

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02121

研究課題名(和文) 社会性低下の神経機構の解明とその療法への展開

研究課題名(英文) Neural mechanisms underlying reduced sociability and prospect for rehabilitation

研究代表者

三谷 章 (Mitani, Akira)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：50200043

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：社会性の低下はリハビリテーションのさまざまな対象者に観察される症候であるが、その神経基盤は未明のままである。本研究では、社会性に深く関わっている内側前頭前皮質(mPFC)の働きについて検索した。ヒトでは、社会性の発現において不可欠である自己認識に関連してmPFCは活動増加した。動物実験では、mPFCの前辺縁皮質(PL)ニューロンは攻撃行動の際に活動増加し、下辺縁皮質(IL)ニューロンの活性化は抗不安行動を誘発した。ヒトおよび動物においてmPFCが社会性発現に重要な働きをしており、互いに異なった活動をするPLとILが相互的調節機能を果たすことによって社会的行動が発現している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会性の低下は、リハビリテーションの臨床においてさまざまな対象者に観察される中核的機能障害であるが、その基盤となっている神経機構は依然未明のままである。本研究結果は、臨床において既に内側前頭前皮質を活性化させる訓練法として実践され、実際にそれをを用いた介入によって患者の社会的な生活技術の改善効果が報告されているいくつかのリハビリテーション療法に基礎科学的根拠を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Reduced sociability is a central symptom of patients undergoing various neuropsychiatric rehabilitations, and yet the neural mechanisms underlying reduced sociability remain unclear. We examined the roles of the medial prefrontal cortex (mPFC) in social behavior. Human brain activity associated with self-consciousness was investigated using fMRI. The mPFC showed a significant increase in activation when participants produced the feeling of body ownership. In animal experiments, neural activity in the prelimbic (PL) and infralimbic (IL) cortices located in the ventral part of the mPFC was examined. PL neurons increased firing when the mouse attacked others, and the electrical stimulation of rat IL exerted active action to overcome anxiety-like behavior. The mPFC activity, especially the interactive modulation between the PL and IL neural activities, may play an important role in exerting social behavior.

研究分野：リハビリテーション神経科学

キーワード：リハビリテーション 社会性 内側前頭前皮質 ユニット活動 fMRI

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 集団の中で他者との相互関係を良好に保ちながら適応的に生活することが困難となる社会性の低下は、リハビリテーションの臨床においてさまざまな対象者に観察される中核的機能障害であるが、その基盤となっている神経機構は依然未明のままである。社会性低下を生じさせている神経機構の解明とその科学的根拠に基づいたリハビリテーション介入が望まれている。

(2) 脳腫瘍摘出手術などのために内側前頭前皮質の一部を失った患者では他者に対する思いやりの欠如やモラルの低下が認められ<sup>1)</sup>、また頭部外傷により内側前頭前皮質に損傷を受けた患者では欲求不満耐性が減弱し、衝動的攻撃性が出現する<sup>2)</sup>ことが報告されている。さらに、PTSD患者では内側前頭前皮質の活動が低下しているという脳機能イメージング法を用いた研究報告もある<sup>3)</sup>。これらの報告は、社会性低下に内側前頭前皮質が関与していることを示唆している。

(3) 内側前頭前皮質は、ヒトでも齧歯類でも前頭葉の腹内側面に存在している。内側前頭前皮質内の前辺縁皮質(PL)と下辺縁皮質(IL)は、ともに情動発現に深く関わっている扁桃体に直接線維投射しており、社会行動に大きな影響を与えていると考えられている。社会的行動中のPLとILのニューロン活動を観察すると、接近・接触・攻撃行動時にPLは活動亢進するのに対し、ILは活動低下することが観察され、PLとILは相反的な活動をすることが示唆されている<sup>4)</sup>。

## 2. 研究の目的

本研究では、社会的行動におけるPLとILの役割を探索し、社会性低下の原因としてのPLおよびILの機能変化について明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究の動物実験は京都大学動物実験委員会の承認を得て行い、ヒトを対象とする実験は京都大学大学院医学研究科・医学部「医の倫理委員会」の承認を得て実施した。

(2) 動物実験 1: 恐怖や不安は安寧な日常生活を阻害する要因であり、円滑な社会行動を行うためにはそれらを適切に制御することが必要である。恐怖や不安を克服する抗不安様作用の発現に関してPLおよびILがどのように関わるかについて検討した。不安関連行動中のラットのPLおよびILを電気刺激することによって起こる行動変化とその行動に関連するニューロン活動を解析した。雄ラットを用いた。不安水準を評価するために、動物が生得的に持つ探索動因による接近行動と落下不安が動因となる回避行動とのコンフリクトモデルである高架式十字迷路テストを行った。高架式十字迷路は、床から50 cmの高さに設置された、壁に囲まれたclosed arm(CA)と壁のないopen arm(OA)が十字型に直交する迷路である。OA滞在時間及び進入回数の割合が高いほど不安水準が低いと評価された。電気刺激実験ではILまたはPLに刺激用電極をあらかじめ挿入したラットをCA上に置き、1分間の慣れ期間(PRE)の後、20 Hz、100  $\mu$ Aの二相性矩形波を用いて電気刺激した。3分間の刺激期間(ON)と刺激なしの期間(OFF)を2回繰り返し、その間の行動変化を観察した(PRE ON1 OFF1 ON2 OFF2)。ニューロン活動記録実験ではILまたはPLにマルチユニット記録用電極をあらかじめ挿入したラットの頭部に、我々が独自に開発した無線送信機TOSAKAを装着して、10分間の高架式十字迷路テスト中のニューロン発火活動を記録し、その迷路上の行動に関連したニューロン活動を解析した。

(3) 動物実験 2: 集団内では他者との社会的な相互的行動が求められる。PLおよびILが社会的行動の発現に重要な役割を担っていると考えられるが、集団行動中でのPLおよびILのニューロン活動については未だ報告がない。集団内で社会的順位付けを行うなど、多様な社会的行動をすることが報告<sup>5)</sup>されているマウスにおいて、集団内社会的行動中のPL、ILそれぞれのニューロン活動を観察した。赤ライト照明のシールド暗実験室(照度5ルクス)に、縦×横×高さが30×30×30 cm、すべて不透明な灰色の亚克力板でできたオープンフィールドボックスを設置した。行動観察用のデジタルカメラをオープンフィールドボックスの直上約50 cmに取り付けた。オープンフィールドボックス内に5-10匹のグループ飼育雄マウスと、ILまたはPLにマルチユニット記録用電極をあらかじめ挿入しておいた無線ニューロン活動送信機装着の単独飼育雄マウス1匹を入れ、social interaction testを行い、その間の単独飼育マウスの行動とPL、ILのニューロン活動を15分間記録した。

(4) ヒトを対象とした実験 1: 正常な社会的行動を発現するうえで、自己と他者の関係性を認識することは不可欠である。すなわち自己を認識し、他者の立場を認識することが必要である。自己を認識した時に活動する脳領域について機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて計測した。ラバーフットイリュージョン(RFI)実験を行った。見えないように隠された自身の足と目前に置かれたラバーフット(RF)を同時に撫でられると、RFをあたかも自身の足のように感じる錯覚が生起する。この時、脳内に新たな自分の足という認識が形成されると考えられる。もし、上述の動物実験で示唆された内側前頭前皮質が社会的行動の発現に関わるのであれば、このRFが自分の身体の一部として認識された時にこの内側前頭前皮質が活性化するはずである。このこ

とを検証した。3T スキャナー内で仰臥位となった参加者に、顔面上に設置された鏡に映る RF を注視させた。実験者は参加者から見えないようにした参加者自身の足と RF の母趾背側面を筆を用いて同時に約 1Hz で撫でた(同期刺激)。錯覚生起後 30 秒間同期刺激を継続した後、錯覚を消失させるために参加者の足と RF を交互に撫でた(非同期刺激)。これを 1 セッションとして、左右の足でそれぞれ 4 セッション行った。その後、同期刺激中の錯覚生起前 15 秒間と生起後 15 秒間の脳活動を比較検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 動物実験 1

電気刺激: IL 刺激群 (22 頭) では、PL 刺激群 (19 頭) およびコントロール群 (電気刺激をしない; 24 頭) に比べ、刺激中の OA 滞在時間の割合 (IL 刺激群、PL 刺激群、コントロール群: ON1 で  $32.0 \pm 5.8\%$ 、 $10.5 \pm 3.6\%$ 、 $11.7 \pm 3.5\%$  (平均値  $\pm$  標準誤差); ON2 で  $24.3 \pm 5.6\%$ 、 $6.1 \pm 4.9\%$ 、 $3.4 \pm 1.8\%$ ) および進入回数の割合 (IL 刺激群、PL 刺激群、コントロール群: ON1 で  $36.6 \pm 5.4\%$ 、 $16.3 \pm 4.7\%$ 、 $18.8 \pm 4.7\%$ ; ON2 で  $30.3 \pm 5.5\%$ 、 $8.5 \pm 4.8\%$ 、 $8.1 \pm 3.8\%$ ) が有意に高かった (図 1)。

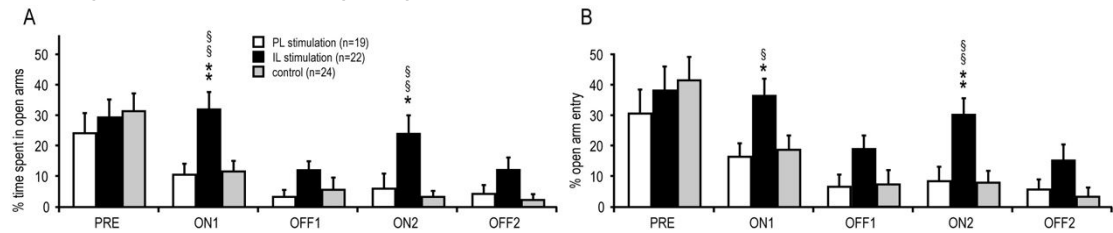


図 1. オープンアームでの滞在時間の割合 (平均値+標準誤差)。

A は OA 滞在時間を示す。B は OA 進入回数の割合を示す。PL 刺激群 (白カラム), IL 刺激群 (黒カラム), コントロール群 (灰カラム)。横軸は各実験区間を示す。\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ : PL 刺激群と比べて有意差あり, § $P < 0.05$ , §§ $P < 0.01$ : コントロール群と比べて有意差あり。

ニューロン活動記録: IL 記録群 (10 頭) および PL 記録群 (7 頭) において、高架式十字迷路の各 arm への進入中のニューロン発火活動変化を解析した。IL 記録群では、CA から OA あるいは CA から CA への進入時において、OA 進入 1-3 秒前のニューロン発火頻度 (正規化数値:  $1.49 \pm 0.24$ ) が CA 進入 1-3 秒前の発火頻度 ( $0.83 \pm 0.15$ ) に比べ有意に高かった。一方、PL 記録群では、各 arm への進入に関連したニューロン活動の有意な変化は認められなかった (図 2)。

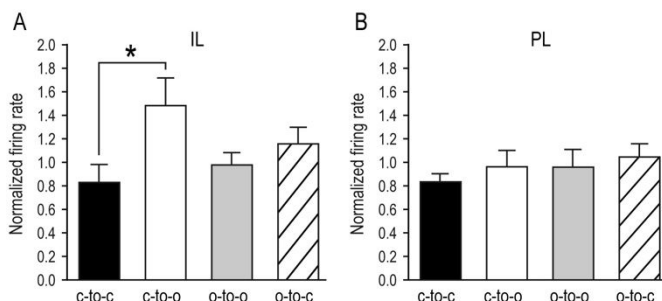


図 2. IL および PL ニューロン活動。CA から CA へ (黒カラム, c-to-c), CA から OA へ (白カラム, c-to-o), OA から OA へ (斜線カラム, o-to-o), OA から CA へ (斜線カラム, o-to-c) それぞれラットが移動する直前 (1-3 秒前) の IL ニューロン (A) および PL ニューロン (B) の発火率 (正規化) を示す (平均値+標準誤差)。\* $P < 0.05$ 。

##### (2) 動物実験 2

行動分類: オープンフィールドボックスにおける単独飼育マウスの行動は以下のような 3 つのパターンに分類された (図 3)。

- 1) 単独行動: 単独飼育マウスがグループ飼育マウスから離れて行動している。単独行動には、歩行、立ち上がり、不動などの行動が含まれる。
- 2) 攻撃行動: 単独飼育マウスがグループ飼育マウスのいずれかを攻撃する。攻撃行動には、押さえつける、噛みつく、パンチングが含まれる。
- 3) 集団行動: 単独飼育マウスが他のマウスと接触している、または複数のマウスに囲まれて集団行動している。集団行動には、接触、集団内歩行、集団内不動などの行動が含まれる。

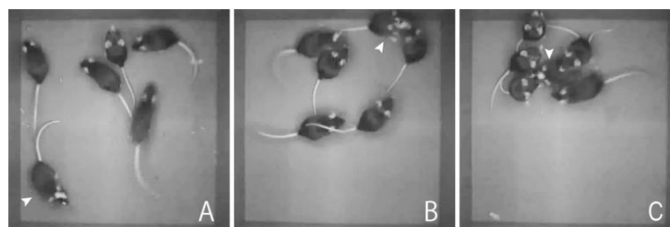


図 3. マウスの集団行動。

白矢頭は送信機を装着している単独飼育マウスを示している。A: 単独行動, B: 攻撃行動, C: 集団行動。

ニューロン活動記録：PL、ILのマルチユニット活動について、それぞれ攻撃行動、単独行動、集団行動時の正規化した発火率を比較した。その結果、PLについては攻撃行動中のマルチユニットの発火率 ( $1.90 \pm 0.28$  (平均値  $\pm$  標準誤差),  $n = 5$ ) が単独行動中 ( $1.03 \pm 0.02$ ,  $n = 7$ ) 集団行動中 ( $0.90 \pm 0.05$ ,  $n = 7$ ) と比較して有意に高いことが示された ( $F = 15.72$ ,  $P < 0.001$ , one-way ANOVA): Bonferroni の多重比較の結果、攻撃行動中のマルチユニットの発火率は単独行動中のマルチユニットの発火率より有意に高かった ( $P = 0.001$ )。また、集団行動中のマルチユニットの発火率と比較しても、攻撃行動中のマルチユニットの発火率は有意に高かった ( $P < 0.001$ )。ILについては、単独行動 ( $1.03 \pm 0.04$ ,  $n = 6$ ) 攻撃行動 ( $0.86 \pm 0.02$ ,  $n = 2$ ) および集団行動 ( $0.96 \pm 0.07$ ,  $n = 6$ ) 中のマルチユニットの発火率に有意な差はみられなかった (図4)。

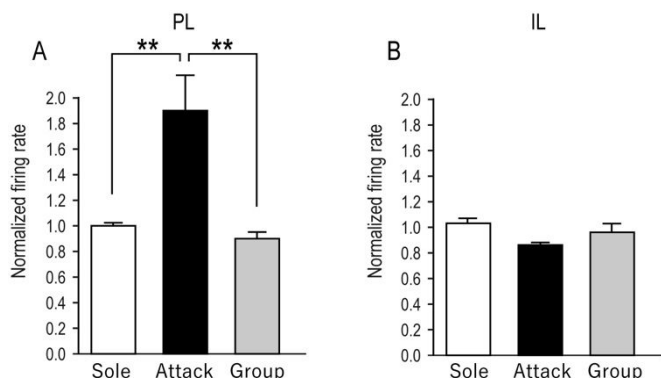


図4. Social interaction testにおいて観察された、単独行動、攻撃行動、集団行動中の発火率 (正規化値)。

A: PLで観察された攻撃行動 (Attack,  $n=5$ ) 中のマルチユニットの発火率は、単独行動 (Sole,  $n=7$ ) 中の発火率、集団行動 (Group,  $n=7$ ) 中のマルチユニット発火率よりも有意に高かった (\*\*  $P < 0.001$ , Bonferroni's test). バーは標準誤差を表す。

B: ILで観察された単独行動 ( $n=6$ ) 中、攻撃行動 ( $n=2$ ) 中および集団行動 ( $n=5$ ) 中の発火率には有意な差はみられなかった。バーは標準誤差を表す。

### (3) ヒトを対象とした実験 1

錯覚を生じた全参加者 44 名から、錯覚は一度起こると同期刺激終了時まで持続したことが報告された。右足の実験では、44 名中 39 名の参加者で RFI が生起し、そのうち 15 秒間以上の錯覚生起前期間が観察された 21 名の参加者において、RFI 生起後、有意な脳活動が両側の内側・中前頭回、左補足運動野、両側の下頭頂小葉・楔前部・鳥距溝周辺皮質・小脳半球、小脳虫部、両側視床において観察された ( $P < 0.05$ , FDR-corrected)。左足の実験では、44 名中 36 名の参加者で RFI が生起し、そのうち 15 秒間以上の錯覚生起前期間が観察された 23 名の参加者において、RFI 生起後、有意な脳活動が両側の内側・中・上前頭回、左側の下前頭回・補足運動野、両側の下頭頂小葉・中側頭回、左小脳半球、小脳虫部、両側視床において観察された ( $P < 0.05$ )。さらに、conjunction analysis を用いて左右の RFI 生起後に共通して活性化される脳領域を解析した結果、有意な脳活動が両側の内側・中前頭回、両側の下頭頂小葉・鳥距溝周辺皮質・小脳半球、小脳虫部、両側視床において観察された ( $P < 0.05$ , global null hypothesis, corrected) (図5)。

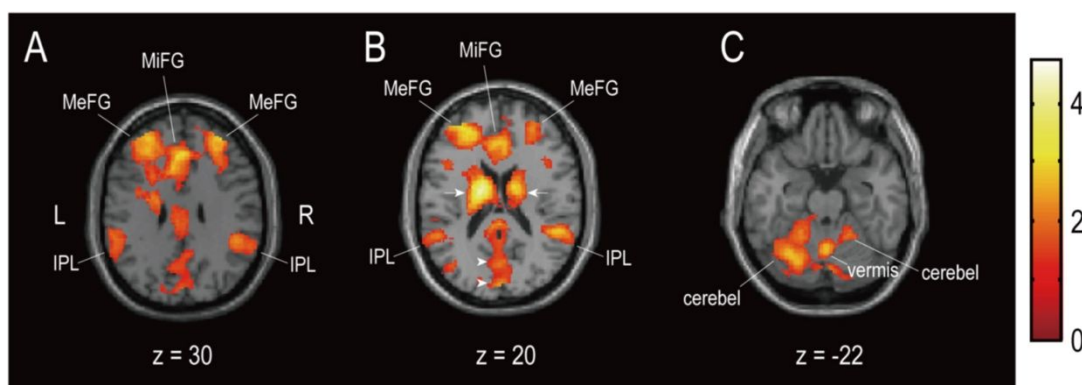


図5. 左足および右足のラバーフットイリュージョン生起時に共通して活性化された脳領域。

両側の内側前頭回 (MiFG)、中前頭回 (MeFG)、下頭頂小葉 (IPL)、両側の鳥距溝周辺皮質 (矢頭)、視床 (矢印) に有意な活動増加が観察された (水平断, A:  $z=30$ , B:  $z=20$ )。その他、小脳半球 (cerebellum) と小脳虫部 (vermis) にも有意な活動増加が観察された (C:  $z=-22$ )。有意水準は  $P < 0.05$ 。クラスターサイズは 200 ボクセル以上。カラーバーは t 値を表す。L, R はそれぞれ左側, 右側を示す。

### (4) 成果のまとめ

本研究結果は、ヒトにおいても齧歯類においても内側前頭前皮質の働きが社会性発現に関わっている可能性を示した。また、内側前頭前皮質の PL と IL は互いに異なった活動を示し、動物実験 1 の高架式十字迷路実験では、IL ニューロンは抗不安様行動を発現する際に活動増加したのに対し、PL ニューロンは特に顕著な変化を示さなかった。一方、動物実験 2 の集団行動観察実験では、他者への攻撃行動を示す際に PL ニューロンは特に顕著な活動増加を示したが、IL ニューロンは顕著な変化を示さなかった。PL と IL は行動発現時に相反的な活動を示すことが示唆さ

れている<sup>4)</sup>。恐怖条件付けを用いた研究では、PLは恐怖の発現に関与するのに対し、ILは恐怖の消去に関与することが報告されている<sup>6)</sup>。また、意思決定においてもPLとILは相反的活動を示すことが示唆されている(the “PL-go / IL-stop” model)<sup>7)</sup>。このような研究結果から、互いに異なった活動をするPLとILが相互的調節機能を果たすことによって合目的な社会的行動を発現させている可能性が考えられる。現在、ヒトの内側前頭前皮質を活性化させるリハビリテーション療法がいくつか提唱されている<sup>8)</sup>。今後、これらのリハビリテーション療法による社会性低下患者の社会性レベルの向上と内側前頭前皮質活動の変化について検討していく必要がある。

<引用文献>

- 1) Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, Damasio A. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, 2007; 446: 908-911.
- 2) Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--A possible prelude to violence. *Science*, 2000; 289: 591-594.
- 3) Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RW, Gati JS, Menon RS. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 1920-1922.
- 4) Minami C, Shimizu T, Mitani A. Neural activity in the prelimbic and infralimbic cortices of freely moving rats during social interaction: Effect of isolation rearing. *PLoS One*, 2011; 6: e21767.
- 5) Horii Y, Nagasawa T, Sakakibara H, Takahashi A, Tanabe A, Matsumoto Y, Nagayama H, Yoshimi K, Yasuda MT, Shimoi K, Koide T. Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice. *Sci Rep*. 2017; 7: 6991.
- 6) Laurent V, Westbrook RF. Inactivation of the infralimbic but not the prelimbic cortex impairs consolidation and retrieval of fear extinction. *Learn Mem*. 2009; 16: 520-529.
- 7) Gourley SL, Taylor JR. Going and stopping: dichotomies in behavioral control by the prefrontal cortex. *Nat Neurosci*. 2016; 19: 656-664.
- 8) Subramaniam K, Luks TL, Fisher M, Simpson GV, Srikantan N, Vinogradov S. Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*, 2012; 73: 842-853.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsumoto, N., Nakai, R., Ino, T., Mitani, A.	4. 巻 721
2. 論文標題 Brain activity associated with the rubber foot illusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu, T., Minami, C., Mitani, A.	4. 巻 353
2. 論文標題 Effect of electrical stimulation of the infralimbic and prelimbic cortices on anxiolytic-like behavior of rats during the elevated plus-maze test, with particular reference to multiunit recording of the behavior-associated neural activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 168 ~ 175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2018.07.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本 奈々恵, 中井 隆介, 猪野 正志, 三谷 章
2. 発表標題 Effective connectivity of brain areas associated with the bodily self-attribution using rubber hand illusion and rubber foot illusion
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 奈々恵, 中井 隆介, 三谷 章
2. 発表標題 身体イメージに関わる脳領域の領域間結合
3. 学会等名 第53回日本作業療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋里奈, 櫻井香織, 森阿柚子, 三谷章
2. 発表標題 集団行動における内側前頭前皮質のニューロン活動について
3. 学会等名 第18回コ・メディカル形態機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森阿柚子, 高橋里奈, 櫻井香織, 三谷章
2. 発表標題 社会行動に関わる扁桃体のニューロン活動
3. 学会等名 第18回コ・メディカル形態機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 櫻井香織, 森阿柚子, 高橋里奈, 三谷章
2. 発表標題 隔離飼育ラットとグループ飼育ラットの社会的交互作用における行動変化
3. 学会等名 第18回コ・メディカル形態機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤幸希, 南千尋, 清水朋子, 伊藤芽衣, 三谷章
2. 発表標題 Neural activity in the medial orbital cortex of freely moving rats during social interaction test: A wireless telemetry study
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本奈々恵, 中井隆介, 三谷章
2. 発表標題 Brain areas associated with the bodily self-attribution: The rubber hand illusion and rubber foot illusion
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤芽衣, 清水朋子, 伊藤幸希, 三谷章
2. 発表標題 The infralimbic cortex is involved in the extinction learning of conditioned fear
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧田昌義, 松林潤, 三谷章
2. 発表標題 他者の行動を観察する際の脳磁場活動 ~ 共感性が高い群と低い群の比較 ~
3. 学会等名 コ・メディカル形態機能学会 第17回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚越(南)千尋, 清水朋子, 三谷章
2. 発表標題 Isolation rearing differentially alters neural activity in the prelimbic and infralimbic cortices of freely moving rats during social interaction: A wireless telemetry study
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年



〔図書〕 計1件

1. 著者名 水野昇, 野村巖, 三谷章 監訳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 西村書店	5. 総ページ数 704
3. 書名 臨床神経科学とリハビリテーション	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松橋 眞生 (Matsuhashi Masao)  (40456885)	京都大学・医学研究科・特定准教授  (14301)	
研究分担者	中井 隆介 (Nakai Ryusuke)  (10576234)	京都大学・こころの未来研究センター・特定講師  (14301)	
研究分担者	塚越 千尋 (Tsukagoshi Chihiro)  (20782478)	藍野大学・医療保健学部・講師  (34441)	
研究分担者	松林 潤 (Matsubayashi Jun)  (00452269)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	