

論文の内容の要旨

応用動物科学専攻
平成 19 年度博士課程入学
氏名 兒玉 有加
指導教員名 森 裕司

論文題目 社会的相互作用を介したストレス緩衝機構に関する研究

多くの動物種は同種他個体と群れを作って暮らしている。群れの形成は、例えば捕食者からの逃避や餌の獲得に有利に働くことにより生存率の向上をもたらし、また繁殖上の利点も少なくないと考えられている。群れを形成する動物種では他個体の存在を欲するという性質が先天的に備わっており、他個体の存在そのものが身体面だけでなく心理面においても利益をもたらすことが予想される。実際に先行研究において、同種他個体の存在が被験動物のストレス反応を緩和するという現象が観察されており、これらは社会的ストレス緩衝作用と呼ばれている。しかし、現象に関する報告はあるものの、他個体由来のどのような情報がどのように受容され、どのような脳内変化をもたらすことによりストレス反応を緩和するのかといったメカニズムに関してはほとんど明らかとなっていない。当研究室では、ラットの恐怖条件付けモデルを用いた研究により、条件付け後から条件刺激再提示までの 24 時間を同種他個体と共に飼育すると、条件刺激に対するストレス誘発性一過性体温上昇反応 (SIH; Stress-induced hyperthermia) が減弱することなどを見出してきた。そこで本研究では、ストレス緩衝作用に有効な共飼育の時期と期間を特定するとともに、他個体から得られるシグナルを絞り込んだ上で共飼育により抑制される脳内領域の探索を行うことにより、共飼育による社会的ストレス緩衝作用のメカニズムを探ることを目的とした。本論文は以下の 5 章から構成されている。

第一章は総合緒言であり、社会的ストレス緩衝作用に関する先行研究について概観するとともに、恐怖条件付けおよびストレス反応の指標として用いた SIH 反応について解説し、本研究の目的を述べた。

第二章では、社会的ストレス緩衝作用をもたらすのに必要な共飼育の時期と期間について検討した。まず、共飼育が恐怖条件付けの記憶形成を阻害することにより SIH 反応を緩和する、という作業仮説を立ててこれを検証した。恐怖条件付けの記憶形成後である条件付けの 24 時間後から共飼育を行ったところ、SIH 反応の緩和が認められた。このことから、他個体との共飼育は恐怖条件付けの記憶形成を阻害するものではないことが示され先の仮説は否定された。次に SIH 反応の緩和に最低限必要な共飼育期間を調べるために、条件刺激提示試験までの 6、12、18、24 時間の共飼育をそれぞれ行ったところ、6 時間の共飼育では SIH 反応は緩和されなかったものの、12 時間以上の共飼育で緩和されることが明らかとなった。以上より、社会的ストレス緩衝作用は 12 時間以上の共飼育によりもたらされ、恐怖条件付けの記憶形成を阻害するのとは異なるメカニズムにより SIH 反応が緩和されることが示唆された。共飼育は、形成された記憶の維持を阻害するか、もしくは恐怖条件付けの記憶とは無関係に SIH 反応の表出を抑制することにより社会的ストレス緩衝作用をもたらしていると考えられる。海馬における記憶の維持には、記憶形成時に活性化される分子経路が周期的に再活性化されることが必要であると報告されていることから、共飼育はこのような記憶の維持を阻害することによりストレス緩衝作用をもたらしているのかもしれない。

第三章では、社会的ストレス緩衝作用をもたらす生体シグナルを絞り込むことを目的とした。他個体からの接触刺激を阻害した際に社会的ストレス緩衝作用が維持されるか否かを、網越しで共飼育を行うことにより検証した。恐怖条件付け直後から、もしくは恐怖条件付けの 24 時間後から各 24 時間、中央部に網をとりつけたケージにて網越しに共飼育を行ったところ、いずれの場合においても条件刺激提示に対して SIH 反応が緩和されることが明らかとなった。このことから、社会的ストレス緩衝作用に接触刺激は必要とされないことが示唆された。ストレス負荷時に他個体を一緒に導入するという、共提示による社会的ストレス緩衝作用においては、他個体からの嗅覚情報が必要であることが報告されていることから、共飼育による社会的ストレス緩衝作用においても嗅覚情報が重要である可能性が推察された。

第四章では、条件刺激に対して活性化される脳内領域のうち、いずれが共飼育の作用により抑制されることで SIH 反応が緩和されるのかということについて、神経活動の指標となる Fos および ZIF268 蛋白質発現量の比較により検討することを目的とした。第三章で使用した被験動物を用い、条件刺激提示試験開始 60 分後の脳内 9 領域における Fos および ZIF268 蛋白質発現を観察した。単独飼育群では、条件付けにより室傍核、視床下部背内側核、扁桃体中心核、扁桃体外側核、扁桃体基底核、中脳水道周囲灰白質背内側核、中脳水道周囲灰白質腹外側核の Fos 蛋白質発現が、また室傍核、視床下部背内側核、中脳水道周囲灰白質腹外側核の ZIF268 蛋白質発現がそれぞれ増強した。一方、網越し共飼育群では、Fos 蛋白質は中脳水道周囲灰白質腹外側核においてのみ、ZIF268 蛋白質は室傍核においてのみ発現の増強がみられた。以上の結果から、単独飼育群では恐怖条件付けとストレス反応に関わる全ての領域で条件付けによる神経活動の増強

が認められたのに対して、網越し共飼育群では多くの領域でその増強が抑制されることが示された。今回観察を行った体温調節に関わる領域のうち、視床下部背内側核のみ単独飼育個体において条件付けによる Fos および ZIF268 蛋白質の発現が増強され、共飼育によってその増強が抑制されたことから、視床下部背内側核が SIH 反応に関わっていることが示唆された。恐怖条件付けにおいては、条件刺激の情報は扁桃体外側核を経由して扁桃体中心核に伝達され、さらにそこから脳幹や視床下部などに伝達されてストレス行動や自律反応が生じるとされている。視床下部背内側核へは、扁桃体中心核からの投射が認められていることから、条件刺激に対して生じる SIH 反応の経路としては、扁桃体外側核から扁桃体中心核を介した視床下部背内側核への経路が推測される。さらに共飼育により、扁桃体および視床下部背内側核の両領域において Fos 蛋白質発現の減少がみられたことから、共飼育は扁桃体に影響を及ぼすことで SIH 反応を緩和した可能性が高いと考えられる。

第五章では、総合考察を行った。本研究により、(1) 12 時間以上の共飼育は恐怖条件付けの記憶形成を阻害するのとは異なるメカニズムにより社会的ストレス緩衝作用をもたらすこと、(2) 社会的ストレス緩衝作用に他個体との接触は必要ないこと、(3) 条件刺激に対して引き起こされる恐怖条件付けやストレス反応に関わる脳内領域の活性化が共飼育により抑制されること、が明らかとなった。

本研究では、共飼育により SIH 反応は抑えられるもののすくみ行動には影響を及ぼさない、という自律反応と行動反応の乖離がみられた。単独でいるときには危険を察知して自律反応を生じることで危険に備えることが適応的であるものの、普段仲間とともに暮らしているときには極端な自律反応を抑えて適切な行動反応をとるといった機能は過剰なエネルギー消費を抑えるという観点からも適応的であろうと考えられる。今後、本研究で重要性が示唆された扁桃体や視床下部背内側核に共飼育がどのような機序で作用することにより条件刺激に対する SIH 反応の緩和をもたらすのかを探究していくことで、共飼育による社会的ストレス緩衝作用のメカニズムを解明する必要がある。