

ラットのストレスレジリエンスの個体差に関する行動学的研究

著者	上野 将玄
発行年	2019
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2018
報告番号	12102甲第9127号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00157016

氏名	上野 将玄		
学位の種類	博士（行動科学）		
学位記番号	博甲第 9127 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	ラットのストレスレジリエンスの個体差に関する行動学的研究		
主査	筑波大学教授 理学博士	志賀 隆	
副査	筑波大学教授 博士（神経科学）	水挽 貴至	
副査	筑波大学助教 博士（心理学）	綾部 早穂	
副査	農業・食品産業技術総合研究機構 広報プランナー(兼)上級研究員 博士（学術）	望月 寛子	

論文の内容の要旨

上野将玄氏の博士學位論文は、ラットの恐怖条件付けの消去における個体差に着目し、レジリエンスに関わる行動特性について検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第1章で筆者はストレスに対する抵抗性や回復力としてレジリエンスの定義について説明し、次いでレジリエンスの個体差に注目したげっ歯類を用いた動物実験、特に恐怖条件付けと消去の先行研究についてまとめている。

第2章では、恐怖条件付けの消去の個体差に基づいてラットを消去の速いレジリエント群と遅い脆弱群、および中間群に分類し、それらラットに多様な行動実験を行うことによってレジリエンスの行動特性を明らかにすることが本研究の目的であるとしている。そして本研究で用いた各種行動実験について説明している。

第3章では恐怖条件付けの消去の個体差に関する実験条件について検討している。実験1として、成体 Wistar-Imamichi 系雄ラットを用いて条件付け1試行（条件刺激（CS）として音、無条件刺激（US）としてフットショックの対提示）と消去1試行（CS 単独提示）の順序で恐怖条件付けとその消去を行い、条件性恐怖反応の指標として CS 提示中のフリージング率を計測している。そしてフリージング率の中央値を基準として、消去の速いレジリエント群と遅い脆弱群に分類して解析した結果、レジリエント群は脆弱群よりも低いフリージング率を示すことを明らかにしている。次いで実験2では1日1試行の消去試行を3日間連続して行い、また群の分類基準を上位下位30%と改め、合わせて非階層クラスター分析による分類を行うことによって、消去に個体差が存在することを明らかにしている。これらの結果と先行研究を参考に、以下の実験ではフリージング率を基準とした分類として下位30%をレジリエン

ト群、上位 30%を脆弱群、残りの 40%を中間群としたことを説明している。

恐怖条件づけには情動記憶の評価手法の側面があるため、学習記憶能力が恐怖条件づけに影響する可能性が考えられる。そこで第 4 章では実験 3 として、実験 1 と 2 で確認された恐怖条件付けの消去の個体差と学習記憶能力との関連を調べている。レジリエント群、中間群、脆弱群について自発的位置再認課題と自発的物体再認課題の成績を比較し、いずれの課題でもレジリエント群は新奇な位置または物体を既知のものと弁別できるが、中間群と脆弱群では弁別できないことを明らかにしている。従ってレジリエント群と脆弱群の結果から、恐怖条件づけの消去の個体差が学習記憶能力の影響を受ける可能性が示唆され、一方、中間群が再認課題を遂行できない結果は、消去の個体差が再認記憶能力の他に新奇環境暴露に対する反応性や不安特性などに影響を受ける可能性が考えられるとしている。実験 3 から、著者は恐怖条件づけの消去の個体差（すなわちストレスレジリエンスの個体差）は、学習記憶能力の影響を受けるが、それのみに依存するわけではないと考察している。

第 5 章で筆者は、恐怖条件づけで消去の速い、すなわちレジリエントなラットが他の行動表現型においてもレジリエントと評価される行動を示すか検討している。実験 4 では、オープンフィールドテスト、覚せい剤による条件性場所選好テスト、および強制水泳テストを行い、その結果オープンフィールドテストと強制水泳テストではレジリエント群、中間群、脆弱群に差は見られず、不安とうつに関してレジリエンスの個体差が関連しないことを示している。一方で、条件性場所選好テストにおける消去率は脆弱群よりもレジリエント群の方が高く、ストレスに対するレジリエンスと薬物依存に対するレジリエンスが関連する可能性を示している。実験 5 では、レジリエンスとうつ様行動との関連をさらに詳しく調べるために、強制水泳テストとスクロース選好テストを行っているが、レジリエント群、中間群、脆弱群で群間差は見られていない。従って実験 5 で測定されたうつ様行動は個体が持つベースレベルの行動特性を反映していると考察している。実験 6 では、若齢群（9 週齢）と成体群（24-25 週齢）を用いて、レジリエンスに影響を及ぼす要因として加齢要因を検討している。また、不安関連行動として高架式十字迷路を用い、さらに強迫性障害の行動モデルとされるビー玉覆い隠しテストを行うことによって強迫様行動とレジリエンスとの関連を検討している。その結果、若齢群と成体群どちらも恐怖条件づけで消去が見られたが、成体群で消去が見られるためにはより多くの日数が必要であることを明らかにしている。また、脆弱成体群では消去試行後もフリージング率の有意な低下が確認されず、脆弱個体では加齢によって消去能力が損なわれて回復力が低下することを示す結果を得ている。これらの結果から、加齢がレジリエンス機能に影響を及ぼす可能性を明らかにしている。一方、高架式十字迷路における不安関連行動は恐怖消去の個体差と関連が見られず、また加齢の要因も関与しないことを示している。また、ビー玉覆い隠しテストの強迫様行動では、脆弱成体群はレジリエント成体群および脆弱若齢群よりもビー玉を覆い隠した数が有意に減少しており、強迫性が低いことを示している。従って、実験 6 ではレジリエンスと強迫性の関連が成体群でのみ観察され、レジリエンスと強迫性の個体差についての関係が加齢を媒介して生じる可能性を明らかにしている。

第 6 章では総合考察を行なっている。まず、本研究から著者が明らかにしたレジリエンス行動表現型の性質が、ベースレベルの活動性や不安、うつの程度とは関係しないが、薬物依存の回復力、位置や物体に対する再認記憶機能と関連していることをまとめている。そして本研究によって、筆者はレジリエンス行動表現型に関して、学習・記憶、薬物依存、加齢と強迫性の点で新しい知見を示すことができたことを考察している。

審査の結果の要旨

（批評）

本研究はレジリエンスに関してラットを用いた恐怖条件付けの消去における個体差に着目し、レジリエント群、中間群、脆弱群に対して様々な行動実験を行うことによって、レジリエンスに関わる行動特

性を詳細に検討している。その結果、レジリエンスの行動特性について不安関連行動に関する先行研究を支持する一方で、学習・記憶、薬物依存、加齢と強迫性との関連について新規の知見を明らかにしている。本研究は、多様な行動実験によってレジリエンスの行動学的個体差について解析した数少ない研究であり、博士論文として評価できるものである。

平成 31 年 1 月 17 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（行動科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。