

## 母子関係が児の精神発達に与える影響

(理化学研究所・脳センター)黒田公美

(「臨床精神医学」(2004年11月)に若干の修正を行った)

### <はじめに>

早期の生育環境が子の発達に大きな影響を与えることは古くから知られている。環境のなかでも、子の主要な養育者との関係(通常は母子関係)はもっとも重要な要素の一つである。このことはヒトばかりでなく、幼若な仔を母が哺乳で育てる哺乳類全体に共通する特徴である。したがってヒト以外の哺乳類モデル動物を用いた母子関係研究が、将来的にヒトの母子関係とその異常のメカニズムの解明に役立つことは十分期待できる。本稿では、まずヒトおよびサルにおける母子関係研究の歴史を簡単にまとめ、次にラットを用いた分子レベルでの研究の発展を実験モデル系ごとに解説する。最後に、胎生期を含め、母親が環境にあわせて児の将来の行動をプログラミングする役割を担うという「Maternal programming仮説」を簡単に紹介する。

### <ヒトの母子関係研究の歴史的流れ>

生後早期の親子関係が人格形成に与える重要性はフロイトによって示唆されていたが、それをより具体的に示した初期の仕事としては、アンナ・フロイトらによる孤児の研究がある(Freud and Burlinghan, 1973)。続いてスピッツは刑務所内の母親によって育てられた子供と孤児院の子供を比較することにより、母親による養育が正常な発達に与える影響を検討した(Spitz, 1965)。母親から引き離されると、生後6-12ヶ月の乳児ははじめ怒り・泣くなどして活動性が上昇するが、その後「引きこもり withdrawal」(活動性・刺激反応性の低下、社会的接触の回避)をきたす。この状態をスピッツは「依存的抑うつ症 anaclitic depression」と名づけた。こうした症状は母親の元に戻されるとすぐに回復するが、母子分離が長期化すると、知能・運動能力の発達が遅延し、母性的養育の欠損が甚だしい場合には体重増加不良、易感染性のため死亡することも多いという。

ボウルビイは当時の精神分析学が幼児の空想の世界に重きをおいて実際の家庭環境を軽視していることを指摘し、入院によって母親から引き離された乳幼児の観察から、「愛着の理論 Attachment theory」を提唱した(Bowlby, 1969)。それによると、児ははじめ抗議Protestし、続いて絶望Despairの状態になる。ここで母親に再会すると、しばらくの間しがみつきがみられるが、分離が長期にわたると、母親との再会に際して無視・敵意を示す、脱愛着Detachmentの状態に至る。ボウルビイは、健康な身体の発達にとって適切な食事が不可欠であると同様に、母子間の愛着形成が健康な精神発達にとって不可欠であることを強調した。当時の小児科病棟は衛生管理を徹底するため、入院している児と母親・看護婦・他の患者などとの接触を最低限にする方針をとっていたが、上記のような研究の発展に加え、かえって病気の回復が遅れることも指摘されるようになり、母子同室入院が進められるようになったという経緯がある。また1970年代、低出生体重児の多かった中南米のコロンビアで保温器つきベッドが不足した際、児を暖めるためできるだけ長く母親に児と素肌を接触させて抱いているよう指示したところ、むしろ保温器内の児に比べ予後がよいという発見があった。この方法はKangaroo mother careと呼ばれ、母乳栄養と並んで低出生体重児のケアとして注目されつつある(Cattaneo et al., 1994; Charpak et al., 1996)。生後早期の授乳及び肌と肌の接触は児に安心感を与えるほか、母親側に作用して産後うつや不適切養育を予防するといった効果もあり、その両者が児の発達によい影響を与えると考えられている。

### <ヒト以外の霊長類>

アメリカの心理学者ハーロウは 1950 年頃、学習実験に用いる野生の輸入マカクザルが高価であったため、人工繁殖を試みた。伝染病の蔓延を防ぐ目的で、完全な衛生管理下にサルは単独で飼育された。その過程でハーロウらは、新生仔ザルは金属性の床のケージの中に単独で置かれると生後5日以内に死亡することが多いが、布でおおった針金の人形、「代理母」を入れるだけで生きることができるようになることを発見した(Harlow, 1979)。これは、哺乳だけでなく身体的接触(による安心感) contact comfort が新生仔の生存に不可欠であることを示唆している。仔ザルのケージに針金でできており哺乳瓶のついた人形と、布で覆われているが哺乳瓶のない人形を入れておくと、たまにミルクを飲むとき以外は、ほとんどの時間を布で覆われた人形にしがみついている。従って母親への愛着はミルクをくれるからではなく、主に身体的接触自体のためであることになる。この結果はフロイトの「空腹の理論Cupboard theory」(児の母親への愛着は食物に対する欲求の二次性のものであるとする説)に対する反証となった。

いったん布製の代理母に愛着を形成すると、仔ザルは代理母を「安全基地 secure base」とみなし、次第に周囲の探索をするようになるが、不安になると駆け戻って慰めを求める。このプロセスはアインズワース・ボウルビイやマラーらがヒトの幼児に見出した分離-個体化の行動パターンと酷似している(Mahler, 1975)。この仔ザルを代理母から引き離れた時の状態もヒトの分離不安と似ており、抗議から次第に絶望、引きこもりの状態に至り、再会するとしがみつが見られる。代理母に細工をして、時に仔ザルを音や空気で脅かすなどの「虐待」を加えるようにしても、仔ザルの愛着行動は弱まることはなく、場合によってはいっそう強くしがみつようになる。

生後直後から六ヶ月間、完全に社会的隔離したサルでは、指しゃぶり・身体をゆするなどの常同行動が目立ち、コロニーに戻しても遊びや性行動などの社会行動ができない。学習能力の発達も劣っていた。また、自分自身母親に育てられることのなかったメスザルが妊娠・出産した場合(Motherless mother)、ほとんどの場合自分の仔を拒絶し育児ができなかった。従って社会行動の健全な発達には幼児期に同年齢のサルと接触したり遊んだりする経験が必須である<sup>1</sup>。これらの結果は、ヒト幼児の愛着形成とその病理のモデルとしてアカゲザルが非常に有用であることを示している。しかし、この種の実験はサルの母子にも実験者にも心理的負担が大きいため、安易に繰り返すべきではないとハーロウ自身も述べているし、現在では動物愛護の観点から、こうした実験自体が困難となっている。

チンパンジーにおいても、人工飼育されたメスでは、初産における育児の成功率は50%以下であるという(松沢哲郎「お母さんになったアイ」)。これらの報告は、霊長類において養育行動を含む社会行動が、乳幼児期の経験、とくに母子関係によって学習される必要のある行動であることを示している。

## <げっ歯類>

### 1)「ハンドリング」モデル

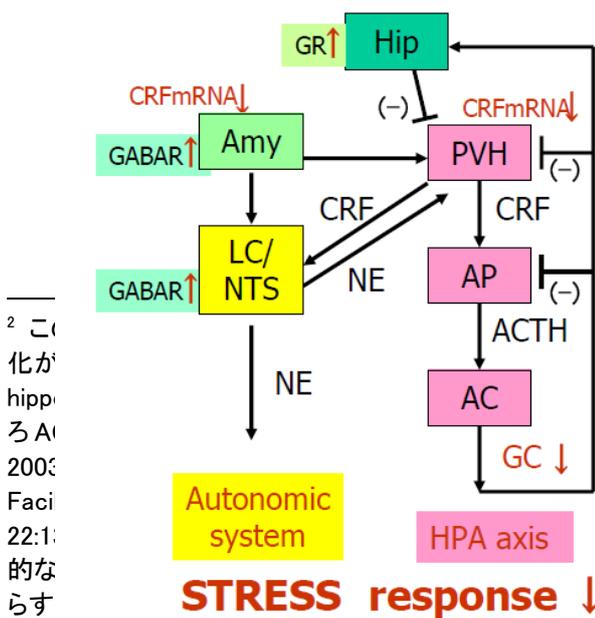
レヴィンらは、不快刺激によるストレスモデルを作成する目的で、ラット新生仔を生後三週間(離乳まで)毎日3分間母親から離し、弱い電気ショックを与えるという実験を行っていた。この実験のコントロール群として、まっ

<sup>1</sup> ただしこうした Motherless mother にも仔ザルは必死にしがみつ、なんとかして触れ合いを持とうと努力を続ける。その結果、次第に母親も仔の接触を許すようになり、次の出産では養育をするようになる。また、ハーロウらは、社会的隔離下に成長し社会行動ができないサルをどのように社会復帰させるかという興味深い研究も行っている。コツは、隔離ザルは他のサルに対する恐怖感がとても強いので、いきなり普通に育ったサルと同居させるようなことはしない。まず、別の折に入れた普通のサルを隔離ザルが見たいときに見ることができるようにする。隔離ザルがこの状況に十分に慣れた後、徐々に年下のサルと遊ぶ時間を作るようにする。このように環境の変化を非常にゆるやかにしてやることによって、1年間の社会隔離の後に激しい常同行動や自傷行為を行っていたサルでさえも異常行動が減少し、正常な社会行動をかなりの程度回復することができる(Novak & Harlow, 1975)。

たく母親から引き離さずに育てる群(ノンハンドリング:NH)、毎日3分間母親から離すがショックは与えない群(ハンドリング:H)を用意した。新生仔が成体になってから、電気ショックに対する回避条件づけ学習の効率を観察したところ、予想に反して H 群がもっとも学習が早くストレス耐性であった。一方、もっとも学習が遅くストレスに不耐性なのはNH 群であった(Levine et al., 1956)。この結果は、ハンドリングというかんたんな操作が仔のストレス耐性を高め、神経系の発達に影響を与えて学習効率を促進していることを示唆する。この偶然の発見から、H-NH を比較する「ハンドリング」モデルを用いた、ラットの早期環境が発達に及ぼす長期影響の研究がはじまった。もともと視床下部-下垂体-副腎(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)ストレス経路(図1)の研究から生まれた副産物であったためもあってこの面の解析が多くなされ、いろいろなストレス状況においてH群はNH群に比べグルココルチコイド(Glucocorticoid, GC)の上昇が小さく、ストレスに耐性であることが示唆された。実際、新奇な場所での探索行動(オープンフィールドテスト)でもNH群に比べ探索的であり、行動レベルにおいても不安が小さいことが示された(Levine, 1957; Levine, 2000)。

これら二つの群で、ACTH, GCの基礎量、副腎のACTHへの感受性、下垂体のCRHへの反応性など、末梢のHPA経路には違いはなかったため、視床下部への中枢制御の段階での違いが想定された。ミーニーらは、H群の成体オスラットではNH群に比べ、グルココルチコイドレセプター(Glucocorticoid receptor, GR)の発現量が海馬において上昇していることを見出した(Meaney et al., 1985) (Meaney and Aitken, 1985)。この変化は中隔、扁桃体、下垂体、視床下部では見出されなかった。ちょうど同じころ、海馬が視床下部のPVHに作用してGCのストレス性上昇に負のフィードバック制御をする可能性が示唆された(Sapolsky et al., 1985) (Jacobson and Sapolsky, 1991)<sup>2</sup>。そこで、ハンドリングが海馬GRの発現量をあげることにより、ストレス後のHPA軸の反応をフィードバック抑制して血中GCの上昇を抑え、結果的に個体のストレス耐性を高めるのではないかという仮説が誕生した。さらに、加齢によりNH群では空間学習の一つであるモリス水迷路学習の効率が低下するが、H群では低下が抑えられていた(Meaney et al., 1988)。過剰量のGCが海馬を傷害し記憶障害の原因になることがすでに報告されていた(Landfield et al., 1981) [Brown, 1999 #281]。H群に比較してNH群の海馬はGCにより多くさらされていることになるため、このことが海馬ニューロンを経年性に傷害し、加齢性の学習障

図1: ハンドリングおよびHigh LGのストレス反応経路への影響



主要なストレス反応経路であるHPA経路(ピンク)と交感神経系(黄色)は連絡しあっており、それぞれ中枢制御を受けている。仔ラットに対するハンドリングおよびHigh LGはこれらのストレス経路に影響を及ぼし、結果的にストレス反応を小さくする効果がある。共通して起こる分子レベルでの変化を赤矢印で示す。AC:副腎皮質、Amy:扁桃体、AP:下垂体前葉、CRF:コルチコトロピン放出因子、GABAR:GABAレセプター、GC:グルココルチコイド(ヒトではコルチゾールだがげっ歯類ではコルチコステロン)、GR:グルココルチコイドレセプター、Hip:海馬、LC/NTS:青斑核・孤束核などのノルエピネフリンニューロン、NE:ノルエピネフリン、PVH:視床下部室傍核

たが、変  
lective  
書はむし  
kloet, E.R.  
1997.  
stem Res.  
して間接  
果をもた  
V.

Ostrander, D.C. Choi, and W.E. Cullinan. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 24:151-80.

害を促進するのではないかと考えられた<sup>3</sup>。

## 2) ハンドリング効果の Maternal mediation 仮説と High-Low LG モデル

ハンドリングモデルにより、げっ歯類においても霊長類と同様、生後早期の環境が仔の発達に影響をおよぼし、長期にわたる行動変化をもたらすことが確認された。しかし、3-15 分のハンドリング操作という、いわば非常に短い母親からの分離がなぜ仔のストレス耐性を高めるのか、直観的には理解しがたい。そこで、ハンドリング操作が母親の行動を変化させ、それが結果的に仔に影響を与えるのではないかとする「Maternal mediation」仮説が提唱された(Thoman and Levine, 1970)(脚注2)<sup>4</sup>。それによると、ハンドリングをうけた仔ラットが巣に戻されると、母ラットの母性行動はむしろ促進され、通常よりも多く仔をなめてきれいにする行動(Licking/grooming, LG)を行う。このLGの刺激により、仔のストレス耐性が高まるとするものである。

この仮説をより直接に検証するため、ミーニーらはまずH群とNH群の母子を生後 10 日間にわたって頻繁に(一回 1 時間のセッションを 8 回)観察し、母ラットの行動に違いがあるかどうかを検討した(Liu et al., 1997)。その結果、H群の母ではNH群の母と比べ、LGの頻度が約二倍にも上昇していた。また、哺乳時間自体に差はなかったが、哺乳の際の姿勢がより高く、背がアーチ状に見える(Arched-back nursing, ABN)ことがわかった<sup>5</sup>。一方NH群の母親では、哺乳の際に仔の上や横に寝そべっていることが多かった。次に母のLG増大が実際に仔のストレス反応性に影響を与えているかどうかを調べるため、ハンドリング操作は行わずに、LG頻度の多い母(High LG)と少ない母(Low LG)を繁殖コロニーから選別し、それぞれの仔のストレス反応性を調べた。すると拘束ストレス後のGCと母のLG頻度との間に逆相関が認められた。その他、海馬GRmRNAは母親のLGと正に相関し、視床下部室傍核のCRHmRNAの発現量は母親のLGと逆相関した。すなわちH-NH群がちょうどHigh-Low LG群と同じメカニズムで異なっていることになり、母のLGがハンドリングの効果を媒介することが示唆された。ハンドリングモデルとHigh-Low LGモデルにおいて、共通して群間に差異が認

<sup>3</sup> NH群のかわりに、慢性母子分離(一日あたり3-6時間、繰り返して分離)群をH群と比較する手法もしばしば用いられる。しかし慢性母子分離の報告ではあまり一致した見解が得られていないことが指摘されている Lehmann, J., and J. Feldon. 2000. Long-term biobehavioral effects of maternal separation in the rat: consistent or confusing? *Rev Neurosci*. 11:383-408.。研究室によって用いる分離のプロトコルがまちまちであることもその一因と考えられている。

<sup>4</sup> ハンドリングの効果すべてが母親の行動変化によるものであるかどうかについては異論もある。ウサギでは母親が授乳のために巣に戻るの一日わずか 5-30 分ほどに限られている。デネンバーグらは、ウサギにおいてもハンドリング操作により不安傾向が小さくなることを示し、この場合にはハンドリング操作が仔に直接影響を与えるのであって、母親の行動を介しているとは考えにくいという Denenberg, V.H. 1999. Commentary: is maternal stimulation the mediator of the handling effect in infancy? *Dev Psychobiol*. 34:1-3.。また、プライスらは H 群がストレス耐性を高いのではなく、むしろNH群が自然の環境と比べて刺激がなさすぎ、ストレス耐性の発達が不十分であると考えている Pryce, C.R., and J. Feldon. 2003. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 27:57-71.。そのほかにも、ハンドリング操作は実験者に対する慣れを生じさせ、後の様々なテスト状況(往々にして同じ実験者によって行われる)においてストレスを感じにくいとも考えることができる。また、H群の仔は短期の分離と再会を繰り返すことにより、ストレスは長く続くものではなく状況は改善するというポジティブな経験を重ねているという可能性もあるのではないだろうか。

<sup>5</sup> 当初の論文では Caldji, C., B. Tannenbaum, S. Sharma, D. Francis, P.M. Plotsky, and M.J. Meaney. 1998. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95:5335-40.、LGとABNの頻度がよく相関するという理由でLG-ABNとして同等に記載していたが、ABNは観察者によってばらつきが出やすいため、実際のHigh-Low LGラットの選定においては現在LGのみを用いている(ミーニーら、私信)。

められたストレス経路を図1にまとめる<sup>6</sup>。

ハンドリングや母親のLGの効果は生後一週間がもっとも大きい。この間にLGの刺激が仔の海馬GRの発現量を上げるメカニズムとしては現在次のように考えられている： a) 縫線核からのセロトニン(5-HT)ニューロンが海馬ニューロンの5-HT7レセプターに作用し、b) 活性化された5-HT7レセプターはcAMP、PKA(Protein kinase A)を介してNGFI-A(Nerve Growth Factor-Inducible protein A)の発現をあげ(Meaney et al., 2000)、c) NGFI-AがGR遺伝子のエクソン1領域に結合して発現を上昇させる(Laplante et al., 2002)。しかしこの説明だけでは、なぜGRの上昇が離乳後もずっと持続するのか理解しがたい。そこで、遺伝子発現をより恒久的に制御するとして近年注目されているDNAメチル化<sup>7</sup>の関与を検討したところ、GRのプロモーター領域のうちNGFI-Aが結合する部分にあるCpGの特定の 하나가、Low LG母の仔ではほとんどメチル化されているのに対し、High LG母の仔ではほとんどメチル化されていないことが明らかになった(Weaver et al., 2004)。DNAメチル化が出生前後において環境に応じて配列特異的に調節されるという報告はこれまでになく、その分子機構は今後明らかにされる必要がある。しかし最近では、神経細胞の活動に応じたBDNF(Brain-derived Neurotrophic Factor)の発現上昇の際、BDNF遺伝子内の調節領域のCpG脱メチル化が起こっているという報告もあり(Chen et al., 2003; Martinowich et al., 2003)、DNAメチル化のようなエピジェネティック遺伝子発現制御が環境への適応やその病理と関連している可能性が示唆される。

### 3) 母子分離の短期・長期影響

生後2週目のラットを母から分離すると、はじめの数時間は仔は活発に鳴いて母親を探し回るが、次第に行動や刺激に対する反応性が低下するという、ヒトやサルにおける母子分離と同様の行動変化の過程をたどる(Hofer, 1994)。したがって、母を喪失した哺乳類の仔の悲嘆反応は種を超えて共通している。さらに仔ラットにおいては母子分離12時間後には体温・心拍数が中枢性に抑制され、DNA合成やエネルギー産生系の酵素発現量などの代謝レベルが全体に低下する(Kuhn and Schanberg, 1998)。成長ホルモン、プロラクチン、インシュリンなどの同化促進系ホルモンへの細胞の反応が低下することにより、成長・発達も遅くなる<sup>8</sup>。一方でHPA軸は活性化され、血中GCの基礎値および新奇刺激によるストレス反応の両方が増大する(Stanton et al., 1987)。これらの代謝・内分泌変化のうち、血中GCの基礎値は経管栄養によって増加が抑えられるが、GCのストレス反応性の上昇を含むいくつかの部分は温度管理・経管栄養によっても改善できず、むしろ授乳はしないが養育行

<sup>6</sup> ストレス反応性とは別にミーニーらは、Low LG母のメスの仔ラットは、自身もLow LG母になる傾向があること、しかし生後直後にHigh LG母に養子に出されると多くはHigh LG母になると報告した Francis, D., J. Diorio, D. Liu, and M.J. Meaney. 1999. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*. 286:1155-8。このことは、ラットにおいても養育行動の多寡が非遺伝的に次世代に伝播する可能性を示し、ヒトにおける虐待の繰り返いを考察する上で興味深い。しかし、この養育行動の違いのメカニズムがストレス反応性の違いを介するのか、それとも独立に起こっているのかはまだ検討の余地があるところであると思われる。

<sup>7</sup> DNAの配列のうち、シトシン(C)-グアニン(G)と並んでいるCpGジヌクレオチドのシトシンの5位にメチル基が転移することにより、5-メチルシトシンとなる。このことにより、クロマチンが不活性化状態となり、遺伝子発現が抑制される。

<sup>8</sup> カウフマンらは、pigtail macaqueの母子分離の研究から、この状態をキャノンの“fight or flight”反応と対比させて、“conservation-withdrawal”反応と呼んでいる Kaufman, I.C., and L.A. Rosenblum. 1967. The reaction to separation in infant monkeys: anaclitic depression and conservation-withdrawal. *Psychosom Med*. 29:648-75。「うつ状態」に似るが、一方で母親という栄養源がない期間、発達を犠牲にしてもエネルギーを節約し生き延びようとする点で適応的な反応である。

動をする他のラットなどを同居させることによって改善することから、母ラットによるある種の接触刺激が餌とは違うメカニズムで仔ラットの不安を軽減し、発達を促していることを示唆する。

上述のように、母子分離期間中の仔ラットの行動・生理的变化は基本的に霊長類と類似している。しかし、母子分離の長期影響、すなわち分離を受けた仔が成長した後の行動に、ラットの場合どれほどの影響があるのだろうか。Thoman らは、メス仔ラットを生後 24 時間以内に母ラットから離して三時間毎の経口チューブ栄養による完全人工保育を行った(Thoman and Arnold, 1968)。サルの結果とは異なり、母親からも同胞からも完全に分離して育てられたメスラットは出産後、仔の若干の成長の遅れや死亡率の増加はあったもののおおよそ正常に母性行動を行った。(ただしこの実験系では、ハーロウの実験を模して、温水の還流する透析チューブでできた「代理母」が与えられていた。)

近年のフレミングらの「Pup-in-cup」式人工保育(Gonzalez et al., 2001)では、生後 4 日の仔を母ラットより離し麻酔下に胃瘻を作成する。仔ラットはそれぞれ単独にカップの中に入れ、温度管理下に生後 20 日まで飼育する。母ラットに育てられた仔と比較すると離乳時の体重はやや低いが、成体になると変わりなくなる。人工保育を受けた母ラットではラットに育てられた母ラットに比べ、自分の仔に対するLGやCrouching(またがって暖める行動)の頻度が有意に低く、またオープンフィールドテストにおいて不安傾向が強いことが明らかになった。人工保育の期間、濡れた絵筆で仔をなでるという母親のLGをまねた操作により、この傾向が部分的に改善されたことから、母親のLGなどによる触覚刺激が仔の発達に影響を及ぼし、将来母親になったときに自身もよりLGを行うようになると考えられた。

しかしいずれの報告においても、ラットは人工保育によって完全な社会的孤立状態で育っても、性行動や母性行動の障害はサルの場合ほど顕著ではない。このことは、霊長類の社会行動の発達は環境・学習に大きく依存するが、げっ歯類ではより本能に依存していることを示唆する。また、また、実験室マウス・ラットの多くの種では母子間相互作用の双方向において個体識別を必要としない。例えば母親マウス・ラットは自らの仔でなくても、同じテリトリーの似た日齢の仔をほぼ遜色なく養育する。したがってげっ歯類モデルと霊長類の結果とを比較する際にはこのような違いに注意する必要がある。

#### 4) 虐待する母に対する愛着のメカニズム

上述のように、サルでは代理母に対する愛着がいったん形成されると、代理母が仔に恐怖や害を与える場合でも仔の愛着行動は弱まらない。同様の現象はやイヌ、ヒヨコ、虐待する実の母ザルの仔でも観察されている。野生では多少養育不適切の母親であっても離れることは致死的であることが多いため、哺乳類の仔にとって虐待にもかかわらず母親に強い愛着を抱くことは適応的なものかもしれない。しかし、通常は侵害刺激に対しては回避条件づけが起こるのに、なぜ新生仔ではそれが愛着行動を弱めることにならないのだろうか。サリヴァンらは、匂い物質と電気ショックを組み合わせた回避条件づけ学習において、生後 10 日以上の子ラットでは電気ショックと関連付けられた匂いを避けるのに対し、それ以下の年齢の仔ではむしろ匂いに近寄っていくパラドキシカルな反応をするを見出した(Sullivan et al., 2000)。この条件づけを生後 10 日以内に行くと、10 日以降にテストしてもまだ接近行動が持続している。このパラドキシカル反応の原因として、古典的な恐怖条件づけに必要な扁桃体を含む神経経路が生後 10 日以内ではまだ未熟である一方、匂い学習経路である青斑核から嗅球へのノルエピネフリン(NE)ニューロンの投射はすでに完成しており、この作用により接近行動が出現するのではないかとしている(詳細は(Sullivan, 2003)参照)。この実験は直接に仔ラットの母親に対する愛着行動を見ているものではないが、げっ歯類では視聴覚よりも嗅覚が外界からの感覚入力として重要であること、またヒトにおいても乳幼児期には嗅覚が成人よりも発達していて愛着形成に重要な役割を果たすことなどを考慮すると興

味深い知見である。

#### <Maternal programming仮説>

ラットにおける上記の結果は、一見すると「養育は多いほど、子の不安は少ないほどよい」というようであるかのような印象を与える。しかし、この単純な解釈は必ずしも射していない。実験室と異なり、野生状態においては、環境が厳しい(食料が少ない、捕食者が多く食料を得るのに時間がかかるなど)場合には、母が食料を得るために巣を離れている時間はより長くなるだろう。このような厳しい環境においてより適応的なのは、不安が強くなりあまり新奇な場所を探索しないLow LGの子であるかもしれない<sup>9</sup>。したがって母はより多く巣を離れていることで、間接的に仔に環境の厳しさを教え、仔がより慎重に振舞うようにプログラムしているのではないだろうか、と考えられるようになってきた。

このように母親の要因が仔の発達を環境に合わせて微調整するという考え方は「Maternal programming仮説」と呼ばれる(Meaney, 2001)。この仮説のもとになったのは、ヒト疫学研究から生まれた「Thrifty phenotype(またはFetal programming)仮説」である(Hales and Barker, 2001; Wells, 2003)。妊娠後期の母親の栄養状態が悪い場合、子宮内の仔のエネルギー代謝系(主としてインシュリンシグナル系)の発達を制御し、インシュリン抵抗性を高めるなどのメカニズムによって「エネルギー節約Thrifty型」の代謝系を設定する。成人後、予測どおりに食料の少ない環境であった場合には、その個体はよりよく適応することになる。しかし予想に反してそれほど食料が少なくなかった場合、初期のプログラミングは不適切であったことになり、インスリン抵抗性による様々の病態(Metabolic syndrome: 高血圧、高脂血症、II型糖尿病、冠血管障害)を呈するとするものである。もともとは第二次世界大戦中の飢饉の時に胎生期を過ごした世代の追跡調査や、近年急速に経済成長を遂げた第三世界での疫学調査によって、このような効果が示唆された。さらに、母親の妊娠中のストレスは胎盤の血行を減少させることで、胎児にとって母親の低栄養と同じ効果をもたらすという報告もある(Seckl, 1998)。

これらをまとめると、「自然環境は非常に厳しいこともそうでないこともあり、個体の代謝レベルや性格傾向を遺伝的プログラムだけで決定してしまうには無理がある。そのためある程度の可塑性が残されており、出生前後に母親の代謝や行動パターンに応じて仔の発達プログラムを調整するメカニズムがあるのではないか」という主張である。この仮説の妥当性は今後の検証を要するが、発達と環境との相互作用を考える上で注目を集めている。

#### <終わりに>

1960年頃、ボウルビイらの研究によって母子関係が児の精神発達に与える影響が見出され、センセーションを巻き起こした。しかしその行き過ぎによって、統合失調症や自閉症までもが母親の養育の責任であるとされたり、母親は「完璧な」養育を児に与えなければならないといった風潮を作り出したりといった弊害も生まれた。実際にはウィニコットが述べたように、ほとんどすべての母親は自然のままに児に必要なものを十分与えてい

<sup>9</sup> 不安には重要な適応的意義があり、大胆であることが必ずしもよいとは限らない Kandel, E.R. 1999. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry*. 156:505-24.。たとえばスラム街のように犯罪が多く、社会・経済的に厳しい状況の少年においては、「シャイ、臆病」といった性格傾向が後に犯罪行為に傾斜することなく家庭を築くことと正に相関するという報告もある Farrington, D.P., B. Gallagher, L. Morley, R.J. St Ledger, and D.J. West. 1988. Are there any successful men from criminogenic backgrounds? *Psychiatry*. 51:116-30.。しかしもちろん、厳しい環境では母親が意図的に養育を少なくするべきだということではない。母親はどんな場合も自然に振舞っていて、環境による違いが自然に児に伝わるのである。

るのであり、Good-enough Motheringを行っているのである。

生後早期の環境が児の発達に与える影響が再び注目されている現在、過去の轍を踏まないためにも、単純にモデル動物の結果をヒトにあてはめたり、養育は「多ければ多いほどよい」と一面的に解釈したりせず、上記のような知見の意義を深く読み取る必要があるのではないだろうか。

Bowlby, J. 1969. Attachment and loss. Basic Books, New York.

Caldji, C., B. Tannenbaum, S. Sharma, D. Francis, P.M. Plotsky, and M.J. Meaney. 1998. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95:5335-40.

Cattaneo, A., R. Davanzo, F. Uxa, and G. Tamburlini. 1994. Kangaroo mother method for low-birthweight infants. *Lancet.* 344:1304-5.

Charpak, N., J.G. Ruiz-Pelaez, and Z. Figueroa de Calume. 1996. Current knowledge of Kangaroo Mother Intervention. *Curr Opin Pediatr.* 8:108-12.

Chen, W.G., Q. Chang, Y. Lin, A. Meissner, A.E. West, E.C. Griffith, R. Jaenisch, and M.E. Greenberg. 2003. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science.* 302:885-9.

de Kloet, E.R. 2003. Hormones, brain and stress. *Endocr Regul.* 37:51-68.

Denenberg, V.H. 1999. Commentary: is maternal stimulation the mediator of the handling effect in infancy? *Dev Psychobiol.* 34:1-3.

Farrington, D.P., B. Gallagher, L. Morley, R.J. St Ledger, and D.J. West. 1988. Are there any successful men from criminogenic backgrounds? *Psychiatry.* 51:116-30.

Francis, D., J. Diorio, D. Liu, and M.J. Meaney. 1999. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science.* 286:1155-8.

Freud, A., and D. Burlinghan. 1973. Infants Without Families: Writings 3, 1994. International Universities Press, New York.

Gonzalez, A., V. Lovic, G.R. Ward, P.E. Wainwright, and A.S. Fleming. 2001. Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev Psychobiol.* 38:11-32.

Hales, C.N., and D.J. Barker. 2001. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 60:5-20.

Harlow, H.F. 1979. The human model: Primate perspectives. V.H. Winston & Sons, Washington D.C.

Herman, J.P., H. Figueiredo, N.K. Mueller, Y. Ulrich-Lai, M.M. Ostrander, D.C. Choi, and W.E. Cullinan. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 24:151-80.

Hofer, M.A. 1994. Hidden regulators in attachment, separation, and loss. *Monogr Soc Res Child Dev.* 59:192-207.

Jacobson, L., and R. Sapolsky. 1991. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 12:118-34.

- Kandel, E.R. 1999. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry*. 156:505-24.
- Kaufman, I.C., and L.A. Rosenblum. 1967. The reaction to separation in infant monkeys: anaclitic depression and conservation-withdrawal. *Psychosom Med*. 29:648-75.
- Kuhn, C.M., and S.M. Schanberg. 1998. Responses to maternal separation: mechanisms and mediators. *Int J Dev Neurosci*. 16:261-70.
- Landfield, P.W., R.K. Baskin, and T.A. Pitler. 1981. Brain aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science*. 214:581-4.
- Laplante, P., J. Diorio, and M.J. Meaney. 2002. Serotonin regulates hippocampal glucocorticoid receptor expression via a 5-HT7 receptor. *Brain Res Dev Brain Res*. 139:199-203.
- Lehmann, J., and J. Feldon. 2000. Long-term biobehavioral effects of maternal separation in the rat: consistent or confusing? *Rev Neurosci*. 11:383-408.
- Levine, S. 1957. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science*. 126:405.
- Levine, S. 2000. Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol*. 405:149-60.
- Levine, S., J.A. Chevalier, and S.J. Korchin. 1956. The effects of early shock and handling on later avoidance learning. *J Pers*. 24:475-93.
- Liu, D., J. Diorio, B. Tannenbaum, C. Caldji, D. Francis, A. Freedman, S. Sharma, D. Pearson, P.M. Plotsky, and M.J. Meaney. 1997. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*. 277:1659-62.
- Mahler, M.S. 1975. The psychological birth of the human infant. Basic Books, New York.
- Martinowich, K., D. Hattori, H. Wu, S. Fouse, F. He, Y. Hu, G. Fan, and Y.E. Sun. 2003. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*. 302:890-3.
- Meaney, M.J. 2001. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 24:1161-92.
- Meaney, M.J., and D.H. Aitken. 1985. The effects of early postnatal handling on hippocampal glucocorticoid receptor concentrations: temporal parameters. *Brain Res*. 354:301-4.
- Meaney, M.J., D.H. Aitken, S.R. Bodnoff, L.J. Iny, J.E. Tatarewicz, and R.M. Sapolsky. 1985. Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behav Neurosci*. 99:765-70.
- Meaney, M.J., D.H. Aitken, C. van Berkel, S. Bhatnagar, and R.M. Sapolsky. 1988. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*. 239:766-8.
- Meaney, M.J., J. Diorio, D. Francis, S. Weaver, J. Yau, K. Chapman, and J.R. Seckl. 2000. Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *J Neurosci*. 20:3926-35.
- Pryce, C.R., and J. Feldon. 2003. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 27:57-71.
- Sapolsky, R.M., M.J. Meaney, and B.S. McEwen. 1985. The development of the glucocorticoid receptor

- system in the rat limbic brain. III. Negative-feedback regulation. *Brain Res.* 350:169-73.
- Seckl, J.R. 1998. Physiologic programming of the fetus. *Clin Perinatol.* 25:939-62, vii.
- Spitz, R.A. 1965. The first year of life: a psychoanalytic study of normal and deviant development of object relations. International universities press, New York.
- Stanton, M.E., J. Wallstrom, and S. Levine. 1987. Maternal contact inhibits pituitary-adrenal stress responses in preweanling rats. *Dev Psychobiol.* 20:131-45.
- Sullivan, R.M. 2003. Developing a sense of safety: the neurobiology of neonatal attachment. *Ann NY Acad Sci.* 1008:122-31.
- Sullivan, R.M., M. Landers, B. Yeaman, and D.A. Wilson. 2000. Good memories of bad events in infancy. *Nature.* 407:38-9.
- Thoman, E.B., and W.J. Arnold. 1968. Effects of incubator rearing with social deprivation on maternal behavior in rats. *J Comp Physiol Psychol.* 65:441-6.
- Thoman, E.B., and S. Levine. 1970. Hormonal and behavioral changes in the rat mother as a function of early experience treatments of the offspring. *Physiol Behav.* 5:1417-21.
- Tuvnes, F.A., H.A. Steffenach, R. Murison, M.B. Moser, and E.I. Moser. 2003. Selective hippocampal lesions do not increase adrenocortical activity. *J Neurosci.* 23:4345-54.
- van Haarst, A.D., M.S. Oitzl, and E.R. de Kloet. 1997. Facilitation of feedback inhibition through blockade of glucocorticoid receptors in the hippocampus. *Neurochem Res.* 22:1323-8.
- Weaver, I.C., N. Cervoni, F.A. Champagne, A.C. D'Alessio, S. Sharma, J.R. Seckl, S. Dymov, M. Szyf, and M.J. Meaney. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 7:847-54.
- Wells, J.C. 2003. The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol.* 221:143-61.