

人間行動学科 心理学コース

新生仔期母子分離ストレス負荷ラット  
の行動特性に及ぼすクエチアピン  
慢性投与の効果

文学部 2020年度

A17LA155

やま と ゆ き  
大和 由季

# 目次

序論	1
幼少期ストレスとしての母子分離 (Maternal Deprivation; MD)	1
MD が引き起こす精神疾患・行動異常	4
MD モデル動物の作成と評価指標	10
妥当性評価：行動テスト	13
クエチアピンによる MD ラットの症状改 善	19
予備実験	24
目的	24
方法	25
結果	34
体重	34
プレパルス抑制 (PPI)	35
自発的交替 (SA)	44

社会的相互作用 ( S I )	4 6
強制水泳 ( F S )	6 1
考察	6 3
本実験	6 8
目的	6 8
方法	6 9
結果	7 3
体重	7 3
プレパルス抑制 ( P P I )	7 5
オープンフィールド ( O F )	8 1
自発的交替 ( S A )	8 8
社会的相互作用 ( S I )	9 2
強制水泳 ( F S )	1 1 1
考察	1 1 4
全体的考察	1 2 1
引用文献	1 3 3

要約 . . . . . 146

卷末資料

## 序論

幼少期ストレスとしての母子分離

(Maternal Deprivation ; MD)

生物の健全な発育にとって、養育環境は非常に大きな役割を担っている。劣悪な養育環境、特に幼少期における身体的虐待やネグレクトといった人生早期段階でのストレス

(early life stress ; ELS) は、脳に永続的な変化をもたらし、成長後に様々な精神疾患や行動障害を誘発する危険因子となり得る。例えば、乳幼児期に身体的虐待やネグレクトを受けた場合は、成長後に不安障害、抑うつ、統合失調症、注意欠如多動性障害 (attention - deficit / hyperactivity disorder ; ADHD)、PTSD、情動応答障害などの症状を発症する要因となる事が指摘されている (山口・富樫・松本・泉・吉岡, 2012)。

E L S が上記のような症状を誘発する神経生物学的理由として、山口ら(2012)は、自律神経系やセロトニン(5-HT)神経系、および視床下部-下垂体-副腎系(hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA系)等の脳内神経系の発達に影響を及ぼすことを言及している。まず、自律神経系は、活動時に作用する交感神経系と休息時に作用する副交感神経系の2つから成り立つ神経系のことを指す。自律神経系の副腎髄質から放出される神経伝達物質のアドレナリン・ノルアドレナリンはストレス反応の役割を果たし、逃走か闘争反応(fight-or-flight response)を引き起こす。5-HT神経系は、神経伝達物質であるセロトニンを含む神経系の総称を指す。うつ病はセロトニンとの関連があるとされ、セロトニン欠乏がうつ病発症の原因の一つとして考えられている(モノアミン仮説)。HPA系は、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン

(adrenocorticotrophic hormone ; ACTH)、視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropin-releasing hormone ; CRF)の生産・分泌、副腎皮質からのグルココルチコイド生産の3つから構成されており、相互に抑制・調節する事でストレスに対する防衛反応の役割を果たす。しかし過度なストレス暴露によってHPA系の過剰亢進が生じると、グルココルチコイドやコルチコステロンといったストレス感受に関する神経伝達物質が過剰分泌され、生体内の内分泌系に悪影響を及ぼすとされている(大河原, 2011)。

こうしたELSに関する研究の1つに、母子分離(Maternal Deprivation ; MD)の動物モデルがある。MDとは、出生後間もない一定の時期に母と子を隔離することにより、乳幼児期における育児放棄およびネグレクトに類似した状況を作り出す操作のことである。MDは虐待やネグレクトとい

った劣悪な養育環境でのストレス経験と、それによって誘発される精神疾患の関係性を探る事を可能とする実験操作であり、今日に至るまで広く利用されている。

#### M D が引き起こす精神疾患・行動異常

現在、M D の動物モデルを用いて様々な脳・神経病理学的影響や行動特性、認知機能などへの影響を解明する研究が数多く行われている。

まず始めに、Ellenbroek, Kroonenberg, & Cools (1998) が実施した実験で、幼少期に M D ストレスを受けたラットが、統合失調症患者にも見受けられる感覚運動ゲーティングの低下(後述)を示したことから、M D は統合失調症動物モデルとして広く使用されるようになった。統合失調症とは、幻覚や妄想、抑うつ等の症状が引き起こされる精神疾患で、遺伝的要因と環境的要因が相互作用して現れる多因子性

疾患である。Bayer, Falkai, & Maier (1999)はこの相互作用について two hit 仮説を提唱した。two hit 仮説では統合失調症の原因として、まず、罹患家系における変異型遺伝子機能（つまり遺伝的要因、first hit）を挙げ、発症にはその後の環境的要因である second hit が必要としている。なお、Second hit は、ウイルス感染症、社会的ストレスのような複数の環境的要因とされる。Ellenbroek & Marco (2003)は、この two hit 仮説に基づき three hit 仮説を提唱しており、first hit の遺伝的要因、two hit としての早期環境要因、three hit としての後期環境要因を定義している。MDはこの仮説の two hit に値し、遺伝的要因 × MD × 成長後のストレス曝露の相互作用によって統合失調症発症経路を辿る可能性が考えられている。実際、Ellenbroek & Cools (2000)による、HPA系やドーパミン作動

性の感受性が異なる3系統のラットを用いた実験の結果、MDの効果は遺伝的背景に依存적であることが証明されている。実験では、Wistar系ラットにおいてPPI低下が生じたが、Fischer344やLewis系統のラットでは低下が認められなかった。したがって、MDは環境的要因と遺伝的要因の相互作用によって精神疾患様症状などの異常を引き起こす可能性が示唆されている。

統合失調症発症の原因は未だ解明されていないが、統合失調症の特徴の1つに海馬の神経新生低下と脳由来神経栄養因子(BDNF)の低下が指摘されている(Park, Lee, Kim, Yoon, & Kim, 2006)。BDNFは、神経細胞の生存と分化に影響を与える神経物質であり、グルタミン酸N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体と共に働き、海馬におけるシナプス伝達と可塑性に重要な役割を果たす役割を担う。なお、グルタミン酸はBDNFの発現を制御する神経伝達物質

の一つであるとされている。MD は BDNF の発現を持続的に減少させ、NMDA 受容体を構成するタンパク質分子である NR2A と NR2B の発現も海馬領域において減少させる。これは、グルタミン酸 NMDA 受容体の発現低下を招き、グルタミン酸系の機能低下を発生させる原因となる (Roceri, Hendriks, Racagni, Ellenbroek, & Riva, 2002)。

MD はうつ病モデルとしての有効性も提唱されている。うつ病は身体的・精神的ストレス曝露による HPA 系亢進や、大脳辺縁系の海馬容量の減少、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンの減少などが原因として考えられており、MD ラットにおいても同様の現象がいくつか認められている。具体的には、MD 経験によって HPA 系亢進が生じることでコルチコステロンが慢性的に放出され、成長後もその効果が続く。それにより、神経発生・分化を促進させる BDNF や

F G F - 2 ( 織 維 芽 細 胞 成 長 因 子 ;  
F i b r o b l a s t G r o w t h F a c t o r - 2 ) 、  
P S A - N C A M ( ポ リ シ ア ル 化 神 経 細 胞 接 着  
因 子 ) の 減 少 が 引 き 起 こ さ れ 、 結 果 的 に 脆 弱  
な 海 馬 の 形 成 へ と 繋 が る と さ れ て い る  
( E l l e n b r o e k & M a r c o , 2 0 0 3 ) 。

そ し て 、 M D ラ ッ ト で は 、 グ ル コ コ ル チ  
コ イ ド が 急 速 に 増 加 す る と さ れ て い る  
( M a r c o , L l o r e n t e , G a l l a r d o ,  
M e l a , B e r z a l , P r a d a , & V i v e r o s ,  
2 0 1 5 ) 。 こ の グ ル コ コ ル チ コ イ ド の 増 加 が  
海 馬 グ ル コ コ ル チ コ イ ド 受 容 体  
( g l u c o c o r t i c o i d r e c e p t o r ; G R )  
発 現 に 関 し て 影 響 を 及 ぼ し 、 う つ 病 な ど の 原  
因 と な る ス ト レ ス 脆 弱 性 を も た ら す 可 能 性 が  
考 え ら れ て い る 。 E L S 研 究 に お い て 、  
W e a v e r , C h a m p a g n e , B r o w n ,  
D y m o v , S h a r m a , M e a n e y , &  
S z y f ( 2 0 0 5 ) は 、 養 育 不 良 の 母 ラ ッ ト の  
元 で 育 っ た 仔 ラ ッ ト に て 、 海 馬 G R 遺 伝 子

のプロモーター領域でメチル化が発生していることを明かにした。DNAメチル化とは、DNAメチル基転移酵素（トランスフェラーゼ）の働きにより、DNAの塩基配列5'-CG-3'のC（シトシン）にメチル基がつく現象を指す。このDNAメチル化はRNAによる転写を抑制するため、養育不良のラットではGR発現量の低下が発生し、それに伴うHPA系のネガティブフィードバック障害（つまり、ストレス反応性が亢進する）が生じる。その結果、ストレス脆弱性につながる可能性があるとは指摘されている。

また、MDは、代謝や体重の変化に長期的な影響を与えることも明かになっている。MDを受けたラットは体重が長期的に減少し、食物摂取量の減少が認められている。これは、食欲や体重増加の調節機能を担うホルモンであるレプチンが、MDによって減少するからであるとされている。そして、レプチンレベル低下はMD中の栄養不足には起

因せず、生後10日前後で迎えるレプチンレベルのピークに影響が及ぶからであると推測されている(Marco et al., 2015)。

最後に、MDは不安傾向を増加させる働きが考えられている。不安傾向を測定する行動テスト(オープンフィールドテスト、明暗箱テスト、高架式十字迷路)をMDラットに実施した研究では、いずれのテストにおいても有意に不安傾向が増大する結果が得られており、MDストレスが成長後に不安様行動を発生させる原因となる可能性があると考えられている(Jin, Zhao, Jiang, Wang, Li, Zhang, Lian, Du, Sun, & Sun, 2018)。

#### MDモデル動物の作成と評価指標

MDモデル動物の作成には、大きく分けて2種類の方法が確立されており、今回の実験では両者の方法を用いてその有効性について検証した。

1 つ目は、生後 2 日目～生後 14 日目前後の数日間に渡り、1 日 3～6 時間の MD を行う反復 MD の方法である。2 つ目は、長時間の MD を 1 回行う単回 MD の方法である。この方法は生後 9 日目に 24 時間の MD を行った際に有効とされている。その証拠として、先行研究では生後 3、6、9、13 日目に 24 時間の MD を行った場合、生後 9 日目のラットにおいて PPI の障害が認められている (Ellenbroek et al., 1998)。これは、ストレス低反応期 (SHRP) のちょうど真ん中の時期に MD が生じると悪影響が生じることを示しているとされる。SHRP とは、ストレスに対する ACTH やコルチコステロン応答の低下、ACTH に対する副腎の非感受性を呈する、早期発達段階における特定の時期 (およそ生後 4～14 日まで) のことを指す。SHRP は、脳のコルチコステロンレベル増加の有害な影響を防止するメカニズムであるが、MD

を適応すると阻害されることが分かっている (Ellenbroek & Cools, 2002)。

どちらの方法においても、PPI 障害や不安傾向、抑うつ傾向などが認められており、反復 MD においては PPI 障害、不安関連行動の増加、ドーパミン D2 受容体およびセロトニン 5-HT1A 受容体発現低下が認められている (Li, Xue, Shao, Shao, & Wang, 2013)。

MD の手続きそのものに加え、MD 後の養育環境も結果に大きく影響を与える。例えば、Ellenbroek & Cools (2002) は、MD ストレスに曝露されたラットを離乳期から社会的に隔離して飼育 (孤立飼育) させることで統合失調症様症状の異常が認められなくなるということを明かにしている。この現象の原因は未解明であるが、統合失調症様症状の発症因子となる孤立飼育が、同様に発症因子となる MD と組み合わせることにより、互いに効果を打ち消し合っているのでは

ないかと推測されている。また、MD 経験仔を MD 未経験母に代理飼育させることで、統合失調症様の異常が認められなくなるということも明かにされている。なお、MD 経験母に育てられた MD 未経験仔においては、統合失調症様症状が認められる。このことは、MD 経験が母子共に影響を及ぼしている可能性を示唆しているといえる。

#### 妥当性評価：行動テスト

モデル動物の妥当性評価として、様々なスクリーニングテストが実施されている。以下は、今回の研究で実施したプレパルス抑制 (prepulse inhibition; PPI) テスト、オープンフィールド (open field; OF) テスト、自発的交替 (spontaneous alteration; SA) 課題、社会的相互作用 (social interaction; SI) テスト、強制水泳 (forced swim; FS) についての説明を記述している。

まず、プレパルス抑制 (PPI) とは、突然の光や音などの刺激 (パルス刺激) が呈示される直前に、同種の弱い刺激 (プレパルス刺激) が呈示される事で、驚愕反応が抑制される現象のことを指す。これは、感覚情報処理機能を反映する客観的指標の 1 つであり、*sensorimotor gating* (感覚運動ゲーティング) と呼ばれる感覚運動情報制御機能によるものであるとされている。PPI テストにおいて、通常はパルス刺激のみを呈示された際の驚愕反応よりも、プレパルス刺激後にパルス刺激を呈示された場合のほうが、驚愕反応は小さくなる。しかし *sensorimotor gating* に異常があり、感覚情報の保持・利用に障害がある際は、プレパルス刺激の呈示の有無がパルス刺激における驚愕反応の変化に影響を及ぼさない。このテストはヒト・動物共に測定可能なテストであり、ヒトの統合失調症患者でも PPI が低下する事が明らかになっている。したがっ

て、PPIテストは統合失調症のモデル動物のスクリーニングテストとして広く用いられている。なお、新生仔期に反復MD(Li et al., 2013)または単回MD(Ellenbroek et al., 1998; Ellenbroek & Cools, 2002)を受けたラットでPPIが低下することが明らかになっており、MDストレスが統合失調症との行動特性面における関連性を持つことが示唆されている。

オープンフィールド(OF)テストでは、新奇な環境に置かれた際のラットの自発的な活動量を調べることができ、それに伴う行動面の異常を見つけることが可能である。活動量の増加は統合失調症患者の陽性症状の評価指標として捉えることができる。また、動物の情動不安傾向の評価指標としても用いられ、装置内での活動量が低いときや装置の内側領域への進入回数・進入時間が少ないときに強い不安傾向が認められるとされている。

自発的交替反応 (SA) テストでは、作業記憶 (working memory) が正常に機能しているかを評価することができる。作業記憶は、情報を認知処理し一時的に記憶を保持することで、課題を解決する役割を果たす。なお、統合失調症・うつ病・強迫症患者は作業記憶が大幅に低下するとされている (Yamashita, Yoshihara, Hashimoto, Yahata, Ichikawa, Sakai, Yamada, Matsukawa, Okada, Tanaka, Kasai, Kato, Okamoto, Seymour, Takahashi, Kawato, & Imamizu, 2019)。SA テストにおいて、正常なラットでは2つ以上の選択肢から1つを選択する際に直前の選択を記憶し、それと異なる選択肢を選択することが可能である。しかし作業記憶が保持できないラットでは、直近の選択肢と同じ選択肢を選択してしまう。なお、MDラットについて自発的交替テストを実施した先行研究

文献では、有意な結果は得られていない (Marco, Valero, Serna, Borcel, Ramirez & Viveros, 2013)。

社会的相互作用 (SI) テストでは、新奇個体と接する際の行動から、好奇心や積極性、外向性などの社会性や不安傾向を評価することができる。社会性が高く、不安傾向の低いラットは、積極的に新奇個体へ接触を図ろうとするが、内向的で不安傾向の高いラットは他個体との接触を遠ざける傾向にある。SI 行動の障害を発現するラットは、社会不安障害や全般性不安障害の動物モデルとしてのみならず、抑うつ状態や統合失調症の陰性症状で認められる「社会的引きこもり」や、自閉症に認められる「コミュニケーション障害」を反映する動物モデルとしての評価が可能とされている (山口ら, 2012)。なお、MD ラットにおいては、MD と非 MD ラットの間には有意差は報告されていない (Marco et al., 2015)。

強制水泳（FS）テストとは、足が付かず脱出できない水槽の中にラットを一定時間入れ、強制的に泳がせることにより、学習性無力の状態に至るまでの時間を測定するテストである。学習性無力とは、対処不可能な嫌悪刺激に繰り返し暴露されることによって、対処可能な場面でも対処する気力が失われ、無力感にいたる現象のことを指し、うつ病様症状の指標として用いられる。強制水泳は、抗鬱薬のスクリーニングとしても用いられている。抗鬱薬を投与されたラットは無動時間が短く、気力を回復させる傾向にあるが、抑鬱傾向にあるラットは短時間で無力状態になり、無動時間も長くなる。なお、MDラットにおいては、学習性無力状態に陥る傾向が高いという結果が得られている（森信，2007）。

本実験ではこれら5つのテストを用いて、統合失調症様症状・抑うつ傾向・作業記憶障害・社会性・自発性を測定した。

### クエチアピンによる M D ラットの症状改善

こうした M D を起因とした様々な異常は、投薬により改善されるという先行研究文献がいくつ也存在する。本題に入る前に、統合失調症およびうつ病の治療に用いられている薬物について説明する。

まず初めに、統合失調症に対する治療薬は、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬が用いられている。定型抗精神病薬はドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用によって治療効果が発揮され、非定型抗精神病薬は D<sub>2</sub> 受容体以外の作用も認められている。定型抗精神病薬は従来より使用されてきた治療薬で、統合失調症の陽性症状（幻覚・妄想など）に効果があるとされる。陽性症状は中脳辺縁系のドーパミン過剰亢進に基づくものであるが、ドーパミン作用を抑制することは、ドーパミンの減少を起因とした副作用を招く。副作用として、黒質-線条体系の機能低下、それに伴うパーキンソン病等の錐体外路症状、陰性症状（意欲減

退・感情頓麻・思考の貧困化など)の悪化などが認められる。ちなみに、陰性症状はドーパミンの低下に加え、セロトニンの低下も原因と考えられている。定型抗精神病薬に対して、非定型抗精神病薬は比較的新しく作られた抗精神病薬である。ドーパミン低下に伴う副作用が少なく、セロトニン受容体にも作用するため、陰性症状への効果が定型抗精神病薬よりも強いことが特徴である。

次に、うつ病に対する治療薬については、新規抗うつ薬であるSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)やSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)、NaSSA(ノルアドレナリン作用性・特異的セロトニン作用性抗うつ薬)および古典的抗うつ薬である三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬が用いられている。いずれもセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを防止することでこれらの放出量を増加させ、抗うつ効果を発揮するとされる。抗うつ薬のみの投与で

は改善が見られない場合、抗精神病薬との併用によって治療を行うこともある。

これまでの研究から、MDを起因とした精神疾患様症状の改善には、古典的抗精神病薬のハロペリドールまたは非定型抗精神病薬のクエチアピンが有効であることが明らかになっている (Ellenbroek et al., 1998)。クエチアピンとはジベンザピン系の非定型抗精神病薬であり、統合失調症や双極性障害における抑うつ症状への治療に使用されている。クエチアピンの抗精神病作用としては、ドーパミン  $D_1$  および  $D_2$  受容体、セロトニン  $5-HT_1$  および  $5-HT_2$  受容体、アドレナリン  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体、ヒスタミン  $H_1$  受容体への拮抗作用が特徴として挙げられる。Ellenbroek et al. (1998) は、単回 MD (生後 9 日目に 24 時間の MD) 操作を受けた成体ラットへのクエチアピン (1.0 mg/kg) 急性投与が PPI 障害の改善に効果を持つ事を明らかにし、MD

が統合失調症モデル動物として有効であることを示した。また、Ignácio, Réus, Abelaira, Maciel, Moura, Matos, Demo, Silva, Gava, Valvassori, Carvalho, & Quevedo (2017)は、幼少期におけるストレス経験が古典的抗うつ薬による治療に対する反応不良へとつながる事を指摘した上で、クエチアピンが抗うつ作用に有効な効果をもつ事を明らかにしている。具体的には、反復MD(生後1~10日目に1日3時間)操作を受けた成体ラットへのクエチアピン(20mg/kg)慢性投与が、強制水泳試験における抑うつ症状の改善に効果を持つ事を明らかにしている。また、MDにより誘発される海馬DNAメチル化酵素活性を低下させる効果があるとし、慢性ストレスを受けた動物の海馬神経細胞発生の減少を防ぐ効果があると指摘した。これらの先行研究文献から、MD動物モデルにおける統合失調症・うつ

病様症状の改善に、クエチアピンが効果を示す事が認められている。

しかし、単回 MD ラットにクエチアピンを慢性投与した研究や、クエチアピンを投与されたラットにおいて SA や SI といった行動テストは未だ実施されていない。そこで本実験では、単回 MD を加えた青年期ラットにクエチアピンを慢性投与し、

Ellenbroek et al. (1998) が実施した PPI および Ignácio et al.

(2017) が実施した OF・FS に加え、SA と SI による行動テストを行った。それにより、MD が引き起こす精神疾患様症状や行動異常に対するクエチアピンの改善効果を検証した。慢性軽度ストレス (the

chronic mild stress = CMS) によるうつ病モデルラットの研究では、クエチアピンを 10 mg/kg の用量で慢性投与した際にうつ病傾向を抑制させる効果が認められており、この用量は対人うつ病治療に用いられ

るクエチアピン用量（300 mg / 日）と一致するとされている（Moreines, Owrutsky, Gagnon, & Grace, 2017）。そのため、本実験ではIgnacio et al.（2017）のクエチアピン20 mg / kg の用量よりも低用量の5 mg / kg と10 mg / kg を使用し、その効果が認められるか検証した。

## 予備実験

### 目的

反復MD（2～14日齢，1日3時間）によるMD操作が、先行研究文献と同様にラットの行動特性に影響を及ぼすかについて検証することを目的とした。

## 方法

### 動物

Wistar系雌ラット（日本チャールズリバー）4匹から生まれた雄ラット計16匹を用いた。出生日を生後0日目とし、生後2日目で雌雄判定した後、リター毎に雌4匹・雄4匹の計8匹になるよう調節した。その後、リター内で雌雄共に半数ずつMD群（Maternal Deprivation）・CON群（対照群・Control）に無作為に振り分けた。したがって、MD群、CON群ともに8匹となった。全てのラットは12時間の明暗サイクル、室温25℃に温度管理された部屋のもと、自由摂水・自由摂食の飼育環境にて飼育された。

### 装置

**PPI**：この装置は動物ホルダーと防音チャンバー（幅52cm×長さ38cm×高さ37cm）から構成されていた。動物ホルダー

はアクリル板（幅 20 cm × 長さ 30 cm）の上にアクリル製シリンダー（直径 11.5 cm × 長さ 25 cm）が設置されていた。ホルダー底面には圧電センサーが設置された。ホルダーの四隅を、アクリル製パイプ（直径 3.5 cm × 高さ 5 cm）の上に載せたウレタン製ボール（直径 4 cm）に置き支えた。防音チャンパーの内部には換気用ファンと電球が設置されており、ラット用驚愕反応測定装置を使用した（バイオメディカ社製，BPI-1000）。装置内照度は 20 lx だった。圧電センサーの信号はアンプにより増幅され、データ収集システム PowerLab 2/26（AD Instruments, Australia）により収集された。音響刺激は、驚愕反応測定装置に繋がれたノイズジェネレーターから発せられるホワイトノイズを用いた。驚愕反応測定装置により制御された音響刺激の信号をトリガーとして圧電センサーの信号をデータ収集・解

析ソフト LabChart (AD Instrument, Australia) で数値データに変換した。

**OF** : 灰色の塩化ビニール製の円形オープンフィールド (直径 90 cm × 高さ 30 cm) を使用した。装置中心部の照度は 230 lx だった。行動は天井に設置されたカメラを通じて記録され、行動解析用ソフト ANY-maze Video Tracking System (Stoelting, USA) を使用して分析された。

**SA** : 灰色の塩化ビニール製の Y 字型選択点迷路を使用した。3 つの走行路 (30 cm × 30 cm × 幅 12 cm) とそれらの間に位置する三角形の選択点から構成されており、各走路は 120 度間隔で均等に配置した。装置中心部の照度は 360 lx だった。

**SI** : 灰色の塩化ビニール製の方形フィールド (縦 90 cm × 横 90 cm × 高さ 30 cm) を使用した。フィールドを animal zone (縦 17.5 cm × 横 17.5 cm) 、

i n t e r a c t i o n   z o n e ( 縦 3 5 . 5 c m × 横 5 2 . 5 c m ) 、 a v o i d a n c e   z o n e ( 縦 1 7 . 5 c m × 横 1 7 . 5 c m ) に区切り、ラット拘置用の檻を a n i m a l   z o n e に配置した(図 1)。檻は、灰色の塩化ビニール製の円形の蓋(内径 1 8 c m × 外径 2 3 . 6 c m × 高さ 1 c m)と、蓋の内径に沿って約 1 . 1 c m の等間隔で並んだアルミ製パイプ(高さ 4 0 c m × 直径 3 m m)で構成された円筒状の装置であった。装置中心部の照度は 2 3 0 l x だった。行動は天井に設置されたカメラを通じて記録され、行動解析用ソフト A N Y - m a z e   V i d e o   T r a c k i n g   S y s t e m ( S t o e l t i n g , U S A ) を使用して分析された。

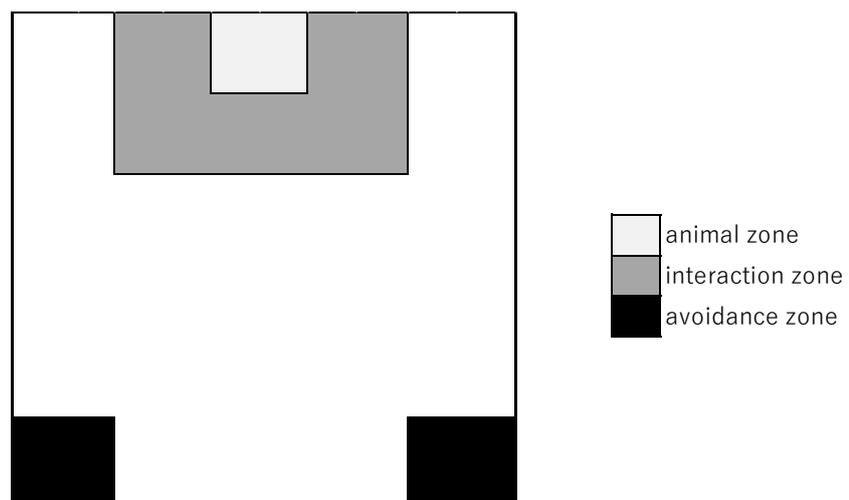


図 1. S I の区画位置

**F S** : 透明なアクリル製の円筒形プール (直径 20 cm、高さ 50 cm) を使用した。プール内には  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  の水を 30 cm まで満たし、水の反射を防ぐために数滴の墨汁を混和させた。ラットの行動はプール横に設置されたカメラを通じて記録され、行動解析用ソフト ANY-maze Video Tracking System (Stoelting, USA) を使用して分析された。

#### 手続き

##### M D :

M D は生後 2 日目 ~ 14 日目に各日 3 時間 (10 時 ~ 13 時頃) 行った。仔を母親の居るホームケージから取り出し、体重測定後に別室の 500 ml のガラスビーカー内で隔離

した。湿度・温度を維持するため、ガラスビーカー内は霧吹きで湿らせたおが屑を入れ、ホットプレート（室町機械株式会社製，MK-350）で約25度の温度を維持した。CON群は体重測定後に母親と共にホームケージに収容され、放置された。両群共に生後21日目で離乳が行われ、雄4匹ずつリター毎にプラスチックケージで実験開始齢の生後10週～生後13週まで集団飼育した。

実験者に対する馴化のため、PPIテスト開始前の3日間において1日3分間のハンドリングを行った。

#### PPI：

生後10週～生後13週齢よりPPIを開始した。本試験前の2日間はPPI馴化期間とし、ラットをシリンダーに入れた後、ベースラインセッションを行った。ベースラインセッションでは、105.0dBの音響刺激を40ms単独で呈示する試行を40回行った。

本試験では、10 試行のベースラインセッションを行った後、40 試行のテストセッションを行った。テストセッションは、パルス試行 20 回、プレパルス試行 20 回とした。プレパルス試行では、パルス刺激の 20 ms 前に先行する 85.0 dB または 90.0 dB のプレパルス刺激を呈示した。この 2 種類の試行呈示順はランダムに決定し、5 回以上同一試行が連続しないようにした。各セッションにおける試行間隔の範囲は平均 25 秒とし、全セッションにわたって背景ノイズ (70.0 dB) を呈示した。プレパルス試行、パルス試行の驚愕反応データの平均値から、PPI を以下の式によって算出した。

$$PPI(\%) = \left(1 - \frac{\text{プレパルス試行での驚愕反応値}}{\text{パルス試行での驚愕反応値}}\right) \times 100$$

オープンフィールド (OF) テスト :

PPI テストの翌日から OF テストを実施した。ラットをオープンフィールド内で 5 分

間自由に探索させた。ラットの移動量と立ち上がり反応回数を記録した。

#### 自発的交替 (SA) テスト :

SA は OF と同日に行った。Y 字型 3 方向迷路の中央にラットを配置した時点で試行開始とし、10 分間の自由探索をさせた。3 つの選択肢には A、B、C と名前を割り当て、ラットの四肢がいずれかに完全に入った場合を選択とみなした。3 回連続で異なる走路を選択した場合、自発的交代として判定を行った。10 分間の選択をすべて記録し、自発的交替率の割合を %SA として算出した。また、連続して同一走路に侵入した場合は選択と見なさなかった。%SA の式は以下の通りである。

$$\%SA = \frac{SA}{\text{総選択数} - 2} \times 100$$

#### 社会的相互作用 (SI) テスト :

S A の翌日に S I を行った。

試験は、馴化試行（150 秒）→ 試行間隔（30 秒）→ 本試行（150 秒）の流れで行った。馴化試行では、ラットの入っていない檻を animal zone に配置した後、被験体をフィールド内で自由探索させた。試行間隔では被験体をプラスチックケージに移し、被験体と接触経験の無いおよそ同週齢のラットを入れておいた檻を animal zone に配置した。この状態から本試行を開始し、被験体をフィールド内で自由探索させた。interaction zone と avoidance zone の進入回数と時間の測定値から、以下の式で T / H 比を算出した。

$$T/H比 = \frac{\text{本試行の測定値}}{\text{馴化試行の測定値}}$$

強制水泳（FS）テスト：

FS は、S I の翌日に行った。

水で満たしたプールにラットを入れ強制水泳させ、15分間行動を記録し、10～15分の5分間および15分間合計の被験体の無動時間を計測した。

### 統計

各データは統計解析ソフトであるIBM SPSS Statistics version 26を用いて統計処理を行った。全ての行動テストのデータはt検定を行った。グラフ中のエラーバーはすべて標準偏差(SD)を表している。

## 結果

### 体重

生後2日齢(MD前)、生後7日齢から生後84日齢の1週間毎の体重の平均値について分散分析を行ったところ、MD条件での体重推移の平均値に有意差は認められなかった(図2)。

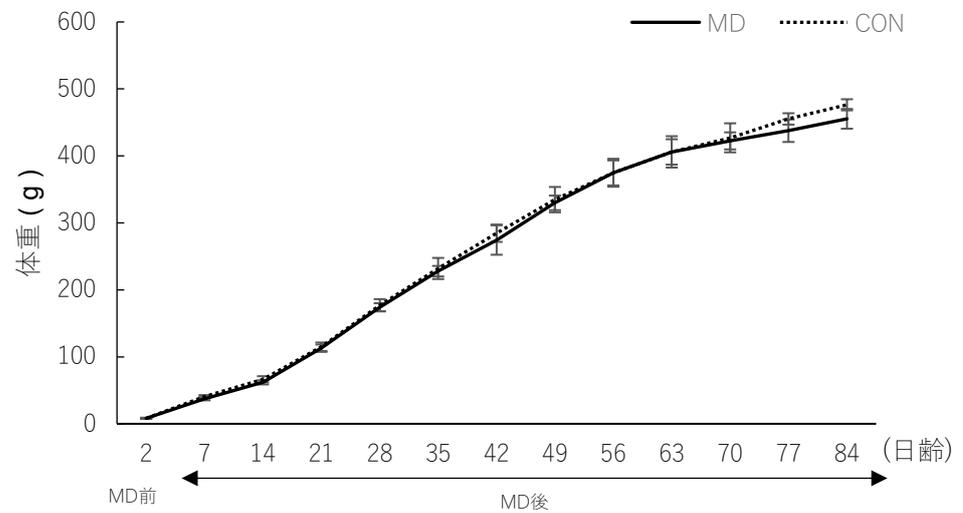


図2. 体重の平均値(±SD)

### プレパルス抑制 (PPI)

#### 1. % PPI

t 検定を行ったところ、プレパルス音量 85 dB ( $t(14) = -0.17$ , n.s.,  $d = 0.08$ )、90 dB ( $t(14) = 0.29$ , n.s.,  $d = 0.14$ ) ともに MD 条件での PPI の平均値に有意差は認められなかった (図 3)。

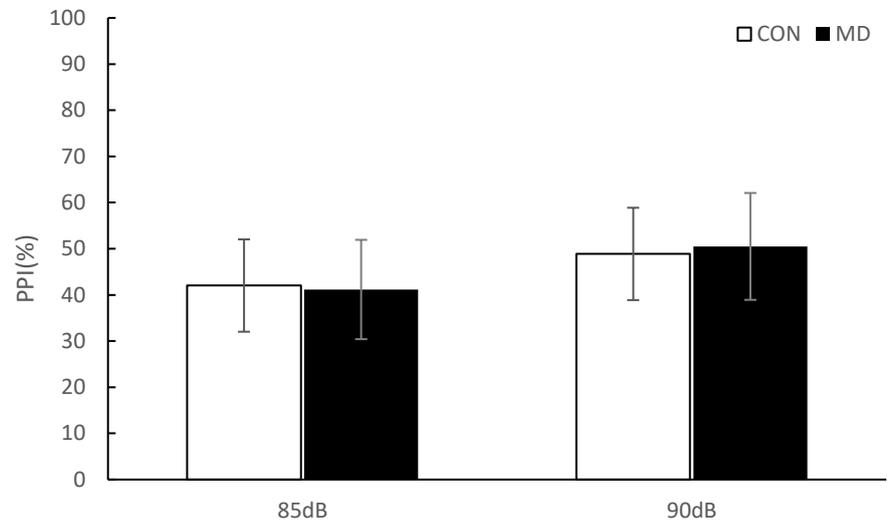


図3. %PPIの平均値(±SD)

## 2. パルス試行における驚愕反応

t 検定を行ったところ、プレパルス音量 85dB ( $t(14) = -0.07$ , n.s.,  $d = 0.00$ )、90dB ( $t(14) = 1.05$ , n.s.,  $d = 0.52$ ) ともに MD 条件でのパルス試行における驚愕反応の平均値に有意差は認められなかった (図4)。

### 3. プレパルス試行における驚愕反応

t 検定を行ったところ、プレパルス音量 85 dB ( $t(14) = 0.14$ , n.s.,  $d = 0.07$ )、90 dB ( $t(14) = 0.64$ , n.s.,  $d = 0.32$ ) ともに MD 条件でのプレパルス試行における驚愕反応の平均値に有意差は認められなかった (図 5)。

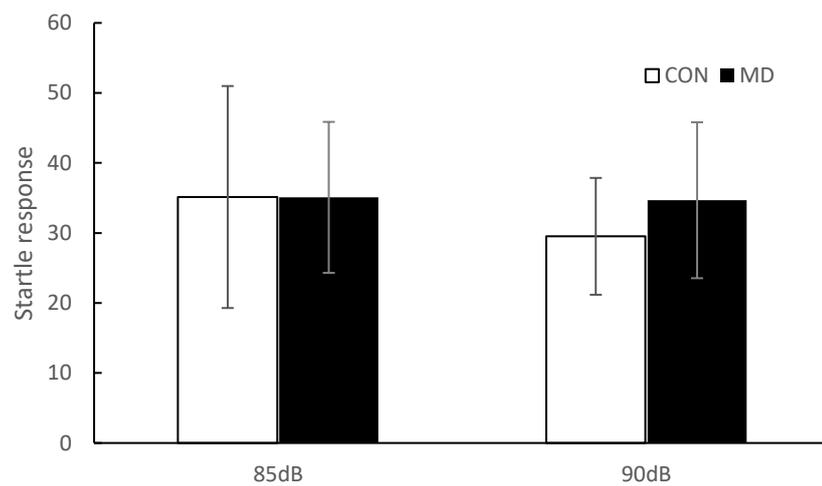


図4. パルス試行における驚愕反応の平均値(±SD)

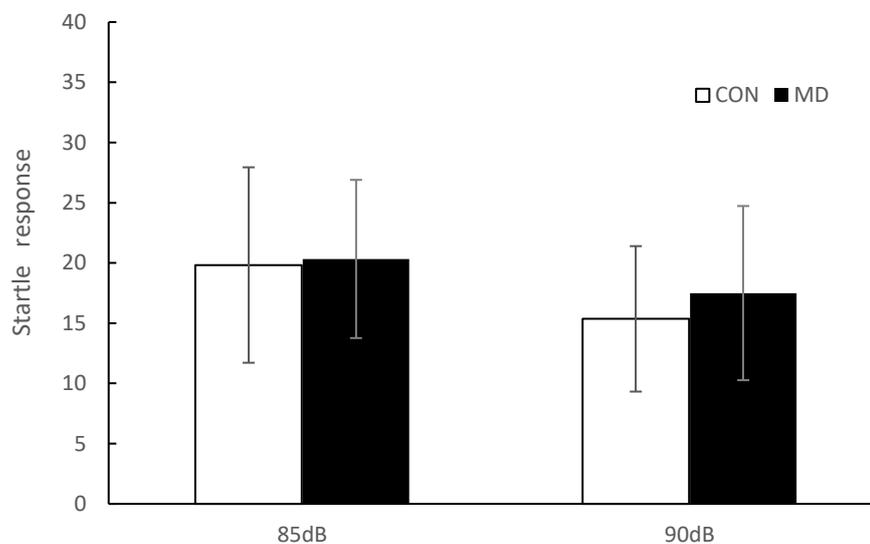


図5. プレパルス試行における驚愕反応の平均値(±SD)

## オープンフィールド (OF)

### 1. 総走行距離

t 検定を行ったところ、MD 条件での総走行距離に有意差は認められなかった

(  $t(14) = -0.02$ , n.s.,  $d = 0.01$  ) ( 図 6 ) 。

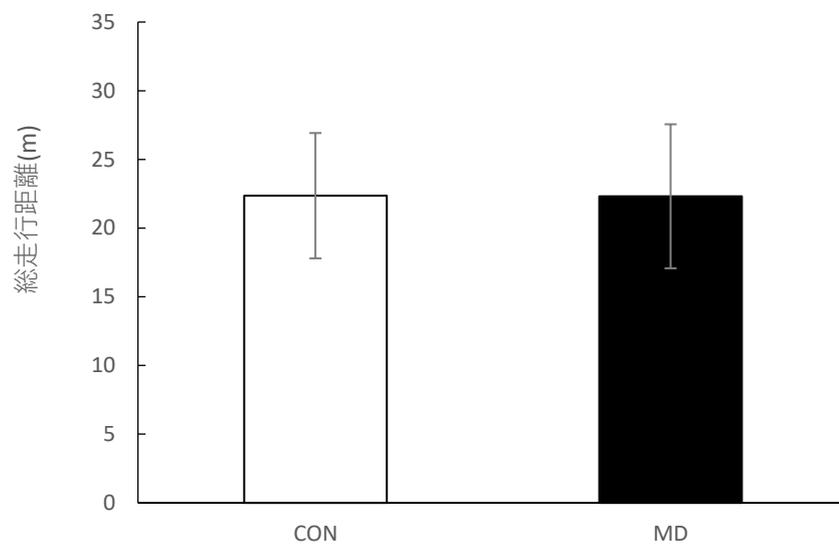


図6. 総走行距離の平均値(±SD)

## 2. 立ち上がり反応数

t 検定を行ったところ、MD 条件での立ち上がり反応数に有意差は認められなかった

( $t(14) = -0.16$ , n.s.,  $d = 0.08$ )

(図7)。

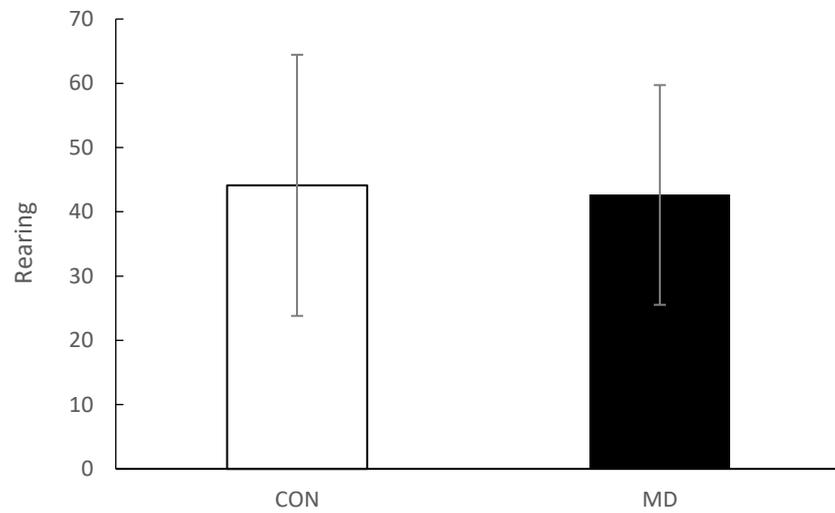


図7. 立ち上がり反応数の平均値(±SD)

### 3. 内側区画進入時間

t 検定を行ったところ、MD 条件での内側区画進入時間に有意差は認められなかった

(  $t(14) = -0.03$ , n.s.,  $d = 0.02$  )

( 図 8 )。

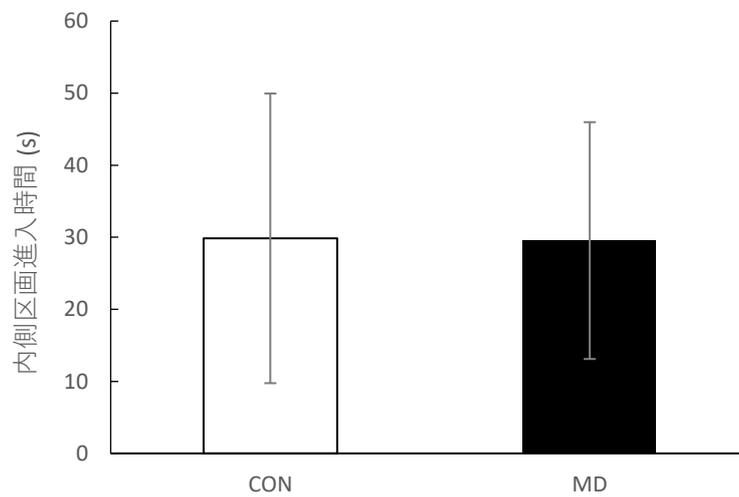


図8. 内側区画進入時間の平均値(±SD)

#### 4. 内側区画走行距離

t 検定を行ったところ、MD 条件での内側区画走行距離に有意差は認められなかった ( $t(14) = 0.12$ , n.s.,  $d = 0.06$ ) (図9)。

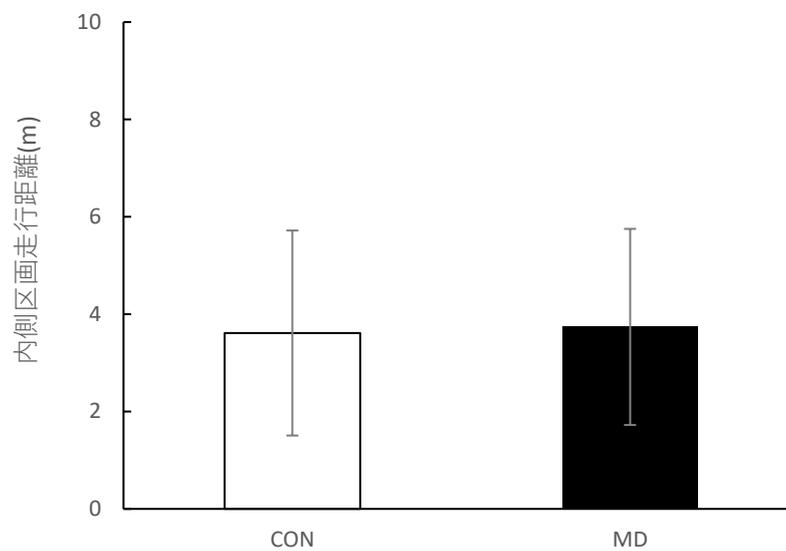


図9. 内側区画走行距離の平均値(±SD)

#### 5. 中央区画進入時間

t 検定を行ったところ、MD 条件での中央区画進入時間に有意差は認められなかった ( $t(14) = 0.02$ , n.s.,  $d = 0.01$ ) (図10)。

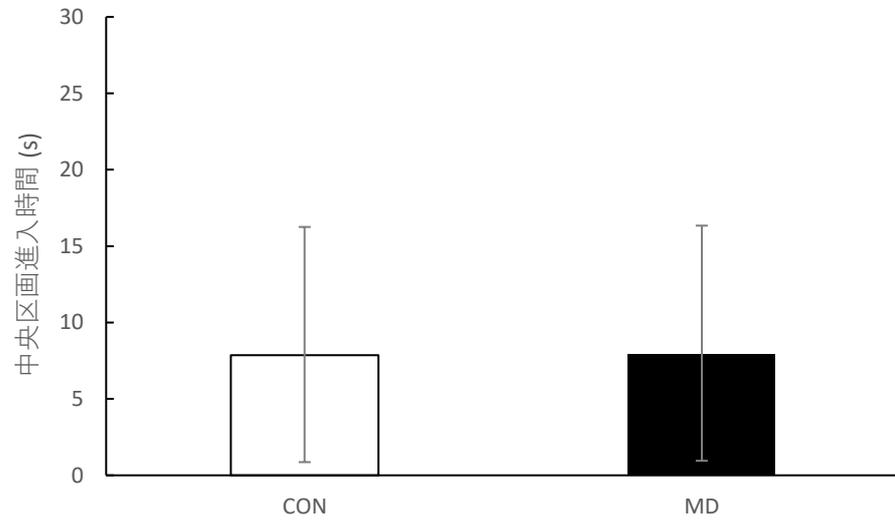


図10. 中央区画進入時間の平均値(±SD)

## 6. 中央区画走行距離

t 検定を行ったところ、MD 条件での中央区画走行距離に有意差は認められなかった ( $t(14) = 0.42$ , n.s.,  $d = 0.21$ ) (図 11)。

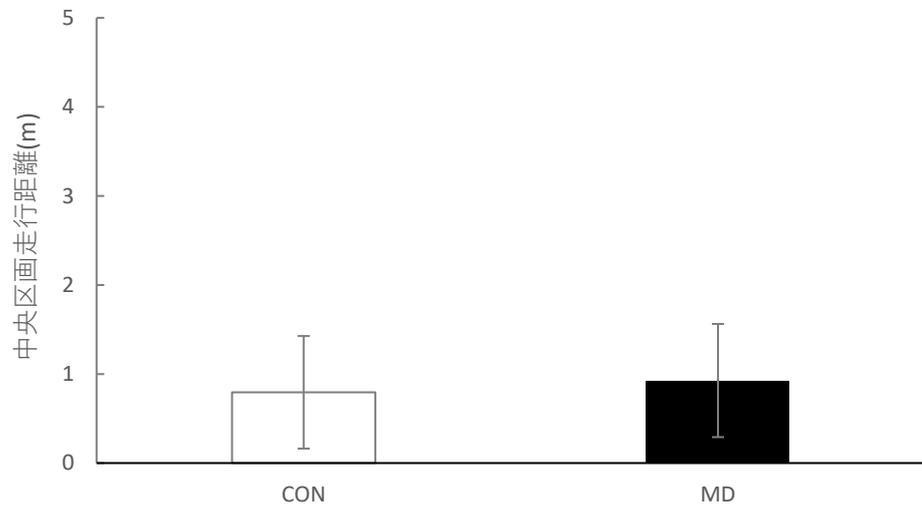


図11. 中央区画走行距離の平均値(±SD)

### 自発的交替 ( S A )

#### 1 . % S A

角変換後に t 検定を行ったところ、M D 条件での % S A に有意差は認められなかった

(  $t(14) = -0.67$ , n.s.,  $d = 0.33$  )

( 図 12 ) 。

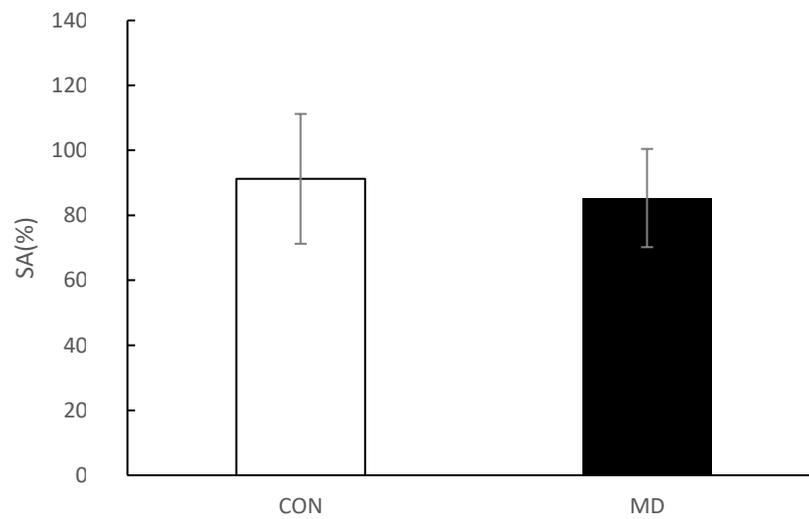


図12. %SAの平均値(±SD)

## 2. 総選択数

t 検定を行ったところ、MD 条件での総選択数に有意差は認められなかった

(  $t(14) = 0.47$ , n.s.,  $d = 0.24$  ) ( 図 13 ) 。

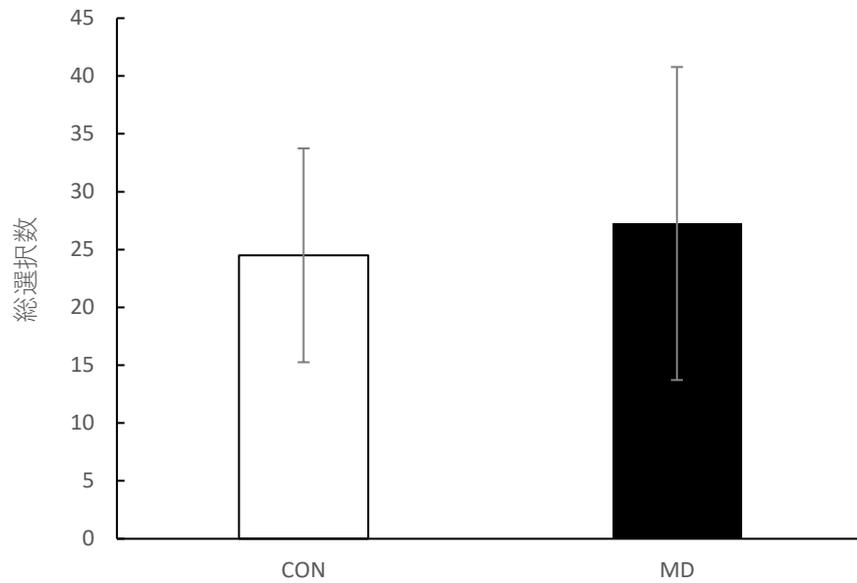


図13. 総選択数の平均値(±SD)

社会的相互作用 ( S I )

・ T / H 比

1. Interaction zone 進入時間

MD 条件によって Interaction zone 進入時間に差があるかどうかについて t 検

定を行ったところ有意差が見られなかった  
 (  $t(14) = 0.54$ , n.s.,  $d = 0.27$  ) ( 図  
 14 )。

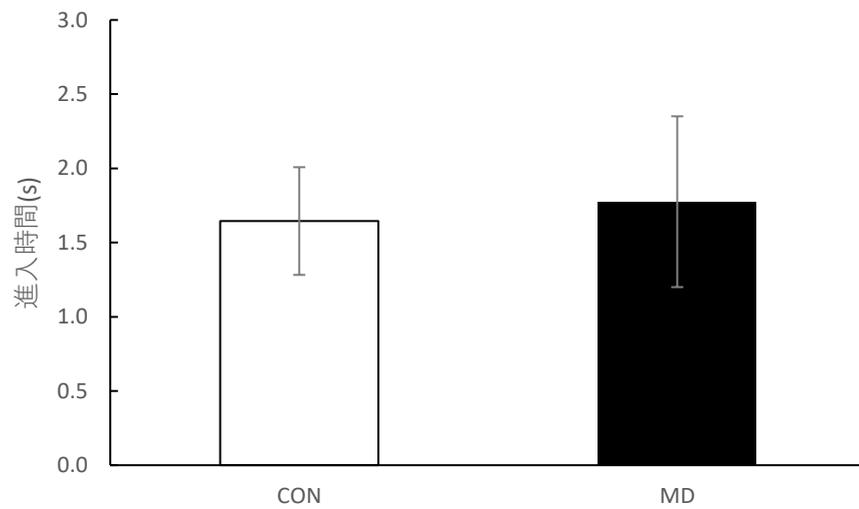


図14. T/H比のInteraction zone進入時間の平均値(±SD)

## 2. Interaction zone 進入回数

MD 条件によって Interaction zone  
 進入回数に差があるかどうかについて t 検  
 定を行ったところ有意差が見られなかった

(  $t(14) = 1.21$ , n.s.,  $d = 0.60$  ) ( 図  
15 ) 。

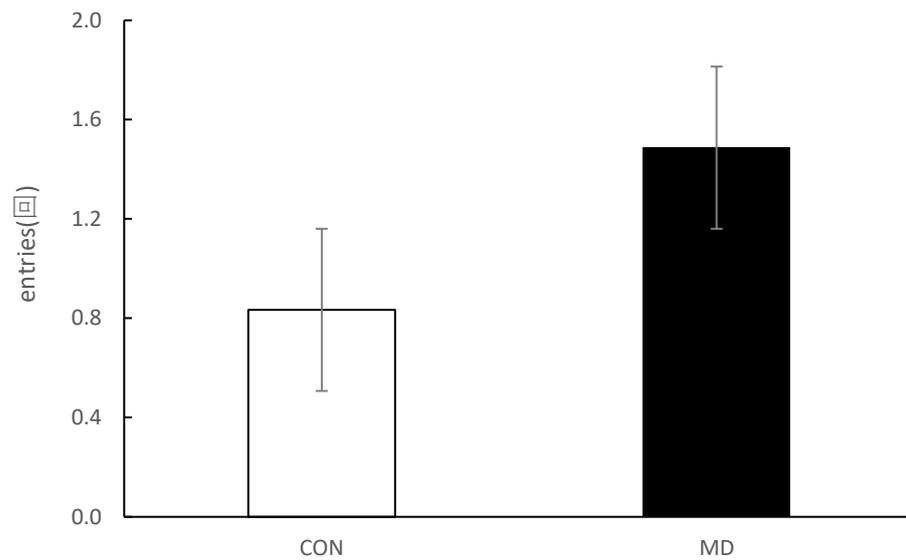


図15. T/H比の Interaction zone 進入回数の平均値(±SD)

### 3. Avoidance zone 進入時間

MD 条件によって Avoidance zone 進入時間に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ、有意であった ( $t(14) = -$

0.99,  $p < .05$ ,  $d = 0.49$ ) (図 16)。このことから、CON 群のほうが MD 群よりも Avoidance zone に居る時間が有意に長かったことが認められた。

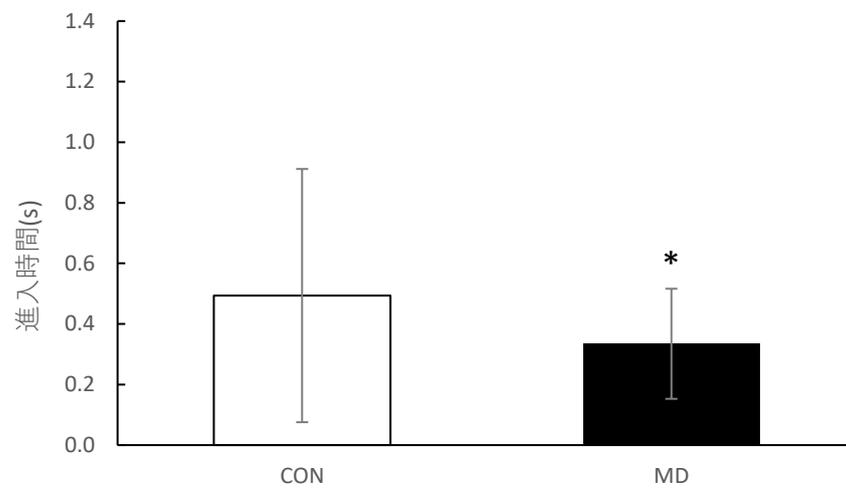


図16. T/H比のAvoidance zone進入時間の平均値(±SD) \*p<.05

#### 4. Avoidance zone 進入回数

MD 条件によって Avoidance zone 進入回数に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差が見られなかった

(  $t(14) = 0.93$ , n.s.,  $d = 0.46$  ) ( 図 17 ) 。

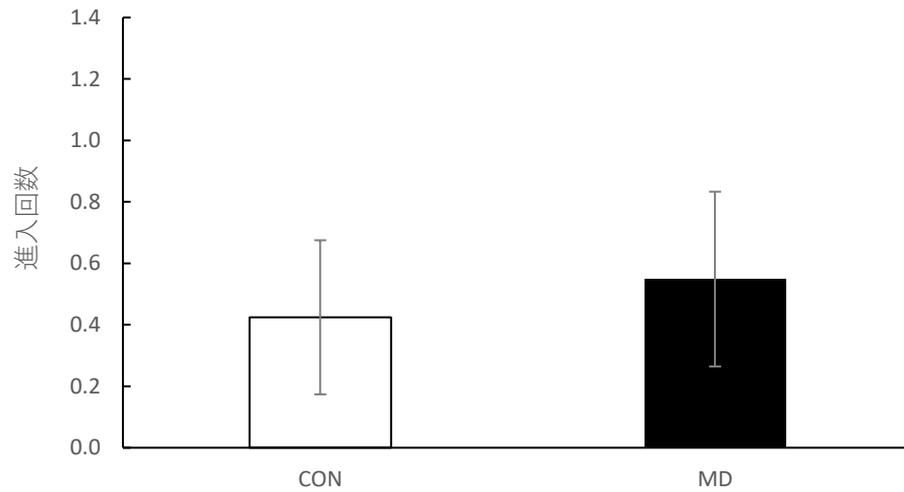


図17. T/H比のAvoidance zone進入回数の平均値(±SD)

## 5. 総走行距離

MD条件によって総走行距離に差があるかどうかについてt検定を行ったところ有

意差が見られなかった ( $t(14) = 0.57$ ,  
n.s.,  $d = 0.29$ ) (図 18)。

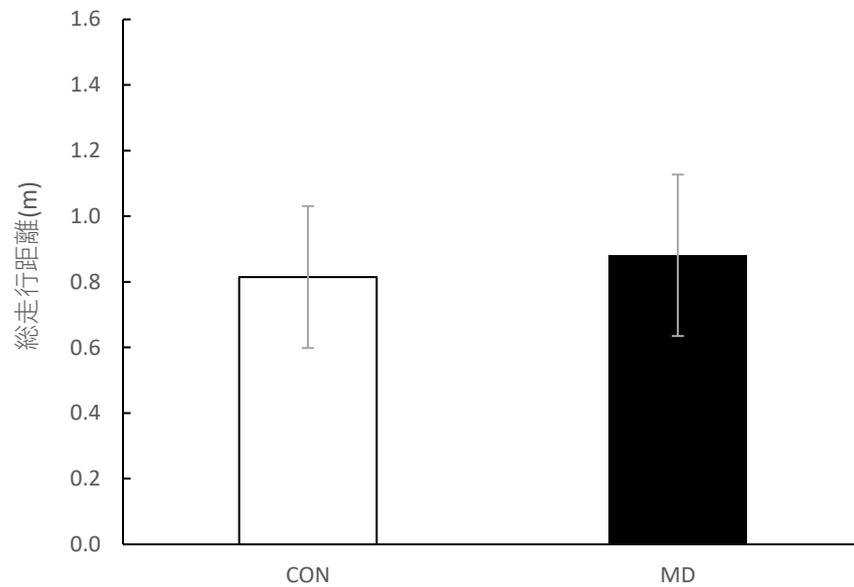


図18. T/H比の総走行距離の平均値(±SD)

## ・ 馴化 試行

### 1. Interaction zone 進入時間

MD 条件によって Interaction zone 進入時間に差があるかどうかについて t 検

定を行ったところ有意差が認められた  
 (  $t(14) = 0.30$  ,  $p < .05$  ,  $d = 0.15$  )  
 ( 図 19 ) 。 したがって、MD 群のほうが  
 Interaction zone 進入時間が有意に長  
 く、新奇物体により長く接触したと考えられ  
 た。

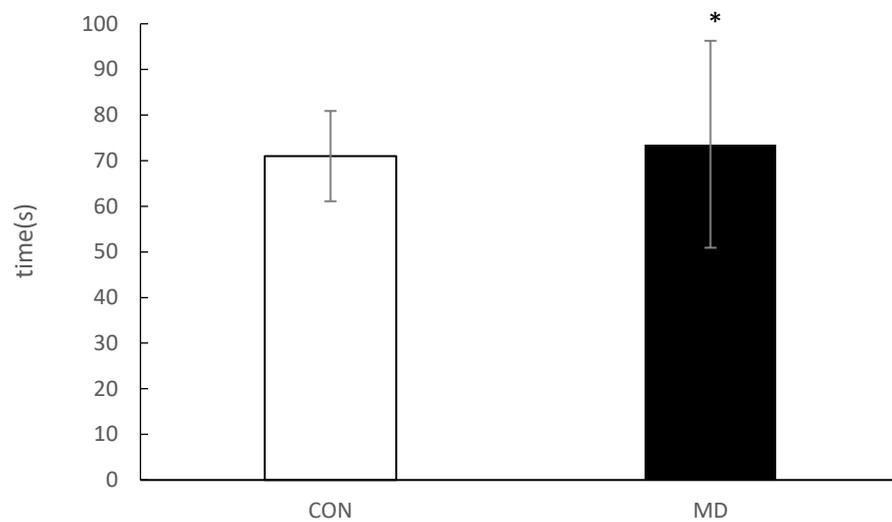


図19. 馴化試行のInteraction zone進入時間の平均値(±SD) \* $p < .05$

## 2. Interaction zone 進入回数

MD 条件によって Interaction zone 進入回数に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差が見られなかった

(  $t(14) = -1.17$ , n.s.,  $d = 0.59$  )

( 図 20 ) 。

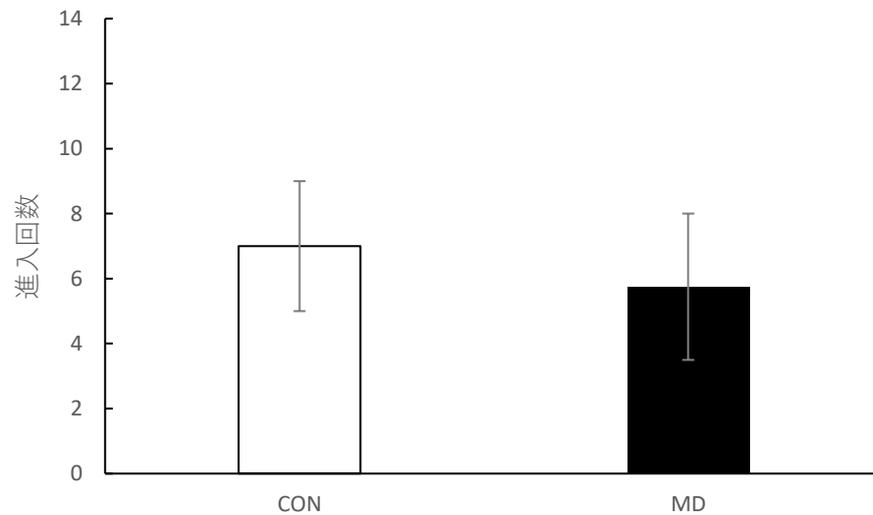


図20. 馴化試行のInteraction zone進入回数の平均値(±SD)

### 3. Avoidance zone 進入時間

MD 条件によって Avoidance zone 進入時間に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差は見られなかった

(  $t(14) = -0.05$ , n.s.,  $d = 0.02$  )

( 図 21 ) 。

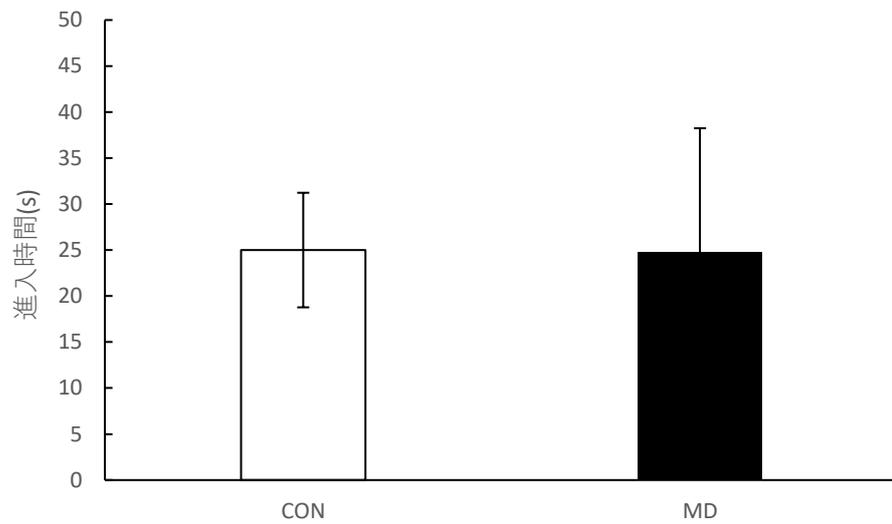


図21. 馴化試行のAvoidance zone進入時間の平均値(±SD)

#### 4. Avoidance zone 進入回数

MD 条件によって Avoidance zone 進入回数に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差が見られなかった

(  $t(14) = -0.62$ , n.s.,  $d = 0.31$  )

( 図 22 ) 。

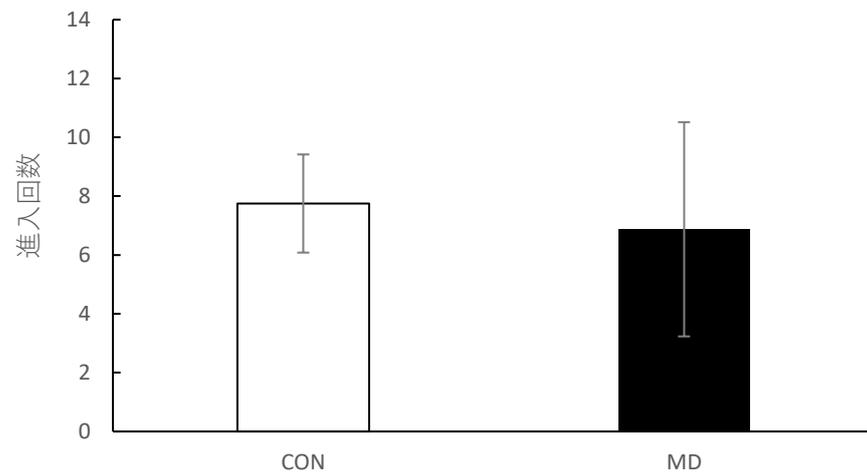


図22. 馴化試行のAvoidance zone進入回数の平均値(±SD)

## 5. 総走行距離

MD 条件によって総走行距離に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意

差が見られなかった ( $t(14) = -0.70$ ,  
n.s.,  $d = 0.35$ ) (図 23)。

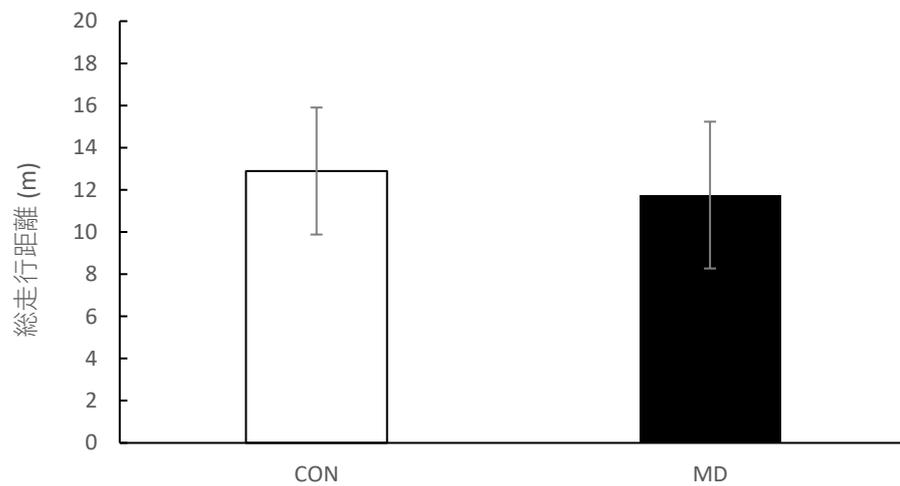


図23. 馴化試行の総走行距離の平均値(±SD)

## ・ テ ス ト 試 行

### 1. Interaction zone 進入時間

MD 条件によって Interaction zone 進入時間に差があるかどうかについて t 検

定を行ったところ有意差が見られなかった  
( $t(14) = 1.16$ , n.s.,  $d = 0.58$ ) (図  
24)。

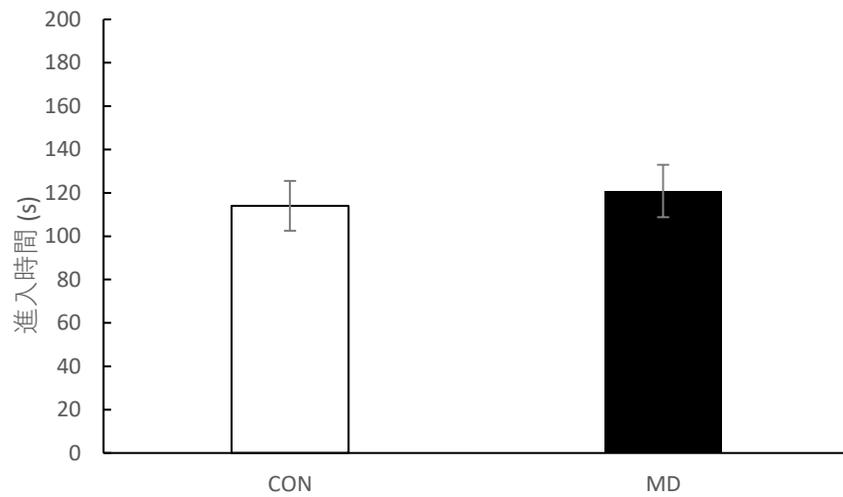


図24. テスト試行のInteraction zone進入時間の平均値( $\pm$ SD)

## 2. Interaction zone 進入回数

MD 条件によって Interaction zone 進入回数に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差が見られなかった

(  $t(14) = 1.01$ , n.s.,  $d = 0.50$  ) ( 図  
25 ) 。

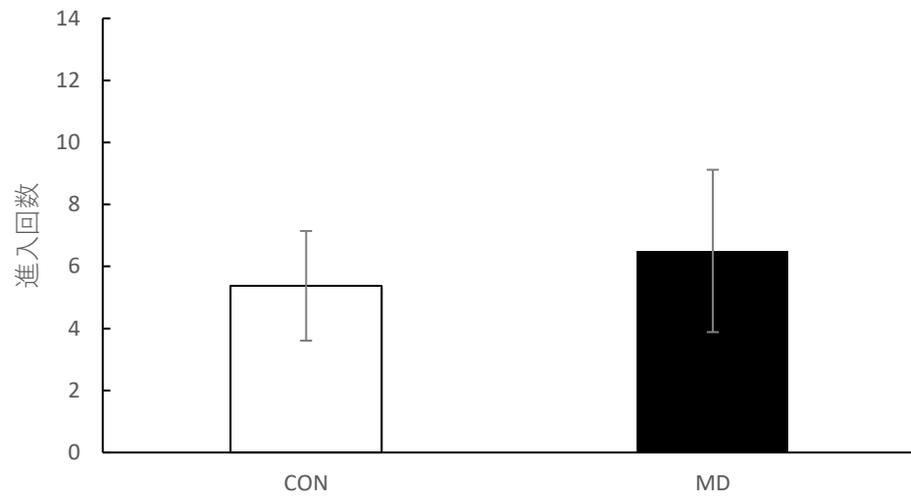


図25. テスト試行のInteraction zone進入回数の平均値(±SD)

### 3. Avoidance zone 進入時間

MD 条件によって Avoidance zone 進入時間に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差はみられなかった

(  $t(14) = -1.29$ , n.s.,  $d = 0.65$  )

( 図 26 ) 。

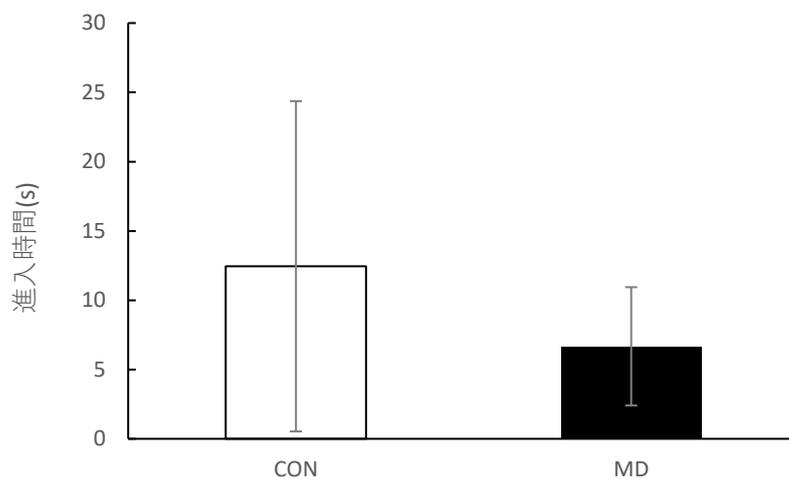


図26. テスト試行のAvoidance zone進入時間の平均値(±SD)

#### 4. Avoidance zone 進入回数

MD 条件によって Avoidance zone 進入回数に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意差が見られなかった

(  $t(14) = -0.26$ , n.s.,  $d = 0.13$  )

( 図 27 ) 。

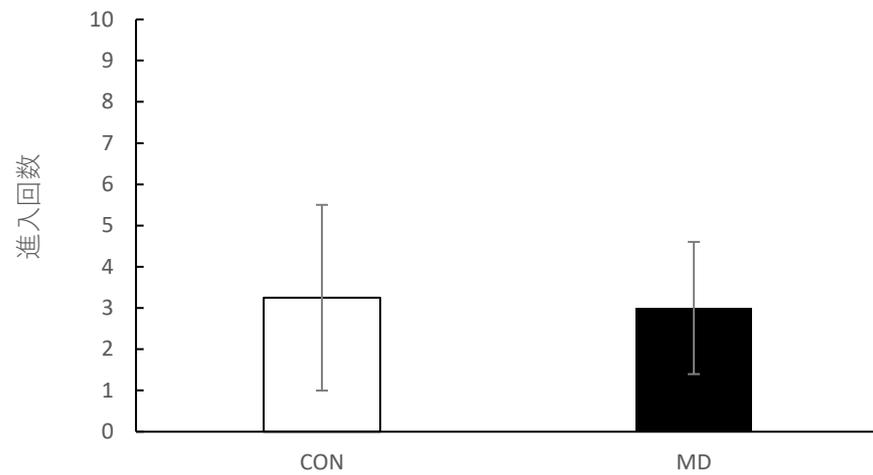


図27. テスト試行におけるAvoidance zone進入回数の平均値(±SD)

## 5. 総走行距離

MD 条件によって総走行距離に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ有意

差が見られなかった ( $t(14) = 0.00$ ,  
 $n.s.$ ,  $d = 0.00$ ) (図 28)。

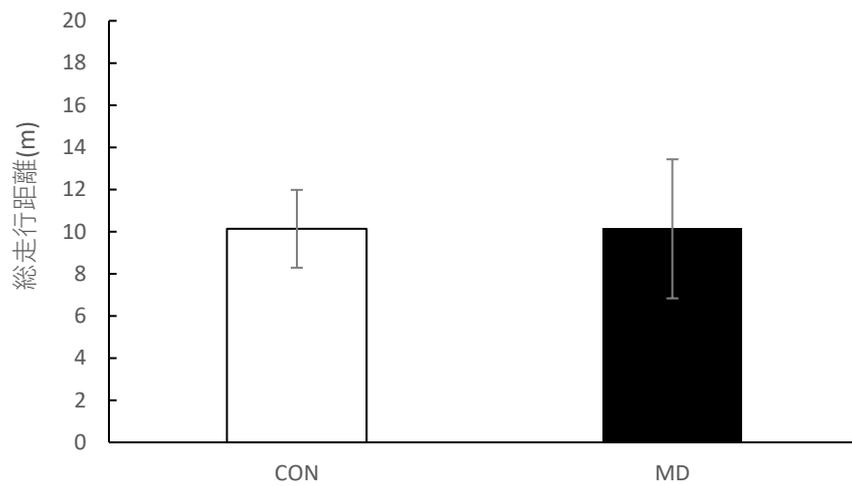


図28. テスト試行の総走行距離の平均値(±SD)

### 強制水泳 (FS)

#### 1. 10～15 分間の無動時間

MD 条件によって 10～15 分間の無動時間に差があるかどうかについて t 検定を行っ

たところ、有意差が認められた ( $t(14) = -1.47$ ,  $p < .05$ ,  $d = 0.74$ ) (図 29)。したがって、CON 群のほうが無動時間が有意に長かったことが分かった。

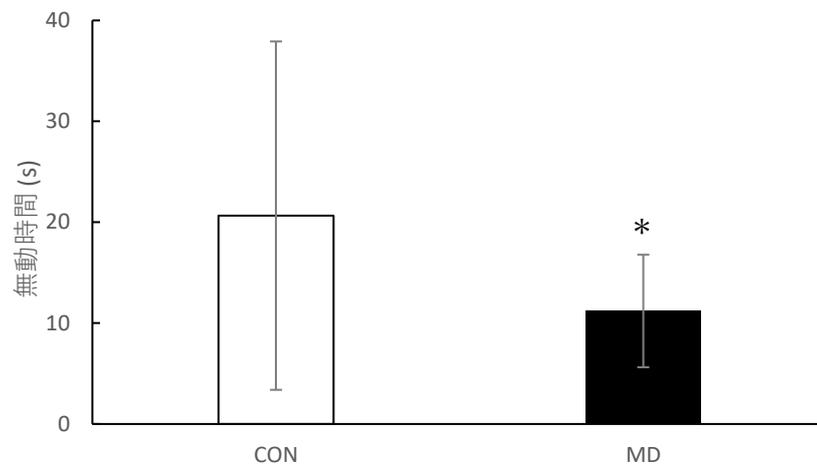


図29. 10~15分間の無動時間の平均値(±SD) \* $p < .05$

## 2. 総無動時間

また、MD 条件によって総無動時間に差があるかどうかについて t 検定を行ったところ、有意差が認められた ( $t(14) = -$

1.44,  $p < .05$ ,  $d = 0.72$ ) (図30)。したがって、CON群のほうが無動時間が有意に長かったことが分かった。

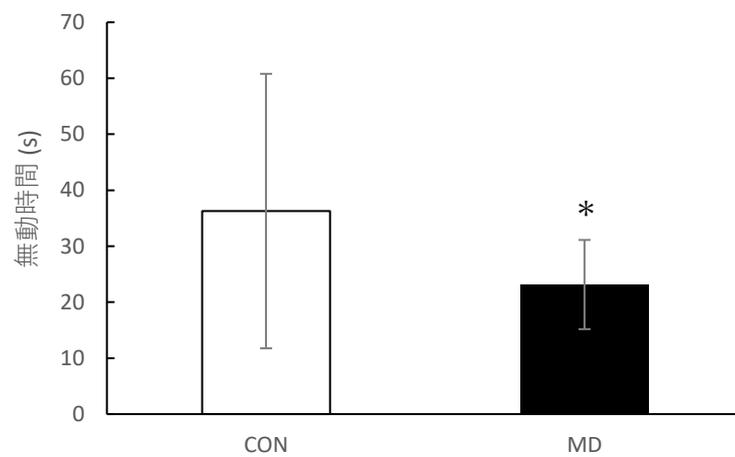


図30. 総無動時間の平均値(±SD) \* $p < .05$

### 考察

今回の実験で、MDとCON群の間に体重の差は見られなかった。これは、先行研究文献におけるMDの体重低下が単回MDに

よるデータであったため (Marco et al., 2015)、反復 MD においてはレプチンレベルの低下等が認められなかった可能性が考えられた。SI では CON 群のほうが avoidance zone の進入時間が有意に長かったことから、MD 群のほうが新奇個体を避けることなく、社会性も高い可能性が考えられた。したがって、先行研究文献において言及されていた結果とは異なり、両群間において有意差が得られた (Marco et al., 2015)。FS では、10～15 分目の無動時間と総無動時間において、いずれも CON 群の方が有意に長かったことから、MD 群のほうが抑うつ傾向が低くなっていた可能性が考えられた。その他のデータにおいては、MD 条件で有意差はなく、行動異常は認められなかった。

これらの結果から、今回の実験結果では予想に反し、MD が不安傾向や抑うつ傾向を抑制する可能性がある結果が得られた。した

がって、先行研究とは異なり、MD ストレスを新生仔期に受けた成体ラットは統合失調症・うつ病様症状の発症が認められなかった。

今回の実験で MD 群ラットの行動異常が認められなかった原因として、各個体で MD ストレスの感受が正常に出来ていなかったという可能性以外にも、いくつか考えることができる。

まず一つ目は、MD 手続きにおいて、1 リター内を MD 群と CON 群に分けるハーフリター手続きをしたことによるものである。今回、リターの違いに基づく剰余変数が生じる恐れからハーフリター手続きを行ったが、Ellenbroek & Cools (2002)の研究では、リター全数を MD した場合に比べ、半数を MD した場合のほうが PPI の障害が小さくなるという報告がなされている。これは 9 日目に 24 時間の MD を行った場合のデータであるが、今回の実験のように繰り返しの MD + ハーフリター手続きにおいて

は P P I の障害は認められないという結果が得られることが分かった。なお、こうした現象が発生する理由として、母元に数匹でも仔を残すことにより、母ラットの母性行動を残す機会に繋がるからではないかという指摘がなされている (Ellenbroek & Cools, 2002)。しかし、これはあくまで推測に過ぎず、母ラットのどのような行動が原因となっているかは未だ不明であるため、更なる研究が必要であると考えられる。さらに、母ラットが M D 後に仔を過剰にケアすることで、仔のストレス感受性や不安傾向が低下し、M D ストレスの効果が低下したという可能性が推測される。実際に、Czarnabay, Dalmago, Martins, Queiroz, Sperling, Reis, Pranke, & Benetti (2019) は、M D が母親の行動を変化させるという研究報告を行っており、M D 直後の母親は仔を舐める (グルーミング) 回数や授乳回数を増加させることによっ

て M D の 期 間 を 埋 め 合 わ せ る 事 を 証 明 し て  
い る 。 な お 、 母 親 が 仔 を 過 剰 に ケ ア す る こ と  
で ス ト レ ス 緩 和 が 生 じ る の は 、 母 ラ ッ ト に よ  
る グ ル ー ミ ン グ の 触 覚 刺 激 が H P A 系 調 節 機  
能 に 影 響 を 与 え る 事 に よ る も の で あ る と い う  
指 摘 が あ る

( L i u , D i o r i o , T a n n e n b a u m , C a l d j i  
, F r a n c i s , F r e e d m a n , S h a r m a , P e a r  
s o n , P l o t s k y , & M e a n e y , 1 9 9 7 ) 。

M a c r i , C h i a r o t t i , & W ü r b e l c  
( 2 0 0 8 ) の M D に 関 す る 研 究 に お い て も 同  
様 の 結 果 が 得 ら れ て お り 、 乳 児 期 に お け る 母  
親 の グ ル ー ミ ン グ 頻 度 が 高 い ほ ど 、 成 体 期 に  
ス ト レ ス に 対 す る H P A 系 応 答 が 低 く な る こ  
と が 明 か と な っ て い る 。 こ れ ら よ り 、 今 回 の  
実 験 で は M D 後 に 母 か ら 仔 へ の ケ ア が 増 加  
し た こ と に よ る 様 々 な 効 果 に よ り 、 M D ス  
ト レ ス が 緩 和 さ れ た 可 能 性 が あ る 。 今 回 の 実  
験 で は 母 ラ ッ ト の 行 動 を 観 察 し て い な か っ た  
た め 、 実 際 に こ の 原 因 が 当 て は ま る か は 定 か

ではないが、母親の行動がMDを経験した仔に大きく影響を与えている事が考えられるため、今後の研究では母親の行動に焦点を当てた調査も望まれる。

これらの考察に基づき、母親側の母性行動を制限するために、リター間でMD条件を設定する（ハーフリター手続きではなく、全匹をMDさせる）実験を行うべきである事が示唆される。また、今回のような繰り返し短時間のMDを行う反復MD手続きではなく、1回のみ長時間のMDを行う単回MD手続き（生後9日目に24時間のMD）を用いて、再度実験を行うことが必要であると考えた。

## 本実験

### 目的

予備実験を踏まえ、リター全数を用いて生後9日目に24時間のMDを行った場合のラットの行動特性への影響を検証することを

目的とした。また、先行研究文献よりも低用量の非定型抗精神病薬クエチアピンの慢性投与が、新生仔期 MD ストレス曝露によって誘発された精神疾患様症状に対し、改善効果を及ぼすかについて明らかにすることを目的とした。

## 方法

### 動物

Wistar 系雌ラット（日本チャールズリバー）8 匹より生まれた雄ラット計 47 匹。新生仔を生後 2～3 日目で雌雄判定し、リター毎に雄 6 匹・雌 3 匹の計 9 匹になるよう調節した。なお、リターごとに MD 群・CON 群を 24 匹ずつ無作為に振り分けた（ただし、実験中に雄 1 匹が雌であることが判明したため、結果では CON 群が 23 匹となった）。全ての個体は 12 時間の明暗サイクル、室温 25℃ に温度管理された部屋のもと、自由摂水・自由摂食の飼育環境にて飼育された。

## 装置

予備実験と同様の装置を使用した。

## 薬物

クエチアピン (Quetiapine fumarate, Chem Scene, USA) は、塩酸 1 mol/L を入れた生理食塩水に溶解した後、水酸化ナトリウム水溶液 1 mol/L を入れ pH を 5 ~ 6 の間に調整した。最終的な溶液の濃度を 5、10 mg/ml とするにした。また、CON 群には生理食塩水 (大塚製薬, 日本) を投与した。

## 手続き

### MD :

MD は生後 9 日目に 24 時間行った。生後 9 日目の午前 10 時頃にホームケージから母親を取り除いた。仔は体重測定後にホーム

ケージ内へ戻し、24時間常温で放置した。この間、母親は別のプラスチックケージに待避させた。生後10日目に仔を再度体重測定し、母親をホームケージに帰した。CON群の母親は生後9、10日目の両日ともケージから手短に取り除かれ、仔の体重測定をした後にケージ内に戻された。

両群共に生後21日目で離乳が行われ、リター毎に雄3匹(QUE5、QUE10、SAL；略称後述)ずつプラスチックケージ又は金属製のケージで集団飼育した。

#### ・投薬

生後42日齢から59日齢まで1日1回クエチアピン5もしくは10mg/kg(QUE5、QUE10)または生理食塩水(SAL)を18日間皮下投与した。被験体は1リター中でQUE5、QUE10、SALに振り分けられ、

全体では M D - Q U E 5 ( n = 8 ) , M D -  
Q U E 1 0 ( n = 8 ) , M D -  
S A L ( n = 8 ) , C O N -  
Q U E 5 ( n = 8 ) , C O N -  
Q U E 1 0 ( n = 8 ) , C O N - S A L ( n = 7 ) の 6  
条件に無作為に振り分けられた。投与液量は  
1 m l / k g とした。投薬時刻は統制しなかつ  
たが、投薬は 8 時間以上の間隔を空けて行  
った。行動試験期間中は、各日試験終了後に  
投薬した。

ハンドリングを生後 5 1 日目から 5 3 日目  
までの 3 日間において 1 日 3 分間行った。

各種行動テストは生後 5 4 日目から開始し、  
以下のスケジュールで実施した。

生後 5 4 ・ 5 5 日目 … P P I テスト馴化試行

生後 5 6 ・ 5 7 日目 … P P I テスト本試行

生後 5 8 日目 … O F ・ S A テスト

生後 5 9 日目 … S I テスト

生後 6 0 日目 … F S テスト

各種行動テストの手続きは予備実験と同様であった。

## 統計

各データは統計解析ソフトである IBM SPSS Statistics version 26 を用い、対応のない  $2 \times 3$  (MD・CON  $\times$  QUE5・QUE10・SAL) の 2 要因分散分析を行った。分析において、MD 条件を MD、投薬条件を QUE と便宜上ラベル付けをした。すべての多重比較には Bonferroni 法を用いた。グラフ中のエラーバーはすべて SD を表す。

## 結果

### 体重

MD 前 (生後 9 日齢)、MD 後生後 10 日齢、14 日齢から 56 日齢の一週間毎の体重推移を図 31 に示した。体重の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、

生後 10 日齢における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 64.61, p < .001, \eta_p^2 = .61$ )、  
 14 日齢における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 93.96, p < .001, \eta_p^2 = .70$ )、21 日齢  
 における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 87.65, p < .001, \eta_p^2 = .68$ )、35 日齢  
 における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 39.32, p < .001, \eta_p^2 = .49$ )、42 日齢  
 における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 16.43, p < .001, \eta_p^2 = .29$ )、49 日齢  
 における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 38.77, p < .001, \eta_p^2 = .49$ )、56 日齢  
 における MD の主効果 ( $F(1, 41) = 32.65, p < .001, \eta_p^2 = .44$ ) が有意であ  
 った ( $p < .001$ )。それぞれ、CON 条件の  
 ほうが MD 条件よりも体重の平均値が有意  
 に高かった。投薬条件の主効果および交互作  
 用は有意ではなかった。

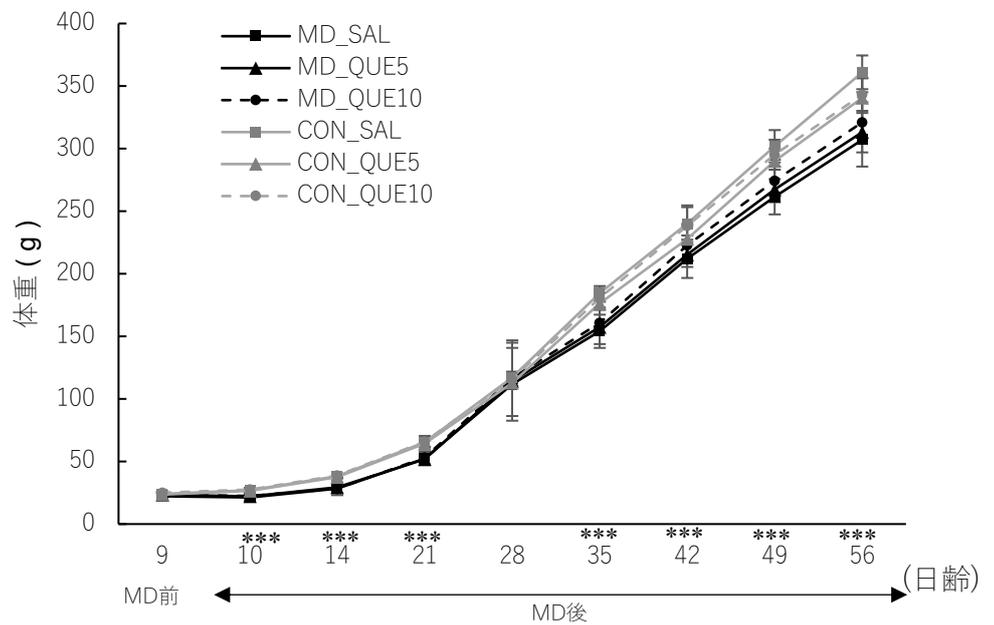


図31. 体重の平均値推移 \*\*\* $p < .001$ , MD vs CON

## プレパルス抑制 (PPI)

### 1. % PPI

プレパルス音量 85 dB における % PPI の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD 条件の主効果 ( $F$

$(1, 41) = 1.39$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 2.51$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .11$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.75$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .04$ ) のいずれも有意差は認められなかった。プレパルス音量 90 dB での % PPI の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 5.40$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .12$ ) が有意であった。したがって、MD 条件のほうが CON 条件と比較して PPI が有意に高かった。投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 2.93$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .13$ ) と交互作用 ( $F(2, 41) = 0.65$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ ) は有意ではなかった (図 32)。

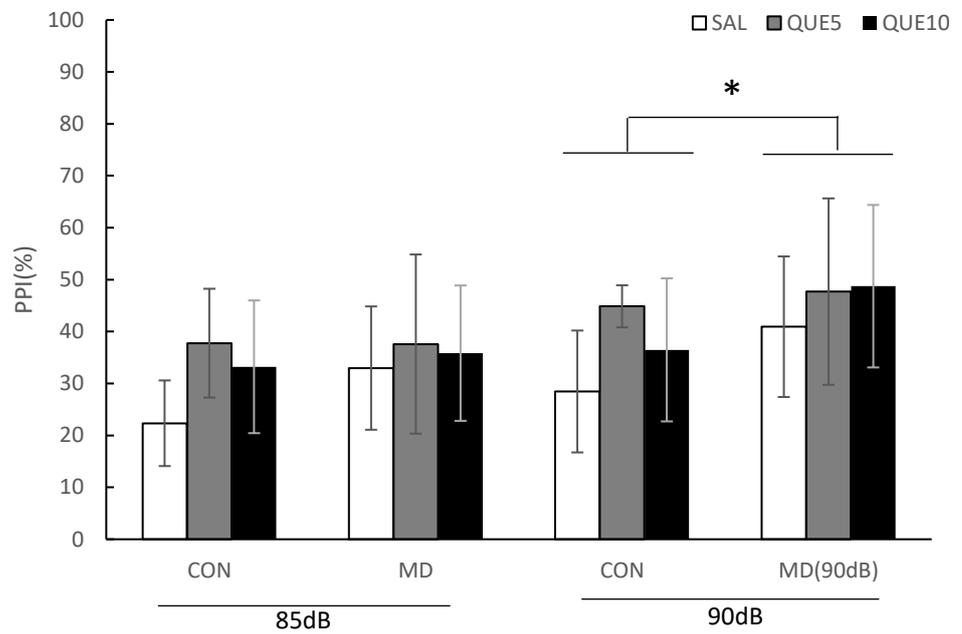


図32. %PPIの平均値(±SD) \*p<.05

## 2. パルス試行における驚愕反応

プレパルス音量 85 dB でのパルス試行における驚愕反応の平均値について 2 × 3 の 2

要因分散分析を行った結果、MDの主効果 ( $F(1, 41) = 2.22$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .05$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.22$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .01$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.05$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ ) のいずれも有意差は認められなかった。プレパルス音量 90 dB のパルス試行における驚愕反応の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MDの主効果 ( $F(1, 41) = 0.77$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .02$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.39$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .02$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.61$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ ) はいずれも有意ではなかった (図 33)。

### 3. プレパルス試行における驚愕反応

85 dB のプレパルス試行における驚愕反応の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散

分析を行った結果、MDの主効果 ( $F(1, 41) = 3.87$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .09$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.48$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .02$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.50$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .02$ ) のいずれも有意差は認められなかった。90 dBでのパルス試行における驚愕反応の平均値について  $2 \times 3$  の2要因分散分析を行った結果、MDの主効果 ( $F(1, 41) = 3.45$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .08$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.06$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.27$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .01$ ) はいずれも有意ではなかった (図 34)。

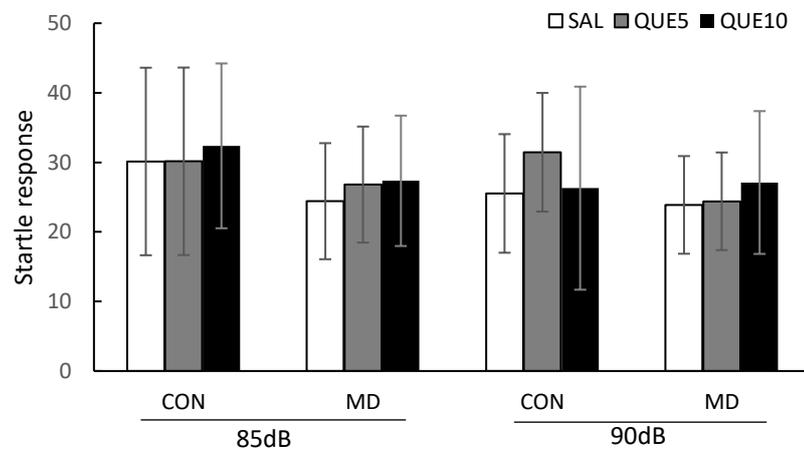


図33. パルス試行における驚愕反応値の平均値(±SD)

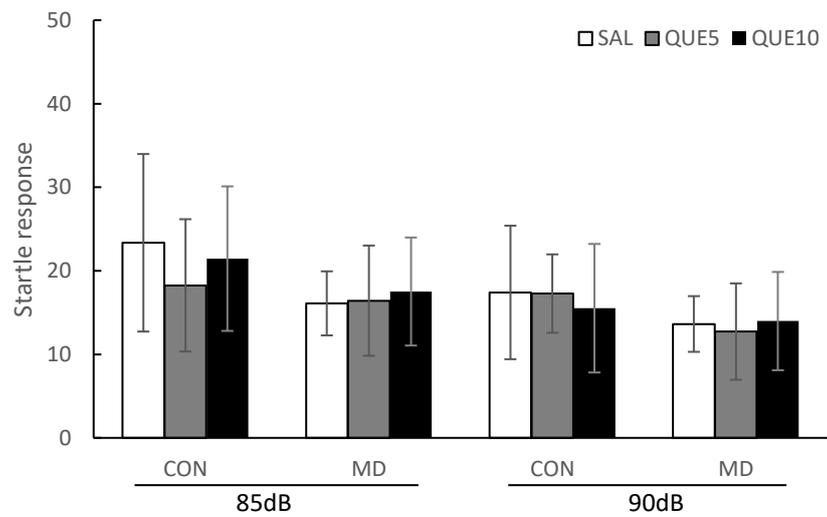


図34. プレパルス試行における驚愕反応の平均値(±SD)

## オープンフィールド (OF)

### 1. 総走行距離

OFでの総走行距離の平均値について2×3の2要因分散分析を行った結果、MDの主効果( $F(1, 41) = 0.26$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .01$ )、投薬条件の主効果( $F(2, 41) = 0.94$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .04$ )および交互作用( $F(2, 41) = 0.05$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ )はいずれも有意ではなかった(図35)。

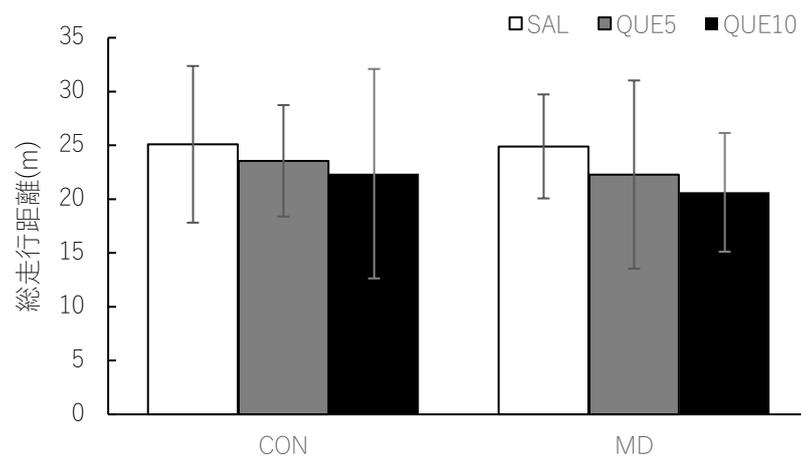


図35. 総走行距離の平均値(±SD)

## 2. 立ち上がり反応数

立ち上がり反応数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.10$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.73$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.23$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .01$ ) は有意ではなかった (図 36)。

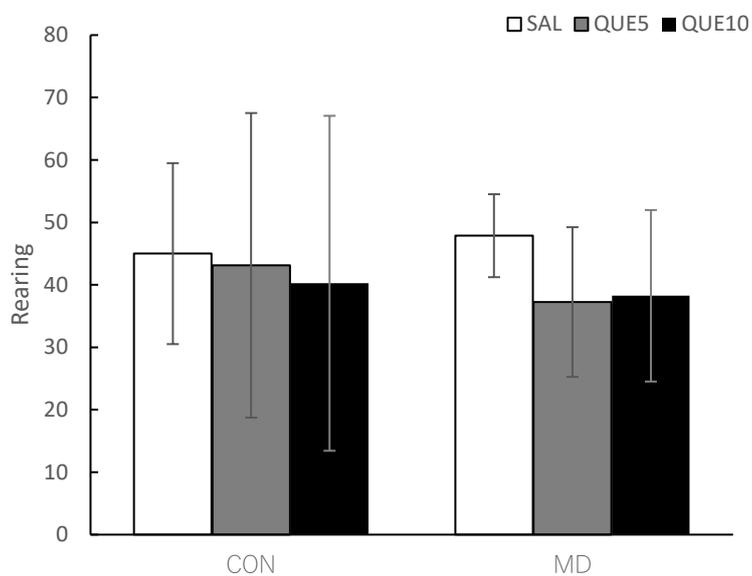


図36. 立ち上がり反応数の平均値(±SD)

### 3. 内側区画進入時間

内側区画進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、交互作用 ( $F(2, 41) = 3.76, p < .05, \eta_p^2 = .15$ ) が有意であり、単純主効果の検定を行ったところ、QUE5 条件 ( $F(1, 41) = 11.04, p < .01, \eta_p^2 = .21$ ) において MD 条件の単純主効果が有意であった。SAL 条件 ( $F(1, 41) = 0.00, ns., \eta_p^2 = .00$ )、QUE10 条件 ( $F(1, 41) = 0.00, ns., \eta_p^2 = .00$ ) の単純主効果は有意ではなかった。したがって、投薬条件が QUE5 の場合、CON 条件よりも MD 条件の方が内側区画進入時間は短くなることが分かった。また、MD 条件の投薬条件の単純主効果については、MD 条件 ( $F(2, 41) = 1.58, ns., \eta_p^2 = .07$ )、CON 条件 ( $F(2, 41) = 2.22, ns., \eta_p^2 = .10$ ) とともに有意ではなかった。

M D の主効果 (  $F ( 1 , 4 1 ) = 3 . 3 7$  ,  
 $n . s . , \eta_p^2 = . 0 8$  ) および投薬条件の主効果  
(  $F ( 2 , 4 1 ) = 0 . 0 6$  ,  $n . s . , \eta_p^2 = . 0 0$  )  
は有意ではなかった ( 図 3 7 ) 。

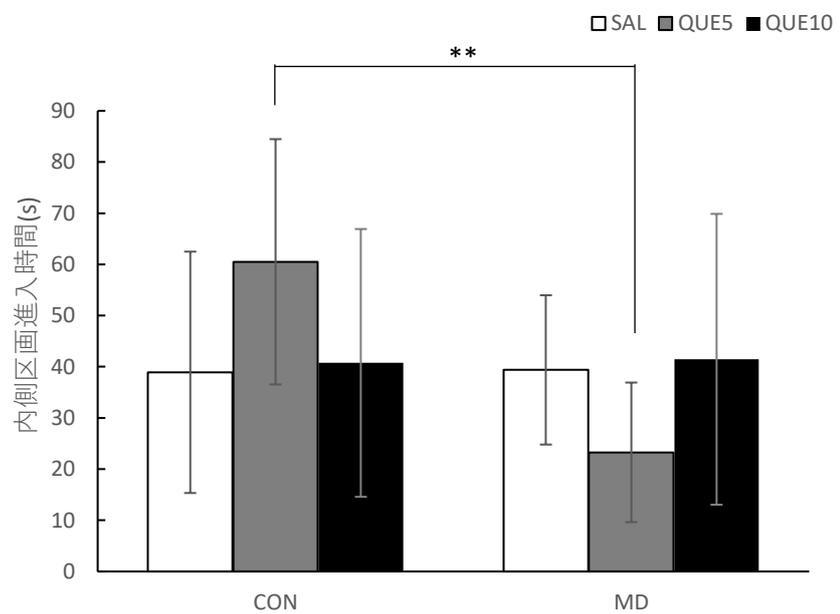


図37. 内側区画進入時間の平均値(±SD) \*\*p<.01

#### 4. 内側区画走行距離

内側区画走行距離の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 2.50$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .06$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.10$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 2.91$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .12$ ) は有意ではなかった (図 38)。

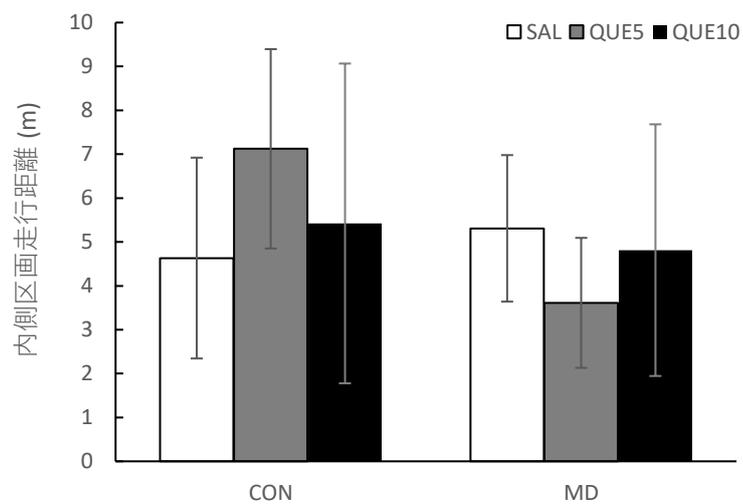


図38. 内側区画走行距離の平均値(±SD)

### 5. 中央区画進入時間

中央区画進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.70$  *n.s.*,  $\eta_p^2 = .02$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.02$ , *n.s.*,  $\eta_p^2 = .00$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 2.85$ , *n.s.*,  $\eta_p^2 = .12$ ) は有意ではなかった (図 39)。

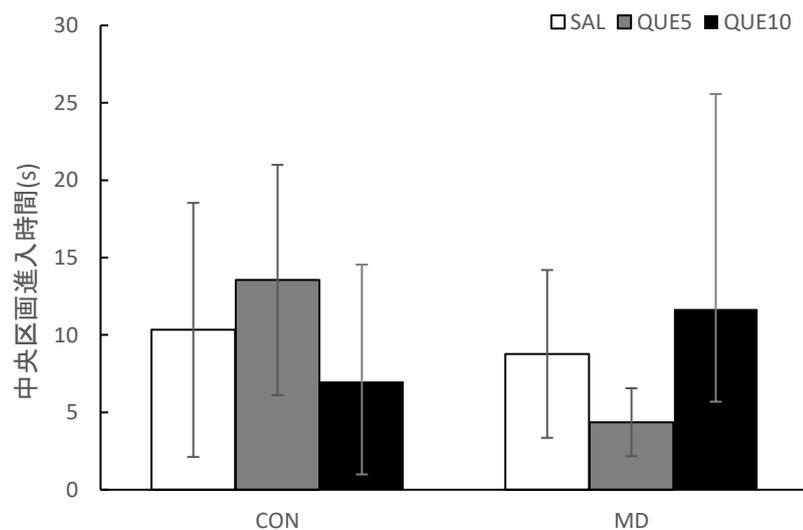


図39. 中央区画進入時間の平均値(±SD)

## 6. 中央区画走行距離

中央区画走行距離の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 2.99, n.s., \eta_p^2 = .07$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.23, n.s., \eta_p^2 = .01$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 2.02, n.s., \eta_p^2 = .09$ ) は有意ではなかった (図 40)。

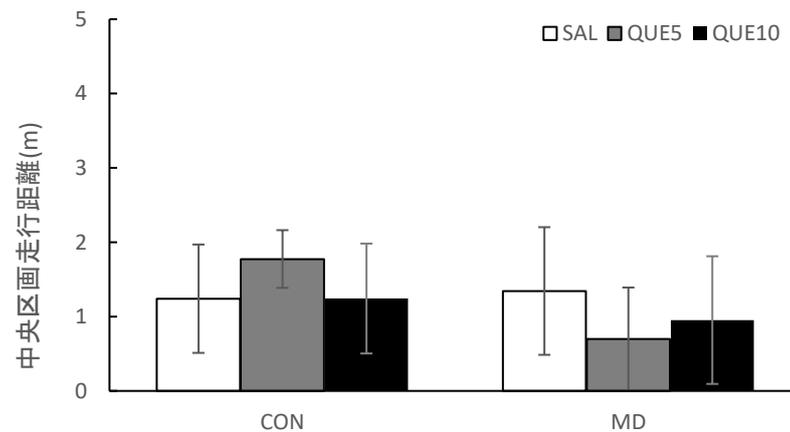


図40. 中央区画走行距離の平均値(±SD)

### 自発的交替 (S A)

#### 6. % S A

% S A の平均値について角変換を行った後、 $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 5.83$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .22$ ) が有意であり、ボンフェローニ法による多重比較の結果、QUE5 条件 ( $M = 56.72$ ,  $SD = 11.57$ ) と QUE10 条件 ( $M = 66.68$ ,  $SD = 9.03$ ) の間 ( $p < .05$ ,  $d = 0.96$ )、QUE5 条件と SAL 条件 ( $M = 68.53$ ,  $SD = 10.30$ ) の間 ( $p < .01$ ,  $d = 1.08$ ) に有意差が認められた。したがって、QUE10 条件と SAL 条件は QUE5 条件と比較して % S A が有意に高かった。MD の主効果 ( $F(1, 41) = 2.10$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .05$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 1.32$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .06$ ) は有意ではなかった (図 41)。

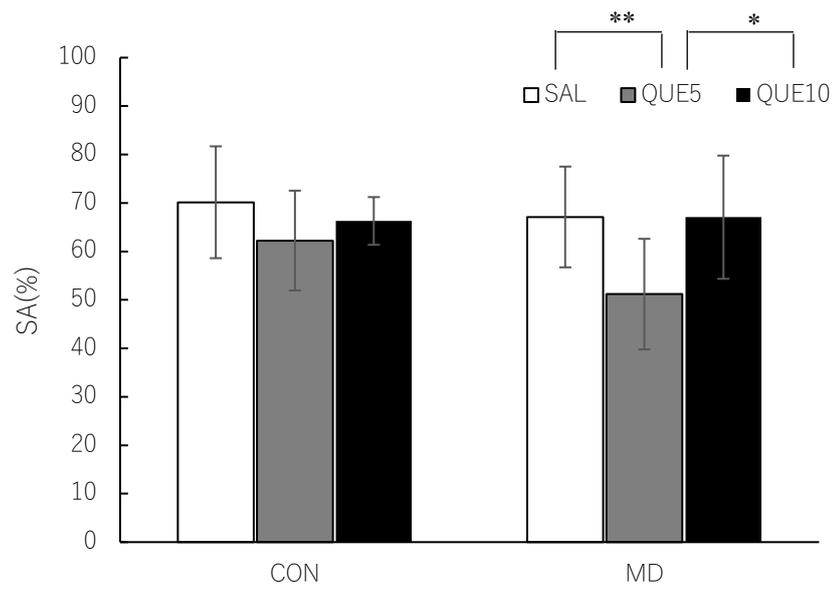


図41. %SAの平均値(±SD) \*p<.05, \*\*p<.01

## 7. 総選択数

総選択数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 5.66$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .22$ ) が有意であり、ボンフェローニ法による多重比較の結果、QUE5 条件 ( $M = 22.06$ ,  $SD = 6.77$ ) と SAL 条件 ( $M = 32.07$ ,  $SD = 9.34$ ) の間に有意差が認められた ( $p < .01$ ,  $d = 1.23$ )。したがって、SAL 条件のほうが QUE5 条件と比較して総選択数が有意に多かった。MD の主効果 ( $F(1, 41) = 3.28$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .07$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.59$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ ) は有意ではなかった (図 42)。

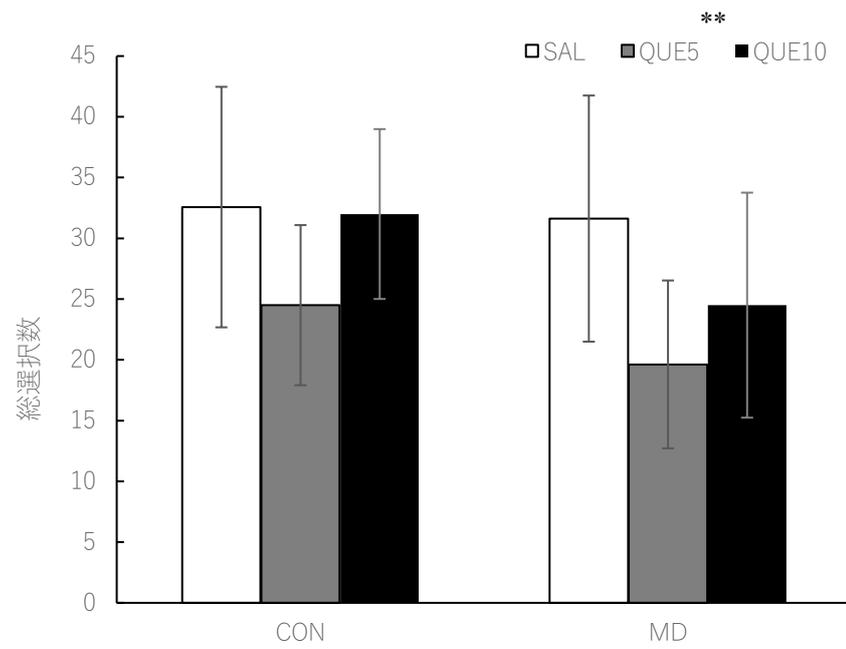


図42. 総選択数の平均値(±SD) \*\*p<.01 vs. SAL

社会的相互作用 (SI)

・ T / H ( t e s t / h a b i t u a t i o n ) 比

1. Interaction zone 進入時間

Interaction zone 進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F (1, 41) = 0.01, n.s., \eta_p^2 = .00$ )、投薬条件の主効果 ( $F (2, 41) = 0.83, n.s., \eta_p^2 = .04$ ) および交互作用 ( $F (2, 41) = 0.37, n.s., \eta_p^2 = .02$ ) は有意ではなかった (図 43)。

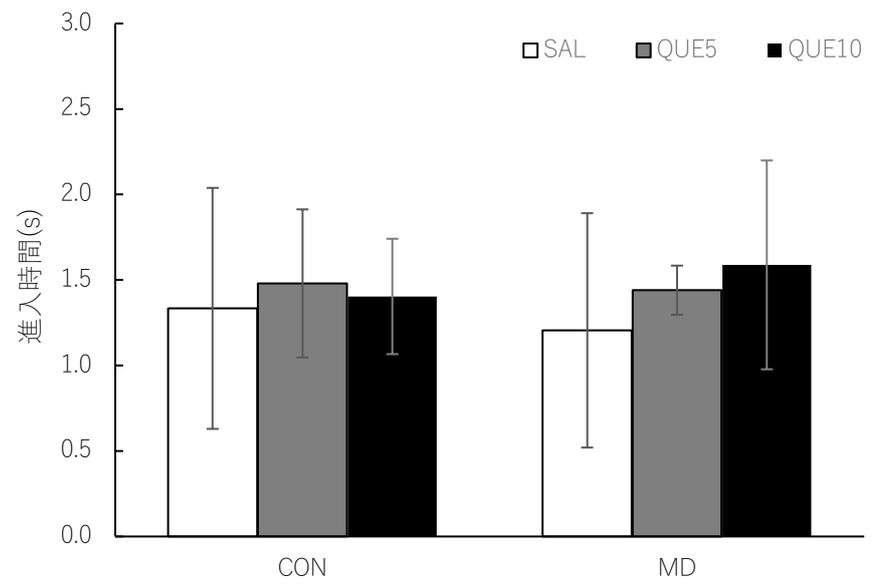


図43. T/H比のInteraction zone進入時間の平均値 (±SD)

## 2. Interaction zone 進入回数

Interaction zone 進入回数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.44$ , *n.s.*,  $\eta_p^2 = .01$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 1.45$ , *n.s.*,  $\eta_p^2 = .07$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.35$ , *n.s.*,  $\eta_p^2 = .02$ ) は有意ではなかった (図 44)。

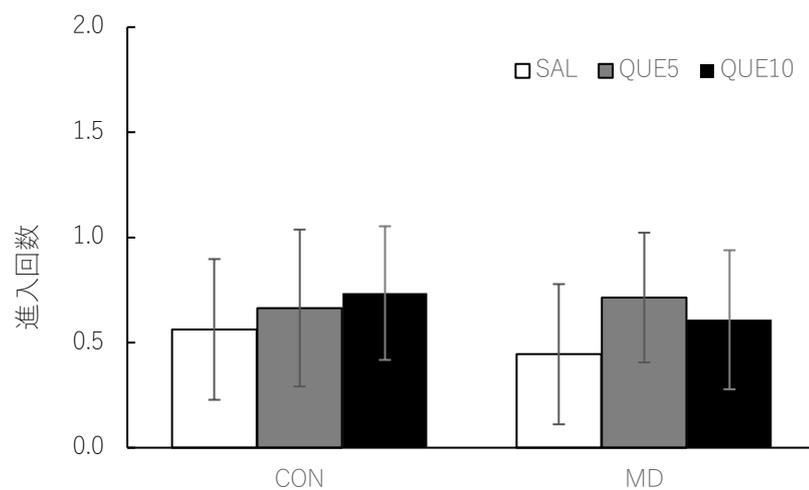


図44. T/H比のInteraction zone進入回数の平均値(±SD)

## 8. Avoidance zone 進入時間

Avoidance zone 進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.91, n.s., \eta_p^2 = .02$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 2.03, n.s., \eta_p^2 = .09$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.87, n.s., \eta_p^2 = .04$ ) は有意ではなかった (図 45)。

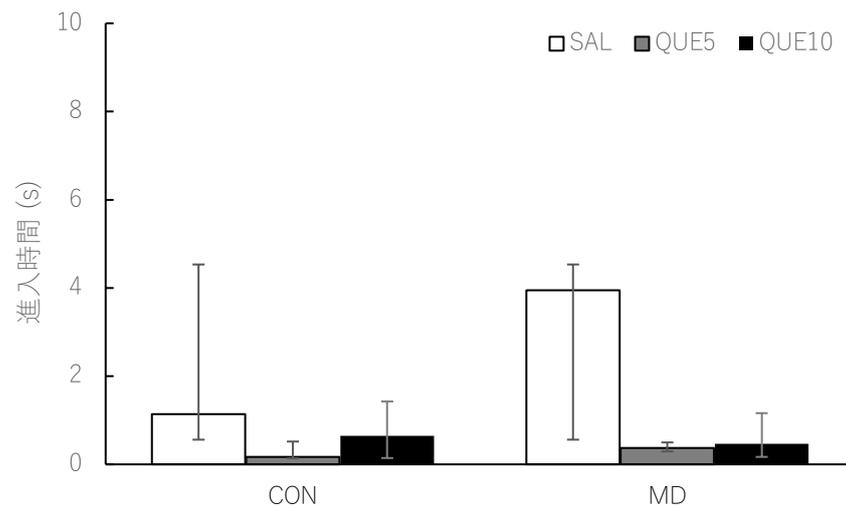


図45. T/H比のAvoidance zone進入時間の平均値 (±SD)

## 9. Avoidance zone 進入回数

Avoidance zone 進入回数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.04, n.s., \eta_p^2 = .01$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 2.10, n.s., \eta_p^2 = .09$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 1.94, n.s., \eta_p^2 = .09$ ) は有意ではなかった (図 46)。

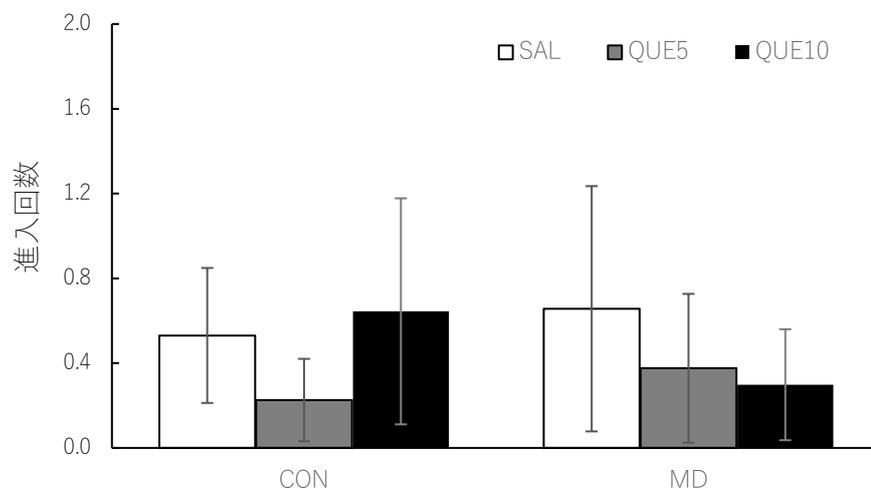


図46. T/H比のAvoidance zone進入回数の平均値 (±SD)

## 10. 総走行距離

中央区画走行距離の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.01, n.s., \eta_p^2 = .00$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.21, n.s., \eta_p^2 = .01$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.19, n.s., \eta_p^2 = .09$ ) は有意ではなかった (図 47)。

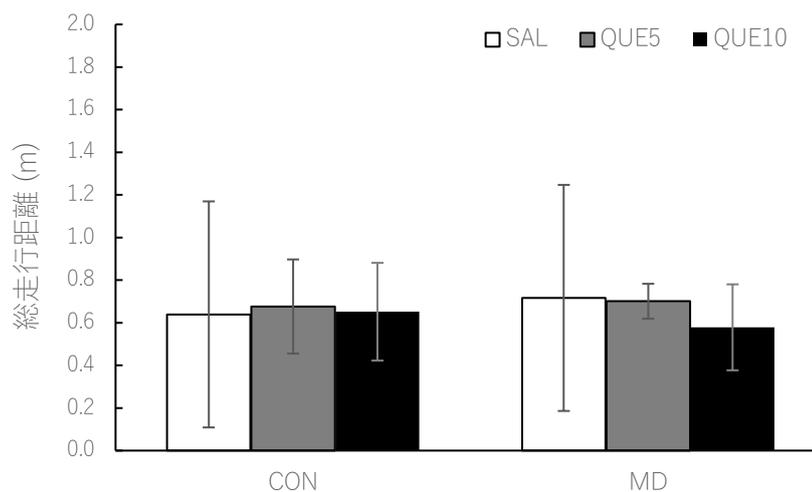


図47. T/H比の総走行距離の平均値(±SD)

・ 馴化 試 行

1. Interaction zone 進入時間

Interaction zone 進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 4.21, p < .05, \eta_p^2 = .17$ ) が有意であり、ボンフェローニ法による多重比較の結果、QUE5 条件 ( $M = 88.90, SD = 14.29$ ) と SAL 条件 ( $M = 70.9, SD = 16.52$ ) の間で有意差が認められた ( $p < .05, d = 1.17$ )。したがって、QUE5 条件のほうが SAL 条件と比較して有意に interaction zone 進入時間が長かった。MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.85, n.s., \eta_p^2 = .20$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.35, n.s., \eta_p^2 = .02$ ) は有意ではなかった (図 48)。

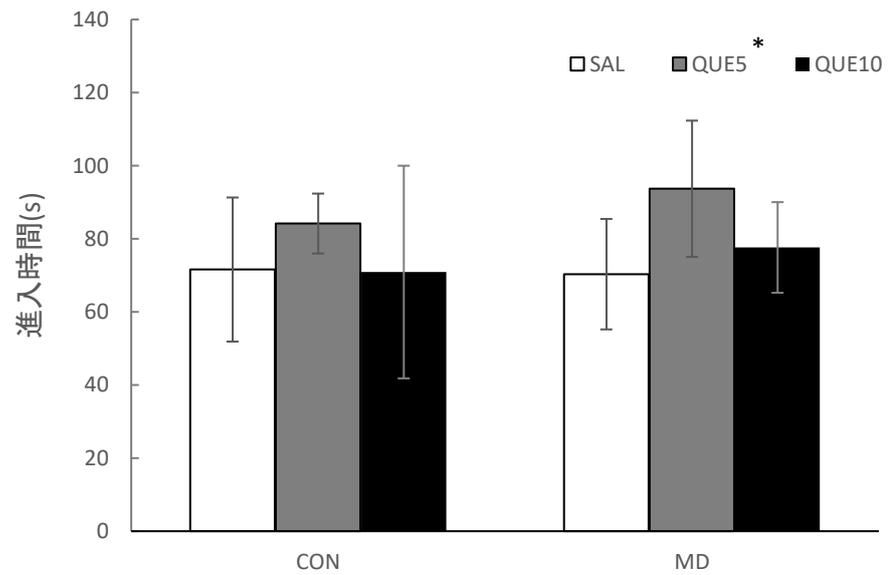


図48. 馴化試行のInteraction zone進入時間の平均値 ( $\pm$ SD) \* $p < .05$  vs.SAL

## 2. Interaction zone 進入回数

Interaction zone 進入回数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.15, n.s., \eta_p^2 = .00$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 1.26, n.s., \eta_p^2 = .06$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.60, n.s., \eta_p^2 = .03$ ) は有意ではなかった (図 49)。

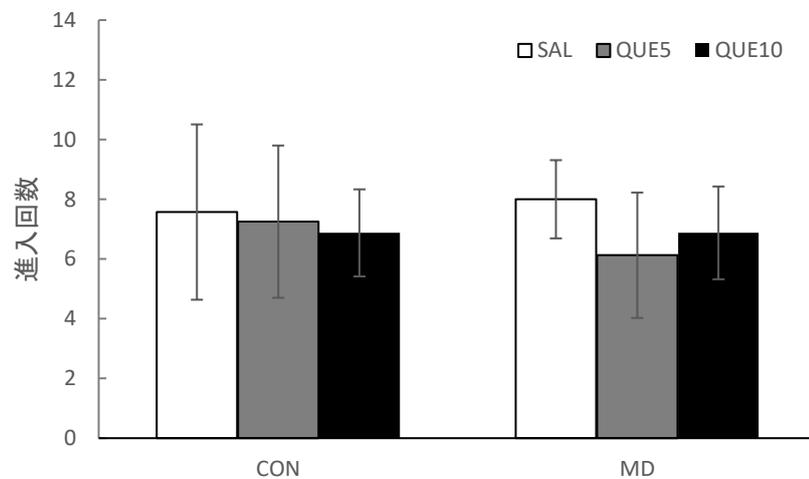


図49. 順化試行のinteraction zone進入回数の平均値 (±SD)

### 3. Avoidance zone 進入時間

Avoidance zone 進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 1.22$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 1.54$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .07$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.28$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .01$ ) は有意ではなかった (図 50)。

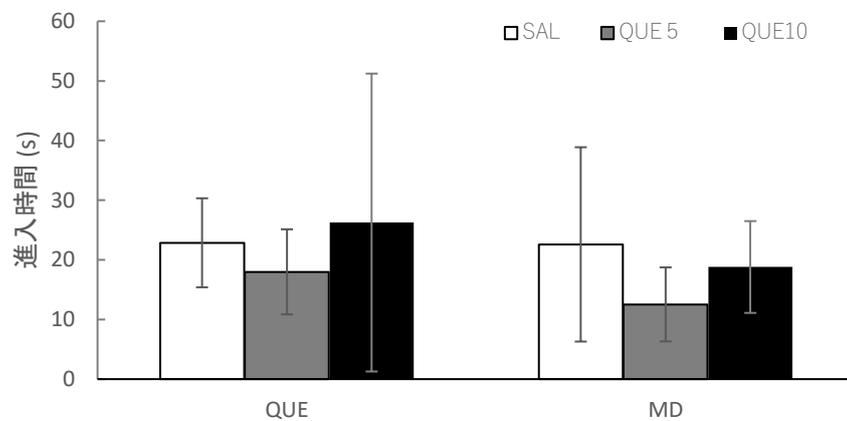


図50. 馴化試行のAvoidance zone進入時間の平均値(±SD)

#### 4. Avoidance zone 進入回数

Avoidance zone 進入回数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.21, n.s., \eta_p^2 = .00$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 1.80, n.s., \eta_p^2 = .08$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 1.00, n.s., \eta_p^2 = .05$ ) は有意ではなかった (図 51)。

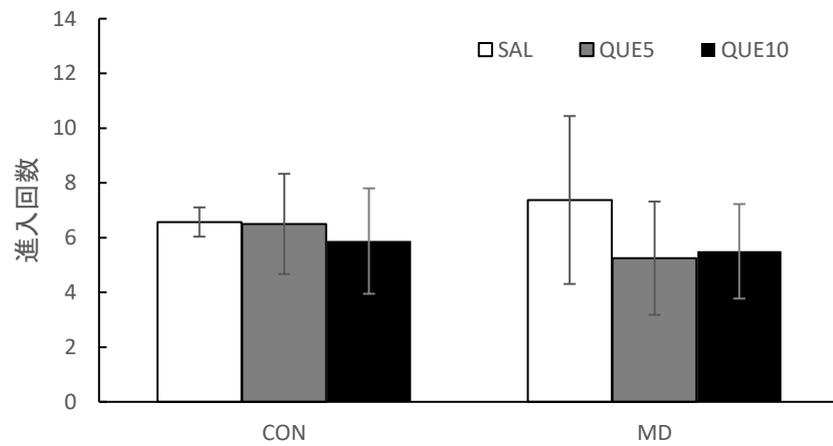


図51. 馴化試行のAvoidance zone進入回数の平均値 (±SD)

## 5. 総走行距離

中央区画走行距離の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.27, n.s., \eta_p^2 = .01$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.43, n.s., \eta_p^2 = .04$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 1.10, n.s., \eta_p^2 = .05$ ) は有意ではなかった (図 52)。

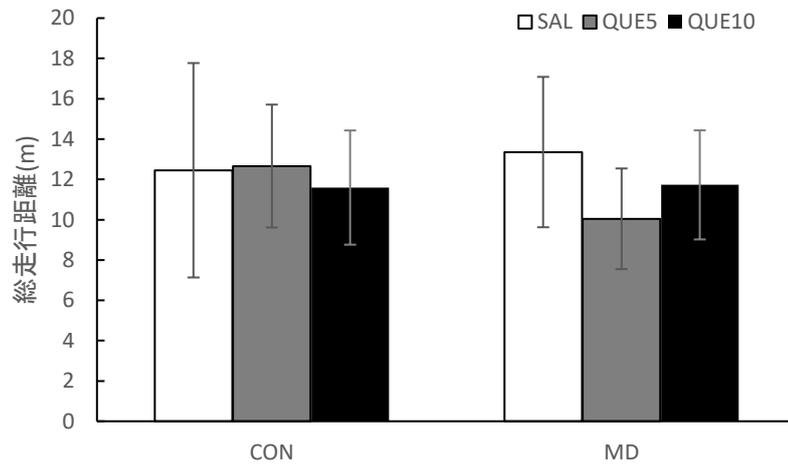


図52. 馴化試行の総走行距離の平均値 ( $\pm$ SD)

・ テスト 試行

1. Interaction zone 進入時間

Interaction zone 進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 5.92$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_p^2 = .22$ ) が有意であり、ボンフェローニ法による多重比較の結果、QUE5 条件 ( $M = 126.30$ ,  $SD = 9.45$ ) と SAL 条件 ( $M = 85.70$ ,  $SD = 44.09$ ) の間に有意差が認められた ( $p < .01$ ,  $d = 1.29$ )。したがって、QUE5 条件のほうが SAL 条件と比較して有意に interaction zone 進入時間が長かった。MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.09$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.93$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .04$ ) は有意ではなかった (図 53)。

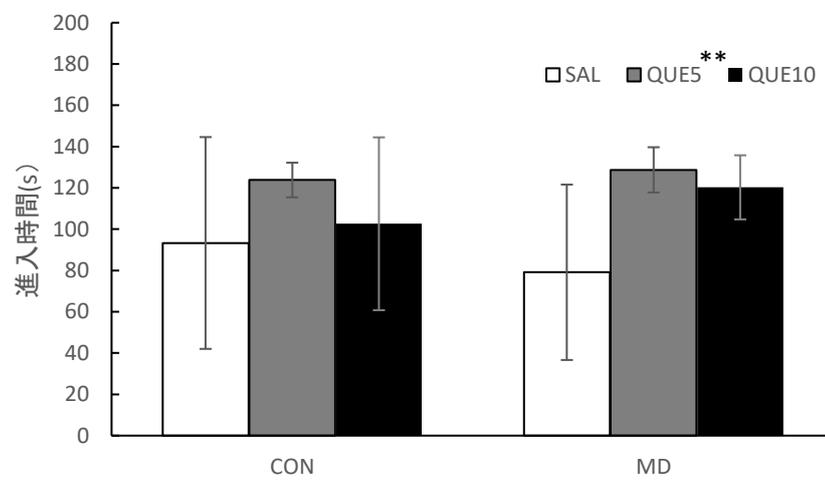


図53. テスト試行のInteraction zone 進入時間の平均値(±SD) \*\*p<.01 vs.SAL

## 2. Interaction zone 進入回数

Interaction zone 進入回数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 2.47, n.s., \eta_p^2 = .06$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.32, n.s., \eta_p^2 = .02$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.09, n.s., \eta_p^2 = .00$ ) は有意ではなかった (図 54)。

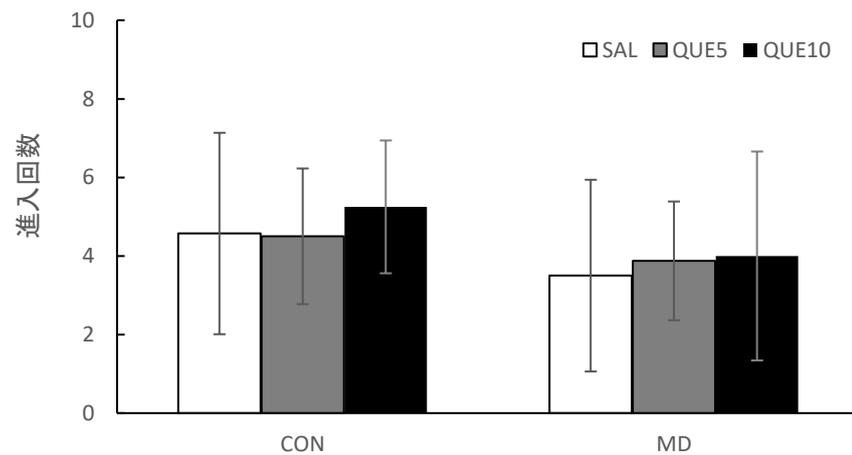


図54. テスト試行のInteraction zone進入回数の平均値(±SD)

### 3. Avoidance zone 進入時間

Avoidance zone 進入時間の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 0.12, n.s., \eta_p^2 = .00$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 2.19, n.s., \eta_p^2 = .10$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.37, n.s., \eta_p^2 = .02$ ) は有意ではなかった (図 55)。

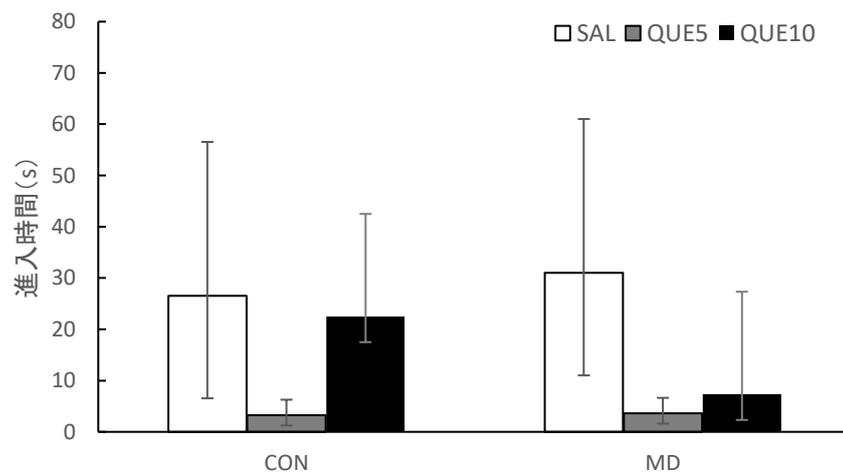


図55. テスト試行のAvoidance zone進入時間の平均値(±SD)

#### 4. Avoidance zone 進入回数

Avoidance zone 進入回数の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 14.00$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .20$ ) が有意であり、ボンフェローニ法による多重比較の結果、QUE5 条件 ( $M = 1.50$ ,  $SD = 1.22$ ) と SAL 条件 ( $M = 3.40$ ,  $SD = 1.40$ ) の間に有意差が認められた ( $p < .05$ ,  $d = 1.45$ )。したがって、SAL 条件のほうが QUE5 条件と比較して有意に Avoidance zone 進入回数が多かった。MD の主効果 ( $F(1, 41) = 1.14$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 1.67$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .08$ ) は有意ではなかった (図 56)。

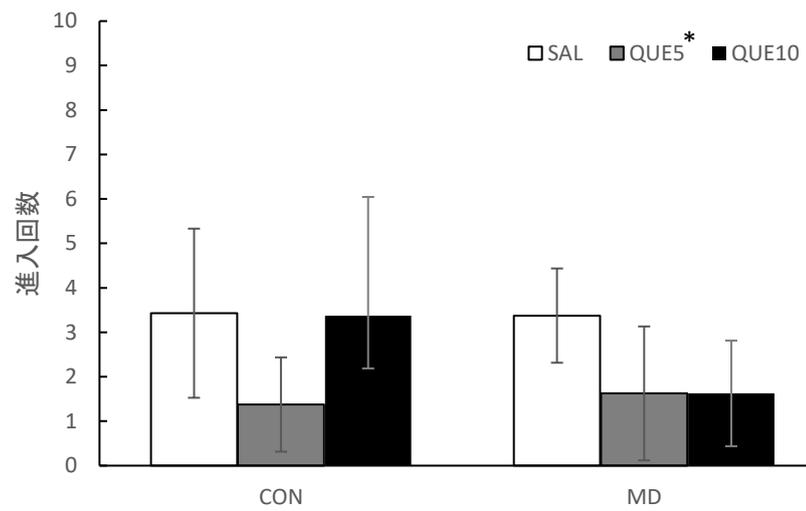


図56. テスト試行のAvoidance zone進入回数の平均値 (±SD)  $p < .05$  vs.SAL

## 5. 総走行距離

中央区画走行距離の平均値について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、MD の主効果 ( $F(1, 41) = 3.22, n.s., \eta_p^2 = .07$ )、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 0.17, n.s., \eta_p^2 = .01$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.04, n.s., \eta_p^2 = .00$ ) は有意ではなかった (図 57)。

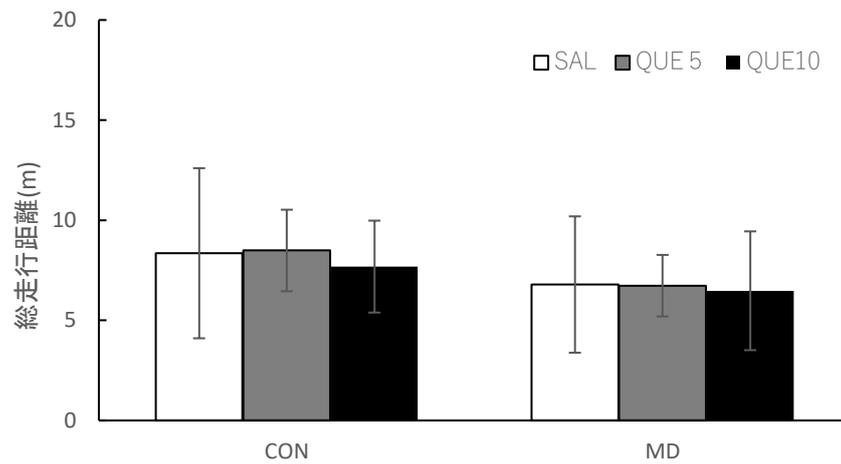


図57. テスト試行の総走行距離の平均値(±SD)

### 強制水泳 (FS)

#### 1. 10～15 分間の無動時間

10～15 分間の無動時間について  $2 \times 3$  の 2 要因分散分析を行った結果、投薬条件の主効果 ( $F(2, 41) = 4.02$ ,  $p < .05$ ,  $\eta_p^2 = .16$ ) が有意であり、ボンフェローニ法による多重比較の結果、QUE5 条件 ( $M = 17.32$ ,  $SD = 10.10$ ) と QUE10 条件 ( $M = 7.36$ ,  $SD = 10.44$ ) の間に有意差が認められた ( $p < .05$ ,  $d = 0.97$ )。したがって、QUE10 条件のほうが QUE5 条件よりも無動時間が有意に短かった。MDの主効果 ( $F(1, 41) = 0.16$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ ) および交互作用 ( $F(2, 41) = 0.56$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .03$ ) は有意ではなかった (図 58)。

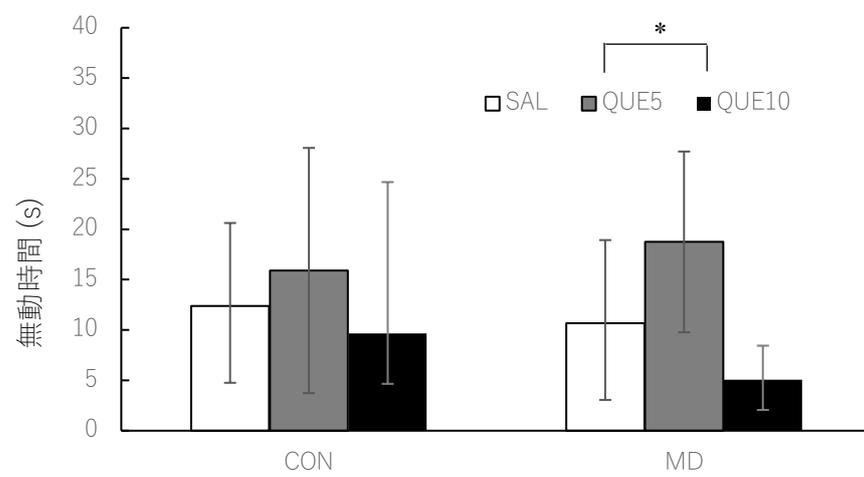


図58. 10~15分間の無動時間の平均値(±SD) \*p<.05

## 2. 総無動時間

15分間の総無動時間について $2 \times 3$ の2要因分散分析を行った結果、MDの主効果( $F(1, 41) = 0.21$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .01$ )、投薬条件の主効果( $F(2, 41) = 1.83$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .08$ )および交互作用( $F(2, 41) = 0.80$ ,  $n.s.$ ,  $\eta_p^2 = .00$ )のいずれも有意ではなかった(図59)。

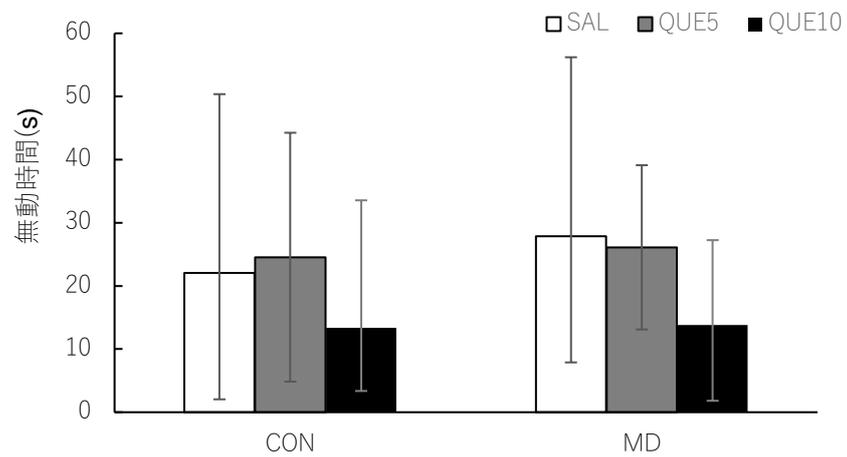


図59. 総無動時間の平均値(±SD)

## 考 察

本実験では、MD 後以降の体重の平均値において、28 日齢を除き、MD 群のほうが体重は減少していた。そのため、この長期的に続く体重低下は先行研究同様に、MD を起因としたレプチンレベルの低下に基づくものである可能性が考えられた (Marco et al., 2015)。

PPI では、プレパルス音量 90 dB における PPI の平均値が CON 群よりも MD 群のほうが高い数値となった。このことから、MD 群のほうが CON 群よりも感覚運動ゲーティング機能が向上することが考えられた。

OF では、クエチアピン 5 mg/kg を投与した場合において MD 群が CON 群よりも内側区画進入時間が短かった。そのため、MD とクエチアピン 5 mg/kg の投与が何等かの相互作用をもたらした可能性が考えられた。

S A では、% S A において M D 群・非 M D 群ともに、クエチアピン 5 m g / k g 投与条件のほうがクエチアピン 1 0 m g / k g 投与条件と生理食塩水投与条件よりも自発的交替率が低かった。このことからクエチアピンを 5 m g / k g の用量で投与された場合に作業記憶の低下が認められる可能性が考えられた。また、総選択数においては、M D 群・非 M D 群ともに、クエチアピン 5 m g / k g 投与条件のほうが生理食塩水投与条件より少なかったという結果が得られた。したがって、クエチアピン 5 m g / k g 投与条件は探索行動の低下も認められる可能性が考えられた。

S I では、馴化試行およびテスト試行での I n t e r a c t i o n z o n e 進入時間において、クエチアピン 5 m g / k g 投与条件のほうが生理食塩水投与条件よりも進入時間が長かった。このことから、クエチアピンを 5 m g / k g の用量で投与された場合は通常より新奇個体への好奇心が増加することや、社会性が高くな

る可能性が考えられた。また、テスト試行での Avoidance zone 進入回数においては、生理食塩水投与条件のほうがクエチアピン 5 mg/kg 投与条件よりも進入回数が多かった。そのため、クエチアピン 5 mg/kg が投与された際は、通常よりも新奇個体への接触を回避する傾向が低い、つまり、社会性が高くなる可能性が考えられた。

FS では、10～15 分間の期間において、MD 群・CON 群ともにクエチアピン 5 mg/kg を投与された場合は、クエチアピン 10 mg/kg を投与された場合よりも無動時間が長くなることが明らかとなった。このことから、クエチアピン 10 mg/kg の投与は 5 mg/kg の投与と比較して、より抑うつ傾向を抑える事が可能であると考えられた。

これらの結果から、MD 操作による行動異常はクエチアピン 5 mg/kg 投与下においてのみ OF にて認められた。しかし、MD に伴って不安傾向が増加するのであれば、

M D の主効果が有意となる事が考えられる。そのため、クエチアピンの 5 m g / k g 投与は、M D ストレス負荷ラットに不安を増大させる作用をもたらした可能性が考えられた。

M D 操作によって不安傾向が高くなるケースがある一方、P P I においては M D を受けたラットにおいて統合失調様傾向の低下が考えられる結果も得られた。このことは、予想に反して M D 操作が逆に統合失調症様傾向を抑える効果をもたらしたと考えられる。その他においては M D による主効果は認められず、P P I や F S は先行研究 ( E l l e n b r o e k e t a l . , 1 9 9 8 ; E l l e n b r o e k & C o o l s , 2 0 0 2 ; I g n á c i o e t a l . , 2 0 1 7 ) と同様の結果を得ることはできなかった。S A については M a r c o e t a l . ( 2 0 1 3 ) の報告同様に、S I については M a r c o e t a l . ( 2 0 1 5 ) の報告同様に、M D による有意差は認められなかった。

クエチアピンの効果については、OF、SA、SI、FSのそれぞれでクエチアピンを5 mg/kg用量で投与した際に他条件と比較して有意な結果が得られた。まず、OFについては前述の通り、正常ラットで不安傾向を減少させるがMDラットでは不安傾向を増大させる可能性が考えられ、SAについては他用量と比較して作業記憶が低下することが考えられた。SIについては、生理食塩水投与群よりも新奇個体との接触をより好み、社会性が高くなる傾向が考えられた。FSにおいては、うつ病様傾向がクエチアピン10 mg/kg条件よりも高くなると示唆された。このことは、クエチアピン10 mg/kgを投与した場合は5 mg/kg投与時よりもうつ病様傾向を低下させる効果があることも表している。したがって、クエチアピンが高用量である方がうつ病様傾向を減少させる効果があると示唆された。なお、本実験ではFSにてMDの効果を評価することはできな

ったものの、Ignácio et al. (2017)が行ったクエチアピン 20 mg/kg を慢性投与した場合よりも更に低用量の 10 mg/kg においてうつ病様傾向を抑制させる結果が得られた。これは Moreines et al.

(2017)の結果のように、10 mg/kg のクエチアピンで抗うつ効果が認められる事と一致しているといえる。今回の実験で、

5 mg/kg のクエチアピン投与は社会性を向上させる効果が考えられた。しかし、かえって不安傾向を増大させる場合や、作業記憶の低下に繋がる場合も考えられる結果となった。また、5 mg/kg よりも 10 mg/kg のほうが抗うつ効果は高い事が示された。ただし、OF と FS では生理食塩水と比較した場合に両用量ともに有意差は認められず、クエチアピンを投与していない場合と投与した場合の間には効果に違いが見受けられなかったといえる。

本実験では、Ellenbroek et al. (1998)の結果とは異なり、MD群にPPI障害は認められず、むしろ非MD群でより低いPPIの値が得られた。なお、クエチアピンによる改善効果も認められなかった。また、Ignácio et al. (2017)の研究ではOFに関して、MD群・非MD群ともにクエチアピン条件が非クエチアピン投与条件と比較して立ち上がり反応数の低下を示す結果を得ていた。しかし、今回の実験では有意差がなかった。そして、内側区画進入時間においてMDストレス負荷+クエチアピン5mg/kg投与条件で不安傾向が高くなるという結果が認められた。FSにおいては先行研究(Ignácio et al., 2017)と異なり、MDストレスによる効果は認められず、クエチアピンの効果のみ認められた。MD+クエチアピン投与の条件にて知るところ未実施であると考えられるSAについてはMD操作にて有意差は認められなかったが、低用

量のクエチアピン慢性投与が記憶力の低下に繋がり得る結果が考えられた。また、SIについてはクエチアピン 5 mg / kg の慢性投与が社会性の向上効果があることが考えられた。

### 全体的考察

今回、反復MD（予備実験）および単回MD（本実験）の2パターンのMD操作を実施した。両者の違いとしては、まず反復MDでは体重推移はCON群と同程度のものであったが、単回MDではCON群よりも低体重が続いたことが挙げられる。これは、生後間もない時期に栄養を摂取できない事が短時間・長期間続くよりも、長時間・短期間で摂取できない方が、その後の体重に長く影響が及ぶことを示しているといえる。そのため、Marco et al. (2015) が言及する

M D による体重低下およびレプチンレベルの低下は、剥奪期間に依存する可能性が考えられた。また、生後 9 日目がレプチンレベル調節機能に関して重要な時期であることも示唆されている可能性も考えられた。

次に、P P I を指標とした統合失調症様傾向は反復 M D によって誘発されず、単回 M D の実施時においては減少する点が相違していた。この結果は、M D は統合失調症様傾向を増大させるという結果

(Ellenbroek & Cools, 2000; Ellenbroek & Marco, 2003; Ellenbroek et al., 1998)とは大きく異なるものとなった。

O F に基づく不安傾向については、単回 M D において、クエチアピンを 5 m g / k g 投与された際に増加が認められた。このことから、M D とクエチアピン 5 m g / k g の間に何らかの相互作用が生じている可能性が考えられた。そこで、クエチアピンは正常なラ

ットとストレス負荷ラットにおいて異なる生理的作用をもたらす事が明らかとされている研究を例に挙げたい。Moreines et al. (2017)の実験では、クエチアピン急性投与は正常ラットの腹側被蓋野におけるドーパミンニューロン活性を増加させたが、CMSに曝露されたラットでは増加させなかった。逆に、クエチアピン慢性投与ではCMSに曝露されたラットのドーパミンニューロンの集団活性を正常レベルまで増加させるが、正常ラットでは影響を及ぼさなかった。CMSラットはドーパミンレベルの低下が認められており、うつ病や統合失調症モデル動物として使用されている点でMDラットと一致している。したがって、クエチアピンはドーパミン作動システムにおいてMDラットおよび正常ラットの間で異なる効果をもたらすことが考えられる。また、投与方法によっても効果が異なる事が予測される。ただし、本実験においてはこの結果とは矛盾していた。

そこで、OFは多義的な指標であるため、不安傾向を調べるにはOFのみでは心許ないともいえることにも触れておきたい。そこで、不安傾向についてはOFのみではなく他の行動テスト等の指標と併用して調査し、また、今後の研究ではクエチアピン5mg/kg投与時におけるMDラットの脳機構への影響などについて調べる価値があるかもしれない。

今回の実験のMDに関する結論として、2つの主流なMD方法はどちらも先行研究文献と一致するうつ病様行動の増加(Ellebroek & Marco, 2003; 森信, 2007; Ignacio et al., 2017)を示さず、逆に、社会性の向上や抑うつ傾向の低下、統合失調症様傾向の低下を発生させる可能性が考えられた。したがって、今回の実験では先行研究文献と同様の結果—つまりMDが精神疾患様症状を誘発する事—を示す結果を得ることができなかつたといえる。こうした結果となったのは、正しくMDスト

レスが感受されていなかったか、母ラットが M D 後に仔を過剰にケアすることで仔のストレス感受性等が低下し、却って通常よりも精神疾患様症状の発症への耐性がついたことが理由として考えられた（詳細は予備実験考察参照）。ただし今回の実験では母ラットに関する行動を観測したわけではないため、今後の研究では M D 後に高頻度で仔をケアする母ラット・低頻度で仔をケアする母ラットの 2 要素に分けた際の実験結果を得ることで、M D 後の母子相互作用が成長後にどのような効果を及ぼすかについて言及することが可能になると考える。M D はネグレクトを模した E L S であるため、今回の実験結果をヒトの場合に拡張して考察すると、例えばネグレクトを受けた経験があったとしても、その後母親からの十分なケアを得ることができた際は、ネグレクト経験に対するストレスが緩和される事に加え、H P A 系応答低下に伴うストレス耐性の増加へと繋がり、結果的に抑

うつ傾向や統合失調症様傾向の低下、社会性の向上が発生し得ると考えられた。

ここで、MDラットの動物モデルの妥当性や有用性について再考する必要がある。MDは既に有効性が確立されている事が数多くの研究によって示されているが、今回の実験にて先行研究同様の手続きを用いてMDを実施したにも関わらず、その影響が認められなかった。恐らく、実験操作での環境や注射のストレスなどにおいてわずかな違いがあり、先行研究と矛盾した結果が示されたと考えられる。しかし、そうしたわずかな違いによって再現性を確保する事が難しい可能性があることを考えると、MDは難しい実験操作に当たるかもしれない。実際、生後1日目～21日目まで1日4時間のMDをしても、PPIの障害が認められなかった先行研究もあり(Weiss, Domeney, Moreau, Russig, & Feldon, 2001)、僅かなMD手続きの違いによって

結果が大きく作用されるようである。そのため、MDモデルラット作成は更に確立した方法を築く必要があると考えられる。

MDモデルラットを作成する際は、MD手続きの期間について要検討する必要があると考えられるが、実験開始齢についても注意する必要があるかもしれない。今回の実験で、予備実験では生後10～13週齢の成体期ラットを使用した。本実験では8週齢の青年期ラットを使用した。そのため、この実験開始齢の違いが実験結果に少なからず影響を与えている可能性も考えられた。ちなみに、青年期は前頭前野および大脳辺縁系におけるドーパミン作動系やグルタミン酸系の神経伝達物質の成熟・活動活性時期に当たることや、ドーパミンD2受容体成熟、感情的反応や運動・探索活動の上昇などがピークを迎えたりすることが明かとなっている。MDにおいても、青年期ラットではPPIの減少や不安関連行動の増加、側坐核や海馬におけるド

ーパミン D2 受容体タンパク質発現の低下、内側前頭前野や海馬における 5-HT1A タンパク質発現の減少を引き起こすことが示されている (Liet al., 2013)。また、青年期は、特定の精神疾患の発症に特に影響を受けやすいとされていることもあり、今後は MD 効果が最も顕著となる週齢を調査する事が望まれるだろう。

MD についての影響は今回あまり認められなかったが、クエチアピン慢性投与に関する有効な結果は PPI を除く各種行動テストで得ることができた。特にクエチアピンを投与した MD ラットにおいて未だ実施されていなかったと考えられる SA テストについては、クエチアピン 5 mg/kg を投与された方が作業記憶低下を招く可能性が考えられた。なお、ヒトの統合失調症患者を対象とした研究においては、高用量 (600 mg/日) のクエチアピン投与が認知機能に効果をもたらすとされている事が明らかとなっている

(Velligan, Newcomer, Pultz, Csernansky, Hoff, Mahurin, & Miller, 2002)。そのため、ラットにおいても高用量のクエチアピン投与で作業記憶の向上が認められる可能性が考えられる。そして、未実施であると考えられるSIテストについては、クエチアピン5mg/kgが社会性向上の効果を及ぼす可能性がある結果が得られた。また、抗うつ作用については10mg/kgのほうが5mg/kgよりも高い効果を示す結果となった。このことから、クエチアピンの用量によって比例的にその効果が得られるわけではない事が示唆されており、行動異常の種類によって有効な用量は異なると考えられる。いずれにせよ、先行研究文献で使用されていたクエチアピン用量よりも低用量にて様々な効果が認められた事は、今後の実験においても参考となると考えられる。

最後に、MDラットを使用した研究において、薬物投与による精神疾患様行動の改善

効果を調査したものは、知る限りのところ古典的抗精神病薬ハロペリドール (Ellenbroek et al., 1998) および非定型抗精神病薬クエチアピン (Ignácio et al., 2017) のみであることについて言及する。MD 研究において投薬治療にまつわる実験は未だ少ないようであるため、今後の研究にて他の抗精神病薬や抗うつ薬による改善効果の検証を実施する余地があると考えられる。例えば、非定型抗精神病薬のリスペリドンはクエチアピンよりも  $D_2$  受容体と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する強力な拮抗作用があるため (Riedel, Spellmann, Strassnig, Douhet, Dehning, Oppgen-Rhein, Valdevit, Engel, Kleindienst, Müller, & Möller, 2007)、MD ラットに対するリスペリドンの投与がクエチアピンとは異なる影響を及ぼす可能性を検証する事は有用性があるように思われる。また、慢性拘束ストレスに暴露さ

れ海馬の神経新生やBDNFが低下したラットでは、クエチアピン(5 mg/kg)とSNRIであるベンラファキシン(2.5 mg/kg)を併用して慢性投与を行うと、海馬神経新生の増加やBDNFの減少を抑制する効果がある事が明らかとなっている。そして、クエチアピン10 mg/kgまたはベンラファキシン5 mg/kgの単剤投与も、同様の効果を示している(Xu, Chen, He, Haimanot, Li, Dyck, & Li, 2006)。他の研究では、クエチアピン慢性投与(21日間)が、拘束ストレスを経験したラットの海馬皮質領域のBDNF mRNA発現低下の抑制を示し、正常ラットにおいては海馬歯状回のBDNF mRNA発現が増加したことも示されている(Park et al., 2006)。そして、歯状回のBDNF mRNA発現量の増加は非定型抗精神病薬のクロザピンやオランザピンでも認められている。オランザピンとリスペリドンは、内側前頭前野、線条体、側坐核、海馬

でドーパミン D2 結合を増加させるが、クエチアピンは増加させなかったとされており (Tarazi, Zhang, & Baldessarini, 2001)、クエチアピンは他の抗精神病薬と異なる作用を及ぼすことが考えられる。

このように、MD ラットに対する他の投薬効果を明らかにすることは、養育環境を発症の原因と仮定された統合失調症および抑うつ様症状などの諸異常への改善に、大きく寄与するであろう。

MD は、ネグレクト等の母子相互作用から隔絶された劣悪な養育状況を想定している研究モデルである。そのため、この研究が進むことは、養育過程において深刻なストレスを受けた経験があるヒトの脳機構、神経や生理的側面のアプローチにも繋がり、かつ、様々な精神疾患の発症原因の解明および治療効果の検証に貢献することが可能になると考えられる。

## 引用文献

- B a y e r , T . A . , F a l k a i , P . , &  
M a i e r , W . ( 1 9 9 9 ) G e n e t i c a n d  
n o n - g e n e t i c v u l n e r a b i l i t y  
f a c t o r s i n s c h i z o p h r e n i a : t h e  
b a s i s o f t h e “ T w o h i t  
h y p o t h e s i s ” . *J o u r n a l o f  
P s y c h i a t r i c R e s e a r c h* , 3 3 ,  
5 4 3 - 5 4 8 .
- C z a r n a b a y , D . , D a l m a g o , J . ,  
M a r t i n s , A . S . , Q u e i r o z , A . ,  
S p e r l i n g , L . E . , R e i s , K . P . ,  
P r a n k e , P . , & B e n e t t i , F .  
( 2 0 1 9 ) R e p e a t e d t h r e e - h o u r  
m a t e r n a l d e p r i v a t i o n a s a  
m o d e l o f e a r l y - l i f e s t r e s s  
a l t e r s m a t e r n a l  
b e h a v i o r , o l f a c t o r y l e a r n i n g  
a n d n e u r a l d e v e l o p m e n t .  
*N e u r o b i o l o g y o f L e a r n i n g a n d*

*Memory* , 163 .

( <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074742719301078?via%3DiHub> ) ( 最終 閱 覽 日 : 2020 / 10 / 30 ) .

Ellenbroek , B . A . ,

Kroonenberg , P . T . , &

Cools , A . R . ( 1998 ) The

effects of an early stressful  
life event on sensorimotor  
gating in adult rats .

*Schizophrenia Research* ,

30 ( 3 ) , 251 - 260 .

Ellenbroek , B . A . , & Cools , A . R .

( 2000 ) The Long - Term Effects  
of Maternal Deprivation  
Depend on the Genetic  
Background .

*Neuropsychopharmacology* ,

23 , 99 - 106 .

- Ellenbroek, B. A., & Cools, A. R.  
(2002) Early maternal deprivation and prepulse inhibition - the role of the postdeprivation environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **73**(1), 177-184.
- Ellenbroek, B. A., & Marco, A. R.  
(2003) Early maternal deprivation as an animal model for schizophrenia. *Clinical Neuroscience Research*, **3**, 297-302.
- Ignácio, Z. M., Réus, G. Z.,  
Abelaira, H. M., Maciel, A. L.,  
Moura, A. B., Matos, D.,  
Demo, J. P., Silva, J. B. I.,  
Gava, F. F., Valvassori, S. S.,  
Carvalho, A. F., & Quevedo, J.  
(2017) Quetiapine treatment

r e v e r s e s   d e p r e s s i v e - l i k e  
b e h a v i o r   a n d   r e d u c e s   D N A  
m e t h y l t r a n s f e r a s e   a c t i v i t y  
i n d u c e d   b y   m a t e r n a l  
d e p r i v a t i o n .   *B e h a v i o u r a l*  
*B r a i n   R e s e a r c h* ,   **3 2 0** ( 1 ) ,   2 2 5 -  
2 3 2 .

J i n , S . ,   Z h a o , Y . ,   J i a n g , Y . ,  
W a n g , Y . ,   L i , C . ,   Z h a n g , D . ,  
L i a n , B . ,   D u , Z . ,   S u n , H . ,   &  
S u n , L .   ( 2 0 1 8 )   A n x i e t y - l i k e  
b e h a v i o u r   a s s e s s m e n t s   o f  
d o l e s c e n t   r a t s   a f t e r   r e p e a t e d  
m a t e r n a l   s e p a r a t i o n   d u r i n g  
e a r l y   l i f e .   *N e u r o R e p o r t* ,   **2 9** ,  
6 4 3 - 6 4 9 .

L i , M . ,   X u e , X . ,   S h a o , S . ,   S h a o , F . ,  
&   W a n g , W . ,   ( 2 0 1 3 )  
C o g n i t i v e , e m o t i o n a l   a n d  
n e u r o c h e m i c a l   e f f e c t s   o f

r e p e a t e d m a t e r n a l s e p a r a t i o n  
i n a d o l e s c e n t r a t s . *B r a i n*  
*R e s e a r c h* , 1 5 1 8 , 8 2 - 9 0 .

L i u , D . , D i o r i o , J . ,  
T a n n e n b a u m , B . , C a l d j i , C . ,  
F r a n c i s , D . , F r e e d m a n , A . ,  
S h a r m a , S . , P e a r s o n , D . ,  
P l o t s k y , P . M . , & M e a n e y , M . J .  
( 1 9 9 7 ) M a t e r n a l c a r e ,  
h i p p o c a m p a l g l u c o c o r t i c o i d  
r e c e p t o r s , a n d h y p o t h a l a m i c -  
p i t u i t a r y - a d r e n a l r e s p o n s e s  
t o s t r e s s . *S c i e n c e* , 2 7 7 ( 5 3 3 2 ) ,  
1 6 5 9 - 1 6 6 2 .

M a c r i , S . , C h i a r o t t i , F . , &  
W ü r b e l c , H . ( 2 0 0 8 ) M a t e r n a l  
s e p a r a t i o n a n d m a t e r n a l c a r e  
a c t i n d e p e n d e n t l y o n t h e  
d e v e l o p m e n t o f H P A  
r e s p o n s e s i n m a l e r a t s .

*Behavioural Brain Research*,  
191(2), 227-234.

Marco, E.M., Valero, M., Serna, O.,  
Aisa, B., Borcel, E.,  
Ramirez, M.J., & Viveros, M.P.  
(2013) Maternal deprivation  
effects on brain plasticity  
and recognition memory in  
adolescent male and female  
rats. *Neuropharmacology*, 68,  
223-231.

Marco, E.M., Llorente, R.,  
Gallardo, M.L., Mela, V.,  
Berzal, A.L., Prada, C., &  
Viveros, M.P. (2015) The  
maternal deprivation animal  
model revisited.  
*Neuroscience & Biobehavioral  
Reviews*, 51, 151-163.

Moreines, J. L., Owrutsky, Z. L.,  
Gagnon, K. G., & Grace, A. G.  
(2017) Divergent effects of  
acute and repeated quetiapine  
treatment on dopamine neuron  
activity in normal vs.  
chronic mild stress induced  
hypodopaminergic states.  
*Translational Psychiatry*.  
7(12):1275. ([https://pubmed.  
ncbi.nlm.nih.gov/29225337/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225337/))  
(最終閲覧日: 2021/01/13)

森 信 繁 (2007) うつ病発症脆弱性と養育  
環境 - ラットの MD と学習性無力試験を  
用いた分子生物学的研究の成果から - .  
基礎心理学研究, 25(2), 244-247.

大河原 美以 (2011) 教育臨床の課題と脳  
科学研究の接点(2) - 感情制御の発達と母  
子の愛着システム不全 - . 東京学芸大学

紀要 総合教育科学系, 62(1), 215 -  
229.

Park, S. W., Lee, S. K., Kim, J. M.,  
Yoon, J. S., & Kim, Y. H. (2006)  
Effects of quetiapine on the  
brain-derived neurotrophic  
factor expression in the  
hippocampus and neocortex of  
rats. *Neuroscience  
Letters*, 402(1-2), 25-29.

Riedel, M., Spellmann, I.,  
Strassnig, M., Douhet, A.,  
Dehning, S., Opgen-Rhein, M.,  
Valdevit, R., Engel, R. R.,  
Kleindienst, N., Müller, N., &  
Möller, H. J. (2007) Effects of  
risperidone and quetiapine  
on cognition in patients with  
schizophrenia and  
predominantly negative

s y m p t o m s . *E u r o p e a n A r c h i v e s  
o f P s y c h i a t r y a n d C l i n i c a l  
N e u r o s c i e n c e* , 2 5 7 , 3 6 0 - 3 7 0 .

R o c e r i , M . , H e n d r i k s , W . ,

R a c a g n i , G . , E l l e n b r o e k , B . A . ,  
& R i v a , M . A . ( 2 0 0 2 ) E a r l y  
m a t e r n a l d e p r i v a t i o n r e d u c e s  
t h e e x p r e s s i o n o f B D N F a n d  
N M D A r e c e p t o r s u b u n i t s i n  
r a t h i p p o c a m p u s . *M o l e c u l a r  
P s y c h i a t r y* , 7 , 6 0 9 - 6 1 6 .

T a r a z i , F . I . , Z h a n g , K . , &

B a l d e s s a r i n i , R . J . ( 2 0 0 1 )  
L o n g - T e r m E f f e c t s o f  
O l a n z a p i n e , R i s p e r i d o n e , a n d  
Q u e t i a p i n e o n D o p a m i n e  
R e c e p t o r T y p e s i n R e g i o n s o f  
R a t B r a i n : I m p l i c a t i o n s f o r  
A n t i p s y c h o t i c D r u g T r e a t m e n t .  
*J o u r n a l o f P h a r m a c o l o g y a n d*

*E x p e r i m e n t a l**T h e r a p e u t i c s* , 2 9 7 ( 2 ) , 7 1 1 - 7 1 7 .

- V e l l i g a n , D . I . , N e w c o m e r , J . ,  
P u l t z , J . , C s e r n a n s k y , J . ,  
H o f f , A . L . , M a h u r i n , R . , &  
M i l l e r , A . L . ( 2 0 0 2 ) D o e s  
c o g n i t i v e f u n c t i o n i m p r o v e  
w i t h q u e t i a p i n e i n  
c o m p a r i s o n t o h a l o p e r i d o l ?  
*S c h i z o p h e r e n i a R e s e a r c h* ,  
5 3 ( 3 ) , 2 3 9 - 2 4 8 .
- W e a v e r , I . C . G . , C h a m p a g n e , F . A . ,  
B r o w n , S . E . , D y m o v , S . ,  
S h a r m a , S . , M e a n e y , M . J . , &  
S z y f , M . ( 2 0 0 5 ) R e v e r s a l o f  
M a t e r n a l P r o g r a m m i n g o f  
S t r e s s R e s p o n s e s i n A d u l t  
O f f s p r i n g t h r o u g h M e t h y l  
S u p p l e m e n t a t i o n : A l t e r i n g  
E p i g e n e t i c M a r k i n g L a t e r i n

*Life . Journal of  
Neuroscience* , 25 ( 47 ) ,  
11045 - 11054 .

Weiss, I. C. , Domenevy, A. M. , ,  
Moreau, J. - L. , Russig, H. , &  
Feldon, J. ( 2001 ) Dissociation  
between the effects of pre -  
weaning and / or post - weaning  
social isolation on prepulse  
inhibition and latent  
inhibition in adult Sprague -  
Dawley rats . *Behavioural  
Brain Research* , 121 , 207 - 218 .

Xu, H. , Chen, Z. , He, J. ,  
Haimanot, S. , Li, X. ,  
Dyck, L. , & Li, X - M. ( 2006 )  
Synergetic effects of  
quetiapine and venlafaxine in  
preventing the chronic  
restraint stress - induced

d e c r e a s e i n c e l l  
p r o l i f e r a t i o n a n d B D N F  
e x p r e s s i o n i n r a t  
h i p p o c a m p u s . *H i p p o c a m p u s* , 1 6 ,  
5 5 1 - 5 5 9 .

山 口 拓 ・ 富 樫 廣 子 ・ 松 本 眞 知 子 ・ 泉 剛 ・  
吉 岡 充 弘 ( 2 0 1 2 ) 幼 若 期 ス ト レ ス に  
よ る 成 長 後 の 情 動 行 動 障 害 . 日 本 薬 理 学  
雑 誌 , 1 3 9 ( 4 ) , 1 4 2 - 1 4 6 .

Y a m a s h i t a , M . , Y o s h i h a r a , Y . ,  
H a s h i m o t o , R . , Y a h a t a , N . ,  
I c h i k a w a , N . , S a k a i , Y . ,  
Y a m a d a , T . , M a t s u k a w a , N . ,  
O k a d a , G . , T a n a k a , S . C . ,  
K a s a i , K . , K a t o , N . , O k a m o t o ,  
Y . , S e y m o u r , B . , T a k a h a s h i ,  
H . , K a w a t o , M . , & I m a m i z u . ,  
H . ( 2 0 1 9 ) A p r e d i c t i o n m o d e l  
o f w o r k i n g m e m o r y a c r o s s  
h e a l t h a n d p s y c h i a t r i c

disease using whole-brain  
functional connectivity.

*eLife*,

7:e38844. ([https://elifescien](https://elifesciences.org/articles/38844)

[ces.org/articles/38844](https://elifesciences.org/articles/38844)) (最終閱

覧日：2020/12/13)

## 要約

この実験では、幼少期ストレスに代表される新生仔期MDストレスがラットの行動特性に及ぼす影響について検証すると共に、それに伴う精神疾患様症状等の異常に対して非定型抗精神病薬クエチアピンの慢性投与が改善効果を発揮するかについて検証した。

まず初めに、MDが及ぼすラットの行動特性への影響を調べるため、予備実験にて生後2日目から生後14日目まで1日3時間の反復MDを実施した。その結果、先行研究文献に反し、MD群のほうがCON群よりも抑うつ傾向や不安傾向が抑制されていた可能性が考えられた。この原因として、リター内でMD群とCON群を振り分けるハーフリター手続きを行っていた事がまず挙げられる。次に、母親がMD群を過剰にケアしたことで、MDストレスが低減された可能性が考えられた。Liu et al. (1997)の研究では、母親のケアが仔のHPA系機能に好影響を及ぼす

ことが示されており、実際、MD後に母親が仔をケアする頻度が増加する結果も得られている(Czarnabay et al., 2019; Macri et al., 2008)。このことから、予備実験では母親がMDストレスを受けた仔に対して過剰なケアを行うことで、MD期間を埋め合わせ役割を果たしたのではないかと推測された。いずれにせよ、母親の行動に関しては予備実験にて実施していなかったため、原因は定かではない。そのため、今後はMD手続きにおいてーフリター手続きが母親に及ぼす影響や、母親がMD仔に過剰にケアすることがどのような影響を与えるのか研究することが有用であると考えられた。

本実験では、予備実験をもとに、生後9日目に24時間のMDを行う単回MDの方法を実践した後、非定型抗精神病薬のクエチアピンを慢性投与し、その効果を検証した。実験の結果、MDによって体重減衰と不安傾向増大の異常が認められた。一方、統合失調

症様傾向については、先行研究文献 (Ellenbroek et al., 1998) とは異なり、MD 群のほうが低下するという結果が得られた。

クエチアピンの効果は、5 mg/kg を投与した際に MD ラットの不安傾向を増大させることが分かった。また、5 mg/kg の投与は作業記憶の低下や社会性の上昇を及ぼす可能性が示された。次に、10 mg/kg の投与がうつ病様傾向の減少に効果を示した。この結果から、Ignácio et al. (2017) による反復 MD + クエチアピン 20 mg/kg 慢性投与の研究よりも、さらに低用量のクエチアピン慢性投与で抗うつ効果が認められる事が考えられた。ただし、MD の主効果は認められなかったため、MD を起因とした抑うつ傾向に効果があるかは定かではないといえる。

以上から、先行研究文献と同じく MD がもたらした異常は、生後 9 日目に 24 時間の MD を行った際に認められ、その異常は

体重低下および不安傾向の増大においてのみ認められた。

今後の研究では M D の方法について再考することや、M D ラットに対するクエチアピンの以外の投薬効果を明かにする必要があると考えられる。

## 卷末資料