

総説

モデル動物を用いた親子関係の神経生物学 親に運ばれる時に起こるこどもの鎮静化 — 乳児と仔マウスを用いた比較研究 —

堤 (吉田) さちね

東邦大学医学部解剖学講座微細形態学分野
独立行政法人科学技術振興機構さきがけ

要約: 母親が母乳で子を育てる養育 (子育て) は哺乳類に共通する特徴である。効率よく養育を受けるため、こどもの側も親を覚え、後を追う、シグナルを送るといった愛着行動を積極的に行っている。しかし、母子関係の維持に貢献する子から親への行動はあまり研究されておらず、その脳内基盤も未解明な部分が多い。今回、親に運ばれる時に起こるこどもの鎮静化 (輸送反応) に着目し、ヒトとマウスで比較研究を進めた。その結果、乳児も仔マウスも親に運ばれると、直ちに自発運動量・泣く (鳴く) 量・心拍数が低下することが明らかとなった。本総説では、基礎研究分野での愛着行動の捉え方に触れた後、上記の実験結果と期待される将来展望について紹介したい。

東邦医学会誌 62(2): 120-123, 2015

KEYWORDS: parental care, attachment, transport response

哺乳類の仔は幼弱に生まれるため、哺乳をはじめとして身体をきれいに保つ、保温する、外敵から守るといったさまざまな親からの養育を受けなければ離乳期まで成長することができない。これらの「仔の生存の可能性を高めるような親の行動」は“養育行動”と総称される。一方、こどもの側も受動的に世話をされるだけの存在ではなく、親を覚え、後を追う、シグナルを送るなどの“愛着行動”を積極的に行い、親との絆を維持している。親の養育が不適切な場合でも、通常子から親を拒否することはなく、親を追いかけて、しがみつくなどして、関係を修復しようと努力することが多い。しかし、このような親子関係の維持に貢献する子から親への行動はあまり研究されておらず、その脳内基盤も未知の部分が多い。

母子関係はすべての哺乳類の存続に必須であることから、子の愛着・親の養育本能を司る脳内基盤も基本的な部

分は進化的に保存されていると考えられる。したがって、モデル動物を使った愛着や養育の研究は、将来的にヒトの親子関係の神経メカニズム理解やその問題解決に役立つことが期待される。

愛着理論 哺乳類全般への拡張

子の行動のうち、親との関わりにおいて重要な行動や反応、とくに子が親を覚え、慕って親子関係を維持しようとする行動は“愛着 (attachment) 行動”と総称されることが多い。この語を導入したイギリス人精神科医の Bowlby J は、人間の親子関係を主眼に、愛着行動として当初5つの要素— 吸う (sucking)、しがみつく (clinging)、後を追う (following)、泣く (crying)、ほほえむ (smiling)— を挙げた¹⁾。特筆すべきは、Bowlby がこの愛着理論を構

築する際に、Harlow HやLorenz Kによる動物行動学的知見を参照した点である。特に、Lorenzが発表した雛の刷り込み行動に強く影響を受け、新生動物は生得的に母親に対し、積極的な愛着形成を行うこと、その生物学的機構はヒトでも存在することを提唱した。哺乳類の親に共通して子育て行動がみられるように、親に対する子の愛着自体も幼若哺乳類に共通すると考えられる。Bowlbyの愛着理論を哺乳類全般に拡張することは十分に可能であり、有意義である。しかし、そのためには、理論的な枠組みの拡張とともに、愛着行動の各要素やその神経機構のうち、種特異的部分と哺乳類全般に共通する部分を明らかにするなど、実験的な検討を積み重ねていく必要がある。特に、非言語的・身体的・無意識的な子から親への協調行動は、行動を定量的に捉えること自体が難しいため、あまり研究が進んでおらず、今後の解析が待たれる分野である。

本稿では、そのような原始的な愛着行動の1例として、親が子を運ぶ際に、子が親に協力しておとなしくなる反応(輸送反応)について得た最近の研究成果を紹介する。

原始的な愛着行動としての輸送反応

ヒト

泣いてむずかっている乳児を抱いて歩くと、座ったまま(立ったまま)抱いている場合よりも泣き止みやすいことは、経験的によく知られており、特に日本を含めアジア諸国では、子守の方法としても頻用されている。しかし、驚くべきことに「抱いて歩くこと」が乳児の行動や生理に与える影響について神経科学的に検証されておらず、その神経基盤や意義は不明であった。

そこでわれわれは、母親に乳児(生後1~6カ月)を抱いた状態で約30秒ごとに「座る」・「立って歩く」というタスクを繰り返してもらい(図1A)、この時の乳児の行動を映像で、心拍間隔(心拍数の逆数)を心電図を用いて計測した²⁾。その結果、母親が歩いているときは座っている時に比べて、乳児の自発運動量が約5分の1(図1B)、泣く量が約10分の1(図1C)に低下し、心拍数も母親が歩き始めて3秒程度で顕著に低下した(図1D)。心拍の変化は、乳児がまったく泣いていなかった場合にも認められたが、乳児がこのタスクの間、眠っていた場合には見られなかった(図1E)。さらに心拍変動解析から、歩いている時には乳児の副交感神経活動の指標である、連続した心拍間隔の差の二乗平均平方根(root mean square of successive differences:rMSSD)が有意に増大した(図1M)。これらの結果から、母親が覚醒中の乳児を抱きながら歩くと、乳児が行動レベルでおとなしくなるだけでなく、生理的なレベルでもリラックスすることが分かった。

愛着行動としての輸送反応 マウス

一方、ネコ、ライオン、ガラゴなどさまざまな哺乳類で、親が仔を口にくわえて運ぶことが知られている。その際、仔は直ちにおとなしくなり、体を丸めたコンパクトな姿勢で運ばれる。BrewsterとLeonはこの姿勢変化をラットで調べ「輸送反応(transport response)」と名付けた³⁾。彼らは、ラットの仔を麻酔してコンパクトな姿勢が出来ないよう輸送反応を阻害すると、母ラットが仔を運ぶのにかかる時間が長くなることを示した。このことから輸送反応が実際に運びやすさに貢献していることが分かる。しかし、姿勢変化だけでなく、おとなしくなることも含めて仔の輸送反応を定量的に調べた研究はなく、前述の抱いて歩くと乳児が泣き止む現象との関係も不明であった。

そこで実験室マウスを使って、前述の乳児のタスク実験と同様の検証を行った²⁾。母マウスが仔を運ぶ動作に似せて、離乳前の仔マウスの首の後ろの皮膚を実験者の指先で軽くつまみあげると(図1F)、乳児と同じく、自発運動(図1G)や心拍数が低下(図1I)し、rMSSDは上昇した(図1N)。また、仔マウスは、超音波で母親を呼ぶ習性があるが、この超音波発声もマウスをつまみあげた場合には、つまみただけで持ち上げなかった場合に比べて、平均で約8%に低下した(図1H)。これらの結果から、母親が子(仔)を運ぶ時に心拍数が低下し、泣き止み、おとなしくなるという3つの要素が同時に起こる「輸送反応」は、マウスとヒトとで保存されていると考えられた。

輸送反応に関わる入力・出力メカニズム

輸送反応の惹起に必要な感覚入力を明らかにするため、仔マウスへのリドカイン局注により母親にくわえられている首後ろの皮膚の触覚を阻害する(図1J)、あるいは、ピリドキシン投与により固有感覚(筋や関節の知覚で姿勢制御や四肢の運動に重要)を阻害(図1K)すると、どちらの場合も仔マウスの不動時間が短縮した。従ってマウスの場合、不動反応には、首後ろの皮膚の触覚(母親に似たつまみ方の感覚)と、空中を運ばれることから生じる固有感覚の両方が必要であることが明らかとなった。マウスとヒトでは母親の運び方は大きく異なるが、いずれの場合もその種特有の「母親らしい」さわり方・抱き方の触覚と、自らの体が持ち上げられ運ばれている固有感覚が同時に生じると、視覚などによる状況判断がまだ確実にできない子においては反射的に輸送反応が起こると考えられる。

一方で、輸送反応の出力神経機構についてもいくつかの結果が得られている。副交感神経をアトロピン前投与により遮断すると、輸送反応時の心拍変化はほぼ消失した(図1O)が、不動時間は影響を受けなかった(図1P)。この

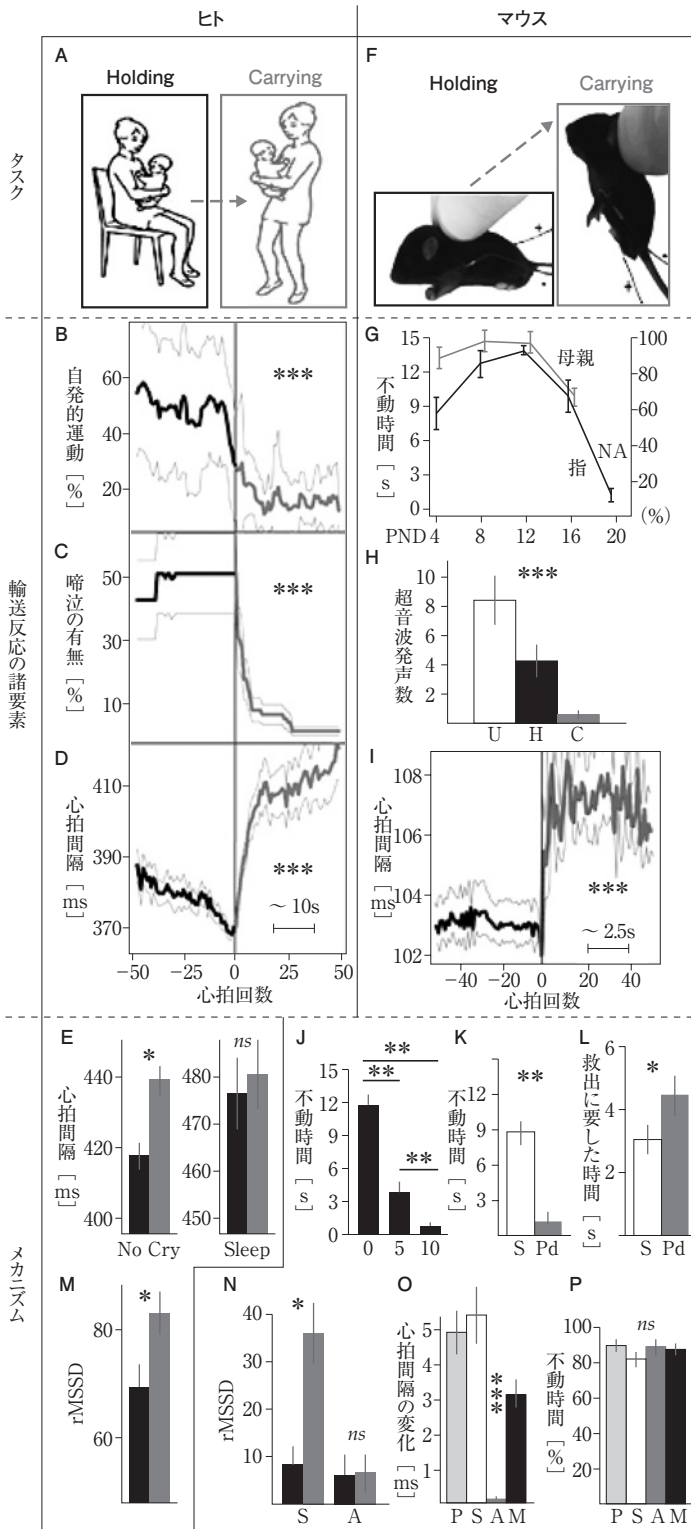


図1 ヒトとマウスの輸送反応の構成要素と制御機構
A: 母親による子の holding (抱っこして座る, 図内黒) と carrying (抱っこして歩く, 図内グレー) の行動タスク.
B~D: 上記タスクで holding から carrying に移行した際の, 生後6カ月以内の乳児の自発的体動, 啼泣の有無, 心拍間隔の時間変化 (N=12). X軸は, holding から carrying に移行したときの心拍を0回目としたときの心拍の回数であり, -50~50回目までの間について, 上記3項目の乳児の指標を解析している. X軸は時間そのものではないが, 平均心拍間隔から計算したおよその時間を表内に記載している.
E: Holding と carrying の期間を通じてまったく啼泣がなかった場合 (N=22) および, 期間を通じて乳児が寝ていた場合 (N=7) の心拍間隔の変化.
F: 実験者の指による, 仔マウスの holding (つまんだだけ) と carrying (つまんで持ち上げる) の行動タスク.
G: 母親に運ばれた場合の仔マウスの不動反応 (グレー線, N=30/age. 母による仔運びは時間が一定でないため, 全体のうち仔マウスが不動であった%として表現した) および, 実験者の指によって15秒間持ち上げられたうちの仔マウスの不動時間 (秒) (黒線, N≥18/age).
H: 生後7日目の仔マウスが何もされなかった場合 (U), つまんだだけ (H), つまんで持ち上げられた場合 (C) の超音波発声の数/10秒 (各N=18).
I: Holding と carrying の -50~50回目までの期間の生後10日目の仔マウスの心拍間隔の時間変化 (N=20).
J: 生後10日目の仔マウスの首の後ろの皮膚をリドカイン (0, 5, 10 mg/kg) で局所麻酔してから摘み上げた場合の不動時間 (N≥12).
K: 生後10~12日目にピロドキシシン (Pd) [対照は生理食塩水 (S)] を投与し固有感覚障害を誘発した仔マウスの不動時間 (N=16).
L: Kの仔マウスをカップから救出するのに母親マウスが要した時間 (N≥14).
M: Holding (黒) と carrying (グレー) の期間のヒト乳児の心拍変動 root mean square of successive difference (rMSSD).
N: アトロピン (A) または生理食塩水 (S) を前投与した, holding と carrying の期間の生後10日目の仔マウスの心拍変動 rMSSD.
O: アトロピン (A), 生理食塩水 (S), メトプロロール (M) を前投与した生後10日目の仔マウスの心拍間隔の変化と不動時間.
 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 数値はすべて平均±標準誤差. (文献²⁾より改変引用)

ことから, 心拍数低下は副交感神経の活性化によるが, 不動反応は異なるメカニズムによると考えられる.

おとなしくなることに加え, 姿勢制御も重要な輸送反応の出力要素である. 脳機能障害を表現型に持つさまざまな遺伝子改変マウスの仔の輸送反応を調べていたところ, 小脳皮質形成に異常のあるリーラーとセレベレスという2種

類の変異系統では, コンパクトな姿勢にならないことが分かった. 小脳皮質の外科的破壊によっても類似的な姿勢制御異常が起こった. 一方で, いずれの小脳皮質異常マウスも不動反応には大きな変化がなかった. 従って, 輸送反応の出力要素のうち, 姿勢制御には小脳皮質が必要であるが, 不動反応は小脳には依存しないことが示された.

さらに輸送反応中は痛覚閾値が上昇することも分かった⁴⁾。仔マウスの尾をさまざまな強度の動脈クリップで挟むと、通常時と比べて、輸送反応中の仔マウスは、鳴く・逃げるといった痛覚反応が有意に減少していた。クリップ強度があまり高いと輸送反応中でも痛覚反応は起こるため、閾値が上がっていると考えられた。μオピオイド受容体欠損マウスやナロキソン前投与によっても輸送反応中の痛覚閾値増大が認められることから、この痛覚閾値の増大はオピオイド受容体によらないことが示唆された。興味深いことに、最も重要な愛着行動である吸乳時も仔の痛覚閾値はオピオイド非依存的に上昇している。輸送反応と吸乳で共通した仔特有の鎮痛機構が存在する可能性がある。

輸送反応の意義

赤ちゃんを抱っこして歩くと泣き止むのは何のためだろうか。その考察に、動物モデルを使って輸送反応が起こらないと親はどうなるかを調べる方法が有効である。輸送反応のうち姿勢制御については、過去にBrewsterとLeonが仔ラットを全身麻酔して姿勢制御という要素を取り除き、親に運ばせ、その意義を明らかにしている。そこでわれわれは輸送反応のうち不動反応の重要性を検討した。前述のピリドキシリン投与を行うと、仔にとって運ばれているという身体的な感覚が阻害されることになり、仔は輸送中も暴れる。このようなじっとしていない仔を母親が運ぶには、輸送反応を示す仔よりも多くの時間を要した(図1L)。このことから、運ばれやすい姿勢になること、おとなしくなることは、いずれも直接的に母親の仔運びを助けていることが分かった。輸送反応は仔の生存に関わる重要な反応であるといえよう。なぜなら、運びにくい姿勢をとったり、暴れることで、親の仔運び行動を妨害すると、移動に時間がかかり、結果的に仔自身の生存が危なくなるからである。

輸送反応研究の今後

前述のように、経験的に行われている育児の技法とそれに対する乳児の反応を科学的に検証することは可能である。センシング技術がさらに進み、育児技法の物理量や乳児の状態が可視化されれば、養育者のストレス軽減や新たな育児用品開発につながるものが期待される。また、自閉性障害など発達障害をもつ子の中には、親に抱かれる際の反応に特徴をもつ可能性があり⁵⁾、今後検討すべき事項の1つである。今回、紹介したように哺乳類の存続に関わる母子関係の神経基盤研究には、実験室マウスなどモデル動物の活用が有効である。適切な愛着行動がうまく起きない場合に、モデル動物から得た知見が、原因となる脳機能障害の探索に役立つと期待される。

本稿で紹介した研究は、理化学研究所脳科学総合研究センター親和性社会行動研究チーム(旧:黒田ユニット)黒田公美チームリーダー、Gianluca Esposito 国際特別研究員(現:トレント大学心理学部)らと共に、JSPS 科学研究費の助成を受けて行ったものであり、ここに篤く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Bowlby J: The nature of the child's tie to his mother. *Int J Psychoanal* **39**: 350-373, 1958
- 2) Esposito G, Yoshida S, Ohnishi R, et al: Infant calming responses during maternal carrying in humans and mice. *Curr Biol* **23**: 739-745, 2013
- 3) Brewster J, Leon M: Facilitation of maternal transport by Norway rat pups. *J Comp Physiol Psychol* **94**: 80-88, 1980
- 4) Yoshida S, Esposito G, Ohnishi R, et al: Transport Response is a filial-specific behavioral response to maternal carrying in C57 BL/6 mice. *Front Zool* **10**: 50, 2013
- 5) Kanner L: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* **2**: 217-250, 1943