審査様式２－１

氏名（本籍）	領家 梨恵（徳島県）
学位の種類	博士（行動科学）
学位記番号	博甲第 7088 号
学位授与年月	平成２６年　５月３１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	ラットにおける条件性恐怖反応のストレス誘発性増強：PTSD 動物モデルとして

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（医学）	宇野　彰
副　査	筑波大学准教授	医学博士、薬学博士	野上晴雄
副　査	筑波大学教授	博士（心理学）	綾部早穂

論文の内容の要旨

（目的）

本研究の目的は，心的外傷後ストレス障害（PTSD）のモデル動物実験系を確立すること、およびこの実験系を用い、視床下部－下垂体－副腎皮質（HPA）系および交感神経系に注目して、トラウマストレスによる恐怖反応の増強効果形成の要因を明らかにすることである。

（対象と方法）

（１）　PTSD のモデル動物実験系の確立

Wistar-Imamichi 系雄ラット(8 週齢)を用い、ストレスとして 4 回の電撃（1.0 mA, 1 sec）または 20 分間の強制水泳、あるいは電撃と強制水泳を組み合わせた複合ストレス（MS）を負荷した。ストレス負荷 2 週間後に文脈恐怖条件づけを行い、その翌日、1 週間後および 2 週間後の計 3 回保持テストを行い、長期間におよぶ恐怖反応増強を検討した。さらに、ストレス負荷の 1 週間後に、ストレスを負荷する際の実験室間の移動に用いた黒ケージに 3 分間暴露するリマインダー処置を行い、恐怖反応増強に対する影響を検討した。

（２）トラウマストレスによる恐怖反応増強効果形成の要因

MS 負荷後にリマインダー処置を行う実験パラダイムを用い、①副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイド、②交感神経系の神経伝達物質であるエピネフリン・ノルエピネフリン、③副腎、④視床下部－下垂体－副腎皮質（HPA）系、⑤グルココルチコイドとエピネフリン・ノルエピネフリン

の両方が､MS によって誘発される条件性恐怖反応の増強効果に及ぼす影響を検討した｡そのために、それぞれ、①グルココルチコイド合成阻害薬である metyrapone の MS 前の腹腔内投与、②βアドレナリン受容体遮断薬である propranolol の MS 前の腹腔内投与、③MS 前の副腎摘除、④コルチコトロピン放出因子（CRF）の受容体の非選択的遮断薬 alpha/helical CRF、またはグルココルチコイド受容体遮断薬 RU38486 の MS 前の脳室内投与、⑤RU38486 および propranolol の両者の MS 前の腹腔内投与の処置を行った。

（結果）

（１）　PTSD のモデル動物実験系の確立

電撃と強制水泳を組み合わせた MS によって、文脈恐怖条件づけの 2 週間後に行った保持テストにおいても恐怖反応の増強が見られた。また、MS は MS 負荷翌日に行われたオープンフィールドテストの結果に影響を及ぼさなかったにもかかわらず、約 3 週間後のオープンフィールドテストでは移動活動量を低下させた。さらに、MS を想起させるようなリマインダー提示は、MS の恐怖反応増強効果を強めた。

（２）トラウマストレスによる恐怖反応増強効果形成の要因

MS による条件性恐怖反応の増強効果形成への HPA 系と交感神経系の関与を明らかにするために MS 前に行った metyrapone または propranolol の腹腔内投与、副腎摘除、alpha/helical CRF または RU38486 の脳室内投与はいずれも MS によって誘発される条件性恐怖反応の増強効果形成に影響を及ぼさなかった。しかし、RU38486 と propranolol を組み合わせた末梢投与によって恐怖反応増強が抑制される傾向が見られ、さらに恐怖反応の維持を消失させた。

（考察）

本研究では、電撃と強制水泳を組み合わせた MS によって条件性恐怖反応の増強効果が少なくとも２週間維持され、さらにリマインダー提示によって恐怖反応増強効果がさらに強められることを明らかにした。ヒトでの PTSD 患者の反応の類似性から、この系は PTSD を解析するために有効な新たなモデル動物実験系であると考えられる。さらに薬理実験から、ストレスによる恐怖増強効果形成には、HPA 系または交感神経系単独ではなく、その組み合わせが重要であることが示された。

審査の結果の要旨

（批評）

本研究ではヒトの PTSD 解析のための新たなモデル動物実験系を確立し、それを用いてグルココルチコイドとエピネフリン・ノルエピネフリンの組み合わせが恐怖反応増強に重要な役割を果たすことを明らかにした点で多いに評価できる。

平成２６年４月１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。