

母と仔のコミュニケーション;仔のストレス状態はその鳴き声に反映されるか？

伊瀬聖子、奥田尚紀、太田尚

万有製薬株式会社 つくば研究所 薬理研究部

## 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に主成分を持つ啼鳴反応が惹起される。この反応は、母子分離誘発啼鳴反応(maternal separation-induced ultrasonic vocalization (USV))と呼ばれており、代表的な抗不安薬及び抗鬱薬によって抑制されることが報告されている。ストレスに起因する不安障害、気分障害の治療薬により、啼鳴反応が抑制されることから、この啼鳴反応は母子間交流の断絶に対する仔のストレス応答反応の一つと考えることも出来る。しかし、その神経生理学的な調節機構については不明な点も多く、特にストレス応答反応において重要な役割を果たす内因性神経ペプチド、Corticotropine releasing hormone (CRH)の与える影響については一貫した結論が得られていない。本発表では、母子分離誘発啼鳴反応における CRH の関与を調べるために、2 種の環境温度条件を用いて CRH 及び CRH 1R antagonist の作用を検討した。

## 方法

生後 7 日齢の Sprague-Dawley 系ラットを使用して試験を行った。仔ラットを母ラットより分離後、環境温度を 37 または 24 に設定した測定容器へ移し、その直後より USV 数を 5 分間計測した。USV 数は指向性マイクロフォンで集音し、増幅後に A/D 変換を行い、PC 上に記録し解析した。薬物は、測定 30 分もしくは 60 分前に 5 mL/kg の容量で腹腔内投与した。測定装置および解析ソフト一式は自作したものを使用した。

## 結果及び考察

母子分離後、室温(24 )条件下に暴露した仔ラットは、母体近傍温(37 )条件下に暴露した仔ラットに比べ、顕著に USV 数を増加させた。すなわち、母子分離誘発啼鳴反応は少なくともその一部は、環境温度変化がストレスラーとして仔ラットを刺激することの結果と考えられた。CRH (3 mg/kg)は、37 条件(仔ラットのストレスレベルが低い状態)において有意に USV 数を増加させたが、24 条件(仔ラットのストレスレベルが高い状態)においては全く影響を及ぼさなかった。これまで、母子分離誘発啼鳴反応に対する CRH の作用としては、24 の環境温度において USV 数を減少させる報告のみであったが、我々は、試験時の仔ラットのストレスレベルの違いによって、CRH が内的ストレスラーとして働き、USV 数の増加作用を引き起こすことを示すことができた。また、CRH による USV 数の増加は、CRH1 受容体拮抗薬 NBI27914 (3 mg/kg)によって完全に拮抗され、さらに、24 条件において、NBI27914 (30 mg/kg)は用量依存的に啼鳴反応を減少させた。以上の結果より、母子分離誘発啼鳴反応の発生においても、従来からストレス反応において中心的役割を果たしていると考えられる脳 CRH-CRHR1 系が関与していることを明らかとした。