprague-Dawley (SD)系、Long-Evans (LE)系、Lewis系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示す一方で、Fischer344 (F344)系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示さないことが判明した。Wistar系統、SD系統、LE系統、Lewis系統は同じコロニーから作出された系統であるのに対し、F344系統はWistar系統とは独立して作出された系統であることから、F344系統における社会的緩衝作用の有無、また系統の起源特異的な反応の可能性について検討した。実験1にてF344系統をサブジェクトとして検討したところ、単独提示時にみられた恐怖反応がF344系アソシエートの存在で緩和し、Wistar系アソシエートの存在では緩和しないことが明らかとなった。このことから、F344系統についてもWistar系統同様に、系統特異的に社会的緩衝作用を示すことが示唆された。実験2ではWistar系統とは起源的に独立して作製されたBrown Norway (BN)系統をアソシエートとして用いて実験を行ったところ、Wistar系サブジェクトは社会的緩衝作用を示さないことが明らかとなった。これらの結果より、社会的緩衝作用は様々な系統でみられる普遍的な現象であるものの、主に同じコロニーから作出された系統同士の間で認められるということが示唆された。

第4章では社会的緩衝作用に共飼育が及ぼす影響を検討した。第3章より、Wistar系統とF344系統間では社会的緩衝作用がみられないことが判明したが、この現象が不変的なものであるかを検討するため、F344系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示すWistar系サブジェクトの作出を試みた。実験1では5週齢のWistar系サブジェクトとF344系cagemateを同じケージで4週間共飼育した後、サブジェクトに恐怖条件づけを施してunfamiliarなWistar系アソシエート、unfamiliarなF344系アソシエート、F344系cagemate（即ちfamiliarなF344系アソシエート）と共にブザー音を提示した。その結果、共飼育を経験したWistar系サブジェクトはunfamiliarなWistar系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示すものの、unfamiliarなF344系アソシエートに対しては示さないこと、一方でF344系cagemateに対しては示すことが明らかとなった。本結果が、F344系cagemateに付着したWistar系ラットの嗅覚シグナルに由来する可能性を排除するため、実験2ではアソシエートとして自分のF344系cagemate(own cagemate)あるいは他のラットのF344系cagemate (other's cagemate)を使用したところ、own cagemateでは社会的緩衝作用が認められたものの、other's cagemateでは認められなかったことから、F344系cagemateとの共飼育を経験したWistar系サブジェクトは特定のF344系ラット(cagemate)に対して社会的緩衝作用を示しつつも、F344系統全体(unfamiliarなF344系アソシエート)に対しては緩衝作用を示さないことが明らかとなった。このことから、個体に対する緩衝作用と系統に対する緩衝作用は互いに独立していることが示唆された。すなわち、社会的緩衝作用は1つの機構によって表出されているのではなく、個体に対する「愛着メカニズム」と系統に対する「安寧メカニズム」という2つの機構によって制御されていると想定された。本章でF344系cagemateに対して緩衝作用が認められたのは、共飼育を経験することで愛着メカニズムが働いた結果と解釈された。

第 5 章では社会的緩衝作用に成育環境が及ぼす影響について検討した。第 4 章において異なる系統に対しても共飼育によって愛着メカニズムが駆動することが判明したことから、本章では unfamiliar な F344 系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示す Wistar 系サブジェクトの作出を試みることで安寧メカニズムが駆動する可能性について検証した。過去の文献にて、離乳までの母親の養育行動といった幼少期の成育環境が成長後の社会行動に影響を及ぼすことが示されているため、成育環境が社会的緩衝作用に及ぼす影響を検討した。離乳までサブジェクトを養育してくれる母親、離乳までサブジェクトと共に養育される littermate、離乳後にサブジェクトと共に飼育される cagemate の 3 種類のラットの系統（Wistar 系統と F344 系統）を操作することで、成長後の Wistar 系サブジェクトが unfamiliar な F344 系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示すかについて検討した。その結果、母親、littermate、cagemate が F344 系ラットである Wistar 系サブジェクト及び littermate のみが F344 系ラットの Wistar 系サブジェクトは unfamiliar な F344 系アソシエートに対して社会的緩衝作用を示すことが判明した。本来ならば、unfamiliar な F344 系アソシエートに対しては愛着メカニズムも安寧メカニズムも駆動されないはずであるが、F344 系統と一緒に暮らすことで安寧メカニズムが駆動したものと推察された。

第 6 章では総合考察を行った。本研究より、社会的緩衝作用が Wistar 系雄ラットにおいて特異的に生じるものではなく、雌雄、系統を問わず普遍的に存在する現象であること、愛着メカニズムと安寧メカニズムという 2 つの独立した機構によって表出されること、両メカニズムの駆動基準は遺伝的に規定されているのではなく、可塑的なものであることが示唆された。相手個人と相手の属する集団それぞれを評価することで、対峙している相手が誰なのかを判断する機構は「血縁認知」の研究で知られており、近親交配の回避や血縁関係のある個体に対する利他的行動を促進すると考えられている。血縁認知方法としては、主に特定の発達段階で直接接した個体特有の表現型を記憶する prior association と特定の発達段階で周囲にいる複数の個体からその集団で共通する表現型 (template) を学習する phenotype matching の 2 種類の機構が提唱されている。本研究で推察された愛着メカニズムと安寧メカニズムによる社会的緩衝作用は、それぞれ認知方法の類似性から prior association と phenotype matching という認知機構を介して表出されるものと考えられる。本研究によって愛着メカニズムもしくは安寧メカニズムを単独で駆動して社会的緩衝作用を表出させることが可能となった。今後はそれぞれのモデルを駆使することでより詳細な神経機構が解明されることが期待される。