

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790235

研究課題名(和文) ヒト母性獲得メカニズムの脳・内分泌・遺伝子連関からの解明

研究課題名(英文) An interpretation study of a mechanisms to acquire the neural correlates of maternal parenting behaviors in humans and its endocrine and genetic regulations

研究代表者

西谷 正太(Nishitani, Shota)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：50448495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、オキシトシン受容体(OXTR)遺伝子プロモーター領域上のDNAメチル化が、ヒト母性に関連した脳活動を予測するか、母性獲得機序に関連するかを明らかにすることを目的に研究を行った。我々の先行研究で、わが子及び他児の表情映像呈示中の前部前頭前野活動を近赤外分光法(NIRS)により測定し、両条件における活動の比較を行った母親38名の唾液抽出DNAを用い、Pyrosequencingにより、同領域のメチル化解析を行った。その結果、メチル化率と右腹側前部前頭前野の活動との間に有意な相関性が見られた。したがって、この領域のメチル化状態は、母性に関連した脳活動を予測する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether DNA methylations in the promoter region of the oxytocin receptor (OXTR) gene predict the neural activations linked with maternal parenting behaviors, and whether the methylation statuses are related to a mechanism to acquire the neural correlates of maternal parenting behaviors. We measured DNA methylations from saliva-extracted DNA by means of pyrosequencing in 38 mothers who were participated in our previous study which focused on the neural activation of the anterior part of the prefrontal cortex (APFC) during seeing their own infants' facial expressions against other unfamiliar infants' facial expressions measured by near infrared spectroscopy (NIRS). We found that there was a significant correlation between the methylation rate of a specific CpG site and the activation of the right inferior part of the APFC. These results suggest that the methylation status in the promoter region predicts the neural activations linked with maternal parenting behaviors.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：母性 エピジェネティクス ホルモン メチル化 OXTR 遺伝子 NIRS 前頭前野

### 1. 研究開始当初の背景

近年、児童相談所での虐待相談対応件数は増加の一途を辿り、平成 22 年度は 55,152 件（児童虐待防止法施行前の 5 倍）であった。児童虐待は脳に恒久的な萎縮、重篤な精神疾患を患うリスクをもたらすが（Teicher MH, 2004）、何より、時に子どもを死に至らしめる、深刻な社会問題である。一方、虐待を行う側に目を向けると、実の母親が 68.2% と圧倒的である（日本虐待・思春期問題情報研修センター）。しかし、虐待を行う母親の生物学的メカニズムが全く調べられていないばかりか、そもそも母性が如何なる過程によって獲得されるのかも解明されていない。

これまでにヒト母性の中枢部位を明らかにするべく、母親にわが子あるいは他児の映像を呈示した場合の脳活動の比較が行われ、他児に比べ、わが子に反応を示す脳部位のうち、前頭前野（特に眼窩前頭皮質）が顕著であったことから、同部位が母性の中枢の一つである可能性が示唆されている（Nitschke, 2004, Noriuchi, 2008, Minagawa-Kawai, 2008, 他多数）。しかしながら、1) その脳機能が如何なる過程によって獲得されるのかは不明なため、「健全な母性の脳基盤獲得メカニズム」自体が明らかにされていないこと、2) 虐待を行う母親に対する生物学的アプローチがなされていないこと、が現状の課題である。

### 2. 研究の目的

児童虐待の 7 割は実の母親が虐待者であり、母性の未熟性が指摘されている。未熟な母性の発達を促すには、「母性が如何なる過程を経て獲得されるのか」の解明が必要と考え、研究目的とした。女性は妊娠に伴い、ホルモンがダイナミックに変動する。最近、ホルモンの急増はエピジェネティックな変化をもたらす、脳を機能的・構造的に再編することが実証された。そこで、本研究では、「妊娠中のホルモンの急増が、ホルモン受容体や脳構築関連遺伝子上のメチル化をもたらすことで、脳を機能的・構造的に再編し、女性に母性を獲得させるが、何らかの環境因子が加わると、母性の成熟が障害される（虐待）」との仮説を考え、検証を試みる。

### 3. 研究の方法

妊娠中のホルモンの急増が、ホルモン受容体や脳構築関連遺伝子上のメチル化をもたらす、それが母性の中枢の一つとされる前頭前野を母親脳化することに決定的であること、また、このメカニズムからの逸脱が母性の欠落をもたらすこと、を明らかにするため、メチル化と脳機能との連関を明らかにし、母性獲得の起源となる候補メチル化部位の同定を試みた。候補メチル化部位は、近年、自閉症スペクトラム障害や社会性の低下との関連性が報告されているオキシトシン受容体（OXTR）遺伝子プロモーター領域に注目し、以下の研究を行った。

研究 1. 母性に関連した前頭前野活動（わが子及び他児の表情映像呈示中）と OXTR 遺伝子プロモーター領域におけるメチル化との関連性の解明

研究 2. OXTR 遺伝子プロモーター領域におけるメチル化における唾液抽出 DNA と血液抽出 DNA との相関性の有無の検証

研究 3. 妊娠初期～出産後 1 年までの追跡調査を進め、候補メチル化部位に絞った解析を経時的に行い、メチル化変化の時期特異性の有無、時期特異性をもたらす原因ホルモンの解明

### 4. 研究成果

研究 1. 母性に関連した前頭前野活動（わが子及び他児の表情映像呈示中）と OXTR 遺伝子プロモーター領域におけるメチル化との関連性の解明

我々の先行研究（投稿中）で、わが子及び他児の表情映像呈示中の前部前頭前野活動を近赤外分光法（NIRS）により測定し、両条件における活動の比較を行った母親 38 名の唾液抽出 DNA を用い、PyroMark Q24 による Pyrosequencing により、OXTR 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を行った。その結果、メチル化率とわが子の表情映像呈示に特異的に活動増加が顕著であった右腹側前部前頭前野の活動との間に有意な相関性が見られた。したがって、この領域のメチル化状態は、母性に関連した脳活動を予測する可能性が示唆された。

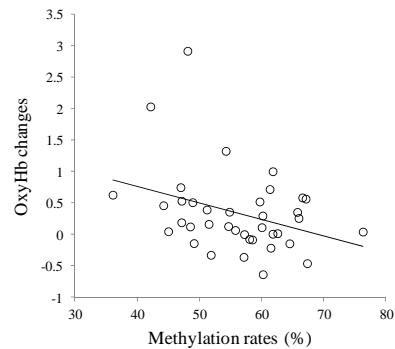


図 1. OXTR 遺伝子プロモーター領域におけるメチル化率と母性に関連した前頭前野活動

研究 2. OXTR 遺伝子プロモーター領域のメチル化における唾液抽出 DNA と血液抽出 DNA との相関性の有無の検証

メチル化状態は、組織特異性を有することが知られている。研究 1 では、唾液抽出 DNA からメチル化解析を行ったことから、研究 1 の結果は、唾液抽出 DNA との関連性を肯定したに過ぎない。現在、ヒトの脳機能や精神疾患発症とメチル化状態との関連性を調べている多くの研究では、解析を行う試料として血液抽出 DNA が汎用されている。しかし、唾液抽出 DNA は、その 74% が白血球由来であることが指摘されていることから、両者は

ほぼ同様なメチル化状態を示す可能性も考えられる。ところが、両者のメチル化状態を比較した研究は行われていないため、本研究では成人 12 名 (男 6 名、女 6 名) から唾液・血液を採取し、両試料について *OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態の比較を行った。その結果、両者は有意に相関することが示された。したがって、少なくとも、今回解析した領域については、唾液抽出 DNA のメチル化状態が血液抽出 DNA と同様な様相を示したことから、研究 1 の解析結果は、ほぼ白血球由来のメチル化状態を反映したものと考えられる。今後、脳組織のメチル化状態との関連性を調べる等、中枢機能を反映するマーカーになり得るか否かの検証も行う予定である。

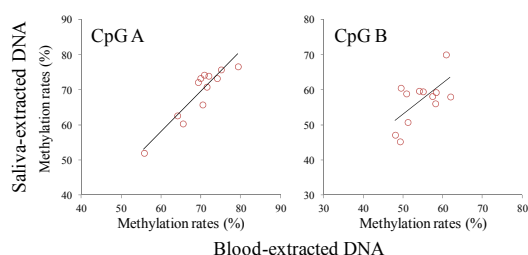


図 2 . *OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化における唾液抽出 DNA と血液抽出 DNA の相関

研究 3 . 妊娠初期～出産後 1 年までの追跡調査を進め、候補メチル化部位に絞った解析を経時的に行い、メチル化変化の時期特異性の有無、時期特異性をもたらす原因ホルモンの解明

研究 1 及び 2 から、*OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析の追跡調査を行うために、非侵襲的に回収可能な唾液をメチル化解析のための試料とし、前向きコホートを行った。現在、初産婦 53 名、経産婦 103 名から、妊娠 12 週 : 142 人、30 週 : 124 人、産後入院中 : 113 人、1 ヶ月 : 107 人、4 ヶ月 123 人、10 ヶ月 : 117 人、18 ヶ月 : 82 人 (追跡中) の唾液採取を行った。これまでに初産婦の唾液検体から、酵素免疫測定法によるオキシトシン、エストラジオール、テストステロン濃度の測定を終えた。

今後、これら対象者の *OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を行い、周産期における経時的な変化の有無、ホルモン分泌パターンが及ぼす影響の有無を調べ、周産期におけるメチル化変化を指標に、母性獲得メカニズムの解明に迫る予定である。

##### 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

1. **Nishitani S**, Kuwamoto S, Takahira A, Miyamura T, Shinohara K, Maternal prefrontal cortex activation by newborn infant odors. *Chem Senses*, 39 (3), 195-202, 2014.

2. Doi H, **Nishitani S**, Shinohara K, NIRS as a tool for assaying emotional function in the prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*, (in press).
3. Kida T, **Nishitani S**, Tanaka M, Takamura T, Sugawara M, Shinohara K, I love my grandkid! An NIRS study of grandmaternal love. *Brain Res*, (in press).
4. **西谷正太**, 木田哲夫, 高村恒人, 篠原一之, 特集「家族関係の行動神経基盤」家族「愛」の神経基盤. *分子精神医学 (先端医学社)*, 13(4), 2013.
5. Yatsuga C, Toyohisa D, Fujisawa TX, **Nishitani S**, Shinohara K, Matsuura N, Ikeda S, Muramatsu M, Hamada A, Tomoda A, No association between catechol-o-methyltransferase (COMT) genotype and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children. *Brain & Dev.* S0387-7604 (13), 00258-1, 2013.
6. Tomoda A, **Nishitani S**, Matsuura N, Fujisawa TX, Kawatani J, Toyohisa T, Ono M, Shinohara K, No interaction between serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and adversity on depression among Japanese children and adolescents. *BMC Psychiatry*, 10;13:134, 2013.
7. **Nishitani S**, Funabashi T, Shinohara K, Kimura F, Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in the extended amygdala of male rats is induced by novel environment and attenuated by estrus female-bedding. *Neuro Endocrinol Lett*, 34(2), 118-23, 2013.
8. Doi H, **Nishitani S**, Fujisawa TX, Nagai T, Takeyama M, Maeda T, Shinohara K, Prenatal exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congener influences fixation duration on biological motion at 4-months-old: a preliminary study. *PLoS ONE*, 8(3):e59196, 2013.
9. 篠原一之, **西谷正太**, 嗅覚 : フェロモンなどの匂いを介したコミュニケーション. *日本化粧品学会誌*, 36(4), 303-09, 2013.
10. 藤澤隆史, **西谷正太**, 篠原一之, 思春期の社会性発達にもたらす性腺ホルモンの影響. *思春期学*, Vol.31 (1), 91-92, 2013.
11. 高村恒人, **西谷正太**, 篠原一之, 思春期における愛着に関わる脳機能発達. *思春期学*, 31 (1), 87-88, 2013.

[学会発表] (計 2 件)

1. Shinohara K, **Nishitani S** (代理発表者), Takamura T, Neural correlates of maternal love, paternal love, and children's love for their parents. 第 90 回日本生理学会大会 (東京), Mar. 2013.

2. **西谷正太**, 周産期から育まれる母性脳～  
脳科学から見た獲得メカニズム～. 日本  
妊産婦支援協議会 りんごの木(大阪),  
2013年5月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称: エストロゲン分泌増進用組成物、及  
びその芳香組成物、並びにその芳香用具  
発明者: 篠原一之, 土居裕和, **西谷正太**  
権利者: 株式会社マザー&チャイルド  
種類: 特許  
番号: 特許願: 2013-167197号  
出願年月日: 25年8月10日  
国内外の別: 国内

名称: エストロゲン及びテストステロン分  
泌増進用組成物、及びその芳香組成物、並び  
にその芳香用具  
発明者: 篠原一之, 土居裕和, **西谷正太**  
権利者: 株式会社マザー&チャイルド  
種類: 特許  
番号: 特許願: 2013-167198号  
出願年月日: 25年8月10日  
国内外の別: 国内

取得状況(計1件)

名称: プロジェステロンの変化に伴う不快症  
状の改善用組成物、及びその芳香治療用組成  
物、並びにその芳香治療用具  
発明者: 篠原一之, 諸伏雅代, **西谷正太**, 牧  
野内俊治  
権利者: 株式会社マザー&チャイルド  
種類: 特許  
番号: 特許 5116942号  
取得年月日: 24年10月26日  
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/physlgy2/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西谷 正太 (NISHITANI, Shota)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 50448495