

齧歯類を用いた心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 動物モデルに関する研究の概観

筑波大学大学院 (博) 人間総合科学研究科 領家 梨恵

筑波大学大学院人間総合科学研究科・心理学系 山田 一夫・一谷 幸男

Studies on rodent animal models of posttraumatic stress disorder (PTSD): A review

Rie Ryoke, Kazuo Yamada and Yukio Ichitani (*Institute of Psychology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) is an anxiety disorder that may develop following exposure to a highly traumatic event. Although exposure-based cognitive behavior therapy is commonly used to treat PTSD, additional treatments, such as pharmacological agents, are needed to make the therapy more effective. Accordingly, many researchers have proposed animal models to study the neurobiological mechanisms underlying PTSD. In general, animals exposed to traumatic stress show behavioral and neurochemical alterations similar to PTSD patients. However, because a variety of procedures, including different kinds of stressors and behavioral tests, have been employed in such studies, consistent findings have yet to emerge. In this paper, we review the history of research relating to PTSD animal models and discuss their validity and usefulness.

Key words: posttraumatic stress disorder (PTSD), animal model, HPA axis

1. はじめに

受験や多くの人の前でのプレゼンテーションといった心理的に大きな負担がかかった時に、体調を崩してしまったという経験を持っている人は少なくない。さらに、受験の失敗、親しい友人の裏切り、親類縁者の死、交通事故、性的被害といった人生の中で重要な出来事、トラウマの事象に関する経験は、価値観をネガティブな方向に変え、身体的不調の慢性化を引き起こすほどの影響力を有している。

一般的に、トラウマの事象の経験直後に心理的および身体的不調が顕在化する場合、急性ストレス障害として診断される。急性ストレス障害では、数日ないしは数週間で通常の生活を送ることのできる程度にまで症状が改善される。それに対して、トラウマの事象経験後1か月以上経過してもなお不調が改善されない、あるいは症状の悪化、顕在化が見ら

れる場合は心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder; PTSD) と診断される。PTSDはトラウマの事象を経験後に長期間持続する症状を記載するために1980年代に確立され、その診断においては症状が長期間持続するという点が最も重要視される (Yehuda & McFarlane, 1995)。アメリカではベトナム戦争帰還兵にみられた異常なストレス反応の持続をきっかけに、PTSDは精神疾患の一つとして認知されるようになり、日本においては、阪神・淡路大震災、地下鉄サリン事件などの際にマスコミに多く取り上げられてその名を知られるようになった。PTSDの主な症状としては、苦痛な再体験、外傷と関連した刺激の回避と全般的反応性の麻痺、覚醒亢進が挙げられる (American Psychiatric Association, 2000)。

臨床場面では、PTSD治療に認知行動療法が用いられており、長期曝露法を基礎にして認知的再体制

化と不安管理訓練が併せて実施される。トラウマ反応の脱感作とトラウマ関連事象認知の修正を繰り返すことにより、ストレス反応を軽減させる。しかし、それらの治療によって PTSD の症状を一時的に軽くすることはできるが、認知行動療法のみによる治療の予後は芳しくない。そこで、薬物療法が並行して行われることが多い。PTSD 治療薬として使用されているのは、主にベンゾジアゼピン系抗不安薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である。しかしながらそれら薬物の効果もまた十分であるとはいえず、新たな薬物療法の開発が期待されている。他の類似した精神疾患に関する生物学的、心理学および社会学的モデルや臨床研究に基づいて PTSD の治療は今日まで進められてきているが、有効な治療法を検証する必要性は現在も続いている。

精神疾患発症の根底にある神経メカニズムの解明、治療薬物の神経学的、内分泌学的影響の検証、新薬の開発といった生体に直接働きかける必要のある研究において、それら精神疾患の臨床的見地から得られた病態に基づいて作成された動物モデルは不可欠である。PTSD に関しても、病態に基づく動物モデルの作成が試みられているが、それらのモデルの再現性、妥当性は十分に検証されているとは言えない。有用な動物モデルの出現は、PTSD 治療法の開発に飛躍的な進展をもたらすこととなる。

Willner (1986) は、精神疾患の動物モデルを用いた研究をするにあたり、実験動物が下記の三項目をすべて持つことで、精神疾患の理想的な動物モデルになりうると主張している。一つめは表面妥当性 (face validity)、現象論的類似性である。つまり、精神疾患を患ったヒトとその動物モデルで観察される行動的・症状的類似性・類似性を有するか否かということである。二つめは構成概念妥当性 (construct validity) であり、動物モデルとヒトにおいて行動系の変容と神経系の変容との間に類似した関連性が認められるか否かということの意味する。最後は予測妥当性 (predictive validity)、つまり、動物モデルでみられる薬物の効果がヒトの病的状態への効果を反映するか否かであり、精神疾患に対する新規化合物の臨床効果を予測する能力を求められる。

さらに PTSD については、Yehuda & Antelman (1993) によって動物モデルの具体的な以下の 5 つの評価基準が提唱されている。

(1) ストレッサーへの短時間曝露であっても PTSD 様の生理学的・行動学的結果が引き起こされる。

(2) 曝露されるストレッサーの強度に依存して、PTSD 症状の程度は変化する。

(3) ストレッサーは、長期間持続するか、あるいは時間経過とともにより顕著な生物学的変化を引き起こす。

(4) ストレッサーは二方向性 (興奮性あるいは抑制性) の生物学的変化を引き起こしうる。

(5) ストレッサーへの反応における個人差が、経験 (例: 過去に受けたストレッサー後の適応状況) と遺伝、あるいはその二つの相互作用としてみられる。

これまでに様々な手法によって PTSD 動物モデル作成が試みられているが、PTSD の動物モデルの有用性を評価する基準は曖昧であり、研究者によって異なっている。また、PTSD 治療薬の効果の検討を目的として薬物投与を行った研究や PTSD 発症時の神経メカニズムの解明を目的とした研究は、妥当性を十分に検証された動物モデルを用いていなかった。そこで本稿では、代表的な先行研究のモデル作成手順とその結果をトラウマストレスの種類ごとに概観し、PTSD 動物モデルとしての有用性について議論する。なお、母子分離によるストレスや幼児期に与えられたストレッサーによって、その後 PTSD 様の症状が引き起こされることが知られているが (Cameron, Champagne, Parent, Fish, Ozaki-Kuroda & Meaney, 2005; Levine, 2001)、成体期前の発達過程にある動物は、内分泌系が大きな変動を見せるため、ストレスによる影響を左右する因子は成体期と異なる可能性が考えられる。そのため本稿で取り上げる先行研究は、成体期の動物を用いたものに限定した。

2. 電撃を用いたトラウマストレスの影響

Levine, Madden, Conner, Moskal & Chris Anderson (1973) が、トラウマストレスに強い電撃を用いてその後の視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系の変化とオープンフィールドにおける行動変容を検証したパイオニアである。彼らの研究では、このトラウマストレスを経験した動物は、その後電撃ストレスに対する副腎皮質ホルモンの過剰反応と、オープンフィールド場面における移動活動量と立ち上がり反応の減少が見られた。

その後、inescapable shock-learned helplessness (IS-LH) を用いた研究が行われた (Weiss & Glazer, 1975; van der Kolk, Greenberg, Boyd & Krystal, 1985)。IS-LH モデルは、もともと鬱病の動物モデルとして開発、検証されてきたが、PTSD モデルとし

ての有用性も指摘されている。しかしながら、IS-LH パラダイムによって生じた鬱症状は、72時間しか継続しないために PTSD 動物モデルとしての有用性を問題視する研究者もいる (Yehuda & Antelman, 1993)。

たとえば Maier (2001) の研究では、プレキシングラス製の円筒にラットを入れて、尻尾に電撃 (1 mA, 5 秒) 80 回を与えるという逃避不能電撃をトラウマストレスとして用いた。その後、音を条件刺激 (CS) としたシャトル箱での逃避回避学習を訓練したところ、トラウマストレスの48時間後では、逃避潜時がトラウマストレスを受けていない統制群よりも長く、すなわち学習性無気力の状態にあった。しかしながらトラウマストレスから69時間以上経過すると、逃避潜時は統制群と同程度にまで回復した。一方、48時間毎にトラウマストレスを受ける環境に曝され続けると、ラットはトラウマストレスを受けた日から18日経過してもテストにおいて学習性無気力の状態を示した。以上の結果は、トラウマストレスを受けた環境がその“リマインダー”として作用している可能性を示している。そこで彼らは、ストレスを受けた環境 (リマインダー) への曝露はヒトの PTSD 症状におけるトラウマ記憶の再体験を疑似的に再現していると考え、この手続きは PTSD モデルとして妥当であると主張した。

同様にリマインダーを用いた研究としては、トラウマストレスとしてシャトル箱での電撃を用いたものがある (Pynoos, Ritzmann, Steinberg, Goenjian & Prisecaru, 1996; Louvart, Maccari, Ducrocq, Thomas & Darnaudéry, 2005; Diehl, Silveira, Leite, Crema, Portella, Billodre, Nunes, Henriques, Fidelix-da-Silva, Heis, Gongalves, Quillfeldt & Dalmaz, 2007)。そこでは、電撃を伴わないシャトル箱への再曝露がリマインダーとされ、PTSD 様症状が誘発されるかどうかを検討された。これらの研究では、シャトル箱の2室を分けるドアが開いてマウスの入っている部屋に非常に明るい光が点灯した。マウスが暗い部屋に逃避する習性を利用し、隣の部屋に移動するとドアが閉まり、10秒間 2 mA の電撃を受けるというトラウマストレスが与えられた。トラウマストレスを与えた後、週に1回シャトルボックスへの再曝露を行った。Pynoos et al. (1996) では、6週間リマインダーを与えられ続けたマウスは、時間の経過に伴って (24時間, 3週間, 6週間) 驚愕反応が増強した。しかし、リマインダーを与えられなかったマウスの驚愕反応はトラウマストレスを与えられなかったマウスと差がなかった。

一方、シャトル箱を用いたより最近の一連の研究

は、リマインダーを与えなくてもトラウマストレスの影響が長期間持続することを示した。これらの研究では、トラウマストレスとして電撃を与え、その後安静期を経た後に、電撃を受けた装置に対するラットのストレス反応の評価を行い、PTSD 動物モデルとしての有用性を検討した (Koba, Kodama, Shimizu, Nomura, Sugawara, Kobayashi & Ogawara 2001; Sawamura, Shimizu, Nibuya, Wakizono, Suzuki, Tsunoda, Takahashi & Nomura, 2004; 清水・澤村・丹生谷・中井・高橋・野村, 2004; Wakizono, Sawamura, Shimizu, Nibuya, Suzuki, Toda, Hirano, Kikuchi, Takahashi & Nomura, 2007)。彼らは、シャトル箱を用いて、片側の箱にラットを閉じ込め、逃避不能電撃 (0.8 mA, 15 秒) を60回与えた。そのトラウマストレスの2週間後に、同じ装置で光を CS としたシャトル二方向回避学習を行ったところ、トラウマストレスを受けたラットは CS に対してより多く回避反応を示し、CS が提示されない時にも隣室への移動反応が多くみられた。加えて、トラウマストレスを受けたラットは CS-US 条件づけが始まる前の順応期間中に装置内での活動性が抑制された。これらの結果は、トラウマストレスが PTSD 様の長期に渡る行動変容 (電撃を受けた装置自体および CS に対する過剰反応) を引き起こすことを示した。前述した IS-LH の研究で逃避不能な電撃の効果が72時間以上は持続しなかったのとは矛盾した結果ではあるが、シャトル箱における電撃ストレスによって PTSD 様の症状を引き起こすことが確認できた点で、新たな評価法が示唆されたといえよう。

さらに、同じパラダイムを用いて、PTSD 治療の第一選択薬となっている SSRI の一つ paroxetine (PRX) の効果が検討された (Sawamura et al., 2004; 清水他, 2004)。トラウマストレスを受けた直後に PRX を 15 mg/kg 投与されたラットでは、トラウマストレスを受けた後に溶媒群と比較して、シャトル箱での自発活動量の増加および CS が提示されていない時間帯 (試行間隔) の隣接への移動反応の減少がみられた。すなわち PRX は、このモデル動物での PTSD 様の症状を緩和することが示された。

電撃ストレスを用いた近年の研究において、Bruijnzeel, Stam & Wiegant (2001) は、15分間に 0.5 mA の電撃を10回与える方法を用いた。トラウマストレス後の反応の測定には、2, 4, 10週間後に defensive withdrawal test (明るいオープンフィールドの中に黒いボックスを置き、そこから動物が出てくるまでの潜時と出てくる頻度を不安指標とす

る)を行った。トラウマストレスを与えられたラットは、すべての測定時点で不安指標が高かった。この研究では、トラウマストレスを与えられたのとは別の装置で、比較的弱いストレッサー(新奇場面であり明るい場所)に対する反応を測定しており、トラウマストレスを経験したことによるストレス脆弱性が示されたといえる。

同様に、Brennan, Beck, Ross & Servatius(2005)はプラスチックチューブでラットを固定し、尾部への電撃(2 mA, 3秒)を40回与えるトラウマストレスを用いて、その24時間後に光をCSとしたレバー押し回避反応を4時間連続して訓練した。トラウマストレスを受けなかった統制群は、4時間のセッション内にレバー押しによる回避行動をあまり示さなかったが、トラウマストレスを受けたラットは、セッション中最後の1時間において統制群に比べて有意なレバー押し行動の増加、すなわち回避率の上昇を示した。この結果もまた、トラウマストレスによるストレス脆弱性を示しているといえ、トラウマストレス群は訓練セッション中の電撃に対し過敏に反応したために、回避学習の促進がみられたと考えられる。

さらにRau, DeCola & Fanselow(2005)は、床が金属グリッドの箱を使用し、1 mA, 1秒間の電撃を15回与えることをトラウマストレスとした。トラウマストレス後の反応を測定するテストとして、トラウマストレスを与えたのとは文脈が異なる装置で文脈恐怖条件づけを行ったところ、先行するトラウマストレスによる恐怖条件づけの増強がみられた。この増強作用は、トラウマストレス時の装置と連合した恐怖反応が、条件づけ時の装置に対して単に般化しただけという可能性も考えられるが、トラウマストレス直前にNMDA受容体拮抗薬であるDL-2-amino-5-phosphonovalerate (AP5)を投与すると、トラウマストレス時の条件性恐怖反応を抑制したが、その後の恐怖条件づけの増強効果はやはり認められた。したがって、トラウマストレスを経験したことによるその後の恐怖反応の増強は、単にトラウマストレスに対する反応が般化したことによるものではなく、トラウマストレスによって生じた何らかの内的変化、とくにHPA系の変化が関与していることを示唆している。

3. 拘束によるトラウマストレスの影響

Armarioのグループがimmobilization in the wooden boards (IMO:四肢と頭部を木板上で固定する方法)を用いたPTSD動物モデルの研究を多く報告し

てきた(Marti, García, Vallès, Harbuz, Armario & Vellès, 2001; Dal-Zotto, Martí & Armario, 2003; Vallès, Martí, García & Armario, 2000; Belda, Márquez & Armario, 2004; Belda, Fuentes, Nadal & Armario, 2008)。Martí et al. (2001)は、IMOまたはチューブによる拘束ストレス(円筒形のチューブを用いて全身を固定)をトラウマストレスとしてラットに与え、その数日後に、再び同じIMOを与えた後で、血中コルチコステロンと副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)濃度を指標として、HPA系のネガティブフィードバック機能を評価した。その結果、あらかじめトラウマストレスとしてのIMOを与えられたラットでのみHPA系の長期間にわたる変化が認められ、IMOを20分間以上受けたラットは、その6日後に再度受けたIMO処置後においてコルチコステロン分泌の抑制(すなわちネガティブフィードバック機能の亢進)がみられた。

Belda et al. (2004)は、IMO処置を行い、その後、コルチコステロンおよびACTH反応と高架式十字迷路での情動行動の評価を行った。トラウマストレスとしてあらかじめIMOを与えられたラットは、同ストレッサーへのコルチコステロンの過剰なネガティブフィードバックを示した。高架式十字迷路での行動は統制群と差が見られなかった。彼らは電撃ストレスの影響も検討したが、電撃ストレスを与えられたラットでは、同じストレッサーに再曝露された時、コルチコステロンとACTHの分泌量が最初の電撃ストレス時と比較して減少していた。しかし、IMOによるトラウマストレスの場合とは異なり、高架式十字迷路においては、事前のトラウマストレスを与えられなかった群と比較して、オープンアームでの滞在時間が有意に増加した。

これらの研究でみられたトラウマストレスによるHPA系のネガティブフィードバック機能の増強効果はPTSD患者での知見と一致している。PTSD患者の内因性グルココルチコイドを測定した研究によると、合成副腎皮質ステロイド剤であるデキサメタゾン投与により、PTSD患者に特異的にコルチゾール分泌のネガティブフィードバック機能の増強がみられた(Yehuda, Southwick, Krystal, Bremner, Charney & Mason, 1993)。

4. Single prolonged stressによる トラウマストレスの影響

Single prolonged stress (SPS)とは、Liberzon, Krstov & Young (1997)によって提唱されたストレス曝露法である。SPSでは、①2時間の拘束スト

レス、②20分間の強制水泳ストレスおよび③エーテルストレス（昏睡）の3種類の異なるストレスラーを経時的に連続して動物に与える。Liberzon et al. (1997) では、トラウマストレスの影響を調べるために、その1週間後に再び拘束ストレスを与え、HPA系機能の評価を行った。その結果、SPSを与えられたラットでは統制群と比較して、ACTH分泌のネガティブフィードバック機能の増強が認められた。この方法は、その後PTSD動物モデル作成の代表的な手法の一つとなっている（Yoshii, Sakamoto, Kawasaki, Ozawa, Ueta, Onaka, Fukui & Kawata, 2008; Cui, Sakamoto, Higashi & Kawata, 2008; Kohda, Harada, Kato, Hoshino, Motohashi, Yamaji, Morinobu, Matsuoka & Kato, 2007; Khan & Liberzon, 2004; Takahashi, Morinobu, Iwamoto & Yamawaki, 2006）。トラウマストレスから1週間経過後にその影響を評価している点で、ヒトのPTSDでみられる潜伏期（PTSDはトラウマストレスの直後に発症するわけではない）を考慮していると言える。典型的なPTSD患者にみられる時間経過による症状の顕在化や悪化を再現することが可能であり、動物モデルとしての有効性を期待されている。

また、文脈恐怖条件づけの条件性恐怖反応増強のメカニズムを調べるために、Real time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) 法により、SPS処置動物の海馬における遺伝子発現を検討した研究もある。SPSを受けたラットでは、条件性恐怖反応の増強が見られるが、この動物の海馬においてglycine transporter 1 (Gly-T1) と vesicle-associated membrane protein 2のmRNA発現が増加していることが明らかになった（Iwamoto, Morinobu, Takahashi & Yamawaki, 2007）。これらの結果からGly-T1の増加は恐怖記憶の消去障害に関係している可能性があるとし唆された。また、Yamamoto, Morinobu, Fuchikami, Kurata, Kozuru & Yamawaki (2008) は、SPSを与えたラットの条件性恐怖反応の消去におけるNMDA受容体アゴニストD-cycloserine (DCS) の効果を検討した。その結果、SPSは条件づけられた恐怖の消去を遅らせ、DCSはそれを軽減した。また、SPSは消去前および消去期間中の海馬のNMDA受容体サブタイプ (NR1, 2A, 2B, 2C) mRNAの発現を上昇させたが、DCSの反復投与はその上昇を抑制した。SPSによるPTSD動物モデルの作成には、電撃を与えるという要素が含まれていないので、SPSトラウマストレスに対する恐怖反応が、その後の恐怖条件づけにおける電撃曝露の文脈に般化することは少ないと考えられる。その意味で、電撃への恐怖反応の純粋な増強を測定で

きるという点は、PTSD様症状の評価を行う上での利点の一つといえる。

より最近になって、Wang, Liu, Zheng, Wang, Jin, Chen, Zheng, Luo & Tan (2008) は、SPSを改良した手法を検討した。彼らは、トラウマエピソードとなるSPSの後に、電撃を一回だけ与える手順を用いた。SPSの後に電撃を与えられたラットは、与えられなかったラットと比較して、1週間後の文脈恐怖条件づけにおける条件性恐怖反応が増強していた。一方SPSのみを用いた先行研究の場合とは異なり、SPSだけのラットは、SPSを受けなかったラットと差が見られなかった。トラウマストレスの中に電撃が含まれないと、その後の電撃を用いた恐怖条件づけでの恐怖反応増強効果がみられないのかどうかは、SPSパラダイムのPTSD動物モデルとしての有用性に関わる重要な問題であり、今後のさらなる研究が待たれる。

5. 社会的ストレスによるトラウマストレスの影響

Adamecのグループは、トラウマストレスとして捕食者遭遇ストレスラーを用いた報告を多くしてきた。彼らの研究では、対象となるラットを猫のいる箱の中に10分間入れ、そのトラウマストレスの後にホールボードテスト、高架式十字迷路テスト、驚愕反応テストを行うことでトラウマストレスのその後の情動反応への影響を検討した（Adamec & Shallow, 1993; Adamec, Shallow & Budgell, 1997; Adamec, Burton, Shallow & Budgell, 1999; Adamec, Burton, Blundell, Murphy & Holmes, 2006; Blundell & Adamec, 2006）。Adamec & Shallow (1993) では、トラウマストレスの1～21日後に上記のテストを行ったところ、これらのラットは、どの時点においても、トラウマストレスを与えられなかったラットより不安傾向が高かった。

同様にCohenのグループは、捕食者の臭いをストレスラーとして用いた研究を多く発表してきた。雄の猫が2ヶ月間寝床としていた布を段ボール箱に置き、そこへラットを10分間曝露することをトラウマストレスとした。その1週間後に高架式十字迷路を用いて、不安レベルを測定したところ、統制群と比較して、トラウマストレスを受けたラットはオープンアーム滞在時間が減少しており、不安レベルの亢進が認められた（Cohen, Kaplan & Kotler, 1999; Cohen, Benjamin, Kaplan & Kotler, 2000）。

AdamecらとCohenらのパラダイムはどちらも、本能的恐怖となる猫やその臭いへの曝露をトラウマ

的ストレスラーとして用いた研究である。ラットは猫から外傷を受けることはなかったので、捕食者による心理的ストレスラーを用いた実験といえる。トラウマストレスから1週間以上経過した後でも、トラウマストレス処置を受けなかったラットに比べて、より高い不安が維持されていたことから、PTSD モデル動物としての有用性が示唆される。

6. PTSD 動物モデルの問題点と今後の展望

一般的にトラウマストレスを与えられた動物は、そのストレスラーの種類に関わらず、数日間以上、行動の変容もしくはHPA系反応の変化などの生理学的変化が見られる。しかし、それぞれの研究は、行動実験のみであったり生理学的指標の計測のみであったりするため、総合的な検討を行う必要がある。

また、トラウマストレスとして用いられたストレスラーの種類が同じであったとしても、その影響は研究間で一致していない。例えば、電撃ストレスをトラウマストレスとして用いた研究をみると、Belda et al. (2004) では、HPA系のネガティブフィードバック機能の増強がみられなかったのに対して、その増強および行動変容の両方がみられた報告もある(Pynoos et al., 1996; Louvart et al., 2005; Diehl et al., 2007; Brujnzeel et al., 2001)。

さらに、トラウマストレスを与える環境とその後のストレス反応を測定する環境が、同一のものか否かによっても結果は変わってくる。また、電撃を用いたトラウマストレス後の影響の違いも見られる。たとえば、Maier (2001) では、トラウマストレスの影響を測定するテストとして電撃の逃避回避学習を用いた結果、4時間のセッションの最後の1時間においてのみ、逃避行動が統制群よりも多かったが、一方Wakizono et al. (2007) では、トラウマストレスを受けた動物の回避行動の増加が短時間のセッション中にみられた。前者ではトラウマストレスを与えた装置と逃避回避学習を行った装置が異なっていたが、後者では実験を通して同一装置を使用した。また、トラウマストレスとして与えるストレスラーと、その後のストレス反応への影響を評価するために用いるストレスラーの種類が同一のものであるか否かによっても、結果は左右されるようである。

一般的にストレスラーは身体的(物理的)ストレスラーと心理的ストレスラーの2種類に分けられる。身体的ストレスラーと心理的ストレスラーでは、トラウマストレス後の行動に異なった影響を及

ぼす可能性がある。前述したように、AdamecらとCohenらの一連の研究では、捕食者あるいはその臭いへの曝露という心理的ストレスを用いた。彼らの研究では、トラウマ後の高架式十字迷路テストにおいて、オープンアーム滞在時間の減少がみられた。しかしながら、IMOをトラウマストレスに用いた場合、高架式十字迷路テストにおいて、統制群と比較して、反応の差は見られなかった(Belda et al., 2004)。身体的ストレスと心理的ストレスでは、いわゆるストレス反応としての非特異的反応以外に、ストレス種に特異的な反応が生じている可能性が考えられている。しかし、現時点で、ストレスラーの種類による内分泌系の反応の違いに関する研究はまだ十分ではなく、今後の発展が望まれる。

PTSDモデルが妥当であるかどうかは、そのモデルにおけるトラウマストレスの影響が長期間持続するかどうか重要なポイントになる。近年になってようやく、PTSD動物モデル開発を掲げる研究者の多くがトラウマストレス処置後1週間以上に渡ってその影響を観察する手法を取り入れ始めた。しかしながら、そのような長期にわたる観察は、PTSD様症状の評価に行動指標を用いた研究でしかみられず、神経メカニズムだけに焦点を当てた研究では依然として短期間の観察にとどまっている(Zhang, Li, Su, Barker, Maric, Fullerton, Webster, Hough, Li & Ursano, 2008; Cai, Blundell, Han, Greene & Powell, 2006)。今後は神経メカニズムに焦点を当てた研究においても、長期的な行動学的・生物学的変容の生じる動物モデルを提唱する必要があると考えられる。

トラウマストレス後に生じる脳内各部位の神経学的変化のメカニズムは、まだ十分に解明されていない。とりわけ海馬や扁桃体では、グルココルチコイド受容体が多く存在することから、PTSD発症メカニズムにおけるHPA系の役割、およびHPA系と他の神経伝達物質系との相互作用がより詳細に検証されなければならない。現在、PTSDの治療薬としてセロトニン神経伝達に作用するSSRIがもっともよく使われていることから、HPA系とセロトニン神経系の相互作用が、PTSD発症メカニズムの解明のキーとなる可能性が高い。

本稿でみてきたように、トラウマストレス後の行動学的・生理学的変容を観察しようという試みがなされているものの、そこで用いられている指標はさまざまであり、得られた結果もいまだに混迷を呈している。PTSDの基礎をなすメカニズムをより正確に解明するためにも、過去に得られた結果と新たに得られた結果を照らし合わせて、明確な基準をもつ

た動物モデルの作成を今後も続けていく必要があろう。PTSD 動物モデルには、まだ検討を重ねる余地が依然として残っている。PTSD 動物モデルは、PTSD の病態解明には必要不可欠な存在であり、PTSD に苦しむ人々を効果的に救う治療法の開発に貢献することが強く期待される。

引用文献

- Adamec, R.E., Burton, P., Shallow, T. & Budgell, J. (1999). NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure: implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiology & Behavior*, 65, 723-737.
- Adamec, R.E., Burton, P., Blundell, J., Murphy, D. L. & Holmes, A. (2006). Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice. *Behavioural Brain Research*, 170, 126-140.
- Adamec, R.E. & Shallow, T. (1993). Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. *Physiology & Behavior*, 54, 101-109.
- Adamec, R.E., Shallow, T. & Budgell, J. (1997). Blockade of CCK(B) but not CCK(A) receptors before and after the stress of predator exposure prevents lasting increases in anxiety-like behavior: implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Behavioral Neuroscience*, 111, 435-449.
- American Psychiatric Association, (2000). Diagnostic and Statistical Manual-Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Belda, X., Fuentes, S., Nadal, R. & Armario, A. (2008). A single exposure to immobilization causes long-lasting pituitary-adrenal and behavioral sensitization to mild stressors. *Hormones and Behavior*, 54, 654-661.
- Belda, X., Márquez, C. & Armario, A. (2004). Long-term effects of a single exposure to stress in adult rats on behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness: comparison of two outbred rat strains. *Behavioural Brain Research*, 154, 399-408.
- Blundell, J. & Adamec, R. (2006). Elevated pCREB in the PAG after exposure to the elevated plus maze in rats previously exposed to a cat. *Behavioural Brain Research*, 175, 285-295.
- Brennan, F.X., Beck, K.D., Ross, R.J. & Servatius, R.J. (2005). Stress-induced increases in avoidance responding: an animal model of post-traumatic stress disorder behavior? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1, 69-72.
- Bruijnzeel, A.W., Stam, R. & Wiegant, V.M. (2001). Effect of a benzodiazepine receptor agonist and corticotropin-releasing hormone receptor antagonists on long-term foot-shock-induced increase in defensive withdrawal behavior. *Psychopharmacology*, 158, 132-139.
- Cai, W., Blundell, J., Han, J., Greene, R.W. & Powell, C.M. (2006). Postreactivation glucocorticoids impair recall of established fear memory. *Journal of Neuroscience*, 26, 9560-9566.
- Cameron, N.M., Champagne, F.A., Parent, C., Fish, E.W., Ozaki-Kuroda, K. & Meaney, M.J. (2005). The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 843-865.
- Cohen, H., Benjamin, J., Kaplan, Z. & Kotler, M. (2000). Administration of high-dose ketoconazole, an inhibitor of steroid synthesis, prevents posttraumatic anxiety in an animal model. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 429-435.
- Cohen, H., Kaplan, Z. & Kotler, M. (1999). CCK-antagonists in a rat exposed to acute stress: implication for anxiety associated with post-traumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 10, 8-17.
- Cui, H., Sakamoto, H., Higashi, S. & Kawata, M. (2008). Effects of single-prolonged stress on neurons and their afferent inputs in the amygdala. *Neuroscience*, 152, 703-712.
- Dal-Zotto, S., Martí, O. & Armario, A. (2003). Glucocorticoids are involved in the long-term effects of a single immobilization stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 992-1009.
- Diehl, L.A., Silveira, R.P., Leite, M.C., Crema, L. M., Portella, A.K., Billodre, M.N., Nunes, E., Henriques, T.P., Fidelix-da-Silva, L.B., Heis,

- M.D., Gongalves, C.A., Quillfeldt, J.A. & Dalmaz, C. (2007). Long lasting sex-specific effects upon behavior and S100b levels after maternal separation and exposure to a model of post-traumatic stress disorder in rats. *Brain Research*, 1144, 107-116.
- Iwamoto, Y., Morinobu, S., Takahashi, T. & Yamawaki, S. (2007). Single prolonged stress increases contextual freezing and the expression of glycine transporter 1 and vesicle-associated membrane protein 2 mRNA in the hippocampus of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 642-651.
- Khan, S. & Liberzon, I. (2004). Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology*, 172, 225-229.
- Koba, T., Kodama, Y., Shimizu, K., Nomura, S., Sugawara, M., Kobayashi, Y. & Ogasawara, T. (2001). Persistent behavioural changes in rats following inescapable shock stress: a potential model of posttraumatic stress disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2, 34-37.
- Kohda, K., Harada, K., Kato, K., Hoshino, A., Motohashi, J., Yamaji, T., Morinobu, S., Matsuo-ka, N. & Kato, N. (2007). Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience*, 148, 22-33.
- van der Kolk, B., Greenberg, M., Boyd, H. & Krystal, J. (1985). Inescapable shock, neurotransmitters, and addiction to trauma: toward a psychobiology of posttraumatic stress. *Biological Psychiatry*, 20, 314-325.
- Levine, S. (2001). Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Physiology & Behavior*, 73, 255-260.
- Levine, S., Madden IV, J., Conner, R.L., Moskal, J. R. & Chris Anderson, D. (1973). Physiological and behavioral effects of prior aversive stimulation (preshock) in the rat. *Physiology & Behavior*, 10, 467-471.
- Liberzon, I., Krstov, M. & Young, E.A. (1997). Stress-restress: effects on ACTH and fast feed-back. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 443-453.
- Louvar, H., Maccari, S., Ducrocq, F., Thomas, P. & Darnaudéry, M. (2005). Long-term behavioural alterations in female rats after a single intense footshock followed by situational reminders. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 316-324.
- Maier, S.F. (2001). Exposure to the stressor environment prevents the temporal dissipation of behavioral depression/learned helplessness. *Biological Psychiatry*, 49, 763-773.
- Martí, O., García, A., Vallès, A., Harbuz, M.S. & Armario, A. (2001). Evidence that a single exposure to aversive stimuli triggers long-lasting effects in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis that consolidate with time. *European Journal of Neuroscience*, 13, 129-136.
- Pynoos, R.S., Ritzmann, R.F., Steinberg, A.M., Goenjian, A. & Prisecaru, I. (1996). A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biological Psychiatry*, 39, 129-134.
- Rau, V., DeCola, J.P. & Fanselow, M.S. (2005). Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1207-1223.
- Sawamura, T., Shimizu, K., Nibuya, M., Wakizono, T., Suzuki, G., Tsunoda, T., Takahashi, Y. & Nomura, S. (2004). Effect of paroxetine on a model of posttraumatic stress disorder in rats. *Neuroscience Letters*, 357, 37-40.
- 清水邦夫・澤村岳人・丹生谷正史・中井完治・高橋祥友・野村総一郎 (2004). 逃避不能ストレスによる心的外傷後ストレス障害モデルとその妥当性 - 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 paroxetine の効果を中心に - 日本神経精神薬理学雑誌, 24, 283-290.
- Takahashi, T., Morinobu, S., Iwamoto, Y. & Yamawaki, S. (2006). Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. *Psychopharmacology*, 189, 165-173.
- Vallès, A., Martí, O., García, A. & Armario, A. (2000). Single exposure to stressors causes long-lasting, stress-dependent reduction of food intake in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279, R1138-R1144.
- Wakizono, T., Sawamura, T., Shimizu, K., Nibuya, M., Suzuki, G., Toda, H., Hirano, J. Kikuchi,

- A., Takahashi, Y. & Nomura, S. (2007). Stress vulnerabilities in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Physiology & Behavior*, **90**, 687-695.
- Wang, W., Liu, Y., Zheng, H., Wang, H.N., Jin, X., Chen, Y.C., Zheng, L.N., Luo, X.X. & Tan, Q.R. (2008). A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. *Neuroscience Letters*, **441**, 237-241.
- Weiss, J.M. & Glazer, H.I. (1975). Effects of acute exposure to stressors on subsequent avoidance-escape behavior. *Psychosomatic Medicine*, **37**, 499-521.
- Willner, P. (1986). Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **10**, 677-690.
- Yamamoto, S., Morinobu, S., Fuchikami, M., Kurata, A., Kozuru, T. & Yamawaki, S. (2008). Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology*, **33**, 2108-2116.
- Yehuda, R. & Antelman, S.M. (1993). Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, **33**, 479-486.
- Yehuda, R. & McFarlane, A.C. (1995). Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *American Journal of Psychiatry*, **152**, 1705-1713.
- Yehuda, R., Southwick, S.M., Krystal, J.H., Bremner, D., Charney, D.S. & Mason, J.W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, **150**, 83-86.
- Yoshii, T., Sakamoto, H., Kawasaki, M., Ozawa, H., Ueta, Y., Onaka, T., Fukui, K. & Kawata, M. (2008). The single-prolonged stress paradigm alters both the morphology and stress response of magnocellular vasopressin neurons. *Neuroscience*, **156**, 466-474.
- Zhang, L., Li, H., Su, T., Barker, J., Maric, D., Fullerton, C., Webster, M.J., Hough, C.J., Li, X.X. & Ursano, R. (2008). p11 is up-regulated in the forebrain of stressed rats by glucocorticoid acting via two specific glucocorticoid response elements in the p11 promoter. *Neuroscience*, **153**, 1126-1134.

(受稿 4 月 20 日：受理 5 月 7 日)