

博士学位論文

セルフケア行動の神経行動学的・神経化学的研究

塩田 昇

目次

第1章 序論	5
1.1 はじめに	5
1.2 ヒトのセルフケア行動	6
1.3 哺乳類のセルフケア行動：セルフグルーミング	7
1.4 ストレス性グルーミングと非ストレス性グルーミング	8
1.5 グルーミングの情動的意義	9
1.6 グルーミングの発現機構	12
1.7 本研究の目的	14
第2章 神経行動学的・神経科学的方法論	15
2.1 神経行動学的方法	15
2.1.1 動物	15
2.1.1 霧吹き試験	15
2.1.2 オープンフィールド試験	17
2.1.3 高架十字迷路試験	18
2.1.4 強制水泳試験	19
2.1.5 尾部懸垂試験	20

2.2 神経化学的方法	21
2.2.1 マイクロダイアリシス法	21
2.2.2 手術	22
2.2.3 モノアミン測定	23
2.2.4 ドーパミンおよびセロトニンの分析	24
2.3 統計解析	26
第3章 非ストレス性グルーミングの行動特性.....	27
3.1 はじめに	27
3.2 方法	28
3.3 結果	29
3.3.1 霧吹き誘発グルーミングと自発グルーミングの比較	29
3.3.2 霧吹き誘発グルーミング, オープンフィールド誘発グルーミング, 高架十字迷路誘発グルーミングの比較.....	31
3.4 考察.....	36
第4章 非ストレス性グルーミングの情動特性.....	39
4.1 はじめに	39
4.2 方法	39

4.3 結果	42
4.3.1 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験の行動指標結果	42
4.3.2 霧吹きグルーミングと探索行動・活動性	43
4.3.3 オープンフィールド誘発グルーミングと探索行動・活動性...	48
4.3.4 高架十字迷路誘発グルーミングと探索行動・活動性	53
4.3.5 霧吹き誘発グルーミングと不安行動	58
4.3.6 オープンフィールド誘発グルーミングと不安行動	62
4.3.7 高架十字迷路誘発グルーミングと不安行動	66
4.3.8 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹 き誘発グルーミングとうつ行動.....	70
4.3.9 オープンフィールド誘発グルーミングとうつ行動	72
4.3.10 高架十字迷路誘発グルーミングとうつ行動	74
4.3.11 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧 吹きグルーミングと対処行動.....	76
4.3.12 オープンフィールド誘発グルーミングと対処行動	78
4.3.13 高架十字迷路誘発グルーミングと対処行動	80
4.3.14 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットのう つ行動および対処行動.....	82
4.3.15 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧	

吹き誘発グルーミングと尾部懸垂試験での対処行動	86
4.4 考察	89
第5章 グルーミングの神経化学的研究：前頭前野モノアミン動態	92
5.1 はじめに	92
5.2 方法	93
5.3 結果	93
5.3.1 前頭前野ドーパミン動態	93
5.3.2 前頭前野セロトニン動態	95
5.4 考察	98
第6章 総括	101
6.1 まとめ	101
6.2 セルフケア行動と看護理論	102
6.3 展望	103
文献	104
謝辞	118

第1章 序論

1.1 はじめに

セルフケア行動は自分自身を世話する行為であり、健康を維持し、あるいは改善させるための基本的かつ必須の行動である (Bolls 1960; Spruijt et al. 1992). 気分を改善し、周囲の人間との調和をはかる上でもセルフケア行動は重要な役割を果たしている (Franek 2013; Ory et al. 2014). 現代社会で大きな問題となっているうつはセルフケア行動を低下させ、逆にセルフケア行動がうつ症状を改善することも明らかになっている (Kessler et al. 2003). うつに限らず、多くの疾病や傷害で、セルフケアが障害されると衛生状態が悪化し、ストレスの影響も増大する。その結果、種々の精神・身体疾患の病態が悪化し、治療効果にも悪影響を与え、悪循環を形成する。一方、セルフケアが適切に行われた場合は、精神・身体状態が良好となり、健康の維持や疾病からの回復を促進する (Albert et al. 2007; Burnette et al. 2004; Helgeson et al. 2007; Scollan-Kollopoulos et al. 2007; Storni 2013).

セルフケア行動は哺乳類をはじめ、鳥類、爬虫類、さらには昆虫や節足類でも観察されており、個体や種の存続に重要な役割を果たしている (Spruijt et al. 1992). 動物の代表的なセルフケア行動として、哺乳類ではgrooming (グルーミング, 毛づくろい), 鳥類ではpreening (羽づくろい) が知られている。グルーミングは、皮膚を清潔に維持する衛生機能のほか、体温調節, ストレス緩和, 社会的なコミュニケーションや生命維持機能を保つ上で重要な役割を果たしている (Bolls 1960; Spruijt et al. 1992).

グルーミングの神経機構については古くから研究が進められており、ストレス応答の指標として使われている (Homberg et al. 2002; Kalueff et al. 2004a, 2005, 2007). 最近では、強迫行動の病態モデルとしてもよく利用されている (Berridge et al. 2005; McDougle et al. 1999; Taylor et al. 2010). グルーミングの病態生理学的側面からの検討が進展している一方、生理的な環境におけるグルーミングの行動学的・生理学的意義やその調節機構についてはまだ不明の点が多い (Mul et al. 2013; Spruijt et al. 1992). 自然な状態で発生する自発グルーミングや非ストレス下で誘発されるグルーミングの神経機構はまだ十分に解明されていない。その理

由として、有用な動物モデルがまだ確立しておらず、自発グルーミングはその発生が予測しにくく、また持続時間も短いため、方法論的に多くの問題があるためと思われる。

本研究では、これらの問題点を解決するため、霧吹きを用いて体毛を濡らすことにより任意に誘発させたグルーミングを解析し、自発グルーミングや他のストレス誘発性グルーミングと比較し、セルフケア行動の動物モデルとしての行動特性や情動特性を評価し、その神経機構の一端を解明した。

1.2 ヒトのセルフケア行動

ヒトのセルフケア行動は自分自身のために各個人が毎日意図的に行うすべての活動がこの範疇に入り、その総体をセルフケア行動としている(Orem & Vardiman 1995)。セルフケア行動にはさまざまな様式および機能があり、入浴・洗面・歯磨き・清拭・整髪は衛生・清潔行動としてのセルフケア行動であり、着替え・衣替えなどは体温調節機能としてのセルフケア行動である(表 1-1)。化粧やファッションなどは社会的機能の側面を持つセルフケア行動とみなされている(Etcoff et al. 2011; Richards 1996)。入浴・湯治・傷の手当てなどはストレス対処や疾病対策としてのセルフケア行動である。病気や傷害、あるいは気候の変化がある場合には、日常規則的に行うセルフケアに加えて、状況に応じたセルフケアの必要性が発生する。清潔行動としてのセルフケアである入浴や洗面などは1日怠ったとしても深刻な影響を招くことはないが、体温調節や排泄後の管理などのセルフケアを無視すれば深刻な健康障害を招く。したがって、セルフケアの必要性は絶えず変化し、その状況に応じた適切な対処を必要としていることになる。

セルフケアを障害する因子としては、動機づけの減退または不足、疲労・衰弱、重度の不安、知覚機能または認知機能の障害、神経筋障害、環境による障壁などがあげられている(Steffens et al. 1999; Chang et al. 1998; Yee et al. 2015)。病人や乳幼児、高齢者あるいは知的障害者に対しては、これらセルフケア障害因子を最小限に抑えることが求められており、インターネット等を用いたスマートシステムを利用した安心安全な高齢化社会やバリアフリー社会を構築する上でもセルフケアは重要な課題である(Holden et al. 2015; Mallow et al. 2015)。

ヒトのセルフケア行動の特性やその役割は心理学的には一般に理解されているが(Taylor et al. 2000; Denyes et al. 2001), セルフケア行動がどのようなメカニズムで発現しているのかほとんどわかっていない. またセルフケア行動に影響を与えることが示唆されている関連諸因子がセルフケア行動に実際にどのような影響を及ぼしているかその詳細も不明であり, またその作用機序も明らかになっていない. セルフケア行動の役割とそのメカニズムを解明するには動物実験による脳科学的なアプローチが必要不可欠である.

1.3 哺乳類のセルフケア行動：セルフグルーミング

哺乳類の代表的セルフケア行動であるセルフグルーミングは殆どすべての哺乳類に共通してみられ, げっ歯類では覚醒時間の 30~50%がグルーミングに費やされている(Bolles 1960; Spruijt et al. 1992). グルーミングは体毛を整え, 塵・埃, 寄生虫, 皮脂, その他の外来付着物を取り除くことで外皮を衛生的かつ清潔に維持することが主な機能である(Mason et al. 1985) (表 1-1). また, 寒冷時には眼窩部にあるハーダー腺から分泌される脂質を体毛に塗布して熱絶縁性を高めて保温し(Thiessen 1988), 暑熱時には唾液を塗布して気化熱を利用することで体温上昇を抑えるという体温調節機能も有している(Grant & Thiessen 1989). さらに, 外皮の損傷時には, なめることにより局部を洗浄殺菌消毒し, 治癒過程を促進する(Borchelt et al. 1980). また皮脂腺から分泌されるフェロモンを体毛につけ, 発散させることで社会的・生殖的信号を発信する役割も担っている(Ferkin 2006) (表 1-1).

ラットでは, 摂食行動(Mul et al. 2013), 社会的接触(Meyerson et al. 1981), 性行動(Meyerson et al. 1988), 探索行動(Hoglund et al. 1982), 付随してグルーミングが発現し, 睡眠に先行してセルフグルーミングが発現することが知られており(Jolles et al. 1979), 本能行動やホメオスタシス機能とも密接な関係があると考えられる (表 1-1).

表 1-1 セルフケア行動の生理的意義

清潔行動：寄生虫，皮脂，埃，その他の外来物質などの除去 (ヒト：シャワー・洗面・歯磨き・清拭・整髪)
体温調節：低温環境で脂質，高温環境で唾液の体毛塗布 (ヒト：着衣・衣替え)
社会的機能：社会的接触時にフェロモン信号散布 (ヒト：化粧・ファッション)
ストレス対処・疾病対策：緊張緩和，ストレス緩和，創傷治癒 (ヒト：入浴・身づくろい・湯治)
ホメオスタシス・本能：摂食行動・性行動の後，睡眠の前に発現 (ヒト：入浴・洗面・歯磨き)

1.4 ストレス性グルーミングと非ストレス性グルーミング

ホームケージにおける自発グルーミングとオープンフィールド試験や高架十字迷路試験などの新奇環境ストレスで誘発されるグルーミングはその行動特性が異なっていることが知られている (Bolles 1960; Spruijt et al. 1992; Kalueff & Tuohimaa 2004; Kalueff et al. 2007). ホームケージにおけるグルーミングが鼻先から始まり，顔，首，体部に至る頭尾軸の一連のステレオタイプな行動を示し，結果として最も面積の多い体部のグルーミングが多いのに対し，ストレス下で誘発されるグルーミングは順番通りに進まず，途中で中断されることが多く，その結果，顔部のグルーミングが多くなる (図 1-1).

ストレス時に下垂体から分泌される ACTH と α MSH にはグルーミング誘発作用があり (Aloyo et al. 1983; Spruijt et al. 1985)，視床下部-下垂体-副腎皮質軸がグルーミングの調節に強く関与していることが知られている. ストレス時のグルーミングには緊張緩和作用があり，セルフグルーミング中に帯状回皮質の脳波が徐波化し，覚醒レベルが低下することが明らかになっている (Leung & Borst 1987). 新奇ストレスを含む様々なストレスがラットのグルーミングを誘発するが，すくみ行動や排便，排尿などの不安関連行動とグルーミングに相関はみられない (Spruijt

et al. 1992). また、グルーミングはストレス増強時に強く表れるのではなく、ストレス状態を軽減するときに発現する(Spruijt et al. 1992). これらの事実は、ストレスに対する対処行動としてグルーミングが発現していることを示唆する。

一方、非ストレス性のグルーミングは、ラットでも、ヒトと同じように慣れ親しんだリラックスできる環境のほうが、自分の体のケアをしやすく、実際、ホームケージでは覚醒時の 30~50%を自発グルーミングが占めている(Bolles 1960; Spruijt et al. 1992).

これまでのラットのセルフグルーミングの解析は、ビデオ撮影や観察のため、非活動期である昼間(明期)の実験室内で実施され、オープンフィールドや高架十字迷路などの新奇環境で誘発されるグルーミングや薬物で誘発されるグルーミングを対象とすることが多かった(Aloyo et al. 1983; Spruijt et al. 1985). 非ストレス時のセルフグルーミングを解析するためには、ホームケージと類似した十分に馴化した環境で、活動期である暗期に実施することが望ましく、また実験者がその発現を容易にコントロールできることが重要となる。霧吹き誘発グルーミングは、霧吹きで外皮を湿潤することで、グルーミングを誘発させる非侵襲的な方法である(Hartley & Montgomery 2008; Kalueff et al. 2007). 非ストレス性グルーミングのモデルとして霧吹きグルーミングが有用だと思われるが、その特性は十分に調べられておらず、同一個体で霧吹きグルーミング、オープンフィールド誘発グルーミング、高架十字迷路誘発グルーミングを比較した研究もないため、霧吹きグルーミングの非ストレス性グルーミングとしての特性はまだ十分に明らかにされているとは言い難いのが現状である。

1.5 グルーミングの情動的意義

ストレス誘発グルーミングは不安な状況で発現しやすく、不安レベルが高い個体はストレス誘発グルーミングをよく発現する(Homberg et al. 2002; Homberg et al. 2004; Homberg et al. 2003; Estanislau et al. 2011). ストレス誘発性グルーミングはうつ病とも関連していることが明らかになっている(Gao et al. 2009; Hu et al. 2010; Kompagne et al. 2008; Liang et al. 2008; Qi et al. 2006). 慢性ストレスまたは強制水泳後でのうつ状態のラットは、高架十字迷路試験とオープンフ

ィールド誘発グルーミングが増加する (Gao et al. 2009; Hu et al. 2010; Kompagne et al. 2008; Liang et al. 2008; Qi et al. 2006). 興味深いことに, 慢性ストレスを負荷してうつ状態にしたラットは霧吹き誘発グルーミングが減少する (Ducottet & Belzung 2004, 2005). このことは霧吹きグルーミングがオープンフィールド誘発グルーミングや高架十字迷路誘発グルーミングと異なる情動特性を持っていることを示唆する.

一方, 非ストレス環境下のグルーミングの衛生的意義や社会機能は知られているが, その情動的意義はよくわかっていない. ドーパミン系が関与していることから報酬系としての意義が考えられるが詳細は明らかでない. ヒトのセルフケア行動がうつ情動と関係が深いことが知られているが, 動物実験ではうつ状態でグルーミングが増加する場合と減少する場合があり, その関係はまだよくわかっていない. 本研究では, 非ストレス性グルーミングのモデルとして霧吹きグルーミングを用い, 強制水泳試験, 尾部懸垂試験でのうつ指標との関連を調べ, オープンフィールド試験と高架十字迷路試験で誘発したグルーミングと比較した.

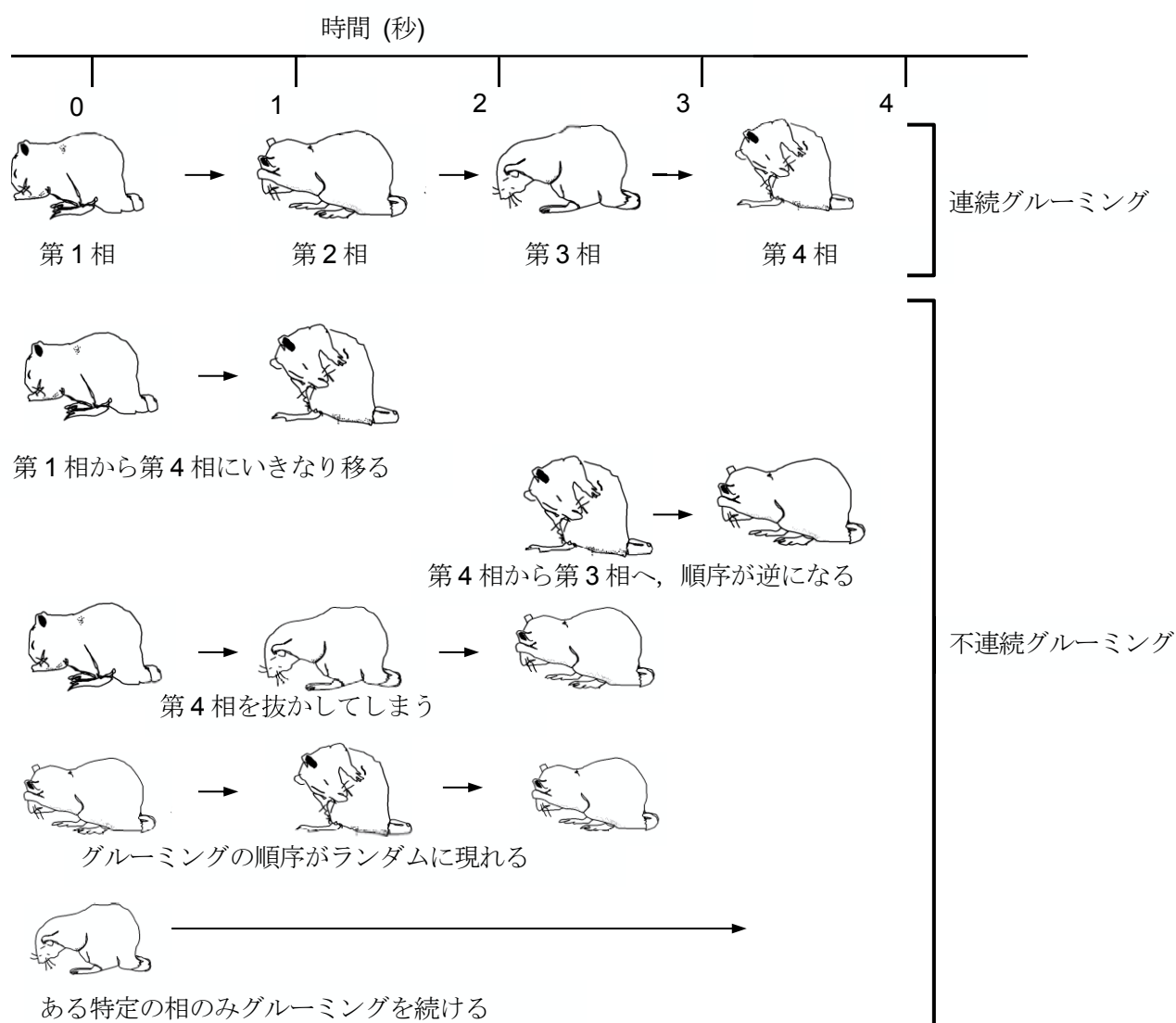


図 1-1 げっ歯類の非ストレス時にみられる定型的連続グルーミングおよびストレス時にとくに発現する不連続グルーミング

第1相：鼻の周囲を両側前肢により楕円形軌道で連続的に毛づくろいする。

第2相：眼瞼後部からひげにかけて片側前肢で左右交互に毛づくろいする。

第3相：耳介後部を下方から頭部にかけて両側前肢で毛づくろいする。

第4相：体部から尾部にかけて片側前肢で毛づくろいしたり、なめたりする。

(Kalueff et al. 2007 から改変)

1.6 グルーミングの発現機構

グルーミングの発現機構として、第1の経路として、視床下部-中脳中心灰白質経路が知られている(Mul et al. 2013) (表 1-2). 視床下部室傍核で産生されるコルチコトロピン放出ホルモン, バソプレッシン, オキシトシンを視床下部や中脳中心灰白質に投与するとグルーミングが誘発される(van Erp 1993a, b). コルチコトロピン, メラノトロピン, コレシストキニンもこの経路に作用し, グルーミングを誘発する(Mul et al. 2013). これらの物質はストレス時にも作動してこの経路は主としてストレス環境で誘発されるグルーミングのときに作動していると考えられている.

第2の経路として, 黒質-線条体経路があげられる(Spruijt et al. 1986; Homberg et al. 2002; Koya et al. 2005) (表 1-2). 黒質緻密部はドーパミン神経の起始部の1つであり, 主として線条体にドーパミン線維を投射している. 線条体は情動とくに快情動の発現に重要な役割をはたし, 感覚-運動連関, 運動出力の調整を行い, 習慣的行動の制御, 順序に従った運動の進行と終了を司っている(Cromwell 2010). ドーパミンはグルーミングの制御を担う重要な神経伝達物質である. また, β エンドルフィン, ダイノルフィンがドーパミンニューロンを抑制している GABA 神経を抑制しドーパミン放出を促進させ, グルーミングを促進する. これら黒質-線条体経路およびドーパミン, オピオイドペプチド作動系は主として非ストレス下のグルーミングの発現とその制御を担っている.

最近, 第3の調節系として注目されるのは前頭前野におけるドーパミン-セロトニン共調節系である(表 1-2). 縫線核セロトニン線維は黒質緻密部へ投射して, グルーミングに直接的な影響を与えている(Di Giovanni et al. 2008). また前頭前野にも広範に投射しており, 前頭前野セロトニン 1B 受容体アゴニスト注入でグルーミングが増加する(Centenaro et al. 2008). さらに前頭前野のセロトニンが前頭前野のドーパミン機能を促進することによりグルーミングを促進していることも示唆されている(Puglisi-Allegra & Anodolina 2015).

実際, 前頭前野に 6-hydroxydopamine を注入してドーパミン終末を破壊するとグルーミングが減少する(Li et al. 2010). 腹側被蓋野にオレキシンを投与すると, 前頭前野ドーパミン放出とグルーミングが増加し, 両者に正の相関があることが明

らかになっている (Vittoz et al. 2006). これらの知見は, 前頭前野のドーパミンやセロトニンがグルーミングの発現に重要な役割を果たしていることを示唆しているが, 実際のグルーミング中の動態は明らかになっていない.

表 1-2 セルフグルーミングの発生機序

1. 視床下部—中脳中心灰白質経路⇒ストレス性グルーミング

コルチコトロピン放出ホルモン, コルチコトロピン, メラノコルチン,
バゾプレシン, オキシトシン, コレシストキニン, ボンベシン

2. 黒質ドーパミン系—線条体経路⇒非ストレス性グルーミング

ドーパミン(DA), β エンドルフィン, ダイノルフィン

3. 縫線核セロトニン—黒質緻密部直接経路／前頭前野間接経路

1.7 目的

非ストレス時のセルフケア行動の生理学的意義とその調節機序を解明するため、ラットを実験動物として用いて以下の実験を行った。

1) 非ストレス性セルフケア行動の有力な動物モデルの候補である霧吹き誘発グルーミングの特性を明らかにするため、自発グルーミングおよび新奇ストレス誘発性グルーミングと比較検討した (第3章)。

2) 非ストレス性グルーミングの情動特性を明らかにするため、オープンフィールド試験 (open-field test, OFT: 活動性・探索行動), 高架十字迷路試験 (elevated plus maze test, EPM: 不安行動), 強制水泳試験 (forced swim test, FST: うつ反応, ストレス対処(回避)行動), 尾部懸垂試験 (tail suspension test, TST: うつ反応, ストレス対処(回避)行動) の各行動指標と霧吹き誘発グルーミング, オープンフィールド誘発グルーミング, 高架十字迷路誘発グルーミングとの相関を解析し、非ストレス性グルーミングとストレス性グルーミングの情動特性を比較検討した (第4章) 。

3) 非ストレス性グルーミングの調節機序, とくに高次脳による調節機序を明らかにするため, 霧吹き誘発グルーミングおよび自発グルーミング遂行時の内側前頭前野のドーパミンおよびセロトニン動態を, 脳内マイクロダイアリシス法を用いて比較検討した (第5章) 。

第 2 章 神経行動学的・神経化学的方法論

2.1 神経行動学的方法論

2.1.1 動物

実験動物には雄性 7 週齢の Wister ラット（九動株式会社）（体重 260 g - 280 g）を購入して用いた。神経行動学的方法(1)では(n=22)，神経行動学的方法(2)では(n=40)，神経化学的方法では(n=7)を使用した。ラットは購入後，九州工業大学の動物飼育室において，飼育用ケージで 2 匹ずつ飼育された。明暗周期（明期 8 時から 20 時まで，暗期 20 時～翌朝 8 時），温度 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 湿度 $50 \pm 5\%$ ，水道水とラット用固形資料(CE-2, CLEA Japan, Inc., Tokyo, Japan; 粗脂肪 4.8%, 粗蛋白質 25.1%, 可溶性無窒素物 50.0%; 3.4kcal/g)を自由に与え飼育した。本研究における実験は，九州工業大学動物実験生命倫理規定に従い，九州工業大学動物実験指針を遵守して実施した。

2.1.2 霧吹き試験

霧吹き試験は暗期条件で実施した(図 2-1)。ラットはプラスチック製の箱に入れられ，2 時間馴化された。ラットは 23 時～24 時の間で，霧吹きを使い 20～30cm 離れた所から霧吹きで背中の中毛を目がけて 8 回噴霧された。グルーミング時間とグルーミング発生回数を記録し，グルーミング部位を顔，身体に分けて記録した。ラットの行動はビデオカメラ（Sony Digital Handycam, XR550V, 夜間撮影可能な，nightshot モード）を使用し記録した。記録後，目視でグルーミング発生回数とグルーミング時間を測定し，霧吹き噴霧後の 20 分間のデータを記録した。

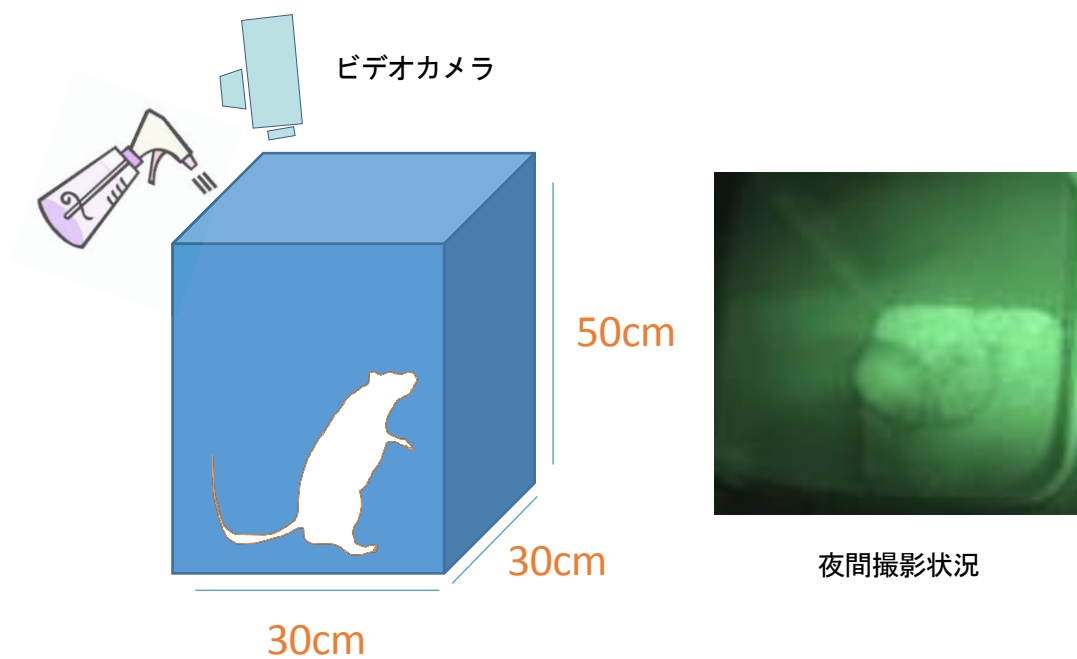


図 2-1 霧吹き試験

ラットをプラスチックボックスに入れ、2 時間後に霧吹きで軽く噴霧して毛の表面を湿潤させた。その後、20 分間ビデオナイトショットモードで録画した。

2.1.2 オープンフィールド試験 (OFT)

オープンフィールド装置は、縦 80 cm×横 56 cm高さ 40 cmで外側面は半透明の焦げ茶色のプラスチック製の素材で構成されている (図 2-2). アリーナの中央部に縦 12 cm×横 9 cm×高さ 7 cmのオブジェクトを置いた(Kubo et al. 2003; Fujimoto et al. 2006). 各々のラットはアリーナ内に置かれた後, 10 分間自由行動下で観察された. オープンフィールドでは, グルーミング, 総移動距離, 立ち上がり行動の頻度と時間 (後ろ足での立ち上がり行動), 中心エリア滞在時間, グルーミングは頭部と身体に分けて観察された. 総移動距離は自発運動の指標として評価される. 立ち上がり行動と中心エリア滞在時間は探索行動の指標として評価される.

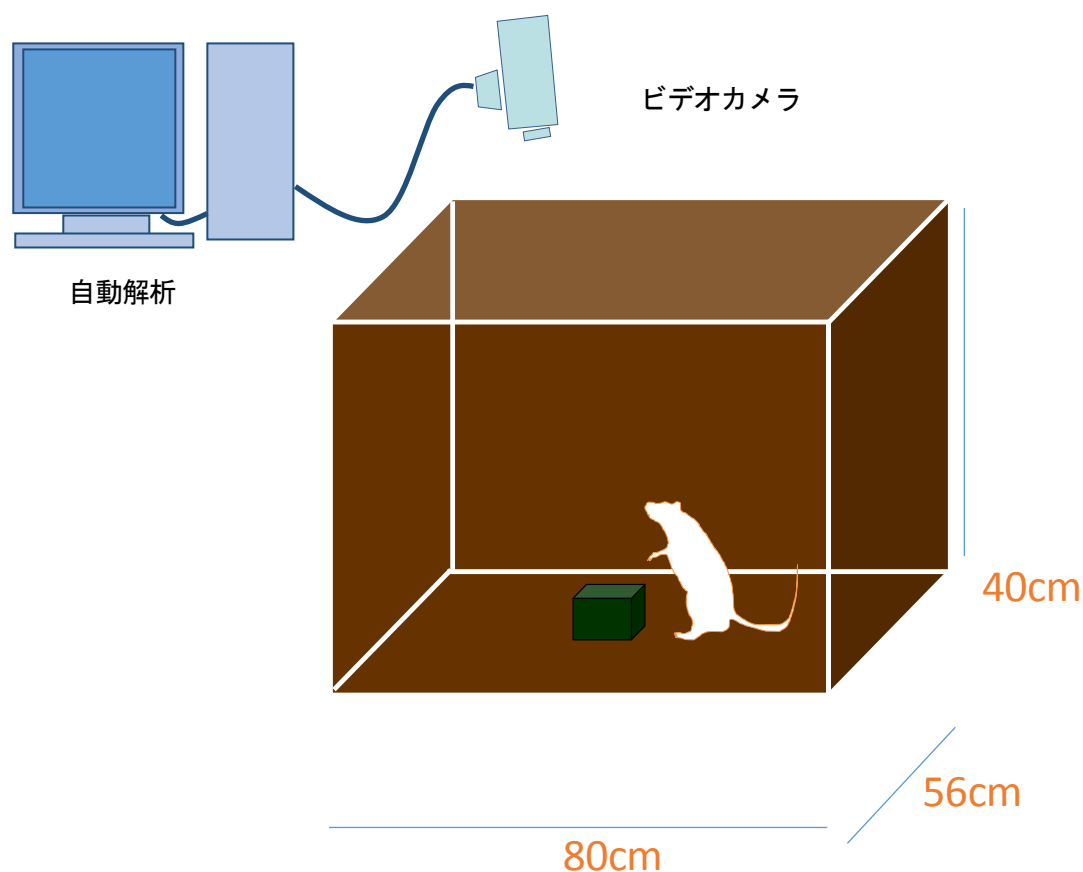


図 2-2 オープンフィールド試験

2.1.3 高架十字迷路試験 (EPM)

高架十字迷路は、床面より高さ 50 cm に設置し、2 つの壁のない走路、オープンアーム (50 cm × 10 cm) と 2 つの壁に囲まれている走路、クローズドアームが十字に交叉している (図 2-3)。素材は焦げ茶色の半透明の亚克力製で、十字迷路と中心エリアの床面は黒いプラスチック製である。クローズドアームは高さ 39 cm の壁で三方を覆われている (Kubo et al. 2003; Fujimoto et al. 2006; Pellow et al. 1985; Someya et al. 2011)。オープンアームとクローズドアームの交叉部分は中心エリア (10 cm × 10 cm) である。ラットは中心エリアの中央部に置かれ、自由行動下で 5 分観察される。

高架十字迷路試験では、グルーミングとオープンアーム侵入頻度と滞在時間、クローズドアーム侵入頻度と滞在時間、立ち上がり行動頻度と時間、総侵入時間 (オープンアームとクローズドアームの侵入回数) を測定した。オープンアーム滞在時間と割合は不安の指標として評価される。

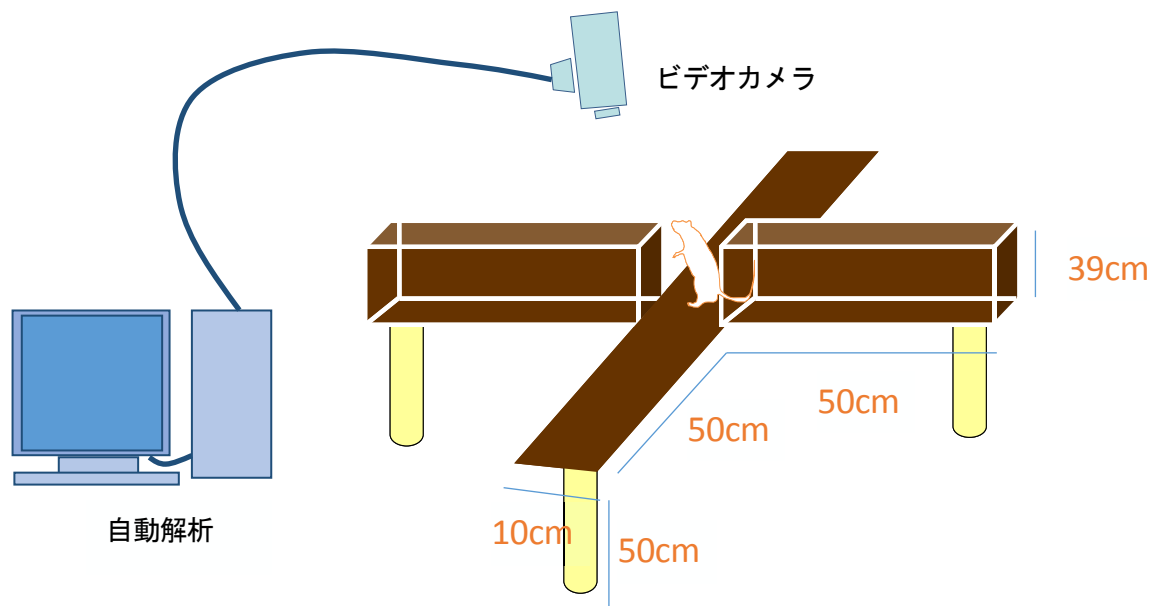


図 2-3 高架十字迷路試験

2.1.4 強制水泳試験 (FST)

強制水泳試験はラットのうつ指標の評価に用いられる (Aou et al. 1993; Porsolt et al. 1977, 1978; Fijimoto et al. 2006). 円筒形アクリル製の容器 (高さ 50 cm × 直径 30 cm) に水道水 (24±1°C) を深さ 35 cm に貯留し, ラットを 1 日目 15 分間, 容器の中に入れ, 強制的に泳がせた (図 2-4). 2 日目に同様の強制水泳を 5 分間施行し, データに用いた. 水泳後はラット体表の水をよく拭き取り, ホームケージに戻した. 行動指標として, 前脚で水槽の壁をよじ登ろうとしたり, 前足と前脚と頭部で水面を激しく叩くもがき行動を示す時間 (図 2-4-1), ならびに動きが止まり, 水面で浮かぶ不動時間を測定した (図 2-4-2).

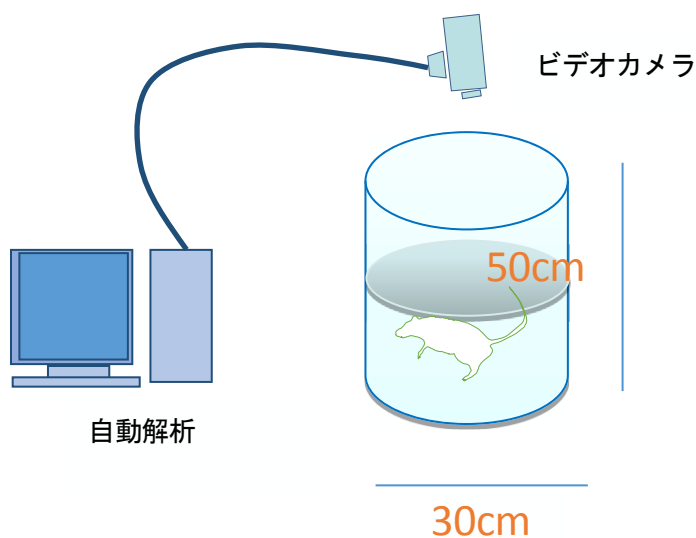


図 2-4 強制水泳試験



図 2-4-2 不動姿



図 2-4-1 もがき行動

2.1.5 尾部懸垂試験 (TST)

ラットの尻尾の先端より 2 cm から粘着テープで鉤状の部品を取り付けた (図 2-5). 床面と平行に設置した棒に鎖を垂直に垂らし, 鉤状の部品を鎖に結びつけた. 測定時はラットを逆さづりの状態にし, 床面はラットの前脚が届かない状態にした. 6 分間ビデオにて撮影し, 不動時間とよじり時間, ゆらし時間を測定した (図 2-5-1, 2, 3) (Steru et al. 1985).

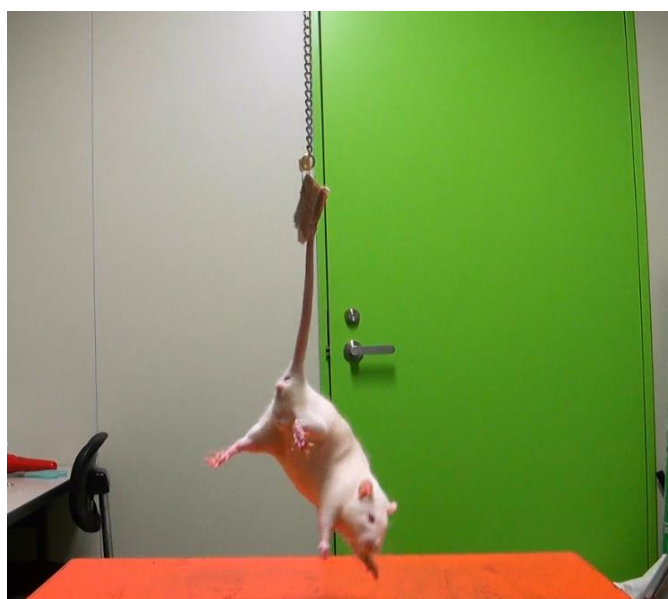


図 2-5 尾部懸垂試験

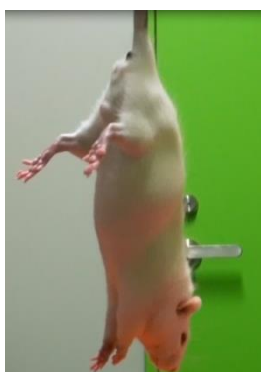


図 2-5-1 不動姿勢

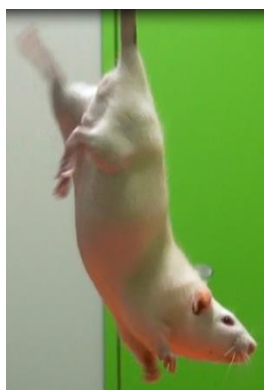


図 2-5-2 ゆらし行動



図 2-5-3 よじり行動

2.2 神経化学的方法論

2.2.1 マイクロダイアリシス法による測定

マイクロダイアリシス法は脳の様々な部位の神経伝達物質を自由行動下で測定することができる。そのため、特定の行動と関連した神経伝達物質の変化を測定することができる方法である。特定の脳部位に埋め込んだプローブの先端には透析膜がついており、透析膜にリンゲル液を灌流させることで、透析膜を通過してプローブ内に流入してくる物質を回収する(図 2-6)。この液を一定時間ごとに集めた後、回収液に含まれる神経伝達物質の量を解析する。

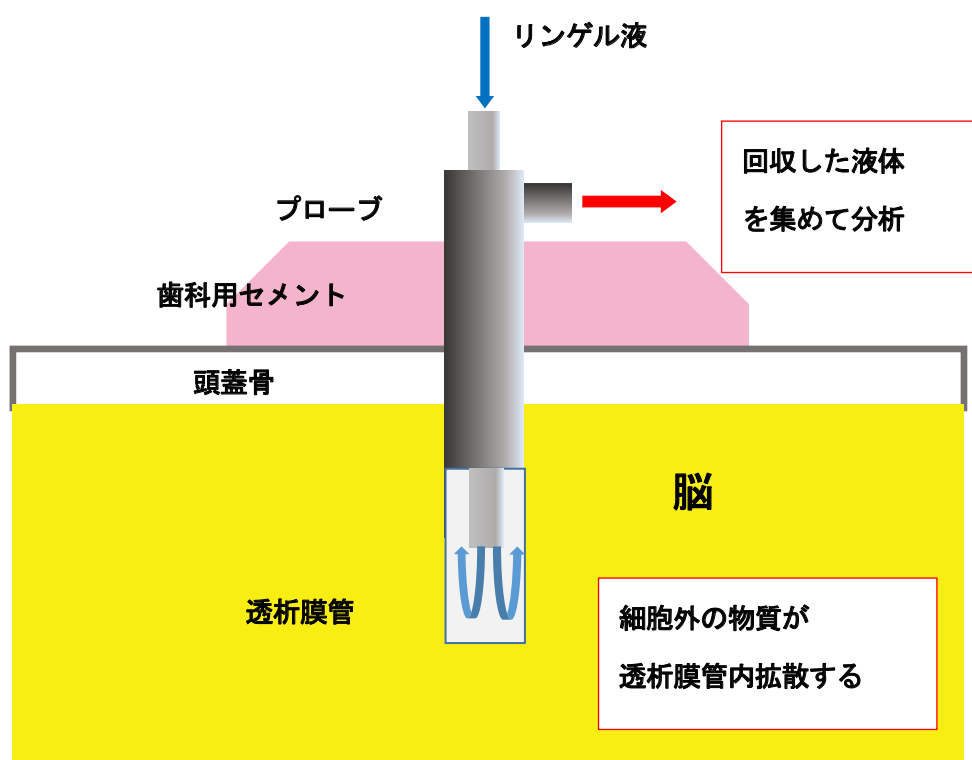


図 2-6 マイクロダイアリシス法イメージ図

(成清, 2009 から改変)

2.2.2 マイクロダイアイリシス法・透析プローブ挿入用ガイドカニューレの埋め込み手術

ラットをペントバルビタールナトリウム (50mg/kg, IP) で麻酔した後, 脳定位固定装置 (NARISHIGE) に固定して, 透析プローブ挿入のためのガイドカニューレの埋め込み手術を行った. 頭皮を切開後, 歯科用ドリルで頭蓋骨に穴を開けてガイドカニューレを挿入した. 前頭葉内側部から記録するために, ガイドカニューレの位置はラット脳アトラス (Paxinos & Watson 1998) に基づき, 十字縫合より吻側に 3.2mm, 外側に 0.5mm, 脳表より深さ 2mm とした (図 2-7). ガイドカニューレは歯科用樹脂 (ジーシー) を用いて頭蓋骨に接着固定し, また詰まり等を防ぐため, 実験開始まではダミーカニューレをガイドカニューレの中に留置した. 手術後は個別ケージにおいて 2 日間回復期間を設けた.

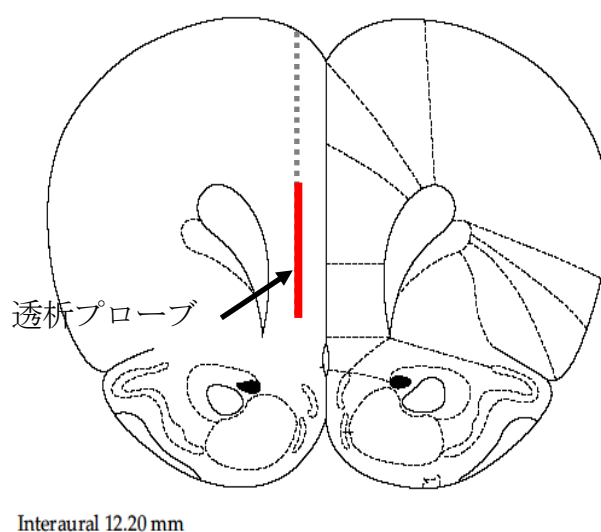


図 2-7 透析プローブ挿入用ガイドカニューレの埋め込み部位
(塩田ほか, 2008 から改変)

2.2.3 マイクロダイアリシス法による測定

測定はアクリル製の透明な箱 (30×30×35cm) で行った. ガイドカニューレに透析プローブ (膜長 2mm) を挿入し, シリンジポンプ (エイコム社) によりリンゲル液 (147mM 塩化ナトリウム, 4mM 塩化カリウム, 2mM 塩化カルシウム) を $2\mu\text{l}/\text{分}$ の流速で灌流した. サンプルは5分単位で行い, 灌流させたリンゲル液はオートインジェクター (エイコム社) に溜まった後, 5分毎に高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器 (HPLC-EDC) (エイコム社) に自動注入された (図 2-8).

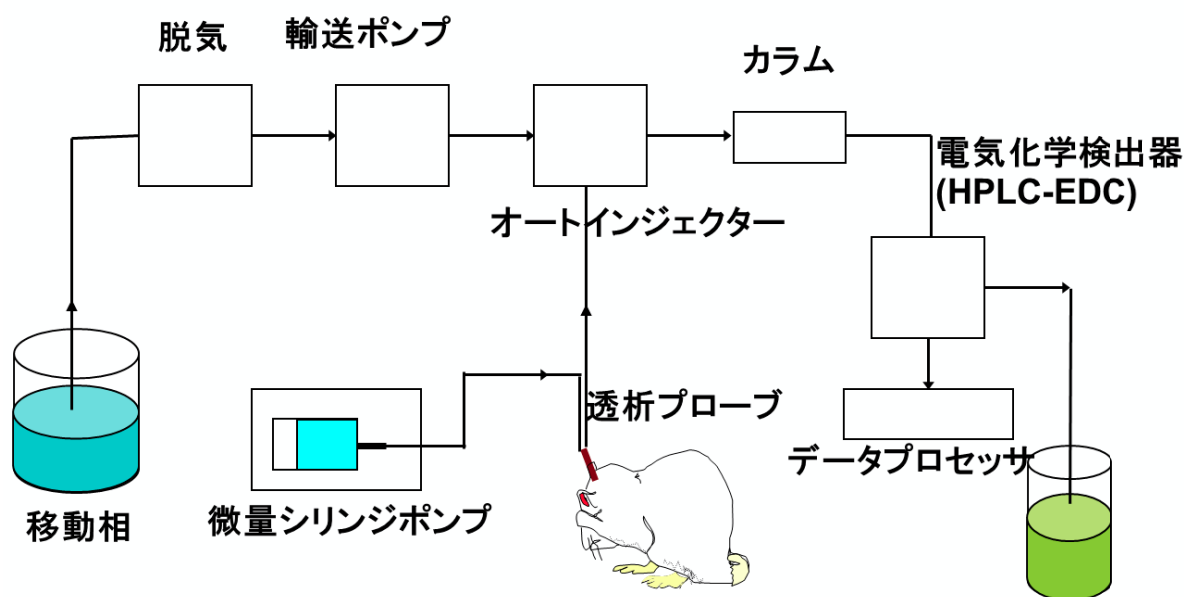


図 2-8 実験装置概要

実験手順, 人工脳脊髄液(リンゲル液)を微量シリンジポンプで透析膜を通して前頭前野に連続的に注入した. 同時に神経伝達物質を回収し, 自動注入器へ回収した液体を貯留させた. 高速液体クロマトグラフィーで電気化学検出器がセロトニン・ドーパミンを解析した.

2.2.4 ドーパミンおよびセロトニンの分析

ドーパミンおよびセロトニンの分析は、HPLC-ECD(エイコム社)を用いて行った。ドーパミンおよびセロトニンを回収したリンゲル液は $10\mu\text{l}$ 単位で分析された。分析カラムにはドーパミン、セロトニンの高速分析用カラム PP-DOS (エイコム社)を用いた。移動相 (500mg/l デカスルホン酸ナトリウム, 50mg/l EDTA・2 ナトリウム, 1% (v/v)メタノールを含む 100mM リン酸ナトリウム緩衝液, pH6.0) の流速は $500\mu\text{l}/\text{min}$ で、カラム温度は 25°C とし、ECD の加圧電圧は $+400\text{mV}$ とした。ECD より得られたデータは、データ解析ソフト PowerChrom (eDAQ) を用いて解析した(図 2-9)。

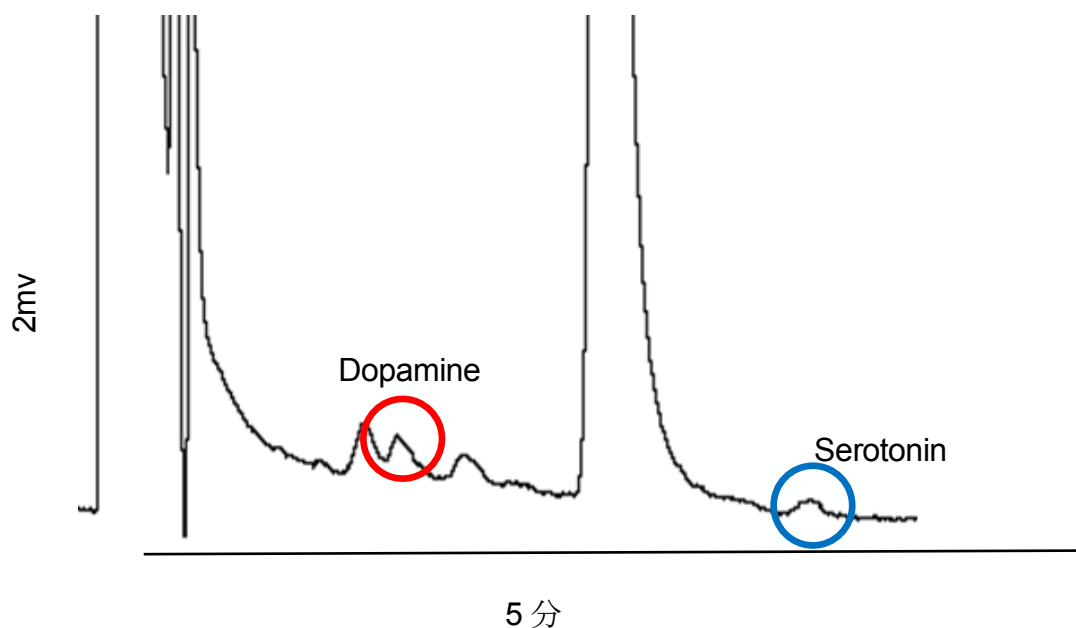


図 2-9 ダイアリゼートサンプルの HPLC-ECD による分析結果の例

(塩田ほか, 2008 から改変)

測定部位：前頭前野，膜長 2m，5 分間の灌流したサンプルを分析，赤部分のピークがドーパミン，青部分のピークがセロトニンの量を示している。

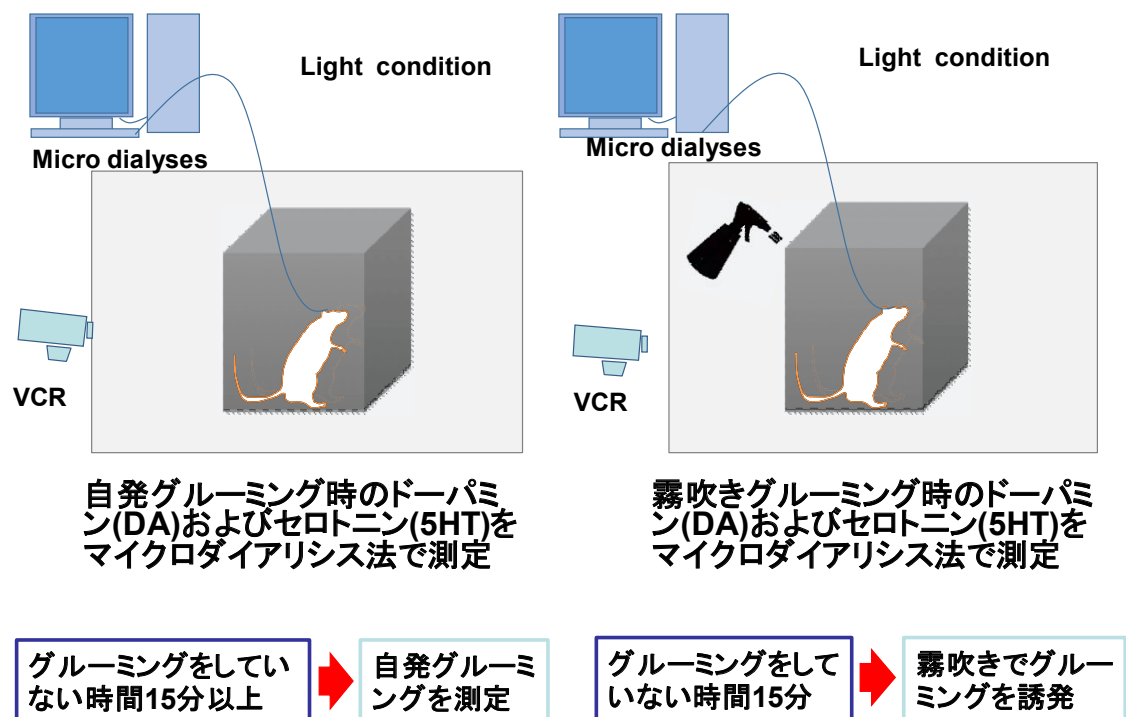


図 2-10 マイクロダイアリシス法によるグルーミング中のモノアミン測定

2.3 統計解析

自発グルーミング時間および霧吹きグルーミング時間の経時的変化の比較ならびに連続グルーミング回数および不連続グルーミング回数の経時変化の比較には2元配置分散分析(two-way ANOVA)を用いた。

霧吹き誘発グルーミング, オープンフィールド誘発グルーミング, 高架十字迷路誘発グルーミングの発現の割合をKruskal-Wallis検定で比較した。霧吹き誘発グルーミング, オープンフィールド誘発グルーミング, 高架十字迷路誘発グルーミングの顔グルーミングと身体グルーミングの割合は χ^2 検定を用いた。

霧吹き誘発グルーミングと活動性(オープンフィールド試験での総移動距離), 探索行動(オープンフィールド試験での中心エリア滞在時間と立ち上がり時間と頻度), 不安レベル(高架十字迷路試験でのオープンアーム滞在時間), うつ様行動(強制水泳試験での不動時間)の相関をSpearman's順位相関で調べた。霧吹き誘発グルーミングの他, オープンフィールド試験と高架十字迷路試験で誘発されたグルーミングも各行動指標との相関をSpearman's順位相関で調べた。

モノアミンレベルはグルーミング開始前15分(5分毎3点の計測)の平均を基礎値(100%)として, 計測各点の平均をパーセント表示した。ドーパミンおよびセロトニンの上昇の有無を, グルーミング開始前5分の平均パーセントと開始後のモノアミンピーク値の平均パーセントを対応のある t 検定で検討した。

データは平均±標準誤差で示した。統計学的有意差は危険率が0.05未満を有意差ありとした。統計解析ソフトはSPSS(IBM Ver. 22, Tokyo)を使用した。

第3章 非ストレス性グルーミングの行動特性

3.1 はじめに

これまでの研究では、新奇環境暴露や慢性ストレス負荷で誘発されるストレス性グルーミングを解析対象にした研究が多く、ストレス誘発グルーミングが不安レベルと密接な関連があること (Homberg et al. 2002; Homberg et al. 2004; Homberg et al. 2003; Estanislau et al. 2011), また、うつ状態とも関連していることが明らかになっている (Gao et al. 2009; Hu et al. 2010; Kompagne et al. 2008; Liang et al. 2008; Qi et al. 2006). 慢性ストレスまたは強制水泳後のうつ状態のラットは高架十字迷路試験やオープンフィールド試験などの新奇環境ストレス下のグルーミングが増加する (Gao et al. ; 2009; Hu et al. 2010; Kompagne et al. 2008; Liang et al. 2008; Qi et al. 2006). 一方、同様の処置に対して霧吹き誘発グルーミングは減少する (Liang et al. 2008; Ducottet et al. ; 2004a; Ducottet et al. 2005; Ducottet et al. 2004b). うつとの関係が霧吹き誘発グルーミングとオープンフィールド誘発グルーミングや高架十字迷路誘発グルーミングなどのストレス誘発グルーミングと正反対であることは霧吹き誘発グルーミングがストレス性グルーミングと異なる特性をもつ可能性があり、さらにストレス状況と非ストレス状況でうつとグルーミングの関係が異なる可能性があるが、霧吹きグルーミングの特性はまだよく調べられておらず、うつとの関連も不明である.

本章では、霧吹きグルーミングの諸特性を自発グルーミングおよびオープンフィールド誘発グルーミングおよび高架十字迷路誘発グルーミングの各行動特性と比較検討した.

3.2 方法

3.2.1 霧吹き誘発グルーミングと自発グルーミングの比較

雄性 Wistar ラット 14 匹を用い、自発グルーミング (7 匹) または霧吹き誘発グルーミング (7 匹) の発生経過とその特性を比較検討した。ラットのグルーミングの観察はアクリル製の透明な箱 (30×30×35cm) の中でマイクロダイアリス測定と平行して行った。グルーミングの発生条件としては、何も刺激を与えずに自発的に起こるグルーミングとラットの背部に水を霧吹き噴霧 (水温 24℃, 10 回) して誘発させるグルーミングの二種類を用いた。観察は目視により行い、グルーミングの発生回数および総時間を 5 分間毎に集計して記録した。自発グルーミングの観察では自然にグルーミングが発生するのを待ち、その発生の前後 15 分データを解析に用いた。誘発グルーミングの観察ではグルーミングをしていない時間を最低 15 分間待ち、その後、霧吹き刺激を与えグルーミングを誘発し、グルーミング誘発前後の 30 分のデータを解析に用いた。またグルーミングは一連の動作が連続して発現する連続グルーミングと動作が連続せず断片的に発現する不連続グルーミングの 2 つに分けて記録した。

3.2.2 霧吹き誘発グルーミングとオープンフィールド誘発グルーミングおよび高架十字迷路誘発グルーミングの比較

雄性 Wistar ラット 22 匹を用い、8 週齢で霧吹き試験、9 週齢でオープンフィールド試験、10 週齢で高架十字迷路試験を実施し、各試験におけるグルーミングの総時間、回数、およびグルーミングの発生部位を計測し、3 タイプのグルーミングを比較検討した。

3.3 結果

3.3.1 霧吹き誘発グルーミングと自発グルーミングの比較

自発グルーミングの平均（±標準誤差）持続時間は 17.5 ± 1.89 分，霧吹きグルーミング持続時間は平均 18.8 ± 2.3 分であり，両者に差はなかった（2way ANOVA: $F(1, 14)=2.0$, $P=0.18$ ）（図 3-1）。

連続グルーミングと動作が連続せず断片的に発現する不連続グルーミングを比較すると，連続グルーミングにおいて，自発グルーミング発生時の回数は平均 0.2 ± 0.2 回，霧吹きグルーミング時の回数は平均 0.4 ± 0.2 回であり，連続グルーミングの発生回数に差はなかった（2way ANOVA: $F(1, 8)=1.9$, $P=0.20$ ）。不連続回数も，自発グルーミングでは平均 5.6 ± 2.0 回，霧吹きグルーミングでは平均 10.8 ± 2.9 回で，両者に差はなかった（2way ANOVA: $F(1, 12)=4.1$, $P=0.66$ ）（図 3-2）

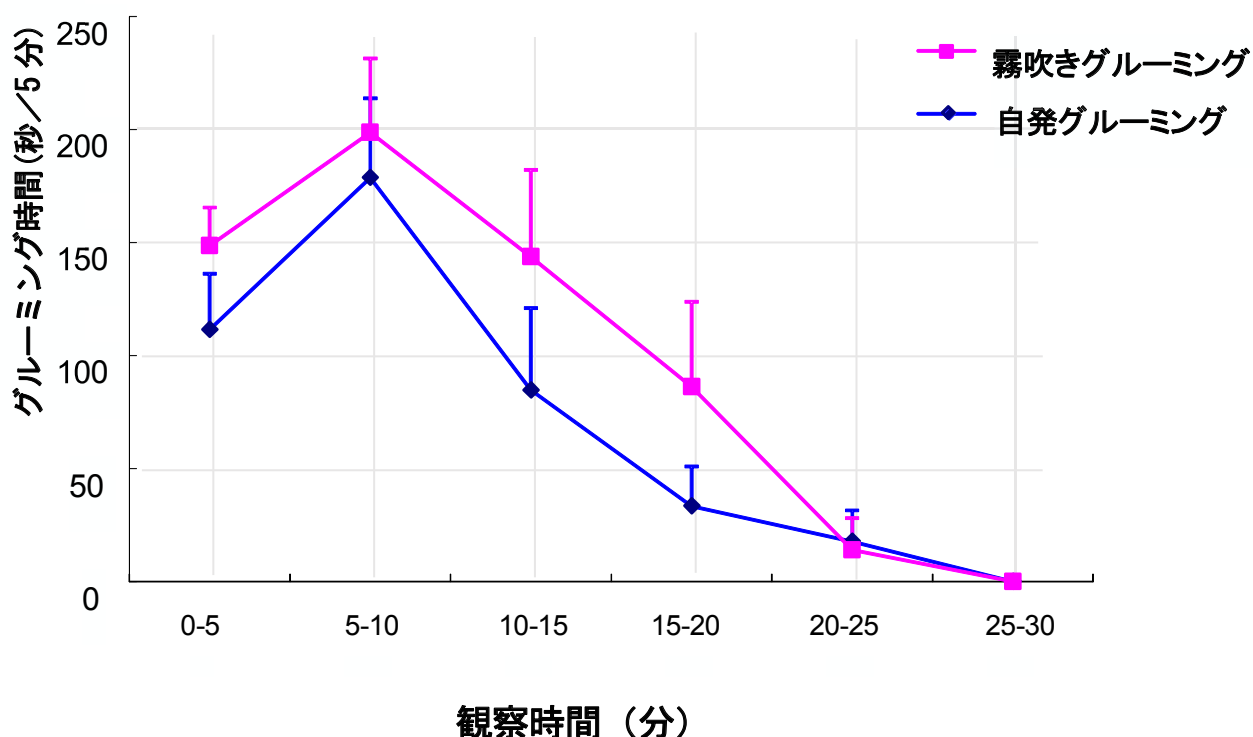


図 3-1 自発・霧吹きグルーミング量の経時変化

(塩田ほか, 2008 から改変)

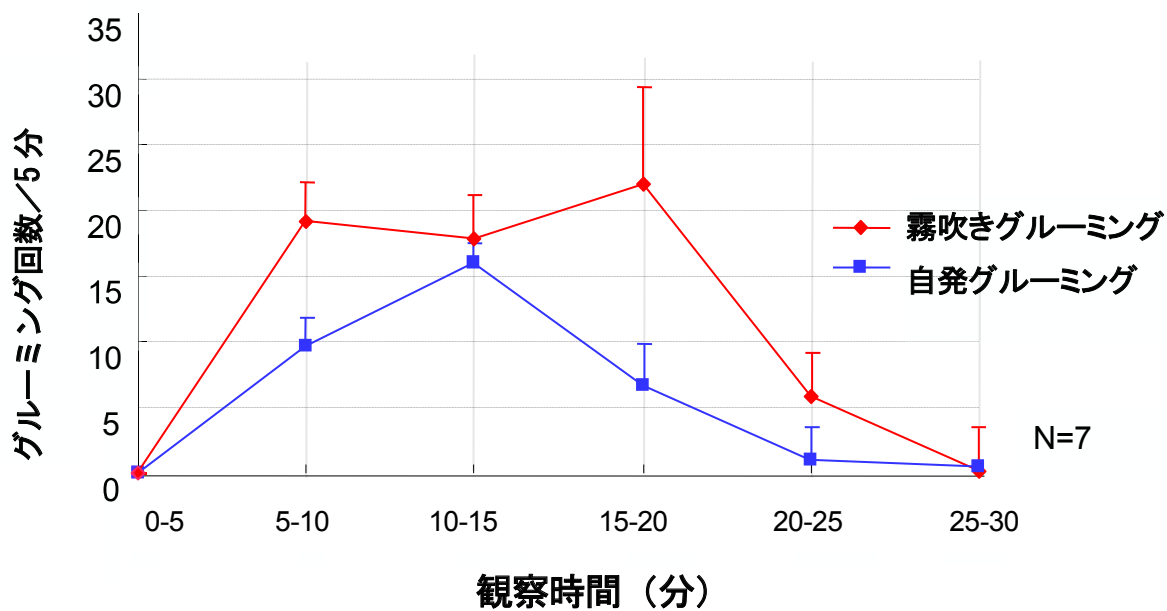
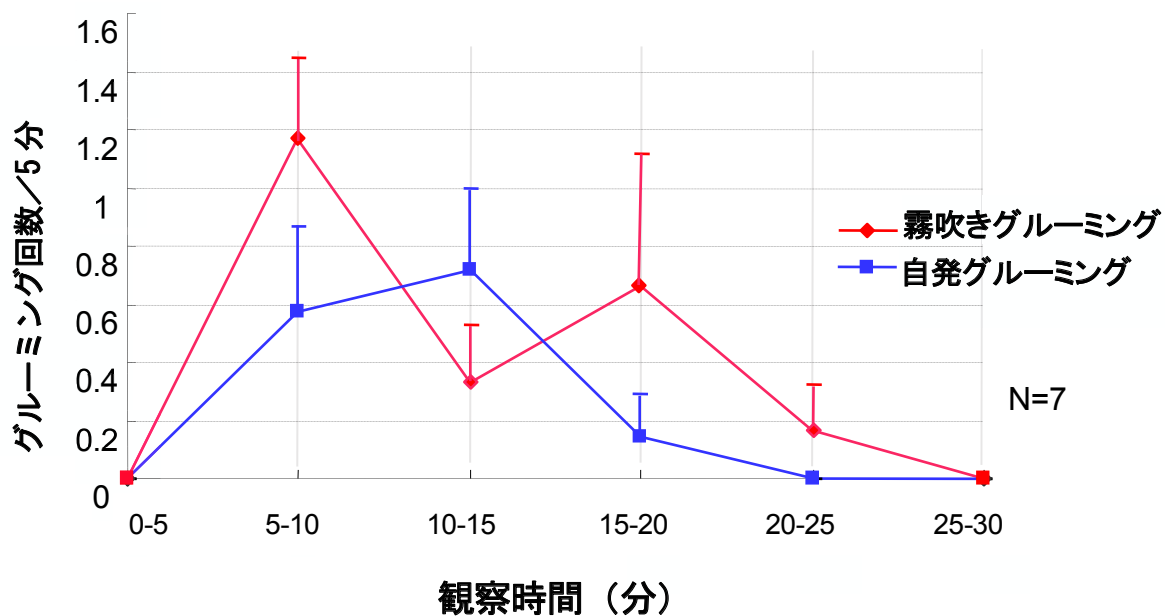


図 3-2 連続グルーミングおよび不連続グルーミングの回数の経時変化

(塩田ほか, 2008 から改変)

3.3.2 霧吹き誘発グルーミングとオープンフィールド誘発グルーミング, 高架十字迷路誘発グルーミングの比較

霧吹き試験 (20 分) におけるグルーミングに要した総時間は 230.7 秒±26.5 秒 (19.2±2.2%), オープンフィールド試験 (10 分) のグルーミング総時間は 9.9 ±2.1 秒 (1.6±0.4%), 高架十字迷路試験 (5 分) のグルーミング総時間は 12.0 ±3.1 秒 (4.0±1.0%) だった. 霧吹きグルーミングはオープンフィールド誘発グルーミングと高架十字迷路誘発グルーミングと比較して, 有意に高いグルーミング発生率を示した (Kruskal-Wallis test, $P<0.001$) (図 3-3).

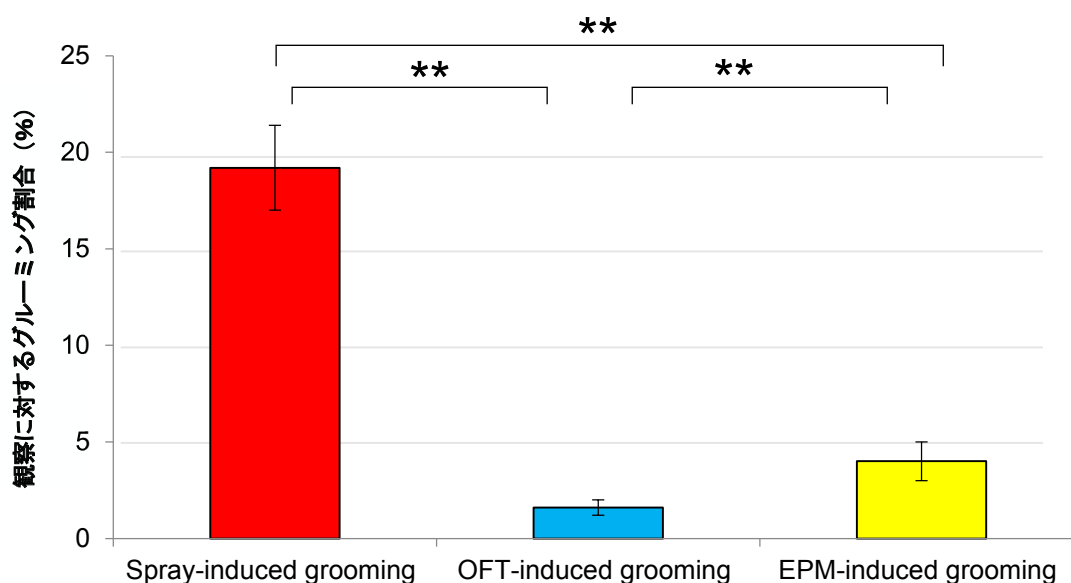


図 3-3. 霧吹き試験, オープンフィールド試験, 高架十字迷路試験におけるグルーミング発生率

赤: 霧吹き誘発グルーミング, 青: オープンフィールド誘発グルーミング, 黄: 高架十字迷路誘発グルーミング. ** $p<0.01$, Kruskal-Wallis 検定

霧吹き誘発グルーミングでの身体グルーミングを占める割合は (75.6±8.5%) であった。一方で、オープンフィールド誘発グルーミングでの顔グルーミングの割合は (93.8±21.8%)、高架十字迷路誘発グルーミングでは (94.4±25.0%) であった。グルーミング発生部位の割合は χ^2 乗検定で有意な差があった ($\chi^2=157.6$, $P<0.001$) (図 3-4)。

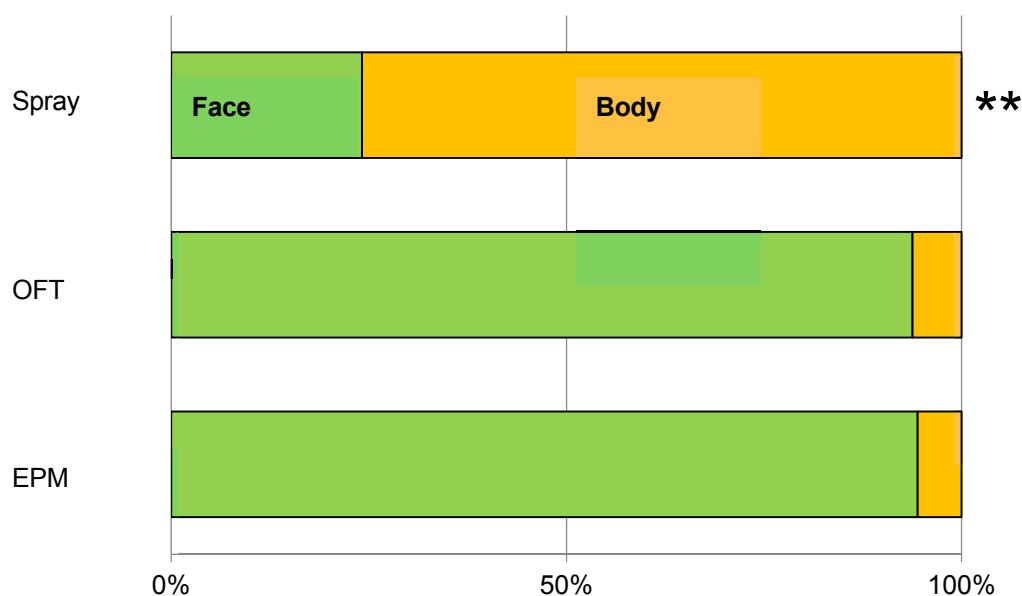


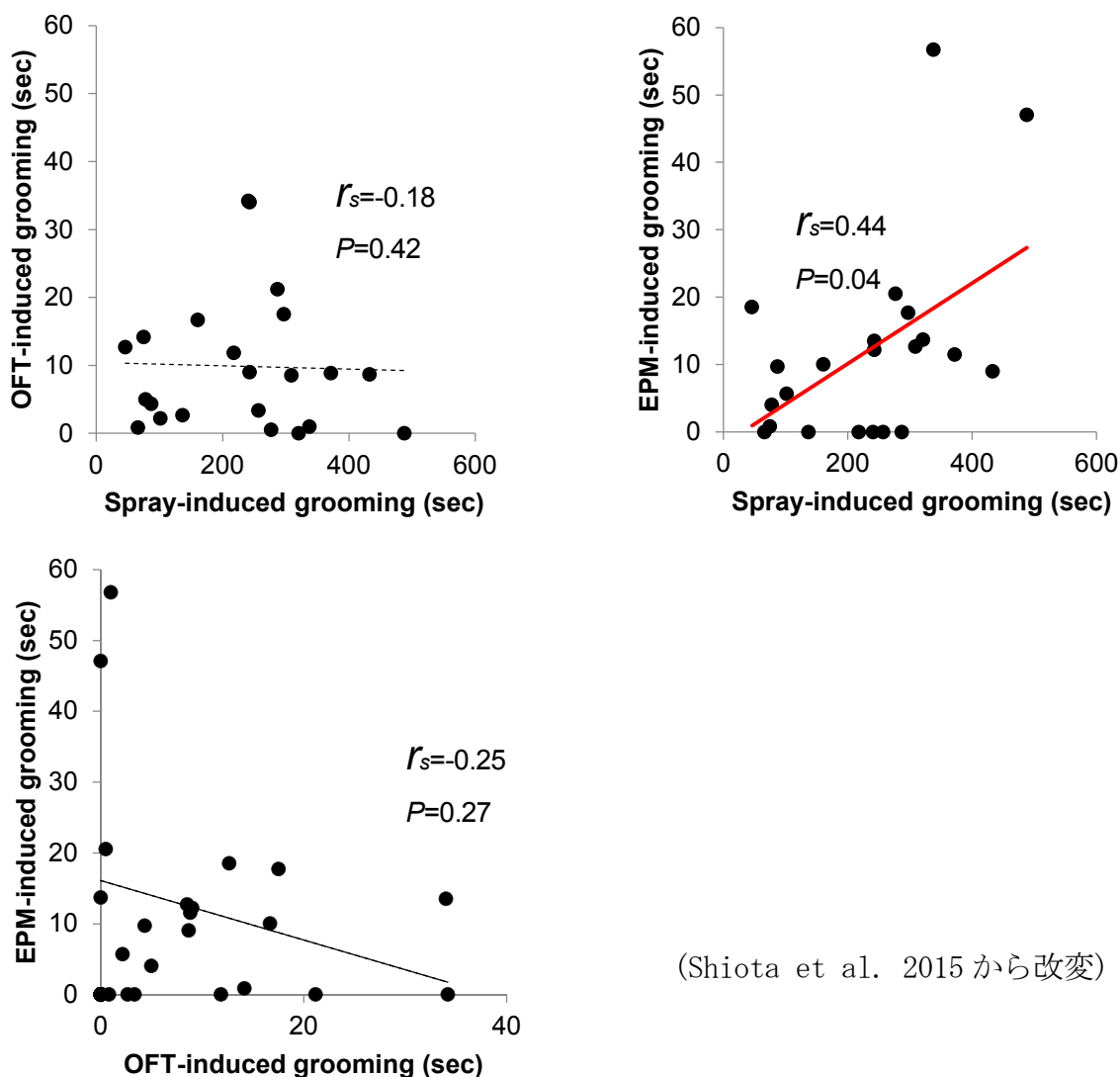
図 3-4. 霧吹きグルーミング, オープンフィールド誘発グルーミング, 高架十字迷路誘発グルーミングの好発部位

(Shiota et al. 2015 から改変)

緑 : 顔グルーミング (頭, 鼻先, 口, 顔), 橙 : 身体グルーミング (身体, 前脚, 後脚, 尻尾, 生殖器). 各部位のグルーミング時間を総グルーミング時間で割り, 発生比率とした. χ^2 検定で有意差があった. ($P<0.001$)

本研究では、同一集団で3つの異なる条件のグルーミングを計測し、各グルーミング間の相関を調べた。有意な相関の回帰直線を赤で示している。

霧吹きグルーミングの総時間はオープンフィールド誘発グルーミングの総時間とは相関がなかった ($r_s=-0.18$, $P=0.42$) が、高架十字迷路誘発グルーミングの総時間と正の相関があった ($r_s=0.44$, $P=0.04$)、オープンフィールド誘発グルーミングの総時間と高架十字迷路誘発グルーミングの総時間には有意な相関はなかった ($r_s=-0.25$, $P=0.27$) (図 3-5)。



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 3-5 霧吹きグルーミング時間とオープンフィールド・高架十字迷路誘発グルーミング時間との相関関係

霧吹き誘発グルーミング回数はオープンフィールド誘発グルーミング回数とは相関関係がなかった ($r_s=0.21$, $P=0.93$), また, 高架十字迷路誘発グルーミング回数とも相関がなかった ($r_s=-0.095$, $P=0.67$). オープンフィールド誘発グルーミング回数と高架十字迷路誘発グルーミング回数の間にも有意な相関はなかった ($r_s=-0.11$, $P=0.62$) (図 3-6).

霧吹き誘発グルーミングの1回あたりの平均時間はオープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と相関がなかった ($r_s=0.095$, $P=0.67$). また, 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とも相関がなかった ($r_s=0.25$, $P=0.27$). オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と高架十字迷路誘発グルーミング回数にも有意な相関はなかった ($r_s=-0.31$, $P=0.16$) (図 3-6).

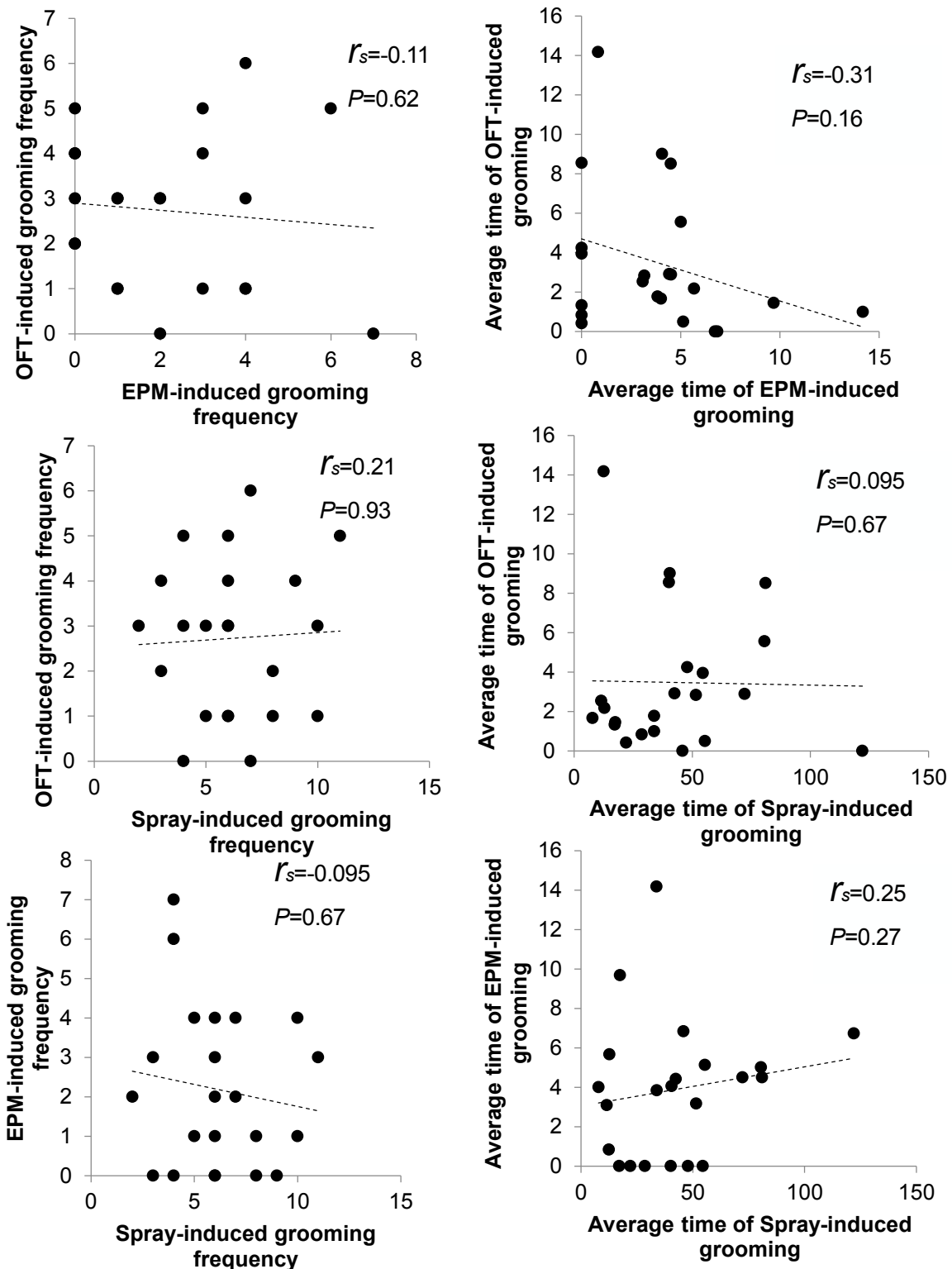


図 3-6 霧吹き誘発グルーミング回数・1回平均時間とオープンフィールド・高架十字迷路誘発グルーミング回数・1回平均時間との相関関係

3.4 考察

霧吹きグルーミングは自発グルーミングと同様の時間的推移を示し (図 3-1), 類似の連続グルーミングおよび不連続グルーミングの割合を示した (図 3-2). 一方, オープンフィールド試験や高架十字迷路試験における新奇ストレス誘発グルーミングでは一連のグルーミングが途中で中断され, 顔部のグルーミングが多いのに対して, 霧吹きグルーミングは体部のグルーミングが多く, 異なる特性を示した (図 3-4). 高架十字迷路試験とオープンフィールド試験でのグルーミングは同じストレス性グルーミングにも関わらず相関がなかったが, 霧吹きグルーミングと高架十字迷路誘発グルーミングの間に正の発生相関があった (図 3-5). これまで研究では, これら 3 つのグルーミングのうちの一つを用いたものが多く, 同一個体でこの 3 つを比較検討した研究はなかった. 本研究で同一個体内でのこれら 3 つのグルーミングの関係が初めて明らかになったといえる.

霧吹き誘発グルーミングは発生のタイミングを比較的正確にコントロールできる利点があり, 神経生物学的研究にしばしば使われてきたが (Liang et al. 2008; Ducotett & Belzung 2004, 2005; Ducottet et al. 2004; Sequeria-Cordero et al. 2013), その特徴は必ずしもよくわかっていなかった. Kalueff らはオープンフィールド試験, 高架十字迷路試験, 社会的ストレス (異種ラットへの曝露), などのストレス負荷後の霧吹き誘発グルーミングとホームケージでの霧吹き誘発グルーミングを比較し, 霧吹き誘発グルーミングが, 前者では中断型のストレス性グルーミング, 後者では頭尾軸連続型の非ストレス性グルーミングの特徴を示し, 両方の特性を示しうることを報告している (Kalueff & Tuohimaa 2004b). 本研究では, 夜間活動期・暗条件で 2 時間馴化させた観察用ボックスでラットに室温 (23°C) の水を霧吹きで吹きかけることで, 自発グルーミングと類似の時間経過で, ストレス性グルーミングとは異なる体部主体の非ストレス性グルーミングを誘発できることを明らかにした.

霧吹きグルーミングと自発グルーミングを比較すると, 霧吹きグルーミングは自発グルーミングと同様の行動特性および時間経過を示し (図 3-1, 2), これまでの自発グルーミングの報告と同様の特性を示した (Jolles et al. 1979). 連続グルーミングと不連続グルーミングの発生回数も自発グルーミングと霧吹きグルーミン

グで同様の経過をたどった。非ストレス下でのグルーミングは頭尾軸で進行する特徴があり、連続的なグルーミングとなる(Berridge et al. 1987)。ストレス下では進行が中断されたり、順序が乱れて不連続なグルーミングとなる(Kalueff et al. 2004a, b; Kalueff et al. 2007)。本研究の結果は、本実験条件（夜間、明環境）におけるグルーミング中のストレスレベルは、霧吹きグルーミングと自発グルーミングで同レベルであることを示唆する。

霧吹きグルーミングにおいて、身体部分に対するグルーミングが高い割合を示すことは（図 3-4）、ステレオタイプの頭尾軸グルーミング（顔から体に移行する）の発生割合が高いことを反映し、非ストレス環境下で観察されるタイプであることを示している(Estaislau 2012)。一方、オープンフィールド誘発グルーミングと高架十字迷路誘発グルーミングは頭尾軸方向の進行が途中で中断されることにより、顔部分のグルーミングの割合が高く、ストレス性グルーミングの特徴を示している。その発生比率は両者でほぼ同じであり、ストレスの強度は高架十字迷路試験のほうが高いが、発生比率や部位特異性などのグルーミングの特性には反映されなかった。同一集団を用いた三条件下のグルーミングの比較は本研究が初めてであるが、発生率、好発部位ともにオープンフィールド誘発グルーミングと高架十字迷路誘発グルーミングはほぼ同一であり、一方、霧吹きグルーミングはこれらストレス性グルーミングとはまったく異なる特性を示すことが明らかになった（図 3-3, 4）。

霧吹きグルーミング、オープンフィールド誘発グルーミングおよび高架十字迷路誘発グルーミングの相関関係を調べたところ、興味深いことに、オープンフィールド誘発グルーミングと高架十字迷路誘発グルーミングに相関関係はなかったものの、霧吹きグルーミングと高架十字迷路誘発グルーミングに相関関係があり、オープンフィールド誘発グルーミングに相関関係はなかった（図 3-5）。高架十字迷路試験はオープンフィールド試験に比べ、不安レベルが高くなり、探索行動の指標である立ち上がり行動だけでなく、50cm 下にある床を覗き込んだり、四肢を固定したまま上半身だけ前方に伸ばすリスクアセスメント行動を誘発する (Anchan et al. 2014)。高架十字迷路誘発グルーミングとオープンフィールド誘発グルーミングの間に相関が認められないことは、どちらもストレス下で発生するグルーミングであってもその行動学的意義が異なる可能性を示唆している。その一方で、情動変化(不

安)が基盤にある高架十字迷路誘発グルーミングと霧吹きグルーミングに相関があることは,霧吹きグルーミングの発生機構になんらかの情動過程が関わっている可能性を示唆する.そこで,次の研究で,霧吹きグルーミングの行動特性や情動特性をさらに検討することとした.

第4章 非ストレス性グルーミングの情動特性

4.1 はじめに

ストレス性グルーミングが不安情動と密接な関係があることが明らかになっているが(Homberg et al. 2002, 2003, 2004; Nasello et al. 2003), 非ストレス性グルーミングの情動特性はよくわかっていない. 慢性ストレスでうつ反応を示すラットやマウスはストレス性グルーミングが増加するが(Gao et al. 2009; Hu et al. 2010; Kompagne et al 2008), 霧吹きグルーミングは減少する(Ducottet & Belzung 2004, 2005). そこで, 非ストレス時のグルーミングとうつの関係を強制水泳試験および尾部懸垂試験を用いて検討した.

4.2 方法

4.2.1 実験1スケジュール

動物実験は1週間の馴化(ハンドリング)後, 2週目に霧吹きによるグルーミング誘発し20分間の観察, 3週目にオープンフィールド試験によるグルーミングの誘発と活動性・探索行動の10分間の観察, 4週目に高架十字迷路試験によるグルーミングの誘発と5分間の不安行動の観察, 5週目に強制水泳試験を実施し, 1日目15分, 2日目5分間観察, 不動時間・もがき行動を観察した. 霧吹きグルーミングはビデオ撮影後に目視下でグルーミング行動を測定した. オープンフィールド試験, 高架十字迷路試験と強制水泳試験の行動解析はノルダス社製自動解析装置(Ethovision v 1.96, Noldus 社)による解析を行った. オープンフィールド試験と高架十字迷路試験のグルーミング行動には解析は録画した映像を用い目視下で解析を行った(表4-1).

1 週目: 馴れ・ハンドリング



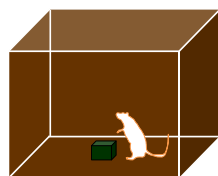
2 週目: 霧吹き試験 20 分間 (暗環境)

非ストレス性セルフグルーミング



3 週目: オープンフィールド試験 (OFT) 10 分間 (明環境)

ストレス性セルフグルーミング



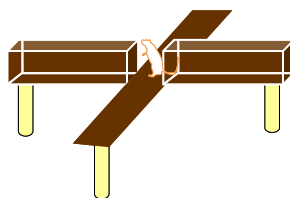
活動性: 総移動距離

探索行動: 中心エリア侵入時間・回数, 立ち上がり行動



4 週目: 高架十字迷路試験(EPM) 5 分間 (明環境)

ストレス性セルフグルーミング



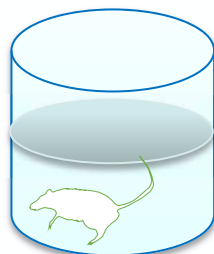
不安行動: オープンアーム滞在時間・回数 vs

クローズドアーム滞在時間・回数



5 週目: 強制水泳試験 (FST) 1 日目: 15 分 2 日目: 5 分 (明環境)

うつ様行動: 不動状態時間・回数



ストレス対処行動: もがき行動時間・回数

表 4-1 実験 1 スケジュール

4.2.2 実験2スケジュール

実験は霧吹き誘発グルーミング後、強制水泳試験を行う群と、尾部懸垂試験を行う2群に分けて行った(表4-2).

霧吹き誘発グルーミング・強制水泳試験群は馴化(ハンドリング)を1週間実施後、2週目に霧吹き誘発グルーミング観察、3週目に強制水泳試験を1日目15分、2日目5分間、実施した。霧吹きグルーミング、強制水泳試験はビデオ撮影後に目視下で不動時間・もがき行動時間を解析した。

霧吹き誘発グルーミング・尾部懸垂試験群は馴化(ハンドリング)を1週間実施後、2週目に霧吹きグルーミングを20分間観察、3週目に6分間、尾部懸垂試験を実施した。霧吹き誘発グルーミング、尾部懸垂試験はビデオ撮影後に目視下で不動時間ゆらし・よじり行動時間を解析した。

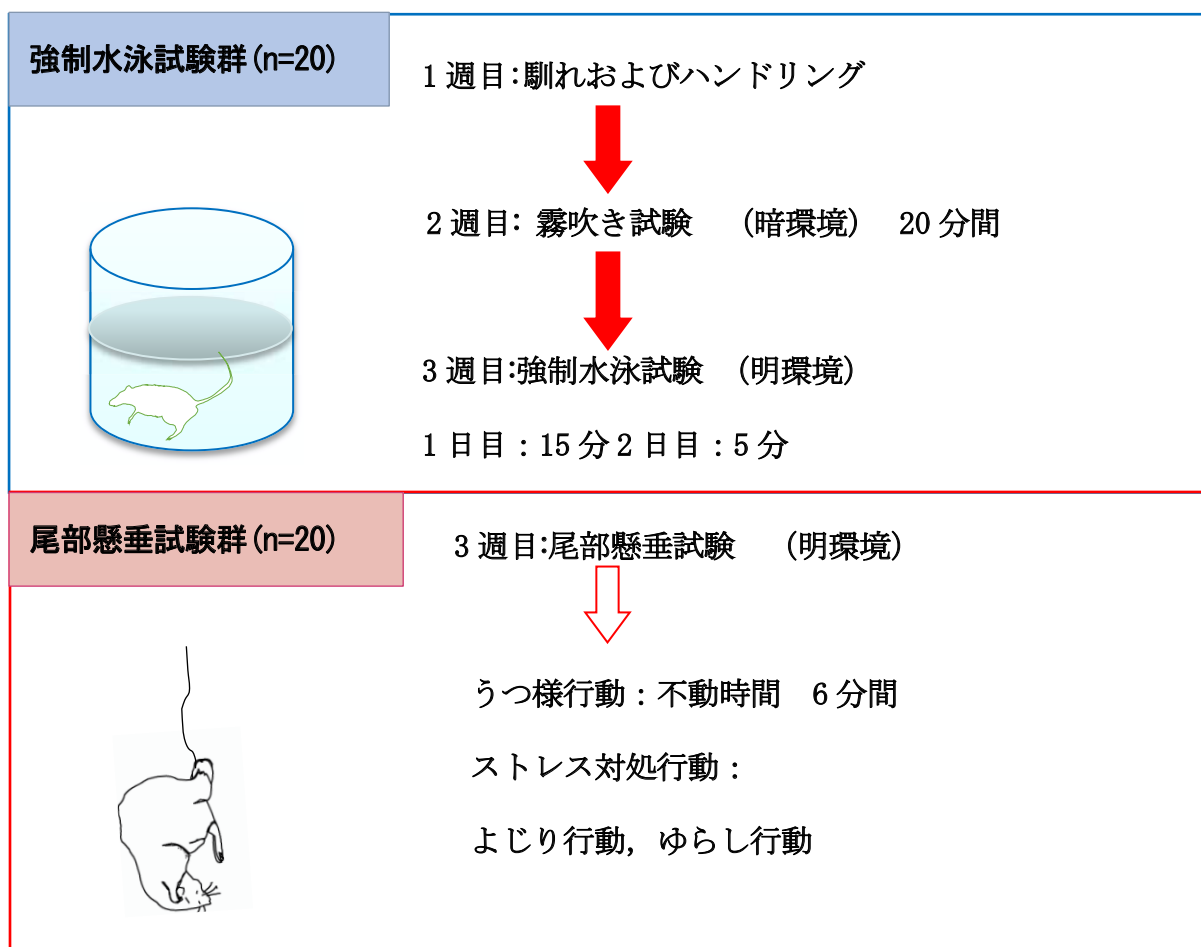


表4-2 実験2スケジュール

4.3 結果

4.3.1 オープンフィールド誘発グルーミング，高架十字迷路誘発グルーミングの行動指標結果

オープンフィールド試験での総移動距離は平均 2816.6 ± 213 cm であった。立ち上がり行動の時間は 75.3 ± 8.2 秒だった。センターエリア滞在時間は 81.9 ± 14.2 秒であった。高架十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間は 31.6 ± 14.2 秒であった。クローズドアーム滞在時間は 194.3 ± 12.6 秒であった(表 4-3)。

表 4-3. オープンフィールド，高架十字迷路試験の行動指標の測定結果

オープンフィールド 総移動距離	2815.74 (± 212.77)	高架十字迷路総移動距離	1220.64 (± 98.79)
オープンフィールド 立ち上がり時間	75.52 (± 8.20)	高架十字迷路オープン アーム滞在時間	31.64 (± 6.18)
オープンフィールド 立ち上がり回数	39.09 (± 3.42)	高架十字迷路オープン アーム侵入回数	7.45 (± 0.98)
高架十字迷路立ち上 がり時間	21.03 (± 4.51)	高架十字迷路クローズ ドアーム滞在時間	194.26 (± 12.63)
高架十字迷路立ち上 がり回数	2.18 (± 0.43)	高架十字迷路クローズ ドアーム侵入回数	9.55 (± 1.04)
オープンフィールド 中心エリア滞在時間	81.91 (± 14.20)	高架十字迷路中心エリ ア滞在時間	73.33 (± 9.79)
オープンフィールド 中心エリア侵入回数	16 (± 2.24)	高架十字迷路中心エリ ア侵入回数	15.14 (± 1.64)

4.3.2 霧吹きグルーミングと探索行動・活動性

霧吹きグルーミング回数とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時には有意な正の相関があった（探索行動の指標, $r_s=0.63$, $P=0.002$ ）有意な相関の場合には回帰直線を赤で示している. 霧吹き誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数にも有意な正の相関があった（探索行動の指標, $r_s=0.53$, $P=0.011$ ）（図 4-1）. 霧吹きグルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間は有意な負の相関があった ($r_s=-0.61$, $P=0.003$). 霧吹きグルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数には有意な負の相関があった ($r_s=-0.59$, $P=0.004$)（図 4-2）. 霧吹きグルーミング時間はオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間および侵入回数と相関はなかった ($r_s=-0.15$, $P=0.51$) ($r_s=-0.22$, $P=0.34$)（図 4-3）.

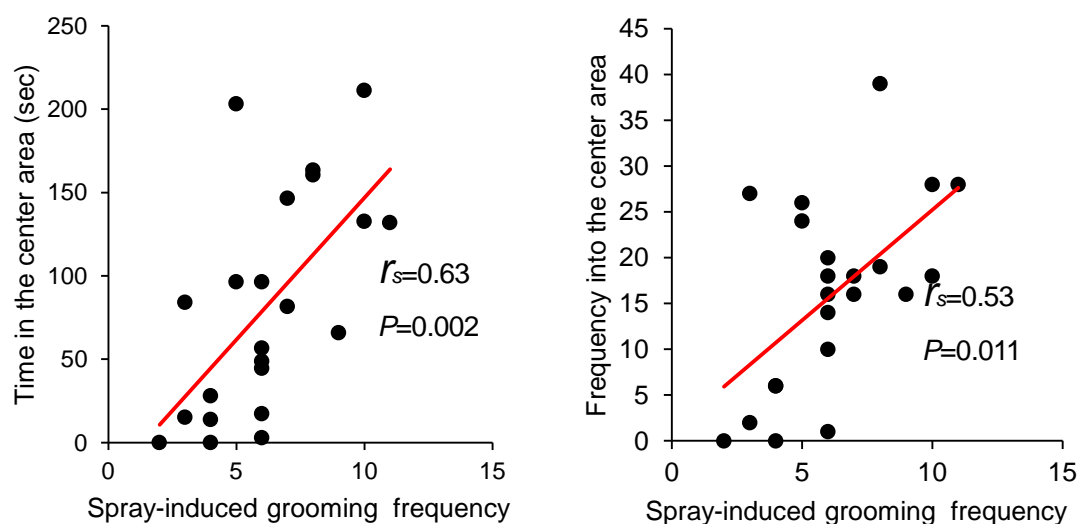


図 4-1 霧吹き誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関

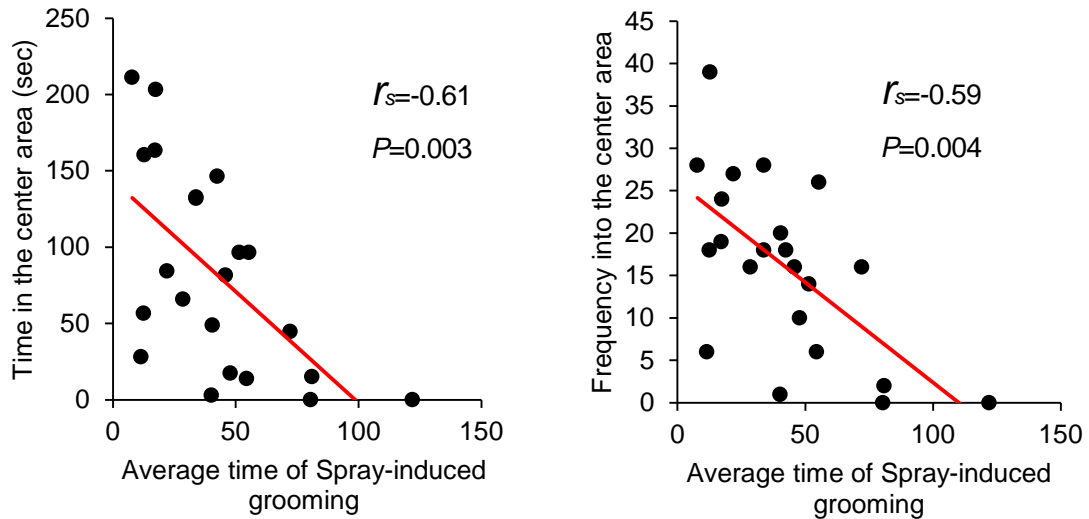
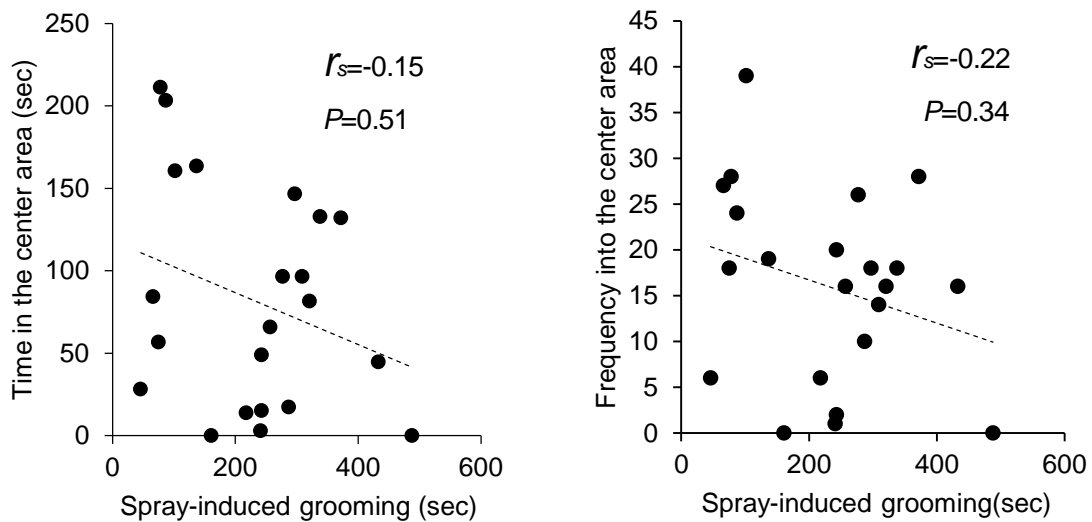


図 4-2 霧吹き誘発グルーミング 1 回平均時間とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-3 霧吹き誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関

霧吹き誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の総移動距離には相関はなかった ($r_s=-0.032$, $P=0.88$). 霧吹き誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の総移動距離に正の相関があった ($r_s=0.53$, $P=0.011$). 霧吹き誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の総移動距離には有意な相関はなかった ($r_s=-0.40$, $P=0.07$) (図4-4).

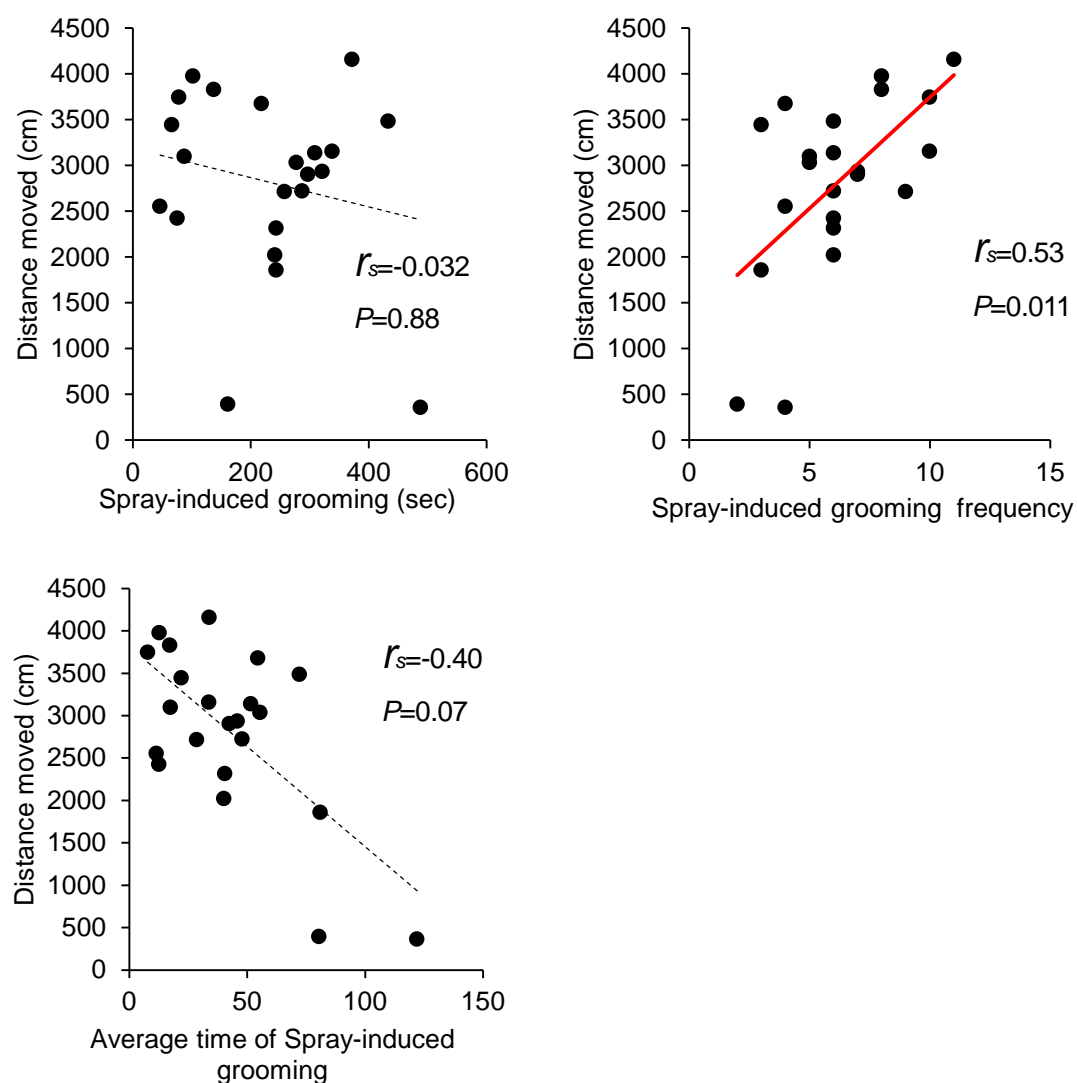


図 4-4 霧吹き誘発グルーミング時間, 回数, 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験総移動距離との相関

霧吹き誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の立ち上がり時間には相関傾向があった ($r_s=-0.080$, $P=0.072$). 霧吹き誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の立ち上がり回数にも相関はなかった ($r_s=-0.062$, $P=0.78$) (図 4-5). 霧吹き誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の立ち上がり時間には相関はなかった ($r_s=0.36$, $P=0.11$). 霧吹き誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の立ち上がり回数には正の相関関係があった ($r_s=0.54$, $P=0.010$) (図 4-6). 霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の立ち上がり時間には相関はなかった ($r_s=-0.31$, $P=0.17$). 霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の立ち上がり回数には有意な相関はなかった ($r_s=-0.42$, $P=0.054$) (図 4-7).

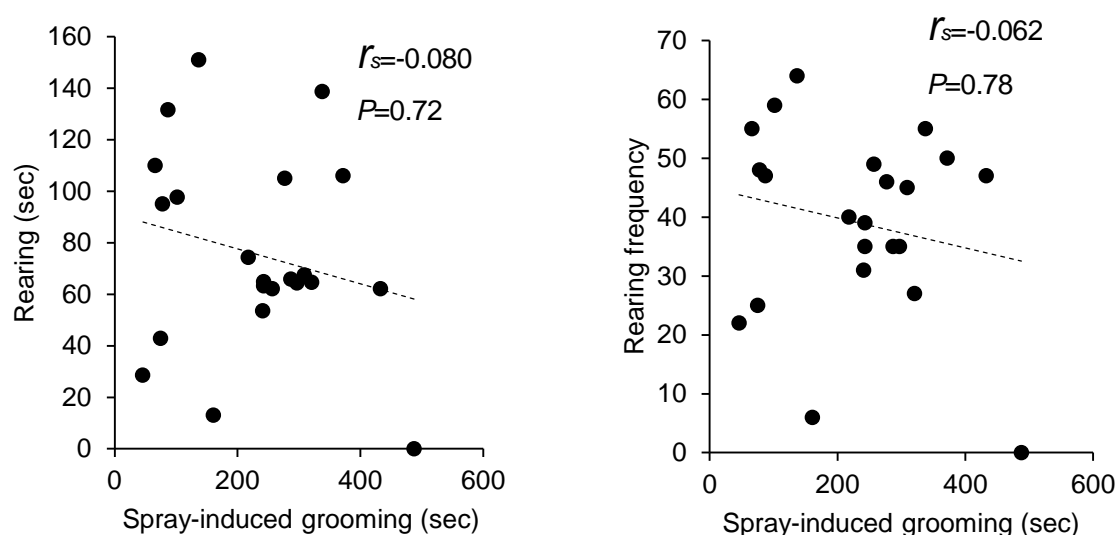


図 4-5 霧吹き誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数との相関

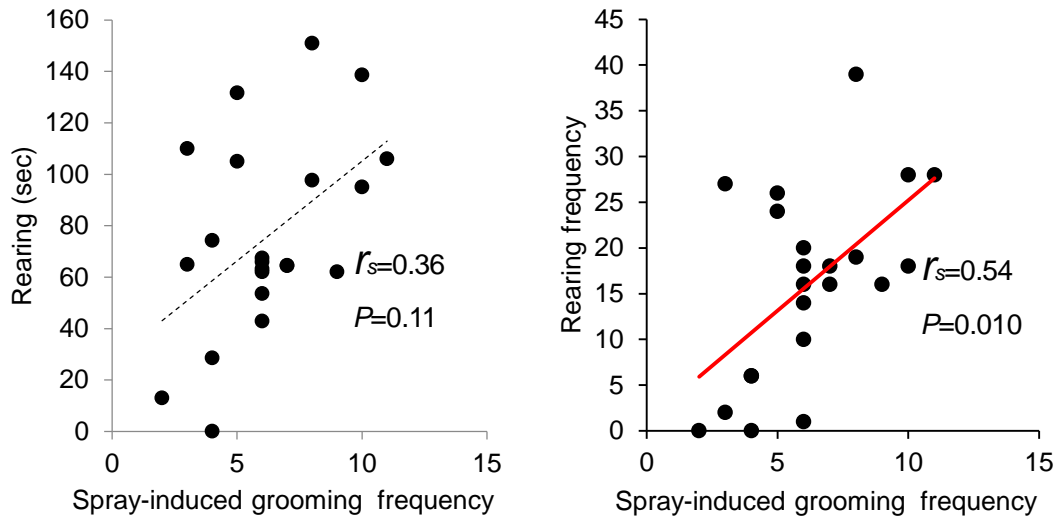


図 4-6 霧吹き誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数との相関

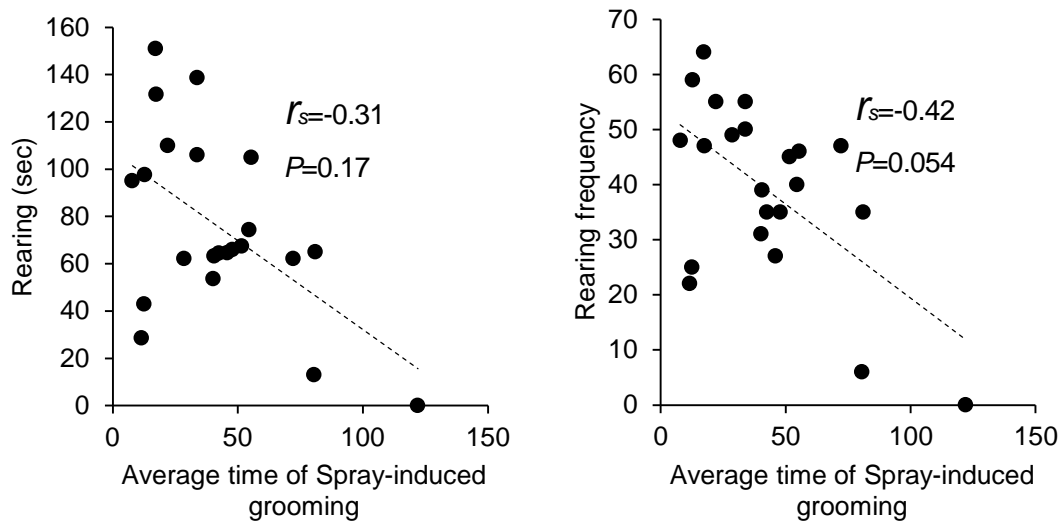


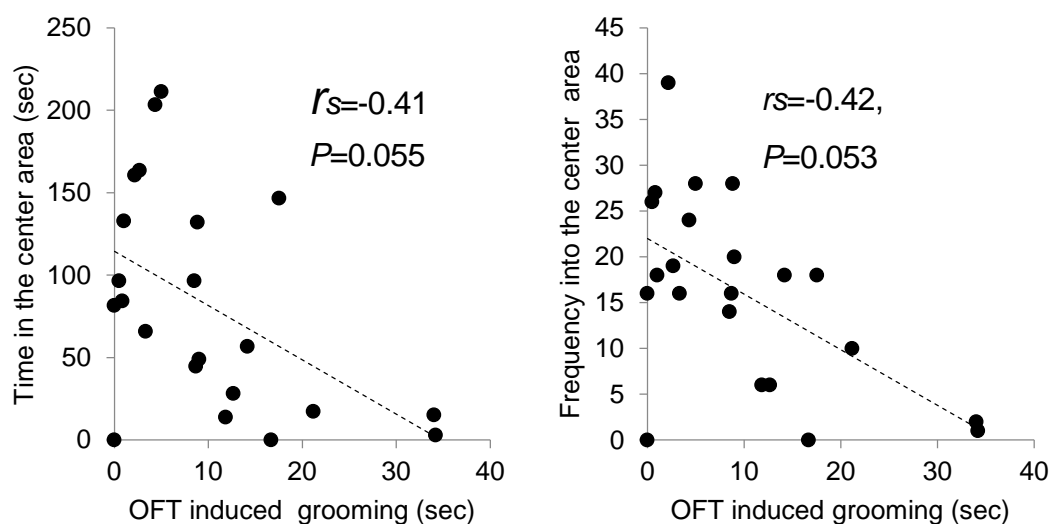
図 4-7 霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数との相関

4.3.3 オープンフィールド試験グルーミングと探索行動・活動性

オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間に有意な相関はなかった ($r_s=-0.41$, $P=0.055$). オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.42$, $P=0.053$) (図 4-8).

オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.086$, $P=0.70$). オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.20$, $P=0.36$) (図 4-9).

オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.39$, $P=0.069$). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.30$, $P=0.17$) (図 4-10).



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-8 オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関

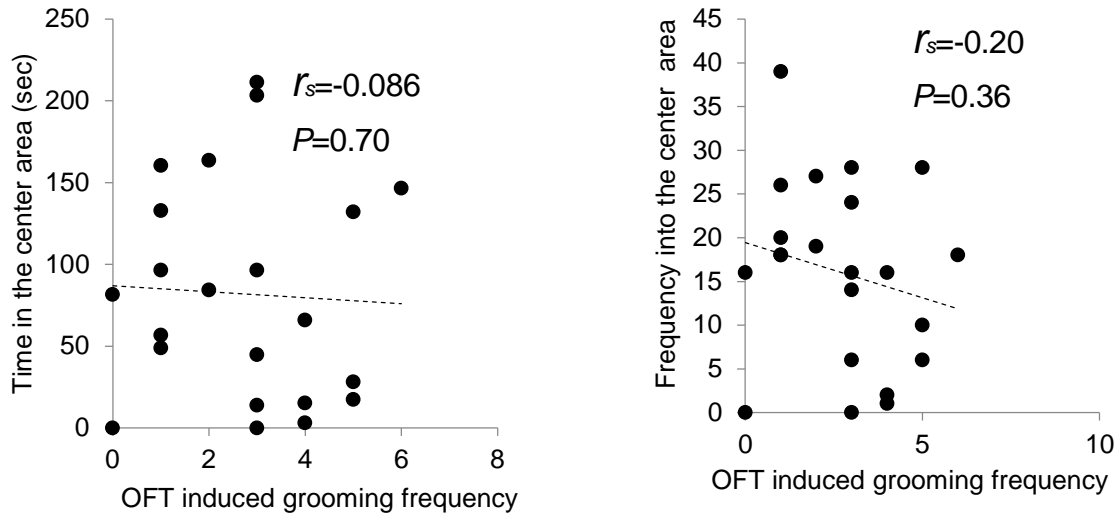


図 4-9 オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験総移動距離との相関

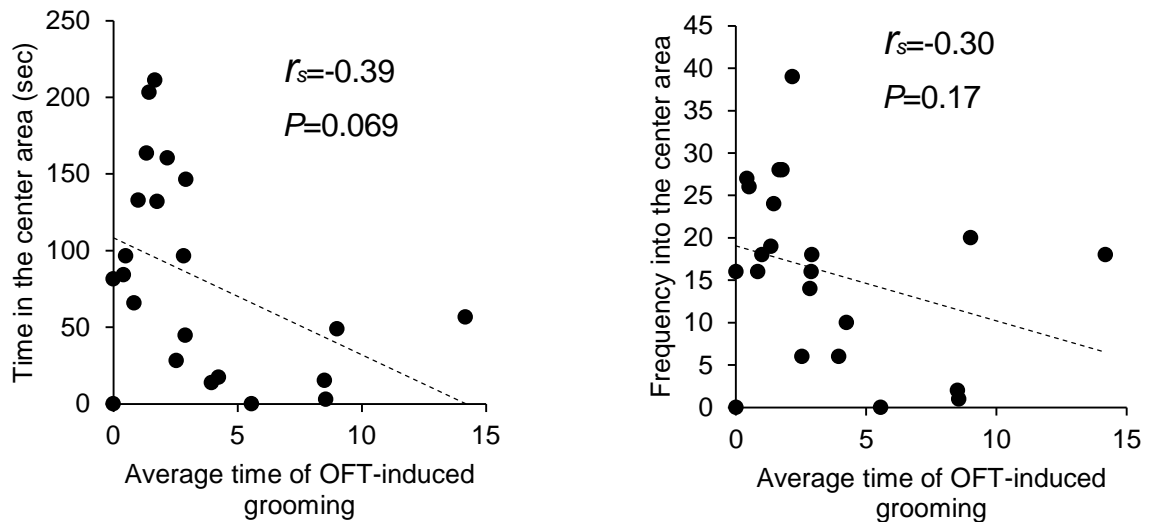


図 4-10 オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールドでの中心エリア侵入時間と回数の相関

オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の総移動距離には有意な相関はなかった ($r_s=-0.37$, $P=0.093$). オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の総移動距離に相関はなかった ($r_s=-0.21$, $P=0.93$). オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の総移動距離には相関はなかった ($r_s=-0.33$, $P=0.13$) (図4-11).

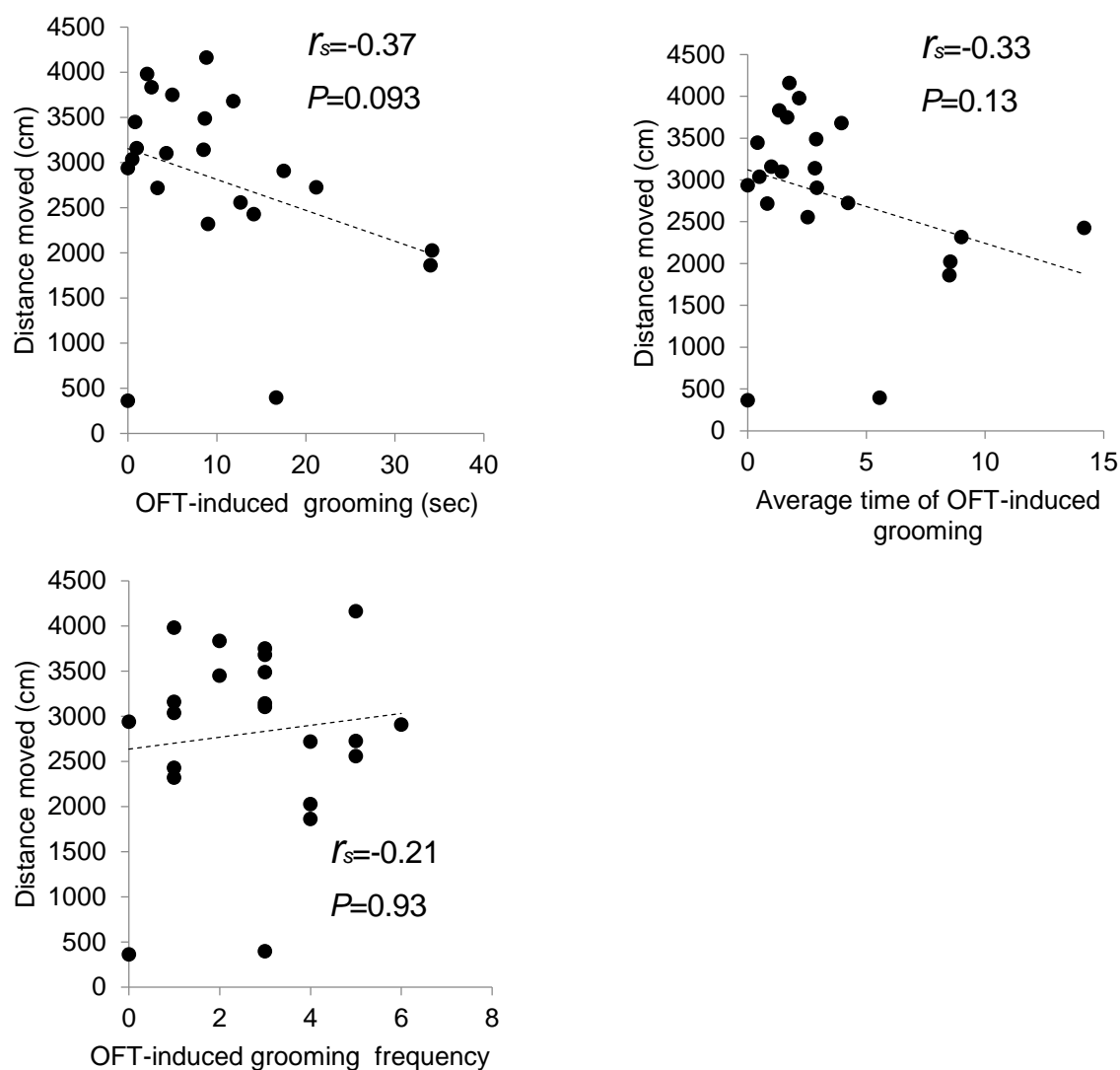


図 4-11 オープンフィールド誘発グルーミング時間, 回数, 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験総移動距離との相関

オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の立ち上がり時間 ($r_s=-0.39$, $P=0.07$) ならびに立ち上がり回数 ($r_s=-0.42$, $P=0.52$) の間に相関はなかった (図 4-12). オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の立ち上がり時間に相関はなかった ($r_s=-0.11$, $P=0.64$). オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の立ち上がり回数に相関傾向があった ($r_s=-0.060$, $P=0.79$) (図 4-13). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の立ち上がり時間に相関傾向があった ($r_s=-0.39$, $P=0.073$). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の立ち上がり回数に有意な相関はなかった ($r_s=-0.37$, $P=0.087$) (図 4-14).

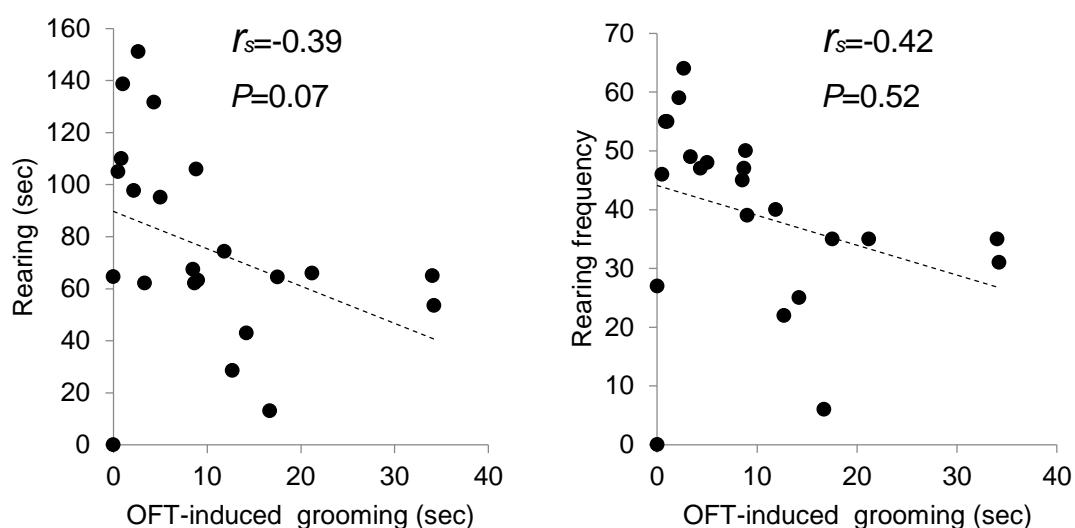


図 4-12 オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数の相関

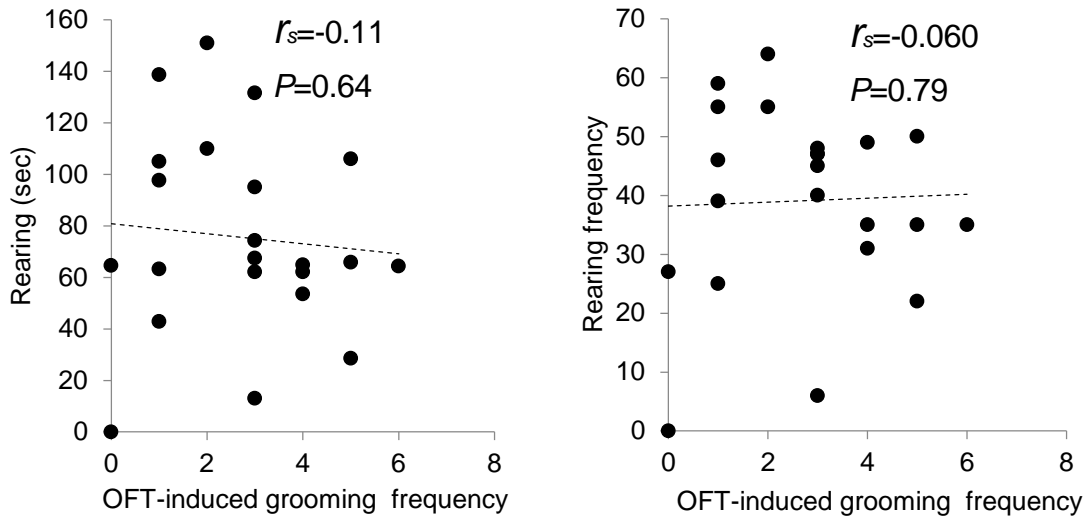


図 4-13 オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数の相関

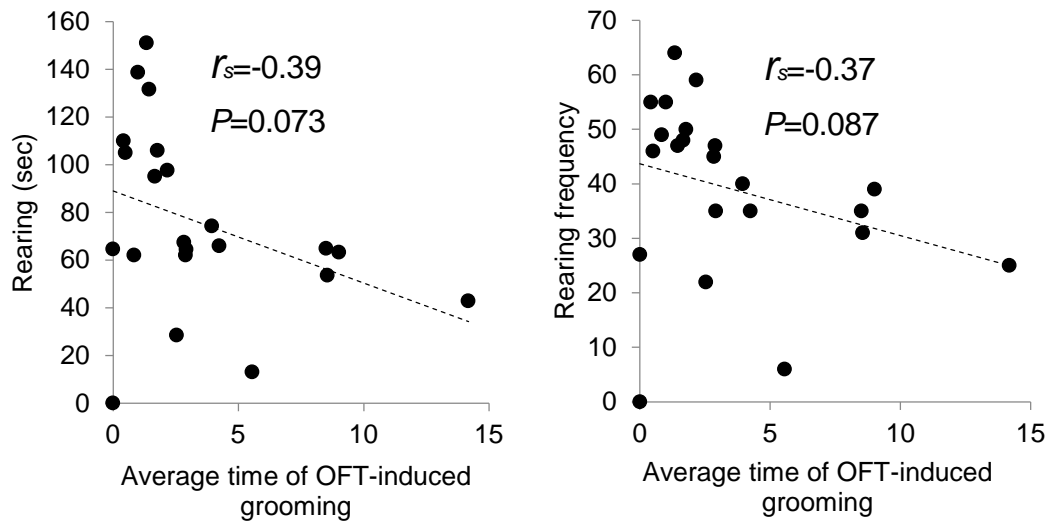


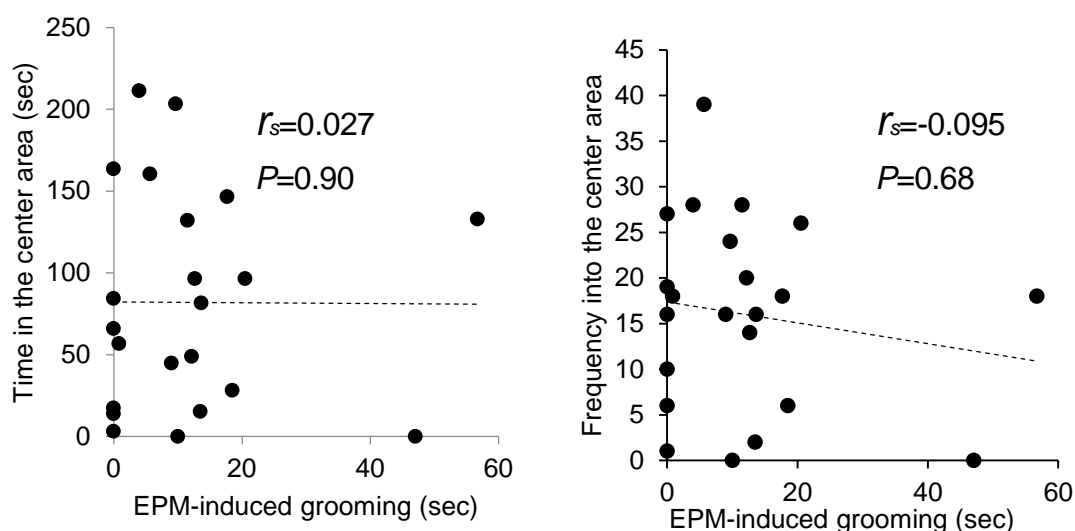
図 4-14 オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数の相関

4.3.4 高架十字迷路誘発グルーミングと探索行動・活動性

高架十字迷路誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間に相関はなかった ($r_s=0.027$, $P=0.90$)。高架十字迷路誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数に相関傾向があった ($r_s=-0.095$, $P=0.68$) (図 4-15)。

高架十字迷路誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間に相関はなかった ($r_s=-0.030$, $P=0.90$)。高架十字迷路誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数に相関はなかった ($r_s=-0.13$, $P=0.58$) (図 4-16)。

高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入時間に相関はなかった ($r_s=0.20$, $P=0.37$)。高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の中心エリア侵入回数に相関はなかった ($r_s=0.12$, $P=0.61$) (図 4-17)。



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-15 高架十字迷路誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関

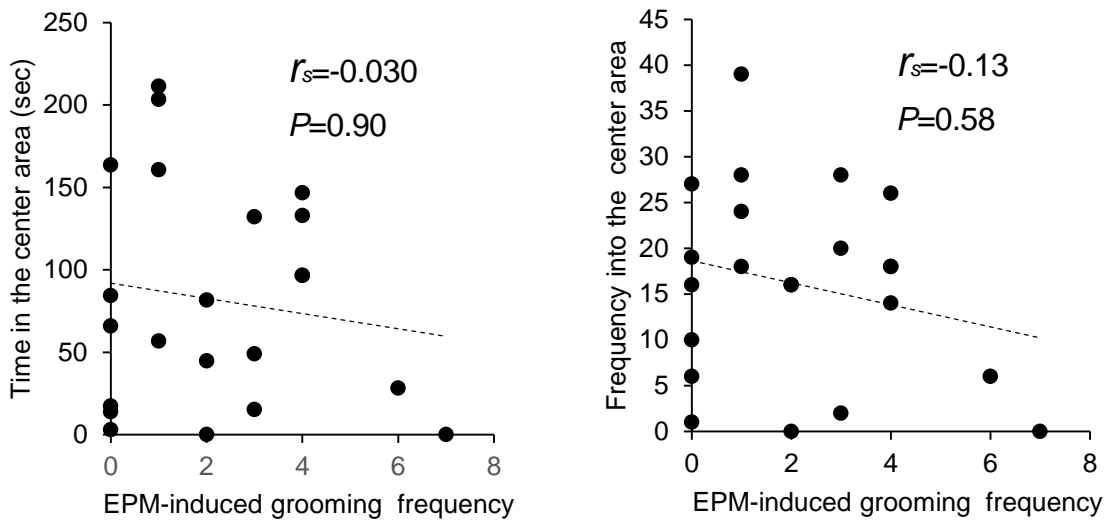


図 4-16 高架十字迷路誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関

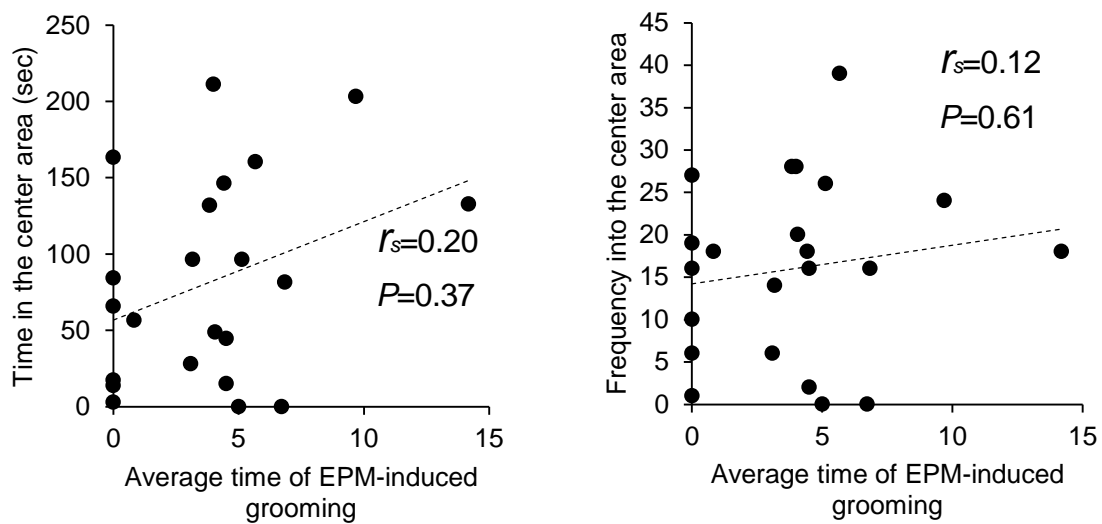


図 4-17 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験中心エリア侵入時間と回数との相関

高架十字迷路誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の総移動距離には相関関係はなかった ($r_s=-0.25$, $P=0.26$). 高架十字迷路誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の総移動距離に正の相関関係が見られた ($r_s=-0.26$, $P=0.25$). 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の総移動距離には相関関係はなかった ($r_s=-0.058$, $P=0.80$) (図 4-18).

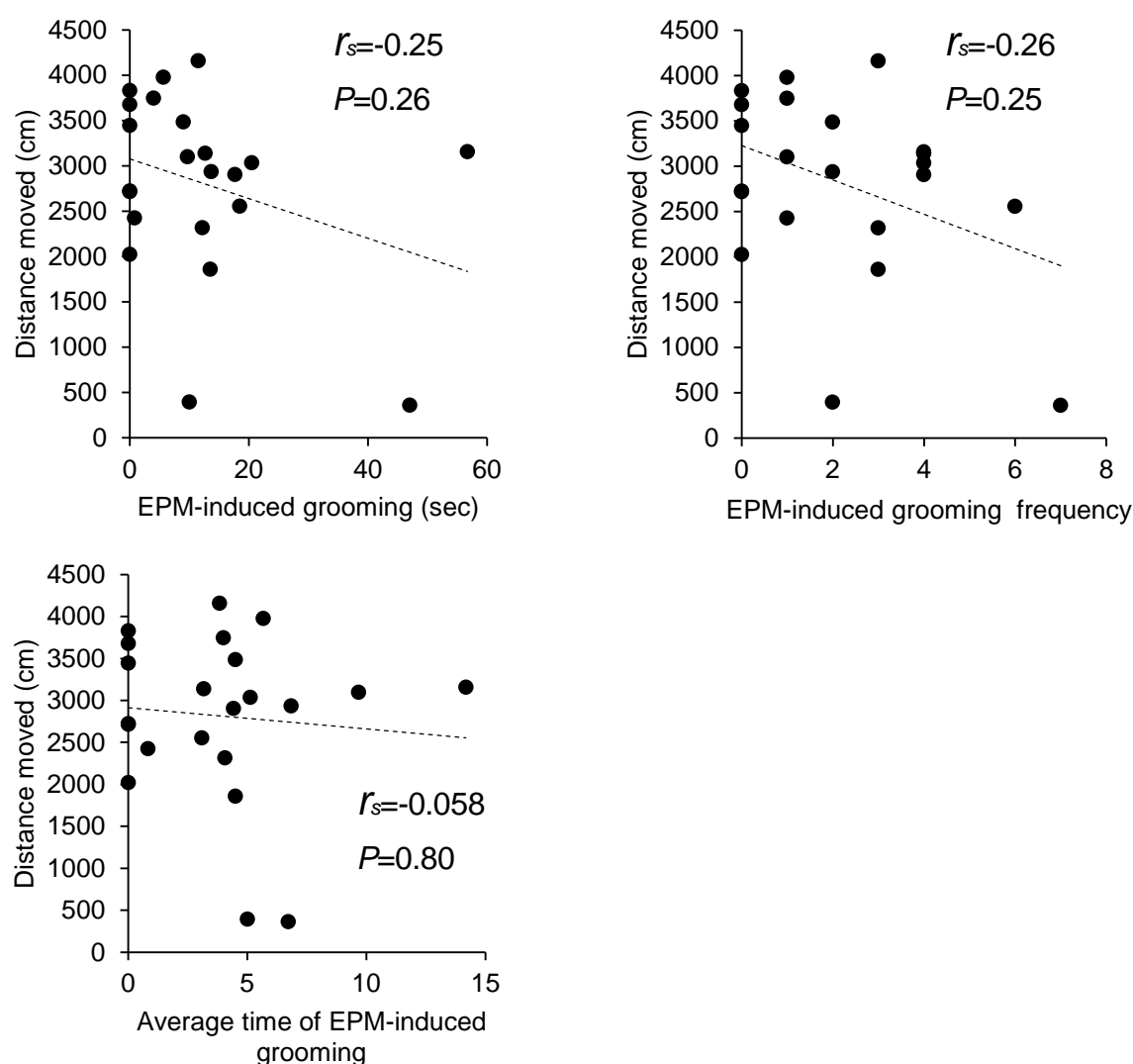


図 4-18 高架十字迷路誘発グルーミング時間, 回数, 1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験総移動距離との相関

高架十字迷路誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の立ち上がり時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.12$, $P=0.60$). 高架十字迷路誘発グルーミング時間とオープンフィールド試験の立ち上がり回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.30$, $P=0.17$) (図 4-19). 高架十字迷路誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の立ち上がり時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.23$, $P=0.32$). 高架十字迷路誘発グルーミング回数とオープンフィールド試験の立ち上がり回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.34$, $P=0.13$) (図 4-20). 高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の立ち上がり時間に相関はなかった ($r_s=0.061$, $P=0.79$). 高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間とオープンフィールド試験の立ち上がり回数に相関はなかった ($r_s=-0.073$, $P=0.75$) (図 4-21)).

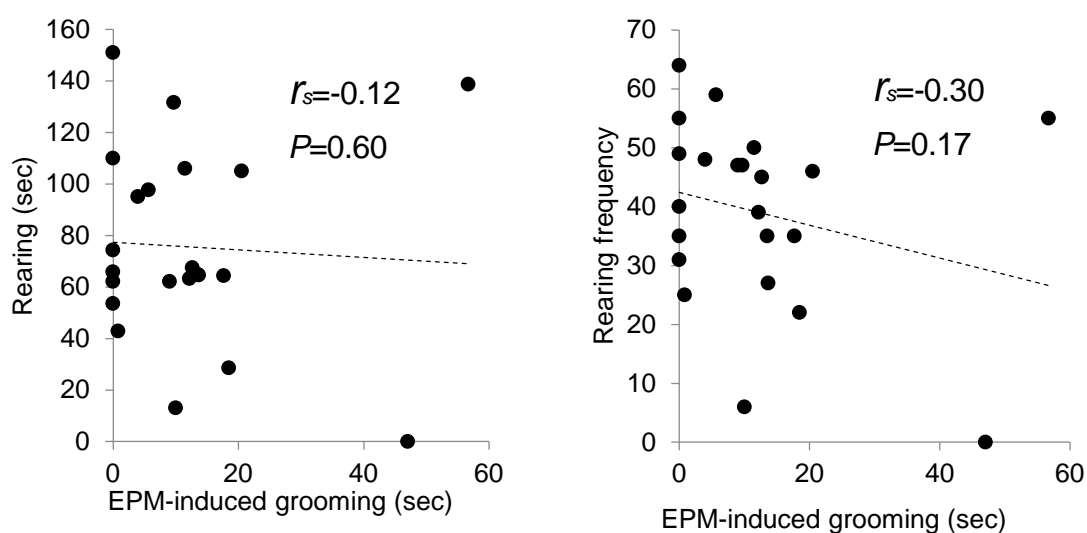


図 4-19 高架十字迷路誘発グルーミングの時間とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数との相関

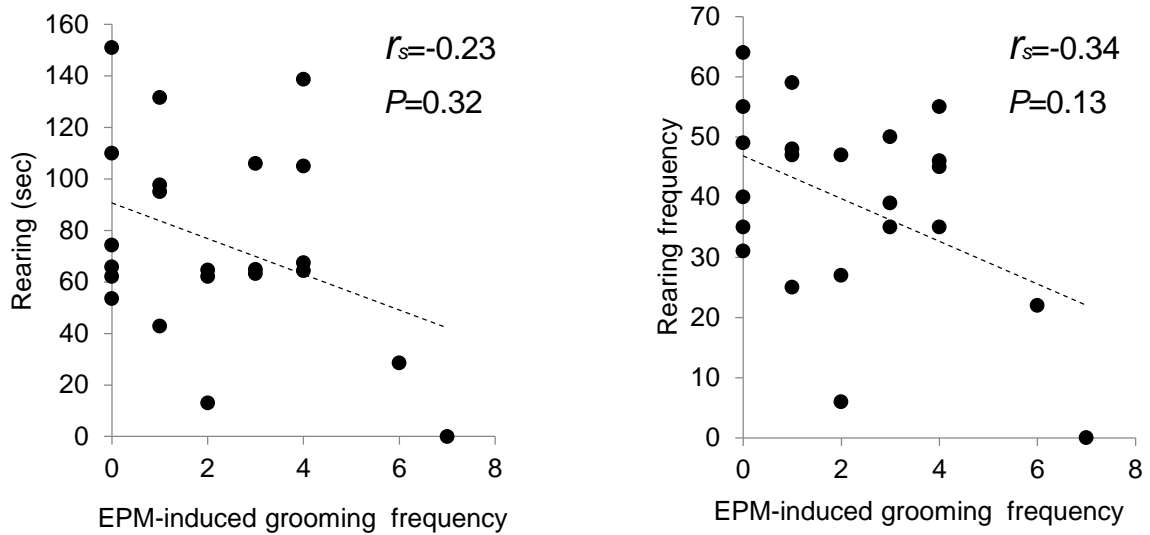


図 4-20 高架十字迷路誘発グルーミングの回数とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数との相関

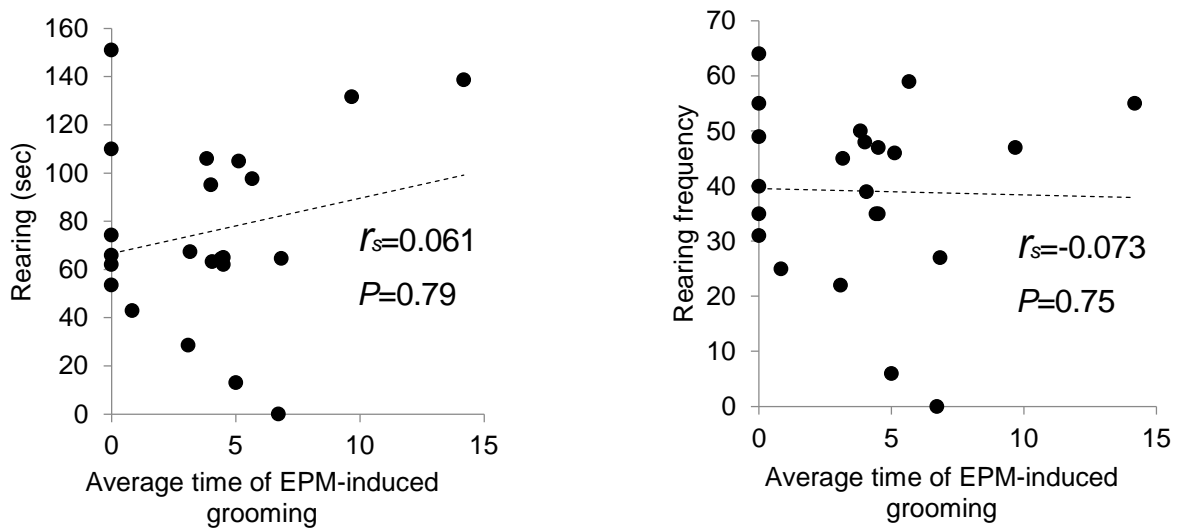
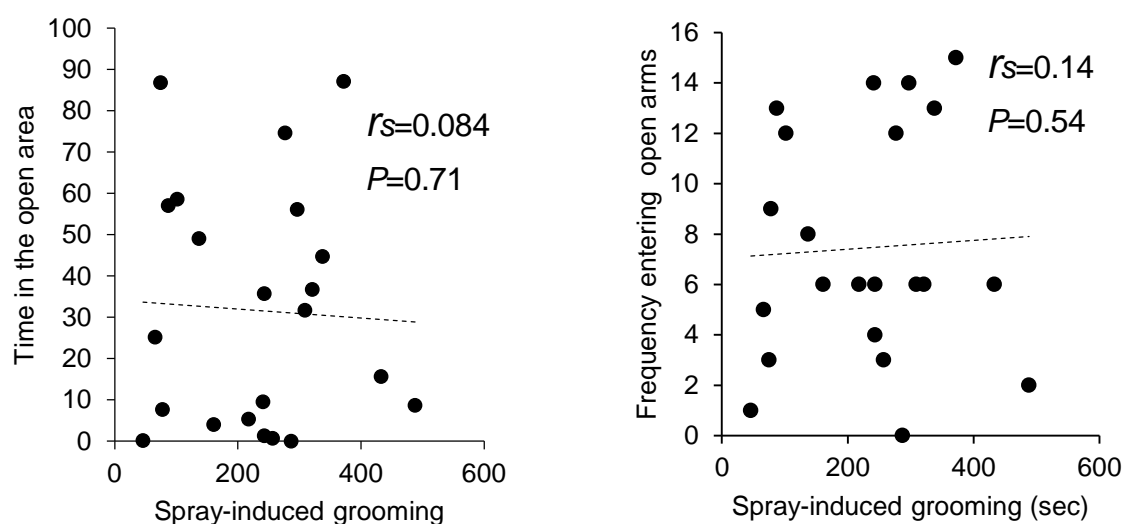


図 4-21 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンフィールド試験立ち上がり時間と回数との相関

4.3.5 霧吹き誘発グルーミングと不安行動

霧吹き誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間には相関関係はなかった（不安行動の指標, $r_s=0.084$, $P=0.71$). 霧吹き誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数には相関はなかった ($r_s=0.14$, $P=0.54$) (図 4-22). 霧吹き誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間には相関関係はなかった ($r_s=0.39$, $P=0.72$). 霧吹き誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数には正の相関関係の傾向が ($r_s=0.42$, $P=0.051$) 見られた(図 4-23). 霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間には相関はなかった ($r_s=-0.26$, $P=0.25$). 霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数に相関はなかった ($r_s=-0.11$, $P=0.64$) (図 4-24).



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-22 霧吹き誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験オープンアーム侵入時間と回数との相関

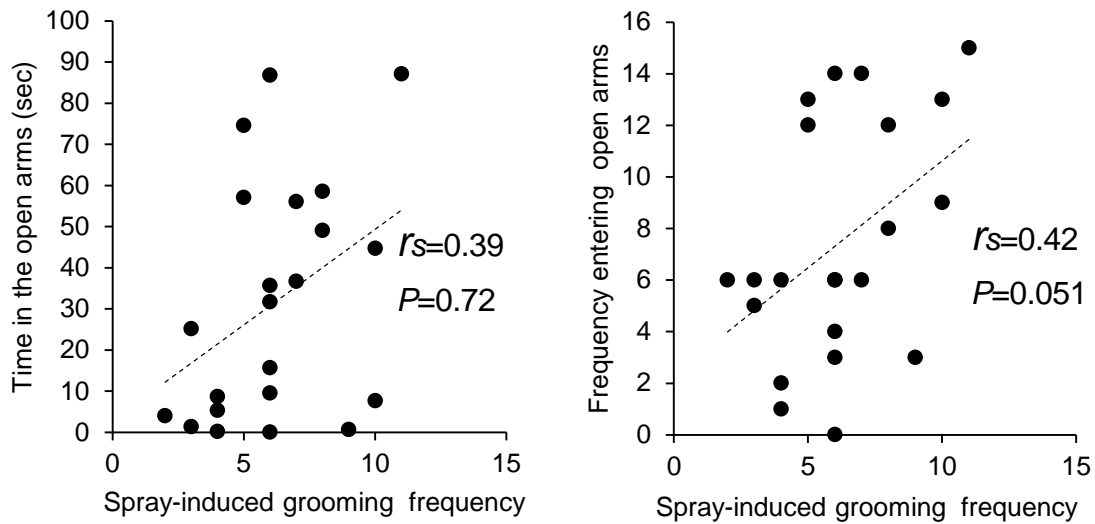


図 4-23 霧吹き誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験オープンアーム侵入時間と回数との相関

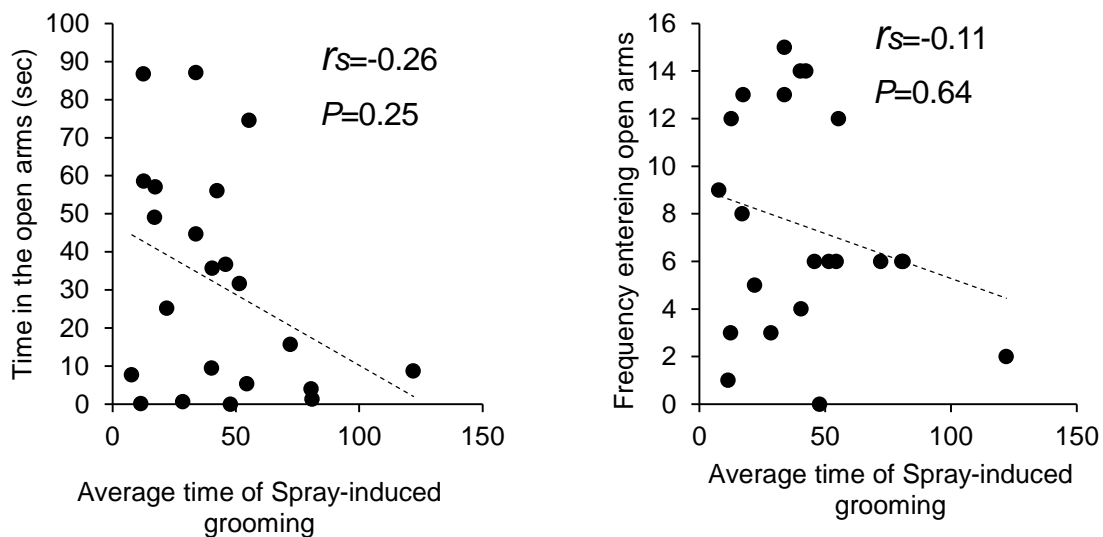


図 4-24 霧吹き誘発グルーミング 1 回平均時間と高架十字迷路試験オープンアーム侵入時間と回数との相関

霧吹き誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間には相関関係はなかった（不安行動の指標, $r_s=0.057$, $P=0.80$). 霧吹き誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数には相関関係はなかった ($r_s=-0.14$, $P=0.54$) (図 4-25). 霧吹き誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間には相関関係はなかった ($r_s=0.062$, $P=0.79$). 霧吹き誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数には相関関係はなかった ($r_s=0.076$, $P=0.74$) (図 4-26).

霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間には相関関係はなかった ($r_s=0.020$, $P=0.93$). 霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数には有意な相関はなかった ($r_s=-0.092$, $P=0.69$) (図 4-27).

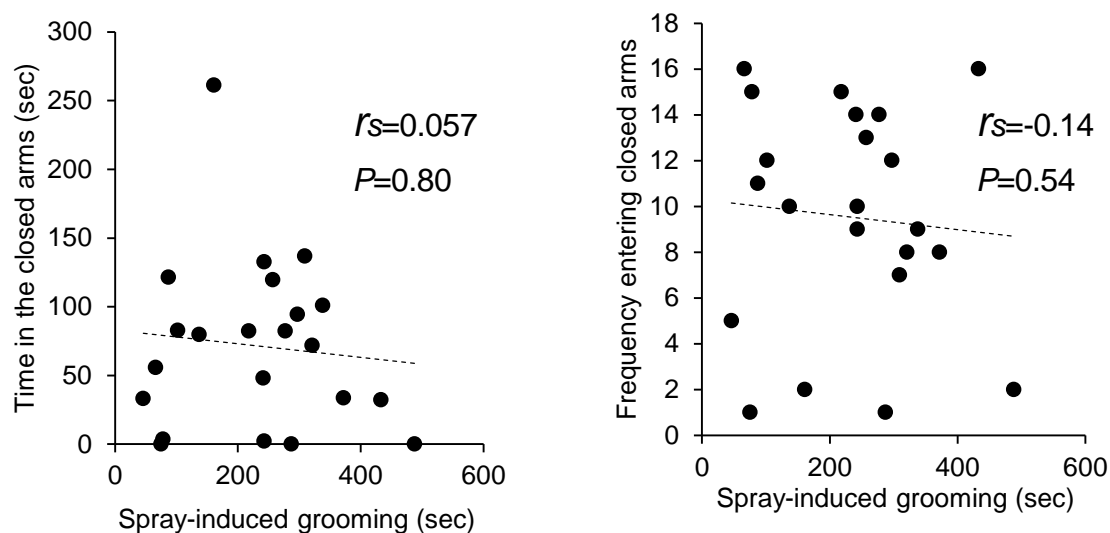


図 4-25 霧吹き誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験クローズドアーム侵入時間と回数との相関

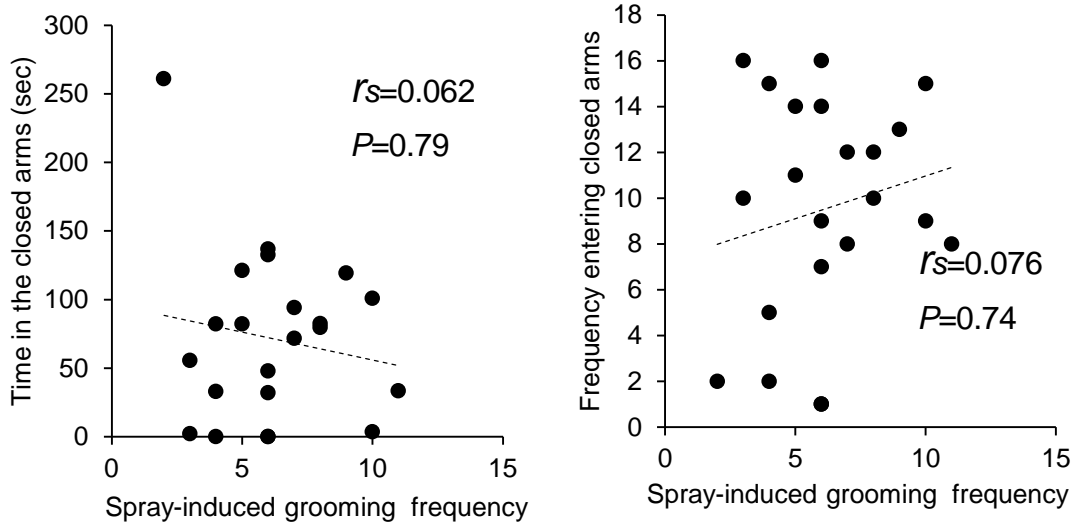


図 4-26 霧吹き誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験クローズドアーム侵入時間と回数との相関

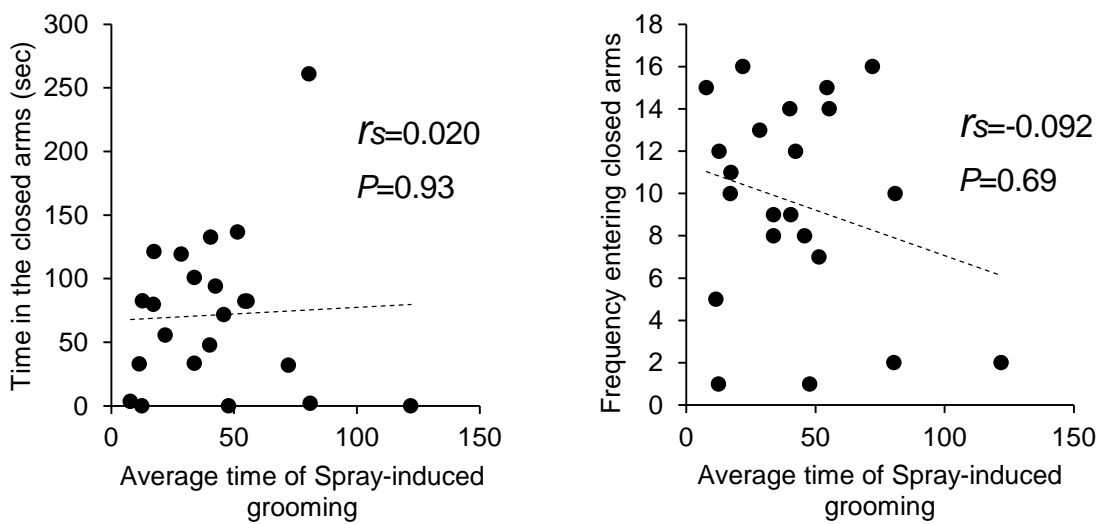
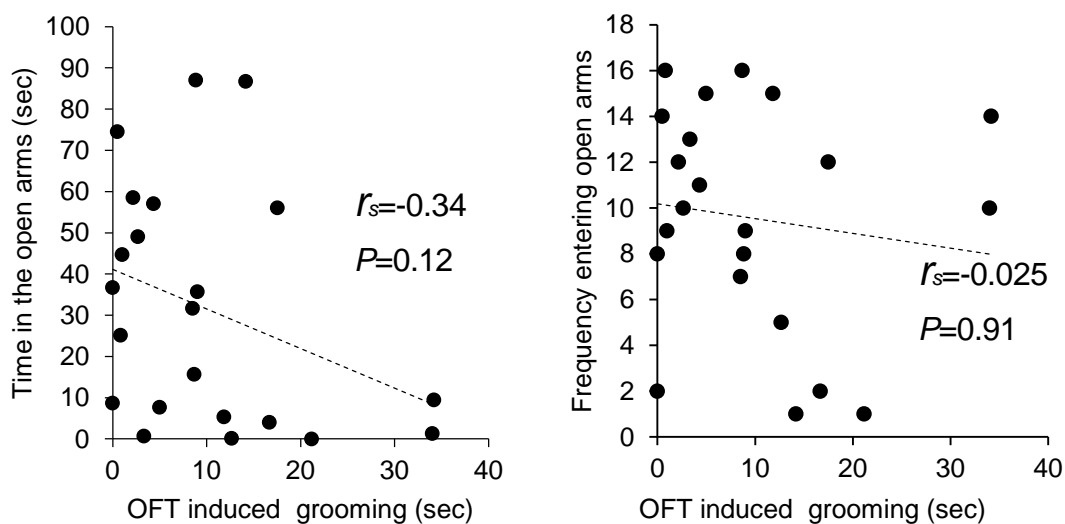


図 4-27 霧吹き誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と高架十字迷路試験クローズドアーム侵入時間と回数との相関

4.3.6 オープンフィールド誘発グルーミングと不安行動

オープンフィールド誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.34$, $P=0.12$). オープンフィールド誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.025$, $P=0.91$) (図 4-28). オープンフィールド誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.38$, $P=0.076$). オープンフィールド誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=0.11$, $P=0.62$) (図 4-29). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.16$, $P=0.48$). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.072$, $P=0.75$) (図 4-30).



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-28 オープンフィールド誘発グルーミング時間とオープンアーム侵入時間と回数の相関

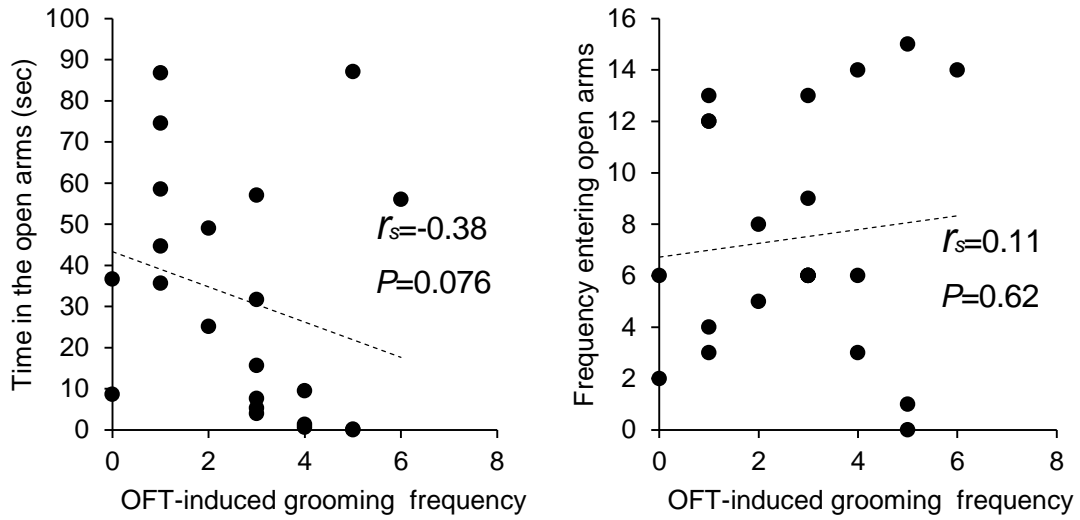


図 4-29 オープンフィールド誘発グルーミング回数とオープンアーム侵入時間と回数との相関

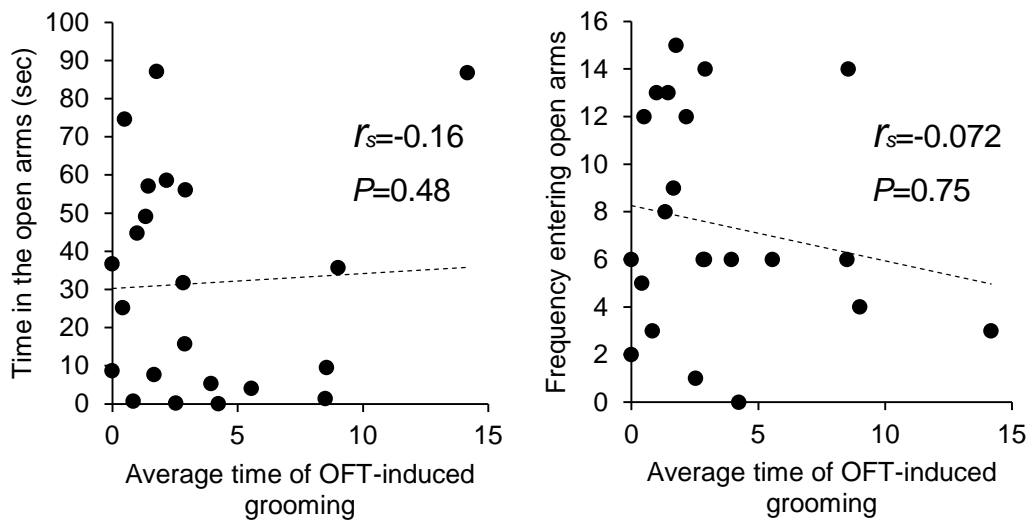


図 4-30 オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とオープンアーム侵入時間と回数との相関

オープンフィールド誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入時間に相関はなかった ($r_s=0.23$, $P=0.31$). オープンフィールド誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数にも相関はなかった ($r_s=-0.17$, $P=0.44$) (図 4-31). オープンフィールド誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入時間に有意な相関はなかった ($r_s=-0.075$, $P=0.74$). オープンフィールド誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数にも相関はなかった ($r_s=0.059$, $P=0.79$) (図 4-32). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.046$, $P=0.84$). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.19$, $P=0.40$) (図 4-33).

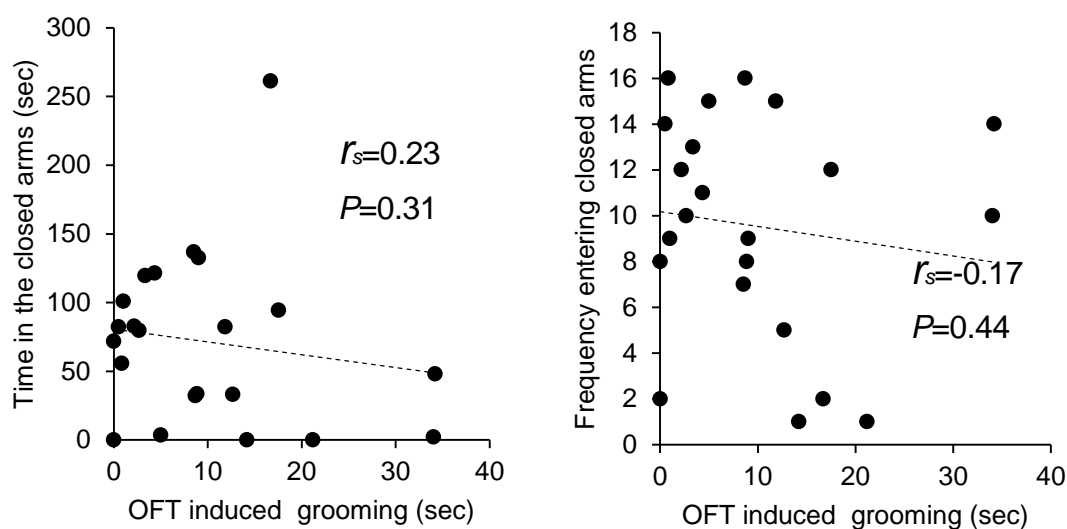


図 4-31 オープンフィールド誘発グルーミング時間とクローズドアーム侵入時間と回数の相関

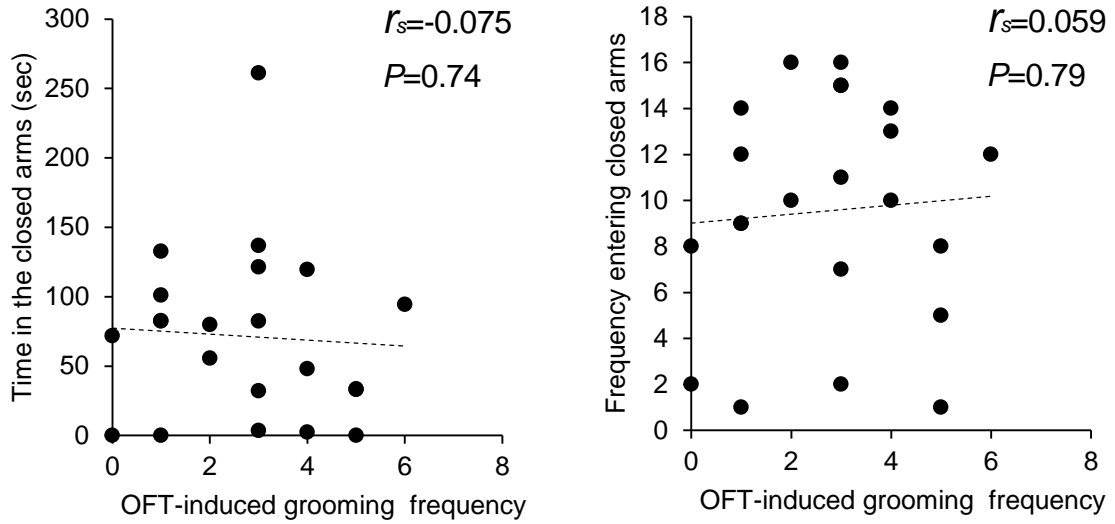


図 4-32 オープンフィールド誘発グルーミング回数とクローズドアーム侵入時間と回数の相関

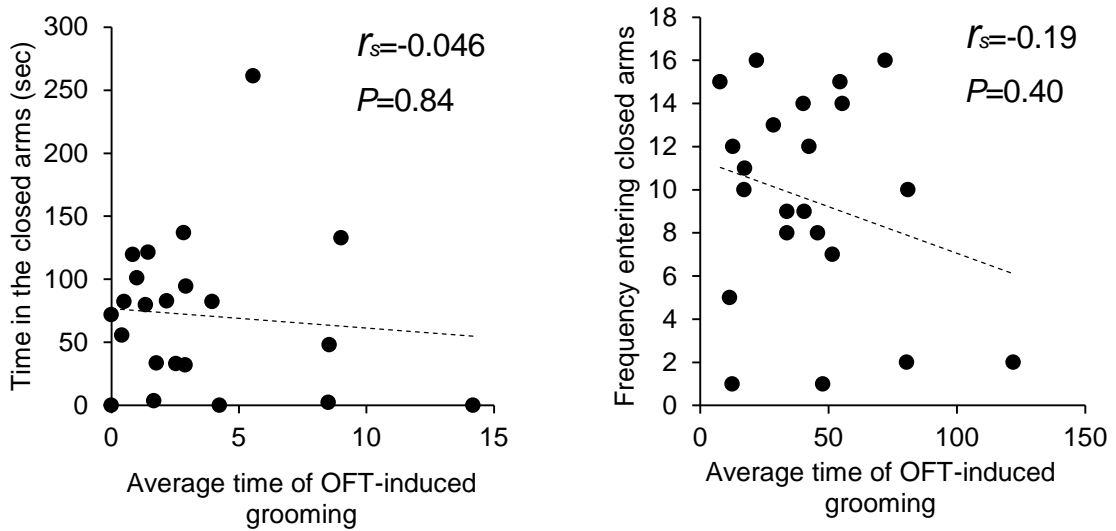


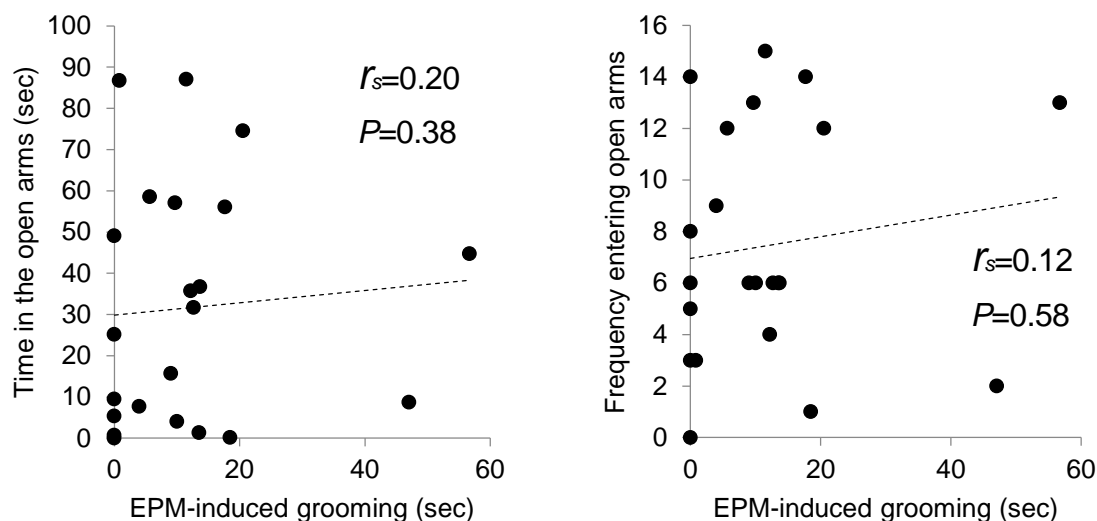
図 4-33 オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間とクローズドアーム侵入時間と回数の相関

4.3.7 高架十字迷路試験誘発グルーミングと不安行動

高架十字迷路誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間に相関関係はなく ($r_s=0.20$, $P=0.38$), 高架十字迷路誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数にも相関関係はなかった ($r_s=0.12$, $P=0.58$) (図 4-34).

高架十字迷路誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間に相関関係はなく ($r_s=0.16$, $P=0.48$), 高架十字迷路誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数にも相関関係はなかった ($r_s=0.046$, $P=0.84$) (図 4-35).

高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間に相関はなく ($r_s=0.35$, $P=0.11$), 高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム侵入回数にも相関はなかった ($r_s=0.31$, $P=0.16$) (図 4-36).



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-34 高架十字迷路誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間と侵入回数との相関

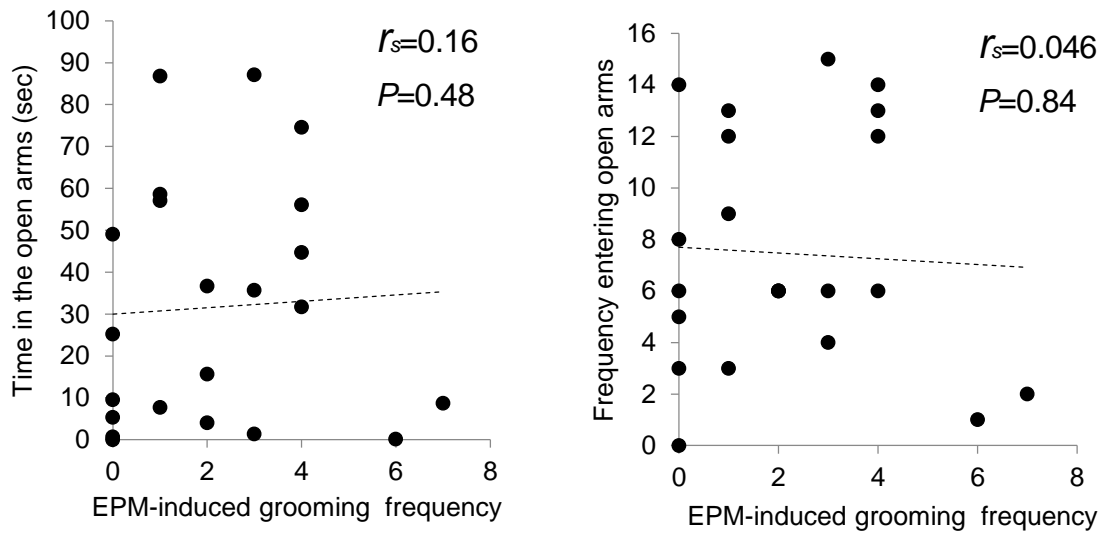


図 4-35 高架十字迷路誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間と侵入回数との相関

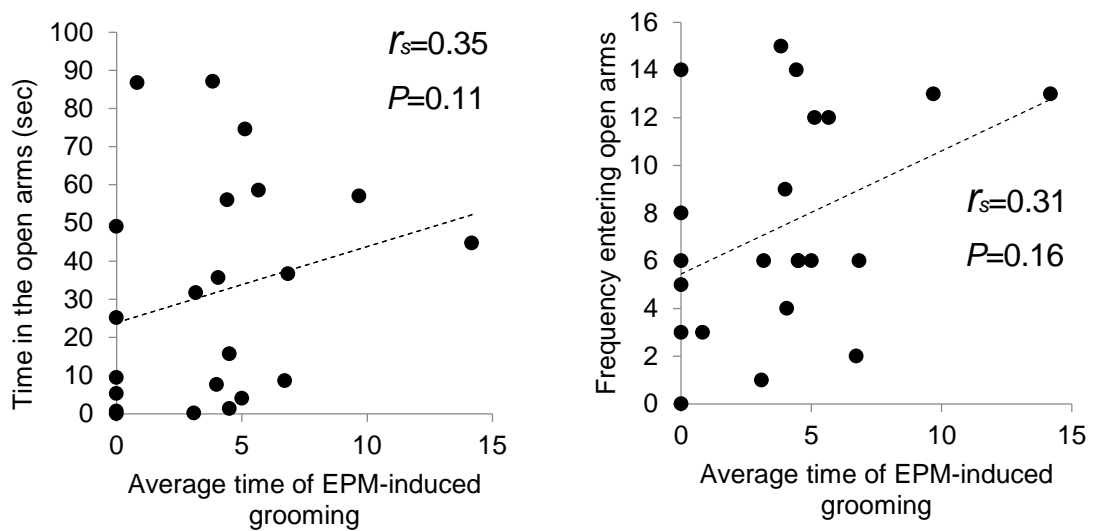


図 4-36 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のオープンアーム滞在時間と侵入回数との相関

高架十字迷路誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間に相関関係はなかった ($r_s=0.20$, $P=0.38$). 高架十字迷路誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.33$, $P=0.14$) (図 4-37). 高架十字迷路誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間に有意な相関はなかった ($r_s=0.060$, $P=0.79$). 高架十字迷路誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数に有意な相関はなかった ($r_s=-0.36$, $P=0.099$) (図 4-38). 高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間に相関関係はなかった ($r_s=0.21$, $P=0.34$). 高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム侵入回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.13$, $P=0.57$) (図 4-39).

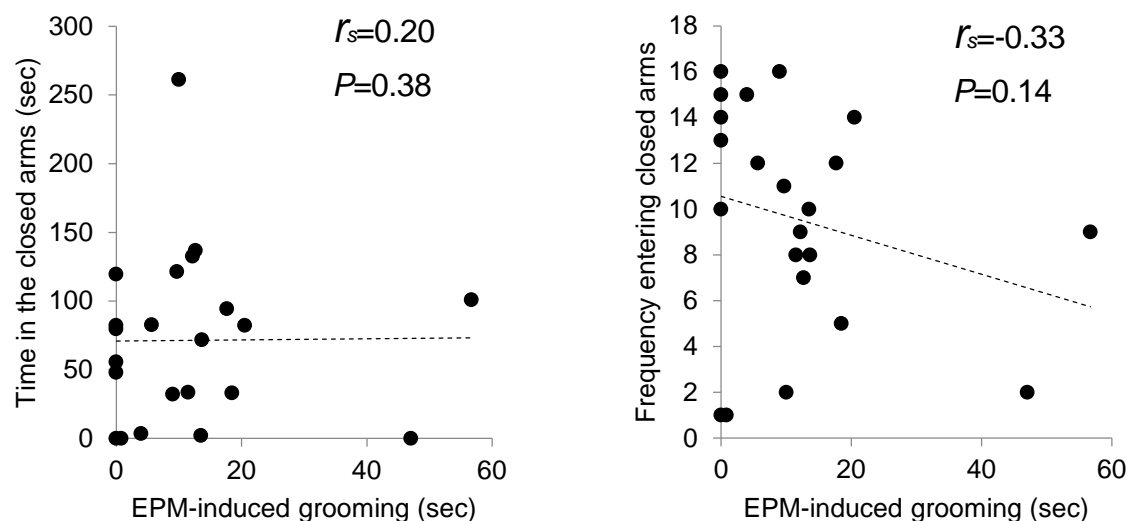


図 4-37 高架十字迷路誘発グルーミング時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間と侵入回数との相関

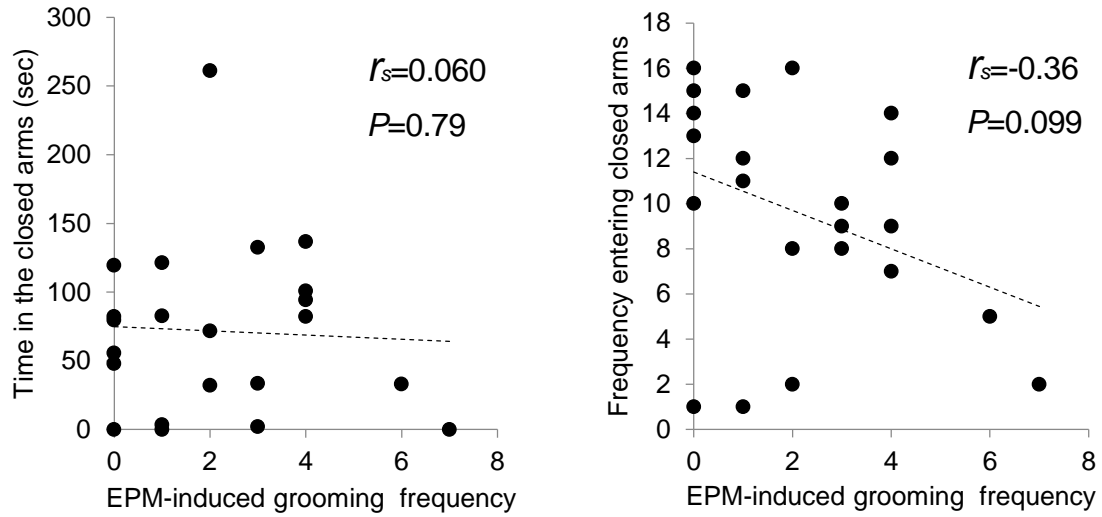


図 4-38 高架十字迷路誘発グルーミング回数と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間と侵入回数との相関

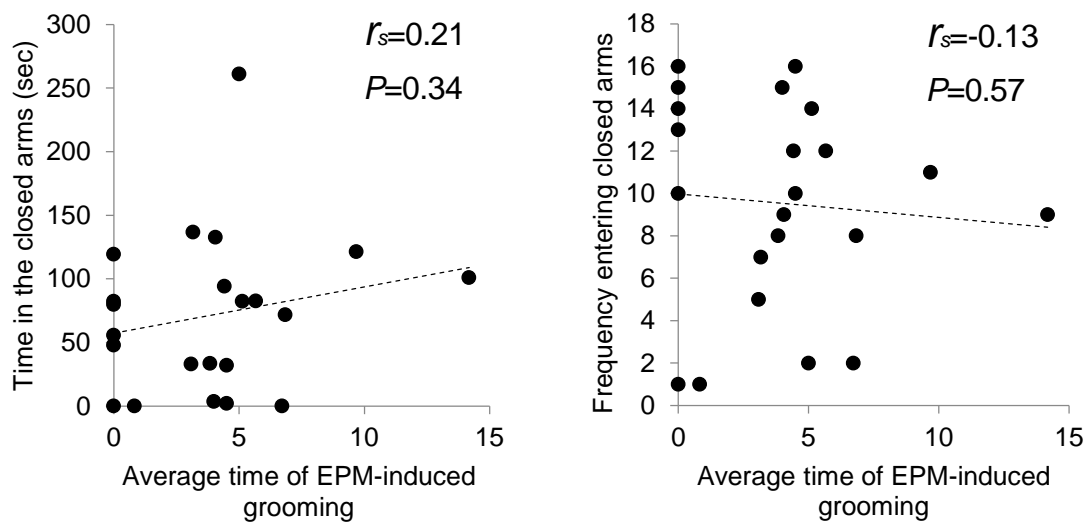
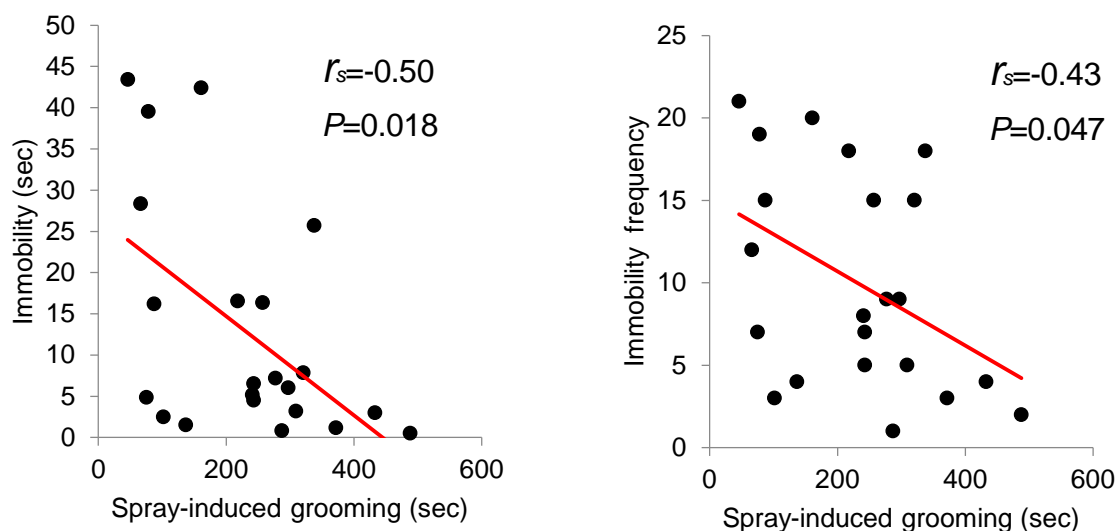


図 4-39 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と高架十字迷路試験のクローズドアーム滞在時間と侵入回数との相関

4.3.8 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミングとうつ行動

実験1スケジュールでは、オープンフィールド試験と高架十字迷路試験を経験したラットの霧吹きグルーミングとうつ様行動の相関を調べた。

霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間に有意な負の相関関係があり ($r_s = -0.50$, $P = 0.018$)、霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動回数にも有意な負の相関があった ($r_s = -0.43$, $P = 0.047$) (図4-40)。しかし、霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間に相関はなく ($r_s = -0.22$, $P = 0.34$)、霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動回数に相関はなかった ($r_s = 0.061$, $P = 0.79$) (図4-41)。また、霧吹き誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間に相関はなく ($r_s = -0.29$, $P = 0.20$)、不動回数も相関はなかった ($r_s = 0.14$, $P = 0.53$) (図4-42)。



(Shiota et al. 2015 から改変)

図4-40 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

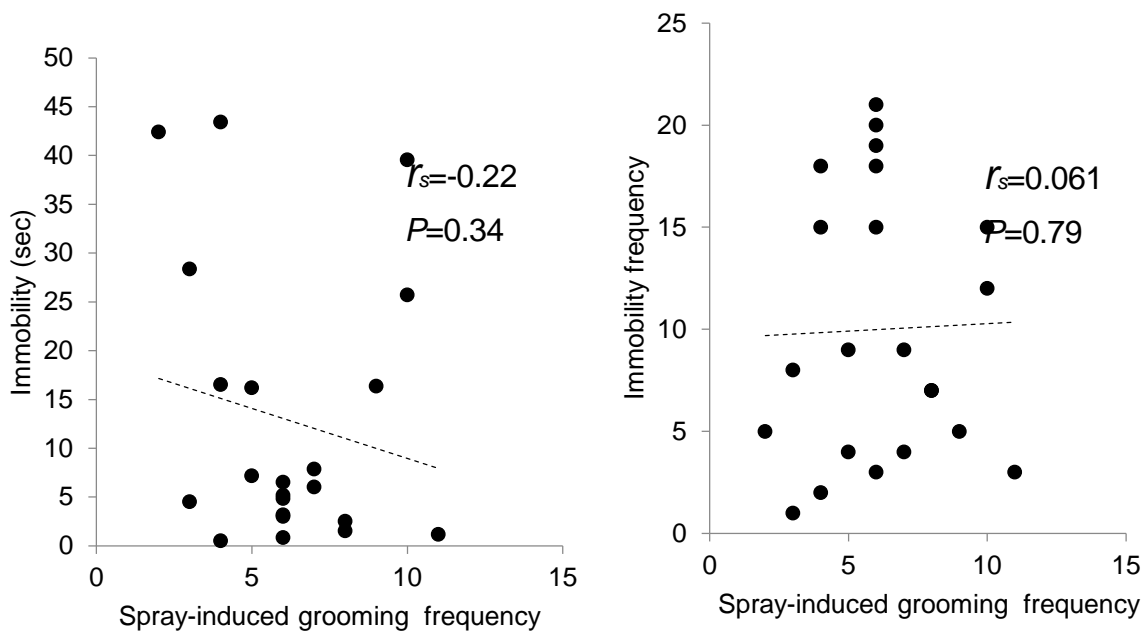


図 4-41 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

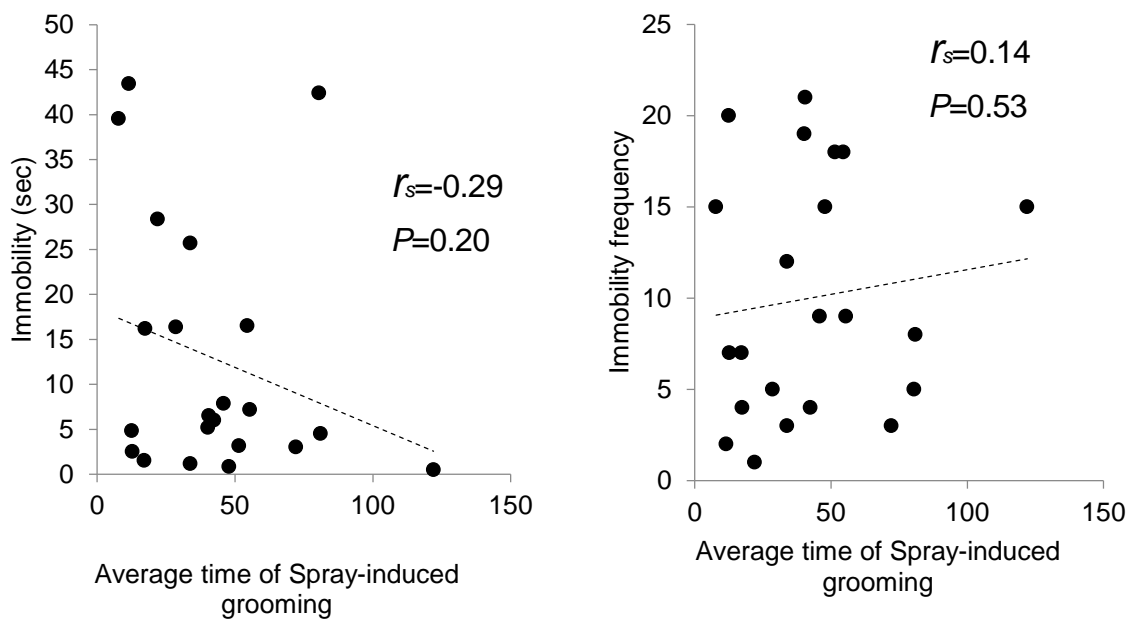


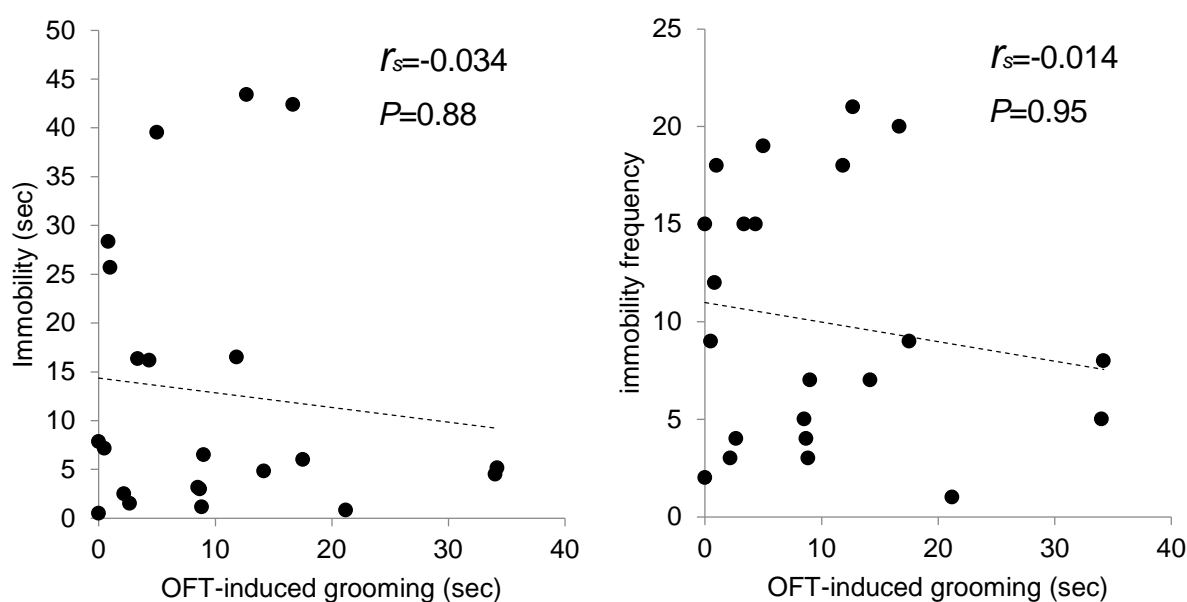
図 4-42 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

4.3.9 オープンフィールド誘発グルーミングとうつ行動

オープンフィールド誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間に相関はなかった ($r_s = -0.034$, $P = 0.88$)。オープンフィールド誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動回数に相関はなかった ($r_s = -0.014$, $P = 0.95$) (図 4-43)。

オープンフィールド誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間に相関はなかった ($r_s = 0.033$, $P = 0.86$)。オープンフィールド誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動回数に相関関係はなかった ($r_s = 0.056$, $P = 0.81$) (図 4-44)。

オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間に相関はなかった ($r_s = -0.098$, $P = 0.66$)。オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動回数に相関はなかった ($r_s = -0.10$, $P = 0.65$) (図 4-45)。



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-43 オープンフィールド誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

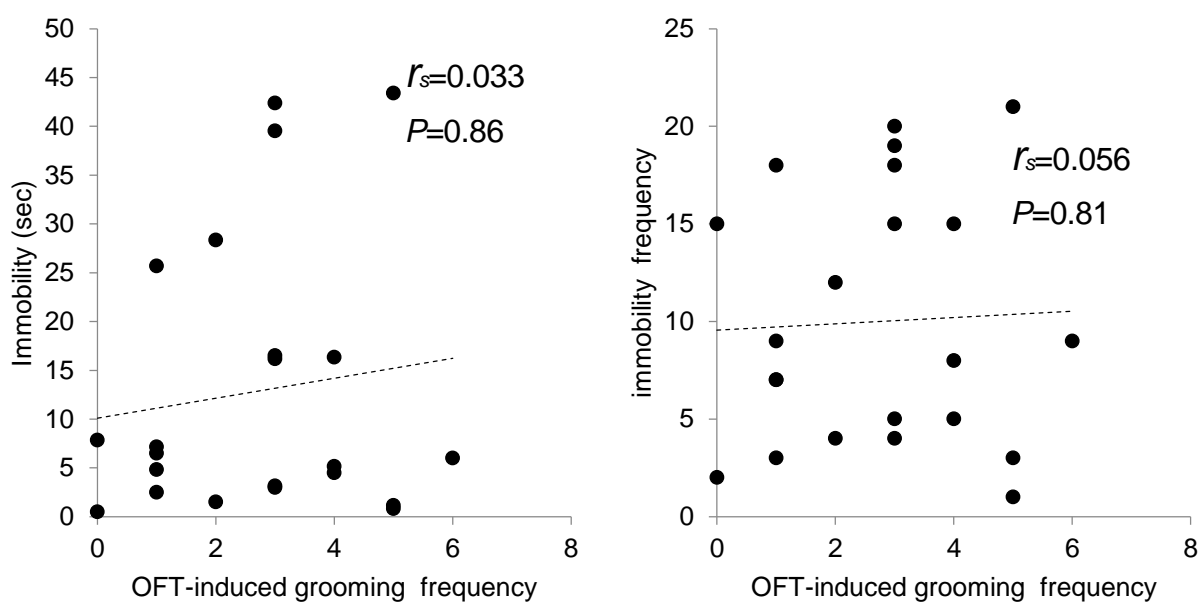


図 4-44 オープンフィールド誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

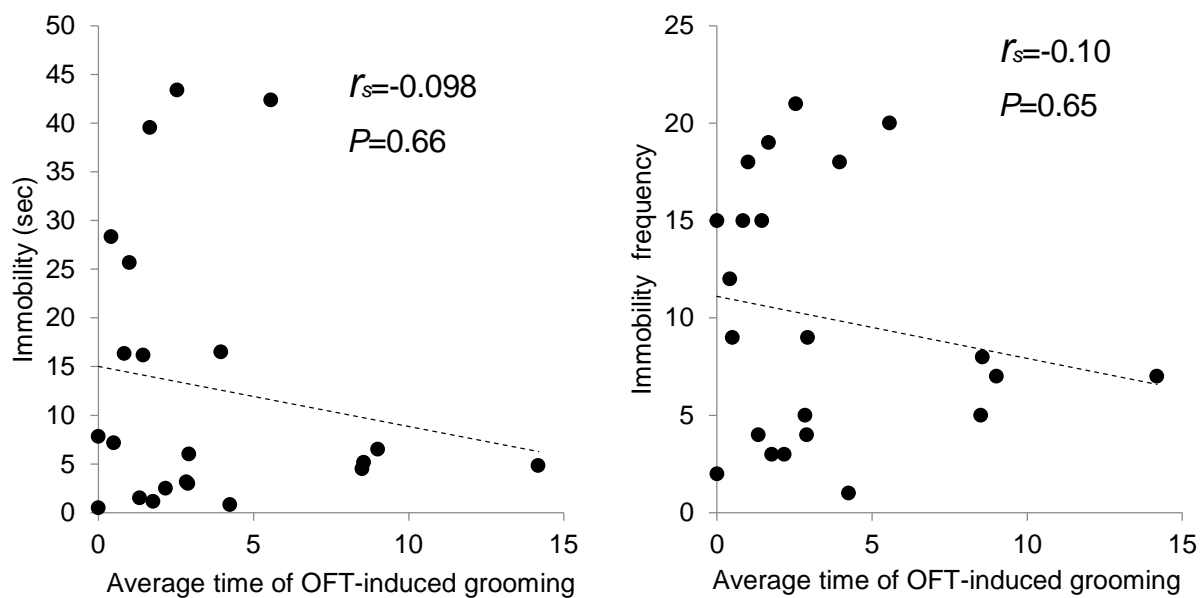
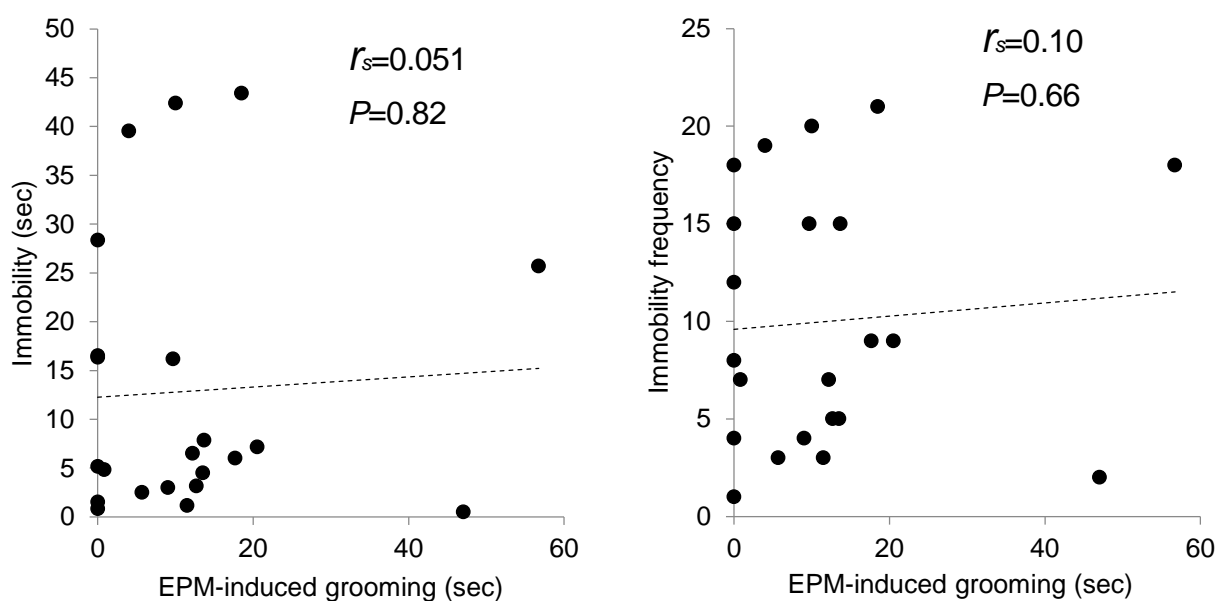


図 4-45 オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間と不動回数との相関

4.3.10 高架十字迷路誘発グルーミングとうつ行動

高架十字迷路誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間に相関はなかった ($r_s=0.051$, $P=0.82$)。高架十字迷路誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動回数に相関はなかった ($r_s=0.10$, $P=0.66$) (図 4-46)。高架十字迷路誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間に相関はなかった ($r_s=-0.032$, $P=0.89$)。高架十字迷路誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動回数に相関はなかった ($r_s=0.006$, $P=0.98$) (図 4-47)。高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間に相関はなかった ($r_s=0.030$, $P=0.89$)。高架十字迷路誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動回数に相関はなかった ($r_s=0.072$, $P=0.75$) (図 4-48)。



(Shiota et al. 2015 から改変)

図 4-46 高架十字迷路誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

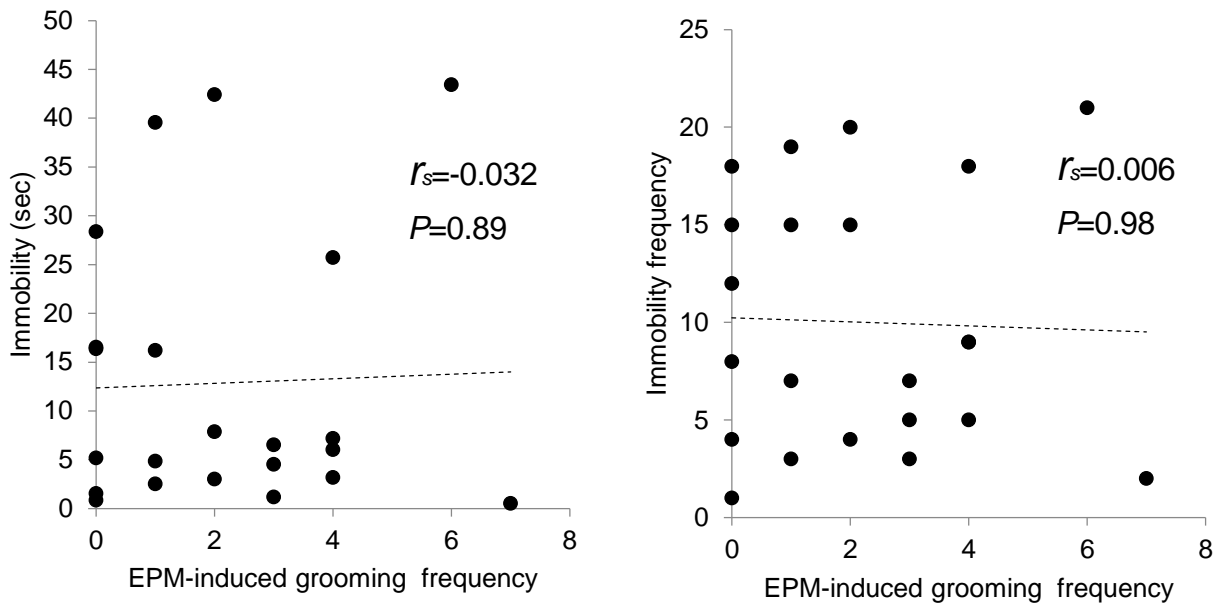


図 4-47 高架十字迷路誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

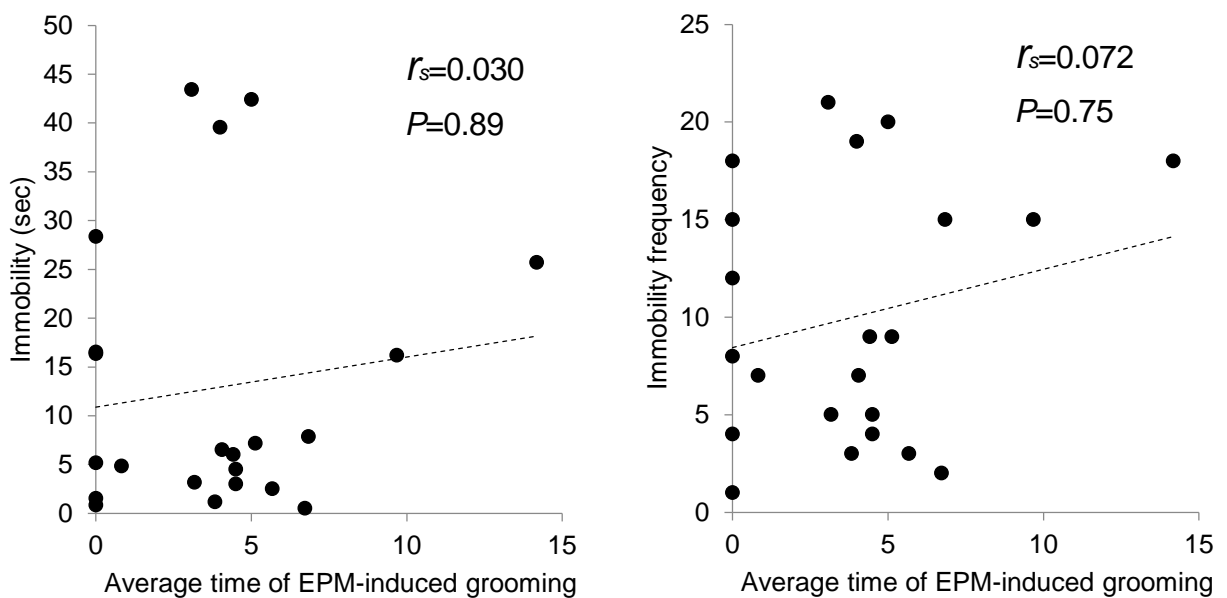


図 4-48 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間と不動の回数との相関

4.3.11 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミングと対処行動

霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき時間に相関関係はなかった ($r_s=0.24$, $P=0.29$)。霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき回数に相関関係はなかった ($r_s=0.30$, $P=0.18$) (図 4-49)。

霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき時間に負の相関関係の傾向が見られた ($r_s=-0.40$, $P=0.064$)。霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき回数に相関関係はなかった ($r_s=-0.18$, $P=0.44$) (図 4-50)。

霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき時間に負の相関関係が見られた ($r_s=0.60$, $P=0.004$)。霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき回数に相関関係はなかった ($r_s=0.34$, $P=0.12$) (図 4-51)。

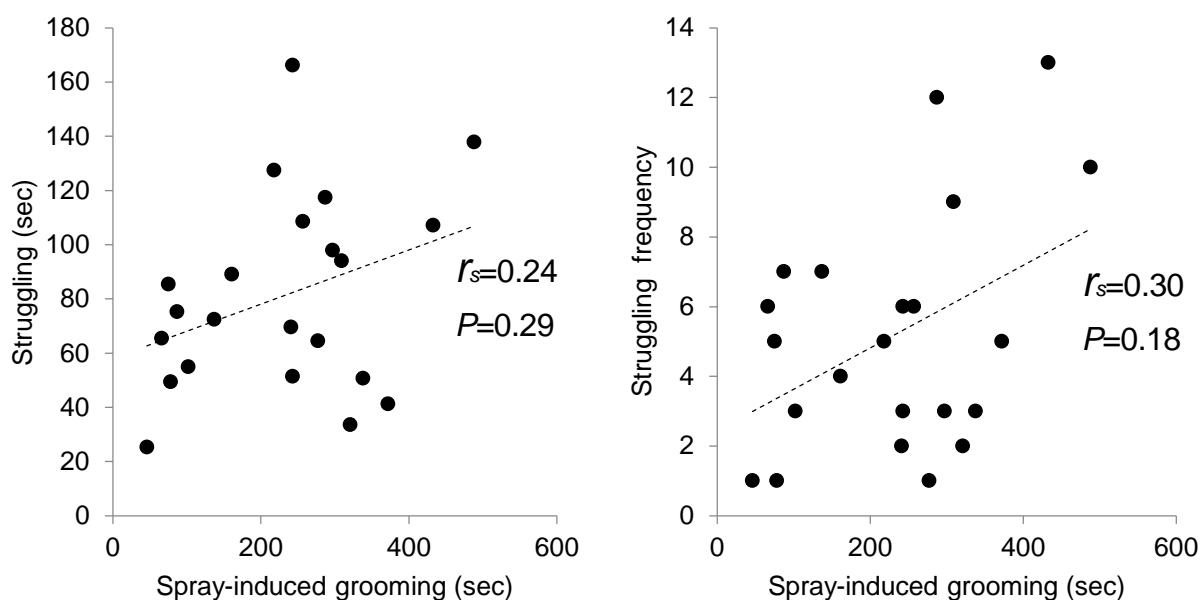


図 4-49 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

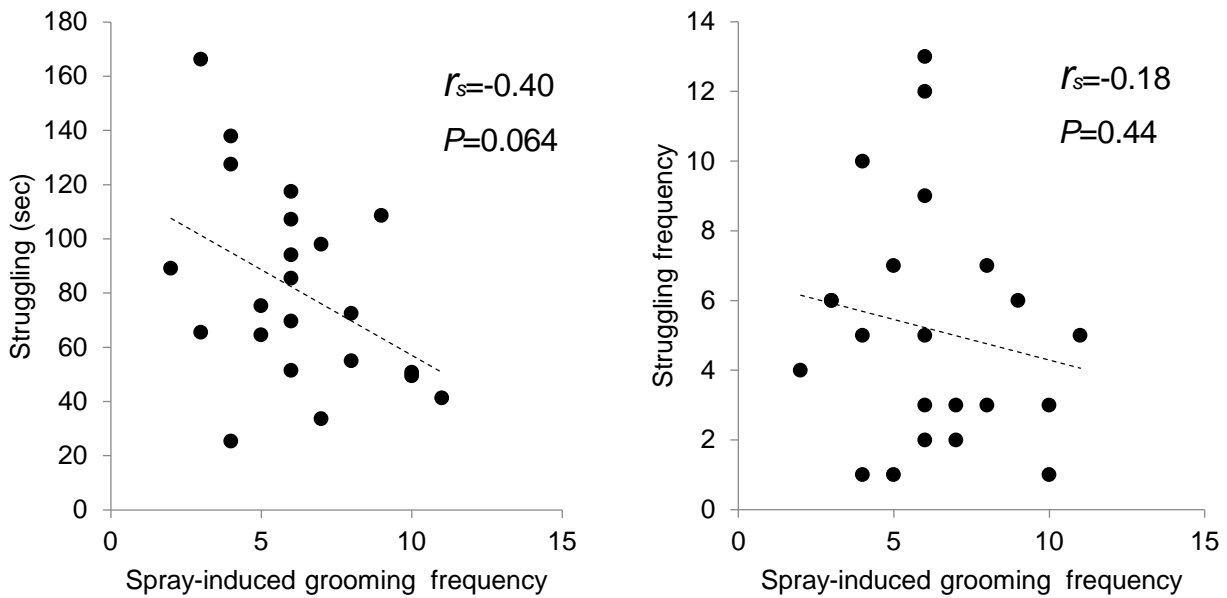


図 4-50 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

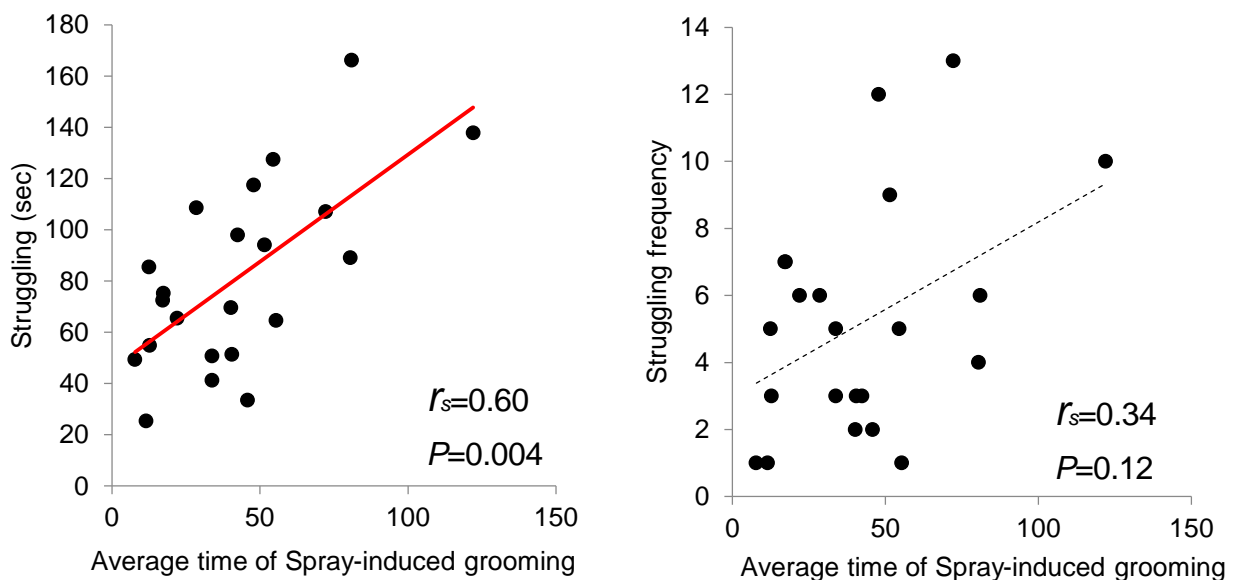


図 4-51 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験経験ラットの霧吹き誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

4. 3. 12 オープンフィールド誘発グルーミングと対処行動

オープンフィールド誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき時間に相関はなかった ($r_s=0.30$, $P=0.17$). オープンフィールド誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき回数に相関はなかった ($r_s=0.03$, $P=0.99$) (図 4-52). オープンフィールド誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき時間に相関はなかった ($r_s=0.20$, $P=0.36$). オープンフィールド誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき回数に相関はなかった ($r_s=0.080$, $P=0.73$) (図 4-53). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき時間に相関はなかった ($r_s=0.26$, $P=0.24$). オープンフィールド誘発グルーミングの 1 回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき回数に相関はなかった ($r_s=0.000$, $P=0.99$) (図 4-54).

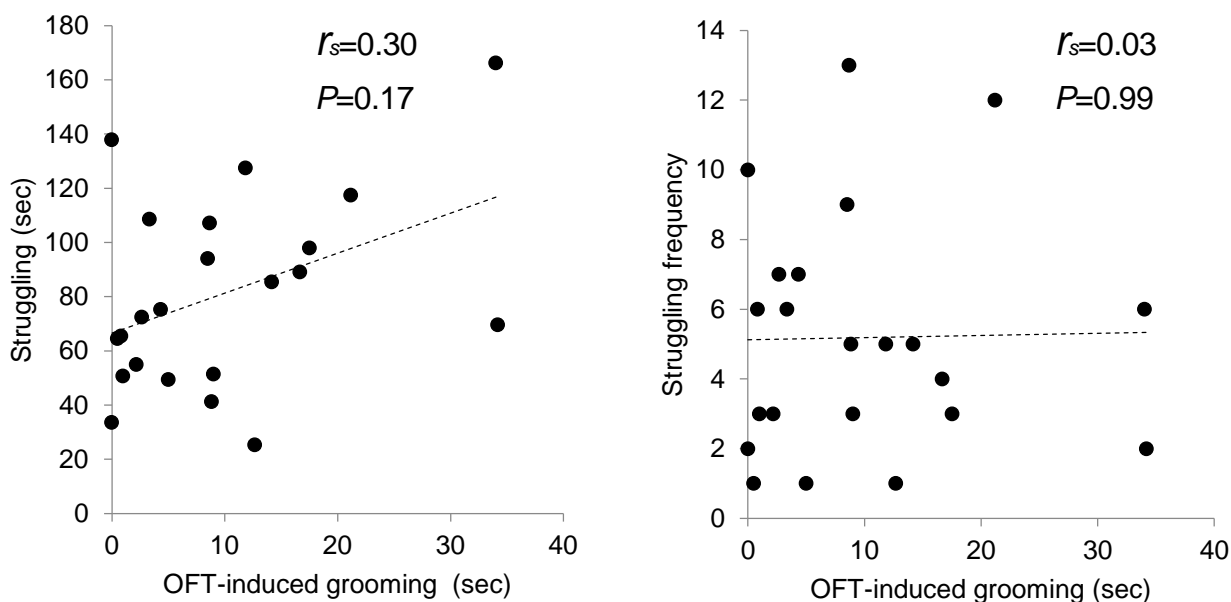


図 4-52 オープンフィールド誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

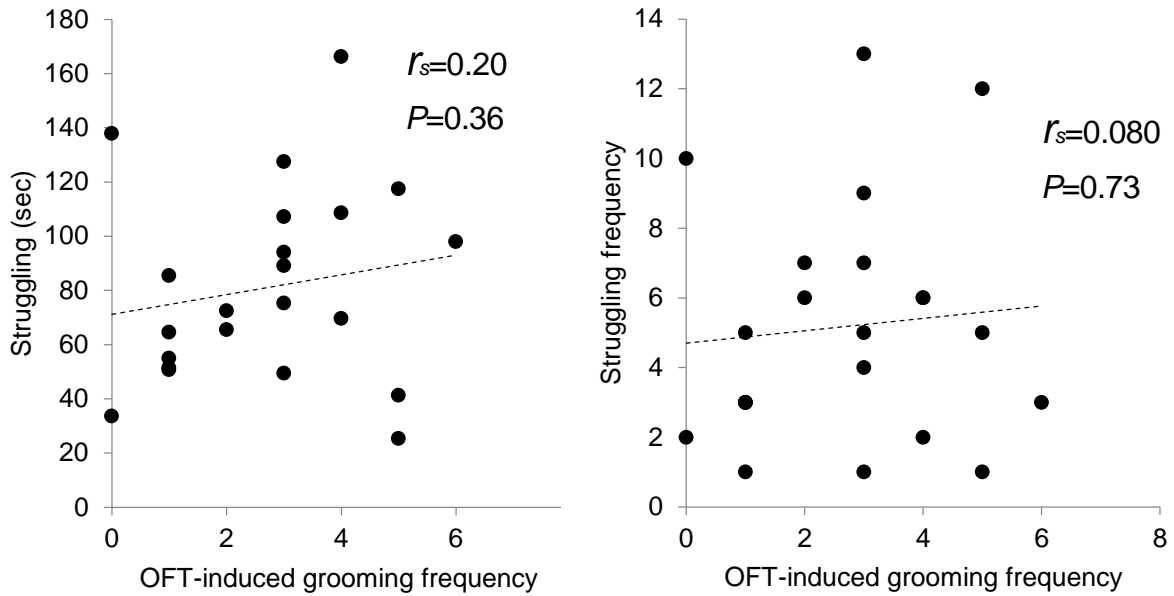


図 4-53 オープンフィールド誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

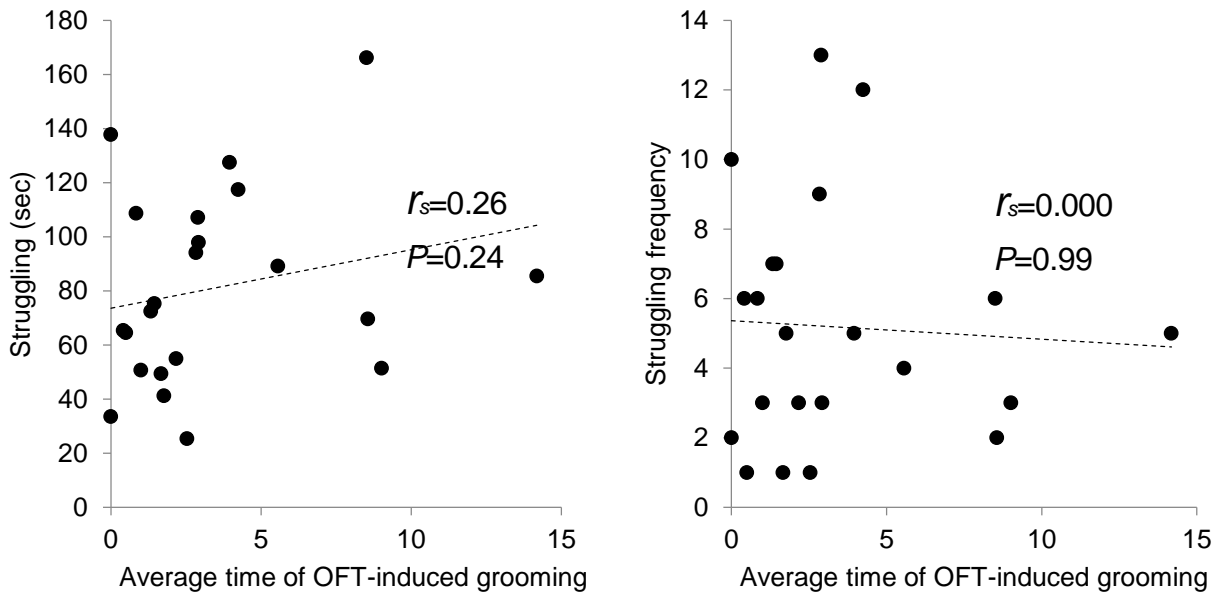


図 4-54 オープンフィールド誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

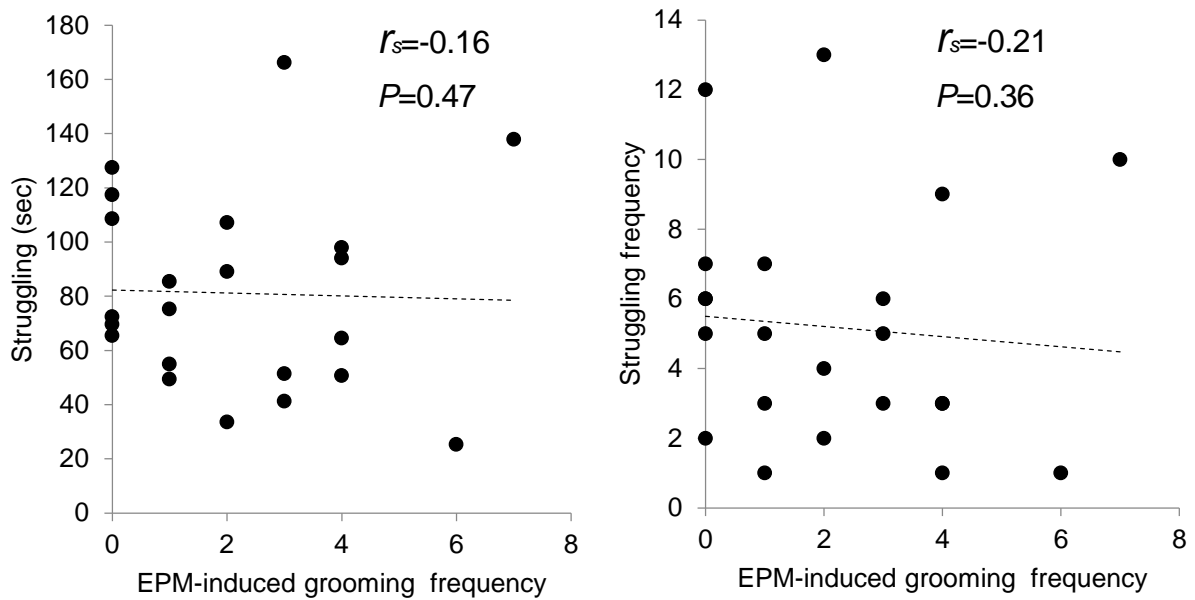


図 4-56 高架十字迷路誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

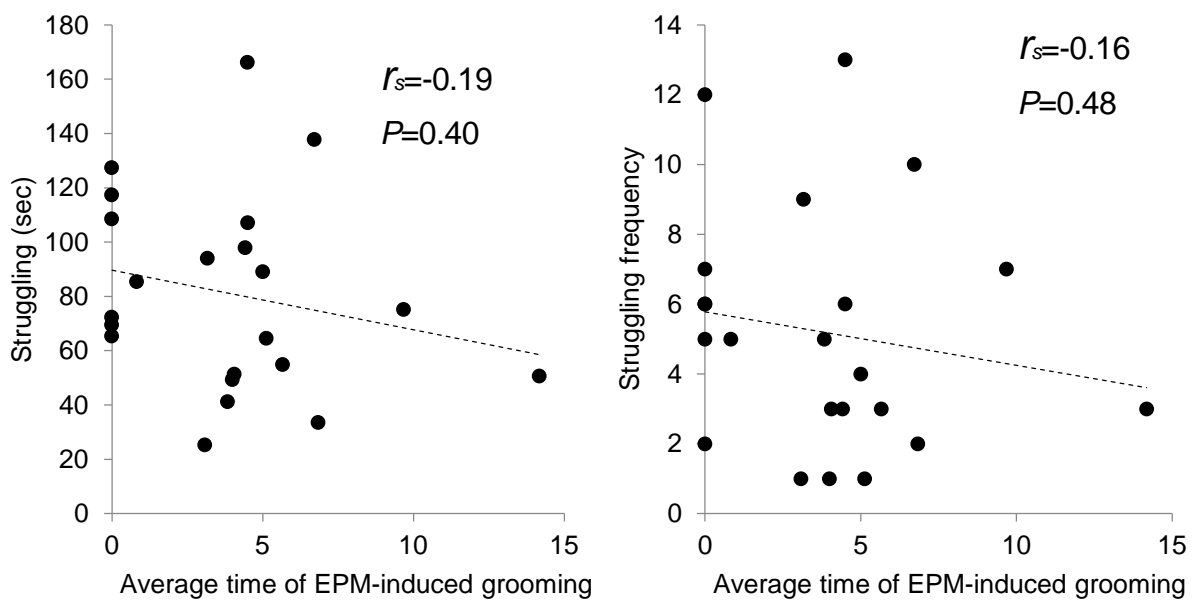


図 4-57 高架十字迷路誘発グルーミングの1回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき時間ともがき回数との相関

4.3.14 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧吹き誘発グルーミングと強制水泳試験および尾部懸垂試験におけるうつ行動

実験2スケジュールでは、オープンフィールド試験と高架十字迷路試験の影響を除くため、霧吹き試験実施後、強制水泳試験または尾部懸垂試験を実施し、霧吹きグルーミングとうつ様行動の相関を調べた。

霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験の不動時間に有意な負の相関があった ($r_s = -0.59$, $P = 0.006$)。しかし、霧吹き試験誘発グルーミング回数と強制水泳試験の不動時間に相関はなく ($r_s = -0.34$, $P = 0.15$)、霧吹き試験誘発グルーミング1回あたりの平均時間と強制水泳試験の不動時間にも相関はなかった ($r_s = -0.34$, $P = 0.14$) (図4-58)。

霧吹き誘発グルーミング時間と強制水泳試験のもがき時間に負の相関関係が見られた ($r_s = -0.60$, $P = 0.005$) が、霧吹き誘発グルーミング回数と強制水泳試験のもがき時間に相関はなく ($r_s = 0.32$, $P = 0.17$)、霧吹き誘発グルーミング1回あたりの平均時間と強制水泳試験のもがき時間にも相関はなかった ($r_s = 0.35$, $P = 0.13$) (図4-59)。

霧吹き誘発グルーミング時間と尾部懸垂試験の不動時間に相関関係は見られなかった ($r_s = 0.029$, $P = 0.91$)。また、霧吹き誘発グルーミング回数と尾部懸垂試験の不動時間に相関はなく ($r_s = 0.22$, $P = 0.36$)、霧吹き誘発グルーミング1回あたりの平均時間と尾部懸垂試験の不動時間に相関はなかった ($r_s = -0.023$, $P = 0.93$) (図4-60)。

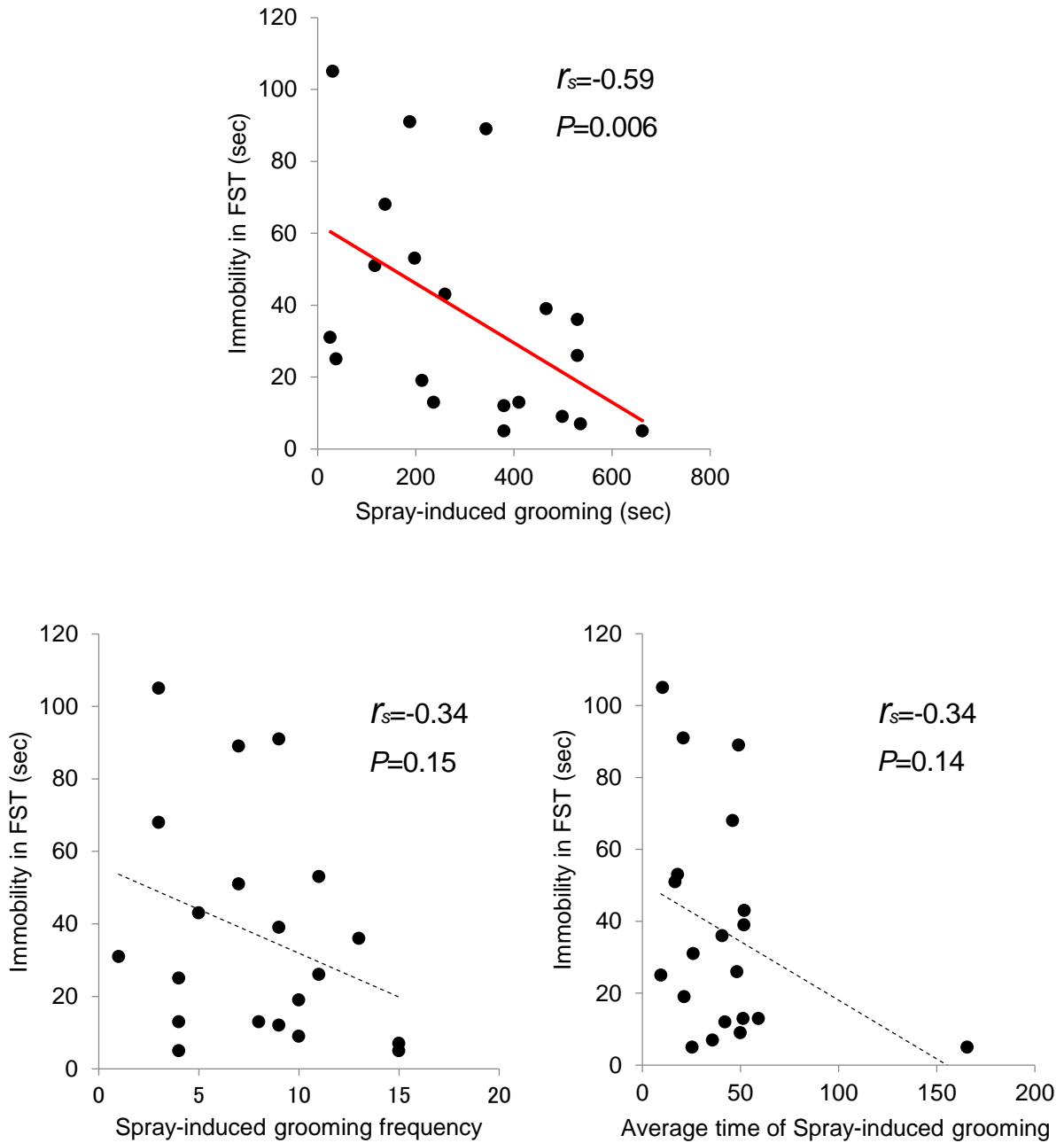


図 4-58 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧吹き誘発グルーミング総時間、回数、1回平均時間と強制水泳試験の不動時間との相関

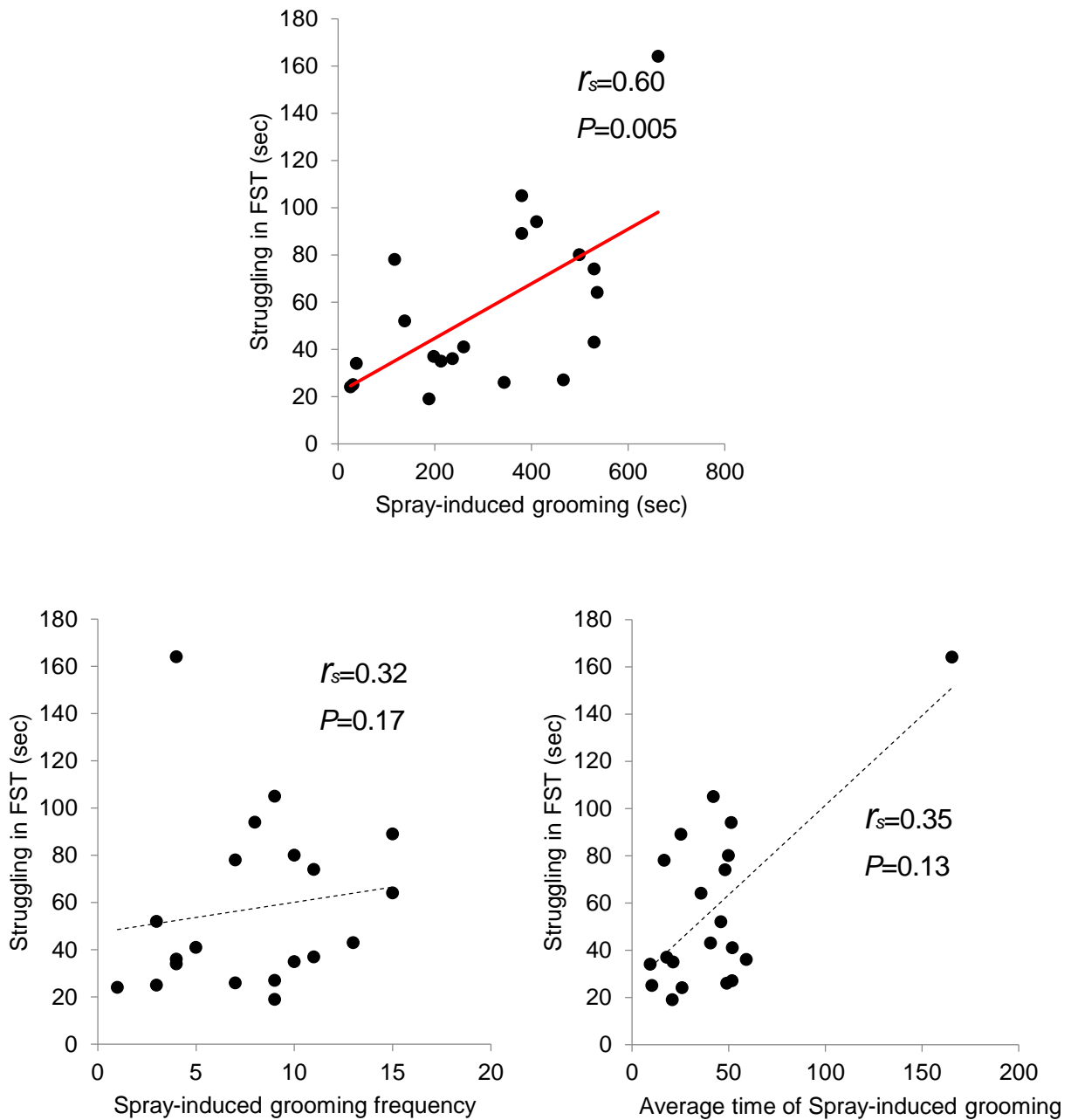


図 4-59 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧吹き誘発グルーミング総時間、回数、1回平均時間と強制水泳試験のもがき時間との相関

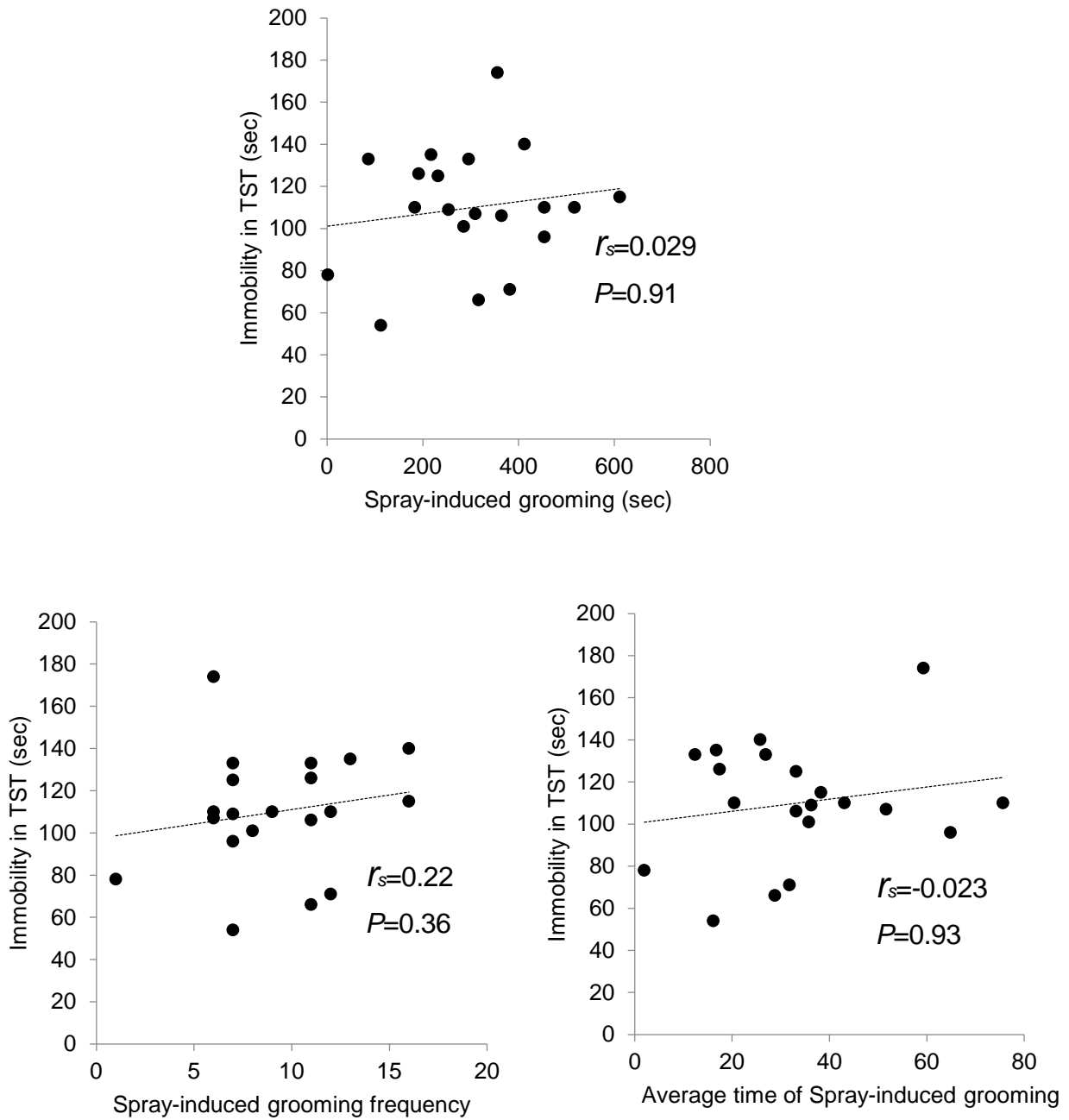


図 4-60 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧吹き誘発グルーミング総時間、回数、1回平均時間と尾部懸垂試験の不動時間との相関

4.3.15 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットでの、霧吹き誘発グルーミングと尾部懸垂試験での対処行動

霧吹き誘発グルーミング時間と尾部懸垂試験のゆらし行動時間に相関関係は見られなかった ($r_s=0.093$, $P=0.70$). 霧吹き誘発グルーミング回数と尾部懸垂試験のゆらし行動時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.13$, $P=0.58$). 霧吹き誘発グルーミング 1 回あたりの平均時間と尾部懸垂試験のゆらし行動時間に相関関係はなかった ($r_s=0.24$, $P=0.30$) (図 4-61). 霧吹き誘発グルーミング時間と尾部懸垂試験のよじり行動時間に相関関係は見られなかった ($r_s=-0.050$, $P=0.83$). 霧吹き誘発グルーミング回数と尾部懸垂試験のよじり行動時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.005$, $P=0.98$). 霧吹き誘発グルーミング 1 回あたりの平均時間と尾部懸垂試験のよじり行動時間に相関関係はなかった ($r_s=-0.096$, $P=0.69$) (図 4-62).

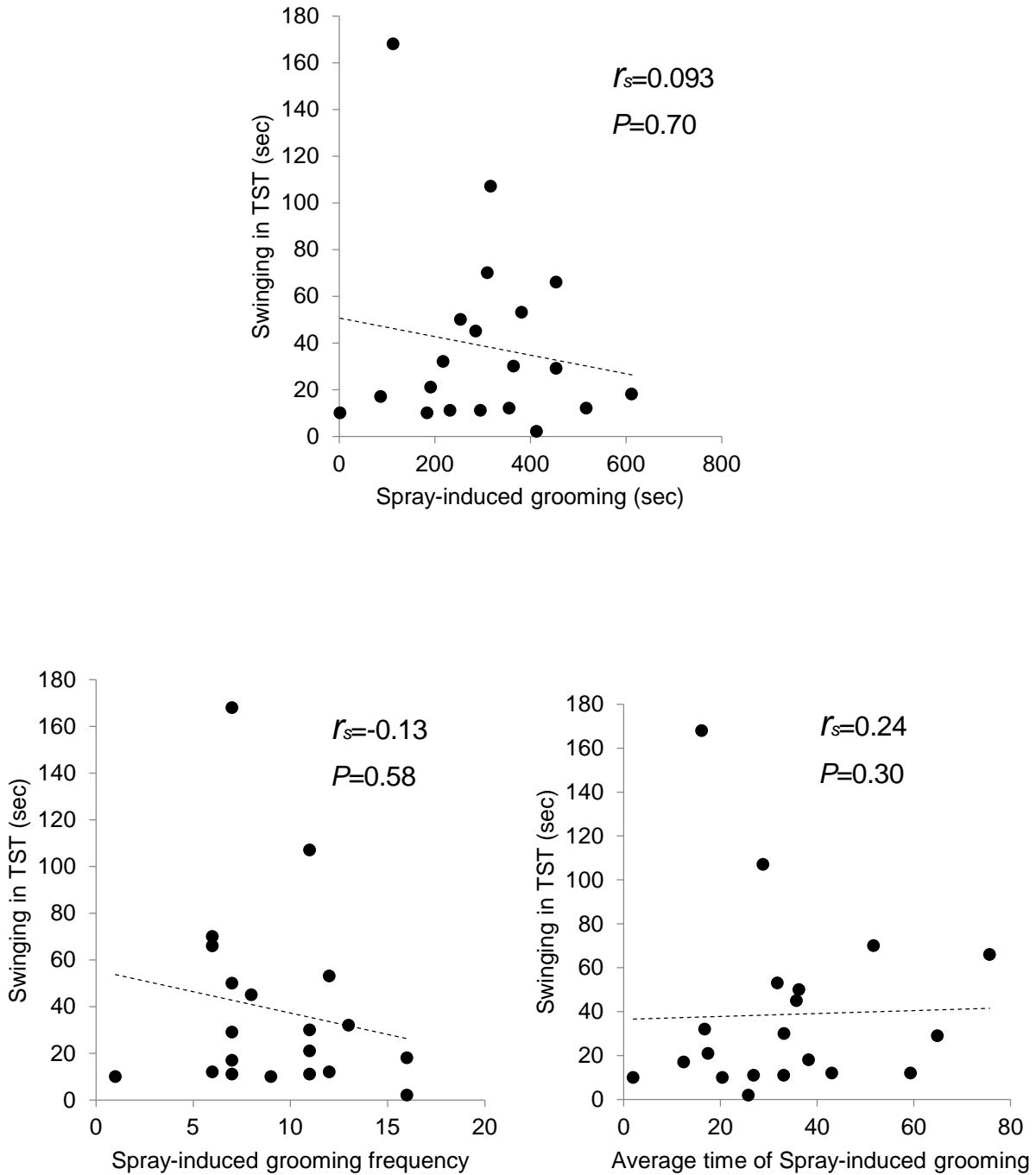


図 4-61 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧吹き誘発グルーミング総時間、回数、1回平均時間と尾部懸垂試験のゆらし行動時間との相関

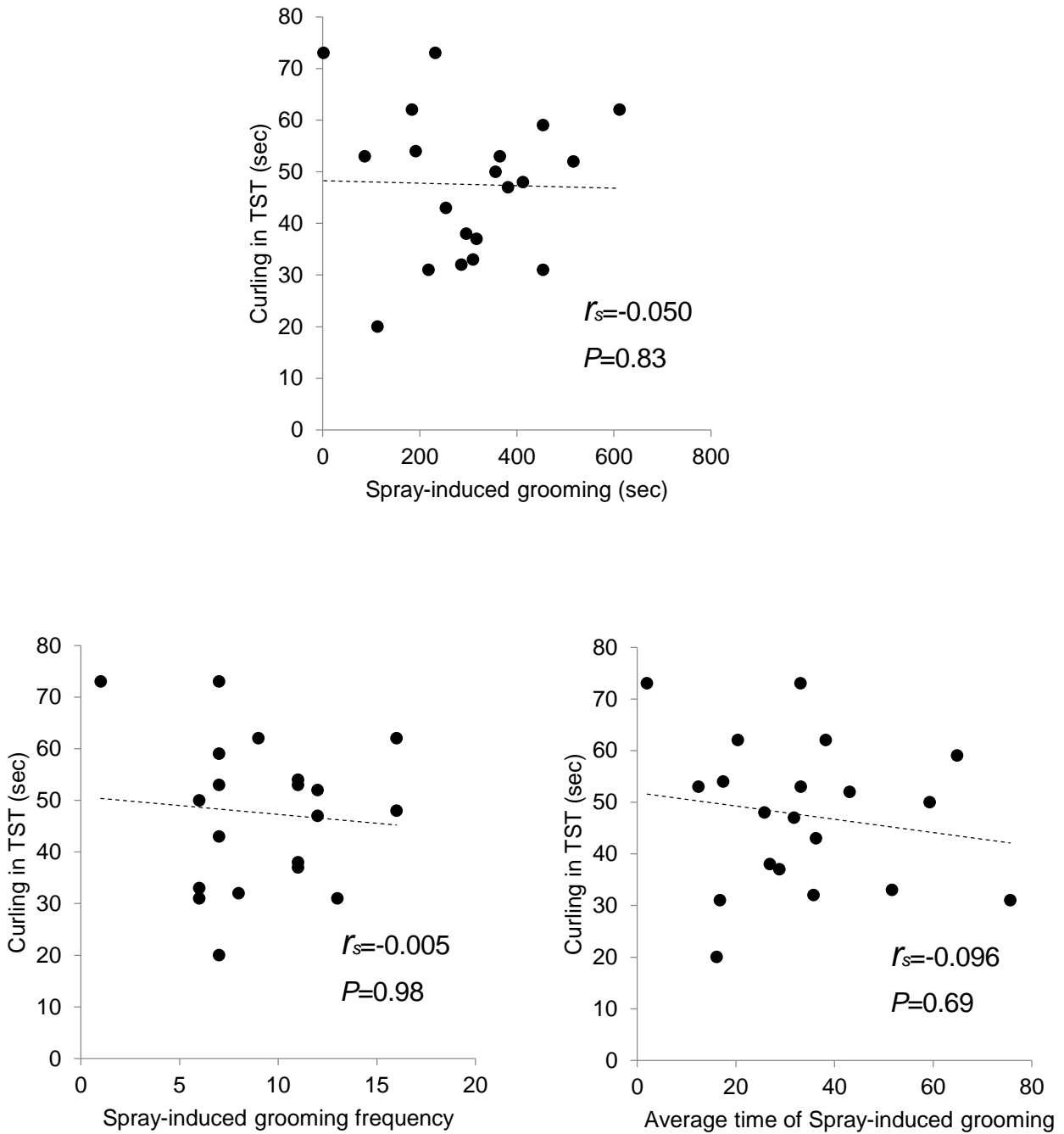


図 4-62 オープンフィールド試験・高架十字迷路試験未経験ラットの霧吹き誘発グルーミング総時間, 回数, 1 回平均時間と尾部懸垂試験のよじり行動時間との相関

4.4 考察

本研究は、非ストレス性グルーミングである霧吹き誘発グルーミング総時間がうつ反応の指標である強制水泳試験の不動時間、回数と負の相関を示し（図 4-40）、さらに、霧吹きグルーミング回数がオープンフィールド試験における総移動距離（活動性）および中心エリア滞在時間、回数（探索行動）と正の相関を示し（図 4-1, 4）、霧吹きグルーミング 1 回平均時間は、探索行動と負の相関（図 4-2）、強制水泳試験におけるもがき行動時間と正の相関を示す（図 4-51）ことも明らかになった。オープンフィールド試験および高架十字迷路試験を経験していないナイーブなラットの霧吹きグルーミング総時間は強制水泳試験の不動時間と負の相関があるだけでなく（図 4-58）、もがき行動と正の相関があった（図 4-59）。興味深いことに、霧吹きグルーミングは尾部懸垂試験の不動時間や懸垂状態からなんとか逃れようとするゆらし行動やよじり行動とはまったく相関がなかった（図 4-60, 61, 62）。また、オープンフィールド誘発グルーミングと高架十字迷路グルーミングはいずれの行動指標とも相関を示さなかった。これらの結果は、非ストレス性グルーミングが強制水泳試験で作動する経路と機能的連関があり、うつ抵抗性の指標となることを示している。

オープンフィールド誘発グルーミングがオープンフィールド試験における立ち上がり行動、中心エリア侵入時間、および総移動距離と負の相関の傾向があった（図 4-8, 10, 11）。オープンフィールド試験ではグルーミング、立ち上がり行動、移動行動は相互に排他的な行動であるため、ある行動が誘発されると他の行動は抑制される。そのため相互に負の相関の傾向が示されたものと考えられる。さらにオープンフィールド試験でラットがグルーミングをすることにより覚醒レベルが低下することが明らかになっている (Spruijt et al. 1992)。一方、探索行動は、覚醒レベルをあげる行動である。覚醒レベルを下げるグルーミングと逆方向に働く探索行動が負の相関の傾向を示すのは矛盾しない。

霧吹き誘発グルーミングが強制水泳試験におけるうつ様行動と負の相関があるのに対し（図 4-58）、尾部懸垂試験でのうつ様行動とはまったく相関しなかった（図 4-60）。両試験は抗うつ剤の薬効判定に広く使われている (Castagné et al. 2011)。抗うつ剤の効果は両試験で比較的良好に一致するが、その作用機序は異なっており

(Chatterjee et al. 2012), 背景となる遺伝子発現も大きく異なっている (Tomida et al. 2009). そのため種差や反応様式の違いも (Bai et al. 2001) 両試験には多くの相違点も見られる. 普段のグルーミング, 毛に皮脂を塗るセルフケア行動, が水を弾き浮きやすくなる, それが水への抵抗性を高め, 不動時間と負の相関見せたのかもしれない.

霧吹きによる湿潤は強制水泳と同様に体温調節反応を誘発する可能性がある. 実際, 体温調節に重要な役割を果たしている温度センサーである TRP チャネルをノックアウトすると体温調節機能が障害されるだけでなくグルーミングの発生が抑制される (Thiessen 1988; Abdelhamid et al. 2014). 一方, 尾部懸垂試験では体温調節系は関与しない. 強制水泳試験では脳内のドーパミンやセロトニンが上昇するが, 尾部懸垂試験ではドーパミン, セロトニンともに変化しない (Renard et al. 2003; Semba et al. 1988). ドーパミン・セロトニンはグルーミングを調節に関与する (Spruijt et al. 1992). 付け加えて, 抗うつ薬への反応, 遺伝的背景の違いから, 尾部懸垂試験と強制水泳試験は同じ結果を示さない (Yoshikawa et al. 2002; El Yacoubi et al. 2003).

霧吹き誘発グルーミング 1 回平均時間と強制水泳試験のもがき行動に正の相関関係見られた (図 4-51). 強制水泳試験のもがき行動はうつ抵抗性の指標である (Pedrañez et al. 2011). 強制水泳試験後にオープンフィールド試験, 高架十字迷路試験を行った群では, 霧吹き誘発グルーミング時間ともがき行動に相関はなかったが (図 4-49), 霧吹き誘発グルーミング観察 1 週間後に強制水泳試験を行った群ではグルーミング時間に対しても正の相関があった (図 4-59). 高架十字迷路試験とオープンフィールド試験の影響を受けないために, 抗うつ指標である, もがき行動との相関が現れたのだと考える. これらの結果は, ラットで通常状態でのセルフケア機能の高さはうつ刺激に高い抵抗性を持つことを示している.

オープンフィールド誘発グルーミングと高架十字迷路グルーミングは, オープンフィールド試験または高架十字迷路試験で多くグルーミングした個体と少なくグルーミングした個体の間で違いがなく (Sequeria-Cordero et al. 2013), 本研究でも強制水泳試験で不動時間と関連がない. うつを誘発する慢性マイルドストレスや慢性強制水泳ストレスは霧吹き誘発グルーミングを抑制する (Ducottet et al.

2004a, b, 2005). 一方, オープンフィールド誘発グルーミングや高架十字迷路グルーミングを促進する (Gao et al. 2009; Hu et al. 2010; Koubagne et al. 2008; Liang et al. 2008; Qi et al. 2006). これらの研究は, うつとストレス性グルーミングと非ストレス性グルーミングの関係が異なることを示唆している. ヒトでセルフケア行動の減少がうつを増悪させることが知られている (Egede et al. 2009; Kwssler et al.; 2003). 逆にセルフケア行動の増加がうつ症状を改善する (Ory et al. 2014). 本研究の結果は, 非ストレス時のセルフケア行動がうつ抵抗性の指標になることを示唆しており, ヒトでもストレス時と非ストレス時のセルフケア行動の意義を区別して検討する必要があるかもしれない.

非ストレス性グルーミングとうつ抵抗性の関係の基盤となる生理学的メカニズムはまだ明らかになっておらず今後の課題である. 非ストレス性グルーミング遂行時の神経系および内分泌系の変化が報酬系と関連することが示唆されている (Van Erp et al. 1994). 報酬経験がうつ症状を改善させ, うつ抵抗性を高める (Lambert et al. 2014; Wichers et al. 2010). うつ状態になると報酬閾値が上がり, 快感を感じにくくなる (Der-Avakian et al. 2014; Perez-Sequveda et al. 2013). 報酬の除去がうつ反応を促進させる (Huston et al. 2013; Loas 1996; Topic et al. 2012). これらの知見は, 霧吹き誘発グルーミングのようなセルフケア行動の制御を行う神経基盤がうつ抵抗性を促進する, 報酬経路の少なくとも一部を共有することを示唆する.

第5章 グルーミングの神経化学的研究

5.1 はじめに

グルーミングはさまざまな神経伝達物質で制御されていることが明らかになっており、とくにストレス時に誘発されるグルーミングについては、ストレス時に増加するコルチコトロピン放出ホルモン (CRH)、コルチコトロピン、ニューロメジンUが視床下部や辺縁系に作用してグルーミングを誘発することが明らかになっている (Temel et al. 2003; 上田 2005; 高砂 1998; Gartlon et al. 2004; Wren et al. 2002). 一方、自発的なグルーミングは動機づけ行動の誘発に関与するドーパミンが自発グルーミングも制御していることが知られており、ドーパミン輸送体ノックアウトマウスではシナプス間のドーパミン量が増加し、連続的グルーミングが強く発現する (Berridge et al. 2005). ドーパミンD₁アゴニストを投与したラットでグルーミングが誘発されることからD₁受容体がグルーミングをコントロールしていることが示唆されている (Matell et al. 2006). 最近、ドーパミンだけでなくセロトニンが、黒質緻密層、上丘を通してグルーミングの制御に重要な役割を果たしていることが明らかになっており、セロトニンは情動制御に関連しているため、情動と関連したグルーミングの調節が注目されている (del Angel-Meza et al. 1996; Gartlon et al. 2004; Graf 2006). セロトニン受容体アゴニストでグルーミングが誘発されるが、とくにセロトニン2C受容体アンタゴニストの投与でその効果が消失することから、セロトニン2C受容体が調節していることが明らかになっている (Graf et al. 2003). このように受容体サブタイプの役割は明らかになっているが、実際のグルーミングにおいてドーパミンやセロトニンがどのような動態を示すのかはまったく明らかになっていない. その理由としてグルーミングの発生が予測しにくく、また持続時間も短いため、うまく測定できなかったためと思われる. 本研究では、これらの点を考慮し、刺激のない自発的なグルーミングを観察するだけでなく、霧吹きを用いて体毛を濡らすことにより任意に誘発させたグルーミングも観察した. 自発性グルーミングと誘発性グルーミングの間に持続時間、グルーミング回数など行動学的な差異について検討した.

5.2 方法

測定2日前にガイドカニューレを麻酔下で刺入し、デンタルセメントで固定した。実験当日、マイクロダイアリスプローブを刺入し、60分間静置した後、モノアミンが安定するのを確認して実験を開始した（2章参照）。

5.3 結果

5.3.1 グルーミング中の前頭前野ドーパミン動態

自発グルーミング開始前5分から開始直前までの5分間のドーパミンのベースライン（グルーミングをしていない時間15分のドーパミン濃度）に対する割合（ $97.6\% \pm 2.3\%$ ）と自発グルーミング開始後5分から10分でのドーパミン濃度ピーク時のドーパミンのベースラインに対する割合（ $99.1 \pm 5.1\%$ ）と比較して、有意な差はなかった（ $p=0.40$ ）（図5-1 上段）。

霧吹き誘発グルーミング開始前5分～開始直前までの5分間のドーパミンのベースラインに対する割合（ $101.0\% \pm 2.5\%$ ）と霧吹きによるグルーミング誘発後、5分～10分でのドーパミン濃度ピーク時のドーパミンのベースライン（グルーミングをしていない時間15分のドーパミン濃度）に対する割合（ $108\% \pm 3.1\%$ ）と比較して、有意な差があった（ $p=0.04$ ）（図5-1 下段）。

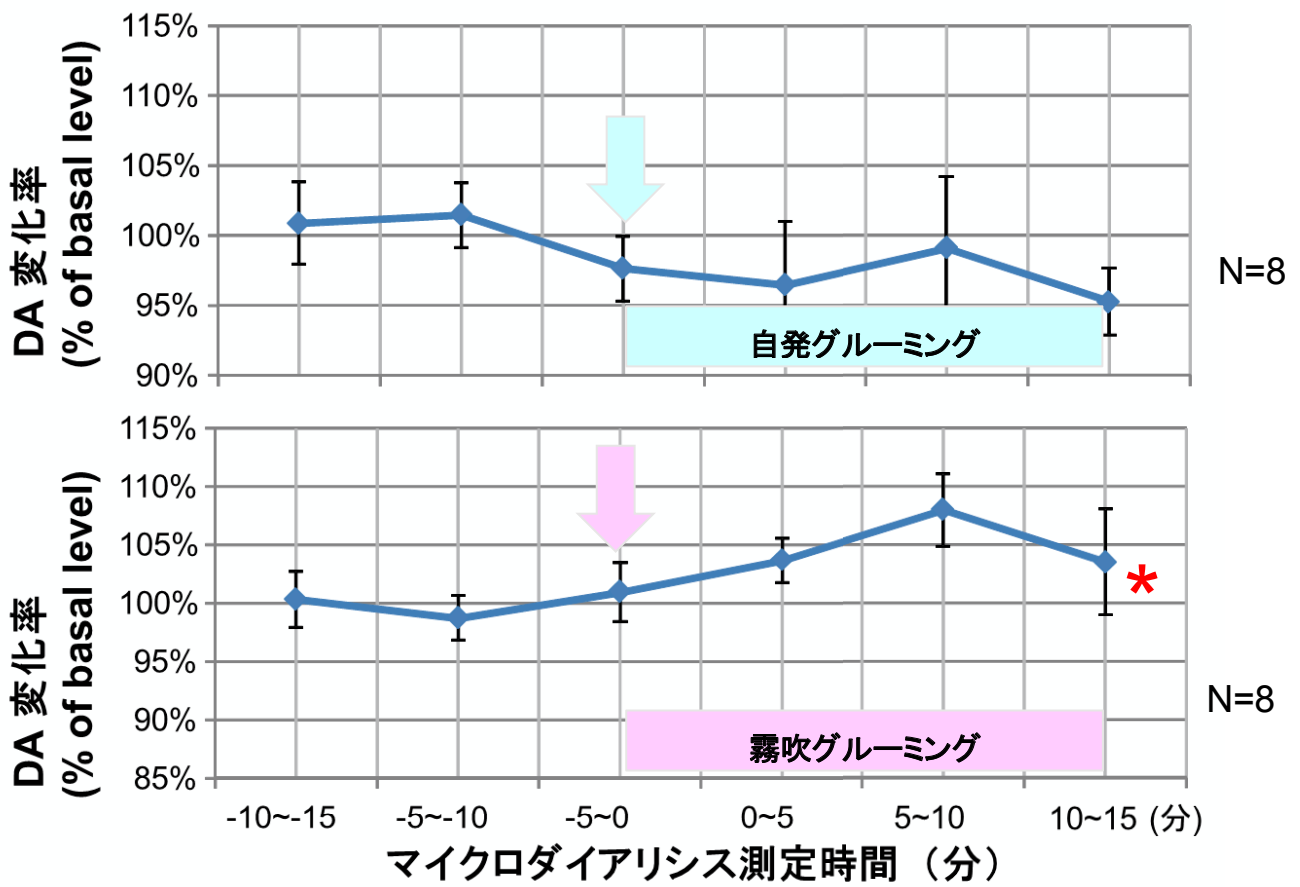


図 5-1 霧吹きグルーミングでのドーパミン変化率

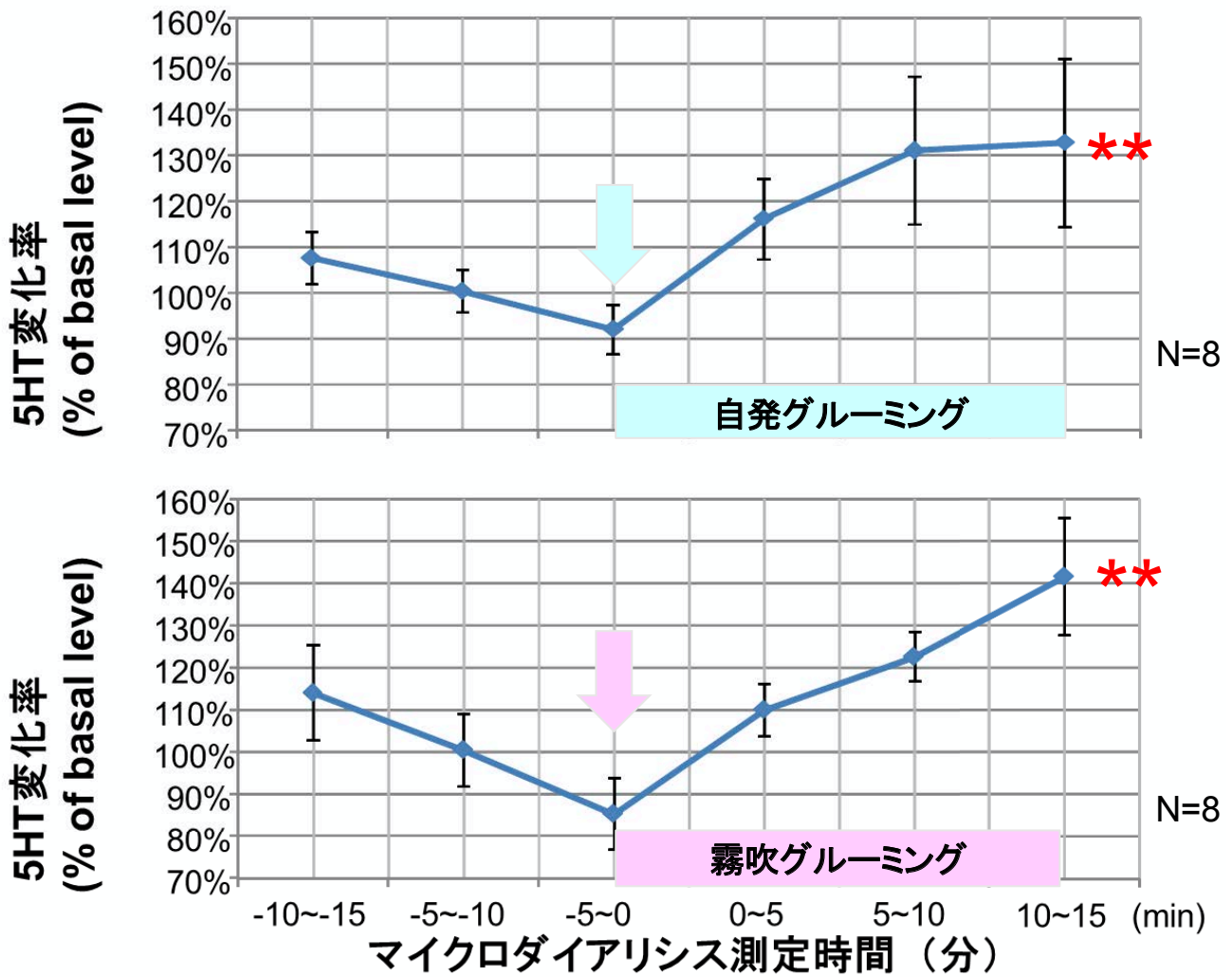
* paired t-test p<0.01

5.3.2 グルーミング中の前頭前野セロトニン動態

自発グルーミング開始前5分から開始直前までの5分間のセロトニンのベースラインに対する割合(92.0%±5.3%)と自発グルーミング開始後5分から10分でのセロトニン濃度ピーク時のセロトニンのベースライン(グルーミングをしていない時間15分のセロトニン濃度)に対する割合(132.8±18.3%)と比較して、有意な差はなかった($p=0.03$) (図5-2 上段)。

霧吹き誘発グルーミング開始前5分~開始直前までの5分間のセロトニンのベースライン(グルーミングをしていない時間15分のセロトニン濃度)に対する割合(85.3%±8.6%)と霧吹きによるグルーミング誘発後、5分~10分でのセロトニン濃度ピーク時のセロトニンのベースラインに対する割合(141.5%±13.9%)と比較して、有意な差があった($p=0.01$) (図5-2 下段)。

各個体のグルーミング持続時間とセロトニンおよびドーパミンレベルの相関を調べた。自発グルーミング時間とドーパミン量には相関はなかった($r_s=0.095$, $P=0.82$)。そして、霧吹き誘発グルーミング時間とドーパミン量にも相関はなかった($r_s=-0.14$, $P=0.74$)。また、自発グルーミング時間とセロトニン量には相関はなく($r_s=-0.38$, $P=0.35$)、霧吹き誘発グルーミング時間とセロトニン量にも相関はなかった($r_s=0.048$, $P=0.91$) (図5-3)。



*** paired t-test $p < 0.001$

図 5-2 霧吹きグルーミングでのセロトニン変化率

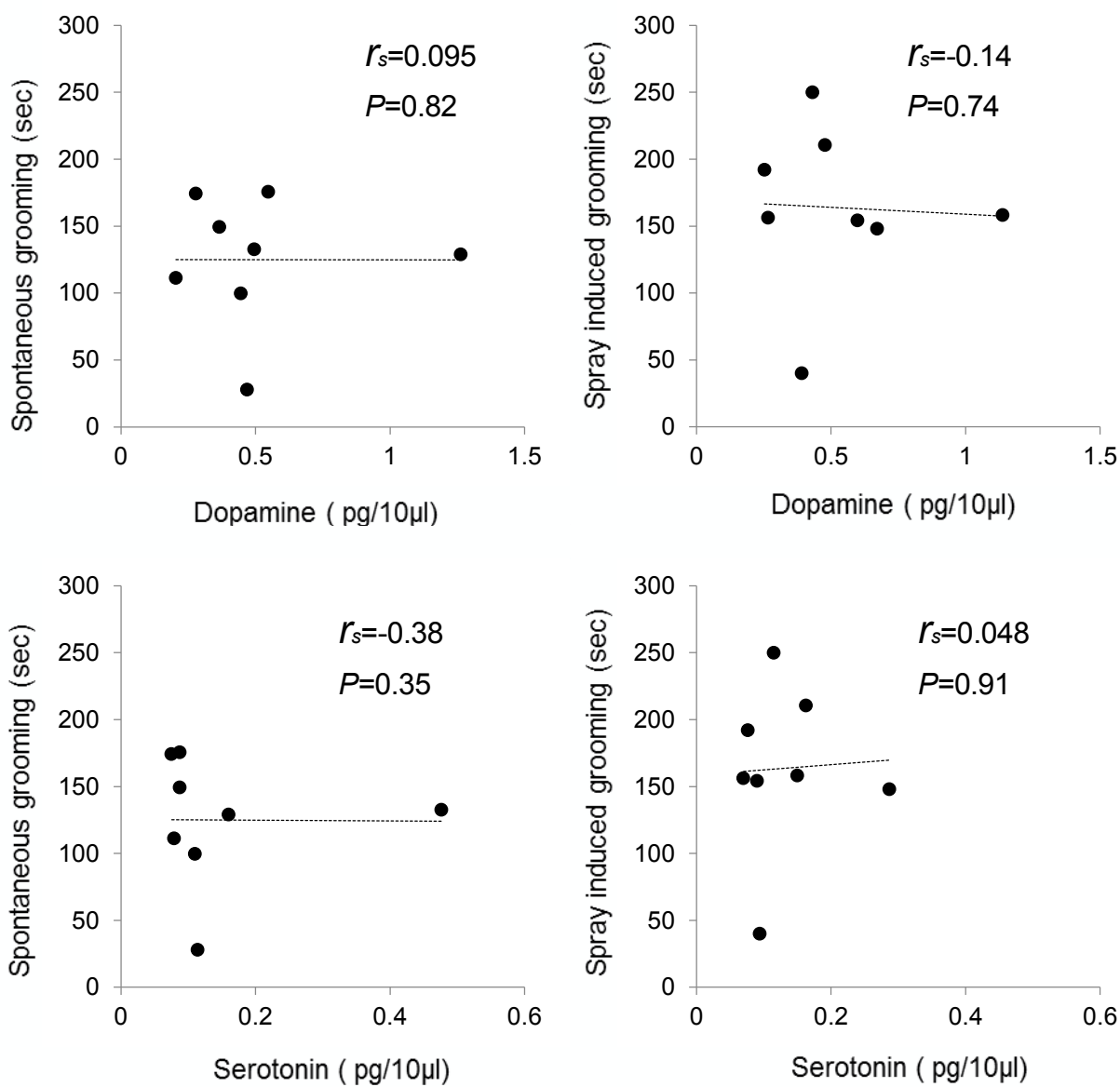


図 5-3 霧吹き・自発グルーミング時間とモノアミンレベルの相関

5.4 考察

本研究により, 前頭前野において霧吹き誘発グルーミング中にドーパミンおよびセロトニンの濃度が有意に上昇し, 自発グルーミング中にもセロトニン濃度が上昇したが, ドーパミン濃度は変化しないことが明らかになった. これらの結果は, 非ストレス性セルフケア行動の調節に最も高次な脳機能を営む前頭前野が関与しており, その調節にドーパミンおよびセロトニンが何らかの役割を果たしていることが明らかになった.

5.4.1. ドーパミン動態とグルーミング

前頭前野のドーパミンは霧吹きグルーミングではグルーミング開始 5-10 分後にピークを示し, その後, 元のレベルに向かって下がっていった. 自発グルーミング時にはドーパミンは変化しなかった (図 5-1). ドーパミンがグルーミングの調節に関与していることはよく知られているが (Alexander et al. 1986), ほとんどはドーパミン作動薬や受容体遮断薬のグルーミングへの影響を調べたもので (Cohen et al. 1999), グルーミング中の脳内ドーパミン濃度は調べられていない. 前頭前野ドーパミンレベルのグルーミング時の上昇は本研究が初めての報告である.

グルーミングにおけるドーパミンの役割は主に大脳基底核で詳しく検討されている (Aldridge et al. 2004). 大脳基底核ドーパミン系の異常は強迫的グルーミングの実験モデルにもなっており (Kalueff et al. 2007), 大脳基底核のドーパミン系を賦活化して誘発される常同行動の一つとしてグルーミングが誘発される (Kalueff et al. 2007). 前頭前野は大脳基底核とともにドーパミン系の主要投射部位であるだけでなく, 大脳基底核や側坐核と密接な神経回路網を形成し, 運動調節や動機付け, 報酬系の制御に重要な役割を果たしている (設楽, 2005). したがって, 今回の結果は, 前頭前野ドーパミン系もグルーミングの発現に何らかの役割を果たしている可能性を示しており, 霧吹き誘発グルーミング時のドーパミン上昇が報酬系や情動調節あるいはその他の高次機能に関与しているかもしれない.

霧吹きグルーミングと自発グルーミングが類似した時間経過と特性を示すのに対し (図 3-1, 3-2), そのドーパミン動態は異なり, 自発グルーミングでは前頭前

野ドーパミンは増加しない(図 5-1)。この相違は、両グルーミングの発生状況が異なっていることに起因しているかもしれない。自発グルーミングは繰り返し発生している行動であるのに対し、霧吹きグルーミングは単回刺激に対する一回だけの応答である。自然報酬の反復呈示はドーパミン応答を消失させることが知られており(Shultz 1998)、報酬効果があると言われている自発グルーミングも(Cromwell 2010)、繰り返し起きることでドーパミン応答が抑えられていることが示唆される。霧吹きでは、自発グルーミングのように馴れは生じてないので、霧吹きグルーミング開始後にドーパミンが上昇したと考えられ、この上昇も報酬系が関与している可能性がある。

5.4.2. セロトニン動態とグルーミング

前頭前野セロトニン濃度は、ドーパミンと異なり、霧吹き誘発グルーミングおよび自発グルーミングで有意に上昇した(図 5-2)。ドーパミンが霧吹きグルーミング開始 5-10 分後にピークを示すのに対し、セロトニンはさらにそのあとも上昇した。また自発グルーミングでも、ドーパミンは変化しなかったのに対し、セロトニンは霧吹きグルーミング時と同様に上昇し、5-10 分後にプラトーに到達した。

前頭前野のセロトニンはストレス負荷時に有意に上昇することが知られており(Fujino et al. 2002)、セロトニンおよびセロトニン_{2c}受容体がグルーミングの出現にかかわっていることがわかっている(Graf et al. 2003)。Fujino et al. (2002)の研究ではストレスおよび非ストレス性の刺激でセロトニンやドーパミンが有意に上昇することが明らかになっている。本研究で自発、霧吹き刺激後のグルーミング発生時のセロトニン量の増加率は 120~130%で Fujino et al. (2002)の海馬、前頭葉における 170~180%の増加に比べると低い。本研究の結果は、ストレス時だけでなく、非ストレス時のグルーミングでもセロトニン神経系が作動していることを示唆する。前頭前野セロトニン受容体刺激は側坐核ドーパミンを上昇させ(Bortolozzi et al. 2010)、さらにセロトニンとドーパミンは報酬系で相互作用があり(Dremencov E et al. 2004)、セロトニンがドーパミンの報酬機能を増強することも報告されている(Barot et al. 2007)。これらの知見は、霧吹き誘発グルーミングにおいて、動機付けや報酬応答が関与していることを示している。

5.4.3. 非ストレス性グルーミングとうつ抵抗性におけるモノアミンの意義

霧吹き誘発グルーミングをよく行う個体はうつ抵抗性があることが本研究で明らかになったが、前頭前野のドーパミンおよびセロトニンの霧吹き誘発グルーミング中の上昇は、霧吹き誘発グルーミング調節機構が報酬系を介するうつの抑制に関与している可能性を示している。ヒトでも報酬効果がある経験はうつ症状を改善させ、うつ回復力を増強する(Lambert et al. 2014; Wichers et al. 2010)。一方、報酬の消失はうつ反応を促進させる(Huston et al. 2013; Loas et al. 1996; Topic et al. 2012)。本研究の結果は、セルフケア行動の発現機構がうつ抵抗性を規定するモノアミン系の調節をうけ、両者に機能的連関があることを神経行動学的および神経化学的に示すものである。

第6章 総括

6.1 まとめ

本研究により，1) 霧吹きグルーミングが自発グルーミングとよく似た特徴を持ち，顔部のグルーミングが多いストレス性グルーミングと異なり，体部のグルーミングを主体とする非ストレス性セルフケア行動のモデルとして有用であること，2) 非ストレス性セルフケア行動である霧吹きグルーミングをよく示す個体はうつ抵抗性が高いこと，3) 霧吹きグルーミング時に前頭前野においてドーパミンおよびセロトニンが放出されことを明らかにした．これらの結果は，非ストレスセルフケア行動とうつ抵抗性の機能連関がドーパミン報酬系とセロトニン作動系を介して発現する可能性を示唆するものであり，今後の検討課題である．

セルフケア行動は生活の質を改善し，生命維持機能を保つ上に重要な機能であり，動物で広く認められる行動である．その生物学的基盤や神経機構はよくわかっていない．本研究では，ラットの毛づくろい行動（グルーミング）をセルフケア行動の動物モデルとして採用し，よく馴化した暗環境における霧吹き誘発グルーミングを非ストレス時のセルフケア行動のモデルとして確立し，その神経機構の一端を解明した．前頭前野において霧吹き誘発グルーミング中にドーパミンおよびセロトニン濃度が有意に増加したが，自発グルーミング中にはセロトニンだけが増加した．これらの結果は，非ストレス時のセルフケア行動の調節に最も高次な脳機能を営む前頭前野が関与しており，その調節にドーパミンおよびセロトニンが関与していることを示唆する．

6.2 セルフケア行動と看護理論

私が従事する看護教育および実際の看護の場において、セルフケアは非常に重要な概念として確立している。しかし、その生物学的基盤や発現制御機構はまだ解明されていない。本研究は、動物モデルとしてのセルフケア行動としてグルーミングを提案し、その神経機構の一端を明らかにしようとしたものである。グルーミングは一般的に皮膚や毛皮の寄生虫や汚れをとって清潔に保ったり、かゆみや痛みを抑えたり、あるいは熱を発散させて体温調節を行ったりするいわゆる、維持的行動の一種であると考えられている(高砂, 1998)。これはオレム看護理論の主要概念にある普遍的セルフケア要件にあたる。またグルーミング発生は通常環境だけでなく、ストレス環境でも誘発されることがわかっている。本研究でも、ストレス下で誘発されるグルーミングと霧吹き誘発グルーミングとで性質が大きく異なることが明らかになった。今後、ストレス有無あるいはその強弱とグルーミングとそれに関連するモノアミン動態の関係を詳細に検討することにより、セルフケア行動とストレス対処行動の関係がより明確になることが期待される。

オレム(1998)は社会における看護の力は、看護を支える人々の数ではなく、むしろ実践に携わる看護師の能力に基づくと述べており、その能力とは、看護の知識や技術を絶えず前進させつづける能力であり、また同時に、個人と集団とを問わず特定の時間と場所におかれたさまざまな男性、女性、子供に看護を提供する際に、傍らに付き添ったり、コミュニケーションをもったりすることから、ストレスを管理し軽減する能力であると述べている。看護は援助を提供するなかでストレスを管理し軽減する能力が必要とされる。ストレス管理の視点から強いストレスで誘発されるグルーミング、弱いストレスで誘発されるグルーミング、自発グルーミングの3種類のグルーミングにおけるセロトニン動態を、前頭前野だけでなく、ストレス応答や情動調節に深く関わっている大脳辺縁系や間脳において解析することで、セルフケア行動とストレス管理の関連がより詳細に解明できることが期待される。

6.3 展望

本研究は動物を用いた基礎研究であるが，臨床的研究と深い関連があり，ヒトの臨床研究でも種々の精神・身体疾患でセルフケア行動が病態の変化や治療効果に重要な役割を果たしていることが明らかになっている．その対象はうつ病(Kessler et al. 2003)だけでなく，冠動脈疾患(Burnette et al. 2004)，糖尿病(Storni 2013; Helgeson et al. 2007; Scollan-Kollopoulos et al. 2007)，喘息(Huang 2007)，心不全(Albert et al. 2007)，その他慢性疾患(Oly et al. 2013) など多岐にわたる．

最近，ストレスや病気に対する抵抗性や回復力について，ヒトでの臨床研究だけでなく，動物モデルを用いた基礎研究が始まっている(Piras et al. 2014; Agudelo et al. 2014; Reul et al. 2015; McEwen et al. 2015; Pfau and Russo 2015; Beery and Kaufer 2015)．セルフケア機能を基盤とするうつ抵抗性やうつ回復力を解析する場合，現在よく利用されているストレス性グルーミングなどのストレス時のセルフケア行動よりも，非ストレス時のセルフケア行動を重視する必要があることを本研究は示している．ヒトにおいても，罹患時のセルフケア行動だけでなく，健康時のセルフケア行動が罹患時の病態や治療効果，さらには回復力にどのような影響を及ぼすのか今後検討していくことが重要である．

文献

- Abdelhamid RE, Kovács KJ, Nunez MG, Larson AA (2014) Depressive behavior in the forced swim test can be induced by TRPV1 receptor activity and is dependent on NMDA receptors. *Pharmacol Res* 79:21-27
- Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, Correia JC, Izadi M, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Pettersson AT, Ferreira DM, Krook A, Barres R, Zierath JR, Erhardt S, Lindskog M, Ruas JL (2014) Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell* 159:33-45
- Albert NM, Buchsbaum R, Li J (2007) Randomized study of the effect of video education on heart failure healthcare utilization, symptoms, and self-care behaviors. *Patient Educ Couns* 69:129-139
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9:357-381
- Aldridge JW, Berridge KC, Rosen AR (2004) Basal ganglia neural mechanisms of natural movement sequences. *Can J physiol Pharmacol* 82:732-9
- Aloyo VJ, Spruijt B, Zwiers H, Gispen WH (1983) Peptide-induced excessive grooming in the rat: the role of opiate receptors. *Peptides* 4:833-836
- Anchan D, Clark S, Pollard K, Vasudevan N (2014) GPR30 activation decreases anxiety in the open field test but not in the elevated plus maze test in female mice. *Brain Behav* 4:51-59
- Aou S, Ma J, Shiramine K, Hori T (1993) The stomach is the etiologic organ for immobilization-induced hypocalcemia in rats. *Am J Physiol* 265: R1376-1379

- Bai F, Li X, Clay M, Lindstrom T, Skolnick P (2001) Intra- and interstrain differences in models of "behavioral despair". *Pharmacol Biochem Behav* 70:187-192
- Barot SK, Ferguson SM, Neumaier JF (2007) 5-HT(1B) receptors in nucleus accumbens efferents enhance both rewarding and aversive effects of cocaine. *Eur J Neurosci* 25:3125-3131
- Beery AK, Kaufer D (2015) Stress, social behavior, and resilience: insights from rodents. *Neurobiol Stress* 1:116-127
- Berridge KC, Aldridge JW, Houchard KR, Zhuang X (2005) Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette' s. *BMC Biol* 14:3-4
- Berridge KC, Fentress JC, Parr H (1987) Natural syntax rules control action sequence of rats. *Behav Brain Res* 23:59-68
- Bolles RC (1960) Grooming behavior in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 53:306-310
- Borchelt PL (1980) Care of the body surface (COBS). New York, Wiley, p. 362-384
- Bortolozzi A, Masana M, Díaz-Mataix L, Cortés R, Scorza MC, Gingrich JA, Toth M, Artigas F (2010) Dopamine release induced by atypical antipsychotics in prefrontal cortex requires 5-HT(1A) receptors but not 5-HT(2A) receptors. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:1299-1314
- Burnette D, Mui AC, Zodikoff BD (2004) Gender, self-care and functional status among older persons with coronary heart disease: a national perspective. *Women Health* 39:65-84
- Castagné V1, Moser P, Roux S, Porsolt RD (2011) Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci Chapter 8: Unit 8.10A*

- Centenaro LA, Vieira K, Zimmermann N, Miczek KA, Lucion AB, de Almeida RM (2008) Social instigation and aggressive behavior in mice: role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 201:237-248
- Chang BL, Uman GC, Hirsch M. (1998) Predictive power of clinical indicators for self-care deficit. *Nurs Diagn* 9:71-82
- Chatterjee M, Jaiswal M, Palit G (2012) Comparative evaluation of forced swim test and tail suspension test as models of negative symptom of schizophrenia in rodents. *ISRN Psychiatry* 12:595141
- Cohen C, Perrault G, Sanger DJ (1999) Effects of D1 dopamine receptor agonists on oral ethanol self-administration in rats: comparison with their efficacy to produce grooming and hyperactivity. *Psychopharmacology (Berl)* 142:102-110
- Cromwell HC (2010) Striatal implementation of action sequences and more: grooming chains, inhibitory gating, and the relative reward effect. In: *Neurobiology of grooming behavior*, Kalueff AV, LaPorte JL, Bergner CL (eds), Edinburgh, Cambridge Univ Press, p.156-183
- Del Angel-Meza AR, González-Burgos I, Olvera-Cortés E, Feria-Velasco A (1996) Chronic tryptophan restriction disrupts grooming chain completion in the rat. *Physiol Behav* 59:1099-1102
- Denyes MJ, Orem DE, Bekel G, SozWiss. (2001) Self-care: a foundational science. *Nurs Sci Q* 14:48-54
- デニス CM (1999). オレム看護理論入門 (小野寺, 訳). 東京: 医学書院.
- Der-Avakian A, Mazei-Robison MS, Kesby JP, Nestler EJ, Markou A (2014) Enduring deficits in brain reward function after chronic social defeat in rats: susceptibility, resilience, and antidepressant response. *Biol Psychiatry* 76:542-549

- Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E. (2008) Serotonin-dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Prog Brain Res* 172:45-71
- Dremencov E, Gispan-Herman I, Rosenstein M, Mendelman A, Overstreet DH, Zohar J, Yadid G (2004) The serotonin-dopamine interaction is critical for fast-onset action of antidepressant treatment: in vivo studies in an animal model of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:141-147
- Ducottet C, Belzung C (2004a) Behaviour in the elevated plus-maze predicts coping after subchronic mild stress in mice. *Physiol Behav* 81:417-426
- Ducottet C, Belzung C (2005) Correlations between behaviours in the elevated plus-maze and sensitivity to unpredictable subchronic mild stress: evidence from inbred strains of mice. *Behav Brain Res* 156:153-162
- Ducottet C, Aubert A, Belzung C (2004b) Susceptibility to subchronic unpredictable stress is related to individual reactivity to threat stimuli in mice. *Behav Brain Res* 155:291-299
- Etcoff NL, Stock S, Haley LE, Vickery SA, House DM (2011) Cosmetics as a feature of the extended human phenotype: modulation of the perception of biologically important facial signals. *PLoS One*. 6:e25656. doi: 10.1371/journal.pone.0025656.
- Egede LE, Ellis C, Grubaugh AL (2009) The effect of depression on self-care behaviors and quality of care in a national sample of adults with diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 31:422-427
- El Yacoubi M, Bouali S, Popa D, Naudon L, Leroux-Nicollet I, Hamon M, Costentin J, Adrien J, Vaugeois JM (2003) Behavioral, neurochemical, and

- electrophysiological characterization of a genetic mouse model of depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6227-6232
- Estanislau C, Ramos AC, Ferraresi PD, Costa NF, de Carvalho HM, Batistela S (2011) Individual differences in the elevated plus-maze and the forced swim test. *Behav Processes* 86:46-51
- Estanislau C (2012) Cues to the usefulness of grooming behavior in the evaluation of anxiety in the elevated plus-maze. *Psychology & Neuroscience* 1:105-112
- Ferkin MH. (2006) The amount of time that a meadow vole, *Microtus pennsylvanicus*, self-grooms is affected by its reproductive state and that of the odor donor. *Behav Processes* 73:266-271
- Franek J. (2013) Self-management support interventions for persons with chronic disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 13:1-60
- Fujimoto T, Kubo K, Aou S (2006) Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res* 1068:49-55
- Fujino K, Yoshitake T, Inoue O, Ibi N, Kehr J, Ishida J, Nohta H, Yamaguchi M (2002) Increased serotonin release in mice frontal cortex and hippocampus induced by acute physiological stressors. *Neurosci Lett* 302:91-95
- Gao D, Zheng Z, Han M, Tang X, Sun X (2009) Findings of P₃₀₀-like and CNV-like potentials in rat model of depression following repeatedly forced swim stress. *Int J Psychophysiol* 72:160-165
- Gartlon J, Szekeres P, Pullen M, Sarau HM, Aiyar N, Shabon U, Michalovich D, Steplewski K, Ellis C, Elshourbagy N, Duxon M, Ashmeade TE, Harrison

- DC, Murdock P, Wilson S, Ennaceur A, Atkins A, Heidbreder C, Hagan JJ, Hunter AJ, Jones DN (2004) Localisation of NMU1R and NMU2R in human and rat central nervous system and effects of neuromedin-U following central administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 177:1-14
- Gráf M (2006) 5-HT_{2c} receptor activation induces grooming behaviour in rats: possible correlations with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol Hung* 8:23-28
- Graf M, Kantor S, Anheuer ZE, Modos EA, Bagdy G (2003) m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT_{2c} receptors. *Behav Brain Res* 142:175-179
- Grant M, Thiessen D (1989) The possible interaction of Harderian material and saliva for thermoregulation in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Percept Mot Skills* 68:3-10
- Hartley JE, Montgomery AM (2008) 8-OH-DPAT inhibits both prandial and waterspray-induced grooming. *J Psychopharmacol* 22:746-752
- Helgeson VS, Novak SA (2007) Illness centrality and well-being among male and female early adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 32:260-272
- Höglund AU, Meyerson BJ (1982) Effects of lysine-vasopressin in an exploratory behaviour test situation. *Physiol Behav* 29:189-193
- Holden RJ, Schubert CC, Mickelson RS (2015) The patient work system: an analysis of self-care performance barriers among elderly heart failure patients and their informal caregivers. *Appl Ergon* 47:133-150
- Homberg JR, van den Akker M, Raasø HS, Wardeh G, Binnekade R, Schoffelmeer AN, de Vries TJ (2002) Enhanced motivation to self-administer cocaine is predicted by self-grooming behaviour and relates to dopamine release in the rat medial prefrontal cortex and amygdala. *Eur J Neurosci* 15:1542-1550

- Homberg JR, Arends B, Wardeh G, Raasø HS, Schoffelmeer ANM, de Vries TJ (2004) Individual differences in the effects of serotonergic anxiolytic drugs on the motivation to self-administer cocaine. *Neuroscience* 128:121-130
- Homberg JR, Wardeh G, Raasø HS, Schoffelmeer AN, de Vries TJ (2003) Neuroadaptive changes in mesocorticolimbic dopamine and acetylcholine neurons following cocaine or saline self-administration are dependent on pre-existing individual differences. *Neuroscience* 121:829-836
- Hu H, Su L, Xu YQ, Zhang H, Wang LW (2010) Behavioral and [F-18] fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography imaging study in a rat chronic mild stress model of depression. *Neuroscience* 169:171-181
- Huston JP, Silva MA, Komorowski M, Schulz D, Topic B (2013) Animal models of extinction-induced depression: loss of reward and its consequences. *Neurosci Biobehav Rev* 37:2059-2070
- Jolles J, Rompa-Barendregt J, Gispen WH (1979) ACTH-induced excessive grooming in the rat: the influence of environmental and motivational factors. *Horm Behav* 12:60-72
- Kalueff AV, Tuohimaa P (2004a) Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Res Protoc* 13:151-158
- Kalueff AV, Aldridge JW, LaPorte JL, Murphy DL, Tuohimaa P (2007) Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiments. *Nat Protoc* 2:2538-2544
- Kalueff AV, Tuohimaa P (2004b) Experimental modeling of anxiety and depression. *Acta Neurobiol Exp* 64:439-448
- Kalueff AV, Tuohimaa P (2005) The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *J Neurosci Methods* 143:169-177

- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289:3095-3105
- Kompagne H, Bárdos G, Szénási G, Gacsályi I, Hársing LG, Lévy G (2008) Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behaviour in rats. *Behav Brain Res* 193:311-314
- Koya E, Spijker S, Homberg JR, Voorn P, Schoffelmeer AN, De Vries TJ, Smit AB (2005) Molecular reactivity of mesocorticolimbic brain areas of high and low grooming rats after elevated plus maze exposure. *Mol Brain Res* 137:184-192
- Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S (2003) Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res* 45:345-356
- Lambert KG, Hyer MM, Rzucidlo AA, Bergeron T, Landis T, Bardi M (2014) Contingency-based emotional resilience: effort-based reward training and flexible coping lead to adaptive responses to uncertainty in male rats. *Front Behav Neurosci* 8:124
- Leung LW, Borst JG (1987) Electrical activity of the cingulate cortex. I. Generating mechanisms and relations to behavior. *Brain Res* 407:68-80
- Li CR, Huang GB, Sui ZY, Han EH, Chung YC (2006) Effects of 6-hydroxydopamine lesioning of the medial prefrontal cortex on social interactions in adolescent and adult rats. *Brain Res* 1346:183-189
- Liang X, Huang YN, Chen SW, Wang WJ, Xu N, Cui S, Liu XH, Zhang H, Liu YN, Liu S, Yang M, Dong Y (2008) Antidepressant-like effect of asiaticoside in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 89:444-449
- Loas G (1996) Vulnerability to depression: a model centered on anhedonia. *J Affect Disord* 41:39-53

- Mallow JA, Theeke LA1, Long DM, Whetsel T, Theeke E, Mallow BK (2015) Study protocol: mobile improvement of self-management ability through rural technology (mI SMART). Springerplus 16;4:423
- Mason JR, Reidinger RF, Katz Y (1985) Flavor avoidance expressed in grooming by pine voles (*Microtus pinetorum*): importance of context and hormonal factors. *Physiol Behav* 35:979-983
- Matell MS, Berridge KC, Aldridge JW (2006) Dopamine D1 activation shortens the duration of phases in stereotyped grooming sequences. *Behavioural Processes* 71:241-249
- McEwen BS, Gray JD, Nasca C (2015) 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Redefining neuroendocrinology: stress, sex and cognitive and emotional regulation. *J Endocrinol* 226:T67-83
- McDougle CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. (1999) Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 24:1-24
- Meyerson BJ, Höglund AU (1981) Exploratory and socio-sexual behaviour in the male laboratory rat: a methodological approach for the investigation of drug action. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 4:168-180
- Meyerson BJ, Höglund AU, Spruijt B (1988) Influence of ACTH1-24 on grooming and sociosexual behavior in the rat. *Ann N Y Acad Sci* 525:169-179
- Mul JD, Spruijt BM, Brakkee JH, Adan RA. (2013) Melanocortin MC(4) receptor-mediated feeding and grooming in rodents. *Eur J Pharmacol.* 719:192-201
- 成清 公弥 (2009) 摂食障害のメカニズムに関する行動学的・神経科学的研究
博士学位論文 P39
- Nasello AG, Sassatani AS, Ferreira FS, Felicio LF, Tieppo CA (2003) Modulation by sudden darkness of apomorphine-induced behavioral responses. *Physiol Behav* 78:521-528

- Orem DE, Vardiman EM (1995) Orem's nursing theory and positive mental health: practical considerations. *Nurs Sci Q* 8:165-173
- オレム DE (1998) オレム看護論 3版 (小野寺訳) 東京, 医学書院
- Ory MG, Ahn S, Jiang L, Smith ML, Ritter PL, Whitelaw N, Lorig K (2013) Successes of a national study of the Chronic Disease Self-Management Program: meeting the triple aim of health care reform. *Med Care* 51:992-998
- Ory MG, Smith ML, Ahn S, Jiang L, Lorig K, Whitelaw N. (2014) National study of chronic disease self-management: age comparison of outcome findings. *Health Educ Behav.* 41(1 Suppl):34S-42S
- Piras G, Piludu MA, Giorgi O, Corda MG (2014) Effects of chronic antidepressant treatments in a putative genetic model of vulnerability (Roman low-avoidance rats) and resistance (Roman high-avoidance rats) to stress-induced depression. *Psychopharmacology (Berl)* 231:43-53
- Paxinos G, Watson C (1998) The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego, Academic Press
- Pedreañez A, Arcaya JL, Carrizo E, Rincón J, Viera N, Peña C, Vargas R, Mosquera J (2011) Experimental depression induces renal oxidative stress in rats. *Physiol Behav* 104:1002-1009
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M (1985) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods* 14:149-167
- Perez-Sepulveda JA, Flagel SB, Garcia-Fuster MJ, Slusky RJ, Aldridge JW, Watson S, Akil H (2013) Differential impact of a complex environment on positive affect in an animal model of individual differences in emotionality. *Neuroscience* 248:436-447
- Pfau ML, Russo SJ (2015) Peripheral and Central Mechanisms of Stress Resilience. *Neurobiol Stress* 1:66-79

- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266:730-732
- Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M (1978) Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol* 47:379-391
- Puglisi-Allegra S, Andolina D (2015) Serotonin and stress coping. *Behav Brain Res* 277:58-67
- Qi X, Lin W, Li J, Pan Y, Wang W (2006) The depressive-like behaviors are correlated with decreased phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in rat brain following chronic forced swim stress. *Behav Brain Res* 175:233-240
- Renard CE, Dailly E, David DJ, Hascoet M, Bourin M (2003) Monoamine metabolism changes following the mouse forced swimming test but not the tail suspension test. *Fundam Clin Pharmacol* 17:449-455
- Reula J, Collinasa A, Salibaa R, Mifsuda K, Cartera S, Gutierrez-Mecinasa M, Qianb X, Linthorstb A (2015) Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience. *Neurobiol Stress* 1:44e59
- Richards AK. (1996) Ladies of fashion: pleasure, perversion or paraphilia. *Int J Psychoanal* 77 (Pt 2):337-351
- Semba JI, Takahashi R (1988) Effect of monoamine precursors on the forced-swimming test in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 95:222-225
- Sequeira-Cordero A, Mora-Gallegos A, Cuenca-Berger P, Fornaguera-Trías J (2013) Individual differences in the immobility behavior in juvenile and adult rats are associated with monoaminergic neurotransmission and with the expression of corticotropin-releasing factor receptor 1 in the nucleus accumbens. *Behav Brain Res* 252:77-87
- Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1-27

- Scollan-Koliopoulos M, O'Connell KA, Walker EA (2007) Legacy of diabetes and self-care behavior. *Res Nurs Health* 30:508-517
- 設楽宗孝 (2005) 動機づけと報酬期待の脳内情報処理 腹側線条体と前部帯状皮質のニューロン活動 *日本生理学雑誌* 67 290-300
- Shiota N, Narikiyo K, Masuda A, Aou S (2015) Water spray-induced grooming is negatively correlated with depressive behavior in the forced swimming test in rats. *J Physiol Sci* 19. [Epub ahead of print]
- 塩田 昇, 成清公弥, 増田明, 靄岡朋子, 栗生修司 (2008) セルフケアの神経機構: グルーミングにおけるラット前頭前野のセロトニン・ドーパミン動態 *FPU Journal of Nursing Research* 6:1-8
- Someya N, Narikiyo K, Masuda A, Aou S (2011) Stress-induced food intake is related to anxiety-like behavior but not to daily food intake in rats. *J Physiol Sci* 61 (Suppl 1):S153
- Spruijt BM, van Hooff JA, Gispen WH (1992) Ethology and neurobiology of grooming behavior. *Physiol Rev* 72:825-852
- Spruijt BM, De Graan PN, Eberle AN, Gispen WH (1985) Comparison of structural requirements of alpha-MSH and ACTH for inducing excessive grooming and pigment dispersion. *Peptides* 6:1185-1189
- Spruijt BM, Cools AR, Ellenbroek BA, Gispen WH (1986) Dopaminergic modulation of ACTH-induced grooming. *Eur J Pharmacol* 120:249-256
- Steffens DC, Hays JC, Krishnan KR (1999) Disability in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 7:34-40
- Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P (1985) The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 85:367-370
- Storni C (2013) Patients' lay expertise in chronic self-care: a case study in type 1 diabetes. *Health Expect* 18:1439-1450

- 高砂 美樹 (1998) ストレス誘発性グルーミング研究の動向 山野研究紀要 6
19-25
- Taylor SG, Geden E, Isaramalai S, Wongvatunyu S. (2000) Orem's self-care
deficit nursing theory: its philosophic foundation and the state of the
science. *Nurs Sci Q* 13:104-110
- Taylor JL, Rajbhandari AK, Berridge KC, Aldridge JW. (2010) Dopamine
receptor modulation of repetitive grooming actions in the rat: potential
relevance for Tourette syndrome. *Brain Res* 1322:92-101
- Temel Y, Helmy A, Pinnock S, and Herbert J (2003) Effect of serotonin
depletion on the neuronal, endocrine and behavioural responses to
corticotropin-releasing factor in the rat. *Neurosci Lett* 338:139-142
- Thiessen DD (1988) Body temperature and grooming in the Mongolian gerbil.
Ann N Y Acad Sci 525:27-39
- Tomida S, Mamiya T, Sakamaki H, Miura M, Aosaki T, Masuda M, Niwa M, Kameyama
T, Kobayashi J, Iwaki Y, Imai S, Ishikawa A, Abe K, Yoshimura T, Nabeshima
T, Ebihara S (2009) *Usp46* is a quantitative trait gene regulating mouse
immobile behavior in the tail suspension and forced swimming tests. *Nat
Genet* 41:688-695
- Topic B, Kröger I, Vildirasova PG, Huston JP (2012) Indices of
extinction-induced "depression" after operant learning using a runway
vs. a cued free-reward delivery schedule. *Neurobiol Learn Mem* 98:329-
340
- 上田 裕 (1999) 顎口腔領域の疼痛刺激が前頭皮質ドーパミン代謝に及ぼす影
響 歯科医学 62 197-200
- 上田 陽一 (2005) ストレスが変える視床下部の遺伝子 日薬理誌 126 179-183.
- van Erp AM, Kruk MR, De Kloet ER (1993a) Induction of grooming in resting
rats by intracerebroventricular oxytocin but not by adrenocorticotrophic
hormone-(1-24) and alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Eur J*

- Pharmacol 232:217-221
- van Erp AM, Kruk MR, Van Oers HJ, Hemmers NM (1993b) Differential effect of ACTH1-24 and alpha-MSH induced grooming in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res* 603:296-301
- van Erp AM, Kruk MR, Meelis W, Willekens-Bramer DC (1994) Effect of environmental stressors on time course, variability and form of self-grooming in the rat: handling, social contact, defeat, novelty, restraint and fur moistening. *Behav Brain Res* 65:47-55
- Vittoz NM, Berridge CW (2006) Hypocretin/orexin selectively increases dopamine efflux within the prefrontal cortex: involvement of the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology* 31:384-395
- Whishaw IQ, Kolb B (2005) *The Behavior of the laboratory rat*. Oxford: Oxford University Press
- Wichers M, Peeters F, Geschwind N, Jacobs N, Simons CJ, Derom C, Thiery E, Delespaul PH, van Os J (2010) Unveiling patterns of affective responses in daily life may improve outcome prediction in depression: a momentary assessment study. *J Affect Disord* 124:191-195
- Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Jethwa PH, Kennedy AR, Murphy KG, Stanley SA, Zollner AN, Ghatei MA, Bloom SR (2002) Hypothalamic actions of neuromedin U. *Endocrinology* 143:4227-4234
- Yee LM, McGuire JM, Taylor SM, Niznik CM, Simon MA. (2015) "I was tired of all the sticking and poking": Identifying barriers to diabetes self-care Among low-income pregnant women. *J Health Care Poor Underserved* 26:926-940
- Yoshikawa T, Watanabe A, Ishitsuka Y, Nakaya A, Nakatani N (2002) Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for "behavioral despair" in mice. *Genome Res* 12:357-366

謝辞

本研究の遂行にあたり、長きにわたって、多くの貴重な時間を費やし、熱心で、懇切なる御指導と有益な示唆を賜りました九州工業大学大学院生命体工学研究科 粟生修司教授に心から感謝の意を申し上げます。また、本論文を作成するにあたり、懇切丁寧な御指導とアドバイスを賜りました夏目季代久教授ならびに石塚 智准教授に感謝致します。

また、研究に対する意見や激励だけでなく、公私にわたって御助言・御協力をいただきました水野 雅晴様ならびに研究室メンバーの皆様、そして実験動物の飼育等でお世話になった九州工業大学技術職員の伊藤康子様感謝致します。そして、業務と研究生活の両立のため御支援いただいた西南女学院大学の皆様に感謝致します。

今まで何度となく挫折しそうになりましたが、ここまで来ることができたのは、支えてくださった全ての方々の御蔭だと思えます。皆様に心から感謝致します。

最後に、博士取得まで長い期間にわたり優しく見守ってくれた家族に心から感謝します。

本研究は日本学術振興会科学研究費および 21 世紀 COE プログラムの支援を受けました。