

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861038

研究課題名(和文) 親に運ばれる時の仔の鎮静化反応中に起こる痛み応答減弱の神経メカニズム解明

研究課題名(英文) Analyses of increased pain tolerance during mouse Transport Response

研究代表者

吉田 さちね (YOSHIDA, Sachine)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：90513458

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：親子関係は極めて相互依存的である。例えば、四足哺乳類の多くの親が仔をくわえて運ぶ時、仔はコンパクトな姿勢でおとなしくなる「輸送反応(TR)」を示し、親の仔運びに協力する。TRはヒト乳児にもみられ、幼若哺乳類に広く起こる鎮静化反応であると考えられる。仔マウスでの予備実験より、TR中は痛覚閾値が増大することが示唆された。本研究により、痛覚閾値の上昇は、全身性に起こること、オピオイドシグナルによらないことが明らかとなった。興味深いことに、吸乳時も子の痛覚閾値はオピオイド非依存的に上昇する。親と一緒にいるという愛着形成を促す様々な状況下で起こる鎮痛には、子特有の共通した神経機構の存在が示唆される。

研究成果の概要(英文)：A mother carries the young in many altricial mammals. Meanwhile, the transported young immediately assume a compact posture and stay calm. This young's response to maternal transport is called "Transport Response (TR)". TR is a coordinated set of central, motor, and cardiac regulations and is a conserved component of mammalian mother-infant interaction. Preliminary experiments showed that another possible feature of TR was the behavioral insensitivity to pain. This study revealed that increased pain tolerance during TR was seen throughout the body and regulated by an opioid-independent mechanism. A previous study showed that rat pups displayed apparent analgesia during suckling via a non-opioidergic mechanism. Increased pain tolerance observed in mother-infant interaction may share some common neural mechanism(s).

研究分野：行動神経科学

キーワード：マウス 輸送反応 トランスポートレスポンス 鎮痛 愛着

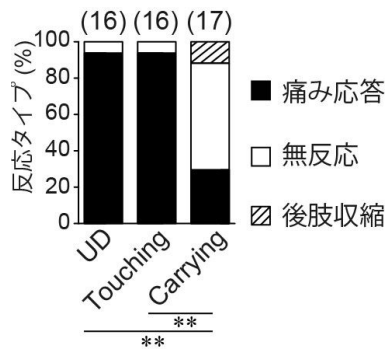
1. 研究開始当初の背景

未熟に生まれる哺乳類の仔にとって、親の養育は生存に必要不可欠である。そのために仔には自分を守ってくれる相手を認識し、その対象に愛着する「愛着行動」が本能的に備わっている。一方、親には仔の世話をする「養育行動」が本能的に備わっている。愛着と養育は相互依存的であり、双方の働きかけと応答の上に成り立つ。例えば、四足哺乳類の多くの親が仔をくわえて運ぶ時、仔は体を丸めたコンパクトな姿勢でおとなしくなる「輸送反応 Transport Response (TR)」を示し、親の仔運びに協力する(図1)。TR はヒト乳児にも見られることから、幼若哺乳類に広く保存された鎮静化反応であると考えられる(引用文献)。

予備実験より、TR 中の仔マウスは、非 TR 状態と比べて、尾を動脈クリップで挟んでも、痛み応答が起こりにくく、痛覚閾値が上がっていることが明らかとなった(図2)。



(図1)
親ネコの仔運びと仔ネコの輸送反応



(図2) Tail pinch に対する応答の違い

ケージから出してすぐ(UD)あるいは指の間に挟んだ状態(Touching)で Tail pinch すると 95%以上が痛み応答を示すが、Carrying により誘導された TR 中は過半数が無反応である (**p < 0.01)。

() 匹数。

2. 研究の目的

本研究の目的は、TR 中に起こる仔マウスの痛覚閾値上昇を制御する神経メカニズムを解明することである。

3. 研究の方法

TR は本来、親が仔を運ぶ時に現れる反応であるが、ラットやマウスにおいては、実験者が母親の輸送をまねて仔の背中をつまみあげることでも簡単に誘導できる。そこで本研究では、近交系 C57BL/6J マウスを用いて実験者が仔マウスを指でつまみあげて TR を誘導する。

先行研究より、親といるときに起こる仔の痛覚閾値上昇はオピオイド非依存的であると報告されている(引用文献)。そこで本研究では愛着障害を示すとされる μ オピオイド受容体遺伝子欠損マウス(引用文献)およびオピオイド受容体拮抗薬投与により、TR 中の痛み応答変化を検討する。

これまでに Tail pinch による圧刺激への痛覚閾値上昇が認められた(図2)。そこで本研究では熱刺激という別の痛覚モダリティについても検討する。また別の予備実験より TR を複数回誘導した群では、首背部をつまむが持ち上げない非 TR 群に比べ、脳幹にある青斑核での c-fos 発現上昇が示唆された。青斑核は下行性疼痛抑制経路に含まれること、2 アドレナリン受容体拮抗薬投与で、鎮静化が起こることから、TR 中の痛覚閾値上昇と青斑核の関与について組織形態学および薬理学的手法によって検討する。

4. 研究成果

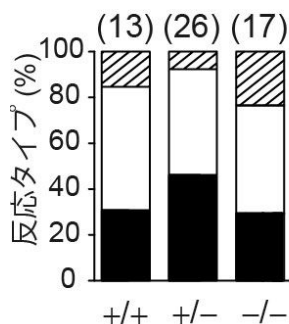
μ オピオイド受容体遺伝子欠損マウスおよびオピオイド受容体拮抗薬投与マウスでは、いずれも尾への圧刺激に対する痛み応答に差はなかった(図3、4)。このことから TR 中の痛覚閾値上昇は、オピオイド非依存的なメカニズムで起こると考えられる。

他の痛覚モダリティとして熱刺激を用いた。ヒートプローブを非 TR 中、TR 中の仔マウスの尾に当てて、避けるまでの潜時を比較した。その結果、圧刺激同様、熱刺激に対しても TR 中の方が侵害受容応答を示すまでの時間が長くなっており、痛覚閾値上昇が示唆された(図5)。同様の結果は、尾の他、耳介、前肢、後肢でも見られ、全身性に痛覚閾値が上がっていると考えられる。

青斑核の関与を検討するため、2 アドレナリン受容体拮抗薬を投与し、TR 発現および痛み応答変化を調べた。その結果、拮抗薬投与群と対照群には TR 発現および Tail pinch への応答に有意な差は見られなかった。今後、青斑核の関与についてさらに詳細な組織形態学的検討が必要であるが、この結果から TR 発現は青斑核 2 アドレナリン受容体の活性化によらない可能性が高い。

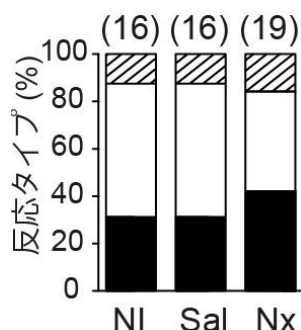
ヒト乳児や仔ラットを用いた過去の研究より、母親との皮膚接触中や吸乳中は、子(仔)の痛み応答が起こりにくいことが知られている(引用文献)。“親と一緒にいる”という愛着形成を促す状況で起こる痛覚閾値上昇には、幼若哺乳類で共通する神経機構を介することが示唆される。

一連の研究成果を査読付き国際誌 *Frontiers in Zoology* に発表した。



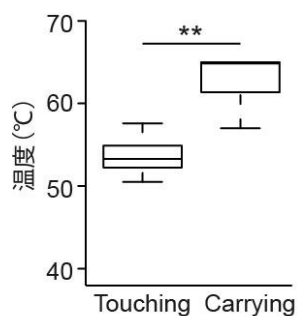
(図 3) μ オピオイド受容体欠損マウスを用いた Tail pinch への応答比較

野生型 (+/+), ヘテロ接合体 (+/-), ホモ接合体 (-/-), 色分けは図 2 と同じ, () 匹数。



(図 4) 投与無 (NI), 生理食塩水 (Sal) ナロキソン (Nx) 前投与後の Tail pinch に対する応答比較

色分けは図 2 と同じ, () 匹数。



(図 5) 尾への熱刺激提示に対し避けた時の温度

指の間に挟んだ状態 (Touching) あるいは Carrying により TR を誘導し、10 秒不動にさせた後に尾にヒートプローブを軽く当て、避けたときの温度を記録した。63 (3 秒まで) を上限に設定した。各群 n = 12, **p < 0.01。

<引用文献>

Esposito et al, *Curr Biol*, 2013
 Blass et al, *Behav Neurosci*, 1995
 Moles et al, *Science*, 2004
 Gray et al, *Pediatrics*, 2000

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

1. Esposito, Peipei, Yoshida, Kuroda: The calming effect of maternal carrying in different mammalian species. *Frontiers in Psychology*, 査読有, 2015, 6, 445, DOI:10.3389/fpsyg.2015.00445
2. Yoshida, Morimoto, Tonooka, Takeuchi: An inhalation anesthetic device for stereotaxic operation on mouse pups. *Journal of Neuroscience Methods*, 査読有, 2015, 243, 63-67, DOI:10.1016/j.jneumeth.2015.02.025
3. Yoshida, Esposito, Ohnishi, Tsuneoka, Okabe, Kikusui, Kato, Kuroda: Transport Response is a filial-specific behavioral response to maternal carrying in C57BL/6 mice. *Frontiers in Zoology*, 査読有, 2013, 10, 50, DOI:10.1186/1742-9994-10-50

[学会発表](計 4 件)

1. [セミナー招待講演]吉田さちね: 抱いて歩くと乳児がおとなしくなる仕組み: 乳児と仔マウスの輸送反応児と仔マウスの輸送反応、ベビーウエアリング研究会拡大セミナー、港区(東京都)
2. Yoshida, Morimoto, Tonooka, Takeuchi: Development of an inhalation anesthetic device for mouse pups equipped with brain stereotaxic function. μ TAS 2014, 2014 年 10 月 28 日, サンアントニオ(アメリカ)
3. 吉田さちね, Gianluca Esposito, 黒田公美: 母親に運ばれる時に起こる子の鎮静化反応: ヒト乳児と仔マウスを用いた比較研究および生後発達解析, 2014 年 3 月 16 日, 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島市(鹿児島県)
4. Esposito, Yoshida, Kuroda: Early mother-infant interaction: comparative physiological assessment of infant calming response in human and mouse. *Neuroscience* 2013, 2013 年 11 月 10 日, サンディエゴ(アメリカ)

[図書](計 0 件)

[産業財産権] 出願状況(計 0 件)

取得状況（計0件）

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.lab2.toho-u.ac.jp/med/morphology/>

6．研究組織

(1)研究代表者

吉田さちね（YOSHIDA, Sachine）

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：90513458