

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870827

研究課題名(和文)ヒトの子育てと前頭前野発達—チンパンジー、マカク、マーモセットを実験モデルとして

研究課題名(英文) Parenting and prefrontal development in humans- Chimpanzees, macaques, marmosets as experimental models

研究代表者

酒井 朋子 (Tomoko, Sakai)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・訪問研究員

研究者番号：30640099

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)：MRI法により霊長類の乳児期から思春期までの前頭前野を中心とする脳構造の発達変化を分析し、前頭前野を中心とする脳構造の発達様式の霊長類共通の特徴、ホミノイドの特徴、母親以外の家族も子育てを行う霊長類の特徴、ヒト固有の特徴を明らかにした。これらの特徴は、脳システムの進化的変化に関連していることが示唆された。主な研究成果として、3本の学術論文(Sakai et al., Neuroscience Research, 2017; Sakai et al., PLOS ONE, 査読中)、2本の著書を執筆し、4題の招待講演を発表した。さらに、2015年にはプリマーテス研究会で優秀口頭発表賞を受賞した。

研究成果の概要(英文)：In this study, using magnetic resonance imaging (MRI), I tracked the developmental patterns of the brain structures during infancy and the juvenile stage in common marmosets, chimpanzees, and humans. Through a comparison of the brain development among three primates, we clarified common features in marmosets, chimpanzee, and humans (primate-shared features), common features in chimpanzees and humans (hominoid-shared features), common features in marmosets and humans (allothering-shared features), marmoset-specific features, chimpanzee-specific features, and human-specific features. As main research results of this study, I wrote two peer-reviewed papers (Sakai et al., Neuroscience Research, 2017; Sakai et al., PLOS ONE, peer-reviewed), 2 books and conducted the presentations in the meeting and symposiums as 4 invited lectures. Moreover, in 2015, I received the excellent oral presentation award by the 60th Primates Workshop.

研究分野：神経科学、霊長類学、自然人類学

キーワード：脳進化 脳発達 前頭前野 マーモセット チンパンジー ヒト MRI

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)近年、医用画像法の発展により、ヒトを含めた霊長類の脳サイズを生体で容易に計測できるようになった。同時に、脳の内部構造にまで踏み込み、ヒトの特異的な脳構造を明らかにすることにも関心が集まっている。しかしながら、ヒトの脳の進化的基盤を理解するためには、成体における脳構造の特徴に注目するだけでなく、ヒト固有の脳構造の特徴が、どのような個体発達を経て現れるのかを明らかにすることが必要不可欠である。

(2)研究代表者らは、3次元の非侵襲的画像技術により、世界で初めて、チンパンジーの胎児期から子ども期の脳の量的変化を半縦断的に分析することに成功した。さらに、ヒトとの比較により、ヒト固有の脳構造の発達機構を明らかにした。(Sakai et al. Curr Biol 2011; Sakai et al. Curr Biol 2012; Sakai et al. Proceedings B 2013)。代表的な結果として、ヒトでは前頭前野の白質体積は生後2歳頃)まで急速に増加するが、チンパンジーではヒトほどには増加しないことを明らかとした。ヒトにおける前頭前野のさらなる拡大や神経連絡の強化は、ヒトを特徴づける言語機能や複雑な社会性の発達に寄与することも推測された。

(3)このように、ヒト特異的な脳の発達機構の特徴を先駆的に解明することができたが、生後最初に接する社会的環境を形成する養育行動に着目すると、ヒトは父親と母親と子どもからなる「家族」を社会の単位として生活し、母親以外の家族も子育てを担当するが、チンパンジーやマカクザルなどでは、一個体の父親に対して複数の母子からなる集団生活を営み、母子が密着した関係で子育てを行う。霊長類におけるこれらの養育行動の違いは、生後の脳発達に大きな影響を与えることが示唆される。

(4)しかしながら、ヒトと同じように母親以外の家族も子育てを行うマーモセットに関する脳構造の発達に関する知見は報告されていなかった。さらに、現在に至るまで、高度な画像分析と基礎となる脳アトラスを、ヒト以外の霊長類で作成することが困難であった。この原因として、ヒト以外の霊長類を対象とした発達期の脳画像が非常に少ないと同時に、ヒトの脳構造から大きく変形していることがあげられる。

2. 研究の目的

本研究では、第一に、霊長類の乳児期から思春期までの脳構造の発達変化を縦断的に分析するために、発達期の脳アトラスを作成することを目指した。第二に、これらのデータベースをもとに、前頭前野を中心とする脳構造の発達様式における霊長類的特

徴、ホミノイド的特徴、母親以外の家族も子育てを行う霊長類共通の特徴を理解することにより、ヒト固有の特徴の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) チンパンジー、マーモセットの発達脳アトラスの作成

本研究は Johns Hopkins University の森・大石研究室からの研究協力を受け、同大学が開発した Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDDMM) という画像変形アルゴリズムに展開することで、これまでの方法論的問題を解決した。LDDMM をスーパーコンピュータ上で動作することで、幾何学的連続性を保持したまま、画像の非線形的な重ね合わせや非可逆的な変換ができる。

その上で、次のマーモセットとチンパンジーの脳 MRI データをもとに脳アトラスの作成を試みた。

実験動物研究所で撮像された乳児期から成体期のマーモセットの脳解剖 MRI データ。

霊長類研究所で縦断的に撮像された脳解剖 MRI データ。

(2) 霊長類における脳構造の発達様式の種間比較

マーモセット、チンパンジー、ヒトの脳 MRI データベースをもとに、前頭前野を中心とした脳構造の発達における霊長類的特徴、ホミノイド的特徴、母親以外の家族も子育てを行う霊長類共通の特徴、ヒト固有の特徴を明らかにすることを試みた。

今回、全ての霊長類が保持しており、大脳半球を結ぶ最大の白質路である脳梁の正中断面積に注目した。脳梁は感覚、運動、認知などの多様な神経機能と関連していることが報告されていることから、脳梁の各領域のサイズの発達変化を分析することで、各脳領域の神経連絡の成熟度を予測することができる。

4. 研究成果

(1) チンパンジー、マーモセットの発達脳アトラスの作成

Johns Hopkins University が開発した計算解剖学的手法により、チンパンジーやマーモセットにおいても、解剖学的区分に基づく脳アトラスを年齢ごとに高精度に構築することが可能であることがわかった。現在、研究代表者は海外特別研究員として Johns Hopkins University において、各霊長類の発達期の脳アトラスの本格的な作成に取り組んでいる。

(2) 霊長類における脳構造の発達様式の種

間比較

霊長類共通の特徴として、乳児期に脳梁が急速に増加し、子ども期ではゆっくりとした増加が続くことが明らかとなった。母親以外の家族も子育てを行う霊長類共通の特徴としては、後期乳児期から子ども期にかけて脳梁の増加が著しかった。

各霊長類特異的な特徴は次のとおりである。マーモセット特異的な特徴として子ども期には脳梁サイズが成体レベルに達していること、チンパンジー特異的な特徴として子ども期に Rostrum が急速に増加すること、ヒト特異的な特徴として乳児期に Rostral body が著しく発達することが明らかとなった。

Rostrum は注意に関わる前頭前野の投射を、Rostral body は行動制御、言語記憶、数概念に関わる前頭前野および前運動野の投射を受けていると報告されている。これらの霊長類における発達様式の違いは、人類進化に伴う脳システムの変化と関連することが示唆された。つまり、本研究の知見から、人類進化の過程で、家族による子育てが前頭前野を中心とした脳構造の発達様式の進化に関連していることが考えられる。

<引用文献>

- Tomoko Sakai, Akichika Mikami, Masaki Tomonaga, Mie Matsui, Juri Suzuki, Yuzuru Hamada, Masayuki Tanaka, Takako Miyabe-Nishiwaki, Haruyuki Makishima, Masato Nakatsukasa, and Tetsuro Matsuzawa, "Differential prefrontal white matter development in chimpanzees and humans" *Current Biology*. 21 (16): 1397-402, 2011.
- Tomoko Sakai, Satoshi Hirata, Kohki Fuwa, Keiko Sugama, Kiyo Kusunoki, Haruyuki Makishima, Tatsuya Eguchi, Shigehito Yamada, Naomichi Ogihara, and Hideko Takeshita, "Fetal brain development in chimpanzees versus humans" *Current Biology*. 22 (18): R791-792, 2012
- Tomoko Sakai, Mie Matsui, Akichika Mikami, Ludise Malkova, Yuzuru Hamada, Masaki Tomonaga, Juri Suzuki, Masayuki Tanaka, Takako Miyabe-Nishiwaki, Haruyuki Makishima, Masato Nakatsukasa, and Tetsuro Matsuzawa, "Developmental patterns of chimpanzee cerebral tissues provide important clues for understanding the remarkable enlargement of the human brain" *Proceedings of the Royal Society B*. 280 (1753), 2013.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 3 件）

Tomoko Sakai, Akichika Mikami, Juri Suzuki, Takako Miyabe-Nishiwaki, Mie Matsui, Masaki Tomonaga, Yuzuru Hamada, Tetsuro Matsuzawa, Hideyuki Okano, and Kenichi Oishi, Developmental trajectory of the corpus callosum from infancy to the juvenile stage: comparative MRI between chimpanzees and humans, *PLoS One*, 査読有, under review (MinorRevision), 2017.

Tomoko Sakai, Yuji Komaki, Junichi Hata, Junko Okahara, Norio Okahara, Takashi Inoue, Akichika Mikami, Mie Matsui, Kenichi Oishi, Erika Sasaki, and Hideyuki Okano, Elucidation of developmental patterns of marmoset corpus callosum through a comparative MRI in marmosets, chimpanzees, and humans, *Neuroscience Research*, 査読有, in press, 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2017.04.001>.

Megumi M. Tanaka-Arakawa, Mie Matsui, Chiaki Tanaka, Akiko Uematsu, Satoshi Uda, Kayoko Miura, Tomoko Sakai, and Kyo Noguchi, Developmental Changes in the Corpus Callosum from Infancy to Early Adulthood: A Structural Magnetic Resonance Imaging Study, *PLoS One*, 査読有, 2015, pp.1-13, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0118760>

〔学会発表〕（計 11 件）

(1)招待講演

酒井朋子、計算解剖学的手法によるヒト特異的な脳構造の進化基盤の解明、日本学術振興会日本人研究者交流会 2016 年度冬、1/28/2017、Berkeley(USA)

Tomoko Sakai, Mapping Evolution and Development of the Primate Brain by Neuroimaging Techniques, 文部科学省平成 27 年度科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(特色型)」国際シンポジウム "How Human Evolved Supersize Brains-The Growth of the Brain-" , 3/28/2016, 富山大学(富山県富山市)

酒井朋子、ヒトの脳の大脳化の由来：霊長類の脳の進化・発達の観点から、富山大学大学院医学薬学研究部(医学)生命融合科学教育部大学院セミナー、8/20/2015、富山大学(富山県富山市)

酒井朋子、ヒトとチンパンジーの脳発達：磁気共鳴画像法と超音波画像診断法を用いて、富山大学大学院医学薬学研究部（医学）心理学・認知神経科学セミナー、3/19/2015、富山大学（富山）

(2)講演

Tomoko Sakai, Brain development in chimpanzees: a combined MRI and Ultrasound study, Department of Radiology Seminar, 2/17/2015, Baltimore (USA)

(3)口頭発表

Tomoko Sakai, Comparing the development of the corpus callosum in infant and juvenile chimpanzees and humans, 19th Annual MR Division Retreat, Johns Hopkins University School of Medicine, 10/20/2016, Carroll Valley (USA)

酒井朋子, 畑純一, 太田裕貴, 小川優樹, 新宅勇太, 大石健一, 森進, 岡野ジェイムズ洋尚, 濱田穰, 岡野栄之、高磁場 MRI による霊長類の脳神経回路構造の比較研究、第 60 回プリマーテス研究会、1/30/2016、日本モンキーセンター（愛知県犬山市）

酒井朋子、霊長類の脳進化をたどる：磁気共鳴画像（MRI）法によるこれまでの歩みと今後の展望、第 59 回プリマーテス研究会、1/31/2015、公益財団法人日本モンキーセンター（愛知）

(4)ポスター発表

酒井朋子, 畑純一, 太田裕貴, 小川優樹, 新宅勇太, 大石健一, 森進, 岡野ジェイムズ洋尚, 濱田穰, 岡野栄之、高磁場 MRI による霊長類の脳神経回路構造の比較研究：マーモセットからテナガザルまで、第 5 回日本マーモセット研究会大会、1/27/2016、東京慈恵会医科大学（東京都）

Sakai, T., Komaki, Y., Hata, J., Mikami, A., Matsui, M., Okahara, J., Okahara, N., Inoue, T., Sasaki, E., and Okano, H., Developmental patterns of the corpus callosum in common marmosets, chimpanzees, and humans, The 38nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 7/30/2015, 神戸国際会議場（兵庫県神戸市）

酒井朋子, 三上章允, 小牧裕司, 畑純一, 畑純一, 松井三枝, 岡原純子, 岡原則夫, 井上貴司, 佐々木えりか, 濱田穰, 鈴木樹理, 宮部貴子, 松沢哲郎,

岡野栄之、ヒト、チンパンジー、コモンマーモセットにおける脳梁発達の比較研究:ヒト特異的な脳構造の発達機構の解明に向けて、第 31 回日本霊長類学会大会、7/20/2015、京都大学（京都府京都市）

〔図書〕（計 2 件）

Tomoko Sakai, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, University of Toyama（一粒書房）, Mapping Evolution and Development of the Primate Brain by Neuroimaging Techniques, 2016, 11

Hideko Takeshita, Satoshi Hirata, Tomoko Sakai, Masako Myowa-Yamakoshi, Springer, Fetal Behavioral Development and Brain Growth in Chimpanzees Versus Humans: A View from Studies with 4D Ultrasonography, 2016, 16

〔受賞〕（計 1 件）

酒井朋子、畑純一、太田裕貴、小川優樹、新宅勇太、大石健一、森進、岡野ジェイムズ洋尚、濱田穰、岡野栄之、第 60 回プリマーテス研究会優秀口頭発表賞、第 60 回プリマーテス研究会、1/30/2016、日本モンキーセンター（愛知県犬山市）

〔その他〕

ホームページ等

<http://researchmap.jp/Sakai.Tomoko/>

https://www.researchgate.net/profile/Tomoko_Sakai

6. 研究組織

(1)研究代表者

酒井 朋子 (SAKAI, Tomoko)
慶應義塾大学・医学部・研究員
研究者番号: 30640099

(2)研究協力者

岡野 栄之 (OKANO,Hideyuki)
佐々木 えりか (SASAKAI,Erika)
岡野 ジェイムズ 洋尚 (OKANO,James Hiroataka)
三上 章允 (MIKAMI,Akichika)
松井三枝 (MATSUI,Mie)
濱田穰 (HAMADA,Yuzuru)
森 進 (MORI,Susumu)
大石 健一 (OISHI,Kenichi)
畑 純一 (HATA,Junichi)
太田 裕貴 (OHTA,Hiroki)