

# 母親の適応的行動変化をもたらす

## 妊娠・授乳期の神経内分泌機構<sup>1)</sup>

富 原 一 哉

「女は弱し。されど母は強し。」とは昔からあることわざであるが、子を産むことによって女性の心と体が大きく変化することは、多くの人々にとって実感として納得のいくことであろう。古くから、妊娠・出産・養育経験に伴って起こる「心」の変化の基盤として、ホルモンと脳・神経系の関係が検討されてきた。一方、近年、直接養育に関わらない行動についても、妊娠・出産・養育経験に伴い大きな変化が認められることが報告されている。このような行動変化も、最終的には母親の行動を、子の養育に適した形に適応的に変化させるよう機能しており、妊娠・授乳期に起こる様々なホルモン分泌が神経系を再構築することによって起こるのだと考えられている。そこで、本論文では、妊娠・出産・養育を経て起こる母親の行動変化をすべて繁殖経験に基づく母性行動の変化と捉え、げっ歯類を中心として行われている母性行動発現の神経内分泌機構に関する研究を概観し、これらの知見が人間の母性発現に対して何を予測させるのか考察することとする。

### 1. 母親になることで起こる行動の変化

#### (1) 養育行動

ラットやマウスの雌親が仔に対して示す代表的な養育行動は、授乳姿勢 (nursing posture)、仔なめ (licking)、仔戻し (retrieving) の3つである。授乳姿勢は、雌親が背中を弓形に丸め仔に覆いかぶさる行動である。このとき仔は雌親の乳首に吸い付き吸乳を行うが、実際に授乳が行われていなくても、雌親が巣にいる時はこの姿勢がとられることが多い。これは、出生初期のラッ

トやマウスの仔は体温維持機能が低いため、雌親が授乳姿勢をとることによって仔の体温を保持しているからである。仔なめは雌親が仔の体をなめる行動で、体全体をなめる場合と肛門生殖器部位を集中的になめる場合とがある。仔なめは、清掃の意味だけではなく、刺激を与えることで仔の代謝や発達を促進する機能を持っている。さらには、肛門生殖器部位の仔なめは、仔の排泄を促すのみではなく、仔の排泄した尿を摂取することによって、雌親自身が授乳によって失われた電解質を補充する役割も担っていると考えられている (Friedman, Bruno, & Alberts, 1981)。仔戻しは、何らかの理由で巣から離れた仔を、口でくわえて巣に連れ戻す行動である。仔は、体温を維持するため、通常巣の中で折り重なって過ごしている。そのため、巣外へ出た仔を速やかに戻すことは、仔の生存にとって重要な意味を持つ。

仔との接触経験のない処女雌ラットに新生仔を提示しても、養育行動が示されることはほとんどないが、妊娠したメスでは、妊娠期間の後半に養育行動が示されることもある (Rosenblatt & Lehrman, 1963; Slotnick, Carpenter, & Fusco, 1973; Wiesner & Sheard, 1933)。また、ほとんどの雌親は出産後すぐに実仔に対し授乳姿勢や仔なめを行うようになり、産後14日以降は減少するものの、仔の離乳までの約20日間維持される (Moltz & Robbins, 1965; Rosenblatt & Lehrman, 1963; Slotnick et al., 1973)。また、仔戻しは、産後14日以降に急激に減少し、実験的に幼若の仔を提示した場合でも、産後18日以降ではほとんど出現しなくなる (Rosenblatt & Lehrman, 1963)。これは、仔が開眼し、自由に移動することができるようになる時期と一致している。

## (2) 営巣行動

営巣行動も、養育行動と並んで、妊娠・授乳期の雌に顕著に認められる行動である。ラットやマウスの仔は非常に未熟な状態で産まれてくるので、巣は、出産・養育時の母仔の安全の確保、仔の体温保持など様々な面において重要な役割を担っている。実験室では、出産の2-3日前になると、雌親はおがくずや綿などの巣材を集めて囲いを作り、ケージの隅に明確な巣を設けはじ

める (Rosenblatt & Lehrman, 1963)。また、時にはケージの蓋などに床敷や糞を集めて、防御壁のように固めることもある。雌親の営巣行動は、出産後2週間ほど継続するが、仔の成長にしたがって作られる巣の形状は変化し、内径が大きくなり、壁は低くなる (Rosenblatt & Lehrman, 1963)。産後第3週には、雌親はまれに巣材を運んだり押したりするだけとなり、巣の形状も不明瞭となってその後消失する (Rosenblatt & Lehrman, 1963)。この時期には、仔の自発的移動活動が増大し、もはや仔の防御のために巣が機能しなくなるため、営巣行動が急激に低下するものと考えられる。

### (3) 母性攻撃行動

通常、ラットやマウスの雌は、同種他個体に対してあまり攻撃を示さないが、妊娠後期から授乳期にかけては攻撃性が高まり、巣に接近してきた個体に対して、噛みつき (biting) や攻撃 (attack) を示す (Gandelman, 1972; Svare & Gandelman, 1973)。もちろん雌親は幼若な仔を外敵から守るために攻撃性を高めるが、ラットやマウスでは親ではない雄が仔を食殺することがあるので、見知らぬ雄に対する攻撃行動は、仔を守る上で特に重要であると考えられる。

実験的に雌親マウスのケージ内に新奇な雄を投入すると、出産後3-8日をピークとして攻撃行動が生起するが、9日以降は徐々に減少し、15日以降はほとんど生起しなくなる (Svare & Gandelman, 1973, 1976a)。また、妊娠中であっても、仔を分離して5時間以上経過すると、雌親は攻撃行動を示さなくなる (Svare & Gandelman, 1973)。このような母性攻撃行動の発現には、出産後に仔が乳首に吸い付くことによって受ける触覚刺激が重要であり、出産以前に雌親の乳首を切除すると攻撃行動は生起しなくなる (Svare & Gandelman, 1976b)。さらに、出産48時間以降に乳首を切除しても、攻撃行動は生起することから、母性攻撃行動の発現には出産後48時間以内の乳首への刺激が重要であり、その間に十分な刺激を受ければ、攻撃行動はその後ある程度維持されと考えられる。

一方、一旦攻撃行動が形成されると、その維持には乳首への刺激は必須ではなく、むしろ仔から発せられる嗅覚刺激が重要となる。Ferreira & Hansen (1986) は、ラットの仔を金網で分離しても雌親は攻撃行動を示すが、透明プラスチックに入れると攻撃を示さなくなることを見いだした。彼らは、金網に入れられた仔ラットが全く超音波発声を示さなかったことから、雌親の攻撃行動を維持したのは、専ら仔からの嗅覚刺激であると考察している。

#### (4) 情動性

これまで述べてきた雌親の行動変化は、基本的に妊娠・授乳期に特異的なものであり、いずれも直接仔の養育に関係するものである。ところが、近年、直接養育と関わらないと考えられる行動についても、繁殖を経た雌は、未経験の雌と大きく異なっており、しかもその違いは、仔の養育を終了した後も長期にわたって維持されることが示されてきた。雌親における情動性の変化も、そうした繁殖経験の長期的影響の1つである。

妊娠9日目の雌ラットでは、処女雌と比較して不安傾向が低下し、高架式十字迷路におけるopen arm滞在時間の割合が増加する (Macbeth, Gautreaux, & Luine, 2008) が、妊娠15日から18日にかけては、逆に不安傾向が増加して、処女雌や妊娠前期と比較してopen arm滞在率が低下することが報告されている (Macbeth, Gautreaux et al., 2008; Neumann, Johnstone et al., 1998)。この妊娠後期の不安傾向の亢進は、もともとの情動性レベルとは関係なく、不安関連行動について選択交配された高不安行動 (HAB) 系統と低不安行動 (LAB) 系統の両方で同様に示される (Neumann, Wigger, Liebsch, Holsboer, & Landgraf, 1998)。一方、分娩直前の妊娠19日から授乳初期においては、雌ラットの不安は再び低下し、高架式十字迷路のopen arm滞在時間 (de Brito Faturi, Teixeira-Silva, & Leite, 2006; Lonstein, 2005) やopen field活動 (Wartella et al., 2003) の上昇、音刺激に対するfreezing反応の減少 (Hárd & Hansen, 1985)、防御的埋め込み行動の減少 (Picazo & Fernández-Guasti, 1993) などが認められる。ところで、明暗箱装置の明室滞在時間によって雌親ラットの不安傾向を評定した場合には、むしろ逆に妊娠

17日目では明室滞在時間の上昇によって不安低下傾向が示され、出産直前の妊娠21日では明室滞在時間が低下して不安亢進の傾向が示される (Zuluaga et al., 2005)。これらの相違は、それぞれのテストによって測定される不安の側面が異なる (高架式十字迷路は高く狭い通路へ出ることに対する不安を測定し、明暗箱装置は強い光刺激に対する不安を測定する) ことによって生じているのかもしれない (Macbeth & Luine, 2010)。総括すると、情動性の低下が始まる時期や、一過的に情動性が亢進する時期に相違はあるものの、妊娠・授乳期では雌親の情動性は安定し、全体としては不安傾向が低下すると考えてよいだろう。このような情動性の安定は、仔の養育のために危険を冒して採餌しなければならないとき、母親がより大胆に行動できるよう機能していると考えられている (Wartella et al., 2003)。

妊娠・授乳期の情動性の低下には、母性攻撃行動と同様に仔の存在が重要な役割を果たしており (Lonstein, 2007; Scanlan, Byrnes, & Bridges, 2006)、仔を分離して4時間以上経過すると、雌親ラットの高架式十字迷路open arm滞在時間は処女雌と差がなくなってしまう (Lonstein, 2005)。また、仔が同居している場合でも、出産14日以降になると処女雌と差がなくなること (Lonstein, 2005) も、母性攻撃行動と同様である。したがって、授乳期における雌親の情動性の安定は、母性攻撃行動の発現と深い関係を持つのもかもしれない。ただし、母性攻撃行動は妊娠末期にかけて上昇するが、この時期には妊娠雌の情動性は逆に高まると見られるので、情動性と攻撃行動の関係性は常に一定のものではないと考えられる。

ところで、先に述べたように、情動性に関しては、このような妊娠・授乳期に限定した一過性の変化ではなく、その後長期に継続する恒久的変化も報告されている。仔の離乳数週間後にテスト場合したでも、繁殖経験のあるラットは、未経験のラットよりもopen fieldにおける活動性が高く (Wartella et al., 2003)、高架式十字迷路open arm滞在率が高い (Byrnes & Bridges, 2006)。また、音刺激を用いた恐怖条件づけを行わせた場合でも、繁殖経験のあるラットは、未経験のラットよりも、嫌悪性CS提示中のfreezing反応の平均持続時間が短

く、探索行動の生起が多いことが示されている (Kinsley et al., 2008)。さらに、この不安低下傾向は長期に継続し、出産経験のある雌ラットは、出産から18ヶ月以上経過した後でも、未経験の雌ラットよりも高架式十字迷路open arm滞在率が高いとされる (Love et al., 2005)。ただし、卵巣切除した場合には、出産経験のある方がむしろ不安傾向が高いとする報告 (Byrnes & Bridges, 2006) や、5回以上出産経験した雌では未経験の雌と不安関連行動に差がないという報告 (Macbeth, Scharfman, MacLusky, Gautreaux, & Luine, 2008) もあり、繁殖経験が雌親の情動性に対して及ぼす長期的効果は、経験内容やその個体のホルモン状態によって変化すると考えられる。

### (5) 学習・認知

学習・認知機能の向上も、繁殖経験によって起こる雌親の行動的变化として、近年注目されている。特に空間認知機能の向上は、多くの研究において確認されており、これは雌親における採餌能力の適応的向上を反映したものと考えられている (Kinsley et al., 1999)。

雌親における空間認知機能の向上は、妊娠期中盤から始まるようである。Macbeth, Gautreaux, et al. (2008) は、物体位置課題を用いて妊娠7日目と16日目の雌ラットの空間認知機能を検討した。物体位置課題とは、見本試行と異なる位置に置かれた物体に対する探索反応を測定することにより、被験体の空間位置記憶を評定する課題である。この実験の結果、いずれの時点においても、妊娠雌は未妊娠雌より異なる位置におかれた物体に対する探索率が高く、空間認知機能が優れていることが示された。また、Galea, et al. (2000) は、同じく空間認知機能を測定する課題であるモリス型水迷路を用いて、妊娠7-10日目の雌ラットが、未妊娠雌よりも空間記憶が良好であることを実証している。ただし、出産直前の妊娠21日目ではモリス型水迷路での逃避潜時が伸長するという結果も示されており (Galea et al., 2000)、すべての期間で一様に空間認知機能が高まっているとはいいがたい。また、授乳期にモリス型水迷路を用いて雌親の空間認知機能を検討した研究でも、出産直後 (1-4日

目)には逃避潜時と移動距離の増大が認められるが、出産14日後では、処女雌と比較して、空間記憶が向上することが報告されている (Darnaudéry et al., 2007)。したがって、出産を挟んで一時的に空間認知機能の低下が認められるものの、全体としては、妊娠期中盤から授乳期にかけて、雌親の空間認知機能は向上するものと考えられる。

この空間認知機能の向上は、仔の養育が終了した後にも認められる。離乳1-2週間後に8方向放射状迷路課題や陸上モリス型迷路 (dry land maze: DLM) を実施した研究では、繁殖経験のある雌ラットの方が未経験の雌よりも、課題習得が早く、エラー数が少ないことが報告されている (Kinsley et al., 1999; Pawluski, Walker, & Galea, 2006)。また、空間記憶を必要としない物体再認課題においても、同様に繁殖経験雌の方が未経験の雌よりも成績が良いことも示されている (Macbeth, Scharfman et al., 2008; Paris & Frye, 2008)。さらに、いくつかの研究は、このような繁殖経験雌の学習成績の向上が、離乳の数ヶ月後から十数ヶ月後まで維持されることを報告している (Gatewood et al., 2005; Lemaire et al., 2006)。したがって、繁殖経験によって引き起こされた雌親のこれらの認知能力の向上は、ほぼ生涯にわたって継続するものと考えられる。

一方、雌親の空間認知に対しても、仔の存在は大きな影響を与える。出産後すぐに仔を取り除いた雌ラットは、仔を養育したラットよりも、陸上モリス型迷路の成績が悪く、餌の位置まで到着する潜時や以前報酬を受けた位置への滞在時間が、未妊娠ラットと差がないことが示されている (Lambert et al., 2005)。しかしながら、処女雌に対して繰り返し仔を提示するだけでは空間認知能力の向上は認められない (Lambert et al., 2005; Pawluski, Vanderbyl, Ragan, & Galea, 2006)。したがって、雌親の認知機能の向上には、繁殖に伴うホルモン変化に仔の養育経験が加わること必要なのであろう。

## 2. 母性行動の発現と維持に影響を与えるホルモン

受精卵が着床して胎盤が形成されると、そこからエストロゲンやプロゲステロンが大量に分泌される。妊娠期のエストロゲンは子宮筋や子宮頸管を肥



大させ、プロゲステロンは子宮筋の自発的収縮を抑制する。出産直前には、子宮筋の収縮を押さえていたプロゲステロンが急激に低下し、分娩が起こる。また、プロラクチンの血中濃度も妊娠の経過とともに上昇し、エストロゲンやプロゲステロンと協調して乳腺の発達を促す。さらに分娩後は、プロラクチンが乳汁生産を司り、オキシトシンが射乳を促す。これらのホルモンは、いずれも繁殖に必要不可欠な母体の生理的変化を引き起こすものであるが、同時にこれまで述べてきた母性行動の発現と維持にも重要な役割を果たす。

### (1) エストロゲンとプロゲステロン

エストロゲンとプロゲステロンは通常卵巢から分泌されるが、先に述べたように妊娠期には胎盤からも多量に分泌される。また、分娩に伴ってこれらのホルモンは急激に減少する。この繁殖に伴うホルモンの上昇と低下が養育行動の発現に重要な役割を果たしていると考えられている。Rosenblatt & Siegel (1975) は、妊娠10-16日に雌ラットの子宮摘出を行うと、同時期の妊娠雌より養育行動の開始が早まることを見いだした。一方、子宮摘出と同時に卵巢も切除すると、この養育行動促進効果は認められなくなるが、摘出後にエストロゲンを投与すると、養育行動促進効果が回復する (Siegel & Rosenblatt, 1975b)。また、卵巢切除の処女雌に対して慢性的にエストロゲンを投与すると養育行動を発現させることができる (Doerr, Siegel, & Rosenblatt, 1981; Siegel & Rosenblatt, 1975a, 1978)。これらのことから、養育行動の開始にはエストロゲンの上昇が重要であり、プロゲステロンの減少によってその効果が強く発揮され则认为られている。

通常処女雌は、仔を提示されても養育行動をほとんど示さないが、繰り返し仔との接触を行わせると、6-8日で仔戻しや仔なめなどの養育行動を示すようになる (Rosenblatt, 1967; Rosenblatt & Siegel, 1975; Stern, 1983)。この処女雌における養育行動は、ホルモン制御メカニズムとは独立に生ずるものと考えられている (Rosenblatt, Siegel, & Mayer, 1979)。しかしながら、内側視索前野にエストロゲンを植え込むと、処女雌でもすぐに養育行動を示すようになる



(Fahrback & Pfaff, 1986; Numan, Rosenblatt, & Komisaruk, 1977) ので、処女雌の養育行動発現にも、エストロゲンは促進的に関与していると考えられる。

母性攻撃行動も、妊娠16日目の子宮及び卵巣摘出に続き、エストロゲンを投与することによって発現させることができる (Mayer & Rosenblatt, 1987)。したがって、母性攻撃行動の発現には、妊娠期のエストロゲンの増大が主に関係していると考えられる。ただし、この場合は仔との接触がなくても攻撃行動が発現するので、出産後ではなく、むしろ妊娠期の攻撃行動発現に近いのかもしれない。一方、処女雌に対して妊娠期を模倣したエストロゲン及びプロゲステロンを投与して母性攻撃行動を発現させる場合には、雌に一定期間仔を提示する必要があるようである (Gandelman & Simon, 1980)。

繁殖に伴う雌親の情動性の変化に関しては、出産直後に卵巣を摘出しても雌親の不安低下傾向が認められる (Lonstein, 2005) ことから、出産後のエストロゲンとプロゲステロンは重要ではないようである。また、妊娠期を模倣してこれらのホルモンを実験的に変化させると、処女雌ラットでも不安変化が認められるが、その変化の方向性は、エストロゲンやプロゲステロンの低下に伴って不安が亢進したとの報告が多く (e.g., Bitran & Smith, 2005; S. S. Smith et al., 1998), 必ずしも通常の妊娠によって引き起こされる不安抑制効果と一致している訳ではない。これらのホルモンが雌親の情動変化に重要な役割を果たしていることは間違いがないが、詳細については今後の検討を要する。

エストロゲンやプロゲステロンが、空間認知機能を要する学習や、情動関連の学習に対して影響を及ぼすことは、多くの研究において確認されている。例えば、卵巣切除の雌ラットに対して生理的レベルのエストロゲンを投与すると、放射状迷路 (Bimonte & Denenberg, 1999; Daniel, Fader, Spencer, & Dohanich, 1997; Davis, Jacobson, Aliakbari, & Mizumori, 2005), 遅延位置見本会わせ課題 (Gibbs, 1999, 2000), 物体再認課題 (Walf, Rhodes, & Frye, 2006), 回避学習 (Díaz-Véliz, Urresta, Dussaubat, & Mora, 1991) などの成績が、溶媒投与の雌よりも向上することが示されている。また、同様にプロゲステロン

や代謝産物であるDHP,  $3\alpha, 5\alpha$ -THPなどの投与も、遅延位置見本合わせ課題 (Gibbs, 2000), 物体再認課題 (Walf et al., 2006), 回避学習 (Díaz-Véliz, Urresta, Dussaubat, & Mora, 1994) などの成績を向上させる。したがって、妊娠・授乳期の雌親による空間認知機能を含めた学習・認知の向上に、これらのホルモンが関与している可能性は高い。しかしながら、離乳後も長期継続的に示される認知能力の向上に関しては、これらのホルモンによる短期的な活性化効果ではなく、後述する中枢神経系の構造的変化をもたらす形成効果を重視すべきであろう。

## (2) プロラクチン

プロラクチンは下垂体前葉から分泌され、乳腺発達と乳汁生産を促進する。このプロラクチンも養育行動の発現に重要な役割を果たしている。処女雌ラットにエストロゲンとプロゲステロンを慢性投与すると養育行動を発現させることができるが、脳下垂体を切除されたラットではエストロゲンとプロゲステロン処置による養育行動の誘発が阻止される (Bridges, DiBiase, Loundes, & Doherty, 1985)。逆に、エストロゲンとプロゲステロンの処置にプロラクチンを付加すると、養育行動の発現が促進される (Bridges & Ronsheim, 1990; Orpen, Furman, Wong, & Fleming, 1987)。また、内側視策前野にプロラクチンを投与すると養育行動が促進され (Bridges, Numan, Ronsheim, Mann, & Lupini, 1990), プロラクチン受容体のアンタゴニストを投与すると逆に抑制される (Bridges, Rigerio, Byrnes, Yang, & Walker, 2001)。ただし、卵巣摘出ラットにプロラクチンのみを投与しても養育行動は誘発されない (Moltz, Lubin, Leon, & Numan, 1970) ので、プロラクチンは、エストロゲンやプロゲステロンと協同しながら、養育行動の発現を調節しているものと思われる。

一方、プロラクチン分泌そのものは、繁殖経験のある雌の方が、処女雌よりも低い (Byrnes & Bridges, 2005) ので、養育行動が発現する時のプロラクチンレベルは重要ではない。むしろ、繁殖経験によって、内側視策前野におけるプロラクチン反応性が促進することが、速やかな養育行動の発現に貢献し

ているものと考えられる (Anderson, Grattan, van den Ancker, & Bridges, 2006)。

ところで、養育行動とは異なり、母性攻撃行動に対しては、プロラクチンは重要な役割を果たしていないようである。Broida, Michael, & Svare (1981)は、出産後の0, 6, 12, 18日目の血中プロラクチンレベルを測定し、母性攻撃行動との関係を調べたが、プロラクチンレベルは出産後0日でピークに達するのに対し、攻撃行動のピークは6-12日であったことから、血中プロラクチンレベルは母性攻撃行動の発現と関係がないと結論している。また、視床下部を切除したラットでも、全く正常に母性攻撃行動が示される (Erskine, Barfield, & Goldman, 1980) ので、少なくともプロラクチンの分泌の有無は、母性攻撃行動の発現に影響を与えないようである。ただし、最近、母性攻撃行動の発現により、一時的に血漿プロラクチンレベルが低下するという報告 (Consiglio & Bridges, 2009) もなされているので、プロラクチンと母性攻撃行動との関係は、なお慎重な検討を要するだろう。

妊娠・授乳期における情動性の変化に対してプロラクチンが果たす役割は、まだ明確ではない。プロラクチンの側脳室への投与は、処女雌や雄ラットの不安行動を抑制し (Torner, Toschi, Pohlinger, Landgraf, & Neumann, 2001), プロラクチン受容体の発現抑制は処女雌と授乳期の雌ラットの両方で、高架式十字迷路における不安関連行動を増大させる (Torner, Toschi, Nava, Clapp, & Neumann, 2002; Torner et al., 2001)。したがって、プロラクチンが不安調節に何らかの役割を果たしていることは間違いないが、それは妊娠・授乳期の雌に限定したことではないようである。これらの効果が妊娠・授乳期の情動性の変化と直結するかどうかについては、今後の検討が必要であろう。一方、空間認知機能に関しては、プロラクチンがこれに関与することを示した報告は、今のところ見当たらない。

### (3) オキシトシン

オキシトシンは視床下部で生産され、脳下垂体後葉から血中に分泌される。末梢での主な作用は射乳反射や子宮筋収縮であるが、プロラクチンと同様に

母性行動の発現にも関与している。エストロゲンを前処置された処女雌ラットの脳室内にオキシトシンを投与すると養育行動が発現し (Pedersen, Ascher, Monroe, & Prange, 1982; Pedersen & Prange, 1979), オキシトシンの抗血清の投与で養育行動の発現が遅延する (Pedersen, Caldwell, Johnson, Fort, & Prange, 1985)。妊娠期には視索前野においてオキシトシン受容体発現が上昇し, この部位にオキシトシン受容体アンタゴニストを投与すると, 養育行動の発現は阻害される (Pedersen, Caldwell, Walker, Ayers, & Mason, 1994)。視索前野の破壊は養育行動を消失させる (Numan, 1974) ので, この部位におけるオキシトシンの活性化が, 養育行動の発現に重要な役割を果たしていると考えられる。また, 嗅球内にオキシトシンを投与すると養育行動が促進され, 逆にオキシトシン受容体アンタゴニストの投与で抑制される (Yu, Kaba, Okutani, Takahashi, & Higuchi, 1996)。しかしながら, 嗅球の破壊はむしろ処女雌における養育行動の発現を促進する場合がある (Fleischer et al., 1981) ので, オキシトシンは嗅球における養育行動抑制メカニズムを解放する役割を担っているのかもしれない。

母性攻撃行動に対するオキシトシンの役割は明確ではない。視床下部室傍核におけるオキシトシン神経の活性化は, 雌ラットの母性攻撃行動を抑制する (Giovenardi, Padoin, Cadore, & Lucion, 1998) が, オキシトシンアンタゴニストの脳室内投与は, 母性攻撃行動の発現に影響を及ぼさない (Neumann, Toschi, Ohl, Torner, & Krömer, 2001)。オキシトシンは社会認知に重要な役割を果たしているので, おそらく, どのような侵入者が巣に接近してきたのかを識別することを通して, 雌親の攻撃行動に影響を与えるのだろう (Lonstein & Gammie, 2002)。

オキシトシンは情動的刺激に反応して放出され (Wigger & Neumann, 2002), また, 不安抑制や抗ストレス効果を持つ (McCarthy, McDonald, Brooks, & Goldman, 1996; Neumann, Wigger, Torner, Holsboer, & Landgraf, 2000; Windle, Shanks, Lightman, & Ingram, 1997)。特に, オキシトシンアンタゴニストの脳室内投与は, 妊娠・授乳期の雌ラットのみにおいて, 投与後の高架式十字迷路のopen arm滞在率を減少させ, 処女雌に対しては効果を及ぼさないとの報告が

あるので (Neumann, 2003; Neumann, Torner, & Wigger, 1999), 妊娠・授乳期の雌親の情動性の安定には, オキシトシンが重要な役割を果たしている可能性が高い。また, オキシトシンアンタゴニストによる雌親のopen arm滞在率の減少は, 扁桃体に選択的に投与を行った場合にも生じる (Bale, Davis, Auger, Dorsa, & McCarthy, 2001) ため, 特に扁桃体におけるオキシトシンの活性化が雌親の情動性の安定に関与しているのかもしれない。

雌親の空間認知機能に対しても, オキシトシンは重要な役割を果たしているようである。Tomizawa, et al. (2003) は, 海馬の長期増強 (LTP) がオキシトシンにより促進され, その増強の程度は繁殖経験雌マウスの方が処女雌より大きいことを報告している。海馬LTPは空間学習の神経学的基盤と考えられるので, 雌親の空間認知機能向上には, オキシトシンによる海馬LTPの増強が関与している可能性がある。実際, 処女雌に対してオキシトシンを脳室内に投与した場合は, 空間学習は促進され, 逆にアンタゴニストを投与したときには, 阻害されることが確認されている (Tomizawa et al., 2003)。一方, コリン作動性の神経核であるマイネルト基底核にオキシトシンを投与すると, モリス型水迷路の成績が低下し, オキシトシンアンタゴニストの投与で回復させることができる (Wu & Yu, 2004)。したがって, オキシトシンは部位特異的に空間認知機能に対して異なる調節を行っているのかもしれない。

### 3. 繁殖による中枢神経系の変化

#### (1) 大脳皮質

繁殖による雌親の中枢神経系の変化としては, 古くはDiamond, Johnson, & Ingham (1971) の報告がある。彼らはラットを刺激の多い「豊かな環境」と刺激の少ない「貧しい環境」で飼育し, 大脳皮質の厚さを比較した。その結果, 雄や処女雌では「貧しい環境」で飼育されたラットより, 「豊かな環境」で飼育されたラットの方が, 皮質層が厚いが, 繁殖を経た雌では, 「貧しい環境」で飼育された雌においても大脳皮質層が増大し, 環境による差が消失してしまったのである。このような雌親の皮質層の増大には, 養育において仔から

多くの感覚刺激を受けることが重要な役割を果たしているようである。Xerri, Stern, & Merzenich (1994) は、仔の養育を行った雌ラットでは、処女雌や出産後すぐに仔を除去された雌よりも、大脳皮質体性感覚野における体幹腹部の感覚投射領域が1.6倍も広いことを見いだした。仔を養育していない雌ラットは処女雌と差がなかったため、養育後の雌親ラットの体性感覚領域の増大は、妊娠期のホルモン変化ではなく、養育中に受けた仔からの様々な体性感覚刺激によるものだと考えられる。

## (2) 内側視索前野

養育行動に関わる中枢神経系の変化としては、内側視索前野の活性化があげられる。内側視索前野の破壊は養育行動を大きく障害し (Numan, 1974)、電気刺激は逆に養育行動を促進する (Morgan, Watchus, & Fleming, 1997) ことから、この部位が養育行動の発現調節に大きな役割を果たすことが確認されている。この内側視索前野は、繁殖に伴って反応性が増大する。例えば、繁殖経験のある雌ラットでは、プロラクチン処置によって内側視索前野のプロラクチン受容体mRNAレベルが増大するが、処女雌ではそのような変化は認められない (Anderson et al., 2006)。また、繁殖経験のある雌では、仔を提示した時に内側視索前野におけるFos様免疫反応が増加する (Numan & Numan, 1994)。さらに、内側視索前野を電気刺激したときにも、養育行動の誘発は、処女雌よりも繁殖経験雌で顕著である (Morgan et al., 1997)。加えて、内側視索前野の神経細胞は、繁殖に伴って細胞体が大きくなり、樹状突起の長さや分岐の数が増大することも報告されている (Keyser-Marcus et al., 2001)。内側視索前野におけるこのような神経細胞の形態的变化は、妊娠期を模倣したエストロゲンとプロゲステロン処置によっても生じることが確かめられている (Keyser-Marcus et al., 2001)。したがって、内側視索前野は、単に養育行動の発現調節を行うのみではなく、繁殖経験を保持し、次の繁殖にそれを媒介する役割も担っていると考えられる (Fleming, O'Day, & Kraemer, 1999)。

### (3) 扁桃体

扁桃体も、繁殖経験によって変化する。例えばRasia-Filho, Fabian, Rigoti, & Achaval (2004) は、繁殖に伴って、扁桃体の樹状突起棘密度が上昇することを報告している。また、エストロゲンやプロゲステロンの投与によって、雌ラットの扁桃体における神経細胞の数や樹状突起棘密度が増大することも確認されている (de Castilhos, Forti, Achaval, & Rasia-Filho, 2008; de Castilhos, Hermel, Rasia-Filho, & Achaval, 2010)。扁桃体は情動的刺激の評価や記憶に重要な役割を果たしている (Roozendaal, McEwen, & Chattarji, 2009)、繁殖に伴う扁桃体の変化が、雌親の情動性の安定に関与している可能性は高い。

### (4) 海馬

空間認知学習において海馬、特にCA1とCA3領域が重要な役割を示すことは多くの研究が実証している (Morris, Garrud, Rawlins, & O'Keefe, 1982; Moscovitch et al., 2005)。繁殖経験に伴う雌親の空間認知機能の向上に関連して、この海馬の変成も多く報告されている。Kinsley, et al. (2006) は、雌ラットの海馬CA1領域錐体細胞 (pyramidal cell) の樹状突起棘密度が、妊娠後期や授乳期において上昇することを報告している。同様の変化は、妊娠期を模倣したエストロゲンとプロゲステロンの処置によっても生じる (Kinsley et al., 2006)。また、Pawluski & Galea (2006) も、仔を離乳した後のラットを用い、複数回の出産を経験した雌では、未経験の雌より、海馬CA1領域錐体細胞の樹状突起棘密度が高いことを確認している。一方、繁殖経験のある雌では、未経験の雌よりも、出産3ヶ月以上経過した後でも、海馬CA1領域の脳由来神経栄養因子 (BDNF: brain derived neurotrophic factor) 濃度が高いとする報告 (Macbeth, Scharfman et al., 2008) もあり、これが海馬の形態的变化に関与している可能性は高いと言える。ただし、Pawluski & Galea (2006) の実験では、出産経験1回の雌では未経験の雌と樹状突起棘密度に差はなく、むしろCA1及びCA3領域の樹状突起の長さや枝分かれ数については出産経験1回の雌の方が未経験の雌よりも低いことが示されており、また、海馬の大きさに関しては繁殖経験は



影響を及ぼさないという報告 (Galea et al., 2000) もある。したがって、繁殖経験に伴う海馬の形態的変成は、測定部位やタイミング、経験の内容などに依存して大きく異なってくるものと考えられる (Macbeth & Luine, 2010)。

また、繁殖経験は海馬神経細胞新生にも影響を及ぼす。Darnaudéry, et al. (2007) は、海馬歯状回における細胞増殖が、出産後1日では減少するものの、2週間後の新生細胞の残存数は、処女雌と違いがないことを報告している。また、Leuner, Mirescu, Noiman, & Gould (2007) も、出産後の雌ラットの歯状回における細胞増殖の低下を確認し、これが出産後の仔の分離や副腎皮質ホルモン投与によって抑制されることを明らかにしている。一方、出産未経験の雌ラットにおいては、仔の提示は逆に歯状回における細胞増殖を増大させる (Pawluski & Galea, 2007) ので、雌親の海馬歯状回における神経細胞新生は出産直後には抑制されても、仔の養育に伴って逆に増大していくのかもしれない。さらにGatewood, et al. (2005) は、老齢の雌ラットを用いて、繁殖経験のある雌ラットでは、経験のない雌よりも、海馬CA1領域や歯状回におけるアミロイド前駆体タンパク質免疫反応細胞が少なく、またこれが少ないラットほど空間学習成績が良かったことを報告している。アミロイド前駆体タンパク質は加齢による神経変成や認知機能低下のマーカーとして用いられる (Chapman et al., 1999) ので、この結果は、繁殖経験が加齢による海馬の神経変成を抑制し、そのため繁殖経験を持つ雌ラットで学習成績が良好であった可能性を示唆する。一方、繁殖経験の有無によって、海馬CA1、CA3領域や内側視索前野におけるドーパミンやセロトニンなどのモノアミンレベルが大きく異なるとの報告 (Macbeth, Gautreaux et al., 2008) もあるので、これらの神経伝達物質を含めた生化学的変化も、雌親の行動的变化に大きく関わっている可能性が高い。このような海馬の様々な領域における変成が、雌親の空間認知能力の向上とその維持にどのように関係するかは、さらに今後検討を要するところであろう。

#### 4. 適応的变化を阻害する要因

これまで述べてきた繁殖経験の効果は、いずれも仔を養育するために必要とされる雌親の適応的变化だと考えられている。直接養育に関わる行動はもちろんのこと、攻撃性の増大、情動性の安定、空間認知学習の向上なども、最終的には雌親の防御能力や採餌能力を高め、仔の安全と発育を促進する(Kinsley et al., 2008; Kinsley et al., 1999)。このような雌親の変化は、母乳によって仔を育てるほ乳類の雌親に共通に、進化の過程で獲得されてきたものだろう。しかしながら、このような適応的变化を阻害するような要因も多く存在する。以下に述べる阻害要因は、妊娠・授乳期の雌親の神経内分泌機構に作用することによって雌親の母性発現を抑制するものと考えられる。

##### (1) 仔との分離

既に述べたように、仔との接触は母性の発現と維持に重要な役割を果たしている。繁殖経験のない雌ラットでも、繰り返し仔を提示することで、養育行動が引き起されるようになる(Rosenblatt, 1967; Rosenblatt & Siegel, 1975; Stern, 1983)。逆に、繁殖経験を持つ雌ラットでも、産後すぐに仔を分離してしまうと、養育行動がすぐに消失し(Rosenblatt & Lehrman, 1963)、情動性の安定や学習・認知機能の向上も認められないことが報告されている(Lambert et al., 2005; Lonstein, 2005; Pawluski, Lieblich, & Galea, 2009; C. D. Smith & Lonstein, 2008)。したがって、出産後の仔との接触は母性の適応的变化に必要な不可欠な要素であり、逆に言えば、仔との社会的相互作用の剥奪は母性発現を阻害する要因となる。

仔との接触は雌親に様々な神経内分泌的变化をもたらすことが知られている。例えば、仔の吸乳はプロラクチンやオキシトシンの分泌を促す。先に述べたように、オキシトシンは海馬の長期増強(LTP)を促進する(Tomizawa et al., 2003)ので、雌親の空間認知機能の向上に重要な役割を果たしていると考えられている。さらには、仔との接触は、通常雌親ラットの養育行動に関連する脳部位の神経細胞生存を増加させることも示されている(Akbari,

Chatterjee, Levy, & Fleming, 2007)。したがって、仔との社会的相互作用の剥奪は、そのような中枢神経系の変化を抑制することで、本来の母性発現を阻害してしまう可能性があると言える。

## (2) ストレス

ストレスも母性発現を阻害する要因となる。例えば, Lemaire et al., (2006)は, 妊娠期のストレスが, 雌親ラットの空間認知機能の向上を阻害することを報告している。彼らは, 妊娠15日目から出産まで, 1日3回45分間の拘束ストレスを雌親ラットに与えた。その結果, 仔の離乳2週間後と16ヶ月後のいずれにおいても, ストレスを受けていない雌親では, モリス型水迷路における学習成績が処女雌よりも良好であったのに対し, ストレスを受けた雌親は, 処女雌と成績に差がなく, ストレスを受けていない雌親よりも悪かったことが見いだされた。さらには, 海馬CA1領域における興奮性後シナプス電位(EPSP)も, ストレスを受けた雌親では, 受けていない雌親よりも低かったのである。

ストレスは, 副腎皮質からグルココルチコイドの放出を導き, グルココルチコイドは海馬機能を抑制することが知られている (Sapolsky, 1994; Sapolsky, Krey, & McEwen, 1985)。一方, 妊娠・授乳期間中はストレスに対する視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA軸) は抑制される (Neumann, 2001)。したがって, 繁殖に伴う神経内分泌的变化とストレスに対する神経内分泌機構が相互作用する形で, 母性発現に抑制的効果をもたらすことは大いに考えられる。

## (3) 内分泌かく乱物質

直接内分泌機構に影響を与えることで母性発現を阻害する可能性があるものとして, 内分泌かく乱物質があげられる。内分泌かく乱物質とは, 我々がもともと持っているホルモンと類似した (時には逆の) 働きをし, そのことによって本来のホルモンの機能を阻害するような物質のことである。内分泌かく乱物質の多くはエストロゲン様作用を持ち, またエストロゲンは雌親の母性発現に重大な影響を与えるので, 内分泌かく乱物質への曝露もまた雌親

自身の母性発現へ大きな影響を与えるものと考えられる。実際、エストロゲン作用を持つ内分泌かく乱物質であるbisphenolA (BPA) の妊娠期投与によって、雌親の仔に対する授乳行動のレベルが低下するという報告もある (Palanza, Howdeshell, Parmigiani, & vom Saal, 2002)。したがって、妊娠・養育期における内分泌かく乱物質の影響は無視できないものであると考えられる。

これまで述べてきた母親の適応的行動変化は、すべてラットやマウスなどのげっ歯類を用いて行われた研究から得られた知見である。しかしながら、同様の母親の変化は人間においても報告されている。例えば、妊娠中の女性はHPA系のストレス反応が低く (Kammerer, Adams, von Castelberg, & Glover, 2002; Schulte, Weisner, & Allolio, 1990)、また授乳は母親のストレス反応を弱める (Heinrichs et al., 2001; Wiesenfeld, Malatesta, Whitman, Granrose, & Uili, 1985)。また、母親では、未経産の女性よりも、子供の泣き声だけでなく、中性的な言語刺激に対しても、事象関連脳電位が大きいことも示されている (Purhonen et al., 2001)。このような繁殖経験に伴う中枢神経系の反応性の変化は、げっ歯類同様、最終的に子の養育に結びつくものであろう。

近年、親の「虐待」や「育児放棄」が大きな社会問題として取り上げられている。これまで見てきたように、適応的な母性行動の発現には妊娠・養育期中の内分泌が重要な役割を果たすので、「虐待」や「育児放棄」の問題についても先に述べた神経内分泌機構が関係している可能性がある。もちろん、「虐待」や「育児放棄」は社会的要因や個人の成育史などが主たる要因であり、それが神経内分泌機構だけで説明できるとは全く考えられない。しかしながら、特定の神経内分泌機構が、この問題を生じやすくなるような背景的要因を構成している可能性は充分ある。よって、先に述べたような母性発現の神経内分泌機構を阻害する要因の影響とその作用機序が明らかになれば、「虐待」や「育児放棄」の背景的要因を排除し、問題発生の低減に寄与することは十分に期待できるものと考えられる。

## 引用文献

- Akbari, E. M., Chatterjee, D., Levy, F., & Fleming, A. S. (2007). Experience-dependent cell survival in the maternal rat brain. *Behavioral Neuroscience*, **121**(5), 1001-1011.
- Anderson, G. M., Grattan, D. R., van den Ancker, W., & Bridges, R. S. (2006). Reproductive experience increases prolactin responsiveness in the medial preoptic area and arcuate nucleus of female rats. *Endocrinology*, **147**(10), 4688-4694.
- Bale, T. L., Davis, A. M., Auger, A. P., Dorsa, D. M., & McCarthy, M. M. (2001). CNS region-specific oxytocin receptor expression: Importance in regulation of anxiety and sex behavior. *Journal of Neuroscience*, **21**(7), 2546-2552.
- Bimonte, H. A., & Denenberg, V. H. (1999). Estradiol facilitates performance as working memory load increases. *Psychoneuroendocrinology*, **24**(2), 161-173.
- Bitran, D., & Smith, S. S. (2005). Termination of pseudopregnancy in the rat produces an anxiogenic-like response that is associated with an increase in benzodiazepine receptor binding density and a decrease in GABA-stimulated chloride influx in the hippocampus. *Brain Research Bulletin*, **64**(6), 511-518.
- Bridges, R. S., DiBiase, R., Loundes, D. D., & Doherty, P. C. (1985). Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, **227**(4688), 782-784.
- Bridges, R. S., Numan, M., Ronsheim, P. M., Mann, P. E., & Lupini, C. E. (1990). Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**(20), 8003-8007.
- Bridges, R. S., Rigerio, B. A., Byrnes, E. M., Yang, L., & Walker, A. M. (2001). Central infusions of the recombinant human prolactin receptor antagonist, S179D-PRL, delay the onset of maternal behavior in steroid-primed, nulliparous female rats. *Endocrinology*, **142**(2), 730-739.
- Bridges, R. S., & Ronsheim, P. M. (1990). Prolactin (PRL) regulation of maternal behavior in rats: Bromocriptine treatment delays and PRL promotes the rapid onset of behavior. *Endocrinology*, **126**(2), 837-848.
- Broida, J., Michael, S. D., & Svare, B. (1981). Plasma prolactin levels are not related to the initiation, maintenance, and decline of postpartum aggression in mice. *Behavioral and Neural Biology*, **32**(1), 121-125.
- Byrnes, E. M., & Bridges, R. S. (2005). Lactation reduces prolactin levels in reproductively

- experienced female rats. *Hormones and Behavior*, **48**(3), 278-282.
- Byrnes, E. M., & Bridges, R. S. (2006). Reproductive experience alters anxiety-like behavior in the female rat. *Hormones and Behavior*, **50**(1), 70-76.
- Chapman, P. F., White, G. L., Jones, M. W., Cooper-Blacketer, D., Marshall, V. J., Irizarry, M., et al. (1999). Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nature Neuroscience*, **2**(3), 271-276.
- Consiglio, A. R., & Bridges, R. S. (2009). Circulating prolactin, MPOA prolactin receptor expression and maternal aggression in lactating rats. *Behavioural Brain Research*, **197**(1), 97-102.
- Daniel, J. M., Fader, A. J., Spencer, A. L., & Dohanich, G. P. (1997). Estrogen enhances performance of female rats during acquisition of a radial arm maze. *Hormones and Behavior*, **32**(3), 217-225.
- Darnaúder, M., Perez-Martin, M., Del Favero, F., Gomez-Roldan, C., Garcia-Segura, L. M., & Maccari, S. (2007). Early motherhood in rats is associated with a modification of hippocampal function. *Psychoneuroendocrinology*, **32**(7), 803-812.
- Davis, D. M., Jacobson, T. K., Aliakbari, S., & Mizumori, S. J. Y. (2005). Differential effects of estrogen on hippocampal- and striatal-dependent learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, **84**(2), 132-137.
- de Brito Faturi, C., Teixeira-Silva, F., & Leite, J. R. (2006). The anxiolytic effect of pregnancy in rats is reversed by finasteride. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **85**(3), 569-574.
- de Castilhos, J., Forti, C. D., Achaval, M., & Rasia-Filho, A. A. (2008). Dendritic spine density of posterodorsal medial amygdala neurons can be affected by gonadectomy and sex steroid manipulations in adult rats: A Golgi study. *Brain Research*, **1240**, 73-81.
- de Castilhos, J., Hermel, E. E. S., Rasia-Filho, A. A., & Achaval, M. (2010). Influence of substitutive ovarian steroids in the nuclear and cell body volumes of neurons in the posterodorsal medial amygdala of adult ovariectomized female rats. *Neuroscience Letters*, **469**(1), 19-23.
- Diamond, M. C., Johnson, R. E., & Ingham, C. (1971). Brain plasticity induced by environment and pregnancy. *International Journal of Neuroscience*, **2**(4), 171 - 178.
- Díaz-Véliz, G., Urresta, F., Dussaubat, N., & Mora, S. (1991). Effects of estradiol replacement in ovariectomized rats on conditioned avoidance responses and other behaviors. *Physiology & Behavior*, **50**(1), 61-65.
- Díaz-Véliz, G., Urresta, F., Dussaubat, N., & Mora, S. (1994). Progesterone effects on the acquisition of conditioned avoidance responses and other motoric behaviors in intact and ovariectomized

- rats. *Psychoneuroendocrinology*, **19**(4), 387-394.
- Doerr, H. K., Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1981). Effects of progesterone withdrawal and estrogen on maternal behavior in nulliparous rats. *Behavioral and Neural Biology*, **32**(1), 35-44.
- Erskine, M. S., Barfield, R. J., & Goldman, B. D. (1980). Postpartum aggression in rats: I. Effects of hypophysectomy. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **94**(3), 484-494.
- Fahrbach, S. E., & Pfaff, D. W. (1986). Effect of preoptic region implants of dilute estradiol on the maternal behavior of ovariectomized, nulliparous rats. *Hormones and Behavior*, **20**(3), 354-363.
- Ferreira, A., & Hansen, S. (1986). Sensory control of maternal aggression in *Rattus norvegicus*. *Journal of Comparative Psychology*, **100**(2), 173-177.
- Fleischer, S., Kordower, J. H., Kaplan, B., Dicker, R., Smerling, R., & Ilgner, J. (1981). Olfactory bulbectomy and gender differences in maternal behaviors of rats. *Physiology & Behavior*, **26**(6), 957-959.
- Fleming, A. S., O'Day, D. H., & Kraemer, G. W. (1999). Neurobiology of mother-infant interactions: experience and central nervous system plasticity across development and generations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **23**(5), 673-685.
- Friedman, M. I., Bruno, J. P., & Alberts, J. R. (1981). Physiological and behavioral consequences in rats of water recycling during lactation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **95**(1), 26-35.
- Galea, L. A. M., Ormerod, B. K., Sampath, S., Kostaras, X., Wilkie, D. M., & Phelps, M. T. (2000). Spatial working memory and hippocampal size across pregnancy in rats. *Hormones and Behavior*, **37**(1), 86-95.
- Gandelman, R. (1972). Mice: postpartum aggression elicited by the presence of an intruder. *Hormones and Behavior*, **3**(1), 23-28.
- Gandelman, R., & Simon, N. G. (1980). Postpartum fighting in the rat: Nipple development and the presence of young. *Behavioral and Neural Biology*, **28**(3), 350-360.
- Gatewood, J. D., Morgan, M. D., Eaton, M., McNamara, I. M., Stevens, L. F., Macbeth, A. H., et al. (2005). Motherhood mitigates aging-related decrements in learning and memory and positively affects brain aging in the rat. *Brain Research Bulletin*, **66**(2), 91-98.
- Gibbs, R. B. (1999). Estrogen replacement enhances acquisition of a spatial memory task and reduces deficits associated with hippocampal muscarinic receptor inhibition. *Hormones and Behavior*, **36**(3), 222-233.



- Gibbs, R. B. (2000). Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiology of Aging*, **21**(1), 107-116.
- 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**(3), 351-359.
- Hård, E., & Hansen, S. (1985). Reduced fearfulness in the lactating rat. *Physiology & Behavior*, **35**(4), 641-643.
- Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Neumann, I., Wagner, S., Kirschbaum, C., Ehler, U., et al. (2001). Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**(10), 4798-4804.
- Kammerer, M., Adams, D., von Castelberg, B., & Glover, V. (2002). Pregnant women become insensitive to cold stress. *BMC Pregnancy Childbirth*, **2**(1), 8.
- Keyser-Marcus, L., Stafisso-Sandoz, G., Gerecke, K., Jasnow, A., Nightingale, L., Lambert, K. G., et al. (2001). Alterations of medial preoptic area neurons following pregnancy and pregnancy-like steroidal treatment in the rat. *Brain Research Bulletin*, **55**(6), 737-745.
- Kinsley, C. H., Bardi, M., Karelina, K., Rima, B., Christon, L., Friedenberg, J., et al. (2008). Motherhood induces and maintains behavioral and neural plasticity across the lifespan in the rat. *Archives of Sexual Behavior*, **37**(1), 43-56.
- Kinsley, C. H., Madonia, L., Gifford, G. W., Tureski, K., Griffin, G. R., Lowry, C., et al. (1999). Motherhood improves learning and memory. *Nature*, **402**(6758), 137-138.
- Kinsley, C. H., Trainer, R., Stafisso-Sandoz, G., Quadros, P., Marcus, L. K., Hearon, C., et al. (2006). Motherhood and the hormones of pregnancy modify concentrations of hippocampal neuronal dendritic spines. *Hormones and Behavior*, **49**(2), 131-142.
- Lambert, K. G., Berry, A. E., Griffin, G., Amory-Meyers, E., Madonia-Lomas, L., Love, G., et al. (2005). Pup exposure differentially enhances foraging ability in primiparous and nulliparous rats. *Physiology & Behavior*, **84**(5), 799-806.
- Lemaire, V., Billard, J.-M., Dutar, P., George, O., Piazza, P. V., Epelbaum, J., et al. (2006). Motherhood-induced memory improvement persists across lifespan in rats but is abolished by a gestational stress. *European Journal of Neuroscience*, **23**(12), 3368-3374.
- Leuner, B., Mirescu, C., Noiman, L., & Gould, E. (2007). Maternal experience inhibits the production

- of immature neurons in the hippocampus during the postpartum period through elevations in adrenal steroids. *Hippocampus*, **17**(6), 434-442.
- Lonstein, J. S. (2005). Reduced anxiety in postpartum rats requires recent physical interactions with pups, but is independent of suckling and peripheral sources of hormones. *Hormones and Behavior*, **47**(3), 241-255.
- Lonstein, J. S. (2007). Regulation of anxiety during the postpartum period. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **28**(2-3), 115-141.
- Lonstein, J. S., & Gammie, S. C. (2002). Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **26**(8), 869-888.
- Love, G., Torrey, N., McNamara, I., Morgan, M., Banks, M., Hester, N. W., et al. (2005). Maternal experience produces long-lasting behavioral modifications in the rat. *Behavioral Neuroscience*, **119**(4), 1084-1096.
- Macbeth, A. H., Gautreaux, C., & Luine, V. N. (2008). Pregnant rats show enhanced spatial memory, decreased anxiety, and altered levels of monoaminergic neurotransmitters. *Brain Research*, **1241**, 136-147.
- Macbeth, A. H., & Luine, V. N. (2010). Changes in anxiety and cognition due to reproductive experience: A review of data from rodent and human mothers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **34**(3), 452-467.
- Macbeth, A. H., Scharfman, H. E., MacLusky, N. J., Gautreaux, C., & Luine, V. N. (2008). Effects of multiparity on recognition memory, monoaminergic neurotransmitters, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Hormones and Behavior*, **54**(1), 7-17.
- Mayer, A. D., & Rosenblatt, J. S. (1987). Hormonal factors influence the onset of maternal aggression in laboratory rats. *Hormones and Behavior*, **21**(2), 253-267.
- McCarthy, M. M., McDonald, C. H., Brooks, P. J., & Goldman, D. (1996). An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiology & Behavior*, **60**(5), 1209-1215.
- Moltz, H., Lubin, M., Leon, M., & Numan, M. (1970). Hormonal induction of maternal behavior in the ovariectomized nulliparous rat. *Physiology & Behavior*, **5**(12), 1373-1377.
- Moltz, H., & Robbins, D. (1965). Maternal behavior of primiparous and multiparous rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **60**(3), 417-421.
- Morgan, H. D., Watchus, J. A., & Fleming, A. S. (1997). The effects of electrical stimulation of the medial preoptic area and the medial amygdala on maternal responsiveness in female rats. *Annals*

- of the New York Academy of Sciences*, **807**, 602-605.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**(5868), 681-683.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., et al. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, **207**(1), 35-66.
- Neumann, I. D. (2001). Alterations in behavioral and neuroendocrine stress coping strategies in pregnant, parturient and lactating rats. *Progress in Brain Research*, **133**, 143-152.
- Neumann, I. D. (2003). Brain mechanisms underlying emotional alterations in the peripartum period in rats. *Depress Anxiety*, **17**(3), 111-121.
- Neumann, I. D., Johnstone, H. A., Hatzinger, M., Liebsch, G., Shipston, M., Russell, J. A., et al. (1998). Attenuated neuroendocrine responses to emotional and physical stressors in pregnant rats involve adeno-hypophyseal changes. *The Journal of Physiology*, **508**(1), 289-300.
- Neumann, I. D., Torner, L., & Wigger, A. (1999). Brain oxytocin: differential inhibition of neuroendocrine stress responses and anxiety-related behaviour in virgin, pregnant and lactating rats. *Neuroscience*, **95**(2), 567-575.
- Neumann, I. D., Toschi, N., Ohl, F., Torner, L., & Krömer, S. A. (2001). Maternal defence as an emotional stressor in female rats: correlation of neuroendocrine and behavioural parameters and involvement of brain oxytocin. *European Journal of Neuroscience*, **13**(5), 1016-1024.
- 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 behavior. *Psychoneuroendocrinology*, **23**(5), 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**(3), 235-243.
- Numan, M. (1974). Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **87**(4), 746-759.
- Numan, M., & Numan, M. J. (1994). Expression of Fos-like immunoreactivity in the preoptic area of maternally behaving virgin and postpartum rats. *Behavioral Neuroscience*, **108**(2), 379-394.
- Numan, M., Rosenblatt, J. S., & Komisaruk, B. R. (1977). Medial preoptic area and onset of maternal

- behavior in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 91(1), 146-164.
- Orpen, B. G., Furman, N., Wong, P. Y., & Fleming, A. S. (1987). Hormonal influences on the duration of postpartum maternal responsiveness in the rat. *Physiology & Behavior*, 40(3), 307-315.
- Palanza, P. L., Howdeshell, K. L., Parmigiani, S., & vom Saal, F. S. (2002). Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect*, 110 Suppl 3, 415-422.
- Paris, J. J., & Frye, C. A. (2008). Estrous cycle, pregnancy, and parity enhance performance of rats in object recognition or object placement tasks. *Reproduction*, 136(1), 105-115.
- Pawluski, J. L., & Galea, L. A. M. (2006). Hippocampal morphology is differentially affected by reproductive experience in the mother. *Journal of Neurobiology*, 66(1), 71-81.
- Pawluski, J. L., & Galea, L. A. M. (2007). Reproductive experience alters hippocampal neurogenesis during the postpartum period in the dam. *Neuroscience*, 149(1), 53-67.
- Pawluski, J. L., Lieblich, S. E., & Galea, L. A. M. (2009). Offspring-exposure reduces depressive-like behaviour in the parturient female rat. *Behavioural Brain Research*, 197(1), 55-61.
- Pawluski, J. L., Vanderbyl, B. L., Ragan, K., & Galea, L. A. M. (2006). First reproductive experience persistently affects spatial reference and working memory in the mother and these effects are not due to pregnancy or 'mothering' alone. *Behavioural Brain Research*, 175(1), 157-165.
- Pawluski, J. L., Walker, S. K., & Galea, L. A. (2006). Reproductive experience differentially affects spatial reference and working memory performance in the mother. *Hormones and Behavior*, 49(2), 143-149.
- Pedersen, C. A., Ascher, J. A., Monroe, Y. L., & Prange, A. J., Jr. (1982). Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science*, 216(4546), 648-650.
- Pedersen, C. A., Caldwell, J. D., Johnson, M. F., Fort, S. A., & Prange, A. J., Jr. (1985). Oxytocin antiserum delays onset of ovarian steroid-induced maternal behavior. *Neuropeptides*, 6(2), 175-182.
- Pedersen, C. A., Caldwell, J. D., Walker, C., Ayers, G., & Mason, G. A. (1994). Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behavioral Neuroscience*, 108(6), 1163-1171.
- Pedersen, C. A., & Prange, A. J., Jr. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(12), 6661-6665.

- Picazo, O., & Fernández-Guasti, A. (1993). Changes in experimental anxiety during pregnancy and lactation. *Physiology & Behavior*, **54**(2), 295-299.
- Purhonen, M., Kilpeläinen-Lees, R., Pääkkönen, A., Yppärilä, H., Lehtonen, J., & Karhu, J. (2001). Effects of maternity on auditory event-related potentials to human sound. *Neuroreport*, **12**(13), 2975-2979.
- Rasia-Filho, A. A., Fabian, C., Rigoti, K. M., & Achaval, M. (2004). Influence of sex, estrous cycle and motherhood on dendritic spine density in the rat medial amygdala revealed by the Golgi method. *Neuroscience*, **126**(4), 839-847.
- Roozendaal, B., McEwen, B. S., & Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, **10**(6), 423-433.
- Rosenblatt, J. S. (1967). Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat. *Science*, **156**(3781), 1512-1513.
- Rosenblatt, J. S., & Lehrman, D. S. (1963). Maternal behavior in the laboratory rat. In H. L. Rheingold (Ed.), *Maternal Behavior in Mammals*. (pp. 8-57). New York: John Wiley & Sons.
- Rosenblatt, J. S., & Siegel, H. I. (1975). Hysterectomy-induced maternal behavior pregnancy in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **89**(7), 685-700.
- Rosenblatt, J. S., Siegel, H. I., & Mayer, A. D. (1979). Progress in the study of maternal behavior in the rat: Hormonal, nonhormonal, sensory, and developmental aspects. *Advances in the Study of Behavior*, **10**, 225-311.
- Sapolsky, R. M. (1994). The Physiological Relevance of Glucocorticoid Endangerment of the Hippocampus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **746**, 294-304.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *Journal of Neuroscience*, **5**(5), 1222-1227.
- Scanlan, V. F., Byrnes, E. M., & Bridges, R. S. (2006). Reproductive experience and activation of maternal memory. *Behavioral Neuroscience*, **120**(3), 676-686.
- Schulte, H. M., Weisner, D., & Allolio, B. (1990). The corticotrophin releasing hormone test in late pregnancy: Lack of adrenocorticotrophin and cortisol response. *Clinical Endocrinology*, **33**(1), 99-106.
- Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1975a). Estrogen-induced maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats. *Physiology & Behavior*, **14**(4), 465-471.
- Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1975b). Hormonal basis of hysterectomy-induced maternal behavior

- during pregnancy in the rat. *Hormones and Behavior*, **6**(3), 211-222.
- Siegel, H. I., & Rosenblatt, J. S. (1978). Duration of estrogen stimulation and progesterone inhibition of maternal behavior in pregnancy-terminated rats. *Hormones and Behavior*, **11**(1), 12-19.
- Slotnick, B. M., Carpenter, M. L., & Fusco, R. (1973). Initiation of maternal behavior in pregnant nulliparous rats. *Hormones and Behavior*, **4**(1-2), 53-59.
- Smith, C. D., & Lonstein, J. S. (2008). Contact with infants modulates anxiety-generated c-fos activity in the brains of postpartum rats. *Behavioural Brain Research*, **190**(2), 193-200.
- Smith, S. S., Gong, Q. H., Li, X., Moran, M. H., Bitran, D., Frye, C. A., et al. (1998). Withdrawal from 3 $\alpha$ -OH-5 $\alpha$ -pregnan-20-one using a pseudopregnancy model alters the kinetics of hippocampal GABA<sub>A</sub>-gated current and increases the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha$ 4 subunit in association with increased anxiety. *Journal of Neuroscience*, **18**(14), 5275-5284.
- Stern, J. M. (1983). Maternal behavior priming in virgin and caesarean-delivered Long-Evans rats: Effects of brief contact or continuous exteroceptive pup stimulation. *Physiology & Behavior*, **31**(6), 757-763.
- Svare, B., & Gandelman, R. (1973). Postpartum aggression in mice: Experiential and environmental factors. *Hormones and Behavior*, **4**(4), 323-334.
- Svare, B., & Gandelman, R. (1976a). A longitudinal analysis of maternal aggression in Rockland-Swiss albino mice. *Developmental Psychobiology*, **9**(5), 437-446.
- Svare, B., & Gandelman, R. (1976b). Postpartum aggression in mice: The influence of suckling stimulation. *Hormones and Behavior*, **7**(4), 407-416.
- Tomizawa, K., Iga, N., Lu, Y.-F., Moriwaki, A., Matsushita, M., Li, S.-T., et al. (2003). Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade. *Nature Neuroscience*, **6**(4), 384-390.
- Turner, L., Toschi, N., Nava, G., Clapp, C., & Neumann, I. D. (2002). Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: involvement in behavioural and neuroendocrine stress responses. *European Journal of Neuroscience*, **15**(8), 1381-1389.
- Turner, L., Toschi, N., Pohlinger, A., Landgraf, R., & Neumann, I. D. (2001). Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: Improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. *Journal of Neuroscience*, **21**(9), 3207-3214.
- Wolf, A. A., Rhodes, M. E., & Frye, C. A. (2006). Ovarian steroids enhance object recognition in naturally cycling and ovariectomized, hormone-primed rats. *Neurobiology of Learning and*

- Memory*, **86**(1), 35-46.
- Wartella, J., Amory, E., Lomas, L. M., Macbeth, A., McNamara, I., Stevens, L., et al. (2003). Single or multiple reproductive experiences attenuate neurobehavioral stress and fear responses in the female rat. *Physiology & Behavior*, **79**(3), 373-381.
- Wiesenfeld, A. R., Malatesta, C. Z., Whitman, P. B., Granrose, C., & Uili, R. (1985). Psychophysiological response of breast- and bottle-feeding mothers to their infants' signals. *Psychophysiology*, **22**(1), 79-86.
- Wiesner, B. P., & Sheard, N. M. (1933). *Maternal Behavior in the Rat*. London: Oliver and Boyd.
- Wigger, A., & Neumann, I. D. (2002). Endogenous opioid regulation of stress-induced oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus is reversed in late pregnancy: a microdialysis study. *Neuroscience*, **112**(1), 121-129.
- Windle, R. J., Shanks, N., Lightman, S. L., & Ingram, C. D. (1997). Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology*, **138**(7), 2829-2834.
- Wu, W., & Yu, L.-C. (2004). Roles of oxytocin in spatial learning and memory in the nucleus basalis of Meynert in rats. *Regulatory Peptides*, **120**(1-3), 119-125.
- Xerri, C., Stern, J. M., & Merzenich, M. M. (1994). Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior. *Journal of Neuroscience*, **14**(3), 1710-1721.
- Yu, G. Z., Kaba, H., Okutani, F., Takahashi, S., & Higuchi, T. (1996). The olfactory bulb: A critical site of action for oxytocin in the induction of maternal behaviour in the rat. *Neuroscience*, **72**(4), 1083-1088.
- Zuluaga, M. J., Agrati, D., Pereira, M., Uriarte, N., Fernández-Guasti, A., & Ferreira, A. (2005). Experimental anxiety in the black and white model in cycling, pregnant and lactating rats. *Physiology & Behavior*, **84**(2), 279-286.

- 1) 本論文は日本学術振興会科学研究補助金（課題番号：19530659，研究代表者：富原一哉）の支援を受けた。



