

世代を超える母体環境の波及効果

妊娠期の免疫活性化が「母性養育行動」を介して
孫世代のうつ様行動を引き起こすメカニズム

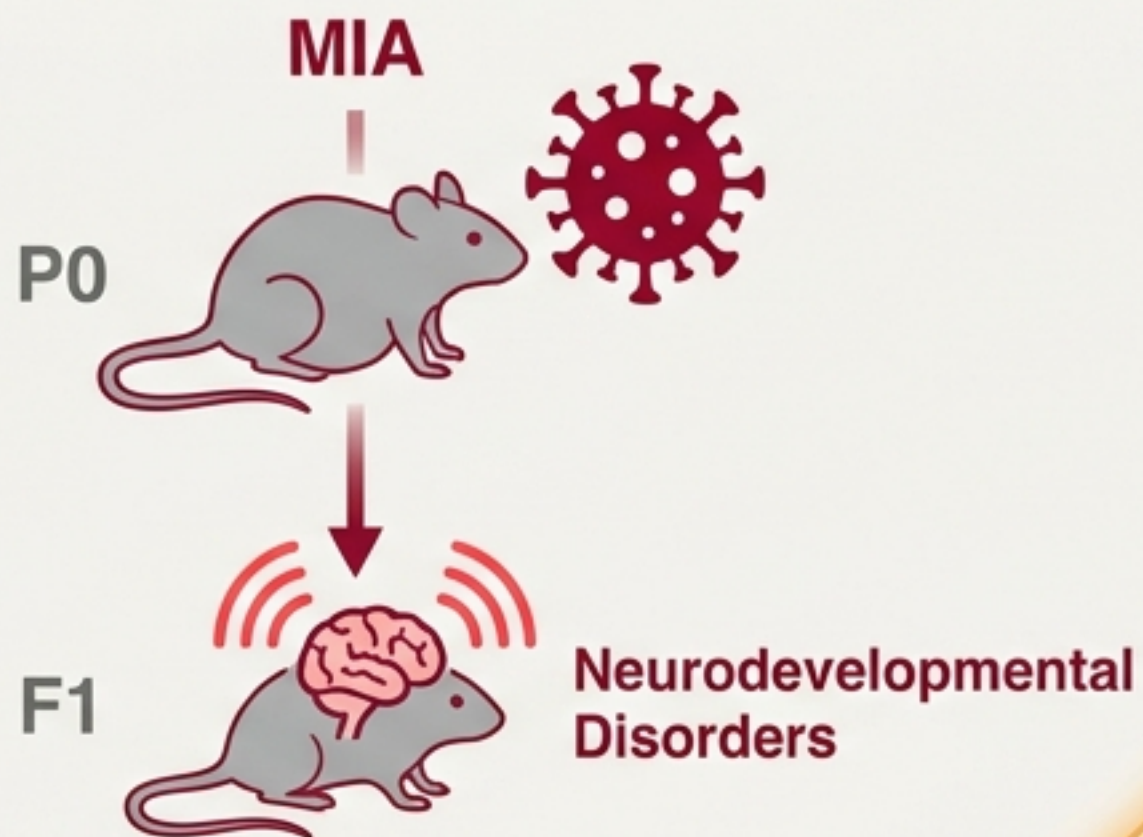


A Visual Synthesis of Ronovsky et al., Brain, Behavior, and Immunity (2017)

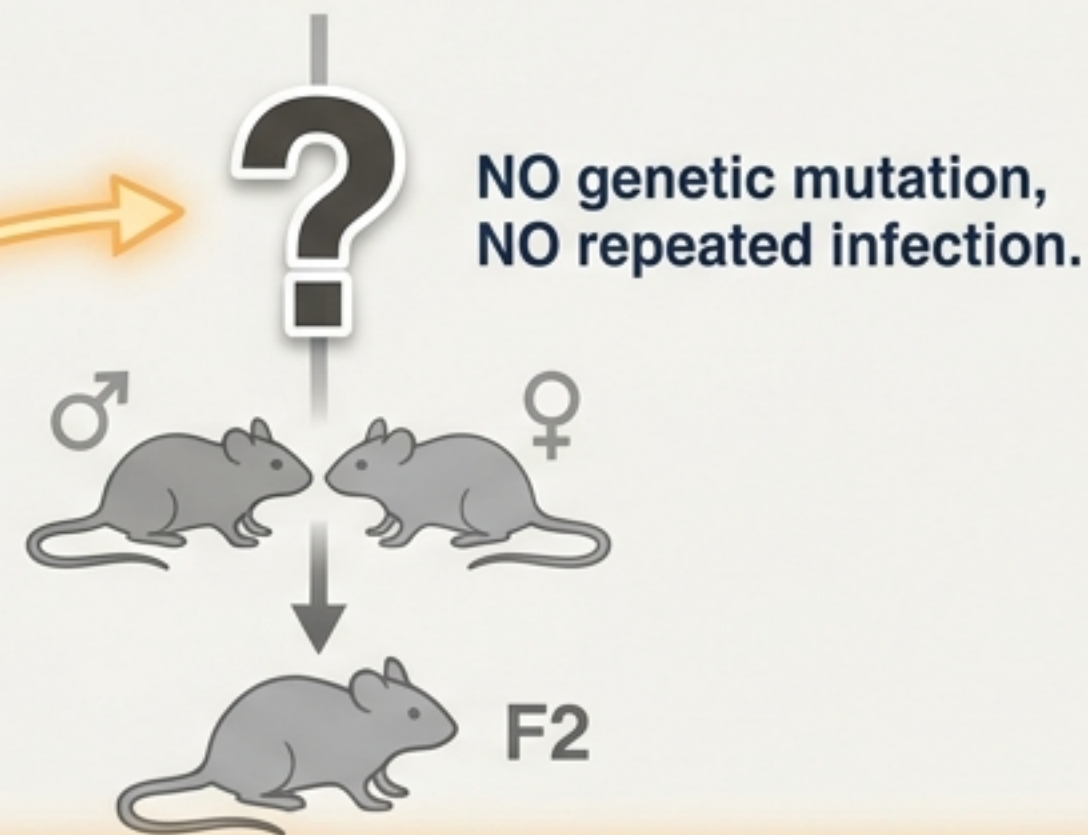
遺伝子変異なき継世代伝播の謎



妊娠中の母体免疫活性化 (MIA: Maternal Immune Activation) が、子の神経発達に悪影響を及ぼすことは広く知られています。しかし、感染を経験していない「孫世代 (F2)」にまで、なぜその影響が及ぶのでしょうか？



Control



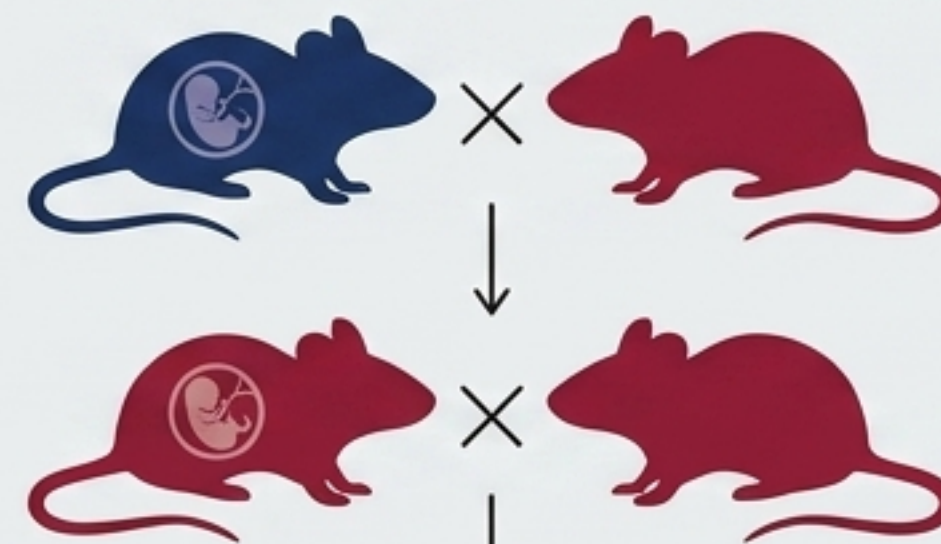
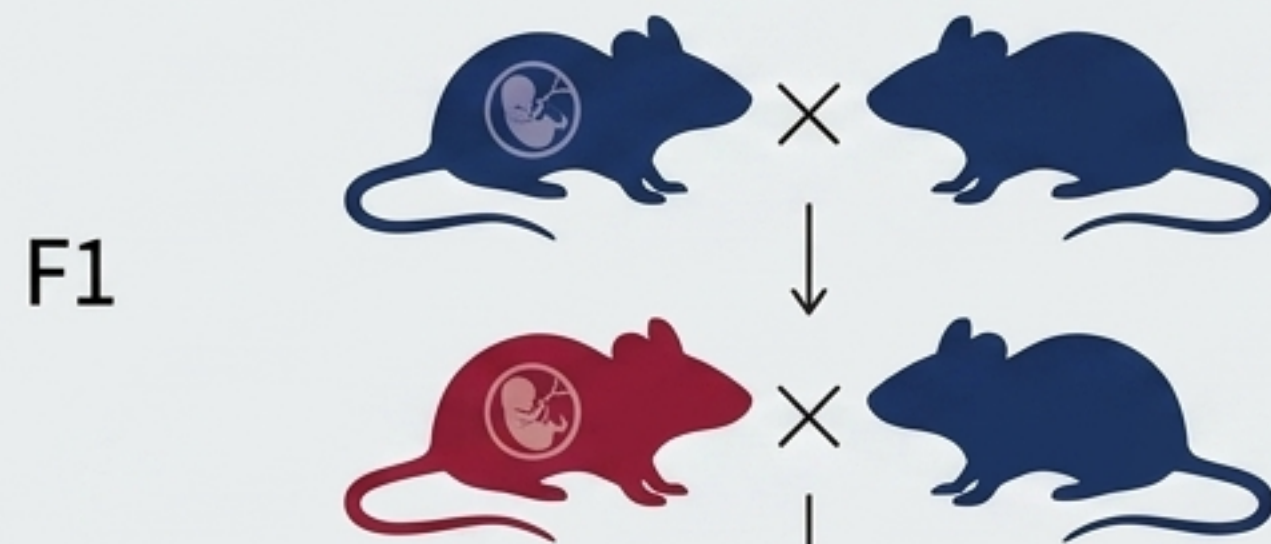
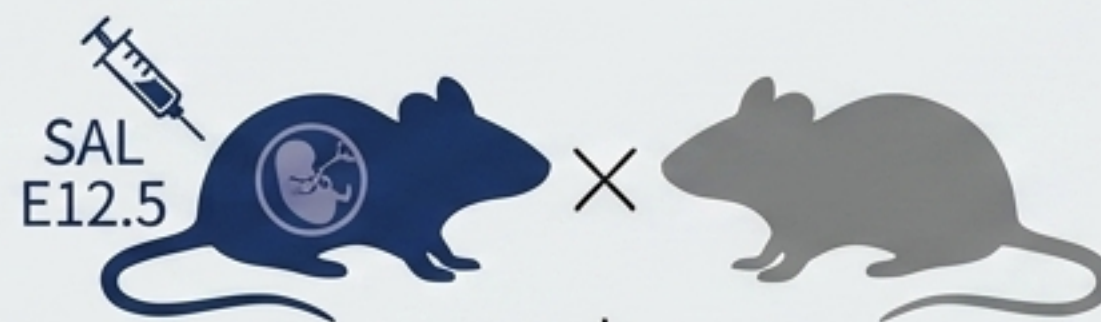
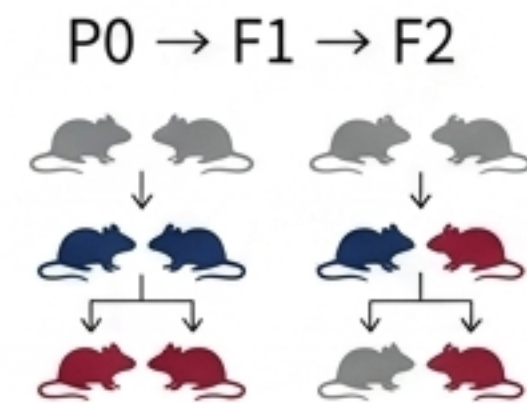
Maternal Care Behavior

[Key Takeaway]:

本研究の仮説：DNAの塩基配列の変化ではなく、環境ストレスによって変容した「母性養育行動 (Maternal Care Behavior)」こそが、エピジェネティックなボタンとして次世代へ記憶を渡している。

The Epigenetic Pedigree: 3世代にわたる交配・観察モデル

妊娠12.5日目（E12.5）のPoly(I:C)投与によるMIAモデルを起点とし、F1同士を2×2のデザインで交配。母方(♀)と父方(♂)双方からのMIA履歴の寄与を分離して解析します。

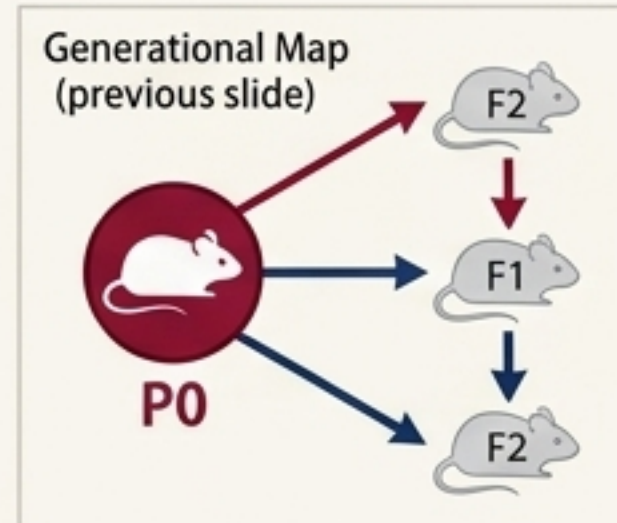


Red = MIA Lineage
(Poly I:C)

Blue = Control Lineage
(Saline)

P0世代：免疫ストレスが引き起こす「養育行動」の変容

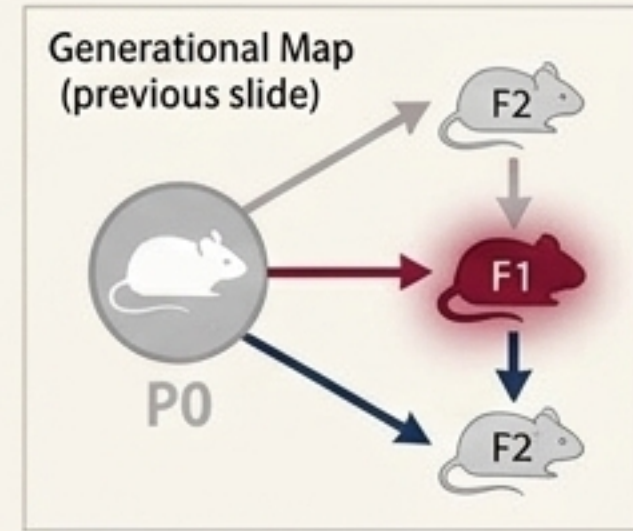
Body]: 発達期の脳を形成する上で、母獣による舐め行動（Licking/Grooming: LG）は不可欠な触覚刺激です。Poly(I:C)を投与されたMIA母獣は、巣作りには固執する一方で、子への直接的なケア（LG）を劇的に減少させました。



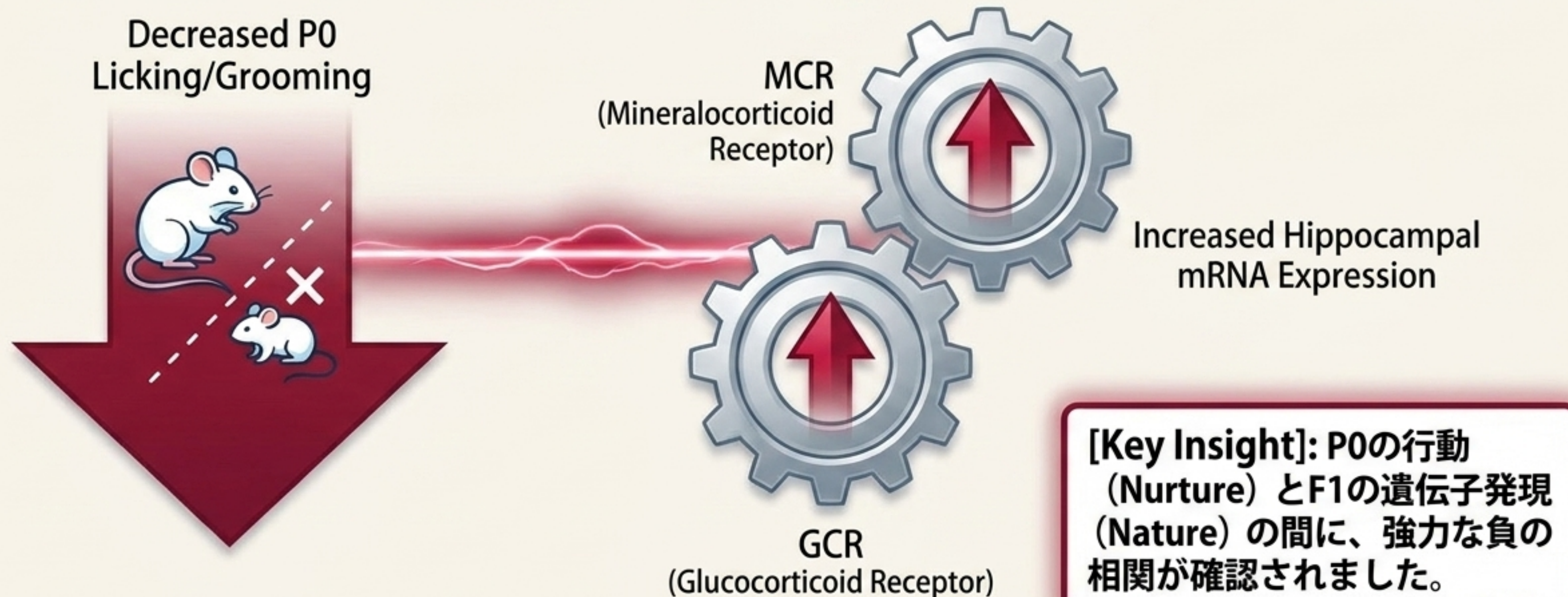
[Callout]: 免疫反応（Trigger）が、行動の変化（Vehicle）へと変換された最初の瞬間。

F1世代 (生物学的変化): 母性の欠如が海馬のストレス受容体を書き換える

P0母獣のLG行動の減少は、F1世代の脳に直接的な痕跡を残します。うつ病の病態生理に関連する海馬の2つの主要なストレス応答受容体（MCRおよびGCR）の発現が、MIA群で有意に上昇しました。



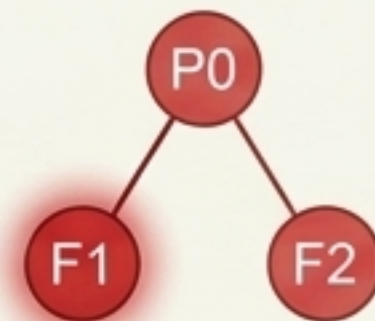
Behavioral vs. Biological Dials



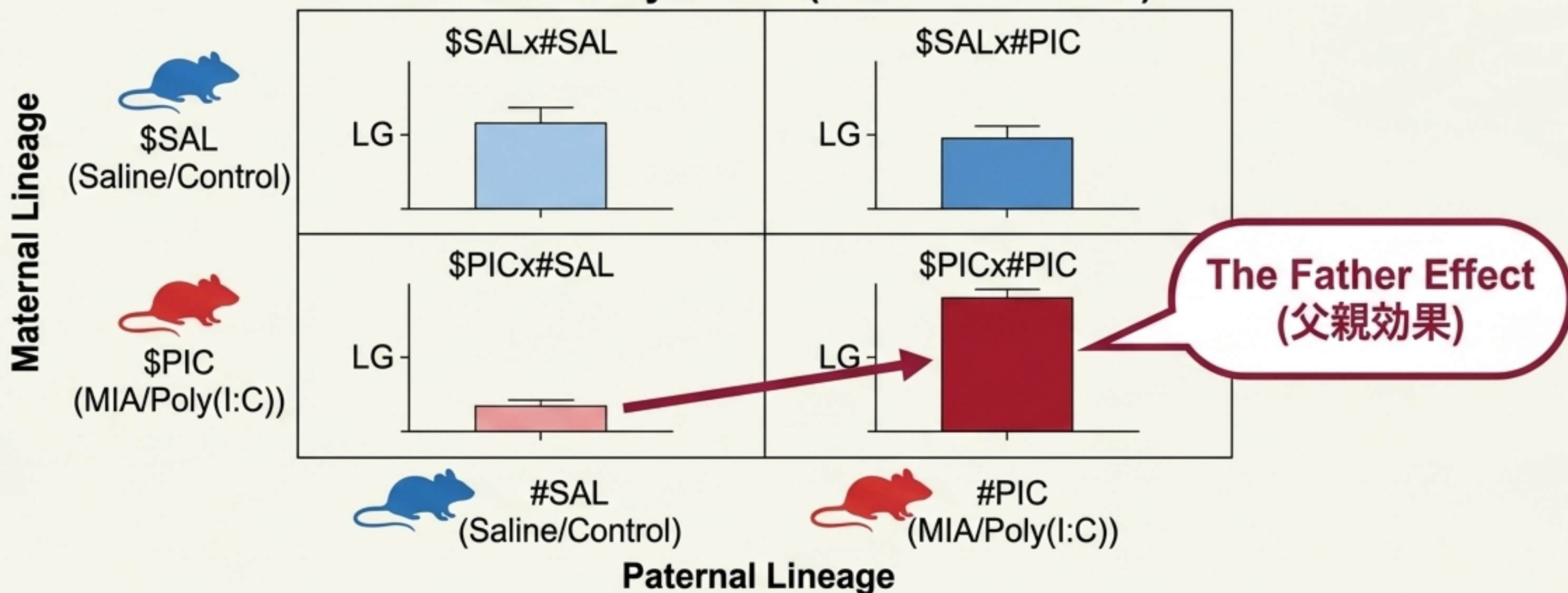
F1世代 (行動の遺伝): 交差する父母のMIA履歴と「父親効果」

F1世代が自ら母親になった際の養育行動は、単純な母系遺伝ではありませんでした。母方のみにMIA履歴がある場合 (\$PICx#SAL) はLG行動が最低になりますが、両親共にMA履歴を持つ場合 (\$PICx#PIC) は、逆にLG行動が過剰に増加します。

Generational Map



The Heritability Matrix (F1 Maternal Care)

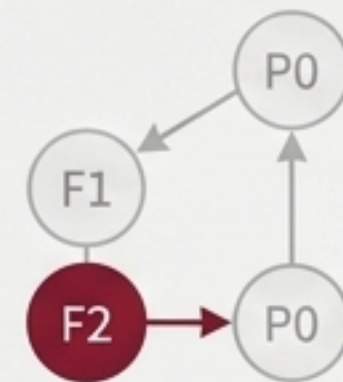


Key Insight: オスの生殖細胞系列に刻まれたエピジェネティックな変化（父方履歴）が、交尾相手や子の行動を通じて、メスの母性養育戦略を調整している可能性が示唆されます。

F2世代（行動の帰結）：蓄積されたMIA履歴が「うつ様行動」を増幅する

祖父母世代の免疫ストレスは、孫世代（F2）の絶望様行動（FST）および無快感症（SPT）として顕在化します。最も重度なうつ様表現型を示したのは、母方・父方双方の系統からMIA履歴を受け継いだ \$PICx#PIC マウスでした。

Generational Map



Depressive Phenotype Spectrum

Healthy
(Low Anhedonia/Despair)



\$SALx#SAL



\$SALx#PIC



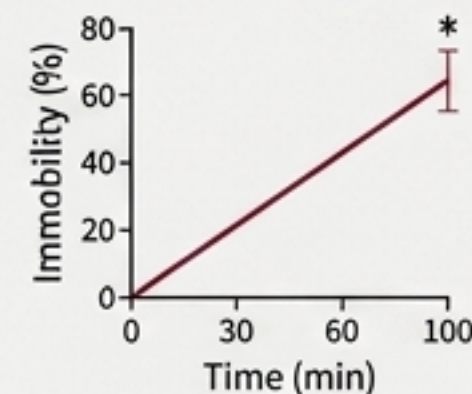
\$PICx#SAL

Severe Depression-like
Phenotype

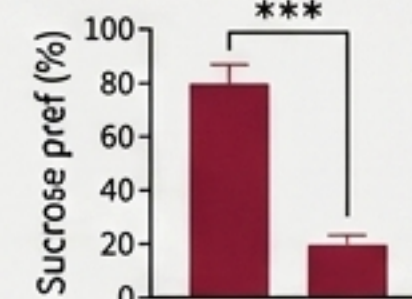


\$PICx#PIC

FST (Forced Swim Test) ↑

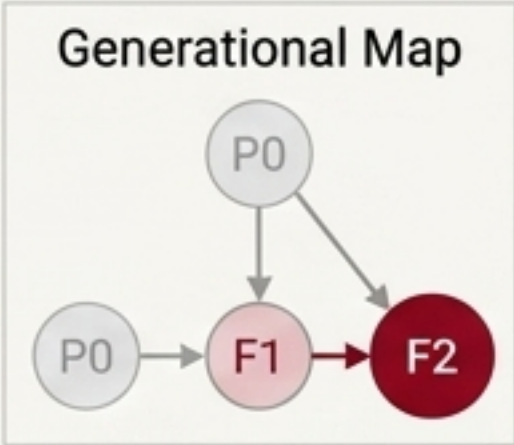


SPT (Sucrose Preference) ↓

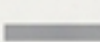
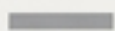
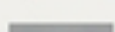


F2世代 (分子のこだま)：世代を越えて「進化」する転写シグネチャー

F1とF2の海馬遺伝子発現を比較すると、単なるコピーではなく、独自の変容（Modification）が起きていることが分かります。



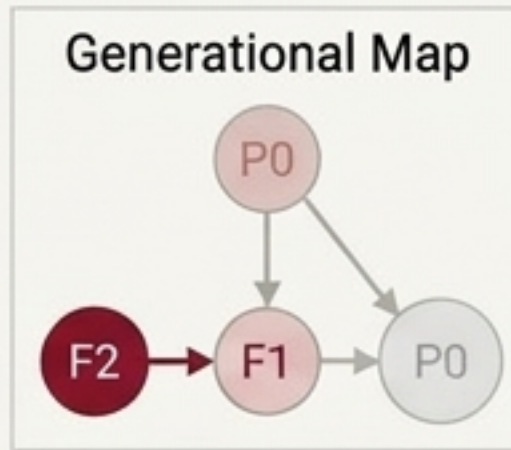
The Multi-Generational Biomarker Table

F1 Hippocampus (The First Echo)		F2 Hippocampus [\$PICx#PIC] (The Evolved Echo)
	1. MCR (MIA/PIC lineage)	 } Conserved (保存)
	2. GCR (Navy/Control)	 (Normalized)
	3. OXTR (Saline/Control)	 New (新規発現)
	4. GPER (Saline/Control)	

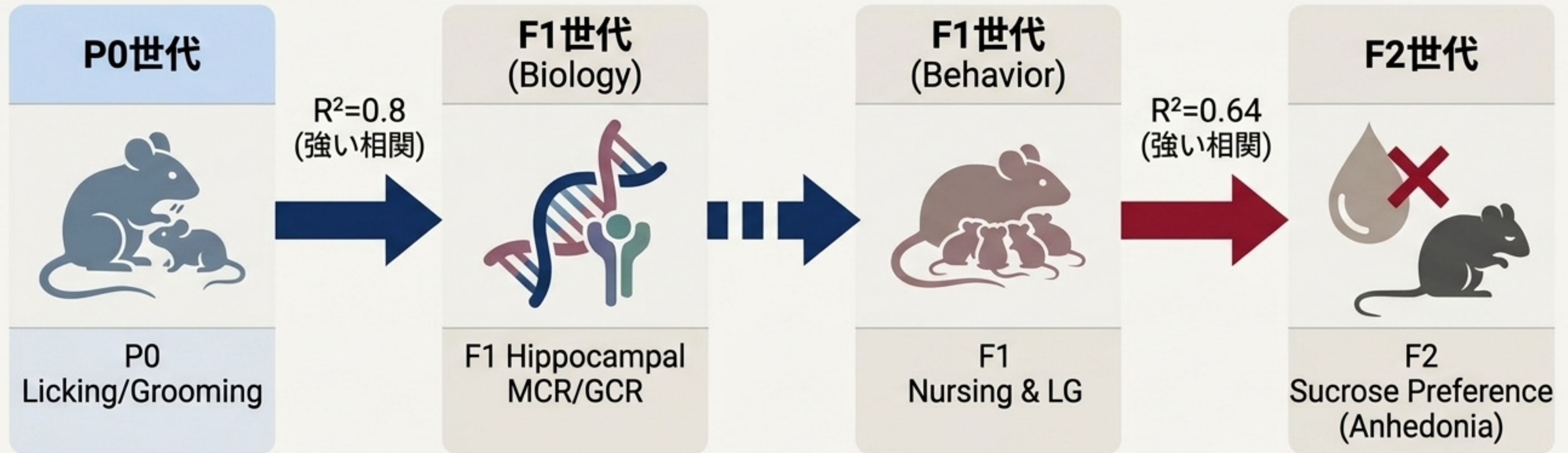
MCRの上昇は両世代で保存（Conserved）されていますが、愛情ホルモンの受容体であるOXTRの異常な上昇は、F2世代（特に父方MIA履歴を持つ群）において新たに発現した特異的なシグネチャーです

行動から遺伝子、そして再び行動へ：相関の連鎖

各世代間の単なる観察にとどまらず、本研究は「行動」と「生物学的マーカー」が歯車のように連動していることを実証しました。



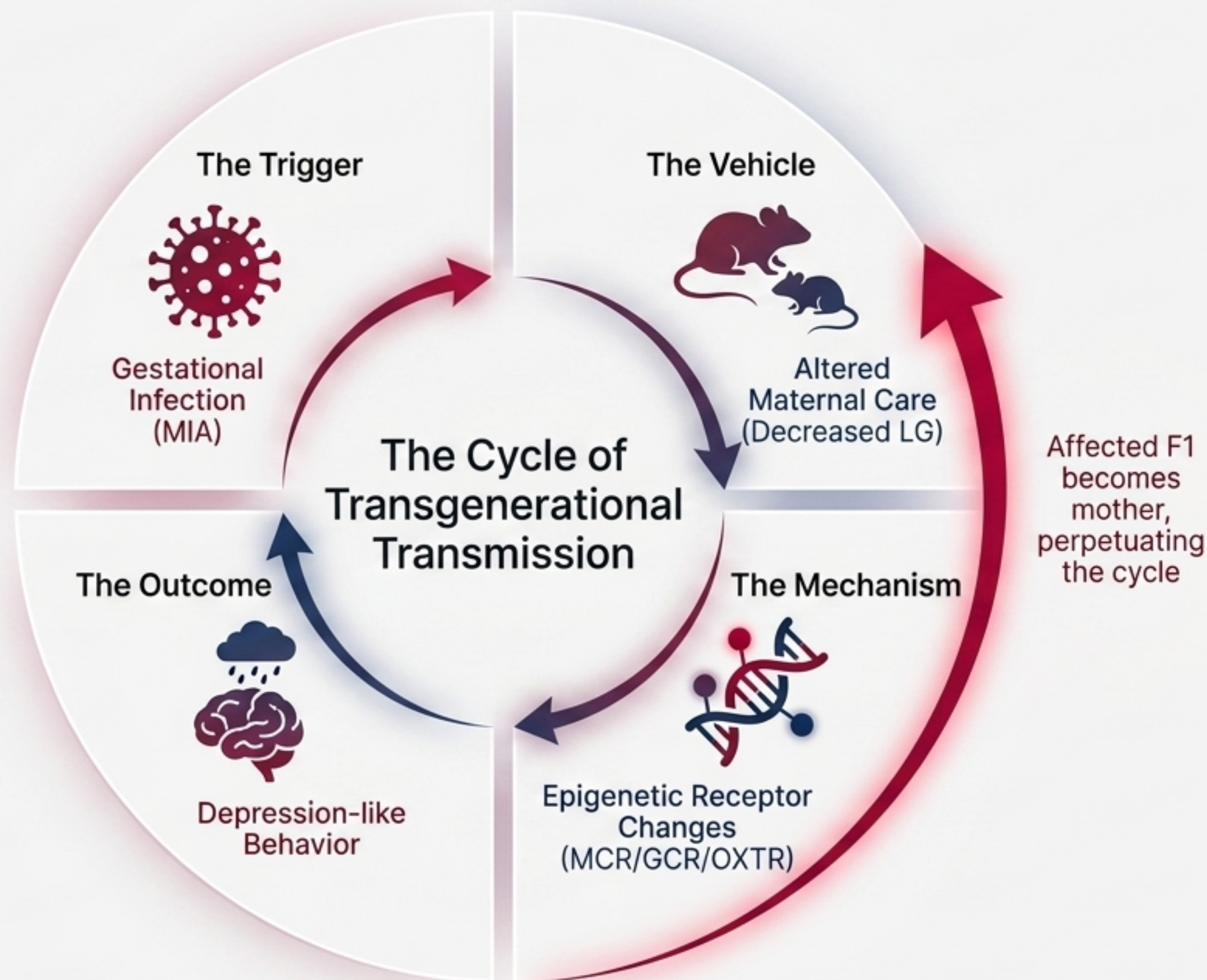
Cause & Effect Visual Chain



F1母獣のLG行動の量は、F2のスクロース嗜好性（うつ様行動の指標）と強い相関を示し、**母性ケアがエピジェネティックなバトンの受け渡し役**であることを裏付けています。

The Synthesis: 継世代的伝播のサイクル

妊娠中の免疫イベントは、直接的に孫のDNAを変異させるわけではありません。「母性養育行動」というインターフェースを介して、環境ストレスが次世代の脳内に生物学的にエンコード（エピジェネティック修飾）され、それがさらに次の世代の行動を歪めめるという自己永続的なサイクルを形成しているのです。





結論と今後の展望：NatureとNurtureの融合

本研究は、母体の感染症がもたらす影響が、第一世代にとどまらず、母性ケアという「環境 (Nurture)」を通じて孫世代の「生物学的基盤 (Nature)」を書き換えることを初めて前臨床モデルで証明しました。これは、環境因子と遺伝的素因が交差する精神疾患（うつ病や自閉症スペクトラム）の病態解明において、交差里親 (Cross-fostering) やエピゲノム網羅的解析を用いたさらなる研究への重要な道標となります。