



行動発達の神経科学的理解：菊水健史（麻布大学）

- 1 発達期環境、特に母子間のもつ意味とは
- 2 幼少期母子間のもつ重要性 マウスの研究
- 3 イヌにおける幼少期環境とストレス応答性の発達
盲導犬の研究から
- 4 ヒトとイヌの絆形成、そしてグルココルチコイド
- 5 イヌの進化からみたグルココルチコイドの重要性

John Bowlby and Attachment Theory

Children-caregivers (parent-infants)

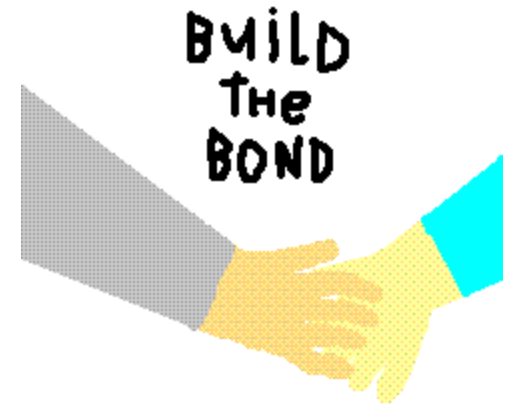
John Bowlby

1907年2月26日-1990年9月2日

イギリス人医師

精神分析家

第二次世界大戦後、タヴィストック病院に児童精神分析部門 戦災孤児の発達、身長、体重の増加、伸びの遅れや罹病率、死亡率、適応不良を母子の絆の崩壊から来るものだとした。



Dr. Harry Hallow and Iron Mother



バーカー仮説

“胎児期と乳幼児期に疾病がプログラムされる”

“出生時の体重が小さな子供、あるいは乳幼児期に体重が軽い子供は、成長後のいわゆる成人病 - 血中の脂質値、糖尿病、高血圧、心臓発作 - の発現率が非常に高くなる”



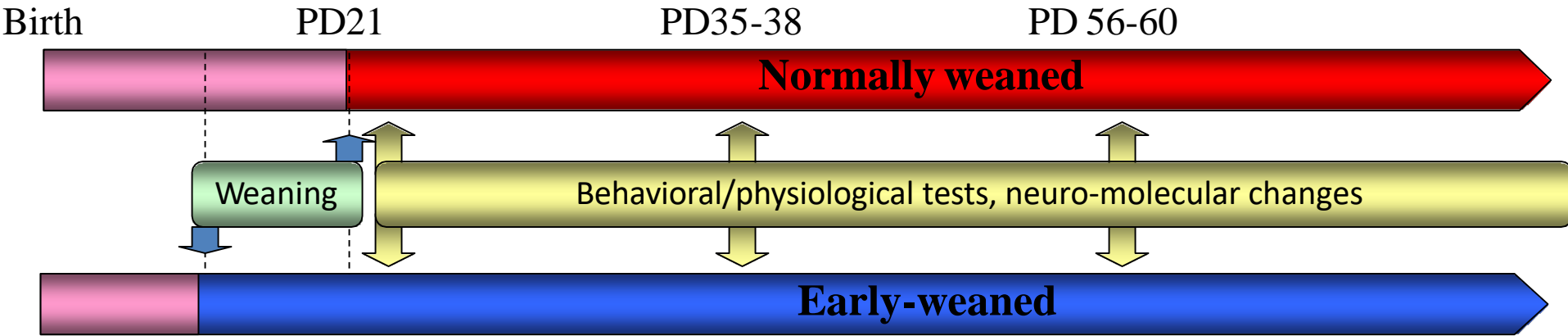
Barker DPJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ.
: BMJ, 1990;301:259-62

2 早期離乳された子どもたちの脳に何が起きているのか

マウスを用いた実証研究



早期離乳モデル

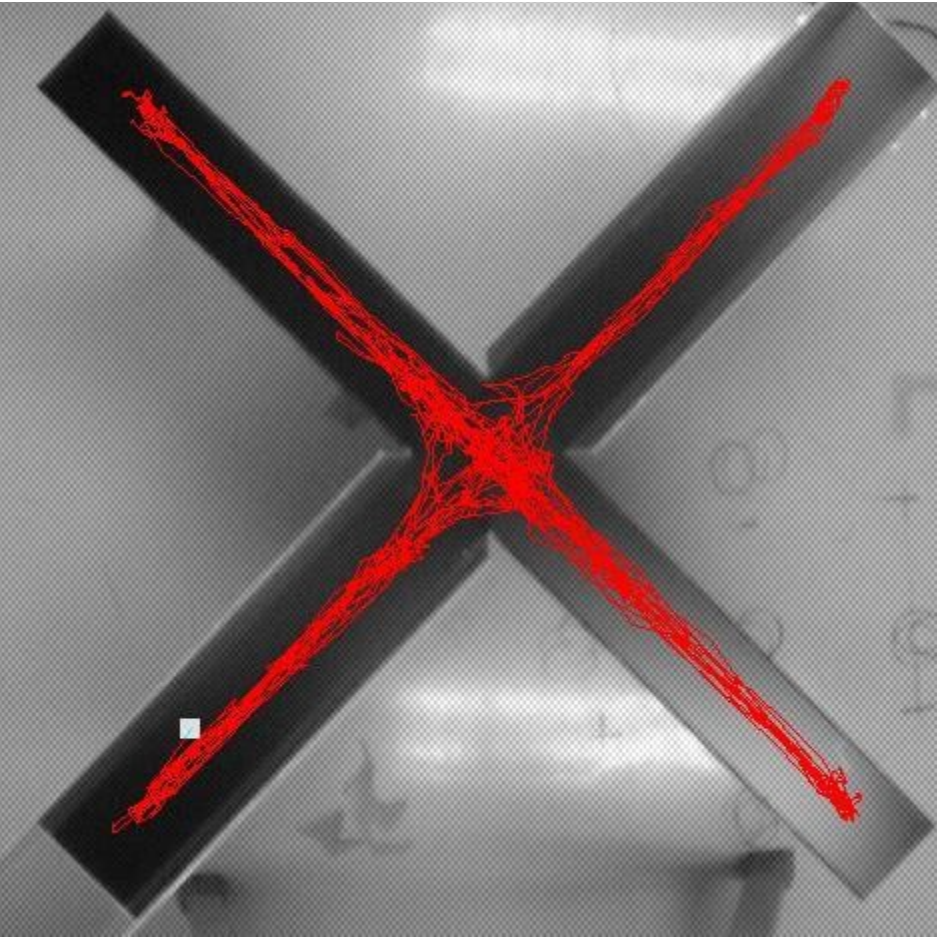


Birth PD14

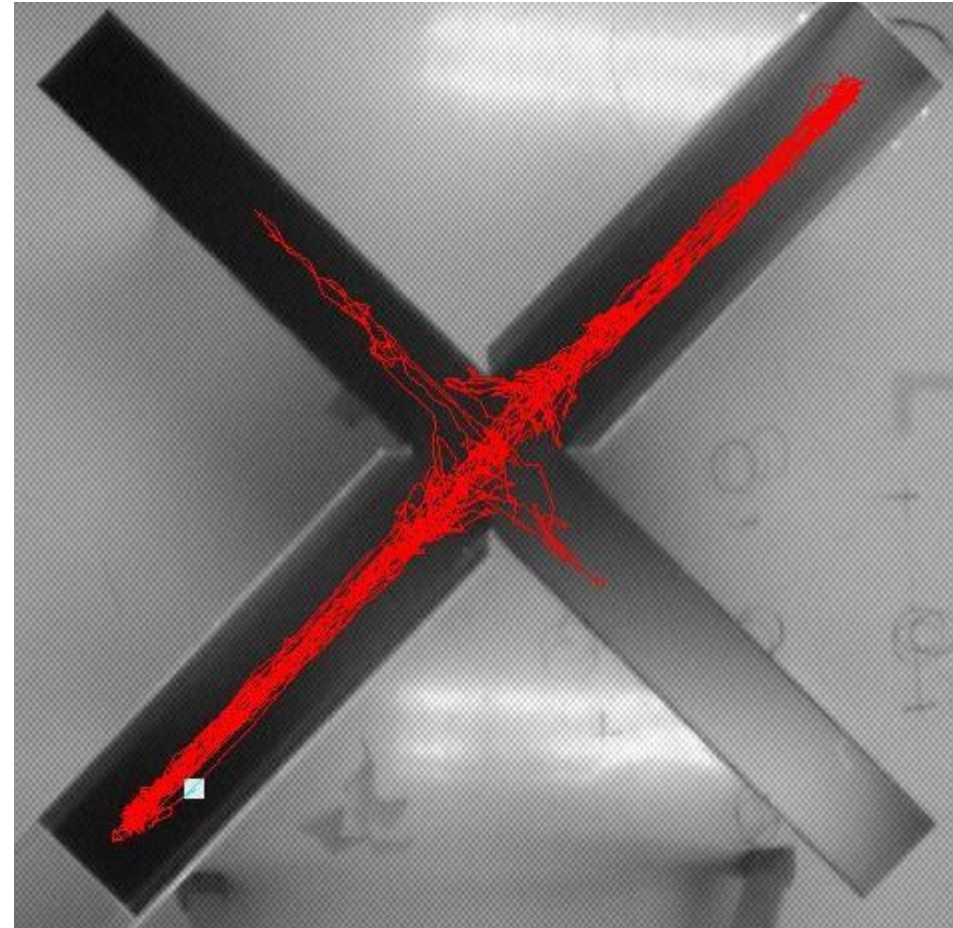


ラットの不安行動試験

Normally weaned male rats



Early-weaned male rats

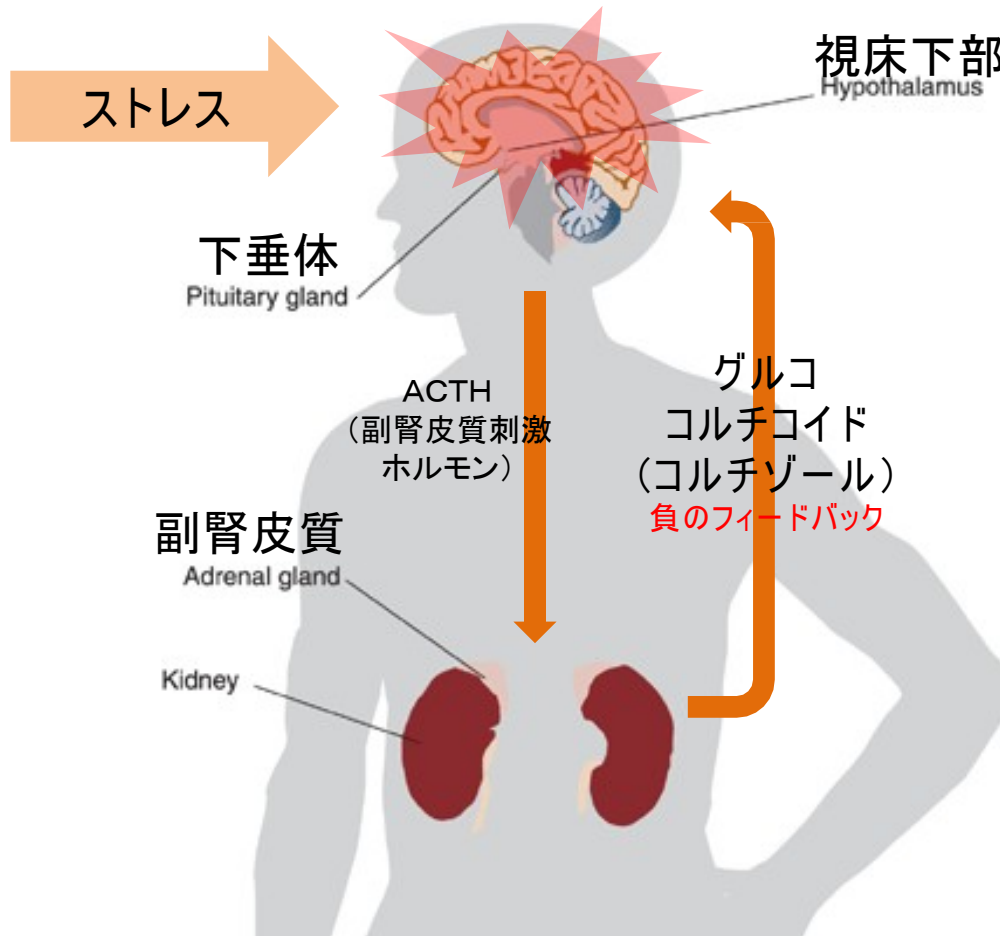


早期離乳ラットは高い不安行動を示す

早期離乳によるストレス応答性発達

中枢神経系のストレス情動制御機構

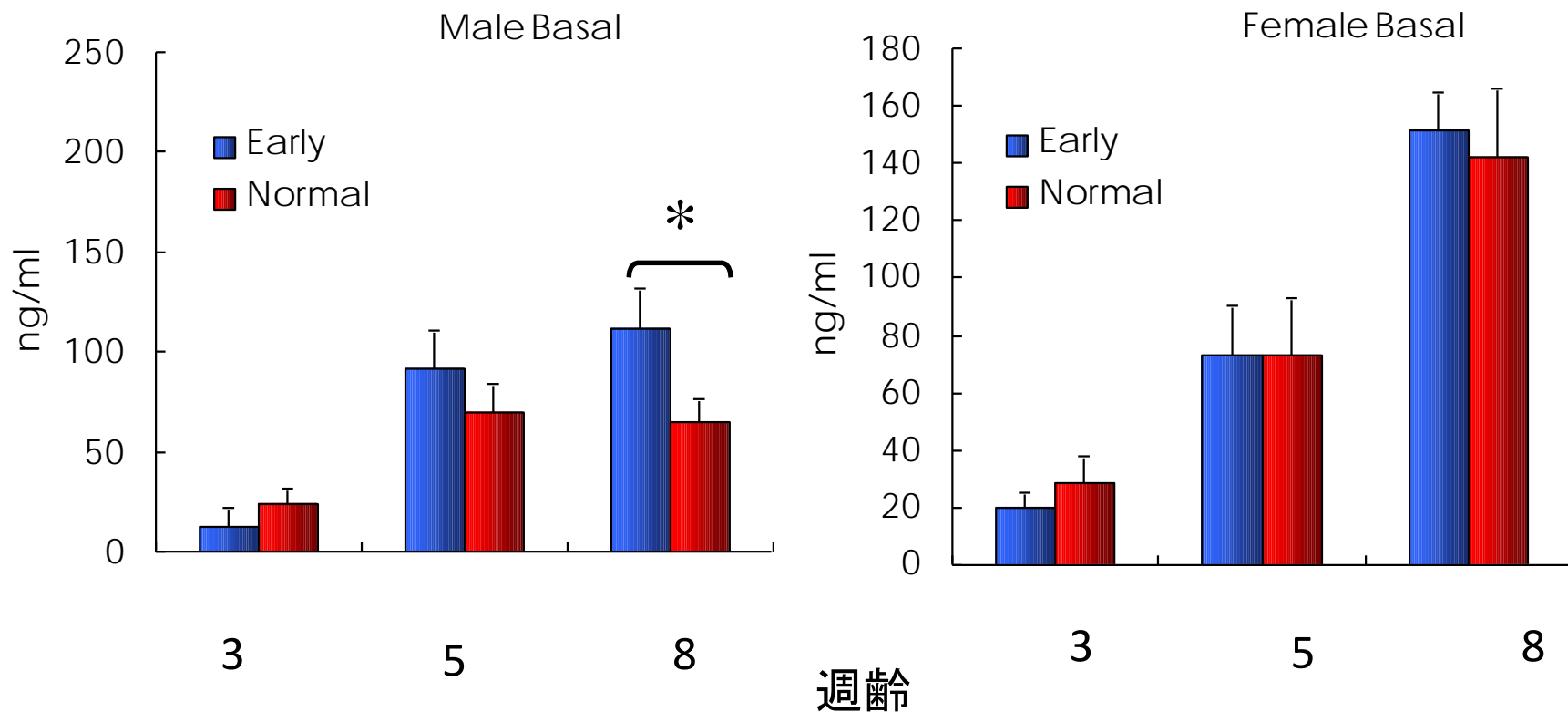
視床下部—下垂体—副腎(HPA)軸



- ・危険から身を守るために必要
- ・グルココルチコイドの過剰分泌は免疫力低下や精神疾患の原因

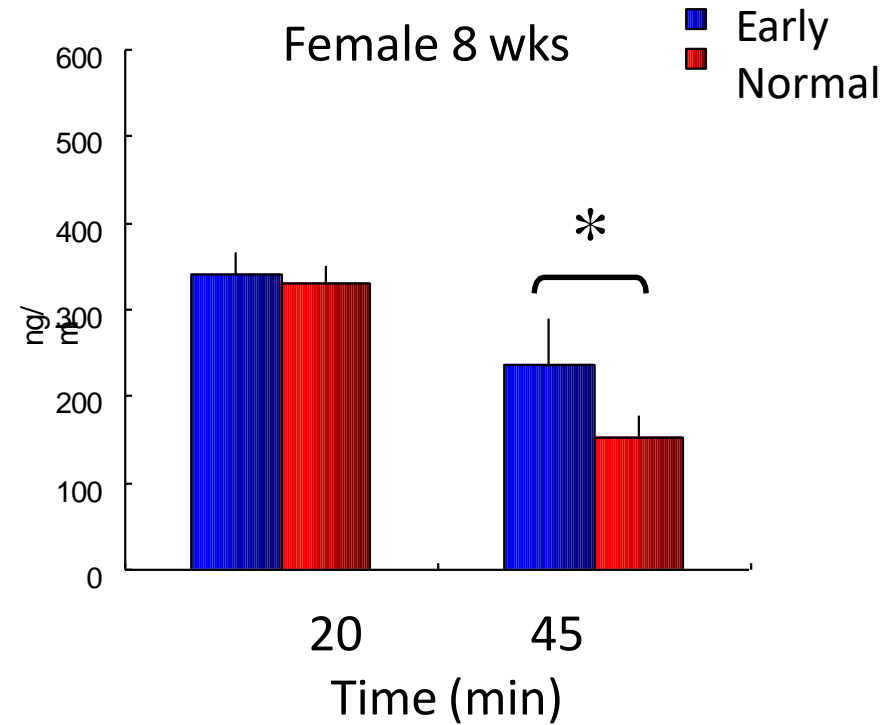
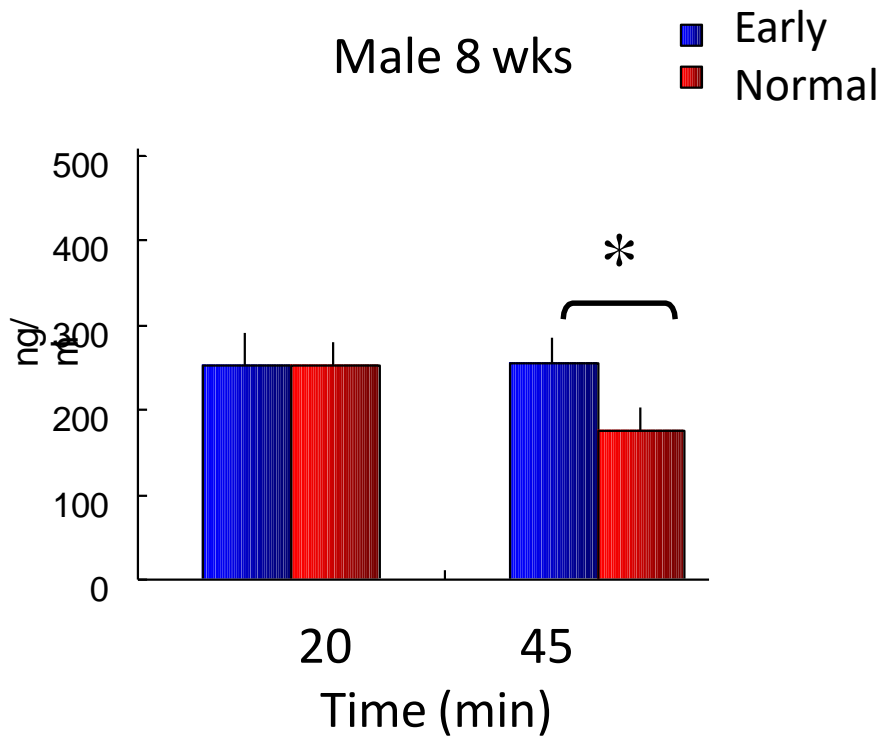
HPA軸の発達は 様々な母性因子の影響により 永続的な変化が形成される

グルココルチコイド基礎分泌



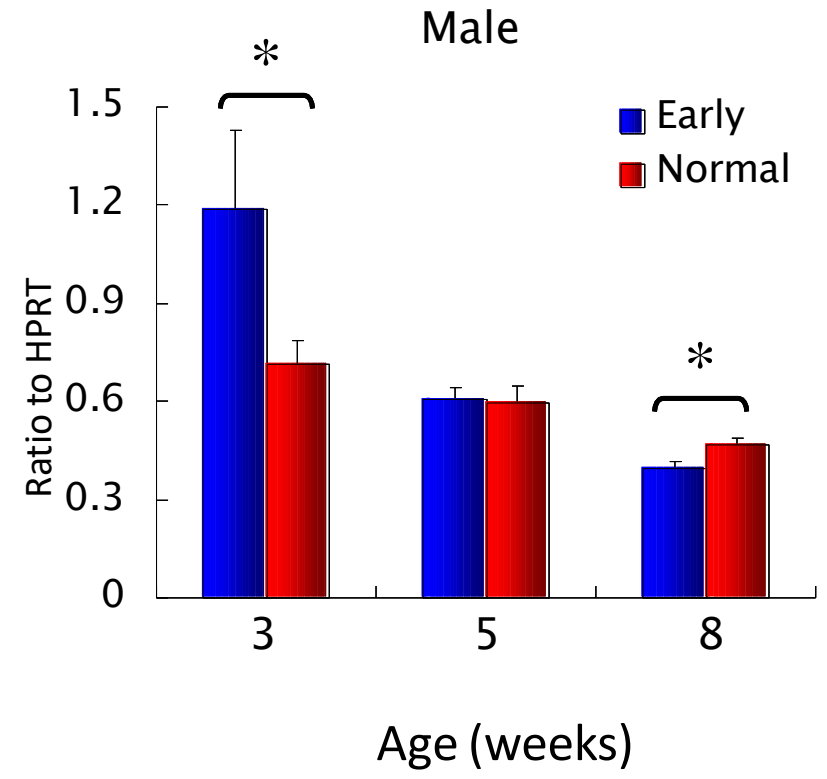
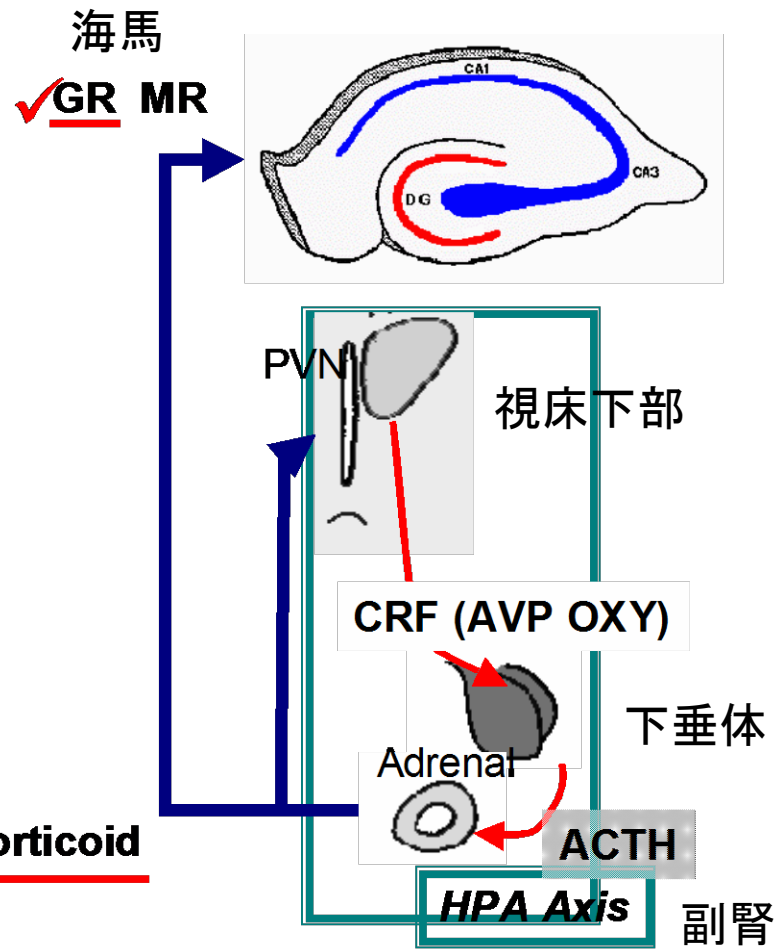
早期離乳されたオスは基礎値が高くなる

グルココルチコイド反応性(15分新規ストレス)



早期離乳されたマウスはストレス応答性の回復が遅い
→ネガティブフィールドバックが起こりに行く

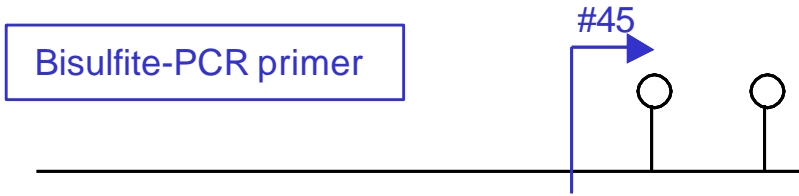
海馬におけるグルココルチコイド受容体発現量



早期離乳オスマウスでは発現量の低下 > ネガティブフィールドバックの脆弱化

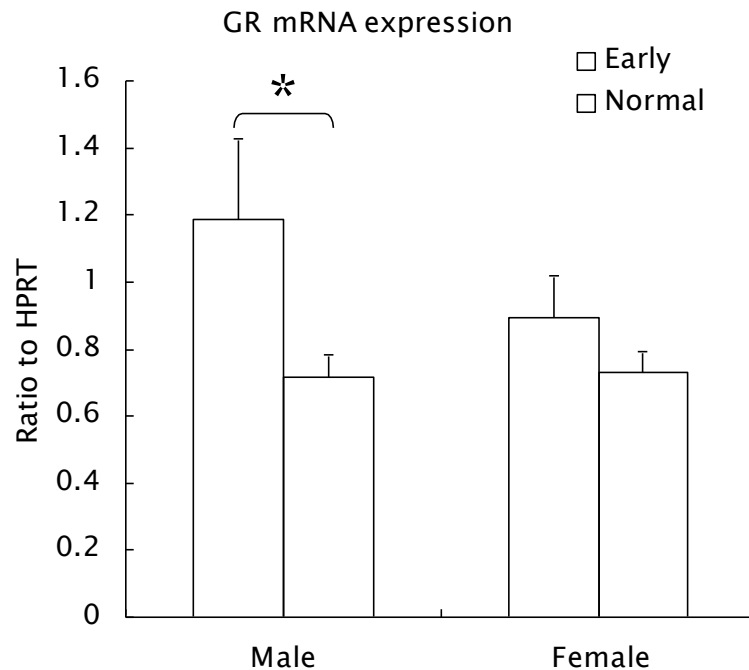
早期離乳によるグルココルチコイド受容タイのエピジェネティクス制御

A. GR gene structure



B. DNA methylation in GR gene 5' upstream region

	Normal ♀	Normal ♂	Early ♀	Early ♂
POA				
BNST				
VMH				
HIP				
ARC				
AMY				



● methylated
○ unmethylated

Neuro-behavioral outcomes induced by early-weaning

Elevated plus-maze test (rats, mice)	Increased anxiety
Hole board test (rats)	不安行動の上昇
Autonomic response to stress (rats)	Enhanced
Forced swim test (mice)	Increased immobility time
Maternal behavior (female mice)	Decreased
Sexual behavior (male mice)	Inhibited
Aggression after food deprivation (mice)	Enhanced
Aggression after social instigation (mice)	社会性の低下
Aggression toward cage-mates (mice)	Enhanced
Social play behavior (rats)	Decreased
Basal corticosterone (mice)	Increased
Corticosterone response to stress (mice)	ストレス応答性の亢進
Hippocampal glucocorticoid receptor (mice)	Decreased
Brain weight (mice)	Decreased
Myelin formation (mice)	Decreased
Hippocampal BDNF protein (mice)	脳の発育不全
Hippocampal neurogenesis (mice)	Decreased

Summary

母マウス



母から仔への
社会因子の同定

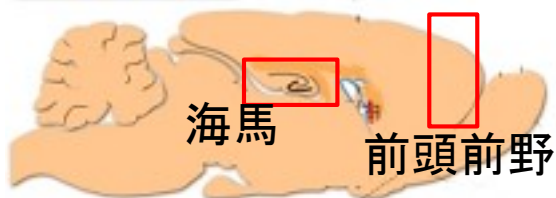


離乳仔マウス

早期離乳の原因因子の同定
グルココルチコイド

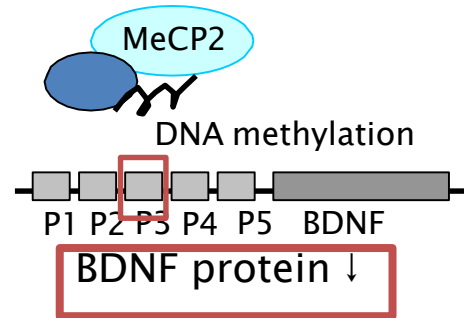
ストレス内分泌軸の
恒常的活性上昇
(前頭前野、海馬?)

高グルココルチコイド
(GR? その他の代謝経路)



PFC-BLAにおける
情報伝達の変化

社会性低下・不安行動



BDNF 発現低下

イヌでは？

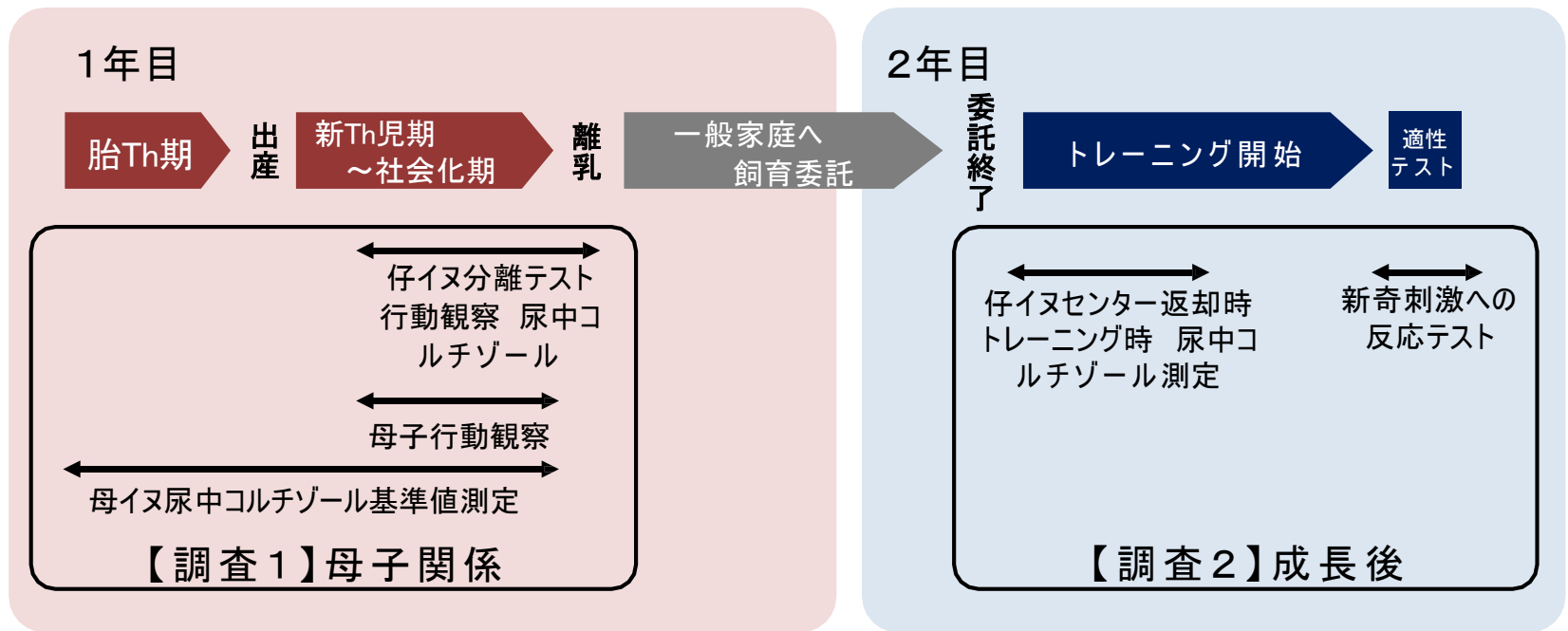
これらげっ歯類やヒトの研究結果と同様のメカニズムがイヌにも存在し、胎生期から授乳期における母性因子がグルココルチコイド分泌を介して仔イヌのストレス情動抑制機構の発達に変化をもたらす

新生仔のHPA軸活動の発達



目的 & 方法

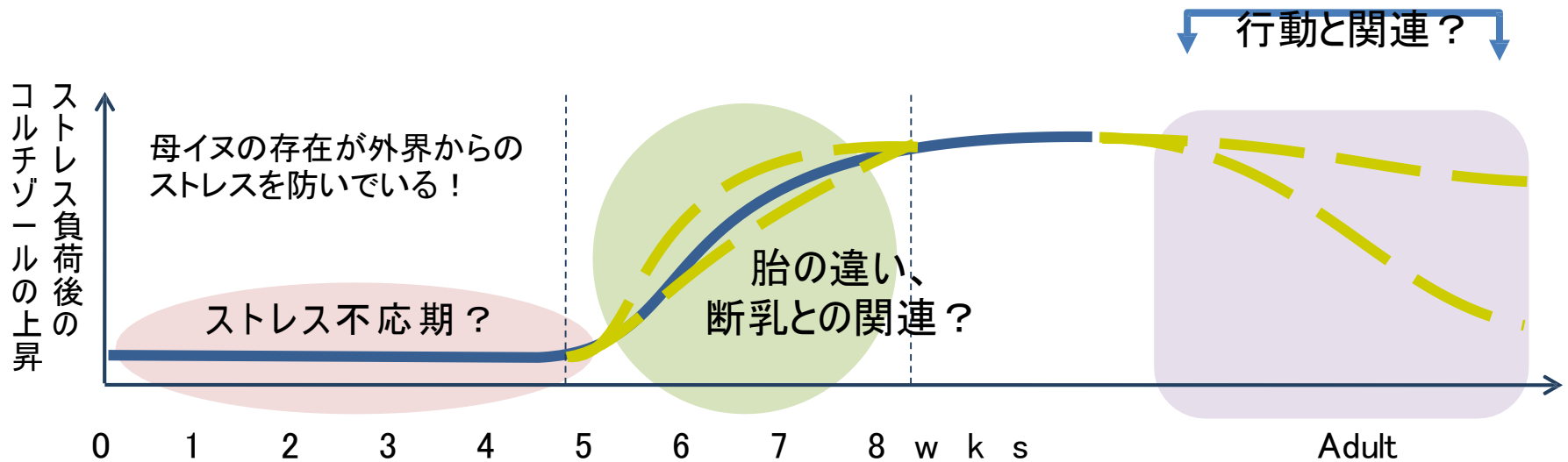
離乳までの母子関係及びストレス反応性と
成長後の適応性との関連を調査



関連性が見いだせれば、発達期のストレス反応性を用いて、盲導犬の適正度が示せるようになる。

● 4wksまでストレス不応期

- 新生仔には嫌悪学習をしない時期が存在する
→嫌な刺激と母親とを関連付けさせないようにするため
- 母親からの刺激がなくなるとストレス反応が起きるようになる
- ストレス不応期が短いと不安行動が増加する



ストレス応答性
5週齢で確立

入所後 ス
トレス応答性

感受性 訓練性
(正) (負)

新生仔のHPA軸活動の発達

<胎生期>
母イヌのグルコ
コルチコイド分泌

<新生仔期～離乳期>
母イヌからの養育行動
(授乳・リッキング)

緩衝作用

ストレス

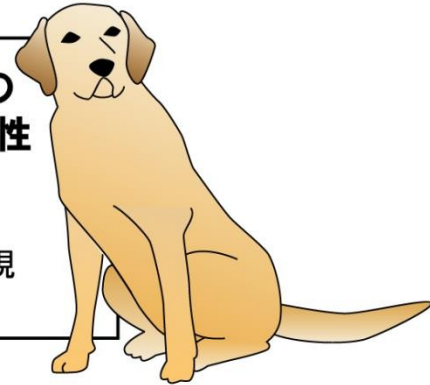
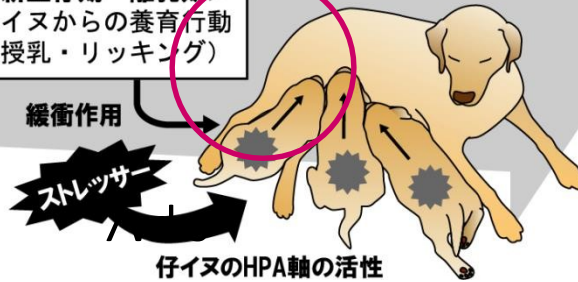
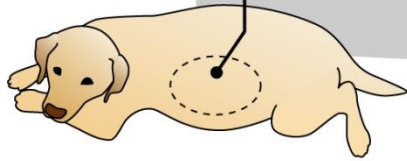
仔イヌのHPA軸の活性

仔イヌの成長後の HPA軸ストレス耐性

- ・免疫能力
- ・学習能力
- ・問題行動の発現
- ・盲導犬の適性

1歳

このストレス応答性を
きめるのは母性？



ヒトとイヌの絆形成、そしてグルココルチコイド なぜ、イヌはヒトと共に暮らせるようになったのか？



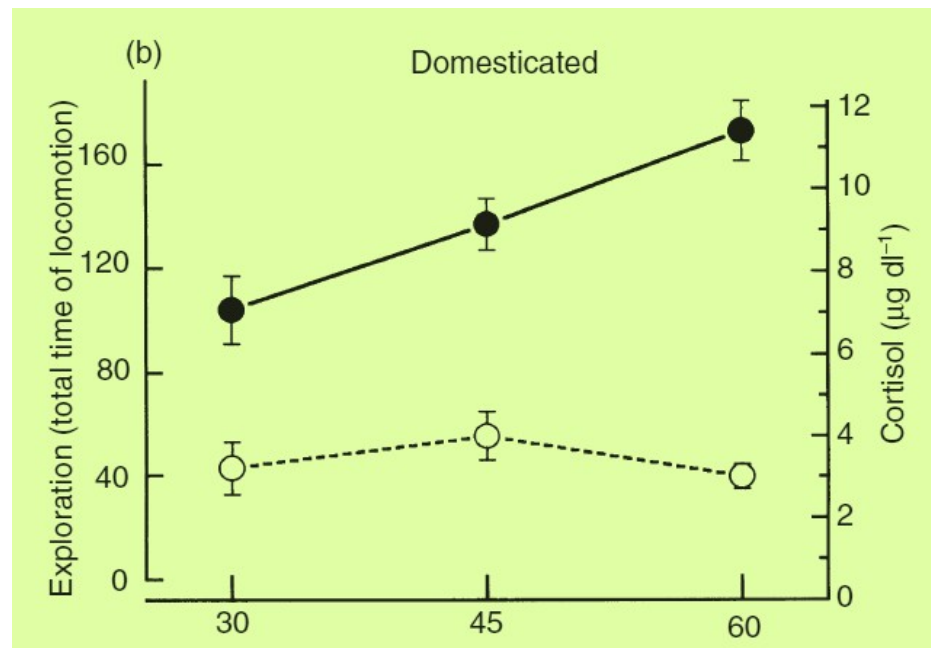
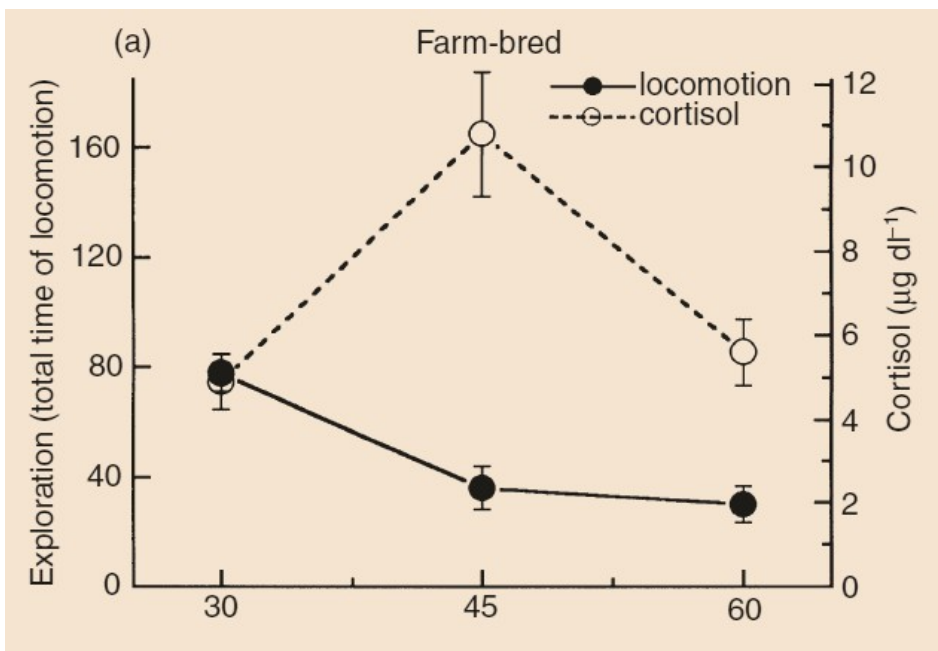






犬の進化をとく鍵 ロシア銀キツネの研究

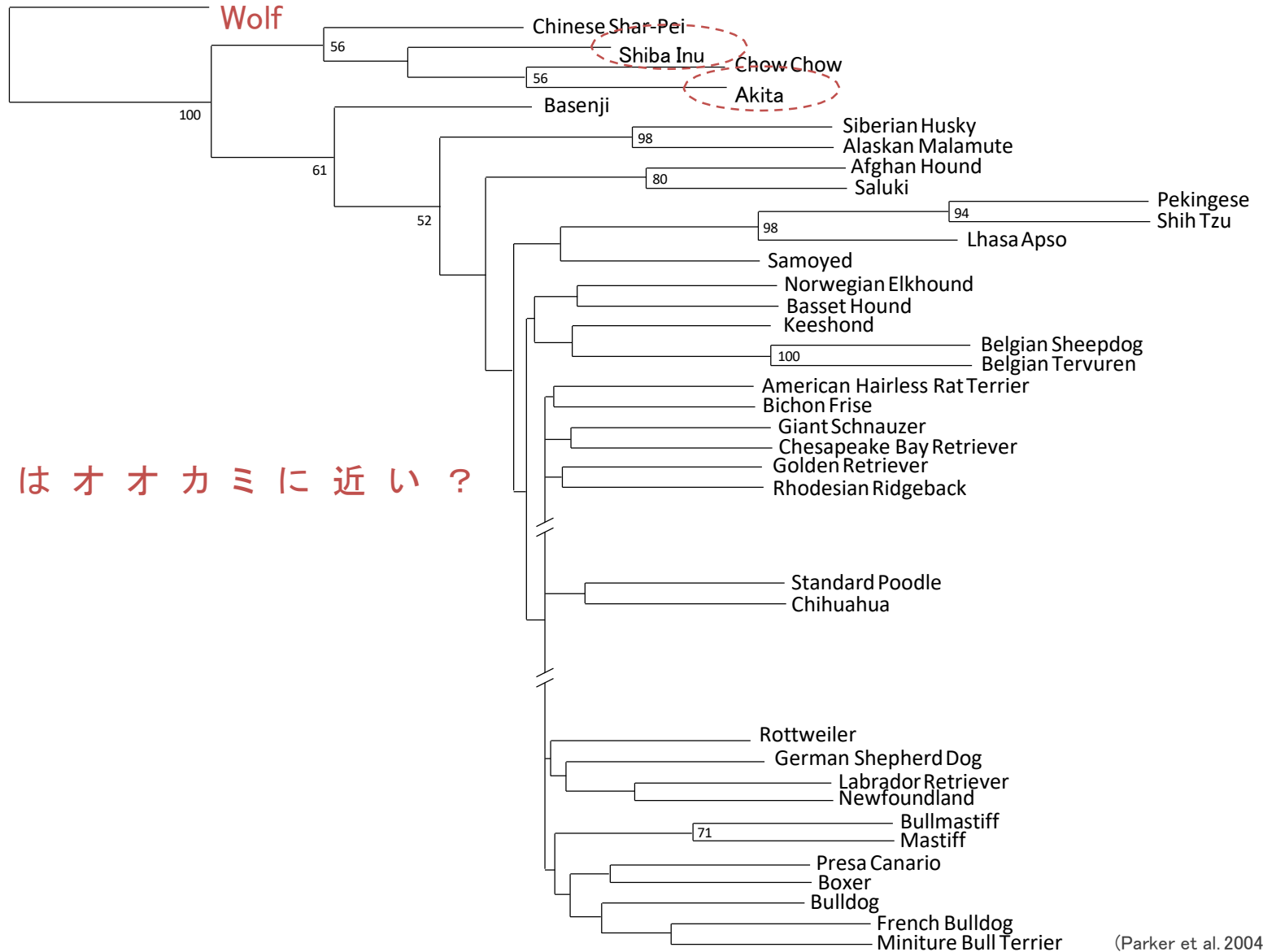
Farm-bred 通常のギンギツネ
Domesticated 人慣れしたギンギツネ



人慣れしたギンギツネはグルココルチコイドが低く、探究心が旺盛



オオカミからイヌへ



日本犬はオオカミに近い？

まとめ

- マウスの研究から、長期的不安やストレスの亢進はグルココルチコイドが関与
- イヌでもグルココルチコイドが学習能力を低下させ、感受性を増加
- イヌのグルココルチコイドは幼少期のストレス応答性で予測可
- 古代犬グループに属する柴犬ではグルココルチコイドの反応性が高く、飼い主との視線コミュニケーションが少ない
- 今後、柴犬の遺伝子を解析することで、ヒトとイヌの視線を介したコミュニケーションの遺伝的獲得を明らかにする。