

氏名	たづみ とおる 田積 徹
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	富生命博乙第4号
学位授与年月日	平成26年8月28日
学位授与の要件	富山大学学位規則第3条第4項該当
学位論文題目	Neural correlates to seen gaze-direction and head orientation in the macaque monkey amygdala. (他個体の視線と顔方向に対するマカクザル扁桃体ニューロンの応答性)
論文審査委員	
(主査)	教授 笹原 正清
(副査)	教授 森 寿
(副査)	教授 鈴木 道雄
(副査)	教授 黒田 敏
紹介教員	教授 西条 寿夫

## 【学位論文内容の要旨】

### 目 的

霊長類では、社会的相互作用の場面において、他個体の視線方向はコミュニケーションのための重要なシグナルである。これまでに、自閉症患者は他者の視線方向の認知障害や社会的相互作用の場面での不適切な行動を示すことが報告されてきた。さらに、自閉症患者は扁桃体に解剖学的な異常が認められることが明らかにされている。これらの知見は扁桃体が社会的相互作用の場面において視線方向の認知に重要な役割を果たすことを示唆する。

ヒトを対象とした機能的イメージング研究や神経心理学的研究により扁桃体がこれら社会的認知に重要な役割を果たしていることが報告されているが、扁桃体と視線や顔方向の認知に関する神経生理学的研究は極めて少ない。1990年代に **Brother** を中心とした研究グループだけが視線方向に識別的に応答するニューロンが扁桃体に存在する可能性を報告した。彼らは、他個体が被験体のサルを見つめているときに応答するが、同個体と同じ姿勢でサルを見つめていないときには低い応答を示す 2 つニューロンが扁桃体に存在することを明らかにした。しかしながら、この実験ではこれらのニューロンについて詳細なテストが行われなかったため、サル扁桃体ニューロンが他個体の視線方向をコードするのかどうか不明である。また心理学的研究では、視線方向の知覚が顔方向によって影響されることが示されている。さらに機能的イメージング研究では、視線と顔方向の両因子によって顔関連脳領域の活動が修飾されることが報告されている。しかしながら、視線と顔方向の交互作用の神経生理学的基盤は不明である。

本研究では、視線方向の認知におけるサル扁桃体の役割を明らかにするため、サル扁桃体ニューロンが他個体の視線方向の情報をコードするのかを神経生理学的に調べることを目的とした。さらに扁桃体ニューロンの視線方向に関係した応答が顔方向によって影響されるかどうかを検討し、顔方向による視線知覚調節の神経生理学的基盤の一端を明らかにすることを目的とした。

### 方 法

サル (*Macaca fuscata*) 2 匹 (オス 8.0 kg、メス 5.8 kg) を用いた。サルをモンキーチェアに座らせ、頭部固定装置によってサルの頭部を固定後、サルから 30cm 離れた場所に 19 inch のモニターを設置した。そ

して、マニピュレーターでガラス被覆タングステン微小電極を脳定位的にサル扁桃体に刺入し、以下の課題遂行中の扁桃体ニューロン活動を記録した。記録したニューロン活動はクラスター分析により単一ニューロン活動に分離した。

刺激として、2人の男性モデルから撮影した中性表情の顔写真（フルカラー）を使用した。顔方向はサルに正対している **frontal face**（正面顔）とサルから見て左30度に回転した **profile face**（横顔）を用いた。正面顔では、サルを直視している **directed gaze**（アイコンタクト）と、サルから見て左あるいは右に眼球を30度回転させた **averted gaze**（斜方向の視線）の三つの視線を、横顔ではサルを直視しているアイコンタクトと、サルから見て眼球を左30度に回転（顔方向と同じ）させた二つの視線を用いた。さらに、コントロール刺激として2つの幾何学図形を使用した。

視線方向の継時的遅延非見本合わせ課題は、同じ顔方向、同じモデルの画像においてアイコンタクトと斜方向の視線をペアとして用い、視線方向の変化を弁別させた。サンプル刺激の呈示（サンプル期）後に、視線方向が変化するターゲット刺激の呈示（ターゲット期）までに挿入される刺激数（1～4回）はランダムに設定した（対比期）。対比期後のターゲット刺激の呈示期間中およびターゲット刺激の呈示終了後2秒以内にボタン押せばジュースを与えた。

対比期で1回目に呈示された刺激を除き、2回目～4回目で呈示された刺激において、呈示開始前500msecと呈示開始後500msecの発火頻度を解析した。各刺激に対する応答強度（呈示開始後500ms中の発火頻度－呈示開始前500ms中の発火頻度）を算出し、単純図形よりも顔刺激に強く応答したニューロンを顔ニューロンと定義した。さらに、以下の統計的基準によって、顔ニューロンを分類した。モデル（2）×視線方向（2：アイコンタクトと左30度の斜方向の視線）×顔の方向（2：正面顔と横顔）の3要因の分散分析（一般線形混合モデル）を行い、視線方向の主効果が有意（ $p<.05$ ）であれば、そのニューロンを視線方向識別ニューロンと定義した。一方、顔の方向の主効果が有意（ $p<.05$ ）であれば、顔方向識別ニューロンと定義した。さらに、視線方向と顔方向を要因として含む交互作用が有意（ $p<.05$ ）であれば交互作用応答ニューロンと定義した。

## 結 果

扁桃体から 1091 個のニューロンを記録し、そのうち 44 個が幾何学図形と比較して顔により強く応答した（顔ニューロン）。分散分析の結果にもとづいて顔ニューロン 44 個を分類した結果、顔方向識別応答ニューロン数の割合は、視線非識別応答ニューロン群（42.3%, 11/26）と比較して、視線識別応答ニューロン群においてより高かった（83.3%, 15/18）。また顔ニューロン 44 個のうち、17 個は交互作用応答ニューロンであった。17 個のうち、11 個（65%）は視線識別応答／顔方向識別応答ニューロンであった。これらの結果は、視線に識別的に応答する扁桃体顔ニューロンは顔方向にも識別的に応答し、視線と顔方向によって交互作用的に調節されることを示す。

つぎに顔のどの情報（モデル、視線方向、顔方向）が、扁桃体顔ニューロンの応答強度の変動を説明するのかを明らかにするために、顔ニューロン 44 個の応答強度について因子分析（主因子法、Varimax 回転）を行った。その結果、正面顔と横顔の 2 つの因子が抽出された。また顔ニューロンそれぞれにおいて、各モデルに対する応答強度を顔の方向と視線の方向別に平均した後に、顔ニューロン 44 個の応答強度の平均を算出したところ、横顔での平均応答強度は斜方向の視線よりもアイコンタクトに対して有意に大きかった。正面顔に対する平均応答強度は、斜方向の視線よりもアイコンタクトを有する顔に対して大きい傾向が認められた。各モデルと顔方向に対する応答強度を視線方向別に平均した場合は、斜方向の視線よりもアイコンタクトに対して有意に大きかった。これらの結果は、扁桃体顔ニューロンの応答が顔方向によって変動するが、アイコンタクトを有する顔刺激に対して応答性が高いことを示す。

また、刺激の呈示開始後 100msec までの発火頻度に基づいて算出した応答強度で解析した場合、顔ニューロン 44 個の平均応答強度は斜方向の視線よりもアイコンタクトに対して大きかった。一方、刺激開始後 100 から 300msec の間で算出した応答強度では、斜方向の視線とアイコンタクトの間に有意差が認められなかった。同様の分析を横顔と正面顔について行ったところ、いずれの期間においても横顔と正面顔の間に有意差が認められなかった。これらの結果は、扁桃体顔ニューロンがアイコンタクトの顔刺激に対して 100msec 以下の速い潜時で応答性が高いことを示す。

## 考 察

本研究で使用した刺激セットによるニューロン応答の詳細なテストによって、サル扁桃体ニューロンが他個体の視線方向の情報をコードすることが明らかとなった。さらに、扁桃体顔ニューロンの応答は視線と顔方向によって交互作用的に調節されるが、因子分析の結果はその応答の変動が顔方向によって生じることが明らかとなった。また、アイコンタクトと斜方向の視線に対する顔ニューロン 44 個の平均応答強度の違いは、顔方向によって異なることが明らかとなった。これらの結果は、顔方向による扁桃体顔ニューロンの応答性は、視線などの要因とは比較的独立しているが、視線方向に対する応答性は顔方向などの要因に依存していることを示唆する。これらの結果は、視線方向の知覚が顔方向に依存していることを示した心理学的研究結果と一致しており、扁桃体が関与している可能性を示唆する。

扁桃体顔ニューロンは 100msec 以下の速い潜時でアイコンタクトの顔刺激に対して高い応答性を有することが明らかとなった。一方、扁桃体に投射する下側頭皮質ニューロンの視覚刺激に対する応答潜時は 100-140msec であることから、扁桃体顔ニューロンは直接皮質下の視覚経路から視線方向の情報を受けている可能性が示唆される。サルの側頭葉の上側頭溝は視線と顔方向に選択的に応答するニューロンが存在し、また扁桃体と相互に神経結合を有することが報告されている。これらの知見を合わせると、視線と顔の方向の情報が脳皮質連合野経由で上側頭溝に到達する前に、扁桃体においてこれらの情報が相互作用的に処理されると推察される。

以上

## 【論文審査の結果の要旨】

### 〔目的〕

他者の視線や顔方向の認知は非言語的コミュニケーションのための重要な認知機能（社会的認知機能）であり、霊長類で最も発達している。社会的認知機能に障害を呈する自閉症患者では扁桃体に機能的ならびに解剖学的異常が認められ、また機能的イメージング研究や神経心理学的研究により扁桃体がこれら社会的認知機能に重要な役割を果たしていることが示唆されている。一方、心理学的研究により、視線方向の認知は顔方向によって影響を受けることから、両顔情報が同一脳領域で符号化されていることが示唆されている。しかし、これまで扁桃体における視線や顔方向に関する神経生理学的研究は極めて少なく、視線や顔方向の認知の神経機構は不明である。本研究では、視線および顔方向の認知における扁桃体の役割を明らかにするため、サル（*Macaca fascicularis*）の扁桃体からニューロン活動を記録し、種々の視線方向および顔方向からなる顔画像に対する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顔画像の視線方向を識別させた。訓練後、微小電極を脳定位的に扁桃体に刺入して単一ニューロン活動を記録し、各顔画像に対するニューロンの応答性を解析した。顔画像として、二人の男性モデルを用い、(1)顔方向が正面向きでかつ視線が左、右または正面（アイコンタクト）を向いた顔画像（計6種類）、および(2)顔方向が左向きでかつ視線が左、または正面を向いた顔画像（計4種類）を作成した。また、コントロール画像として(3)単純幾何学図形（計2種類）を用いた。

記録したニューロン活動は、刺激呈示開始前 500msec と呈示後 500msec の発火頻度を解析した。各刺激に対する応答強度（呈示後 500ms 中の発火頻度－呈示前 500ms 中の発火頻度）を算出し、単純図形よりも顔刺激に強く応答したニューロンを顔ニューロンと定義した。さらに、モデル×視線方向×顔方向の3要因の分散分析（一般線形混合モデル）により個々の顔ニューロンの応答を解析し、1) 視線方向の主効果が有意 ( $p < .05$ ) であるニューロンを視線方向識別ニューロン、2) 顔方向の主効果が有意 ( $p < .05$ ) であるニューロンを顔方向識別ニューロン、および3) 視線方向と顔方向間の交互作用が有意 ( $p < .05$ ) であるニューロンを交互作用応答ニューロンと定義した。また、ニューロン集団による顔情報の符号化を解析するため、すべての顔ニューロンのすべての顔画像に対する応答を因子分析（主因子法、Varimax 回転）により解析した。

### 〔結果〕

扁桃体から 1091 個のニューロンを記録し、そのうち 44 個が顔ニューロンであった。顔ニューロン 44 個のうち、18 および 26 個がそれぞれ視線識別応答ニューロンおよび視線非識別応答ニューロンであり、顔方向識別応答ニューロン数の割合は視線識別応答ニューロンにおいて有意に高かった (83.3%, 15/18)。また顔ニューロン 44 個のうち、17 個が交互作用応答ニューロンであ

り、これら 17 個のうち、11 個（65%）は視線識別応答／顔方向識別応答ニューロンであった。これらの結果は、視線に識別的に応答する扁桃体顔ニューロンは顔方向にも識別的に応答し、その顔画像に対する応答が視線と顔方向によって交互作用的に影響されることを示している。

一方、顔ニューロン 44 個の応答について因子分析を行った結果、正面顔と横顔の 2 つの因子が抽出された。また、正面向きの視線に対する 44 個の顔ニューロンの平均応答強度は斜方向の視線よりも有意に大きかった。さらに、同様の解析を、刺激呈示後 0-100msec と 100-300msec に分けて行なった結果、刺激呈示後 0-100msec の短潜時の期間においてのみ、正面向きの視線に対する平均応答強度が斜方向の視線よりも有意に大きかった。

#### 〔総括〕

他者の視線や顔方向の認知は非言語的コミュニケーションのための重要な認知機能（社会的認知機能）であり、霊長類で最も発達している。本研究では、扁桃体顔ニューロンは、顔に選択的に応答するだけでなく、視線および顔方向に識別的に応答し、その視線に対する応答は顔方向に影響されることが明らかになった。さらに、顔ニューロンは、とくに 100msec 以下の短潜時において、正面向きのアイコンタクトのある視線に対する応答性が高いことが明らかになった。これらの結果は、扁桃体顔ニューロンは、顔情報を大脳皮質経路に加えて、視床枕等の皮質下経路から直接受け、その情報を大脳皮質に送っていることを示唆する。本研究の結果は、霊長類の扁桃体における社会的認知機能の神経生理学的基盤となるものであり、社会的認知機能の障害を伴う自閉症の扁桃体障害仮説を支持する。

以上より、本研究において扁桃体顔ニューロンが視線および顔方向を符号化していることをニューロンレベルで初めて明らかにした点は新規性がある。また、扁桃体における社会的認知機能を担うニューロンの存在を明らかにし、扁桃体に至る顔情報処理の経路を神経生理学的に検討した点は学術的重要性も高く、さらに自閉症児の視線に対する障害を扁桃体機能障害として捉えることができる可能性を示唆した等の理由により臨床的発展性が期待できる。以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。