

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16901

研究課題名（和文）霊長類の夫婦の絆を制御する脳部位探索：脳深部電気刺激と薬理遺伝学的手法による解析

研究課題名（英文）Investigation of brain regions regulating pair bond in primates: analysis by electrical stimulation and pharmacogenetic techniques

研究代表者

梨本 沙織（矢野沙織）（Yano-Nashimoto, Saori）

北海道大学・獣医学研究院・助教

研究者番号：00779548

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は霊長類マーモセットを用い家族の絆を形成する脳内基盤の解明を目的とした。計画段階では夫婦の絆を対象としていたが、愛着形成の脳内機構の解明が絆形成の機序解明のために重要と判断し、愛着研究のモデル動物としての有用性を検討した。その結果、マーモセットの子は家族個体の養育特性に応じて愛着行動を柔軟に変化させることが明らかになった。一方、人工哺育で育てられた子は、愛着行動の調節能力を欠き、ヒトの無秩序・混乱型愛着に似た矛盾した行動を示した。さらに、幼少期に受けた養育は成長後の行動に長期的な影響を及ぼした。以上、マーモセットの養育・愛着行動はヒトと類似し、有用なモデル動物であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼少期の愛着形成は、情緒や社会性の発達の基盤となり、成長後の心の健康や対人関係にも重要な役割を果たす。幼少期に十分な愛着形成が出来ず、周囲の人々との人間関係に困難を生じている状態を「愛着障害」と呼び、近年問題視されている。しかし、愛着形成や愛着障害の脳内機構は未だ明らかにされていない。

本研究により、マーモセットの親子関係・愛着行動にヒトと類似した多くの特徴が見出された。今後、マーモセットをモデル動物として愛着形成の脳内機構を研究することで、ヒトの愛着形成の機序解明や、愛着障害の理解や対策につなげられると期待される。

研究成果の概要（英文）：The ultimate goal of this research is to elucidate the brain mechanisms of family bond. Although our initial target was pair bond, we decided to focus on infant attachment because we occasionally found some marmosets show atypical behavior similar to human attachment disorder.

We revealed that infant marmoset modified their attachment behavior according to the parenting style of each caregiver. On the other hand, artificially reared infants could not develop the adaptive use of attachment behaviors or age-appropriate autonomy. In addition, the received care in childhood affected later sociality and caused paradoxical negative responses towards social and non-social rewards. These characteristics were similar to those in human, indicating that a marmoset is a useful animal model for attachment research.

研究分野：親和性社会行動

キーワード：家族の絆 霊長類 マーモセット 愛着行動 養育行動 親子関係

1. 研究開始当初の背景

家族や友人といった社会的つながり(絆)は、ヒトの社会において重要な役割を果たしている。家族の絆に関する脳内メカニズムの研究には、夫婦の絆を形成するプレーリーハタネズミ等の齧歯類が主に用いられているが、脳の構造は齧歯類と霊長類では大きく異なり、単純には比較できない。社会性の制御には、霊長類において高度に発達した大脳皮質が重要な役割を果たすことから、霊長類モデルを用いた絆の制御メカニズムの解明は必須の課題である。本研究は、家族単位で群れを形成する霊長類(マーモセット)を用い、家族の絆を形成する脳内基盤の解明を目的とした。計画段階では夫婦の絆を対象としていたが、一部の個体がヒトの愛着障害(幼少期の愛着形成不全により他人との絆形成に困難が認められる)と類似する状態に陥ることを偶然に発見したことから、マーモセットの愛着形成の脳内機構の解明がヒトの絆形成の機序解明のために重要であると判断し、大幅に方針を転換し研究を実施した。

哺乳類の子は未熟な状態で生まれ、親等の養育が生存には必須である。そのため、子は親や近い大人を覚え慕い、愛着を形成する。幼少期の愛着は成長後のこころの健康や社会性の基盤となるため、愛着形成が脳にもたらす変化は重要な研究課題である。しかし、マカク等の霊長類をはじめ哺乳動物の多くは、母親が単独で子育てをする、安定した夫婦関係を維持しない等、ヒトとは養育や家族の形態が異なるため研究が難しいことが問題だった。一方、マーモセットはヒトと同様に夫婦とその子から成る家族単位の群れを形成し、両親・年長のきょうだいが年少の子の世話を担う。また、本研究者の所属チームでは、マーモセットの子育て行動が子への対応の早さ(感受性)と子を拒絶せず背負い続ける忍耐強さ(寛容性)の2軸で定義され、ヒトの養育スタイルの定義と共通点を持つことを明らかにしている(Shinozuka et al., 2022)。このように、ヒトとよく似た家族構造、子育てスタイルを持つことから、愛着形成にもマーモセットとヒトの間に共通点があると期待されていたが、これまで確認されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、マーモセットがヒトの愛着研究のモデル動物となり得るか検討するため、マーモセットの親子間の行動を詳細に解析することで、マーモセットとヒトの愛着行動における類似点を明らかにすることを目的とした。特に、受けた養育が愛着行動に及ぼす影響、不適切な養育が愛着障害様の行動を引き起こすか、幼少期に受けた養育が成長後の行動に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

養育行動と愛着行動の関連性の検討(子の回収試験)

家族個体と子との1対1の関係性を観察するため、子の回収試験のビデオ・音声を詳細に解析した。回収潜時(子の要求に対する感受性)及び背負い中の拒絶行動(寛容性)を家族個体の養育行動の指標、子の鳴きや回避行動を子の愛着行動の指標として、養育行動と愛着行動の関係性を検討した。

人工哺育子の愛着行動評価

3子以上の出産・同居家族の健康上の理由等で人工哺育が必要な子個体を利用し、隔離下での人工哺育と家族との同居を組み合わせた部分人工哺育を実施し、極端な低感受性養育(ネグレクト)を再現した。子の回収試験や家族と同居時の行動観察を通じて、部分人工哺育で育てられた子(人工哺育子)と同腹子(親哺育子)の愛着行動を比較した。

幼少期に受けた養育と成長後の社会的・非社会的行動との関連性評価

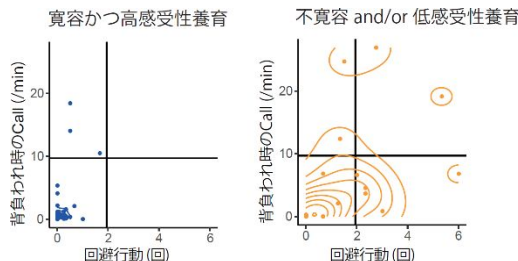
で観察した個体の成長後に回収試験を実施し、幼少期に受けた養育と成長後の養育行動の関連性を確認した。また、個体の成長後には異性個体との遭遇試験やおやつ提示試験により社会的行動、非社会的報酬に対する反応性を評価した。

4. 研究成果

子は養育者の行動に応じて愛着行動を柔軟に調節する

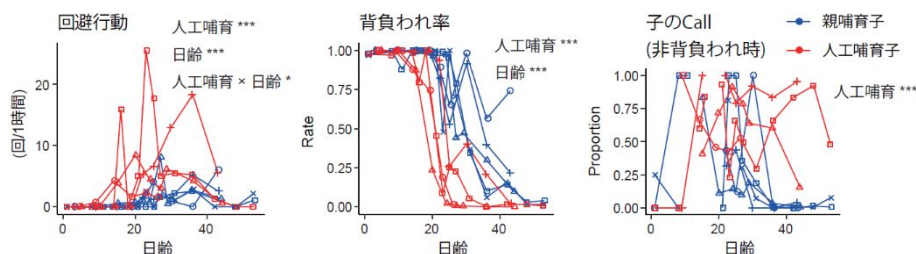
子の回収試験において、子を家族から引き離すと子は激しく鳴き、家族個体が接近すると子は

親に速やかにしがみつき鳴き止んだ。しかし、面識のない個体が接近した場合には子はしがみつかなかったことから、子は家族個体を見分けて覚え愛着を形成していることが明らかになった。また、自力での移動が困難な生後3週までは、子は家族個体に常にしがみついたり、自ら降りたり背負われることを拒否したりすることは稀であった。しかし、相対する家族個体の養育スタイルが不寛容・低感受性であった場合には、子が背負われることを避け回避的に振る舞う、背負われていても頻りに鳴き不安を示すといった特徴が認められた(右図)。さらに、同一の家族個体に対しては、同腹子のとる愛着行動のパターンが類似していたことから、養育パターンに応じて子は柔軟に愛着行動を調節することが示された。



不適切養育による無秩序・混乱型愛着様行動の誘起

部分人工哺育により家族との交流を十分に持てなかった子は、親哺育子とは異なり、柔軟な愛着行動の調節ができないことが明らかになった。人工哺育子は家族個体の養育パターンによらず、家族個体に背負われることを拒否する、わずかな拒絶を受けただけで自ら家族から離れるために、背負われ率が低下した(下図左・中央)。一方で、親哺育子が自立し単独で過ごせる日齢に成長しても、人工哺育子は激しく鳴いて不安を訴え(下図右) ヒトの「無秩序・混乱型」に似た矛盾した行動パターンが観察された。これらの結果から、相手に応じて柔軟に愛着を調節する能力や、成長に伴い自立する能力の獲得には家族の中で安定して育てられる必要があることが示された。



幼少期に受けた養育と成長後の各種行動の関連性

幼少期に受けた養育と、成長後に年長のきょうだいとして行った養育の各種指標の相関解析を行ったところ、幼少期に受けた養育の量や感受性が成長後の養育行動に影響していた一方で、寛容性は成長後の養育行動にほとんど影響を与えないことが明らかになった。また、人工哺育個体は異性個体と遭遇した際に性行動を示す頻度が低く、ペア内でのネガティブな発声が増える等、社会的関係の構築に困難があることが示唆された。非社会的報酬に対しても非典型的な反応を示し、報酬を前にした際にネガティブな発声が観察された。以上より、幼少期に受けた養育が成長後の行動にも長期的な影響を与えることが明らかになった。さらに、社会的関係における困難や報酬に対する非典型的な応答といった、ヒトの愛着障害に類似した現象も確認され、マーモセットとヒトの類似性が示された。

本研究により、マーモセットの愛着行動にヒトと類似する多くの特徴が見出され、愛着研究のモデル動物としてのマーモセットの有用性が示された。これらの成果は、複数の論文として現在取り纏めており、うち一報はプレプリントを公開した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Yano-Nashimoto Saori, Truzzi Anna, Shinozuka Kazutaka, Murayama Ayako, Kurachi Takuma, Moriya-Ito Keiko, Tokuno Hironobu, Miyazawa Eri, Esposito Gianluca, Okano Hideyuki, Nakamura Katsuki, Saito Atsuko, Kuroda Kumi O. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Infant attachment behaviors reflect the parenting style of individual caregiver in common marmosets | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 bioRxiv | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2023.05.18.541258 | 査読の有無 無 |
| 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 該当する |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Shinozuka Kazutaka, Yano-Nashimoto Saori, Yoshihara Chihiro, Tokita Kenichi, Kurachi Takuma, Matsui Ryosuke, Watanabe Dai, Inoue Ken-ichi, Takada Masahiko, Moriya-Ito Keiko, Tokuno Hironobu, Numan Michael, Saito Atsuko, Kuroda Kumi O. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 A calcitonin receptor-expressing subregion of the medial preoptic area is involved in alloparental tolerance in common marmosets | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 1243 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-04166-2 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Saori Yano-Nashimoto, Anna Truzzi, Kazutaka Shinozuka, Ayako Murayama, Atsuko Saito, Kumi O. Kuroda |
| 2. 発表標題 Parenting style affects infants' attachment behavior: Artificial rearing induces disorganized-like attachment in infant marmosets |
| 3. 学会等名 The 12th Annual Meeting of Japan Society for Marmoset Research（国際学会） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 矢野（梨本）沙織, Anna Truzzi, 篠塚一貴, 進藤さやか, 齋藤慈子, 黒田公美 |
| 2. 発表標題 子マーモセットの愛着行動は養育スタイルに応じて養育者毎に決定される |
| 3. 学会等名 生理学研究所研究会2022 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 黒田公美, 篠塚一貴, 大村菜美, 矢野(梨本)沙織 |
| 2. 発表標題 霊長類の親子関係において子の心的状態を反映するパラメターの探索 |
| 3. 学会等名 生理学研究所研究会2022 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kazutaka Shinozuka, Saori Yano-Nashimoto, Anna Truzzi, Chihiro Yoshihara, Kenichi Tokita, Takuma Kurachi, Ayako Murayama, Atsuko Saito, Kumi O. Kuroda |
| 2. 発表標題 Parenting styles in common marmosets: their role in shaping infant attachment and their neural basis |
| 3. 学会等名 Parental Brain 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Saori Yano-Nashimoto, Kazutaka Shinozuka, Atsuko Saito, Eri Miyazawa, Sayaka Shindo, Keiko Moriya-Ito, Miki Miwa, Katsuki Nakamura, Ayako Murayama, Hideyuki Okano, Kumi O. Kuroda |
| 2. 発表標題 Atypical Reactions to Social and Nonsocial Stimuli Shown by Artificially-Reared Marmosets |
| 3. 学会等名 Riken CBS Retreat |
| 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 | | | |
|---------|--------------------------|--|--|--|
| 米国 | University of New Mexico | | | |
| アイルランド | Trinity College Dublin | | | |
| イタリア | University of Trento | | | |