

島（膵島）の変化として血管形成、 β 細胞増殖能、ブドウ糖に対するインスリン分泌の感受性の低下、筋肉におけるインスリンに対する感受性の変化を来す（Berney et al, 1997; Latorraca et al, 1998）。更に、視床下部神経核の奇形が離乳期に起こる。これは大脳皮質の血管の低形成を伴う（Bennis-Taleb et al, 1999）。成人になってから惹起される肝、筋、脂肪組織の代謝能の異常が妊娠中および授乳中の母体の蛋白質摂取制限に伴って起こる（Ozanne & Hales, 1999）。発達の臨界期においてインスリンの高値を来す栄養的負荷を与えると、妊娠中の糖尿病母体の児に起こるような、永続的な視床下部前内側核の組織化の永続的異常を来し、成人期に耐糖能の異常が起こる（Harder et al, 1998）。個体発生の早期の臨界期に栄養的介入をすると、それが仮に短い期間であっても、成人になってから健康障害が出現して来る。

(3) 高炭水化物ラットのモデル（図4）

栄養的に誘導された代謝的プログラミングの予想外の重要な展開として、母から子への表現型の伝達が挙げられる。生後4日から高脂肪乳で人為的に育てたラットでは代謝プログラミングは起きないが、同じ生後4日から56%高炭水化物乳（正常ラットの乳汁8%）で育てられた雌ラットでは

代謝プログラミング（図5、6、7）によりその代謝特性が次世代に受け継がれる。

(4) 乳仔期における短期的代謝適応（図5）

高炭水化物乳による介入直後の変化として、24時間以内に出現する高インスリン血症が挙げられる。しかも、この状態は全乳仔期に止まらず、生後24日に離乳食に切り替えた後も持続する（Hir-emagalur et al, 1993; Haney et al, 1986）。乳仔期には体重と血糖は高炭水化物群と対照群との間で差は認められない（Vadlamudi et al, 1993）。高炭水化物栄養の介入により、生後の膵の発達の危険な窓（critical window）とが重なったことにより、内分泌器官としての膵が適応の標的となることが証明された。

細胞レベルでの適応について、膵細胞は対照に比べて小型の細胞で数が増加する（Petrik et al, 2000）。インスリンに対する免疫的陽性の部位が増加し、インスリン産生細胞の実質的増加が起こることが証明された。さらにアポトーシスと細胞増殖核抗原の発現が膵ラ氏島と膵管上皮細胞の変化と逆相関関係が証明された（Petrik et al, 2000）。この個体発生的変化をもたらす要因の一つとして、インスリン様成長因子IIの発現の変化が挙げられている（Petrik et al, 2000）。Isl-1, b2/

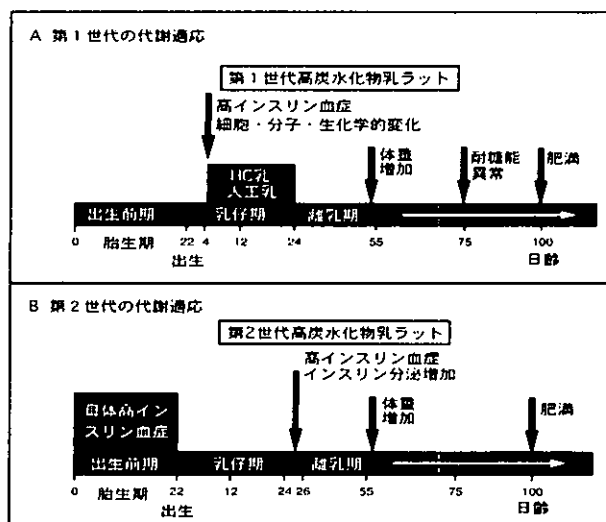


図4 高炭水化物ラットにおける第1及び第2世代の食餌性の代謝プログラミング
A 第1世代の代謝適応、B 第2世代の代謝適応 (Patel & Srinivasan, 2002より改変)

NeuroD, reg-3, HNF-b3 のような転写因子が膵の器官形成に貢献している (Huang & Tsai, 2000; Okamoto, 1999; Wu et al, 1997)。これらの遺伝子発現増加は膵島の構築の修飾に関与している。広範な分子の変化は高炭水化物ラットの表現型の発現と維持に必須である (Song et al, 2001)。

いくつかの分子適応について (図 6) ; インスリン生成の増加とのプレプロインスリン遺伝子

発現の増加が認められている (Srinivasan et al, 2001)。更に、PDX-1 (pancreas duodenal homeobox 因子-1 の略称で、ソマトスタチン転写因子-1 としても知られている)、島因子-1、上流刺激因子-1、再生因子-3 (Srinivasan et al, 2001; Song et al, 2001)、b2/神経肝細胞核因子b-3 のような転写因子の mRNA は高炭水化物新生仔ラットの膵ラ島において著しく増加している。SAPK-2,

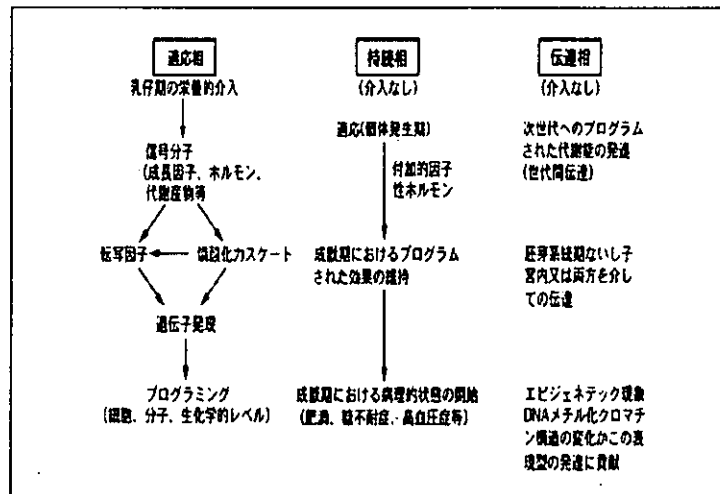


図 5 高炭水化物乳を与えられた新生仔ラットの生化学的プログラミング (Patel & Srinivasan, 2002)

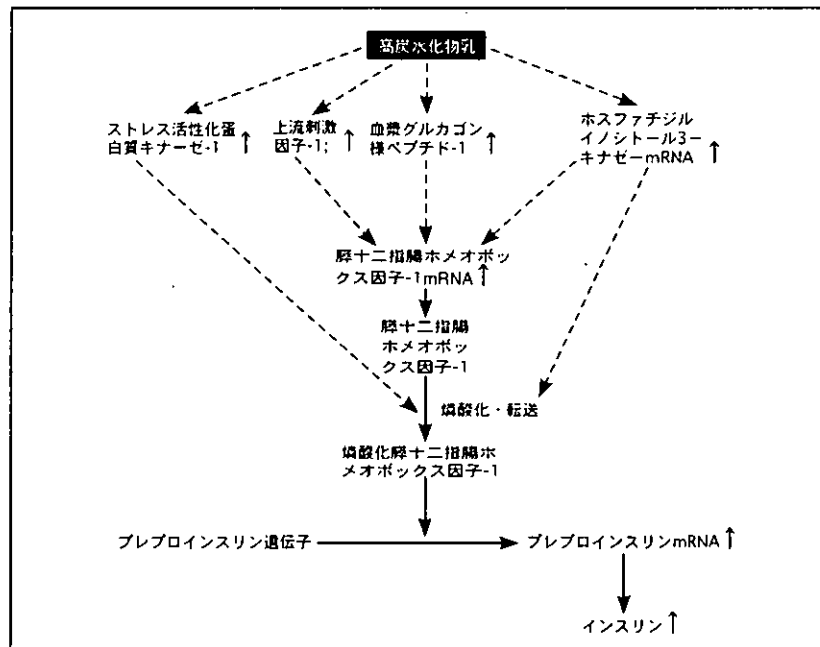


図 6 新生仔期に高炭水化物乳を与えられたラットの膵島のプレプロインスリン遺伝子転写の制御経路の作業仮説 (Patel & Srinivasan, 2002)

PI3-K, アセチル CoA カルボキシラーゼ, GLUT2, インスリン受容体基質-1 と-2 の mRNA も高炭水化物新生仔の膵ラ島において著しく増加している (Srinivasan et al, 2001; Song et al, 2001)。PDX-1 はインスリンのトランス活性化因子で一連の生化学的変化の機構の中核的要素である。かようにブドウ糖はインスリンのプロモーター活性を修飾する (Macfarlane et al, 1997)。PDX-1 の DNA 結合能は SAPK-2 と PI3 キナーゼが関与するリン酸化カスケードを介してブドウ糖により修飾されると考えられ、リン酸化された活性体が核内へ輸送され、その結果として、インスリンの遺伝子発現の増加を来すと考えられている。高炭水化物ラットにおける栄養的介入の影響とプリプロインスリンの遺伝子の転写との間に相関関係が示されている。その上、膵十二指腸ホメオボックス因子-1 は未分化な管状細胞から内分泌細胞への分化を促す転写因子である (Huang & Tsai, 2000)。遺伝子発現の増強、DNA 結合能、膵十二指腸ホメオボックス因子-1 蛋白質含量の増加は細胞の適応と高インスリン血症の発現と維持に多彩な役目を担っている (Srinivasan et al, 2001)。

重要な生化学的適応は高インスリン血症の発現と維持である (図 7)。新生仔高炭水化物ラットの特徴的変化として循環血中のインスリン濃度の 6 倍の上昇が挙げられる (Haney et al, 1986; Aalinkeel et al, 1999)。ブドウ糖によるインスリン分泌の感受性の亢進、低い K_m のヘキソキナーゼ活性の上昇による GLUT2 蛋白質含量の増加を来す (Aalinkeel et al, 1999)。膵島によるインスリン分泌は 3 経路により制御されている。 K_{ATP} チャンネル依存性経路、 K_{ATP} チャンネル非依存性増強経路、Ca チャンネル非依存性増強経路 (Komatsu et al, 1997) の 3 経路が高炭水化物ラットの膵島では上向き調節されている (Srinivasan et al, 2000)。GLP-1 の血中濃度が有意に上昇し、高インスリン血症に一役を担っている (Srinivasan et al, 2000)。GLP-1 はプレプロインスリン遺伝子や PDX-1 遺伝子発現を刺激し、膵島細胞の増殖や新生を促す (Fehmann & Habener, 1992; Stoffers et al, 2000; Xu et al, 1999)。これらの事実を考慮すると生後 12 日の高炭水化物ラットの循環血中の GLP-1 濃度が高いことは乳仔期の表現型に重要な意義を有することが理解される。

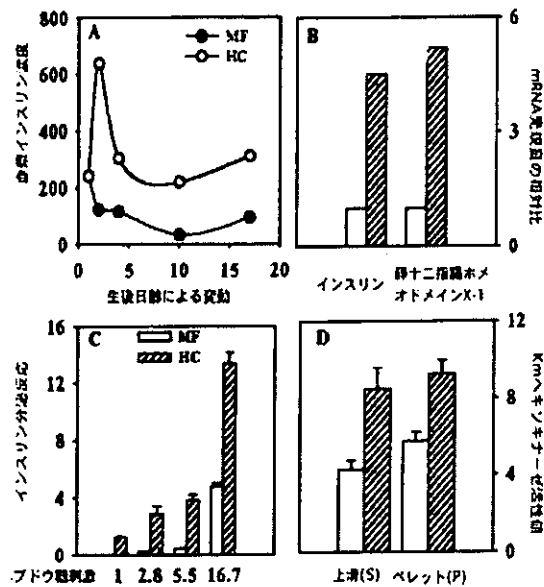


図 7 高炭水化物乳を与えられた新生仔ラットの生化学的プログラミング (Patel & Srinivasan, 2002)

A. 血漿インスリン濃度の生後日齢による変動、B. 日齢 12 ラット膵島の mRNA 発現量の相対比、C. 日齢 12 ラット膵島のブドウ糖刺激に対する 60 分後のインスリン分泌反応 (fmoles/30 膵島/60 分)、D. ヘキソキナーゼ活性 K_m 値の上清 (S) とベレット (P)

慢性の高インスリン血症は新生仔肝の脂肪の合成能の上昇を来す (Haney et al, 1986)。グルコキナーゼやリンゴ酸酵素の如き通常は離乳期になって初めて発現する酵素の早期発現は食餌の介入により誘導される。膵の機能や成人期に起こる肥満の発症に重要な末梢組織の代謝応答に変化を来す (図 5) (Patel & Srinivasan, 2002)。

(5) 個体発生早期の適応のプログラミングの成人期への持ち越し (図 4)

第一世代の高炭水化物ラットは生後 24 日に栄養的介入を停止しても高インスリン血症が成人期まで持続する。新生仔の膵ラ氏島において観察されるインスリン分泌経路の変化が成人期の膵ラ氏島にプログラムされている (Aalinkel et al, 2001)。成人期の高炭水化物ラットの膵においてインスリン生成細胞数が増加している (Vandlamudi et al, 1993)。慢性の高インスリン血症により生後 55 日から体重増加が起こり生後 100 日で本格的な肥満となる (Hiremagalur et al, 1993)。成人期の高炭水化物ラットは正常な血糖値を維持するが、生後 75 日頃には経口的耐糖能の異常が認められる (Vandlamudi et al, 1993)。加えるに、肝や脂肪組織の脂肪合成能の上昇と精巣上体脂肪組織の細胞の大きさの増加が起こる。成人期において高炭水化物ラットにおいて、グリコーゲン含量と生合成酵素活性のカスケードは肝や筋において低下し (Srinivasan et al 1996)、精巣上体脂肪組織においては上昇している (Srinivasan & Patel, 1998)。個体発生の初期の適応はプログラムされ成人期に出現する因子がおそらく引き金となって更なる変化が随伴することになる。

(6) 栄養的介入で惹起された代謝的プログラミングの機構の次世代への伝達 (図 4)

乳仔期に高炭水化物乳で育てられた雌ラットはその代謝特性が、何ら栄養的介入を加えなくても、自然にその仔に伝達される (Vadlamudi et al, 1995)。第二世代の高炭水化物ラットは生後 24 日に実験動物用餌で離乳を開始すると 48 時間以内

にインスリン分泌パターンが変化し、PPI, PDX-1, USF-1, SAPK-2, PI1-3 分子適応が次世代へプログラムされている。発育パターンの変化も栄養的介入を加えなくても次世代でも平行して起こる (Vadlamudi et al, 1995)。交差交配 (cross-breeding) 実験では高炭水化物乳で育てられた雌のみが、子孫へその形質が受け継がれ、子宮内の環境がその伝達に必須であることが示唆されている。

(7) 代謝的プログラミングの機構

炭水化物 代謝的プログラミングは、上述のように適応過程であり、個体発生初期の感受期に栄養刺激/侵襲に反応して起こる。栄養的ストレスにより永続的な結果として形態的变化が起こることが立証されている。脳発達の臨界期に新生仔ラットに高インスリン血症を実験的に誘発させると視床下部腹内側核の乱れによる体重、血圧、ブドウ糖代謝の変化が起こる (Harder et al, 1998)。高炭水化物モデルにより新生仔ラットにおいて、循環血漿インスリンとグルカゴン様ペプチド-1 濃度の上昇が認められる。膵島細胞と小腸に应答の誘導が惹起される。脳の栄養的修飾、ラ氏島と小腸への高炭水化物乳による介入の影響の報告に関連して、膵と小腸と脳の間で cross talk が起こり高インスリンの発現と持続的变化がおきる。

遺伝子刷り込みのような現象を仲介するエピゲネティックな機構がプログラミングに関与していると考えられる (Thorvaldsen & Bartolomei, 2000)。個体発生の途上においてエピゲネティックな修飾は環境の変化により引き起こされ体細胞と胚細胞の両方に起こる (Monk, 1995)。

蛋白質 乳児期に与えられる蛋白質の摂取量が母乳と牛乳により異なる事が、窒素代謝に大きく影響し、腎の排泄に大きな溶質負荷を及ぼすのみならず、生体内の窒素含量 (蛋白質含量) に反映される (図 8)。蛋白質不足や葉酸欠乏により DNA のメチル化のパターンの変化が引き起こされることが証明されている (Jacob, 2000)。個体発生初期の栄養的变化は細胞特異的 DNA メチル化パターンを修飾し、特別な組織における遺伝子発現

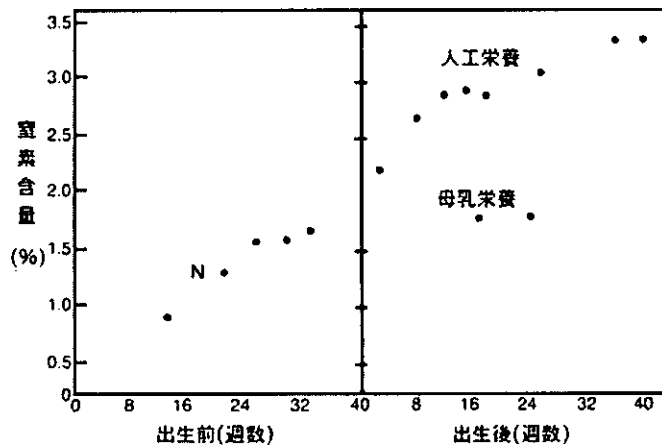


図8 母乳栄養と人工栄養の乳幼児の体内の窒素含量(蛋白質含量)へ及ぼす影響の差異

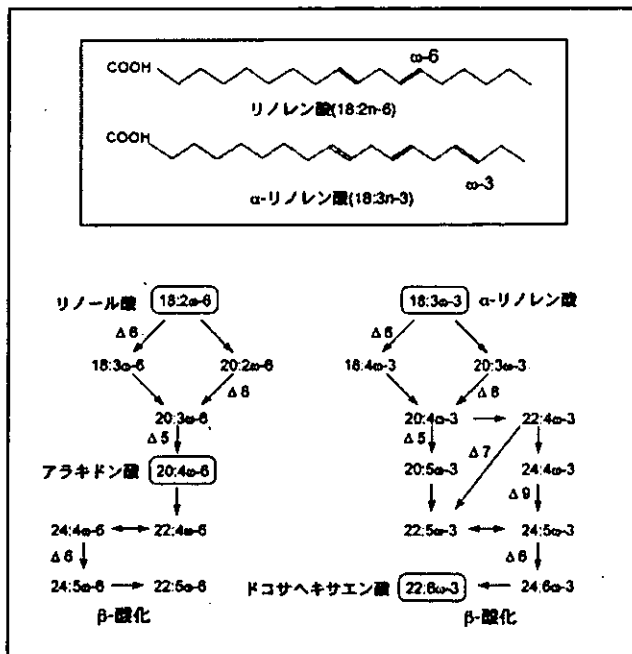
のレベルを変化させる。その上、特異的な細胞においてDNAのメチル化のパターンの変化が複製の段階で娘細胞に伝達されるので、初期の修飾は不死化(imortalized)される。

脂肪(Koletzko & Decsi, 2001; Jump, 2002)母乳は必須脂肪酸であるリノール酸(C18:2 ω -6, LA)とリノレン酸(C18:3 ω -3)のみならず長鎖多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸(C20:4 ω

-6, AA)とドコサヘキサエン酸(C22:6 ω -3, DHA)を含んでいる(図9)。それに対して、人工栄養の大部分は植物油由来の必須脂肪酸のみを含み長鎖多価不飽和脂肪酸は事実上含まれていない。それを反映して、乳児の血漿中の脂肪酸組成のみならず体内の脂肪組織や網膜に代表される神経細胞の生体膜を構成する脂肪酸組成が重大な影響を受ける。母乳中の脂肪酸組成は母親が摂取するそれに大部分依存して分泌される(図10)(Rodriguez-Palmero et al, 1999)。

したがって、妊娠中は言うに及ばず授乳中の母親は、上述の理由から、そのような脂肪酸を多く含む魚類を中心とした食材で料理をした食事をするのが胎児や乳児の神経発達に必須である。この重要性は別の項でも強調したが、一生を通して当てはまる大原則である(図11)。

最近、Singhal et al (2003)は、未熟児について生後間もない生後2週間の母乳の分泌が少ない時期は栄養素の摂取量が少なく、体重増加が少ないほうが13から16年後に検査された空腹時のインスリン抵抗性の指標(32-33スプリットプロインスリン濃度)に基づいて長期的展望で評価した場合、いわゆる生活習慣病に罹りにくいことが証明されている。



矢印と△と数字は不飽和化反応の脂肪酸の炭素の位置を示し、矢印のみは脂肪酸の炭素鎖伸長の反応を示す。(Koletzko & Decsi, 2001)

図9 必須脂肪酸リノール酸(18:2 ω -6)と α -リノレン酸(18:3 ω -3)から長鎖多価不飽和脂肪酸への酵素的変換の現在の概念

以上のように、3大栄養素はそれぞれ生体に及ぼす影響に明確な特異性が存在する。

結論として、日本人の6人に1人が糖尿病かその予備軍である。その理由は、(1) インスリンの分泌能が欧米人に比べ日本人は半分である。(2) インスリンの働きを高める機能を有するアデポネクチンが欧米人の40%である。(3) 消費エネルギーが少なくすむ節約遺伝子を有する人が多い。かように、日本人は本来的に欧米人に比べ糖尿病に罹患しやすく、高度の肥満になる前に、糖尿病が発症する。最終的には心筋梗塞や脳梗塞が発症する。

一方、米国では5人に1人という高い頻度で肥満が流行し、公衆衛生上、危機的な状況である (Mokdad et al, 2000)。最近、米国の遺伝子プールに明らかな変化が認められないゆえ、肥満の頻度はこの疾患に関与する遺伝子の増加によることは考えがたい。過去、10年間で糖尿病が33%増加し肥満の頻度と相関している事実から肥満は慢性疾患の危険因子であることが示唆される。慢性疾患の起源が遺伝子による伝達及び/または腰掛けるライフスタイルではなく、出生後間もない時期に人工栄養の与え過ぎと離乳食に糖質の添加する割合が多いことが高インスリンによる代謝プログラ

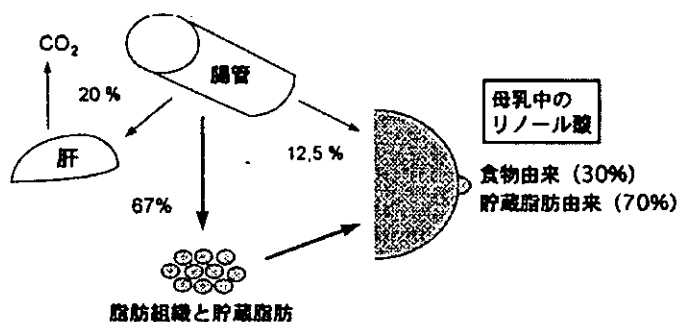


図10 健康な母親の母乳中のリノール酸 (18:2n-6) の由来 U-13C-標準リノール酸体重 (mg) 経口投与後5日以内に安定同位体の呼気中吐乳への移行 (Rodriguez-Palmero et al, 1999より改変)

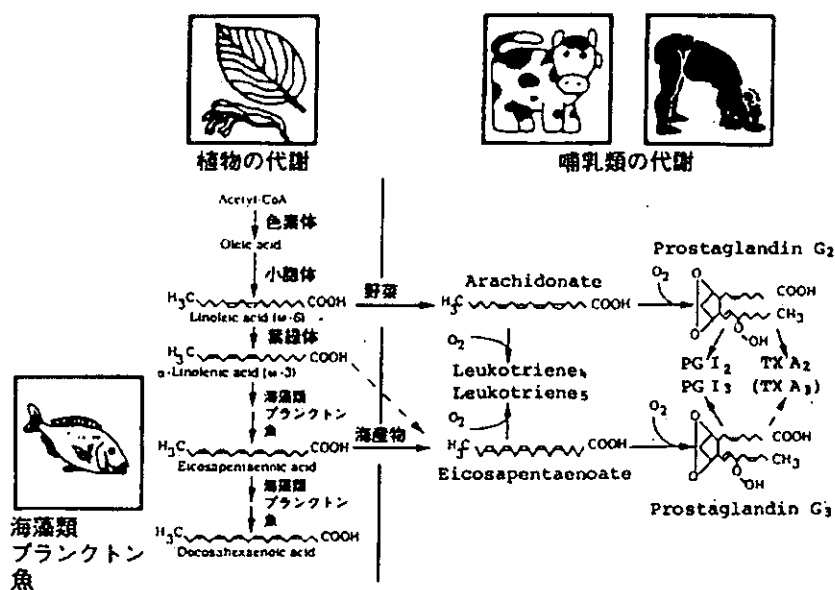


図11 ω-6とω-3の不飽和脂肪酸の起源、アラキドン酸 (c-20:4ω6) とエイコサペンタエン酸からのエイコサノイドの生合成 (Weber et al, 1986)

ミングの原因となると考えられる。成人期に発症する慢性疾患の病因解明への新たな道が提供されている。

2. 摂食行動の制御機構の発達

母乳哺育の場合、前乳に比べ後乳の脂肪含量が著しく高くなり、授乳と共に脂っこさが増すという味覚を介する摂食の制御機構は有名であるが、最近、母乳内に摂食を抑制するレプチン、コレシストキニン、ガラニンの存在が見出された。

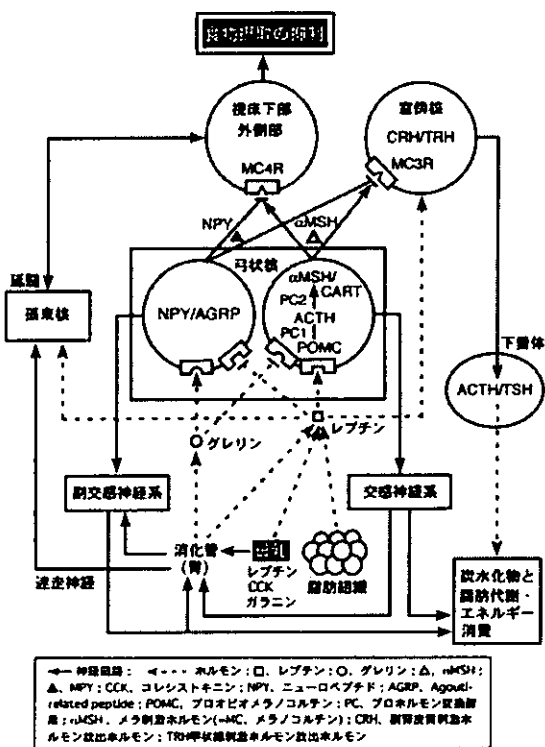
図 12 に示すように、レプチンは視床下部の弓状核に存在する受容体を介しプロオピオメラノコルチン (POMC) やプロホルモン変換酵素の遺伝子発現を高めて、メラノコルチン (α MSH) を生成し、視床下部外側部のメラノコルチン受容体 (MC4R) を介して食物摂取を抑制する。それと同時に、室傍核の MC3R を介して CRH/TRH 神経細胞を刺激し、下垂体から ACTH/TSH、次いでコルチゾール/T4, T3 が分泌されエネルギー代謝を高めるように働く (Jing et al, 2004)。授乳中に迷走神経が刺激されてコレシストキニンが分泌され、更に、母乳中のレプチン、コレシストキニ

ン、ガラニンは胃粘膜上皮に存在するそれぞれの受容体を介して迷走神経から弧束核へもたらされた刺激による食物摂取の抑制の機構も存在する。また、コレシストキニンは鎮静や催眠作用を有すると言う (Marchini & Linden, 1992)。かように自然の仕組みの素晴らしさと哺乳類としての驚くべき具体的な掟がわれわれに示されたことは特筆に値する。いわゆる生活習慣病として、2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管障害などの原因として過体重及び肥満が世界的に伝染病のように広がり、しかも的確な対策が困難とまでいわれている。この原因の一つが上記の機構による可能性が指摘されるが、これを謙虚に受け止めるべきではなかろうか。

3. 母乳中のレプチンの意義

英国では 1989 年から 1999 年の間に小児の過体重が 60 % 増加し、米国では成人の 60 %、小児の 14 % が過体重で、それによる直接死因が約 30 万人を占め、直接間接の損失が 117 億ドル (約 1 兆 3 千億円) と算定されている。小児肥満の問題点として高血圧、高脂血症、糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、整形外科的疾患、睡眠障害、喘息、特に精神的社会的問題である。胎生期は胎盤で生成されたレプチンが胎児に供給され、出生後は母乳を介して長期間に亘って少量ずつ供給される (Locke, 2002)。レプチンは初乳や永久乳に存在し消化管から吸収されて血中へ移行し視床下部に移行して食物摂取を抑制することについては前述した (Casabiell et al, 1997)。母乳中にはレプチンが存在し人工乳には存在しない (Casabiell et al, 1997; Houseknecht et al, 1997)。母乳中の脂肪球に存在する (Smith-Kirwin et al, 1998)。母乳栄養児の血液中には授乳後レプチンが高濃度に存在する (Cinaz et al, 1999)。完全母乳栄養の 1ヶ月児の血中レプチン値と総水分量が高い故、母乳に由来していると結論されている (Savino et al, 2002)。以上、母乳を中心にレプチンの個体発生的事項を列記した。

母乳栄養については、橋本、大山、瀬尾らによる詳細な記載があるので殆ど割愛した。



IV. 個体発生における母子相互作用の意義

1. 中枢神経系の進化と個体発生

系統発生的には、人類の脳は霊長類から数百万年かけて進化してきた。人間の脳の発達は、図13に示すように、古い脳をそのまま残して、環境に適応し、発達し、進化しているが、脳の総てが新しい脳に置き換わるのではなく、人類の原始



図13 大脳の進化は人間に何をもちたらすか (伊藤 薫、1988)

性の特徴づける動物的な古い脳 (例えば図14のラット)を原点に残したままそれに付加的に脳は発達してきたし、将来も発達していくように運命づけられている (伊藤、1988)。

一方、図15に示すように、個体発生的には、脳の神経回路形成において、神経細胞、軸索、樹状突起、シナプス結合からなる初期回路形成は先天的 (遺伝的) にプログラムされた機構に支配さ

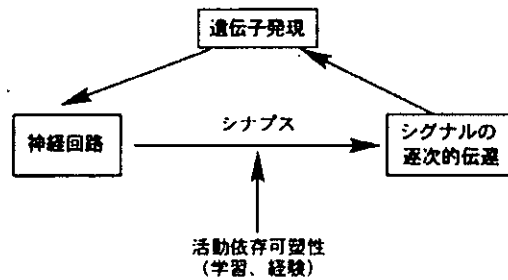


図15 シナプス活動が発達途上の脳を如何に彫刻するかを示すモデル。活動が脳のシナプス機能を修飾し細胞内シグナルカスケードを刺激し、遺伝子発現を修飾して発達途上の脳へ影響する (Johnston et al, 2001)

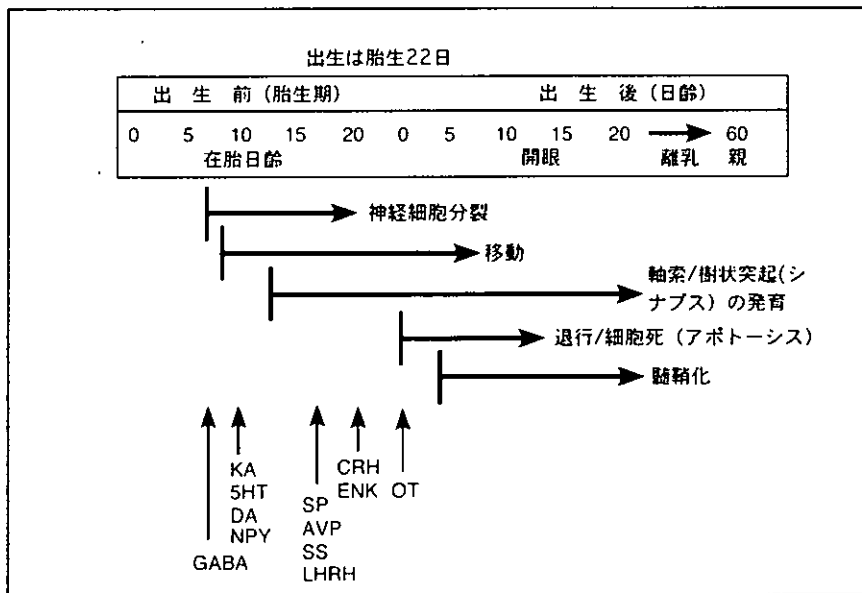


図14 ラット脳の神経発育の種々の過程の時期 (Insel, 1995より改変)

一般にラットの生後第1週は、例外も多いが、ヒトの胎生第3三半期に相当。図は神経伝達物質の免疫細胞化学的所見を示す。

GABA, γ-アミノ酪酸; KA, ノルアドレナリン; 5-HT, セロトニン; DA, ドパミン; NPY, ニューロペプチドY; SP, サブスタンスP; AVP, アルギニンバソプレッシン; SRIF, ソマトスタチン; LHRH, 黄体化ホルモン放出ホルモン; CRH, 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン; ENK, エンケファリン; OT, オキシトシン

れるのに対し、回路形成の最終段階では後天的（環境依存的）な要因に影響を受ける（図16）。後述するように、ヒトでは、生後少なくとも3年間くらいは哺乳類として母子相互作用に委ねるように運命づけられている。

個体が絶え間なく変化する環境下で恒常性を維持して生存するためには、外界からの刺激に対して調和のとれた反応が必須で、これを脳（脳幹・小脳・大脳）と脊髄（脳と脊髄を合わせて中枢神経）と神経が担っている。魚類、両生類、爬虫類は脊髄・脳幹・視床下部による3つの制御系（機能系）とC.小脳・B.基底核・A.辺縁系・D.脳幹の睡眠覚醒系の4つの調節系の合計7つのブロックで成り立っているが、鳥類は大脳新皮質の原基が出現し、哺乳類に進化するとそれが発達し、霊長類でその極致に達する。大脳皮質の機能は④感覚運動野と⑤前頭連合野・側頭頂野連合野に分けられる。ヒトでは大脳皮質の実に3/4を連合野が占め、相互に信号を授受しあいループを形成する。制御系と調節系はいずれも外界から刺激を受け、外界に向けて応答するのにに対し、連合野は内部ループにより外界と関係なく活動する構造を備えている。これが、進化の過程で獲得したユニークな構造で、人間が心的過程を営む構造的基盤を与

えるという解釈がされている（伊藤正男, 2003）。作業記憶（ワーキング・メモリー working memory）の場にも関与している可能性が考えられている（荻坂, 2003）。

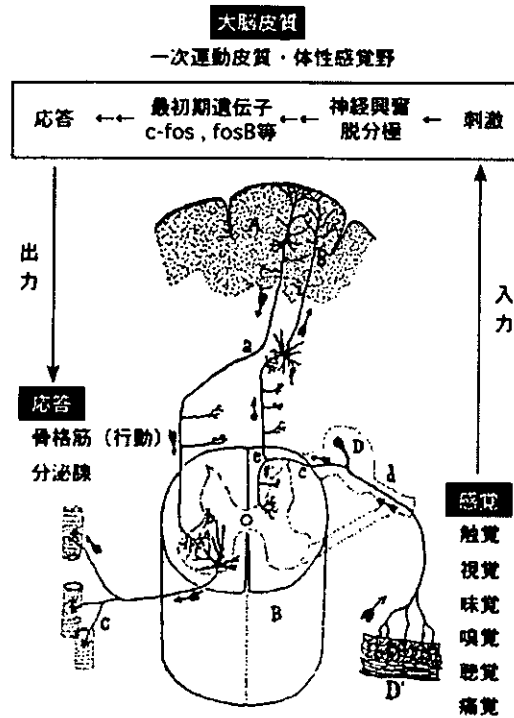


図16 Golgi染色法により作成されたCajal (1894)の神経回路網より大西鐘壽作成

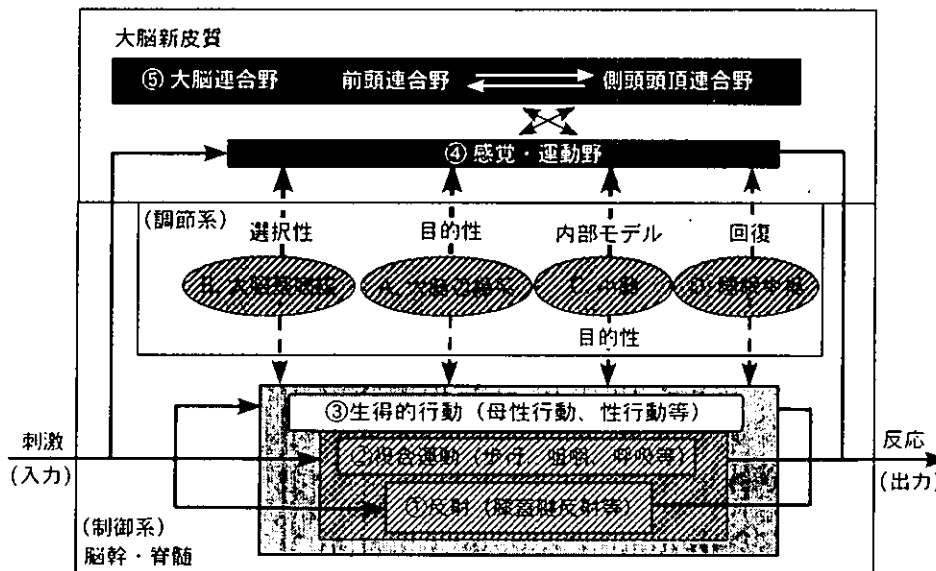


図17 脳の制御系と調節系モデル（伊藤正男、2002より改変）

神経系の働きの基本は神経細胞の結びつきからなる「①反射」である。反射の中樞は脊髄・脳幹に多数存在し、図 17 のように、刺激を受け入れる感覚受容器とその信号を中枢に伝える求心路、中枢からの信号を効果器（筋肉・分泌腺）に伝える遠心路からなり、反射は両者を連絡することによって成り立っている。膝蓋腱反射や前庭動眼反射が代表的で百種類くらいあって、無意識のうちに自動的に働いている。これらの反射を個体全体として適切な応答に統合する仕組みが脳である。図 17 のように、関数発生器（リズム発生器、マップ、重心装置）を含み、いくつもの反射を複合した機能系の働が加わった、歩く、走る、泳ぐ、空を飛ぶなどの運動を「②複合運動」と定義されている。図 17 のように、母性行動、摂食、水飲、攻撃、逃走、生殖などのいわゆる本能的な行動は赤ちゃん、餌、水、敵、異性という刺激によって触発される定型的な運動パターンをもつ行動を「③生得的行動」という。図 17 のように行動のパターンは生まれつきプログラムされて、視床下部から脳幹にかけて存在する内側視索前野、視床下部前核、室傍核、腹内側核、乳頭体、黒質、腹側被蓋野などの神経核が関わる。この部位を行動制

御柱（behavior control collum）と言い、大脳皮質からの投射により制御され、随意運動の調節特に視床下部には快情動（快感）に基づいて行動を発動する。ヒトの射精・性感極期における PET を用いた研究によると、meso-diencephalic region 報酬系（野）として知られている腹側被蓋野などが最も活性化されることが証明されている（Hols-tege et al, 2003）。図 18 のように、この部位はコカインやヘロインで活性化される部位と同じである（Breiter et al, 1997; Sell et al, 1999）という極めて興味深い知見が報告されている。この機構をハタネズミの母性行動に当てはめて考察すれば、山岳ハタネズミは分娩後 24 時間以内に母性行動が発現し、その間だけ草原ハタネズミと同様なオキントシン受容体の分布を示すことが報告されている。この事実は、母性行動自体は生得的に両者に受け継がれているが、その行動を駆動する中枢が一時的に共通した受容体パターンを示したと考えれば明快に理解できる。脳幹・脊髄の働きは機械的で、変幻自在な自然界での生存は困難である。小脳（適応性）、基底核（選択性・安定性）、辺縁系（目的性）、脳幹の睡眠覚醒系（回復）の 4 つが調節系として作動する。

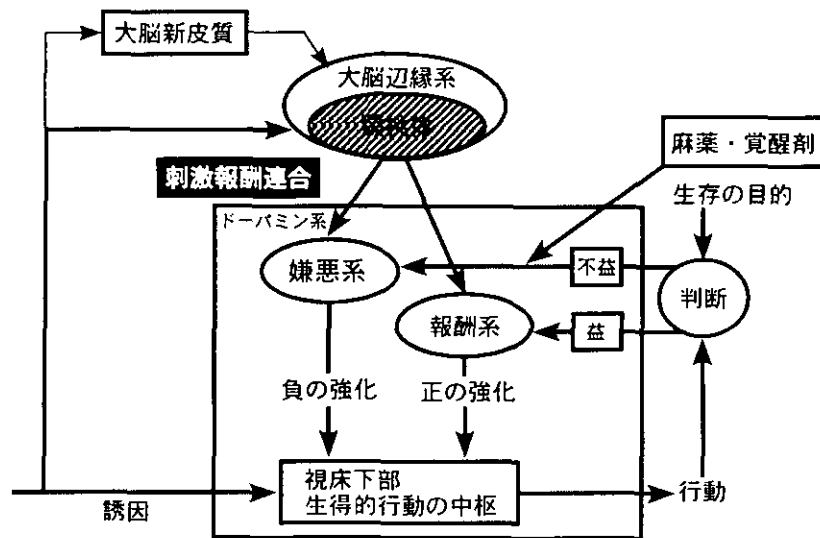


図 18 生得的行動と刺激-報酬連合（伊藤正男、2004 より改変）

2. 生殖サイクル: 妊娠、分娩、授乳と母性行動

哺乳類の生殖サイクルは妊娠、分娩、授乳という全く異なった3相から成り、母体自身の健康維持と同時に胎児の能力を最大限に獲得させるという相容れない対応を母体が求められる。母体の生理が自分自身と発達途上の胎児ないし新生児の順次変化する要求との両方を満足させるために連続的な適応が起こる事が必須である。妊娠中の適応は胎児からの主としてホルモンによる信号と妊娠によって起こる生理的变化に起因する結果であり(妊娠中の母親の脳: 図 19, 分娩時の母親の脳: 図 20)、分娩後の母の行動と子の行動は神経内分泌機構との相互作用による(授乳中の母親の脳: 図 21)もので、母親の脳内に変化を惹起させる決定的な鍵は子による吸啜刺激である。

生殖サイクルにおける、オキシトシンの古典的なホルモン作用として生殖行動・分娩・授乳は周知であるが、一方、母性行動の発現と維持におけるエストロゲン・プロラクチン・オキシトシンと内側視索前野・分界条前床核などにおける受容体と神経回路網の形成や母性行動に関与する遺伝子ノックアウトマウス等による最近の知見は、虐待症候群の予防や対応の観点から注目される。

更に、草原ハタネズミと山岳ハタネズミにおいて認められるツガイの絆・母性行動・社会行動等の顕著な差異とオキシトシン・バゾプレシンの分泌動態とエストロゲンによる視床下部を始めとする脳内におけるそれら受容体の遺伝子発現の意義が解明され、ヒトにおける夫婦の愛・母性行動の発現と維持・社会行動等の精神神経内分泌機構に新しい光が当てられ、現在社会問題になっている閉じこもり、反社会的行動、自閉症等の予防・治療上で極めて重要な領域である。

1) 母性行動の発現機構と維持機構

A. 母性行動の内分泌学的基盤による発現機構

1. 自然の仕組みについて

1) エストロゲンとオキシトシンとプロラクチン

図 22 に示すように、哺乳類一般に殆ど例外な

く母体血中のプロゲステロン濃度が妊娠の初期から中期にかけて 10 から 18 倍位上昇し、末期にヒトでは上昇が止り平坦となるが、ラット等では急激に低下する変動が起こる。エストロゲンは、月経周期では E2 : E1 : E3 の比が 1 : 1 : 0 に対し、妊娠すると 1 : 4 : 8 と比率が激変すると同時に妊娠末期に E3 の絶対量が約 1000 倍に激増することが報告されている (Russel et al, 2001; Rosenblatt & Siegel 1980)。これらの血中ホルモンにより母性行動の中枢である内側視索前野、分界条前床核などがプライミング、すなわち、その部におけるプロラクチンやオキシトシンの受容体の遺伝子発現が惹起される。妊娠末期の内分泌的变化と、分娩の際に児による産道の拡大と陣痛の刺激によりオキシトシンが下垂体後葉だけでなく視床下部の室傍核や視索上核のオキシトシン作動性神経細胞から大量に分泌され、これが母性行動の中枢である内側視索前野、分界条前床核に働き、少なくともネズミなどの齧歯類では、分娩直前まで幼弱な仔に対して回避行動を示していた母親が、仔の娩出直後から、一転して仔の世話を始める行動を開始するようになる。この事実は出産直後が、まさに母性行動の発現の決定的な臨界期であることを意味しており、分娩介助において妊婦と児を一体とすることの本質的意義が理解される。妊娠初期から周生期の母親の心理過程(母性行動)と所謂感受期の概念を図式化した図 23 (Winnicott, 1964) は、図 24 に示したラットにおける周生期の母性行動の変動パターンや図 22 で示した妊婦の血中のエストロゲン、プロラクチン、胎盤性ラクトゲン等の母性行動を制御する血中ホルモン濃度変化のプロフィールと極めて類似していることは興味深い。

2) 吸啜刺激とオキシトシン・プロラクチン

図 25 は出生後、児による乳頭への吸啜刺激が、脊髄を経て、視索上核と室傍核に到達する経路を示す。下垂体後葉から分泌されたオキシトシンは、それ自体のホルモン作用の他に、プロラクチン分泌刺激因子としてが前葉に働いてプロラクチンの分泌を促し、血流を介して脳内脈絡叢に運ば

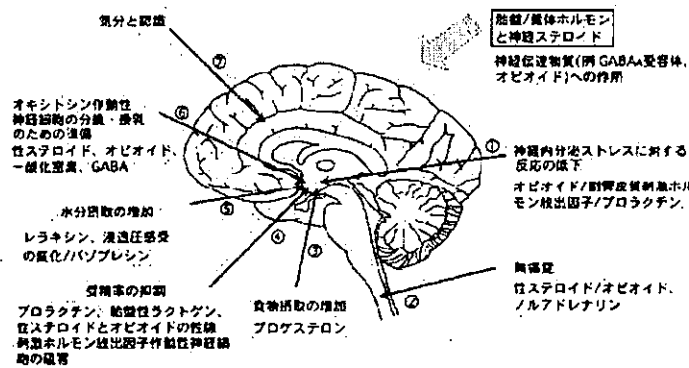


図 19 妊娠中の母親の脳 (Insel, 2001 より大西鐘壽改変)

脳/脊髄とホルモンと神経伝達物質を含む妊娠中の生理学的適応を示す。解剖学的領域：(p. 21) ①辺縁系、小細胞性視索上核；②脊髄の背側角；③弓状核、腹内側核、外側視床下部核、小細胞性視索上核、室傍核；④弓状核、視交叉前核、内側扁桃体；⑤終板器官 OVLT、subformical organ、大細胞性視索上核室傍核；⑥視索上核、室傍核 N；⑦辺縁系、大脳皮質

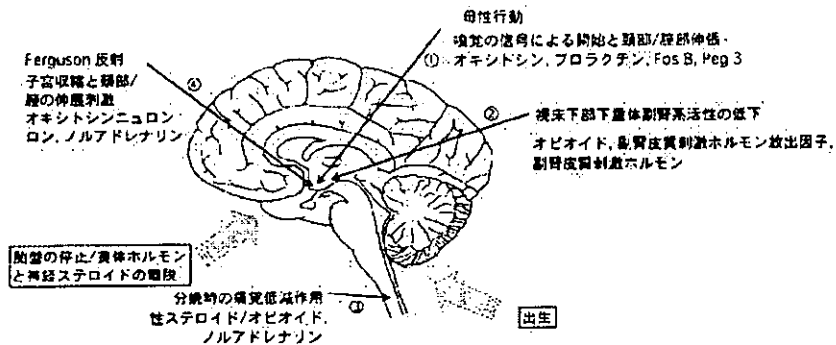


図 20 分娩時の母親の脳 (Insel, 2001 より大西鐘壽改変)

分娩の生理的過程におけるホルモンや神経伝達物質を含めた脳/脊髄と神経刺激を示す。解剖学的部位：①脊髄/脳幹の神経経路、嗅球、内側視索前野、辺縁系、小細胞性 室傍核；②辺縁系、小細胞性 室傍核；③ 脊髄背側角；④ 脊髄/脳幹の神経経路、大細胞性視索上核、室傍核、下垂体後葉

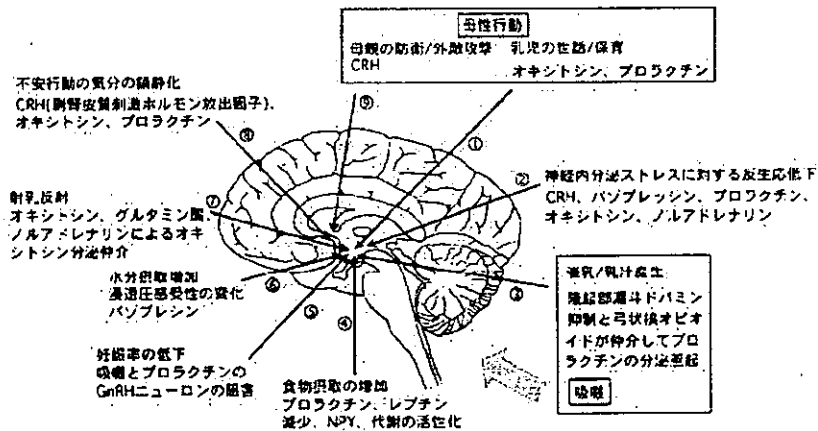


図 21 授乳中の母親の脳 (Insel, 2001 より大西鐘壽改変)

脳/脊髄の授乳時における主な生理的適応とその過程を示し、神経刺激、ホルモン、神経伝達物質も含まれている。解剖学的領域：① 嗅球、辺縁系、内側視索前野、腹内側核、腹側被蓋領域、中脳水道周囲の灰白質、中隔側坐核、小細胞 PVN；② 脳幹、辺縁系、小細胞 PVN (室傍核)；③ 脊髄/脳幹神経路、弓状核、下垂体前葉；④ 弓状核、腹内側核、外側視床下部核、小細胞 PVN；⑤ 弓状核、内側視索前野；⑥ 脳室周囲器官、脳弓下器官、大細胞 SON (視索上核)、PVN；⑦ 脊髄、脳幹、大細胞 SON、PVN、分界条床核、下垂体後葉；⑧ 辺縁系、扁桃腺；⑨ 脳幹、辺縁系、大脳皮質、海馬、小細胞 PVN

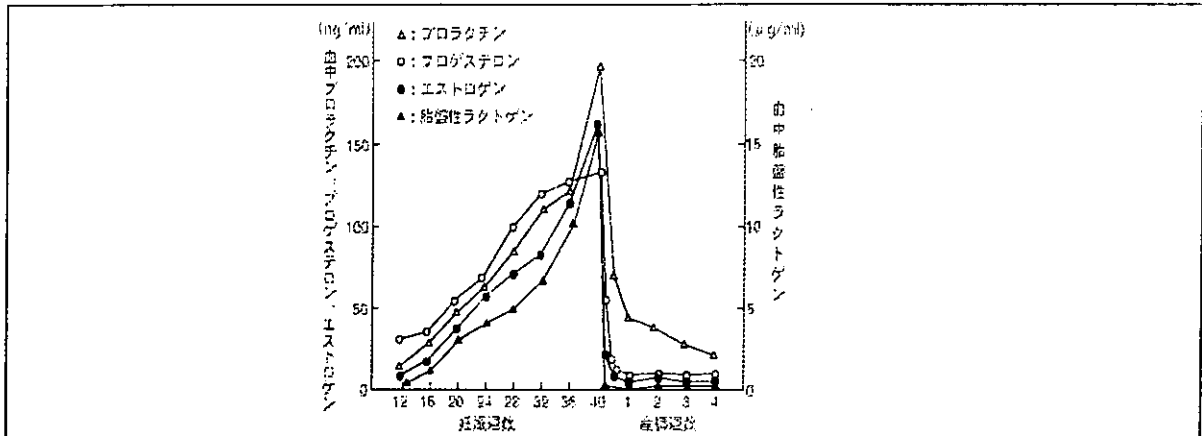


図 22 妊娠中および産褥期における血中プロラクチン、プロゲステロン、エストロゲンおよび胎盤性ラクトゲンの推移 (青野, 1984)

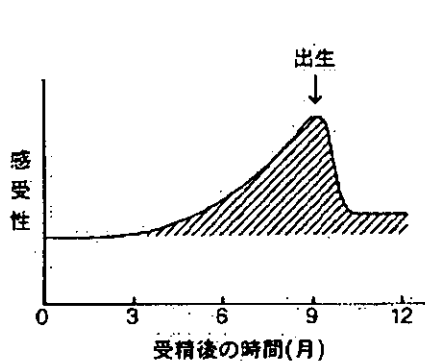


図 23 ヒトの愛着の成立の臨界期 (Winnicott, 1984)

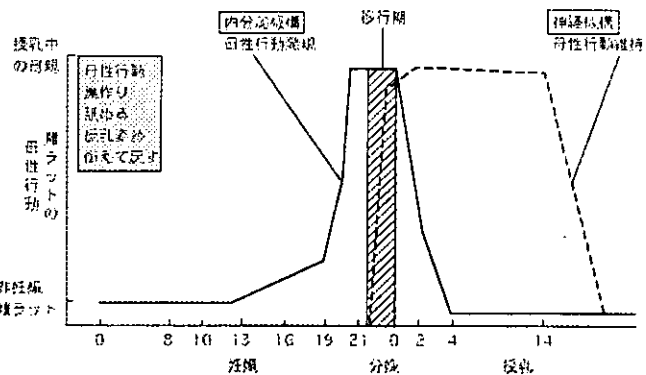


図 24 周生期における母性行動の発現と維持機構 (Rosenblatt & Siegel, 1980 より大西鍾壽改変)

れ高密度に存在するプロラクチン受容体を介して (Walsh et al, 1987) あるいは、特殊な脳血液関門のない内皮細胞の窓 (脳室周囲器官) を介して脳脊髄の間質液中へ移行し、内側視索前野のそれぞれの受容体と結合して母性行動の中枢を興奮させ、スイッチ・オンの状態とし、母性行動が引き起こされると考えられる (図 24、図 25、図 26.) (大西他, 1995)。

内側視索前野等のプロラクチン受容体長型の mRNA はラットでは血中プロラクチン濃度の上昇により増加し、両者の間に良好な相関関係が存在する (田中他 2000)。

この事実を反映して、プロラクチン受容体長型の mRNA の発現が妊娠中期から後期にかけて急激に増加し、哺乳中も高い発現のレベルが維持さ

れ、仔を人為的に分離すると発現量が急激に減少することが立証されている (Sugiyama et al, 1996)。尚、妊娠中に胎盤から大量の胎盤性ラクトゲンが分泌されているが体内動態やホルモン作用はプロラクチンと全く同様である (Bridge et al, 1996; Peake et al, 1983)。

またオキシトシンは前述のようにプロラクチンを分泌させる作用を有するが (Ben-Jonathan et al, 1989; Mori et al, 1990)、下垂体門脈血中のオキシトシン濃度は末梢循環血中の 10 ~ 15 倍高い濃度であり (Gibbs, 1984)、高親和性のオキシトシン受容体が前葉に存在する (Antoni, 1986)。

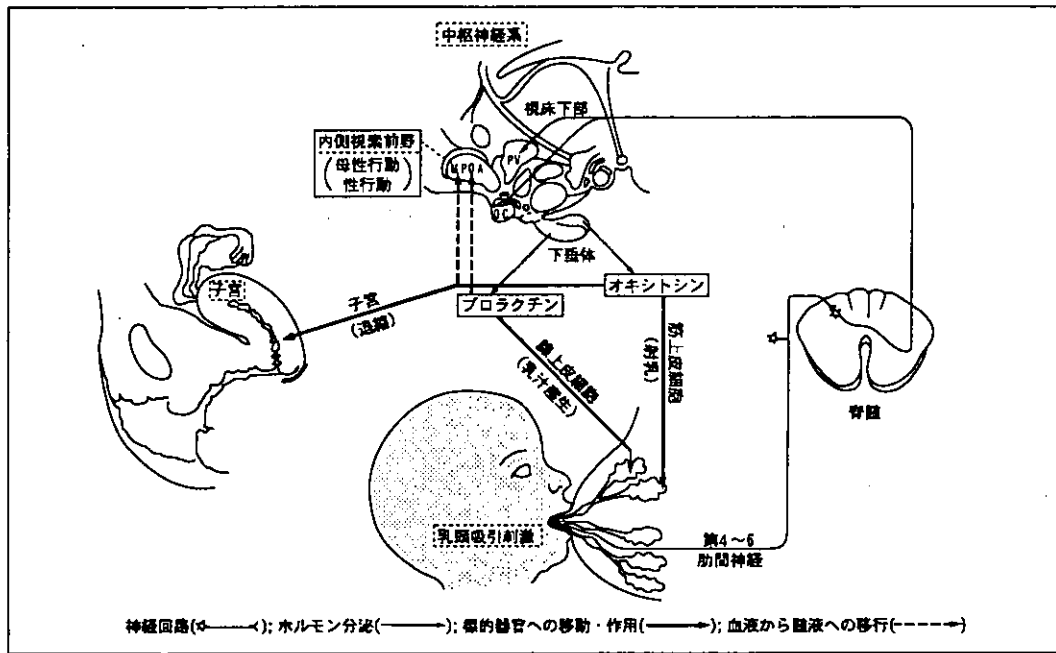


図 25 乳頭吸啜刺激（胸乳）の母への影響（大西鐘壽、1995）

2. 内側視索前野 —母性行動と性行動の中樞—
(図 25、27)

内側視索前野に長型のプロラクチン受容体が発現しており (Bakowska et al, 1997)、この部位にプロラクチンや胎盤性ラクトゲンを投与すると母性行動発現が起こる (Bridge & Mann 1994)。生後間もない乳仔と一緒にすると接触刺激により母性行動が発現するが、それに伴って脳における長型のプロラクチン受容体の mRNA の発現が誘導される (Sakaguchi et al, 1996)。図 27 はヒトの視床下部の矢状面を示すが、母性行動の中樞である内側視索前野は性行動の中樞でもあることが証明されている。山内 (1991) は授乳は至福の時であると述べているが、著者は精神神経内分泌的視点から、授乳、殊に射乳は射精に通じ、母に慈しみの心を発現させるが、順次、児の自立に向けて、父の本質的な存在理由があると考えている。

3. 母性行動の人為的発現実験

Pedersen & Prange (1979) は未経産卵巣摘出ラットにおいて、側脳室へオキシトシンを注入すると、エストゲン依存性に母性行動が誘発されることを始めて証明した。その後の研究でオキシトシンに反応して用量依存性に母性行動が速やかに

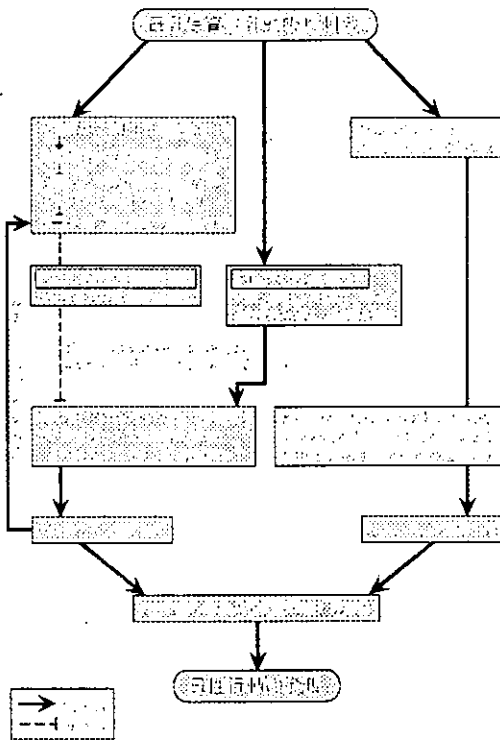


図 26 下垂体のプロラクチンとオキシトシンの分泌制御と母性行動

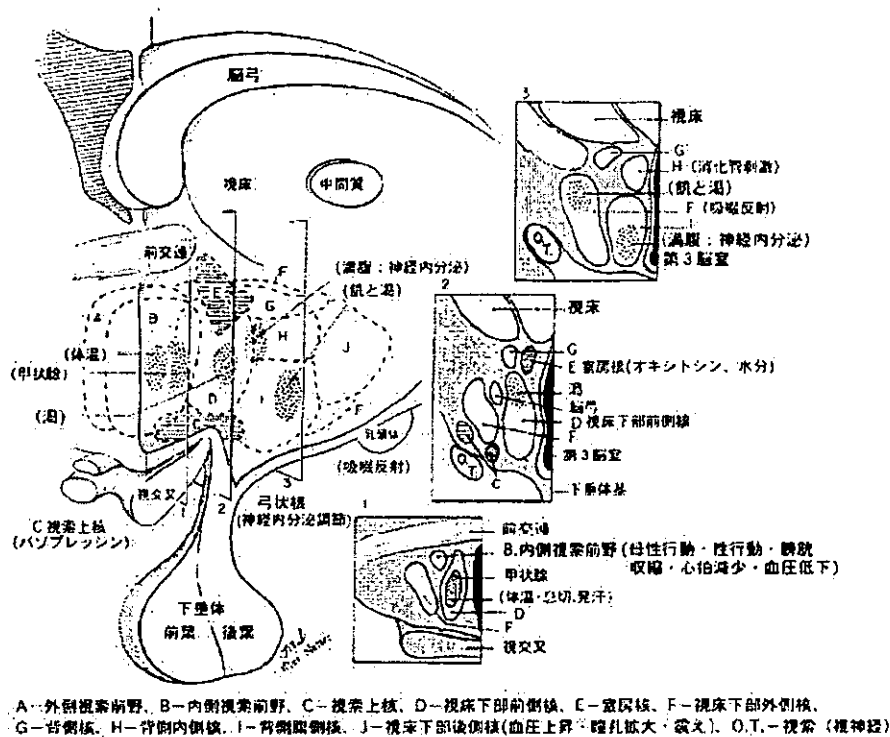


図27 下垂体後葉と視床下部の視索前野—下垂体茎—視床下部内側核の核前額面に各神経核の位置を示す (Crawford, 1988; Guyton & Hall, 1995 等の資料より大西鍾壽作成、2003)

発現することが確認されている。室傍核を破壊するとその発現が抑えられる。しかし引き金として働くだけで、その母性行動の維持には関係がない (Insel & Harbaugh, 1989)。それ故、母性行動を開始した後にオキシトシン拮抗薬を投与しても効果はない。一酸化窒素やニトロプルシドを注射すると分娩が長引き母性行動を阻害する。性的興奮はオキシトシン作動性神経細胞を活性化させる母性行動をも誘発する。嗅球内のノルアドレナリン系の回路も活性化することにより嗅覚機能に影響する。

プロゲステロンとエストロゲンを投与して、処女ラットを妊娠中と同じホルモン環境にして、新生仔ラットと一緒にする(乳仔接触刺激)と5~7日後に母性行動の発現が見られる。更に、プロラクチンを脳室内に投与して、新生仔ラットと一緒にすると母性行動の発現が約14時間位に短縮される。さらに、オキシトシンを加えた場合には、仔ラットと接触すると10分以内に母性行動

が発現する (Van Leengoed et al, 1987)。また、同様にプロゲステロンとエストロゲンを投与した処女ラットや、分娩中の母ラットの脳室内に、抗オキシトシン血清や、オキシトシン受容体拮抗剤の投与を行うと、母性行動の発現が抑制される。オキシトシンは、女性ホルモンの母性行動発現のメディエーターであり、母性行動の急速な発現に関与していると考えられている (Pedersen et al, 1985; Fahrbach et al, 1985; Van Leengoed et al, 1987)。

B. 母性行動の神経学的基盤による維持機構

オキシトシンにより発現した母性行動はオキシトシン受容体拮抗剤を投与しても、すでに数日間育児を続けている母ラットに対しては全く抑制効果は認められず、母性行動の維持にはオキシトシンは関与しない (Pedersen et al, 1982; Fahrbach et al, 1985)。このように一旦内分泌学的基盤による母性行動が発現すると、その維持に関しては

全く異なる機構に変化していく。すなわち仔の世話をする事により、肌触り（接触）、匂い、泣き声、哺乳など仔からの直接的刺激が母親の脳内のプロラクチン分泌と、内側視索前野の興奮によって、母性行動の神経的維持構築を連鎖反応的に引き起こすと考えられる（図 24）（Rosenblatt, 1987; Cohn & Gerall, 1989）。

中枢神経系は、一方では、全身に限らず神経線維を張り巡らせて恒常性を維持しているが、他方では、常に環境からの感覚刺激によりその機能が維持されると考えられる。一世紀位前に Cajal (1852-1934) が、ゴルジ染色法を用いて、非常に明快な概念図を記載しているのでここに掲げた（図 28）。

Sugiyama et al (1996) は、処女ラットが仔との接触によって母性行動を起こした時に、脳内特に脈絡叢の上皮細胞に、長型プロラクチン受容体 mRNA が増加したと報告している。これは、仔との接触によりプロラクチンが下垂体から血中へ分泌され、脳内脈絡叢の上皮細胞を介して脳室系に循環するために、この部位でのプロラクチン受容体 mRNA をプロラクチン自体が誘導したと考えられる。下垂体や卵巣摘出ラットでも、時間はかかるが母性行動がおこるのは、プロラクチンが微量ではあるが下垂体以外に脳内での神経伝達物質として分泌されているので、この脳内プロラクチンが関与しているとも考えられている。

また、ラットでは妊娠後期より脳内に長型プロラクチン受容体 mRNA が高度に誘導されていることは前述したが、授乳期に 5 日間仔との接触を妨げるだけで、急激に減少し、再び接触、授乳をさせると 5 日後にはもとに戻っていること、つまり、仔との接触と授乳により、プロラクチンの直接作用で脳内のプロラクチン受容体長型 mRNA の遺伝子発現が誘導されたといえる（Sugiyama et al, 1996）。しかしながら卵巣摘出または下垂体摘出またはその両方を摘出した処女ラットにおいては、仔との接触後 1 週間で母性行動が惹起されるが、この時脳内プロラクチン受容体 mRNA は全く増加しなかったという。血中プロラクチン以外

の脳内経路による母性行動の誘導が示唆されると彼らは述べている。

C. 遺伝子ノックアウト動物等の母性行動に及ぼす影響

遺伝子ノックアウトマウス等を用いて母性行動の異常の有無と遺伝子を始めとする種々の要因との関係が検討されている。それらの結果を要約した表 2 を掲げた。

1. 最初期遺伝子と母性行動の発現

fos B 遺伝子の欠損した母親マウス（FosB ノックアウトマウス）を用いた研究によれば、分娩周辺期における内分泌機能は全く正常で、血中エストラジオールとプロゲステロン濃度、視床下部のオキシトシンの mRNA、下垂体のプロラクチンの mRNA、下垂体のオキシトシンとプロラクチンの免疫組織染色性のいずれも正常で、解剖学的にも何ら異常が認められないにもかかわらず、分娩後母性行動が発現せず、他の母親の母性行動を学習することもできず、仔を死なせてしまうという非常に興味深い事実が発見された（Brown et al, 1996）。つまり母性行動の発現に、遺伝子が関与

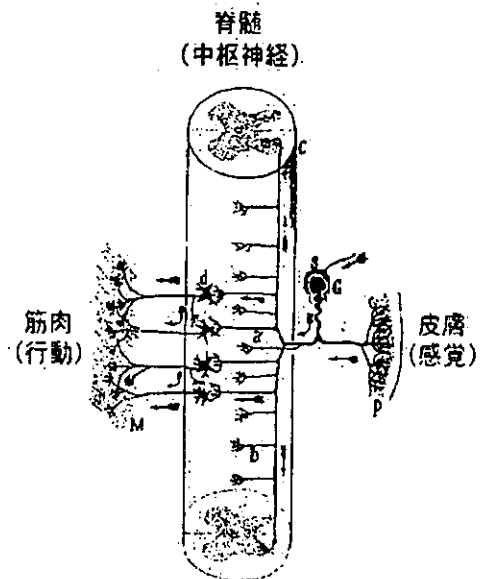


図 28 Cajal (1904) による感覚線維 (G) と運動ニューロン (M) とのシナプス結合 (d) と脊髄内分枝 (b) の図
矢印は興奮の流れを示す。感覚ニューロンの末梢分枝は皮膚を神経支配している（筋紡錘から運動ニューロンへ求心性に単シナプス結合している線維が記載されていない）（大西鍾壽, 2003 改定）

していることが初めて証明されたのである。母性行動は、内側視索前野における情報伝達機構として、1st messenger であるグルタミン酸が NMDA 受容体を介して細胞質内の 2nd messenger である Ca^{2+} 濃度の上昇を来し最初期遺伝子 (immediate early genes) の一種である fosB や jun の遺伝子発現の促進が起こり、生成された FosB 蛋白質と Jun 蛋白質などが二量体 (dimer) を形成し、転写促進因子である activator protein-1 (AP-1) による標的遺伝子の転写を調節して母性行動が発現する (Hughes & Dragunow, 1995)。この場合は、恐らくノルアドレナリンの生合成を促進し、母性行動の神経学的機構が成立すると考えられている。

2. プロラクチンノックアウトマウス (表 2)

プロラクチンノックアウトマウスの雌は乳腺において乳管は形成されるが腺胞の形成は性成熟後においても認められず、発育不全 (Horseman et al, 1997) を示す。雄と交尾はできるが妊娠せず不妊である。交尾後の受精卵を正常擬妊娠マウスの卵管に移植すると正常に発育することから不妊の原因は母親にあることが証明されている。しかし、正常な母性行動が発現が認められる。プロラクチンのみならずオキシトシンとダブルノックアウトマウスも乳腺の発育不全はあるが、正常な母

性行動が発現が認められる (Lucas et al, 1998)。

一方、哺乳中の母親の血中には高濃度のプロラクチンが存在し、乳汁中へ分泌され (P-Vinay, 1991; Lhhider, 1996)、腸管から吸収されて乳仔の血中へ移行することが証明されている (Gonnella, 1989)。

3. プロラクチン受容体ノックアウトマウス

プロラクチン受容体ノックアウトマウスの雌は不妊であり乳腺の発育不全もあり (Ormandy et al, 1997)、しかも母性行動が発現は認められないことが証明されている (Lucas et al, 1998)。プロラクチンノックアウトマウスでは母性行動が認められるのは乳汁を介して母体由来のプロラクチンが吸収されるのみならず、ラットやマウスなどの齧歯類では 2 種の胎盤性ラクトゲンが妊娠中期および後期に胎盤で生合成され (Soares et al, 1991)、長型プロラクチン受容体を介して胎盤性ラクトゲンのプロラクチン作用を受けることによると解釈される (Bridges, 1996)。又、周生期にプロラクチンの作用を受けることが将来の母性行動が発現に不可欠な神経回路形成に働いているとすれば、プロラクチンノックアウトマウスとプロラクチン受容体のノックアウトマウスにおいて分娩後の母性行動が発現に差異が説明されるという (田中他, 2000)。

表 2 遺伝子ノックアウトマウスないし母子分離の初産の仔に対する母性行動

欠損遺伝子ないし母子分離	初産マウスに認められる母性行動の異常
1. アロマターゼ	母性行動の低下
2. エストロゲン受容体 α	嚙作: 「仔をくわえて巣へ戻す」
3. Fork head-5 (Fkh 5)	「巣作り、仔をくわえて戻す、授乳、保育」
4. Fos B	「くわえて巣に戻す・集める・抱え込む」の欠如
5. 父系遺伝子 Peg 1 / Mest	「巣作り・仔の世話」の欠如、胎盤の放置、胎内発育遅延
6. 父系遺伝子 Peg 3	母性行動の欠如による仔死亡*
7. オキシトシン	母性行動の異常無し、射乳が起こらず仔死亡
8. ノルアドレナリン合成酵素	「くわえて巣に戻す」の欠如、一旦仔を巣に置くとき世話をする
9. 神経型一酸化窒素合成酵素	「仔を守るための母親による外敵への攻撃」
10. Fyn チロシンキナーゼ	仔の匂いに対する回避行動に起因する母性行動の遮断
11. プロラクチン受容体	「くわえて巣に戻す・抱え込む」の開始遅延
12. プロラクチン	母性行動の異常はなし
13. 母子分離(仔からの神経刺激の欠如)	発現した母性行動の維持の障害

* 視床下部や扁桃体のオキシトシン作動性神経細胞数の減少とシナプス未発達

Peg, paternally expressed genes (父親由来のゲノムのみ発現する遺伝子群をいう) ; Peg 3, zinc-finger 蛋白質 ;

Peg 1 / Mest, α/β hydrolase fold family ; ノルアドレナリン合成酵素, ドバミン- β -水酸化酵素 ;

1. Matsumoto et al, 2005, 2. Ogawa et al, 1996, 1998, 3. Wehr et al, 1997, 4. Biondi et al, 1996, 5. Leitch et al, 1999, 6. Li et al, 1999, 7. Nishimura et al, 1996, Young et al, 1995, 8. Thomas & Palmer, 1991, 9. Commins & Nelson, 1999, Gamme et al, 2000, 10. Vieg, 1993, 11. Ormandy et al, 1997, Lucas et al, 1998, 12. Horseman et al, 1997, 13. I. Castiglioni, 1971.

尚、オキシトシン遺伝子欠損マウスでは、排卵、受精、妊娠、分娩には大きな影響は認められないが、授乳に際して射乳が起こらず胎仔はそのまま死亡するが、オキシトシンを投与すると授乳は可能になり、死亡は回避される。しかし、項を改めて述べるが、社会性の発達などコミュニケーションにおける意義について興味深い重要な知見が得られている。プロラクチンやオキシトシンのノックアウトマウスの例に認められるように、他のホルモンにより代償される働きは潜在化して把握することが出来ず、代償されない働きだけが顕在化し明確にできるに過ぎない点に注意を要すると思われる。

D. 母性行動の神経回路網とその形成 (図 29)

マウスの胎生期および授乳中において、母親の血中プロラクチン及び胎盤性ラクトゲン (Soares

et al, 1991) が胎盤或いは母乳を介して (P-Vinay, 1991; Lkhider, 1996)、胎仔ないし乳仔の血中へ移行し (Gonnella, 1989)、母親になってからの母性行動の発現に不可欠な神経回路網の形成に働いていると解釈すれば、プロラクチンノックアウトマウスやプロラクチン受容体ノックアウトマウスで認められる行動が説明可能であるとの記載がある (田中他, 2000)。事実、成熟後に妊娠して仔を分娩した後に母性行動が円滑に発現するために仔の脳内にプログラミングが起こる局面で母親から母性行動を受ける事が決定的な要因となることが証明されている (Caldji et al, 1998,2000; Francis et al, 1999; 2000; Pryce et al, 2001)。

Numan et al (1994) は、腹側被蓋野 (ventral tegmental area : VTA) とさらに中脳尾側を連絡する内側視索前野からの背側への投射が、ラットの母性行動の表出に必須であり、分界条前床核(ven-

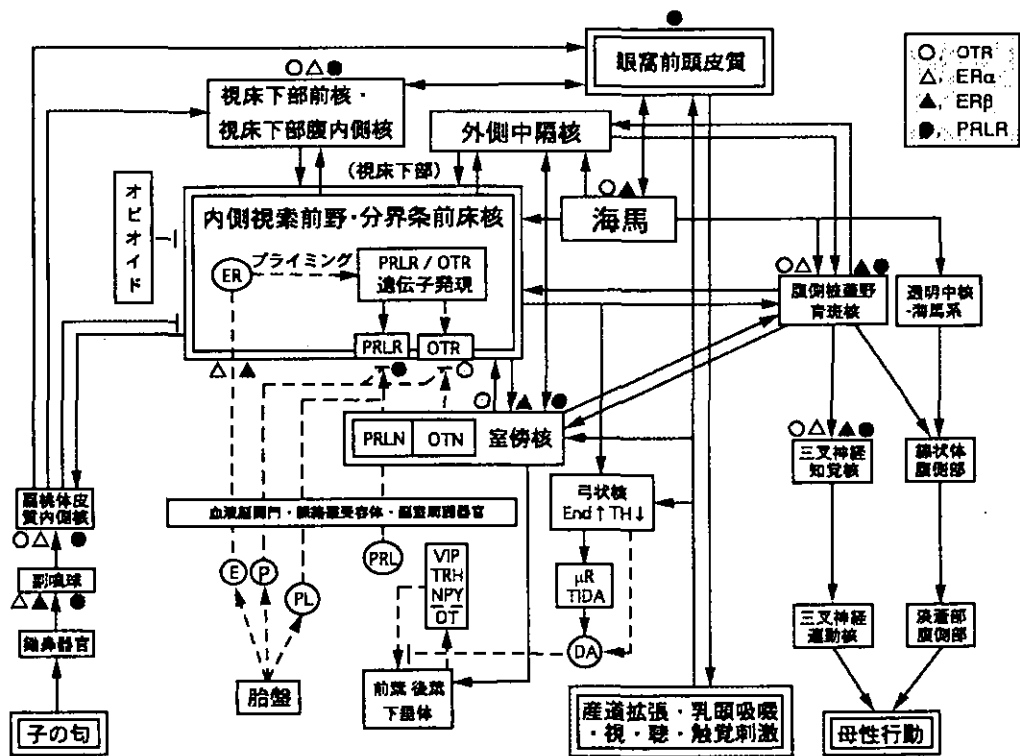


図 29 子の娩出による産道への刺激及び子からの乳頭吸吮と嗅・視・触覚等の刺激による母性行動の発現とそれに関わる神経伝達物質とその神経内分泌的神経回路網

R、受容体；E、エストロゲン；P、プロゲステロン；PRL、プロラクチン；OT、オキシトシン；DA、ドパミン；End、エンドルフィン；TH、チロシン水酸化酵素；PL、胎盤性ラクトゲン；TIDA、隆起部漏斗ドパミン；μR、μオピオイド受容体 (PRLR/OTRへの作用は内側視索前野/分界条前床核以外も同様と考えられるが省略した) (Numan, 1994; Krasnegor & Bridges, 1990; Leckman & Herman, 2002等の資料から大西健壽 2000、2003作成)

tral bed nucleus of the stria terminalis : vBNST) はこの投射の重要な連絡点であるという。ホルモンが影響する領域と仔からの感覚的入力を結びつけるのが、内側視索前野であり、母親の仔に対する注意や関心の focus である中脳モノアミン系(mid-brain monoaminergic system) が、母性行動の運動面の誘導をすると考えられる。

2) 生殖・母性・社会行動とオキシトシン (表 3、図 29、30、31)

母性行動は、既述した項目であるが、従来、生殖行動、母性行動、社会行動は個別に論ぜられてきた行動である。以下に述べるハタネズミの例のように、同一種の社会的相互作用が進化的に同一起源であるオキシトシンとバゾプレシン (及び類縁物質) という神経内分泌物質により制御されていることを明確にするために項目を繰り返し列記した。

A. 生殖行動

ミミズやヒルにオキシトシンの祖先に相当する物質アネクトシンを注射すると排卵行動が誘発されることが観察されている (Oumi et al, 1996)。また、性行動を制御する神経構造や脳内ステロイド受容体分布は爬虫類から哺乳類まで同じであることが証明されている (Meisel & Sachs, 1994; Pfaff & Schwartz-Giblin, 1994)。

1. 生殖行動とオキシトシン分泌

雄では射精、勃起、交尾などの行動 (内側視索前野) に、雌では、生殖管の拡張 (挿入)、乳頭や外陰部への刺激、受け入れ (ロルドーシス : Caldwell et al, 1986; Insel et al, 1997) などの行動に関与している。

ヒトにおいては性交時の局所の血流の変化は自律神経が制御しているが、精神面はオキシトシンとバゾプレシンが中心的な働きを担っている。正常男性の性的覚醒状態時にアルギニンバゾプレシンが分泌され、同時にダイノルフィンが放出されるのでオキシトシンの分泌は射精時まで特異的に抑制され、射精時に一挙に放出される (図 36) (Murphy et al, 1987)。女性は外性器への触覚刺激によりオキシトシンの分泌が起こり性感極期に更に増加する。その放出の働きは生殖管の平滑筋の収縮に関与していると考えられている (Carmichael et al, 1987)。

2. 陣痛と母性行動 (内分泌機構) の発現

この現象に関連して、ヒトにおいて臨床的に興味深い成績が岡村 (2002) により記載されている (表 4)。陣痛時に室傍核及び視索上核の群発放電によるオキシトシンの拍動性分泌が起こることが証明されている (Summerlee, 1981)。

B. 母性行動

内側視索前野の組織学的研究により神経細胞体

表 3 オキシトシンの 5 種の哺乳動物の行動への効果

行動 / 哺乳動物の種	ラット	ハタネズミ	ハタネズミ	マウス	ヒト
母性行動	↑	(↑)	?	↑	↑
雄の性行動	↑	(↑)	↑ or ↓	↑	↑
雌の性行動	↑ or ↓	(↑)	↑	↑	↑
幼若仔に対する雄の行動	↑	(↑)	↑	↑	↑
幼若仔に対する雄の行動	↑	(↑)	↑ or ↔	↑	↑
毛づくろい/身づくろい	↑	(↑)	(↑)	↑	(↑)
社会性	↑	(↑)	↑	↑	↑
雄の攻撃性	↑	(↑)	↑ or ↔	↑	↑
雌の攻撃性	↑ or ↓	(↑)	↑	↑	↑
優越感覚	↑	(↑)	↑	↑	↑
不安	↓	(↓)	↓	↓	↓
哺乳	↓	(↓)	↓	↓	↓
記憶と学習	↓	(↓)	↓	↓	↓
アヘン誘導体に対する耐性	↓	(↓)	↓	↓	↓

オキシトシンの行動に及ぼす効果を次に示す : ↑ 増加, ↔ 効果なし, ↓ 減少, ? 不明
丸括弧内の記号は弱い効果または減少/増加の軽微な傾向を示す

(Kendrick, 2000; Gimpl & Fahrenholz, 2001より改変)

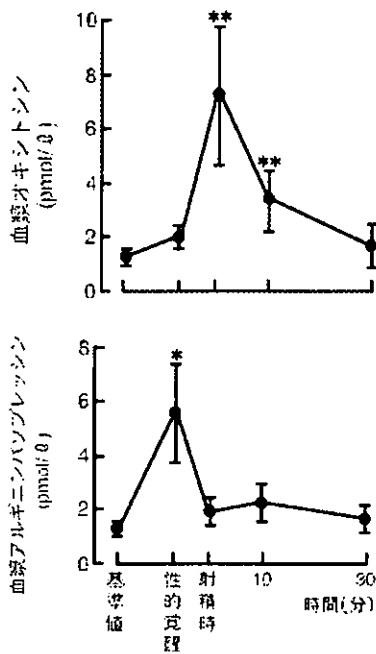


図30 正常男性の血漿オキシトシンとアルギニンバソプレッシン値の基準値、性的覚醒状態時、射精時とその後の変動パターン (Murphy et al, 1987)

は妊娠末期に面積が最も大となりその基底樹状突起の平均長が最も長くなり授乳期まで持続することが観察されている (Keyser-Marcus et al, 2001)。これは図33に示すように、授乳中のラット及び母性行動発現中の処女ラットにおいて、視索上核の星状膠細胞の突起が退縮し、大細胞神経細胞の樹状突起同士が密着して束状の組織学的変化に類似する極めて特徴的な所見である (Modney & Hatton, 1994)。

1) 母性行動の発現 (内分泌機構) と陣痛

母子にとって至福の時間を共有する上で精神神経学的基盤となっていると考えられる。

2) 母性行動の維持 (神経機構) (Fahrbach et al, 1985; McCarthy et al, 1991)

上述したように一旦発現した母性行動の維持には関係しないが、ストレス環境下での維持には関与していることが観察されている (Neumann, 2000)。

3) 乳房吸綴と射乳 (室傍核・視索上核の群発放電によるオキシトシンの拍動性分泌が証明されている (Lincoln et al, 1973, Wakerley & Lincoln,

表4 最も母性が育まれたと感じた時期

(ソフロロジ-式分娩法による198名の対象の解析結果)

時期		計	総計
妊娠中	最も	3.0%	12.0%
	共に最も	9.0%	
分娩時	最も	21.2%	40.8%
	共に最も	19.6%	
産後一週間の入院期間	最も	52.7%	77.4%
	共に最も	24.7%	

(岡村博行, 2003)

1973)。これは上述の組織学的変化に対応する現象である。

4) 餌 (食物) の確保 : 妊娠や授乳は母親の学習や記憶能力を向上させる (Kinsley et al, 1999)。

種族保存の観点から海馬のオキシトシン受容体の増加による空間学習能力の向上が起こる (Tomizawa et al, 2003)

5) 母性行動の世代間伝達

この問題については別に項を設けて論じた。

C. 社会行動 (コミュニケーション) (表3)

1. ハタネズミの社会行動 (Shapiro & Dewsbury, 1990; William et al, 1994) (図31、図32)

草原ハタネズミは、熱烈なハネムーン、オシドリ夫婦 (一夫一婦)、同居、大家族制、群がる huddling、雌雄一緒に育児、育児期間が長い (Carter & Getz, 1993) などの特徴が認められる。側坐核と扁桃核の基底核と外側核に密なオキシトシン受容体が証明されている。側坐核・前辺縁皮質・淡蒼球腹側部におけるオキシトシン受容体の発現と分布の差異が認められている (Insel & Shapiro, 1992; Insel et al, 1994; Young, TN 1998; McBride et al 1999)。

一方、山岳ハタネズミは、乱交 (一夫多妻)、別居、雌 (母) のみによる育児、育児期間が短い (Jannett, 1980, 1982) などの特徴が認められ、外側中隔核に密なオキシトシン受容体が証明されている (図31、32参照)。

2. 社会行動 social behavior (コミュニケーション)