

氏名(本籍)	加藤真紀(東京都)
学位の種類	博士(学術)
学位記番号	甲第52号
学位授与年月日	平成24年3月15日
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	攻撃行動などの問題行動を呈する犬の神経機構 ～食餌療法と新たな行動修正療法の有効性～
論文審査委員	(主査) 太田光明 (副査) 有嶋和義 田中智夫

## 論文内容の要旨

近年、犬は単なるペットから伴侶動物に変化し、家族の一員として室内で飼育されることが主流となった。その結果、人と動物は必然的により密度の濃い時間をともに過ごすことになり、無駄吠え、分離不安、攻撃行動、不安症などといった問題行動が飼い主にとって深刻な問題として表面化してきた。日本における犬の年間咬傷事故数は4000件以上にも上り、攻撃行動により放棄される犬の数は多く、安楽死に至る犬の数も少なくない。

行動は神経および液性調節機構の相互作用によって制御されており、問題行動の背景には神経伝達物質の変化が報告されている。末梢および中枢において、神経伝達物質の一つであるセロトニン(以下5-HT)濃度と攻撃性には相関があることが犬を含む多くの動物種において知られている。また、視床下部のセロトニン受容体が活性化することによってHPA軸が刺激されると報告されている。攻撃的な犬は、社会刺激に対して高いHPA軸活性を有することから、高い血漿中コルチゾール濃度を有することが報告されている。以上のように、攻撃行動とストレスとの密接な関係が報告されている。ゆえに、本研究では、末梢からのアプローチによって、ストレスがおよぼす犬の攻撃行動への影響を検証し、攻撃行動緩和の方法を構築することを目的とした。

### 第1章 攻撃行動を呈する犬と問題行動を呈さない犬の血漿中セロトニン濃度の比較

5-HTには日内変動があることがラットやヒトなどで報告されているが、犬を用いた研究はない。夜間、5-HT濃度が低くなるため攻撃的になりやすい、とされるジキル&ハイド症候群が逸話的に語られているが、科学的検証はされていない。本章では、犬の5-HT濃度の日内変動について、攻撃行動を呈する犬と呈さない犬における血漿中の変動を比較した。投薬中ではない1歳以上の犬10頭(実験群:攻撃行動を呈する犬5頭、コントロール群:問題行動を呈さない犬5頭)を用い、午前8時から午後8

時まで2時間おきに撓側皮静脈から1.5mlの採血を行った。食餌および運動刺激の影響を制御するため、食餌、運動時間を設定し、排泄以外の時間はケージ内にて安静を保たせた。血漿中5-HT濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィーによって行った。また、行動指標としてC-BARQ (Hsu and Serpell, 2003)を用いた。両群において、犬の血漿中5-HT濃度には有意な日内変動があり、さらに、攻撃行動を呈する犬は血漿中5-HT濃度が有意に高いことが明らかとなった。鬱病患者、統合失調症患者、自閉症患者において、日内変動の異常があることが多くの研究で報告されているが、攻撃行動を呈する犬の血漿中5-HT濃度には日内変動の異常は見られなかった。不安関連の問題行動を呈する犬も血漿中5-HT濃度が高いことが知られている。さらに、ストレス負荷によって、セロトニン濃度が高くなることが知られていることから、攻撃行動を呈する犬はストレス状態にある可能性が示唆される結果となった。

## 第2章 食餌療法による攻撃行動および不安関連問題行動への効果の検証

第1章の結果より、攻撃とストレスとの関連が示唆された。先行研究より、攻撃行動や不安関連の問題行動はストレスが持続することによっても生じることが知られている。そこで、第2章では、ストレスに対する耐性を強めるための療法食を用いて、攻撃行動緩和の効果を給与試験によって検証した。飼料栄養組成は犬の行動に影響を与えることが知られており、一定の栄養素の摂取によってストレスに対する脆弱性に影響を与えることが知られている。高トリプトファン/LNAA比と $\alpha$ カソゼピンを配合した療法食を実験食として用いた。トリプトファンは5-HTの前駆物質であり、 $\alpha$ カソゼピンは不安症やストレス障害に阻害効果があるガンマアミノ酪酸と親和性を有することが知られている。不安レベルの高い犬28頭に実験食およびコントロール食を8週間づつ給与し、各フード給与7週後、飼い主によるC-BARQへの回答およびストレス負荷前後の採尿が行われた。動物病院での爪切りをストレスラーとして用い、ストレスに対する脆弱性への実験食の効果を尿中コルチゾール/クレアチニン比(UCCR)によって検証した。ストレス後UCCRは、基礎UCCRに比べて有意に高い値を示し、動物病院での爪切りがストレスをもたらすことが分かった。ストレスによるUCCRの増加は、コントロール食給与中に比べて、実験食給与中に有意に低い値を示したことから、実験食によるストレス緩和の効果が明らかとなった。また、C-BARQを行動学的指標として用いた結果、「見知らぬ人への攻撃」、「見知らぬ人への恐怖」、「非社会的恐怖」および「接触過敏性」には有意な改善を示したが、「飼い主への攻撃」は改善を示したが、有意差は見られなかった。実験食はストレス耐性を改善することが明らかになり、攻撃行動および不安関連問題行動の改善策となることが示唆された。

## 第3章 ハンドリングとホールディングを用いた行動修正療法の有効性の検討

第2章の結果より、「飼い主への攻撃」に対して改善効果のある新たな行動修正療法の構築が必要であると考えられた。そこで第3章では、ハンドリングとホールディングからなる新たな行動修正療法による攻撃行動緩和の効果を検証した。近年、正の強化のみを用いるトレーニングが主流となり、嫌悪刺激の使用は適切ではないとされる傾向が強くなってきた。ハンドリング中(人に触られることに

馴化させるための行動修正方法)に犬が抵抗する場合、ホールディング(体を拘束することによって犬の抵抗や咬みつきを抑制する行動修正方法)を用いることは、威圧的な嫌悪刺激であると考えられるトレーナーが多い一方で、正しい主従関係を築くためにホールディングは有効であると考えられるトレーナーも多い。第1章で明らかになった攻撃行動を呈する犬の血漿中5-HT濃度の傾向をもとに、実験開始前後の血漿中5-HT濃度を比較した。また、ストレス状態を評価するため、行動修正前後の血漿中ノルアドレナリン(NA)およびアドレナリン(AD)を比較した。一般家庭で飼育されている攻撃行動を呈する犬10頭が参加し、9頭(雌2頭、雄7頭、平均年齢 $2.2 \pm 2.5$ )が5週間の行動修正プログラムを完了した。プログラムではGazzanoらの方法を参考にして、飼い主がハンドリングおよびホールディングを犬に行った。犬がハンドリングに抵抗する場合、飼い主がホールディングを行い、強制的に遂行させた。プログラムを飼い主が確実に遂行するため、開始日から1週毎に個人指導を行った。各家庭においても飼い主は、1日2回、1回15分間の行動修正を行った。プログラムの実施は同一の飼い主によって5週間行われた。飼い主によって評価を行う間接方法と、アグレッションテストのように動物の行動を直接観察して評価を行う直接法では、スコアに差異が生じる、との報告があることから、行動修正療法の有効性を間接法であるC-BARQおよび直説法であるAggression testを実験開始日および終了日に実施した。C-BARQおよびAggression testの両方において、「飼い主への攻撃」および「見知らぬ人への攻撃」に有意な改善が示された。行動修正療法後の血漿中5-HT濃度は行動修正療法前に比べて有意な減少を示した。5-HT濃度が減少し、ストレスが緩和され、正常レベルに戻ったことで、攻撃が緩和されたと考えられる。

行動修正療法前後の血漿中NAに有意差は見られなかった。血漿中ADに優位差は見られなかったが、減少が見られたことから、犬は心理的ストレスを受けておらず、リラックスしていたと考えられる。以上のことから、ホールディングは、嫌悪刺激ではなく、快刺激である可能性が高いことが明らかになった。また、犬への愛着度を測定する為のLAPSを実験前後に飼い主に実施した結果、途中で離脱した飼い主は、実験を完了した飼い主に比べ有意に低いLAPS値を示した。飼い犬に対する愛着が低く、その結果、行動修正を根気よく継続することが困難であった可能性が考えられる。

#### 第4章 総合考察

第4章では第1章～第3章の結果を基に、攻撃行動などの問題行動を呈する犬への食餌療法および行動修正療法の有効性と神経機構への影響を考察した。近年、投薬時刻の違いによる薬物動態や薬効の差を明らかにする「時間薬理学」の発展がある。攻撃行動の薬物治療の際に、本研究で得られた日内変動の結果を参考にすることは、有用であると考えられる。「ハンドリング」と「ホールディング」からなる行動修正療法は、効果が高く、有用であることが明らかとなった。しかしながら、飼い主が高齢である場合などのように行動療法を行うこと自体が困難である場合も多いに考えられる。そのような場合には、第二の選択肢として、食餌療法を用いることが可能といえるだろう。また、攻撃行動を呈していた犬の攻撃行動を消去させることは可能であるが、攻撃の記憶を忘却することはなく、再発

する可能性があることを十分に留意するように飼い主に説明することが重要である。

家庭犬の脳内を直接調べることは、不可能である。本研究では、攻撃行動を呈する犬の神経機構の検証を末梢からのアプローチで行った。攻撃行動を緩和するには、ストレス状態の解消が重要であることが明らかとなった。犬が社会的刺激を受けてストレスを感じた場合、HPA軸のネガティブフィードバック機能によってストレス反応が制御される。脳内のセロトニン神経系の機能障害によって、HPA軸が正常に作動しなくなることが報告されている。本研究においては、末梢のセロトニンと中枢との関連は、明らかとなっていないが、攻撃行動を呈する犬は、末梢の血中濃度が高いことが明らかとなった。ハンドリングとホールディングによって、セロトニン濃度を正常に下げることによって、攻撃行動が改善することが示唆されたことから、行動修正後に心的状態が正常に近くなったことによって、5-HT取り込みに関する代謝異常が何らかの形で影響を受けた可能性が考えられる。

本実験で得られた結果は、犬の攻撃行動緩和において有用性の高いもので、飼い主と犬双方にとっての福祉につながり、ひいては、咬傷事故を減少させることによって、社会にとっての利益に繋がると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

わが国の犬の飼育頭数は約1200万頭であり、現在では、単なるペットから家族の一員として室内で飼育されるようになった。そのため、人と動物は必然的により密接な関係になり、無駄吠え、分離不安、攻撃行動、不安症などといった問題行動が飼い主にとって深刻な問題として表面化してきた。同時に、犬の年間咬傷事故数は毎年4000件以上にもなり、攻撃行動により放棄される犬の数は少なくない。

これら問題行動の背景には神経伝達物質の変化が報告されている。末梢および中枢において、神経伝達物質の一つであるセロトニン（以下5-HT）濃度と攻撃性には相関があることが犬を含む多くの動物種において知られている。また、攻撃的な犬は社会刺激に対して、高い血漿中コルチゾール濃度を示すことが報告されている。

本研究では、末梢からのアプローチによって、犬の攻撃行動に関わる要因を明らかにし、攻撃行動緩和の方法を構築することを目的とした。

第1章では、攻撃行動を呈する犬と問題行動を呈さない犬の血漿中セロトニン濃度を比較し、心的なストレスが血中セロトニン濃度を上昇させることを明らかにした。次いで、第2章で、ストレスの緩和を目的にした食餌を用い、攻撃行動等への効果を調べた。このとき、「見知らぬ人への攻撃」は改善されたが、「飼い主に対する攻撃」は有意には改善されなかった。そこで、第3章において、「飼い主に対する攻撃」の改善を目的に新たな攻撃修正療法を考え、検証した。研究の概要は、以下の如くである。

## 第1章 攻撃行動を呈する犬と問題行動を呈さない犬の血漿中セロトニン濃度の比較

本章では、犬の5-HT濃度の日内変動について、攻撃行動を呈する犬と呈さない犬における血漿中の変動を比較した。投薬中ではない1歳以上の犬10頭（実験群：攻撃行動を呈する犬5頭、コントロール群：問題行動を呈さない犬5頭）を用い、午前8時から午後8時まで2時間おきに撓側皮静脈から1.5mlの採血を行った。血漿中5-HT濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィーによって行った。また、行動指標としてC-BARQ（Hsu and Serpell, 2003）を用いた。両群において、犬の血漿中5-HT濃度には有意な日内変動があり、さらに、攻撃行動を呈する犬は血漿中5-HT濃度が有意に高いことが明らかとなった。

不安関連の問題行動を呈する犬やストレス負荷によって、セロトニン濃度が高くなることが知られていることから、攻撃行動を呈する犬はストレス状態にある可能性が示唆された。

## 第2章 食餌療法による攻撃行動および不安関連問題行動への効果の検証

本章では、ストレスに対する耐性を強めるための療法食を用いて、攻撃行動緩和の効果を経験試験によって検証した。すなわち、高トリプトファン/LNAA比と $\alpha$ カソゼピンを配合した療法食を実験食として用いた。このうち、 $\alpha$ カソゼピンは不安症やストレス障害に阻害効果があるガンマアミノ酪酸と親和性を有することが知られている。不安レベルの高い犬28頭に実験食およびコントロール食を8週間ずつ給与し、各フード給与7週後、飼い主によるC-BARQへの回答およびストレス負荷前後の採尿が行われた。動物病院での爪切りをストレス源として用い、ストレスに対する脆弱性への実験食の効果を尿中コルチゾール/クレアチニン比（UCCR）によって検証した。ストレス後UCCRは、基礎UCCRに比べて有意に高い値を示し、動物病院での爪切りがストレスをもたらすことが分かった。ストレスによるUCCRの増加は、コントロール食給与中に比べて、実験食給与中に有意に低い値を示したことから、実験食によるストレス緩和の効果が明らかとなった。また、C-BARQを行動学的指標として用いた結果、「見知らぬ人への攻撃」、「見知らぬ人への恐怖」、「非社会的恐怖」および「接触過敏性」には有意な改善を示したが、「飼い主への攻撃」には有意な改善は見られなかった。

## 第3章 ハンドリングとホールディングを用いた行動修正療法の有効性の検討

第2章の結果より、「飼い主への攻撃」に対して改善効果のある新たな行動修正療法の構築が必要であった。そこで、ハンドリングとホールディングからなる新たな行動修正療法による攻撃行動緩和の効果を検証した。ハンドリング中（人に触られることに馴化させるための行動修正方法）に犬が抵抗する場合、ホールディング（体を拘束することによって犬の抵抗や咬みつきを抑制する行動修正方法）を用いることは、威圧的な嫌悪刺激であると考えられるトレーナーが多い一方で、正しい主従関係を築くためにホールディングは有効であると考えられるトレーナーも多い。第1章で明らかになった攻撃行動を呈する犬の血漿中5-HT濃度の傾向をもとに、実験開始前後の血漿中5-HT濃度を比較した。また、ストレス状態をさらに評価するため、行動修正前後の血漿中ノルアドレナリン（NA）およびアドレナリ

ン (AD) を比較した。一般家庭で飼育されている攻撃行動を呈する犬10頭が参加し、9頭 (雌2頭、雄7頭、平均年齢 $2.2 \pm 2.5$ ) が5週間の行動修正プログラムを完了した。犬がハンドリングに抵抗する場合、飼い主がホールディングを行い、強制的に遂行させた。プログラムを飼い主が確実に遂行するため、開始日から1週毎に個人指導を行った。各家庭においても飼い主は、1日2回、1回15分間の行動修正を行った。プログラムの実施は同一の飼い主によって5週間行われた。行動修正療法の有効性を間接法であるC-BARQおよび直説法であるAggression testを実験開始日および終了日に実施した。C-BARQおよびAggression testの両方において、「飼い主への攻撃」および「見知らぬ人への攻撃」に有意な改善が示された。また、行動修正療法後の血漿中5-HT濃度は行動修正療法前に比べて有意な減少を示した。5-HT濃度が減少し、ストレスが緩和され、正常レベルに戻ったことで、攻撃が緩和されたと考えられる。

行動修正療法前後の血漿中NAに有意差は見られなかった。血漿中ADに優位差は見られなかったが、減少が見られたことから、犬は心理的ストレスを受けておらず、リラックスしていたと考えられる。

家庭犬の脳に直接アプローチすることは難しく、本研究では、攻撃行動を呈する犬の神経機構の検証を末梢から行った。末梢のセロトニンと中枢との関連は、依然として明らかとなっていないが、攻撃行動を呈する犬は、末梢の血中濃度が高いことが明らかとなった。ハンドリングとホールディングによって、セロトニン濃度を正常に下げることによって、「見知らぬ人」及び「飼い主」への攻撃行動が改善されたことから、攻撃行動を緩和するには、ストレス状態の解消が不可欠であることが示唆された。高トリプトファンを含む食餌療法の結果及び先行研究と合わせ、セロトニン神経系は視床下部 - 下垂体 - 副腎軸に関与し、犬の問題行動に強く関わっていることが示唆された。つまり、食餌療法は、飼い主が高齢である場合、ホールディングが困難な場合、第二の選択肢として用いることができることが分かった。

本研究で得られた成果は、飼い主と犬双方にとっての福祉につながり、ひいては、咬傷事故を減少させるなど社会への貢献に寄与するものであり、博士 (学術) に相応しい研究とした。