

総説

脳の発達から考える子育て：
生後の海馬の発達に及ぼす母子関係

飯村 美歩, 岡本 正洋, 征矢 英昭

I. はじめに

最近, キレル子どもをはじめ, 感情的に不安定の子どもの増加し, うつ病への罹患も増える傾向にある。おそらく, 子どもの生活に内在するさまざまなストレスが脳の発達に影響を及ぼしている可能性が考えられる。たとえば, 親子の断絶や仲間によるいじめは孤独感を生み, ストレスを強くする。霊長類の研究でも仲間による虐待は過剰なストレスホルモン(糖質コルチコイド)の分泌を介して胃潰瘍だけでなく海馬の萎縮を引き起こす^{1)~3)}。糖質コルチコイドが神経を過剰に興奮させ, 挙句の果てに糖の供給さえ阻害して神経を死滅させることが一因としてあげられる⁴⁾。また, 脳の発達 は胎児期から開始することからも, 出生前の子育て環境も脳の発達に大きく影響することを知っておく必要がある。今回は出生前・後の親の養育環境が子どもの脳の発達に及ぼす影響について最新の研究を概観する。果たして, 本題である「脳の発達から考える子育て」についてもっともなことを言及することはできないが, 脳の発達からみた母動物による養育効果の意義について議論してみたい。

II. 脳の発達

成人の脳は, 体重比で見るとわずか2%にすぎないが, 心臓が送り出す血液の約15%を取り込み, 休むことなく活動を維持し続ける活発な臓器といえる。この脳の主役は, 1,000億以上の神経細胞(電気化学的な信号を受け取り伝える細胞)であり, さらに, それらをつなぐ無数

のネットワーク(シナプス結合)やその周囲を埋め尽くすグリア細胞から脳は構成されている(図1)。新生児の頭の大きさは成人よりはるかに小さいが, その後の発達は他の霊長類と比べても著しく成人に達するまでの間に出生時重量の4倍にもなる(図2)。しかしこの体積の増加を質的にみると, シナプス(神経細胞間の情報伝達部)の形成や軸索のミエリン(神経伝導速度を加速)形成, 樹状突起(神経細胞の情報受取口)の枝分かれの結果であり, 新生神経細胞の増加によるものではないと考えられている。

では神経細胞はいつ増えるのか。成人の脳形

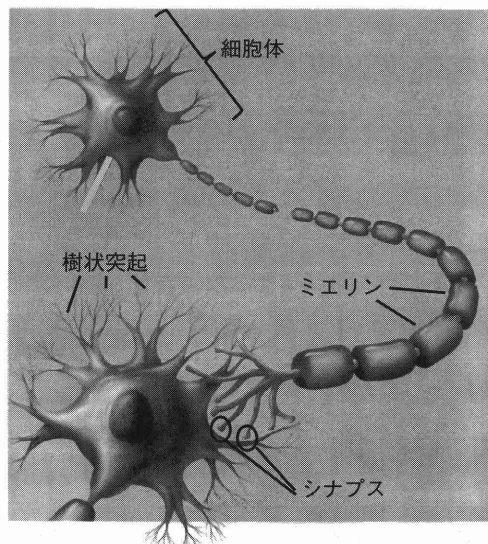


図1 典型的な神経細胞の特徴
(「バイオサイコロジー」より一部改変)

筑波大学大学院人間総合科学研究科体育科学専攻運動生化学

別刷請求先: 征矢英昭 筑波大学人間総合科学研究科運動生化学 〒305-0006 茨城県つくば市天王台1-1-1

Tel/Fax: 029-853-2620

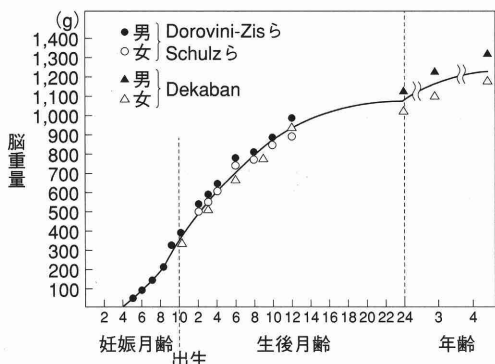


図2 脳重量の増加（「標準小児科学」より）

成にあずかるほぼすべての神経細胞は、胎生7か月までに産生が完了するといわれる⁵⁾。事実、新生児の大脳皮質の神経細胞の密度は成人よりはるかに高い。さらに、生後間もない大脳皮質では部位による発達促進時期の違いはあるものの、あらゆる部位でシナプス形成が急増する⁶⁾。そのため、一時的に乳幼児期には神経細胞やシナプスが過剰に存在することになるが、その後は、外部からの刺激や経験に応じて必要な神経細胞やシナプスが選択・淘汰され、その機能を変えていく。脳の発達は、成長と同時に退行的な変化も起こっており⁶⁾、刺激や経験により活性化されない神経細胞やシナプスはアポトーシスや萎縮によってその密度が減少していく⁷⁾⁸⁾。その後、脳の刺激に応じて変化する能力（脳の可塑性）は、加齢とともに低下していくが例外もある。海馬は生涯を通じて高い可塑性を保ち続ける部位として知られている^{9)~12)}。海馬は、アンモン角、歯状回などで構成されているが、顆粒細胞層で構成された後者は神経幹細胞を擁し、その部位特異的に成熟後でも新しい神経細胞が産生される¹³⁾。

Ⅲ. 海馬の役割

成人になっても神経細胞が新生する脳部位「海馬」は、経験など日常の出来事の記憶作成や近時的な記憶の固定にも関与するといわれる¹⁴⁾¹⁵⁾。意識的な経験があると、その経験は海馬とその周囲の記憶に関連する構造に急速かつ散在的に蓄えられる¹⁶⁾（図3）。そのため、海馬の機能が低下すると記憶の形成が阻害されるた

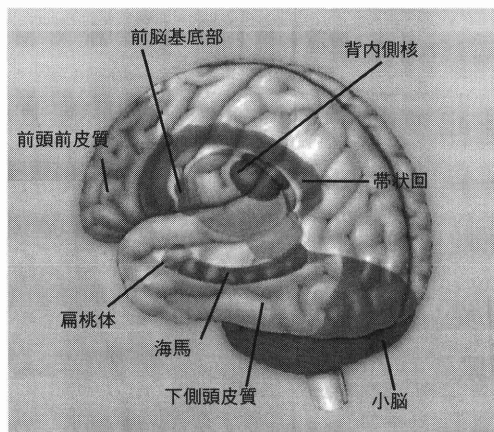


図3 記憶に関係している主な脳の構造
（「バイオサイコロジー」より一部改変）

め、経験から失敗や成功を学ぶことができず同じことを繰り返してしまうことがある。また、海馬は扁桃体・帯状回とともに喜怒哀楽といった感情や本能的な衝動調節に関わる大脳辺縁系の構成要素となるとともに、前頭前野46野とも関係している。自閉症児では外界の刺激に扁桃体が過敏に応答し、視床下部などに過剰な信号を送ることでストレスに対する逃避行動が出てしまうといわれている。

Ⅳ. ストレスと海馬

われわれが強い身体的ストレスや心理的ストレスを受けた時に生じるさまざまな心身の変調は、ストレス刺激によって分泌が促進されるホルモン「糖質コルチコイド」の関与が考えられている^{1)~3)}。体内外からのストレス（例：疲労、精神的負荷、運動など）が視床下部を刺激し、視床下部の室傍核（PVN；第3脳室の両側の神経核）から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（corticotropin-releasing hormone：CRH）とアルギニン・バソプレッシン（arginine vasopressin：AVP）を下垂体門脈中に放出させる¹⁷⁾（図4）。その結果、下垂体前葉から血中に副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）が血中に放出され、このACTHの刺激により副腎皮質から、ストレス応答の最終産物である糖質コルチコイド（glucocorticoid：GC）が分泌される。このGCは血液を介し各器官に運ばれ全身性に作用する。短

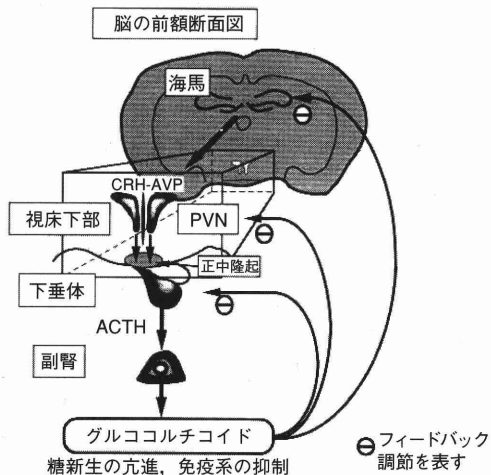


図4 ストレス反応における海馬～視床下部～下垂体前葉～副腎軸の関係¹⁷⁾

期的な濃度上昇はからだをストレスから守り、強くする方向（例：炎症の抑制、感染への阻害など）に適応させる（正の適応）が、長期間濃度上昇が持続されると不適当な適応変化（負の適応）（例：免疫力の低下、胃潰瘍、海馬の萎縮など）をもたらす¹⁸⁾¹⁹⁾。海馬は特に糖質コルチコイド受容体（主にタイプII受容体）を高濃度に持っているため、ストレスが強く慢性化した場合、解剖学的な負の適応を受けやすい¹⁹⁾。その結果、海馬の樹状突起の萎縮や新しい神経細胞の形成阻害が生じる²⁰⁾²¹⁾。

V. 母のストレスと胎児の脳

胎児にとっては、母のからだは命そのものである。母の血液から栄養や酸素を受け取っている胎児にとっては、妊娠期間中に母のからだに生じる生理的変化は自身に生じる変化でもある。例えば、妊娠期間中に母親が慢性的なストレスに曝されている場合、母体内で作られたストレスホルモン、とりわけ糖質コルチコイドなど、細胞内に入りやすいステロイドホルモンの影響を受けざるを得ない。つまり母が感じるストレスはホルモンを介して、構築真最中の胎児の脳へ直接作用し影響を及ぼすことになる。妊娠した母ラットを妊娠15日目から出産まで一日3回筒状の狭い空間に入れ、身体的に強いストレスや心理的ストレス（拘束ストレスを与える

と、その母ラットから生まれたラットはストレスなしの母から生まれたラットよりも、海馬における神経新生率が生涯を通じて低値を示すことがわかった²²⁾（図5-1）。また、モリス水迷路を用いて空間認知能力を測定したところ、その学習成績もストレスを受けた仔ラットのほうが明らかに劣っていた²²⁾（図5-2）。さらに、アカゲザルを用いた同様の研究でも、胎生期にストレスを受けると海馬における神経新生が減少することが確認されている²³⁾。海馬の神経新生は学習^{24)~28)}、抑うつ傾向や情緒不安定²⁹⁾³⁰⁾によっても変動することからも、胎児期に受けるストレスは子どもの脳の発達にとって重大なイベントとすることができる。

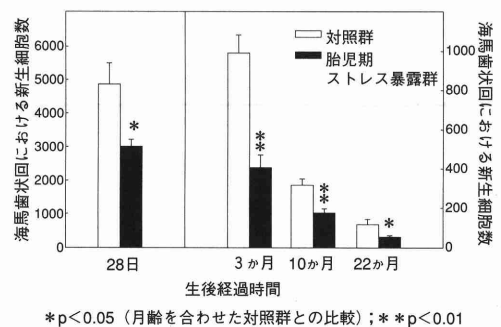


図5-1 胎児期のストレスが海馬歯状回の細胞新生に及ぼす影響²²⁾

胎児期にストレスを受けると生涯にわたって海馬での細胞の新生率が低下する。

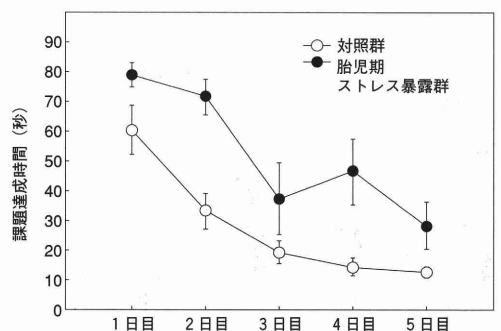


図5-2 胎児期のストレスが空間学習能力に及ぼす影響²²⁾

胎児期にストレスを受けると、海馬機能の一つである空間学習能力が低下する。

VI. 親の養育が脳を育てる？

では胎児期に強いストレスを受けた場合、その影響を阻害または回復する手立てはあるのだろうか。胎児期にストレスを受けた仔ラットに生後初期でのハンドリング（ヒトの手のひらに乗せて15分以内に母マウスに返す）を行うと、ハンドリングなしの仔ラットに比べハンドリングを受けた仔ラットは、はるかに高い神経新生率を示し、その数はストレスを受けなかったラットと変わらぬレベルにまで回復した³¹⁾（図6）。ハンドリングを行うとその後の母から受ける特別なグルーミング（毛繕い）によって正の適応がもたらされたものと考えられている³²⁾。つまり、胎児期のストレスによる海馬神経新生の減少を回復するためには生後の愛情豊かな養育が不可欠であり、さらに発育期においても母親による養育が海馬の神経細胞の新生促進の維持に有効だといえる。

VII. 運動も神経新生を促進

神経新生に影響を与える重要な要素として環境がある。回転ホイールやトンネルなどの遊具を入れた豊かな環境を整えたケージでマウスを飼育すると、遊具がない通常のケージで飼育したマウスよりも海馬神経新生の促進が起こるとされる²⁴⁾。そして豊かな環境因子の1つに運動が含まれていたことがわかり、この知見を契機として、運動と海馬の神経新生についての研究が盛んに行われるようになった²⁵⁾³³⁾³⁴⁾。その結果、好きな時に好きなだけ運動ができる回転ホ

イールを用いた自発運動以外にも、決められた頻度で時間が制限される半強制的なトレッドミル運動でも神経新生を促進できることが分かってきた³⁴⁾。こうした効果は成熟期以降にみられる効果だが、もともと神経の発達が著しい発育期ではまだほとんど研究がなされていない。そこでわれわれは、運動による海馬の神経新生促進効果は発育期のラットでも生じるのか、もし生じるならばより有効な時期や強度があるのか検討を始めた。今のところ、運動による海馬神経新生は発育前期よりも発育中期（急進期）に行うほうがより生じやすく、さらには強度の軽い運動でも十分に神経が新生することを認めている³⁵⁾（図7）。

最近、このような運動効果の発現には、受精後の体内環境や生後の生育環境が大きく関与することが示唆され、注目を集めている。例えば、妊娠期間中に母ラットが運動を行うことで、生後の仔ラットでは海馬神経新生率ならびに神経生存率を一時的ではあるが対照群の2.5倍近くにまで高まる³⁶⁾。一方、成熟期に回転ホイール付きのケージ内でただ一匹、単独飼育されたラットは、多くの仲間と一緒に同様のケージで飼育されたラットに比べ運動による神経新生が低く抑えられる³⁷⁾。こうした効果の背景にあるメカニズムはまだ不明だが、少なくとも母子、家族、友人との過去の経験や現在の社会的環境などが運動による脳の可塑性変化の発現に重要な役割を果たす可能性が明らかになったといえよう。運動の効果は、筋トレに対する効果一つ

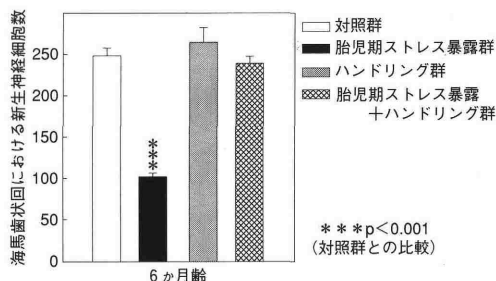


図6 胎児期のストレスと生後の刺激が海馬神経新生に与える影響³¹⁾

胎児期のストレスによる海馬神経新生障害は生後のハンドリング刺激により通常レベルまで回復した。

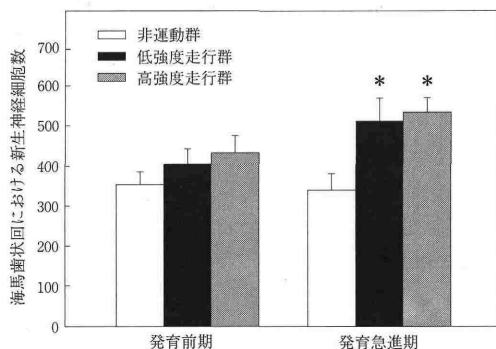


図7 発育期の異なる時期における走運動の海馬神経新生への影響³⁵⁾

ととても個人差が大きいことから、その背景として関連する遺伝子や蛋白発現、機能における変異が想定されている³⁸⁾。その点からみると、上記の環境要因は、そうした遺伝子や蛋白の発現を変える可能性があり、今後の研究に期待が高まる。

運動による海馬神経新生が生じる機構についてもいまだ決着を見ていないが、いくつかの因子の関与について報告がなされている。その一つに、神経の新生や生存を促す作用をもつ脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) があり、この因子は自発的な運動により海馬での遺伝子発現や蛋白発現が増加するとされている³⁹⁾(図8)。しかし、回転ホイールを用いた自発走運動では走行距離や強度の設定ができないため、どのような運動強度がより発現を促すかは不明となっている。そこで、われわれは、一過性の走運動が海馬のBDNFの発現に及ぼす影響についてラットで検討したところ、低強度運動でも十分に海馬内のBDNF遺伝子発現および蛋白量が増加することを初めて明らかにした⁴⁰⁾。さらに発育期のラットで運動トレーニングの効果を検討したところ、安静時の海馬BDNFの遺伝子発現が増加することを認めている(未発表資料)。また、運動はBDNFと同様に海馬の可塑性を高める効果を持つIGF-I(インスリン様成長因子)の脳内取り込みを増加させる。このホルモンは血液-脳関門を通り抜け、脳脊髄液内に増加し、活動依存性(神経流動の増加に比例して)に脳神経に取り込まれる。この効果は、海馬にも及び、神経新生に関与する可能性が示唆されている³⁴⁾。しかし、これらの因子は、果たして海馬の神経に分化する幹細胞に作用するかは不明であり、現在検討中である。

VIII. ま と め

ヒトの脳の発達は胎児期から始まり、学習や記憶・認知機能を司る海馬においては生涯にわたって続いていく。子どもは脳の可塑性が高く、環境から受ける刺激によって良い方向(シナプスや樹状突起の増加や神経細胞の新生)にも悪い方向(シナプスや樹状突起の萎縮や神経細胞死)にも変化しやすい。子どもたちの脳の発達

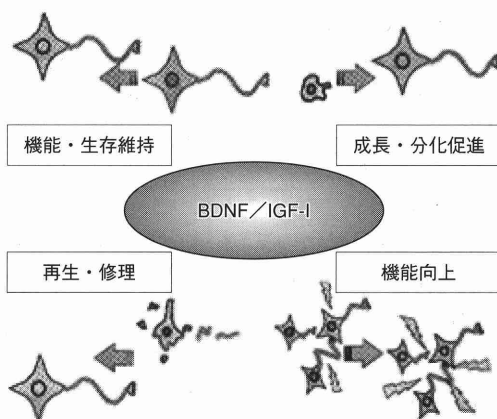


図8 神経栄養効果をもつ脳由来神経栄養因子(BDNF)とインスリン様成長因子(IGF-I)の神経増殖、細胞保護、修復作用³⁹⁾

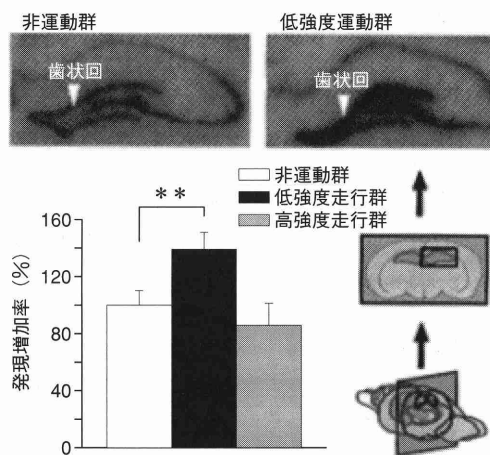


図9 一過性の走運動時における海馬歯状回のBDNF遺伝子発現

を考えるのであれば、適切な刺激・適切な環境・適切な働きかけを見極め提供することが重要ではないのだろうか。母親、兄弟そして友だち、いずれもが子どもの脳の発達に不可欠な栄養となるからである。

引用文献

- 1) Uno H, Eisele S, Sakaki A et al : Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 28 : 336-348, 1994.
- 2) Sapolsky RM : Why stress is bad for your brain. *Science* 273 : 749-750, 1996.
- 3) Yehuda R : Stress and glucocorticoid. *Science*

- 275 : 1662-1664, 1997.
- 4) Lee AL, Ogle WO and Sapolsky RM : Stress and depression : possible links to neurons death in the hippocampus. *Bipolar Disorders*. 4 : 117-128, 2002.
 - 5) Johnson MH : *Developmental cognitive neuroscience : An introduction*. Cambridge MA, Blackwell Publishers.
 - 6) Huttenlocher PR : Synaptogenesis, synapse elimination, and neural plasticity in human cerebral cortex. *The Minnesota Symposium on child psychology* 27 : 35-54, 1994.
 - 7) Kalil RE : Synapse formation in the developing brain. *Sci Am*. 261 : 76-85, 1989.
 - 8) Hockfield S, Kalb RG : Activity-dependent structural changes during neuronal development. *Curr Opin Neurobiol*. 3 : 87-92
 - 9) Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS et al : Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*. 56 : 337-344, 1993.
 - 10) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al : Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 4 : 1313-1317, 1998.
 - 11) Kornack DR and Rakic P : Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 96 : 5768-5773, 1999.
 - 12) Gould E, Reeves AJ, Graziano MSA et al : Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286 : 548-552, 1999.
 - 13) Kempermann G, Gage FH : New nerve cells for the adult brain. *Sci Am*. 282 : 48-53, 1999.
 - 14) Scoville WB, Milner B : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 20 : 11-21, 1957.
 - 15) Squire LR, Alvarez P : Retrograde amnesia and memory consolidation : A neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol*. 5 : 169-177, 1995.
 - 16) Moser MB, Moser EI : Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *J Neurosci*. 18 : 7535-7542, 1998.
 - 17) 日本比較内分泌学会 編 : からだの中からストレスをみる, p139, 学会出版センター, 2000.
 - 18) Kiecolt-Glaster JK, Glaster R : Stress and immunity : Age enhances the risk. *Current Directions in psychological Science* 10 : 18-21, 2001.
 - 19) McEwen BS : The neurobiology of stress : From serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 886 : 172-189, 2000.
 - 20) Kim JJ, Yoon KS : Stress : Metaplastic effects in the hippocampus. *Trends Neurosci*. 21 : 505-509, 1998.
 - 21) McEwen BS : Effect of adverse experience for brain structure and function. *Biol Psychiatry*. 48 : 721-731, 2000.
 - 22) Lemaire V, Koehl M, Le Moal M et al : Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97 : 11032-11037, 2000
 - 23) Coe CL, Kramer M, Czeh B et al : Prenatal stress diminishes in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*. 54 : 1025-1034, 2003.
 - 24) Kempermann G, Kuhn HG, Gage HF : More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386 : 493-495, 1997.
 - 25) Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ et al : Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 : 13427-13431, 1999.
 - 26) Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A et al : Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature*, 410 : 372-376, 2001.
 - 27) Dobrossy MD, Aurousseau C, Le Moal M et al : Differential effect of learning on neurogenesis : learning increases or decrease the number of newly born cells depending on their birth date. *Mol Psychiatry*. 8 : 974-982, 2003.
 - 28) Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C et al : Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100 : 14385-14390, 2003

- 29) Malberg JE, Duman RS : Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress : reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 28 : 2562-2572, 2003.
- 30) Santarelli L, Saxe M, Gross C et al : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301 : 805-809, 2003.
- 31) Lemaire V, Lamarque S, Le Moal M et al : Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 59 : 786-792, 2006.
- 32) Liu D, Dorio J, Tannenbaum B, Caldji C et al : Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277 : 1659-1662, 1997.
- 33) van Praag H, Kempermann G, Gage FH : Running increase cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 2 : 226-270, 1999.
- 34) Trejo J, Carro E, Torres-Aleman I : Circulation insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increase in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*. 21 : 1628-1634, 2001.
- 35) 飯村美歩, 征矢英昭 : 運動による海馬発達に有効な敏感期の探索, 第4回大会日本発育発達学会, 釧路, 2004 : p46.
- 36) Bick-Sander A, Steiner B, Wolf SA et al : Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103 : 3852-3857, 2006.
- 37) Stranahan AM, Khalil D, Gould E : Social isolation delays the positive effect of running on adult neurogenesis. *Nat Neurosci*. 526-533, 2006.
- 38) Montgomery HE et al : Human gene for physical performance, *Nature*. 393 : 221-222, 1998.
- 39) Cotman CW, Engesser-Cesar C : Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*. 30 : 75-79, 2002.
- 40) Soya H, Nakamura T, Deocaris C, Akiyo Kimpara, Miho Iimura, Chang H, Fujikawa T, McEwen BS, Nishijima T : BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun*. (印刷中)