

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01381

研究課題名（和文）霊長類扁桃体への迅速な脅威信号伝達の視覚経路の解明

研究課題名（英文）Rapid detection of threat signals in primate amygdala

研究代表者

藤田 一郎 (Fujita, Ichiro)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：60181351

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 30,500,000円

研究成果の概要（和文）：霊長類の脳において、他者の恐怖表情や威嚇表情あるいは危害を加えてくる動物の姿などの視覚的脅威信号を大脳皮質を介さずに処理しているという仮説（迅速経路仮説）の検証を行った。扁桃体細胞が、視覚刺激提示後50ミリ秒で威嚇表情を他の表情から区別する活動を示すことが判明した。この活動は、表情に関する粗い情報を送っていた。また、大脳皮質を介さずに、網膜-上丘-視床枕を経て扁桃体に至るシナプス経路があることをシナプス連絡標識法を用いる事で解剖学的に示した。以上、大脳皮質経路と並列に、上丘と視床枕を介する皮質下経路が、粗いけれども素早い顔表情の処理を行い、その情報を扁桃体へと送ることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、大脳皮質経路とは別に皮質下経路が他者の威嚇表情を伝えていることを生理学に示し、またそれを実現する解剖学経路の存在を証明した。この成果は、サルにおける視覚喚起性情動の神経経路を明らかにし情動の神経機構の理解を進めるのみならず、ヒトを対象としたfMRI研究の結果の解釈に本質的な示唆を与える（例：情動系からのフィードバックが大脳皮質の活動を変容させるか）。また、盲視・視覚意識のメカニズムや相補的神経回路間の適応制御など、システム神経科学における問題に新しい視点をもたらす。さらに、情動障害、パニック障害、自閉症などの病態と原因の理解を進展させ、これらの疾患・障害のケアの方法開発に貢献する。

研究成果の概要（英文）：A subcortical pathway through the superior colliculus and pulvinar has been proposed to provide the amygdala with rapid but coarse visual information about emotional faces. Here we showed that ensemble responses of amygdala neurons in monkeys carried robust information about open-mouthed (threatening) faces within 50 ms after stimulus onset. Temporal analysis revealed that the early response contained excitatory and suppressive components. The excitatory component may be useful for sending rapid signals downstream, while the sharpening of the rising phase of later-arriving inputs by the suppressive component might improve the processing of facial expressions over time. Injection of a retrograde trans-synaptic tracer into the amygdala revealed presumed monosynaptic labeling in the pulvinar and disynaptic labeling in the superior colliculus. We suggest that the early amygdala responses originating from the colliculo-pulvino-amygdalar pathway play dual roles in threat detection.

研究分野：認知脳科学

キーワード：扁桃体 大脳皮質視覚野 表情認識 迅速経路仮説 狂犬病ウイルス 危険認知 新生児微笑 自閉症

1. 研究開始当初の背景

生物は常に外界からの脅威にさらされている。生存と繁栄のためには外界の脅威(他個体や捕食者からの攻撃など)を迅速に検出して適切な情動反応(自律神経反応、内分泌反応、防御行動など)に結びつける脳内情報処理を必要とする。辺縁系に属する扁桃体は感覚情報と情動反応をつなぐ接点であり、扁桃体を損傷したサルは脅威に対する正常な反応を失う。扁桃体への感覚入力経路は主にげっ歯類を対象とした恐怖条件付け神経機構の探求の中で調べられており、主要な感覚情報処理経路と考えられてきた皮質経路だけでなく、皮質を経由せず視床から直接扁桃体に至る処理経路も関わることが明らかになった。この経路は神経接続のステップ数が少なく、情報処理内容は粗いものの迅速な脅威の検出を可能とする。これらの知見を元に、ヒトを含む霊長類の視覚系についても、皮質下経路(網膜 - 上丘 - 視床枕)が扁桃体へと迅速に脅威信号を伝達するという仮説(皮質下迅速経路仮説)が提唱された。

しかし、霊長類における皮質下迅速経路については、その存在を支持する知見と否定する知見があり論争が続いている。初期視覚野を損傷して皮質経路が正常に働いていないヒト患者でも怒りや恐怖の表情に対する BOLD 反応(機能的 MRI 信号)が扁桃体で見られること、扁桃体と上丘や視床枕の間に BOLD 反応の相関が見られることは仮説を支持する。最近ではヒト患者からの頭蓋内脳波計測で、恐怖の表情を区別する反応が大脳皮質高次視覚野よりも扁桃体で素早く生じることが報告されて有力な証拠となっている。一方で、同様の実験であっても恐怖の表情に対する素早い扁桃体の反応が見られないという報告があり、さらにサル扁桃体からの単一神経細胞活動の計測ではそのような素早い反応が検出されないなど、仮説に否定的な知見も多い。さらに、従来の解剖学的な知見を精査すると上丘から投射を受ける視床枕の核と扁桃体へ投射を送る視床枕の核が異なっており、上丘から視床枕を介して扁桃体へ至る経路が存在する証拠は得られていない。以上のように、霊長類視覚系における皮質下迅速経路の存在は確定していない。

本仮説をめぐる未解決問題は以下の2点に絞られる。(1) 扁桃体細胞は脅威を伝える視覚刺激に対して、皮質経路を介さない素早い反応を示すのか?(2) 網膜 - 上丘 - 視床枕 - 扁桃体へと至る神経連絡は存在するのか? 本研究はサルを対象にして、生理学的な手法で(1)を、解剖学的な手法で(2)を検討し、この論争に決着をつけることを目的とする。

2. 研究の目的

(1)- 単一神経細胞記録による威嚇表情に対する反応潜時の決定

注視課題遂行中のサルの扁桃体細胞から細胞外活動を記録して威嚇表情に対する視覚反応が素早く生じるのかを調べる。単一細胞反応を解析した従来研究はそのような反応を検出していない。本研究では、細胞集団として伝えている情報内容を解析し、集団として威嚇表情情報を短潜時で扁桃体に伝達するか、その現象が威嚇表情に特異的かを解析する。同様の解析を側頭葉の高次視覚野にも行い、側頭葉を介さずに扁桃体へ脅威信号が伝わっているかを決定する。

(1)- 反応潜時と空間周波数選択性の関係性の解析

皮質下経路は素早いとその代償として粗く情報を処理すると想定されている。申請者らは、先行研究において、扁桃体細胞の一部は空間周波数選択性に関して粗い処理を反映した性質を示すことを確認している(文献1)。もし素早い反応を示す扁桃体細胞が存在した場合は、空間周波数選択性を調べて「粗い処理」による視覚反応であるのかを明らかにする。

(2) 狂犬病ウイルスを使った扁桃体への入力経路の全容解明

網膜から扁桃体への情報伝達経路の全容を解明するためにシナプスを越えて逆行性に標識できる狂犬病ウイルストレーサーを扁桃体へ注入して、標識後の生存期間を変えることで、単シナプス、2シナプス、多シナプスを越えて標識される神経細胞の分布を網羅的に調べる。

3. 研究の方法

生理学実験により、威嚇表情の情報が扁桃体に到達するまでの時間を解析する。大脳皮質の高次視覚野と到達時間を比較することで、皮質下経路を通って扁桃体へ迅速に情報が伝達されているかを検討する。この解析においては、単一細胞の活動のみならず、扁桃体細胞が集団として表情弁別の情報を担っているかを、サポートベクターマシン(教師あり学習を用いたパターン弁別モデル)を用いて評価する。また、細胞の空間周波数選択性を調べて、素早い粗い処理が威嚇表情の情報伝達に関わっているかを検討する。さらに、狂犬病ウイルスを用いた経シナプス性の逆行性標識技術を使い、扁桃体への投射経路を網羅的に解析して、皮質下経路の全容を解明する。

4. 研究成果

(1)- 単一神経細胞記録による威嚇表情に対する反応潜時の決定

扁桃体と側頭葉皮質の細胞の脅威信号(他個体の威嚇表情)に対する視覚応答の比較を行い、

粗いけれども速い信号が側頭葉を介さずに扁桃体に至ることを示す証拠を得た。扁桃体細胞は視覚刺激呈示後、50ミリ秒という早いタイミングで、威嚇表情と中立表情を識別する信号を送っていた。一方、扁桃体に強い入力を与えている側頭葉皮質（下側頭葉皮質）の細胞はそのような応答を示さなかった。このことは、扁桃体細胞が皮質経路ではない経路を介して、脅威信号を受けていることを示唆している。

(1)- 反応潜時と空間周波数選択性の関係性の解析

空間周波数特性から、扁桃体細胞は粗く、また「網膜座標系依存」の空間周波数情報を伝えていることを明らかにした。それに対して、側頭葉皮質の細胞は「物体座標系依存」の空間周波数情報を伝えていた。後者の情報を算出するためには、より複雑な情報処理が求められ、時間もかかると想定される。扁桃体へ素早く送られる情報が、網膜座標系依存であることは、処理時間を短いものにするに役立っていると考えられる。

(2) 狂犬病ウイルスを使った扁桃体への入力経路の全容解明

網膜-上丘-視床枕を経て扁桃体に至るシナプス経路があることを、逆行性越シナプストレーサーである狂犬病ウイルスを用いた解剖学的実験により明らかにした。狂犬病ウイルスを扁桃体外側部に注入すると、単シナプス性の逆行性標識が視床枕に現れ、2シナプス性の逆行性標識が上丘浅層に現れた。上丘浅層は網膜からの直接投射を受ける層であり、この結果は、網膜-上丘-視床枕を経て扁桃体に至るシナプス経路があることを強く支持している。

上記の研究成果は、その正否に関する論争が絶えなかった迅速経路仮説に対して直接的な証拠を与えるものである。文献2として公表した。

文献

- 1 . Mikio Inagaki, Ichiro Fujita (2011) Reference frames for spatial frequency in face representation differ in the temporal visual cortex and amygdala. *J Neurosci* 31: 10371-10379.
- 2 . Mikio Inagaki, Ken-ichi Inoue, Soshi Tanabe, Kei Kimura, Masahiko Takada, Ichiro Fujita (2022) Rapid processing of threatening faces in the amygdala of nonhuman primates: subcortical inputs and dual roles. *Cerebral Cortex*
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhac109>.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Doi T, Abdolrahmani M, Fujita I	4. 巻 115
2. 論文標題 Spatial pooling inherent to intrinsic signal optical imaging might cause V2 to resemble a solution to the stereo correspondence problem	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 E6967-E6968
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1807687115	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 Oishi H, Takemura H, Aoki SC, Fujita I, Amano K	4. 巻 115
2. 論文標題 Microstructural properties of the vertical occipital fasciculus explain the variability in human stereoacuity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 12289-12294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1804741115	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 Chang DHF, Ban H, Ikegaya Y, Fujita I, Troje NF	4. 巻 174
2. 論文標題 Cortical and subcortical responses to biological motion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroimage	6. 最初と最後の頁 87-96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2018.03.013	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 Aoki SC, Shiozaki HM, Fujita I	4. 巻 17(12)
2. 論文標題 A relative frame of reference underlies reversed depth perception in anticorrelated random-dot stereograms	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Vision	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1167/17.12.17	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 Ikezoe K, Amano M, Nisimoto S, Fujita I	4. 巻 未定
2. 論文標題 Mapping stimulus feature selectivity in macaque V1 by two-photon Ca2+ imaging: encoding-model analysis of fluorescence responses to natural movies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2018.01.009	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 Inagaki M, Fujita I	4. 巻 -
2. 論文標題 Rapid responses of amygdala neurons discriminate facial expressions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-31
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 無
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 Oishi H, Takemura H, Aoki SC, Fujita I, Amano K	4. 巻 未定
2. 論文標題 Microstructural properties of the vertical occipital fasciculus explain the variability in human stereoacuity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-22
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 無
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 Inagaki M, Inoue K, Tanabe S, Kimura K, Takada M, Fujita I	4. 巻 -
2. 論文標題 Rapid processing of threatening faces in the amygdala of nonhuman primates: subcortical inputs and dual roles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhac109	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 Hatanaka G, Inagaki M, Takeuchi RF, Nishimoto S, Ikezoe K, Fujita I	4. 巻 227
2. 論文標題 Processing of visual statistics of naturalistic videos in macaque visual areas V1 and V4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1385-1403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-022-02468-z	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15件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小松優介、稲垣未来男、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 顔表情弁別を行う畳込みニューラルネットワークにおける内部表現
3. 学会等名 第41回日本神経科学会 (Neuroscience2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 燦碩、稲垣未来男、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 ヒト視覚体験の適用によるCNNモデルの扁桃体類似特性の獲得
3. 学会等名 第41回日本神経科学会 (Neuroscience2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣未来男、林 燦碩、小松優介、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 大脳皮質経路と皮質下経路における顔処理のモデル化の試み
3. 学会等名 日本視覚学会2018年夏季学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣未来男、藤田一郎
2. 発表標題 大脳皮質と扁桃体における顔の視覚的表現の違い
3. 学会等名 第23回日本顔学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 燦碩、稲垣未来男、小松優介、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 CNNにおける扁桃体細胞類似特性獲得のための視覚体験的学習法
3. 学会等名 ニューロコンピューティング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小松優介、林 燦碩、稲垣未来男、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 顔表情弁別を行う畳み込みニューラルネットワークの内部における空間周波数特性
3. 学会等名 ニューロコンピューティング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田一郎
2. 発表標題 脳の情報処理戦略：「粗いが速い」と「遅いが精確」の併用
3. 学会等名 次世代人工知能シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inagaki M, Fujita I
2. 発表標題 Rapid discrimination of emotional faces by population activity of amygdala neurons
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society).
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣未来男、林燦碩、小松優介、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 大脳皮質および皮質下視覚情報処理のモデル化の試み
3. 学会等名 質感の集い 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田一郎、岡田研一、稲垣未来男、檀上大輝、篠崎隆志
2. 発表標題 機械学習およびDNNを用いた眼球運動解析による統合失調症患者と健常者の弁別
3. 学会等名 第14回IGC・第10回COCORO合同会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣未来男、林燦碩、小松優介、篠崎隆志、藤田一郎
2. 発表標題 表情知覚の脳内経路と深層・浅層ニューラルネットワーク
3. 学会等名 次世代人工知能シンポジウム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田一郎
2. 発表標題 『無理しない』：脳に学ぶ情報処理ストラテジー
3. 学会等名 次世代人工知能シンポジウム2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤星宏知, 稲垣未来男, 林 燦碩, 小松優介, 篠崎隆志, 藤田一郎
2. 発表標題 大脳皮質経路と皮質下経路の表情表現：畳み込みニューラルネットワークを用いた比較
3. 学会等名 日本視覚学会2021年夏季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林燦碩, 稲垣未来男, 篠崎隆志, 藤田一郎.
2. 発表標題 畳み込みニューラルネットワークを用いた皮質下経路の粗い情報処理の説明
3. 学会等名 ニューロコンピューティング研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺直樹, 稲垣未来男, 林燦碩, 小松優介, 篠崎隆志, 藤田一郎.
2. 発表標題 大脳皮質と皮質下における恐怖表情処理の比較：畳み込みニューラルネットワークによる検討
3. 学会等名 日本視覚学会2020年夏季大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

脳情報通信融合研究センター
<https://cinet.jp/>

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	井上 謙一 (Inoue Ken-ichi) (90455395)	京都大学・霊長類研究所・助教 (14301)	

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