

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10906

研究課題名(和文) 父親になる男性の養育ホルモン(オキシトシン)の変動およびその役割の解明

研究課題名(英文) Fluctuations in the nurturance hormone (oxytocin) and its role in men who become fathers.

研究代表者

南 香奈 (Minami, Kana)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：30819389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Covid-19の影響により父親のリクルートが困難な状況が続いたため、研究の方針を変更し、コントロール実験で得られた以下の母親のデータより、研究成果について報告を行った。

1. 唾液サンプルでも周産期の母親の顕著なオキシトシン濃度の変化を捉える事が出来た。2. 子どもとの触れ合い時など、母親の情動に関するオキシトシンの反応をモニタリングするには、血液より唾液サンプルの方が有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、オキシトシンは血液サンプルで測定されることが主流であったが、血液採取には医療行為が必要であること、穿刺時のストレスや疼痛がオキシトシンシステムに影響することが懸念されていた。本研究では、非侵襲的な唾液サンプルに着目し、その有用性を検証することを目的とした。その結果、女性の生涯において最も顕著にオキシトシンが変化すると言われている周産期において、唾液でもその変化を捉える事が出来ることを提言した。また、母親の情動に関するオキシトシンの反応を評価するには、血液より唾液の方が有用である可能性を明らかにした。これにより、自宅等で簡便に実施できるモニタリングシステム導入に貢献する示唆が得られた。

研究成果の概要(英文)：Due to the continued difficulty in recruiting fathers due to Covid-19, we changed the course of the study and obtained the following results from maternal data obtained in a control experiment.

1. The saliva samples also showed significant changes in oxytocin levels in mothers during the perinatal period.
2. Saliva samples may be more useful than blood samples for monitoring oxytocin responses related to maternal emotions, such as during contact with the child.

研究分野：助産学

キーワード：オキシトシン 唾液

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

オキシトシン（以下、OT）は多くの哺乳類の生殖や社会性行動に関与する神経ペプチドである¹⁾。主に視床下部で産生され、末梢では分娩時の子宮収縮や授乳時の射乳反射などを惹起する。中枢ではさまざまな社会行動やストレス・不安などの調節に関与するほか、近年では、母子の絆を形成し、母親の養育行動にも関与することが明らかとなっている^{1,2)}。また、母親の精神疾患や虐待などの養育環境が、子どもの OT システムに変調をきたし、社会性にも影響することが明らかとなっている^{3,4)}。

これまで、ヒトの末梢 OT レベルは、血漿、血清、尿、脳脊髄液（CSF）といったサンプルで測定されてきたが、侵襲性や時間分解能といった課題がそれぞれにある。近年、サンプル採取に医療行為を必要としない非侵襲的な唾液が注目されている⁵⁻¹⁰⁾。唾液サンプルの利点は、どこでも簡便に採取することが可能であり時間分解能が良いことから、ヒトの行動実験において応用しやすい点である。しかし、末梢の唾液 OT 濃度を、ヒトの行動や情動などの中枢反応の指標として応用可能かどうかについては、慎重な議論が必要である。また、どのような条件下で採取することが有用かなど、その詳細は明らかになっていない。

本研究では、女性の生涯において最もダイナミックに OT が変動すると言われている周産期の女性の唾液と血清 OT 濃度の変化の軌跡を検証した。さらに、授乳、および子どもに関する情動刺激による唾液濃度 OT の変動について検証した。倫理的配慮や、サンプル採取の困難さより、唾液と血液を同時に採取した研究は数少ない。また、この時期の女性の OT 濃度がどのように生理的变化をしているかについて詳細に検証した研究は散見する程度しかなく、今後モニタリングする際の基礎資料になることが期待される。

2. 研究の目的

- 1) 妊娠初期から産後 90 日までの 1 人の女性の唾液と血清 OT 濃度を追跡調査し、その変化の軌跡および唾液 OT と血清 OT の相関の有無を検証する。
- 2) 1) の母親に対し、授乳、および、子どもとの直接的な触れ合い時（Interaction Test ; IT）、子どもに関するビデオを視聴時（Video Test ; VT）の OT 濃度変化を検証する。
- 3) 小グループの母親に対し 2) の IT と VT を実施し、再現性を評価する。

3. 研究の方法

2-1) 妊娠初期から産後 90 日までの 1 人の母親の唾液と血液を定期採取し、経時的に唾液 OT と血清 OT 濃度の測定を行った。研究参加者は 40 代の経産婦であり、母子ともに妊娠から産後までの経過に問題はなかった。妊娠 40 週 3 日で自然に陣痛が発来し、経膈分娩で 3000g 台の男児を出生した。

2-2) 2-1) の母親に対し、産後 6~7 か月に以下の 3 つの行動実験を繰り返し (各 6 回) 行い、その前・中・後で唾液、血清 OT 濃度を測定した〔①授乳時、②子どもの直接的な触れ合い時 (Interaction Test ; IT)、③子どもに関するビデオを視聴時 (Video Test ; VT)〕。

2-3) IT および VT を小グループの母親に対して実施した。研究参加者は母子ともに正常な経過を辿る産後 6~7 か月の母親 (IT : 9 名、VT : 6 名) であった。

OT Extraction

血清 OT 抽出は、Sep-Pak C18 カートリッジ 500 mg (Waters Corporation, Milford, MA, USA) を用いて、規定の手順に従って実施した。

OT Quantification

唾液および血清 OT の定量化は、OT-ELISA キット (CAT. NO; ADI-901-153A-0001, Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA) を用いて既定の手順に従って測定した。検出感度は 15 pg/mL、測定範囲は 15.6-1000 pg/mL であった。測定は duplicate で行った。intra-assay と inter-assay は、それぞれ < 2.4%、< 3.8% であった。

4. 研究成果

2-1) 唾液 OT 濃度のピークは妊娠 40 週で、妊娠 6 週に比べて 2.9 倍上昇した。一方、血清 OT 濃度のピークは妊娠 26 週であり、3.6 倍上昇した (Fig. 1A, B)。分娩期 (陣痛発作時) では、子宮口開大 (CX) 3cm と比較して、CX 8cm には唾液 OT で 2.2 倍、血清 OT で 1.3 倍まで上昇し、分娩終了後に急激に低下した。唾液 OT 濃度は産後 1 日目に、血清 OT 濃度は産後 3 日目に、妊娠初期のレベルまで低下した。妊娠初期から産後 90 日までの唾液と血清 OT 濃度は、有意な正の相関を示した ($r = 0.509$, $p < 0.001$, Fig. 1C)。

2-2)

①授乳時の唾液および血清 OT の変化

産後 1、3、5、7、30、90 日の 6 回モニタリングし、その平均値を算出した。サンプルは、授乳前、授乳開始から 5 分後と 10 分後、授乳終了後 30 分で採取した。唾液および血清 OT ともに授乳中に有意な上昇を認めた。また、血清 OT 濃度と比較し、唾液 OT 濃度の上昇は授乳後 5 分と早いタイムポイントで有意差を認めた (Fig. 2A, B)。

②子どもとの直接的な触れ合いによる唾液および血清 OT の変化 (IT)

子どもとの直接的な触れ合い時に唾液と血清を採取し、OT 濃度の変化を検証した。さら

Fig. 1

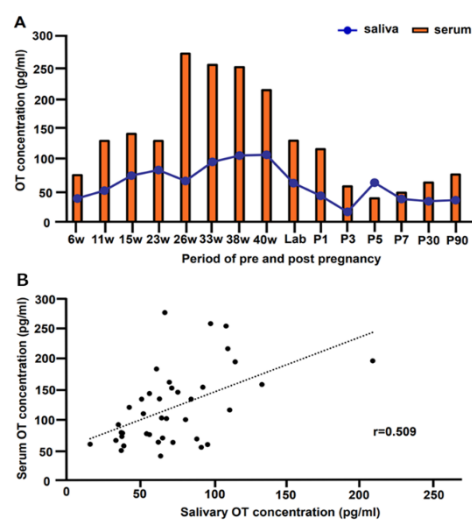
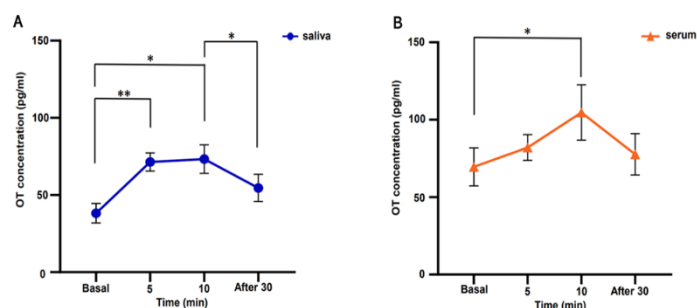
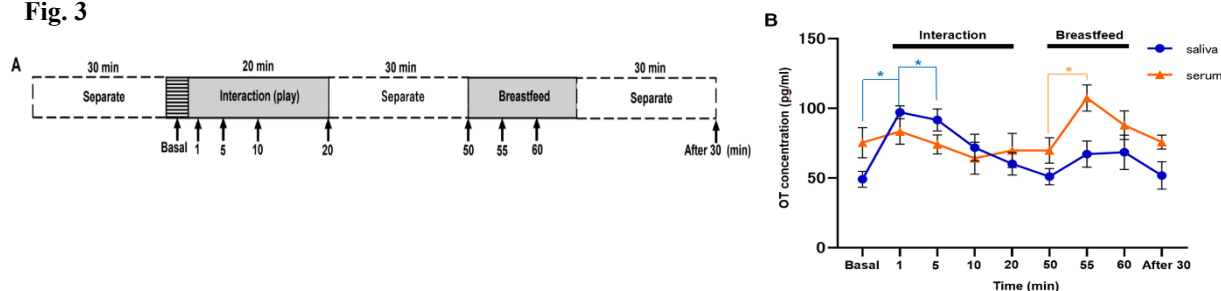


Fig. 2



に、OT 濃度の変化が母子の触れ合いによるものかどうかを評価するために、授乳中の OT 濃度を合わせて検証した (Fig. 3A)。驚くべきことに、唾液 OT 濃度は子どもとの触れ合い中に有意な上昇を認めたが、血清 OT 濃度は有意差を認めなかった。また、唾液 OT 濃度は実験開始後 1 分という非常に早いポイントで有意に上昇した (Fig. 3B)。

Fig. 3

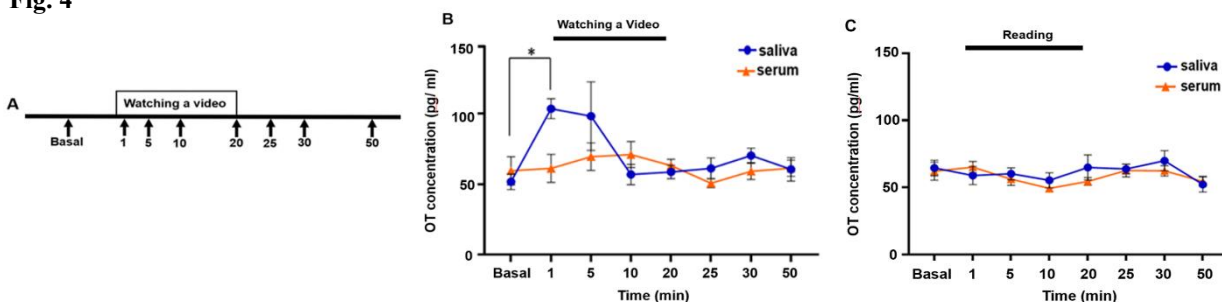


③子どもに関するビデオ視聴時の唾液および血清 OT の変化 (VT)

子どもに関する視覚や聴覚刺激による母親の OT 濃度の変動を検証するため、自分の子どものビデオを 20 分間視聴してもらい、唾液および血清 OT 濃度を測定した (Fig. 4A)。IT と同様に、唾液 OT 濃度は子どものビデオ視聴中に有意な上昇を認めたが、血清 OT 濃度は有意差を認めなかった (Fig. 4B)。また、唾液 OT 濃度は実験開始後 1 分という非常に早いポイントで有意に上昇した。

また、これらの反応が子どもの情動刺激によるものかどうかを評価するため、コントロール実験として、子どもとは関係のない新聞を読んでもらい、同様のタイムコースで実験を行った。その結果、唾液、血清 OT 濃度ともに有意な変化を認めなかった (Fig. 4C)。

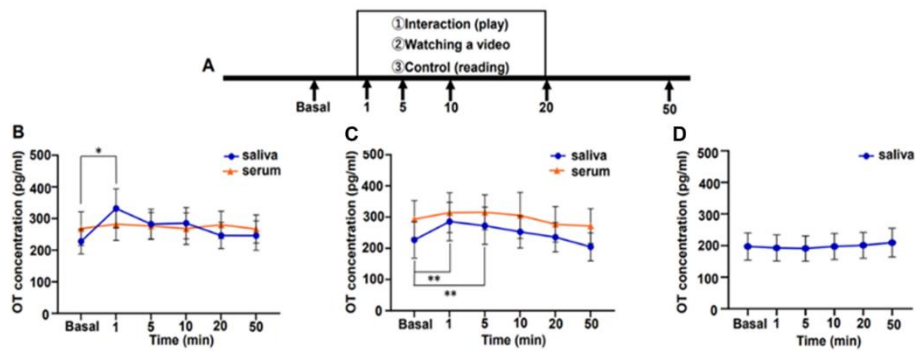
Fig. 4



2-3)

1 人の母親に行った行動実験の再現性を検証するため、小グループの母親で IT および VT を行った (Fig. 5A)。その結果、IT および VT において唾液 OT 濃度のみ実験開始後 1 分という早いタイムポイントで有意な上昇を認めた。一方で血清 OT 濃度は有意な変化を認めなかった (Fig. 5B; IT, Fig. 5C; VT)。また、コントロール実験 (新聞を読む) では、唾液 OT 濃度の有意な変化は認めなかった (Fig. 5D)。つまり、1 人の母親で行った実験と同様の結果が得られた。

Fig. 5



References

- 1) Jurek, B.; Neumann, I.D. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol. Rev.* 2018, 98, 1805–1908.
- 2) Neumann, I.D.; Slattery, D.A. Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol. Psychiatry* 2015, 79, 213–221.
- 3) Ross, H.E.; Young, L.J. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocr.* 2009, 30, 534–547.
- 4) Bosch, O.J. Maternal aggression in rodents: Brain oxytocin and vasopressin mediate pup defence. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2013, 368, 20130085.
- 5) Feldman, R.; Gordon, I.; Zagoory-Sharon, O. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin, and parent-infant synchrony: Considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev. Sci.* 2010, 14, 752–761.
- 6) Schladt, T.M.; Nordmann, G.C.; Emilius, R.; Kudielka, B.M.; De Jong, T.R.; Neumann, I.D. Choir versus Solo Singing: Effects on Mood, and Salivary Oxytocin and Cortisol Concentrations. *Front. Hum. Neurosci.* 2017, 11, 430.
- 7) TR de Jong, T.R.; Menon, R.; Bludau, A.; Grund, T.; Biermeier, V.; Klampfl, S.M.; Jurek, B.; Bosch, O.J.; Hellhammer, J.; Neumann, I.D. Salivary oxytocin concentrations in response to running, sexual self-stimulation, breastfeeding and the TSST: The Regensburg Oxytocin Challenge (ROC) study. *Psychoneuroendocrinology* 2015, 62, 381–388.
- 8) Carter, C.S.; Pournajafi-Nazarloo, H.; Kramer, K.M.; Ziegler, T.E.; White-Traut, R.; Bello, D.; Schwertz, R. Oxytocin: Behavioral Associations and Potential as a Salivary Biomarker. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1098, 312–322.
- 9) Tanaka, S.; Komagome, A.; Iguchi-Sherry, A.; Nagasaka, A.; Yuhi, T.; Higashida, H.; Rooksby, M.; Kikuchi, M.; Arai, O.; Minami, K.; et al. Participatory Art Activities Increase Salivary Oxytocin Secretion of ASD Children. *Brain Sci.* 2020, 10, 680.
- 10) Yuhi, T.; Kyuta, H.; Mori, H.A.; Murakami, C.; Furuhashi, K.; Okuno, M.; Takahashi, M.; Fuji, D.; Higashida, H. Salivary Oxytocin Concentration Changes during a Group Drumming Intervention for Maltreated School Children. *Brain. Sci.* 2017, 7, 152.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Minami Kana, Yuhi Teruko, Higashida Haruhiro, Yokoyama Shigeru, Tsuji Takahiro, Tsuji Chiharu	4. 巻 12
2. 論文標題 Infant Stimulation Induced a Rapid Increase in Maternal Salivary Oxytocin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 1246 ~ 1246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/brainsci12091246	査読の有無 無
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	辻 知陽 (Tsuji Chiharu) (00523490)	金沢大学・子どものこころの発達研究センター・協力研究員 (13301)	
研究分担者	東田 陽博 (Higashida Haruhiro) (30093066)	金沢大学・子どものこころの発達研究センター・協力研究員 (13301)	
研究分担者	鏡 真美 (関塚真美) (Kagami Naomi) (60334786)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	

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
---------	---------