

(西暦) 2018 年度 博士前期課程学位論文要旨

学位論文題名 (注: 学位論文題名が英語の場合は和訳をつけること)

ストレス直後の意思決定行動とその脳内神経機構
—脳幹モノアミン神経系の関与—

学位の種類: 修士 (健康科学)

首都大学東京大学院

人間健康科学研究科 博士前期課程 人間健康科学専攻 ヘルスポモーションサイエンス学域
学修番号 17899601

氏名: 石田 舞奈

(指導教員名: 北 一郎)

注: 1 ページあたり 1,000 字程度 (英語の場合 300 ワード程度) で、本様式 1~2 ページ (A4 版) 程度とする。

【背景・目的】

過去の経験をもとに適切な行動を選択 (意思決定) することは、生物が賢く生きるために必要不可欠である。通常、過去に経験したことのある状況 (既習得の状況) では、効率よく適切な行動をとることができるが、ストレス刺激にさらされた直後は、既習得の状況であっても意思決定に影響がでる場合がある。

意思決定には、過去の経験に関する記憶のほかにも、注意やモチベーション、衝動性などの要素も、状況に応じた行動を選択する上で重要な役割を担っていることが最近の研究から示唆されている。しかし、ストレスが意思決定行動に及ぼす影響についてのこれまでの研究では、行動選択の結果 (課題の正答率など) のみの単一の指標によって評価されており、これらの要素に関わる行動の観点から検討したものについては乏しい。また、その背景にある神経メカニズムについても不明である。注意やモチベーション、衝動性などに関わる神経メカニズムとして、脳幹モノアミン神経系の機能が考えられる。複数存在するモノアミン神経系の中でも、特にセロトニン神経系 (5-HT 神経系)、ノルアドレナリン神経系 (NA 神経系)、ドーパミン神経系 (DA 神経系) は、前頭皮質に作用することで、これらの要素の調節を担うことが報告されている。さらに、これらの神経系は、ストレス刺激によって活動が亢進することも知られていることから、ストレス刺激直後の意思決定行動中には、モノアミン神経系の活動が亢進し、注意やモチベーション、衝動性などの状態を変化させることが示唆される。しかし、直前のストレス刺激が意思決定行動中の注意やモチベーション、衝動性などにどのような影響を及ぼすのか、またその背景にモノアミン神経系の活動の亢進が関与しているのかについて明らかにした研究はない。そこで、本研究では、ストレス直後の意思決定行動とモノアミン神経系の活動の変化との関連を明らかにすることを目的とした。

【課題 1 : ストレスがモノアミン神経系の活動に及ぼす影響】

【目的】 マイルドなストレス刺激である拘束ストレスの単独刺激が、モノアミン神経系、および意思決定に深く関与している前頭皮質の活動に及ぼす影響について検討した。

【方法】 Wistar 系雄性ラットに、身体の動きを制限する拘束ストレス (30 分) を負荷し、免疫組織学的手法を用いて、モノアミン神経系の活動については、c-Fos タンパク質とモノアミン神経細胞 (5-HT 神経、NA 神経、DA 神経) の二重染色、前頭皮質の活動については、c-Fos タンパク質の単染色により神経活動を定量化した。

【結果・考察】拘束ストレスを負荷していないコントロール群に比べて、ストレス群では5-HT細胞とNA細胞におけるc-Fosタンパク質の発現量が有意に高まっていた。意思決定に深く関与している前頭皮質の活動は、ストレス刺激だけではほとんど影響を受けないことが示された。これらのことから、拘束ストレスの単独刺激は、5-HT神経系とNA神経系の活動を亢進するが、意思決定に深く関与している前頭皮質にはほとんど影響しないことが示唆された。

【課題2：ストレス直後の意思決定行動とモノアミン神経系の関連】

【目的】直前のストレスが既習得の意思決定行動に及ぼす影響と、課題遂行中のモノアミン神経系および前頭皮質の活動に及ぼす影響について検討した。

【方法】意思決定課題として、既習得の二選択肢T字型分岐迷路課題（選択肢の餌の数1粒 vs 3粒，40試行/日）を用いた。大報酬（3粒）側を固定した条件で、ラットに2日間連続で迷路課題を行わせ既習得の状況にし、その翌日に、課題の直前に拘束ストレス（30分）を与えるストレス群と、ストレスを与えないコントロール群に分けて課題を行わせた。行動解析では、大報酬側の選択割合（正答率）、分岐点における首振り回数、分岐点の滞在時間（Choice time）、分岐点通過後から報酬を獲得するまでの走行時間（Transit time）を測定した。また、課題中のモノアミン神経系と前頭皮質の活動について、課題1と同様の手法により定量化した。

【結果・考察】3日目の選択課題において、正答率とTransit timeには群間の差は見られなかったが、分岐点における首振り回数およびChoice timeは、コントロール群に比べてストレス群で高い値を示した。神経活動については、ストレス群においてNA神経と5-HT神経の神経活動、および前頭皮質の神経活動が高まっていた。先行研究から首振り行動は、注意状態や熟考を反映するものであるとされており、また、5-HT神経系およびNA神経系は前頭皮質に作用し、短絡的、衝動的な判断を抑制する機能や選択的注意に関わることが知られている。これらのことから、マイルドなストレスは、適切な判断は阻害しないが、様々な情報に注意を向ける傾向や衝動性の抑制傾向を強めることが示唆される。また、その背景には、NA神経系や5-HT神経系の活動および前頭皮質における神経活動の亢進が関与していると考えられる。

【課題3：ストレス直後の意思決定行動中の前頭皮質に神経投射するモノアミン神経系の活動】

【目的】前頭皮質に直接投射のあるモノアミン神経系が、ストレス直後の意思決定課題中に高まるかについて検討した。

【方法】逆行性トレーサーであるFluoro-Gold (FG)を前頭皮質に注入し、その一週間後に実験2と同様の条件で意思決定課題を行わせ、FG陽性細胞とc-Fos蛋白質との二重染色によって神経活動を定量化した。

【結果と考察】ストレス直後の意思決定行動において、5-HT神経系およびNA神経系の起始核において、前頭皮質に神経投射する神経の活動が高まることが示された。

【結論】

マイルドなストレスは、既習得の意思決定行動において適切な判断を阻害することなく、注意や熟考、衝動性の抑制傾向を強化することが示唆され、その神経メカニズムとして5-HT神経系とNA神経系の賦活による前頭皮質における神経伝達の変化が考えられる。ストレスが意思決定に及ぼす影響とそのメカニズムについて研究することは、ストレスへの対処法を導くための重要な知見を得ることにつながると考えられる。