

総説

モデル動物を用いた親子関係の神経生物学

マウス内側視索前野の養育行動における役割

恒岡 洋右

東邦大学医学部解剖学講座微細形態学分野

要約：哺乳類は子の生存・成長に親の養育が必須であり、その神経機構は進化的に保存されていると考えられている。視床下部内側視索前野は哺乳類養育行動の中枢であり、古くからその機能について研究がなされてきた。内側視索前野は養育行動に限らず、オスの性行動や縄張り行動、メスの性周期の調節といった生殖に関わる行動生理にも重要であり、体温調節や睡眠覚醒などにおいても必要不可欠である。内側視索前野の多機能性は、内側視索前野には複数種類の神経細胞が存在する可能性を示唆している。しかしながらその解剖学的な知見の貧弱さから、内側視索前野のどの細胞が養育を制御するかは不明であった。われわれは内側視索前野の遺伝子発現解析と微小領域破壊の技術を組み合わせることで、内側視索前野の養育行動における責任領域 (central part of medial preoptic area : cMPOA) を同定した。加えて、cMPOA が養育行動を促進するだけでなく、幼若個体への攻撃行動をも抑制する領域であることを明らかにした。

東邦医学会誌 62(2) : 117-119, 2015

KEYWORDS : medial preoptic area (MPOA), parental behavior, reproduction

哺乳類の幼弱個体は親の養育なしには生存・成長できない。養育行動の神経機構の解明はヒトの虐待やネグレクトといった社会問題の解決に限らず、家畜や伴侶動物の効率的な繁殖といった課題においても応用上重要である。養育行動は哺乳類の祖先種で獲得されたと考えられ、養育行動を裏付ける神経機構の基本的な部分は全ての哺乳類に共通である可能性が高い。このため、養育行動の神経機構の研究モデルとして古くからげっ歯類が利用されてきた。げっ歯類では、親個体による哺乳や保温のため幼若個体にかぶさる「抱え込み行動」、清浄や排便排尿を促進する「子なめ行動」、巣の環境を整える「巣作り行動」、外敵に対して積極的に排除しようとする「母性(父性)攻撃行動」、何らかの原因で「巣外へ出た個体を巣に連れ戻す行動」、「出産時に胎盤や臍帯を食べる行動」などが代表的な養育行動である。哺乳の必要性から例外なくメスは養育行動を行うが、哺乳以外の養育行動に関してはオスも活発に行う種が

いることも知られている。養育行動は経験や学習によって変化するが、基本的なモチベーションは生得的なものと考えられている。養育行動は親個体に限ったものではなく、ある程度成長した性成熟期前の若い個体にも観察され、性成熟後で交配経験がなくともメスでは比較的多く観察される。ただし、親以外の個体による養育行動はその動物種の生活史や血縁関係に強く依存しているため、全ての動物種に見られるとは限らない。多くの場合、養育行動をしない個体もホルモン処置により養育行動が誘発される。実験モデルとして用いられるマウスでは、性経験に関係なくメスでは養育行動が観察され、オスでは性経験依存的に養育行動をする頻度が増える。本稿では、この養育行動がどのような神経機構によって成立しているのかについてこれまでの知見を概説するとともに、われわれがマウスをモデルとして行ってきた養育行動制御の神経機構における解剖学的な知見について、その一部を解説する。

養育行動の中核—内側視索前野

視床下部の最も吻側にある内側視索前野は養育行動の中核として考えられている領域である¹⁾。後述するように内側視索前野は他にもさまざまな機能を持っているのだが、養育行動中核と考えられる根拠としては以下のことが挙げられる。まず、内側視索前野の神経細胞の破壊は、その手法（薬理的破壊や電氣的破壊、外科的破壊）を問わず産後ラットの養育行動を完全に消失させる。同様に、内側視索前野の背外側の神経投射の遮断により、養育行動が障害される。加えて、内側視索前野の神経細胞の活動を薬理的に一時的に落としても養育行動の障害が起こる。次に、神経の活性化マーカーとして知られる最初期発現遺伝子である c-Fos もしくは FosB の発現が養育行動中に内側視索前野にて強く誘導される。また、内側視索前野を電氣的に刺激することで養育行動が誘導できる。養育行動関連ホルモンとして知られるプロラクチンやエストロゲン、オキシトシンの受容体が内側視索前野には発現しており、それらのホルモンの内側視索前野への導入によって養育行動が誘導される。これらの条件を満たす脳領域は内側視索前野以外に見つっていないことから、内側視索前野が養育行動の中核であるという認識は疑問の余地がないだろう。

内側視索前野の多機能性

内側視索前野は養育行動だけでなく、オスの性行動や攻撃行動、メスの性周期に関わるホルモン分泌の調節などといった繁殖に関わる機能の制御を行っている。また、体温調節や睡眠覚醒、摂食調節に関わるなど、多岐にわたる機能を持つ。一方で、内側視索前野に存在する神経細胞はわれわれがこれまでに調べただけでも 10 種類以上あり、その多機能性を裏付けていると考えられる。また、養育行動中に活性化し、c-Fos の発現が上昇する細胞は内側視索前野全体に分布するが、決して一様ではなく、その密度は領域ごとに異なる。以上のことから、内側視索前野はその全てが同様に養育行動の発現に寄与すると考えるよりも、ある特定の領域の一部の神経細胞だけが養育行動を制御するなど、機能分化をしている可能性が高い。実際、内側視索前野にはいくつかの亜核があると考えられている。しかしながら、研究者間でその亜核の分類、およびその分布は一致しておらず、c-Fos の発現分布とも整合性がなかった。この問題は内側視索前野における解剖学的な知見の貧弱さが大きな原因となっており、研究の妨げになってきた。

内側視索前野内にある中枢領域の特定

そこでまずわれわれは内側視索前野の養育行動における役割を知るための基礎データとして、脳地図の再検討を行った。従来用いられてきた神経細胞、神経線維の密度や

形態といった尺度だけではどうしても研究者の主観やサンプルの状態に左右されてしまう傾向がある。また、マウスで利用されている脳地図の多くは種の異なるラットの知見が流用されていることも多く、不正確さに拍車をかけている。そこでわれわれは従来の方法や知見に加えて、遺伝子発現パターンという客観性の高いパラメーターも用いることで新たに脳地図を作り直す試みを行った²⁾。用いた遺伝子は内側視索前野に多く分布するホルモンの受容体や神経伝達物質やそのマーカー分子であり、*in situ* hybridization 法と免疫組織化学染色法を組み合わせることで細胞レベルでの発現を解析した。その結果、良く利用される 2 種類の脳地図とは全く異なる脳地図が出来上がった。

次に、この脳地図をもとに養育行動によって誘導される c-Fos 発現を亜核ごとに解析したところ、c-Fos 発現が誘導される神経細胞集団がいくつかのパターンに分かれることが明らかになった。同様の養育行動を行っていても、ホルモンの状態で発現が左右する細胞集団と、これまでの養育経験依存的な発現動態を示す集団、それらには全く関係なく養育行動さえ行っていれば同様の発現を示す集団である。これらの結果は内側視索前野の養育行動に関連する神経細胞の中でも機能分化があることを示唆している。

では、養育行動の発現に必須な領域はこれらの亜核のいずれかなのか、それとも全ての亜核が協調して養育行動を発現しているのだろうか。この問いに答えるため、われわれは先端の直径を約 50 μm に調節したガラスキャピラリーを用いて、マウスの脳深部にある内側視索前野の微小領域に興奮性神経毒を両側性に注入した。注入量および注入箇所を調節し、内側視索前野の神経細胞を全体的に壊したマウスと、各亜核のみを破壊したマウスにおいてその行動を観察したところ、内側視索前野を全体的に壊すと全ての養育行動が完全に消失し、幼若マウスに対しての攻撃行動が観察された。一方、腹側の亜核を破壊した場合には、幼若マウスに対する行動には全く変化がなかったものの、養育行動の重要なレパートリーの 1 つである巣作りを全くしなくなった。また、内側視索前野中心部に位置する亜核 central part of medial preoptic area (cMPOA) を破壊した場合には、内側視索前野全体の破壊と同様に養育行動が消失し、幼若マウスに対する攻撃行動が観察された。これらの表現型は、マウスの状態や出産、養育といった過去の経験、手術してからの日数に関係なく観察された。以上から、内側視索前野の中でも cMPOA が養育行動に必須の役割を担っていることが強く示唆された。

養育行動と内側視索前野研究の今後

前述のように、cMPOA が養育行動の中核領域であることは分かったが、養育行動の神経機構の全貌は、いまだほとんど分かっていない。中枢領域が再定義されたことで、

これまで報告されてきた多くの神経投射解析や薬理学的実験は新たな定義の下で再検討される必要がある。また、cMPOA 自体も決して均一な領域ではなく、数種類の全く異なる細胞が同所的に存在しており、養育行動以外の機能は今のところ不明である。そして未発表だがわれわれの最近の研究によって、cMPOA には顕著な性的二型があるらしいことも分かってきた。内側視索前野は中枢神経系全体から見れば非常に小さな領域であるが、生体における機能の重要性は疑う余地はない。1つの行動と1つの脳領域だけに絞った研究は理論を単純化できるといった長所がある

が、新たな発見も少ない。ミクロな神経領域である内側視索前野を多機能領域として捉えることで、今まで見えなかったものが見えてくるかもしれない。

文 献

- 1) Numan M, Insel TR: *The Neurobiology of Parental Behavior*. Springer, New York, 2003
- 2) Tsuneoka Y, Maruyama T, Yoshida S, et al: Functional, anatomical, and neurochemical differentiation of medial preoptic area subregions in relation to maternal behavior in the mouse. *J Comp Neurol* **521**: 1633-1663, 2013