

# 母子分離誘発啼鳴反応の生物学的及び薬理的検討

伊瀬聖子、長野典浩、太田尚  
万有製薬(株) つくば研究所

## <緒論>

生後間もない仔ラットを母ラットから引き離すと、分離直後から超音波領域 (30-50 kHz) に主成分をもつ啼鳴反応が惹起される(母子分離誘発啼鳴反応)ことが報告されている。この反応はラットに限らずサル、マウスなど他の哺乳動物でも観察される幼若期に特異的な反応であり、母-仔間交流の断絶に対する仔のストレス応答反応の一つであると考えられる。

本発表では、母子分離誘発啼鳴反応が仔ラットの発達過程でどのような経時変化をとるのか、また環境温度の変化がどのような影響を及ぼすか検討した。更に薬理学的手法を用い、母子分離誘発啼鳴反応がストレス応答反応の一つであるか否かを明らかにするために corticotropin releasing hormone (CRH) の関与を検討した。最後にストレスが原因と考えられる不安症、うつ病治療薬の反応性を検討した。

## <方法>

### 【使用動物】

生後 2 日-21 日の Sprague-Dawley 系ラットを使用した。生後 1 日目に哺乳数を一定にするために母ラット 1 匹当たり 12 匹の仔ラットとなるようにした。

### 【啼鳴反応の測定】

仔ラットは母ラットより分離後、直ちに防音室内に設置した測定容器内に 5 分間、放置し、啼鳴反応を測定した。啼鳴反応は容器上部に設置した指向性マイクロフォンで集音し、増幅後、A/D 変換を行い、PC 上に記録した。測定終了後、直ちに仔ラットは母ラットのケージに戻した。薬剤を投与する場合は、測定 30 分前に、5ul/g を皮下もしくは腹腔内投与した。必要に応じ、体温、行動量の測定を測定容器内で行った。尚、すべての実験手技は万有製薬(株)動物実験委員会において承認されたものである。

## <結果と考察>

### 【Experiment I】

母子分離誘発啼鳴反応の経時変化を解析した。啼鳴反応数は、生後の運動量増加と同様に生後 10 日目まで増加し、以後、開眼と同時期に急激に減少した。これらの変化は身体成長に伴う発声器官の発達による増加と、発達成熟に伴う生存能力の向上による減少と考えられる。尚、この結果を基に以後の試験では生後 10 日目の仔ラットを使用した。

### 【Experiment II】

環境温度変化が母子分離誘発啼鳴反応に及ぼす影響を検討した。啼鳴反応数は、環境温度を 37 から 24 および 15 と変化させると増加した。この結果から、触覚による母親との接触の欠如だけでなく、環境温度の変化も啼鳴反応数に影響を与える要因の一つであることが明らかとなった。

### 【Experiment III】

ストレス制御因子である CRH の母子分離誘発啼鳴反応への関与を検討した。CRH1 受容体アンタゴニスト NBI27914 は、用量依存的に母子分離誘発啼鳴反応を抑制した。この結果は、母子分離誘発啼鳴反応がストレス応答反応の一つであることを示唆している。

### 【Experiment IV】

母子分離誘発啼鳴反応に対する抗不安薬、ジアゼパムおよび抗うつ薬、クロミプラミンの作用を検討した。両薬剤により啼鳴反応数は用量依存的に抑制された。母子分離誘発啼鳴反応は、不安・うつ状態の改善作用を示す薬物の評価モデルとなりうる可能性が示された。

本検討により、この母子分離誘発啼鳴反応が、母子分離を起因としたストレス応答の一種であり、啼鳴反応数の変化は仔ラットの発達過程におけるストレス感受性の変化を反映することが示唆された。また、抗不安薬や抗うつ薬の評価モデルとしての有用性が示唆された。