

氏名(本籍)	津田 夢芽子 (兵庫県)			
学位の種類	博士(神経科学)			
学位記番号	博甲第 5790 号			
学位授与年月日	平成 23 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	Effects of early life stress on the development of social behavior in mice (幼若期ストレスがマウスの社会行動の発達に及ぼす影響)			
主査	筑波大学教授	理学博士	久野 節 二	
副査	筑波大学准教授	医学博士	山本 三 幸	
副査	筑波大学准教授	博士(心理学)	山田 一 夫	
副査	麻布大学教授	博士(獣医学)	菊水 健 史	

論文の内容の要旨

(目的)

社会的不安、情緒、適応障害が深刻な社会問題となってきた。その原因の一つに、乳幼児期に受けるストレス経験があると考えられる。マウスやラットなどの実験動物を用いて、母仔分離手続きによる幼若期ストレスが成長後の行動に及ぼす影響が研究されている。しかし、その多くは非社会的場面での行動に着目したものであり、社会行動への影響に関しては、ほとんど研究がなされていない。さらに、幼若期ストレスが成長後の行動や神経内分泌機能に及ぼす影響について、性差に着目した研究は少ない。本研究では、雌雄のマウスを用いて、(1) 母仔分離が成長後の社会・非社会行動に及ぼす影響、(2) 母仔分離の社会行動への影響に関する性差、そして (3) 母仔分離による行動変容に関与する遺伝及び環境要因や神経内分泌学的基盤を明らかにする。

(対象と方法)

正常マウス及びエストロゲン受容体 β 欠損マウスを、生後1日目から14日目まで毎日暗期に3時間、母と仔を分離した(MS)群とその統制群に分けて解析した。解析する行動として雌マウスの養育行動(仔との接触時間)、非社会的行動(オープンフィールドテスト [OFT]・明暗箱往来テスト)、同性他個体に対する社会行動(社会的探索行動テスト [SIT])、雄マウスの攻撃行動と性行動について観察し、分析した。また、脳に与える母仔分離の器質的及び機能的な影響については、アンドロゲン受容体、オキシトシン、バソプレシン及び初期発現タンパク質(Δ FosB)の発現の変化を免疫組織化学的に解析した。

(結果)

仔の体重はMS群と統制群の間で差がないことから、MSが仔の身体発育に影響しないことが判った。OFTとSITの結果から、MSによる雌マウスの非社会的場面及び社会的場面の両方で不安レベルの亢進が示唆されたが、雄マウスへの効果は明瞭ではなかった。養育行動はMSにより変化することが示されたが、この変化が性特異的社会行動の変容に関わるのかについて、新たな実験群として里仔群を追加しSITを行った

結果、雌マウスでのみ MS による行動変化が起ること、及び里仔群で MS の効果の軽減が認められた。同性・異性マウスに対する社会的探索行動の比較、社会的選好性についての短期的及び長期的測定、ホームケージ場面での同居雌間の接触時間の測定の各実験から、MS 雌マウスは社会的探索行動が少なく社会的不安行動が多いこと、特に雄マウスに対してこの傾向が強いことが判った。この MS の影響の背景にある神経基盤を調べるために雌雄の刺激マウス提示後の Δ FosB 発現を解析した結果、MS により雌刺激マウス提示では扁桃体内側核で、雄刺激マウス提示では室傍核と扁桃体中心核において Δ FosB 発現細胞数が増加することが判った。雄マウスの社会行動について MS の影響を調べた実験では、成体期では影響は認められないが、青年期では攻撃行動の著しい減少が野生型及びエストロゲン受容体 β 欠損マウスの両方で観察された。また、思春期開始前と開始後の MS 群では、統制群に比べ血中テストステロン濃度低下、攻撃行動関連脳部位でのアンドロゲン受容体陽性細胞数の減少、室傍核でのパソプレッシン細胞数の減少とオキシトシン細胞数の増加が認められた。

(考察)

雌マウスの非社会的場面及び社会的場面の両方で MS による不安レベルの亢進が示唆されたが、雄マウスへの MS の効果は顕著ではなかったことから、成体期の非社会的・社会的行動に対する MS の効果は性特異的であると考えられる。里仔実験で MS 効果の軽減が認められたことは、MS により養育行動に生じた何らかの質的变化が、社会行動に性特異的な影響を与えていると判断できる。社会的探索行動及び社会的選好性の行動実験の結果と Δ FosB 発現解析の結果は、MS 雌マウスが雄マウスに高いストレス反応を現すことを示唆している。また、雄マウスの攻撃行動に関する解析結果は、MS が攻撃行動の制御に与る神経内分泌系の思春期発達に変化をもたらした結果、思春期での攻撃行動が抑制されたと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、成人期のヒトで発症する精神疾患と乳幼児期のストレス経験との因果関係を解明するために MS パラダイムを用いて行った実験的動物モデル研究である。行動解析を主な研究手法に、綿密に計画立案され相互に理論的関連性をもった多彩な実験が実施されている。信頼性の高い多数の新事実を発見しており、精神疾患発症の背景に関する新たな行動神経内分泌学的知見を提供した研究として、学術的に極めて高く評価できる。

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