

氏 名 びん とん はー
DINH TRONG HA

学 位 の 種 類 博 士 (医学)

学 位 記 番 号 富生命博甲第 89 号

学位授与年月日 平成 29 年 3 月 23 日

専 攻 名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

学 位 論 文 題 目 Superior neuronal detection of snakes and conspecific
faces in the macaque medial prefrontal cortex
(マカクサル内側前頭葉ニューロンはヘビおよび同種のサル
顔画像に高い応答性を有する)

論 文 審 査 委 員

(主査) 教 授 井ノ口 馨

(副査) 教 授 鈴木 道雄

(副査) 教 授 將積 日出夫

(副査) 教 授 高雄 啓三

指 導 教 員 教 授 西条 寿夫

【学位論文内容の要旨】

Dissertation abstract

Superior neuronal detection of snakes and conspecific faces in the macaque medial prefrontal cortex

Name : DINH TRONG HA

[Objective]

Primates devote considerable attention to snakes and conspecific faces, and the medial prefrontal cortex (mPFC) has been implicated in attentional allocation to biologically relevant stimuli. Recent neurophysiological studies investigations that monkey pulvinar neurons respond more quickly and more strongly to snakes and faces than to other stimuli. The pulvinar is a visual structure in the subcortical visual system that also includes the superior colliculus and amygdala. This visual system has been implicated in fast and coarse visual processing, and it appears to be particularly sensitive to snakes and emotional faces. The medial pulvinar and amygdala send robust inputs to the medial prefrontal cortex. Human fMRI studies support this prediction by showing increased activity in the mPFC in response to a virtual predator, live snakes, and emotional faces. However, it is not known whether snakes and emotional faces hold an elevated position in the mPFC or whether other predators, for instance, also generate strong responses. We tested the predictions that snakes and emotional faces are particularly salient visual stimuli for primates by conducting single-cell recordings of mPFC neurons in Japanese macaques (*M. fuscata*) in response to photographs of snakes, raptors, and mammalian carnivores, and photographs of neutral and emotional faces of monkeys and humans in a delayed non-matching to sample (DNMS) task.

[Methods]

We used two adults (1 female and 1 male) macaque monkey. Monkeys were trained to perform a delayed non-matching to sample (DNMS) task which monkeys were required to discriminate 8 categories of visual stimuli (snakes, monkey faces, human faces, raptors, carnivores, non-predators, monkey hands, and simple geometrical patterns). All of stimuli were adjusted to be the same luminance [(luminous intensity) ranged from 38.432 to 41.248 mcd] and the size of the stimulus area was $5\text{-}7 \times 5\text{-}7^\circ$. While monkeys performed the DNMS task, a glass-insulated tungsten microelectrode (0.8-1.51.5 M Ω at 1kHz) was stereotaxically inserted into the mPFC. Activities of mPFC neurons were recorded and then were isolated into single neurons for further analyses.

We also analyze responses of mPFC neuron to the scrambled and filtered [low pass filter (LPF) with 6 cycles/image and high pass filter (HPF) with 20 cycles/image] stimuli that elicited strongest responses among the 8 categories.

For stereotaxic localization of the mPFC neurons, a tungsten marker was inserted near the target area and MRI scans of the monkey brain were taken. After the last recording session, tungsten

markers were implanted near the target area under anesthesia. The brains were perfused, fixed with formalin solution, removed from the skulls, and cut into 120- μ m sections containing the mPFC. The sections were stained with Cresyl violet, and the location of each recording sites were then determined by comparing the stereotaxic coordinates of recording sites with those of marker positions.

[Results]

Of 538 mPFC neurons recorded, 215 were tested with all 32 visual stimuli. Of these 215, 93 neurons responded to one or more stimuli. The responses to snakes and monkey faces were unique. First, the ratios of neurons that responded best to snakes and monkey faces were larger than those of neurons that responded best to other categories. Second, mean response latencies were faster to snakes and monkey faces than to other stimuli. Third, population activity of the mPFC neurons discriminated snakes within 100 ms latency. These responses were dependent on low-frequency images; HPF of the visual stimuli decreased neuronal responses but LPF did not. Furthermore, emotion significantly affected responses of the mPFC neurons; responses to emotional faces were larger and faster than those to neutral faces. In the present study, snake and monkey faces-best neurons were concentrated in the ventral part of the mPFC that roughly corresponds to the pregenual and subgenual parts of the anterior cingulate cortex.

[Conclusions]

The present results indicated that the mPFC neurons responded preferentially to snakes and emotional monkey faces compared to other predators, non-predators, neutral faces, and other visual stimuli. These neurons were mainly located in the pregenual and subgenual parts of the anterior cingulate cortex. Predation by snakes (the Snake Detection Theory) and primate sociality (the Social Brain hypothesis) are suggested to be important selective forces in brain evolution. Our findings suggest that these selective forces might have been important in shaping the response characteristics of mPFC neurons.

【論文審査の結果の要旨】

〔目的〕

霊長類の脳の進化に関して、1) ヘビは人類を含む霊長類共通の天敵であり、人類の脳はヘビを検出する視覚能力を高めるために進化してきた（ヘビ検出仮説）、2) 霊長類は集団生活を送ることが特徴であり、社会集団における個体間の相互作用により脳が進化してきた（社会脳仮説）ことなどが示唆されている。一方、神経心理学的研究により、内側前頭前野はどの物体に注意を向けるのかという注意の配分に関与し、霊長類は特にヘビと同種の顔に注意を向けることが示唆されている。また、内側前頭前野は視床枕から線維投射を受け、網膜→上丘→視床枕→扁桃体からなる膝状体外視覚系（皮質下視覚経路）はヘビと顔に応答性が高いことなどが報告されている。本研究では、内側前頭前野におけるヘビ検出仮説および社会脳仮説を神経生理学的に検討するため、ヘビ画像やサルおよびヒトの顔画像等に対するサル内側前頭前野ニューロンの応答性を解析した。

〔方法〕

2 頭のサルに遅延見本非照合課題を訓練して視覚刺激を識別させた。訓練後、微小電極を内側前頭前野に刺入して単一ニューロン活動を記録し、各視覚画像に対する応答を解析した。遅延見本非照合課題では、(1) ヘビ画像（計 4 種類）、(2) サルの顔画像（2 頭のサルの中性表情および恐怖表情、計 4 種類）、(3) ヒトの顔画像（2 人の中性表情および恐怖表情、計 4 種類）、(4) サルの手画像（2 頭のサルの手表および手背、計 4 種類）、(5) 猛禽類の画像（計 4 種類）、(6) 肉食獣の画像（計 4 種類）、(7) 無害動物の画像（計 4 種類）および (8) 単純幾何学図形（計 4 種類）の合計 32 画像を用いた。さらに、一部のニューロンについては、原画像だけでなく、画像を細分化して再配置した細片スクランブル画像、画像の位相をスクランブルした位相スクランブル画像、低空間周波数フィルターをかけた画像（画像の低空間周波数成分＝低解像度の画像）、および高空間周波数フィルターをかけた画像（画像の高空間周波数成分）からなる変換画像をテストした。

ニューロン活動の記録後、各視覚刺激に対する反応潜時、および刺激呈示後 500ms の応答強度を解析した。また、各視覚刺激に対するニューロン集団の応答パターンを多次元尺度分析法（MDS 法）を用いて解析した。ついでその結果である各視覚刺激間の関係を、2 次元刺激空間上にプロットし、視覚刺激の識別性を重判別分析を用いて解析した。

〔結果〕

記録した 538 個の内側前頭前野ニューロンのうち 215 個のニューロンについて 32 種類の全ての画像をテストした。これら 215 ニューロンのうち 93 個が視覚刺激に応答した。これら内側前頭前野ニューロンは、最大反応を示した刺激カテゴリーにより、ヘビ・ベストニューロン、サル顔

・ ベストニューロン等に分類された。全応答ニューロンに占める各ベストニューロンの割合を解析した結果、8種類のニューロンのうち、ヘビ・ベスト及びサル顔・ベストニューロンの割合が最も高く、各画像に対する応答潜時は、ヘビ画像およびサル顔画像が最も短いことが明らかになった。さらに、これら内側前頭前野ニューロンの応答と、以前に報告した視床枕ニューロンの応答間に有意な正相関が認められ、両領域間の機能連関が示唆された。また、サル及びヒトの顔に対する応答を解析した結果、ヒトの顔画像と比較してサルの顔画像に有意に強く応答すること、および中性顔画像と比較して表情画像により強く応答することが明らかになった。

変換画像に対する解析では、内側前頭前野ニューロンは低空間周波数成分には原画像とほぼ同様に応答したが、細片スクランブル画像、位相スクランブル画像および画像の高空間周波数成分には応答強度が減弱することが明らかになった。これらの結果は、内側前頭前野ニューロンは、画像の形状かつその低空間周波数成分の視覚情報処理に関与していることを示している。

MDS 解析では、刺激呈示後 50 -100 ミリ秒間の応答を用いて解析した結果、ヘビ画像が他画像と分離して 2 次元空間に分布していた。一方、刺激呈示後 100 -150 ミリ秒間の応答を用いて解析すると、ヘビ画像およびサルの顔画像が他画像から分離して 2 次元空間に分布していた。これらの結果は、内側前頭前野ニューロン集団の応答パターンにより、早い潜時でヘビおよびサル顔画像が識別されることを示している。

内側前頭前野ニューロンの中でとくにヘビおよび顔画像に応答したニューロンは、前部帯状回皮質膝前部および膝下部に位置していた。

[総括]

以上から、サル内側前頭前野ニューロンは、霊長類の天敵であるヘビの画像および同種のサル顔画像に最も強く応答し、その低解像度の情報を素早く処理していることが明らかになった。これらサル内側前頭前野ニューロンは、膝状体外視覚系と同様の応答特性を有しており、内側前頭前野は、膝状体外視覚系に属する視床枕から低解像度の素早い入力を受け、注意の分配によりヘビ画像およびサル顔画像を優先的に処理するように他の大脳皮質における情報処理に影響を及ぼしていることが示唆された。

霊長類の脳の進化に関しては、ヘビ検出仮説以外にも、社会脳仮説が提唱されている。fMRI を用いた研究により、前部帯状回を含む内側前頭前野は、顔刺激を含む様々な社会的刺激やサバイバルゲームにおける捕食者に応答性が高いことが報告されている。本研究は、サル内側前頭前野ニューロンが、ヘビとともに同種のサルの顔画像に高い応答性を有することを初めて明らかにしており、ヘビ検出仮説と社会脳仮説のいずれも脳の進化に関与していることを示唆する神経生理学的基盤を提供するものである。

以上より、Ha 君は、サル内側前頭前野ニューロンがヘビおよび同種顔画像の速い処理に関わっていることを神経生理学的に初めて明らかにした。本研究は新規性が高く、また、医学における学術的重要性に富み、さらにヘビ恐怖症等臨床的疾患の発症に関わる所見を提供するものであ

り、本審査委員会は本論文を価値の高いものであると評価し、博士（医学）の学位に十分値するものと判定した。