

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：34207

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04037

研究課題名(和文) 社会性低下の神経機構の解明と臨床介入による検証

研究課題名(英文) The neural mechanism of reduced sociability for development of rehabilitation therapy

研究代表者

三谷 章 (Mitani, Akira)

びわこリハビリテーション専門職大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：50200043

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：社会性低下の神経機構として内側前頭前皮質の働きについて探索した。社会性形成のための要因である共感性の高いヒトの内側前頭前皮質は他者の共感的社会交流場面を観た際に共感性の低いヒトに比べて有意に活動増加した。また、攻撃行動などが頻繁に起こるグループ内で集団行動をしているマウスでは内側前頭前皮質の下辺縁皮質が活動低下していた。これらの結果から、内側前頭前皮質、特に下辺縁皮質の活動低下が社会性低下の原因となっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会性低下はリハビリテーションの臨床において様々な対象者に観察される機能障害であるが、その神経機構については未明な点が多い。リハビリテーション療法で内側前頭前皮質を活性化させる訓練としてSocial cognitive trainingなどが報告されているが、本研究成果は、これら内側前頭前皮質の活性化をもたらす療法に基礎科学的根拠を与えるものであり、効果的なリハビリテーション療法開発へつながる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of the medial prefrontal cortex (mPFC) in the neural mechanisms underlying reduced sociability. The mPFC of people with high empathy showed a significant increase in neuromagnetic activity when observing empathic social interactions compared to people with less empathy. Additionally, mice in the group where aggressive behavior frequently occurred, exhibited decreased multiunit activity in the infralimbic cortex of the mPFC. These results suggest that decreased activity in the mPFC, particularly in the infralimbic cortex, may be a cause of reduced sociability. This research provides a fundamental scientific basis for therapies that activate the mPFC, which is expected to lead to the development of effective rehabilitation therapies.

研究分野：リハビリテーション神経科学

キーワード：リハビリテーション 社会性 内側前頭前皮質 MEG ユニット活動

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 集団の中で他者との相互関係を良好に保ち適応的に生活することが困難になる社会性の低下、あるいは他者に対して急激に怒りを爆発させる、暴力的になる、攻撃するなどの反社会的行動は、その個人の QOL を低下させるだけでなく、そのコミュニティの安寧を劣化させる。このような社会性低下 reduced sociability は、リハビリテーションの臨床において様々な対象者に観察される中核的機能障害であるが、その基盤となる神経機構については未明の点が多い。

(2) 脳腫瘍摘出手術などのために大脳皮質前頭葉内側面にある内側前頭前皮質の一部分を失った患者では、他者に対する思いやりの欠如やモラルの低下が起こること^{1), 2)}、また、頭部外傷により内側前頭前皮質に損傷を受けた患者では、欲求不満耐性が減弱して衝動的攻撃性が出現すること^{3), 4)}などが報告されている。これらの報告は、この社会性低下に内側前頭前皮質が関与していることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究では、社会性低下の神経機構における内側前頭前皮質の働きを探索し、得られた研究結果をもとに科学的根拠に基づいた効果的リハビリテーションプログラム開発の可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 本研究のヒトを対象とする実験は京都大学大学院医学研究科・医学部「医の倫理委員会」の承認を得て行い、動物実験はびわこリハビリテーション専門職大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

(2) ヒトを対象とした実験：社会性低下、特に反社会的人格の本質は共感性の欠如であると考えられている⁵⁾。この共感性に関与する脳活動についてヒト脳機能イメージング法を用いて探索した。共感性は、日常の社会的交流場面において他者の心的状況を解釈するために必要な能力である⁶⁾。そこで20歳以上の健常男性125名で日本語版 Empathy Quotient⁷⁾を用いて共感性の高い群20名と低い群23名を抽出し、他者の共感的・非共感的行動を含む社会的交流場面が描かれている4コマ漫画(図1)(20話；最初の3コマは共通しており、最後の4コマ目で登場人物は共感的あるいは非共感的行動を取る)を提示した際の脳活動を脳磁場計測装置(MEG, Vectorview, Elekta Neuromag, 306チャンネル)を用いて計測した。得られた脳磁場活動の電流源を推定し、SPM12を用いて各条件での脳活動を群間比較した。



図1. 4コマ漫画の1例

(3) 動物実験：齧歯類の内側前頭前皮質の形態的および機能的特徴はヒトの内側前頭前皮質とよく似ている⁸⁾。その内側前頭前皮質内の前辺縁皮質(PL)と下辺縁皮質(IL)はヒトではBrodmann脳地図の32野と25野にそれぞれ相当し、齧歯類の内側前頭前皮質の活動からヒトの内側前頭前皮質の活動をある程度類推することができると考えられている⁹⁾。PTSD(心的外傷後ストレス障害)の患者ではILの活動が低下していることが報告され¹⁰⁾、また、我々の研究ではILの活動増加は抗不安作用があることが観察されており¹¹⁾、ILは社会性低下に関与していると考えられた。本研究では、集団行動中のマウスのILの活動を探索することにした。マウスはなわばり意識が強く、その中でも攻撃性が強い系統C57BL/6Jの雄マウス4頭を同一ケージに群飼育すると、通常、集団内で他者を激しく攻撃する攻撃行動など社会性の低い行動が繰り返し観察される(図2A)。一方、同系統のマウス4頭を同じように群飼育しても、全く攻撃行動は起こらず全マウスが安寧に生活するグループも観察される(図2B)。これらのマウスそれぞれのILにマルチユニット用記録電極(電極先端周囲の2-3個のニューロンが発生する活動電位を記録できる)を埋め込んだ。手術回復後、新たに開発したマウス用無線送信機をマウス頭部に装着した(図3)。この送信機は、以前開発したラット用無線送信機¹²⁾を小型軽量化(重量:1.8g)したもので、発振素子に水晶振動子を採用することにより長時間(約10時間)安定して信号を送信できる。観察箱に4頭のマウスを入れ、集団行動中のILのニューロン活動を記録した。

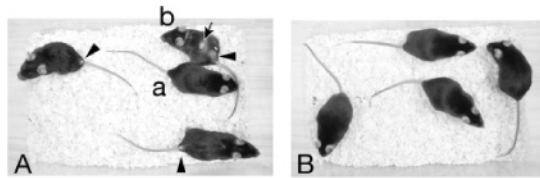


図2. マウス群飼育。Aのグループの3頭のマウスは他者(a)の攻撃のため、尾の付け根の部分に咬まれて負傷している(矢頭)。最も攻撃を受けているマウス(b)ではさらに頭部と背中が負傷し(矢印)、体重も減少している。一方、Bのグループでは攻撃行動は観察されず、4頭のマウス全てが毛艶もよく健康に生活している。

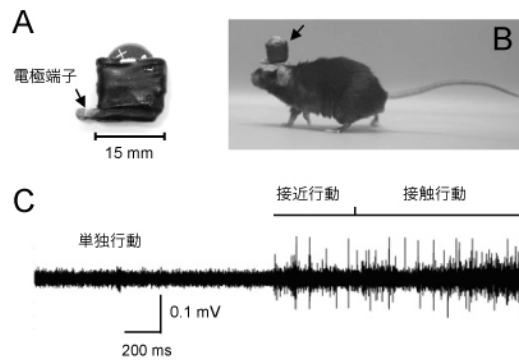


図3. マウス用無線送信機。Aはその全景を表す。全長15 mm程度で、市販のボタン電池で駆動する。Bはマウス頭部に装着された様子を表す。矢印はマウスに装着された無線送信機。Cは実際に記録されたニューロンの活動(スパイク状の電位が活動電位)。接近および接触行動時に活動増加している。

4. 研究成果

(1) ヒトを対象とした実験：1～3コマ目での群間差に関して、刺激の提示から約100-200 ms後に右外側後頭皮質と右紡錘状回、900-1000 msで両上前頭回内側部、1100-1300 msで右後部島において共感性の高い群で皮質活動の増強がみられた。共感的・非共感的エンディングでの群間差に関しては、共感的エンディングでは200-250 msで左上前頭回に共感性の高い群で皮質活動の増強がみられた。加えて共感性の高い群では、共感的・非共感的エンディングにおいて、刺激提示から約200-300 ms後に始まり450 ms以降に有意となる左内側頭頂後頭溝周辺(楔前部、楔部、舌状回、帯状回峡)での皮質活動の増強がみられた。これらの活動は、共感性の高い群の4コマ目においてのみ観察された。共感性の高い群では社会的交流場面を観た際、右後頭部と両上前頭回内側部、右後部島で皮質活動の増加がみられ、キャラクターの顔や身体に注意を払い、キャラクターの心的状態を推測していることが示唆された。さらに、共感性の高い群では共感的・非共感的エンディングを受動的に観た際、両条件で左内側頭頂後頭溝周辺の皮質活動の増加がみられ、self-projection(自分の視点を他者や現在とは異なる時間・場所に移動させること)に関連する皮質活動の増強が示唆された。共感性の高い人は社会的交流場面を観ている間、他者に注意を向け、他者の心的状態を積極的に推測していること、また他者の一連の行動を観た後、self-projectionによって他者の心的状態や意図を再構築している可能性が示唆された(論文発表済¹³⁾)。これまでの多くのヒトや動物実験で報告されている内側前頭前皮質は、上前頭回内側部に相当し、他者の心的状況を把握するために働いていると考えられた。

(2) 動物実験：攻撃行動などが頻繁に起こるグループと全く攻撃行動は観察されず全マウスが安寧に生活するグループの間でILの活動に差が観察された。全行動中のベースとなるニューロン発火活動に差が観察され、攻撃行動などが頻繁に起こるグループのマウスのIL発火頻度は攻撃行動が観察されず安寧に生活するグループのマウスの発火頻度よりも低かった。このことから、集団生活の中で攻撃行動など安寧な社会的生活に対してネガティブに働く要因が存在する場合には、ILの活動が低下することが示唆された。

(3) 成果のまとめ

共感性という要因にもとづいて社会性の神経機構を探索すると、内側前頭前皮質の活動低下が社会性低下の一因となっている可能性が示唆された。また、動物実験によって内側前頭前皮質のILすなわち下辺縁皮質の活動低下が社会性低下の原因となっている可能性が示唆された。リハビリテーション療法では内側前頭前皮質を活性化させる訓練活動としてSocial cognitive training(SCT)などが報告されている^{14,15)}。この訓練法は、提示された表情を自分で表出し、感情の出し方や他者の精神状態を知ることがを自主学习させる。このSCTに、集団形式の介入を行うSocial skills training(SST)を加える訓練法を用いれば、より効果的な内側前頭前皮質の活性化が期待でき、リハビリテーションプログラムの開発につながる可能性が考えられる。

<引用文献>

- 1) Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, Damasio A. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*, 2007, 446:908-911.
- 2) Thomas BC, Croft KE, Tranel D. Harming kin to save strangers: further evidence for abnormally utilitarian moral judgments after ventromedial prefrontal damage. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23:2186-2196.
- 3) Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion

- regulation—A possible prelude to violence. *Science*, 2000, 289:591-594.
- 4) Pardini M, Krueger F, Hodgkinson C, Raymond V, Ferrier C, Goldman D, Strenziok M, Guida S, Grafman J. Prefrontal cortex lesions and MAO-A modulate aggression in penetrating traumatic brain injury. *Neurology*, 2011, 76:1038-1045.
 - 5) Barriga AQ, Sullivan-Coserri, M, Gibbs, JC. Moral cognitive correlates of empathy in juvenile delinquents. *Crim Behav Ment Health*, 2009, 19:253-264.
 - 6) Ben-Ami Bartal I, Decety J, Mason P. Empathy and pro-social behavior in rats. *Science*, 2011, 334:1427-1430.
 - 7) 若林明雄, サイモン バロン-コーエン, サリー ウィールライト. Empathizing-Systemizing モデルによる性差の検討—Empathizing 指数 (EQ) と Systemizing 指数 (SQ) による個人差の測定—. *心理学研究*, 2006, 77:271-277.
 - 8) McDonald AJ, Mascagni F, Guo L. Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience*, 1996, 71:55-75.
 - 9) Nieuwenhuis IL, Takashima A. The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. *Behav Brain Res*, 2011, 218:325-334.
 - 10) Lanius RA, Williamson PC, Densmore M, Boksman K, Gupta MA, Neufeld RW, Gati JS, Menon RS. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry*, 2001, 158:1920-1922.
 - 11) Shimizu T, Minami C, Mitani A. Effect of electrical stimulation of the infralimbic and prelimbic cortices on anxiolytic-like behavior of rats during the elevated plus-maze test, with particular reference to multiunit recording of the behavior-associated neural activity. *Behav Brain Res*, 2018, 353:168-175.
 - 12) Minami C, Shimizu T, Mitani A. Neural activity in the prelimbic and infralimbic cortices of freely moving rats during social interaction: Effect of isolation rearing. *PLoS One*, 2017, 12:e0176740.
 - 13) Hamada M, Matsubayashi J, Tanaka K, Furuya M, Matsubayashi M, Mima T, Fukuyama H, Mitani A. People with high empathy show increased cortical activity around the left medial parieto-occipital sulcus after watching social interaction of on-screen characters. *Cereb Cortex*, 2022, 32:3581-3601.
 - 14) Subramaniam K, Luks TL, Fisher M, Simpson GV, Nagarajan S, Vinogradov S. Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron*, 2012, 73:842-853.
 - 15) Rosenblau G, O'Connell G, Heekeren HR, Dziobek I. Neurobiological mechanisms of social cognition treatment in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Psychol Med*, 2020, 50:2374-2384.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hamada Masayoshi, Matsubayashi Jun, Tanaka Kenta, Furuya Makiko, Matsubashi Masao, Mima Tatsuya, Fukuyama Hidenao, Mitani Akira	4. 巻 32
2. 論文標題 People with High Empathy Show Increased Cortical Activity around the Left Medial Parieto-Occipital Sulcus after Watching Social Interaction of On-Screen Characters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3581-3601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab435	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	中井 隆介 (Nakai Ryusuke) (10576234)	京都大学・人と社会の未来研究院・特定講師 (14301)	
研究分担者	塚越 千尋 (Tsukagoshi Chihiro) (20782478)	藍野大学・医療保健学部・講師 (34441)	

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