理化学研究所

PRESS RELEASE

2025 年 7 月 3 日
理化学研究所
科学技術振興機構（JST）

マウスの母性養育行動を促進する神経機構

―眼窩前頭皮質による報酬系制御メカニズムの発見―

概要

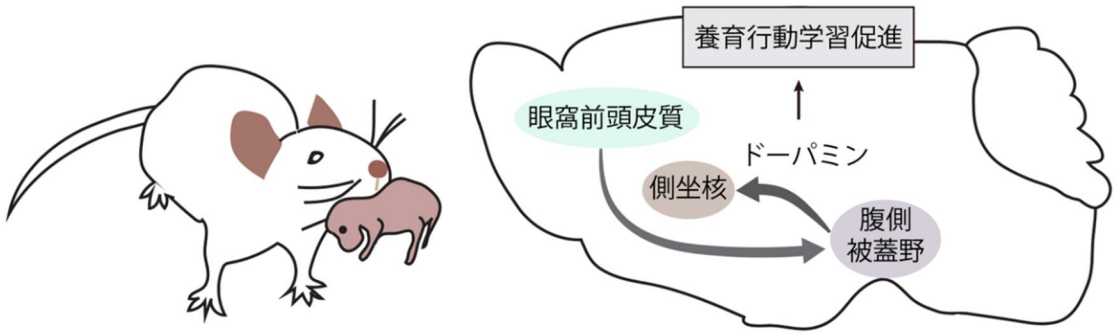
理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター比較コネクトミクス研究チームの田坂元一上級研究員、宮道和成チームディレクターの研究チームは、マウスにおける母性養育行動の学習[1]に重要な役割を果たす神経機構を明らかにしました。

本研究成果は、哺乳類母子間の愛着形成を支える神経基盤の理解を通じて、母子のウェルビーイング（心身および社会的な幸福）向上に貢献するものです。

未熟な新生仔（児）（しんせいし）[2]を産む哺乳類にとって、養育行動は次世代の生存可能性を高めるために必須の本能行動です。この行動は出産前後から活発になるものの、その神経基盤は十分に理解されておらず、特に認知機能の中枢である大脳皮質前頭前野[3]の役割は未解明でした。

本研究では、大脳皮質前頭前野の中でも眼窩（がんか）前頭皮質[3]の第 5 層[3]にある興奮性の神経細胞が養育行動時に活発に活動しており、これらの細胞の活動を阻害するとマウスの養育行動の学習が遅延することを見いだしました。さらに、眼窩前頭皮質の興奮性神経細胞は、脳の報酬系[4]において中心的な役割を担う側坐核（そくざかく）[4]へのドーパミン[4]の放出を促進することにより、養育行動の動機付けに貢献することを発見しました。

本研究は、科学雑誌『*Science Advances*』オンライン版（日本時間 7 月 3 日付）に掲載されました。



ドーパミン系を介した眼窩前頭皮質の養育行動の学習における役割

背景

未熟な新生仔（児）を離乳期まで育てる養育行動は、確実に次の世代を残すために全ての哺乳類に備わった本能行動です。この行動は出産前後から活発になるものの、その神経基盤は十分に解明されていませんでした。これまでの研究では、主に視索前野[5]や視床下部[5]の養育行動における機能[注 1)、注 2)]やその下流の報酬系領域の役割に焦点が当てられてきました。しかし、認知機能の中枢でヒトにおいて進化的に大きく発達している大脳皮質前頭前野が養育行動にどのように関与しているかは不明でした。そこで研究チームは、雌マウスをモデルとして、大脳皮質前頭前野の中でも特に養育行動中に活動することが知られていた眼窩前頭皮質に着目して研究することにしました。

マウスの養育行動の代表的な行動の一つとして、巣から離れてしまった仔マウスを天敵から守るために巣に連れ戻す回収（リトリービング[1]）行動が知られています。この行動は出産前後に活発になりますが、交尾や妊娠を経験していない雌マウスも子育て中の母親マウスと同居させることでリトリービング行動を学習できます。この学習による養育行動の獲得は、妊娠・出産を介した行動の獲得よりも緩やかなため、行動の獲得に伴う脳の変化を調べるのに適したモデルです。本研究では、この学習性の養育行動における眼窩前頭皮質の機能を解析しました。

注 1）2021 年 6 月 2 日プレスリリース「危険を冒して子を助ける親の脳」
https://www.riken.jp/press/2021/20210602_1/index.html
注 2）2022 年 4 月 20 日プレスリリース「父親の子育てを支える神経回路の変化」
https://www.riken.jp/press/2022/20220420_1/index.html

研究手法と成果

研究チームは、眼窩前頭皮質の機能を阻害した雌マウスにおけるリトリービング行動を観察しました。具体的には、大脳皮質外の神経への情報の出力を担う第 5 層の錐体細胞に細胞死を誘導しました。その結果、眼窩前頭皮質の機能を阻害した雌マウスは、リトリービング行動の習得が遅れることが分かりました（図 1）。

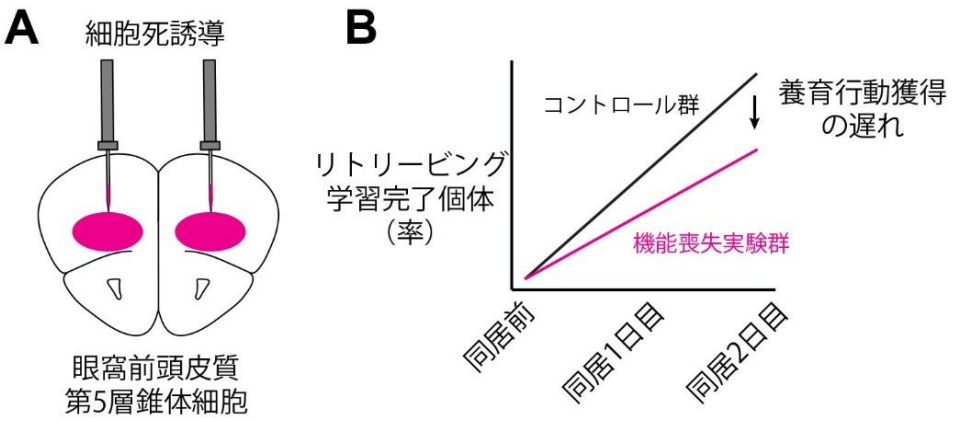


図 1 眼窩前頭皮質第 5 層錐体細胞の機能喪失による養育行動の学習の遅延

A. 実験デザインの模式図。眼窩前頭皮質の第 5 層錐体細胞に細胞死を誘導する taCasp3（活性化カスパーゼ 3）を導入し、細胞死による機能喪失実験を実施した。交尾や妊娠を経験していないマウスにこの処置を施し、子育て中の母マウスと同居させ養育行動学習を誘導した。
B. 子育て中の母親マウスとの同居による養育行動学習の時間経過の比較を示す模式図。眼窩前頭皮質の機能を阻害した群では養育行動学習に遅延が認められた。

次に、眼窩前頭皮質の神経細胞がリトリービング行動中にどのように活動するのかを明らかにするため、マウスの頭部に装着可能な内視顕微鏡[6]を用いました。この手法では、円筒形のレンズである屈折率分布（GRIN）レンズ[6]を用いることで、自由に行動するマウスの脳深部における神経細胞を 1 細胞レベルで可視化できます。具体的には、神経細胞が活動した際の細胞内カルシウムイオン（Ca^{2+}）の濃度変化を蛍光の強さに変換するセンサータンパク質（GCaMP[7]）を眼窩前頭皮質の神経細胞に発現させ、その上部に GRIN レンズを設置することで、1 個体当たり数十個の神経細胞を同時かつ個別に追跡・記録することができました（図 2A）。

この手法を用いて、妊娠前の養育行動の学習の初期と完了期、ならびに自身の出産後に母親となった段階において神経活動がどのように変化するかを調べました。個々の神経細胞は互いに異なる活動変化を示しましたが、類似した神経活動のパターンを抽出し分類したところ、リトリービング行動中に活動する神経細胞には 5 種類のクラスターが見いだされました（図 2B）。各クラスターに分類された神経細胞の割合は、養育行動の学習や妊娠・出産後にもあまり変化しませんでしたが、クラスター2 に属する神経細胞の活動は学習初期に高く、学習完

了期および出産後には低くなりました（図 2C）。クラスター2 はリトリービング行動の中でも仔マウスとの接触により活性化する集団です。さらに、養育行動と関係しない報酬としてマウスに砂糖水を与える実験を行ったところ、クラスター2 に属する神経細胞は砂糖水を与えられたときにも強く活性化していました。これらのことから、養育行動の学習に伴って活動の変化を示す眼窩前頭皮質の神経細胞は、仔マウスとの接触によって活性化し、養育行動の動機付けを高める機能を有することが示唆されました。

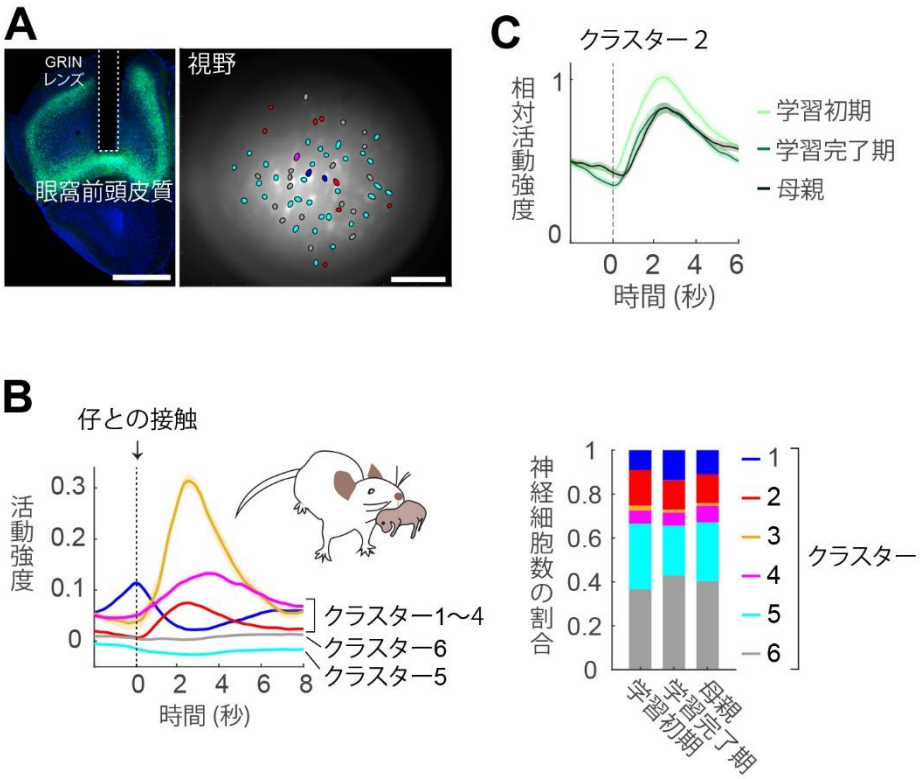


図 2 眼窩前頭皮質第 5 層の神経細胞がリトリービング行動中に示す神経活動パターン

A. 内視顕微鏡による神経細胞の可視化。左：眼窩前頭皮質の組織切片における第 5 層興奮性細胞に GCaMP（緑色）が発現している。点線は GRIN レンズの位置を示し、青色は細胞核染色を示す。スケールバーは 1mm。右：内視顕微鏡視野において観察された、個々の神経細胞。各円は記録対象となった単一細胞を表し、色分けは活動パターンに基づくクラスター分類を示す。スケールバーは 100 マイクロメートル（μm、1μm は 1,000 分の 1 ミリメートル）

B. リトリービング行動中の神経細胞クラスターごとの活動パターン。左：各クラスターのリトリービング行動中における活動強度の時間変化。0 秒の時点はマウスが仔マウスに接触した瞬間を表す。クラスター6 は反応しなかった神経細胞、クラスター5 はリトリービング行動中に活動強度の低下した神経細胞が属する。残りのクラスターはリトリービング行動中に活性化した。右：学習初期、学習完了期、母親群（出産後）における各クラスターの構成比率。

C. クラスター2 は学習初期において他の学習段階と比較して有意に高い活動強度を示した。

では、これらの情報はどのように下流の神経回路に伝わって養育行動の学習を促進するのでしょうか。近年の研究により、報酬系の中枢である腹側被蓋野

（ふくそくひがいや）[4]のドーパミン神経細胞は養育行動の学習に重要な役割を持ち、リトリービング行動中に強く活性化されることが明らかとなっています。この腹側被蓋野のドーパミン神経細胞は、眼窩前頭皮質から大脳皮質外への出力先の一つとしても知られています。

そこで本研究では、養育行動の学習において眼窩前頭皮質が腹側被蓋野のドーパミン神経細胞に与える影響を検証しました（図 3A、B）。マウスの腹側被蓋野においてファイバーフォトメトリー法[7]を用いてドーパミン神経細胞の活動を記録しながら、同時に光遺伝学[8]を用いて眼窩前頭皮質の活動を抑制しました。すると、リトリービング行動中のドーパミン神経細胞の活動が有意に抑制されました（図 3C）。興味深いことに、この抑制効果は養育行動の学習初期に顕著でしたが、学習の完了期には見られなくなりました。このことは、学習初期には眼窩前頭皮質が腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の活動を促進し学習をサポートするものの、学習完了後には影響を与えなくなることを示唆しています。

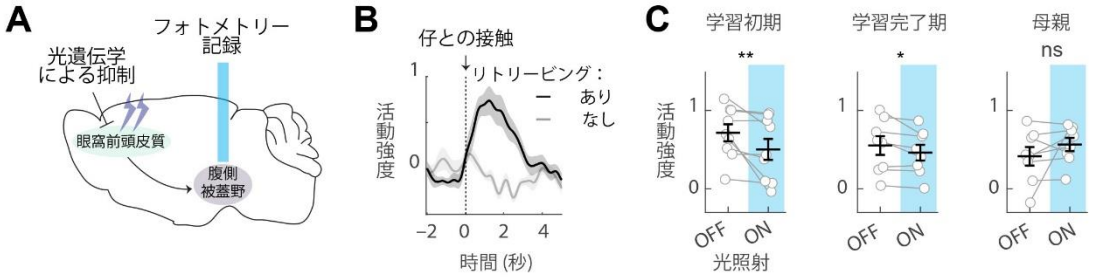


図 3 眼窩前頭皮質の光遺伝学的抑制によるドーパミン神経細胞の抑制

A. 眼窩前頭皮質への光遺伝学的抑制と腹側被蓋野ドーパミン神経細胞からのフォトメトリー記録を同時に行う実験システムの模式図。
B. 仔マウスとの接触に伴うドーパミン神経細胞の活動。リトリービング行動を行ったときのみ顕著な一過性の反応が観察された。0 秒の時点は仔マウスと接触した瞬間を表す。グラフの実線は活動平均を表し、影は標準偏差を表す。
C. リトリービング行動中のドーパミン神経細胞の活動に対する眼窩前頭皮質抑制の効果。光照射 ON（青色網掛け）の際に眼窩前頭皮質の活動が抑制されている。このとき、リトリービング行動中のドーパミン細胞の活動は養育行動の学習初期において特に顕著に抑制された。母親の段階になると、眼窩前頭皮質はドーパミン神経細胞の活動に影響を与えなくなった。各円は個体データ、エラーバーは平均±標準誤差を示す。**、*はそれぞれ 0.01、0.05 の有意水準で有意差があることを示し、ns は有意差が認められないことを示す。

腹側被蓋野のドーパミン神経細胞は、報酬系に関わる側坐核を含めて複数の脳領域に投射していますが、その投射先ごとの機能の違いが養育行動とどのように関係しているかは分かっていません。そこで、近年開発されたドーパミンセンサーである GRAB$_{DA}$ センサー[9]を用いてリトリービング行動中のドーパミン放出量を測定することにしました。側坐核、背側線条体、後方線条体、扁桃体（へんとうたい）基底外側核[10]におけるドーパミンの分泌量を観察したところ、いずれの領域においてもリトリービング行動中に一過性のドーパミン分泌が見られましたが、その分泌量は側坐核において最も多いことが分かりました。

そこで、眼窩前頭皮質活動の抑制が側坐核におけるドーパミン分泌にどのよ

うな影響を及ぼすのかを薬理遺伝学[11]を用いて検証しました。その結果、眼窩前頭皮質の活動を抑制すると、側坐核におけるリトリービング行動中のドーパミン分泌が有意に抑制されました。さらに、この抑制効果は養育行動の学習初期に顕著でしたが、学習の完了後には見られなくなりました（図 4）。これらのことから、眼窩前頭皮質は養育行動の学習初期において、腹側被蓋野のドーパミン神経細胞の活動を介して側坐核におけるドーパミン分泌を促進することにより、円滑な学習を支えていると考えられます。

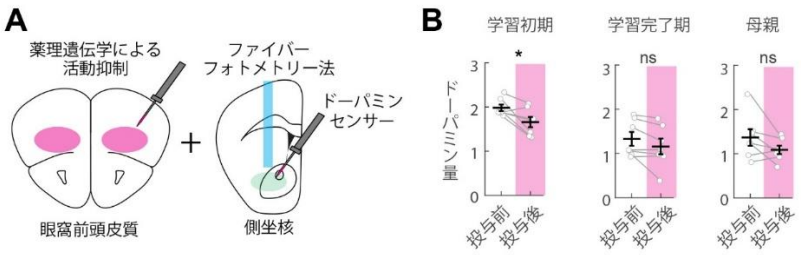


図 4 眼窩前頭皮質の活動抑制によって減少する側坐核における学習初期のドーパミン分泌

A. 実験の模式図。眼窩前頭皮質の第 5 層錐体細胞に薬理遺伝学ツール（抑制性の受容体 hM4Di、ピンク）を導入し、薬剤 CNO 投与によって眼窩前頭皮質の活動を抑制した。側坐核におけるドーパミン分泌量は、ドーパミンセンサー（$GRAB_{DA}$ センサー、緑）とファイバーフォトメトリー法（薄青色のバー）により記録した。

B. リトリービング行動中の側坐核におけるドーパミン分泌量に対する眼窩前頭皮質抑制の効果。学習初期では、CNO による眼窩前頭皮質の活動抑制（ピンク網掛け）によりドーパミン分泌が有意に減少したが、学習完了期および母親マウスではそのような効果は見られなかった。各円は個体データ、エラーバーは平均±標準誤差を示す。*は 0.05 の有意水準で有意差があることを示し、ns は有意差が認められないことを示す。

今後の期待

今回明らかになった眼窩前頭皮質による報酬系の制御を介した養育行動の学習促進効果は、母子間の愛着形成の神経メカニズム解明の足がかりになるとともに、将来的に産後うつなどに見られる養育行動不全の緩和につながる可能性もあります。

本研究によって、眼窩前頭皮質には養育行動の学習過程において可塑性を示す神経細胞群が含まれることが明らかになりました。しかし、その神経細胞群が実際に養育行動の学習においてどのような役割を担っているかは十分に解明できていません。今後は、より細かい神経細胞群に特異的な操作を施すことにより、細胞群ごとの詳細な機能を明らかにすることが期待されます。

また、養育行動中には学習前後・出産後を問わずドーパミン神経細胞の強い活動が見られます。本研究から、学習初期には眼窩前頭皮質によって活動が促進されることが判明しましたが、学習後および産後はどのようにドーパミン神経細胞の活動が形成され、調整されているのかは未解明の問題です。今後、ドーパミン神経細胞を対象として 1 細胞レベルでの機能の違いや活動の可塑性を調査し、養育行動との関わりを解明することが必要だと考えられます。

論文情報

＜タイトル＞
Orbitofrontal Cortex Influences Dopamine Dynamics Associated with Alloparental Behavioral Acquisition in Female Mice
＜著者名＞
Gen-ichi Tasaka, Mitsue Hagihara, Satsuki Irie, Haruna Kobayashi, Kengo Inada, Kenta Kobayashi, Shigeki Kato, Kazuto Kobayashi, and Kazunari Miyamichi
＜雑誌＞
Science Advances
＜DOI＞
10.1126/sciadv.adr4620

補足説明

[1] 養育行動の学習、リトリービング
養育行動の学習とは、親が子の世話をする行動を獲得する過程を指す。妊娠したことのない雌マウスは、子育て中の母親マウスと一緒に過ごすことで養育行動を学習する。リトリービングは、巣から離れた仔マウスを口にくわえて巣に運び戻す行動である。定量性が高く観察が容易なため、養育行動の指標として頻繁に用いられる。

[2] 新生仔（児）（しんせいし）
動物の生まれたばかりの子を指す言葉で、特に実験動物など、医学や動物学の分野で使われることが多い。

[3] 大脳皮質前頭前野、眼窩（がんか）前頭皮質、第 5 層
大脳皮質は、脳の外側に位置する灰白質の層であり、特に前頭葉は認知機能を担う主要な部位の一つである。その前部に位置する前頭前野は、計画的、社会的な行動や感情の調節などに関わっている。眼窩前頭皮質は前頭前野の一部で、報酬の価値評価、意思決定などの高次認知機能に関与することが知られている。大脳皮質は 6 層構造から成り、第 5 層は皮質外への主要な出力を担う層である。第 5 層の錐体細胞は皮質下構造に軸索を投射し、皮質で処理された情報を他の脳領域に伝達する重要な役割を果たしている。

[4] 報酬系、側坐核（そくざかく）、ドーパミン、腹側被蓋野（ふくそくひがいや）
報酬系とは、快感や報酬を処理する神経回路の総称で、学習や動機付けに重要な役割を果たしている。この回路の中心となるのがドーパミン作動性神経細胞で、主に中脳の腹側被蓋野に存在し、大脳皮質と視床、脳幹を結び付ける線条体などに投射している。ドーパミンは神経伝達物質の一種で、報酬予測や学習に関与する。側坐核は線条体の一部で、報酬系の重要な構成要素として、動機付けや快感情の処理において中心的な役割を担っている。

[5] 視索前野、視床下部
視床下部は、内分泌や自律機能の調節を担い生理機能をつかさどる中枢領域。視索前野は視床下部前方に位置し、養育行動に関与する。

[6] 内視顕微鏡、屈折率分布（GRIN）レンズ

内視顕微鏡は顕微鏡レベルの空間解像度を持ち、脳などの組織中に刺入（しにゅう）することのできる内視鏡（endoscope）の総称。本研究では米国 Inscopix 社の販売するミニチュア顕微鏡 nVista に脳内に刺入する屈折率分布（GRIN）レンズを組み合わせて使用している。動物の頭蓋に固定することができ、自由行動下で神経活動を検出することができる。

[7] GCaMP、ファイバーフォトメトリー法

ファイバーフォトメトリー法は生体内における蛍光検出法の一つ。脳などの臓器に蛍光プローブを導入後、その直上に光ファイバーを置き、光ファイバーを介して励起光の照射と蛍光の検出を行う。蛍光プローブとしては、本研究でも使用した GCaMP などのカルシウムイオン（Ca^{2+}）センサーがよく用いられる。GCaMP は、緑色蛍光タンパク質、カルモジュリンの Ca^{2+}結合部分、ミオシン軽鎖キナーゼの M13 ペプチドを遺伝子工学的に結合させた Ca^{2+}センサー蛍光タンパク質で、Ca^{2+}が結合すると蛍光の明るさが変化する。Ca^{2+}センサーのほかにも、シグナル伝達分子活性の可視化や小分子リガンドの検出など、さまざまな用途に活用できるが、空間解像度は低く、通常、数百の細胞の集団的な蛍光強度変化を捉える手法である。

[8] 光遺伝学

光遺伝学は、光に応答する微生物由来のタンパク質（オプシン類）を神経細胞に導入し、光照射により神経活動を人為的に制御する技術。時間的・空間的に高い精度で神経活動を操作できるため、神経回路の機能解析において強力なツールとなっている。本研究では GtACR2 という抑制性のアニオンチャネル（陰イオンを通す経路）を用いて機能喪失実験を行った。

[9] $GRAB_{DA}$ センサー

神経伝達物質の結合を蛍光強度の変化として可視化するために開発された蛍光センサー。本研究で用いた $GRAB_{DA3m}$ は、$GRAB_{DA}$ センサーの一つで、ドーパミンに結合すると蛍光強度が変化するように設計されており、生体内での神経伝達物質の分泌動態をリアルタイムで観察することができる。

[10] 扁桃体（へんとうたい）基底外側核

大脳辺縁系の一部である扁桃体内の亜核で、外側核からの入力を受け、情動行動を制御している中心核へ出力する。

[11] 薬理遺伝学

神経科学のツールとしての薬理遺伝学とは、ある薬剤に特異的に応答して神経活動を操作できる人工的な受容体を用いて、特定の神経細胞集団の活動を操作する技術。本研究では、ヒトのムスカリン受容体を改変して薬剤 CNO により人為的に活性化され、神経活動を抑制させる hM4Di 受容体が用いられた。

研究支援

本研究は、理化学研究所運営費交付金（生命機能科学研究）で実施し、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業若手研究「養育行動を引き起こすマルチモダル感覚の統合機構とその可塑性（研究代表者：田坂元一）」、同基盤研究（B）「妊娠期における神

経回路の再編による母体機能の制御（研究代表者：宮道和成）」、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業さきがけ「養育行動を引き起こす多感覚統合機構の解明（研究代表者：田坂元一）」による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

理化学研究所　生命機能科学研究センター　比較コネクトミクス研究チーム
チームディレクター　宮道和成　（ミヤミチ・カズナリ）
上級研究員　田坂元一　（タサカ・ゲンイチ）

田坂元一

宮道和成

＜JST 事業に関する問い合わせ＞
科学技術振興機構　戦略研究推進部　ライフイノベーショングループ
沖代美保　（オキシロ・ミホ）
Tel: 03-3512-3524
Email: presto[at]jst.go.jp

＜機関窓口＞
理化学研究所　広報部　報道担当
Tel: 050-3495-0247
Email: ex-press[at]ml.riken.jp

科学技術振興機構　広報課
Tel: 03-5214-8404
Email: jstkoho[at]jst.go.jp