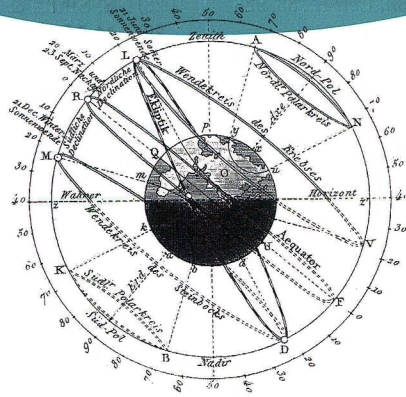


## 【解説】



# 絆の分子メカニズムを探る

花 秀人

哺乳類では子どもの脳（発達脳）が環境に応じて大きく変化すること、さらに交尾や妊娠・分娩・授乳などを契機におとなの脳（成熟脳）も変化することが明らかになっている。これらの脳の変化には感受性期があり、その時期に起こる脳の可塑的な変化によって、親子・夫婦の絆は支えられていることが示されつつあり、分子の言葉で理解することも可能になってきた。

オランダの哲学者スピノザ（Baruch Spinoza）が「人間は社会的な動物である」と述べたように、人類はその誕生以来、親子や夫婦をはじめとする人と人の“絆”を求めてきた。しかし、その複雑さのために、近年まで脳科学の研究対象とはならなかった。一方、親子・夫婦の問題は、新しい世紀を迎えてますます困難なものとなりつつある。愛情で結びついたはずの家族の中で、時として命を奪うほどの暴力が起こる。子どもに対するものについてみると、全国の児童相談所に持ち込まれる虐待の件数は、年々増加の一途を辿っており、この問題への取り組みが社会的に強く求められている。人間の生態学的過程がいかに複雑であるかを深く認識し理解しなければならぬが、人間における親子・夫婦の間の愛着行動を

理解するためには、広範囲にわたる各種動物の詳細かつ正確な観察から学びとることが必要である。なぜかという、愛着行動は種の保存と維持に関わる基本的行動であり、人間とその他の動物は、互いに共通した行動パターンを進化させてきたと考えられるからである。事実、子どもに反応して活性化される母親の脳の活動部位は、人間と齧歯類で似ていることから、哺乳類の脳には普遍的な母性回路が存在すると考えられる<sup>(1)</sup>。

筆者らは、特定の感受性期において手がかりとして形成される夫婦の絆、母と仔の絆のメカニズムを分子、細胞、システムレベルで解明することを目指してきた。本稿では、筆者らの成果のほか他者の成果も交えて、哺乳類における絆の分子メカニズムについて考察したい。

### 夫婦の絆のモデルⅠ：一雌一雄型のハタネズミ

大草原に住むプレリー・ハタネズミは一雌一雄型であるが、山地に住むメドー・ハタネズミは乱交型である。プレリー・ハタネズミの雌は、メドー・ハタネズミの雌に比べ、側坐核などの特定部位のオキシトシン受容体の発現密度が高い<sup>(2,3)</sup>。この側坐核にオキシトシン受容体アンタゴニストを注入すると、交尾を引き金として成立するはずの夫婦の絆が形成されなくなる<sup>(4)</sup>。側坐核の

## 用語解説

**バゾプレッシン, オキシトシン:** 主に, 視床下部室傍核と視索上核の大細胞性神経内分泌細胞体で合成され, 下垂体後葉から血中へと放出されるホルモン. 9個のアミノ酸のペプチド. バゾプレッシンは, 腎臓に作用し抗利尿をもたらす, 血管に作用し昇圧させ, 下垂体前葉に作用しACTH放出を促進させる. 体液の浸透圧の上昇, 体液量減少, 血圧低下, ある種のストレス刺激(痛み, 走行, 炎症)で末梢血中に放出される. オキシトシンは, 乳腺に作用し射乳, 子宮筋に作用し子宮を収縮させる. 妊娠, 分娩, 吸乳, ストレス刺激で末梢血中に放出される. バゾプレッシン, オキシトシンともに, 中枢神経系内においても, 大細胞性神経内分泌細胞の細胞

体・樹状突起から, あるいは小細胞性ニューロンから放出される.

**グルタミン酸:** グルタミン酸受容体に作用して興奮性のシナプス伝達に参与する. グルタミン酸受容体は, それ自体がイオンチャネルの機能を有するイオンチャネル型(GluR)とGタンパク質を介して細胞内情報伝達系に連結する代謝型(mGluR)とに大別される. GluRは, さらにNMDA型, AMPA型, カイニン酸型という3つに分類される.

**LTP:** 特定の頻度, たとえば高頻度に刺激することによって, シナプス伝達効率が長期にわたって増強される現象をいう.

ドーパミンD2受容体の活性化も必要である<sup>(5,6)</sup>. 一方, プレリー・ハタネズミの雄は, メドー・ハタネズミの雄よりも腹側淡蒼球のバゾプレッシン受容体V1aの発現密度が高くなっている<sup>(7)</sup>. ここにV1a受容体アンタゴニストを注入すると, 夫婦の絆が形成されなくなる<sup>(8)</sup>. ウイルスベクターを用いてプレリー・ハタネズミのV1a遺伝子をメドー・ハタネズミの前脳部に過剰発現させると, 乱交型のメドー・ハタネズミが一雌一雄型に一変することから, V1a受容体の重要性が明確に検証された<sup>(9)</sup>.

ハタネズミの夫婦の絆の神経機構に関する知見<sup>(4)</sup>を要約すると, 次のようになる(図1). 交尾シグナルは腹側被蓋野を活性化し, それによって前頭前野のドーパミン活動を増加させる. 同時に, 交尾相手のにおいシグナルが嗅球を経て扁桃体内側核へ伝達される. オキシトシンは扁桃体内側核に, バゾプレッシンは外側中隔に作用してにおいの記憶・学習を促進する. 交尾シグナルはまた, 雌の前頭前野と側坐核のオキシトシン濃度を増加させ, 雄の腹側淡蒼球のバゾプレッシン濃度を増加させる. 外側中隔と腹側淡蒼球のバゾプレッシン作動性神経

の細胞体は扁桃体内側核などに由来する. 側坐核, 扁桃体内側核, 前頭前野へのオキシトシン作動性神経の投射は同定されていないが, その神経の細胞体は視床下部・視索前野に由来する. 前頭前野から側坐核へのグルタミン酸作動性神経の投射は, 夫婦の絆の形成を促進する. 側坐核あるいは腹側淡蒼球におけるドーパミン系とオキシトシン系(雌)あるいはバゾプレッシン系(雄)との同時の活性化は交尾相手への嗜好の発達をもたらす. 腹側淡蒼球は側坐核の主要な出力部であり, 視床背内側核や大脳皮質運動野, 中脳の運動核への投射を介して強化刺激に反応して運動出力を修飾する.

## 夫婦の絆のモデルII: 雌マウスに形成される交配雄のフェロモンの記憶

### 1. フェロモン記憶の特徴

多くの哺乳動物は, 2つの主要な嗅覚情報処理系を所有している. 一つは主嗅覚系(単に嗅覚系とも呼ぶ), もう一つは鋤鼻(副嗅覚)系と呼ばれている(図2). 雌マウスを交尾後24時間以内に交配雄から引き離し, 他系統の雄と一緒にしておくくと妊娠が阻止される(図3). この効果は, 雄の尿でも再現されるので, 尿に含まれるフェロモンの作用である. このフェロモンによる妊娠阻止現象は, 発見者の名にちなんでブルース効果と呼ばれている<sup>(11)</sup>. ブルース効果は鋤鼻系の働きで起こる. すなわち, 鋤鼻器で受容された雄のフェロモン情報は, まず副嗅球で中継され, その後, 扁桃体, 分界条, 内側視索前野を順次経由して, 最終的に視床下部弓状核の隆起漏斗系ドーパミン神経内分泌細胞を興奮させる<sup>(10)</sup>. したがって, プロラクチン分泌抑制因子であるドーパミンの下垂体門脈血中への放出量が増加するため, 下垂体前葉からのプロラクチンの分泌が低下する. 齧歯類の場合, プロラクチンは黄体刺激作用を有しているため, このホルモンの低下は黄体からのプロゲステロンの分泌低下を招

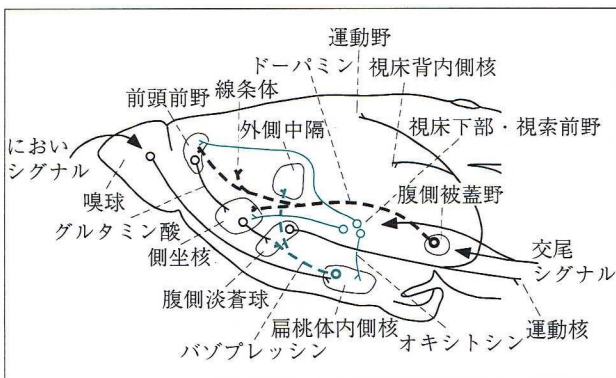


図1 ■ハタネズミにおける夫婦の絆の神経回路  
文献(4)より改変

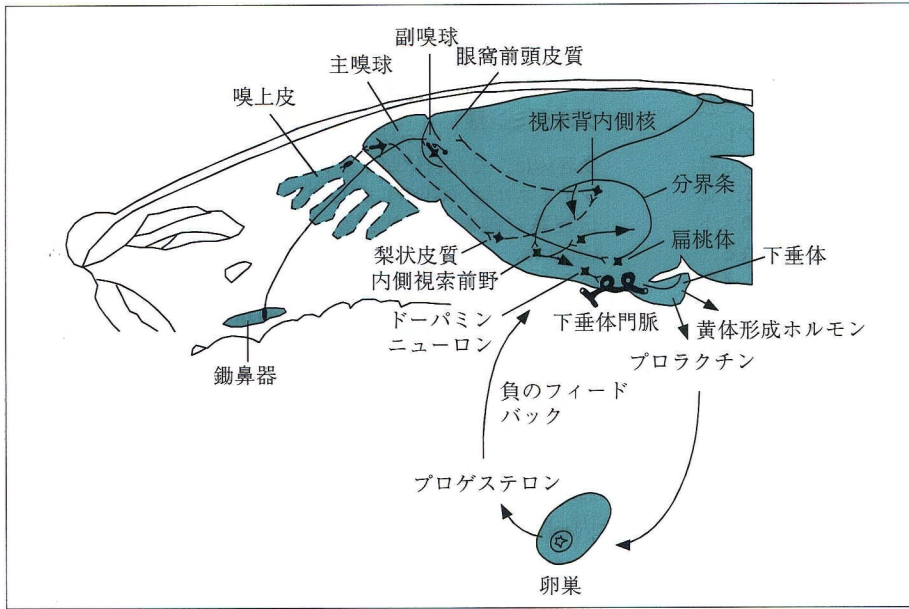


図2 ■ 2つの嗅覚系：主嗅覚系と鋤鼻系  
主嗅覚系を破線で、鋤鼻系を実線で示す。文献(10)より改変

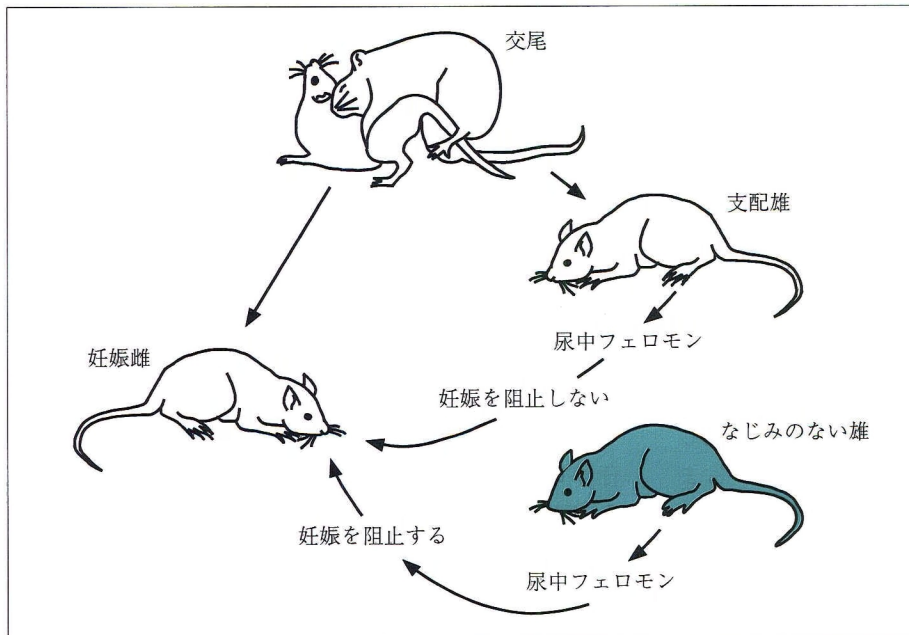


図3 ■ 雌マウスに形成される交配雄のフェロモンの記憶  
雄マウスの尿中フェロモンには元来、雌に発情をもたらす作用がある。交尾直後の感受性期に数時間、雌マウスがこのフェロモンを嗅ぐと、その後はこのフェロモンによる発情が起らなくなる。つまり、妊娠は保障されることになる。文献(10)より改変

く、この一連の変化が、受胎して間もない雌で起これば着床が妨げられ、妊娠阻止に帰着する。

一方、交尾して間もない雌マウスが数時間後に交配雄から離され、24時間後に雄のケージに戻されても、妊娠は阻止されない。交配雄の尿にも妊娠阻止を惹起するフェロモンは含まれている。それにもかかわらず、交配雄のフェロモンが妊娠を阻止できないのは、実は雌マウスが交尾刺激を引き金としてこのフェロモンを記憶し<sup>(11)</sup>、この記憶によって、そのフェロモン情報の視床下部への伝達を阻止しているからである。すなわち、この記憶は妊娠の保障という生存価の高い働きを担っている

わけである。

## 2. 感受性期、記憶の保持と消去

フェロモン記憶は、雌を雄のフェロモンに曝露させただけでは形成されず、記憶形成には交尾刺激が必要である<sup>(12)</sup>。しかし、交尾完了と同時に記憶が成立するわけではない。記憶形成には、雌を雄のフェロモン\*に4.5~6時間曝露させる必要がある<sup>(13)</sup>。しかも、交尾直後、雌を

\*フェロモンは主要組織適合抗原複合体リガンドペプチドであるとの知見が報じられている。

雄のフェロモンから離し、6時間経ってからフェロモンに曝露させても記憶は形成されない。すなわち、記憶形成には、交尾直後から4.5~6時間の曝露が必要であり、この期間が要するに記憶形成の感受性期ということになる。一度形成された記憶は、少なくとも30日間は保持される<sup>(14)</sup>。すなわち、この記憶は長期記憶として蓄えられる。一方、この記憶は妊娠によって積極的に消去される<sup>(14)</sup>。

### 3. 記憶の貯蔵庫：副嗅球

このフェロモン記憶は脳のどの神経回路が関わって形成され、どこに蓄えられるのであろうか。近交系マウスを使う限り、妊娠阻止に関して雌マウスが識別できるのは系統差である。このように系統間で異なるにおいていった複雑なものの認識は、主嗅球から入力を受けている大脳皮質でなされる、と考えるのが当然かもしれない。しかし、主嗅覚系が妊娠阻止に関わるフェロモンの認識と何らかの関係をもつ、という証拠は得られていない。鼻腔粘膜嗅上皮（主嗅覚系）の選択的破壊によって、正常雄の尿のにおいと去勢雄のそれとの識別は著しく阻害されるが、妊娠が交配雄ではなく、なじみのない雄（交配雄とは系統の異なる雄）の尿によって阻止されるという現象はまったく影響を受けない<sup>(15)</sup>。海馬もまた嗅覚情報を受け取るが、海馬を破壊してもこのフェロモンの認識は影響を受けない<sup>(16)</sup>。したがって、交尾に続いて起こるフェロモンの認識は、発情（妊娠阻止）をもたらす鋤鼻系の働きによると考えられる。それでは、鋤鼻系投射部のどこが交配雄のフェロモンの認識・記憶に必要なのだろうか。

筆者らは、記憶形成の感受性期に鋤鼻系投射部へ局所麻酔薬を注入して、この感受性期のフェロモン情報伝達を一時的に遮断するという可逆的方法で、この問題を検討した<sup>(17)</sup>。最初の中継部位である副嗅球へ注入して、それ以降への情報伝達を遮断すると、記憶障害が起こるが、次の中継部位である扁桃体へ注入して、それ以降への情報伝達を遮断しても記憶障害は起こらなかった。この実験結果は、フェロモン情報が扁桃体より前の鋤鼻系中継部位まで伝えられると記憶として蓄えられ得ることを示している。扁桃体より前の中継部位というのは唯一副嗅球しかない。

この記憶形成には、副嗅球へのノルアドレナリン作動性線維の入力の働きが不可欠である。交尾前に副嗅球のノルアドレナリン作動性神経終末を6-ヒドロキドパミンで選択的に破壊しておくこと、なじみのない雄のフェロモンはもちろんのこと、交配雄のフェロモンに

よっても妊娠が阻止されてしまう<sup>(13)</sup>。また、交尾のときの腔刺激は嗅球のノルアドレナリンの代謝回転率を有意に増加させる<sup>(13)</sup>。この増加は刺激後3時間持続し、記憶形成に必要なフェロモン曝露時間と対応している。さらに、記憶形成には、このノルアドレナリンの放出の増大により活性化される $\alpha$ 受容体\*が必要である<sup>(18)</sup>。したがって、交尾刺激は副嗅球におけるノルアドレナリン放出の増大と $\alpha$ 受容体の活性化をもたらすことにより、記憶形成へと導くものと推察される。

長期記憶には新たなタンパク質の合成が必要であるとの考えが支配的である。フェロモン記憶が形成されるためには、交尾直後から約6時間のフェロモン曝露が必要であることはすでに述べたが、この期間の前半のタンパク質合成阻害でも、この期間以降のタンパク質合成阻害でも無効であるが、この期間の後半のタンパク質合成阻害だけが記憶形成を妨げる<sup>(17)</sup>。このことは、記憶形成にタンパク質合成が必要であり、かつその時間帯が狭いことを示している。

以上の一連の実験結果は、副嗅球が認識過程のみならず記憶を蓄える場として重要であることを示している<sup>(12)</sup>。

### 4. 副嗅球におけるノルアドレナリンの作用

交尾刺激によって放出され記憶形成へと導くノルアドレナリン (NA) は、副嗅球内シナプス伝達にいかなる効果を及ぼすのであろうか？ 鋤鼻器で受容されたフェロモン情報は副嗅球の僧帽細胞へ伝達される。この僧帽細胞は次の中継核である扁桃体へインパルスを送るが、このインパルスの頻度とパターンは副嗅球内の情報処理機構によって制御されている。その主たる場合は、僧帽細胞の主樹状突起が顆粒細胞とつくっている樹状突起どうしの相反性相互シナプスである（図4）。フェロモン受容に続いて興奮した僧帽細胞は、グルタミン酸（用語解説）を放出して顆粒細胞を興奮させる。興奮した顆粒細胞は、神経伝達物質のGABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) を放出して僧帽細胞を抑制する。すなわち、中継ニューロンである僧帽細胞は顆粒細胞から負のフィードバック制御を受けているわけである。

筆者らは、副嗅球スライス標本を調製して、僧帽細胞樹状突起から顆粒細胞樹状突起への興奮性シナプス伝達およびその可塑性におけるノルアドレナリンの効果を電気生理学的に解析した<sup>(19)</sup>。僧帽細胞の軸索（外側嗅索）

\*ノルアドレナリンの受容体は、その薬理学的特性により $\alpha$ あるいは $\beta$ などの種類に分類され、それらはさらに $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ などいくつかの種類に細分される。

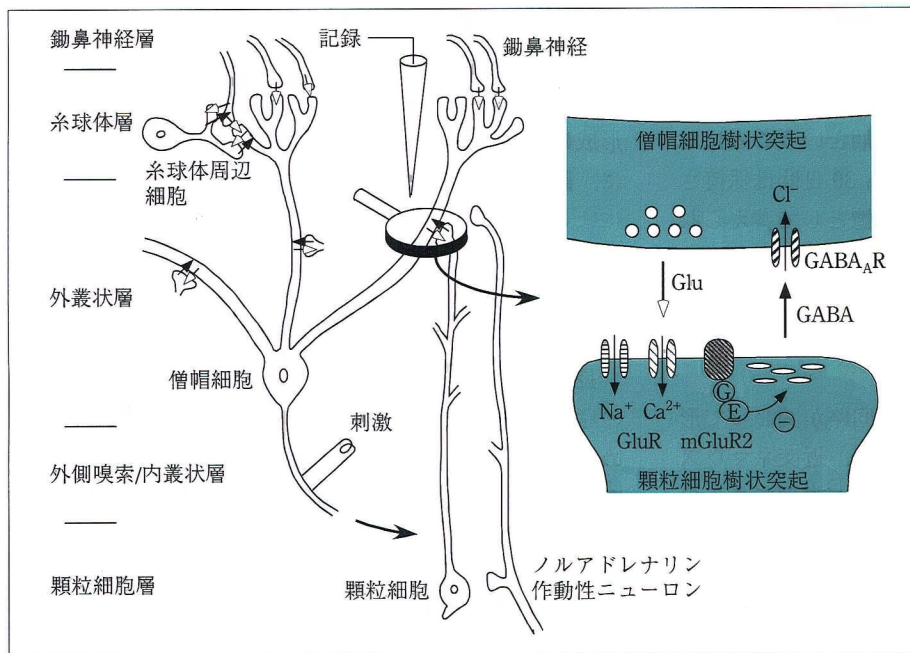


図4 ■ 副嗅球内の主要神経回路と電気生理学的実験のプロトコール  
 右に僧帽細胞と顆粒細胞の間に形成されている樹状突起どうしの双方向性シナプスを示す。白矢印は興奮性シナプスを、黒矢印は抑制性シナプスを表わしている。GABAの放出を抑制する信号路をマイナス⊖付きの矢印で示す。Glu: グルタミン酸, GluR: イオンチャネル型グルタミン酸受容体, mGluR2: 代謝型グルタミン酸受容体, GABA<sub>A</sub>R: GABA<sub>A</sub>受容体, G: Gタンパク質, E: 細胞内エフェクター. 文献(10)より改変

を電気刺激すると、顆粒細胞の興奮性シナプス後電位(フィールドEPSP; fEPSP)を反映した陰性フィールド電位が記録される。外側嗅索を比較的低頻度で長時間(10 Hz, 20発, 3分間隔で20回)刺激すると、fEPSPの長期増強(long-term potentiation: LTP)(用語解説)が誘導された。一方、短時間高頻度刺激(100 Hz, 100発, 3分間隔で4回)はLTPの誘導に有効ではなかった。これらの結果は、フェロモン記憶の形成に数時間のフェロモン曝露が必要であることと符合する。このLTPはNMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)受容体に依存して誘導された。フェロモン記憶に不可欠なノルアドレナリンは $\alpha_2$ 受容体を介してLTPの発現に促進的に作用した。この結果は、行動薬理学的結果とよく符合しており、LTPがフェロモン記憶の基礎過程であるとの見地を支持している。

僧帽細胞から顆粒細胞へのグルタミン酸作動性シナプスにおけるLTPは、このシナプスの形態学的変化を伴うことが考えられる。事実、電子顕微鏡を用いてシナプスの微細形態を観察すると、この変化が捉えられる<sup>(20)</sup>。すなわち、記憶を形成していない対照群に比較して記憶形成群では、僧帽細胞から顆粒細胞への興奮性シナプスの後膜肥厚のサイズが増大しているという結果である。

顆粒細胞のグルタミン酸受容体の活性化を引き金として、その下流にどのような細胞内の分子カスケードが存在するかは、まだ不明であるが、記憶形成へと導くいくつかの情報分子、たとえばカルモジュリン<sup>(21)</sup>、タンパク質キナーゼ<sup>(21)</sup>、一酸化窒素<sup>(22, 23)</sup>、最初期遺伝子<sup>(24)</sup>など

が考えられている。Brennanら<sup>(25)</sup>は、記憶形成と副嗅球内神経伝達物質の放出との相関性についてマイクロダイアリシ法を用いて検討し、記憶形成前に比較して、記憶形成とともにGABAの放出が増加していくことを認めている。一方、グルタミン酸の放出は増加しない。

## 5. フェロモン記憶のシナプス・分子メカニズム

僧帽細胞から顆粒細胞への興奮性シナプスの可塑的変化がどのように誘導されるのであろうか? その変化がどうして妊娠を保障することになるのであろうか? 交尾前、すなわち記憶形成前にフェロモン受容により興奮した僧帽細胞は、これと対をなす顆粒細胞からフィードバック抑制を受けることによって特定の発火パターンを形成し、この情報を次の中継核へ送り、ひいては内分泌変化を誘起する。このときの内分泌変化は、プロゲステロンの低下による発情の誘起である。交尾刺激によって放出されたノルアドレナリンは僧帽細胞の $\alpha_2$ 受容体の活性化、これに続く電位感受性 $Ca^{2+}$ チャンネルの抑制を介してグルタミン酸の放出を抑制する(図5)。このとき交配雄のフェロモンを受容すると、僧帽細胞の興奮に応じて顆粒細胞に発生する興奮性シナプス後電位の後の狭い時間帯に顆粒細胞の発火が忠実に起こる。ノルアドレナリンが作用しないと、顆粒細胞は脱分極し過ぎて $Na^+$ チャンネルの不活性化過程から回復できず、発火の忠実度が著しく低下する。この僧帽細胞から顆粒細胞への数時間にわたる忠実度の高いシナプス伝達が、もろもろの情報分子を駆動して、このシナプ스에可塑的な変化をもた

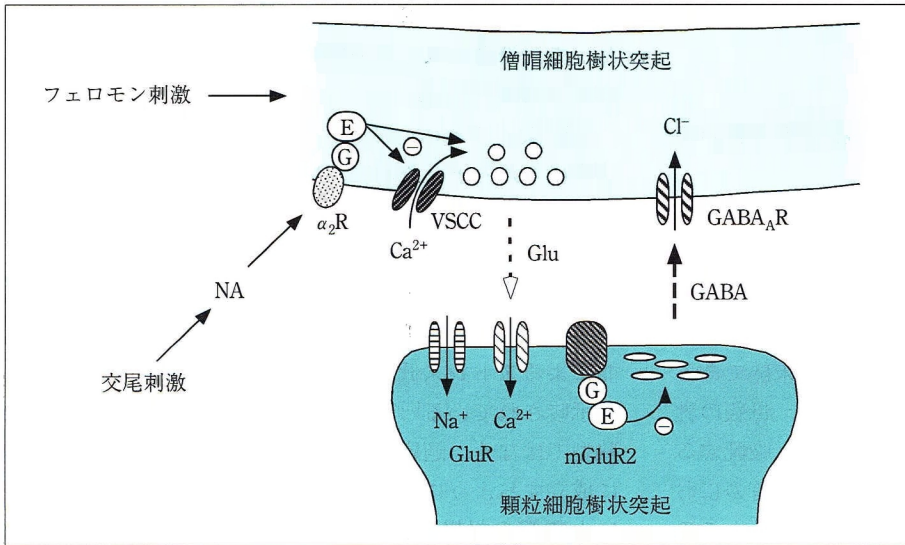


図5 ■ LTP 誘導のメカニズム  
 NA: ノルアドレナリン,  $\alpha_2R$ :  $\alpha_2$  アドレナリン受容体, VSCC: 電位感受性カルシウムチャンネル, Glu: グルタミン酸, GluR: イオンチャンネル型グルタミン酸受容体, mGluR2: 代謝型グルタミン酸受容体, GABA<sub>A</sub>R: GABA<sub>A</sub> 受容体, G: Gタンパク質, E: 細胞内エフェクター. 本文参照.

らす. この変化はさらに, メカニズムは不明であるが, GABA の放出の増加へと導く. 記憶形成後, この僧帽細胞-顆粒細胞間シナプスを刺激する交配雄のフェロモン信号は, 選択的に抑制され, 妊娠は保障される. 一方, なじみのない雄のフェロモンは, このようなシナプス変化が生じていない僧帽細胞-顆粒細胞間シナプスを刺激して流産をひき起こす.

### 母と仔の絆のモデル I: 母ヒツジによるわが子の認識

ヒツジは群れで生活し, かつ季節繁殖動物であるので, 春になると多くの子どもが群れに存在することになる. 子ヒツジは2~4週齢くらいにならないと母親を認識できないので, どの母親にも近づき乳を飲もうとする. しかし, 母ヒツジはわが子のみを受け入れ, 他の子を拒絶する. この拒絶行動は自分の子の生存を保障することになり, 適応的意義を有している. この拒絶行動は, 子ヒツジの毛や皮膚のにおいが主嗅覚系で受容・処理されて誘起される. 嗅球を除去したり, 嗅上皮を破壊すると母ヒツジはどの子どもも受け入れてしまう. このことは, 母ヒツジがにおいを嗅げなくても母性行動自体は起こるが, においを嗅げないとわが子に対する選択性が失われることを示している.

妊娠中のヒツジは子どものおいよりは餌のにおいに興味を示す. しかも, 子どものおいには母性行動に抑制的に作用する. ところが, 分娩を契機に母ヒツジは根本的に変わり, 餌よりは自分の子どものおいに興味を示すようになる. これらの変化は, 嗅球の僧帽細胞のにおい応答にも認められる<sup>(26)</sup>. 妊娠中のヒツジの僧帽細胞は子どものおいほとんど応答しないが, 分娩後は, わ

が子のおいにおいて選択的に応答する僧帽細胞が記録されるようになる. 母ヒツジのわが子に対する選択性は, 分娩時の産道刺激によって賦活された青斑核ノルアドレナリン作動性神経および視床下部室傍核オキシトシンニューロンがそれぞれノルアドレナリンおよびオキシトシン<sup>(27)</sup>を主嗅球において放出し, 主嗅球の僧帽細胞と顆粒細胞との間の相反性相互シナプスに可塑的变化を誘導することにより成立すると考えられている<sup>(28, 29)</sup>. ノルアドレナリンは僧帽細胞を脱抑制する. この脱抑制により NMDA 受容体が活性化され, 一酸化窒素が放出される<sup>(28)</sup>. 一酸化窒素はグルタミン酸の放出を増大させ, 僧帽細胞と顆粒細胞との間の相反性相互シナプスに可塑的变化を促進するというメカニズムが提唱されている<sup>(28, 29)</sup>. オキシトシンもノルアドレナリンの放出を増大させ, 可塑性の誘導に関わる<sup>(30)</sup>. 分娩後は, わが子のおいにおいて応答して主嗅球において放出されるグルタミン酸と GABA の量がともに増加するが, グルタミン酸より GABA の増加が大きい<sup>(26)</sup>. 母ヒツジがわが子のおいを認識・記憶するときに活性化されることが証明されて

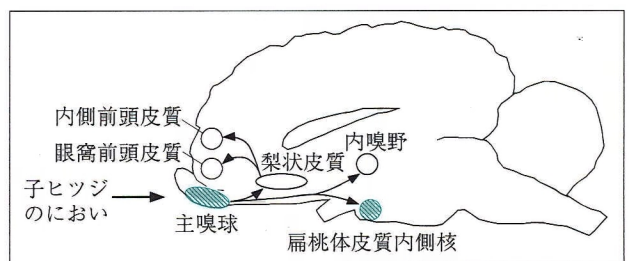


図6 ■ 母ヒツジがわが子のおいを認識・記憶するときに活性化される脳部位  
 わが子の認識・記憶に関わることが証明されている部位をコバルト色で示す. 文献<sup>(29)</sup>より改変

いる脳部位は、主嗅球のほか、扁桃体皮質内側核である<sup>(31)</sup> (図6)。

## 母と仔の絆のモデルII：新生仔におけるおのの学習

生後間もない時期に成立するおのの古典的条件づけがウサギとラットで研究されている<sup>(32~34)</sup>。両者とも就巢性の哺乳動物なので、生まれたときは耳も聞こえないし、目も見えない。子どもは主に嗅覚と体性感覚に頼って外部環境との関係を発達させる。子どもは未熟であるため母親による世話を相当必要としているが、母親の乳首がどこにあるかを定め、それにたどりつき、吸乳するといった行動は子にゆだねられている。子は乳首のにおいを手がかりとしてこの一連の行動を成し遂げる。このにおいは主嗅覚系で受容・処理され、乳首を探す行動を触発する。生後間もない時期ににおいの学習を促す感受性期が存在する。ひとたび乳首のにおいに対する学習が成立すると、子はこのにおいに対して愛着を獲得し、このにおいに反応して乳首を探す行動を強く起こすことになる。ウサギの場合、授乳中の口周辺の触刺激が無条件刺激として作用している。ラットの場合、母親が子をなめるといった体性感覚刺激が無条件刺激となる。実験的には、刷毛による体幹の摩擦、尾の圧迫、フットショックなどの体性感覚刺激を無条件刺激とするにおいの古典的条件づけが解析されている。

事実、生後11日目においと電撃を30分間、1回対提示するだけで、このにおいに対する嫌悪学習が成立する。このにおい学習は、電撃により賦活されたノルアドレナリン神経の働きを引き金として、主嗅球の僧帽細胞と顆粒細胞の相反性相互シナプスが深く関わり、転写因子CREB (cyclic AMP response element-binding protein) の発現とそのリン酸化を介して成立することを筆者らは示してきた<sup>(35, 36)</sup>。しかも、主嗅球のCREBの発現は長期記憶にのみ必要で短期記憶には必要ではないとの知見が得られた。この知見は、CREBが短期記憶を長期記憶へ移行させる分子スイッチとして働いていることを示すとともに、主嗅球がまさに記憶を蓄える場であることを示唆している。CREBのリン酸化には多くのキナーゼが関わるということが知られている。extracellular-signal regulated kinase (ERK) は mitogen-activated protein kinase (MAPK) サブファミリーの一員であり、MAPK/ERK キナーゼ (MEK) によってリン酸化される。においと電撃の対提示のときにMEK阻害剤を主嗅球へ注入すると、におい学習が阻害され、かつCREBのリン酸化も有意に低下することから、におい学習の成立に主嗅球

のMAPK/ERK-CREB経路が重要であることが判明した。また筆者らは、この学習の電気生理学的相関であるLTPも捉えている。

興味深いことに、においと電撃の対提示を生後10日以降に与えると、そのにおいに対して嫌悪学習が成立するが、生後8日以内に与えると、嗜好学習が成立する。電撃との対提示でもにおいの嗜好学習が成立する感受性期は、青斑核ノルアドレナリンニューロンの活動の亢進のほか、血中コルチコステロンの低濃度と扁桃体の低機能によるストレス低反応性によって維持されていることが示唆されている<sup>(37~40)</sup>。つまり、新生仔脳は成熟脳の未熟型ではなく、適応戦略として母親への愛着形成が確実に成立するように組織化されていると考えられる。においと電撃の対提示によりにおいの嗜好学習が成立するか、あるいは嫌悪学習が成立するかのスイッチングがコルチコステロンの投与あるいは除去(副腎摘出)によって操作できることから、血中コルチコステロン濃度が増加し、それによって扁桃体が活性化されると、電撃との対提示によりにおいの嫌悪学習が成立するようになると考えられる。

## 人と人の絆

人と人の社会的相互関係の処理に関わる神経回路を同定するための興味深い解析が行なわれている<sup>(41, 42)</sup>。それは、アニメーションを見ている間の脳の活動を評価したものである。アニメーションは2個の三角形がスクリーンでランダムに動き回るもの、ゴールに向かって動くもの、ある意図をもって相互に動くものの3種類である。3番目のアニメーションを見ると、動きのヒントだけから三角形の社会的な意味を理解することができる。こうした研究から、社会的な意味を理解するときに活動する紡錘回の外節、上側頭溝、扁桃体、正中前前頭皮質を含む神経ネットワークが浮かび上がってきた。社会的な洞察力が欠如し、コミュニケーションが障害される自閉症者は、これらの領域のすべてで健常者に比べて神経活動が少なく、動いている三角形の社会的な意味が理解できなかったのではないかと推察される。

人の社会的なつながりと神経ペプチドとの関係が知られている。性交時に男女とも血中オキシトシン濃度が増加する<sup>(43, 44)</sup>。男性は、血中バゾプレッシン濃度も増加する<sup>(45)</sup>。帝王切開で出産した母親は、正常分娩で出産した母親よりも授乳中のオキシトシンの分泌量が少なく、子どもの社会的なつながりが弱い<sup>(46)</sup>。分娩後1時間以内に授乳すると、母子の絆の形成が促進される<sup>(47)</sup>。孤児院で育

てられた子どもは、家庭で育てられた子どもよりも尿中のオキシトシンとバゾプレッシンの濃度が低い<sup>(48)</sup>。自閉症の子どもは血中オキシトシン濃度が低い<sup>(49)</sup>。この低値は、翻訳後のプロホルモンをホルモンにする酵素の変異が関わっている可能性がある<sup>(50)</sup>。自閉症やアスペルガー症候群の成人にオキシトシンを投与すると、多動が減少する<sup>(51)</sup>。オキシトシンは人と人の信頼関係を深める<sup>(52)</sup>。以上の知見は、オキシトシンやバゾプレッシンが親子・夫婦の絆の形成に深く関わっていることを示唆している。

新生児は母親のにおいに嗜好反応を示すが、この反応は分娩後の母子対面が1時間遅れても弱まる<sup>(53, 54)</sup>。一方、母親もわが子のおいを弁別する力は分娩直後ほど高い<sup>(55, 56)</sup>。そのため分娩直後、あるいはできるだけ速やかな母子対面が重要とされている。しかし、人は高い適応能力をもち、その絆も動物のように単純ではない。多くの要因が関わり、長期に渡る過程を経て形成される。もしも子が未熟児であったり疾病をもっていたために母子の分離を余儀なくされても、その後それを克服して絆を形成していく、いわば安全機構の回路をもっているらしい。

\*

絆を支える脳の機能は、複数の感覚情報処理と複雑な運動応答のほか、感覚入力を運動出力へと連結させる注意や記憶、社会的認知、最も特徴的な動機づけなどの認知過程を含む。これを理解するためには、分子から細胞、回路、システムまでを統合的にとらえ、多角的に研究を推進していく必要がある。さらには、基礎研究の成果を踏まえ、臨床医学への応用のためのトランスレーショナルリサーチの推進とその方法論の確立が望まれる。

## 文献

- 1) C. H. Kinsley & K. G. Lambert : *Sci. Am.*, **294**, 72 (2006).
- 2) T. R. Insel & L. E. Shapiro : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 5981 (1992).
- 3) T. R. Insel & L. J. Young : *Nature Rev. Neurosci.*, **2**, 129 (2001).
- 4) L. J. Young & Z. Wang : *Nature Neurosci.*, **7**, 1048 (2004).
- 5) B. Gingrich, Y. Liu, C. Cascio, Z. Wang & T. R. Insel : *Behav. Neurosci.*, **114**, 173 (2000).
- 6) Y. Liu & Z. X. Wang : *Neuroscience*, **121**, 537 (2003).
- 7) T. R. Insel, Z. Wang & C. F. Ferris : *J. Neurosci.*, **14**, 5381 (1994).
- 8) M. M. Lim & L. J. Young : *Neuroscience*, **125**, 35 (2004).
- 9) M. M. Lim, Z. Wang, D. E. Olazabal, X. Ren, E. F. Terwilliger & L. J. Young : *Nature*, **492**, 754 (2004).
- 10) H. Kaba & S. Nakanishi : *Rev. Neurosci.*, **6**, 125 (1995).
- 11) E. B. Keverne : *Trends Neurosci.*, **6**, 381 (1983).
- 12) P. Brennan, H. Kaba & E. B. Keverne : *Science*, **250**, 1223 (1990).
- 13) A. E. Rosser & E. B. Keverne : *Neuroscience*, **15**, 1141 (1985).
- 14) H. Kaba, A. E. Rosser & E. B. Keverne : *Neuroscience*, **24**, 93 (1988).
- 15) A. Lloyd-Thomas & E. B. Keverne : *Neuroscience*, **7**, 907 (1982).
- 16) R. Selway & E. B. Keverne : *Physiol. Behav.*, **47**, 249 (1990).
- 17) H. Kaba A. Rosser & E. B. Keverne : *Neuroscience*, **32**, 657 (1989).
- 18) H. Kaba & E. B. Keverne : *Neuroscience*, **25**, 1007 (1988).
- 19) G.-Z. Huang & H. Kaba : *Neurosci. Res., Suppl.*, **25**, S74 (2001).
- 20) M. Matsuoka, H. Kaba, Y. Mori & M. Ichikawa : *Neuro-Report*, **8**, 2501 (1997).
- 21) H. Nakazawa, H. Kaba, T. Higuchi & S. Inoue : *Neurosci-ence*, **69**, 585 (1995).
- 22) C. O. Okere, H. Kaba & T. Higuchi : *Neuroscience*, **71**, 349 (1996).
- 23) C. O. Okere & H. Kaba : *Eur. J. Neurosci.*, **12**, 4552 (2000).
- 24) P. A. Brennan, D. Hancock & E. B. Keverne : *Neurosci-ence*, **49**, 277 (1992).
- 25) P. A. Brennan, K. M. Kendrick & E. B. Keverne : *Neuro-science*, **6**, 1075 (1995).
- 26) K. M. Kendrick, F. Lévy & E. B. Keverne : *Science*, **256**, 833 (1992).
- 27) F. Lévy, K. M. Kendrick, J. A. Goode, R. Guevara-Guzman & E. B. Keverne : *Brain Res.*, **66**, 197 (1995).
- 28) K. M. Kendrick, A. P. C. Da Costa, K. D. Broad, S. Ohkura, R. Guevara, F. Lévy & E. B. Keverne : *Brain Res. Bull.*, **44**, 383 (1997).
- 29) F. Lévy, M. Keller & P. Poindron : *Horm. Behav.*, **46**, 284 (2004).
- 30) F. Lévy, R. Guevara-Guzman, M. R. Hinton, K. M. Kendrick & E. B. Keverne : *Behav. Neurosci.*, **107**, 662 (1993).
- 31) M. Keller, G. Perrin, M. Meurisse, G. Ferreira & F. Lévy : *Eur. J. Neurosci.*, **20**, 3433 (2004).
- 32) R. Hudson : *Curr. Opin. Neurobiol.*, **3**, 548 (1993).
- 33) D. A. Wilson & R. M. Sullivan : *Behav. Neural Biol.*, **61**, 1 (1994).
- 34) R. M. Sullivan & D. A. Wilson : *Learn. Mem.*, **10**, 1 (2003).
- 35) J.-J. Zhang, F. Okutani, S. Inoue & H. Kaba : *Neurosci-ence*, **117**, 707 (2003).
- 36) J.-J. Zhang, F. Okutani, S. Inoue & H. Kaba : *Neurosci-ence*, **121**, 9 (2003).
- 37) R. M. Sullivan, M. Landers, B. Yeaman & D. A. Wilson : *Nature*, **407**, 38 (2000).
- 38) S. Moriceau & R. M. Sullivan : *J. Neurosci.*, **24**, 1182 (2004).
- 39) S. Moriceau & R. M. Sullivan : *Behav. Neurosci.*, **118**, 274 (2004).
- 40) S. Moriceau & R. M. Sullivan : *Dev. Psychobiol.*, **47**, 230 (2005).
- 41) F. Castelli, F. C. Frith, F. Happé & U. Frith : *Brain*, **125**, 1839 (2002).
- 42) U. Frith : *Neuron*, **32**, 969 (2001).
- 43) S. Uckert, A. J. Becker, B. O. Ness, C. G. Stief, F. Scheller, W. H. Knapp & U. Jonas : *World J. Urol.*, **20**, 323 (2003).
- 44) W. Blaicher, D. Gruber, C. Bieglmayer, A. M. Blaicher, W. Knogler & J. C. Huber : *Gynecol. Obstet. Invest.*, **47**,



- 125 (1999).
- 45) M. R. Murphy, J. R. Seckl, S. Burton, S. A. Checkley & S. L. Lightman : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**, 738 (1987).
- 46) E. Nissen, P. Gustavsson, A. M. Widstrom & K. Uvnas-Moberg : *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, **19**, 49 (1998).
- 47) M. M. McCarthy & M. Altemus : *Mol. Med. Today*, **3**, 269 (1997).
- 48) A. B. Wismer Fries, T. E. Ziegler, J. R. Kurian, S. Jacoris & S. D. Pollak : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 17237 (2005).
- 49) C. Modahl, L. Green, D. Fein, M. Morris, L. Waterhouse, C. Feinstein & H. Levin : *Biol. Psychiatry*, **43**, 270 (1998).
- 50) L. Green, D. Fein, C. Modahl, C. Feinstein, L. Waterhouse & M. Morris : *Biol. Psychiatry*, **50**, 609 (2001).
- 51) E. Hollander, S. Novotny, M. Hanratty, R. Yaffe, C. M. DeCaria, B. R. Aronowitz & S. Mosovich : *Neuropsychopharmacology*, **28**, 193 (2003).
- 52) M. Kosfeld, M. Heinrichs, P. J. Zak, U. Fischbacher & E. Hehr : *Nature*, **435**, 673 (2005).
- 53) A. MacFarlane : in "Parent-infant Interactions", Ciba Found. Symp. **33**, 1975, p. 103.
- 54) L. Righard & M. O. Alade : *Lancet*, **336**, 1105 (1990).
- 55) M. Kaitz, A. Good, A. M. Rokem & A. I. Eidelman : *Dev. Psychobiol.*, **20**, 587 (1987).
- 56) A. S. Fleming, C. Corter, P. Franks, M. Surbey, B. Schneider & M. Steiner : *Dev. Psychobiol.*, **26**, 115 (1993).



## 遺伝子 第8版

Benjamin Lewin 著, 菊池韶彦, 榎 佳之, 水野 猛, 伊庭英夫 訳  
A4判, 952頁, 10,500円(税込)  
東京化学同人, 2006年

本書は, Benjamin Lewin 博士の名著『GENES』第8版の日本語訳である。まず, B5判からA4判に改訂されていることに新鮮さを感じた。次に, 初版からすでに四半世紀も経ったのかというある種の感慨。実は, 以前に3年ほど本書の英語版を大学院の授業の教科書として使っていたことがある。評者の実力と15回という講義回数の制約から, とても全部を講義できるわけではなかったが, 大変な勉強になった記憶がある。それだけに, 本書にはある種の懐かしい思いもある。さらに, 7版の時もそうであったが, 8版の原著が出版されて2年足らずの間に日本語訳が出たわけであり, 翻訳にあたられた先生方の弛みない努力に頭が下がる。

早速中をめくってみると, 7版と同様, 8版でもI部から第VI部までの6部構成であるが, 第7版が6部29章であったのに対し, 8版は31章に増えている。第III部に「遺伝子発現調節」という1章が加わったことと, V部に「クロマチンの構造を調節する」という章が加わったためである。そうした改訂のためと思われるが, 7版の各部のタイトルが, 「遺伝子」, 「タンパク質」, 「mRNA」, 「DNA」, 「核」, 「細胞」であったのに対し, 8版ではIII部のタイトルが「遺伝子発現」と変わっていたり, I部やV部を構成するいくつかの章のタイトルも違ったものになっている。また, 図が本文の中にちりばめられていた7版と違って, 8版ではそれぞれのページの外側に図のための専用のスペー

スをゆったりと取っている。このことにより, 非常にすっきりとして見やすくなり, 上品な感じを与える本となった。さらに, 7版と違い, それぞれの章の初めに各節のタイトルがまとめて記述されていて, また各節の最初に数行の要約が囲み記事のような形で記述されている。すべての図の上に, その図で著者が読者に言いたいことが赤い背景のスペースに短くまとめられてもいる。こうした読者のことを考えたいくつかの新しい編集スタイルが, 8版に新しい本のような印象を与えている。

今回の改訂の特徴は, 多くの生物のゲノムの全塩基配列が決定されたことから得られた最新の情報を全体にわたって取り入れたことにあるが, まさに, 絶え間なく進化し続ける「LewinのGENES」ということができる。20年前の著者の思想は, 「遺伝子」という視点から, 生命現象を原核生物, 真核生物にかかわらず統一的に理解するというものであったと思われる。20年の間に, ゲノムの時代が到来し, たとえば, T. A. Brown 博士の大胆な試みの教科書『GENOMES』のような, 「ゲノム」を出発点として生命, あるいは生命システムを理解しようとする新しい試みの教科書も出版されている。しかし, いかにゲノム情報を取り入れる改訂を行なっても, 生命現象は「遺伝子(GENES)」を主軸にした観点から統一的に理解できる, という著者の思想は微塵も変わっていないように感じられる。

(原島 俊)