

# 育児放棄（ネグレクト）の原因を解明

## 【本研究成果のポイント】

育児放棄をするネグレクトマウスを解析した結果、以下のことが分かった。

1. 将来、育児をするか？しないか？は、そのマウスの胎子期に決定する。
2. 妊娠時、プロラクチン分泌が少ない母親から生まれた子は将来ネグレクトになる可能性が高いが、プロラクチンを投与したネグレクトの母親から生まれた子は、将来ネグレクトを回避できる。
3. 胎児期の神経内分泌環境は将来（次世代）の育児行動の形成に重要である。

群馬大学医学部附属病院の西連寺拓臨床研修医、群馬大学大学院医学系研究科の鯉淵典之教授らは、高崎健康福祉大学の下川哲昭教授や静岡大学、ワシントン大学（米国）、オスロ大学（ノルウェー）、ゲーテ大学（ドイツ）の研究グループとの共同研究により育児放棄（ネグレクト）の原因を明らかにしました。ネグレクトは幼児虐待の一つとして大きな社会問題になっています。しかし、その原因を実験的に明らかにしてネグレクトを科学的に理解するまでには至っていません。

研究グループは、出産数も乳腺の機能も正常だが子育てに興味を示さないネグレクトマウスを解析しました。その結果、(1) 将来子育てするか？しないか？は、従来から考えられてきた母親の妊娠期や出産後ではなく、母親自身がその母親の子宮内にいた胎児期の神経内分泌環境によってその方向性が決定される、(2) その決定には、胎児期の脳内環境、特に母体の脳下垂体から分泌されるホルモンであるプロラクチン<sup>[1]</sup>が重要である、(3) 母体からのプロラクチンによって将来育児行動に必要な脳内育児神経回路<sup>[2]</sup>が活性化する、などを明らかにしました。

今回の成果は、年々増加するネグレクトに対してその原因と発症メカニズムを理解し、ネグレクトを回避するための基礎的な知見になると期待されます。

本研究成果は、米国科学アカデミー紀要 (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*) の電子版に米国東部時間 11 月 20 日午後 3 時に掲載されました。

## 【研究の背景】

厚生労働省は、児童虐待の相談種別対応件数 122,575 件のうち 25,842 件が「保護の怠慢・拒否（ネグレクト）」で、全体の 21.1%を占めると報告しています（平成 28 年度社会福祉行政業務報告<sup>[3]</sup>）。この数は前年（27 年度）に比べ件数で約 1,400 件、割合で 6%増加しており、年々増加しています。ネグレクトの原因に関しては「幼児期にネグレクトされた人は、将来親となった際に今度は自分の子供をネグレクトする」といった断片的な知見が先行するもその科学的理解は極めて乏しい現状です。

## 【研究の方法と結果】

研究グループは、CIN85<sup>[4]</sup>という遺伝子を欠損し<sup>[5]</sup>ネグレクトするマウスを解析しました。このマウスは、正常なマウスと同様に妊娠し同程度の数の仔を産みます。しかし、生まれた子供達はミルクも与えられず 2~3 日後に死んでしまいます。当初、母親がミルクを産生できないことを想定して乳腺の構造と機能を調べましたが、出産したネグレクトマウスは十分なミルクを産生していました。

このネグレクトマウスは、その母親の遺伝子型によってネグレクトの割合が異なることから、胎子期環境の違いを解析するため胚の交換移植<sup>[6]</sup>を行いました。ネグレクトマウスの卵管に正常マウスの二細胞期胚を移植し、反対に正常マウスの卵管にネグレクトマウスの胚を移植します。それぞれ誕生した仔を成熟後、妊娠・分娩させ育児行動を観察しました。ネグレクトマウス代理母より生まれた正常マウス胚由来の仔は成熟後、正常マウスにもかかわらず強いネグレクトを示しました。一方、正常マウス代理母より生まれたネグレクトマウスの胚由来の仔は成熟後、正常な育児行動を示しました。これらの結果より、胎子期環境が将来の育児行動の発現を決定している可能性が示されました。

次に胎児期のどの因子が将来の育児行動に関わっているかを特定するために、脳下垂体ホルモンの一つであるプロラクチン（prolactin, PRL）の動態を調べました。PRL は授乳や保温など育児行動の発現に必要なホルモンであると考えられています。妊娠後期におけるネグレクトマウスの血中 PRL 濃度を測定すると、正常マウスに比べ著しく低いことが分かりました。また、胎子期における母体からの PRL の影響を検討するために、妊娠後期に PRL 分泌が低下しているネグレクトマウスに出産まで PRL を投与しました。その結果、PRL を投与したネグレクトマウスから生まれた子供達はネグレクトせず正常マウスと同程度に育児行動を示しました。

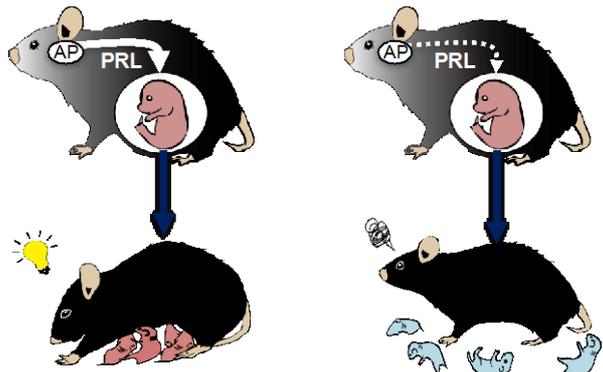
さらに、育児行動発現のためには脳内育児神経回路（視床下部内側視索前野-腹側被蓋野-側坐核-腹側淡蒼球）の形成と活性化が必要です。ネグレクトマウスでは正常マウスに比べこの神経回路の活性が著しく低下していますが、PRL を投与したネグレクトマウスから生まれた子供達の育児神経回路は、子育てする正常マウスと同じレベルまで活性が上昇しました。

以上の結果は、将来（次世代）の育児行動の発現には胎児期の神経内分泌環境、特に母体からの PRL 受容が不可欠であり、ネグレクトはその機構の破綻によって起こることを示しています（次頁図参照）。

左：胎児期に母体からのプロラクチン (PRL) を適正に受容した胎児は、将来成熟し分娩後に育児を行う。

右：胎児期に適正な PRL 受容がないと、その個体は将来育児行動を示さない。

AP：脳下垂体



### 【本研究成果の意義】

将来の育児行動の発現に胎児期（子宮内期間）における神経内分泌環境が深く関わっていることが明らかになりました。本研究はマウスで行われましたが、今後、人における出産後の育児行動に対して、母親自身の胎児期環境の解析という視点で研究が進められることが期待されます。また、ネグレクトに関して、特に「養育に対する知識や経済力の不足」などの明確な理由のないネグレクト（積極的ネグレクト<sup>[7]</sup>）の病態と発生メカニズムは医学的にも精査されていません。法制度や行政の充実とともに、ネグレクトの医学的・神経学的側面からのアプローチによる研究が加速され、理解が深まることが期待されます。さらに、PRL などのホルモン療法によるネグレクト回避のための研究の展開が期待されます。

### 【論文情報】

#### 論文タイトル

Maternal prolactin during late pregnancy is important in generating nurturing behavior in the offspring

#### 著者

群馬大・院医

: **Taku James Sairenji** (筆頭著者), Jun Ikezawa, Ryosuke Kaneko, Shinnosuke Masuda, Yurie Takanashi, Hiroko Masuda, Izuki Amano, Yusuke Takatsuru, Noriyuki Koibuchi, Noriaki Shimokawa

高崎健康福祉大・栄養 : Kaoru Uchida, Noriaki Shimokawa

米国・ワシントン大 : Tomoko Sairenji

静岡大・院農 : Kazutoshi Sayama

ノルウェー・オスロ大 : Kaisa Haglund

ドイツ・ゲーテ大 : Ivan Dikic

#### 掲載情報

雑誌 : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

URL : <http://www.pnas.org/content/early/2017/11/14/1621196114.full>

### 【文献・用語解説】

- [1] プロラクチン (prolactin, PRL) : 脳下垂体前葉で産生・分泌される 198 個のアミノ酸からなる分子量 23,000 のペプチドホルモン。哺乳類での生理作用は、(1) 乳腺の発育促進および乳汁分泌の開始と維持、(2) 母性行動の形成と発現、などがある。分泌は視床下部からのドパミンにより抑制され、分娩後の哺乳刺激で促進される。血中濃度は夜間に高く、昼間は低いという日内変動がある。
- [2] 脳内育児回路 : 多くの哺乳動物に保存されている育児行動発現のための神経回路。視床下部内側視索前野 (MPOA) は育児行動において中心的な役割を果たしている。この領域には内分泌系や子からの刺激が入力する。ここからドパミン作動性ニューロンが多く存在する腹側被蓋野 (VTA) を介してドパミン神経線維がドパミン受容体の存在する側坐核 (NA) に投射している。腹側淡蒼球 (VP) は育児行動の出力を担っている。これらの領域 (神経核) において、育児行動の誘発には最初期遺伝子である c-Fos の発現が見られる。
- [3] [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/gyousei/16/dl/kekka\\_gaiyo.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/gyousei/16/dl/kekka_gaiyo.pdf)
- [4] CIN85 (Cbl-interacting protein of 85 kDa) : X 染色体にコードされているアダプタータンパク質。CD2AP/CMS ファミリーに属し、N 端には 3 つの SH3 ドメイン、中央には Proline-rich 領域、C 端には Coiled-coil ドメインを持つことで様々なシグナル伝達分子と相互作用する。現在まで c-Cbl、Cbl-b およびエンドフィリンなどと結合することで受容体チロシンキナーゼのダウンレギュレーションの制御、p130Cas と結合することによりアクチンによる細胞骨格リモデリングの調節等を含む様々な生理機能を調節することが報告されている。
- [5] Shimokawa N., *et al.* CIN85 regulates dopamine receptor endocytosis and governs behavior in mice. *EMBO Journal* 29, 2421-32, 2010.
- [6] 胚の交換移植 : 哺乳動物において、ある個体の受精卵や初期胚を別の個体の子宮や卵管に相互に移植して着床させ発生させること。
- [7] <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/heart/yk-046.html>

### 【本研究内容の問い合わせ先】

群馬大学医学部附属病院臨床研究センター  
臨床研修医 西連寺 拓 (さいれんじ たく)  
E-mail: sjtaku@hotmail.com

### 【取材対応窓口】

国立大学法人群馬大学  
昭和地区事務部総務課広報係  
TEL :027-220-7895、FAX :027-220-7720  
E-mail: m-koho@jimugunma-u.ac.jp