

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K21822

研究課題名（和文）母子間デタッチメントの神経基盤および社会性発達に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the neural basis of mother-pup detachment and effect of the detachment style on social development

研究代表者

茂木 一孝（Mogi, Kazutaka）

麻布大学・獣医学部・教授

研究者番号：50347308

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：離乳時期に母と子が離れる「デタッチメント」の神経メカニズムと、デタッチメントスタイルの社会性発達への影響を明らかにすることを目的とした。視床室傍核での、養育行動を促進するオキシトシン神経系からの抑制的調節と、ストレスなどの外部環境情報を統合して行動を調節する前頭前皮質からの促進的入力バランスが、デタッチメントを制御するメカニズムの一つであることが明らかとなった。デタッチメントスタイルと社会性発達の関連は今後の課題として残された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母と子の結びつきである愛着「アタッチメント」の神経メカニズムや、アタッチメントスタイルの違いが子の社会性発達に及ぼす影響に関しては、これまでも多くの研究がある。本研究から、離乳時期に母と子が離れる「デタッチメント」の神経メカニズムの一端が初めて明らかとなった。今後本研究で確立した母マウスのデタッチメント行動の人為的操作法を用い、離乳時期に母から無視されて親離れする場合や、逆に母が子に過干渉な場合での子マウスの社会性発達を解析できれば、デタッチメントスタイルに起因すると考えられる子の社会性発達に関する諸問題解決の糸口となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to clarify the neural mechanisms of detachment, the separation between mother and child during weaning, and the effects of detachment style on development of social behavior. The balance between inhibitory regulation in the paraventricular thalamus from the oxytocin nervous system, which promotes nurturing behavior, and facilitative input from the prefrontal cortex, which regulates behavior from external environments such as stress, was found to be one of the mechanisms controlling detachment. The relationship between detachment style and social development was left as an issue for the future.

研究分野：動物行動神経科学

キーワード：デタッチメント 視床室傍核 前頭前皮質 オキシトシン

1. 研究開始当初の背景

密な母子関係を生み出す哺乳機能を獲得した哺乳類において、母と子の結びつきである愛着 (アタッチメント) が子の身体や心の発達に与える影響は、多くのヒト研究からも明らかである。動物研究においても授乳期の母子間インタラクションの違い、つまりアタッチメントスタイルは将来の社会性に影響を与えることが示されており、申請者はその基盤となるメカニズムをマウスモデルで明らかにしてきた。一方、離乳時期に母と子が離れる「デタッチメント」も母子によって違いがあり、ヒトでは母から無視や虐待を受けながら親離れする場合や、逆に離乳時期を過ぎても母が子に対して過干渉な場合などがある。また、虐待を受けた子は虐待をする親になり易いといった虐待の連鎖なども示唆されているが、それぞれのデタッチメントスタイルが子の社会性発達にどのような影響を及ぼすのか、神経メカニズムまで含めた体系的な理解には程遠いのが現状である。申請者はこれまでマウスをモデル動物として、育子中の母マウスが見知らぬオスマウスと連日繰り返し出会う社会環境では、母マウスはその侵入オスマウスが居ない時でも子マウスを積極的に抱え込む行動が顕著に減少し、子マウスとの接触が低下することを見出している。また、アタッチメントや養育行動に重要なホルモンであるオキシトシン (OT) の受容体は、報酬の価値判断に重要な視床室傍核 (paraventricular thalamus, PVT) にも多く発現しているが、育子中の母マウスが見知らぬオスマウスと連日繰り返し出会う社会環境では PVT が活性化していることを見だし、PVT がデタッチメントに関与する可能性が示唆された。

2. 研究の目的

母マウスのデタッチメントを制御する神経メカニズムを解明するとともに、デタッチメントスタイルと子の社会性発達の関連性も明らかにし、社会性発達研究の新しい領域を開拓することを目的とした。

3. 研究の方法

デタッチメントを制御する神経系の解明

PVT におけるオキシトシン作用の解明：PVT に多く発現している OT 受容体の母マウスでの機能を明らかにするため、母マウスの PVT に OT 受容体を阻害するオキシトシンアンタゴニストを投与し、子マウスへの行動変化を解析する。

PVT に投射してデタッチメントに関与する神経系の解明：母マウスの PVT に神経軸索を逆行するウィルスベクターを注入し、PVT への投射細胞を特定する。また、母マウスでのその PVT へ投射する神経細胞が、見知らぬオスマウスが子育て中の巣に侵入してきた際に活性化するかどうかを調べる。そのようなデタッチメントへの関与が示唆される PVT へ投射する神経系を見いだせた際には、ウィルスベクターを用いて人工受容体を導入し、その回路を人為的に活性化した際の行動変化を解析する。

デタッチメントスタイルと社会性発達の関連

で見いだした神経系とその人為的操作技術を用いて離乳前から子マウスを無視するような母や、逆に通常の離乳時期を過ぎても過干渉な母マウスを作出する。それらが育てた子マウスの思春期および性成熟後の社会行動を調べる。本研究では、その際に半野生環境下のマウス集団中での行動も解析する (図 1)。これはマウスに RFID チップを装着し、飼育床下にアレイ上に配置した RED モジュール上を通過した際の信号で位置情報を取得するとともに、カメラ情報と AI (機械学習) によって親和行動や敵対行動など 40 もの行動を分類できるシステムである。まずはそれぞ

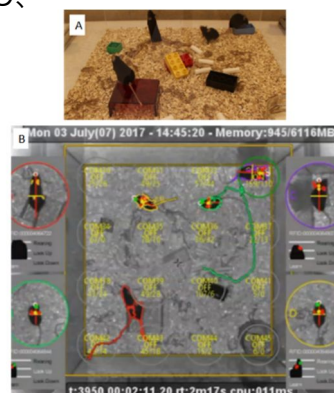


図 1. (A) 半野生環境下におけるマウス集団の長期的行動モニタリング。(B) AIによって40の行動カテゴリーをリアルタイムに分類できる。

れのデタッチメントスタイルから親離れしたマウス 1 匹が通常離乳のマウス 4~5 匹と群れになった際他個体との関係性、ヒエラルキーなどを調べる。

4. 研究成果

母マウスに脳内 PVT へのインジェクション用カニューレを留置し、産後 7 日目にオキシトシンアンタゴニスト(OTA)を一度だけ投与して行動観察したところ、子マウスへの行動に変化は認められなかった。しかし浸透圧ポンプを使用し、産後 2 日目から 7 日まで慢性的に投与した結果、子マウスを抱え込む行動が有意に減少した(図 2)。

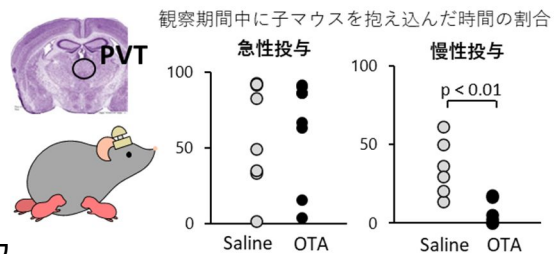


図 2. 母マウスPVTへのOTA投与の影響

母マウスが見知らぬオスマウスに連日繰り返し出会う社会環境で活性化している脳部位を、最初期遺伝子 c-fos のタンパク発現を活性化マーカーとして検索した結果、行動の切り替えといった実行機能に重要な前頭前皮質(prefrontal cortex, PFC)が見出された。そこで神経軸索を逆行するウイルスベクターを母マウス PVT に注入し、PFC にある PVT への投射細胞を蛍光色素である GFP で標識した。オスマウスの侵入がある場合には、この PFC にある PVT 投射細胞が活性化することから(図 3)、PFC-PVT 回路がデタッチメントを制御する可能性が示唆された。

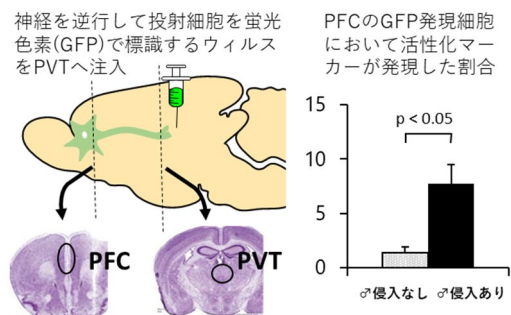


図 3. 見知らぬオスマウス侵入環境で活性化する母マウスの脳内 PFC-PVT 回路

PFC-PVT 回路がデタッチメント制御に関与することを実証するために、母マウスの PFC と PVT にウイルスベクターを注入して、PVT へ投射する PFC の神経細胞に細胞活性型の G タンパク質と共役する人工受容体を発現させた。そして、人工受容体にリガンドを慢性的に皮下投与した結果、子マウスを抱え込む行動が有意に減少した(図 4)。

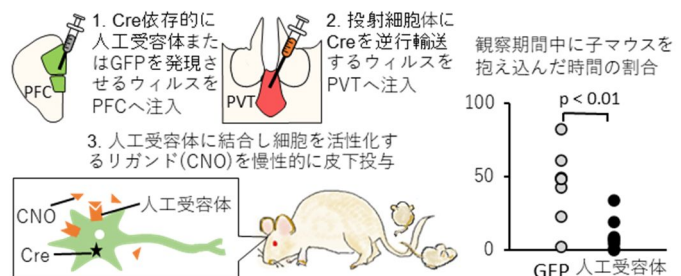


図 4. 母マウスPFC-PVT回路の薬理遺伝学的活性化による子マウス抱え込み行動の抑制

以上のように、デタッチメントに関わる神経系として、アタッチメントを促進する OT 神経系の PVT への入力にデタッチメントを抑制的に制御するとともに、ストレスなどの外環境情報を統合して行動の切り替えに関わる PFC から PVT への入力にデタッチメントを促進的に制御することが明らかとなった。個体におけるデタッチメントの違いは、このような PVT への抑制性入力と促進性入力のバランスの違いに起因することが考えられた。

また、本研究から母マウスのデタッチメントを促進する人為的操作が可能となり、これを利用してまずは離乳前から子マウスを無視するような母を作成し、その子の発達変化を解析する予定であったが、コロナ禍によってマウスでの長期実験が困難な状況となり、残念なことにこの点は研究を進展することができなかった。半野生化におけるマウス集団の行動を長期的にモニタリングできるシステムを導入し、実際の行動分類をするアルゴリズムを調整している段階である。デタッチメントスタイルと社会性発達の関連は今後の課題として残された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 N. Inoue, H. Nishizumi, R. Ooyama, K. Mogi, K. Nishimori, T. Kikusui, H. Sakano	4. 巻 10
2. 論文標題 The Olfactory Critical Period is Determined by Activity-Dependent Sema7A/PlxnC1 Signaling within Glomeruli.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e65078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.65078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 T. Sakamoto, Y. Ishio, Y. Ishida, K. Mogi, T. Kikusui	4. 巻 70(1)
2. 論文標題 Low maternal licking/grooming stimulation increases pain sensitivity in male mouse offspring.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 13-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1538/expanim.20-0030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 R. Kato, A. Machida, K. Nomoto, G. Kang, T. Hiramoto, K. Tanigaki, K. Mogi, N. Hiroi, T. Kikusui	4. 巻 63(1)
2. 論文標題 Maternal approach behaviors toward neonatal calls are impaired by mother's experiences of raising pups with a risk gene variant for autism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 108-113
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/dev.22006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 F. Diaz-Rojas, M. Matsunaga, Y. Tanaka, T. Kikusui, K. Mogi, M. Nagasawa, K. Asano, N. Abe, M. Myowa	4. 巻 225
2. 論文標題 Development of the paternal brain in expectant fathers during early pregnancy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroimage	6. 最初と最後の頁 117527
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2020.117527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 A. Watarai, S. Tsutaki, K. Nishimori, T. Okuyama, K. Mogi, T. Kikusui	4. 巻 720
2. 論文標題 The blockade of oxytocin receptors in the paraventricular thalamus reduces maternal crouching behavior over pups in lactating mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.134761.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 K. Nomoto, A. Hashiguchi, A. Asaba, T. Osakada, M. Kato, N. Koshida, K. Mogi, T. Kikusui	4. 巻 69(3)
2. 論文標題 Female C57BL/6 and BALB/c mice use differently use acoustic features of male ultrasonic vocalizations for social preferences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 319-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.19-0119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Matsunaga, T. Kikusui, K. Mogi, M. Nagasawa, R. Ooyama, M. Myowa	4. 巻 16(6)
2. 論文標題 Breastfeeding dynamically changes endogenous oxytocin levels and emotion recognition in mothers: Oxytocin and emotion in mothers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology letters	6. 最初と最後の頁 20200139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsbl.2020.0139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 I. Kamimura, R. Kaneko, H. Morita, K. Mogi, T. Kikusui	4. 巻 S0168-0102(19)
2. 論文標題 Microbial colonization history modulates anxiety-like and complex social behavior in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 30542-30545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.01.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Sakamoto, Y Ishio, Y Ishida, K. Mogi, T. Kikusui	4. 巻 14(7)
2. 論文標題 Low maternal care enhances the skin barrier resistance of offspring in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PloS ONE	6. 最初と最後の頁 e0219674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219674	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. Kawada, M. Nagasawa, A. Murata, K. Mogi, K. Watanabe, T. Kikusui, T. Kameda Vasopressin enhances human preemptive strike in both males and females.	4. 巻 9 (1)
2. 論文標題 Vasopressin enhances human preemptive strike in both males and females.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45953-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 I. Kamimura, A. Watarai, T. Takamura, A. Takeo, K. Miura, H. Morita, K. Mogi, T. Kikusui	4. 巻 61(5)
2. 論文標題 Gonadal steroid hormone secretion during the juvenile period depends on host-specific microbiota and contributes to the development of odor preference.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 670-678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.21827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 茂木 一孝, 上村 いつか, 宮内 栄治, 大野 博司, 菊水 健史
2. 発表標題 早期離乳による行動発達変化への腸内細菌叢の関与
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野元 謙作、中村 月香、村山 花子、永井 一成、都田 真由子、林 佳佑、杉原 樹、茂木 一孝、小出 剛、菊水 健史
2. 発表標題 前部帯状皮質は観察恐怖表出を制御する
3. 学会等名 第97回日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 佑実、久世 明香、茂木 一孝、菊水 健史
2. 発表標題 早期離乳が成長後の社会行動発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二川 夏実、田村 奏美、神谷 麻愛、久世 明香、茂木 一孝、菊水 健史
2. 発表標題 マウスにおける母性行動形質の次世代伝承
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 I. C. Carcea, N. Lopez, B. J. Marlin, R. Oyama, J. Mendoza-Navarro, M. Opendak, A. L. Falkner, D. Lin, K. Nishimori, T. Kikusui, K. Mogi, R. M. Sullivan, R. C. Froenke
2. 発表標題 Oxytocin neurons enable social transmission of maternal behavior.
3. 学会等名 NEUROSCIENCE 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水 健史、村田 香織、今田 敏博、Kai Jin、茂木 一孝、永澤 美保、中村 滋、坪田 一男
2. 発表標題 オキシトシンによる情動性の涙
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤 梨沙、町田 暁洋、野元 謙作、廣井 昇、茂木 一孝、菊水 健史
2. 発表標題 Tbx1遺伝子ヘテロ欠損自閉症モデルマウスにおけるコミュニケーション能力の解析
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村 いつか、宮内 栄治、土屋 範晃、田村 奏美、上杉 愛海、竹内 直志、茂木 一孝、大野 博司、菊水 健史
2. 発表標題 腸内細菌叢の組成変化は早期離乳ストレスによるうつ様行動に関連する
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野元 謙作、中村 月香、村山 花子、永井 一成、都田 真由子、茂木 一孝、小出 剛、菊水 健史
2. 発表標題 前部帯状皮質は観察恐怖表出を制御する
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------