

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07811

研究課題名（和文）扁桃体神経活動が霊長類の顔認知および顔認知神経回路に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of amygdalar activity on recognition and neural representation of facial information

研究代表者

宮川 尚久（Miyakawa, Naohisa）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・主任研究員

研究者番号：60415312

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、脳の情動処理中枢である扁桃体が、視覚情報処理の中枢である大脳皮質腹側視覚皮質に及ぼす影響を評価するため、世界でも例の少ないマカクザルでの『化学遺伝学』を用いた局所的な脳活動への介入を行った。研究の前半では『化学遺伝学』の機能を飛躍的にあげる新しい薬剤の開発に成功した。研究の後半では、実際の扁桃体操作により、瞳孔の開き具合で計測した動物の情動的な反応と、皮質内脳波で計測した動物の情動視知覚の神経表現が変容することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちヒトの社会的コミュニケーションを支える顔の視覚認知処理の神経機構は、腹側視覚皮質を中心に理解が進められてきた。一方、これまで情動に関連する脳領域とされてきた扁桃体が、短潜時で顔検知が可能であると報告されるなど、顔認知情報処理に重要な役割を果たす可能性が示されている。扁桃体は腹側視覚野とどのように協調して、顔の視覚情報処理を実現しているのだろうか？本研究はこの問いについて、脳の回路の機能操作とその結果の分析により、知覚、神経情報処理、神経回路の3つの側面から統合的かつ帰納的な解を与えることに成功した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used "chemogenetics," which is rarely used in the world, to intervene the local brain activity in macaque monkeys in order to evaluate the effects of the amygdala, the center of emotional processing in the brain, on the ventral visual cortex, the center of visual information processing. In the first half of the study, we succeeded in developing a new drug that dramatically increases the function of "chemogenetics". In the second half of the study, we found that actual amygdala manipulations altered the animals' emotional responses as measured by pupil aperture and the neural representation of emotional visual perception as measured by electrocorticography (electroencephalography beneath the dura matter).

研究分野：神経科学

キーワード：脳機能操作 情動 視覚 霊長類

1. 研究開始当初の背景

私たちヒトの社会的コミュニケーションを支える顔の視覚認知処理の神経機構は、腹側視覚皮質を中心に理解が進められてきた。一方、これまで情動に関連する脳領域とされてきた扁桃体が、短潜時で顔検知が可能であると報告されるなど、顔認知情報処理に重要な役割を果たす可能性が示されている。

2. 研究の目的

扁桃体は腹側視覚野とどのように協調して、顔の視覚情報処理を実現しているのだろうか？本研究はこの問いについて、**知覚、神経情報処理、神経回路**の3つの側面から統合的に明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ヒト同様側頭葉が発達したマカクザルを対象とし、申請者がこれまで開発した広範囲で神経活動を計測する『ECoG記録法』(図1C上)と、最新の神経活動介入手法『化学遺伝学』による脳活動操作とイメージングの融合技術によりアプローチした(図1C, 3)。

4. 研究成果

1) 覚醒下のマカクザルに、顔と顔以外の画像、中立と負情動を惹起させる種類の画像を提示した(図1A, B)。顔や物体の視覚認知を司る腹側視覚皮質領域からECoG記録を行い、先行研究で示された顔選択的な視覚応答領域『顔パッチ』を同定した(図2)。

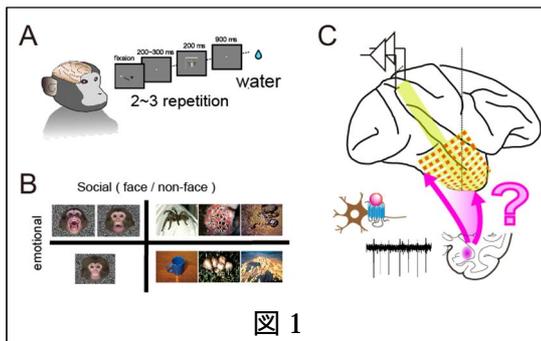


図 1

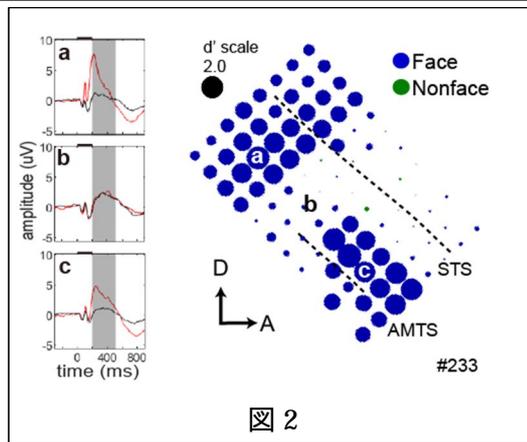


図 2

2) 動物の顔や情動近くに関係する神経部位である扁桃体が、個体の知覚や神経情報処理に及ぼす影響を知るため、神経操作ツールである『化学遺伝学』のhM3Dq型興奮性人工受容体を、ウイルスベクターを用いて遺伝子導入した。その後、放射線ラベルを付与した新規開発リガンド Deschloroclozapine (DCZ) を動物の血中に投与し、集積部位を陽電子断層法(PET)で確認したところ、狙い通り片側の扁桃体に十分な量の遺伝子発現を確認出来た(図3B)。次にDCZをhM3Dqを活性化する濃度で投与し、『化学遺伝学』の手法により狙ったタイミングで扁桃体を賦活できることを確認した(図3A, Nagai and Miyakawa et. al., 2020)。

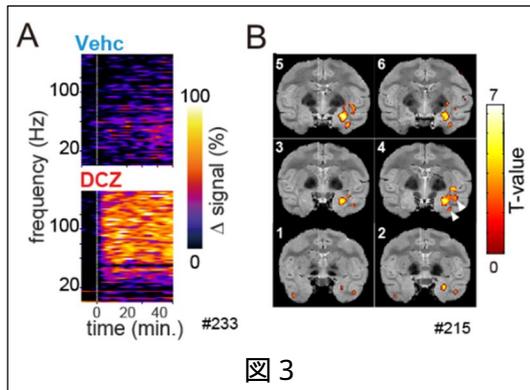


図 3

3) この扁桃体操作が個体の**知覚**に及ぼす影響を知るため、恐怖を惹起する顔(図4色赤および水色)と中立顔(図4黒/灰色)を提示しながら、個体の情動知覚を反映するとされる瞳孔径の変化を計測した。扁桃体を操作しないコントロール条件(図4“Vehc”)では中立顔よりも恐怖顔に対しより瞳孔が拡大した反応を示したが、扁桃体を『化学遺伝学』により正常とは異なる興奮状態に置いた条件(図4“DCZ”)では、中立顔と恐怖惹起顔に対する瞳孔径反応の差は、統計的に有意な差が消失した。

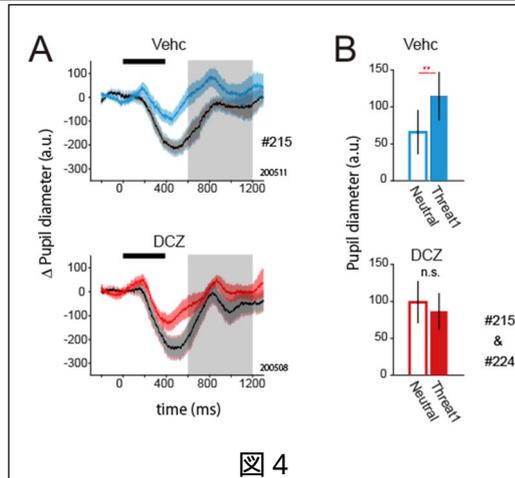


図 4

4) さらに扁桃体操作が個体の**神経情報処理**に及ぼす影響を知るため、扁桃体を操作しな

いコントロール条件(図5 “Vehc”)、および扁桃体を操作した条件(図5 “DCZ”)で、視覚刺激提示時に側頭葉においた ECoG から読み出せる、視覚カテゴリー情報を解析した。扁桃体を『化学遺伝学』により正常とは異なる興奮状態に置いた条件(図5 “DCZ”)では、中立顔と恐怖惹起顔の違いが読み出しにくくなり、側頭葉において顔の表情に対する**神経情報処理**が変容していることが示唆された。

以上のことから、扁桃体は腹側視覚皮質と協働することで、個体の顔や情動といった情報の表現と認知に深く関わっていることが示唆された。
(以上)

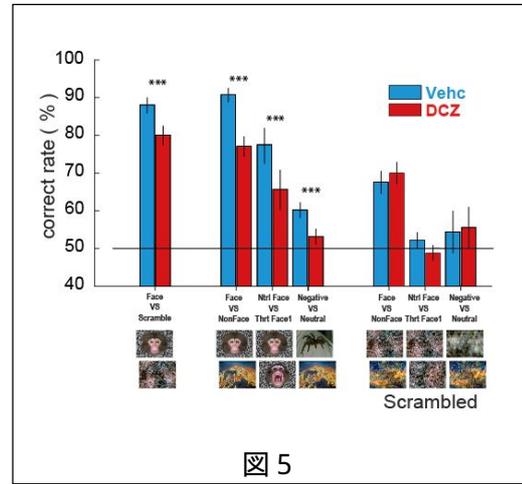


図 5

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kei Oyama, Yukiko Hori, Yuji Nagai, Naohisa Miyakawa, Koki Mimura, Toshiyuki Hirabayashi, Ken-ichi Inoue, Tetsuya Suhara, Masahiko Takada, Makoto Higuchi, Takafumi Minamimoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Chemogenetic dissection of the primate prefronto-subcortical pathways for working memory and decision-making	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances (in press)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 *Nagai Y, *Miyakawa N, Takuwa H, Hori Y, Oyama K, Ji B, Takahashi M, Huang XP, Slocum S, DiBerto JF, Xiong Y, Urushihata T, Hirabayashi T, Fujimoto F, Mimura K, English JG, Liu J, Inoue K, Kumata K, Seki C, Ono M, Shimojo M, Zhang MR, Tomita Y, Nakahara J, Suhara T, Takada M, Higuchi M, Jin J, Roth BL, Minamimoto T	4. 巻 -
2. 論文標題 Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Naohisa Miyakawa, Yuji Nagai, Yukiko Hori, Takeshi Matsuo, Takafumi Suzuki, Ken-ichi Inoue, Toshiyuki Hirabayashi, Kei Oyama, Masahiko Takada, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Keisuke Kawasaki, Takafumi Minamimoto
2. 発表標題 扁桃体が腹側視覚皮質における社会・情動性の視覚情報表現に果たす役割 ~ 化学遺伝学神経操作によるアプローチ
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuko Hayashi, Narihisa Matsumoto, Keiji Matsuda, Kenichiro Miura, Shigeru Yamane, Shin Matsuo, Keiji Yanai, Mark A. G. Eldridge, Richard C. Saunders, Barry J. Richmond, Yuji Nagai, Naohisa Miyakawa, Takafumi Minamimoto, Masato Okada, Kenji Kawano, Yasuko Sugase-Miyamoto
2. 発表標題 Effects of different physical surface properties on face discrimination learning in macaque monkeys
3. 学会等名 日本動物心理学会 第80回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川 尚久
2. 発表標題 扁桃体の持続的賦活化により腹側視覚皮質の顔 表情の神経表現が変容する
3. 学会等名 2020生理研研究会「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川 尚久, 永井 裕司, 堀 由紀子, 南本 敬史
2. 発表標題 扁桃体神経活動が腹側視覚野における他者の顔・表情の神経表現に及ぼす影響
3. 学会等名 生理研研究会「行動の多様性を支える神経基盤とその動作様式の解明」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyakawa N, Nagai Y, Hori Y, Matsuo T, Suzuki T, Inoue K, Takada M, Suhara T, Kawasaki, K, Minamimoto T
2. 発表標題 Amygdala dysfunction specifically disrupts socio-emotional representation in macaque ventral visual cortex
3. 学会等名 International Symposium "Past, Present and Future of Shitsukan Science and Technologies" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oyama K, Hori Y, Nagai Y, Hirabayashi, T, Miyakawa N, Fujimoto A, Mimura K, Inoue K, Eldridge M, Saunders R, Suhara T, Takada M, Masato, H, Richmond, B, Minamimoto T
2. 発表標題 DREADD inactivation reveals critical role of orbitofrontal cortex in reward-based adaptive decision-making in monkeys
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi K, Matsumoto N, Matsuda K, Kenichro Miura, Yamane S, Matsuo S, Yanai K, Eldridge M A G, Saunders R C, Richmond B J, Nagai Y, Miyakawa N, Minamimoto T, Okada M, Kawano K, Sugase-Miyamoto Y
2. 発表標題 Neural coding of facial images with different skin textures in the temporal lobe of monkey
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyakawa N, Nagai Y, Hori Y, Matsuo T, Suzuki T, Inoue K, Takada M, Suhara T, Kawasaki, K, Minamimoto T
2. 発表標題 Chemogenetic activation of the amygdala specifically disrupts the representation of socio-emotional information in the macaque ventral visual cortex
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagai Y., Miyakawa N, Takawa H., Hori Y., Oyama K., Ji B., Takahashi M., Huang X.-P., Slocum S. T., Xiong Y., Hirabayashi T., Fujimoto A., Mimura K., English J. G., Liu J., Inoue K.-i., Kumata K., Seki C., Ono M., Shimojo M., Zhang M.-R., Tomita Y., Suhara T., Takada M., Higuchi M., Jin J., Roth B. L., and Minamimoto T
2. 発表標題 A novel ligand “deschloroclozapine” selectively visualizes and activates chemogenetic receptors in non-human primates
3. 学会等名 Brain and BrainPET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 宮川尚久(分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 9
3. 書名 実験医学 2020年11月号、担当範囲:「新しいDREADDsアゴニストDCZと霊長類におけるDREADDs実験例」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

脳の「スイッチ」にピンポイントで作用する薬剤候補を開発
<https://www.qst.go.jp/site/press/42113.html>
神経活動を操作する新技術『化学遺伝学』に、飛躍的に性能が向上した薬剤が登場
<https://www.jnss.org/news-topics?id=210127-01>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------