

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：17601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22766

研究課題名(和文)「親の恐怖記憶の子への遺伝メカニズム解明」による虐待連鎖の阻止

研究課題名(英文)"Inheritance of fear memories to children" to prevent the chain of abuse

研究代表者

蔦島 譲治(Tsutajima, Jyoji)

宮崎大学・医学部・研究員

研究者番号：20771257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝とは親から子へ形質が連鎖と受け継がれていく現象であり、生物の基本的な性質の一つである。驚くことに、これまでの予備実験では音と電気刺激により恐怖条件つけた親マウスを交配させ、誕生した仔マウスに音を聞かせると恐怖反応(freezing)を示した。すなわち親の「恐怖記憶」が仔に遺伝したことを示唆する結果を得た。本研究では両親が音・電気刺激を受けた仔はFreezingを起こし、さらにFreezingと仔の性別に有意な関係性があることが確認された。これらから親マウスに恐怖記憶が植え付けられ、その仔にその記憶が伝達されることが示唆された。特にメスの仔マウスに有意に恐怖記憶が現れた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は親世代に学習した記憶、特に恐怖記憶がどのような機構を介し子の世代に受け継がれるかを、マウスを使用した実験を通して明らかにすることを目的とする。さらに、そのメカニズムを解明することで新しい遺伝の形式を分子レベルで証明する。本研究は最も遺伝しやすいと考えられる恐怖記憶を特に選び研究する。子に伝わる恐怖記憶は必ずしも良いものとは限らず、トラウマや心的外傷後ストレス障害などマイナスとなるような記憶は排除されることが望まれる。本研究により恐怖記憶の遺伝メカニズムが解明されることで、不必要な遺伝などを取り除いたりすることが可能になるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Heredity is a phenomenon in which traits are passed on from parent to offspring, and is one of the basic characteristics of living organisms. Surprisingly, in our preliminary experiments, we found that when we mated parental mice that had been fear-conditioned with sound and electrical stimulation and played the sound to the offspring, the offspring showed a fear response (freezing), suggesting that the "fear memory" of the parents was inherited by the offspring. This result suggests that the "fear memory" of the parents was inherited by the pups. In the present study, pups whose parents were exposed to sound-electrical stimuli exhibited freezing, and there was a significant relationship between freezing and the sex of the pups. The results of this study suggest that fear memory is transmitted from the parent mouse to its pups. In particular, fear memories were significantly manifested in female pups.

研究分野：神経科学

キーワード：恐怖記憶 遺伝 児童虐待

1. 研究開始当初の背景

遺伝とは親から子へ形質が連綿と受け継がれていく現象であり、生物の基本的な性質の一つである。しかしながら親が経験した記憶は遺伝子を通じては子に伝わらないというのが常識である。ところが驚くことに、申請者のこれまでの予備実験では音と電気刺激により恐怖条件づけした親マウスを交配させ、誕生した仔マウスに音を聞かせると恐怖反応 (freezing) を示した。すなわち親の「恐怖記憶」が仔に遺伝したことを示唆する結果を得た。

現在「児童虐待」は重大な社会問題として、その対策は急務となってきた。児童虐待件数は毎年増え続け、159,850 件 (速報値) となっている (平成 30 年度厚生労働省発表資料)。特に、「児童虐待」で注目されるのは、虐待している下記の保護者の特徴である。1. 親自身に虐待を受けた既往がある。2. 虐待をおこなったものは、実父母が多く、なかでも実母が最も多いことが知られている。(日本小児科学会生活環境改善委員会、2014. 3)。

このような事実から、今回マウスを使用した動物行動実験を行うに至った。親による児童虐待の原因が、親の成育過程に問題があったとした場合、その虐待を受ける子供たちへの影響が恐怖記憶の遺伝が背景として関与しているかとの疑問から、これら一連の研究により、親の「恐怖記憶」が子供に遺伝することにより子供の行動にどのような影響を与えるかを想定して検証する。

2. 研究の目的

本研究では親マウスへいくつかの条件下で恐怖条件づけを行い、親マウスの「恐怖記憶」が仔マウスへ伝わるのか、さらにそれがどのようにして伝えられるのかを分子レベルで明らかにするために、遺伝子発現やエピジェネティクス解析へと展開していく。

今回まずマウスを使用した動物行動実験を通して親の「恐怖記憶」が子供に遺伝し、子供に恐怖記憶が伝達され、その行動に影響を与えるかを検証した。本研究による成果は、「虐待を受けた親」と「児童虐待」との関連を動物行動実験により、「恐怖記憶の遺伝」という生物学的根拠とそのメカニズム解明により、虐待の連鎖を阻止することにある。

3. 研究の方法

(1) 親マウスへの音-電気刺激 (扁桃体依存性)、空間-電気刺激 (海馬依存性) による恐怖条件づけ

若年 (4 週齢)、成体 (8 週齢) マウス (C57BL/6J) をショックケージに入れ、一定のピーム音を 20 秒聞かせた直後に、床に通電し 0.5 秒間の電気ショックを 1 回与える。100 秒後に同様の施行を繰り返し、合計 2 回行う。翌日に、同じケージに入れて 180 秒間のピーム音に対するすくみ行動時間 (Freezing time) を計測することで音に対する恐怖記憶成立の評価を行う。音-電気刺激を与える親の性別 (両性、オスのみ、メスのみ)、週齢 (4 週齢、8 週齢) を比較することで最もよく仔マウスに恐怖記憶が受け継がれる条件を決定する。同様に空間条件としてショックケージの壁にいくつかの幾何学的マークをつけたり、異なった壁の色にすることで、電気ショックを与え空間-電気刺激による恐怖記憶を形成させる。

(2) 仔マウスの音に対するすくみ行動時間の測定

恐怖条件づけ記憶が成立した親マウスを 9-10 週齢で交配し、妊娠動物を得る。誕生した仔マウスを恐怖条件づけしていない仮母 (ICR マウス) の元で親が恐怖条件付けを受けた年齢 (4 週齢、8 週齢) まで飼育させ、音または空間刺激のみにより誘発される Freezing time を計測する (180 秒の刺激・観察時間中に呼吸以外の動きが一切なく、静止している状態が 3 秒以上を Freezing として有意とする)。親に対する音-電気刺激条件の違いによる仔の Freezing time を比較してもっとも恐怖記憶が仔マウスに伝達される条件を検討する。同様に、空間-電気刺激による恐怖記憶の仔への伝達も検討する。

	すくみ行動 (Freezing)	
	(+)	(-)
オス♂仔マウス	0	3
メス♀仔マウス	5	0

表 1. 両親を恐怖条件付けした場合の仔マウスのすくみ行動 (freezing)

表内数字は個体数 (n)、全 2 腹仔より得られたマウスの行動が呼吸を除く体動が 3 秒以上のものを優位なすくみ行動と判断し計測した。

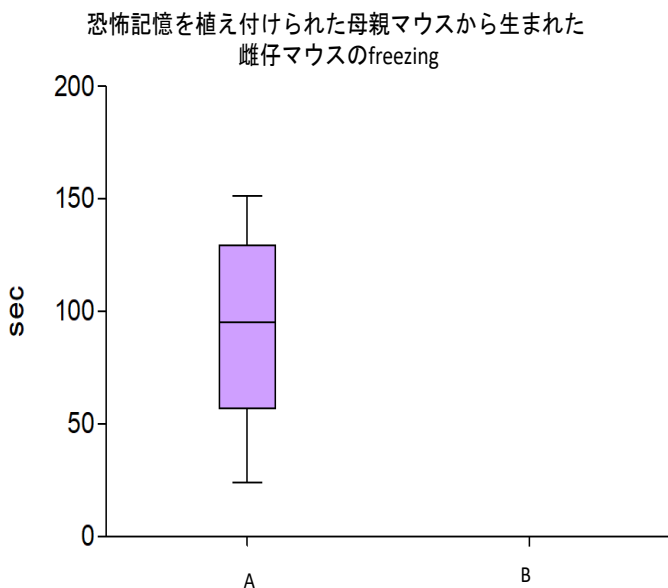


図 1 A: 母親マウスが幼若期に恐怖刺激を受けた場合 B: 母親マウスが成体期で恐怖刺激を受けた場合の雌仔マウスの freezing

母親マウスが幼若期に恐怖刺激を受け、その母親マウスから生まれた雌の仔マウスが明らかに音刺激に反応し freezing を示した。それに対し母親マウスが成体期に恐怖記憶を埋め込まれた場合、その仔マウスは、音刺激に対し全く freezing を示さなかった (平均 147 秒/3 分、最大値 163 秒、最小値 138 秒) (B: グラフ上は 0 で表示)。

恐怖記憶を受け継いでいることが明らかとなった (図 1)。

研究手法上、親子 2 代に及び、1 回の実験に長期を要するが、今後、実験数を増やすことにより上記の結果を検証するとともに、恐怖記憶の世代間の伝達における、親の性別、親の恐怖刺激

4. 研究成果

まず、ヒトにおける児童虐待の現状に基づいて、虐待を受けた経験がある母親からの児童虐待が多い事実から、雌の親マウスの異なった時期 (幼若: 4 週齢、成体: 10 週齢) において音と電気ショックを組み合わせる恐怖条件付けを行い、恐怖記憶を飽和レベルまで植え付けた。それらから生まれた仔マウスを異なった時期で条件付けに使用した音刺激のみを与えずくみ反応 (freezing) の時間を測定することにより、親で埋め込まれた恐怖記憶が仔に伝達されているかを検討した (表 1)。すると母親が音-電気刺激を受けた仔は freezing を起こし、その仔らの性別に有意な関係性があることが確認された (表 1. Fisher の正確確率検定, $p < 0.05$)。さらに観察するマウスの週齢を細かく解析しなくてはならないが、幼若期に恐怖記憶を植え付けた母親マウスから生まれたメスの幼若仔マウスが

を受ける週齢、恐怖記憶が伝達された仔の性別、週齢を詳細に調べ、行動学的に研究対象を絞り込むことが必要である。さらに、それら絞り込まれた条件の仔における脳内の記憶の遺伝のメカニズムを明らかとする必要があると考えられる。

<引用文献>

子ども虐待による死亡事例等の検証結果等について

社会保障審議会児童部会児童虐待等要保護事例の検証に関する専門委員会 第14次報告, 2014

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	高宮 考悟 (TAKAMIYA KOGO) (40283767)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	
研究分担者	内田 琢 (UCHIDA TAKU) (60464137)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

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