研究課題別事後評価結果

1．　研究課題名：　脳発達を支える母子間バイオコミュニケーション

2．　研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者　和田　圭司（国立精神・神経医療研究センター　部長）

主たる共同研究者

吉川　正明（大阪大学大学院工学研究科　フロンテイア研究センター　特任教授）

3．　研究実施概要

胎児・乳児脳の健やかな発達には母子間のふれあいが重要であるという認識は一般に広く受け入れられているが、科学的に見た場合、その物質的な実体は明らかでなく科学的根拠が十分でないことから、その解釈は多様で、時に俗説が流布する素地を作っている。

本研究では、母体由来の生理活性物質が胎児・乳児脳に作用しその健やかな発達に寄与することを動物・ヒトにおいて実証し、母子間に存在する物質的コミュニケーションの実体解明を行う。すなわち、胎児・乳児脳の健やかな発達に関して科学的根拠を提出し、さらにはヒト脳の健全な発達に寄与する新規の医学的根拠を提供することを目指した。

これまでに得られた主要な成果は以下のようにまとめられる。

1）母子伝達物質の同定：計6種の母子伝達物質を同定した。

①母体から胎児へ伝達される物質

- グレリン：妊娠中ストレス環境下で飼育した母体胎仔の G 蛋白質共役型受容体遺伝子発現とその内在性リガンドの母体から胎仔への移行性を解析した結果、グレリンは移行する生理活性物質であることをマウスで見出した。妊娠時のグレリン連続投与実験から、グレリンは産仔の生後のストレス反応性に関与することが示された。
- Brain-Derived Neurotrophic Factor（BDNF）：BDNF 欠損ヘテロマウスの交配による胎仔の解析からホモ接合体胎仔においても BDNF が存在することが示され、母体側 BDNF が胎仔に移行することを見出した。

②母乳・牛乳から乳児へ伝達される物質

- β-ラクトテンシン：牛乳β-ラクトグロブリンの消化により派生するβ-ラクトテンシンがニューロテンシン NT_2 受容体のリガンドであること、及び学習促進作用、抗不安作用を示すことをマウスで発見した。経口投与でも有効であり、β-ラクトテンシンを含有する機能性食品の開発に今後結びつける。
- Tyr-Val-Leu-Ser-Arg（YVLSR）：牛乳・-カゼイン由来の YVLSR が経口投与で抗不安作用を示すことを見いだした。中枢のδオピオイド系を間接的に活性化する結果を得ており、本ペプチドにも学習促進作用が期待される。また最近、摂食調節作用に関わる作用も見いだしたので、本ペプチドの実用化に向け国内特許出願を済ませ、さらに国際特許申請の手続きを進めている。
- ラクトメジン1：ヒト母乳の主要タンパク質ラクトフェリンに由来する低分子の補体 C5a 受容体アゴニストペプチドで、経口投与により免疫促進作用と抗不安作用を示すことを見出し、免疫系と神経系の新しいクロストークを明らかにした。ラクトメジン 1 はヒトラクトフェリンの一次構造中にのみ存在し、ウシ型ラクトフェリンには存在しない。現在、ウシ型ラクトフェリンが粉ミルク中に添加されているものもあ

るが、ウシラクトフェリンからはラクトメジン1に相当する補体 C5a 受容体アゴニストペプチドは派生しない。今後、本ペプチドが乳児の脳機能発達にどのように寄与しているか詳細な検討が重要である。

・ ラクトプリル：すべての哺乳動物のラクトフェリンから派生する新規のアンジオテンシン変換酵素阻害ペプチドであるが、今回、マウスに対する記憶増強作用を同定した。

2）母体の生活習慣、特に食環境が子の脳機能発達に影響することを見いだした。

①高脂肪食飼育

妊娠前から離乳まで高脂肪食で飼育した雌マウスの産仔は幼若期に海馬における過酸化脂質の蓄積、BDNF の発現低下、神経新生の低下を示すことを見出した。新生神経細胞の樹状突起の形状も変化しており、空間学習能も獲得過程に遅延を認めた。ただしこれらの変化は可逆性を有しており、産仔が通常食を取った場合は成体期には諸変化は消失した。

②食餌制限

授乳中の雌マウスを70％の摂餌量制限で飼育した場合、産仔は幼若期から成体期にかけて不安様行動の増加を示すことを見出した。なお、この変化も可逆性で産仔が通常食を取った場合は成体期以後に不安様行動の変化は認めなかった。

③Enriched 環境

妊娠前から母体を enriched 環境下で飼育すると胎仔の海馬における神経新生が特に雌で影響を受けることを見いだした。行動についても不安様行動の亢進が特に雌で示唆された。この原因・機序は現時点ではまだ不明であるが、脳機能発達の性差（sexual dimorphism）を考える上で重要であると考える。

4． 事後評価結果

4－1．研究の達成状況及び得られた研究成果（論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む）

本研究では、母体由来の生理活性物質を介した母子間コミュニケーションが胎児・乳児の脳機能発達に影響を及ぼすという新しい視点に立って、主に物質面から、動物、ヒトで科学的検証を加えることを目指したものである。具体的には、1）母体由来生理活性物質（母子間伝達物質）の同定・解析を行うとともに、2）母体の生活習慣、特に食環境の影響について検証を加えた。

本研究チームは、和田グループが全体の研究を統括し、吉川グループが母子伝達物質の中のヒト母乳および大型動物乳腺分泌物由来の物質の同定・解析を分担した。

これまでに、母子間の物質的コミュニケーションを担う生理活性物質の同定に取り組み、グレリン、脳由来神経栄養因子(BDNF)、β-ラクトテンシン、YVLSR（牛乳κ-カゼイン由来の低分子ペプチド）、ラクトメジン1およびラクトプリルの6種類の同定に成功した。マウスを用いた実験でグレリン、BDNF が妊娠中の母体から胎仔に移行することを見いだし、グレリンは産仔の生後のストレス反応性に影響を及ぼすことを明らかにした。また、ノックアウトマウスを用いて BDNF が母子間伝達物質であることを明らかにした実験手法は評価できる。

マウスを用いた研究で、牛乳由来の YVLSR が経口投与で不安様行動を軽減すること、牛乳由来のβ-ラクトテンシンが経口投与で学習促進作用、抗不安作用を示すこと、ヒト母乳由来の低分子ペプチドであるラクトメジン1は経口投与で免疫促進作用と抗不安作用を示すこと、さらに、すべての動物のラクトフェリンから派生するラクトプリルが学習促進作用示すことを見いだした。

一方、母体の摂食量やその内容と胎仔の脳機能発達について解析した結果、1）妊娠前から離乳まで高脂肪食で飼育した雌マウスの産仔には、幼若期に海馬における過酸化脂質の蓄積、BDNF の発現低下、神経新生の低下、新生神経細胞の樹状突起の形状変化、さらには幼若期において空間学習能の獲得過程に遅延が認められること、などを見いだした。2）授乳中の雌マウスを70％の摂餌量制限で飼育した場合、産仔は持続的な脳重量の低下を招き、また幼若期から成体期にかけて不安様行動が増加することを見いだした。

本研究でグレリンをはじめ研究代表者が当初定義した母子間伝達物質と呼べる物質を6種類同定、解析したことは評価できる。本研究により「母体由来の生理活性物質が胎児期・乳児期に作用し、生後の行動発達などに影響を与える」とする研究代表者の計画時の仮説を支持する成果が得られており、今後の発展が期待される。

これらの研究成果は、原著論文（国内0件、国際22件）、招待講演（国内13件、国際0件）、口頭発表（国内15件、国際5件）、ポスター発表（国内30件、国際7件）で公表された。論文発表は学術雑誌に着実に発表しており評価できる。YVLSR に関する国内特許出願（国内1件）は評価できる。本研究成果の一部はマスメディア（新聞）でも紹介された。（5件）

4－2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

これまで胎教や母体環境の子供の脳発達に及ぼす影響などに関する科学的データはほとんどなかった。本研究では母子間バイオコミュニケーションという全く新しい概念に基づき未開拓の研究分野を立ち上げ、母子間生理活性物質を同定する実験手法を開発し、それを用いて得られたデータは貴重な成果として、今後、この分野の発展に大きく貢献するものと期待される。特に、母子間生理活性物質としてのグレリン、BDNF の発見は、母子間バイオコミュニケーションという新しい概念の研究発展の突破口となるもので評価できる。また、牛乳由来の YVLSR が抗不安様作用をもち、経口投与（マウス）で有効であることを確認し、その作用機序を解明した成果は大変興味深く、今後、サル、ヒトでのさらなる検証が必要であるが、将来臨床応用につながることが期待される。

一方、高脂肪食摂取で飼育した雌マウスの産仔は、海馬に酸化脂質の顕著な蓄積が認められ様々な脳機能変化が観察されること、また授乳中の雌マウスを70％の摂餌量制限で飼育した場合、産仔は幼若期から成体期にかけて不安様行動が増加することを明らかにした。これらの知見は、母体の食習慣が子供の脳発達に及ぼす影響を分子レベルで明らかにした初めてのもので社会的意義のある成果である。

4－3. 総合的評価

母子間バイオコミュニケーションという新しい概念に基づき未開拓の研究分野を立ち上げ、研究計画に沿って研究手法を確立し母子間生理活性物質を6種類同定したこと、さらに母体の食習慣が子供の脳発達に様々な影響を与えることを分子レベルで初めて示唆した成果は評価できる。サル、ヒトでの研究に遅れがあるものの新規に同定された母子間生理活性物質はいずれも興味深い物質であり、今後、これらの物質のヒトでの解析が進むことで、社会的インパクトのある成果が期待される。

研究代表者が提案した母子間バイオコミュニケーションという概念は重要で、本研究成果がきっかけとなり、今後この分野の研究が発展し、長い経験に基づいて行われてきた「子育て」に科学的示唆を与えることが期

待される。

本研究成果に対する一般の関心は非常に高いと思われるので、成果の発表に際しては誤解を生じないように慎重な配慮が望まれる。

以上