

平成 29 年 4 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26640044

研究課題名（和文）前頭前野幼形成熟とドーパミンとの関連

研究課題名（英文）The Roles of Dopamine on Prefrontal Cortical Neoteny

研究代表者

後藤 幸織（GOTO, YUKIORI）

京都大学・霊長類研究所・准教授

研究者番号：10645584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：前頭前皮質は複雑な高次脳機能を介在する脳領域である。しかし、その脳領域がどのように進化して高度な脳機能を発達させてきたのかは分かっていない。本研究では、前頭前皮質に投射している神経伝達物質の1つであるドーパミンに着目して、ドーパミンの社会認知機能、とりわけ、げっ歯類（マウス）や霊長類（マカクサル）といった動物が社会集団で生活している状況での役割を解明し、前頭前皮質に依存する脳機能の進化に知見をもたらした。

研究成果の概要（英文）：Prefrontal cortex (PFC) is thought to be the center of brain areas that mediates highly complex cognitive functions. However, how the PFC has evolved to acquire such complex brain functions remains unknown. In this study, we investigated the roles of dopamine (DA), one of neurotransmitters employed in the PFC, on social cognition in rodents and non-human primates, who are under social group housing, and elucidated some insights how DA may drive evolution of the PFC-dependent brain functions.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：ドーパミン 前頭前皮質 社会認知 社会階級

1. 研究開始当初の背景

前頭前皮質(Prefrontal cortex)は、複雑な高次脳機能を担い、ヒトで最も発達した脳領域であるといわれている。そのため、この脳領域がどのように情報処理や機能を介在するかを解明する多くの脳神経科学研究がなされてきた。とりわけ、なかでも前頭前皮質に投射する神経伝達物質、ドーパミン、の役割は注目をあびている。前頭前皮質でのドーパミンシグナルを薬理学や遺伝子操作などにより阻害すると、統合失調症などの精神疾患に見られる認知・情動機能の障害が引き起こされることが見出されている。このように多くの知見がもたらされている一方で、前頭前皮質がヒトで、どのように発達してきたのかといった進化的な側面は現在までわかっていない。

2. 研究の目的

本研究では、前頭前皮質がどのように進化して複雑な高次脳機能を介在するようになったのかの生物学的基盤の解明を目的とした。とりわけ、ドーパミンの前頭前皮質機能に対する役割からこの問題にアプローチを行うことを試みるものであった。当初の予定案では、げっ歯類(ラットやマウス)の脳発達におけるドーパミンの役割から前頭前皮質の進化のプロセスを調査するものであったが、マカクザルなどの霊長類を実験に使用できる環境にあることから、げっ歯類と霊長類での比較、とりわけ、これらの動物のドーパミンの前頭前皮質における役割と社会性に着目して、その脳神経基盤を解明することを通じてと進化のプロセスに知見をもたらすことを目的に4つの目的に沿った実験を行った。

(1) 胎児期と生後の環境(ストレスなど)の相互作用によって脳神経発達と成熟がどのように変わるのか、その結果、脳機能が環境に対してどのように適応、不適応を起こすのかをマウスを用いて解明する。

(2) げっ歯類と霊長類の社会集団における行動力学(社会階級や社会親和的繋がり、など)がどのように異なるのか、また、ドーパミンがこのような社会集団構築にどのような役割をしているのかを解明する。

(3) げっ歯類では、ドーパミンが社会行動の制御に重要な役割を果たしていることが報告されているが、霊長類の社会認知機能においてドーパミンがどのように関わっているのかはわかっていない。この問題解明にむけて、マカクザルでの社会認知機能とドーパミンとの関連を調査する。

(4) さらに、霊長類でのドーパミン依存性社会認知機能が前頭前皮質の活動とどのように関連しているのかを解明するため、近赤外分光法(Near-infrared Spectroscopy; NIRS)

をマカクザルに応用し、社会的な視覚刺激に対する前頭前皮質活動を記録、解析する。

3. 研究の方法

本研究では、げっ歯類(マウス)と霊長類(マカクザル)を用いて実験を行った。

(1) マウスを用いて、胎児期と生後のストレス相互作用による脳発達と成熟の変化が認知・情動機能にどのような影響を及ぼすのかを調査した。この実験では、母親マウスが妊娠中に慢性的な拘束または社会性ストレスを与え、生まれてきた仔に、生後、再度、同様のストレスを与えた。その後、不安行動、他個体への社会的接触、物体認識記憶、といった脳機能を行動テストを用いて解析した。

(2) 複数頭での集団飼育下のマウスまたはマカクザル(ニホンザル)にドーパミンD1(SHC23390)、D2(Sulpiride)受容体阻害薬を投与し、集団内の投薬個体ならびにそのグループの他個体の社会関係(社会順や社会親和的繋がり、など)がどのように変化するかを調査した。

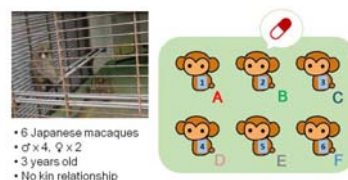


図1: 実験(2)の模式図。

(3) ドーパミンがマカクザルの社会認知にどのような役割を果たすのかを調査するため、LCDモニターがはめ込まれたチェンバーを用意し、モニターに社会性刺激(サルの顔・情動表情ありとなし)ならびに非社会性刺激(木や風景など)を提示し、それぞれの刺激に対する注視偏好性とドーパミンD1、D2受容体阻害薬投与による変化を解析した。

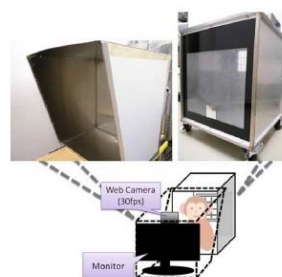


図2: 実験(3)の模式図。

(4) マカクザルの社会認知の神経基盤を解明するため、前頭前皮質領域の脳活動を近赤外分光法(Near-infrared spectroscopy; NIRS)を用いて解析を行った。本実験では、予備実験として、視覚刺激に「へび」「花」「サル」「食物」とおおきく4つのカテゴリーに分類できる刺激を提示した。

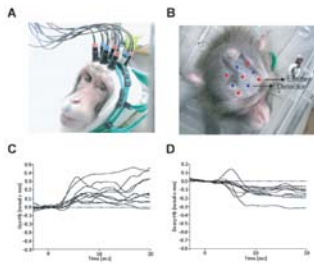


図 3: 実験 (4) の模式図。

4. 研究成果

主な研究成果はおおきくわけて以下の4つとなる。

(1) 疫学的な研究から、母親が妊娠期間中に強いストレスやウイルス等に感染すると、生まれてくる子で精神疾患などの発症率が上昇したり、認知・情動機能に障害が見られることが報告されている。本研究では、マウスを用いて、妊娠中に慢性的な拘束または社会性ストレスを与え、生まれてきた仔が、生後、再度、同様のストレスを受けた場合、その認知機能がどのように変化するかを調査した(図 4)。その結果、胎児期でのストレスによって、物体認識記憶の障害や不安行動の増加、他個体への社会的接触の減少などが確認された。その一方で、胎児期にストレスをうけた仔が生後の脳成熟の段階で再度ストレスを経験すると不安行動などの増加には変化がなかったものの、物体認識記憶が改善されるという結果が得られた。このことから、胎児期に受けたストレスによる脳発達の変化は、実際には生後に経験することが予測されるストレス環境に適応するための変化であることが示唆される。このような胎児期と生後に予測される環境の相互作用による適応的な生理学的変化は Barker 仮説と呼ばれ、我々の研究は、脳発達においても Barker 仮説のような現象が観察されることを世界で初めて報告したものとなる (Lee, Kim, & Goto, 2016, Physiol Behav)。

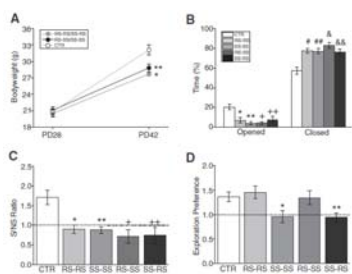


図 4: 胎児期と生後のストレス相互作用による不安行動 (B)、社会的接触 (C)、物体認識記憶 (D) の変化を示したグラフ。

(2) 集団飼育下のマウスとマカクサルを用いて、社会集団における行動力学 (社会階級や社会親和行動など) のドーパミンの役割の検討を行なった。これら集団飼育中の動物の 1 頭に対し、ドーパミン D1 受容体阻害薬を投与し、個々の社会関係性の変化を調査したところ、D1 受容体阻害薬を投与されたマウスでは集団内の社会的順位が上昇するなど、予想と反し、利益的な変化が観察された

(Yamaguchi, Lee, Kato, Goto, 2016, Int J Neuropsychopharmacol)。一方、マカクサルでは、D1 受容体阻害薬を投与された個体では大きな社会的変化は見られなかった。とりわけ D1 受容体阻害薬は認知機能の障害などを引き起こし、またヒトでは統合失調症などの精神疾患との関連が示唆されていることから、社会集団という背景において、D1 受容体によって介在される脳機能は進化の過程で平行選択の状態にあることが示唆される。また、同様に D2 受容体阻害薬の影響を調査したところ、マウス、マカクサルともに社会的順位の低下などが共通してみられたが、マカクサルにおいては社会階級が安定するなど、社会集団全体にとって利益的な変化が観察されたが、マウスではそのような変化がみられなかった (Yamaguchi, Lee, Jas, Kato, Goto, 2017, Sci Rep; 図 5・6)。これらのことから、マウスとマカクサルでの社会集団を構築している行動力学は異なることが示唆される。

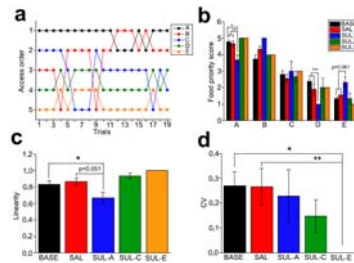


図 5: 5 個体からなるマカクサル社会集団におけるドーパミン D2 受容体阻害薬による社会的順位の変動を示したグラフ。

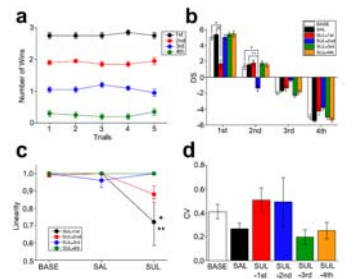


図 6: 図 2 と同様に、4 個体からなるマウス社会集団におけるドーパミン D2 受容体阻害薬による社会的順位の変動を示したグラフ。

(3) ドーパミンが社会集団においてその行動力学に重要な役割を果たしていることが (2) の研究から示唆されたが、個々の動物において、ドーパミンがどのような社会認知機能に関わっているのかはわからない。そこで、マカクザル (ニホンザル) に社会性刺激として、他個体のマカクザルの顔とそれ以外の非社会性刺激を提示して、視覚注視の時間を計測した。その結果、マカクザルは非社会性刺激よりも社会性刺激により長い注視をむけることが見出された。また、ドーパミン D1 受容体阻害薬を投与したところ、社会性刺激に対する注視は減少する一方、非社会性刺激に対する注視は増加した。また、D2 受容体阻害薬では、非社会性刺激に対する注視は変わらずに、社会性刺激に対する注視が減少した (Yamaguchi, Atsumi, Poirot, Kato, Goto, 2016, Psychopharmacol; 図 7)。このことから、社会性刺激にたいする注視の偏好にはド

ーパミンがかかわっていること、また、D1 と D2 受容体を介したシグナルは異なる役割を果たしていることが見出された。

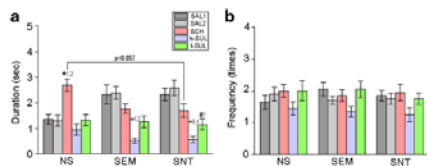


図7: マカクサルでの社会性刺激 (SEM=情動表情あり, SNT=情動表情なし) と非社会性刺激 (NS) に対する注視時間とドーパミン受容体阻害薬による変化のグラフ。

(4) ドーパミン依存性の社会認知に関連する前頭前皮質活動を解析するための予備実験として、NIRS をマカクサルに用いて、視覚刺激カテゴリー化に関連する前頭前皮質脳活動の計測を行った。「へビ」「サル」「花」「食物」の4つのカテゴリーで異なる酸化・脱酸化ヘモグロビン反応が前頭前皮質で見られた (Lee, Pollet, Kato, Goto, 2017, Behav Brain Res; 図8)。このことから、前頭前皮質での情報処理は視覚刺激のカテゴリー化に関わっていること、また NIRS により、そのような脳活動を計測できることが示唆される。

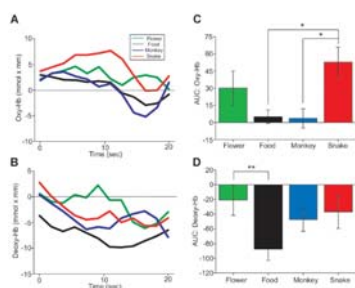


図8: マカクサル前頭前皮質でのNIRSを用いた脳計測を示すグラフ。異なるカテゴリーの視覚刺激に対して、異なる前頭前皮質反応が見られる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

①山口佳恵, 李英娥, 後藤幸織 (2014) 進化論的アプローチによる精神疾患・発達障害の生物学的メカニズムの解明. 生存科学, 25-2: 259-273.

(<http://seizon.umin.jp/pdfpic/journal/25-2.pdf>)

②李英娥, 山口佳恵, 後藤幸織 (2014) トキソプラズマによる精神疾患発症リスクの増加: 共生による脳機能進化? 生存科学, 25-2: 23-33.

(<http://seizon.umin.jp/pdfpic/journal/25-2.pdf>)

③ Lee YA, Goto Y (2015) Prefrontal cortical dopamine in evolutionary perspective. Neuroscience Bulletin, 31: 164-174. 査読有

(DOI: 10.1007/s12264-014-1499-z)

④Lee YA, Goto Y (2015) Chronic stress effects on working memory: association with prefrontal cortical tyrosine hydroxylase. Behavioural Brain Research, 286: 122-127. 査読有

(DOI: 10.1016/j.bbr.2015.03.007)

⑤Lee YA, Yamaguchi Y, Goto Y (2015) Neurodevelopmental plasticity in pre- and postnatal environmental interactions: Implications for psychiatric disorders from an evolutionary perspective. Neural Plasticity, 2015: 291476. 査読有

(DOI: 10.1155/2015/291476)

⑥Yamaguchi Y, Lee YA, Goto Y (2015) Dopamine in socioecological and evolutionary perspective: Implications for psychiatric disorders. Frontiers in Neuroscience, Section of Evolutionary Psychology and Neuroscience, 9: 219. 査読有

(DOI: 10.3389/fnins.2015.00219)

⑦Goto Y, Lee YA, Yamaguchi Y, Jas E (2016) Biological mechanisms underlying evolutionary origins of psychotic and mood disorders. Neuroscience Research, 111: 13-24. 査読有

(DOI: 10.1016/j.neures.2016.04.007)

⑧Lee YA, Kim YJ, Goto Y (2016) Cognitive and affective alterations by prenatal and postnatal stress interaction. Physiology & Behavior, 165: 146-153. 査読有

(DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.07.014)

⑨Lee YA, Pollet V, Kato A, Goto Y (2017) Prefrontal cortical activity associated with visual stimulus categorization in non-human primates measured with near-infrared spectroscopy. Behavioural Brain Research, 317: 327-331. 査読有

(DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.068)

⑩Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Goto Y (2016) The roles of dopamine D1 receptor on the social hierarchy of rodents and non-human primates. International Journal of Neuropsychopharmacology, in press. 査読有

(DOI: 10.1093/ijnp/pyw106).

⑪Ogawa S, Lee YA, Yamaguchi Y, Shibata Y, Goto Y (2016) Associations of acute and chronic stress hormones with cognitive functions in autism spectrum disorder. Neuroscience, 343: 229-239. 査読有

(DOI:

10.1016/j.neuroscience.2016.12.003)

⑫後藤幸織, 小川詩乃, 李英娥, 柴田柚香 (2016) 自閉症スペクトラムと腸内細菌との関連. 発達研究, 30:183-188.

(<http://www.coder.or.jp/hdr/30/index30.pdf>)

⑬Yamaguchi Y, Atsumi T, Poirot R, Lee YA, Kato A, Goto Y (2017) Dopamine-dependent

visual attention preference to social stimuli in non-human primates. *Psychopharmacology* (Berlin), 234: 1113-1120. 査読有

(DOI: 10.1007/s00213-017-4544-6)

⑭ Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Jas E, Goto Y (2017) The roles of dopamine D2 receptor in the social hierarchy of rodents and primates. *Scientific Reports*, 7: 43348. 査読有

(DOI: 10.1038/srep43348)

⑮ 入口真夕子, 小川詩乃, 李英娥, 後藤幸織 (2017) 自閉症スペクトラムにおける偏食と醗酵乳食品摂取の認知・情動機能への影響. 発達研究, 31:印刷中.

[学会発表] (計 20 件)

① Lee YA, Goto Y (2014) Near-infrared spectroscopy (NIRS) in non-human primates: Toward search of biological markers for neurodevelopmental and psychiatric disorders. 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P2-394. (9月12日・パシフィコ横浜 (横浜))

② Goto Y, Lee YA (2014) Evolutionary psychiatry: Reconsideration of biological mechanisms of psychiatric disorders with evolutionary perspective. 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P3-362. (9月13日・パシフィコ横浜 (横浜))

③ Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Goto Y (2014) Are behavioral alterations caused by attenuated dopamine D1 system really deficits in animal society? The Social Brain Conference, Copenhagen, Denmark. (10月6日)

④ Goto Y (2014) Habenula: A neural substrate linking ADHD and depression? 36th Japanese Society of Biological Psychiatry Annual Conference. (招待講演・9月30日・奈良県新公会堂(奈良))

⑤ Goto Y (2014) Development of new drugs for psychiatric disorder inspired by zoopharmacognosy. Annual Convention of Pharmaceutical Society of Korea, Gyeongju, Korea. (招待講演・10月23日)

⑥ Goto Y, Ogawa S, Lee YA, Yamaguchi Y (2015) Secondary chronic stress-induced cognitive dysfunction in children with autism spectrum disorder. 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P1-153. (7月28日・神戸国際会議場 (神戸))

⑦ Lee YA, Goto Y (2015) Alterations of cognitive and affective function as environmental adaptation revealed by prenatal and postnatal stress interaction. 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P2-229. (7月29日・神戸国際会議場 (神戸))

⑧ Kim YJ, Kim MJ, Goto Y, Lee YA (2015) The effects of *Astragalus Membranaceus* leaves in memory formation. 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P2-274. (7月29日・神戸国際会議場 (神戸))

⑨ Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Goto Y (2015) The role of dopamine D1 receptor in non-human primate society. 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, P2-300. (7月29日・神戸国際会議場 (神戸))

⑩ Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Goto Y (2015) The role of dopamine D1 receptor in non-human primate society. Gordon Research Conference (Catecholamines), Newry, ME, USA. (8月9-14日)

⑪ Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A, Goto Y (2015) Dopamine D1 receptor signaling in social function of non-human primates. 4th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 2P-083, Taipei, Taiwan. (11月20日)

⑫ Lee YA, Goto Y (2015) Prenatal stress-induced neurodevelopmental alterations as adaptive strategies for postnatal stress environments. 4th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 2P-084, Taipei, Taiwan. (11月20日)

⑬ Goto Y, Yamaguchi Y, Lee YA, Kato A (2016) Social function of dopamine D1 receptor in non-human primates. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, PM362, Seoul, Korea. (7月3日)

⑭ Kim YJ, Goto Y, Lee SH, Lee YA (2016) Potential therapeutic effects of *Astragalus membranaceus* Bunge leaves on ADHD: a study with neonatal habenula lesion model of ADHD in rats. 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, P13-4, Seoul, Korea. (7月2日)

⑮ Goto Y, Lee YA, Yamaguchi Y, Kato A (2016) The roles of dopamine D1 receptor in rodent social hierarchy. 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 1P-288, Yokohama, Japan. (7月20日・パシフィコ横浜 (横浜))

⑯ Kim YJ, Goto Y, Lee SH, Lee YA (2016) The effects of *Astragalus membranaceus* Bunge leaves in a rodent model of ADHD with neonatal habenula lesion. 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, 2P-275, Japan. (7月21日・パシフィコ横浜 (横浜))

⑰ Lee YA, Jeon SY, Kim YJ, Goto Y, Choi JS (2016) The effects of *Ecklonia Stolonifera* Okamura in a rodent model of ADHD with neonatal habenula lesion. 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, 2P-274, Japan. (7月21日・パシ

フィコ横浜 (横浜))

⑱ Goto Y (2016) Dopamine in social hierarchy and evolutionary origins of drug addiction and other psychiatric disorders. 36th European Winter Conference on Brain Research/European Brain and Behaviour Society, Villars-sur-ollon, Switzerland. (招待講演・3月11日)

⑲ Goto Y (2016) The roles of cortico-basal ganglia dopamine on social cognition of rodents and primates: Implications for evolutionary origins of psychiatric disorders. 46th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, Seoul, Korea. (招待講演・7月2日)

⑳ Goto Y (2016) Dopamine and serotonin on social cognition as research targets of human brain stimulation. 10th ICME International Conference on Complex Medical Engineering. (招待講演・8月4日・栃木県総合文化センター(栃木))

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/ninchi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 幸織 (GOTO, YUKIORI)
京都大学・霊長類研究所・准教授
研究者番号：10645584

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：

(4) 研究協力者

Young-A Lee (LEE, YOUNG-A)
Catholic University of Daegu・Department of Food Science and Nutrition・Assistant Professor

山口佳恵 (YAMAGUCHI, YOSHIE)
京都大学・霊長類研究所・大学院生

加藤朱美 (KATO, AKEMI)
京都大学・霊長類研究所・技術補佐員

小川詩乃 (OGAWA, SHINO)
京都大学・人間環境学研究科・研究員