幼少期ストレスが成熟期の共感力に与える影響

行動生理学研究室 B4 吉野有希子

背景・目的

幼少期は神経細胞やシナプス伝達に関連する様々な分子が変化する脳神経回路の形成に重要な発達段階である。この時期の介入がヒトの精神疾患の要因の一つとして挙げられていることからも、神経可塑性の高い幼少期のストレスが成熟期の情動形成に影響を与えると考えられている[1]。先行研究から幼少期ストレスがストレス反応系に作用して、不安様行動の増加や、社会的行動の欠如を引き起こすことが明らかになったが、向社会的行動の基盤となる共感性への影響についての研究は乏しい。ラットの情動神経回路が確立するのは3～4週齢と考えられている[2]ため、本研究ではこの時期のストレス負荷が脳機能に与える影響を明らかにすることを目的として行動実験[3]と神経解析を行った。

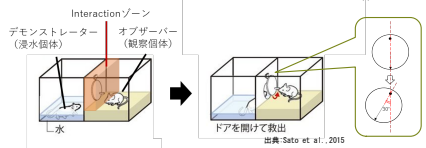
方法

実験動物

Wistar/ST rat

実験課題

浸水個体の救助実験(右図)



出典:Sato et al., 2015

✓概要

ラットは水の中に入れられるという逃避できない状況にストレスを感じる。その様子を見たオブザーバーがドアを開ける行動（救助行動）を向社会的行動とした。ラットが救助行動のドア開けを行うためには学習が必要なことから、行動実験は7日間連続のドア開け行動の推移によってから共感性を評価する。

✓測定項目

・オブザーバーがドアを30度開けるまでにかかった時間

・オブザーバーがinteractionゾーン(左図の赤いエリア)にいた累計滞在時間の割合（Interaction zone/Door open）

方法

実験条件

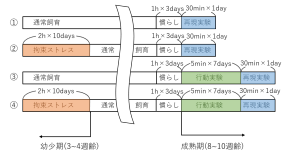
以下の4条件をオブザーバーとして行動実験を行った。①②についてはそれぞれ③④の行動実験1日目の神経活動を評価するために行った。

①幼少期の拘束ストレス無、再現実験のみ(n=3)

②　〃　有、再現実験のみ(n=2)

③　〃　無、7日間の行動実験後、8日目に再現実験(n=3)

④　〃　有、7日間の行動実験後、8日目に再現実験(n=3)



・各群のデモンストレーターは通常飼育された個体を用いており、オブザーバーと同じケージで育ったfamiliarな個体同士で実験を行った。

・拘束ストレス負荷はランダムな時間に行い、行動実験や再現実験は明期に行った。

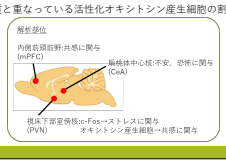
神経解析

✓灌流固定・組織免疫染色法

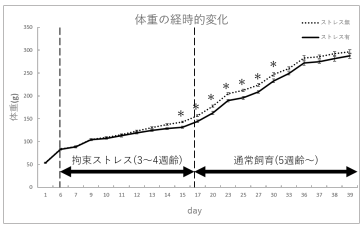
神経活動の指標として最初期遺伝子c-Fos発現の定量化を行った。c-Fos遺伝子発現からc-Fosタンパク質が合成されるまでには約90分要する。そのため、刺激(今回は再現実験)から90分後に灌流固定により脳を摘出、脳細胞を自然の状態に近いまま固定化した。さらに、この時点で安定化したc-Fosタンパク質を組織免疫染色法によって可視化し、c-Fos陽性細胞の密度の定量化を行った。

✓二重染色法

本研究ではPVNのオキシトシン産生細胞の活性化率も共感の指標とした。組織免疫染色法の後に二重染色法によってPVNのオキシトシン産生細胞を可視化し、その細胞数に対するc-Fosタンパク質と重なっている活性化オキシトシン産生細胞の割合を求めた。



結果



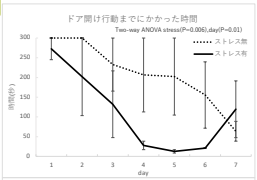
<体重の経時的変化>

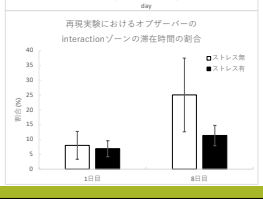
10日間の拘束ストレスの9日目からストレス有の体重がストレス無の体重より有意に軽くなったが、その後の通常飼育によってこの有意差はなくなった。

⇩

拘束ストレスは幼少期に対して有効であり、成長に甚大な影響を及ぼすほどではない比較的マイルドなストレスであるといえる。

結果





<救助までにかかった時間>

二元配置分散分析により、ストレスの有無と日程に有意差が見られた。両群とも7日間の行動実験を経て救助までの時間は短くなっていく傾向が見られたが、ストレス有はストレス無と比較して7日間通して救助までにかかった時間がより短くなっていくことが分かる。

⇩

幼少期ストレスがある方が成熟期の共感性が高まる可能性が示唆される。

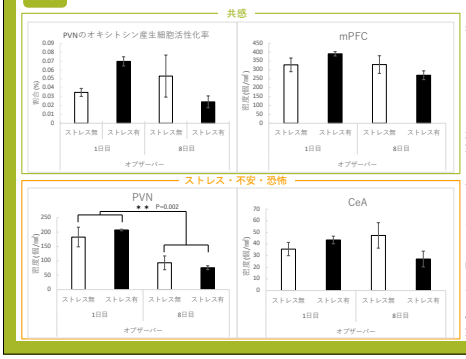
<再現実験におけるオブザーバーがinteractionゾーンに入った累計時間の割合>

1日目は群間の差は見られない一方で、8日目では有意差はないがストレス無がストレス有より割合が高くなり、その割合は1日目よりも高くなる傾向が見られた。

⇩

7日間の行動実験を経て、ストレス無は相手への興味や救助意欲が増強するが、ストレス有は変化しない可能性が考えられる。

結果



<PVNのオキシトシン細胞活率・mPFC>

有意差はないが、1日目においていずれの神経活動もストレス有の方が活動が高く、8日目には減少しており、ストレス無の8日目と比較しても値が小さくなる傾向が見られた。一方、ストレス無は1日目と8日目であまり変化しなかった。

⇩

ストレス無は7日間の行動実験を経験しても共感性は変化しない。一方で、ストレス有は初見の状況に対する共感性はストレス無より高いが7日間の行動実験を経ると共感性は低下することが示唆される。

<PVN・CeA>

ストレス無はPVNの値が1日目から8日目にかけて低下し、CeAの値は緩やかな増加傾向がある。ストレス有は有意差は見られないが、いずれの部位でも1日目の値がストレス無より高いが8日目では減少しており、ストレス無の8日目と比較しても値が小さくなっている。

⇩

PVNの1日目と8日目で有意差が見られることから、ストレスの有無に関わらず7日間の行動実験を経験すると不安や恐怖が軽減されることが考えられる。さらに、ストレス有は初見の状況に対する不安や恐怖の感受性がストレス無より高いが、7日間の行動実験を経ると低下することが示唆される。

まとめ・考察・今後の展望

これまでに示した結果より、幼少期ストレスを受けた個体は初見の状況において相手の不安や恐怖に対して情動伝染しやすく、共感性が高まりやすい傾向が見られることが示唆される。一方で、7日間の行動実験を経て不安や共感性に減少傾向が見られたことから、ストレス下にいる相手を見ているという状況を回避する方法がある場合は学習によってできるだけ早くその状況を解消しようと自発的に行動する、または慣れにより順応しやすくなるという可能性が考えられる。

ただし、実験データのばらつきが大きく統計的な有意差までは見られないものがあった。さらにオブザーバーのドア開け行動やinteractionゾーンの滞在割合がデモンストレーターの行動に左右され、幼少期ストレスの効果が見えなくなっている可能性が考えられるため、さらに試行回数を重ねる必要がある。

本実験では幼少期ストレスを経験していないオブザーバーとデモンストレーターがいる条件をコントロールしたが、オブザーバーが不安やストレスを感じる対象がデモンストレーターの他にも壁越しに見える水や装置そのものである可能性も考えられるため、デモンストレーターのいない条件やデモンストレーターと水がない条件も検討する必要があると考えている。

参考文献

(1) 長谷川寿一　「共感性研究の意義と課題」　Japanese Psychological Review 58,411-420(2015)

(2) 山口拓，富樫廣子，松本眞知子，泉剛，吉岡充弘　「幼若期ストレスによる成長後の情動行動障害」日薬理誌（Folia Pharmacol. Jpn.）139，142～146（2012）

(3) Sato, N., Tan, L., Tate, K., & Okada, M. Rats demonstrate helping behavior toward a soaked conspecific. Animal Cognition 18, 1039–1047 (2015)