

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08119

研究課題名(和文) 生存リスクを冒してまで授乳する母親特有の性質を司る神経機構の解明

研究課題名(英文) Neuronal mechanism for regulating maternal behavior under negative energy conditions

研究代表者

室井 喜景 (Muroi, Yoshikage)

帯広畜産大学・畜産学部・准教授

研究者番号：80552760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：オキシトシンは射乳を促すホルモンであり、エネルギー収支面では仔へのエネルギー投資を促す働きを持つと言える。我々はオキシトシンは射乳だけでなく仔育て行動にも作用しエネルギー投資を促す働きを持つ可能性を考え本研究を実施した。その結果、背側縫線核でオキシトシンが作用することで絶食条件下でも母マウスは仔育て行動を発現することが分かった。十分な食餌条件下の仔育てにこの働きは必要ないことから、厳しいエネルギー条件下でも仔にエネルギーを分け与える性質を制御していると考えられる。また本研究課題では背側縫線核で仔育て行動と攻撃行動を相反的に制御する神経機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

哺乳類の母親は乳を介してエネルギーを仔に分け与える。特に栄養状態が良くない場合は授乳は自分の生存に望ましいことではない。しかし母親は仔を捨てずに授乳し続ける。このような自己犠牲的な母親の性質を司る神経機構を明らかにする目的で本研究を実施した。仔育て中の母マウスを用いた実験から、オキシトシンが背側縫線核に作用することで低エネルギー条件下でも仔育てを継続することがわかった。また本研究では仔育て行動だけでなく、仔や縄張りを守るための行動である母親の攻撃行動の発現も背側縫線核で制御されていることがわかった。本研究は人の子育てや獣医学領域の諸問題への対策の基礎となると考えている。

研究成果の概要(英文)：Oxytocin is a hormone that promotes milk ejection. In other words, oxytocin promotes energy investment to their offspring. We hypothesized that oxytocin might promote energy investment by regulating nurturing behavior as well as milk ejection. As a result, we found that dams displayed nurturing behavior even under fasting conditions by oxytocin acting on the dorsal raphe nucleus. This function was not necessary for displaying nurturing behavior under sufficient dietary conditions. Nurturing behavior is suppressed under severely negative energy conditions. These results indicate that oxytocin in the dorsal raphe nucleus antagonizes the inhibition of nurturing behavior under negative conditions. We propose that oxytocin is required for displaying nurturing behavior under negative energy conditions. In this research project, we found a neural mechanism by which maternal care and aggression were reciprocally regulated by glutamatergic signaling.

研究分野：行動神経科学

キーワード：オキシトシン 養育行動 攻撃行動 背側縫線核

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳類は少数の未熟な仔を産み母乳で育てるという繁殖様式をとる。母乳を与えることで母親は仔の生存率を高めることができるが、エネルギー損失により自身の生存を危うくする可能性がある。しかし離乳するまで仔は必要とするエネルギーをすべて母乳から得るため、仔育て中の母親は自身のエネルギー損失に伴うリスクを許容しながら授乳する必要がある。

オキシトシンは乳腺に作用し射乳を促進する働きを持つ。この働きに着目すれば、オキシトシンは母親のエネルギー損失を促す働きがあると言える。しかし授乳は母親の主体的行為であり、仔が望んでも授乳しなければ母親はエネルギーを失うことはない。そのためオキシトシンは中枢神経系に作用し行動レベルでも射乳によるエネルギー損失を促進する、すなわち母親に低エネルギー状態でも授乳行動をとらせる働きを持つ可能性を考えた。

2. 研究の目的

オキシトシン神経が作用する脳領域として、中脳の背側縫線核に着目した。背側縫線核は我々が先の研究で特定した授乳に伴う過剰なエネルギー損失から身を守る機構を担う脳領域である。本研究では仔育て中の母マウスを用いて中脳背側縫線核にオキシトシンが作用し、低エネルギー状態でも母マウスは授乳するようなることを明らかにする。

3. 研究の方法

出産後 3 - 5 日の BALB/c 系初産母マウスを用いた。予め背側縫線核にカニューレを留置した母マウスに 3 時間または 8 時間絶食させ、オキシトシンやその受容体阻害薬を投与した後、養育行動の発現を評価した。養育行動の指標として、巣作り、巣への仔の連れ戻し、仔への覆いかぶさりを用いた。オキシトシン神経が多く分布する室傍核や視索上核のオキシトシン神経の分布を免疫組織学的に評価した。血液中、視床下部室傍核のオキシトシン濃度を ELISA で測定した。背側縫線核への神経入力を解析するため、逆行性トレーサー Fluorogold を背側縫線核に投与し、組織学的に解析した。

4. 研究成果

オキシトシン受容体阻害薬 L368899 (2 pmol) を背側縫線核に投与したところ、絶食なし群では養育行動に影響しなかったが、絶食 3 時間後では養育行動の発現が抑制された。この結果から、軽度の絶食状態では背側縫線核でオキシトシンが作用することで母マウスは養育行動を発現することが示唆された。一方、絶食による養育行動の抑制をオキシトシンが阻害する可能性が示唆されたため、絶食 8 時間後に養育行動を評価した。その結果、生理的食塩水投与群では養育行動は完全に抑制されたが、オキシトシン投与(100 pmol)により養育行動が有意に回復した。この結果から、オキシトシンは背側縫線核で絶食に伴う養育行動の抑制作用に拮抗することがわかった。

次にオキシトシンの由来を調べるため、オキシトシン神経が多く分布する視床下部の室傍核と視索上核を免疫組織化学的に評価した。絶食による変化は見られなかったが、絶食 3 時間後に巣から仔を取り出した 5 分後に仔を再度ケージに戻したところ、室傍核のオキシトシン陽性細胞数やシグナル強度が有意に減少した。これに対し、視索上核では変化がなかった。そこで室傍核を採取し ELISA 用いて組織中のオキシトシン濃度を測定したところ、免疫組織化学的解析の結果と同様に、3 時間絶食後の仔を提示することで組織中のオキシトシ

ン濃度が有意に減少することがわかった。この結果から、絶食3時間後に背側縫線核で作用するオキシトシンは仔の刺激に反応して室傍核から分泌される可能性が示唆された。

オキシトシンが室傍核から背側縫線核に到達する経路を明らかにするため、まず初めに血中のオキシトシン濃度の変化を調べた。その結果、3時間絶食後に仔を提示することによって血中オキシトシン濃度は変化しなかった。このことから、血液を介してホルモンとして背側縫線核に到達していないと考えられる。次に室傍核から背側縫線核への神経投射を調べた。逆行性トレーサーFluorogoldを背側縫線核に投与したところ、室傍核から背側縫線核に投射するオキシトシン神経はほとんど観察されなかったため、神経伝達によって背側縫線核にオキシトシンが作用する可能性も低いと考えられる。オキシトシンは神経細胞の樹状突起や細胞体からも分泌される。そのため単純拡散や脳脊髄液を介して背側縫線核に作用している可能性が示唆された。

以上を総括すると、軽度の低エネルギー状態ではオキシトシンが背側縫線核に作用することで母マウスは仔育てを継続することが明らかになった。十分なエネルギー状態ではこのオキシトシンの機能は必要ないことから、エネルギー状態に依存してオキシトシンが機能していると考えられる。またオキシトシンは視床下部の室傍核からホルモンや神経伝達物質として分泌されず、拡散などの方法で背側縫線核に作用している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Muroi Yoshikage, Ishii Toshiaki	4. 巻 400
2. 論文標題 Glutamatergic Signals in the Dorsal Raphe Nucleus Regulate Maternal Aggression and Care in an Opposing Manner in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 33 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.12.034	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 Motoyuki Fujisaki, Ayane Nakamura, Yoshikage Muroi, Toshiaki Ishii	4. 巻 in press
2. 論文標題 Oxytocin in the Dorsal Raphe Nucleus Antagonizes the Inhibition of Maternal Care Induced by Food Deprivation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hormones and Behavior	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yhbeh.2020.104773	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 室井 喜景、石井 利明
2. 発表標題 背側縫線核のグルタミン酸シグナルによるマウスの母性行動の制御
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 室井 喜景、石井 利明
2. 発表標題 母親のエネルギー状態に応じた養育行動の発現調節機構
3. 学会等名 第1回トランスポーター研究会北部会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 室井 喜景、藤崎 素之、中村 綾音、石井 利明
2. 発表標題 背側縫線核のオキシトシンは軽度の低エネルギー状態での母マウスの養育行動の発現に必要 である
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshikage Muroi
2. 発表標題 Regulation of maternal behavior by chemical communication in mice
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Chemical Communication (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshikage Muroi, Fujisaki Motoyuki, Toshiaki Ishii
2. 発表標題 Oxytocin signaling in the dorsal raphe nucleus is required for displaying maternal care under negative energy conditions
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshikage Muroi, Motoyuki Fujisaki, Toshiaki Ishii
2. 発表標題 Oxytocin signaling in the dorsal raphe nucleus is required for displaying maternal care under negative energy conditions
3. 学会等名 the 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 室井喜景、藤崎素之、石井利明
2. 発表標題 オキシトシンを介した低エネルギー条件下での養育行動の発現調節機構
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

室井喜景のホームページ http://tech.obihiro.ac.jp/~bchikumuroi/bchikumuroi.html
--

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