

# 特集

## 女性のライフステージと精神医学：基礎と臨床

### 哺乳類の子育て(養育)行動とオキシトシンの役割

吉原千尋\* 黒田公美\*

#### KEY WORDS

- ・母性行動
- ・父性行動
- ・内側視索前野
- ・オキシトシン

#### SUMMARY

哺乳類は「母乳を子に与えて育てる」ことが特徴の1つであり、母親は授乳を含む子育てを必ず行う。そのため、母性的養育(子育て)行動に必要な神経回路の基本的な部分は哺乳類の脳内で共通すると考えられる。オキシトシンは下垂体後葉ホルモンとして射乳に不可欠であるほか、分娩促進作用から産科医療で日常的に用いられる。さらに脳内では神経調節ペプチドとして社会的認知、つがい形成や信頼といった様々な親和的社会行動に関与するという報告が21世紀に入り、数多く出版されている。その中でオキシトシンが養育行動にも不可欠であるかのように語られることがあるが、実はオキシトシンやオキシトシン受容体遺伝子欠損マウスの分娩や子育て行動はかなり問題なく行われる。養育行動に関しては、オキシトシンは必須と言うよりも促進的に働く調節因子ではないか、と2019年に来日したラリー・ヤング博士も語っている。本稿では、養育行動に関連するオキシトシン研究の概要を紹介する。

#### 1. げっ歯類の養育行動の概要と観察

マウスやラットの仔は出生時には目が見えず、運動機能も未熟で自分で移動することができない。また、生後1週間は毛が生えておらず、体温調節機能も未発達である。そのため、哺乳をはじめ、身体を清潔に保つ、保温する、外敵から身を守るといった様々な事柄を親からの養育に依存している。母性行動とはこのような「子の生存確率を高めるような母親の行動」の総称である<sup>1)2)</sup>。本稿では母親、父親、それ以外の個体による子育て行動を総称して養育行動と呼ぶ(親性行動とも訳される)。

産後の母親は必ず養育を行う一方で、それ以外の個体が子育てを行う種は、哺乳類では実はかなり限られている。実験室ラット *Rattus Norvegicus* では、未経産のメ

スマウスはむしろ仔を避けるが、毎日連続して仔ラットと同じケージで同居させると、数日~1週間程度で自発的に仔集め(レトリーピング、下記参照)を行うようになる。一方、実験室マウス *Mus musculus* では、未経産メスマウスはわずか数十分がレトリーピングを開始するようになる。また系統にもよるが、C57BL/6 未経産オスマウスの多くが子殺しを行う一方、交尾し妊娠メスと同居することで父親となったオスマウスは、授乳以外の子育てをすべて行うようになる。詳細は拙著を参照されたい<sup>3)</sup>。

マウスの養育行動を定量的に評価するプロトコルとして最もよく用いられるのは、簡易なレトリーピング試験である(図1)<sup>4)</sup>。まず、静かにホームケージの蓋を開け、巣から離れた三隅に1匹ずつ0~5日齢の実仔/ドナー仔



図1. レトリーピング試験概要図

を置いて、そっと蓋をする。10~30分間観察を継続し、次に示す潜時を記録する。  
 スニッフイング：最初に仔に近づいて匂いを嗅ぐまでの時間。  
 レトリーピング：それぞれの仔を巣へ回収するまでの時間。  
 グルーピング：巣の中の仔達を一箇所に集め終えるまでの時間。  
 クラウチング：仔達を寄せた後に、その上に継続して1分またがるまでの時間。  
 上記のすべてが行われた場合、「完全養育行動」と分類する。通常、完全養育行動までの潜時は産後著しく短縮する。潜時の記録と同時に15秒に1回、マウスの行動を30分間記録していく。記録項目は、巣作り、リッキング/スニッフイング(仔をなめたり、匂いを嗅いだりするために仔に顔を近づける)、クラウチング、巣内にいるが何もしない、仔に対する以外の行動(採餌中、毛づくろい、探索行動など)である。最終的に各行動が観察された回数を集計し、行動を評価する。

#### 2. 養育行動に必須の脳部位 MPOA

視索前野は前脳底部の視床下部前方に位置し、第三脳室の最前端とその側壁をなす脳領域である。その内側部分にあたる内側視索前野(MPOA)は全脳内で、養育行動にもっとも特異的に重要である。その理由として、(詳細は文献5)参照)

- 1) 出産経験の有無を問わず、MPOAの破壊は養育行動を阻害する。
- 2) 養育行動により、転写活性化マーカーであるc-Fos/FosBの発現が上昇する。
- 3) エストロゲンやオキシトシン(OT、遺伝子記号: *Oxt*)、プロラクチンなどのメス生殖に関連するホルモンの受容体が多く発現し、MPOAにこれらのホルモンを直接投与することにより、(条件にもよるが)養育行動が促進される。

さらに、筆者らは、詳細な解剖学的解析とN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)を用いた脳部位特異的破壊実験を行うことにより、このMPOAのほぼ中央に位置する微小脳領域、内側視索前野中央部(cMPOA)が産後母親メス、父親メス、未経産メスのすべてにおいて、養育行動をほぼ完全に消失させる一方、メスの性行動や出産、摂食、運動等には影響しないことを示した(図2)<sup>6)7)</sup>。

#### 3. 養育行動に関わる脳部位とOTニューロンの分布

OTは進化的にバソプレッシン(VP)と同一起源の9アミノ酸からなる生理活性ペプチドであり、約5億年前に遺伝子の重複により2つの分子に分かれた。そのため全脊椎動物にOTとVPが独立に存在し、それぞれ生殖と浸透圧・血圧調節に重要な役割を担っている。OT/VPに共通する主な作用機序は平滑筋細胞の表面に発現するGq型3量体Gタンパク質共役型受容体に結合し、細胞内カルシウム濃度を上昇させ平滑筋を収縮させることである。この機序によりOTは射乳や子宮筋収縮を起こす。

OTのあらゆる機能の中でもっとも特異性が高くかつ明白なものは射乳であり、これまで作成されたすべてのOTおよびOT受容体(OTR)遺伝子破壊(KO)マウス

YOSHIMURA Chihoro, KURODA Kumi/\* 理化学研究所 脳神経科学研究センター 親和性社会行動研究チーム

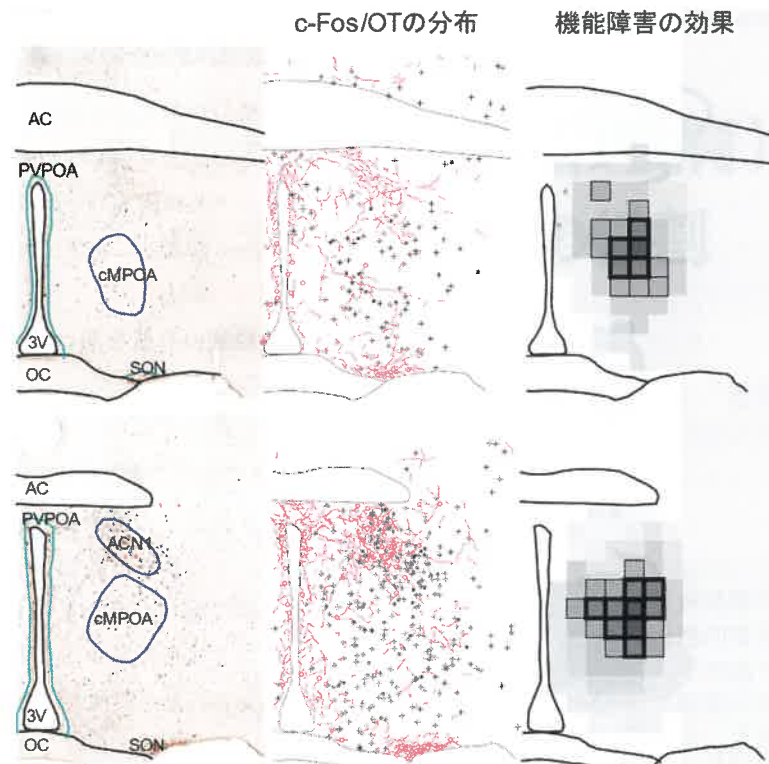


図 2. MPOA の c-Fos 発現と NMDA 破壊実験  
(Tsuneoka Y, 2013<sup>6)</sup>より改変, 引用)  
図はいずれも上側から下側に向かって前方から後方の MPOA 付近冠状断  
左: レトリビング試験において養育行動を行った未経産メスマウスの試験開始 2 時間後の脳に対し, 抗 c-Fos 抗体(黒)-抗ニューロフィジン I 抗体 (OT 細胞が染色される, 茶) を用い免疫 2 重染色を行った像に神経科学的解析により分画された cMPOA, ACN, SON, PVPOA の各領域を示した。  
中: 右図の c-Fos 免疫陽性細胞を黒 (濃い染色●, 薄い染色+), ニューロフィジン I 免疫陽性細胞および繊維を赤 (c-Fos との共染あり●, なし○) で示した描画  
右: MPOA を 12×11 のグリッドに分割し, NMDA による脳の局所破壊が養育行動に及ぼす影響が大きかった部位を濃い色で示した。

(OT/OTRKO) では例外なく (100% の浸透度) で射乳が完全に起こらず, すべての仔が死亡する。すなわち OT は射乳に関し, 他の分子では代替できない機能を担う。一方で, 分娩の異常はそれほど顕著ではなく, 初期に作成されたほとんどの近交系ではない OT/OTRKO マウスで分娩異常は認められていない<sup>8)~10)</sup> (ただし次章参照)。マウスの分娩にはプロスタグランジンの方が OT よりも決定的な役割を果たす<sup>10)</sup>。また脳内では OT は神経ペプチドとして神経細胞表面に発現する受容体に結合し, 動物の生殖や行動を制御する。

上述の, NMDA 破壊実験を行った論文において, われわれは転写活性化因子 c-Fos 発現細胞の分布についても解析を行った。すると未経産メスマウスや父親マウスにおいて, 養育行動後, 最も高い密度で転写活性化が観察される MPOA 内の微小脳部位は cMPOA ではなく前交連核 (AC) であった (産後の母親では MPOA の腹側部により高度に活性化する領域があるが, 授乳による影響と考えられる) (図 2)<sup>6)</sup>。AC は視床下部室傍核と視索上核について, 3 番目に OT ニューロンが多く分布する脳部位である。室傍核 (PVN), 視索上核 (SON), 脳室周

囲視索前域核 (PVPOA) では養育行動による c-Fos 陽性細胞数の顕著な上昇はみられなかった<sup>6)11)12)</sup>。このことから, AC は他の OT 分布脳部位と比較して, より養育行動に関係が深いと考えられる。しかしながら, 未経産メスや父親マウスの養育行動後に AC で観察される c-Fos 産生細胞は非 OT 性のニューロンであった (母親マウスでは OT ニューロンも c-Fos 陽性となるが, これは授乳の影響と考えられる)<sup>6)</sup>。また, AC の NMDA による破壊は顕著に養育行動を阻害しないことから, 養育行動における AC 内 OT・非 OT ニューロンの機能は十分に明らかではない。

#### 4. 養育行動に関する OT 研究の歴史

OT がラット・マウスの養育行動に与える影響に関する研究を歴史的に俯瞰すると, 4 回にわたり, 新規技術開発による OT への期待の盛り上がり, その後のエビデンス不足による盛り下がりという, 周期的なトレンドが見て取れ, 興味深い。現在, 研究分野はその 5 度目のトレンドを経験しているところである。以下にその概要をまとめる。

##### 1) OT を末梢に投与する研究

1970 年代までは, 末梢の OT が脳血液関門を通過しないことはあまり知られておらず, OT を末梢に投与して行動に影響を与えようとする研究がおこなわれていた。その当時に関して, Pedersen らは次のように述べている<sup>13)</sup>。"OT は出産や射乳時に下垂体前葉より分泌されることで知られており, 母性行動の活性化因子としても, その可能性が検証されてきた。初期の研究では, OT は末梢ホルモンであるという知見に基づき, この仮説の検証がおこなわれた。末梢分泌を模した OT の血中投与は母性行動を誘発しなかった<sup>14)</sup>。さらに, 下垂体からの OT 分泌を抑制するために下垂体門脈を切断しても母性行動が阻害されることはなかった<sup>15)</sup>。これらの実験の結果は OT が母性行動に無関係であることを示すと考えられた。"

##### 2) OT の脳内投与

末梢投与された OT は血液脳関門をほとんど通過しな

いことは次第に明らかになった<sup>16)</sup>。また, OT が下垂体後葉から末梢血に放出される以外に, 視床下部内 OT ニューロンの樹状突起等から脳内に直接分泌される現象も示されている<sup>17)18)</sup>。そうしたことから, Pedersen らは OT を脳室内投与することにより, メスラットの母性行動潜時の短縮を初めて示した。ただしこの現象はエストロゲンを事前投与されたメスラットにのみみられ, 卵巣除去されたメスラットではみられなかった<sup>19)20)</sup>。しかしその後の追試実験の結果は, ラットの系統や, レトリビング行動試験が新奇ケージで行われたかどうかといった実験条件によって異なっていた。まず新奇ケージではなくホームケージで行動試験を行ったとき OT 投与による母性行動潜時の短縮はみられなかった。新奇ケージを用いた場合でも, 養育行動の開始を早めることのみ有効であり, 確立された養育行動には影響しなかった<sup>13)21)~24)</sup>。これらの知見から, OT 投与は新奇環境等でのストレス反応を軽減することで, 母性行動の開始を促進することが示唆された<sup>25)</sup>。

なお, レトリビング行動試験はホームケージで, できるだけストレスを小さくした状態で, まず行われるべきである。新奇ケージで行うと, ストレス耐性も加味された結果になり, 投与された OT やそのほかの処置が養育自体を促進・抑制したのか, それともストレス耐性を促進・抑制することで二次的に養育が促進・抑制されたのかわからなくなるためである<sup>4)5)</sup>。

##### 3) OT アンタゴニスト, 抗血清の投与

最初期の研究では, OT アンタゴニスト (OTA) や抗血清の脳室内投与により, 経産ラットでの養育行動潜時が延長するが, 子育て中のラットでは影響しないことが示され, OT はやはり養育行動の開始を促進することが示唆された<sup>23)26)27)</sup>。また Champagne らは, 母親メスラットのリッキング/グルーミング (LG) 行動の正常範囲の個体差を利用して, OTA の脳室内投与が LG の多い個体の出産後の LG を低下させるが, もともと LG が少なかった個体への影響はみられず, 仔と接触している時間に関してはすべての母ラットで影響がなかったとしている<sup>28)</sup>。

#### 4) コンベンショナル・コンディショナル OT/OTR KO マウス

OTKO マウス系統は当初、3つの研究室で独立に作成された。そして OTKO メスマウスの出産やリッキングによる胎盤除去などの出産時母性行動、レトリビング行動は正常であるが、射乳はまったくできないため仔がすべて死亡するという一貫した結果が得られた<sup>8)~10)</sup>。未経産 OTKO マウスの養育行動も野生型との間に差はなかった。

次に、Takayanagi と Nishimori らは OTR 遺伝子を欠く OTRKO マウス系統を作成した。そして出産に関しては同様に正常であるが、産後・未経産メスの両方でレトリビング行動が遅延すると報告した<sup>29)</sup>。一方、Young らは、OTRKO 未経産メスマウスの養育行動試験を行い、WT では9匹中3匹、KO では8匹中1匹が初回の仔暴露で仔を攻撃した。そのほかのマウスに関しては、初日のみ、提示した仔4匹のうち2匹以上を巣に持ち帰った割合が WT マウスと比べて低かった (WT: 100%, OTKO: 60%) が、3日目にはこの差はみられなかった<sup>30)</sup>。

それに加え、Young らは Cre-LoxP システムを利用した OTR の前脳特異的コンディショナル KO (*Oxtr<sup>FB/FB</sup>*) を作成した。OTRKO と同様、*Oxtr<sup>FB/FB</sup>* マウスは健康で運動等にも異常はなく、オープンフィールドや高架式十字迷路などでの不安傾向は認められなかった。また OTRKO と異なり、*Oxtr<sup>FB/FB</sup>* は射乳できるため、子育て中の母親の養育行動試験が可能であった。ただし個体識別には異常がみられた<sup>31)</sup>。*Oxtr<sup>FB/FB</sup>* 初産母マウスでは、産後1日の時点で、WT に比べて、仔が全滅する割合が有意に高かったが、この差は2産目、3産目ではみられなかった<sup>30)</sup>。また仔が生き残った母マウスの養育行動全般には、WT と KO との差はみられなかった。これらの研究結果は、“OT は新奇環境ストレス下における母性行動の開始に関与するものの、その維持や上達には必須でない”という過去の研究結果を支持する。なお、Macbeth らは *Oxtr<sup>FB/FB</sup>* でみられる仔の死亡率の高さが養育行動ではなく分娩の異常に起因する可能性に言及している。筆者らの研究室においても C57BL/6 を遺伝的背景を持つ OTRKO マウスにおいて、遷延分娩が高頻度に見出されている<sup>32)</sup>。

このほか、Ragnauth と Pfaff らは食料や水が制限される半野生化において、野生型メスマウスの場合、40%の個体の子育てをし、仔殺しを行うマウスは20%以下であったのに対し、OTKO メスマウスはより攻撃的であり、100%の確率で仔殺しを行うことを示した<sup>33)</sup>。また、Pedersen らは新奇環境で、OTKO 未経産メスマウスの仔へのリッキングやレトリビングが低下すると報告した (ただし本研究に関しては次章参照)<sup>34)</sup>。

#### 5) マウスにおけるウイルスベクターを介した遺伝子導入実験

近年、ウイルスベクターによる遺伝子導入技術を光遺伝学、薬理遺伝学等に用いることにより、生体内において遺伝子発現を調節する技術は飛躍的な進歩を遂げた<sup>35)36)</sup>。この技術を用いて、Marlin らはレトリビングには右脳ではなく左脳の一次聴覚野 (AI) が必要であり、左 AI において OT が機能することで促進されると報告した<sup>37)</sup>。一見すると、この報告は“げっ歯類において、聴覚の喪失も、ほぼすべての大脳皮質の除去も、養育意欲や仔の生存に大きな影響を及ぼさない<sup>38)39)</sup>”という古くからの知見と矛盾する。しかし、この論文で使用している養育行動試験は標準的なプロトコルと大きく異なる。この論文では、まず新奇な試験エリアに被験マウスを移動後、20分順化し、1匹の仔をそのエリアに入れ、被験マウスの行動を観察する。2分のうちにレトリビングが行われない場合は、仔を取り出し、別の仔をケージに入れることを10回繰り返す。そして10匹中、何匹の仔が巣まで2分以内にレトリビングされたかをもって、養育行動の指標とする、というのである。この特異なプロトコルではレトリビングの意欲やスピードだけでなく、実験個体のストレス感受性や感覚運動機能にも大きく左右される。極端に言えば、単に体調が悪く動きが遅かっただけでも、このプロトコルでは「養育行動異常が見いだされた」ことになってしまう。ストレスのないホームケージでのレトリビングやリッキング、授乳などはまったく調べていない。このような事情を考慮したうえで、本論文のタイトル “Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition” を読み取るべきであろう。

この論文では、上述の2×10回「養育行動」試験を C57BL/6 未経産メスマウスに対して行い、母親と異なりほとんどレトリビングしないと結論している (一般には、未経産メスマウスも基本的にはかなり仔を養育するが、母親に比べスピードは遅くなると理解されている)。次に腹腔内に OT を投与した未経産メスでは生理食塩水投与群に比べ1回以上仔を運んだマウスの割合が上昇したという。また、左 AI への OT 投与も未経産メスマウスでレトリビングが促進するが、OTR アンタゴニスト投与は経産マウスのレトリビングを抑制しないと報告し、“OT は動物が最初にレトリビングをするときにみに必要であり、以降は必須ではない”と考察している。本論文については次章を参照されたい。

#### 5. 「悪魔は細部に宿る」：養育行動研究の落とし穴

一般論として、動物行動に関する研究において、細かいことではあるが大事な注意点がいくつもある。例えば行動の観察や評点の実験者によって行われる場合、複数の観察者で同一の行動を観察してどの程度評価が異なっているかを事前に検討する (Inter-rater reliability)、観察対象の動物が実験群・対照群のいずれかについてわからないようにして、無意識の評価のバイアスを避ける (盲検法)、などの工夫がある。またどのような実験の場合でも、養育行動以外の一般的な行動、例えば運動、接触、不安、養育行動以外の社会行動などが正常に行われているかどうかを検討し、養育行動の異常が特異的であるかどうかを検討することが望ましい。ごく簡便な方法として、養育行動試験中にスニッフング潜時を記録することは大変有用である。これにより、仔がケージに入れられたことに気づくか、迅速に近寄ることができるかといった、基本的な感覚運動機能に実験群・対照群で大きな差がないかどうかを大雑把に知ることができる。

遺伝子改変マウスを用いる実験で KO 個体が繁殖可能な場合、KO と野生型を別々のコロニーで繁殖する方法は、Genotyping の手間を省く、野生型よりも成長が遅いなどハンデのある KO の仔を競争にさらさない、等の目的で行われることがある。しかし、この方法は遺伝的浮動 Genetic drift と呼ばれるコロニーごとに異なるゲノム

の変異が蓄積することから、本来避けるべきである。さらに、こと母親から受けた養育が子の発達の養育を含む行動特性に影響を与えることが知られている<sup>28)40)</sup>。そのため養育行動を比較する際は、同じ母親から生まれた KO と野生型 (メンデルの優性の法則が成り立つ場合にはヘテロ個体も用いられる) を比較する必要がある。従ってヘテロとヘテロを交配し、その同腹子を対照群として使用すべきである。

2006年の Pedersen らの論文では、実験群の OTKO と対象群の WT が異なるコロニーで繁殖されていて、しかも遺伝的背景が同一ではないことを、“すべての観察は実験仮説を知らない熟練した観察者によるビデオ解析でなされているが、野生型のメスは OTKO に比べ暗い毛色をもつため遺伝子型については盲検でない”と記載している<sup>34)</sup>。ゆえに読者は、実験群間の1) 遺伝的背景の違い、2) 生育環境の違い、3) 観察者によるバイアスという3点の技術的な問題が存在することを考慮して本論文の結果を解釈しなければならない。一方著者が誠実にこの問題点を明記した点は評価するべきであろう。最近では、インパクトファクターの非常に高い雑誌の論文は特に、こうした詳細な手法の記載がされていないことも多く、その方が問題である<sup>41)42)</sup>。

薬剤等の化学物質投与の対象群として生理食塩水などの薬剤の溶媒が使用されることが多い。しかしこのとき、一般に薬品には、目的の薬剤以外にもイオンや不純物等も含まれる。そのため、実験群と溶媒投与群、それぞれに投与される溶液の間には浸透圧や pH などの差が生まれ、これにより目的の物質に依存しない毒性や行動変化を引き起こされる可能性がある。脳内に直接投与されるのならば尚のことである。そのため、可能な限り、同じ溶液を高温で失活させたものや、よく似た化学物質を等濃度で溶解した溶液を対照群に用いる方が望ましい。

同様の理由から、組換えウイルスベクターを用いた光遺伝学の実験においては、対照群は同じ種類のマウスに、チャンネルロドプシンだけが入っていない同じウイルスを投与する陰性対照群や、チャンネルロドプシンは入っていて光を照射しない陰性対照群を準備し比較すべきである。この当然と思われる手法にのっとっていない論文として、上で紹介した Marlin らの論文がある<sup>37)</sup>。この論



文の Fig. 1b-d と Fig. 3c では、チャンネルロドプシンを発現させ光刺激を行った *Oxt-IRES-Cre*-トランスジェニックマウスの養育行動を、なんと生食を腹腔内投与した C57BL/6 野生型マウスの養育行動と直接比較し統計的有意差を示している。実験者にとってもっとも負担の少ない、同一マウスを光刺激をしない対照の結果さえ提示されていない。そもそも、トランスジェニックマウスでは、導入した遺伝子に関わりなく、トランスジーンという人工的で不要な遺伝子を高発現させられる負荷や、トランスジーンが挿入されることでゲノムの一部の構造が乱されることによって、細胞の本来の機能が阻害されるために、行動や生理機能が非特異的に障害されることがしばしばある。例えばトランスジェニックマウスは時に多動となるが、これは二次性に子育てや授乳を阻害する。また元々仔の生育にとってぎりぎりの C57BL/6 マウスの乳汁分泌能がトランスジーンの影響によって低下し、母乳不足によって仔の生存率が顕著にさがることもよくある。従って実験群と対照群は常に同じトランスジェニックライン個体で準備し比較しなければ、挿入された遺伝子断片の効果を測定したことになる。この基本的な陰性対照群が取られていない実験が、エディターや査読者、共著者の誰にも指摘されることなく、*Nature* 論文の Fig. 1 に掲載されている事実は、重く受け止めるべきである。

マウスの養育行動は主嗅球系に大きく依存する。そのため養育行動異常を示す遺伝子改変マウスでは嗅覚試験を行い、得られた表現型が嗅覚脱失の二次性のものであることを確かめることが望ましい<sup>43)</sup>。

他にも養育行動の異常と混同されやすい異常として、母乳分泌不全がある。C57BL/6 は野生型でも母乳産生の不良の多い系統であり、実験操作やトランスジーン挿入などによって容易に仔が母乳不足に陥り、死亡したり、死亡間際の仔を母マウスが喰殺することが起こる。これをもって母性行動が低下しているとする論文が散見される。しかし弱った仔を喰殺することは正常な養育行動の一環であり、母性行動自体に異常はなくても 2 次性に起こりうる。母乳分泌不全を養育行動自体の異常と区別するためには、手順ののっとなって観察を行う必要がある<sup>4)</sup>。

他にも養育行動の研究デザインや手技に関してコツや

注意点があるので興味のある方は参照されたい<sup>3)43)44)</sup>。

## 6. 養育行動における OT の役割

OT システムが多彩な社会行動に関与し、養育行動後の AC の活性など養育行動との間に意味ありげな相関もみられるにも関わらず、実験室環境でのマウスにおいて、OT が養育行動に関与しているというエビデンスが少ないことは不可解に思える。しかし、自然界では、捕食者の存在、飢餓、環境変化など様々なストレスにさらされながら子育てを行わなくてはならない一方、標準的な実験環境ではストレスや養育行動に困難もが少ないことから、OT の働きが検出しにくい可能性が考えられる。OT ニューロンから扁桃体中心核への直接投射があり<sup>45)</sup>、抗ストレス、抗不安作用を有することが知られている<sup>46)~49)</sup>。筆者らは、上述の標準的養育行動試験に加え、ストレス付加後の養育行動試験を行った。その結果、OTRKO メスマウスにおいて、拘束ストレス付加後の養育行動試験で未経産メスマウスの仔殺しが優位に上昇した<sup>32)</sup>。

Pfaff らの知見やそのほか多くの研究結果を考え合わせ、養育行動における OT の働きは“最小ストレス下における養育行動の持続に関しては必須ではないが、ストレス環境下での養育行動の開始もしくは養育行動を促進すること”であると考えられる<sup>50)~52)</sup>。

## おわりに

ヒトの MPOA と子育て行動の関係についてはまだまだあまり研究がおこなわれていないが、他の本能行動（摂食や睡眠行動など）とそれを制御する視床下部内の微小脳部位については、動物実験の結果が基本的にヒトにおいても確認されつつあり、子育ても将来的にマウスとヒトに共通する脳内メカニズムが実証される可能性が高い。現代社会に生きるヒトもまた、野生動物とは異なるものの様々なストレスにさらされながら子育てを行わなくてはならない。貧困や健康不良、家庭内暴力、子育てに「親の責任」を求める社会の目など、さまざまなストレス環境下では人間の親も子育て意欲を失い、時には子への攻撃や育児放棄につながる場合がある。こうした子育てに困難を覚える親には適切な社会的支援や介入が必要であ

ろう。本稿でご紹介した研究を含め、親子関係の脳科学的研究が、将来的に人間の子育て支援のあり方を考えていく一助となればと願う。



## 文献

- 1) Krasnegor NA, Bridges RS : Mammalian parenting : biochemical, neurobiological, and behavioral determinants. (New York : Oxford UP). 1990
- 2) Numan M, Insel TR : The neurobiology of parental behavior. (New York : Springer-Verlag). 2003
- 3) Kuroda KO, Tachikawa K, Yoshida, S, *et al* : Neuromolecular basis of parental behavior in laboratory mice and rats : with special emphasis on technical issues of using mouse genetics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **35** : 1205-1231, 2011
- 4) 大西竜子, 恒岡洋右ほか : マウスの養育 (子育て) 行動とその異常 : スクリーニングのためのプロトコル. *実験医学増刊* **30**, 2012-2111, 2012
- 5) Yoshihara C, Numan, M, *et al* : Oxytocin and Parental Behaviors. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017
- 6) Tsuneoka Y, Maruyama T, Yoshida, S, *et al* : Functional, anatomical, and neurochemical differentiation of medial preoptic area subregions in relation to maternal behavior in the mouse. *J Comp Neurol* **521** : 1633-1663, 2013
- 7) Tsuneoka Y, Tokita, K, Yoshihara, C, *et al* : Distinct preoptic-BST nuclei dissociate paternal and infanticidal behavior in mice. *EMBO J* **34** : 2652-2670, 2015
- 8) Nishimori K, Young LJ, Guo, Q, *et al* : Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93** : 11699-11704, 1996
- 9) Young, W. S., 3rd, Shepard, E., Amico, J, *et al* : Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. *J Neuroendocrinol* **8**, 847-853, 1996
- 10) Gross, G. A., Imamura, T., Luedke, C, *et al* : Opposing actions of prostaglandins and oxytocin determine the onset of murine labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95** : 11875-11879
- 11) Lonstein, JS, Simmons DA, Swann, J. M, *et al* : Forebrain expression of c-fos due to active maternal behaviour in lactating rats. *Neuroscience* **82** : 267-281, 1998
- 12) Kirkpatrick, B., Kim, J. W., and Insel, T. R. : Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain Res* **658**, 112-118, 1994
- 13) Pedersen CA, Caldwell JD, Peterson, G, *et al* : Oxytocin Activation of Maternal-Behavior in the Rat. *Ann Ny*

*Acad Sci* **652** : 58-69, 1992

- 14) Rosenblatt JS : The development of maternal responsiveness in the rat. *Am J Orthopsychiatry* **39** : 36-56, 1969
- 15) Herrenkohl LR, Rosenberg PA : Effects of hypothalamic deafferentation late in gestation on lactation and nursing behavior in the rat. *Horm Behav* **5** : 33-41, 1974
- 16) Leng G, Ludwig M : Intranasal Oxytocin : Myths and Delusions. *Biol Psychiatry* **79**, 243-250, 2016
- 17) Pow DV, Morris JF : Dendrites of hypothalamic magnocellular neurons release neurohypophysial peptides by exocytosis. *Neuroscience* **32** : 435-439, 1989
- 18) Ludwig M, Sabatier N, Bull, P. M, *et al* : Intracellular calcium stores regulate activity-dependent neuropeptide release from dendrites. *Nature* **418** : 85-89, 2002
- 19) Pedersen CA, Ascher JA, Monroe, YL, *et al* : Oxytocin Induces Maternal-Behavior in Virgin Female Rats. *Science* **216** : 648-650, 1982
- 20) Pedersen CA, Prange AJ Jr. : Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **76** : 6661-6665, 1979
- 21) Fahrbach SE, Morrell JI, and Pfaff, DW : Oxytocin induction of short-latency maternal behavior in nulliparous, estrogen-primed female rats. *Horm Behav* **18** : 267-286, 1984
- 22) Bolwerk EL Swanson HH : Does oxytocin play a role in the onset of maternal behaviour in the rat? *J Endocrinol* **101** : 353-357, 1984
- 23) Fahrbach SE, Morrell JI, Pfaff DW : Possible role for endogenous oxytocin in estrogen-facilitated maternal behavior in rats. *Neuroendocrinology* **40** : 526-532, 1985
- 24) Fahrbach SE, Morrell JI, Pfaff DW : Effect of varying the duration of pre-test cage habituation on oxytocin induction of short-latency maternal behavior. *Physiol Behav* **37** : 135-139, 1986
- 25) McCarthy, M. M. : Estrogen modulation of oxytocin and its relation to behavior. *Adv Exp Med Biol* **395** : 235-245, 1995
- 26) Pedersen CA, Caldwell JD, Johnson, MF, *et al* : Oxytocin antiserum delays onset of ovarian steroid-induced maternal behavior. *Neuropeptides* **6** : 175-182, 1985
- 27) Vanleengoed E, Kerker E., and Swanson, H. H. : Inhibition of Postpartum Maternal-Behavior in the Rat by Injecting an Oxytocin Antagonist into the Cerebral-Ventricles. *J Endocrinol* **112** : 275-282, 1987
- 28) Champagne, F, Diorio J, Sharma S, *et al* : Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible cen-

# 特集

## 摂食障害の脳内病態： ボディイメージの障害を踏まえて

岡本百合\*

### KEY WORDS

・摂食障害  
・Anorexia nervosa  
・ボディイメージ  
・脳画像研究

### SUMMARY

摂食障害は、他の精神疾患と比較しても死亡率が高く、慢性化する例が多い疾患である。近年、脳イメージングの研究が発展し、精神疾患の脳画像研究が盛んにおこなわれるようになった。EDにおける脳画像研究を概観し、特に神経性やせ症の中核症状ともいえるボディイメージに関する脳画像研究について、身体像刺激を使った賦活課題研究と安静時研究によるネットワーク障害についての報告を紹介した。賦活課題研究では島と前頭前野が、安静時研究では視床-島ネットワークが鍵のようだが、結果は一定していないのが現状である。今後の縦断的かつ大規模な研究に期待したい。

### はじめに

摂食障害 (eating disorder: ED) は自己コントロールが困難な食行動の異常が持続する、思春期青年期女性に多く発症する疾患である。拒食を主体とする神経性やせ症 (anorexia nervosa: AN) と過食を主体とする神経性過食症 (bulimia nervosa, 以下 BN)、過食性障害 (binge eating disorder: BED) などという病型がある。

EDは、他の精神疾患と比較しても死亡率が高く、再燃が多い疾患である。また、慢性化する例が多く、症状そのものによる損失以外にも、思春期青年期の重要な時期に罹患することによる損失 (若いマンパワーの損失、回復まで時間を要すると将来への連続性を失う、等)、近年では結婚・出産例も多いために出産・育児にまつわる損失 (出産・育児のリスク等) が存在しており、有効な治療を見いだすことが急務である。また図1に示すように、摂食障害の症状には様々な要素が絡み合っており、

悪循環を形成しやすい。複雑な病態を解明していくことが、効果的な治療につながると思われる。

近年、脳イメージングの研究が発展し、精神疾患の脳画像研究が盛んにおこなわれるようになった。本稿では、はじめにEDにおける脳画像研究を概観し、特にANの中核症状ともいえるボディイメージに関する脳画像研究について述べたい。

### 1. 摂食障害の脳画像研究

初期の脳画像研究は、ANに対する形態画像研究がおこなわれ、voxel-based morphometry (VBM) などで脳萎縮や脳溝の拡大などが報告されたが<sup>1)</sup>、回復後のANでは認められなかったとして<sup>2)</sup>、低栄養・低体重が原因であり、可逆的な変化であるといわれた。最近のVBM研究のメタアナリシスによると、灰白質や白質の全体的な減少と脳脊髄液量の増加、左視床下部、左下頭頂葉、右レンズ核、右尾状核の局所的な減少が報告されている<sup>3)</sup>。

YURI Okamoto/\* 広島大学保健管理センター

tral oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98** : 12736-12741, 2001

29) Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky, IF *et al* : Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102** : 16096-16101, 2005

30) Macbeth AH, Stepp JE, Lee, HJ *et al* : Normal maternal behavior, but increased pup mortality, in conditional oxytocin receptor knockout females. *Behav Neurosci* **124** : 677-685, 2010

31) Macbeth, A. H., Lee, H. J., Edds, J *et al* : Oxytocin and the oxytocin receptor underlie intrastrain, but not interstrain, social recognition. *Genes Brain Behav* **8** : 558-567, 2009

32) Tsuneoka, Y, Yoshihara, C, Ohnishi R *et al* : Genetic targeting of oxytocin and vasopressin receptors and the pup-directed behaviors in mice. (Under submission).

33) Ragnauth, A. K., Devidze, N., Moy, V *et al* : Female oxytocin gene-knockout mice, in a semi-natural environment, display exaggerated aggressive behavior. *Genes Brain Behav* **4** : 229-239, 2005

34) Pedersen, CA, Vadlamudi, S. V, Boccia ML *et al* : Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. *Genes Brain Behav* **5** : 274-281, 2006

35) Boyden ES, Zhang F, Bamberg E *et al* : Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci* **8** : 1263-1268, 2005

36) Alexander GM, Rogan SC, Abbas, AI *et al* : Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. *Neuron* **63** : 27-39, 2009

37) Marlin BJ, Mitre M, D'Amour JA *et al* : Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature* **520** : 499-504, 2015

38) Herrenkohl LR, Rosenberg PA : Exteroceptive stimulation of maternal behavior in the naive rat. *Physiol Behav* **8** : 595-598, 1972

39) Murphy MR, MacLean PD, Hamilton SC : Species-typical behavior of hamsters deprived from birth of the neocortex. *Science* **213** : 459-461, 1981

40) Francis D, Diorio J, Liu, D, Meaney MJ : Nongenomic transmission across generations of maternal behavior

and stress responses in the rat. *Science* **286** : 1155-1158, 1999

41) Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC *et al* : Improving bioscience research reporting : the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* **8** : e1000412, 2010

42) Collins FS, Tabak LA : Policy : NIH plans to enhance reproducibility. *Nature* **505** : 612-613, 2014

43) Kuroda KO, Tsuneoka Y : Assessing postpartum maternal care, alloparental behavior, and infanticide in mice : with notes on chemosensory influences. *Methods Mol Biol* **1068** : 331-347, 2013

44) Lonstein, J. S, Fleming AS : Parental behaviors in rats and mice. *Curr Protoc Neurosci Chapter 8* : 8.15.11-18.15.26, 2002

45) Knobloch HS, Grinevich V : Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates. *Front Behav Neurosci* : **8**, 31, 2014

46) Neumann ID : Brain oxytocin : a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* **20** : 858-865, 2008

47) Brunton PJ, Russell JA : Keeping oxytocin neurons under control during stress in pregnancy. *Prog Brain Res* **170** : 365-377, 2008

48) Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K *et al* : Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. *J Neurosci* **29** : 2259-2271, 2009

49) Viviani D, Charlet A, van den Burg E *et al* : Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala. *Science* **333** : 104-107, 2011

50) Lonstein JS, Levy F, Fleming AS : Common and divergent psychobiological mechanisms underlying maternal behaviors in non-human and human mammals. *Horm Behav* **73** : 156-185, 2015

51) Numan M : Neurobiology of Social Behavior : Toward an understanding of prosocial and antisocial brain. (London : Elsevier), 2015

52) Numan M : Parental Behavior. *In : Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. (Elsevier), 2017