

論文の内容の要旨

応用動物科学専攻

平成26年度博士課程進学

氏 名 三上 香織

指導教員名 武内 ゆかり

論文題目 社会的相互作用を介したストレス緩和効果の持続性に関する研究

生物は環境変化や外敵などから身を守り生き残るために、ストレスに対する適応機構を発達させてきた。個体間でのコミュニケーションも重要な戦略の一つであると考えられる。例えば、ヒツジやモルモットなどの群れを形成するような動物種では、同種他個体が近傍に存在することでストレス反応が緩和される社会的緩衝作用という現象が存在する。社会的緩衝作用は新奇環境や捕食者臭といった刺激に対するストレス反応だけでなく、学習の結果として引き起こされるストレス反応、例えば恐怖条件づけモデルにおける条件刺激に対するストレス反応も緩和することが明らかとなっている。獣医動物行動学研究室におけるラットを用いた研究により、同種他個体の存在が被験動物における様々な脳領域に影響を与え、扁桃体の活性化を阻害することで、条件刺激に対するすくみ行動（freezing）を始めとしたストレス反応を緩和することが明らかにされてきた。しかし社会的緩衝作用が脳内に与える影響は、同種他個体が近傍に存在する時にだけ観察される一時的なものなのか、同種他個体が存在しなくなった後も持続するものなのかは検討されてこなかった。そこで、条件刺激の提示回数を多くして、より神経核を活性化させることで持続的な影響を観察することが可能になるのではないかと考えた。このように条件刺激の提示回数を増加させ、その後に効果を確認する実験系は一般的に「消去」と呼ばれる。そこで本研究では、雄のラットを用いて、まず持続的な影響を検討するための基盤とな

る「消去」の研究で用いられる実験系を確立し、社会的緩衝作用が脳内に持続的な影響をもたらすことを明らかにした上で、この影響に関与する要因を解明することを目的とした。

本論文は 5 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 4 章において本研究で実施した実験について記述し、第 5 章におい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、本研究の基盤となる実験系の確立を目指した。当研究室における社会的緩衝作用の研究では 3 秒の聴覚性条件刺激が用いられてきた一方で、過去の文献における消去の研究には 20 秒の聴覚性条件刺激が用いられていた。そこで、本研究を遂行するにあたってどちらの条件刺激を用いることが適切であるかについて検討した。まず、被験動物に 20 秒または 3 秒の条件刺激と電気ショックを同時に提示することで恐怖条件づけを行い、その翌日に条件刺激のみを繰り返し提示する消去トレーニングを実施した。続いて翌々日に再度条件刺激を提示する想起テストを行い、その間に被験動物が示す **freezing** の割合を観察することで、恐怖反応の消去を評価した。対照群としては消去トレーニングを行わない群を作製した。20 秒の条件刺激を用いた場合に、消去トレーニングを経験した群では対照群と比較して **freezing** の割合が減少していたことから、本実験で行った消去トレーニングによって **freezing** が抑制されることが明らかとなった。一方で 3 秒の条件刺激を用いた場合には、消去トレーニングを経験した被験動物が示す **freezing** の割合は対照群と同程度であったことから、本実験で行った消去トレーニングでは **freezing** は抑制されないことが明らかとなった。本章の結果より、社会的緩衝作用の影響を評価するには消去トレーニングによって恐怖反応が十分に消去されない 3 秒の条件刺激を用いた実験系が適すと考えられた。

第 3 章では、社会的緩衝作用がもたらす影響が持続するかどうかについて検討した。3 秒の条件刺激を用いて恐怖条件づけを施した被験動物を準備し、翌日に行う消去トレーニングを単独で経験する群と、同種他個体と一緒にトレーニングを経験することでトレーニング中に社会的緩衝作用を受ける群を作製した。対照群としては消去トレーニングを行わない群を作製した。これらの被験動物に対し消去トレーニングの翌日に想起テストを行ったところ、被験動物単独で消去トレーニングを経験した群では、消去トレーニングは **freezing** の割合や、視床下部室傍核 (PVN) や扁桃体外側核 (LA) における Fos 蛋白質の発現に影響を与えなかった。一方で、消去トレーニング中に社会的緩衝作用を受けた群では、消去トレーニングにより **freezing** の割合が減少するとともに、PVN および LA における Fos 蛋白質の発現が減少することが明らかとなった。またこの効果は、消去トレーニングが行われた環境特異的に引き起こされることも確

認された。これらことから、社会的緩衝作用はストレス反応の消去を促進することが示唆された。すなわち、条件刺激に対する LA 活性化の抑制といった、消去トレーニングによって生じる脳内変化が社会的緩衝作用により促進され、それが想起テストまで残存していることが推察された。本章の結果より、社会的緩衝作用が脳に持続的な影響をもたらすことが示された。

第 4 章では、社会的緩衝作用による消去の促進機構へのコルチコステロンの関与について検討した。社会的緩衝作用では視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）軸が抑制されることから、消去の促進には消去トレーニング時の HPA 軸の抑制、すなわちコルチコステロンの低下が関与していることが疑われた。一方で、先行研究より HPA 軸の活性化が消去を阻害することが示唆されているものの、消去におけるコルチコステロンの役割は未だ不明瞭であった。そこで本章では消去トレーニング時のコルチコステロン濃度の影響を検証することとした。消去トレーニング後の血液中コルチコステロン濃度の推移を検討するために、消去トレーニング終了から 0、10、15 分後に被験動物の尾静脈から採血を行った。その結果、消去トレーニング終了直後において被験動物単独で消去トレーニングを実施した群よりも他個体と消去トレーニングを実施した群の方が、血液中コルチコステロン濃度が低いことが明らかとなった。社会的緩衝作用を受けている最中のコルチコステロン濃度が抑制されているという先行研究結果を考え合わせると、消去トレーニング時の持続的なコルチコステロンの低下が消去の促進に関与していることが示唆された。

第 5 章では、総合考察を行った。本研究より、3 秒の条件刺激を用いた実験系が本研究に適していること、社会的緩衝作用が脳に与える影響は他個体が存在しなくなっても持続し、消去を促進すること、この消去の促進にはコルチコステロンの関与が示唆されることが明らかとなった。

本研究結果より、社会的緩衝作用は脳に持続的な影響をもたらすことで、条件刺激に対するストレス反応の消去を促進することが示唆された。このような効果は学習に依らない刺激に対するストレス反応に対しても現れ、馴化を促進することが考えられる。また本研究でモデルとして用いた社会的緩衝作用のみならず、例えば母性行動や性行動、攻撃行動といった他の社会的な刺激も脳に持続的な影響をもたらすことが、多くの動物種において知られている。本研究結果と考え合わせると、同種他個体による社会的な刺激は脳に影響を与えやすいものであることが推察された。

危険に対して素早くストレス反応を生じることは生存戦略として重要なことであるものの、もはや危険ではなくなった刺激に対して余分なストレス反応を長期に生じることは逆に不利益となるであろうと考えられる。仲間が存在することで過剰な長期的ストレス反応から解放され

ることは、ストレスに対する重要な適応機構であると考えられる。今後、本研究成果を発展させ、仲間という社会的な刺激が脳に影響を与えるメカニズムをより詳細に解析していくことで、例えば心的外傷ストレス障害やうつ病といった過剰なストレス反応に起因する人間の疾患に対して、社会的な刺激を取り入れるような新たな予防法や治療法の開発への応用が期待される。