



内側視索前野を中心とした養育行動の神経内分泌学的基盤に関する研究の動向

著者	村川 友哲, 高橋 阿貴, 小川 園子
雑誌名	筑波大学心理学研究
巻	56
ページ	1-12
発行年	2018-08-31
URL	http://hdl.handle.net/2241/00153634

内側視索前野を中心とした養育行動の神経内分泌学的基盤に 関わる研究の動向¹⁾

筑波大学大学院人間総合科学研究科 村川 友哲

筑波大学人間系 高橋 阿貴・小川 園子

Neuroendocrinological basis of maternal behavior: A review on the role of the medial preoptic area of the hypothalamus

Tomoaki Murakawa (*Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Aki Takahashi and Sonoko Ogawa (*Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Maternal behaviors are defined as adult behavior directed to offspring to provide necessary conditions, such as nutrition, thermoregulation, and cleanliness, for their survival. Since postpartum females in mice and rats show higher frequency and duration of maternal behaviors compared to virgin females, it is hypothesized that changes in neuronal circuitry induced by the fluctuation of gonadal steroid hormones during gestation and parturition may be involved in the induction of the behavior. The medial preoptic area (MPOA) of the hypothalamus plays a central role in the regulation of maternal behavior. Gonadal steroid hormones facilitate the expression of maternal behavior by binding to their receptors expressed in the MPOA. In this review, we will first overview recent findings, with the use of recently developed techniques, on properties of the MPOA neurons activated during maternal behavior. We then discuss possible interaction of the MPOA with other brain systems, such as dopaminergic and oxytocinergic, in the regulation of maternal behavior.

Key words: maternal behavior, estradiol, estrogen receptor alpha, neural networks, medial preoptic area, dopamine, oxytocin

養育行動の中核として、内側視索前野 (Medial preoptic area, 以下 MPOA と記述する) の役割が古くから研究されてきている。マウスやラットを用いた研究では、MPOA を損傷することによって養育行動が消失することや、最初期遺伝子マーカーを用いた神経解剖学的解析から養育行動中には MPOA の多くのニューロンが活性化していることが明らか

となっている。母親ラットは未経産ラットに比べて、高いレベルの養育行動を示すことが知られており、その基盤には妊娠期および出産後期に特徴的に変動する 17β -エストラジオールやプロゲステロンといった性ステロイドホルモンの作用がある。MPOA には、エストロゲン受容体やプロゲステロン受容体が高濃度で局在する。雌ラットの性腺を除去すると養育行動の表出が減少するが、MPOA へ性ステロイドホルモンを局所投与すると養育行動が回復する。したがって、性ステロイドホルモンによる養育行動の発現制御に MPOA が中心的役割を果

1) Acknowledgements: The work was supported by JSPS Grant-in-Aid for Scientific Research 15H05724 to SO
連絡先: ogawa@kansei.tsukuba.ac.jp (小川園子)

たしていると言える。しかし、これまでの研究では、MPOAに存在する性ステロイドホルモン受容体を発現する神経細胞の神経化学的な特性や、それらが形成する神経回路については十分に解析されていない。特に、性ステロイドホルモンがこれらの神経細胞に対してどのように作用することで、養育行動の発現が制御されているのかについては未だ不明な点が多い。

近年、遺伝子改変技術や光遺伝学的技術などの発達により、特定の神経細胞集団の活動を操作、記録することが可能となってきた。それらには、1) 特定の細胞集団において特定の遺伝子発現を操作する手法（コンディショナルノックアウトや遺伝子ノックダウン）、2) 行動中の動物の、特定の脳領域における特定遺伝子発現細胞の神経活動の操作を可能とする手法（光遺伝学や薬理遺伝学）、3) 行動中の動物の特定の細胞集団の神経活動を観察記録する手法（ファイバーフォトメトリーや二光子顕微鏡などを用いたカルシウムイメージング）、4) 特定遺伝子発現細胞の投射パターンの解析や特定の投射のみの神経活動操作の手法などがある。これらの手法を用いることにより、特定の神経核の特定遺伝子を発現している神経細胞が養育行動中に示す活動や、投射先の神経細胞群に及ぼす影響を解析することが可能となり、養育行動の表出の基盤となる脳内機構の解明に向けての研究が進展している。また、受容体の発現を特異的に操作する方法の進歩により、性ステロイドホルモンによる養育行動の発現制御のメカニズムの詳細を検討することも可能となってきた。本論文ではこれらの先端的手法を用いて進められている最近の研究の動向を概説し、今後の研究の方向性を考察する。

養育行動とは

運動、認知などの能力が未熟な状態にあるマウスの新生仔の身体的な発達にとっては、成体個体が示す養育行動による適切な生育環境の維持（保温、清潔、食餌）が欠かせない。妊娠期・出産を経た母親マウスが最も多くの時間を養育行動に費やすが、性経験をしていない処女雌マウスや、性経験を経た父親マウスにおいても養育行動が観察される（Elwood, 1986; Gandelman, 1973; Stern, 1983）。

げっ歯類においては巣作り行動（nest building）・仔舐め行動（licking）・巣戻し行動（retrieving）・授乳行動（nursing）の4つが狭義の養育行動として定義されている（Numan & Insel, 2003）。交尾後から出産前の妊娠期のマウスが行う養育行動として巣

作り行動がある。マウスの巣の形状は、妊娠期に大きく変化することが報告されており、非妊娠マウスが綿などを用いて作る巣が平坦で単純な構造の睡眠用の巣（sleeping nest）であるのに対して、交尾後から出産前までの妊娠期の雌マウスの作る巣はより大きく複雑な構造を持つようになる（Lynch & Possidente, 1978）。妊娠期に見られる大きな巣は出産に伴い再び徐々に縮小していくことが報告されている（Lisk, Pretlow, & Friedman, 1969）。出産後には、仔マウスの上に母マウスが覆いかぶさり自身の乳首を仔マウスに呈示する授乳行動が見られる（Stern & Lonstein, 2001）。処女雌でも、仔マウスの上に覆いかぶさり授乳行動と同様な姿勢をとることによって、仔マウスの体温低下を防ぐ行動は見られるが、当然のことながらミルク分泌を伴わないため仔の生存には機能しない。一方、仔舐め行動は、妊娠・出産に関わらず、処女マウスにおいても実験的に呈示された仔マウスに対して生起する養育行動である。仔舐め行動は仔マウスの体表を舌で舐める行動であり、この行動は肛門や生殖器の周囲を舐めることによる排泄の促進や、全身を舐めることによる仔マウスの衛生維持に関わる（Moore, 1992）。同様に巣戻し行動も、出産経験のない処女雌マウスにおいても生起する行動である。巣戻し行動は巣外に出た仔マウスを母親が口でくわえて巣へと連れ帰る行動である。体温調節の難しい仔マウスにとって巣の中にいて母親の体温によって温められていることは、生存に必須であり、母マウスは仔マウスの体温低下に伴う超音波音域を含む鳴き声などの刺激に反応して巣戻し行動を行う（Smotherman, Bell, Starzec, Elias, & Zachman, 1974）。このように、4種類の養育行動のうち、授乳行動は授乳期に特徴づけられる行動である点や、巣作り行動が妊娠期において特別な行動型となる点などから、4つの行動は区別される必要がある。また、授乳行動は、仔マウスによる腹部への刺激に応じて受動的で定型的な反応を示す行動であるのに対し、他の3つの行動は能動的な接近を伴う行動である（Numan, Rosenblatt, & Komisaruk, 1977; Numan & Stolzenberg, 2009; Terkel, Bridges, & Sawyer, 1979）。行動中の動物の、特定の細胞の神経活動の操作が可能となった現在、これらの4つの行動のどの行動の表出がそれらの操作によって促進・抑制されるのかについて正確に記述することが養育行動の表出を制御する神経基盤の解明にとって必要不可欠である。

養育行動の中核としての内側視索前野 (MPOA)

MPOAは視床下部に存在する神経核であり、養育行動の制御に中心的な役割を果たすことが報告されている (Figure 1左)。両側のMPOAを熱損傷したり、興奮性神経毒である*N-methyl-D-aspartic acid* (以下NMDA) あるいは神経活動抑制薬であるmuscimol (GABA-A受容体アゴニスト)、baclofen (GABA-B受容体アゴニスト) を局所投与したり、MPOAの背外側部を切除することによりMPOAやその神経連絡を損傷させたりすると、母親ラットや処女ラットの巣戻し行動、巣作り行動が減少する (Arrati, Carmona, Dominguez, Beyer, & Rosenblatt, 2006; Kalinichev, Rosenblatt, & Morrell, 2000; Lee, Clancy, & Fleming, 2000; Numan et al., 1977; Numan, Corodimas, Numan, Factor, & Piers, 1988; Numan, McSparren, & Numan, 1990; Terkel et al., 1979)。授乳期 (あるいは出産直後) マウス及び処女雌マウスにおいても、NMDAの局所投与によりMPOAを両側性に損傷させると、巣作り行動や巣戻し行動が阻害され、仔殺し行動が大幅に増える (Tsuneoka et al., 2013)。さらに、仔マウスとの接触時や出産直後に神経活動のマーカー遺伝子であるc-Fosの発現が、MPOA領域で増加することから (Calamandrei & Keverne, 1994; Tsuneoka et al., 2013)、この領域の神経活動の亢進が養育行動の表出に重要な役割を果たしていると言える。

Tsuneoka et al. (2013) は、C57BL/6Jの処女雌マウスを用いて養育行動時にc-Fosを発現している神経細胞がどのような特徴を持つのかを、免疫組織科学的手法とin situハイブリダイゼーション法を組

み合わせることで詳細に検討している。その結果、養育行動によってc-Fos発現が見られた神経細胞のうち8割が抑制性の神経伝達物質であるGABA作動性であり、残りの1割程度が興奮性のグルタミン酸作動性であることを明らかにしている (Figure 1右)。Wu, Autry, Bergan, Watabe-Uchida, & Dulac (2014) も処女雌マウスに対して仔マウスを呈示することによって活性化した神経細胞の特徴を2重免疫組織化学染色法を用いて解析している。c-Fos陽性細胞の21%がエストロゲンアルファ受容体 (Estrogen Receptor α , ER α)、38%がガラニン、ニューロテンシンなどのペプチドホルモンを共発現していることが見出されている。

MPOA に対する性ステロイドホルモンの作用と養育行動

養育行動の発現において、主に卵巣から分泌される性ステロイドホルモンであるエストロゲンが重要な役割を持つことがこれまでの多くの研究で明らかとなっている。出産直前の雌ラットで、子宮を摘出してもその後の養育行動の発現に影響しないが、子宮摘出に加えて、卵巣除去の処置を行うと、通常の出産後雌で見られる巣戻し行動と巣作り行動が表出されなくなることが報告されている (Rosenblatt & Siegel, 1975; Rosenblatt, Olufowobi, & Siegel, 1998)。しかし、出産前に子宮摘出と卵巣除去処置を受けた雌ラットに対し、MPOAにエストロゲンを局所投与すると、通常の出産後雌で見られる養育行動に匹敵する量の養育行動が発現する (Numan et al., 1977) ことから、エストロゲンがMPOAに

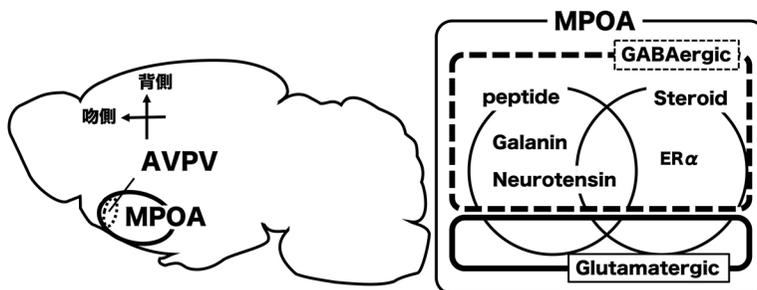


Figure 1. 養育行動の制御に中心的役割を果たしている内側視索前野 (MPOA)。

左：マウスの脳の模式図：MPOAは視床下部の吻側に位置する。AVPVはMPOAの中でも更に吻側に位置する。右：MPOAに発現する脳内分子：MPOAには、ニューロペプチドであるガラニン (Galanin) やニューロテンシン (Neurotensin) と、エストロゲン受容体 α (ER α) とを共発現する神経細胞が存在する。これらの神経細胞の大部分は抑制性の神経伝達物質であるGABAを産生しているGABA作動性神経細胞 (GABAergic neuron) であるが、一部は、興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸 (Glutamate) を産生している神経細胞 (Glutamatergic neuron) である。

作用することによって、養育行動の発現を促進させると考えられる。

MPOAには、2種類のエストロゲン受容体であるER α とER β の両方が多く発現していることが知られている(Mitra et al., 2003)。交尾前にMPOAにおいてsiRNA(small interfering RNA)を用いて部位特異的にER α の発現をノックダウンした雌マウスでは、正常に妊娠したが、出産後には、仔舐め行動、授乳行動、巣戻し行動の養育行動の発現が抑制された(Ogawa et al., unpublished data; Ribeiro et al., 2012)。このことから、MPOAにおけるエストロゲンによる養育行動の表出の制御にはER α 受容体への作用が不可欠であると言える。さらに、光遺伝学的手法を用いて、MPOAのER α 発現ニューロンの神経活動を特異的に活性化させると、処女雌マウスで巣戻し行動の出現が亢進することが報告されている(Wei et al., 2018)。興味深いことに、雄に対しても同様の刺激によって巣戻し行動が誘発された。一方、ER α 発現細胞の神経活動を抑制させる操作を行うと、処女雌と母親マウスともに巣戻し行動が減少した。以上のことから、MPOAのER α 発現ニューロンの活動の増大が巣戻し行動の発現に促進的な作用を持つことが考えられる。

養育行動の発現に関与しているER α 受容体発現細胞がどのような特性を持っているのかについては未だ不明な点が多いが、最近の研究では、ガラニンの役割が注目されている。前述の通り、仔マウスの呈示後にc-Fosの発現が見られる神経細胞の一部はガラニンを共発現しているが(Wu et al., 2014)、ガラニンはMPOAにおいてER α と一部発現が重なることも報告されている(Tsuneoka et al., 2017)。MPOAのガラニン陽性細胞は少なくとも雄マウスの養育行動の制御に関与している可能性が光遺伝学的手法を用いた解析で示されている。性経験のない雄は、仔マウスに対して通常は養育行動を示さず、むしろ子殺しを示すことが多い。それに対し、MPOAのガラニン陽性細胞を光刺激によって活性化させると、雄マウスの仔マウスに対する攻撃行動が抑制され、仔舐め行動が増加することが報告されている(Wu et al., 2014)。このような養育行動の発現の促進に、ER α を介したエストロゲンの作用がどのように関与しているのかについては、今後の研究が必要である。

これらの結果から、MPOAは養育行動の発現の制御に中心的役割を果たしていること、さらにER α 発現細胞の神経活動の亢進が養育行動の促進に関与していることが明らかとなった。以降の節では、MPOA以外の脳領域が養育行動の制御・調節に果

たす役割について、これまで報告されている知見を概説するとともに、これらの脳領域とMPOAとの解剖学的、機能的関係を考察することにより、養育行動の制御に関わる神経ネットワーク機構の仮説を提唱する。

ドーパミン報酬系による養育行動の制御とMPOAとの関係

腹側被蓋野(Ventral tegmental area, 以下VTAと記述する)から側坐核(Nucleus accumbens, 以下NAcと記述)へ投射するドーパミン作動性ニューロンが養育行動の表出の制御に関与していることが知られている(Numan & Stolzenberg, 2009)。本節では、養育行動の制御において、このようなドーパミン作動系による支配とMPOAの神経活動との関係について、これまでに明らかにされてきた事実を概説した上で、今後の研究の方向性について考察する。

母親にとって仔刺激は報酬値があることが、オペラント条件づけをはじめとする行動実験で示されてきた。母マウスがレバーを押すと、仔が報酬として呈示されるというパラダイムの実験を行うと、母マウスのレバー押し反応が増加する(Hauser & Gandelman, 1985)。このことから、母親が仔との関係を樹立、維持する過程において報酬系に関与することが示唆される。脳内報酬系に中心的役割を果たしているドーパミンは、VTAにおいて産生されNAcに投射し、行動発現に伴う快感や喜びの惹起に関与することにより、さらなる行動の強化、維持を支えている。muscimolやbaclofenの局所投与によるVTAニューロンの抑制や6-hydroxydopamineの投与によるVTAのドーパミンニューロン特異的な変性脱落が、母親ラットの巣戻し行動の表出を抑制することが報告されている(Hansen, Harthorn, Wallin, Löfberg, & Svensson, 1991; Numan, Stolzenberg, Delleveigne, Correnti, & Numan, 2009)。また、養育行動中には、VTAのc-Fos陽性細胞数が増加することから(Matsushita, Muroi, Kinoshita, & Ishii, 2015; Numan & Numan, 1997)、VTAのドーパミン作動性ニューロンが養育行動の発現に関与していることは疑いが無い。さらに、その主要な投射先の一つであるNAcにおけるドーパミン放出と養育行動発現との関係についても検討されている。すなわち、母ラットの仔ラットに対する舐め行動の総時間量と、NAcにおけるドーパミンの放出量との間には正の相関が見られることが報告されている(Champagne et al., 2004)。加えて、母ラットの

NAc にドーパミン 1 型・2 型受容体選択的拮抗薬である flupenthixol を局所投与すると、巣戻し行動と仔舐め行動の発現が抑制されることがわかっている (Keer & Stern, 1999)。このことから、NAc において、VTA のドーパミン作動性ニューロンからドーパミンが放出されることが養育行動の発現に促進的な作用を持つと結論される。

先に述べたオペラント条件づけパラダイムを用いた行動実験では、MPOA がこのような報酬系の活性を変化させることによって、養育行動に影響を与えている可能性を示唆する結果が得られている。例えば、MPOA を両側性に損傷させた母親ラットは、仔を報酬としたレバー押しを学習しなくなってしまうのである (Lee et al., 2000)。神経トレーサー (Wheat Germ Agglutinin, 以下 WGA と記述) を逆行性にラットの VTA に取り込ませると、WGA によって標識された細胞が MPOA で検出されることから、MPOA から VTA への神経投射が確認されている (Simerly & Swanson, 1988)。さらに、この WGA 標識された VTA に投射する MPOA の神経細胞は、養育行動に伴い c-Fos を発現することが明らかとなり、MPOA で養育行動中に活動する神経細胞の一部が実際に VTA へ投射していることが示された (Numan & Numan, 1997)。また、興奮性神経毒 NMDA で片側の MPOA のみを損傷させた母親ラットでは、損傷側と同側の NAc の c-Fos の発現のみが養育行動時に完全に消失していることが明らかとなったことから MPOA が養育行動時の報酬系の神経活性に実際に影響していることも報告されている (Stack,

Balakrishnan, Numan, & Numan, 2002)。以上のことから、養育行動中の NAc の神経活動は MPOA 依存的であり、MPOA が VTA のドーパミン作動性ニューロンを介して NAc を制御している可能性が提唱されている (Numan & Stolzenberg, 2009) (Figure 2 左)。

以上の知見を、前述したエストロゲンは MPOA に作用することにより養育行動の発現を促進させるという事実と合わせて考えると (Numan et al., 1977), MPOA-VTA-NAc 神経回路におけるエストロゲンの作用機構の解析が必要であることが明白である。現時点で、養育行動制御における MPOA-VTA の神経投射とエストロゲンの関係とを直接的に検討した研究は行われていない。しかし、雌マウスの雄マウスに対する性的指向性の制御には、MPOA-VTA 神経回路にエストロゲンが作用することが重要であることを示した研究が報告されている。そこで、この研究について詳述した上で、エストロゲンが MPOA-VTA-NAc の神経回路にどのように作用することによって養育行動の発現を制御するのかについて、今後の解析に繋がる仮説の提唱を試みる。

McHenry et al. (2017) は、MPOA に局在するニューロペプチドのひとつであるニューロテンシンに着目し、最新の技法を駆使して MPOA-VTA-NAc の神経活動を測定、操作した研究結果を報告している。McHenry らは、MPOA のニューロテンシンの含有細胞の 96% は VTA へ投射すること、そしてそれらニューロテンシン含有細胞の 84% は

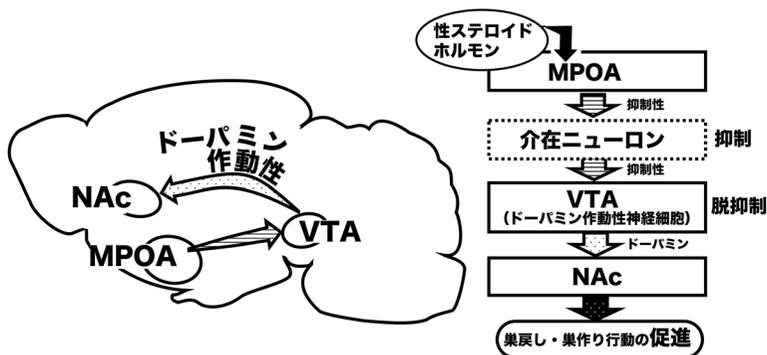


Figure 2. VTA ドーパミン系による養育行動の制御と MPOA との関係。

MPOA の神経細胞は VTA のドーパミン作動性神経細胞を活性化することで、NAc におけるドーパミンの放出を促し、養育行動を促進させる。左：MPOA の神経細胞は VTA のドーパミン作動性神経細胞に投射しており、VTA ドーパミン作動性神経細胞は NAc へ投射する。右：性ステロイドホルモンによる制御を受けている MPOA の神経細胞の多くは GABA 作動性である (Figure 1 右を参照)。したがって、MPOA からの神経投射が VTA ドーパミン作動性神経細胞を活性化するためには、抑制性の介在ニューロンを想定する必要がある。その結果、脱抑制が起こり、NAc でのドーパミンの放出が増加し、養育行動が促進されると考えられる。

ER α 受容体を発現していることをつきとめ、この投射が実際にVTAのドーパミン作動性ニューロンの活性を変化させるかを実験的に証明することを試みた。具体的には、MPOAからVTAに投射するニューロテンシン陽性神経細胞のみを活性化するために、MPOAのニューロテンシン陽性神経細胞特異的に興奮性の光受容体を発現させ、投射先であるVTAを光刺激した。同時に、NAcにおけるドーパミン放出量を、サイクリックボルタンメトリー法を用いて測定した。その結果、VTAへの光刺激に対応してNAcにおける細胞外ドーパミン量の上昇が見られたことから、MPOAからVTAへの投射経路の興奮が、VTAからNAcに投射するドーパミンニューロンの活性を制御していると結論した。さらに、MPOA-VTA-NAcの神経回路の神経活動の制御にエストロゲンがどのように関わっているのかを検討するために、McHenryらは、エストロゲンの皮下投与がMPOAのニューロテンシン陽性神経細胞の神経活動に及ぼす効果をパッチクランプ法を用いて解析している。その結果、エストロゲンを投与することでMPOAのニューロテンシン陽性神経細胞のA-タイプカリウム(K⁺)チャネルのコンダクタンスが変化し、活動電位の発生回数を増加させることを発見した。さらに上記のMPOA-VTA投射ニューロテンシン陽性細胞の光刺激実験において、性腺除去を行った雌マウスにエストロゲンを投与すると、NAcにおける細胞外ドーパミン量がエストロゲン非投与時と比べ3倍以上増加することも報告している。以上のことから、MPOAへエストロゲンが作用することにより、MPOA-VTA投射神経活動が変化し、その結果としてVTA-NAcのドーパミン作動性ニューロンの活動が制御されると結論される。

McHenryらは、これらの神経生理学的解析に加え、MPOAからVTAへの投射神経の活性化が、雄マウスに対する処女雌マウスの選好性にどのように関与するのかについて、エストロゲン処置の効果を含めて解析している。二光子顕微鏡によるカルシウムイメージング法により、MPOAニューロテンシン陽性細胞の神経活動を記録したところ、発情前期の雌では、雌の臭い刺激よりも雄の臭い刺激に対して、より多くの細胞が活性化することが明らかとなった。この現象はエストロゲン依存的事であること、すなわち卵巣除去雌では、雄の臭い刺激に対する神経活性が減少し、エストロゲン皮下投与により回復がみられることもわかっている。また、性腺除去した処女雌マウスにおいて、光刺激によりMPOA-VTA投射神経を活性化させた場合、エストロゲ

ン皮下投与群でのみ雄マウスに対する選好性を示し、エストロゲンなしのコントロール群では行動に変化が見られないことが報告されている。この実験で活性化されたニューロテンシン陽性の投射ニューロンの多くはER α を発現していること(McHenry et al., 2017)は前述した通りである。さらに、MPOAのER α 陽性神経細胞を特異的に活性化することで、処女雌マウスにおいても仔マウスに対する巣戻し行動が促進したこと(Wei et al., 2018)を前章で述べた。これらのことから、MPOAのER α を介したエストロゲン作用による養育行動の促進にも、MPOA-VTA投射神経、さらには、MPOA-VTA-NAcの神経回路が関与していることは十分に考えられる。McHenryらは、MPOA-VTA神経投射の光刺激により、自己刺激反応が増加することや、条件性場所選好が成立するという結果に基づき、MPOA-VTA投射の活性化が報酬価を持つと結論している。したがって、仔マウス刺激は、母親マウスのMPOA-VTA-NAc報酬回路をエストロゲン依存的に活性化することによって報酬価を生じさせ、それによって養育行動が出現、維持される可能性が考えられる。現在までのところ、この仮説を直接的に検証した研究はなく、今後の課題であると言える。

以上、MPOAによるVTAからNAcへのドーパミン投射回路の制御が雄マウスの養育行動においても重要な役割を果たす可能性について詳述してきた。しかしながら、ここまでの考察では、養育行動中に活動するMPOAの神経細胞が主に抑制性の情報を伝達しているという事実との矛盾点に十分に言及できていない。前述の通り、MPOAの養育行動中に活動する神経細胞の大部分(8割)は抑制性のGABA作動性ニューロンである(Tsuneoka, et al., 2013)。一方、NAcにおけるドーパミン放出を促進するためには、VTAにおけるドーパミン作動性ニューロンが活性化する必要がある(Ewing, Bigelow, & Wightman, 1983; Suaud-Chagny, Chergui, Chouvet, & Gonon, 1992)。MPOAからの神経投射の大部分が抑制性なものに関わらず、MPOAのニューロテンシン陽性神経細胞の活動が、NAcにおけるドーパミン放出を促進させたことから、これまで提唱してきた神経回路に抑制性の介在性ニューロンが関与している可能性が考えられる(Figure 2右)。VTAにおいては抑制性の介在性ニューロンが存在し、マウスの場所選好形成に関与していることが報告されている(Jennings et al., 2013)。さらに、最近発表された研究では、MPOAの抑制性ニューロン、興奮性ニューロンを各々特異的に損傷させた

場合、どちらのニューロンの損傷においても雄雌の養育行動の発現が抑制されることが示されている (Wei et al., 2018)。したがって、今後の解析においては、MPOA のどのような特性を持つ神経細胞からの VTA への投射が、VTA-NAc のドーパミン作動性投射神経の活動の制御に関わっているのかを明らかにしていくことが重要であると言える。そのため、MPOA において特定の神経細胞に限定して神経活動を操作すると同時に、VTA においてもグルタミン酸受容体、GABA 受容体作動薬の局所投与による薬理学的な解析を進めることが望まれる。

オキシトシン系による養育行動の制御と MPOA との関係

オキシトシン (Oxytocin) は、出産時の子宮収縮や出産後の乳腺からの母乳分泌に重要な役割を果たすペプチドホルモンであるが、母と仔の結びつきを支える養育行動の表出にも深く関わっている (Higuchi, Tadokoro, Honda, & Negoro, 1986)。通常はほとんど養育行動を示さない、処女雌ラットの脳室内にオキシトシンを投与すると、出産後の雌ラットで見られるのと同様な巣戻し行動、巣作り行動、授乳行動などの養育行動の発現が促進される (Pedersen, Ascher, Monroe, & Prange, 1982)。オキシトシン遺伝子が欠損したマウスでは、ミルクの分泌が起こらないため、正常に出産した場合にも仔を育てることはできないが、処女雌マウスや、出産後に養育を与え続けられた母親マウスでの解析では、養育行動の低下が見られないという予想外の結果が報告されてきた (Nishimori et al., 1996; Young et al., 1996)。しかしながら、より詳細な行動実験の結果、オキシトシン遺伝子が欠損した処女雌マウスでは、巣戻し行動を示した個体の割合や、仔舐め行動の頻度が野生型マウスよりも低下していることが報告されている。ただし、この場合も、巣戻し行動を示した個体でのその頻度や潜時については、オキシトシン遺伝子欠損マウスと野生型マウスの間に差異はみられない (Pedersen, Vadlamudi, Boccia, & Amico, 2006)。一方、オキシトシン受容体の遺伝子が欠損した母親マウスや処女雌マウスでは、巣戻し行動や授乳行動などが低下しているとの報告がある (Takayanagi et al., 2005)。また、オキシトシン遺伝子欠損マウスでは仔マウスの養育を放棄する割合が上昇するが、一旦、養育行動を示した個体では、野生型と変わらない巣戻し行動や仔舐め行動を示すという報告もある (Rich, Lee, & Caldwell, 2014)。これらの結果から、オキシトシンは少なくとも養育行

動の開始には必要であるが、その維持には必ずしも必須ではないのかもしれない。

このようなオキシトシンの中枢作用は、視床下部の室傍核 (Paraventricular nucleus, 以下 PVN と記述) と視索上核のオキシトシン産生ニューロンから放出されるオキシトシンが、投射先の脳部位に局在するオキシトシン受容体に作用することによってもたらされる。なかでも最近、PVN オキシトシン産生ニューロンから一次聴覚野への投射が、養育行動に関わることが報告されている (Marlin, Mitre, D'amour, Chao, & Froemke, 2015)。マウスの仔は超音波発声 (USV) を行っており、低体温状態などの不快条件下ではより高頻度での USV 発声が観察される (Noirot, 1972)。仔からの USV を聞くと、母マウスの養育行動が引き起こされることから、聴覚情報処理が、養育行動の発現に重要な役割を持つと考えられる。Marlin et al. (2015) は、処女雌マウスの PVN のオキシトシン産生細胞特異的に興奮性の光受容体を発現させ、左一次聴覚野への投射末端を刺激したところ、巣戻し行動の発現量が増加した。さらに彼らは、左一次聴覚野において、オキシトシン受容体が抑制性の介在性ニューロン上に存在すること、また左一次聴覚野の神経細胞の神経活動がオキシトシンの存在下で変容することから、オキシトシンは抑制性の介在神経細胞を介して、左一次聴覚野の仔マウスの USV に対する応答性を高めている可能性を報告している (Marlin et al., 2015)。

オキシトシンが作用する脳部位としては、NAc も考えられる。マウスの NAc にも他種とくらべてそれほど多くはないものの、オキシトシン受容体が発現していることが知られている (Mitre et al., 2016)。NAc のオキシトシン受容体が養育行動の制御にどのように関与しているのかについては未だ明らかとなっていないが、社会的選好性に関与する可能性は示されている。若齢の雄マウスは個別飼育条件よりも、他の若齢雄マウスと一緒にいる条件を選好することが知られているが、NAc にオキシトシン受容体の選択的拮抗薬を注入することでこの選好性形成が阻害されることが報告されている (Dölen, Darvishzadeh, Huang, & Malenka, 2013)。この事実は、先の章で述べた NAc のドーパミン入力ばかりでなく、NAc へのオキシトシン入力も社会的選好性形成を亢進させることを示唆する。NAc をはじめとする脳部位に存在するオキシトシン受容体陽性細胞へのオキシトシンの作用が、雌マウスにおける養育行動の発現にどのような役割を担うかについては、今後さらなる検討が必要である。

一方、PVN からのオキシトシンの分泌は、MPOA

の前内側部に位置する細胞集団である前腹側脳室周囲核 (Anteroventral periventricular nucleus, 以下 AVPV と記述) に存在するチロシン水酸化酵素 (Tyrosine hydroxylase, 以下 TH と記述) 陽性細胞による制御を受けていることが示されている (Scott, Prigge, Yizhar, & Kimchi, 2015)。Scott らは光遺伝学的手法を用いて、処女雌マウスの MPOA の TH 陽性神経細胞を特異的に活性化させた。その結果、巢戻し行動が発現するまでの潜時が減少し、仔舐めの持続時間が増加すると同時に、血中のオキシトシン濃度を上昇させることを報告している。さらに光受容体を MPOA の TH 陽性神経細胞全体に発現させた処女雌マウスのスライス標本において、光刺激を与えた際の PVN のオキシトシン陽性神経細胞の活動をパッチクランプ法を用いて計測すると、光刺激に応じた神経活動の亢進が見られた。以上のことから、Scott らは、MPOA の TH 陽性細胞が PVN のオキシトシン陽性神経細胞へ興奮性の神経投射を送っており、PVN のオキシトシン陽性細胞からのオキシトシンの放出を促し、その結果養育行動が増加すると結論づけている (Figure 3左)。

さらに、Scott らの研究では、AVPV における TH の発現量には、処女雌マウスと母親マウスの間で差異が見られ、この差が両者間での養育行動の発現の差に関係する可能性が示唆されている。なぜなら、AVPV の TH 陽性細胞を選択的に欠損させた授乳期マウスでは養育行動が減少し、逆に TH Cre マウスの AVPV に Cre 依存的な TH 発現ウイルスを注入することで、AVPV の TH 陽性細胞特異的に TH の過剰発現をさせた処女雌マウスで養育行動が増加する

ことが示されているからである (Scott et al., 2015)。このことから妊娠、出産を経た雌マウスにおける養育行動の発現量の増加には、AVPV における TH の発現量の増加が関係している可能性が考えられる。また、視床下部における TH の発現量が成体雌マウスにおいて、性周期に応じて可逆的に変容することがわかっている。リアルタイム PCR 法を用いて、発情前期と発情後期の雌マウスの MPOA に含まれる mRNA 量を比較した研究では、発情前期において TH の mRNA 量が増加していた (Vastagh & Liposits, 2017)。さらに妊娠前から授乳期ラット視床下部弓状核における TH 陽性細胞数を、免疫組織学法を用いて比較すると、妊娠前期に TH 陽性細胞数が減少し、妊娠後期にかけて再び上昇したのちに、出産後には減少することが報告されている (Steyn, Anderson, & Grattan, 2007)。MPOA における TH 陽性細胞には $ER\alpha$ と $ER\beta$ が発現している (Leite, Szawka, & Anselmo-Franci, 2008; Oriekasa, Kondo, Hayashi, McEwen, & Sakuma, 2002) ことからこれらの変化がエストロゲンによって制御されている可能性がある。実際に、TH の発現量がエストロゲンによって制御されていることは古くから報告されており、特に発達段階におけるエストロゲンの形成作用によって、TH 発現に性的二型が生じ、AVPV の TH 陽性細胞数は雌の方が雄よりも多くなる (Simerly, Zee, Pendleton, Lubahn, & Korach, 1997)。一方、成体期におけるエストロゲンの作用が、TH 発現に与える影響は脳領域によって異なるものの、AVPV や視床下部弓状核においては TH mRNA 発現を減少させる (Blum, McEwen, &

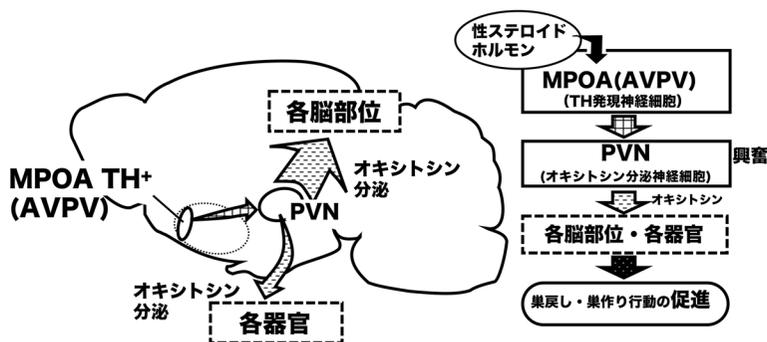


Figure 3. PVN オキシトシン系による養育行動の制御と MPOA との関係。

MPOA の TH 発現細胞が PVN のオキシトシン分泌神経細胞を活性化することで、養育行動を促進させる。左：MPOA の吻側部に位置する AVPV に存在する TH を発現する細胞群は PVN に投射している。PVN のオキシトシン産生細胞からは、脳内及び脳下垂体後葉にオキシトシンが分泌される。右：性ステロイドホルモンによる制御を受けている AVPV の TH 発現細胞の神経活動は、PVN のオキシトシン分泌神経細胞を活性化し、その投射先でのオキシトシン分泌を促す。分泌されたオキシトシンは養育行動に関与するいくつかの脳部位に働いて神経活動を制御することによって、巢戻し、巢作り行動の表出を促進すると考えられる。

Roberts, 1987; Simerly, 1989)。このことから、エストロゲンは AVPV において、TH 発現ニューロン数の性的二型の形成と、処女雌と母親マウスにおける TH 発現量の制御の両方に関与する可能性がある。妊娠期におけるエストロゲンやそれ以外のどのようなホルモンの変動が、母親マウスにおける MPOA の TH 発現増加や養育行動の増加に関わるのかについてさらなる研究が望まれる (Figure 3右)。

まとめ

本論文で概説したように、近年急速に進歩した神経科学的手法を用いることで、養育行動制御の神経基盤の解析が進んでいる。しかし、未だに明らかになっていないことがあることは各章で述べたとおりである。加えて、多くの研究において性ステロイドホルモンが養育行動の制御における重要な因子とされているにもかかわらず、その詳細な作用機序やメカニズムについては十分に検討されているとは言えない。特に、性ステロイドホルモンがその受容体を発現する神経細胞の形態や神経活動にどのように影響することにより、養育行動の制御に関わるのかについては、今後の研究課題である。また、特定の神経細胞の活動が、養育行動として解析の進んでいる4種の行動のうちのどの行動要素と結びついているのかの検討も不十分である。養育行動の神経基盤の解明には、詳細な神経投射回路の同定や特定の神経細胞の操作だけでなく、厳密で詳細な行動解析も必要であることは明白である。現在では、大量のデータ収集を伴うような行動解析も可能となっており、最新の技術を駆使した検討が望まれる。

引用文献

- Arrati, P. G., Carmona, C., Dominguez, G., Beyer, C., & Rosenblatt, J. S. (2006). GABA receptor agonists in the medial preoptic area and maternal behavior in lactating rats. *Physiology & Behavior*, *87*, 51-65.
- Blum, M., McEwen, B. S., & Roberts, J. L. (1987). Transcriptional analysis of tyrosine hydroxylase gene expression in the tuberoinfundibular dopaminergic neurons of the rat arcuate nucleus after estrogen treatment. *Journal of Biological Chemistry*, *262*, 817-821.
- Calamandrei, G., & Keverne, E. B. (1994). Differential expression of Fos protein in the brain of female mice dependent on pup sensory cues and maternal experience. *Behavioral Neuroscience*, *108*, 113.
- Champagne, F. A., Chretien, P., Stevenson, C. W., Zhang, T. Y., Gratton, A., & Meaney, M. J. (2004). Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat. *Journal of Neuroscience*, *24*, 4113-4123.
- Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W., & Malenka, R. C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, *501*, 179.
- Elwood, R. W. (1986). What makes male mice paternal? *Behavioral and Neural Biology*, *46*, 54-63.
- Ewing, A. G., Bigelow, J. C., & Wightman, R. M. (1983). Direct in vivo monitoring of dopamine released from two striatal compartments in the rat. *Science*, *221*, 169-171.
- Gandelman, R. (1973). Induction of maternal nest building in virgin female mice by the presentation of young. *Hormones and Behavior*, *4*, 191-197.
- Hansen, S., Harthorn, C., Wallin, E., Löfberg, L., & Svensson, K. (1991). Mesotelencephalic dopamine system and reproductive behavior in the female rat: Effects of ventral tegmental 6-hydroxydopamine lesions on maternal and sexual responsiveness. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 588.
- Hauser, H., & Gandelman, R. (1985). Lever pressing for pups: Evidence for hormonal influence upon maternal behavior of mice. *Hormones and Behavior*, *19*, 454-468.
- Higuchi, T., Tadokoro, Y., Honda, K., & Negoro, H. (1986). Detailed analysis of blood oxytocin levels during suckling and parturition in the rat. *Journal of Endocrinology*, *110*, 251-256.
- Jennings, J. H., Sparta, D. R., Stamatakis, A. M., Ung, R. L., Pleil, K. E., Kash, T. L., & Stuber, G. D. (2013). Distinct extended amygdala circuits for divergent motivational states. *Nature*, *496*, 224.
- Kalinichev, M., Rosenblatt, J. S., & Morrell, J. I. (2000). The medial preoptic area, necessary for adult maternal behavior in rats, is only partially established as a component of the neural circuit that supports maternal behavior in juvenile rats.

- Behavioral Neuroscience*, 114, 196.
- Keer, S. E., & Stern, J. M. (1999). Dopamine receptor blockade in the nucleus accumbens inhibits maternal retrieval and licking, but enhances nursing behavior in lactating rats. *Physiology & Behavior*, 67, 659-669.
- Lee, A., Clancy, S., & Fleming, A. S. (2000). Mother rats bar-press for pups: Effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup-reinforcement. *Behavioural Brain Research*, 108, 215-231.
- Leite, C. M., Szawka, R. E., & Anselmo-Franci, J. A. (2008). Alpha-oestrogen and progesterin receptor expression in the hypothalamus and preoptic area dopaminergic neurones during oestrous in cycling rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 110-119.
- Lisk, R. D., Pretlow 3rd, R. A., & Friedman, S. M. (1969). Hormonal stimulation necessary for elicitation of maternal nest-building in the mouse (*Mus musculus*). *Animal Behaviour*, 17, 730-737.
- Lynch, C. B., & Possidente Jr, B. P. (1978). Relationships of maternal nesting to thermoregulatory nesting in house mice (*Mus musculus*) at warm and cold temperatures. *Animal Behaviour*, 26, 1136-1143.
- Marlin, B. J., Mitre, M., D'amour, J. A., Chao, M. V., & Froemke, R. C. (2015). Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature*, 520, 499.
- Matsushita, N., Muroi, Y., Kinoshita, K. I., & Ishii, T. (2015). Comparison of c-Fos expression in brain regions involved in maternal behavior of virgin and lactating female mice. *Neuroscience Letters*, 590, 166-171.
- McHenry, J. A., Otis, J. M., Rossi, M. A., Robinson, J. E., Kosyk, O., Miller, N. W., ... & Stuber, G. D. (2017). Hormonal gain control of a medial preoptic area social reward circuit. *Nature Neuroscience*, 20, 449.
- Mitra, S. W., Hoskin, E., Yudkovitz, J., Pear, L., Wilkinson, H. A., Hayashi, S., ... & Alves, S. E. (2003). Immunolocalization of estrogen receptor β in the mouse brain: comparison with estrogen receptor α . *Endocrinology*, 144, 2055-2067.
- Mitre, M., Marlin, B. J., Schiavo, J. K., Morina, E., Norden, S. E., Hackett, T. A., ... & Froemke, R. C. (2016). A distributed network for social cognition enriched for oxytocin receptors. *Journal of Neuroscience*, 36, 2517-2535.
- Moore, C. L. (1992). The role of maternal stimulation in the development of sexual behavior and its neural basis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 662, 160-177.
- Nishimori, K., Young, L. J., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T. R., & Matzuk, M. M. (1996). Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 11699-11704.
- Noirot, E. (1972). Ultrasounds and maternal behavior in small rodents. *Developmental Psychobiology*, 5, 371-387.
- Numan, M., Corodimas, K. P., Numan, M. J., Factor, E. M., & Piers, W. D. (1988). Axon-sparing lesions of the preoptic region and substantia innominata disrupt maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 102, 381.
- Numan, M., & Insel, T. R. (2003). *The neurobiology of parental behavior*. New York: Springer.
- Numan, M., McSparren, J., & Numan, M. J. (1990). Dorsolateral connections of the medial preoptic area and maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 104, 964.
- Numan, M., & Numan, M. J. (1997). Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 9, 369-384.
- 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, 146.
- Numan, M., & Stolzenberg, D. S. (2009). Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30, 46-64.
- Numan, M., Stolzenberg, D. S., Delleveigne, A. A., Correnti, C. M., & Numan, M. J. (2009). Temporary inactivation of ventral tegmental area neurons with either muscimol or baclofen reversibly disrupts maternal behavior in rats through different underlying mechanisms.

- Behavioral Neuroscience*, 123, 740.
- Orikasa, C., Kondo, Y., Hayashi, S., McEwen, B. S., & Sakuma, Y. (2002). Sexually dimorphic expression of estrogen receptor β in the anteroventral periventricular nucleus of the rat preoptic area: Implication in luteinizing hormone surge. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 3306-3311.
- Pedersen, C. A., Ascher, J. A., Monroe, Y. L., & Prange, A. J. (1982). Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science*, 216, 648-650.
- Pedersen, C. A., Vadlamudi, S. V., Boccia, M. L., & Amico, J. A. (2006). Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. *Genes, Brain and Behavior*, 5, 274-281.
- Ribeiro, A. C., Musatov, S., Shteyler, A., Simanduyev, S., Arrieta-Cruz, I., Ogawa, S., & Pfaff, D. W. (2012). siRNA silencing of estrogen receptor- α expression specifically in medial preoptic area neurons abolishes maternal care in female mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 16324-16329.
- Rich, M. E., de Cárdenas, E. J., Lee, H. J., & Caldwell, H. K. (2014). Impairments in the initiation of maternal behavior in oxytocin receptor knockout mice. *PLoS One*, 9(6), e98839. doi:10.1371/journal.pone.0098839.
- Rosenblatt, J. S., Olufowobi, A., & Siegel, H. I. (1998). Effects of pregnancy hormones on maternal responsiveness, responsiveness to estrogen stimulation of maternal behavior, and the lordosis response to estrogen stimulation. *Hormones and Behavior*, 33, 104-114.
- Rosenblatt, J. S., & Siegel, H. I. (1975). Hysterectomy-induced maternal behavior during pregnancy in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 685.
- Scott, N., Prigge, M., Yizhar, O., & Kimchi, T. (2015). A sexually dimorphic hypothalamic circuit controls maternal care and oxytocin secretion. *Nature*, 525, 519.
- Simerly, R. B. (1989). Hormonal control of the development and regulation of tyrosine hydroxylase expression within a sexually dimorphic population of dopaminergic cells in the hypothalamus. *Molecular Brain Research*, 6, 297-310.
- Simerly, R. B., & Swanson, L. W. (1988). Projections of the medial preoptic nucleus: A phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 270, 209-242.
- Simerly, R. B., Zee, M. C., Pendleton, J. W., Lubahn, D. B., & Korach, K. S. (1997). Estrogen receptor-dependent sexual differentiation of dopaminergic neurons in the preoptic region of the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94, 14077-14082.
- Smotherman, W. P., Bell, R. W., Starzec, J., Elias, J., & Zachman, T. A. (1974). Maternal responses to infant vocalizations and olfactory cues in rats and mice. *Behavioral Biology*, 12, 55-66.
- Snaud-Chagny, M. F., Chergui, K., Chouvet, G., & Gonon, F. (1992). Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local in vivo application of amino acids in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, 49, 63-72.
- Stack, E. C., Balakrishnan, R., Numan, M. J., & Numan, M. (2002). A functional neuroanatomical investigation of the role of the medial preoptic area in neural circuits regulating maternal behavior. *Behavioural Brain Research*, 131, 17-36.
- 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, 757-763.
- Stern, J. M., & Lonstein, J. S. (2001). Neural mediation of nursing and related maternal behaviors. *Progress in Brain Research*, 133, 263-278.
- Steyn, F. J., Anderson, G. M., & Grattan, D. R. (2007). Expression of ovarian steroid hormone receptors in tuberoinfundibular dopaminergic neurones during pregnancy and lactation. *Journal of Neuroendocrinology*, 19, 788-793.
- Takayanagi, Y., Yoshida, M., Bielsky, I. F., Ross, H. E., Kawamata, M., Onaka, T., ... & Nishimori, K. (2005). Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 16096-16101.

- Terkel, J., Bridges, R. S., & Sawyer, C. H. (1979). Effects of transecting lateral neural connections of the medial preoptic area on maternal behavior in the rat: Nest building, pup retrieval and prolactin secretion. *Brain Research, 169*, 369-380.
- Tsuneoka, Y., Maruyama, T., Yoshida, S., Nishimori, K., Kato, T., Numan, M., & Kuroda, K. O. (2013). Functional, anatomical, and neurochemical differentiation of medial preoptic area subregions in relation to maternal behavior in the mouse. *Journal of Comparative Neurology, 521*, 1633-1663.
- Tsuneoka, Y., Yoshida, S., Takase, K., Oda, S., Kuroda, M., & Funato, H. (2017). Neurotransmitters and neuropeptides in gonadal steroid receptor-expressing cells in medial preoptic area subregions of the male mouse. *Scientific Reports, 7*(1), 9809. doi:10.1038/s41598-017-10213-4.
- Vastagh, C., & Liposits, Z. (2017). Impact of proestrus on gene expression in the medial preoptic area of mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*, 183.
- Wei, Y. C., Wang, S. R., Jiao, Z. L., Zhang, W., Lin, J. K., Li, X. Y., ... & Xu, X. H. (2018). Medial preoptic area in mice is capable of mediating sexually dimorphic behaviors regardless of gender. *Nature Communications, 9*(1), 279. doi:10.1038/s41467-017-02648-0.
- Wu, Z., Autry, A. E., Bergan, J. F., Watabe-Uchida, M., & Dulac, C. G. (2014). Galanin neurons in the medial preoptic area govern parental behaviour. *Nature, 509*, 325.
- Young 3rd, W. S., Shepard, E., Amico, J., Hennighausen, L., Wagner, K. U., LaMarca, M. E., ... & Ginns, E. I. (1996). Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. *Journal of Neuroendocrinology, 8*, 847-853.

(受稿 4 月 27 日 : 受理 5 月 29 日)