

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 7日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590259

研究課題名（和文） ヒト父性行動、母性行動の神経・内分泌学的基盤の解明

研究課題名（英文） Investigation of the neuroendocrinological basis involved in the human paternal and maternal behaviors

研究代表者

篠原 一之（SHINOHARA KAZUYUKI）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30226154

研究成果の概要（和文）：

父親、母親に見られる脳とホルモンの特徴を調べ、父性、母性をもたらす生物学的基盤を明らかにするべく、乳児表情に対する脳活動は、親と非親間で異なるか、ホルモン受容体遺伝子多型により親集団で異なるかを調べた。結果、父親特徴的な脳活動を明らかにした。また、妊娠～産後2年の母親を調べ、産後のホルモンや経験が母親脳の変化に貢献することを示唆した。一方、母性へのオキシトシン受容体遺伝子多型の影響を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of the present study is to determine the biological basis for paternal and maternal behavior and to clarify the characteristics of their specific brain and hormone functions. We examined whether the brain activation patterns in response to infant facial stimuli are different between parents and non-parents and between the groups divided by the oxytocin receptor gene polymorphisms in parents. First, we found that father seemed to show the brain activation different from non-fathers. Second, from our data for the time-dependent effect from pregnancy to motherhood on the maternal brain activities, we have shown the possibility that both the post partum hormones and experiences to take care of their infant contribute to the change of their brain function from nulliparous females to mothers. Finally, we have shown that the oxytocin receptor genetic polymorphisms would modulate the maternal affections.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

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：ヒト、ホルモン、前頭前野、母性行動、父性行動、神経内分泌学、脳、近赤外分光法（NIRS）

## 1. 研究開始当初の背景

【母親脳】げっ歯類の母性行動は、妊娠・出産・授乳の過程で変動するホルモンによる脳

の機能的・構造的再編が起こることによってもたらされることが明らかにされている（Kinsley CH, 2008）。しかし、ヒトの母性

行動の神経科学的・内分泌学的基盤は明らかにされていない。最近、申請者らは、近赤外分光法（以下、NIRS）を用いた非侵襲性脳機能計測により、乳児に関する3種の感覚情報（表情、泣き声、匂い）の識別課題に対する女性の脳の反応性を調べ、母親は未産婦（妊娠・出産の経験の無い女性）に比べ、いずれの感覚情報の識別課題においても右前頭前野（特に眼窩前頭皮質）の活動が非常に亢進することを明らかにした。この知見から、ヒト母親においても動物の場合と同様に、妊娠・出産・授乳を契機に、脳の機能的・構造的再編が起こり、それによって母性行動が引き起こされる可能性を示唆した。そこで、ヒト未産婦がいかに母性行動の神経基盤を獲得するかを明らかにすることを考えるに至った。母性行動獲得の神経基盤をもたらす因子として考えられるのは、実験動物で示された妊娠・出産・授乳の過程で変動するホルモンである。一方、最近、ラットで妊娠・出産・授乳を経験していない未産雌でも、新生仔と21日間同じケージで過ごすとも母性行動が惹起されるという、育児経験依存性母性行動獲得現象が報告された（Seip KM, 2008）。

【父親脳】これまで、げっ歯類の父性行動が各種ホルモンに依存していることは知られていた（Katherine E, 2000）が、その脳内メカニズムはハタネズミ以外では明らかにされていなかった。最近、霊長類（マーモセット）で、父親になると前頭前野におけるAVP受容体含有神経細胞のスパイン数が増加することがNat Neurosciに報告された（Kozorovitskiy Y, 2006）、父親脳に注目が集まっている。また、ヒトでも男性におけるAVPR1A遺伝子多型のうち、夫婦関係の悪さとの関連性が示された対立遺伝子が報告されるなど、ヒトでも脳内AVP受容体が父性行動に関与する可能性がProc. Natl. Acad. Sci. U. S. Aに報告された（Walum H, 2008）。ヒト男性では、子どもが誕生して父親になると、テストステロン低下（Wynne-Edward, 2000）、コーチゾール低下、エストロゲン上昇（Berg SJ, 2001）、プロラクチン上昇（Storey AE, 2000）が見られること、テストステロンが低く、プロラクチンが高い父親ほど、乳児の泣き声への寛容性が高いこと（Fleming AS, 2002）等が報告されている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)母性行動の神経基盤を獲得する上で重要な因子として、①妊娠・出産・授乳の過程で変動するホルモン、②育児経験が母親脳獲得にどのような効果を持つかを明らかにすることである。また、これに加え、(2)まだ解明が進んでいない父親脳について、父親になることで変化を伴う脳部

位を同定すること、(3)これら母親脳、父親脳の獲得に関連し得るホルモンに関して、その受容体遺伝子多型による影響を調べることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、長崎大学医学系倫理委員会の承認を受け、被験者には書面による説明と書面による同意を得た上で、以下(1)～(3)の研究を行った。

(1)①妊娠・出産・授乳の過程で変動するホルモン、②育児経験が母親脳獲得にどのような効果を持つか

①妊婦10名、出産後入院中の母親2名、産後の母親50名

②母親15名、保育士16名、未産婦15名

(2)父親になることで変化を伴う脳部位の同定

父親10名、非父親の男性10名

(3)ホルモン受容体遺伝子多型の影響

母親43名、父親40名

### A. 乳児表情識別課題

これまでに我々が報告した乳児表情識別課題、比較対象課題である成人表情識別課題を実施した（Nishitani et al., 2011）。各画像は、喜び、悲しみ、怒り、恐れ、驚き、ニュートラルの6種類の情動のうちいずれかを表出したものである。実験は60秒間を識別課題とし、各識別課題画像の呈示を行った。その間、被験者は右手によるボタン操作にて、課題画像の情動の識別を行い、この間の脳活動の測定を行った。また、課題毎の回答枚数、正答率、反応時間といった行動指標の測定も行った。

### B. わが子の笑顔映像刺激呈示

わが子の映像あるいは写真の呈示は、母親の快情動を惹起し、それは母性愛が反映された脳活動であることが示唆されている（Bartels and Zeki, 2004, Nitschke et al., 2004, Ranote et al., 2004, Minagawa-Kawai et al., 2008, Noriuchi et al., 2008, Strathearn et al., 2008, Strathearn et al., 2009）。そこで、母親あるいは父親集団内における母性あるいは父性の個人差を調べるために、この刺激に対する脳活動の測定を行った。刺激映像は、一定の環境下でビデオ撮影を行い、また同様に撮影した他児の映像を比較対象に用いた。

### NIRSによる脳機能計測

10チャンネル型近赤外分光法（NIRX-200,

浜松ホトニクス)を用い、国際10/20法の基準を参照し、最下端プローブからの測定にBA11の活動が含まれるよう装着を行った。各プローブの三次元位置座標は、デジタイザーを用いて測定し、MNI空間座標に当てはめた。

#### ホルモン測定

オキシトシンの測定は、連携研究者である尾仲が行った。他に、プロラクチン、コルチゾール、エストラジオール、テストステロン濃度の測定を行った。

#### 遺伝子多型解析

頬粘膜細胞からDNAを抽出し、オキシトシン受容体遺伝子上のSNP(rs2254298、rs53576)の解析を行った。解析は、Taqmanプローブを用いたリアルタイムPCR法により行った。

#### 4. 研究成果

(1)①妊娠・出産・授乳の過程で変動するホルモン、②育児経験が母親脳獲得にどのような効果を持つか

①妊婦10名、出産後入院中の母親2名、産後の母親50名を対象に、Aの乳児表情識別課題時における前頭前野の活動の比較を初産婦と経産婦とに分けて解析を行った。その結果、初産婦の妊婦(30週)で見られた脳活動は、我々が既に得た未産婦から得られたデータと同等で、違いは見られなかった。また、出産後から産後2年までの母親のデータを経時的に調べると、右眼窩前頭皮質の活動には、産後の経過月数に伴い、正の相関性が認められた。一方、経産婦においては、実施例がまだ少ないが、このような相関性は見られなかった。

②母親15名、保育士16名(出産経験がなく、職業上の育児経験を有する)、未産婦15名を対象に、Aの乳児表情識別課題時における前頭前野の活動、ホルモンの基礎分泌濃度の比較を行った。その結果、母親は右眼窩前頭皮質近傍領域の活動が有意に増加し、その変化量は保育士、未産婦を上回るものであった。したがって、右眼窩前頭皮質の活動は母親脳の特徴を示す可能性を示唆した。また、保育士は、育児経験があるが、それだけでは母親並の脳機能は示されなかった。一方、オキシトシン、プロラクチン、コルチゾールの基礎分泌濃度には違いは見られなかった。

①②の結果を踏まえ、他児に対する育児経験だけでは母親並の脳活動が示されることがなかった。また、初産婦は、妊娠中のホルモンが増加したその時期に母親並の脳に変化するという現象は見られないようであった。一方、産後の経過月数に伴い、右眼窩前頭皮質の活動に増加が見られる現象が見られたことから、母親脳の獲得には、産後に分泌さ

れるホルモンと、わが子との育児経験が関与している可能性が示唆された。

(2)父親になることで変化を伴う脳部位の同定

父親10名、非父親の男性10名を対象に、Aの乳児表情識別課題時における前頭前野の活動の比較を行った。その結果、父親は左前頭眼窩皮質近傍領域の活動が有意に増加し、その変化量は非父親の男性を上回るものであった。実施例が少なく、結論には至っていないが、父親ではおそらく左半球の活動が父性行動をもたらす神経基盤に貢献している可能性が示唆された。

(3)ホルモン受容体遺伝子多型の影響

母親43名、父親40名を対象に、Bのわが子の笑顔映像刺激呈示に対する前頭前野の活動をホルモン受容体遺伝子の多型群に分け、比較を行った。我々は、別途母親100名の集団で、乳児の泣き声に対する注意を払う程度が、オキシトシン受容体遺伝子多型のうち、rs2254298のAアレルを有すると低下することを見出していた。そこで、rs2254298と、従来、自閉症に多く遺伝するSNP(Aアレル)で注目されているrs53576を解析の対象とした。その結果、まず母親全体として、右眼窩前頭皮質の活動の亢進が見られ、従来の報告と一致する結果を得た。その上で、rs2254298のAアレルを有する母親では、右眼窩前頭皮質の活動が見られなかった。一方、rs53576では、この脳活動に対するAアレルの影響は見られなかった。また、父親に対しては、rs2254298、rs53576共に、Aアレルが影響をもたらす効果は見られなかった。現在、母性行動、父性行動の脳機構に関連する他のホルモン受容体や神経伝達物質の遺伝子多型に注目し、更なる関連性を見出すことを検討している。

#### 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12件)

- (1) Shota Nishitani, Hirokazu Doi, Atsuko Koyama, Kazuyuki Shinohara, Differential prefrontal response to infant facial emotions in mothers compared with non-mothers, *Neuroscience Research*, 査読有, 70 (2), 2011, 183-188  
<http://naosite.lb.nagasaki-u.ac.jp/dspace/handle/10069/25162>
- (2) Shinohara K, Neural correlates of maternal love, paternal love and children's love for their parents,

- Neuroscience Research (Supplement), 査読有, 71, 2011, e12
- (3) 西谷正太, 高村恒人, 藤澤隆史, 篠原一之, 近赤外分光法(NIRS)による養育の絆に関わる神経基盤の性差, 日本生理学雑誌, 査読有, 73(1), 2011, 22
  - (4) 西谷正太, 荒木萌, 井上貴雄, 藤澤隆史, 高村恒人, 篠原一之, オキシトシン受容体遺伝子多型と乳児の泣き声刺激呈示に対する反応性の違い, 日本生物学的精神医学会誌, 査読有, 22, 2011, 104
  - (5) 西谷正太, 高村恒人, 藤澤隆史, 篠原一之, 近赤外分光法(NIRS)による養育の絆に関わる神経基盤の性差, 日本生理学雑誌, 査読有, 73(1), 2011, 22
  - (6) Kazuyuki Shinohara, Shota Nishitani, Neural correlates of maternal love, paternal love and children's love for their parents, Clin Neurophysiol (abstract), 査読有, 121, 2010, S74
  - (7) 西谷正太, 高村恒人, 山下翔, 藤澤隆史, 篠原一之, 近赤外分光法によるヒト養育の絆に関わる神経基盤の性差の解明, 日本生物学的精神医学会誌, 査読有, 21(S1), 2010, 110
  - (8) 西谷正太, 高村恒人, 藤澤隆史, 篠原一之, ヒト養育の絆に関わる神経基盤の性差, 第51回日本児童青年精神医学会総会抄録集, 査読有, 2010, 277
  - (9) Shota Nishitani, Saori Kuwamoto, Asuka Takahira, Kazuyuki Shinohara, The prefrontal cortex was activated in mothers during the odor detection task of the newborn infant, The Journal of Physiological Sciences (supplement), 査読有, 59, 2009, 192
  - (10) 西谷正太, 馬場遥子, 吉元崇文, 大森淳子, 木佐貫芳恵, 池田英二, 土居裕和, 高村恒人, 尾仲達史, 篠原一之, 近赤外分光法によるヒト母性行動に関わる脳基盤の解明, 日本生気象学会雑誌(supplement), 査読有, 46(3), 2009, S27
  - (11) 西谷正太, 桑本沙織, 高比良飛香, 篠原一之, ヒト母親の母性行動に関与する神経基盤の解明—新生児の匂い検出課題を用いた検討, 日本生理学雑誌(supplement), 査読有, 71(3), 2009, 152
  - (12) 池田英二, 西谷正太, 大森淳子, 木佐貫芳恵, 土居裕和, 篠原一之, 気質と前頭葉の反応性の関連における母親と未経産女性の相違: 近赤外線分光法を用いた検討, 日本生理学雑誌(supplement), 査読有, 71(3), 2009, 151
- [学会発表] (計 22 件)
- (1) 西谷正太, 池松和哉, 篠原一之, ヒト養育に関わる前頭前野賦活に対するオキシトシン受容体遺伝子多型の影響, 第89回日本生理学会大会, 2012.03.30, 長野
  - (2) 篠原一之, 母性愛、父性愛、愛着の神経基盤, 第34回日本神経科学大会, 2011.09.15, 神奈川
  - (3) 西谷正太, 荒木萌, 井上貴雄, 藤澤隆史, 高村恒人, 篠原一之, オキシトシン受容体遺伝子多型と乳児の泣き声刺激呈示に対する反応性の違い, 第33回日本生物学的精神医学会, 2011.05.21, 東京
  - (4) Kazuyuki Shinohara, Shota Nishitani, Neural correlates of maternal love, paternal love and children's love for their parents, the 29th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 2010.11.01, 兵庫
  - (5) 篠原一之, 母・父と子の間に築かれる絆の神経学的基盤, 第51回日本児童青年精神医学会総会, 2010.10.30, 群馬
  - (6) 西谷正太, 高村恒人, 藤澤隆史, 篠原一之, ヒト養育の絆に関わる神経基盤の性差, 第51回日本児童青年精神医学会総会, 2010.10.30, 群馬
  - (7) 西谷正太, 高村恒人, 山下翔, 藤澤隆史, 篠原一之, 近赤外分光法(NIRS)による養育の絆に関わる神経基盤の性差, 第61回西日本生理学会, 2010.10.09, 福岡
  - (8) Shota Nishitani, Tsunehiko Takamura, Sho Yamashita, Kazuyuki Shinohara, Sex difference in the neural basis of parental bonding, Neuro 2010, 2010.09.02, 兵庫
  - (9) 西谷正太, 高村恒人, 山下翔, 篠原一之, ヒト養育の絆に関わる神経基盤の性差, 第13回日本光脳機能イメージング研究会, 2010.07.24, 東京
  - (10) Shota Nishitani, Tsunehiko Takamura, Sho Yamashita, Moe Araki, Kazuyuki Shinohara, Sex difference of the neural basis of the maternal and paternal attachment in humans, 第87回日本生理学会大会, 2010.05.21, 岩手
  - (11) Masanori Tanaka, Shota Nishitani, Tsunehiko Takamura, Masashi Sugawara, Kazuyuki Shinohara, The neural basis of the maternal attachment in human grandmothers, 第87回日本生理学会大会, 2010.05.19, 岩手
  - (12) 西谷正太, 荒木萌, 井上貴雄, 藤澤隆史, 高村恒人, 池松和哉, 篠原一之, 泣

き声刺激への反応性とOXTR遺伝子多型性との関連性の解明, 第 87 回日本生理学会大会サテライト企画第5回環境生理学プレコングレス, 2010.05.18. 岩手

- (13) 西谷正太, 馬場遥子, 吉元崇文, 篠原一之, ヒト母性行動に関する脳機能の母親および未産婦の女性保育士との比較研究, 第 31 回生物学的精神医学会, 2009.04.24, 京都
- (14) 池田英二, 井上貴雄, 西谷正太, 土居裕和, 加藤美香子, 篠原一之, 乳児の泣き声から情動を識別するときの脳活動における母親と未産婦との差異, 第 31 回生物学的精神医学会, 2009.04.24, 京都
- (15) Shota Nishitani, Saori Kuwamoto, Asuka Takahira, Kazuyuki Shinohara, The prefrontal cortex was activated in mothers during the odor detection task of the newborn infant, IUPS2009, 2009.07.28, Kyoto
- (16) 西谷正太, ヒト母性行動の脳基盤, 第 73 回日本心理学会, 2009.08.26, 京都
- (17) Shota Nishitani, Yoko Baba, Takefumi Yoshimoto, Atsuko Omori, Yoshie Kisanuki, Hirokazu Doi, Eiji Ikeda, Tsunehiko Takamura, Tatsushi Onaka, Kazuyuki Shinohara, A comparative NIRS study of the prefrontal activity between mothers, non-mother nursery nurses and other non-mother females, 第 32 回日本神経科学大会, 2009.09.18, 愛知
- (18) 西谷正太, 馬場遥子, 吉元崇文, 大森淳子, 木佐貫芳恵, 池田英二, 土居裕和, 高村恒人, 尾仲達史, 篠原一之, 近赤外分光法によるヒト母性行動に関わる脳基盤の解明, 第 48 回日本生気象学会, 2009.10.30, 茨城
- (19) 西谷正太, 馬場遥子, 吉元崇文, 大森淳子, 木佐貫芳恵, 池田英二, 土居裕和, 高村恒人, 尾仲達史, 篠原一之, 近赤外分光法によるヒト母性行動に関わる脳基盤の解明, 第 60 回西日本生理学会, 2009.11.07, 福岡
- (20) 田中勝則, 西谷正太, 高村恒人, 菅原正志, 篠原一之, 近赤外分光法 (NIRS) による養育における絆に関わる脳基盤の探索, 第 60 回西日本生理学会, 2009.11.07, 福岡
- (21) 西谷正太, 馬場遥子, 吉元崇文, 大森淳子, 木佐貫芳恵, 池田英二, 土居裕和, 高村恒人, 尾仲達史, 篠原一之, ヒト母性行動に関わる脳基盤の解明, 第 12 回光脳機能イメージング研究会, 2009.12.05, 大阪
- (22) 田中勝則, 西谷正太, 高村恒人, 菅原正

志, 篠原一之, ヒト高齢者女性を対象とした養育における絆を司る脳基盤の解明, 第 12 回光脳機能イメージング研究会, 2009.12.05, 大阪

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

アウトリーチ活動情報

- (1) 平成 22 年度ひらめきときめきサイエンス「頭を使うってなんだろう?光をつかって脳のはたらきを測ってみよう (HT22192)」採択・開催
- (2) 平成 23 年度ひらめきときめきサイエンス「脳とホルモンのはたらきを実験で調べてみよう (HT23191)」採択・開催

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

篠原 一之 (SHINOHARA KAZUYUKI)  
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号: 30226154

### (2) 研究分担者

西谷 正太 (NISHITANI SHOTA)  
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号: 50448495

土居 裕和 (DOI HIROKAZU)  
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号: 40437827

### (3) 連携研究者

尾仲 達史 (ONAKA TATSUSHI)  
自治医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 90177254