

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

塩田 昇*, 成清公弥*, 増田明*, 鶴岡朋子*, 粟生修司*

Neural Mechanisms of Self-Care Behavior: Grooming-Related Changes in Serotonin and Dopamine in the Rat Prefrontal Cortex

Noboru SHIOTA, Kimiya NARIKIYO, Akira MASUDA, Tomoko TSURUOKA and Shuji AOU

Abstract

Self-care behaviors have been thought to be fundamental to maintain quality of life, especially health condition under certain stress conditions including various sickness and diseases. Although the biological significance of self-care behaviors is well-known, the biological basis and neural mechanisms of self-care behaviors are not well understood. We used rat grooming behavior as an animal model of self-care behavior to elucidate its neural mechanisms. The previous studies showed that stress-induced increases in serotonin levels in the prefrontal cortex, which is related to induction of grooming. Animals perform not only spontaneous grooming but also induced grooming responding to various stress conditions. In the present study, we measured the levels of serotonin and dopamine in the rat prefrontal cortex during various types of grooming behaviors using microdialysis method. The serotonin levels were significantly increased during induced-grooming but not during spontaneous one. In contrast, dopamine levels in the prefrontal cortex did not show any changes either spontaneous grooming or induced grooming. Since the prefrontal cortex is well known to be involved in various higher brain functions, the present results suggest that prefrontal serotonin regulate self-care behavior responding to mild stress.

Key words: serotonin, dopamine, microdialysis, grooming, prefrontal cortex

要 旨

セルフケア行動は患者の生活の質を改善し、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が、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、その神経機構の解明を試みた。前頭前野のセロトニンはストレス時に増加し、グルーミングとの関係があるといわれている。そこで、ラットにおいて自発グルーミングと霧吹きで誘発されたグルーミング、および強制水泳負荷後のグルーミングについて行動特性を比較検討した。さらに、自発、誘発グルーミング中の前頭前野のセロトニンとドーパミンの動態を自由行動下でマイクロダイアリシスを使い測定した。その結果、霧吹き誘発性のグルーミングは自発グルーミングと同様の性質を示したが、強制水泳後のグルーミングは持続時間も長く、その性質も異なっていた。グルーミング発現時のセロトニンおよびドーパミン動態については、前頭前野において誘発グルーミング中にセロトニン濃度が有意に増加したが、ドーパミンは変化しなかった。自発グルーミング中にもセロトニンが増加したが、有意の変化ではなかった。これらの結果は、マイルドなストレスで誘発される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、その調節にセロトニンが関与していることを示唆する。

キーワード：グルーミング，セロトニン，ドーパミン，マイクロダイアリシス，前頭前野

*九州工業大学大学院生命体工学研究科脳情報専攻高次脳機能講座
Department of Brain Science and Engineering, Graduate School
of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of
Technology, Kitakyushu Japan

連絡先：〒808-0196 福岡県北九州市若松区ひびきの2番4号
九州工業大学大学院生命体工学研究科脳情報専攻
高次脳機能講座 塩田 昇
E-mail: shiota-noboru@edu.brain.kyutech.ac.jp

緒言

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。デニス (1999) は、自分自身のために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。セルフケアの対象は自分自身であり、複数の連続したセルフケア行動から成り立ち、全体としてある様式の行動システムが構成される (デニス, 1999)。オレム看護論のなかでも、セルフケアは主要概念として提唱されており、セルフケア/依存的ケアとセルフケア不足が定義され、その意義や役割が検討されている (オレム, 1998)。セルフケアの障害に関しても、摂食、入浴/清潔、更衣/整容、排泄におけるセルフケア不足が定義され、診断指標も作成されている。また、これらセルフケアの障害に関与する因子として、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 (NANDA インターナショナル, 2005)。看護の臨床場面では、セルフケア行動の特性やその役割はよく理解されているが、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は不明であり、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。グルーミング (毛づくろい) は、霊長類においては個体の衛生環境を維持するための行動として知られており (Whishaw & Kolb, 2005)、またラットでは常に自発的なグルーミングが観察されると同時に、ストレス環境におかれたときにその対処行動の一つとしてグルーミングが誘発されることが知られている (Kalueff & Tuohimaa, 2004)。したがって、グルーミングは、動物における代表的なセルフケア行動であるといえるが、セルフケア機能としてのグルーミングの意義やメカニズムを検討した研究はほとんどなされていない。

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 (上田, 2005; 高砂, 1998)。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, Jaldridge, Houchard & Zhuang, 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, Berridge & Aldridge, 2006)。最近、ドーパミンだけでなくセロトニンも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次第に明らかになっており、情動と関連したグルーミングの調節が注目されている。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, Kantor, Anheuer, Modos & Bagdy, 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、うまく測定できないことが考えられる。そのため本研究では、これらの点を考慮し、自発性グルーミングと誘発性グルーミング、また強制水泳負荷後グルーミングの3つの環境下における、それぞれの持続時間、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。

ストレス時の対処行動としてのグルーミングの場合は、間脳や大脳辺縁系が深く関与していることがすでに明らかになっているが、セルフケア行動としてのグルーミングは自己の状態の総合的認識の下に一連の行動を制御することから高次脳機能が関与している可能性がある。そこで本研究では、最高次の脳機能を発現・制御している前頭前野において、自発性グルーミング発生時および誘発性グルーミング発生時のセロトニン、ドーパミン動態を時間分解能の高いマイクロダイアリス法を用いて解析し、その役割を検討した。

方 法

1. 実験動物

実験には雄性8週齢のウイスターラット(九動)(n=16)を用いた。ラットは購入後、九州工業大学の動物飼育室内において12時間の明暗周期下(明時間8:00~20:00, 暗時間20:00~8:00), 室温23°C±2°Cで水道水と飼料(CE-2日本クレア)を自由に与えて1週間飼育した後、実験に用いた。強制水泳試験に8匹、自発および霧吹き誘発グルーミング行動とマイクロダイアリスの測定に8匹使用した。25分間の行動測定には1匹データが使えず、7匹の測定結果を使用した。本実験は「九州工業大学大学院生命体工学研究科における動物実験に関する指針」に基づいて行った。

2. マイクロダイアリス法

1) 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)麻酔下で脳定位固定装置(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1)。ガイドカニューレは歯科用

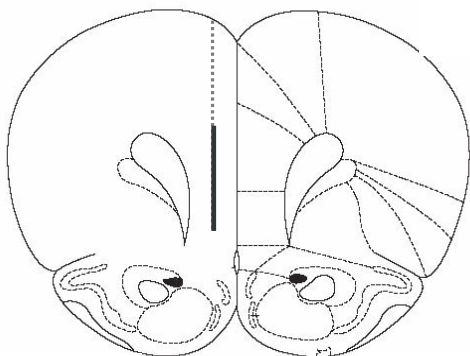


図1 透析プローブ挿入部位

(Paxinos, G. & Watson, C., 1998 より改変)

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。

2) マイクロダイアリス法による測定

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)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2μl/minの流速で灌流した。サンプリングは5分単位、すなわち10μl毎に行い、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)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)に自動注入された。

3) セロトニンおよびドーパミンの分析

セロトニンおよびドーパミンの分析は、HPLC-ECDを用いて行った。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)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500μl/minで、カラム温度は25°Cとし、ECDの加圧電圧は+400mV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。

3. グルーミング行動の観察

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(自発グルーミング)とラットの背部に水を霧吹き噴霧(水温24°C, 10回, 約2ml)して誘発させるグルーミング(誘発グルーミング)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15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つのパターンに分類できることが知られており(Matell, Berridge & Aldridge, 2006), 本実験ではこの2つを分けて記録した。これらの行動観察データは、同時刻の5分毎

のマイクロダイアリシスの結果と対応づけて解析した。

また上記の自発・誘発グルーミングの加えて、強度のストレスによって誘発させるグルーミングとの違いを調べるために、強制水泳を課した後のグルーミングも測定した。強制水泳は直径 30cm の円筒形の筒の中に水 (24℃) を深さ 34cm まで溜めた容器で行い、水泳時間は 10 分間とした。強制水泳後、アクリル箱 (30 × 30 × 35cm) にラットを移し、同様のグルーミングの観察を行なった。

4. 統計処理

データは平均 ± 標準誤差で示した。セロトニンおよびドーパミンの変化に関しては、グルーミング発生前 15 分の平均値を基準値 (100%) とした時のグルーミング発生後 15 分の平均値の変化率を求め、有意差の検定を行った (Wilcoxon 検定)。自発グルーミング時と霧吹き誘発グルーミング時のグルーミング量とセロトニン・ドーパミン量の関係を調べるためにピアソンの相関係数を求めた。

結果

1. グルーミング行動

自発グルーミング発生時および霧吹き誘発グルーミング発生時のグルーミング量 (時間) とグルーミングの性質を比較検討した。また 10 分間強制水泳を付加した後のグルーミング行動も解析した。

1) グルーミング持続時間

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、霧吹きによる誘発グルーミング持続時間は平均 18.8 ± 2.3 分であり、両者に有意の差はなかった。一方、強制水泳後に発生したグルーミング持続時間は 45 ± 2.7 分であった。代表的なストレスである強制水泳で誘発されたグルーミングの持続時間は、自発グルーミングおよび霧吹き誘発

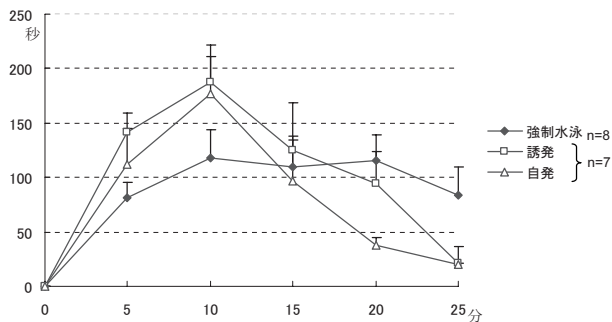


図2 グルーミング量の経時変化

グルーミングを異なる行動特性を示し、グルーミング開始後 25 分時点で強制水泳試験と霧吹き刺激後誘発グルーミングとで差が大きかった (図 2)。

2) グルーミングの連続性による違い

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に分類できる。

連続グルーミングについて、自発グルーミング発生時の回数は平均 0.2 ± 0.2 回、霧吹き誘発グルーミング時の回数は平均 0.4 ± 0.2 回であり、連続したグルーミングの発生回数に自発グルーミングと霧吹き誘発グルーミングの間に差はなかった (図 3)。

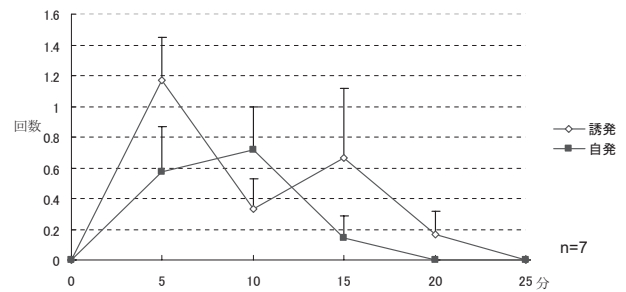


図3 連続グルーミング回数の変化

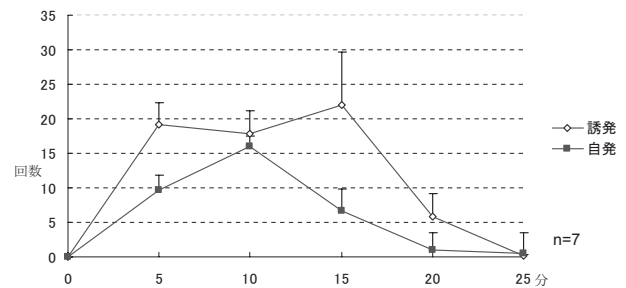


図4 不連続グルーミングの変化

また、不連続のグルーミング回数においても、自発グルーミング発生時は平均 5.6 ± 2.0 回、霧吹き誘発グルーミング発生時は平均 10.8 ± 2.9 回で、両者に有意の差は認められなかった (図 4)。強制水泳試験後のラットは、グルーミング中に例外なく前足の爪が損傷し、鼻や眼瞼に出血を伴った。持続時間についても 45 分から 60 分続き、自発グルーミングや霧吹き誘発グルーミングの持続時間 25 分前後と比べても長時間続いた。

2. 前頭前野におけるセロトニンおよびドーパミンの変化

以下の解析では、行動特性がほぼ同じである自発グルーミングと霧吹き誘発性グルーミングのセロト

ニンおよびドーパミン動態を *in vivo* マイクロダイア イリスを用い, 前頭前野で解析した (図5). 図5は 測定から得られた典型的なクロマトグラムである.

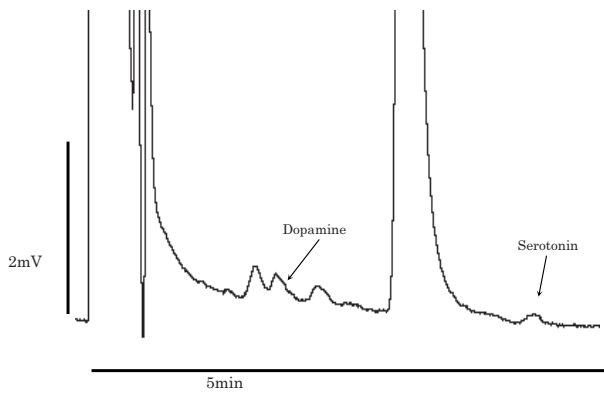


図5 前頭前野のクロマトグラム

1) セロトニンの変化

自発グルーミング発生時の対照群でのセロトニン 基礎値の平均は $0.156 \pm 0.073 \text{ pg}/10 \mu\text{l}$ であった. 自発グルーミング発生時のセロトニンは基礎値に 対して $26 \pm 12\%$ 上昇したが, 8 例中, 2 例は減少 するものもあり, 統計学的に有意の変化とはならな かった ($p=0.0687$).

霧吹き誘発グルーミング発生時の対照群でのセロ トニン基礎値の平均は $0.11 \pm 0.03 \text{ pg}/10 \mu\text{l}$ であ った. 霧吹き誘発グルーミング発生時のセロトニンは 基礎値に対して $24 \pm 6\%$ の上昇が認められた. 8 例中, 7 例増加が認められ, 統計学的に有意の増加 を示した ($p=0.017$) (図6).

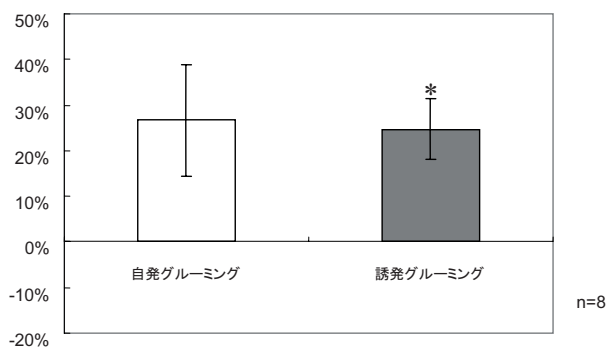


図6 グルーミング発生時のセロトニン変化 * $p < 0.05$

2) ドーパミンの変化

自発グルーミング発生前のドーパミン基礎値の平均 は $0.527 \pm 0.11 \text{ pg}/10 \mu\text{l}$ であった. 自発グルー ミング発生時のドーパミンレベルは基礎値に対し

て, $-3 \pm 3\%$ (mean \pm SEM) で, 有意な変化 を示さなかった. ($p=0.4838$)

霧吹き誘発グルーミング発生前のドーパミン基 礎値の平均は $0.514 \pm 0.10 \text{ pg}/10 \mu\text{l}$, 霧吹き 誘発グルーミング発生時のドーパミン値は基礎値に 対して, $5 \pm 2\%$ で, 有意な変化を示さなかった ($p=0.0929$) (図7).

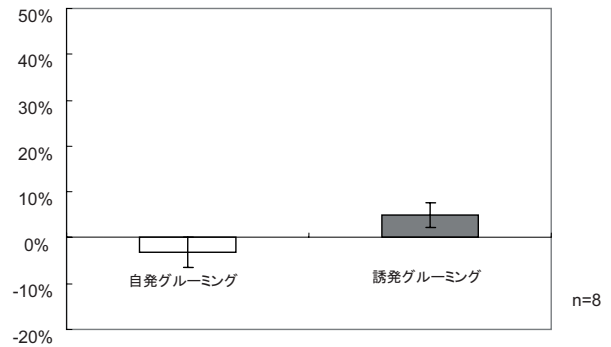


図7 グルーミング発生時のドーパミン変化

3. グルーミング量とセロトニン・ドーパミン量の 相関

各個体のグルーミング持続時間とセロトニンおよ びドーパミンの放出量の相関を調べた. 自発グルー ミング発生時のセロトニン量とグルーミング量に相 関は認められなかった ($r=0.005$) (図8). また, ドー

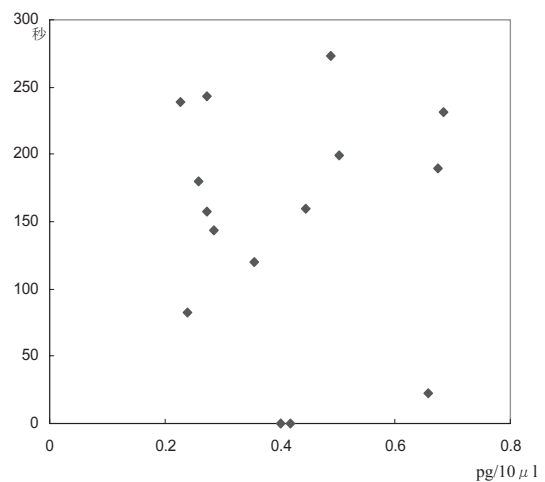


図8 セロトニン量と霧吹き誘発におけるグルーミング量の相関

パミン量とグルーミング量の間にも相関は認めら れなかった ($r=-0.21$) (図9). 誘発グルーミング においても, その持続時間と発生時のセロトニン量 ($r=0.045$) およびドーパミン量 ($r=-0.02$) の間に相 関は認められなかった (図10, 11).

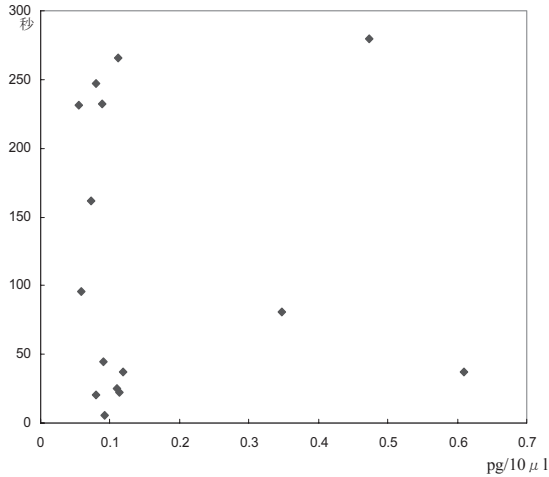


図9 セロトニン量と自発のグルーミング量の相関

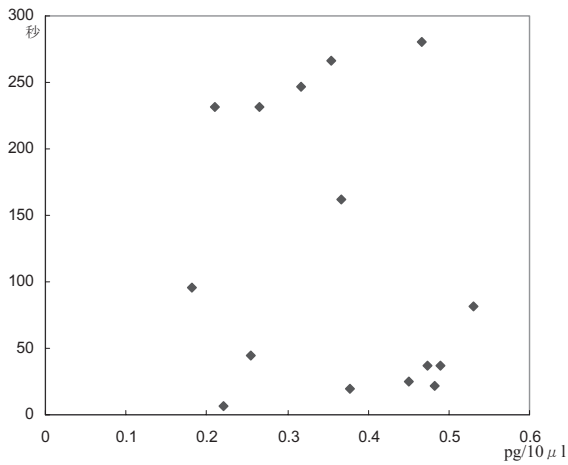


図10 ドーパミン量と霧吹き誘発におけるグルーミング量の相関

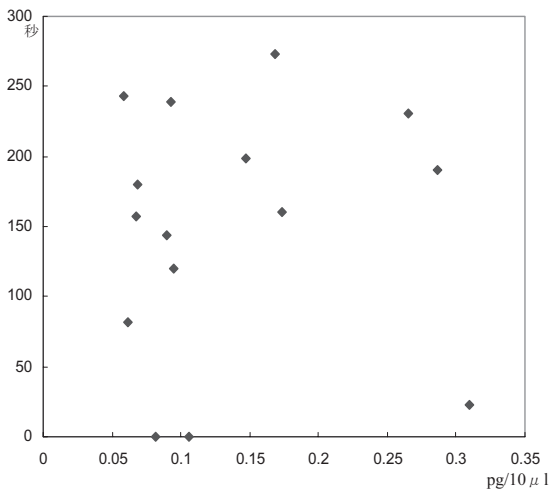


図11 ドーパミン量と自発のグルーミング量の相関

考 察

グルーミング行動は種々の動物で認められ、毛や皮膚の衛生状態を維持するセルフケア行動としての特性をもつことが知られているが、無目的な常同行動としての側面や、ストレスに対するある種のストレ

ス対処行動としての性質も持っている。本研究により、霧吹きという軽微な刺激で誘発されるグルーミングがセルフケア行動のモデルとして有用であり、セルフケア行動としてのグルーミングの制御に最も高次の脳機能を制御している前頭前野のセロトニンが関与し、ドーパミンは関与しないことが明らかになった。

1. セロトニン動態とグルーミング

霧吹き誘発グルーミング、自発グルーミングにおけるセロトニン動態を調べると、霧吹き誘発グルーミング時にセロトニンが有意に増加した。自発グルーミングでもセロトニンは増加する傾向にあるが個体間のバラツキのため有意な差は無かった。自発グルーミングの場合、セルフケア行動としての要素とそれ以外の要素が加わる場合もあり、個体差が出やすかったものと思われる。

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, Yoshitake, Inoue, Ibi, Kehr, Ishida, Nohta & Yamaguchi, 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かった。セロトニン動態は生体が置かれている環境にも依存しており、高架十字迷路試験時のセロトニン動態は10分程度で有意に増加している (山口, 富樫, 松本, 吉岡, 2005)。霧吹き刺激だけでセロトニン動態に変化が見られることは自然だが、自発グルーミング発生時にも同様の傾向があることは環境、ストレスの影響だけでなくグルーミングの調節にセロトニン神経が関わっていることが考えられる。グルーミング発生時には前頭前野においてセロトニンが作用することがわかった。

グルーミングにはストレス対処行動としての側面があり、本研究でも強制水泳というストレス負荷に対してセロトニンの著明な増加と長時間のグルーミングの発現が観察された。ストレス環境下ではうつや不安などの情動変化も起こりやすく、グルーミングの発生に影響を及ぼす可能性がある。人および動物ではセロトニン量の減少とうつの関係が明らかに

されており, うつに陥った状態ではストレス対処行動を十分にとることができない。一方, 不安でセロトニン量は増加し (日本比較内分泌学会編, 2000), ストレス対処行動を適切に行うことができなくなる。現時点でグルーミングとうつや不安などの陰性情動との関係は明確でなく, 今後, 明らかにすべき重要な課題である。

2. ドーパミン動態とグルーミング

ドーパミンもグルーミングの調節に関与していることが知られているが (Alexander, 1986), 前頭前野のドーパミンレベルは自発グルーミング, 霧吹き誘発グルーミングともに有意の変化を示さなかった。ドーパミンのグルーミングの発現への関与は主に大脳基底核で詳しく検討されている (Aldridge, Berridge & Rosen, 2004)。とくに大脳基底核ドーパミンの障害は強迫的なグルーミング行動が発現する (Kalueff et al., 2007)。また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行動が観察されている (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があり, もし, 自発あるいは誘発グルーミング時に前頭前野のドーパミンの変化があれば, これらの行動に, 動機付けや報酬応答あるいはその他の高次機能の関与が示唆されることになる。しかしながら, 本研究により, 前頭前野ドーパミン系は自発グルーミングおよび霧吹き誘発グルーミングともに変化はなく, グルーミングの発現には関わっていないことが明らかになった。

3. セルフケアとグルーミング

看護理論として, ロイ, オレム, レニンガーなどさまざまな研究者が看護の対象の捉え方と看護の方法について理論を構築し看護実践を視野にいたった研究を行っている。そのうち, いくつかはシステム理論を基盤とした人間理解の枠組みを展開している。システム理論は看護学以外に工学, 情報工学, 生命体工学分野においても基本的な枠組みとして利用されている。システムは入力と出力とフィードバックから成り立ち, セルフケアはその研究に適したテーマと言える。実際, オレムはセルフケア理論・依存

的ケア理論, セルフケア不足理論などの看護理論を展開している。セルフケア理論と依存的ケア理論は, 人がなぜ, どのようにして自分自身をケアし, また自分に依存している人をケアするのか, について説明しようとしている (デニス, 1999)。

看護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が, 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ストレス刺激, 強い刺激と弱い刺激両方で誘発されることがわかっている。本研究でも, 強いストレス下で誘発されるグルーミングが自発グルーミングや軽度の刺激による誘発グルーミングと性質が大きく異なり, またセロトニン動態も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セロトニ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婦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生じる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。

結 論

マイクロダイアリシス法を用いて、ラット脳内セロトニン・ドーパミン神経活動とグルーミングの関係を検討した結果、誘発されたグルーミングはセロトニンが量を増加させ、セロトニンはセルフケア行動の調節に関与していることが示唆された。

謝 辞

最後に本研究を行うにあたりご助言・ご指導頂きました水野雅晴助教、研究室の皆様方に深謝いたします。本研究は21世紀COEプログラムならびに文部科学省科学研究費の支援を受けて行われました。

文 献

Alexander, G.E., DeLong, M.R., & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci*, 9, 357-381.

Aldridge, J.W., Berridge, K.C., & Rosen, A.R. (2004). basal ganglia neural mechanisms of natural movement sequences. *Can J physiol Pharmacol*, 82 (8-9), 732-9.

天野 裕治. (1992). ラット脳内セロトニン神経活動への拘束ストレスの影響に関する研究. *九州歯会誌*, 46, 319-328.

Berridge, K.C., Jaldridge, J.W., Houchard, K.R., & Zhuang, X. (2005). Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyperdopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *Bio Med Central Biology*, 14 3:4.

デニス C. M. 著. (1999). *オレム看護理論入門* (小野寺, 訳). 東京: 医学書院.

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. *Neuroscience Letters*, 302, 91-95.

Graf, M., Kantor, S., Anheuer, Z.E., Modos, E.A., & Bagdy, G. (2003). m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT_{2c} receptors. *Behavioural Brain Research*, 142, 175-179.

Jackson, M.E., & Moghaddam, B. (2001). Amygdala Regulation of Nucleus Accumbens Dopamine Output

is Governed by the Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 15, 676-681.

Kalueff, A.V., & Tuohimaa, P. (2004). Grooming analysis algorithm for neurobehavioral, *Brain Research Protocols*, 13, 151-158.

Kalueff, A.V., Aldridge, J.W., LaPorte, J.L., Murphy, D.L., & Tuohimaa, P. (2007). Analyzing grooming microstructure in neurobehavioral experiment, *Nature Protocols*, 2 (10), 2538-2544.

Matell, M.S., Berridge, K.C., & Aldridge, J.W. (2006). Dopamine D1 activation shortens the duration of phases in stereotyped grooming sequences. *Behavioural Processes*, 71, 241-249.

NANDA インターナショナル. (2005). *NANDA 看護診断定義と分類 2005-2006* (日本看護診断学会, 監訳), 東京: 医学書院.

日本比較内分泌学会. (編). (2000). *からだの中からストレスをみる*. 東京: 学会出版センター.

オレム D. E. (1998). *オレム看護論 3版* (小野寺訳). 東京: 医学書院.

Paxinos, G., & Watson, C. (1998). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Fourth ed., San Diego: Academic Press.

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 (9), 290-300.

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.

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.

Whishaw, I.Q., & Kolb, B. (2005). *The Behavior of the laboratory rat*. Oxford: Oxford University Press.

山口 拓, 富樫 広子, 松本真知子, 吉岡 充弘. (2005). 高架式十字迷路試験を用いた不安水準の評価とその応用. *日薬理誌*, 126, 99-105.

受付 2008. 1. 31

採用 2008. 2. 21