

令和 5 年 4 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03417

研究課題名(和文) 霊長類の脳進化を担う本能的認知機構(膝状体外視覚系)の神経生理学的特性解明

研究課題名(英文) Neurophysiological investigation of the innate cognition system (extrageniculate visual system) responsible for primate brain evolution

研究代表者

西条 寿夫(Nishijo, Hisao)

富山大学・学術研究部医学系・特別研究教授

研究者番号：00189284

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)：ヒトやサルなどの霊長類は、ヘビ未体験の個体でも他動物と比較して天敵であるヘビを素早く検出できる。本研究では霊長類におけるヘビや顔の本能的認知機構を明らかにするため、サル膝状体外視覚系(上丘及び扁桃体)の視覚刺激に対する応答性を解析した。その結果、1)扁桃体および上丘ニューロンは、ヘビや同種の顔に他動物と比較して、短潜時で素早く、かつ強く応答する、および2)これら上丘および扁桃体ニューロンは、ヘビに対して特異的に短潜時でガンマオシレーションを呈することが明らかになった。これらのことから膝状体外視覚系は、特にヘビの素早い上行性情報処理システムとして機能していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヘビは人類を含む霊長類共通の天敵であり、人類の脳はヘビを検出する視覚能力を高めるために進化してきたことが示唆されている(ヘビ検出仮説)。例えばヘビ検出仮説を支持するデータとして、1)ヘビを未経験である小児やサルでも、ヘビを素早く検出し、恐怖症状を示す、2)ヒトでは、恐怖症の対象物としてヘビの頻度が高いことなどが報告されている。本研究結果は、これら行動学的データに神経科学的基盤を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：Primates such as humans and monkeys can detect snakes, their natural enemies, more quickly than other animals, even in snake-unexperienced individuals. To clarify the innate recognition mechanism of snakes and faces in primates, we analyzed the responsiveness of the monkey extrastriate visual system (superior colliculus and amygdala) to visual stimuli. The results revealed that 1) amygdalar and superior collicular neurons responded to snakes and faces of the same species more rapidly and strongly with a shorter latency than to those of other animals, and 2) these superior collicular and amygdalar neurons showed gamma oscillations with a short latency specifically to snakes. These findings suggest that the extrastriate visual system functions as a quick ascending information processing system, especially in snakes.

研究分野：神経生理学

キーワード：本能的認知 膝状体外視覚系 上丘 扁桃体 ガンマオシレーション ヘビ 顔

1. 研究開始当初の背景

ヒトの視覚認知は、無意識的な本能に影響を受ける。例えば、画像中の物体検索では、自動車やビルなどの人工物と比較して動物により注意が向きやすい(New et al. 2007)。これは人類の脳が、長い狩猟採取の時代に適応するように進化してきたからである。このように脳機能は進化と密接に関連している。

霊長類の脳の進化に関して、ヘビは人類を含む霊長類共通の天敵であり、人類の脳はヘビを検出する視覚能力を高めるために進化してきたことが示唆されている(ヘビ検出仮説; Isbell, 2006)。ヘビ検出仮説を支持するデータとして、1)ヘビを未経験である小児や実験室生まれのサルでも、ヘビを素早く検出し、恐怖症状を示す(Nelson et al. 2003; Hayakawa et al. 2011)、2)ヒトでは、恐怖症の対象物としてヘビの頻度が高いことなどが報告されている。

一方、顔様刺激に対しては、魚類から霊長類に至る全ての脊椎動物が行動学的に反応することが知られている。例えば生後直後のヒトの新生児および孵化直後のニワトリのヒナが、顔の低空間周波数成分に相当する顔様パターン(右上図参照)を好み、また、ニワトリのヒナがランダムパターンと比較してヒトの顔写真をより好むことが報告されている。さらに、霊長類は集団生活をおくることが特徴であり、社会集団における個体間の相互作用により脳が進化してきたことが示唆されている(社会脳仮説; Barton and Dunbar 1997; Dunbar 1998)。例えば霊長類の解剖学的研究によると、扁桃体の特に基底外側部の大きさは、社会集団の大きさと有意に相関している(Barton and Aggleton 2000)。これらのことから、霊長類においては社会生活の複雑性や同種個体間の生存競争が、脳の進化(例えば扁桃体体積の増大)の大きな要因であり、顔表情や仕草などの複雑な社会的刺激を処理する視覚情報処理システムを進化させてきたことが示唆されている。

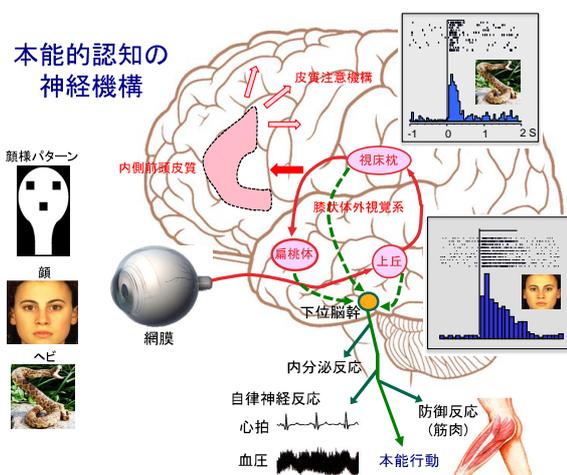
このようにヘビや顔は、霊長類出現初期から進化圧として影響を及ぼし、霊長類の脳では生後直後からこれらの刺激に素早く反応できるように本能的認知の神経機構が進化してきたと推測される。しかし、霊長類における本能的認知の神経機構は不明であった。霊長類以外では、網膜 上丘 視床枕 扁桃体からなる膝状体外視覚系(上図参照)の最初の中継核である上丘(視蓋)が、種々の本能的認知に関与していることが報告されている(Sewards & Sewards 2011)。一方、解剖学的には膝状体外視覚系は、霊長類にも存在することが確認されている。そこで我々は、霊長類であるサルを用いて本能的認知に関する膝状体外視覚系の研究を進めてきた。その結果、1)生後早期のサルの上丘をイボテン酸で破壊すると、ヘビに対する回避行動や同種間の社会行動が障害される(Maior et al. 2011, 2012)、2)サル上丘および視床枕ニューロンは、コントロール画像と比較してヘビ画像や顔様パターンに強く応答し、さらにこれら刺激に対する平均応答潜伏時間が早いことなどが明らかになった(Nguyen et al. 2013, 2014, 2016; Le et al. 2013, 2014, 2019)。

2. 研究の目的

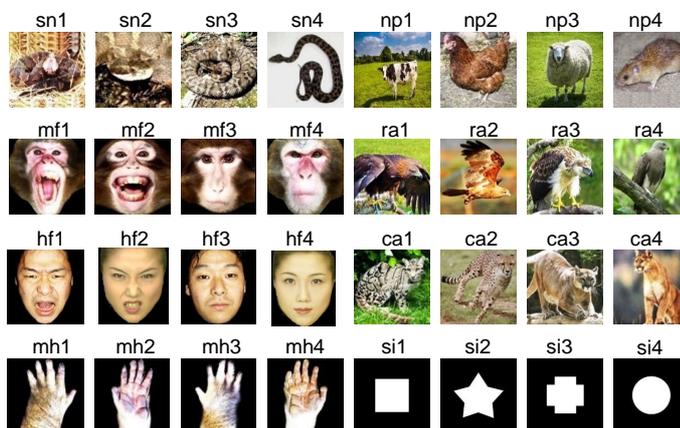
しかし、これら視覚刺激に対する膝状体外視覚系の最終出力機構、特に扁桃体の応答性についてはヘビを含めて全く不明である。第二に、霊長類はヘビに対しては共通に回避行動を示すのに対し、顔に対しては種特異的な行動(社会行動)を進化させてきた。すなわち、ヒトではヒトの顔に感受性が高いことが報告されており(Shibata et al. 2002)、サルでは同種のサルの顔に感受性が高いことが推察される。第三に、ヘビは霊長類の唯一の天敵ではなく、猛禽類や肉食獣も霊長類を捕食する。ヘビが特異的に進化に影響を及ぼしたとするヘビ検出仮説が正しいのであれば、霊長類の脳は猛禽類や肉食獣よりもヘビに感受性が高いと予測される。以上から、霊長類の膝状体外視覚系を進化の観点から捉えるためには、1)ヘビだけでなく、2)猛禽類や肉食獣、および3)顔画像の種差に対する同系(特に扁桃体)の応答性を比較検討する必要がある。そこで我々は、作業仮説として「霊長類の脳(膝状体外視覚系)は、猛禽類や肉食獣と比較してヘビと顔に反応性が高く、さらに顔に対しては同種の顔に反応性が高い」ことを提唱したい。本研究では、サル上丘および扁桃体ニューロンのヘビ、サルおよびヒトの顔、ならびに猛禽類と肉食獣に対する応答性を比較・解析することにより上記作業仮説を検証し、霊長類の本能的認知機構の進化における神経生理学的基盤を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) サル扁桃体におけるヘビ画像の本能的認知機構



これまで、我々は上丘および視床枕において、ヘビ画像に対する粗いが速い bottom-up 性の情報処理様式を報告してきた。本研究では、上丘および視床枕から入力を受ける扁桃体ニューロンのヘビ画像に対する応答性を解析することにより、ヘビ検出仮説を神経生理学的に検証することを目的とした。このため第 1 に、標準画像(ヘビ、ヒトおよびサルの顔画像、手、単純図形)だけでなく、肉食獣(虎、豹等)、霊長類を捕食しない動物(非捕食動物: ラット、鶏等)、および猛禽類(ワシ等)を視覚刺激



(合計 32 種類) (右図参照)として用い、とくにヘビに対する応答強度が他動物に対して高いことを検証した。ヘビだけでなく猛禽類と肉食獣も霊長類を捕食するが、もし霊長類の進化にヘビが特異的に関与したとするヘビ検出仮説が正しいとすれば、ヘビ画像に対する応答強度は、猛禽類と肉食獣よりも高いことが予想される(顔画像に対する応答性については 3)を参照)。

第 2 に、上記扁桃体ニューロンのヘビに対する応答性が、画像の低レベル特徴量(色、空間周波数等)に依存したものではないことを、コントロール画像(変換画像)を用いて検証した。このため、i)ヘビ画像を、ウェーブレットスクランブル法およびフーリエ位相スクランブル法を用いてそれぞれのランダム画像を作成する。ウェーブレットスクランブル法では、画像の局所の線分の方向はランダム化されるが、その 2 次元的位置は原画像と同じく保たれる。一方、フーリエ位相スクランブル法では、線分の方向(2D スペクトル振幅)を変えずに、その位置(位相)をランダム化させる。ii)画像の低レベル特徴量(色ヒストグラムおよび各色チャンネルのスペクトル振幅)において、猛禽類と肉食獣がヘビ画像と同じになるように、猛禽類と肉食獣の画像を、SHINE toolbox (Willenbockel et al. 2010; Railo et al. 2016)を用いて補正した画像を作成した(補正画像)。以上により、原画像(ヘビ、猛禽類、肉食獣)、およびコントロール画像(変換画像)[ランダム画像(ヘビ)、補正画像(猛禽類、肉食獣)]に対する扁桃体ニューロンの応答(応答強度)を比較解析して、ヘビに対する高い応答性が認められることを検証した。尚、原画像の輝度やコントラストは刺激間で同じになるように調整した。

第 3 に、扁桃体における情報処理が、応答潜時が早く、空間解像度が低い bottom-up 性情報処理であることを検証した。このため、ヘビ画像を、それぞれ低および高空間周波数成分に分けた画像を作成した。もし、原画像および低空間周波数成分に対する扁桃体ニューロンの応答性が、高空間周波数成分に対する応答性よりも高いことが明らかになれば、扁桃体は低空間解像度(粗い)の情報処理を行っていることになる。

第 4 に、25 ms (上丘)または 50 ms (扁桃体)の各潜時毎に全てのニューロンの全刺激に対する応答パターンを多次元尺度分析(MDS)により解析し、大脳皮質より早い潜時で(100 ms 以内で)ヘビ画像が他画像から識別されることを検証した。

2) サル上丘におけるヘビ画像の本能的認知機構

我々は、これまで両側上丘の破壊によりヘビの本能的認知が障害され、上丘の中心視野応答ニューロンの応答性を解析し、同ニューロンがヘビに短潜時で応答する(皮質由来ではなく、網膜からの bottom-up 性の情報処理に関与することなどを報告してきた。しかし、ヘビ以外の捕食動物(猛禽類、肉食獣)や刺激の空間解像度に対する応答性の解析等が不十分であった。本研究では、第 1 に上記扁桃体で用いる刺激と同様の視覚刺激 [原画像 32 種類 + コントロール(変形)画像 32 種類]を用い、扁桃体ニューロンと同様の解析(扁桃体と同様の解析)を行なった。また、ヒトの fMRI による研究(Almeida et al. 2015)から、上丘では中心視野刺激に対する視覚識別性が高いことが示唆されているため、本研究でも上丘の中心視野に反応するニューロンを記録・解析した。

一方、ヒトの心理学的研究により、刺激が呈示された視野の位置により、刺激に対する行動の反応速度が異なることが報告されている。そこで第 2 に、それぞれ上視野、中心視野、下視野に反応する上丘ニューロンのヘビ画像、猛禽類、肉食獣、および非捕食動物に対する応答を記録し、呈示視野による各画像に対する応答性や潜時の違いを定量的に解析した。

3) 膝状体外視覚系における顔の種特異的識別機構

顔表情認知はヒトで最も進化している。我々は、膝状体外視覚系と直接線維連絡するサル内側前頭皮質において、ヘビだけでなく顔の特に恐怖表情に反応性が高く、さらにヒトの顔と比較してサルの顔に反応性が高いことを報告した(Dinh et al. 2019)。また、他研究者により中性表情のみであるがサル側頭葉皮質において、ヒトとサルの顔画像に対する反応性が異なることが報告されている。一方、我々は膝状体外視覚系(上丘、視床枕、扁桃体)では、サルおよびヒトの顔画像に反応することは報告したが、これら種の異なる顔画像に対する反応性の違いは明らかにされていない。本研究では、サル扁桃体ニューロンのヒトおよびサル顔画像に対する反応を解析

した。

4) 膝状体外視覚系ニューロンのガンマオシレーションによる情報処理の神経機構

Bottom-up 性の情報処理には、ガンマオシレーションが重要な役割を果たしていることが示唆されている。我々は、視床枕においては、視覚刺激によりガンマオシレーションが起こり、特に早期潜時において、他刺激と比較してヘビ画像に対するオシレーション強度が高いことなどを報告してきた(Le et al. 2016, 2018)。Bottom-up 性の情報伝達が有効に行われるためには、視床枕と解剖学的線維連絡を有する上丘および扁桃体においてもヘビ画像に対するオシレーション強度が高いことが予想される。本研究では、上丘および扁桃体におけるヘビ画像に対するガンマオシレーションの役割を神経生理学的に解析した。

4. 研究成果

1) 扁桃体におけるヘビ画像の本能的認知機構

サル扁桃体より 95 個の視覚応答ニューロンを記録・解析した。その結果、ヘビ画像に対する応答強度は他画像より大きく(図 A: 扁桃体ニューロン)、またヘビ画像に対する応答潜時が他画像より短かった(図 B: 扁桃体ニューロン)。一方、コントロール画像(変換画像)に対する応答の解析では(図 C: 扁桃体ニューロン)、上丘および扁桃体ニューロンは、ヘビ画像の低空間周波数成分(LPF)には原画像とほぼ同様に応答したが、ランダム画像(Wavelet スクランプル法および Fourier 位相スクランブル法)および画像の高空間周波数成分(HPF)には応答強度が減弱することが明らかになった。さらに、これらヘビ原画像およびその低周波数成分に対する応答は、低レベル特徴量を補正したヘビ以外の捕食動物(猛禽類、肉食獣)(Adjusted)より有意に大きかった。これらの結果は、扁桃体ニューロンは、ヘビ画像の形状かつその低空間周波数成分の視覚情報を優先的に処理していることを示している。

これら 95 個の扁桃体ニューロン応答の MDS 解析では、刺激呈示後 50-100 ミリ秒間の応答では、ヘビ画像およびサル・ヒト

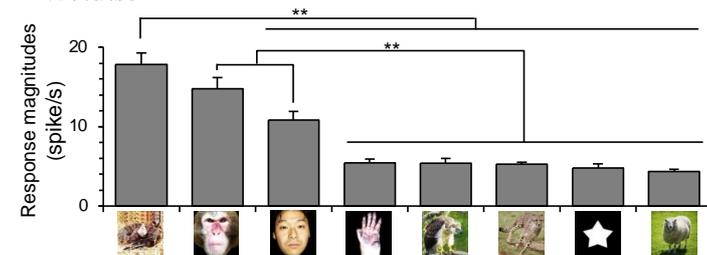
の情動顔画像が他画像と分離して 2 次元空間に分布していた。一方、刺激呈示後 100-150 ミリ秒間の応答を用いて解析すると、さらにサルおよびヒトの中性顔画像が他画像から分離して 2 次元空間に分布していた。

一方、95 個の扁桃体ニューロン応答と以前報告したサル視床枕ニューロンの応答と比較した結果、両者間に有意な相関が認められ、扁桃体は視床枕から入力を受けていることが示唆された。

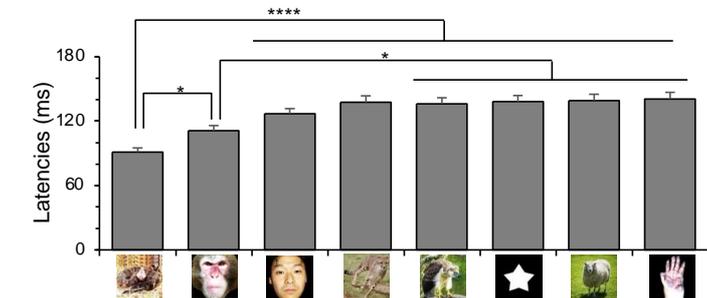
2) 上丘におけるヘビ画像の本能的認知機構

上丘では、中心視野に視覚受容野を有する 84 個のニューロン応答を上記扁桃体と同様に解析した。視覚刺激に対する応答潜時は上丘ニューロンの方が扁桃体ニューロンより短かったが、上丘ニューロンの応答様式は扁桃体ニューロンと同様で、ヘビ画像に対する応答強度は他画像より大きく、またヘビ画像に対する応答潜時が他画像より短かった。一方、コントロール画像(変換画像)に対する応答の解析では、上丘ニューロンは、ヘビ画像の低空間周波数成分(LPF)には原画像とほぼ同様に応答したが、ランダム画像および画像の高空間周波数成分(HPF)には応答強度が減弱した。さらに、これらヘビ原画像およびその低周波数成分に対する応答は、低レベル特徴量を補正したヘビ以外の捕食動物(猛禽類、肉食獣)より有意に大きかった。これらの結果は、上丘ニューロンは、扁桃体と同様にヘビ画像の形状かつその低空間周波数成分の視覚情報を優先的に処理していることを示している。

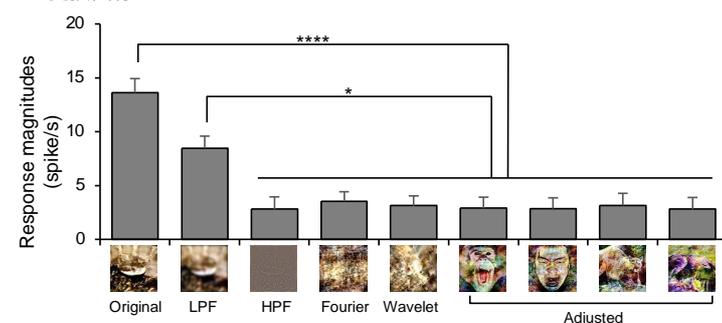
A. 応答強度



B. 応答潜時



C. 変換画像



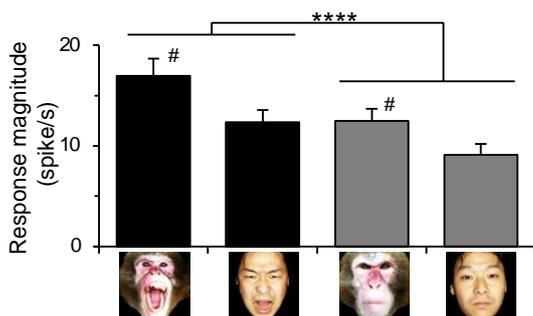
さらに上丘では、ニューロンを受容野ごとに大きく視野の上側(103個)、中央(中心視野)(67個)、下側(112個)の3か所に分けて比較・解析した。解析の結果、視野の中央や下側に受容野を持つニューロンでは、ヘビ画像に対して最も応答強度が大きく、上側に受容野を持つニューロンでは顔画像に対して最も応答強度が大きかった。自然界では特に乳幼児が抱かれた際には他個体の顔は視野の上側に、またヘビは視野の下側に現れる可能性が高く、得られた結果はこれを支持するものである。また応答潜時は、どの視野においても、ヘビ画像で最も早かった。

中心視野に受容野を有する上丘ニューロンの視覚応答のMDS解析では、最初の25ms間(潜時0-25ms間)の応答により、ヘビ画像が他画像から分離され、次の25ms間(潜時25-50ms間)の応答により、情動表情顔画像が分離された。これらの結果は、上丘ニューロン集団の応答パターンにより、早い潜時でヘビおよび顔画像が識別されることを示している。

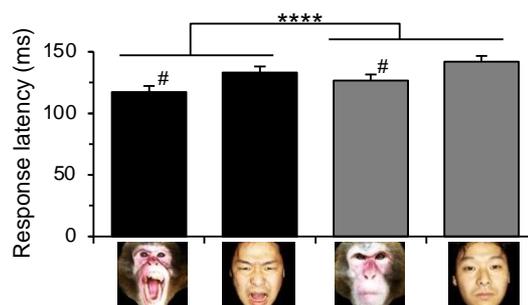
3) 膝状体外視覚系における顔の種特異的識別機構

95個の扁桃体ニューロンの活動を解析した結果、ヒトと比較して、サルの顔画像に対する応答強度が高く、また中性表情と比較して、情動性表情に対する応答強度が高いことが明らかになった(図D)。一方、ヒトと比較して、サルの顔画像に対する応答潜時が早く、また中性表情と比較して、情動性表情に対する応答強度が短いことが明らかになった(図E)。

D. 応答強度



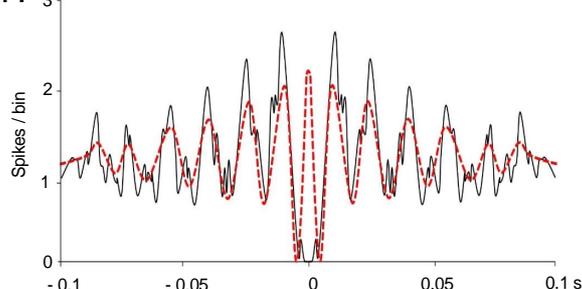
E. 応答潜時



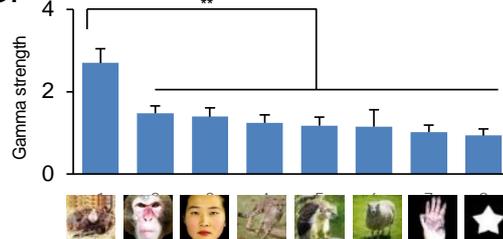
4) 膝状体外視覚系ニューロンのガンマオシレーションによる情報処理の神経機構

各刺激に対する応答について呈示前と呈示中のデータからそれぞれ自己相関ヒストグラムを作成し、ガンマオシレーションの周波数ならびにオシレーション強度を解析した(図F: 扁桃体ニューロン例)。その結果、扁桃体では、ガンマオシレーションの周波数には刺激による差は認められなかったが、刺激後200ms以内の早期潜時ではヘビに対するガンマオシレーション強度が他画像より大きいことが判明した(図G: 扁桃体ニューロン)。上丘ニューロンでも同様に刺激後200ms以内の早期潜時ではヘビに対するガンマオシレーション強度が他画像より大きかった。

F.



G.



【まとめ】

サル膝状体外視覚系(上丘および扁桃体)ニューロンは、ヘビに対して刺激後早期にガンマオシレーションを呈し、粗くて早いbottom-up性情報処理機構によりヘビ検出に重要な役割を果たしていることが明らかになった。また、サル膝状体外視覚系は、ヒトよりサルの顔画像に反応性が高いことが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Dinh HT, Meng Y, Matsumoto J, Setogawa T, Nishimaru H, Nishijo H	4. 巻 16
2. 論文標題 Fast detection of snakes and emotional faces in the macaque amygdala.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Behav. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 839123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbeh.2022.839123	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 該当する
1. 著者名 Nishijo H, Nishimaru H, Ono T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Involvement of the extrageniculate subcortical visual pathway in innate recognition in primates.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toyama Med. Journal	6. 最初と最後の頁 1-14
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 -
1. 著者名 西条寿夫, 小野武年	4. 巻 73
2. 論文標題 霊長類における顔の本能的認知機構	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1363-1369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416201948	査読の有無 無
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 Dinh HT, Nishimaru H, Le QV, Matsumoto J, Setogawa T, Maior RS, Tomaz C, Ono T and Nishijo H	4. 巻 15
2. 論文標題 Preferential Neuronal Responses to Snakes in the Monkey Medial Prefrontal Cortex Support an Evolutionary Origin for Ophidiophobia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 653250
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbeh.2021.653250	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yang M, Dinh TH, Nishimaru H, Le VQ, Matsumoto J, Setogawa T, Ono T, Nishijo H
2. 発表標題 Preferential neuronal responsiveness to snake images in the monkey medial prefrontal cortex is involved in the development of ophidiophobia
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ha Trong Dinh, Yang Meng, Hiroshi Nishimaru, Jumpei Matsumoto, Tsuyoshi Setogawa, Taketoshi Ono, Hisao Nishijo
2. 発表標題 Monkey amygdalar neurons preferentially respond to snake pictures.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yang Meng, Ha Trong Dinh, Hiroshi Nishimaru, Jumpei Matsumoto, Tsuyoshi Setogawa, Taketoshi Ono and Hisao Nishijo
2. 発表標題 Snake and face images-selective neuronal responses in the monkey amygdala
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuyoshi Setogawa, Quan Van Le, Ha Trong Dinh, Hiroshi Nishimaru, Jumpei Matsumoto, Hisao Nishijo
2. 発表標題 Superior Neuronal Detection of Snakes and Faces in The Macaque Superior Colliculus and Its Biological Relevance
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬戸川剛、Quan Van Le、Ha Trong Dinh、西丸広史、松本惇平、堀悦郎、西条寿夫
2. 発表標題 顔やヘビ画像に対するサル上丘の素早く強いニューロン応答
3. 学会等名 第11回日本情動学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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