

平成 22 年 5 月 27 日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20790194  
 研究課題名（和文） 母子愛着行動の形成機序：幼若期オキシトシン受容体活性化の働き  
 研究課題名（英文） Effects of activation of oxytocin receptor in neonatal brain on the development of mother-infant attachment.  
 研究代表者  
 高柳 友紀 (TAKAYANAGI YUKI)  
 自治医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：10418890

研究成果の概要（和文）：仔マウスを母親と隔離すると、視索上核のオキシトシン産生ニューロンが活性化される傾向が認められた。仔マウスにオキシトシン受容体アンタゴニストを投与すると、成熟後の不安行動と社会行動が修飾される傾向が見られた。分娩時に母親の血中へ多量に分泌されるオキシトシンの仔への影響を見るため、帝王切開で出生させた仔マウスにオキシトシンを投与すると、自然分娩出生群に比べて成熟後の不安行動が増加する傾向が認められた。これらより、幼若期の母仔愛着行動時と分娩時には仔のオキシトシン受容体が活性化され、それが成熟後の情動行動や社会行動に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Maternal separation induced the activation of oxytocin-producing neurons in the supraoptic nucleus of mouse pups. Injection of oxytocin receptor antagonist in the neonatal period modulated anxiety-related and social behaviors in adulthood. On the other hand, to examine effects of increased oxytocin release at parturition upon fetal brain, we investigated the behavior of mice delivered by Cesarean section. Mice delivered by Cesarean section and then injected with oxytocin exhibited increased anxiety-related behavior as compared to mice delivered naturally. These results suggest that the activation of oxytocin receptor in neonatal brain during mother-infant interaction or parturition affects emotional and social behaviors in adulthood.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：生理学、分子生物学

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：オキシトシン、オキシトシン受容体、愛着行動、社会行動、情動行動、母子、母性行動、バズプレシン

## 1. 研究開始当初の背景

(1)我々はこれまでに、オキシトシン受容体遺伝子欠損マウスは母性行動が低下していることを明らかにした。しかし、母性行動を既に示している動物にオキシトシン受容体アンタゴニストを投与しても母性行動は阻害されない。これらのデータは、仔を出産し母性行動が形成される以前にオキシトシン受容体が活性化されることが、正常な母性行動を発現させるのに必須であることを示唆している。一方、母性行動は、幼若期に母親から受けた愛着行動により強く影響されることが知られている。

(2)我々はヒトの母乳にオキシトシンが多く含まれていることを見出している。新生児期は消化機能が未発達であり、血液脳関門が未熟であることから、母乳中のオキシトシンが消化を受けずに仔の血中に入り、脳に移行してオキシトシン受容体を活性化する可能性が考えられる。第二に、皮膚表面のマッサージにより視床下部のオキシトシンニューロンが活性化されることが報告されており、母性行動時に母親が仔の体をなめることにより仔の脳内でオキシトシンが放出される可能性が考えられる。第三に、我々は、仔を母親と隔離して仔に求愛行動を誘発させたときに仔の視索上核のオキシトシン発現細胞の神経活動が亢進するという予備的データを得ている。これらのデータは、幼若期の母仔愛着行動時に仔のオキシトシン受容体が活性化されるという可能性を示唆している。

## 2. 研究の目的

(1)幼若期の母仔愛着行動により、仔のオキシトシン受容体の活性化が誘発されることを証明する。

(2)オキシトシン受容体が活性化された結果、仔の将来の行動が修飾されるという仮説を検証する。

## 3. 研究の方法

(1)幼若期の母仔愛着行動により、仔のオキシトシン受容体の活性化が誘発されることを証明するため、生後7日目の仔マウスの解析

を行った。母親と隔離した仔マウスの脳について、神経活動マーカーである c-Fos の免疫組織化学法を用い、オキシトシン産生ニューロンの活性化を評価した。

(2)オキシトシン受容体が活性化された結果、仔の将来の行動が修飾されるという仮説を検証するため、

①仔マウスに生後5日間オキシトシン受容体のアンタゴニストを投与し、成熟後の行動を解析した。

②分娩時に母親の血中に多量に分泌されるオキシトシンの仔への影響に着目し、帝王切開で出生させた直後の仔にオキシトシンを投与して、成熟後の行動を解析した。

(3)オキシトシンと類似構造を持つ下垂体後葉ホルモンで、幼若期経験が成熟後の行動に影響を与えるメカニズムを理解する上で重要な因子の一つと考えられるバゾプレシンについて、ニューロンを部位特異的に破壊し、その社会行動に与える影響を検討した。バゾプレシンニューロン特異的にヒトジフテリア毒素受容体を発現するトランスジェニックラットを作成し、ジフテリア毒素の投与によってバゾプレシンニューロンが特異的に死滅する系を利用した。本研究では幼若期ラットを対象とする前の検討として、成体のトランスジェニックラットでバゾプレシンニューロンの特異的な破壊が確かに起こることを確認する方針とした。そこで、最近新しく発見された嗅球に存在するバゾプレシンニューロンを特異的に破壊し、社会的認知能力についての検討を行った。

## 4. 研究成果

(1)母親と隔離した仔マウスにおいて、視索上核のオキシトシン産生ニューロンで c-Fos 陽性を示すものが多い傾向が認められた。

(2)①仔マウスに生後5日間オキシトシン受容体アンタゴニストを投与すると、成熟後の不安行動と社会行動が修飾される傾向が見られた。②帝王切開で出生させた仔マウスにオキシトシンを投与すると、自然分娩出生群に比べて成熟後の不安行動が増加する傾向

が認められた。

(1)と(2)の結果より、幼若期の母仔愛着行動時と分娩時には仔のオキシトシン受容体が活性化され、それが成熟後の情動行動や社会行動に影響を与えている可能性が示唆された。

(3)最近、嗅球にバゾプレシンニューロンが存在しており、バゾプレシンや受容体アンタゴニストによって嗅球ニューロンの情報処理が修飾されることが明らかとなった。そこで、我々の作成したバゾプレシンニューロン特異的にヒトジフテリア毒素受容体を発現するトランスジェニックラットに対して、ジフテリア毒素の局所注入を行って嗅球のバゾプレシンニューロンを特異的に破壊し、一度出会ったことのある動物と初めて出会う動物とを識別する社会的認知能力についての解析を行った。この結果、嗅球のバゾプレシンニューロンを破壊した動物では、社会的認知能力が障害されることが明らかとなった。これにより、嗅覚系に固有なバゾプレシン系によって、社会的情報の処理が一部担われていることが示された。今後は、このトランスジェニックラットを用いて幼若期特異的なバゾプレシンニューロンの破壊による、成熟後の行動への影響を検討する。またその際に、嗅覚系におけるバゾプレシンの働きにも着目することが必要といえる。

## 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9件)

① Tobin VA, Hashimoto H, Wacker DW *et al.* (13人、4番目): An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition. *Nature* **464**: 413-417, 2010. 査読有

② Onaka T, Takayanagi Y, Leng G: Metabolic and stress-related roles of prolactin-releasing peptide. *Trends Endocrinol Metab* 2010 in press. 査読有

③ Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K *et al.* (7人、2番目): Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice.

*J Neurosci* **29**: 2259-2271, 2009. 査読有

④ 尾仲達史, 高柳友紀: 脳内ホルモンと行動—オキシトシンとバゾプレシンの働き. *アンチ・エイジング医学* **5**: 47-53, 2009. 査読無

⑤ Takayanagi Y, Matsumoto H, Nakata M, *et al.* (10人、1番目): Endogenous prolactin-releasing peptide regulates food intake in rodents. *J Clin Invest* **118**: 4014-4024, 2008. 査読有

⑥ Leng G, Onaka T, Caqueneau C *et al.* (6人、6番目): Oxytocin and appetite. *Prog Brain Res* **170**: 137-151, 2008. 査読有

⑦ Nishimori K, Takayanagi Y, Yoshida M, *et al.* (6人、2番目): New aspects of oxytocin receptor function revealed by knockout mice: sociosexual behaviour and control of energy balance. *Prog Brain Res* **170**: 79-90, 2008. 査読有

⑧ Takayanagi Y, Kasahara Y, Onaka T *et al.* (6人、1番目): Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. *Neuroreport* **19**: 951-955, 2008. 査読有

⑨ 西森克彦, 吉田匡秀, 笠原好之, 高柳友紀: オキシトシンと情動. *分子精神医学* **8**: 221-229, 2008. 査読無

〔学会発表〕(計11件)

① Takayanagi Y: Roles of PrRP and oxytocin receptor in stress-induced increase of energy expenditure. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010), 国立京都国際会館(京都), 2010年3月30日

② Takayanagi Y: Role of prolactin-releasing peptide in stress-induced energy. 第32回日本神経科学大会, 名古屋国際会議場(愛知), 2009年9月18日

③ Takayanagi Y: Role of oxytocin receptors in the control of stress-induced energy expenditure. 8th World Congress on Neurohypophysial Hormones (WCNH2009), 北九州国際会議場(福岡),

2009年9月7日

④ 尾仲達史: エネルギー代謝とストレスにおけるPrRPの働き. 第36回日本神経内分泌学会学術集会, 北九州国際会議場(福岡), 2009年9月4日

⑤ Takayanagi Y: Prolactin-releasing peptide is important for relaying leptin signaling to reduce food intake and body weight. The 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), 国立京都国際会館(京都), 2009年7月31日

⑥ Onaka T: Oxygen consumption in prolactin-releasing peptide-deficient mice during stressful stimuli. British Society for Neuroendocrinology Annual Meeting 2009, University of Edinburgh (Edinburgh, U.K.), 2009年6月29日

⑦ 高柳 友紀: 摂食とエネルギー代謝におけるプロラクチン放出ペプチドの働き. 第36回自律神経生理研究会, 日本光電(株)本社研修所(東京), 2008年12月6日

⑧ 高柳 友紀: エネルギー消費におけるPrRPの役割. 第31回日本神経科学大会, 東京国際フォーラム(東京), 2008年7月10日

[その他]

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/usr/pys1/admnpys1/index.htm>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高柳 友紀 (TAKAYANAGI YUKI)  
自治医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 10418890

### (2)研究分担者

( )

研究者番号:

### (3)連携研究者

( )

研究者番号: