

## I・愛着とそだち

# 動物行動の脳科学から見る子の愛着と、 養育環境の発達への影響

黒田公美・村山綾子

理化研究所 脳神経科学研究センター

理化研究所 脳神経科学研究センター

## はじめに

子が親を覚え、慕つて後を追い、シグナルを送るなどの愛着行動は、親による世話を生存に必須な哺乳類の子に共通して備わっている生得的行動である。しかし小さい子どもの行動は脳科学的な研究に困難が多く、関与する脳部位の解明はまだ端緒についたばかりである。

本稿では、まず哺乳類に共通する愛着行動の要素や発達、関与する脳部位などの概要を述べる。次に、愛着障害を理解する上で基礎になる、「養育環境が子の発達に与える影響」の動物モデル研究について紹介する。とくにこの分野の脳内メカニズムについてはや専門的な議論が多い点、ご容赦いただければ幸いである。(キーワード：親子関係 母子間相互作用 愛着行動 輸送反応)

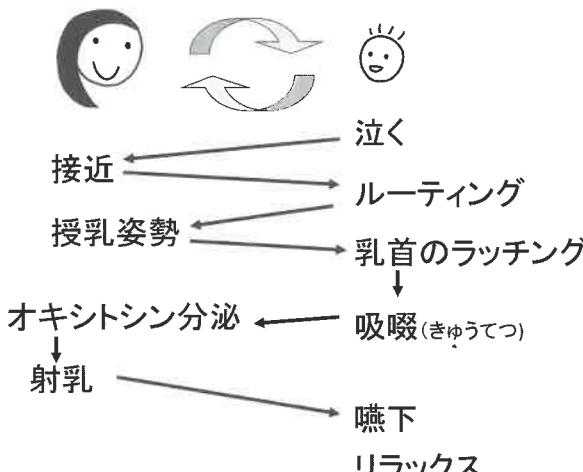


図1 授乳のための親子の反応・行動連鎖

ら母乳が押し出される射乳反射が起き、子の口腔内に母乳が流入する。  
 ⑦子がリズミカルに吸啜しながら、母乳を飲む。  
 ⑧子の空腹が満たされると、授乳が終了する。

このように、もつとも哺乳類にとつて基本的で、よく自然に行われているように見える授乳も、詳細に見れば双方の様々な行動と反応が次々に関与する、複雑な連鎖反応であることがわかる。

母子関係はすべての哺乳類の存続に必須であることから、子の愛着・親の養育本能を司る脳内メカニズムも基本的な部分は進化的に保存されていると考えられる。したがってモデル動物を用いた愛着・養育行動研究が将来的にヒトの親子関係とその問題の解明に役立つと期待できる。とくに子どもの愛着の脳内メカニズムを人間の子どもで解明することは困難であり、妥当性の高い動物モデルの確立が必要である。

## 2 哺乳類の愛着行動の要素

子どもの行動の中でも親との関わりにおいて重要な行動や反応、すなわち子が親を覚え、慕い、シグナルを送るなどの親子関係を維持するための行動は愛着行動Attachment Behaviorと総称される。この語を導入したイギリスの精神科医ボウルビィは、人間の親子関係を主眼に比較行動学的視点を取り入れながら、愛着行動として当初、五つの要素(吸う Sucking<sup>(6)</sup> しがみつく Clinging<sup>(7)</sup> 後を追う Following<sup>(8)</sup> 泣く Crying<sup>(9)</sup> ほほえむ Smiling<sup>(10)</sup>) を挙げた。

その後、ストレンジングチュエーション法と呼ばれる幼児の行動観察技法が考案されると、愛着研究がストレンジングチュエーション

はじめとして身体をきれいに保つ、保温する、外敵から守るといった様々な親からの養育を受けなければ離乳期まで成長することができない。これらの「子の生存の可能性を高めるような親の行動」は「養育行動」と総称される<sup>(53)(75)</sup>。一方、子の側も受動的に世話をされるだけの存在ではなく、親を覚え、後を追い、シグナルを送るなどの「愛着行動」を積極的に行って親との絆を維持している。親の養育が不適切な場合でも、離乳前の子が親を完全に拒絶することはほんなく、親をなだめ、しがみつき、なんとかよい関係を取り戻そうと努力することが多い。社会や自然界で

じく当たり前に営まれている親子関係は、実はこのように親子双方の不断の努力によって支えられている。

親子関係が親子の相互作用であることを示す例として、授乳-吸乳に関わる親と子の行動・反応の連鎖を図1に示す。まず、  
 ①子が泣いて親を呼ぶと、  
 ②母親は子に近づく。  
 ③子は母親に接触するとただちに泣き止み、母親の胸を探つて乳首を探し始める。すると、  
 ④母親は、授乳姿勢をとる。  
 ⑤子が乳首を口腔内の正しい位置にくわえると、吸啜を開始する。

⑥乳首の触覚刺激により母親の脳内でオキシトシンが分泌される。それにより、乳腺か

法によつて分類される四つのスタイルに集中し、また面接法(成人アタッチメント面接)や質問紙法など、人間にしか適用できない手法の発展もあり、元来ボウルビィが想定していた他の哺乳類と共通する生物学的な側面は相対的にあまり顧みられなくなつた。たとえばベルスキーラは愛着行動を次の三つに分類している(Signaling behavior: vocalizing, smiling, Aversive behaviors: crying, screaming; Active behaviors: approaching, following)。が、Suckingは含まれていらない。

なお、愛着の観察による測定方法には、子どもの「安全基地」行動から愛着の安定性を測定する「アタッチメントQ分類法Attachment Q-sort (AQ-S)<sup>(6)</sup>」もあり、このAQ-Sをマカクザルに応用する試みは近藤らによつて行われている<sup>(6)(8)</sup>。しかしいずれにせよ、これらの観察的適量手法は元來人間の発達心理学の枠組で開発されたものであるため、動物モデルの研究において適用しにくい部分がある。動物実験では、口頭での教示や質問ができるといふ点で人間での実験よりも難しい一方で、より精密な行動・生理指標の解析が可能である。この動物モデルの利点を生かすためには、より基本的な行動や生理を含めて愛着行動を解析・定量することが望ましい。この観点から、研究対象とすべき広義の愛着

行動（「<sup>(1)</sup>ルーティング、吸乳 Rooting, sucking」<sup>(2)</sup>として次のような要素が挙げられる。

①ルーティング、吸乳 Rooting, sucking：乳首を口で探してくわえ、吸啜する。<sup>(3)</sup>クジラなどを除くほとんどの哺乳類で、子は口唇と舌で密閉するように乳首を口腔内の正しい位置に保定する。吸乳の際には、口腔内の陰圧によって母乳を吸い出すというよりも、舌の上下動によって乳首をしじくようにし、呼吸と嚥下をたくみに切り替えながら母乳を飲む。<sup>(4)</sup>

②啼泣 Distress vocalization：空腹、苦痛、親の不在などによつて発せられ、親の注意を引き付ける、世話をねだるなどの目的を持つ。多くの哺乳類の子に共通し、倍音を多く伴う連續音や広帯域の音声である。<sup>(5)</sup>なお、げつ歯類の子は低温環境や単離刺激によつて可聴域の音声ではない超音波の発声をし、これは母親を引きつける機能を持つ。この子特有の超音波発声が減弱する遺伝子破壊マウスとして、ムオピオイド受容体、オキシトシン受容体が報告されている。

③選択的追従 Selective following：愛着対象（主要な養育者、多くは母親）に関連付けられた様々な感覚刺激（におい、声、視覚的

特徴など）を学習・記憶し、その方向に接近する。またとくに早期においては、愛着対象に関する刺激に対する嫌悪条件づけ学習が成立しない（つまり虐待する親に対する回避行動を学習できない）という性質も伴う。<sup>(6)</sup>

④しがみつき、ハドリング Clinging/huddling：愛着対象との接触を保とうとする。

ハドリングは寒冷、ストレスや外界の危険、睡眠時などに亢進し、親子間だけでなく群れなどの間でも見られる基本的な社会行動である。<sup>(7)</sup>マカクザルの子の場合、子の腹側が母親の腹側に接触す。<sup>(8)</sup>mutual ventral contact が得られると、子のストレス反応系である視床下部-下垂体-副腎軸（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA軸）（図2）の活性が低下する。<sup>(9)</sup>これが「安全基地 Secure base」行動の基礎になる。

⑤分離不安 Separation distress：愛着対象がいなくなると、まず活発に泣いたり動き回つたりして探す（Protest）。それでも見つからない場合、刺激に対する反応性が低下し活動性が低下した、一種のうつ状態（Depair）となる。はじめヒトの乳幼児で記述され、アタオザルやアカゲザルなど、オナガザル科マカク属の母子分離でも、同様の反応が確認されている。<sup>(10)</sup>カウフマンはこの現象を次のように説明している。初めの活動性亢進

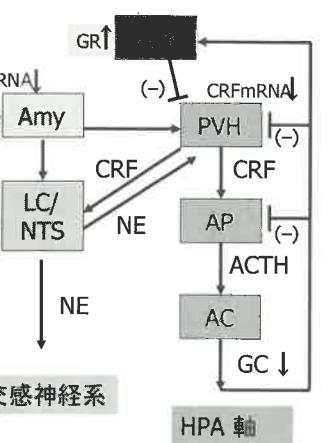


図2 子のストレス反応経路への母親のLicking/grooming (LG)の影響

期は急性ストレス反応であり、交感神経とHPA軸が活性化することにより代謝レベルが上昇し、子は食べず寝ずの状態で親を呼び探し回ることによって、母親との再会の可能性を上昇させる。それでも母親に再会できないと、オナガザルは疲弊し、むしろ外界への反応を

低下させ、活動も成長も停止して「うつ状態」に似た状態を呈する。これは母親不在という慢性的ストレス状態において、できるだけ長く生き延びようとする適応的な反応である（7節参照）。このあと、親が戻つてくると、分離前よりも親へのしがみつきが増大する」とも、ヒトとサルとで共通している。

⑥輸送反応 Transport response：親が子を運ぶ際、子どもは素早く泣き止みおとなしくなる。また抱っこやおんぶで運ぶ種では運んでくれる親に抱きつく、マウスやネコなど口にくわえて運ぶ四足動物では体をコンパクトに丸めるなどして親が運びやすいように姿勢を合わせる。この反応がないと、親が子を運ぶのが困難になる。したがって輸送反応は親子関係を促進し、究極的に子の生存率を高めるための、原始的な愛着行動であると考えることができる。

⑦注意、模倣 Attention, Imitation：愛着対象の行動や情動に注意を向け、真似てみる。狩りの方法を子に親が教える際、子側にこの機能があることが重要である。新生児に関しては、ヒトの新生児模倣と同様の行動は、チンパンジーでも報告されている。<sup>(11)</sup>一方で追試できないという報告もあり、メルツォフらとの間で議論がある。<sup>(12)</sup>

これらは広義愛着行動の要素は、種によつてよく発達していたり、また未発達であつたりと、その程度は哺乳類の中でも種によつて異なる。これはその種の生活環境に応じて行動の重要度が異なるためと考えられる。

これらの子の反応や行動それぞれに関与する神経機構は、輸送反応に必要な感覚入力や自律神経出力、母親の不在を感じて輸送反応出力を抑制する前部帯状皮質など、明らかになつている部分もあるが、その根幹となる中枢脳部位については驚くほど未知の部分が多い。

### 3 愛着行動の生後発達

ボウルビィは愛着行動の個体発生（発達）について次のように述べている。「新生児は、泣き叫び、吸乳、しがみつき、および定位のように、将来の愛着性の発達の土台になるような多数の行動システムを備えている。…これらの行動系ははじめ、単純な構造を持つている。…このような未熟な状態から、乳児後期や児童期において、それ以後の人生を通じて持続されるような、特定人物に対する愛着を媒介する高度な弁別システムおよび複雑で多様なシステムのすべてが発達する。」<sup>(13)</sup>「子としての行動」のうち、ルーティング

や吸乳、啼泣、輸送反応など、新生児が生得的に持つていて学習を必要としない要素もある。しかし特定の養育者を愛着対象として学習することや、置かれた環境に応じて自らの愛着を含むそのほかの行動を加減するなど、生後の経験に依存する部分も愛着行動の大きな要素を占める。これは例えば輸送反応は、生後三ヵ月くらいまでは母親だけでなく子どもの扱いに慣れた人が抱っこして歩いて、ほぼ同じように惹起することができる。しかし六ヵ月ともなると、乳児は親や運ばれている空間を識別するようになり、愛着対象では泣き止むが、見知らぬ人では泣き止まない（Stranger anxiety）など、文脈依存的に自らの輸送反応を調節するようになる。

マウスにおいても、生後一二日までは、ケージ内に母親がいてもいなくても同じように輸送反応を示すが、生後二三日目以降になると、直前三〇分の間にケージ内に母親がいたことを感知し、輸送反応を抑制するようになる。したがってマウスでもヒトでも、はじめは反射的に行われていた輸送反応が、発達に伴つて高度な制御を受けるようになるといえる。

愛着行動の発達に必要な経験と学習には、適切な環境が必要である。ボウルビィの用語

主要なストレス反応経路であるHPA軸（ピンク）と交感神経系（黄色）は連絡しあっており、それぞれ中枢制御を受けている。子ラットに対する母親のLGは赤矢印で示す変化をもたらすことにより、ストレス経路を調節し、結果的に子のストレス反応を小さくすると考えられている。

AC:副腎皮質、Amy:扁桃体、AP:下垂体前葉、CRF:コルチコロビン放出因子、GABAR:GABA受容体、GC:グルココルチコイドヒート（ヒートは主にコルチゾール、げっ歯類ではコルチコステロン）、GR:グルココルチコイドレセプター、Hip:海馬、LC/NTS:ノルエピネフリンニューロンが分布する青斑核・孤束核、NE:ノルエピネフリン、PVH:視床下部室傍核

で「進化的に適応性のある人間の環境 Environment of evolutionary adaptedness (E E)

(<sup>10</sup>)」とは、人間を含む哺乳類がこれまでに適応してきた、「普通に予期できる環境 Average expectable environment」<sup>(26)</sup>を意味する。

この環境では、養育者（多くの場合母親）はおおむね、必要な時間子のそばにいて、空腹などの子のニーズを満たし、また外界の危険から子を守ることができる。そしてこのような環境で育てば、ほとんどの子が主要な養育者に対し安定な愛着（動物でいえば、十分機能的な愛着行動のレパートリー）を形成することができる。逆に言えば、不適切な環境においては、子はその環境に適応した行動パターンを発達させてしまい、それが時に成体になつてからの各種行動の発現につれて妨げとなってしまうこともあります。たとえば暴力が蔓延する家庭に育つて、「暴力は避けがたいもので我慢するしかない」とか、「暴力は親密な相手にいうことをきかせる手取り早い方法だ」などの対処のパターンを学習してしまい、必ずしもこのような考えが適応的でない成長後の環境において、不適応となつてしまふような状況がある。この点に関連した議論を下記7節で再度述べる。

多くの霊長類では、ヒトと同様、特定の愛着対象を識別し選択的に愛着行動を向けるようになる。母親だけが直接に養育に関わるブタオザルでは、愛着対象はほぼ母親だけとなり、子の属する群れから母親だけを取り除くと、子は他の群れの個体からはほとんど慰められることがない。例外的に、母親の社会的地位が高かつた場合には、そうでない場合に比べ、母親不在時に他の群れのオトナ個体との関わりが多く、うつ状態が軽度であつたという報告がある。

一方、コモンマーモセットやワタボウシタマリンのように、父母や年長のきょうだいからなる家族子育てをし、交代で子を背負う種では状況は異なる。これらの種では生後しばらく、子は常に背負わなければならぬ。樹上生活のため、子を背負つていると採餌が困難となり、母親は授乳に必要なカロリー摂取のためにできるだけ子を背負う時間を短くする傾向がある。そのため背負い行動や子に食物を分け与えるなどの世話行動は父親や年長のきょうだいに多く分担される。このような環境で育つワタボウシタマリンの子は実験的に脅かされると、もつとも背負つてくれることのなかつたメスザルが妊娠・出産した場合 (Motherless mother)、自分の子を拒絶し育児ができないことが多かつた。

ハインズらの研究は完全な社会的隔離ではなく、群れから母親だけを取り除くという手法の母子分離が行われた。またその期間は六日と短く、若干年長の個体 (三〇—三二週齢) で行われた。分離前、子ザルはほぼ半分の時間、母親に接触していた。分離直後、Whoop コール (母から離された乳児に特徴的な鳴き声) が一日の平均で三～七回／分と極端に多く、翌日にはかなり減少したが、母親が戻ってきて四週後でもまだ分離前に比べると多くなるという、長期にわたる影響を及ぼす。母ザルが戻されるとしがみつきがみられ、再会当日はほとんど離れなかつた。再会後四ヶ月たつても分離群の子ザルは統制群と比べ母親の近くにいようとする傾向があり、その後一年半たつても、分離群は新奇環境に臆病で不安に陥りやすい傾向を示した。したがつて他の個体との社会的接觸があつたとしても、愛着対象の六日間の不在は長期にわたりアカゲザルの子の行動パターンに影響を与えることが示された。

コモンマーモセットでは、生後一二二八日における繰り返し社会的隔離 (週九時間、一回の長さは三〇—一二〇分) とあえて変動させ

#### 4 「愛着」の特定の養育個体への集中度

れる頻度の高かつた父や年長の兄に飛びつき、母親には助けを求めるなかつた。<sup>(36)</sup> したがつてワタボウシタマリンの子にとつての「主要な養育者」は母ではなく父である。このこと

は、愛着対象としても重要なのは長い時間一緒に保護してくれるようになるわけではない (Cupboard love 仮説の否定) ことを、ハーロウの代理母 (人形) を用いた実験と共に示すものである。また、家族ごとにもつとも子を世話する個体がいつも母や父とは限らず、子はそれぞの個体との相互作用から学習によって愛着対象を選択すると考えられることから、霊長類の愛着対象は本能とか、生後直後の刷り込み Imprinting のように決定論的に決まるものではなく、生後経験・学習によって柔軟に選択されると考えられる。

一方で、たとえば実験室マウス (ハツカネズミ) <sup>(27)</sup> は自然条件下で共同巣 Communal nesting と呼ばれる生活形態をとり、テリトリー内の巣で集団子育てをする。母親たちは自らの子だけではなく巣にいるどの子にも授乳する。このような状況では、母親だけでなく授乳してくれるどのメス個体にも子は母乳に接近し吸乳することは理に適つていて。

## 5 非ヒト哺乳類の「不適切養育による影響」・①母子分離・社会的隔離

人間における「愛着障害」は主として不適切な養育環境のために、子どもの愛着形成が阻害された状態であるといえる。診断基準の主眼が愛着対象との関係性であるため、とくにげつ歯類では相同な現象を見出すのが難しい。しかし、より広義に「不適切な養育環境が子の発達全般に与える影響」と捉えるなら、「母子分離」や、さらに極端な状況である「社会的隔離飼育 (人工哺育)」<sup>(50)</sup> をモデルとして、様々な研究が行われており、将来的に「愛着障害」の霊長類モデルを開発する上で基盤になると考えられるため、ここで少し紹介したい。

### 子の発達に対する母子分離・社会的隔離の長期影響

霊長類において、完全に子を母子分離または社会的隔離状況におき、その長期的な影響を調べた実験として、ハーロウによるアカゲザルの実験が最も有名である。<sup>(28)</sup> 生後6ヶ月間完全に社会的隔離したサルでは、コロニーに戻しても遊びや性行動などの社会行動ができるず、学習能力も劣り、指しやぶりなどの常同行動が目立つた。また、自分自身母親に育て

ストレスを高める) 実験が行われた。<sup>(3)(16)(51)</sup> その結果、交感神経の活性化や認知課題の成績不良など、ストレス耐性低下に関連した影響が認められた。また海馬体積は変わらないものの、海馬におけるGR、MR、GAP-43、セロトニン1A受容体などのmRNA発現の低下を認めた。ただしこの実験では、隔離により子の体重が対照より一二%減少しており、栄養状態などの影響は否定できない。

一方、げつ歯類における完全な社会的隔離実験として、ソーマンらはメス子ラットを生後二四時間以内に母ラットから離し、三時間毎の経口チューブ栄養による完全人工保育を行つた。ところがサルの結果とは異なり、母親からも同胞からも完全に分離して育てられたメスラットは出産後、子の若干の成長の遅れや死亡率の増加はあるもののおおよそ正常に母性行動を行つた (ただしこの実験系では、ハーロウの実験を模して、温水の還流する透析チューブでできた「代理母」が与えられていた)。近年のフレミングらの人工哺育実験では、生後四日の子を母ラットより離麻酔下に胃瘻を作成、それぞれ単独にカッピングに入れ、温度管理下に生後二〇日まで飼育された。母ラットに育てられた子と比較すると離乳時の体重はやや低いが、成体になると変わりなくなる。人工保育を受けた母ラッ

トではラットに育てられた母ラットに比べ、自分の子に対するグルーミングやクラウチング（またがつて暖める行動）の頻度が有意に低く、また新規環境 Open field テストにおいて不安傾向が強いことが明らかになつた。人工保育の期間、濡れた絵筆で子をなでると、この傾向が部分的に改善されたことから、母親のグルーミングなどによる触覚刺激が子の発達に影響を及ぼすと考えられた。

結論から言えば、げつ歯類でも靈長類でも、母子分離や社会的隔離などの不適切な養育環境は、子のストレス感受性を上昇させ、長期にわたり新奇環境における探索行動のようないストレス耐性の必要な行動が抑制される方向に働くことが明らかになつた。

その一方で、交尾や養育などの社会行動発達への影響は、靈長類に比べげつ歯類ではあるかに限定的である。このことは、靈長類の社会行動の発達は環境・学習に大きく依存するが、げつ歯類ではより本能に依存していることを示唆する。げつ歯類モデルと靈長類の結果とを比較する際にはこの違いに注意する必要がある。

#### 母子分離・社会的隔離の即時的影響

上述のように、母子分離や社会的隔離は、

子の発達は栄養だけではなく、保温、体の清潔（たとえば会陰部を母親がなめる行動はげつ歯類において排泄維持のために必須である）、接觸などの感覚刺激など、実際に様々な点において母親の存在に依存している。短時間でも母子分離や社会的隔離を行うと、これらすべてが子にとって不足することになる。経管栄養やインキュベーターでの保温はしても、母親が与えている機能を十分に代替できているかどうか不明である。また特に社会的隔離実験では、子をホームケージから出して単独で新奇環境に置くことになるため、同胞や慣れ親しんだ環境からの分離も同時に起つてしまう。したがつて発達上もたらされる影響が、母親の存在自体の影響と、單なる栄養不足や身体的苦痛などの影響、新規環境というストレス経験などから完全に分離することは困難である、という指摘がなされている。<sup>(52)</sup>

これらの批判や難点を踏まえ、母子分離や社会的隔離実験はあまり行われなくなり、次に述べる母親の養育の個体差を利用する実験の方が主流になりつつある。

## 6 非ヒト哺乳類の「不適切養育による影響」②養育の個体差を利用したモデル

人間と同様、他の哺乳類においても、親に

よる養育の量やスキルには相当の個体差がある。この親の養育の個体差に応じ、子の発達にどのような影響があるかを調べることが可能である。

げつ歯類では、母親が子をなめてきれいにする行動や毛づくろい行動 (Licking/grooming, LG) の頻度の多い母親 (High LG) 群と少ない母親 (Low LG) 群を繁殖コロニーから選別し、それぞれの子の成長後のストレス反応性を調べたところ、母親の LG 頻度が高いほど子の拘束ストレス後の血中 GC や視床下部室傍核の CRF mRNA 発現量は低く、ストレス耐性が高いと報告された。<sup>(44)</sup> また母親の LG 量は、子の海馬におけるグルコルチコイド受容体 (GR) mRNA 発現量と正に相関した。それ以前にサポルスキーラは、海馬が GC のストレスによる上昇に負のフィードバック制御をする可能性を示唆していった<sup>(56)</sup> (ただし反論もある)。そこで母親の LG が子の海馬 GR の発現量をあげることにより、ストレス後の HPA 軸の反応をフィードバック抑制して血中 GC の上昇を抑え、結果的に個体のストレス耐性を高めるのではないかという仮説が提唱された (図2)。なおこのモデルでは二群間で哺乳時間に差ではなく、また LG 量の多寡によって子の体重など基本的な身体発達が変わらないことから、栄養不

足など養育量自体以外の影響は排除される。

続いてミーニーらは、生後早期に限定した母親からの LG 刺激が子の海馬 GC 受容体発現を離乳後も持続的に高めるメカニズムとして、海馬 GR のプロモーター領域の DNA メチル化を介した「エピジェネティック機構 Epigenetics」(DNA 塩基配列は変えずに染色体を共有結合によって修飾することにより、細胞分裂を超えて継承される遺伝子発現の制御機構) によると報告した。さらに人間の被虐待歴のある自殺者の死後脳においても、被虐待歴のない自殺者や自殺以外の死因の死後脳に比べ、海馬 GR 遺伝子発現の低下とそのプロモーター領域の DNA メチル化が多いと報告した。これは生後早期の養育環境が、エピジェネティック機構を介して特定の遺伝子発現を制御するという新しい概念を生み出し、この研究分野に大きな影響を与えた。その一方、この一連の仕事には異論も多く、まだ完全に定説となつてはいるわけではない事にも注意が必要である。

#### 母子分離・社会的隔離実験の問題点

発達後の子のストレス耐性を低下させるが、それはどのようなメカニズムによるのだろうか。ストレス耐性的低下の結果起こる様々な二次的変化を除外し、直接の原因を分離し明らかにするためには、母子分離直後から起こる生理的な変化を時間軸に沿つて解明する必要がある。この種の実験は侵襲的なため、多くはげつ歯類で行われている。

離乳前のラットを社会的隔離 (単独) すると、ヒトやサルの行動変化と同様、子は活発に鳴いて母親を探し回るが、次第に行動や刺激に対する反応性、心拍など代謝が低下する (悲嘆反応)。最も早く起こる変化として報告されているのは、たとえば単独にした後一五分での血中グルココルチコイド増大、母子分離 (子をまとめてインキュベータに移す) 後一時間での血中成長ホルモン低下で、母親のいるケージに戻すと一五分で回復したなどである。しかしこれらは母親不在の影響というよりも、新奇環境に子を移したことに対する反応である可能性がある。

子をホームケージに置いたまま母親だけを取り出す実験では、ストレス反応を示す血中グルココルチコイド量や視床下部室傍核のコルチコトロビン放出因子 (Corticotropin releasing factor, CRF) のメッセンジャー RNA (mRNA) 発現量などにはつきりした

変化が生じるのはおおむね四時間後からとされている。実際、マウスやラットの母親は採餌のため、夜間は定期的に三〇～九〇分程度は巣から出していく。そのため子にとってこの程度の時間の母親不在は通常の範囲内であつて、大きなストレスとは言えないのである。ただし、子が母親不在を感じしていないわけではなく、われわれの実験では、生後三日齢以降の子マウスにおいて、三〇分の母親不在は前部帯状皮質、視床下部室傍核などの脳部位のニューロンに転写活性化をもたらす。そして特に前部帯状皮質の CRF 受容体発現ニューロンが、母親不在時の輸送反応の減弱が必要であると考えられた。さらに人工的アゴリブ (Agrip)、摂食促進作用を持つ) 発現ニューロンが社会的隔離によってただちに活性化し、母親のいるケージに戻すとたちに活性化状態が元に戻ると報告された。さらに人工的アゴリブ (Agrip)、摂食促進作用を持つ) 発現ニューロンが社会的隔離によってただちに活性化し、母親のいるケージに戻すとたちに活性化状態が元に戻ると報告された。さらに人工的アゴリブ (Agrip)、摂食促進作用を持つ) 発現ニューロンを障害しても吸啜が阻害されるわけではなく、子の生存に大きな影響はないようであるが、愛着行動の制御に何らかの役割があると考えられる。

tion (子の吸乳、接触、背負いを母親の側から拒絶する)」の二つの軸でおおむね記述できる。

そして母親の保護性が高い時、また拒絶が少ない時、子の自立やストレス耐性の獲得が遅くなるという結果が報告されている。<sup>(19)(18)</sup>この結果はやや母子分離実験とかい離していよいよに見受けられるが、行動観察や試験を実施する年齢など、各種変数に考慮が必要である。

マエストリピエリらはアカゲザルのコロニーの母親の五一〇%程度における、自然発生的な母親による身体的虐待を記述している。<sup>(42)</sup>ここでいう身体的虐待とは、母親が実子の尾や足をつかんで引きずつたり、放り投げたりする行為で、数秒しか続かず、そのほかの時間は通常通り子の世話をしている。子は怪我をするわけではない。またこのような「虐待」は生後一ヶ月以内の子にみられ、生後三ヶ月以降はほとんど見られない。虐待する母親は複数回の出産にわたり同様に行動するが、人間の虐待とは異なり、ネグレクトは伴わない。このような虐待を受けた子をそうでない子と比較すると、生後一ヶ月では血中GCの基礎値が高く、また生後六ヶ月ではオスにおいてストレスに対するACTH反応性が亢進していた。したがって、生後早期のストレス体験が成長後のストレス感受性を高めるのである。

たり、養育が少なかつたりする」とは、間接的に子に環境の厳しさを教え、子がより慎重に振舞うようにプログラムしているのではないか、という考えが生まれた。しかしこれは、厳しい環境では母親が意図的に養育を少なくするべきだという意味ではない。環境による母親の行動の違いが、自然と子に伝わるのである。

このように母親を介して伝わる環境要因が子の発達を環境に適応するように微調整するという考え方は、「Maternal programming」仮説<sup>(14)(44)</sup>と呼ばれる。この仮説のもとになつたのは、ヒト疫学研究から生まれた「Thrifty phenotype」(または Fetal programming) 仮説<sup>(15)(45)</sup>。最近では Developmental origin of health and disease (DOHaD)<sup>(22)</sup>と呼ばれる概念に関連してい。<sup>19</sup>これは第一次世界大戦時のオランダで起きた飢餓の疫学的研究がもとになっている。妊娠後期の母親の栄養状態が悪いと、子宮内の子のエネルギー代謝系が影響を受け、インスリン抵抗性の高い「エネルギー節約 Thrifty 型」に調整される。子が出生後も食料の少ない環境であつた場合には、インスリン抵抗性の高い子は低い子よりもよく適応できる。しかし戦後のオランダのように食料が豊富であつた場合、初期のプログラミングは不適切であつたことになり、イ

る。従来までの議論におおむね沿つた結果となつてている。

最後に、ローゼンブルムらはボンネットマクザルを用い、母親が餌を探すために子から離れていなければならない時間を実験的に操作することにより、母親の養育量が子のストレス反応性に与える影響を調べた。探餌時間が長い (HFD; high-foraging-demand)、短い (LFD; low-foraging-demand) ランダムで一定しない (VFD; variable-foraging-demand) 三群を作成し比較したところ、子のストレス耐性が最も低かったのは VFD であった。したがって予期できない環境がストレス耐性に与える影響の重要性が示唆された。しかし、した子の発達への影響が、VFD 環境による母親の不安やストレスが上昇してそれが子どもに伝わったものか、それとも子どもへの直接的な影響であるのかは明らかではない。

## 7 養育環境による子の発達の「プログラミング」

発達期のストレスは少ないほうが子の不安が低くなるのだとすれば、それは一見望ましいことのように思われる。しかしこの単純な解釈は必ずしも的を射ていない。そもそもストレスは生きる上で避けがたいものであり、

成長に伴つて少しづつ慣れていく必要がある。人間関係のストレスも同様で、小さい頃に親子の間に対立もまつたくないよりも、対立の後また和解であるという経験の繰り返しがその後の適応にとって良いという考え方もある。発達期のストレスは成長後のストレス耐性と線形の関係ではなく、2次曲線 (Jカーブ) を描くのではないか、とマエストリピエリは述べている。

また、たしかにネグレクトのような生後早期の強いストレスは子の不安を高める方向に働くのだが、このことは不適応的なのだろうか。哺乳動物において、環境が厳しい (食料が少ない、捕食者が多く食料を得るために時間がかかるなど) 場合には、母が食料を得るために巣を離れるなど、子の世話ができない時間がより長くなるだろう。このような厳しい環境においてより適応的なのは、不安が強くあまり新奇な場所を探索しない子であるかもしれない。実際、不安には重要な適応的意義があり、大胆であることが必ずしもよいとは限らない。たとえばスマート街のように犯罪が多く、社会・経済的に厳しい環境下の少年において、「シャイ、臆病」といった性格傾向が後に犯罪行為に傾斜する」となく家庭を築く」とと正に相關するという報告もある。したがつて母が子から離れている時間が多かつたがつて母が子から離れている時間が多い

### おわりに

これまでに紹介したように、動物モデルを用いて、生後早期の養育環境がその後のストレス耐性に与える影響については研究が進んでいるが、ヒト乳幼児の「愛着障害」は基本的に主要な養育者との関係性の問題であり、この問題に直接的に対応する動物モデルは今後の開発が待たれる。筆者らの研究室では近年、家族が共同で育児を行うコモンマーモセットを用い、子が家族成員のそれぞれに対しが形成する関係性の詳細な解析を行っている。人間の親子では直接的な研究が困難なメカニズムの解明に、新たな動物モデルの開発が役立つことが期待される。

### 〔文献〕

- (1) Ainsworth, M.D., and B.A. Wittig. 1969. Attachment and exploratory behavior of one-year-olds in a strange situation. In Determinant of infant behavior. Vol. 4. B.A. Foss, editor. Methuen, London. 111-136.
- (2) Alberts, J.R. 2007. Huddling by rat pups: ontogeny of individual and group behavior. Dev Psychobiol. 49: 22-32.
- (3) Arabadzisz, D., R. Diaz-Heljiz, I. Kruzel, E. Weber, S. Pilloud, A.C. Detting, J. Feldon, A.J. Law, P.J. Harrison, and C.R. Pryce. 2010. Primate early life stress leads to long-term mild hippocampal decreases in corticosteroid receptor expression. Biol Psychiatry. 67: 1106-1109.

- ( $\rightarrow$ ) Bard, K.A. 2007. Neonatal imitation in chimpanzees (*Pan troglodytes*) tested with two paradigms. *Anim Cogn.* 10: 233-242.
- ( $\omega$ ) Barker, D.J., and C. Osmond. 1986. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1: 1077-1081.
- Theory and evidence. In *Development through life: A handbook for clinicians*. M. Rutter and D. Hay, editors. Blackwell, Oxford. 373-402.
- ( $\sim$ ) Birngen, Z., R.N. Emde, and S. Pipp-Siegel. 1997. Dyssynchrony, conflict, and resolution: positive contributions to infant development. *Am J Orthopsychiatry.* 67: 4-19.
- ( $\infty$ ) Blas, E.M., and M.H. Teicher. 1980. Suckling. *Science.* 210: 15-22.
- ( $\varphi$ ) Bowlby, J. 1958. The nature of the child's tie to his mother. *Int J Psychoanal.* 39: 350-373.
- ( $\ominus$ ) Bowlby, J. 1969. *Attachment*. Basic books.
- ( $\sqcap$ ) Buchen, L. 2010. Separation: anxiety and anger. Basic books.
- ( $\square$ ) Butler, S.R., M.R. Suskind, and S.M. Schanberg. 1978. Maternal behavior as a regulator of polyamine biosynthesis in brain and heart of the developing rat pup. *Science.* 199: 445-447.
- ( $\sqcup$ ) Cameron, N.M., F.A. Champagne, C. Parent, E.W. Fish, K. Ozaki-Kuroda, and M.J. Meaney. 2005. The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care. *Neurosci Biobehav Rev.* 29: 843-865.
- ( $\sqsubseteq$ ) Coplan, J.D., E.L. Smith, M. Altemus, S.J. Mathew, T. Perera, J.G. Kral, J.M. Gorman, M.J. 467: 146-148.
- ( $\square$ ) Fairbanks, L.A., and M.T. McGuire. 1993. Maternal Protectiveness and Response to the Unfamiliar in Vervet Monkeys. *American Journal of Primatology.* 30: 119-129.
- ( $\ominus$ ) Farrington, D.P., B. Gallagher, L. Morley, R.J. St Ledger, and D.J. West. 1988. Are there any successful men from criminogenic backgrounds? *Psychiatry.* 51: 116-130.
- ( $\vartriangle$ ) Faturi, C.B., P.A. Tibi, S.E. Kawakami, B. Catallani, M. Kerstens, and D. Suchecik. 2010. Disruptions of the mother-infant relationship and stress-related behaviours: altered corticosterone secretion does not explain everything. *Neurosci Biobehav Rev.* 34: 821-834.

- ( $\ominus$ ) Hofer, M.A. 1994. Hidden regulators in attachment, separation, and loss. *Monographs of the Society for Research in Child Development.* 59: 192-207.
- ( $\ominus$ ) Hofer, M.A. 1996. Multiple regulators of ultrasonic vocalization in the infant rat. *Psychoneuroendocrinology.* 21: 203-217.
- ( $\ominus$ ) Irons, W. 1998. Adaptively relevant environments versus the environment of evolutionary adaptedness. *Evolutionary Anthropology.* 6: 194-204.
- ( $\ominus$ ) Kandel, E.R. 1983. From metapsychology to molecular biology: explorations into the nature of anxiety. *Am J Psychiatry.* 140: 1277-1293.
- Depression in Infant Monkeys Separated from Their Mothers. *Science.* 155: 1030-8.
- ( $\ominus$ ) Kaufman, I.C., and L.A. Rosenblum. 1967. The reaction to separation in infant monkeys: anacritic depression and conservation-withdrawal. *Psychosom Med.* 29: 648-675.
- ( $\ominus$ ) Kostan, K.M., and C.T. Snowdon. 2002. Attachment and social preferences in cooperatively-reared cotton-top tamarins. *Am J Primatol.* 57: 131-139.
- ( $\ominus$ ) Kuhn, C.M., S.R. Butler, and S.M. Schanberg. 1978. Selective depression of serum growth hormone during maternal deprivation in rats. *Science.* 201: 1034-1036.
- ( $\ominus$ ) Levine, S. 2001. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Physiol Behav.* 73: 255-260.
- ( $\ominus$ ) Lingle, S., M.T. Wyman, R. Kotrba, L.J. Teichroeb, and C.A. Romanow. 2012. What makes a 611.
- ( $\ominus$ ) Fairbanks, L.A., and M.T. McGuire. 1993. Maternal Protectiveness and Response to the Unfamiliar in Vervet Monkeys. *American Journal of Primatology.* 30: 119-129.
- ( $\ominus$ ) Farrington, D.P., B. Gallagher, L. Morley, R.J. St Ledger, and D.J. West. 1988. Are there any successful men from criminogenic backgrounds? *Psychiatry.* 51: 116-130.
- ( $\vartriangle$ ) Faturi, C.B., P.A. Tibi, S.E. Kawakami, B. Catallani, M. Kerstens, and D. Suchecik. 2010. Disruptions of the mother-infant relationship and stress-related behaviours: altered corticosterone secretion does not explain everything. *Neurosci Biobehav Rev.* 34: 821-834.
- Owens, C.B., Nemeroft, and L.A. Rosenblum. 2006. Maternal-infant response to variable foraging demand in nonhuman primates: effects of timing of stressor on cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and circulating glucocorticoid concentrations. *Ann N Y Acad Sci.* 1071: 525-533.
- ( $\ominus$ ) Dettling, A.C., J. Feldon, and C.R. Pryce. 2002. Repeated parental deprivation in the infant common marmoset (*Callithrix jacchus*, primates) and analysis of its effects on early development. *Biol Psychiatry.* 52: 1037-1046.
- ( $\ominus$ ) Esposito, G., S. Yoshida, R. Ohnishi, Y. Tsuneoka, M.D. Rostagno, S. Yokota, S. Okabe, K. Kamiya, M. Hoshino, M. Shimizu, P. Venuti, T. Kikusui, T. Kato, and K.O. Kuroda. 2013. Infant Calming Responses during Maternal Carrying in Humans and Mice. *Curr Biol.*
- ( $\ominus$ ) Fairbanks, L.A. 1996. Individual differences in maternal style: Causes and consequences for mothers and offspring. *Adv. Study Behav.* 25: 579-611.
- ( $\ominus$ ) Fairbanks, L.A., and M.T. McGuire. 1993. Maternal Protectiveness and Response to the Unfamiliar in Vervet Monkeys. *American Journal of Primatology.* 30: 119-129.
- ( $\ominus$ ) Farrington, D.P., B. Gallagher, L. Morley, R.J. St Ledger, and D.J. West. 1988. Are there any successful men from criminogenic backgrounds? *Psychiatry.* 51: 116-130.
- ( $\vartriangle$ ) Faturi, C.B., P.A. Tibi, S.E. Kawakami, B. Catallani, M. Kerstens, and D. Suchecik. 2010. Disruptions of the mother-infant relationship and stress-related behaviours: altered corticosterone secretion does not explain everything. *Neurosci Biobehav Rev.* 34: 821-834.

- ( $\ominus$ ) Gluckman, P.D., and M.A. Hanson. 2006. The conceptual basis for the developmental origins of health and disease. In *Developmental origins of health and disease*. Cambridge University press, Cambridge.
- ( $\ominus$ ) Gonzalez, A., V. Lovic, G.R. Ward, P.E. Wainwright, and A.S. Fleming. 2001. Intergenerational effects of complete maternal deprivation and replacement stimulation on maternal behavior and emotionality in female rats. *Dev Psychobiol.* 38: 11-32.
- ( $\ominus$ ) Gunnar, M.R., C.A. Gonzalez, B.L. Goodlin, and S. Levine. 1981. Behavioral and pituitary-adrenal responses during a prolonged separation period in infant rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology.* 6: 65-75.
- ( $\ominus$ ) Harlow, H.F. 1979. The human model: Primate perspectives. V.H. Winston & Sons, Washington D.C.
- ( $\ominus$ ) Hartmann, H. 1939. Ego psychology and the problem of adaptation. *( $\ominus$ ) Hayes, L.D. 2000. To nest communally or not to nest communally: a review of rodent communal nesting and nursing. *Anim Behav.* 59: 677-688.*
- ( $\ominus$ ) Herman, J.P., H. Figueiredo, N.K. Mueller, Y. Ulrich-Lai, M.M. Ostrander, D.C. Choi, and W.E. Cullinan. 2003. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol.* 24: 151-180.
- ( $\ominus$ ) Hinde, R.A., Y. Spencer-Booth, and M. Bruce. 1966. Effects of 6-day maternal deprivation on rhesus monkey infants. *Nature.* 210: 1021-1023.
- ( $\ominus$ ) Moles, A., B.L. Kieffer, and F.R. D'Amato. 2004. Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Science.* 304: 1983-1986.
- ( $\ominus$ ) Miyawa-Yamakoshi, M., M. Tomonaga, M. Tanaka, and T. Matsuzawa. 2004. Imitation in neonatal chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Dev Sci.* 7: 437-442.
- ( $\ominus$ ) Oostenbroek, J., T. Suddendorf, M. Nielsen, J. Redshaw, S. Kennedy-Costantini, J. Davis, S. Clark, and V. Slaughter. 2016. Comprehensive Longitudinal Study Challenges the Existence of Neonatal Imitation in Humans. *Curr Biol.* 26: 1334-1338.
- ( $\ominus$ ) Parker, K.J., and D. Maestripieri. 2011. Identifying key features of early stressful experiences that produce stress vulnerability and resilience in primates. *Neurosci Biobehav Rev.* 35: 1466-1483.
- ( $\ominus$ ) Pryce, C.R., A.C. Dettling, M. Spengler, C.R. Schnell, and J. Feldon. 2004. Deprivation of parenting disrupts development of homeostatic and reward systems in marmoset monkey offspring. *Biol Psychiatry.* 56: 72-79.
- ( $\ominus$ ) Pryce, C.R., D. Rueedi-Betschen, A.C. Dettling, A. Weston, H. Russig, B. Ferger, and J. Feldon. 2005. Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. *Neurosci Biobehav Rev.* 29: 649-674.
- ( $\ominus$ ) Rosenblatt, J.S., and C.T. Snowdon. 1996. Parental care: Evolution, mechanism, and adaptive significance. In *Advances in the study of behavior*. Vol. 25. Academic press, San Diego. 715.
- ( $\ominus$ ) Rosenblum, L.A., and G.S. Pauly. 1984. The

- maternal and infant behavior. *Child Dev.* 55: 305-314.

(25) Sapolsky, R.M., M.P. Armanini, D.R. Packan, S.W. Sutton, and P.M. Plotsky. 1990. Glucocorticoid feedback inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretagogue release: Relationship to corticosteroid receptor occupancy in various limbic sites. *Neuroendocrinology*. 51: 328-336.

(26) Schmidt, M., L. Enthoven, J.H. van Woezik, S. Levine, E.R. de Kloet, and M.S. Oitzl. 2004. The dynamics of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during maternal deprivation. *J. Neuroendocrinol.* 16: 52-57.

(27) Sullivan, R.M., M. Landers, B. Yeaman, and D.A. Wilson. 2000. Good memories of bad events in infancy. *Nature*. 407: 38-39.

(28) Suomi, S.J. 2016. Attachment in Rhesus Monkeys. In *Handbook of Attachment*. J. Cassidy and P.R. Shaver, editors. The Guilford Press, New York. 133-154.

(29) Takayanagi, Y., M. Yoshida, I.F. Bielsky, H.E. Ross, M. Kawamura, T. Onaka, T. Yanagisawa, T. Kimura, M.M. Matzuk, L.J. Young, and K. Nishimori. 2005. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102: 16096-16101.

(30) Tasker, J.G., and J.P. Herman. 2011. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback

特集／癡聴の臨床

一・愛着とされたか

# 精神科領域の

## セミナー

い。また、ICD-10では小児期の性的身体的虐待、心理社会的問題を生じるもの(DSM-IV-ZG61.6)が除外診断として挙げられ、DSM-5では症状形成の原因として、①ネグレクト②養育者の頻回な交代③養育の質的不良(子どもに比して養育者が少ない施設での養育など)の三つが挙げられており、すなわち身体的虐待や性的虐待といった直接的、侵襲的な出来事ではなく、適切な愛着を形成する「機会」もしくは「場」がないことが、「愛着障害」の要因であるとされている。

# 精神科領域の愛着のトピックス

# 牧之段 学·岸本年史

(むらやま・あやこ)／脳科学・神経発生学

(くろだ・くみ／脳科学・行動神経科学)

(77) 北川恵 工藤晋平「アタツチメントに基づく  
価と支援」誠信書房、二〇一七年

〔文部省圖書審査委員會の報告結果〕 分二  
卷、二七八一二八六頁、二〇一三年

(76) 黒田公美、吉田わかな、and G. Esposito 「に対する子の愛着の逐季性調査」『分子精神医学』1

の神經基盤』『化學と生物』五一卷、七四六—七五  
頁、二〇一三年

(75) 黒田公美・2013、「哺乳類子育て（養育）行

響」『臨床精神医学』三三卷、一四二三—一四三二頁  
二〇〇四年

岩崎学術出版社、一九九一年

## Neonatal Mouse Behaviors. Cell.

K.D., Liu, and M.C. Dickey, 2013. Functional Ontogeny of Hypothalamic AgRP Neurons

(2) Zimmer, M.R., A.H.O. Fonseca, O. Iyilikci, B.D. Pra and M.O. Dietrich 2010 *Environ*

Induced Attenuation of Transport Response  
Mouse Pups. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. ]

## Releasing Factor Receptor 1 in the Anterior Cingulate Cortex Mediates Maternal Absence

Funato, and K.O. Kuroda. 2018. Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 in the Amygdala Regulates the Stress Response in the Zebrafish. *Journal of Neuroscience* 38(1): 22–33.

( $\vec{\gamma}$ ) Yoshida, S., R. Ohnishi, Y. Tsuneoka,  
Yamamoto-Mimura, R. Muramatsu, T. Kato

hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? Theor Biol. 221: 143-161.

( $\otimes$ ) Wells, J.C. 2003. The thrifty phenotype.

programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7: 847-854.

F. A., Alessio, A. C. D., Sharma S., Seckl, J. R., Ilmov, S., Szuf M., Meaney M. J. 2004. Epigenetic

(22) Weaber, I. C. G., Cervoni, N., Champagnat