

特集

脳を育む

母性行動の神経生物学的基盤

黒田公美*

KEY WORDS

- ・母性行動
- ・遺伝子改変マウスモデル
- ・視索前野
- ・Fos
- ・プロラクチン

SUMMARY

児童虐待やネグレクトなどは児の成人後のうつ病、不安神経症、人格障害、次世代への虐待のくり返しなどの発症率を高めることが知られている。このような母性行動の異常を治療・予防するためには、正常な母性行動をつかさどる分子・神経回路についての理解が必要である。これまでのげっ歯類モデルを用いた研究により、母性行動の制御中枢は主として視床下部、とくに視索前野領域にあると想定されている。さらに遺伝子改変マウスの解析により、母性行動に必須である分子も同定されてきた。本稿では、これらマウスでの最近の知見を中心に母性行動の神経生物学的基盤を紹介する。

はじめに

哺乳類は乳で子を育てる。そのためには乳腺の発達および乳汁産生が必要であるが、多くの場合それだけでは仔は乳を飲むことができない。母親の積極的な哺乳行動（ヒト・チンパンジーでは胸に抱き上げて顔を乳首に近づける、ラット・マウスでは一腹の仔を巣に集めてその上で哺乳姿勢をとる）も必要である。そのほかにも、身体をきれいに保つ、保温する、外敵から守るといった多数の要素がそろってはじめて仔は離乳期まで成長することができる。これらの「仔の生存の可能性を高めるような母親の行動」は、母性行動と総称される。具体的な内容は種によって異なるが、母性行動はすべての哺乳類の存続に必須であることから、それをつかさどる脳内メカニズムも基本的な部分は進化的に保存されていると考えられる。したがってモデル動物を用いた母性行動研究が、将来的にヒトの母性行動とその異常の解明に役立つこと

は十分期待できる。本稿では、げっ歯類モデルを用いた最近の研究を中心に、母性行動を制御する①神経内分泌系、②感覚刺激、③脳の領域、④分子について概説する。より詳しくは、成書を参照されたい¹⁾²⁾。

1. げっ歯類の母性行動の要素とその神経内分泌系制御

マウス・ラットは1回で10匹前後の仔を出産し、巣の中で育てる。新生仔は未熟な状態で生まれるため、みずから動くことができず、哺乳・体温調節などの点でほとんどを母親に依存している。げっ歯類の母性行動は、具体的には表1のような要素からなる。このような行動は妊娠中から出産直前に誘導され、少なくとも授乳中は維持される。出産時と類似したホルモン動態を人工的にメスラットに与えることによって、母性行動を促進することができる³⁾。なかでも、女性ホルモンであるエストロゲン (estrogen: E2)、乳汁産生をつかさどるプロラクチン (prolactin: PRL)、射乳に必要なオキシトシン (oxytocin: OT) が重要である。授乳時にこれらのホルモンが乳腺と同時に脳にも作用して母性行動を促進することは理にかなっている。実際、これらのホルモンレセプターは脳にも分布しており、神経伝達物質としても働いていると考えられている。

出産したことのない若いメスやオスであっても、哺乳以外の母性行動をとることがある。ラットや野生マウスを新生仔と同居させる (Pup exposure: PExp) と、はじめは見慣れない仔を無視したり攻撃したりといった拒否的行動をとるが、同居する期間が長くなるにつれしだいに慣れ、最終的には巣づくりし、仔を巣にまとめ (レトリビング)、その上で保温したりなめたりするようになる。ラットにおいてこの行動は、性腺および下垂体を摘除してもみられることが知られている⁴⁾。したがって出産後の母性行動と異なり、PExpによって誘導される母性行動類似の養育行動は性腺や下垂体からのホルモンを必要としないと考えられる。しかし、E2はアロマトラーゼによってニューロン内で前駆物質から合成されるし、PRLやOTは下垂体以外のニューロンでも発現しており、むしろこうした中枢神経由来のホルモンが母性行動発現には必須である可能性もある。

2. 母性行動に必要な感覚刺激

仔から得られる感覚刺激が母親に「これは(食べ物やほかの物体ではなくて)仔である」という認識を与え、「仔であるなら養育しなくては」という動機をつくり出し、その結果さまざまな母性行動が発現する。それでは、どのような種類の感覚刺激が仔の認識に必要なのだろうか。ラットでは、視覚・味覚・聴覚・嗅覚のそれぞれを単独で障害しても出産後の母性行動は保たれるが、それらを組み合わせると、徐々に母性行動の効率が減少することから、multisensory controlをうけるといわれている⁵⁾。嗅覚に関しては、障害されると産後のplacentophagiaが悪くなるという報告と、逆にvirginメスの初期の仔に対する拒否的行動を減少させるとい報告もあり、仔に対する接近と回避という両方向への動機を担っていると考えられている。一方でマウスでは嗅球を切除すると、産後であってもvirginであって

表 1. げっ歯類の母性行動の要素

巣づくり nest building
新生仔に付着した胎盤・羊膜を食べる placentophagia
仔を巣に集める retrieving (レトリビング)
仔の上にながら保温する crouching
哺乳する nursing
仔をなめてきれいにし、排泄を促進する licking/grooming
巣の周辺への侵入者を攻撃する maternal aggression
死んだり弱ったりした仔を食べる cannibalism for dead pups

(筆者作成)

もほとんどの個体が仔を喰殺するようになる⁶⁾。末梢性の嗅覚遮断では産後マウスは喰殺しないが、初産マウスの半数以上が喰殺をおこなう⁷⁾。末梢性・中枢性嗅覚遮断による行動の差は、嗅球が担う嗅覚以外の機能による可能性もあるが、嗅球切除はしばしば嗅球だけでなくそれに近い前脳の領域も損傷してしまうことを考慮に入れなければならない。いずれにしても、マウスではラットよりも母性行動がより嗅覚依存的である可能性がある。

3. 母性行動に必要な脳の領域

視索前野 (preoptic area: POA) は視床下部の吻側、前交連と視交叉に挟まれた小細胞性領域であり、黄体刺激ホルモンの分泌を促進する部位として知られていた。その内側部にあたる内側視索前野 (medial POA: MPOA) は母性行動、とくにレトリビングの中枢として現在最も有力な候補である⁸⁾。その根拠としてつぎのような報告がある。

① MPOAの選択的破壊や、MPOAから側方への線維連絡の切断は、産後ラットのレトリビングの発現にも維持にも必要である。また、PExpによって誘導されるオスや若年個体のレトリビングにも必要である。破壊後も、体重・運動など全体的な健康への影響は小さく、またメスの性行動は正常におこなわれるので、MPOAの損傷は比較的特異的に母性行動だけを障害すると考えられる。

② PExpによってレトリビングが誘導されるが、このときMPOAのニューロンにcFosおよびFosBの発現が有意に誘導される。

③ E2、PRLなどのレセプターはMPOAに発現して

KURODA Kumi/*理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム

phagia に選択的な障害があり、仔は生育できない²⁹⁾。しかし野生型のメスによって一担きれいにされ授乳された新生仔と同居させると、正常に養育することができる。また、NE アナログを初産の前夜から出産当日まで摂取するとこの母性行動異常を改善できるが、いったん仔を離乳まで育てたこのマウスは二度目以降はNE アナログなしに正常に母性行動ができる。このことから、過去の経験なしに placentophagia をおこなうためには、NE ニューロンの活動が必要であるといえる。

前述のように、末梢性の嗅覚遮断をおこなうと、経産マウスは喰殺しないが、初産マウスの半数以上が喰殺をおこなう。一方、嗅球内に6-ヒドロキシドパミンを注入することにより嗅球に投射するカテコールアミンニューロン（主としてNEニューロン）を選択的に傷害しても、同様の結果となる²⁹⁾。この場合、餌を探し出すのに必要な嗅覚自体や、レトリビングなどの母性行動自体は保たれている。DBHKO マウスの結果と考え合わせると、初産の際、新生仔を羊膜から取り出し、胎盤を食べるが仔は食べないという行動を遂行するには、新生仔からの嗅覚刺激と嗅球に投射するNEニューロンが必要であると考えられる。

7) n-NOS (nitric oxide synthase, neural form)

マウスの鋤鼻器 (vomeronasal organ : VNO) 切除や、VNO に発現するフェロモンレセプター候補 V1r 遺伝子の KO をおこなうと、レトリビング、巣づくり行動は変わらないが、maternal aggression が激減する³⁰⁾³¹⁾。n-NOS の KO では、やはりレトリビングは正常で maternal aggression が減少する³²⁾。n-NOS は VNO に発現が確認されているが、その詳しい作用機序は不明である。

これらのことから、少なくともいくつかの母性行動の要素は独立に傷害される、すなわち独立のシグナル経路をもっているといえる。

おわりに

ヒトの健康な精神発達にとって、適切な乳幼児期の養育環境が重要であることは古くから指摘されてきた³³⁾³⁴⁾。

虐待、ネグレクトといった乳幼児期の養育環境の異常は、児の気分障害・人格障害や次世代への虐待のくり返しをもたらすことも経験的に知られている。しかし、なぜ虐待するのかという母親側の要因については、あまり研究がおこなわれていないのが現状である。一方マウスでは、母性行動のそれぞれの要素と、それを制御する分子・脳の領域などの関係が明らかになりつつある。これらの知見を元に、ヒトにおいても分子レベルでの研究が進むことが期待される。



文 献

- 1) Krasnegor NA, Bridges RS : *Mammalian Parenting : Biochemical, Neurobiological, and Behavioral Determinants*. Oxford University Press, New York, 1990
- 2) Numan M, Insel TR : *The Neurobiology of Parental Behavior*. Springer-Verlag, New York, 2003
- 3) Bridges RS : *Parental Care : Evolution, Mechanism, and Adaptive Significance* Vol. 25, ed. by Rosenblatt JS, Snowdon CT, Academic press, San Diego, 1996, pp. 215-242
- 4) Rosenblatt JS : Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science* **156** : 1512-1514, 1967
- 5) Numan M : *Reproduction* Vol. 7, ed. by Adler N, Pfaff DW, Goy RW, Plenum Press, New York, 1985, pp. 537-605
- 6) Gandelman R, Zarrow MX, Denenberg VH *et al* : Olfactory bulb removal eliminates maternal behavior in the mouse. *Science* **171** : 210-211, 1971
- 7) Seegal RF, Denenberg VH : Maternal experience prevents pup-killing in mice induced by peripheral anosmia. *Physiol Behav* **13** : 339-341, 1974
- 8) Numan M : *The Physiology of Reproduction* Vol. 2, ed. by Knobil E, Neill JD, Raven Press, New York, 1994, pp. 221-302
- 9) Buntin JD : *Parental Care : Evolution, Mechanism, and Adaptive Significance* Vol. 25, ed. by Rosenblatt JS, Snowdon CT, Academic press, San Diego, 1996, pp. 161-214
- 10) Slotnick BM : Disturbances of maternal behavior in the rat following lesions of the cingulate cortex. *Behaviour* **29** : 204-236, 1967
- 11) Murphy MR, MacLean PD, Hamilton SC : Species-typical behavior of hamsters deprived from birth of the neocortex. *Science* **213** : 459-461, 1981

- 12) Carlson NR, Thomas GJ : Maternal behavior of mice with limbic lesions. *J Comp Physiol Psychol* **66** : 731-737, 1968
- 13) Amaral DG, Bauman MD, Capitanio JP *et al* : The amygdala : is it an essential component of the neural network for social cognition? *Neuropsychologia* **41** : 517-522, 2003
- 14) Brown JR, Ye H, Bronson RT *et al* : A defect in nurturing in mice lacking the immediate early gene fosB. *Cell* **86** : 297-309, 1996
- 15) Gruda MC, van Amsterdam J, Rizzo CA *et al* : Expression of FosB during mouse development : normal development of FosB knockout mice. *Oncogene* **12** : 2177-2185, 1996
- 16) Ormandy CJ, Binart N, Kelly PA : Mammary gland development in prolactin receptor knockout mice. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* **2** : 355-364, 1997
- 17) Clement-Lacroix P, Ormandy C, Lepescheux L *et al* : Osteoblasts are a new target for prolactin : analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology* **140** : 96-105, 1999
- 18) Lucas BK, Ormandy CJ, Binart N *et al* : Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology* **139** : 4102-4107, 1998
- 19) Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E *et al* : Defective mammopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *Embo J* **16** : 6926-6935, 1997
- 20) Liu X, Robinson GW, Wagner KU *et al* : Stat 5a is mandatory for adult mammary gland development and lactogenesis. *Genes Dev* **11** : 179-186, 1997
- 21) Tanaka M, Fujikawa T, Nakashima K : Molecular bases for induction of maternal behavior and stress tolerance by prolactin. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* **45** (suppl.) : S 346-S 354, 2000
- 22) Couse JF, Korach KS : Estrogen receptor null mice : what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* **20** : 358-417, 1999
- 23) Lefebvre L, Viville S, Barton SC *et al* : Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene Mest. *Nat Genet* **20** : 163-169, 1998
- 24) Li L, Keverne EB, Aparicio SA *et al* : Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed Peg 3. *Science* **284** : 330-333, 1999
- 25) Haig D, Graham C : Genomic imprinting and the strange case of the insulin-like growth factor II receptor. *Cell* **64** : 1045-1046, 1991
- 26) Wilkins JF, Haig D : Inbreeding, maternal care and genomic imprinting. *J Theor Biol* **221** : 559-564, 2003
- 27) Hendrich B, Guy J, Ramshoye B *et al* : Closely related proteins MBD 2 and MBD 3 play distinctive but interacting roles in mouse development. *Genes Dev* **15** : 710-723, 2001
- 28) Thomas SA, Palmiter RD : Impaired maternal behavior in mice lacking norepinephrine and epinephrine. *Cell* **91** : 583-592, 1997
- 29) Dickinson C, Keverne EB : Importance of noradrenergic mechanisms in the olfactory bulbs for the maternal behaviour of mice. *Physiol Behav* **43** : 313-316, 1988
- 30) Bean NJ, Wysocki CJ : Vomeronasal organ removal and female mouse aggression : the role of experience. *Physiol Behav* **45** : 875-882, 1989
- 31) Del Punta K, Leinders-Zufall T, Rodriguez I *et al* : Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature* **419** : 70-74, 2002
- 32) Gammie SC, Nelson RJ : Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci* **19** : 8027-8035, 1999
- 33) Spitz RA : *The First Year of Life : a psychoanalytic study of normal and deviant development of object relations*. International universities press, New York, 1965
- 34) J Bowlby : *Attachment and loss*. Basic Books, New York, 1969