

## 母親攻撃行動の神経内分泌基盤に関する研究の動向

筑波大学人間総合科学研究科 永田 知代<sup>1)</sup>

筑波大学人間系行動神経内分泌研究室 小川 園子

Neuroendocrine mechanisms of maternal aggression

Kazuyo Nagata (*Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

Sonoko Ogawa (*Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

It is well known that pregnant and lactating females show vigorous aggressive behavior toward adult conspecifics of both sexes. This type of aggressive behavior, called as maternal aggression, has been studied in various rodent species including laboratory mice and rats. In this review article, we have discussed neuroendocrine basis of maternal aggression. In the first part, we have overviewed studies in 1970's to 1980's focusing on a role played by hormones responsible for maintenance of pregnancy and lactation in the expression of maternal aggression. In the second part, we have reviewed more recent studies on the regulation of maternal aggression by neuropeptides such as oxytocin, vasopressin, and corticotropin releasing hormone. We discussed possible future research directions for better understanding of brain mechanisms of maternal aggression.

**Key words:** maternal aggression, steroid hormones, oxytocin, vasopressin, corticotropin releasing hormone

### 背 景

ヒトを含め全てのほ乳類の雌では、妊娠・出産・授乳の時期に、劇的な生理的・行動的变化が起こる。すなわち、妊娠の維持、分娩、乳汁の産生、分泌などの生殖に直接関わる生理学的変化や、授乳や子の世話などの行動的变化があり、これらの事象の適切な発現は、子の生存や発達において極めて重要である。生殖を支えるホルモンの動態に依存して発現する社会行動である「養育行動」の神経基盤の解明にむけ、今日まで数多くの研究が報告されてきている。その詳細は他稿に譲り、本稿では、妊娠・授乳期の雌が示す攻撃行動に焦点をあてる。齧歯類を

始めとする多くの動物種の雌は、母親、特に授乳期になると、成体雄を含む他個体に対する激しい攻撃行動を示し、他個体によってもたらされうる危害から自身や仔を防衛することが知られている。この行動の表出に関わる刺激要因、経験の効果、妊娠・授乳に直接関与するホルモンの役割についての心理生物学的研究が、1970-1980年代に数多く報告されたものの、行動の発現を司る脳内分子機構については、未解決のまま残されていた。2000年代以降、行動神経内分泌学研究においても分子生物学的手法を用いた解析が進むに従い、新しい知見がもたらされるようになってきた。そこで、本稿では、授乳期の母親が示す攻撃行動の行動神経内分泌学研究の動向と成果について、おおまかに初期研究と最近10年間の研究とに分けて概説する。

1) 本論文執筆に際して、科学研究費基盤 (A) 23240057 および筑波大学学内プロジェクトのサポートを受けた。

## 母親攻撃行動についての初期の研究

1950年代から1960年代にかけて、コロニー場面での観察等において、通常はほとんど攻撃行動を示さない雌が、出産後には仔に近づく他個体に対して攻撃行動を示すことが、たびたび報告された (Hafez, 1962; Scott & Frederison, 1951)。このような授乳期の母親が示す攻撃行動は、Moyer (1968) によって、“maternal aggression (母親あるいは母性攻撃行動)” と呼ばれるようになった。母親攻撃行動の実験的研究が行われるようになったのは、Gandelman (1972) が、同種雄個体に対する授乳期マウスの攻撃行動の観察結果を報告してからである。その後、いくつかの異なる系統のマウスやラットを用いた観察から、授乳期雌だけではなく、妊娠期雌においても攻撃行動が発現することが明らかとなった (Hedricks & Daniels, 1981; Noirot, Goyens, & Buhot, 1975; Ogawa & Makino, 1984)。そこで、ここでは、母親攻撃行動を“妊娠中および授乳中の母親が示す攻撃行動”と定義し、1990年代半ば以前に行われた齧歯類の母親攻撃行動研究に関して概観する。

1970年代から妊娠期および授乳期の各々の時期における攻撃行動発現の研究が進められてきた (Flannelly & Flannelly, 1987; Hedricks & Daniels, 1981; Noirot et al., 1975; Ogawa & Makino, 1984)。その結果、攻撃行動は、交尾後数日で出現し始め、妊娠の進行とともに増加した後、出産直前・直後には一度減少するが、出産後発情の終了と共に再び増大し、授乳期前半でピークを迎えた後に、徐々に減少し、仔の離乳後にはほとんど発現しなくなることが報告されている (Flannelly & Flannelly, 1987; Gandelman, 1972; Hedricks & Daniels, 1981; Mann & Svare, 1982; Noirot et al., 1975; Ogawa & Makino, 1984; Svare & Gandelman, 1976a; Svare & Gandelman, 1976b)。このように妊娠・授乳期を通じた母親攻撃行動の発現レベルの変化の様相が明らかになったことから、妊娠・分娩・授乳に伴って大きく変化するホルモンに注目が集まり、攻撃行動表出との関係を解析する研究が行われた。

受精卵の着床と卵巣の黄体化に働くプロゲステロンの血中レベルは、交尾直後の妊娠初期に急激に増加し、妊娠中期で再度大きく増加するが、出産24-48時間前に急速に減少する。一方、エストロゲンレベルは、妊娠中期から徐々に上昇し、妊娠後期、分娩時には高い値を示すことが知られている。このような妊娠に伴うホルモン変化には、ラットとマウスで大きな違いはないものの、妊娠期における攻撃行動のレベルの変化の様相には、両者で違いがある

ことがたびたび報告された。ラットにおいて、妊娠後期に攻撃行動の増加が起こる (Albert, Walsh, Zalys, & Dyson, 1988; Flannelly, Flannelly, & Lore; 1986) のとは対照的に、マウスでは、交尾後かなり早い段階、具体的には妊娠3-5日目に攻撃行動の増加が見られる (Noirot et al., 1975; Ogawa & Makino, 1984)。この時期は、プロゲステロンレベルの急激な上昇と一致することから、妊娠期攻撃行動にプロゲステロンが促進的に働く可能性が検討された (Mann, Konen, & Svare, 1984)。その結果、血中プロゲステロンレベルと妊娠期の攻撃行動レベルとの間には、正の相関関係が見出されたものの、妊娠期雌マウスにプロゲステロンを皮下投与しても攻撃行動レベルに変化が見られなかったことから (Mann et al., 1984)、プロゲステロンと母親攻撃行動レベルとの間の因果関係についての確証は得られていない。

妊娠末期から出産にかけて起こるステロイドホルモンの変化、特に、妊娠後期から出産直前にかけて急激に上昇し、出産後直ちに減少するエストロゲン動態と授乳期における攻撃行動の「発動 (onset)」との関係に着目した解析も報告されている。これらの研究では、妊娠末期に帝王切開と卵巣除去により妊娠を人工的に終了させた雌にエストロゲンやプロゲステロンを投与して一時的に妊娠末期の内分泌状態にした後に、各々のホルモン投与を中断することによって、攻撃行動の発現にどのような影響が見られるかを検討している。その結果、マウスでは、妊娠後期に一度上昇したエストロゲンが、妊娠末期に急激に減少することが、授乳期における攻撃行動の「発動 (onset)」に必須であるのに対し (Ghiraldi, Plonsky, & Svare, 1993)、ラットでは、むしろ妊娠末期に見られる高濃度のエストロゲンが、授乳期における攻撃行動の発動には必要であることが報告されている (Mayer, Monroy, & Rosenblatt, 1990; Mayer & Rosenblatt, 1987; Mayer & Rosenblatt, 1993)。

Svare らのグループは、また、授乳期における高レベルの攻撃行動発現の「維持 (maintenance)」に果たすステロイドホルモンの役割についても検討している (Svare, 1980; Svare & Gandelman, 1975)。すなわち、授乳期マウスにエストロゲンや、高濃度のテストステロンを投与すると攻撃行動が減少することを彼らは報告している。これらのステロイドホルモンの作用機序については、十分な解析が行われていないが、エストロゲンはもとより、テストステロンも脳内で酵素アロマターゼによりエストラジオールに変換されてエストロゲン受容体を介して攻

撃行動を抑制したものと考えられる。事実、2000年代に入って、エストロゲン受容体のベータサブタイプの遺伝子欠損マウスで、授乳期攻撃行動が亢進していることを我々は見出している (Ogawa, Nomura, Choleris, & Pfaff, 2005)。さらに、プロゲステロンについても、最近、授乳期雌ラットへの受容体拮抗薬 (RU486) の皮下投与により攻撃行動が増加することが報告されている (de Sousa, Lazzari, de Azevedo, de Almedia, Sanvito, Lucion, & Giovenardi, 2010)。しかし、母親攻撃行動制御におけるこれらステロイドホルモンの脳内作用部位や作用機序については、未だ不明のままである。

授乳期の攻撃行動は、母親と仔を分離したり、仔が母親の乳首を吸うことができないようにすると大きく減少する (Gandelman, 1972; Garland & Svare, 1988; Svare & Gandelman, 1976b) ことから、乳首への吸い付き刺激の重要性が指摘されてきた。そこで、乳腺の発育と乳汁分泌を促進する働きを持つプロラクチンが、授乳期に亢進する攻撃行動にも促進的に働くであろうという仮説に基づく実験が1980年代には数多く報告された。プロラクチンは、下垂体前葉から血中に分泌された後、脳内に取り込まれてプロラクチン受容体を介して行動の制御に関与すると考えられている。授乳期マウスの下垂体切除や、プロラクチン抑制薬であるエルゴコリンやプロモクリプチンの皮下投与が、母親攻撃行動に及ぼす影響を検討した研究では、予想に反して攻撃行動の減少は全く見られないことが報告されている (Broida, Michael, & Svare, 1981; Mann, Michael, & Svare, 1980)。従って、1990年代以降、プロラクチンと母親攻撃行動との関係についての研究は、ほとんど報告されていない。しかし、最近のラットにおける研究では、プロラクチンレベルが攻撃行動レベルを決定しているのではなく、むしろ授乳期雌ラットが攻撃行動テスト中に雄イントルーダーに接触した後に血中のプロラクチンレベルが変化する可能性も指摘されている (Consiglio & Bridges, 2009)。さらに、現在では、プロラクチン受容体のサブタイプの脳内局在をはじめ、プロラクチンの脳内作用機序に関する新知見も数多く報告されていることから、母親攻撃行動制御におけるプロラクチンの役割についても再検討される必要があると言える。

### 母親攻撃行動の神経内分泌基盤

1990年代以降、分子生物学的手法の発展により、行動制御における神経内分泌基盤に関する研究にも大きな進展が見られるようになった。なかでも近

年、養育行動、親和行動や攻撃行動などの社会行動の制御に関与する脳内物質として、オキシトシン (oxytocin) とバソプレシン (arginine vasopressin, 以下 AVP) が注目されてきている。オキシトシンと AVP は、主に視床下部の室傍核 (paraventricular nucleus) および視索上核 (supraoptic nucleus) で産生され、下垂体後葉から血中に分泌され末梢の標的器官に作用するペプチドホルモンであるが、同時に、脳内の諸領域に放出され不安関連行動や社会行動を制御していることが知られている (McCall & Singer, 2012; Young & Wang, 2004)。オキシトシンや AVP の遺伝子発現や受容体結合は、妊娠成立後徐々に増加し、妊娠後期から授乳期を通じて高いレベルを示すことが明らかにされている (Bealer, Lipschitz, Ramoz, & Crowley, 2006; Van Tol, Blower, Liu, & Burbach, 1988; Zingg & Lefebvre, 1988) ことから、母親攻撃行動との関係が注目されている。

オキシトシンと AVP と並んで、母親攻撃行動との関係がしばしば指摘されている神経ペプチドとして、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin releasing hormone, 以下 CRH) があげられる。CRH 産生細胞は、脳内に広く分布するものの、室傍核に局在する CRH 産生細胞は、視床下部-下垂体-副腎軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 軸) の要として、ストレス応答の制御に中心的役割を果たしている。妊娠、授乳期には HPA 軸の働きが大きく変化し、雌のストレス反応性の低下が見られることが報告されている (Brunton, Russel, & Douglas, 2008; Kammerer, Adams, von Castelberg, & Glover, 2002; Neumann, Johnstone, Hatzinger, Liebsch, Shipston, Russell, Landgraf, & Douglas, 1998; Neumann, Wigger, Liebsch, Holsboer, & Landgraf, 1998)。さらに、このような妊娠、授乳期特有のストレス反応性の制御にオキシトシン系や AVP 系の変動が関与している可能性も指摘されている (Brunton et al., 2008; Neumann, Wigger, Torner, Holsboer, & Landgraf, 2000; Slattery & Neumann, 2008)。

以上のことから、本稿では、母親攻撃行動のなかでも特に多くの研究が報告されている授乳期の攻撃行動に焦点を絞り、その発現制御に果たすオキシトシン、AVP および CRH の役割について、主に2000年代以降に行われてきた研究の動向と成果について概説する。

### オキシトシン

オキシトシンは乳汁分泌の制御に中心的役割を果

たしているが、授乳期雌の攻撃行動への関与についても、主にラットを用いた研究において検討されている。

前述したように、オキシトシンは主に視床下部室傍核で産生され、脳内の様々な部位に局在するオキシトシン受容体に作用し、行動表出を制御している。授乳期には、室傍核でのオキシトシン産生量が増大していることはよく知られている (Caldwell, Greer, Johnson, Prange, & Pedersen, 1987; Spinolo, Raghoe, & Crowley, 1992)。Neumann らのグループは、母親攻撃行動のレベルの異なる 2 群のラットを用いた解析で、雌のイントルーダーラットに対する攻撃行動テスト中の室傍核のオキシトシンレベルが、攻撃行動レベルの高いラットでのみ、ベースラインの 2 倍程に増加することを見出している (Bosch, Meddle, Beiderbeck, Douglas, & Neumann, 2005)。Neumann らのグループは、これらのラットを用いて、オキシトシンや、オキシトシン拮抗薬の室傍核投与の影響も評価している (Bosch et al., 2005)。その結果、もともと攻撃行動レベルの低いラットでは、オキシトシンの投与により、攻撃行動が増大し、攻撃行動レベルの高いラットでは、オキシトシン拮抗薬の投与により、攻撃行動レベルが低下することが見出されている。従って、オキシトシンは、母親攻撃行動に促進的に働くと言える。また、室傍核ばかりでなく、扁桃体中心核 (central amygdala) へのオキシトシン拮抗薬の投与によっても攻撃行動レベルが低下することが示されており (Bosch et al., 2005)、室傍核から分泌されたオキシトシンが攻撃行動や情動行動に関与する脳内部位に作用することによって母親攻撃行動の発現を制御していることが示唆される。さらに、Caughey らは、高いレベルの攻撃行動が見られる授乳期前半において、オキシトシンの作用部位のひとつである外側中隔 (lateral septum) でのオキシトシンの結合が有意に増加していることを報告している (Caughey, Klampf, Bishop, Pfoertsch, Neumann, Bosch, & Meddle, 2011)。

一方、オキシトシンが、必ずしも、授乳期雌の攻撃行動に促進的に働いているとは限らないという報告も存在する。すなわち、室傍核の部分的な破壊により授乳期雌の攻撃行動が、減少するのではなく、むしろ亢進することが報告されている (Giovenardi, Padoin, Cadore, & Lucion, 1997; Giovenardi, Padoin, Cardore, & Lucion, 1998)。また、授乳期雌ラットの攻撃行動は、扁桃体中心核や分界条床核 (bed nucleus of stria terminalis) へのオキシトシン投与により減少し、オキシトシン拮抗薬投与により増加

することも知られている (Consiglio, Borsoi, Pereira, & Lucion, 2005; Lubin, Elliott, Black, & Johns, 2003)。さらに、前述したように、オキシトシンやオキシトシン受容体の遺伝子発現レベルは、全体として処女期にくらべて授乳期で増大しているが (Zingg & Lefebvre, 1988; Van Tol et al., 1988)、これらのレベルと攻撃行動の発現レベルとは、必ずしも正の相関を示さないことも報告されている。すなわち、授乳期攻撃行動レベルの高い経産ラットでは、授乳期攻撃行動レベルが比較的に低い初産のラットに比べて室傍核のオキシトシンおよびオキシトシン受容体の mRNA レベルが低いことが定量 PCR 法により明らかにされている (Nephew, Bridges, Lovelock, & Byrnes, 2009)。

以上のことから、室傍核で産生されるオキシトシンは、脳内諸領域に作用して授乳期雌の攻撃行動の制御に関与しているものの、その作用機序については、未だ不明な点が多く残されていると言える。また、ラット以外の種でオキシトシンと授乳期攻撃行動との関係を検討した研究は現在までに報告されておらず、今後の研究が期待される。

#### バソプレシン (AVP)

AVP もオキシトシンと同様に、主に、視床下部室傍核で産生され、脳内諸領域に局在する AVP 受容体に作用することによって社会行動の制御に関与している (McCall & Singer, 2012; Young & Wang, 2004)。AVP が雄の攻撃行動に促進的に働くことはよく知られているが、母親攻撃行動への関与についての研究は、ごく最近になって始められた。

AVP と母親攻撃行動との関係に関する研究は、未だ数少ないものの、オキシトシンの場合と同様、AVP が促進的に働くとする報告と抑制的に働くとする報告とが混在している。すなわち、Neumann らのグループの研究では、AVP の脳室内投与により、授乳期雌ラットの攻撃行動が亢進することが報告されている (Bosch & Neumann, 2008)。さらに、AVP 受容体のサブタイプひとつである V1a 受容体 (AVP V1a) の拮抗薬を、扁桃体中心核や分界条床核に投与することにより、攻撃行動が抑制されることが見出されている (Bosch & Neumann, 2010; Bosch, Pfoertsch, Beiderbeck, Landgraf, & Neumann, 2010)。これらの結果は、雄の場合と同様、授乳期雌の攻撃行動にも AVP が促進的に働くことを示す。

一方、Bridges らのグループは、Neumann らのグループとほぼ同様に、出産直後にカニユーレ挿入手術を行い、5 日目で行動テストを行うという手続きで実験をしているにも関わらず、大きく異なる結果

を報告している。すなわち、AVPの脳室内投与は授乳期ラットの攻撃行動を抑制し、AVP V1a拮抗薬の脳室内投与は攻撃行動を促進することが見出されている (Nephew & Bridges, 2008; Nephew, Byrnes, & Bridges, 2010)。

最後に、オキシトシンと同様、ラット以外の種では、AVPと授乳期攻撃行動との関係は、現在までのところ検討されていない。

### 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)

室傍核に局在するCRHニューロンは、脳下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic releasing hormone, 以下ACTH)の分泌を促進し、副腎からのコルチコステロン分泌を促すことが知られている。CRHは、HPA軸を介して、妊娠、授乳期特有のストレス応答性の制御に関与すると同時に、脳内に局在するCRH受容体を介して、母親攻撃行動の発現を左右している可能性が示唆されている。

CRHやウロコルチン (urocortin, CRHファミリーに属する神経ペプチド)の脳室内投与により、授乳期雌マウスの攻撃行動が減少することが報告されている (D'Anna, Stevenson, & Gammie, 2005; Gammie, Negron, Newman, & Rhodes, 2004)。Gammieらのグループは、さらに、CRHによる授乳期攻撃行動制御の脳内メカニズムに関する一連の研究を進めている。第一に、CRHやウロコルチンの外側中隔投与により、脳室内投与と同様、授乳期雌マウスの攻撃行動の減少が見られることを確かめている (D'Anna, & Gammie, 2009)。第二に、CRHの受容体には、1型 (CRHR1)と2型 (CRHR2)の2種類があることから、攻撃行動制御に関与するサブタイプの特定を試みている。外側中隔に各々のアゴニストあるいは拮抗薬を投与した結果、CRHによる母親攻撃行動の制御は、CRHR2を介したものであることをつきとめている (D'Anna & Gammie, 2009)。すなわち、CRHR1に特異的なアゴニストやCRHR1拮抗薬は、攻撃行動に全く影響を及ぼさないのに対して、CRHR2に特異的なアゴニストは、攻撃行動を抑制し、CRHR2拮抗薬は攻撃行動を促進させる。しかしながら、CRHR2の遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスにくらべて、母親攻撃行動が減少していることが見出されていることから (Gammie, Hasen, Stevenson, Bale, & D'Anna, 2005)、CRHが外側中隔以外の部位に作用して、どのように攻撃行動を制御するのかについては、今後の検討が必要であると言える。

これらの解析と平行して、Gammieらは授乳期の

攻撃行動レベルを基に選択交配系マウスを作製し (Gammie, Garland, & Stevenson, 2006)、分子生物学的手法により攻撃行動制御の基盤となる脳内物質の特定を試みている。すなわち、出産後5日目における視床下部・内側視索前野の組織を用いてDNAマイクロアレイ法による解析を行い、5つの遺伝子の発現が、高攻撃系マウスと通常マウスとの間で有意に異なることを見出した (Gammie, Auger, Jessen, Vanzo, Awad, & Stevenson, 2007)。なかでも、高攻撃系マウスにおいて通常のマウスより発現レベルの高い遺伝子として、CRH結合タンパク遺伝子を同定している。CRH結合タンパクは、CRHに結合することによって、CRHがCRH受容体に結合することを妨げるタンパク質である。従って、高攻撃系マウスでCRH結合タンパク遺伝子発現が増加していたという事実は、CRHによる攻撃行動の抑制作用が低下し、その結果として攻撃行動の亢進が引き起こされたためと解釈される。

以上述べてきたように、授乳期攻撃行動の制御におけるCRHの役割については、マウスを用いた研究のみが報告されており、オキシトシンやAVPとは対照的にラットについては解析が進んでいない。しかし、Neumannらの一連の研究では、授乳期ラットの攻撃行動にも、妊娠期・授乳期に特有なCRHをはじめとするHPA軸の変化が関与している可能性を示唆する知見が報告されている。前述したように、授乳期に高い攻撃行動を示すラットでは、攻撃行動表出中に室傍核のオキシトシンのレベルが増加していることが報告されている (Bosch et al., 2005)が、これらのラットは、不安のレベルも高く、少なくとも妊娠期には、ACTH及びコルチコステロンレベルが亢進していることがわかっている。授乳期のCRH、ACTHあるいはコルチコステロンを直接検討した研究は今のところ報告されていないが、これらの結果は、授乳期ラットの攻撃行動の制御にもCRHが関与している可能性を示唆するものであり、今後の検討が期待される。

### その他の脳内分子

以上詳述したステロイドホルモンや神経ペプチドの他にも様々な脳内物質と母親攻撃行動との関連が検討されてきた。特に、雄の攻撃行動の制御に果たす役割が確立している脳内物質が、母親攻撃行動に対しても同様な働きをしているのかについて着目した解析が進められている。その代表的な例として、神経組織に存在する一酸化窒素合成酵素 (neuronal nitric oxide synthase, 以下nNOS)の働きについて

のNelsonらのグループの一連の研究があげられる。すなわち、nNOSは雄マウスの攻撃行動に抑制的に作用することが知られている(Demas, Eliasson, Dawson, Dawson, Kriegsfeld, Nelson, & Snyder, 1997; Nelson, Demas, Huang, Fishman, Dawson, Dawson, & Snyder, 1995)。一方、nNOS遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスにくらべて授乳期の攻撃行動が有意に低下していること、授乳期のマウスにnNOS阻害剤を皮下投与すると、母性攻撃行動が減少することが見出されている(Gammie & Nelson, 1999; Gammie, Olaghere-da Silva, & Nelson, 2000)。これらの結果は、雄の攻撃行動の場合とは対照的に、nNOSが母性攻撃行動に促進的に働いていることを示唆する。このように、雄と母親雌の攻撃行動に正反対に作用する物質の脳内作用機序の解析をひとつの手がかりとして、母親攻撃行動の脳基盤に関する研究が進展することが期待される。

この他にも、セロトニンやGABA、ドーパミン、オピオイド等が母親攻撃行動の発現制御に関与していることが示唆されているが、その詳細は他稿に譲る(eg., reviewed by Lonstein & Gammie, 2002)。

## 結 論

本稿では、妊娠・授乳期の雌が示す母親攻撃行動に関する行動神経内分泌学的研究に焦点をあて、その動向について概説した。これまで述べてきたように、エストロゲン、プロゲステロン等の性ステロイドホルモンや、オキシトシン、AVP、CRH等の神経ペプチドの各々が、妊娠・授乳期の攻撃行動の発動や維持に果たす役割については、多くの知見が得られてきている。しかし、これらのホルモンが統合的に働いてどのように母親攻撃行動を制御しているのかについては、未だ十分に理解されているとはいえない。特に、妊娠・出産・授乳を支える性ステロイドホルモンが、神経ペプチドや神経伝達物質等の脳内物質やその受容体の発現を、脳内のどの領域でどのように制御して、この時期に特有な攻撃行動の亢進を引き起こしているのかについては、ほとんどわかっていない。また、母親攻撃行動の神経基盤が、“雄型”の攻撃行動の神経基盤とどのように異なるのか、両者に共通の神経回路が存在するのか否か、といった問題も未解決のままであり今後の研究課題である。母親攻撃行動の神経基盤の解明により、妊娠・授乳期の生理・心理的特性についての理解が進み、究極的には虐待や育児放棄のような現代社会における問題の解決にも繋がることが期待される。

## 引用文献

- Albert, D. J., Walsh, M. L., Zalys, C., & Dyson, E. M. (1987). Maternal Aggression and Intermale Social Aggression. *Behavioural Processes*, **14**, 267-275.
- Bealer, S. L., Lipschitz, D. L., Ramoz, G., & Crowley, W. R. (2006). Oxytocin receptor binding in the hypothalamus during gestation in rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **291**, 53-58.
- Bosch, O. J., Meddle, S. L., Beiderbeck, D. I., Douglas, A. J., & Neumann, I. D. (2005). Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *The Journal of Neuroscience*, **25**, 6807-6815.
- Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2008). Brain vasopressin is an important regulator of maternal behavior independent of dams' trait anxiety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 17139-17144.
- Bosch, O. J., & Neumann, I. D. (2010). Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *European Journal of Neuroscience*, **31**, 883-891.
- Bosch, O. J., Pfortsch, J., Beiderbeck, D. I., Landgraf, R., & Neumann, I. D. (2010). Maternal behaviour is associated with vasopressin release in the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *Journal of Neuroendocrinology*, **22**, 420-429.
- Broida, J., Michael, S. D., & Svare, B. (1981). Prolactin levels are not related to the initiation, maintenance, and decline of postpartum aggression in mice. *Behavioral and Neural Biology*, **32**, 121-125.
- Brunton, P. J., Russell, J. A., & Douglas, A. J. (2008). Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. *Journal of Neuroendocrinology*, **20**, 764-776.
- Caldwell, J. D., Greer, E. R., Johnson, M. F., Prange, A. J. Jr., & Pederson, C. A. (1987). Oxytocin and vasopressin immunoreactivity in hypothalamic and extrahypothalamic sites in late pregnant and postpartum rats. *Neuroendocrinology*, **46**, 39-47.
- Caughey, S. D., Klampfl, S. M., Bishop, V. R., Pfoertsch, J., Neumann, I. D., Bosch, O. J., &

- Meddle, S. L. (2011). Changes in the intensity of maternal aggression and central oxytocin and vasopressin V1a receptors across the peripartum period in the rat. *Journal of Neuroendocrinology*, **23**, 1113-1124.
- Consiglio, A. R., & Bridges, R. S. (2009). Circulating prolactin, MPOA prolactin receptor expression and maternal aggression in lactating rats. *Behavioural Brain Research*, **197**, 97-102.
- Consiglio, A. R., Borsoi, A., Pereira, G. A., & Lucion, A. B. (2005). Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. *Physiology & Behavior*, **85**, 354-362.
- D'Anna, K. L., & Gammie, S. C. (2009). Activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 in lateral septum negatively regulates maternal defense. *Behavioral Neuroscience*, **123**, 356-368.
- D'Anna, K. L., Stevenson, S. A., & Gammie, S. C. (2005). Urocortin 1 and 3 impair maternal defense behavior in mice. *Behavioral Neuroscience*, **119**, 1061-1071.
- Demas, G. E., Eliasson, M. J., Dawson, T. M., Dawson, V. L., Kriegsfeld, L. J., Nelson, R. J., & Snyder, S. H. (1997). Inhibition of neuronal nitric oxide synthase increases aggressive behavior in mice. *Molecular Medicine*, **3**, 610-616.
- Flannelly, K. J., & Flannelly, L. (1987). Time course of postpartum aggression in rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, **101**, 101-103.
- Flannelly, K. J., Flannelly, L., & Lore, R. (1986). Post Partum Aggression Against Intruding Male Conspecifics in Sprague-Dawley Rats. *Behavioural Processes*, **19**, 279-286.
- Gammie, S. C., Auger, A. P., Jessen, H. M., Vanzo, R. J., Awad, T. A., & Stevenson, S. A. (2007). Altered gene expression in mice selected for high maternal aggression. *Genes, Brain and Behavior*, **6**, 432-443.
- Gammie, S. C., Garland, T. Jr., & Stevenson, S. A. (2006). Artificial selection for increased maternal defense behavior in mice. *Behavior Genetics*, **36**, 713-722.
- Gammie, S. C., Hasen, N. S., Stevenson, S. A., Bale, T. L., & D'Anna, K. L. (2005). Elevated stress sensitivity in corticotropin-releasing factor receptor 2 deficient mice decreases maternal, but not intermale aggression. *Behavioural Brain Research*, **160**, 169-177.
- Gammie, S. C., Negron, A., Newman, S. M., & Rhodes, J. S. (2004). Corticotropin-releasing factor inhibits maternal aggression in mice. *Behavioural Neuroscience*, **118**, 805-814.
- Gammie, S. C., & Nelson, R. J. (1999). Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *The Journal of Neuroscience*, **19**, 8027-8035.
- Gammie, S. C., Olaghere-da Silva, U. B., & Nelson, R. J. (2000). 3-bromo-7-nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, impairs maternal aggression and citrulline immunoreactivity in prairie voles. *Brain Research*, **870**, 80-86.
- Gandelman, R. (1972). Mice: postpartum aggression elicited by the presence of an intruder. *Hormones and Behavior*, **3**, 23-28.
- Garland, M., & Svare, B. (1988). Suckling stimulation modulates the maintenance of postpartum aggression in mice. *Physiology & Behavior*, **44**, 301-305.
- Ghiraldi, L. L., Plonsky, M., & Svare, B. (1993). Postpartum aggression in mice: the role of ovarian hormones. *Hormones and Behavior*, **27**, 251-268.
- Giovenardi, M., Padoin, M. J., Cadore, L. P., & Lucion, A. B. (1997). Hypothalamic paraventricular nucleus, oxytocin, and maternal aggression in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **807**, 606-609.
- Giovenardi, M., Padoin, M. J., Cadore, L. P., & Lucion, A. B. (1998). Hypothalamic paraventricular nucleus modulates maternal aggression in rats: effects of ibotenic acid lesion and oxytocin antisense. *Physiology & Behavior*, **63**, 351-359.
- Hafez, E. S. (1962). *The behavior of domestic animals*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Hedricks, C., & Daniels, C. E. (1981). Agonistic behavior between pregnant mice and male intruders. *Behavioral and Neural Biology*, **31**, 236-241.
- Kammerer, M., Adams, D., von Castelberg, B., & Glover, V. (2002). Pregnant women become insensitive to cold stress. *BMC Pregnancy Childbirth*, **2**, 8.
- Lonstein, J. S., & Gammie, S. C. (2002). Sensory, hormonal, and neural control of maternal ag-

- gression in laboratory rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **26**, 869-888.
- Lubin, D. A., Elliott, J. C., Black, M. A., & Johns, J. M. (2003). An oxytocin antagonist infused into the central nucleus of the amygdala increases maternal aggressive behavior. *Behavioral Neuroscience*, **117**, 195-201.
- Mann, M. A., Konen, C., & Svare, B. (1984). The role of progesterone in pregnancy-induced aggression in mice. *Hormones and Behavior*, **18**, 140-160.
- Mann, M., Michael, S. D., & Svare, B. (1980). Ergot drugs suppress plasma prolactin and lactation but not aggression in parturient mice. *Hormones and Behavior*, **14**, 319-328.
- Mann, M. A., & Svare, B. (1982). Factors influencing pregnancy-induced aggression in mice. *Behavioral and Neural Biology*, **36**, 242-258.
- Mayer, A. D., Monroy, M. A., & Rosenblatt, J. S. (1990). Prolonged estrogen-progesterone treatment of nonpregnant ovariectomized rats: factors stimulating home-cage and maternal aggression and short-latency maternal behavior. *Hormones & Behavior*, **24**, 342-364.
- Mayer, A. D., & Rosenblatt, J. S. (1987). Hormonal factors influence the onset of maternal aggression in laboratory rats. *Hormones & Behavior*, **21**, 253-267.
- Mayer, A. D., & Rosenblatt, J. S. (1993). Persistent effects on maternal aggression of pregnancy but not of estrogen/progesterone treatment of nonpregnant ovariectomized rats revealed when initiation of maternal behavior is delayed. *Hormones & Behavior*, **27**, 132-155.
- McCall, C., & Singer, T. (2012). The animal and human neuroendocrinology of social cognition, motivation and behavior. *Nature Neuroscience*, **15**, 681-688.
- Moyer, K. E. (1968). Kinds of aggression and their physiological basis. *Communication in Behavior Biology*, **2**, 65-87.
- Nelson, R. J., Demas, G. E., Huang, P. L., Fishman, M. C., Dawson, V. L., Dawson, T. L., & Snyder, S. H. (1995). Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature*, **378**, 383-386.
- Nephew, B. C., & Bridges, R. S. (2008). Central actions of arginine vasopressin and a V1a receptor antagonist on maternal aggression, maternal behavior, and grooming in lactating rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, **91**, 77-83.
- Nephew, B. C., Bridges, R. S., Lovelock, D. F., & Byrnes, E. M. (2009). Enhanced maternal aggression and associated changes in neuropeptide gene expression in multiparous rats. *Behavioral Neuroscience*, **123**, 949-957.
- Nephew, B. C., Byrnes, E. M., & Bridges, R. S. (2010). Vasopressin mediates enhanced offspring protection in multiparous rats. *Neuropharmacology*, **58**, 102-106.
- Neumann, I. D., Johnstone, H. A., Hatzinger, M., Liebsch, G., Shipston, M., Russell, J. A. Landgraf, R., & Douglas, A. J. (1998). Attenuated neuroendocrine responses to emotional and physical stressors in pregnant rats involve adeno-hypophysial changes. *The Journal of Physiology*, **508**, 289-300.
- Neumann, I. D., Wigger, A., Liebsch, G., Holsboer, F., & Landgraf, R. (1998). Increased basal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during pregnancy in rats bred for high anxiety-related behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, **23**, 449-463.
- Neumann, I. D., Wigger, A., Torner, L., Holsboer, F., & Landgraf, R. (2000). Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*, **12**, 235-243.
- Noirot, E., Goyens, J., & Buhot, M. C. (1975). Aggressive behavior of pregnant mice toward males. *Hormones and Behavior*, **6**, 9-17.
- Ogawa, S., & Makino, J. (1984). Aggressive behavior in inbred strains of mice during pregnancy. *Behavioral and Neural Biology*, **40**, 195-204.
- Ogawa, S., Nomura, M., Choleris, E., & Pfaff, D. (2005). The role of estrogen receptors in the regulation of aggressive behaviors. In Nelson, R. J. (Ed.), *Biology of Aggression*: Oxford University Press, New York. pp. 231-249.
- Scott, J., & Fredericson, E. (1951). The Causes of Fighting in Mice and Rats. *Physiological Zoology*, **24**, 273-309.
- Slattery, D. A., & Neumann, I. D. (2008). No stress please! Mechanisms of stress hypo-responsive-



- ness of the maternal brain. *The Journal of Physiology*, **586**, 377-385.
- de Sousa, F. L., Lazzari, V., de Azevedo, M. S., de Almeida, S., Sanvitto, G. L., Lucion, A. B., & Giovenardi, M. (2010). Progesterone and maternal aggressive behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, **212**, 84-89.
- Spinolo, L. H., Raghov, R., & Crowley, W. R. (1992). Afferent stimulation regulates oxytocin messenger ribonucleic Acid during early lactation in rats. *Journal of Neuroendocrinology*, **4**, 181-187.
- Svare, B. (1980). Testosterone propionate inhibits maternal aggression in mice. *Physiology & Behavior*, **24**, 435-439.
- Svare, B., & Gandelman, R. (1975). Postpartum aggression in mice: inhibitory effect of estrogen. *Physiology & Behavior*, **14**, 31-35.
- Svare, B., & Gandelman, R. (1976a). A longitudinal analysis of maternal aggression in Rockland-Swiss albino mice. *Developmental Psychobiology*, **9**, 437-446.
- Svare, B., & Gandelman, R. (1976b). Postpartum aggression in mice: the influence of suckling stimulation. *Hormones and Behavior*, **7**, 407-416.
- Van Tol, H. H., Bolwerk, E. L., Liu, B., & Burbach, J. P. (1988). Oxytocin and vasopressin gene expression in the hypothalamo-neurohypophyseal system of the rat during the estrous cycle, pregnancy, and lactation. *Endocrinology*, **122**, 945-951.
- Young, L. J., & Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. *Nature Neuroscience*, **7**, 1048-1054.
- Zingg, H. H., & Lefebvre, D. L. (1988). Oxytocin and vasopressin gene expression during gestation and lactation. *Brain Research*, **464**, 1-6.

(受稿 9 月 28 日 : 受理 10 月 30 日)