

母性行動に関する精神神経内分泌学的考察

一虐待と小児精神神経疾患の予防の視点から一

〈前編〉

大西 鐘 壽*

要旨:さまざまなヒト脳機能発達の臨界期が生後2歳までに集中しており,この時期が生涯を通じて最も重要である。近年,虐待,家庭内暴力,不登校,子どもによる凶悪犯罪などの反社会的行動が多発し,マスコミが連日のように報道している。これはすべての愛の原点である母性愛の意義をないがしろにした社会のたどり着いた姿ではないだろうか。生命体は約40億年前に出現し,長い進化を重ね,約5億年前に脊椎動物に到達し,2億年あまり前に哺乳類が出現し,ヒトを最終的な新参者とする霊長類にまで進化した。元来,哺乳類はその種に固有の乳汁によってのみ種族保存が可能であるように進化してきた。受精をライフサイクルの出発点として,妊娠の進行と共に胎児胎盤系によって大量に生合成・分泌されるエストロゲンのプライミング作用により,妊婦では脳,子宮,乳腺などの一定の器官にオキシトシンとプロラクチンの受容体が出現し,プロラクチンと受容体を共有する胎盤性ラクトゲンの生合成・分泌が加わり,子宮内の胎児を育むと同時に分娩の準備が行われる。産婦は大量のオキシトシンの助けを借りて児の娩出(産道通過)という一大事業を終えるや否や,時を移さず児による乳頭への吸吮刺激と皮膚への触覚刺激により下垂体後葉と前葉からそれぞれ再び大量のオキシトシンおよびプロラクチンの分泌が促進され,これらの受容体を介して,一方では,古典的作用である胎盤娩出・子宮の復古・射乳(オキシトシン作用)と乳汁成分の生合成・分泌(プロラクチン作用)が引き起される。他方では,妊娠中に準備された視床下部前方の内側視索前野/分界条前床核(母性行動の中枢)などが児の産道通過と乳頭吸吮刺激が引き金となって興奮し,「内分泌機構による母性行動の発現」が惹起される。次いで,母親が児に母乳を与えながら世話をすることによって受ける児からの種々の神経刺激を介する「神経機構による母性行動の維持」へ移行していく。前者が母性のスイッチで後者が母乳育児である。両者の橋渡しが日本古来の風俗であったカンガルー・ケアに相当すると解釈される。これにより,女性は文字どおり「母」となり乳児期に母子の絆が形成され基本的・絶対的信頼関係と愛着が成立する。その基盤の上に2歳前後の自己制御能力が発現し,「遊びとしつけ」による実践が重要となる。これが古来「三つ子の魂百まで」と言われてきた諺に相当する。もし,配慮の欠けた母子分離が行われると児においては成長ホルモン分泌低下とコルチゾールの分泌

Shoju ONISHI : Psychoneuroendocrinological Consideration on Maternal Behavior; Preventive View of Child Abuse and Psychoneurological Diseases

*香川医科大学名誉教授, 高松短期大学保育学科 [〒761-0194 高松市春日町960]

上昇が起こり、同時に母性行動に関わる神経回路網の形成は阻害される。それと同時に、母体内においては児からの神経刺激の欠如により母性行動の中樞は機能不全に陥る。哺乳動物の行動は昆虫の生得的行動の解発因子による解発機構や鳥類の刷り込みによる行動と異なり、脳の記憶(海馬等)を基盤とする学習(模倣)により獲得されるものである。しかし、母性行動それ自体は生得的であるが母から子へ母性行動が行われて初めて子に受け継がれる。要するに母性行動の発現には学習が必要である。それゆえ母性行動の世代間伝達が起こる。上述のプロラクチンおよびオキシトシンとその関連物質であるバゾプレシ(神経ペプチド)は、それぞれ作動性神経細胞からなる回路網を形成し乳児期における母性行動のみならず、生涯にわたって、母子の絆・夫婦の絆・家族の絆から社会における人間関係、すなわち社会行動(コミュニケーション)という、進化の過程で哺乳類の繁栄をもたらした、共通の精神神経内分泌基盤となっていることが証明されている。この科学的根拠に基づく根本原理が正しく理解されることなく、昨今「母性」や「虐待」が議論され、育児支援と称してもっぱら乳児(0歳児)保育、病児保育、夜間保育、一時預り保育などとおよそ母子の本質的特性や保障されるべき赤ちゃんの何物にも代え難い「母乳権」がないがしろにされ、「三つ子の魂」に相当する時期に育児よりも「仕事と育児の両立に駆り立てる施策」が行われてきた。育児とは「ヒトの個体発生はヒトに到達するまでの系統発生の短縮された速やかな反復である」を実践することにある。この根本原理から見ると現下の日本の都市環境は育児をほとんど考慮しない大人のビジネスの場であるに過ぎないという事実を為政者や社会に影響力を有する識者は刮目すべきである。親が心にゆとりと誇りを持って育児ができる育児環境と汚染のない自然環境との触れ合いができる場所と時間と精神および経済的支援を提供することが真の育児支援であり、日本が直面している少子化による人口の激減から救う唯一の道であると結論されよう。

I. はじめに

ネコ、イヌ、ウサギ、ネズミのような哺乳類のみならず身近な鳥類であるニワトリに至るまで、図1のように、いずれも生後一定の期間は、母親と仔とは一体になっている(Harlow and Suomi, 1958)。これは中川(1990)のいう「母子密着の段階」に相当し、母仔が一体でなければ仔は死んでしまい、生存できない。

系統発生的にヒトに最も近い黄色ヒト、赤毛ザル、尾長ザルのような霊長類の仔は、図2に示すように、主として野生の状態では母仔密着の割合(%)が、生後どのように変化するかを観察した貴重な成績によれば、出生直後は四六時中一体で、その後は大体1カ月あたりで8~9%ずつ減少していく。それに対し、ヒトの場合は、カラハリ砂漠の原住民!Kung族の母子では、野

生の霊長類に近い値で、しかも、生後6カ月においても霊長類に比べ母親と過ごす時間が2倍くらい多い(Struhsaker, 1971; Konner, 1976; Berman, 1978; Atmann, 1980)。グラフの下方に、英国のケンブリッジにおける生後8日目の母子の多数例の中の代表的な1例がプロットしてあるが、野生の霊長類に比べて、出生後間もない時期からすでに25%と非常に短いことに改めて驚かされる(Richardsら, 1972)。生後3カ月くらいの時期では20%であり、施設に収容されている同じ時期の乳児は10%くらいという値が報告されている(Rheingold, 1960)。ボストンにおける10カ月の女兒(n=60)は約10%である(Tukin, 1970; Tulkinら, 1972)。

ヒヒやサルのような霊長類では、仔が母親にしがみつき、母親が払い落とさない限り、母仔密着が成立する。ヒトの場合、母親が抱き上げ

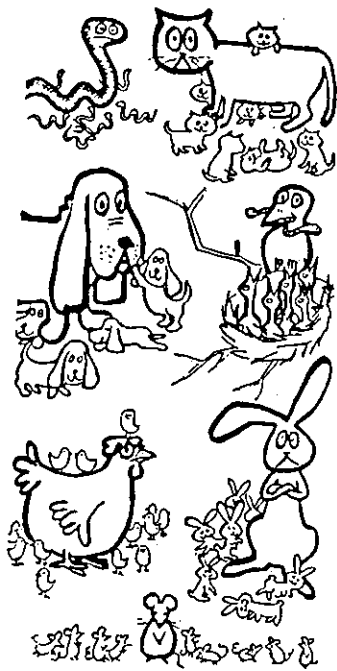


図1 母と仔のスキンシップ
(母仔密着Harlow, 1958)

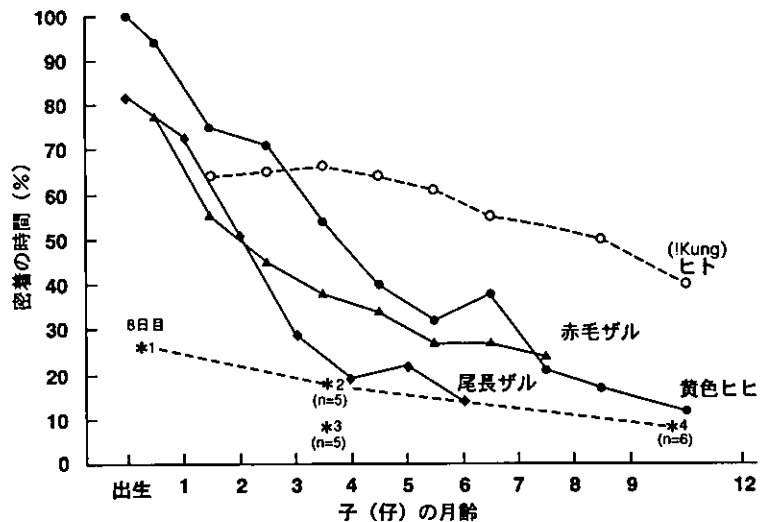


図2 ヒト(--○--, 破線)カラハリ砂漠の!Kung族と先進国(*1---*4)の母子とヒビなどの霊長類(実線)の母仔密着時間(Altmann, 1980; Konner, 1976; などの資料より大西鏡壽作成, 2004)黄色ヒビ(●), Altmann (1980); 赤毛ザル(▲), Berman (1978); 尾長ザル(◆), Struhsaker (1971); ヒト(○), カラハリ砂漠の原住民(!Kung), Konner (1976); *1: 多数の観察例の代表として生後8日目ヒト(n=1), Richardsら (1972); *2: 家庭(n=5), Rheingold (1960); *3: 施設(n=5), Rheingold (1960); *4, Tulkin (1970)

ない限り母子密着は成立しない。また、出生直後から、寝かせてある赤ちゃんを覗き込み、また、抱いて授乳する場合に、赤ちゃんの立場から見ると、母親の顔が明視の距離にある。図3(伊藤薫, 1996)に示すように、顔貌や表情に代表される社会的情報を処理するいわゆる、顔細胞 face cells (紡錘野, fusiform area) が存在し、顔の提示に選択的に反応し、正面像, 横顔, 斜めの像にそれぞれ最も強く反応する細胞群のみならず左右眼視差, 勾配構造, 特に奥行き方向の凹あるいは凸の局面にそれぞれ選択的に反応する細胞群, さらに、3次元形状の復元などの機能を有する細胞群が存在することが成人では立証されている(Kanwisherら, 1997; Watanabeら, 1999; Gauthierら, 1999, 2000; 田中, 2003)。これらの機能を獲得するために訓練する時期がまさに乳児期に相当し、母乳育児

はそれが自然にできるように仕組まれていると解釈される。その根拠は、新生児に認められる表情の模倣行動であり(Piaget, 1945; Meltzoffら, 1977), また、皮質視覚の細胞が、光刺激の傾き(縞模様)の選択性や運動方向の選択性などの機能を偏ることなく獲得できるか否かは、生後の自然な現実の視覚環境(バーチャルではなく!)を経験することに依存している事実である(Blackmore & Cooper, 1970; Hirschら, 1970)。「出生直後から母親が赤ちゃんを抱いてお乳を吸わせながら顔を見て話しかけること」がヒトとして発達するうえで決定的に重要であるゆえんである。いわんや、テレビ漬けやテレビに子守をさせるとは!

霊長類の中で母子密着の時間がヒトだけがこのように際だって短いにもかかわらず生存が可能である理由は、人工栄養を与えることにある

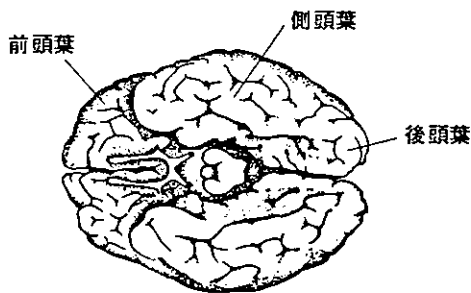


図3 人の顔の特異的に識別する領域
側頭葉と後頭葉の内面に広がる領域(灰色の部分は人の顔の特徴をとらえることのできる領域)で、この部分が破壊されると、顔の特徴から人を見分ける能力だけが障害される。読むことも、見たものの名前を言うこともでき、他の影響はほとんどないといわれる。(伊藤薫, 1996)

年代(億年前)	7	5~	4~	3.2~	2.8~	2~	1.3	0.1	
系統発生	無脊椎動物	脊椎動物 (45,000 種)							
		水生		両生	陸生				
	環形動物	軟骨魚類	硬骨魚類 (20,000 種)	両生類	爬虫類	鳥類	亜哺乳類	哺乳類*	
種	ミズ・ヒル類	円口類						有袋類	有胎盤類 (4,600 種)
GH/PRL/PL の分子進化		?	GH PRL	GH PRL	GH PRL	GH PRL	GH PRL	GH PRL	GH PRL PL
水・電解質代謝		?	○	○	○	○	○	○	○
生殖腺刺激			○	精子形成阻害	抗生殖腺刺激作用	抗生殖腺刺激作用	生殖腺刺激・ステロイドとの相互作用		
成長促進				幼生成長	○		体成長		
粘液分泌など			粘液分泌, 色素胞の増殖・拡散			換羽抑制	皮脂腺・包皮腺の分泌		
脂肪蓄積			○	○	○	○	○	○	○
母性行動			○			渡りの衝動	○	○	○
乳汁分泌						嚙乳哺育区	○	○	○

図4 系統発生における成長ホルモン・プロラクチン・胎盤性ラクトゲンの分子進化および生理作用
GH: 成長ホルモン, PRL: プロラクチン, PL: 胎盤性ラクトゲン
(Nicholら, 1972; Cookeら, 1981; Millerら, 1983; Hirano, 1997などの資料より大西鐘壽作成, 2004)

と解釈される。しかし、その結果として母乳哺育により引き起こされるべきオキシトシンやプロラクチンの分泌に依存する母性行動(愛)の発現が障害されるという重大な問題が見失われているのである。このようなことを、指摘しなければならないような事態が、日本を含めいわゆる先進国において日常的に起こっている。最近、このような扱いが母子にとって極めて問題が多いことが科学的な根拠の基に認識され、特にス

ウェーデンでは母乳哺育を軸とする育児が国を挙げて行われている。しかし、日本における対応が極めて鈍いことが非常に懸念される場所である。

すでに、明治初期の文明開花の時代に、非常に高給で招かれた「雇われ学者」の一人、モースは「日本その日その日」の著書に「育児を完成させた日本民族」であるとの記述を残している(大西, 1999)。最近、カンガルー・ケアとい

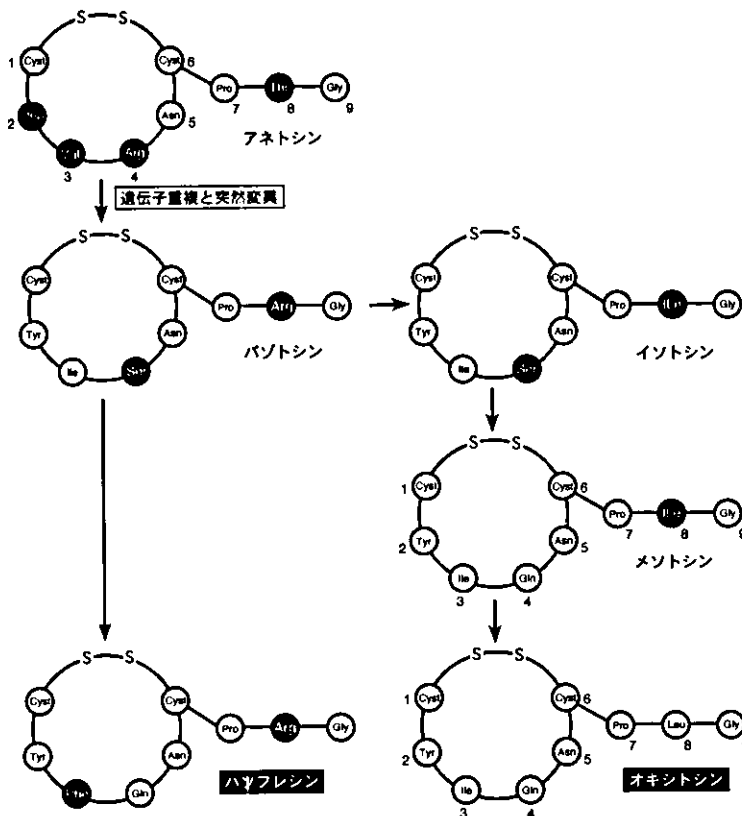


図5 オキシトシン系とバゾプレシンの分子進化

アネトシンからオキシトシンおよびバゾプレシンへの分子進化の途上でオキシトシンのアミノ酸残基と異なるアミノ酸残基を黒丸で示した。オキシトシンとバゾプレシンの基本構造は9個のアミノ酸残基からなり1と6のCystがSS結合している。前者は8番目が中性アミノ酸残基で生殖行動と個体間の絆、後者は8番目が塩基性アミノ酸(Arg/Lys)で水代謝と記憶に関与している。(Gainerら, 1994; Acherら, 1995などの資料より大西鐘壽作成, 2004)

う言葉が有名であるが、本邦では浮世絵にもあるように、平安の時代からの風俗であったとの記録が残されていることを付記する(大西, 2003)。

本論文では「要旨」に述べた内容のうち、紙面の関係で一部を論ずるにとどめたため意を尽くし得ない点が多いが、詳細は「赤ちゃんがなにかを訴えている」および「厚生労働科学研究報告書(H14-子供-003)その1」に記載した。

II. 母性行動に係る神経伝達物質の分子進化とその系統発生における生理作用

1. 系統発生における成長ホルモンとプロラクチン・胎盤性ラクトゲンの分子進化

プロラクチンは哺乳類では母性行動の重要な神経伝達物質である。図4(Nicholら, 1972; 平

野, 1976; Forsyth, 1986)に示すように、プロラクチンは成長ホルモンと共通の先祖遺伝子を持ち、遺伝子重複で約4億年前に分岐進化したものである(Cookeら, 1981; Millerら, 1983)。胎盤性ラクトゲンは同一の染色体内での遺伝子組み換えにより約1千万年前に分岐が起こったと推定されている(Cookeら, 1981)。したがって、プロラクチンは系統発生的には、オキシトシンやバゾプレシンに比べて約3億年も新しいが、それらと同じように浸透圧の調節作用が硬骨魚類、両生類、哺乳類に共通に認められる。ある種の硬骨魚類は皮膚の粘液細胞の数を増しその分泌を増加させる。両生類では変体の抑制、トカゲでは尾の再生の促進、鳥類ではハトは嚙嚙乳を作らせ、渡り鳥では渡りの衝動を起こし、渡りの前に脂肪蓄積を起こす。系統発生的に、哺乳類への進化によりプロラクチンが乳汁成分

年代 (億年前)	7	5 ~	4 ~ 3.7	3.2 ~	2.8 ~	2 ~	1.3 ~	0.7 ~	
系統発生	無脊椎動物	脊椎動物							
		水生		両生	陸生				
	環形動物	軟骨魚類	硬骨魚類	両生類	爬虫類	鳥類	亜哺乳類	哺乳類*	
種	ミミズ・ヒル類	円口類						有袋類 有胎盤類	
OT系の分子進化と生殖機能など	排卵誘発 AT →	AT 尿素1,050 mOsm/ kgH ₂ O	IT	MT	MT	MT	OT	MT	OT 生殖・絆など
VP系の分子進化と浸透圧恒常性など			VT 塩類	VT 利尿	VT	VT	VT	VT 水	VP 水・記憶 など
関連事項	遺伝子重複 突然変異		肺魚類は IT/MT, AVT	卵哺乳類			オポッサムと フクロタヌキ MT/OT, AVT		

図6 系統発生におけるオキシトシン系とバゾプレシン系の分子進化および生理作用(生殖・絆と水代謝・記憶)

略称(図5参照); AT, annetocin; IT, isotocin; MT, mesotocin; OT, oxytocin; VT, vasotocin; VP, vasopressin. VTとVPの8番目のアミノ酸残基はすべてarginine, *水生哺乳類も存在する。(Gainerら, 1994; Acherら, 1995などの資料より大西鐘壽作成, 2004)

の合成と分泌を促す作用と共に母性行動における神経伝達物質として哺乳類の繁栄に貢献したと解釈される。

2. 系統発生におけるオキシトシン系とバゾプレシン系の分子進化とその生理作用

まず始めに、オキシトシン系とバゾプレシン系の分子進化の要約を図5で示した。すべて9個のアミノ酸残基からなり、1番と6番のアミノ酸残基であるシステインはSS結合で結ばれ、かつ5番7番9番のアミノ酸残基はすべてに共通である。この基本骨格は約7億年前に先祖分子が出現して以来、遺伝子重複や突然変異が繰り返されてきたが厳密に保持されている。この点では成長ホルモンやプロラクチン系統の分子のアミノ酸残基の数や種類が多く、進化の過程で、変化しているのと対照的である。その代わりに環境の変化への適応はマイクロサテライト反復配列とオキシトシン系とバゾプレシン系の受容体の遺伝子発現へのエストロゲンによる制御を受け

て、後述するハタネズミの行動の多様性が確保されたと解釈される。

図6に示すように、オキシトシン系とバゾプレシン系の分子は共通の先祖分子であるアネットシン(Annetocin)が出現して、無脊椎動物の環形動物のヒルやミミズの排卵行動に関与している(Oumiら, 1994)。軟骨魚類では尿素による浸透圧の恒常性維持にアネットシンが関わっている。5億年前に遺伝子重複と突然変異により、バゾトシンが出現し塩類による浸透圧の恒常性維持に関わっている(Acherら, 1995)。さらに、イソトシン・メソトシンを経由してオキシトシンに分子進化が起こる。硬骨魚類、両生類、爬虫類、鳥類はメソトシンを分泌する。哺乳類では、オキシトシンは子宮収縮と射乳作用の他に、生殖行動と夫婦の絆、母子の絆、社会行動の共通の分子基盤となっていることが最近のハタネズミをモデル動物とした研究により立証されている。この絆の問題は自閉的行動、引きこもりなど

ツガイ行動と脳神経化学*	草原ハタネズミ	山岳ハタネズミ
交尾 ツガイの性的関係 ツガイの密着の時間 仔育ての期間 仔育ての役割分担 居住する巣穴 侵入者への攻撃 テリトリー ツガイの死別 家族	熱烈 一夫一婦 長い 長い 夫婦一緒 同じ巣穴 強い拒絶 明確 新しいツガイ20% 多世代家族	淡泊 一夫多妻(乱交) 短い 短い(8~14日間) ほとんど雌のみ 別々の巣穴 弱い 不明確 こだわらない 孤立
OTRの分布 V1 α Rの分布	側坐核・辺縁前皮質 腹側淡蒼球	外側中隔核 外側中隔核

図7 草原ハタネズミ・山岳ハタネズミの夫婦の絆・社会行動などと脳神経化学の比較
OTR, オキシトシン受容体; VR, バゾプレシン受容体

* 遺伝子導入技術やウイルスベクター技術により特定の神経回路にバゾプレシン受容体を発現させることにより絆の形成や社会行動におけるその意義の裏づけが行われている。

(Jannett, 1980, 1982; Youngら, Shapiroら, 1990; Inselら, 1992; Williamsら, 1992; Winslowら, 1993; Carterら1995; Witt, 1995; Youngら, 1999; Pitkonら, 2001などの資料より大西鐘壽作成, 2003)

(コミュニケーション), 臨床的に重要であるので項を改めて論ずる。

他方, バゾプレシン系ではバゾトシンから分子進化が起こり, 浸透圧の恒常性維持と記憶の分子基盤となっていることは周知の事実である。

Ⅲ. モデル動物における社会行動とオキシトシンとバゾプレシン

1. ハタネズミにおける夫婦の絆・母性行動・社会行動とオキシトシンとバゾプレシン受容体分布

草原ハタネズミと山岳ハタネズミの生殖行動, 母性行動, 夫婦の絆, 社会行動などは外観や遺伝的特性はほとんど全く同一であるにもかかわらず, 以下に述べるように, 全く相反する対照的な行動をすることが知られている。その神経伝達物質としてのオキシトシン・バゾプレシンと受容体の分布の差異からそれらの行動の神経化学的基盤の解明がなされたことは驚異に値する。

1) 草原ハタネズミ

図7の左の欄に示すように, 熱烈なハネムーン, オシドリ夫婦(一夫一婦), 同じ穴に同居, 大家族制, 群がる, 雌雄と一緒に育児, 育児期間が長い(Carterら, 1993)などの特徴が認められる。

図8のように, 側坐核と扁桃核の基底核と外側核にオキシトシン受容体の密な分布が証明されている。

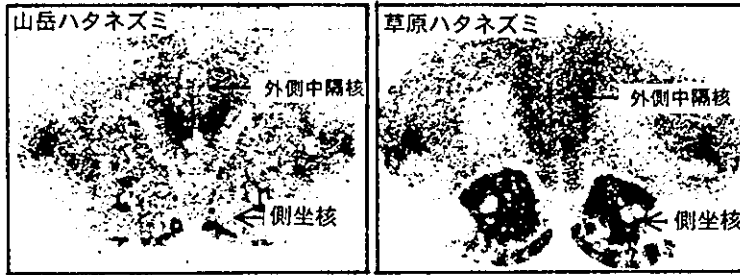
図9のように, 淡蒼球腹側部にバゾプレシン1 α 受容体の密な発現が認められている(Inselら, 1992; Inselら, 1994; Young, 1998; McBrideら, 1999)。

2) 山岳ハタネズミ

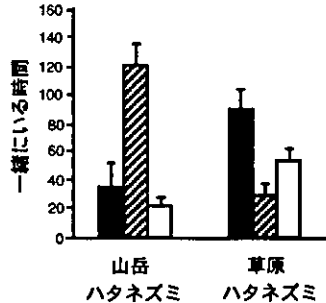
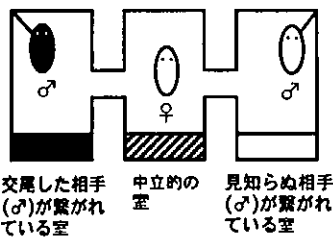
図7の右の欄に示すように, 乱交(一夫多妻), 別々の穴で別居, 雌(母)のみ育児, 育児期間が短いなどの特徴が認められる(Jannett, 1980, 1982)。

図8のように, 辺縁前皮質にオキシトシン受容体, 図9のように, 外側中隔核にバゾプレシン

A : オキシトシン受容体結合



B : ツガイの絆



C : 部位特異的拮抗薬注入

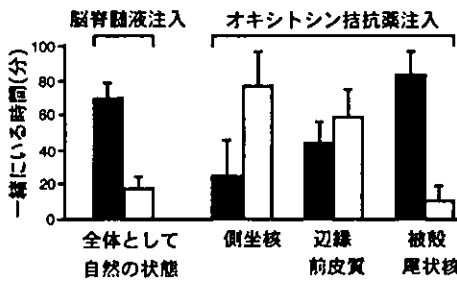


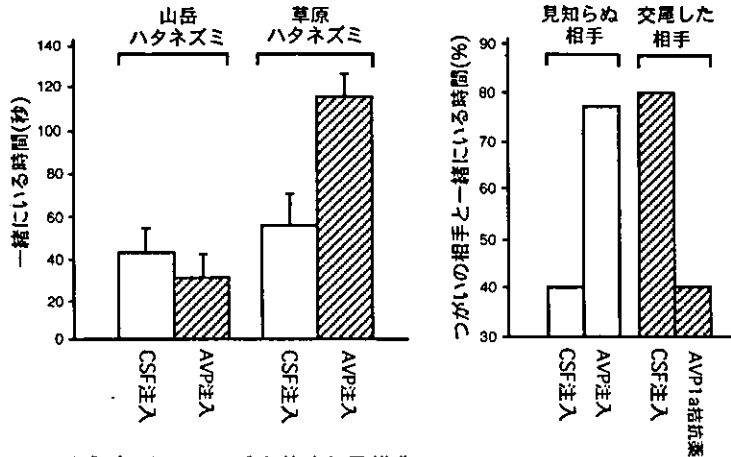
図8 一雌一雄の草原ハタネズミの雌におけるオキシトシンと愛着形成 (Insel&Winslow, 2004 より大西鐘壽改変)

- A : オキシトシン受容体のオートラジオグラム。脳、特に側坐核と辺縁前皮質の分布が草原ハタネズミと山岳ハタネズミで著しく異なっている。
- B : 実験的な相手を選択するテストでは、ツガイの絆が認められた。図Bの左の見取り図のように、交尾した相手は黒色の左の室に繋がれ、新しい雄または“見知らぬ相手”が右の白の室に繋がれ、通路により連絡している3室の内、真ん中の斜線で示した空き室に置かれたハタネズミは3つの室へ自由に出入りすることができるが、図Bの右側の3本の棒グラフの内黒の棒グラフで示すように、交尾後の雌草原ハタネズミは中立的の室や見知らぬハタネズミのいる室よりも交尾した相手のいる室に長い時間一緒にいた。これは相手を好んでいることを示している。対照的に、図Bの左側の3本の棒グラフのように、山岳ハタネズミは空き室に最も長い時間いた。交尾後の山岳ハタネズミは交尾した相手も見知らぬ相手にも親愛を示さず、交尾により社会的愛着の誘発形成の欠如を示している。
- C : 交尾の相手に対する愛着形成。雌の草原ハタネズミでは左端の2本の棒グラフで示すように、脳脊髄液(対照群)を注入した場合は、草原ハタネズミは見知らぬ相手の室(白棒)に比べて、圧倒的に交尾の相手の室(黒棒)にいるが、側坐核および辺縁前皮質にオキシトシン受容体拮抗薬を注入してオキシトシンの働きを阻害すると、相手を好む行動が消失する。しかし、愛着に関係のない神経核である尾状核被殻へ注入した場合、愛着行動は左端の対照群と同じで何の影響も認めない。

A: バゾプレシン1α受容体結合



B: バゾプレシンと行動



C: バゾプレシン1α受容体遺伝子構造

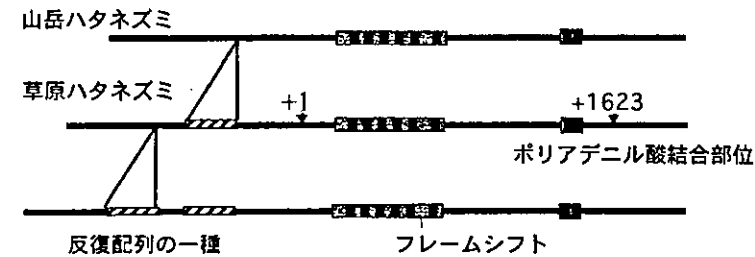


図9 アルギニンバゾプレシン1α受容体と一雌一雄の雄ハタネズミの愛着形成 (Insel&Winslow, 2004 より大西鏡壽改変)

- A: 山岳ハタネズミと草原ハタネズミはバゾプレシン1α受容体(V1αR)の分布が著しく異なっている。草原ハタネズミは腹側淡蒼球に高密度の受容体があり、山岳ハタネズミは外側中隔核に高密度の受容体が認められる。
- B: 受容体分布の種による差異はアルギニンバゾプレシンの愛着行動と社会的愛着形成の種差の原因となっている。左のグラフのように、非特異的愛着行動のテストでは、右側の2本の棒グラフのように、脳室内アルギニンバゾプレシン注入は雄の草原ハタネズミの社会性を亢進させるが、左側の2本の棒グラフのように、山岳ハタネズミでは亢進させない。さらに、右のグラフのように、アルギニンバゾプレシン刺激は交尾していない相手に対しても親愛性を亢進させる。アルギニンバゾプレシン1α受容体拮抗薬は熱烈に交尾した相手に対する愛着形成を阻害する。CSFは脳脊髄液の略で対照としてCSFを注入した場合を示す。
- C: これらの受容体阻害の種差は遺伝子構造上の種差によるものである。草原ハタネズミにおいてはアルギニンバゾプレシン1α受容体の遺伝子重複が起こり、1つのコピーは逆転位性遺伝因子retrotransposon (LINE)であり、コード領域coding regionにおける枠移動突然変異frame shift mutationである。2つのコピーは転写開始側からちょうど700 bpの大きな反復性展開の複合体である。重複遺伝子であれプロモーターの拡大であれ表現型進化に貢献することができる。

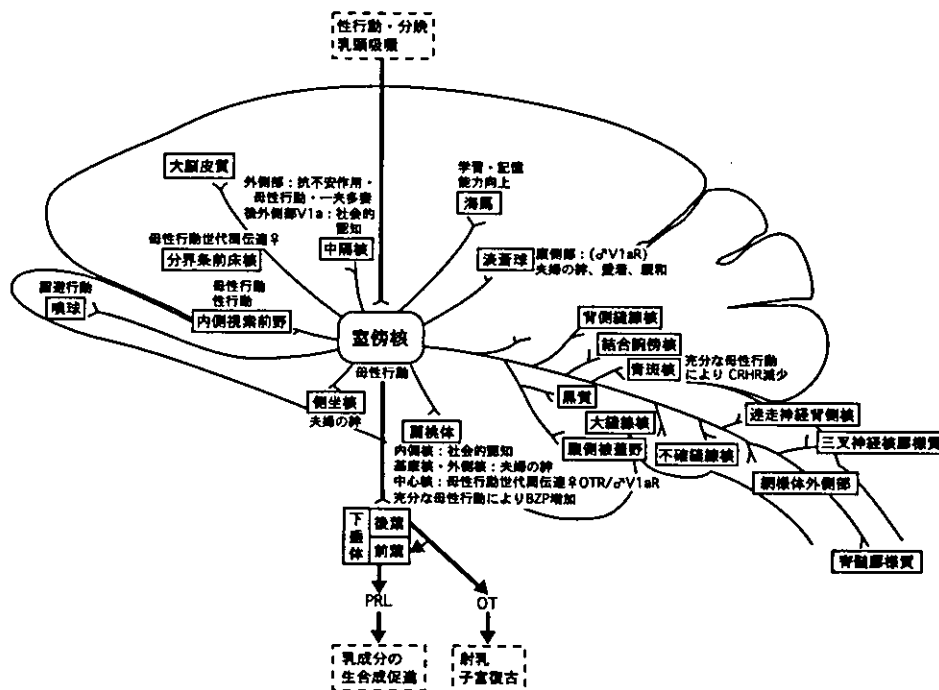


図10 室傍核のオキシトシン(OT)・バゾプレシン(V)作動性小型神経細胞から種々の神経核(野)へ投射する軸索(大西鏡壽, 2003)

室傍核の小型オキシトシン(OT)・バゾプレシン(V)作動性神経細胞から種々の神経核(野)へ投射する軸索(神経核(野)は四角で囲んで示した)とその行動的意義(上または下か右側に付記した)

(注) 特記しない場合はオキシトシン受容体(OTR)を意味し, $V1\alpha R$ はバゾプレシン受容体の略称で, 雌雄の差が存在する場合は明記した。

1α 受容体のそれぞれ密な分布が証明されている。

かように、行動の差異に対応して、図8、図9のように、オキシトシン受容体とバゾプレシン 1α 受容体の機能的な差異と特異的なオキシトシン受容体とバゾプレシン 1α 受容体の拮抗薬による機能的な阻害が立証されているのみならず、さらに遺伝子導入技術やウイルスベクター技術を用いてツガイの絆や社会行動についても裏づけられている(Youngら, 1999; Pitkowら, 2001)。

2. オキシトシンとバゾプレシンの社会行動における意義

室傍核のオキシトシンとバゾプレシン作動性神経細胞から社会行動に関与する種々の神経核

(野)へ投射する軸索と、神経核の臨床的意義を要約して図10で表した。以下に、重要な項目と関連する図のみ列記した。

a) 性行動における意義

生殖行動(Caldwellら, 1986; Inselら, 1997) 性的覚醒状態時と射精時の血中オキシトシンとバゾプレシン濃度の動態(図11, Murphyら, 1987)

b) 分娩時における意義

分娩時におけるオキシトシンの陣痛と胎盤娩出と子宮復古(Summerlee, 1981; 岡村, 2002)

c) 授乳(乳頭吸啜)時における意義

授乳時の射乳(Lincolnら, 1973; Wakerlyら, 1973)

d) 社会行動, 夫婦の絆, 母子の絆(この問題

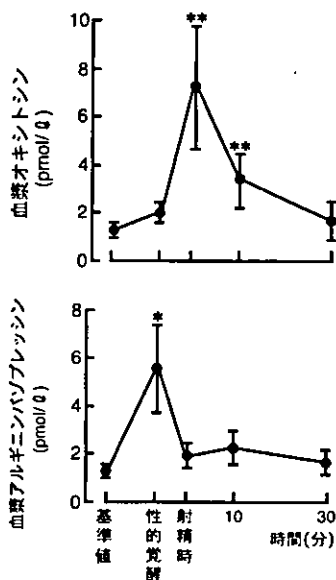


図11 正常男性の血漿オキシトシンとアルギニンバゾプレッシン値の基準値、性的覚醒状態時、射精時とその後の変動パターン (Murphyら, 1987)

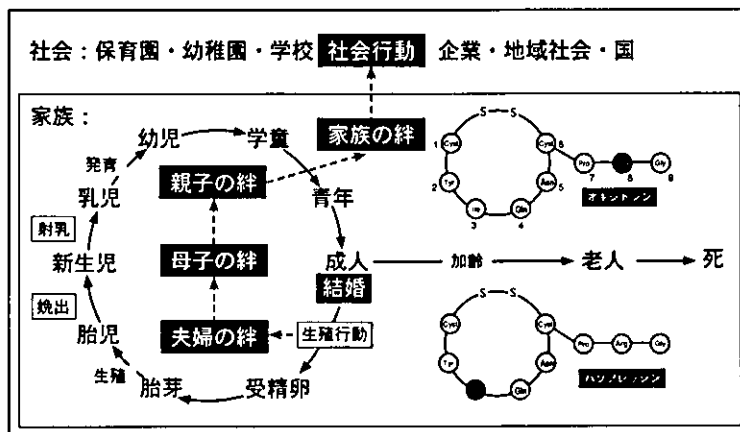


図12 オキシトシン・バゾプレッシンと人間関係・社会行動 (大西鐘壽作成, 2004)

黒四角■は結婚から始まり夫婦の絆・母子の絆・親子の絆、家族の絆を経て社会行動へと発展する神経内分泌行動の基盤はすべてオキシトシン(OT)とバゾプレッシン(V)とそれらの視床下部をはじめとする脳内受容体に依存する。

白四角□は生殖行動・娩出・射乳という古典的なオキシトシンのホルモン作用。本来は生殖・成長発達・加齢の矢印は同じくらい太さであるが、現下の日本は非常に歪んだ状況にある。

仔の情緒面と脳神経化学への影響	仔に対する母性行動の程度	
	十分 (不十分に比べ)	不十分
情緒面 (恐怖心・不安感) (♂/♀)	安定	不安定
扁桃体のBZP受容体 (♂/♀)	↑	↓
青斑核のα2受容体 (♂/♀)	↑	↓
青斑核のCRH受容体 (♂/♀)	↑	↓
母性行動 (♀)	↑	↓
扁桃体中心核・分界条床核OT受容体	(♀) ↑, (♂) →	↓
扁桃体中心核V1α受容体 (V1αR)	(♂) ↑, (♀) →	↓

図13 母性行動(なめる・毛づくろいをする)の仔の情緒面と脳神経化学に及ぼす影響

BZP, ベンゾジアゼピン; CRH, コルチコトロピン放出ホルモン; OT, オキシトシン; V1αR, バゾプレッシン受容体の一種

(Liuら, 1997; Caldjiら, 1998; Francisら, 1999, 2000, 2002などの資料から大西鐘壽作成, 2003)

は項を改めて論ずる)

e) 母性行動の仔の神経伝達物質と受容体への影響：母性行動の世代間伝達については次項で述べる。

3. オキシトシン・バゾプレッシンと人間関係・社会行動

まず、図12に込めた意図について述べる。○印と横線は卵子と精子の受精の瞬間を示すと同時に、ヒトのライフサイクルである生殖、個体発生、加齢による老化から死に至る縮図と、さ

らに、ライフサイクルにおける生殖行動・母子の絆・家族の絆・社会における人間関係のすべての絆はオキシトシン・バゾプレシンの脳内における濃度変化と受容体分布に依存していることが、ハタネズミの研究から証明されていることは上述した。しかも、それらの化学構造式が受精の瞬間とライフサイクルの縮図と同じであることを付記する。オキシトシン・バゾプレシンとそれらの受容体の視床下部を中心とする脳内の分布はエストロゲンにより制御されている。

生後間もない時期の母子関係が子(仔)に及ぼす影響については図13のように要約される(Liuら, 1997 ; Caldjiら, 1998 ; Francisら,

1999, 2000, 2002)。その情緒面の安定性とそれに関連する扁桃体のベンゾジアゼピン受容体、青斑核のアドレナリン α_2 受容体や副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体への影響が証明されている。さらには、親になって仔を生んだ場合の母性行動や扁桃体中心核と分界条床核のオキシトシン受容体、扁桃体中心核のバゾプレシン1 α 受容体の性差などが証明され、渡辺(2000)により記載された「母子臨床の世代間伝達」の精神神経的基盤が裏づけられていることが注目される。

以下次号。引用文献は次号掲載。

* * *

母性行動に関する精神神経内分泌学的考察

—虐待と小児精神神経疾患の予防の視点から—

〈後編〉

大西 鐘 壽*

IV. ヒトにおける母性行動と
比較行動学的考察

2. 母子相互作用: 「母から子への影響」

1) 乳児の生存に必須の真の「スキンシップ」
とは

Montagu (1971) によれば、13世紀のドイツ国王フリードリッヒ二世(Friedrich II, 1194-1250)は「生まれた直後から事前に誰とも話すことができない環境で育てたら、どのような言語を話すようになるか」という実験を命じた。多くの新生児を収容し、保母および養育者には、哺乳と入浴と体を洗うことは完全にさせたが、乳児に話しかけることを一切禁じた。最も古い言語であるヘブライ語か、あるいはギリシャ語か、あるいは、ラテン語か、アラビア語かおそらくは彼らを生んだ両親の言語か、いずれであるかを知りたいと願った。しかし、その努力は、全員がそれまでに死んでしまったので徒勞に終わったのである。その理由は、乳児たちは愛撫され、生き生きとした表情で、保育者からの愛の言葉を掛けられなければ、生存することはできないのである。赤ちゃんが安らかな眠りにつくため

には、ゆりかごを揺すりながら女性たちが歌う子守唄は必要なのである。そうしないと、子どもたちは良く眠ることも、休むこともできないのである。要するに、完全な授乳や体を清潔にするという世話を受けながら、全員死亡という悲惨な結末に終わったのである。「ミルクは十分量が与えられていたが、生命維持、すなわち生存に必須な皮膚刺激を欠いたためである」と結論している。この皮膚に対する刺激が子どもの発育に重要であるという事実を観察した歴史的に最も古い記録である。

Spitz (1945) は、少なくとも生後6カ月間は母親と共に生活した乳児が母親から離されると、初めは泣きやすく気難しく、近づいてくる人にとりつく(1カ月目)、体重の減少、発達の停止、退行(2カ月目)、他人との接触をいやがり、多くはベツトにうつ伏せに横たわる。睡眠障害、体重減少著明、身体合併症の誘発、運動緩慢、表情が硬い(3カ月)がみられ、3カ月以上経過するとこれらの症状は固定する所謂「ホスピタリズム」について記載している。また、Bakwin (1949) は、無関心、衰弱と青白さ、比較的動きが少ない、おとなしい、微笑やあやしかけに

Shoju ONISHI: Psychoneuroendocrinological Consideration on Maternal Behavior; Preventive View of Child Abuse and Psychoneurological Diseases

* 香川医科大学名誉教授、高松短期大学保育学科〔〒761-0194 高松市春日町960〕

答しない、食べ物に無関心、食物を摂取するにもかかわらず体重が増えない、頻繁な便意、浅い睡眠、さびしそうな表情、発熱しやすい傾向、吸う習慣を「愛情剥奪症候群」の特徴として挙げている。そしてSpitz (1945)は、もしわれわれが、上記のような生後1年間の配慮不足から生ずる不可避の、また不治の精神障害を減らそうとするなら、諸施設、慈善事業活動、社会的制度において、以下のことを考慮せざるをえないと記載している。すなわち、生後1年間の適当かつ十分な母子関係が、圧倒的で、しかもかけがえのない重要性を持っていると結論している。

ゆりかごをゆすりながら赤ちゃんを眠らせるために、歌う子守歌は赤ちゃんにとって母乳と同様大切で、歌ってゆったり話しかけてやらないと落ち着いて安らかに眠らない。要するに、保育者が赤ちゃんをかわいがり、明るく楽しい生き生きとした表情で接し、愛情のこもった語りかけをしないと、赤ちゃんは生存し難いことをわれわれに教えている。赤ちゃんは、生存に必須の条件を自力では獲得できず、外界に全く依存した存在である。それだけに、赤ちゃんは全神経を研ぎ澄ませて、特に肌を通して自分の置かれた環境が生存に適しているか否かを感知しようとしているのではないかと考える(大西, 1993)。

実際、小林(1955, 1956, 1957, 1985)の研究によれば、赤ちゃんは母親の心理状態を極めて敏感に感知する能力を持っており、人間的な触れ合いが良くわかる存在であるという成績を報告している。したがって、われわれはこの点をしっかり肝に銘じておくべきである。赤ちゃんという個体の生存が、上述のように環境との相互作用により維持されているが、個々の細胞においても、それを培養する場合に栄養素だけでなく、成長因子などによる刺激が常に加えられなければ生存し得ないことが知られている(小池,

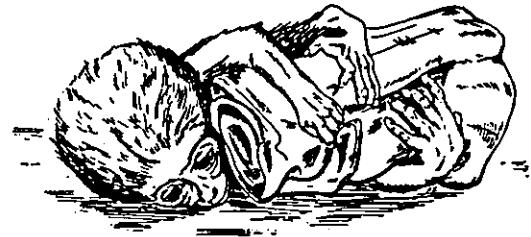


図14 母子分離後の新生仔アカゲザルの行動 (Harlow, 1958)

1992)。

2) 情緒の発達における母親の意義

Harlow & Zimmermann (1958)の有名なアカゲザルの母子隔離実験において、針金製の母親模型(代理母)と母親ザルの感触に近いテリ織り服地で覆った布製の母親模型とを並べ、仔ザルがいずれの側にも自由に行けるようにすると、針金製の母親模型に哺乳瓶を取り付けてミルクが出る仕組みにしてあっても、仔ザルは、哺乳時以外、圧倒的に布製の母親模型にしがみついていることが見い出された。テリ織り服地でできている模型の母親との接触によって生じた感覚的刺激は生来的、本質的満足を仔ザルに与えるものであり、その母親に対して情緒的愛着、愛情の絆を生んだもので、食物それ自体は母子関係において満足を与える源ではないと結論されている。要するに、愛情の代わりに物を与える現代日本の風潮に対する警告と考えることができる。母親から引き離されたアカゲザルの仔の様子は図14 (Harlow, 1960)に示した。なお、ヒトにおける情緒の分化発達も周知のように2歳までに完了する(Bridges, 1930)。

さらに恐るべき事実が畠山(1981, 1983)によって記載されている。母親から隔離されて育てられた仔ザル達の生命は維持されたが、成長するにつれて布切に対する反応、自己抱擁、自閉的に自分の体の一部を吸う、恐怖、同じ行動の繰り返しなど、人間の情緒障害児と極めてよく

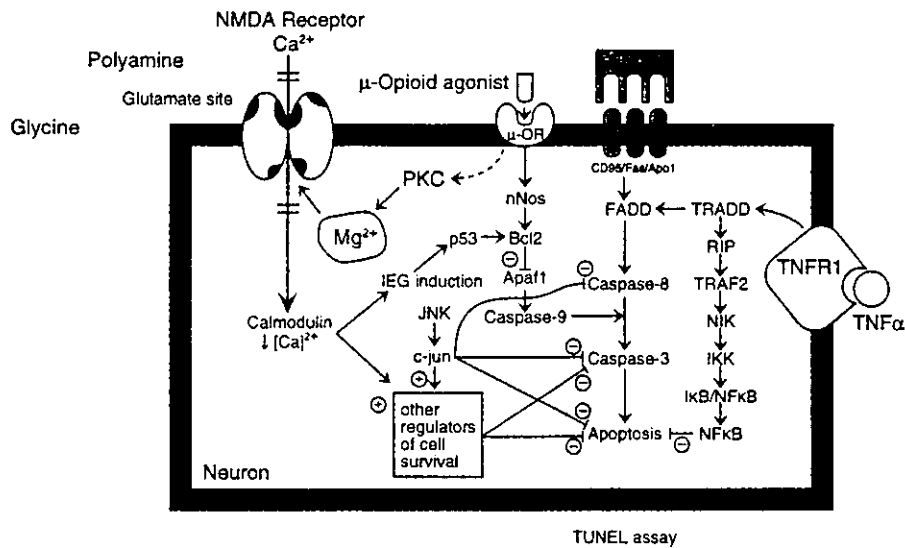


図15 刺激の欠如によるアポトーシス仮説 (Anand & Scalzo, 2000)

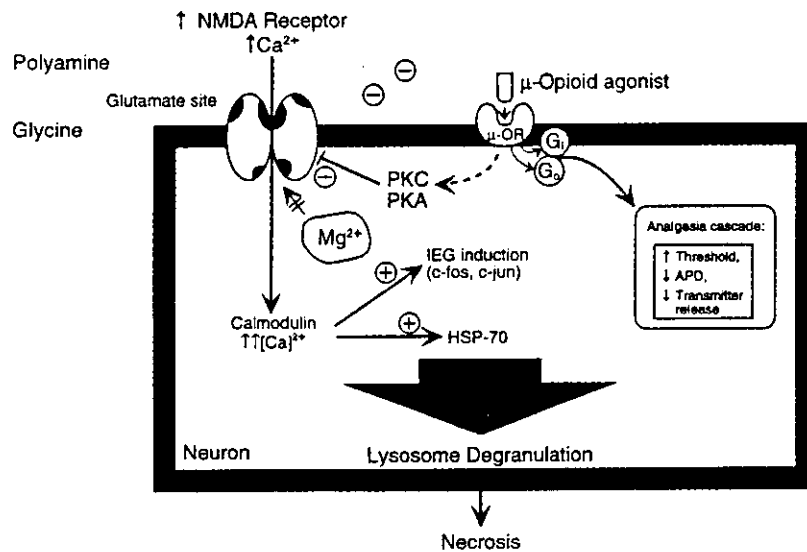


図16 刺激の過剰による興奮性毒素細胞死仮説 (Anand & Scalzo, 2000)

似たいろいろな行動異常が出現し、遂には攻撃的、非社会的となり本能行動と考えられている対異性行動反応においてさえも非常に困難を示すようになったという記録が報告されている。

この実験における仔ザル達の行動は、われわれ小児科医が日常の診療において経験する情緒障害児と極めて類似している点が注目される。このように不自然な状態で育てられた仔ザル達

は上述のフリードリッヒ二世のヒトの乳児の実験と異なり、死は免れたがその代わり成長するにつれて種々さまざまな行動異常が順次形を変えて引き起こされた。

以上、人間やサルの驚くべき事実から明らかのように、哺乳動物の成長発達には種々さまざまな環境刺激により非常に深く影響を受ける。とりわけ、母親によりもたらされる働きかけは、

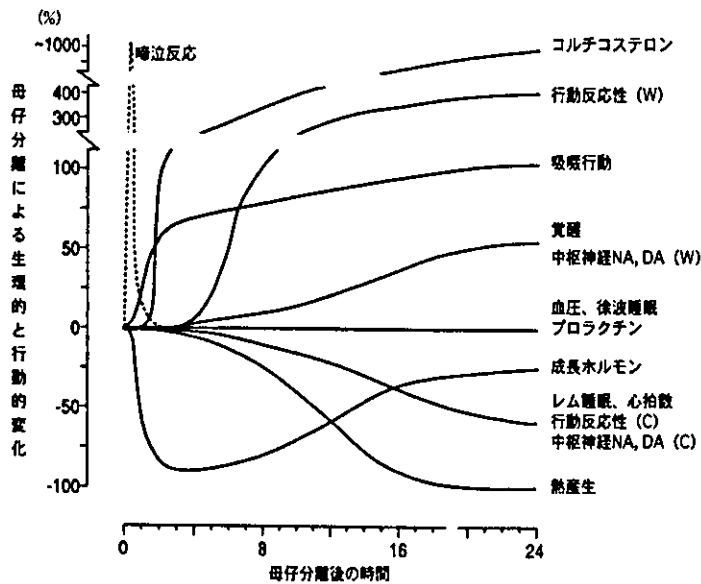


図17 ラットにおける母子分離後24時間の生理的および行動的变化
 点線は母子分離して1匹だけにした場合の変化、実線はゲージ中の同胞の子から母だけを分離した場合の変化、Wは分離中の室温を暖かい環境下、Cは冷たい環境下、NA、ノルアドレナリン；DA、ドーパミン (Hofer, 1994)

チンパンジーの例において見られるように、子どもの生存 (Goodall, 1983) および成長発達に最も決定的な役割を演じている。かつて、筆者は諸々の生命現象は「過ぎたるは及ばざるがごとし」であることを種々の事例から結論し記載した。最近、赤ちゃんの脳の神経細胞は、一方では、図15に示すように、お母さんから放置され刺激が加わらなければ「刺激の欠如による神経細胞死 (アポトーシス: apoptosis)」が起こり、他方では、図16に示すように、過剰なストレスが加わると「刺激過剰による興奮性毒性による細胞死 (excitotoxicity)」が起こるといふ説が提唱されている (Anand & Scalzo, 2000)。

3) 人間はどこまで動物か

A Portmann (1972) の「人間はどこまで動物か」によれば、人間が生まれた時の成熟状態は離巢性、すなわち在胎期間は長く、1回に生まれる数も原則として1人で直ちに歩くグループに属しながら、現実には就巢性の特徴である在胎期間が短かく、1回に生まれる数の多いグループのように出生後直ちに歩くことができず、母親に全く依存の形でしか生存できない状態、換言

すれば「生理的に一年早産」であり、その1年間は、脳が非常に可塑性に富んだ時期に相当し、子宮外生活で母親から学ぶことにより、他の哺乳動物では経験できない無限の発達の可能性を与えられていると解釈される。したがって、ヒトが真の人間として育てられるという「魂が込められる時期」が乳児期であり、この大切な時期が日本では非常におろそかに扱われていることを強く指摘したい (大西, 1993)。

しかしながら、最近の研究によれば人間だけが他の動物を超越した異質の存在ではないことを示す多くの事実が見い出されている。例えば、松沢 (1986) によれば、チンパンジーは系統発生上、霊長類の中で最も人間に近い存在で、多数の言語を理解し、計算も速く、お互いに語り合っている。発達に関する研究によれば、ヒトの乳児の定顔や寝返りなどの発達と比べ大体2倍の速さで発達し、人間と極めて類似のパターンを示し、母親の存在が極めて重要であることが証明されている。しかし、ヒトと同じように言語その他の学習に専念しなければならない環境に置かれると、アイちゃんのように、自然な結

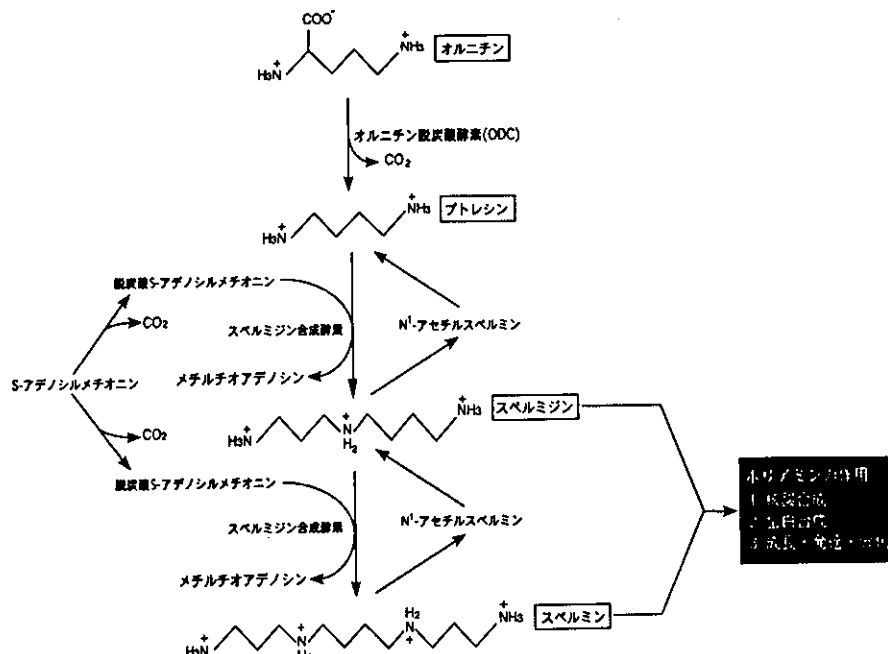


図18 オルニチン脱炭酸酵素 (ODC) とポリアミンの生合成と生理作用

婚はできず、人工授精で妊娠し、子育ても人間から逐一教育を受けなければできない、まさに現下の日本の育児の縮図が再現されている。

4) 母子分離による子の成長ホルモンの分泌低下 (Schanberg et al, 1984)

哺乳動物における母子分離の際に惹起される変化について詳細に検討されているラットの成績を示す図17を掲げた。ラットでは母子相互作用が断たれると、直ちに新生仔の体温、心拍、活動性など種々さまざまな変化が起きる。母子分離が長期にわたると成長と行動発達に著しい遅れをきたす。ラット (Kuhn, 1978) のみならずヒト (Imura et al, 1971; Krieger & Mellinger, 1971; Powell et al, 1967a, 1967b) においても母親から引き離れた場合、赤ちゃんの血液中のホルモンの内、成長ホルモンの分泌が特異的に低下する。これにより活性が維持されているオルニチン脱炭酸酵素 (ornithine decarboxylase, ODC) はポリアミンの生合成の律速段階の酵素である

(図18)。母子分離により全身の細胞内オルニチン脱炭酸酵素活性のみならずポリアミン濃度の低下が起こる。初期の脳の発育に極めて重要なポリアミンであるプトレシンの濃度が速やかに低下し、新生仔を母親の懷へ返してやると速やかにもとの値に戻ることが知られている。母親として仔に対する「愛情のこもった働きかけ」の重要性を裏づける研究としては、母親に麻酔をかけて育児行動すなわち仔に対する世話、例えば便秘しないようにおしりをなめ排便を促すなどの働きかけをなくしてしまうと、俗にいう母親とのスキンシップや哺乳は、妨げられなくとも仔の成長ホルモンの分泌が止まり、血液中のその濃度が低下することが報告されている。

さらにまた、注射により成長ホルモンが人為的に補充されてもそれに対する反応、すなわち効果は発現しない。換言すれば、母子分離されると恐らく成長ホルモンに対する受容体機能が失われ、仔に成長ホルモンを注射しても、その

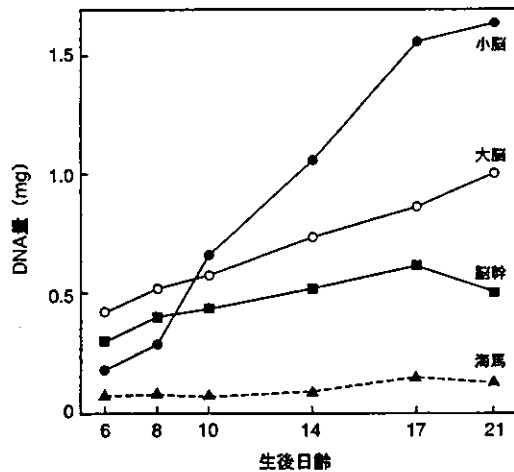


図19 ラット脳の総DNA量の生後の変動 (Winick, 1976)

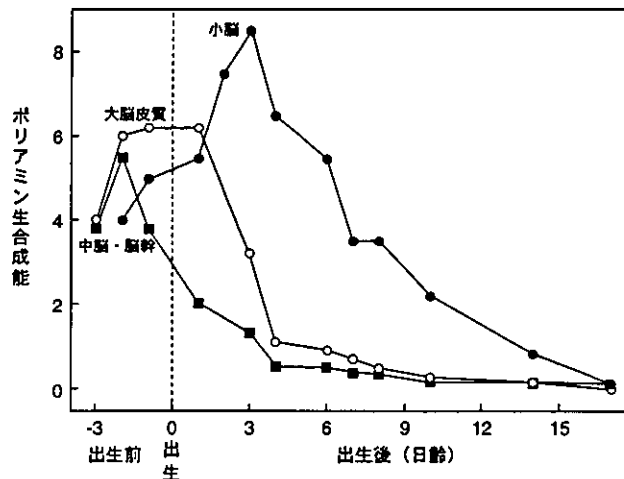


図20 ラット脳の領域別ポリアミン生合成能の発達の変動 (Slotkin TA & Bartolome J, 1986)

効果として現れるべきオルニチン脱炭酸酵素活性は回復しないという恐るべき事実が記載されている。

これに関する発達・内分泌・神経・生物学的裏づけとして (Shaw, 1994; Romano and Williams, 1994; Hashimoto and London, 1994), (1) ポリアミンは成長ホルモンの変動に伴って脳・肝・腎などの臓器の成長や機能発達・分化, 蛋白合成, 核酸合成を促す役割をしている。(2) ポリアミンの生合成に関わっている極めて重要な律速酵素であるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) 活性は,

成長ホルモンにより維持されている (Slotkin, 1979), (3) 脳を含めた全身の臓器組織において母子分離に敏感に反応してODC活性が低下することが証明されている (Butler, 1977a,b)。要するに, 成長ホルモンは脳・肝などのODC活性の調節因子で両者は並行して変動する。ラットの小脳, 大脳, 脳幹における総DNA量の生後の発達の変動と, 図19, 図20に示すように, それに対応する部位におけるポリアミン生合成能の発達の変動が並行して起こることが証明されており母子分離の脳発達に及ぼす影響を考えるうえで

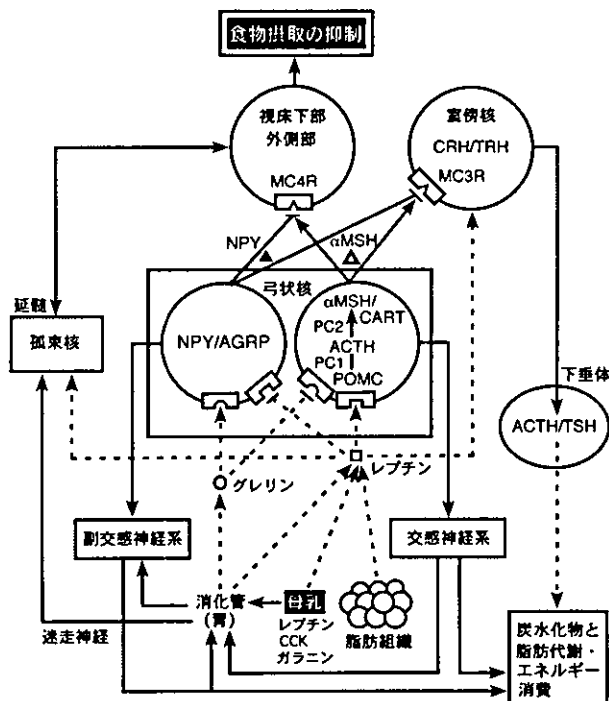


図21 摂食の神経内分泌制御系 (大西鐘壽, 2004)

重要である。

野口鉄也氏(1991)は成長ホルモン分泌の遺伝的単独欠損マウスの脳においてミエリン低形成を伴った小頭症、神経細胞の発達不全、軸索と樹状突起の低形成などが惹起されること、およびこれらの変化が、成長ホルモン不足によるグリア細胞と神経細胞の分裂と成熟の障害に起因することを立証している。

5) 心と免疫と内分泌との関係

Montagu (1971)は医学・生物学・精神病理学・人類学などの領域における多数の学者の文献と研究成果を総合して、母子間の乳幼児期における皮膚刺激は泌尿器・消化器・呼吸器・循環器・脳神経・内分泌機能の発達を左右し、発育、免疫、さらに情動発達にまで関係のある重要な意義を有すると推論している。そして母子間における皮膚と皮膚との接触による刺激が脳の視床下部および胸腺を介して、上記の生命維持機能ともみなせる各臓器・器官の機能賦活作用にあずかっていると述べている。

その後の研究によって、心理的な動き、例えば情動ストレスが免疫に影響することが裏づけられ、精神神経免疫内分泌系と呼称され、中枢神経系と内分泌系と免疫系が一つの方向性を持って相互に関連しあっていることが明らかとなり、上記の仮説が証明されている(堀, 1989; Ader, 1990; Blalock, 1989; Elenkov et al, 2000; Burbach et al, 2001)。心と免疫の関係については、臨床的にも証明されている(Schleiner et al 1983; Glaser et al 1986)。

赤ちゃんが母親から分離されると成長ホルモン分泌だけでなく免疫能も低下する。以上、母子の体内で起こっている変化、フリードリッヒ二世の実験、Montagu (1971)の理論に対して科学的に裏づけられつつある。

2. 母子相互作用：「子から母への影響」

1) 母子分離による母性喪失の悲劇の歴史

本邦において母親による虐待、子どもによる殺人などが多発し社会問題となっている。これと関連して母と子を早期から引き離す結果、母

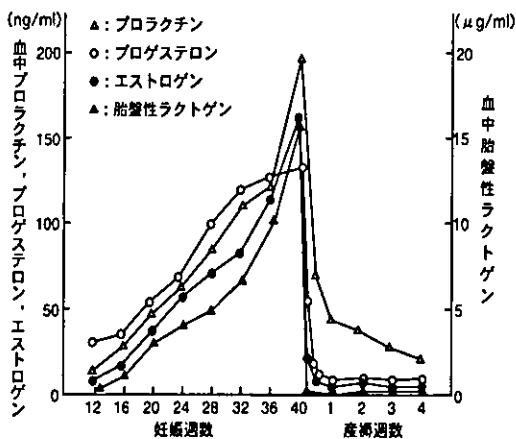


図22 妊娠中および産褥期におけるプロラクチン，プロゲステロン，エストロゲンおよびヒト胎盤性ラクトゲンの推移（青野，1984）

親側に起こってくる悲劇的な問題について、ヒトの事例を挙げる。すでに、100年以上前に、フランスの産科医、Budin (1900)は「乳飲み子 (Le Nourisson)」の教科書(これは未熟児養育の経験を綴ったもので、当時のこの領域のバイブルであった(英訳は1907年))の中で「不幸にも、何人かの母親は、自分で子供の要求を満たしてやることができず、また子供に対する興味を全く失ってしまい見捨ててしまう。小さい者の命が救われたということは事実であっても、その母親を犠牲にすることによって行われたのである」と指摘している。彼はガラス張りの保育器を考案し使用を勧めているが、さらに母親が自分の子どもに面会してその子どもの世話をすることまで許可した。このような思い切った変革を行った結果、子どもが長期にわたって入院しなければならない場合でも、母親は自分の子どもに興味を持ち続けることができた。

この事実に着目し、看護婦さんの理解と協力を得て、香川医科大学のNICUは開院昭和58(1983)年10月20日以来、父母の赤ちゃんとの触れ合いは24時間全く自由にして、今日に至っている。この母性行動(母性愛)の発現と維持に

における母乳哺育の意義については非常に重要であるので、次に項を改めて述べる。Klaus & Kennel (1976)も指摘しているように、この極めて重要かつ恐るべき事実が現代の育児において、また日本の臨床現場において採用されず、放置されていることは極めて遺憾である。

2) 母乳哺育の母性行動(母性愛)に及ぼす影響 (1) 母乳哺育の医学的意義

この問題についてはすでに詳細な記載があるので、母乳中のレプチンによる摂食行動の抑制についての図21を掲げるにとどめる。アメリカ小児科学会、母乳育児に関するワーキンググループなどにより、枚挙に暇がないほど種々の働きや意義が記載されている(大山ら，2001；瀬尾；橋本)ので省略する。なお、自然の実験(experiment of nature)といわれている極めて稀で特殊な先天代謝異常症では、もちろん、それに合った特殊な治療用のミルクを与えなければならないことは当然である。筆者が特に強調したいのは次に述べる母性行動の発現と維持に関する事項である(Moltz et al, 1970)。

(2) 母性行動の発現機構と維持機構

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母体血中濃度の上昇と、末期に起こるその低下(ラットでは低下し、ヒトでは頭打ちになる)と同時に並行して起こるエストロゲン濃度の上昇(図22)(青野，1984)によって母性行動の中核である視床下部の前方に位置する内側視索前野medial preoptic areaがプライミングされプロラクチンやオキシトシンの受容体の発現が惹起される(Brooks, 1992)。妊娠末期や分娩後の授乳や搾乳により下垂体前葉および後葉からそれぞれ分泌されるプロラクチンやオキシトシンがそれらの受容体を介して母性行動の中核を興奮させ、スイッチ・オンの状態とし、母性行動の発現や愛着の成立が引き起こされること(Bridges, 1990)が最近ラットなどの動