

博士論文

コモン・マーモセット母乳育児障害への母子介入モデルと

療育支援具の開発

(A Common Marmoset Model of Mother-Infant Intervention for Breastfeeding Disorders and an  
intervention tool design.)

2023年3月

依田 真由子

山口大学大学院創成科学研究科

目次	
<b>I. 序論</b>	1
<b>II. 第1章</b>	
AI動画行動分析術に基づく健常な雌雄成体ペア間のホームに おける心理状態を推量する社会同期性の可視化モデルの開発	5
1. 研究テーマ	5
2. 研究背景	5
3. 研究目的	7
4. 研究方法	9
5. 結果	16
6. 考察	18
7. 結論	20
8. 倫理的配慮	21
9. 引用参考文献	21
<b>III. 第2章 母乳育児障害への母子介入モデル</b>	25
1. 研究テーマ	25
2. 研究背景	25
3. 研究目的	26
4. 事例紹介	27
5. 研究方法	33
6. 結果	52
7. 考察	57
8. 結論	60
9. 倫理的配慮	60
10. 図・表・参考資料	61
11. 引用参考文献	71
<b>IV. 結論</b>	76
1. 研究の成果	76
2. 今後の研究課題	77
3. 今後の動向と展開	78
<b>V. 謝辞</b>	78

# I. 緒論

## 1. 研究の背景

「看護・助産教育に寄与する定性および定量的課題・解決アプローチ法の探索」

上記は、本学位申請者の博士論文研究全体に一貫する研究目的と設定した課題である。

その中で、主要課題を1章、2章とした。

看護・助産の臨床分野及び教育の分野の研究では、シミュレーション・モデルでの行動分析や動物実験での研究は、ほとんど見られない。また、可視化することが困難な看護・助産技術が多く存在する。

ヒトの発達研究における動物モデルは、これまで多くの基盤解明に寄与してきた。

特に、大多数のモデル動物である齧歯類に比べ、ヒトと同じ霊長類に属するモモデルは向精神薬などの霊長類でしか効用の無い治療法開発等に多大なる貢献を示してきた。

新世界サル・コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、ラットよりやや大きい身

体にもかかわらず、脳容積が大きく平均 10-20 歳の比較的長寿命なほ乳類である。豊

かな発声コミュニケーションやジェスチャーなどの行動信号を介した複雑な社会機能

形成の先行知見が蓄積されてきた。1 年半程度で成人程度の発達段階に達するため、

ヒト発達基盤を探索するためのモデルとして短期シミュレーションの可能性に優位と

考えられている。

そこで本論文研究では、1章と2章を主要課題とし、周産期領域における2つの介入研究を行いその開発を目的とした。

## 2. 本論文の構成

第1章の介入研究は、次に記述する現代社会の背景から行動神経学的シミュレーション・モデルとして確立し、神経生物学的基盤の探索と、同基盤に基づいた介入法の開発を進めることを目的として行った。

近年、親子を取り巻く環境の変化が顕著となっている。これに伴い、心理環境不全が生じ身体性や社会性・想像力などの非認知能力の発達状態が減退している問題が、教育や医学領域で報告されるようになった。その解決を目指して様々な環境因子の研究や道具などの開発が行われているが、その環境材の影響により生物心理学的な有効性は十分に明らかにはなっていない。そこで本研究では、ホームでの雌雄成体行動の定量分析により、社会性機能の詳細な同調的な表現などについて、人間と同じ霊長類に属す動物、コモン・マーモセット *Callithrix jacchus* を対象に実験を行った。

第2章では、周産期と新生児期は、しばしば両親にとってストレスである。これは、少子高齢化、核家族生活の傾向などから、子育てへの直接の係わりが限られてい

る日本のような文化を有す国では特に問題である。この状況は、子育てを支援する教育制度が十分ではない状況によって悪化している可能性がある<sup>1)</sup>。このような限られた経験と貧困に関連する社会問題の背景から、例えば、若いカップルでは、両親によるストレス関連の虐待やネグレクトの存在下で、母乳育児の問題に関連する出生後の成長不全のリスクが高い<sup>2)</sup>。そして、少子高齢化、家族数の減少の中で、周産期・新生児期における親の心理的ストレスは増加の一途をたどっている。このような劇的に変化する社会ストレス状況のため、看護師・助産師教育において、育児や育児への介入方法に関する教育も、時代背景に即して、俊敏な調整が必要と考えられている。特に、母親と乳児の間の生後早期の愛着形成は、児の発達とその生涯に大きな影響を与えることから、深慮が必要であるにも関わらず、多くの心身機能を司る神経発達メカニズムは未解明に留まる。母子愛着形成のための介入技術を繊細かつ包括的に適性に教示することができるようになるには、その根拠となる基盤的理解に時間を要してきたが、その早期化と、説得性を兼ね備えるリアルな映像や教材の開発が必要である。

擬似的な教材は現在も利用が進められているが、複雑なリアリズムを説明するには限界があることは否めない。

児童虐待やネグレクトのケースの増加する原因は、経験が浅く知識が不十分な親による可能性が最も高いため、育児の教育と看護および助産師の訓練における介入技術が必要である。特に、幼少期の母子間の愛着形成は極めて重要である。母子の愛着形成のための介入手法に関するデリケートで包括的な情報を正確に教えるためには、リアルな映像や教材が必要である。そこでもう1つの主要課題である介入研究は、「父性阻害および母親の無視の存在下での母乳育児障害に対する母子介入の一般的なマーマセットモデルの実験研究を行った。

1章2章の結論として「研究の成果」「今後の研究課題」「今後の動向と展開」として記載した。1章・2章は、霊長類の周産期領域における2つの介入研究の論文を記載した。

#### 参考引用文献

- 1) Anna Gromada and Dominic Richardson ; The 41 rich countries use different combinations of parental leave and organized childcare to help parents care for their children. June 202, UNICEF Innocenti.

## II. 第1章 「AI 動画行動分析術に基づく健全な雌雄成体ペア間の

### ホームにおける心理状態を推量する社会同期性の可視化モデルの開発」

#### 研究テーマ Research theme

#### 「AI 動画行動分析術に基づく健全な雌雄成体ペア間の

#### ホームにおける心理状態を推量する社会同期性の可視化モデルの開発」

### 1. 研究背景 Background

精神疾患などの臨床技術開発では、解明には実験動物を用いた神経工学的研究が必要不可欠である<sup>1)</sup>。認知・情動心理を実験的統制のもとに応答する行動・生理情報を定量客観的に評価することで、生物メカニズムを理解し<sup>2)</sup>、投薬や療育等の適切な介入術が開発されて来た<sup>3)</sup>。コモン・マーモセットは、霊長類でありながら多産であること<sup>4)</sup>、マーモセットは、成獣で体高 20-30cm 体重 350-400g と小動物であり、基礎代謝系の比較モデルとしても実験室での使用に適している<sup>5)</sup>。豊かな社会心理機能を有すること<sup>6)</sup>から、比較神経認知心理学における実験モデルとして有効性が高い。分子遺伝学的制御の手法が確立された霊長類モデルであり<sup>7)</sup>、げっ歯類モデルでは共有されない神経生物基盤などで作動する製薬には欠かせない存在である<sup>8)</sup>。特に精神疾

患などの病因と治療の研究において、再現定量的な行動評価系が貢献する<sup>9)</sup>。発達障害や気分障害などの精神疾患の多くが社会機能の障害を主症状とすることから、我々の先行研究において、認知行動<sup>10)</sup>や社会行動の定量評価系の開発の報告を複数行って来た<sup>11)12)</sup>。情動心理を推量することができる指標として、特殊な行動パターンや音声の頻度<sup>13)</sup>、生理情報<sup>14)15)</sup>の他、ケージ内の位置嗜好性が有効であることを<sup>16)</sup>、他種生物と共に、コモン・マーモセットにおいて報告して来た<sup>18)</sup>。発達期の生活リズム環境を、照明依存的に障害させると、同種間社会評価系により、ネガティブな情動行動の出現が高まる傾向<sup>19)</sup>、その影響は幼若期年齢層によって異なる可能性を示した<sup>20)21)</sup>。また、哺乳期の温熱の影響<sup>18)</sup>や、同世代や親子の社会相互作用による社会機能の学習基盤と発達への影響<sup>11)</sup>、成体雌雄社会行動の表現<sup>16)</sup>などについて、その定量心理学的考察に場所嗜好性指標が貢献した。ヒトでは場所嗜好性や、社会性距離などの空間との関わりが認知心理機能評価においてかねてから重視されている。このように、行動は複雑な脳神経中枢の制御の結果として表現される出力信号と捉えらることで、ブラックボックスとなっている心理機能の基盤を推定する有力な方法となっている<sup>22)</sup>。



## 2. 研究目的 research objective

そこで、本研究では、近年、目覚ましい画像処理法である機械学習、深層学習<sup>23)</sup>により動物種の骨格の特徴を捉えて姿勢と推定しながら、体の関心点を自動追尾するアプリケーション<sup>24)</sup>の利用によって、より正確な行動定量を行うことを目標とした。ホームケージに住むコモンマーモセットの雌雄ペアに、普段はそのセットが無いビデオカメラに対し応答した行動心理学的反応を動画データから自動姿勢推定技術によりケージ内の4つのエリア (Figure 1) の各滞在割合をより定量再現的に測定することで、同居ペア同士とペア間の異なりを比較することで神経行動学的可視化デザインとしての意義を評価した。

コモンマーモセットの2つの先行研究\*<sup>1</sup>の指標を手がかりに4エリアの意味づけを設定、大まかな心理状態を定量推定する評価系の試作検証を目指した。

\* 1 について

生後 15~45 日目の一般的なマーモセットの概日リズムの発達を評価した先行研究<sup>18)</sup>で体温 (BT) リズムの早期発達と、摂食時間前後の心理的行動リズム (BD) の変化に関連していたことが明らかになっている。その内容から、ケージの手前 (入口側) (“ interest” ) と奥 (壁側) (“ escape” ) の関係性が明らかにされている。

また、上側（” active”）と下側（” inactive”）の関係性は、経験条件（生後 P0～150 前後）、中期（P60-149, 90 日）、後期（P150-239, 90 日）、LD（未経験）の 4 つの LL（経験条件）において、若年、青年期、若年成人の 3 つの年齢段階の社会的行動を比較した先行研究<sup>21)</sup>で意味づけられている。具体的には、ケージの高い位置または低い位置での滞在率の変化は、発達期の特定な年齢期の昼夜サーカディアンリズム環境を異常に恒常的に明るく制御することで、昼夜正常個体の高い位置より低い位置での滞在率が増加する傾向をコモン・マーモセットモデルにおいて認められている<sup>21)</sup>。

### 3. 研究方法 research method

研究期間：2018年11月2日～2018年12月21日

#### 3.1 Subject animal and movie recording

自家繁殖した5-10歳の雌雄3ペアのコモン・マーモセット (*Callithrix jacchus*) が対象個体となり、互いに分離されているホームボックス (1.0 w × 1.2 h × 0.9 dm) の正面にセットしたビデオカメラにより、約5分間の動画撮影を行い、対象とすることのできる各2分間の動画を得た。1ペアは二回撮影し共に対象ビデオデータに加えた。25°Cに設定された飼育室は、外断熱の建物内にある。照明サイクルは、昼夜12時間にセットされていた。水、餌 (CMS-1M、クレア、日本) の交換、ホームケージの清掃は毎日行った。

#### 3.2 画像AI・姿勢推定 Deep Learning

ディープラーニング (Deep Learning : 深層学習) 等 AI 関連の技術の発展により姿勢推定 (Pose Estimation) と呼ばれる、実験動物の動画像から、所望の関節位置などを推定し、追跡するためのツールとしてドイツエバーハルト・カール大学テュービンゲンの Alexander Mathis らの研究者グループによって開発された・

DeepLabCut<sup>25)</sup> は Deeper, Stronger and Faster Multi-Person Pose Estimation

**Model (Deeper Cut)** を基に Elder らによって提案されたボトムアップ型の姿勢推定技術で、検出する身体部分の候補点となるキーポイントを画像から抽出し、抽出されたキーポイントを、人物ごとにクラスタリングし複数人物の姿勢推定を行う手法である。**Deeper Cut** のキーポイント抽出には Residual Network (ResNet) とよばれる構造が使われている。

Microsoft Research によって 2015 年に提案されたニューラルネットワークの一種である。画像分類問題において、ネットワークの層を深くすることでより高次元の特徴を獲得すると期待されが、ネットワークの層を重ねるだけでは性能が劣化し勾配消失問題が原因であった。キーポイントを抽出するだけでなく、クラスタリングの補助となる出力として、各身体部位に関する出力と部位ごとの関係性に関する出力の二つを ResNet の出力に追加することで、DeeperCut は高精度に姿勢推定を行うことを可能とした[5]。DLC では DeeperCut の ResNet 構造に、出力として Deconvolution 層（各関節位置をそれぞれ異なる画像として表現し、各画像に対する信頼度を学習する）を構成し、さらには ImageNet とよばれるデータセットによって事前学習される転移学習によって少数の訓練データを学習させるだけで、追跡対象の身体部分を推定し追跡することが可能となったアプリケーションである。例えばコンピュータがマーモセットの尻尾の位置を足の位置に読み間違える可能性の問題に対し、生物種で異なる

る形状を機械学習させることができるプログラミングアプリケーション Deep Lab Cut は解決した。

本研究において使用したコンピュータの Specification は Window10 環境、 Nvidia GeForce GTX 1650、また、Anaconda で python 本体+科学計算用ライブラリをまとめたパッケージで Anaconda を動かした。GPU 対応の yaml ファイルをダウンロードする。Command Prompt (CMD) を起動する。yaml ファイルが保存されたフォルダーに environment を作成する<sup>26)</sup>。

### 3.3 関節点の識別定義

抽出されたフレームの中から GUI を利用し、20 フレームを選び、目視でマーモセットの性器を確認し性別 (female, male)、ボディパーツ 10 点 (right ear, left ear, forehead, chin, chest, 5 points of tail) をラベリングした。今回マーモセットの尻尾を 5 つの部分に分け、各キーポイントをラベリングした。抽出アルゴリズムは k-means 法で行った。K-means 法は各フレーム画像を統計学的にクラスタリングし、動画内で大きな変化が起きたところを中心にして抽出するアルゴリズムのため、画像情報をもとに抽出されるので、画像の多様性に対するばらつきへの考慮を保証できると考えた。

### 3.4 学習

Train dataset と test dataset を作成する。この学習データはネットワークの学習に使用され、テストデータセットはネットワークの評価に使用される学習効果をあげるため、データの前処理として各画像に対し、画像拡張 (augmentation) のあるゴリズム過程の処理を行った。画像拡張方法とは、学習時にモデルの汎化性能向上や推論精度の底上げを目的に、ラベル画像に対して様々な変換を掛けて教師画像を増やす方法である。画像拡張により、各フレーム画像を PNG フォーマットに変え、学習データを準備した。学習のステップはラベルしたフレームを何度でも反復 (iteration) して行うステップである。損失 (loss) がほぼゼロになるまで、反復学習を行い 20,000 回であった。学習したネットワークの性能を評価するために平均 Euclidean 誤差 (MAE; 平均二乗平均誤差に比例する) (手動ラベルと DLC で予測されたラベルを比較) の計算によって測定される。体の一部が隠れている場合などを除外することができる。

### 3.5 ケージ内の体の位置の自動抽出と滞在率評価

DLC で得られる XY 値から尾の 5 点の長により、上下、前奥を閾値を探しながら決めた。4 スペース中の滞在箇所を識別し、全 2 分間における各スペースの滞在率をフレームごとにとり得た。特に手前と奥側の境界面の決定として、中央に置いた枝上にいるときの尻尾の長さを 5 点から計測し、同尻尾の長さが短いと奥、長いと手前として、識別を行った。

ホームボックス(1.0 w × 1.2 h × 0.9 dm)

約 5 分間の動画撮影  
対象とすることのできる  
各 2 分間の動画を得た  
正面にカメラ設置



自家繁殖した 5-10 歳の雌雄 3 ペア

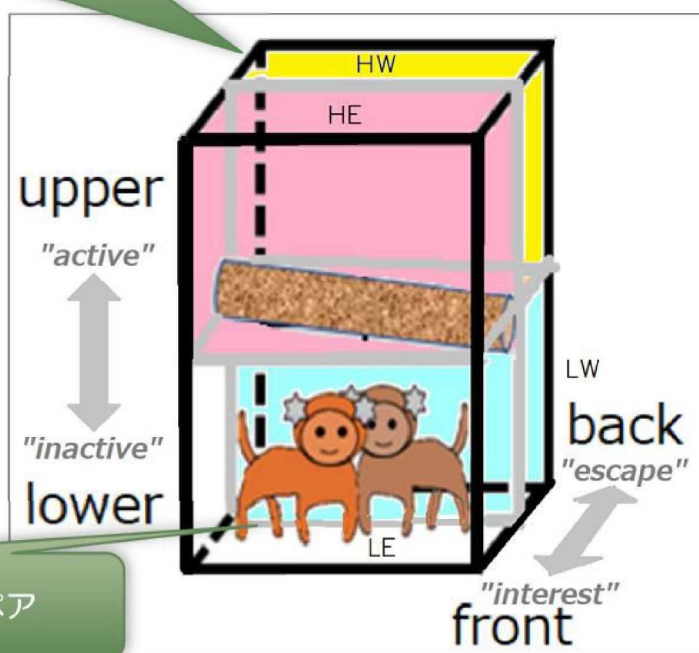


Figure 1. Four spaces of the home cage defined by psychological hypothesis

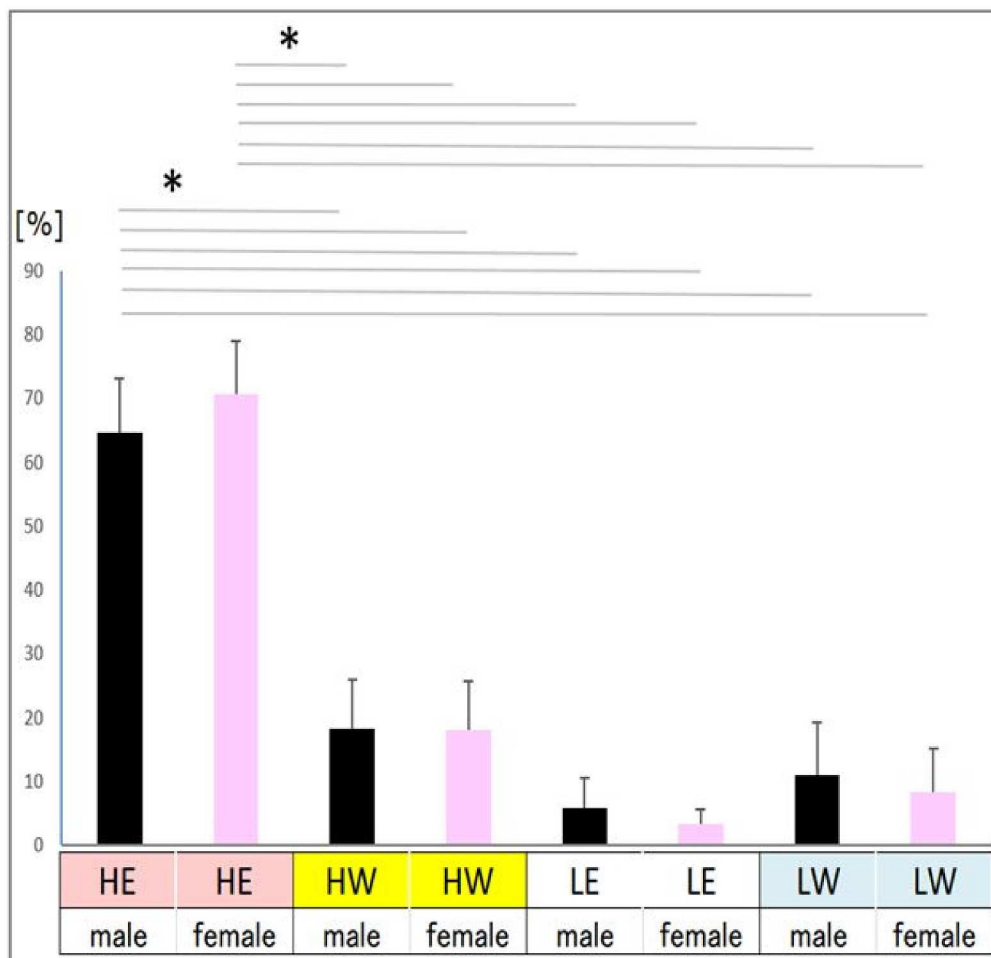
The front has a door to outside and the backside with white opaque surrounding walls.

### 3.6 統計分析

各サブグループのサンプル間の滞在率について、平均と標準誤差を示すと共に 4 スペースおよび性別に係わる two-way ANOVA、および、Post-Hoc Test Tukey による確率 P 値が  $P < 0.05$  で有意性であると評価し Figure 2 に星印を添付した。解析の実施は統計アプリ R を利用した。

同居の雌雄が相互に影響を与え合っているかについて、同じ場所同士の滞在率の散布図を作成し線形回帰を行って相関係数により評価を行った。Excel により評価を行った。





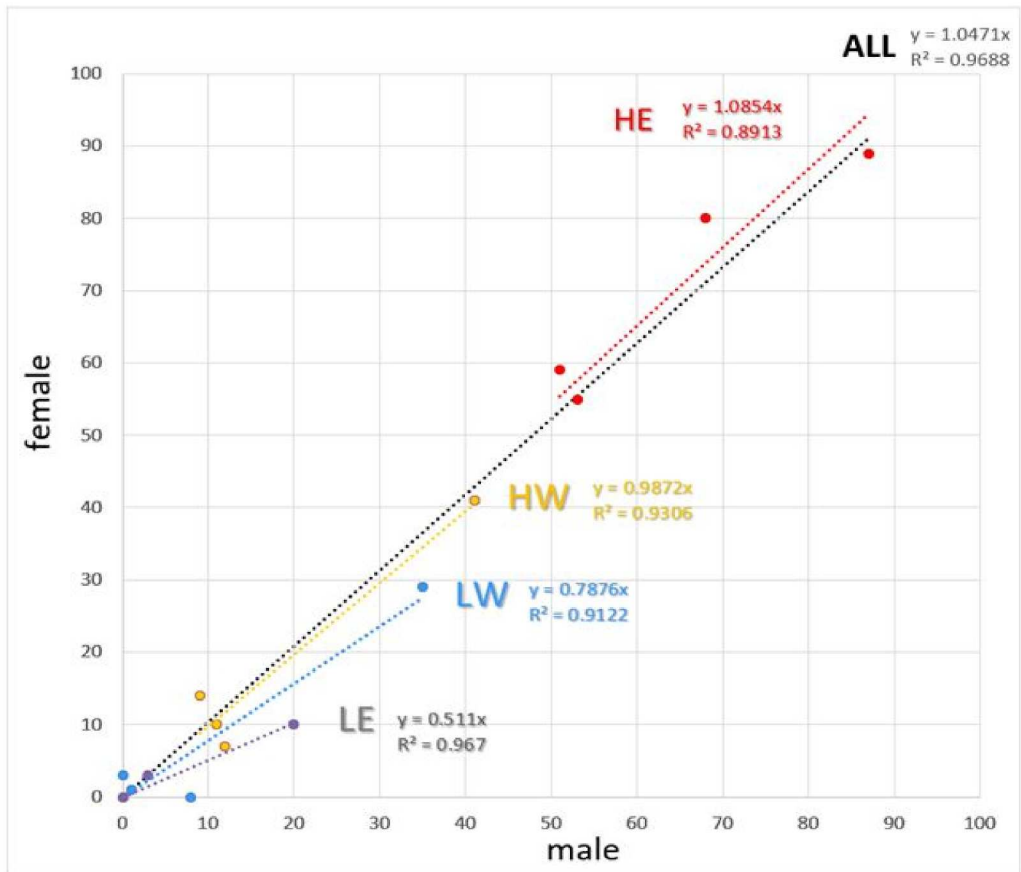
**Figure 2. Averages and Standard errors of males and females stay ratios in four spaces**  
 Twelve horizontal lines with asterisks mean significantly different between two subgroups by two way ANOVA and Post Hoc Test of Tukey.

#### 4. 結果 Result

3 ペア、うち、1 ペアは二回の記録を行った、のべ 3 ペアの雌雄それぞれのホームケージ内で心理仮説定義した 4 滞在スペース比率のパターンは、雌雄ともに高いスペースでより active でより外界に対して好奇心をもつ可能性のある入口側の HE スペース (Figure 1: ピンク) が他のスペースより有意に多く、その他のスペースではスペース間に有意な差は認められなかった (Figure 2)。

各同居ペア内の雌雄間の各スペースにおける滞在率値を、横軸に雄、縦軸に雌の散布図としてまとめ、各スペースごと、および、全体に対する最小二乗法線形回帰分析を利用した相関係数評価を行った (Figure 3)。すると、いずれも約 9 割以上の高い相関係数を示すとともに、全体のプロットを対象とする線形回帰では、傾き係数  $\approx 1$  (1.0471)、相関係数が 0.9688 という高い値を示した (Figure 3)。線形回帰の傾きは HE が最も高く 1.0854 (R<sup>2</sup>) となり、雌の方が滞在がやや多い傾向に対し、その他のスペースは HW (傾き 0.9872, R<sup>2</sup> 値 0.9306), LW (傾き 0.7876, R<sup>2</sup> 値 0.9122), LE (傾き 0.511, R<sup>2</sup> 値 0.967) で順に雄の方の滞在率が多い傾向を示した。

HE	High Entrance space	HW	High Wall space
LE	Low Entrance space	LW	Low Wall space



**Figure 3. Correlation analysis by least-square linear regression between cohabiting males and females in each of four spaces.**

All pairs generally preferred to stay in HE space. It resulted in higher correlation coefficients between cohabiting males and females in any four spaces.

## 5. 考察 discussion

本研究の目的は数年以上、慣れ親しんだホームケージに住む健康なコモンマーモセット成体の雌雄ペアに、普段はそのセットが無いビデオカメラをセットすることにより、新規な物品であるカメラに対し応答した行動心理学的反応を、動画データから自動姿勢推定技術によりケージ内の4つのスペースの滞在率を特徴指標とおき (Figure 1)、その新規かつできるだけシンプルな神経心理行動学的可視化デザインとして、実験モデル動物に基づくアプローチで研究をすることを目指した。

ケージ内位置における心理学的仮説について、先行研究で、ケージ内の入口側、その反対の壁側が、外界への興味、または忌避、と翻訳できる可能性を示し、その心理学的リズムが乳幼児発達期に個体の個性を超えて共通に変化する可能性を示した<sup>18)</sup>。

また、ケージの高い位置または低い位置での滞在率の変化は、発達期の特定な年齢期の昼夜サーカディアンリズム環境を異常に恒常的に明るく制御することで、昼夜正常個体の高い位置より低い位置での滞在率が増加する傾向を本・コモン・マーモセットモデルにおいて認めた<sup>21)</sup>。動物の行動変化を長時間観察することは、観察者のヒューマンエラーなどの信頼性補完点があるため、困難であり、長期恒常的な記録データに基づく環境制御の影響について、自動動画分析の確立が決め手になる。

ここで、これらの先行研究に基づく心理学的意味の推定仮説を定義した本研究では、先行研究においても試みていた自動的に映像・画像処理によるマーモセットの行動動態をとらえるため、信頼性のより高い姿勢推定を、その研究利用が拡張している DeepLabCut<sup>26)</sup>を初めて利用し行うことに試みた。自動動画計算に基づき、その定量計測の信頼性を確保できる考慮として、滞在識別対象をよりシンプルな識別とする 4 スペースのいずれか、と定義した。ケージ入口正面においたビデオカメラからの一方向記録ビデオデータから奥行きに関する位置推定を予測するために、より長い体部である尻尾長さの長短を手掛かりとして、多様に曲がっても補完できるように 5 点の位置から画像上のピクセル長の積算値を捉えることで信頼性の確保を求めた。

これらの自動画像処理で得られる有意差のある現象を雌雄成体のホームケージにおける記録カメラセットへの応答行動内に探索したところ、ペアや個体の個性の多様性を超えて共通に、外界への興味と高い活動性を仮説する HE スペースに有意に滞在率が高いことが認められた。さらに、同居する成体雌雄間で、同様な 4 スペース間の位置指向性の相関性が認められ、少なくともケージ内 4 スペースの各滞在率における同期への傾向が回帰直線に基づく相関係数と傾き係数において認められた。この HE での高滞在率傾向を手掛かりに、また、これまでの先行研究も参照し、雌雄で慣れ親しみ長期同居する雌雄の見せた HE の高い滞在率の意味は、健常な成体の基礎的行動特徴

である可能性と、計測不要の知見として夜間睡眠時にいずれの個体も LW の位置の滞在率が概ね 100%を超える基本情報とともに、改めてケージ内特定位置滞在率の心理学的指標としての意義を確認すること、本自動計測の検証を認めることができた。

本心理学的行動定量計測系の今後の拡張として、一般に定量分析が困難な精神神経疾患のモデル動物を開発し治療薬や療育システムの開発に貢献する可能性がある<sup>27)18)</sup>。

## 6. 結論 Conclusion

長年慣れ親しんだ雌雄のコモン・マーモセットに、新規性の高いビデオカメラをケージ入口正面の前に設置し動画記録を行い、DeepLabCut で雌雄の各 10 点の特徴点をトレーニングを行い、4つのケージ位置スペースの滞在率を測定した結果、高く入口側に近位な HE スペースに有意に滞在する傾向、同居ペア間の同指標値は強く相関する傾向を認めた。本系を利用して、言葉をもたないコモン・マーモセットが自身で制御する行動出力パターンを自動家定量計測することで、精神疾患治療や教育システム開発などに活かすために、さらなる検証を進める必要がある。

## 7. 倫理的配慮

倫理的承認 本研究プロトコールは、埼玉医科大学施設動物愛護利用委員会(2476)により承認された。

The experimental protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of Saitama Medical University (#2476) (Japan).

## 8. 引用参考文献 References

- 1) Tecott LH, W. JM. Mouse Molecular Genetic Technologies: Promise for Psychiatric Research. *Arch Gen Psychiatry*. 5. *Arch Gen Psychiatry*. 58, 995-1004 (2001).
- 2) Rooney, S. *et al.* Neuroinflammatory alterations in trait anxiety: modulatory effects of minocycline. *Transl Psychiatry* 10, (2020).
- 3) Demin, K. A. *et al.* Animal models of major depressive disorder and the implications for drug discovery and development. *Expert Opin Drug Discov* 14, (2019).
- 4) Inoue, T., Yurimoto, T., Seki, F., Sato, K. & Sasaki, E. (*No Title*).

- 5) Goodroe, A. *et al.* Incidence of Common Marmosets ( *Callithrix jacchus* ).  
50, 164-175 (2022).
- 6) Samandra, R., Haque, Z. Z., Rosa, M. G. P. & Mansouri, F. A. The marmoset as a model for investigating the neural basis of social cognition in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev* 138, 104692 (2022).
- 7) Watakabe, A. *et al.* Application of viral vectors to the study of neural connectivities and neural circuits in the marmoset brain. *Dev Neurobiol* 77, 354-372 (2017).
- 8) Arnsten, A. F. T., Datta, D. & Preuss, T. M. Studies of aging nonhuman primates illuminate the etiology of early-stage Alzheimer's-like neuropathology: An evolutionary perspective. *Am J Primatol* 83, 1-18 (2021).
- 9) Watanabe, S. *et al.* Functional and molecular characterization of a non-human primate model of autism spectrum disorder shows similarity with the human disease. *Nat Commun* 12, 1-13 (2021).
- 10) Koshihara, M. *et al.* Psycho-cognitive intervention for ASD from cross-species behavioral analyses of infants, chicks and common marmosets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 15, (2016).



- 11) Koshiha, M. *et al.* A cross-species socio-emotional behaviour development revealed by a multivariate analysis. *Sci Rep* 3, (2013).
- 12) Karino, G. *et al.* Timing of changes from a primitive reflex to a voluntary behavior in infancy as a potential predictor of socio-psychological and physical development during juvenile stages among common marmosets. *J King Saud Univ Sci* 27, (2015).
- 13) Shirakawa, Y. Multivariate Correlation Analysis Suggested High Ubiquinol and Low Ubiquinone in Plasma Promoted Primate' s Social Motivation and IR Detected Lower Body Temperature. *J Clin Toxicol* 03, (2013).
14. Karino, G. *et al.* Common marmosets develop age-specific peer social experiences that may affect their adult body weight adaptation to climate. *Stress, Brain and Behavior* 3, 1-8 (2015).
- 15) Koshiha, M. *et al.* Blood glucose dependence on emotional behaviors and body surface temperatures in common marmoset' s socio-psychological learning with peers-for 'development of human-environment interface by sensing and multivariate analysis of bio-ecosystem' -. in *ECS Transactions* vol. 50 (2012).

- 16) Koshihara, M. *et al.* Reading marmoset behavior ‘semantics’ under particular social context by multi-parameters correlation analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, (2011).
- 17) Koshihara, M. *et al.* Peer attachment formation by systemic redox regulation with social training after a sensitive period. *Sci Rep* 3, (2013).
- 18) Karino, G., Senoo, A., Kunikata, T., Kamei, Y. & Yamanouchi, H. Inexpensive Home Infrared Living / Environment Sensor with Regional Thermal Information for Infant Physical and Psychological Development. (2020).
- 19) Senoo, A. *et al.* Effects of constant daylight exposure during early development on marmoset psychosocial behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, (2011).
- 20) Koshihara, M. *et al.* Susceptible period of socio-emotional development affected by constant exposure to daylight. *Neurosci Res* 93, (2015).
- 21) Koshihara, M. *et al.* A Susceptible Period of Photoc, *Frontiers, Brain and Behaviors*, (2021).

### Ⅲ. 第2章 母乳育児障害への母子介入モデル

#### 1. 研究テーマ Research theme

##### 母乳育児障害への母子介入モデル

#### 2. 研究背景 Background

周産期と新生児期は、しばしば両親にとってストレスである。そして、周産期・新生児期の親の心理的ストレスは、少子高齢化、家族規模の縮小が進む中、増加し続けている。これは、少子高齢化、核家族生活の傾向などから、子育てへの直接の接種が限られている日本のような国では特に問題である。

この状況は、子育てに関する制度的に支援された教育の欠如によって悪化している<sup>1)</sup>。このような限られた経験と貧困に関連する社会問題の背景から、例えば、若いカップルでは、両親によるストレス関連の虐待やネグレクトの存在下で、母乳育児の問題に関連する出生後の成長不全のリスクが高い。

児童虐待やネグレクトのケースの増加は、経験が浅く知識が不十分な親による可能性が最も高いため、育児の教育と看護および助産師の訓練における介入技術が必要である。特に、幼少期の母子間の愛着形成は極めて重要である。母子の愛着形成のための介入手法に関するデリケートで包括的な情報を正確に教えるためには、リアルな映

像や教材が必要である。疑似教材は入手可能であるが、複雑なリアルリズムを説明するのに限界がある。コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) モデルでの以前の研究では、24時間の一定のセンシングを通じて乳児の摂食と養育を実験的に制御し、心理的発達につながる可能性のある心理的指標に関する1ヶ月間の定量的データを収集した。多変量解析によるこのデータの年齢依存動的可視化は、早期の親の摂食と心理生物学的リズム形成との間の因果関係を推測した。

### 3. 研究目的 **research objective**

霊長類モデルで、我々は、父親が新生児の乳児の授乳を阻害し、母親が乳児の臨床的に有意な体重減少につながる養育を放棄したように見える母乳育児不全の自発的な症例を特定した。そこで、我々は、母児相互作用を促進するための介入技術を探求した結果、母親は、新生児が自発的に乳房を探検できるように訓練された。当初、母親は乳房の緊満に関連する痛みのために、潜在的に授乳ポーズを表示することを拒否していた。乳房緊満による痛みを軽減し直接授乳を可能にできるよう乳管開通及び圧抜きを施行すると同時に、母児分離により低体重に陥った児への介入も行った。このことにより母児分離前と同様の直接授乳が可能となった。我々は、母児それぞれの自発性を奨励することによって本能的な愛着形成メカニズムの活性化が母子分離後の直接

授乳介入を成功させる鍵であると仮定した。これは症例報告であるが、これらの包括的な介入技術は、経験の浅い介護者のための教材および参照データとして使用され得る現実的な母児相互作用の例を提供できる可能性がある。

また、現在、日本の母乳育児支援は、母親側の支援に重点を置きがちであるが、児への支援の重要性を明らかにする機会となることを目的とする。

#### 4. 事例紹介 case study

当日： 5月9日(木) 朝方  
20:30

コモンマーモセット 2仔出生 1仔死亡  
体重 26g 母乳を哺乳している様子あり。  
母親にしがみついている。  
母親、父親が互いに仔を舐めている動作あり。



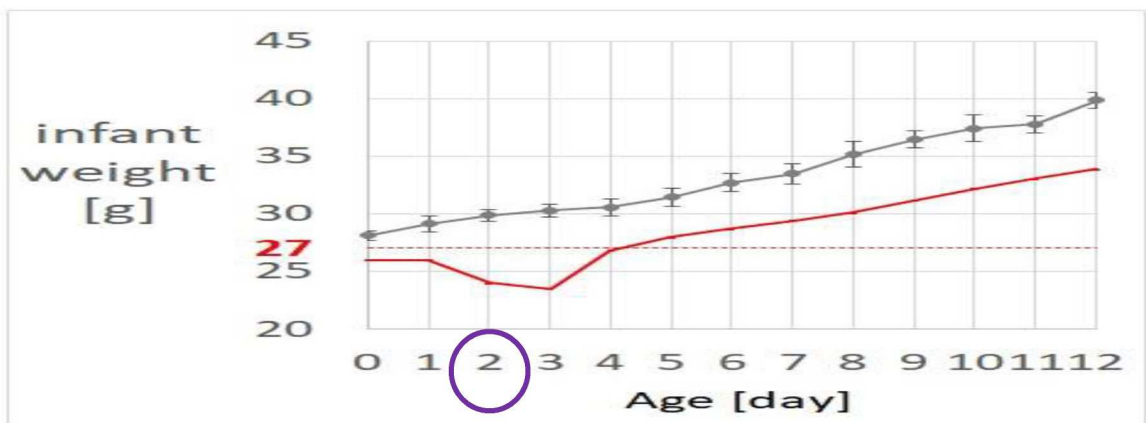
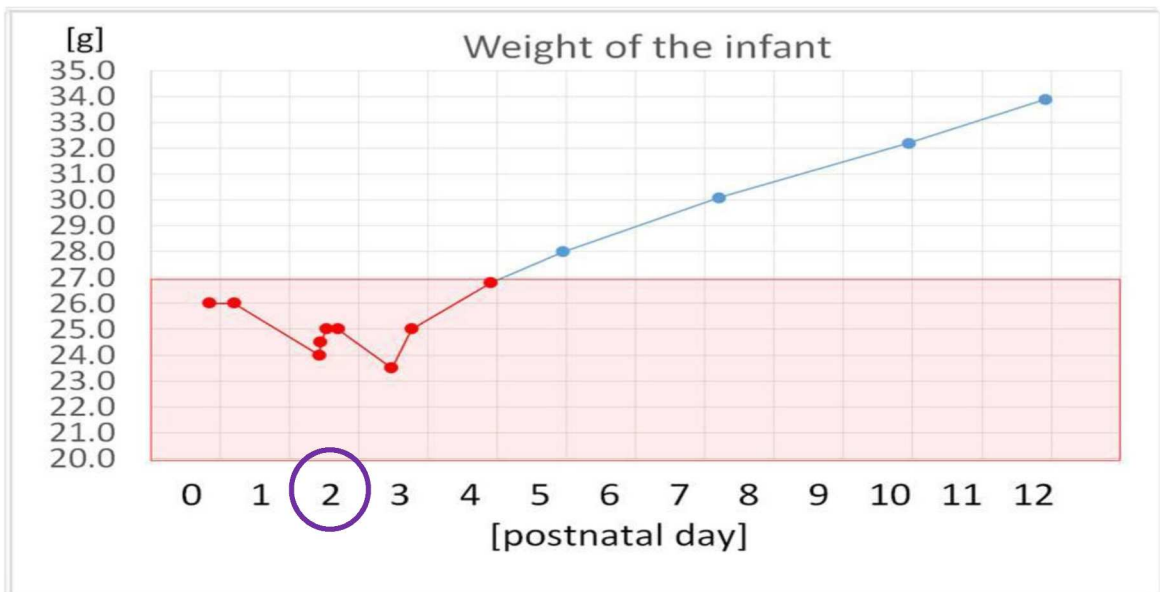
2日目：5月11日(土)

10:00 昨日よりも新生マーモの動き不良。  
乳房を探して吸啜しようとしてもなかなかしっかり  
吸啜できていない。  
父親が新生マーモを抱えて自分の乳房から授乳を  
させようとしている。(頻回に抱きかかえて誘導)

オスなので母乳は出ないため哺乳できていない。  
 母親は、時々父親の側へ行き仔に触れようとするが  
 父親が母親を払いのける動作により離れる。

10:30 体重測定:24g ↓

- ① 人工乳をシリンジにて経口哺乳介入。  
 シリンジにて経口哺乳良好。  
 口を大きく開けて啼泣し、ルーティング反射みられる。  
 大きな声で啼泣。  
 人工乳を Total0.5ml 経口哺乳できる。



2日目:5月11日(土)

12:30 ②人工乳をシリンジにて経口哺乳介入。

0.5ml 経口哺乳できる。筋緊張 up 傾向。

体重測定:25g

<plan> 次回は、人工乳プラス母乳サポート行っていく



17:30 ③人工乳をシリンジにて経口哺乳介入。

0.5ml 経口哺乳できる。さらに筋緊張 up 傾向。

体重測定:25g

ケージに戻す際は、母親へ抱っこをセティング

父親が新生マーモを探して自分に引き寄せて

自分の母乳を与えようとしてしまう。

18:30

<plan 実施>

母親をケージ外へ出して新生マーモに母乳を探索誘導

直接授乳支援 (30 分間)

3日目:5月12日(日)

11:30 父親が新生マーモを抱きかかえている。

母親の乳房緊満はほとんどなく硬結が上部にある程度

新生マーモ体重:23~24g

直接母乳を左右それぞれセット。

吸啜良好。筋緊張良好。

④人工乳シリンジにて追加哺乳。(0.8ml)啼泣良好。

哺乳後の体重:25g となる。

体重:25g。

人工哺乳後 母親にセットしてケージへ戻す。

3日目：5月12日（日）

13:00 新生マーモは母親から父親へ移動させられてしまう。

**Assessment) 母乳栄養阻害**

母親と新生マーモの休息が得られない可能性あり。

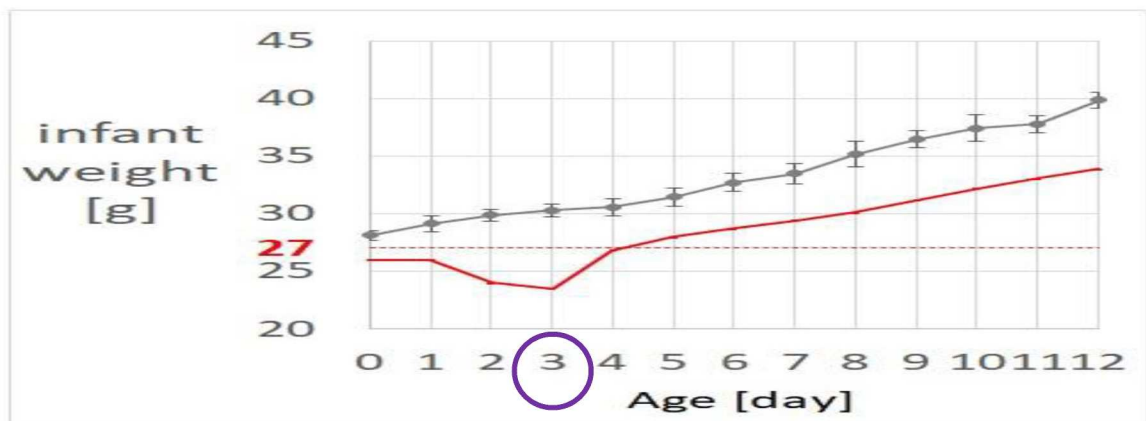
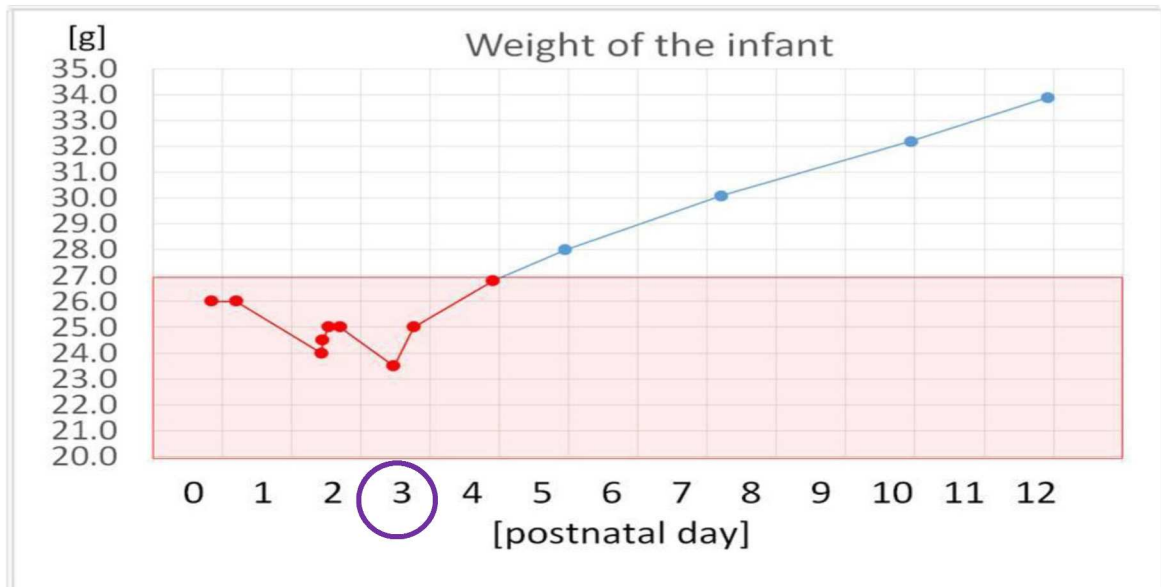
父親の隔離を検討。

13:30 父親を分離（他のケージへ）

⑤人工乳シリンジにて追加哺乳。(0.9ml)

16:30 ⑥人工乳シリンジにて追加哺乳。(0.9ml)

18:30 新生マーモ体重：25g



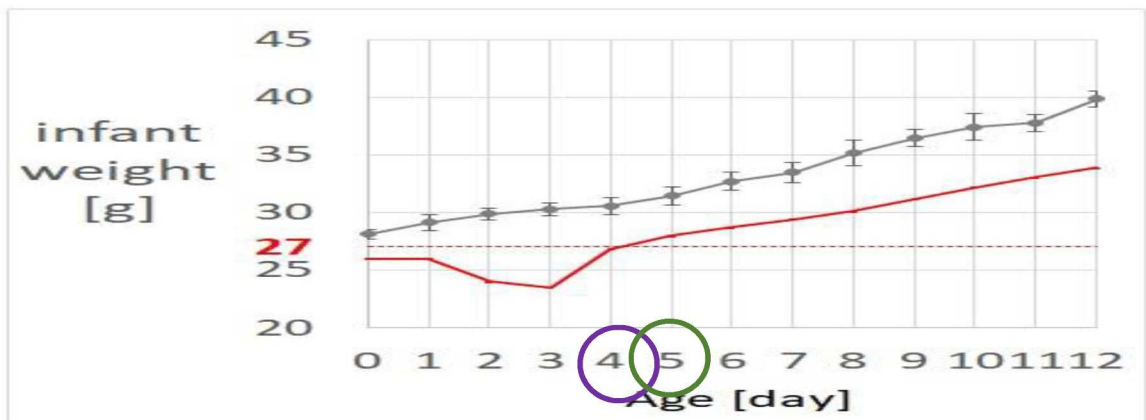
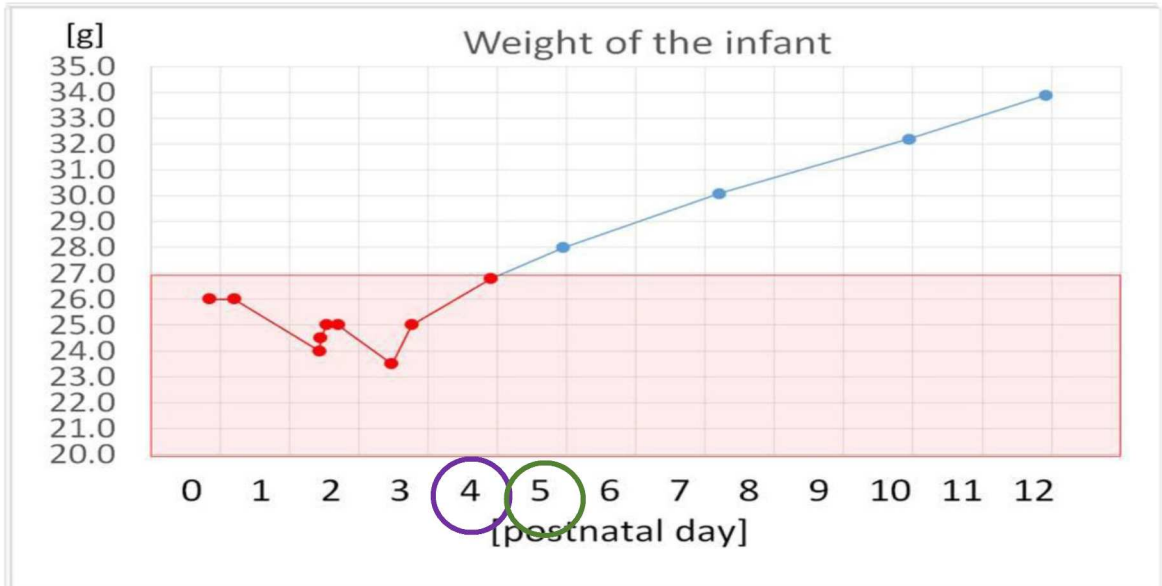


4日目：5月13日（月）

22:00 新生マーモ体重：26.8g

5日目：5月14日（火）

13:00 新生マーモ体重：28g



## 直接授乳アセスメント・介入の実施のまとめ

母親の乳房状態：左右ともに乳房緊満著明、硬結あり。

触れると痛がる様子あり。

新生マーモの状態：一時的な栄養低下、体重減少より人工乳により活気がみられ始めた状態。

**Assessment)** 出生体重小さめだったため上記乳房状態では自力での直接授乳困難

母親も乳房の痛みあり授乳を嫌がる可能性高い

双方がともに楽に授乳できるようにする

**Plan)** 母親をケージの外で抱っこし新生マーモが吸啜しやすい乳房状態としながら授乳支援を行う

(1) 基底部マッサージにて可動させ循環を促す

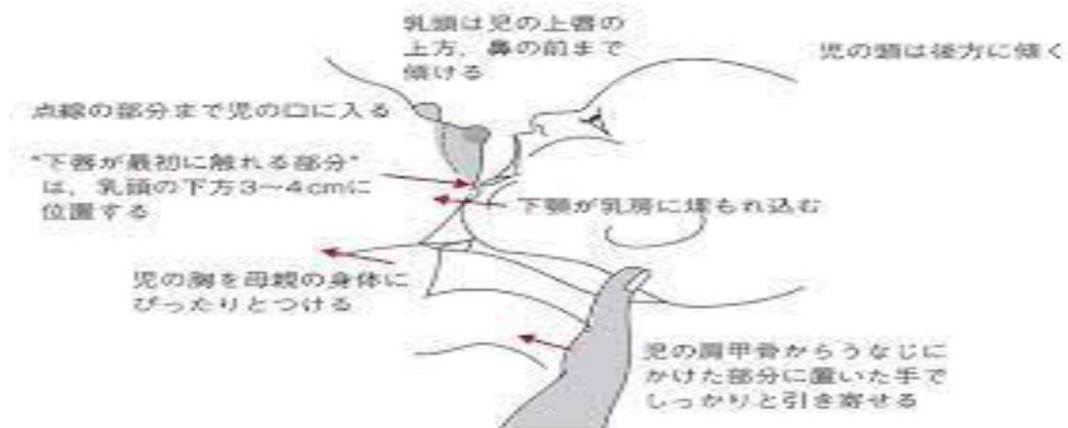
3 操作



マッサージする乳房と反対側の手の指をそろえて、小指側を乳房の下の乳房の土台部分にあて、下から保護します。マッサージする側の肘を真横につぎだし、手くびを曲げずに保護した手の下側にあて、肘を中心に前腕で乳房をすくい上げるように、上下に動かします。

参考/根津八紘「オッパイ体操(SMC方式)」

(2) 深く吸啜（ラッチオン）できるように乳輪部の圧抜き施行



「母乳育児成功のための10カ条」の実践 BFHI2009 翻訳編集委員会

- (3) 短時間授乳できるように圧迫授乳  
新生マーモを乳房の近くにセットし  
乳頭刺激と圧乳で母乳を出して匂いで探せるように吸啜を促す

## 5. 研究方法 research method

研究期間： 2019年 5月 9日～2019年 7月 25日

### 5.1 父性阻害および母親の無視の存在下での母乳育児障害に対する母子介入

5-1-1)動物 コモンマーモセット (Callithrix jacchus) を、一定の温度 (25～30°C) を維持し、12時間の明暗サイクルを維持する光密閉インキュベーターに収容した。

5-1-2) ケージあたりの光強度を、明るい期間は 750～930lx、暗い期間は 0.1lx に設定した。

5-1-3) 低体重・親子育て異常の診断 3.1 出生時の妊娠年齢 一般的なマーモセットの満期妊娠は約 150日である。これは、人間の標準全用語<sup>14)</sup>と比較される。

このプロトコルは、標準的な出生乳児モデル用である。

5-1-4) 出生時および発達時の体重およびクラウンの臀部の長さ (CRL) 外性器の検査によって乳児の性別を定義した。

5-1-5) 外観検査を行った。乳児を検査して先天性奇形や病気を特定し、摂食困難を引き起こす可能性のあるもの (口蓋裂など) に特に注意を払う。

5-1-6) 体重測定を成育状態の基本的な定量的評価とした。0.1g 刻みの体重計を使用して毎日乳児の体重を量り、摂食量を確認を行う (Figure 1)。

柔らかいティッシュペーパーを敷いた清潔なプラスチック製の箱またはボウルを準備して、乳児を抱きしめ、体重測定中に体温を維持。

準備した箱やボウルを体重計に風袋に入れ、準備した容器に幼児を入れて体重を記録した。標準と比較するためにほぼ同時に毎日計量する<sup>15)16)</sup>。

## 体重減少の有無

### 体重測定方法

ボックスに柔らかなペーパーを敷き詰める (保温)

ボックスをスケールの上に乗せる

そのボックスに児を入れて体重測定

体重は、小数点第一位まで出る様にする

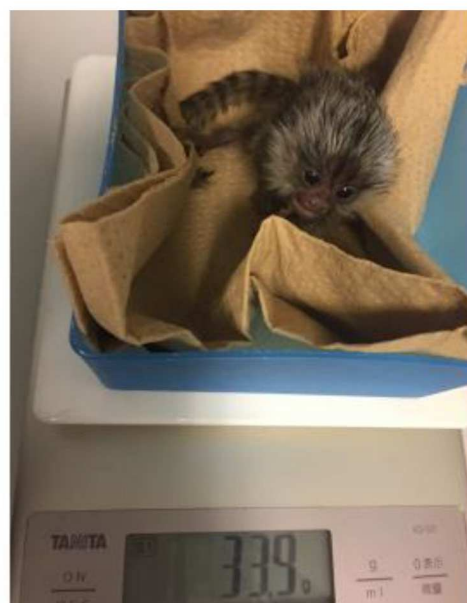


Figure 1. 健康・成育評価法として重視した体重測定

体重計測のために親獣から引き離す社会心理ストレスを与えることになるため、そのストレス軽減に考慮を要した。衛生・保温・体性感覚における心理的保全を目標とするキムタオルと樹脂製入れ物に保定した。

生後2日目の体重は25g以上になり、その後1日あたり約1g増加すると予想される。 幼児を定規に対して仰臥位で平らに置き、頭の上から尾の付け根までの長さを決定することによってCRLを測定。 牛乳摂取量を評価する必要がある場合は、授乳前と授乳後の両方で乳児の体重を測る。

しかし、計量のために乳児を親から引き離すこと自体がストレスを引き起こし、養育行動を妨げる可能性があることに注意する。 正常な母乳育児と成長が予想される場合は、最初の1週間は体重測定を1日1回に減す。

動物の匂いを交差汚染しないように注意する。

4-1-7) 特徴行動の識別と確認を行った。 乳児が4つの行動パターンを実行していることを確認。 低体重などの成育不全を識別するマーカーの他に、母子の行動特徴の識別に着目した。 新生仔が母親に自発的にしがみつ়くことで前屈姿勢となること、母親が新生仔の同行動を促進する姿勢をとる傾向が、特徴行動とみなされた。 低体重を呈した新生仔には、後屈が認められ、自発保定能力が不全となる状況のマーカーとなる仮説を得た。

- 行動マーカー1： 母親の体に十分しがみつくと。父親が乳児を過度に運んでおらず、看護を妨げていないことを考慮する。
- 行動マーカー2： 乳児の頭が自分の全身の筋肉の緊張によって母親の体に前屈するのを観察。



Figure 2. 母子行動観察における成育状態マーカーの識別

母親の背面に自発的にしがみつくと前屈姿勢をとる新生仔の状態を示す。

- 行動マーカー3：親の助けを借りて「根を張る」反射を吸う人間として、  
母親の乳首を自分で探検して到達すること。

- 行動マーカー4：親から引き離されたときに大声で呼ぶ啼泣の有無。



Figure 3. 母子分離時における乳仔の自発的な大音声による啼泣

啼泣音声の有無、その大小により、母親の下へ戻るために母親を呼ぶと考えられる自発音声行動が、自発成育状態の手掛かりとなる行動マーカーとみなされた。

コモン・マーモセットは豊かな音声コミュニケーションが特長的な霊長類である。研究室先行研究により音声タイプがFFT周波数解析と認知心理試験に基づく統計評価により、各音声タイプ識別名と認知心理的意味の推定が成されている<sup>23)</sup>。

本音声はPhee Callと呼ばれ、乳幼仔期に最もその頻度が高く、成育に従い頻度が低下する。乳幼仔が何らかの要求事項を満たされていないときに発せられることが認められており、養育親のそばで発せられることはないことから、養育親と話されたときに同親を呼ぶ意図を推察されている。すなわち、この音声頻度が少ない個体の成育状態は、養育親との相互作用の抑制が生じる可能性がある。



●行動マーカー5：母親の母乳育児行動と機能の確認。



Figure 4. 母親がとる乳仔の哺乳を促進する体位の例

本例の母親の哺乳時の体位は、写真のように両腕を上げ乳児が自発的に乳頭を探索したり授乳維持がしやすい状態として写真のようなパターンが高頻度に認められた。

乳幼仔が離乳までの約3か月間は、母乳養育が必要となり、その実施体位は母子个体により多様である可能性がある。特に新生初期の継続的授乳成功が重要であり、母子両体制の最適状態の獲得には、両者に相互の調整が必要と推測される。高頻度に認められる体制パターンを識別し、その獲得状態確認を行った。

- 行動マーカー6：母乳育児のための新生児の協力的な受け入れ、父親による干渉がないこと確認。



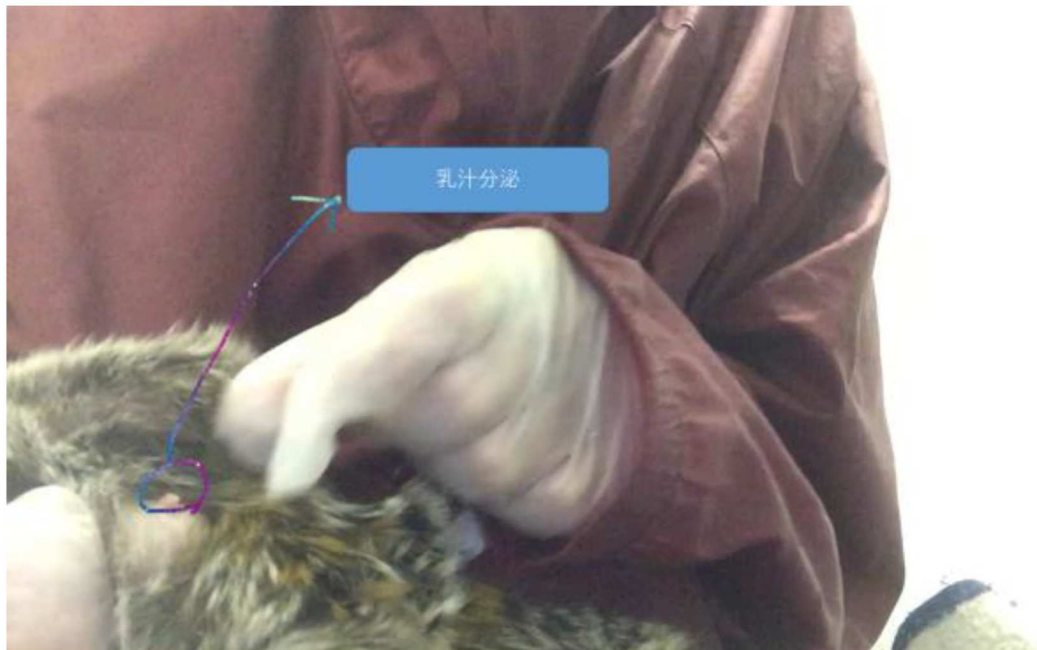
Figure 5. コモン・マーモセット父親の養育参加の性質と母子哺乳支援

母子哺乳中体制を抑制しない父親の状態を確認する。

コモン・マーモセットの生態系は、母親による養育を父親や家族全体で助け支援する特徴が知られている。父親は哺乳状態にない乳幼仔を保護し保熱機能を与えるため、父親が抱き抱えたり、排せつ支援などの養育参加行動が認められる。父親が母子哺乳の抑制をせず、養育支援を行う行動確認を本研究でも観察確認を行った。

4-1-8) 養育不全状態の診断に基づく介入法の開発。本研究報告では、低体重化・  
前述行動マーカー以上に伴う原因探索を行なった上で、母子状態異常の確認に  
基づくヒト臨床介入法を投影したコモン・マーマセットに対する介入術の開  
発・検証を行った。





**Figure 6. 母親の乳房緊満への介入術**

母親の乳房と介入者の手技施術状態。

●介入術1：母親の乳房が張り付いて乳管が詰まる状態で開いていない場合、乳汁のうっ滞による乳房の緊張が痛みを引き起こし、乳児の授乳を拒否するようになる可能性がある。同状態が発生すると、乳首部が乳房に埋まり、乳幼仔が乳頭の自発的探索を困難にする。本介入術では、母親の乳頭を両指で挟み圧迫し乳管開通を促す。指で押しマッサージして乳管を開通することで、硬化した乳輪領域を柔らかくする。

(乳頭マッサージ・圧抜き) 乳管が開通し、乳房の緊張が少なくなると、乳首が突き出るようになる。

●介入術2：自発的な母乳育児を再開するための母親と乳児双方対象の介入。



**Figure 7. 母親の保定と乳幼児の自発探索を促す介入術**

母親を優しく包み込むように保定した状態。

母親を仰臥位にやさしく保定し、乳房部を上位に向ける。乳幼仔を母御の腹部に載せて、児が自発的に乳頭部を探索できるように吸啜を促す、介入者の母子両者の行動調整を同時に促す手技施術を行った。

4-1-9) 家族の養育不全の原因探索を目標とする動画記録調査。

低体重仔が見つかった場合は、原因となる親の乳児飼育行動異常について、家族関係をビデオを録画し、観察からその原因仮説を得る。乳児が自発的に受乳するのを妨げる可能性のある潜在的な親の異常行動は、「虐待」または「放棄」として分類される。

4-1-10) 人工哺乳支援介入

乳児が弱すぎて母親を探索したり、母親にしがみついたりして自分で授乳を開始することができない場合は、母親から分離し、体重に基づいて必要に応じて経口注射器で最小限の量のフォーミュラ（例えば、3分の2の濃度で0.5mlのLebens Haihai、Wakodo）を与える必要がある。（Figure 8）

## 人工乳の作成方法

ミルク濃度は、京都大学のマーモの文献では人間の2/3の濃度でやや薄めと記載しておりその濃度に準じて作成



Figure 8. 人工哺乳介入術

母乳に代替するヒト用人工調整乳の利用。

ヒト用の新生児調整乳を 2/3 量に希釈すると共に、日程に応じてバナナミルクなどの補助剤を混ぜ入れる。人肌程度に温めること。栄養成分が破壊されるため、熱湯を利用しないことに注意する。





Figure 9. 人口哺乳介入術時のシリンジと児の保定

母乳に代替するヒト用人工調整乳を 1ml シリンジを利用し供与。

ヒトの手を温かい状態にした上で乳幼仔がつかまりやすいティッシュなどにくるみ、温かい状態で哺乳を行う。自発的な吸啜を促すと共に、誤飲に気を付けて吸啜タイミングを調整した。

父性阻害および母親の無視の存在下での母乳育児障害に対する母子介入

養育不全病態を確認後、一連の介入術全体を施術すると、母体の痛み軽減の観察確認

を行うことができた (Figure10)

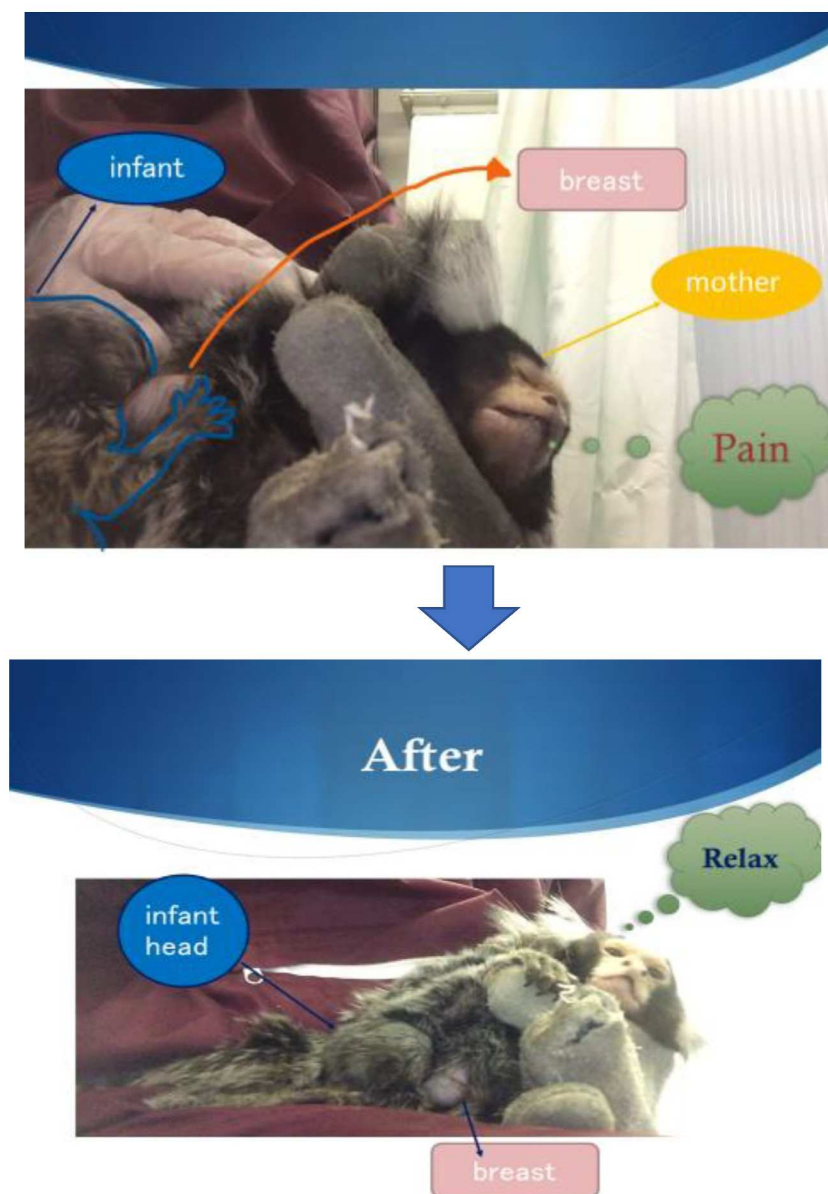


Figure 10. 母親乳房緊満への介入前後の痛み軽減 1

母親の表情観察により痛覚軽減を確認した。

介入前の乳房緊満による痛みの様子から表情改善の記録識別を行った。



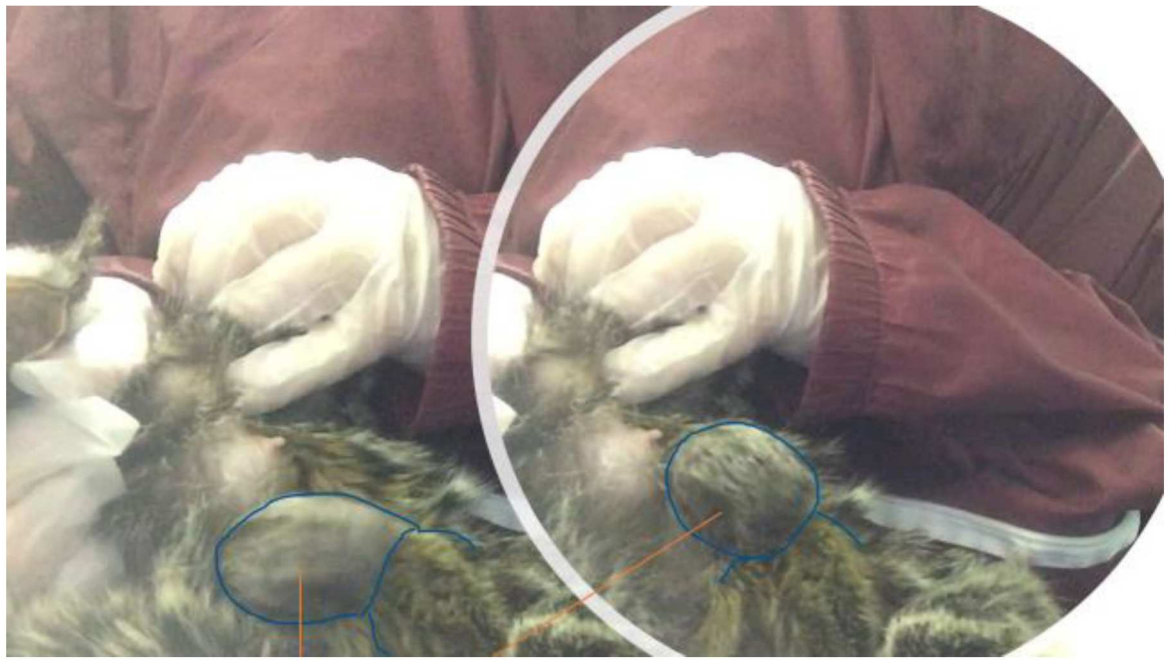
Figure 11. 母親乳房緊満への介入前後の痛み軽減 2

母親の表情観察により痛覚軽減を確認した表情の ZOOMUP

\*痛みありの時の動作：啼く、噛む、手で払いのける動作

次に、母親の体を柔らかく抱きしめ、母親の乳房の近くに乳児を横たえて、母親の乳首を探すように促し、探すために乳汁を分泌させにおいて探索させた。その結果、自発的な授乳方法を乳幼仔自体で学習した様子を認めた。

授乳を繰り返すことで、授乳後の乳頭の状態を確認することができた。



**Figure 12. 母親乳頭探索を行う乳幼仔**

乳幼仔の自発行動を促した様子。

乳児が乳首を見つけた後、乳房マッサージはミルク分泌を助けるために継続する必要がある可能性があった。母親の乳房が圧力から解放され、乳首が突き出ていることを確認することができた。母親が自発的に摂食を許可し、乳児が自発的に吸うことを学ぶまで、この介入を1日に1回以上繰り返すことができた。

その結果、Figure132のように体重改善を確認することで、正常な母乳育児への回復を促すことに成功した。一連の行動マーカー、介入術の検証を確認し、本動画作成により、教材開発を行った。

Diagnosis of underweight, less than the minimal record for survival (27g in our colony)

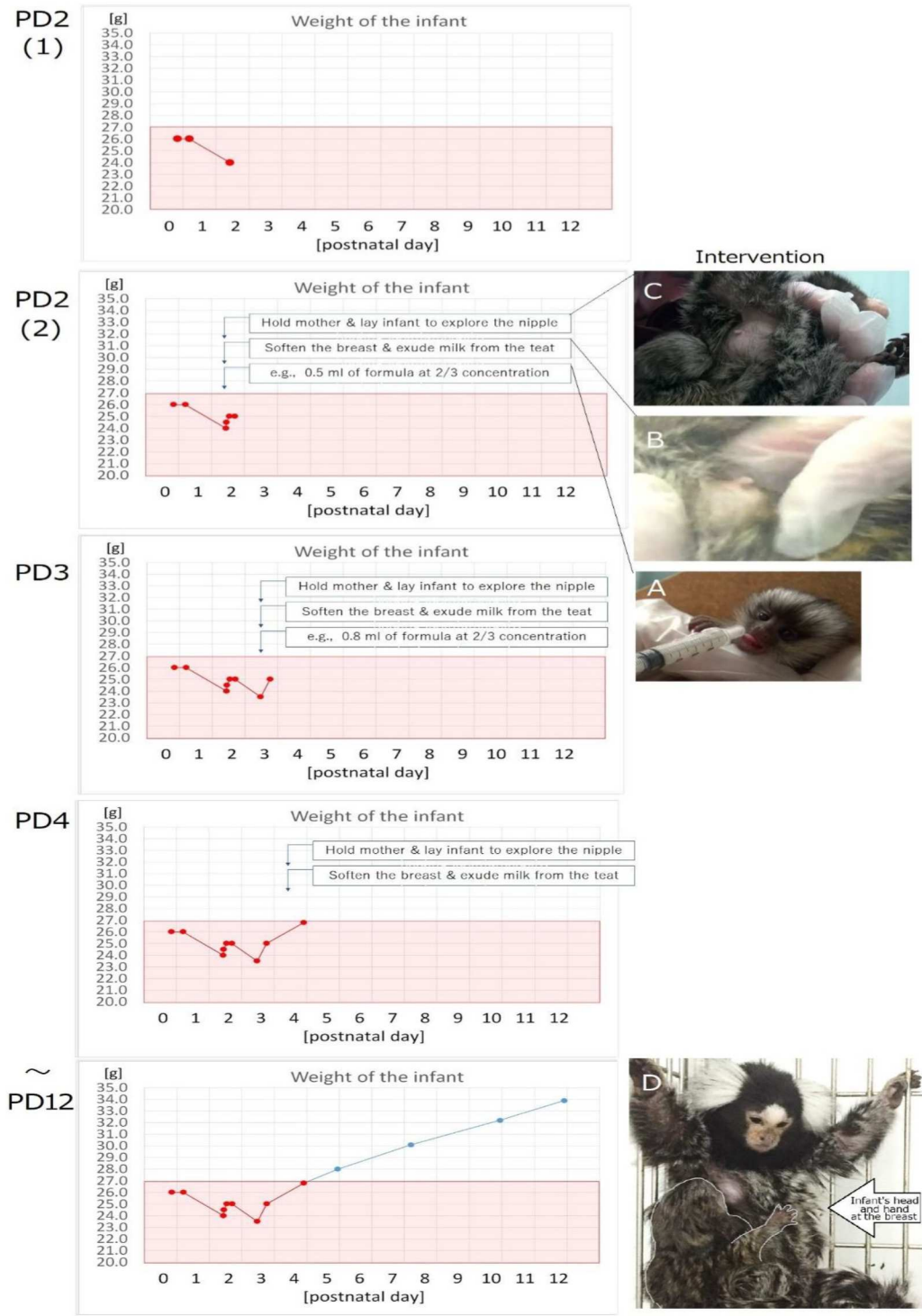


Figure 13. 低体重仔および親への母乳育児介入と体重回復

赤領域は過去記録上で致死体重を意味する。

## 6. 結果 Result

霊長類モデルにおいて、父親が新生児の哺乳を抑制し、母親が養育を放棄したように見える自然発症の母乳育児放棄の症例モデルを認め、乳児の臨床的有意な体重減少を識別した親子の社会性心理病態に焦点を当てる。同モデルにおいて、個体を越え、母乳育児の障害例が認められたことから、同症例からの回復に寄与する因子を探索するために、母親と乳児の相互作用を促進する介入技法を検討した結果、母親は、乳児が自発的に乳房を探索できるように、トレーニングを受け、これを繰り返す訓練に導いた。当初、母親は乳房緊満に伴う痛みのためと想像される、児を受け入れ支持する授乳ポーズをとることの拒否が見られた。この育児不全への介入法として、母親の保定を繰り返し乳房を柔らかくするマッサージを行い授乳が再開できるように促した。その結果、児の発達の回復は平均的な体重増進で確認されるに至った。本療育法探索における成功因子として、親子それぞれの自発性を促すことにより、双方の本能的な愛着形成メカニズムを活性化させたことが哺乳介入の鍵であるとする仮説を得た。希少な症例のため統計的検証は困難であるが、その微細で包括的な介入手法を動画に記録したため、資料を併合する国際的な動画教材開発を試みた。現代社会における少子化環境で過ごす親子には、その相互作用の学びに不足が生じていることが考えら

れ、本例動画により経験の浅い養育者の教育材料や参考データとして活用できる可能性があると思われる。



Figure 14. 介入前後の乳房緊満の有無による表情の変化①

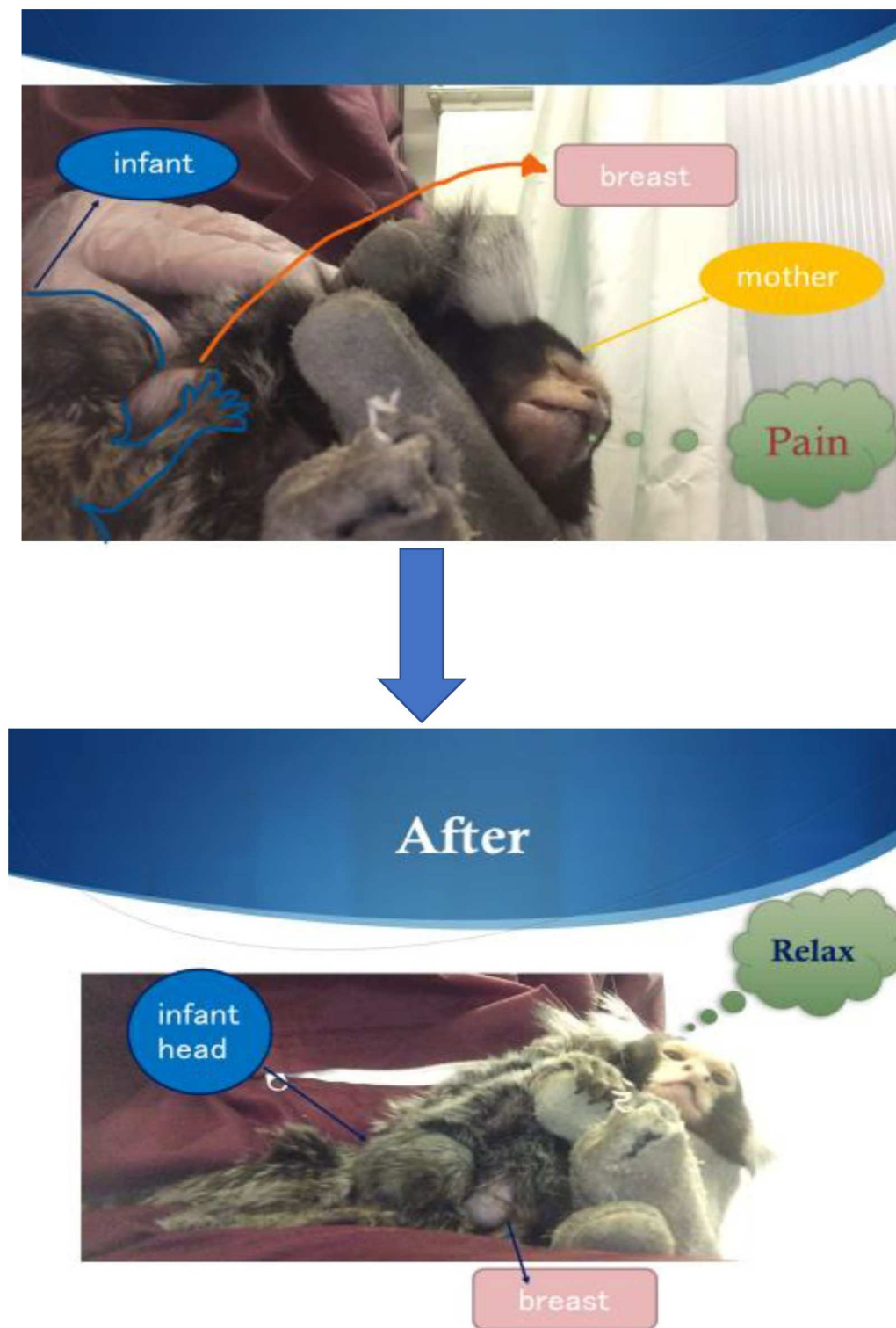


Figure 15. 介入前後の乳房緊満の有無による表情の変化②（説明付）



●次に、母親の体を柔らかく抱きしめ、母親の乳房の近くに乳児を横たえて、母親の乳首を探すように促す。(Figure 16)

探すために乳汁を分泌させにおいで探索させる。Let them secrete milk to search for it.

16



Figure 16 母乳育児の母子介入状態

乳児が乳首を見つけた後、乳房マッサージはミルク分泌を助けるために継続する必要がある可能性がある。母親の乳房が圧力から解放され、乳首が突き出ていることを確認する。

\* 母親が自発的に摂食を許可し、乳児が自発的に吸うことを学ぶまで、この介入を1日に1回以上繰り返す。



Figure 17 自発的母乳育児の確立・回復状態

## 7. 考察

出産後に乳児から引き離された母親による母乳育児の確立は、愛着形成に不可欠であり、「母乳育児と人工授乳の比較から、前者が新生児の豊かな感情の発達に影響を及ぼしていることが分かり、母乳育児と愛着形成の強い因果関係が示唆されている<sup>3)</sup>。しかし、早期の母乳育児の成功と出生後の成長と発達を改善するためには、新生児の適切な栄養管理を可能にするために乳児を母親から分離することがしばしば必要である。新生児の安定化に続いて、母親は母乳育児を成功裏に確立するための指導と支援を与えられなければならない。父親はこの指示に加わって、子供を養い育て、母乳育児に適切な支援を提供する方法を学ぶべきである<sup>4)</sup>。入手可能な文献のほとんど(例:「出産直後から母乳育児の確立までの環境と看護介入」)は、主に母親への介入と支援に焦点を当てている<sup>5)</sup>。助産師や看護学生の意識や、母乳育児を支援するための具体的な介入スキルを、親子双方が巻き込み、両者の交流を促す形で、よりよく教えられることが期待される。

以前、我々は周産期および新生児介入の心理生物学的基礎を探求するために、小さな非ヒト霊長類モデルとしてコモンマーモセット(*Callithrix jacchus*)を開発した<sup>6)</sup>。我々は、社会的シーン依存的な変化<sup>7) 8) 9)</sup>と生体分子活動<sup>10) 11)</sup>を用いて、異なる環境における感覚(視覚、聴覚、触覚、嗅覚)知覚の制御における発達変化を定量

的に同定するシステムを設計した。主成分分析 (PCA) を用いて、複数の説明的行動因子を抽出することができ、これらの動物の社会心理学的機能を担う複雑なニューラルネットワークを再現することができた。この BOUQUET (定量的感情状態翻訳のための行動出力分析) 法の結果から、成人男性と女性の社会的相互作用は、同じ評価システム<sup>11)</sup>において親しみやすさ依存の特徴を定量的に可視化したことが示唆された。

我々は、行動の違いが各個人の心理認知学習を反映しているという仮説を立てた。本研究では、子ども同士が交流する社会環境にある兄弟姉妹、親との社会的交流しか経験していない一人の子供、人間の里親養育に似た状況、子どもが遺伝的な家族から引き離される状況の3つの条件で動物を比較した。BOUQUET 分析は、発達中の家族的相互作用(すなわち、両親および兄弟姉妹)が社会心理学的機能の形成に影響を及ぼすことを示すグループ間の社会的反応行動発達の時間経過における量的差異を明らかにした<sup>12)</sup>。さらに、研究スタッフによって処方が提供された里親養護を再現した状況で、連続赤外線画像を用いてマーモセットの生後 15-45 日目からの心理社会的発達を分析した。体表面温度、活動、および場所の選好を含むデータは、年齢に依存する独自のパターンの存在を示唆した。さらなる分析により、最初の摂食期間中の経験が、発達の1ヶ月後の行動リズムに有意に影響を与えた可能性があることが示された。

最終的には母親と乳児の間の自発的な吸引と愛着が成功した。繰り返される介入ステップは、自発的な摂食行動における母親と乳児の間の協力の漸進的な発展を導いた。この成功は、種間行動・生理構造を詳細かつ包括的に可視化する解析法

「BOUQUET」を用いた前回の研究で予測したように、摂食行動などの育成行動にする社会的絆形成のメカニズムが存在することを裏付けている<sup>13)</sup>。

さらに、この研究は、母親と乳児の間の自発的な相互作用が母乳育児障害の評価において重要である可能性があることを示唆している。

粉ミルク授乳中、乳児は「フィー」コール、数秒続く大声で長いコールで発声を続けた<sup>17)</sup>。私たちの以前の研究は、マーモセットが若年期から若年成人段階 12 に進行するにつれて、「フィー」コールの頻度が低くなることを定量的に確認しました。

「phee」コールは、距離<sup>18)19)</sup>で区切られた個人間で交換される社会的コミュニケーションの一形態である。また、新生児と非言語介護者とのコミュニケーション媒体としても使用できる。この研究では「phee」コールは阻害されなかったため、乳児が著しく低体重であったとしても、介入の成功に必要な可能性がある。「phee」コールの存在と頻度は、おそらく摂食介入を実施する際の改善の指として使用することができる。この場合、マーモセットの母親と乳児に適切な摂食行動を学習させることができた。人間では、母親に自分の子孫との対話を強制することは不可能であるため、子

どもを育てることを拒否する母親の心理状態の改善を誘発することは困難である。したがって、このケーススタディからの最も重要な発見は、母乳育児障害に介入するための最良のアプローチは、母子の愛着形成を支援することであり得る<sup>20)21)</sup>。この過程で、最も重要な要因は、新生児自身の自発的な乳首探索<sup>22)</sup>であるかもしれない。重要なステップはまた、生物学的成長および報酬系に関連する神経回路の完成をサポートするのに十分な栄養(調整乳補給を通じてここで提供されるように)の利用可能性であり得、乳児は視覚的および嗅覚的の手がかりに従って乳首を自分で探索し、到達することができる<sup>8)21)</sup> (Figure 12)。

本介入研究は希少症例ゆえ統計的根拠はないが、我々の先行基盤が補完した<sup>23)24)</sup>。今後、本希少例の動画論文による視聴伝達が叶えば統計的分析に至る可能性がある。

## 7. 結論 Conclusion

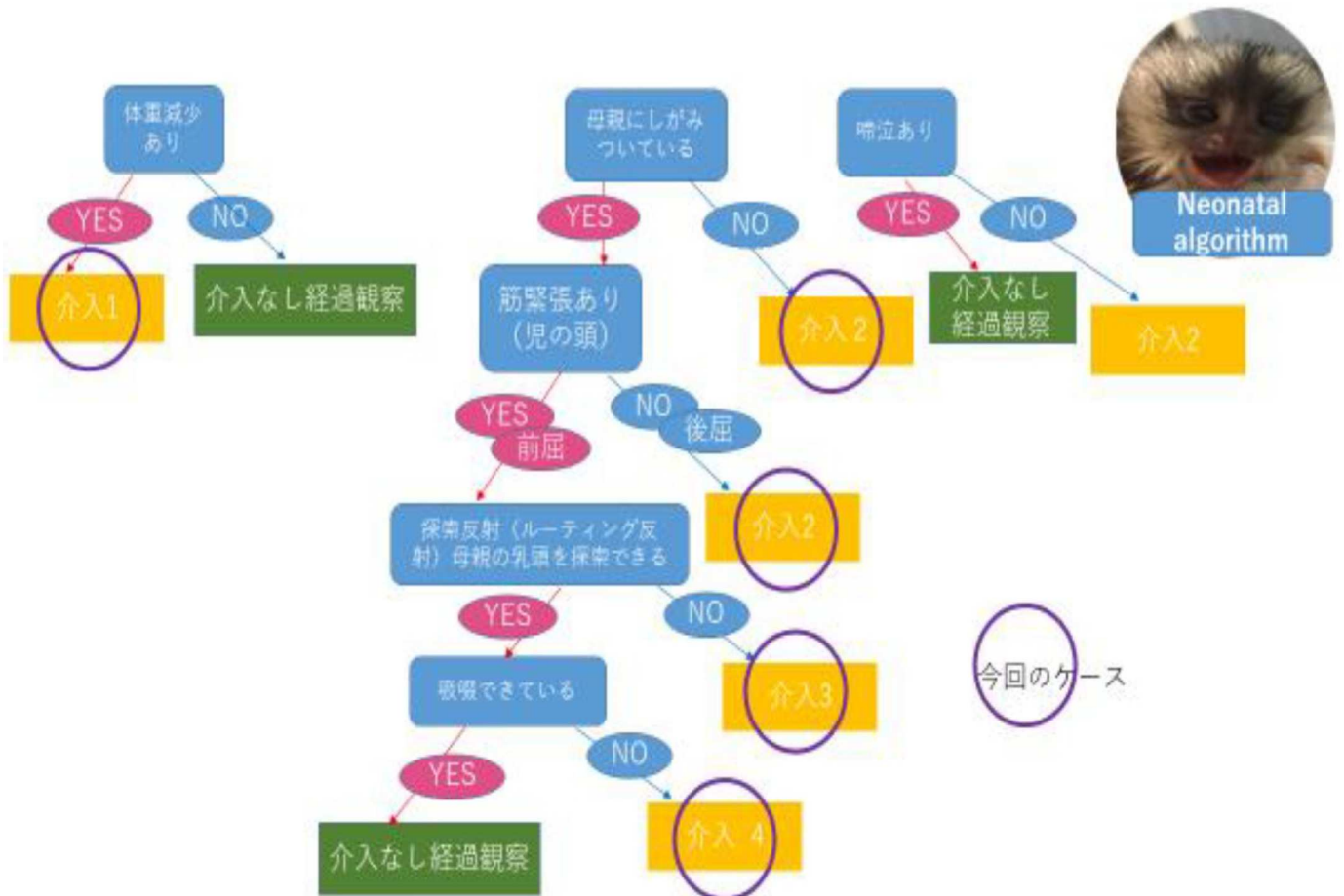
本定量分析による特徴量分析術の詳細化により、これまで識別が困難だった微細な心理状態やその環境・生理条件の把握が可能となる可能性がある。本霊長類モデルにおける、母乳育児獲得過程

## 8. 倫理的配慮

倫理的承認 本研究プロトコールは、埼玉医科大学施設動物愛護利用委員会(2476)により承認された。

9. 図・表・参考資料

資料1: 新生個体への介入術フローチャート



## 介入1

児にシリンジにて人工乳を与える。  
初めは、0.5ml/回を3時間おきに与える。  
次に0.5～1.0ml/回へ日齢に応じて増量

人工乳の濃度：ミルク濃度は、京都大学の  
マーモの文献では人間の2/3の濃度でやや薄め  
と記載しておりその濃度に準じて作成

## 介入2

児を保温しながら刺激を与える。  
啼泣が出て  
吸啜・嚥下反射があれば人工乳可能  
なければ点滴・再カテーテルでの栄養  
状態に応じて経管栄養

児にシリンジにて人工乳を与える。  
初めは、0.5ml/回を3時間おきに与える。  
次に0.5～1.0ml/回へ日齢に応じて増量

人工乳の濃度：ミルク濃度は、京都大学の  
マーモの文献では人間の2/3の濃度でやや薄め  
と記載しておりその濃度に準じて作成

## 介入3

- ①児のルーティング反射の有無の確認
- ②児の吸啜反射の有無の確認

①②がない場合は、経管栄養

①②がある場合は、  
母親の母乳の状態を確認し吸啜可能で分泌がある  
状態であるか確認をする。

母親を片手で保持し片手で児を持ち  
母親の乳房下方にのせて、  
探索できる様に乳管開通および乳汁を分泌させて  
臭いで探索誘導を行う。



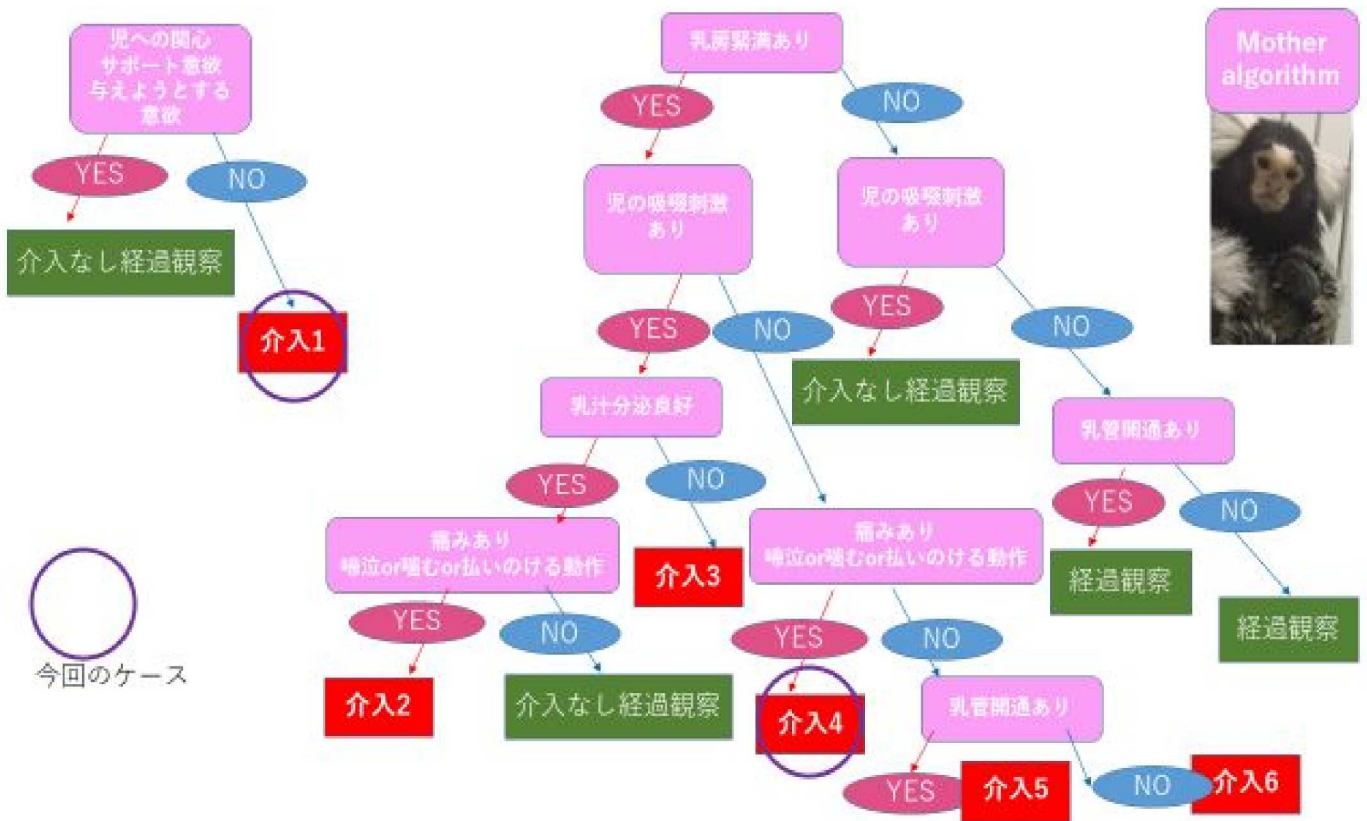
## 介入4

児を保温しながら刺激を与える。  
啼泣が出て  
吸啜・嚥下反射があれば人工乳可能  
なければ点滴・再カテーテルでの栄養  
状態に応じて経管栄養

児にシリンジにて人工乳を与える。  
初めは、0.5ml/回を3時間おきに与える。  
次に0.5～1.0ml/回へ日齢に応じて増量

人工乳の濃度：ミルク濃度は、京都大学の  
マーモの文献では人間の2/3の濃度でやや薄め  
と記載しておりその濃度に準じて作成

資料 2: 母親への介入術フローチャート



## 介入1

児にシリンジにて人工乳を与える。  
初めは、0.5ml/回を3時間おきに与える。  
次に0.5～1.0ml/回へ日齢に応じて増量

人工乳の濃度：ミルク濃度は、京都大学の  
マーモの文献では人間の2/3の濃度でやや薄め  
と記載しておりその濃度に準じて作成

## 介入2

痛みの原因を探索

痛みの原因について支援

浅い吸啜による乳頭・乳輪部の痛み  
→乳房緊満による浅い吸啜の場合は、  
圧迫授乳の支援  
児に問題がある場合は、搾乳

### 介入3

分泌不良の原因を探索

分泌不足となる原因

- ・ 休息
- ・ 栄養
- ・ 睡眠
- ・ ストレス

原因を軽減するケアの実施

### 介入4

乳管開通の有無を確認

乳輪部を親指と人差し指で压する

開通あり→搾乳にて乳房の压を抜く。

開通なし→乳輪部を親指と人差し指で压して  
乳管開通を促す。  
その後压を抜き痛みの軽減をはかる。

その後開通有無どちらでも  
児が吸啜可能となる様に児へのサポートを行う。  
児の授乳が可能な状態となった際は、圧迫授乳を  
行い痛みの軽減をはかる。

## 介入5

児の吸啜刺激がないため

乳管開通を維持時間で排乳もしくは搾乳

児が吸啜可能となる様に支援

## 介入6

乳輪部を親指と人差し指で圧して乳管開通を促す。

乳管開通を行なった後、  
児が吸啜可能となる様に児への支援を行う。

児が授乳可能となるまで乳房のトラブルがない様に適宜、必要時圧抜きと搾乳を行う。

### 資料 3: 用語説明 および 引用

#### 新生児の哺乳前行動

pre-feeding behaviors と呼ばれる一連の探索的行動を開始して乳房に到達し、自ら

乳房に吸啜して初乳を飲む。(早期授乳)

→このことが日齢 0 から 1 にかけてできていたことを確認している。

#### Wikström 観察研究結果

新生児の動きの 9 つのステージパターン<sup>1)</sup>

母親と児の相互作用

出生直後の児は、母親に抱かれながら様々な哺乳前行動をとる。

児が母親の乳房をリズムカルにマッサージしておっぱいを絞り出すように手を動かし

たり乳頭や乳輪を舐めたり吸ったりすることにより、母親の血中オキシトシン濃度上

昇する<sup>2)</sup>。

オキシトシンの上昇は、母親の子宮筋の収縮を促して、胎盤娩出を助け、産後出血を

少なくするとともに射乳を促す。

さらに血管を拡張させることにより乳房の血流を増加させる。

また、吸啜刺激は、プロラクチン分泌も促すので、乳汁分泌が促進される。さらに五感を通して児を感じることで、オキシトシン分泌が促され母親と児の相互作用と愛着形成を促すと考えられている<sup>3)</sup>。

1) Wikström AM., Aaltomaa-Michalias P., et al. (2011). New born behaviour to locate the breast when skin-to-skin : a possible method for enabling early self-regulation . *Acta Paediatrica*.

100(1):79-85

2) Matthiesen, A.-S., Ransjö-Arvidson, A.-B., Nissen, E., & Uvnäs-Moberg, K. (2001). Postpartum maternal oxytocin release by newborns: Effects of infant hand massage and sucking. *Birth: Issues in Perinatal Care*, 28(1), 13-19. <https://doi.org/10.1046/j.1523-536x.2001.00013.x>

3) モベリ, シャスティン・ウヴネース オキシトシン (著), 瀬尾智子, 谷垣暁美 (訳) (2008). オキシトシン—私たちのからだがつくる安らぎの物質. 昌文社

**吸啜反射 Sucking reflex**：口唇や口腔粘膜に指などで触れると舌と口唇で吸引する  
反射

**探索反射あり・なしの判断**：ルーティング反射の有無の確認。

児の口元に指を持っていき刺激する。

探そうとする反射の確認。

**新生児の哺乳前行動**：pre-feeding behaviors と呼ばれる一連の探索的行動を開始して乳房に到達し、自ら乳房に吸啜して初乳を飲む。  
(早期授乳)



## 9. 引用参考文献 References

- 1) Hodnett, E. D., Gates, S., Hofmeyr, G. J. & Sakala, C. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, (2013).
- 2) Liel, C. et al. Risk factors for child abuse, neglect and exposure to intimate partner violence in early childhood: Findings in a representative cross-sectional sample in Germany. *Child Abus. Negl.* **106**, 104487 (2020).
- 3) Liu, J., Leung, P. & Yang, A. Breastfeeding and active bonding protects against children's internalizing behavior problems. *Nutrients* **6**, 76-89 (2013).
- 4) Akman, I. et al. Breastfeeding duration and postpartum psychological adjustment: Role of maternal attachment styles. *J. Paediatr. Child Health* **44**, 369-373 (2008).
- 5) Balogun, O. O. et al. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, (2016).
- 6) Karino, G. et al. Timing of changes from a primitive reflex to a voluntary behavior in infancy as a potential predictor of socio-

psychological and physical development during juvenile stages among common marmosets. *J. King Saud Univ. - Sci.* **27**, (2015).

7) Koshiba, M. et al. Socio-emotional development evaluated by Behaviour Output analysis for Quantitative Emotional State Translation (BOUQUET): Towards early diagnosis of individuals with developmental disorders. *OA Autism* **1**, 1-8 (2013).

8) Koshiba, M. et al. Psycho-cognitive intervention for ASD from cross-species behavioral analyses of infants, chicks and common marmosets. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* **15**, (2016).

9) Karino, G. et al. Common marmosets develop age-specific peer social experiences that may affect their adult body weight adaptation to climate. *Stress. Brain Behav.* **3**, 1-8 (2015).

10) Mimura, K. Multivariate PCA Analysis Combined with Ward's Clustering for Verification of Psychological Characterization in Visually and Acoustically Social Contexts. *J. Clin. Toxicol.* **03**, 1-6 (2013).

- 11) Koshiha, M. et al. Reading marmoset behavior “semantics” under particular social context by multi-parameters correlation analysis. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **35**, (2011).
- 12) Koshiha, M. et al. A cross-species socio-emotional behaviour development revealed by a multivariate analysis. *Sci. Rep.* **3**, (2013).
- 13) Karino, G., Senoo, A., Kunikata, T., Kamei, Y. & Yamanouchi, H. Inexpensive Home Infrared Living / Environment Sensor with Regional Thermal Information for Infant Physical and Psychological Development. (2020).
- 14) COMMITTEE OPINION. Term and Post term Pregnancy. *Am. Coll. Obstet. Gynecol.* **20**, 248-251 (2014).
- 15) Ziegler, T. E., Sosa, M. E. & Colman, R. J. Fathering style influences health outcome in common marmoset (*Callithrix jacchus*) offspring. *PLoS One* **12**, 1-14 (2017).
- 16) Tardif, S. D., Power, M. L., Ross, C. N. & Rutherford, J. N. Body mass growth in common marmosets: Toward a model of pediatric obesity. *Am. J. Phys. Anthropol.* **150**, 21-28 (2013).

- 17) Risueno-Segovia, C. & Hage, S. R. Theta Synchronization of Phonatory and Articulatory Systems in Marmoset Monkey Vocal Production. *Curr. Biol.* **30**, 4276-4283. e3 (2020).
- 18) Miller, C. T., Mandel, K. & Wang, X. The communicative content of the common marmoset phee call during antiphonal calling. *Am. J. Primatol.* **72**, 974-980 (2010).
- 19) Zürcher, Y., Willems, E. P. & Burkart, J. M. Trade-offs between vocal accommodation and individual recognisability in common marmoset vocalizations. *Scientific Reports* **11**, (2021).
- 20) Branjerdporn, G., Meredith, P., Wilson, T. & Strong, J. Infant Developmental Outcomes: Influence of Prenatal Maternal-Fetal Attachment, Adult Attachment, Maternal Well-Being, and Perinatal Loss. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **19**, (2022).
- 21) Koshiha, M. et al. Peer attachment formation by systemic redox regulation with social training after a sensitive period. *Sci. Rep.* **3**, (2013).

22) Hildingsson, I. & Rubertsson, C. Postpartum bonding and association with depressive symptoms and prenatal attachment in women with fear of birth. *BMC Pregnancy Childbirth* **22**, 1-9 (2022).

23) Koshiha, M., Senoo, A., Mimura, K. et al. A cross-species socio-emotional behaviour development revealed by a multivariate analysis. *Sci Rep* **3**, 2630 (2013). <https://doi.org/10.1038/srep02630>

24) Senoo A, Okuya T, Sugiura Y, Mimura K, Honda Y, Tanaka I, Kodama T, Tokuno H, Yui K, Nakamura S, Usui S, Koshiha M. Effects of constant daylight exposure during early development on marmoset psychosocial behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Aug 1;35(6):1493-8.

## IV. 結論

### 1. 研究の成果

本論文では、人間では実際に実験研究を行い立証できない「虐待」や「愛着形成」「社会性」の部分に関して、霊長類を用いて実験研究を行った。

第1章では、長年慣れ親しんだ雌雄のコモン・マーモセットに、新規性の高いビデオカメラをケージ入口正面の前に設置し動画記録を行い、人工知能 AI として脚光を浴びている深層学習に基づくアプリケーションである DeepLabCut で雌雄の各 10 点の特徴点の機械学習トレーニングを行い、4つのケージ位置スペースの滞在率を自動識別のうえに測定した結果、高く入口側に近位な HE スペースに有意に滞在する傾向、同居ペア間の同指標値は強く相関する傾向を認めることができた。この結果から、「関係性」があるかないか、影響しあっているか否かということの関係性が明らかとすることができた。

第2章では、マーモセットの母親と乳児に適切な摂食行動を学習させることができた。人間では、母親に自分の子孫との対話を強制することは不可能であるため、子どもを育てることを拒否する母親の心理状態の改善を誘発することは困難である。したがって、人間では様々な背景をもち、各自が気質や社会性が異なり、実験が困難であ

ったが、今回、マーモセットの母親と乳児の介入実験研究を行うことで母乳育児障害に介入するための最良のアプローチを検討することができた。

第2章では、介入研究は希少な症例のため統計的検証は困難であったため、第1章で統計学的な分析を行った。

## 2. 今後の研究課題

看護・助産領域においてエビデンスを求める際に、実際の人間で実験研究を行うことが困難である。今回の第2章の介入研究でも人間で虐待を生じている母児の介入実験研究（行動分析）を行うことは、倫理的に問題となり、困難である。また、人間は、様々な背景や気質、社会性が複雑であり、条件をそろえることも困難である。

霊長類の実験研究は、食べ物・生活すべてにおいて統制可能である。従って、医学の分野では、霊長類の研究は、必要不可欠となっている。

第1章及び第2章の研究は、症例数が少ないことと、助産分野における一部分の研究に過ぎない。よって、今後は症例数及び助産の抱えるさまざまな課題の研究を増やし研究を重ねていく必要がある。

### 3. 今後の動向と展開

看護・助産の分野では、行動分析等を行う際に定量分析を行っているものが少ない。今回の研究を基盤として、今後も霊長類モデルの定量的な分析を含む研究を行っていく必要があると考える。そして、看護・助産教育に寄与する定性および定量的課題・解決アプローチ法の探索を行うためには、今後、工学分野の研究者と共に共同研究を行う必要があると考える。

## V. 謝辞

本研究に対し、ご指導くださった、小柴満美子先生、はじめ研究協力およびご助言くださった埼玉医科大学の先生方および埼玉医科大学実験動物科のスタッフの方々に心より感謝申し上げます。また、山口大学と東北大学の研究主導的な支援に感謝します。

第1章及び第2章の研究は、日本学術振興会科学研究費補助金番号 16K10106、17K18648、19K08305 の助成を受けています。