

## 研究課題別事後評価結果

### 1. 研究課題名: 情動発達とその障害発症機構の解明

### 2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名

研究代表者 西条 寿夫(富山大学医学薬学研究部システム情動科学 教授)

主たる共同研究者

森 寿(富山大学大学院医学系研究科 教授)

鈴木 道雄(富山大学医学部医学科精神神経医学教室 教授)

関野 祐子(国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 部長)

Carlos Tomaz(ブラジル大学霊長類研究センター 教授)

### 3. 研究実施概要

情動には2つの側面があり、1つは中性の条件刺激と罰または報酬などの非条件刺激との連合を学習する機能である。この機能(連合学習)自体は昆虫からヒトまで共通に備わっており、同過程の亢進は注意欠陥多動性障害(PTSD)や不安およびうつ病に関連している可能性のあることが示唆されている。もう一つは、特に霊長類で発達している他者の表情などの社会的刺激を検出する能力(社会的認知機能)であり、ヒトでは思春期まで発達することが示唆されている。この機能の発達障害が自閉症であり、その喪失が統合失調症であるとの仮説がある。本研究チームでは、連合学習及び社会的認知能力という切り口で、情動発達とその障害発症機構を、ヒトおよび動物を用いて遺伝子、分子、細胞、行動レベルで総合的に解明することをめざした。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。

#### ② 社会的認知機能の発達とその障害

① サルを用いて視線方向および表情の識別に関する膝状体外視覚系及び扁桃体のニューロンの応答性を解析した結果、扁桃体はアイコンタクトの検出に重要な役割を果たしていること、また顔表情の識別は、体験に基づく学習により促進されることが明らかになった。さらにアイコンタクトの情報は、膝状体外視覚系を介する皮質下のルートにより、扁桃体に直接伝達されることが示唆された。(西条グループ)

② ヒト健常人脳の形態発達を主に磁気共鳴イメージング(MRI)を使って調べたところ、社会的認知機能と関連の深い側頭葉内側部(扁桃体、海馬体)の体積が思春期に増大することが明らかになった。(鈴木グループ)

③ ラット視床では、扁桃体と密接な線維連絡を有する視床の聴覚副経路中継核(視床後外側核、内側膝状体帯部領域)が過去の報酬体験と将来の報酬予測を符号化していることなどが判明し、従来大脳で処理されていたと考えられていた記憶や報酬予測などの認知機能が、視床レベルでも行われていることが明らかになった。(西条グループ)

④ 大脳皮質下領域の役割を明らかにするため、幼若期のオマキザルを用いて上丘を破壊し、社会的認知機能発達に及ぼす効果を解析している。これまでに、社会行動の低下、他の幼若サルに対する社会的ランクの低下およびヘビなどの嫌悪動物に対する嫌悪反応の低下などの特徴を呈することが明らかにされつつある。(Tomazグループ)

⑤ 3-9ヶ月齢の乳児を用いて、近赤外線分光法(NIRS)により解析した結果、乳児は他者の目の領域を有意に長く固視し、そのとき前頭前野の前部領域(前頭極)を中心とした領域の活動が増大することが明らかになった。さらに乳幼児では、情動機能と認知機能発達には正の相関があり、とくに身体的ストレス下におかれている乳児において相関が強いことなどが明らかになった。一方、社会行動が障害される統合失調症では、これらの領域を含む前頭葉領域の体積が減少しており、獲得した社会的知識の喪失が示唆された。(西条グループ、鈴木グループ)

⑥ ノックアウトマウスを用いた研究を行い、DNA メチル化、血小板由来成長因子β受容体、および NMDA 受容体などが扁桃体、海馬体などの発達に重要であることが明らかになった(森グループ)。

## (2) 情動学習(連合学習)とその異常

① 報酬刺激を用いた神経生理学的研究では、サル、ラットおよびマウスの扁桃体、海馬体、島皮質等に報酬予測的応答が認められ、これらの予測応答にはドーパミン D1 および D2 受容体が重要であることが明らかになった。(西条グループ)

② 麻酔下マウスを用いた罰刺激の研究で、聴覚刺激と連合して電気ショックを与えると、扁桃体における聴覚誘発電位の振幅が増大し、ジアゼパムの腹腔内投与により、その振幅増大が抑制されることを明らかにした。さらに扁桃体内の連合学習の神経ネットワークを解析するために、扁桃体スライス標本を作製し、光学的計測法で解析した。また、画像データの定量的処理解析法を開発した。(西条グループ、関野グループ)

## 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)

サルを用いた研究で、扁桃体ニューロンがアイコンタクトに強く応答すること、表情識別能は生後の体験に依存すること、さらにラットを用いた研究で、扁桃体と密接な関係を有する視床の特定の核に存在するニューロンが、過去の報酬体験と将来の報酬予測を符号化していることを発見し、記憶や報酬予測などの認知機能が視床レベルでも行われている可能性を示唆した。

さらに、社会的認知機能発達に及ぼす皮質下領域の役割を明らかにするために、幼若期のオマキザルの上丘を破壊し、行動学的解析をおこなった。その結果、正常サルに比べ、社会行動の低下、社会的ランクの低下、嫌悪反応の低下などが生じることを明らかにしつつある。

視覚情報が脳の視覚系をどのように賦活するかを、3—9 ヶ月齢の乳児で、近赤外分光法を用いて解析した結果、乳児は他者の目の領域を長く注視し、その時には前頭前野の前部領域(前頭極)を中心とした領域の活動が増大することを明らかにした。一方、社会的行動が障害されている統合失調症では、前頭葉領域の体積が減少していることを発見し、社会的行動における前頭葉の重要性を再確認した。

情動学習とその異常の研究では、動物脳や動物脳から作成した脳切片標本を使用し、扁桃体の活動が、電気ショックなどで動物に不安学習を起こすと増大することなどを見出し、情動学習における扁桃体の重要性を示した。

このように、当初の研究計画に沿って多彩な実験設定を行い、興味深い多くの知見を見いだしたことは十分評価できる。ただ、研究方向が拡散傾向にあり、個々の興味深い知見を系統的に検証し、結びつけるまでに至っていないのが残念である。各共同研究グループは、それぞれ興味深い成果を挙げており、また動物実験とヒトの研究を結びつけるグループ構成は評価できる。ただ、研究代表者の目標達成に関して、グループ間の連携が明確でなく、成果への貢献度も不十分である。

これらの研究成果は、原著論文(国内 12 件、国際 199 件)、招待講演(国内 48 件、国際 51 件)、口頭発表(国内 159 件、国際 33 件)、ポスター発表(国内 164 件、国際 89 件)で公表された。論文発表数が多いが、本研究の中心的結果の論文が未発表なのが残念であり、今後を期待する。

特許出願は(国内 1 件、海外 0 件)であった。また、本研究成果の一部はマスメディア(新聞・テレビ)で紹介された。(8 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

本研究は、多面的なアプローチで統合的に情動発達およびその障害の機構の解明を目指した遠大なテーマへの挑戦である。サルを用いて視線方向および表情の識別に関する膝状体外視覚系のニューロンの応答性を解析し、顔認知という社会性に重要な認知機能における上丘→視床枕→扁桃体の投射系の役割を明らかにし、さらにラットを用いた研究で、記憶や報酬予測などの認知機能が視床レベルでも行われていることを明らかにし、扁桃体など皮質下核が、情動や注意だけでなく脳発達や学習・記憶に関わっていることを示唆したことは高く評価できる。

研究代表者の独自の視点からの膝状体外視覚系の解析やドーパミン受容体ノックアウトマウス扁桃体からのニューロン活動の記録など極めてユニークな興味深い研究が進行しており、今後、研究の集約化・緻密化をはかり、十分な検証を行うことによりインパクトのある成果につながることを期待される。

情動発達のメカニズムの解明は、ヒトにおける心の発達の理解に貢献するとともに、現代社会において増加傾向にある情動障害を中心とする精神障害の理解や治療法の開発、さらには学習意欲の解明などにつながる重要なテーマであり、領域の趣旨とも良く合致しており、本研究成果は領域の戦略目標達成に貢献した

#### 4-3. 総合的評価

扁桃体を中心とした情動発達に関する研究で、扁桃体など皮質下核が情動や注意だけでなく大脳皮質の発達や学習・記憶に関わっていることを示唆すると共に、顔認知という社会性に重要な機能における上丘→視床枕→扁桃体の投射系の役割を明らかにしたことは高く評価できる。また、研究計画に沿って多面的アプローチから多彩な実験を行い、新しい知見を数多く見いだしたことも評価できる。ただ、サルの訓練に長期間を要したこと、グループ間の連携が十分でなかったことなどにより、研究期間内で、個々の成果を検証し結びつけるには至らなかったのが残念である。本研究テーマは時代の要請もあり、その重要性は今後増していくことが考えられ、本成果をもとに大きく発展していくことが期待される。

以上