

2020年 3月 24日

報道機関各位

国立大学法人 山梨大学医学部

初産マウスにおけるネグレクト様の子育て行動と改善の兆し —シナプスタンパク質 CAST による神経の機能の制御が関与—

山梨大学医学部・生化学講座第一教室 大塚 稔久教授、及び萩原 明准教授らの研究グループは、シナプスタンパク質 **CAST** の欠損マウスの養育行動において、初産の母マウスにネグレクト(育児放棄)様の行動がみられ、経産マウスではその子育て行動が改善することを見出しました。このように経産マウスで改善する例は世界でも珍しく、今後、初産マウスと経産マウスにおける神経機構の違いを明らかにするよいモデル系になることが期待されます。子育ての経験や学習によって神経機構が再編するメカニズムを明らかにすることで、将来子育てサポート体制の強化や新たなセオリーの構築などを通して、広く社会に貢献していくことを目指しています。

本研究の成果は2020年3月23日、英国科学誌 *Nature* の姉妹誌「*Scientific Reports*」のオンライン版で公開されました。(公開サイト <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62072-1>)

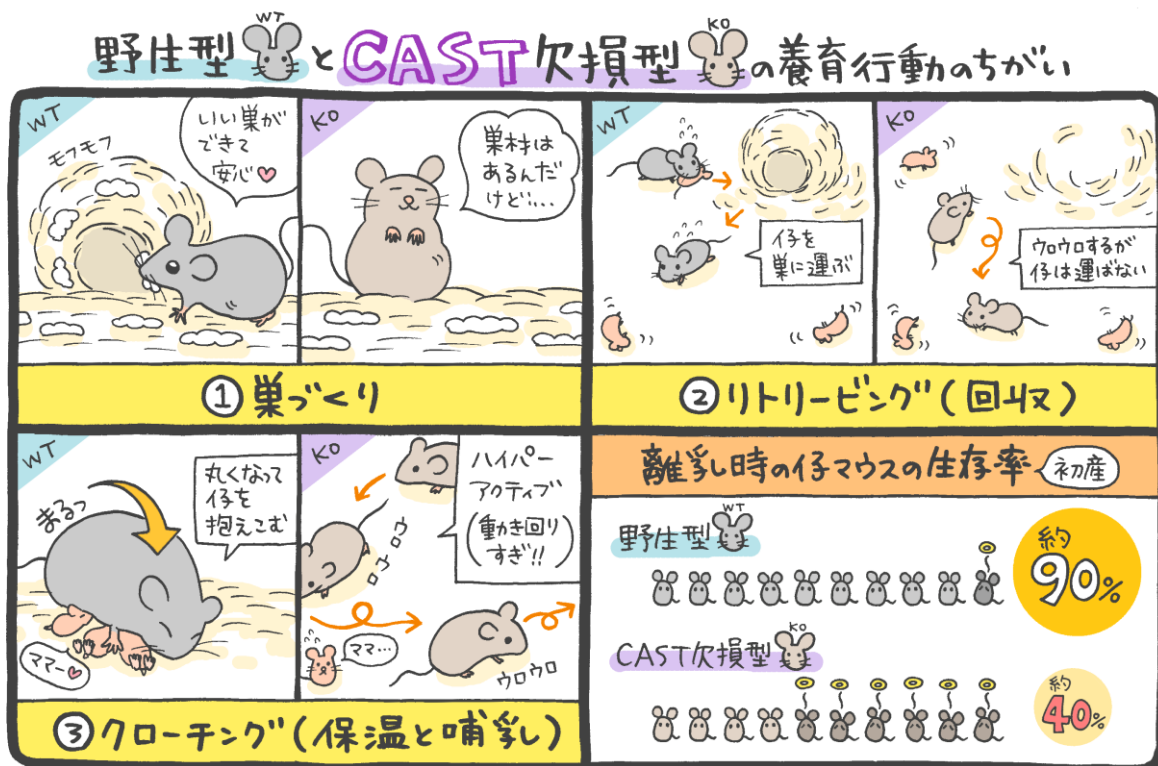


イラスト: 山梨大学アドミッションセンター 鈴木 律子

研究の背景

あらゆる生物において子の生存可能性を高めることは種の存続にとって重要であり、基本的な部分は進化的に保存されていると考えられています。ほ乳類の養育行動には、仔を安全に養育するための巣の形成から始まり、未熟な状態で生まれてきた仔を巣に集め、保温・哺乳し、排せつの世話や時には敵の攻撃から守るといったマルチタスクが要求されます。これら様々な行動は、脳内の 神経細胞 [1] によって構築された 神経回路網 [1] で制御されており、神経回路網の情報を伝達する場(部位)となる シナプス [2] は回路の機能を調節する要として働いています。このシナプスには伝達物質の放出を制御する CAZ タンパク質 [3] が局在しており、本研究では CAZ タンパク質の 1 つである **CAST** を欠損させたマウスの養育行動を詳細に解析しました。

研究の成果

通常母マウスは 10 匹前後の仔マウスを出産し、約 4 週間の新生仔期を経て仔マウスたちは離乳し成長していきます。初産の CAST 欠損(CAST KO)母マウスでは、この新生仔期の間に仔マウスの数が半分以下まで低下すること、一方経産の CAST 欠損マウスでは離乳できる仔マウスが 7-8 割程度まで回復していることがわかりました(Fig. 1A)。また、養育行動の指標となる巣作りの評価においても、初産前の CAST 欠損マウスは有意に低い結果が得られています(Fig. 1B)。

まずマウスの養育行動として、仔マウスを巣に運び込む・リトリ―ビング(retrieving)行動や保温・哺乳のために仔マウスの上に覆いかぶさる・クローチング(crouching)行動の解析を行いました。その結果、CAST 欠損マウスではケージ内に配置された 3 匹の仔マウスを時間内に回収できないケースやクローチング時間が有意に短いことがわかってきました。さらに、その時のマウスの行動軌跡を解析したところ、野生型(WT)のマウスはクローチングのため巣のある場所にとどまっているのに対し、CAST 欠損マウス(KO)はケージ内を移動しハイパーアクティブな状態になっている様子が見られました(Fig. 2)。

Fig. 1

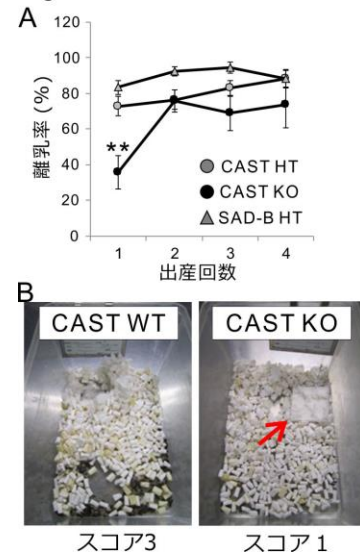
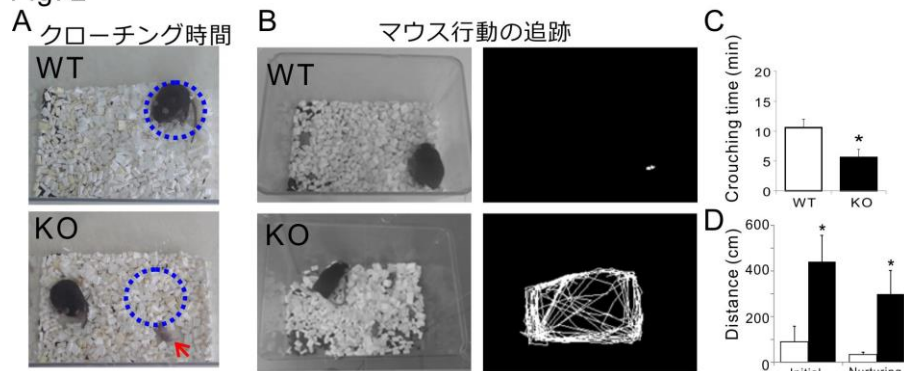


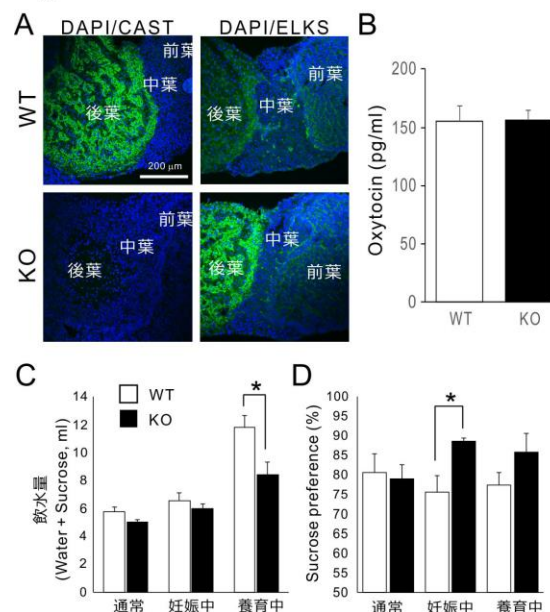
Fig. 2



次に CAST が関与する伝達物質の放出に着目し、愛情ホルモンと呼ばれるオキシトシンの検証を行いました。CAST はオキシトシンが放出される下垂体後葉に強く発現していますが、血中に放出されるオキシトシン量に有意な差はみられませんでした。これは、CAST のファミリータンパク質 ELKS の発現が後葉で増加しており、代償的に作用していると推測されます (Fig. 3A, B)。

Fig. 3

さらに、産後うつ症状とネグレクト様の子育て異常との関係を知るため、糖嗜好性試験 (sucrose preference test) を行いました。その結果、CAST 欠損マウスでは子育て中の飲水量の有意な低下や、妊娠中の糖嗜好性が増大していることがわかりました (Fig. 3C, D)。これらの結果から、妊娠中の嗜好性を変化させる情緒の変動がその後の養育行動にも影響を与える可能性が示唆されました。



論文情報

論文タイトル:

Impaired experience-dependent maternal care in presynaptic active zone protein CAST-deficient dams

著者:

Akari Hagiwara, Naoko Sugiyama and Toshihisa Ohtsuka

掲載誌:

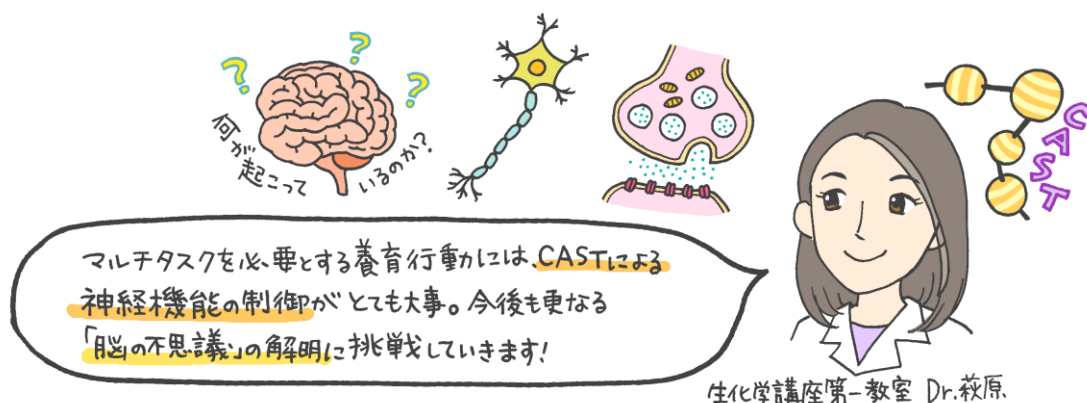
Scientific Reports volume 10, Article number: 5238 (2020)

今後の展開

養育行動には巣作りから始まり、出産後は仔マウスの回収、保温・哺乳、排せつの世話、敵の攻撃から守るなどマルチタスクが必要であり、これらの行動は神経伝達や各種ホルモンの放出によって適切に制御される必要があります。本研究により、伝達物質の放出を制御するタンパク質である CAST が、保温や哺乳に必要なクローチング行動に必要であること、また妊娠中の情動変化がネグレクト様の養育行動の要因となっていることが示唆されました。

一方、CAST は脳の様々な神経細胞において伝達物質の放出を制御しており、CAST 欠損マウスでみられたネグレクト様の行動と関係する神経細胞やその回路網の特定、また情動変化をもたらす神経調節因子などは未だよくわかっていません。

今後、関連する神経回路網を特定し、初産マウスと経産マウスにおける神経構造を比較することで、初産の経験や学習が2回目以降の養育行動を改善させたメカニズムなどを明らかにしていきたいと思います。また、妊娠中の情動変化に関連する神経因子が出産後の子育て行動に作用する可能性に関しては、本 CAST 欠損マウスをモデル系として妊娠中の神経・精神作用薬の効果を検証することで、産後うつ等様々な社会問題にも応用できる成果が期待されます。



<過去の関連するプレスリリース>

2018年9月6日発行 山梨大学

「シナプスタンパク質 CAST/ELKS による網膜神経伝達部位の構築・維持機構の発見」

<https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2018/09/20180906pr.pdf>

<研究プロジェクトについて>

本研究は山梨大学重点的研究プロジェクト(先端脳科学研究)、及び日本学術振興会 JSPS 科研費・基盤研究および新学術領域研究(大塚教授)、挑戦的萌芽研究(萩原准教授)による支援を受けて行われました。

<研究に関する問合せ>

国立大学法人 山梨大学 医学部 生化学講座第一教室

Tel: 055-273-9490 Fax: 055-273-9490

教授 大塚 稔久 E-mail: tohtsuka@yamanashi.ac.jp

准教授 萩原 明 E-mail: akarih@yamanashi.ac.jp

<報道に関する問合せ>

国立大学法人 山梨大学 総務部総務課広報企画室

Tel: 055-220-8006 Fax: 055-220-8799

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp

用語説明

[1] 神経細胞及び神経回路網

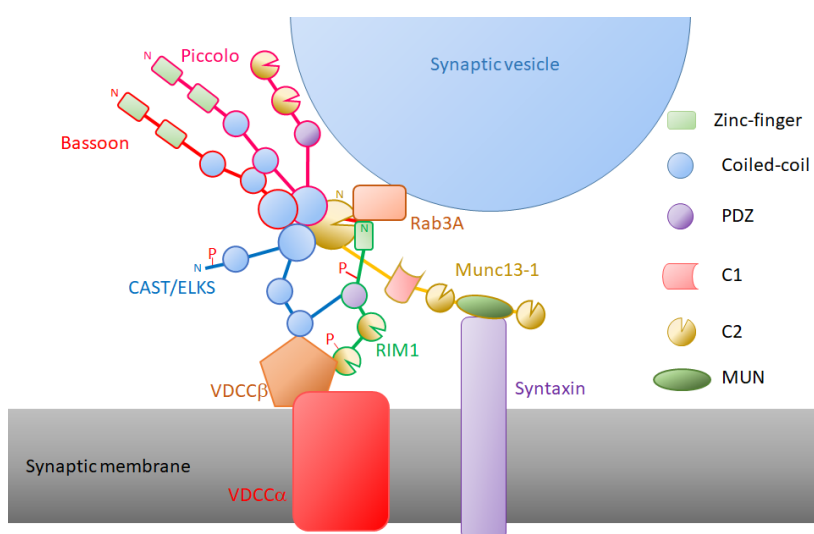
脳内に無数に存在する神経細胞は、神経情報の伝達を担う樹状突起、軸索、及びシナプスと呼ばれる形態学的な特徴を備えている。脳の機能は、これらの細胞がネットワーク(回路)を形成し、様々な情報を処理、統合させることで制御されている。

[2] シナプス

神経細胞が他の細胞へと情報を伝達するために形成する接合部位を示し、ここではシナプス小胞からの伝達物質放出によって神経活動が伝達される場をシナプスと呼称する。

シナプスの微細構造は、伝達物質を内包するシナプス小胞が多数存在するシナプス前終末、数十 nm(ナノメートル)の間隔を挟んで(シナプス間隙)、伝達物質に対する受容体が集積するシナプス後膜から成る。特に、シナプス小胞が融合し放出が行われる部位を開口放出部(アクティブゾーン、AZ)と呼ぶ。

[3] CAZ タンパク質



シナプス前終末の開口放出部(AZ)に局在するタンパク質群の総称。CAST/ELKSを含め、数種類のタンパク質が同定されており、各タンパク質が相互作用することで、開口放出部の形成や、シナプス小胞の膜への融合(開口放出)を制御している。

Neuroscience Research (2017), Hamada, Ohtsuka