

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24年 5月15日現在

機関番号：12605  
 研究種目：新学術領域研究（研究課題提案型）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21200017  
 研究課題名（和文）動物リファインドサイコロジー定量モデルによる共感性発達に必要な臨  
 界期環境因子解明  
 研究課題名（英文）Research of environmental factors for critical learning periods of  
 empathy in quantitative models of animal refined psychology  
 研究代表者  
 小柴 満美子 (KOSHIBA MAMIKO)  
 東京農工大学・大学院工学府・産学官連携研究員  
 研究者番号：90415571

研究成果の概要（和文）：「他者への共感性」は社会生活において不可欠な要素である。しかし、「共感性」発達の困難なケースが増えており、遺伝および環境要因の解明と療育法が求められている。そこで共感性形成の生物基盤として、母語獲得の様な「臨界期学習」仮説を立て、家禽および霊長類発達モデルの樹立と環境要素の提起を目標とした。アスペルガー症候群児童の社会適応能定量法を開発し動物モデルを評価した結果、発達の高感受性期に同齢他個体と共通な動機を伴い相互作用する社会環境の重要性、脳内モノアミンの関わりが示唆された。さらに、臨界期後は困難となる共感性療育には同期前後の栄養支援による食育の併用に効果を認めた。

研究成果の概要（英文）：'Empathy with others' is an essential factor in our social lives. The high incidence of empathizing difficulty suggests the contribution of environmental factors and the effective intervention is expected. Hence, we hypothesized the developmental mechanism of empathy at 'critical learning periods' like mother language acquisition and established the neurobiological model of domestic chicks and monkeys. We designed the quantitative analysis method of social communication in Asperger syndrome children, applied it to the model, and found the importance of peer-interactive environment with their common motivation during a high sensitive period and the relation of brain monoamines. Furthermore, the nourishing concomitant with social interaction seemed effective in supporting the development after the critical period.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2010年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2011年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
年度			
年度			
総計	22,700,000	6,810,000	29,510,000

研究分野：精神医工学、精神生物学

科研費の分科・細目：実験動物学・心理学・社会心理学

キーワード：環境、同齢他者、共通動機、社会相互作用、脳内モノアミン、臨界期学習、食育

## 1. 研究開始当初の背景

複雑な社会を築き繁栄する人間にとり、社会性の精神機能を健やかに培うことは極めて重要である。子供たち同士が豊かにコミュニケーションを交わしながら、社会性機能を育むこと、そして生涯、他者と相互によく影響し合うことが、私たちの心身の健康維持を

司る。一方、母語獲得の例の様に発達中の一定期間のみ高感受となる「臨界期学習」システムが存在し、その生体に用意された分子基盤と環境との相互作用メカニズムが、視覚など感覚機能を中心に解明されつつある。3歳迄に明瞭になると言われる自閉症や思春期以降に発症する統合失調症等、難治性の社会

機能不全の原因を考えると、高感受性期に多様な社会経験を通して他者認知に関わるミラーニューロンシステムの様な共感性機能の神経ネットワークを形成すべき学習過程で不全が顕在化した要因があるかもしれない、と仮説を立てている。さらに、私たちの脳は高齢期まで生涯、記憶・認知を形成・発展させる能力を有していることから、高感受性期後には別の学習基盤を刺激し、例えば長い時間を要しても社会性機能の再構築を促す可能性がある、と考えている。

## 2. 研究の目的

そこでまず、感覚機能とは異なり、多数の脳機能が複雑に関わって形成する高次情報が予測される社会性心理機能の発達状態を、客観的かつ詳細に識別することができる定量可視化法を求め、行動および生理指標計測と主観的観察を統合し解析するシステムの開発に取り組んだ。この識別法により、他個体間で相互に社会学習する動物モデルを樹立し、生物種を超えて比較適用することで、同定量システムの信頼性検証と、社会性機能形成に必要な環境因子の探索、及び、社会性機能獲得の臨界期学習システムの有無について検証した。その主要な研究結果を報告する。

## 3. 研究の方法

### (1) 社会情動機能評価法「Bouquet」

各生物個体が社会環境条件下で示す行動のビデオデータから表1に示す各パラメータの数値を画像座標計測ソフトおよび自作解析アプリケーションで取得した。また、生理・分子計測情報も各々独立に取得し、これらの多変量データを元に相関行列に基づく主成分分析を行い、目的に応じて任意の二主成分を選択し2次元解析座標系として特徴部分空間を構築した。平均中心を座標原点とし、そこから二主成分について正方向の因子負荷量の合成ベクトルとして描出し、情動場面特異的な出現頻度から統計的に推定された

表1	生物種	略号	パラメーター
動	HMC	V	頭中心の座標移動速度
	HMC	$\omega$	頭中心の回転速度
快	HM	sy-close	社会同調様の接近
	MC	LP-G	社会近位嗜好確率
	C	g-move	社会親和性行動指標
	C	aa	社会的接近
	C	j-call	鳴声(快)頻度
不快	C	j-call ml	鳴声(快)波形指標
	HMC	sp-close	自発様の接近
	MC	LP-E	社会距離遠位嗜好確率
	M	p-call	鳴声(不満)頻度
	M	e-call	鳴声(威嚇)頻度
	C	d-call	鳴声(不快)頻度
	C	d-call ml	鳴声(不快)波形指標
	C	dj-call	鳴声(やや不快)頻度
	C	dj-call m	鳴声(やや不快)波形指標
	M	shake	威嚇様の行動指標
不動	MC	freeze	不動継続
	C	LP-C	外界からの遠位嗜好確率
	C	LP-O	その他の位置嗜好確率
HMC	$\theta$	頭部の社会性方向嗜好	

↑) 児童H、サルM、ヒヨコCの解析対象指標

情動4種(動(緑)、不動(灰)、快(青)、不快(ピンク))に定義した色分けを行い、ベクトル間のクラスタ傾向、主成分得点のサンプル群分散の出現収束パターン、および、情動に関わる場面依存性や言語表現等の主観的観察から座標領域の情動意味を推定した。

### (2) 人間児童 (図2)

アスペルガー症候群、高機能自閉症(国際診断法 DSM-IV、自閉症スペクトラム診断尺度 ADI-R 等) 7名(男子5名、女子2名: 平均11歳、標準偏差2.9歳)および健全な同居の血縁兄弟姉妹(男子2名、女子4名: 平均11歳、標準偏差2.8歳)、母親に協力を得て研究を行った。研究に先立ち、東京農工大ヒト研究倫理委員会の承認を得、国際的にも臨床研究プロトコルを NCBI に事前登録した。被験者が診療施設内面談個室(縦横高 3×3×3.5m、閉扉)中央机の前に着座し既成TVゲームを興じながら待機する初期状態に対し、①未知白衣女性、②未知白衣男性、③主治医、④母親が約5分毎各順に入室、隣席に着座し質問を実施した。質問内容は、被験者の名前と年齢(中立)、好き(快)、嫌い(不快)のエピソード想起を目的とした。

### (3) 霊長類発達モデル (図3)

コモン・マーモセット雌雄各4頭、計8頭に対して実験者が代理親となり個別に哺乳、養育を行った。通学モデルを設定し、同世代他個体と、遊具などがある環境で会合し相互作用(Mutual Interaction あり、MI+)するか、あるいは同計測環境に他個体が不在(MI-)という二条件を、発達早期(MI 早群: 3-6カ月齢)、または後期(MI 遅群: 6-9カ月齢)に経験する二群を設定した。社会性機能発達の Bouquet 法による情動行動の可視化を達成するために、被験個体間の対面場面試験を3発達段階に実施し、二主成分座標系を底部平面とし、垂直軸を日齢とする3次元特徴空間に、主成分得点をプロットした。このプロットに対し、分散楕円による近似を行い(分散近似楕円)、楕円の中心(平均値)を結ぶ、あるいは多項式近似により発達曲線を描出し、発達の特徴を評価した。

### (4) 家禽雛モデル (図4-7)

白色レグホン・ヒヨコの社会性相互養育環境を集団あるいは個別飼育として制御を行った。家禽ヒヨコは precocial bird に属し、孵化直後から自力で餌を採ることができるため、同年齢間の社会的相互作用を解析するうえで優れたモデルである。社会性機能発達評価 Bouquet 法として、隣接ケージ内の複数刺激個体に対する応答行動を計測・評価した。脳発達の生物基盤解析として、永久磁石型2T-MRI、T2強調画像に基づく前頭部脳組織量の発達推移を解析した。さらに、側坐核相同領域のmRNA発現量解析を、定量PCR法(対GAPDH 相対値)により実施した。行動薬理

学的評価として、想定された発達の臨界期に対して、前中後期の社会相互作用環境の療育モデル(Mutual Interaction, MI)に加え、それぞれセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤である SSRI および SNRI の皮下投与、または食育モデルとして還元型 CoQ10 の一定量を餌に混入して採食させた。以上の動物実験は東京農工大動物研究小委員会で承認され、その規定に沿って行われた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 社会情動機能評価法「Bouquet」

図1に霊長類マーモセット成体雌雄異性間の対面試験の結果例を示す。両親と兄弟の

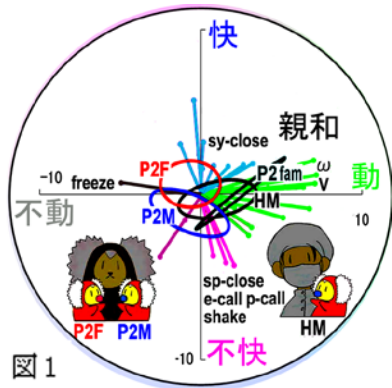


図1

環境で育った6頭の雌(P2F、赤)、同環境の3頭の雄(P2M、青)、人間が育てた雄3頭(HM、黒)および、たがいに既知同士(P2fm)の4群の分散近似楕円が重なりながら、各象限に特徴領域を示した。その結果、雌は全体に「不動」だが「快」傾向の第2象限、雄2群は共に「不快」方向に共通である一方、HMが未知個体に対してもP2fmと同様な対応であった。その理由は、「親和」を示す「動」と「快」の領域側に、人間に育てられた雄が寄り、人間の設定した社会試験環境に馴染みリラックスした情動状態であったことが推測された。以降の全解析で、生物種を超え本 Bouquet 法を適用し、発達の推移を比較評価した。

##### (2) 人間児童

図2a列、底から上に推移する社会場面ごとの応答をbに Bouquet 解析結果として示す。アスペルガー症候群(赤:b 中列)および健全兄弟姉妹(黒:b 右列)、赤黒群重複(b 左列)を比較すると、黒群が場面ごとにジグザグと折れ曲がり推移、即ち、異なる場面環境で応答表現を調整した可能性を示したのに対し、赤群は座標中央付近で常時留まっている。中立o、不快n、快pの質問ごとに比較したところ、黒群だけ、母場面に対し他場面と統計的に有意な異なり(o, n, p 表記)が見られた。棒グラフcで場面推移に従い横軸正負変動を示す人数割合(zigzag[%])を比

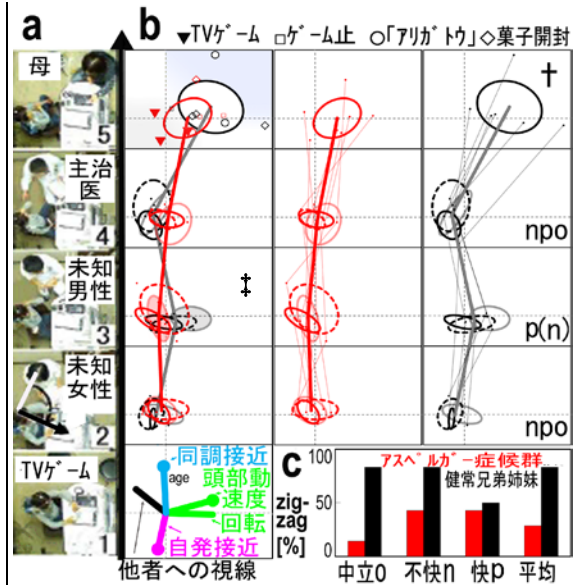


図2

較した結果、特に中立oや不快n場面で赤群が低く、未知男性場面の中立(有色)楕円で二群間の有意差(b 左列↓)が示された。同症候群の特徴、社会適応の不得手さ、常同性が定量的に表現された可能性がある。因子負荷量ベクトルの同調接近(青=sy-close)および動(緑)方向でもあり、母入室場面の特徴領域(b 左列最上:青)は発話「アリガトウ」という被験者の応答パターンの多さから「親和」領域と推定される。一方、自発接近(ピンク=sp-close)が逆方向に示され、これらの社会応答行動の情動意味を求め、動物モデルに相同な因子負荷量構造の有無を探索し定量的な情動表現の検証を試みた。

##### (3) 霊長類発達「通学」モデル

同齢他個体との社会相互作用(MI)を早期

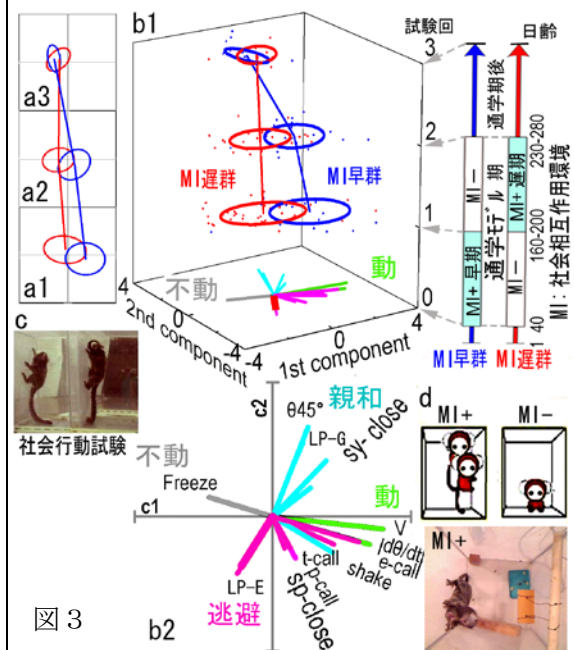


図3

または遅期に制御することで臨界期システムの探索を3回の社会行動試験(c)に基づくBouquet 発達曲線(a(bの鳥瞰)、b)に求めた。MI 早期(青)経験群は、発達段階ごとの推移が顕著なのに対し、MI 後期(赤)群は変異が見られなかった。両群が同じ発達推移をとるならば、発達曲線が条件交換前後でクロスすると想定されるが、MI 遅期群にはこの傾向が見られず発達不全の表現と推測できる。最終試験で群差は微細なもの、児童の同調、自発接近に相関な因子負荷量クラスタの確認と共に MI 遅群はやや多動と推定された。この発達曲線から 200 日齢以前に MI 環境が影響を与える高感受性期の存在が示唆された。今後も同探索を継続する必要がある。

(4) 家禽雛モデル

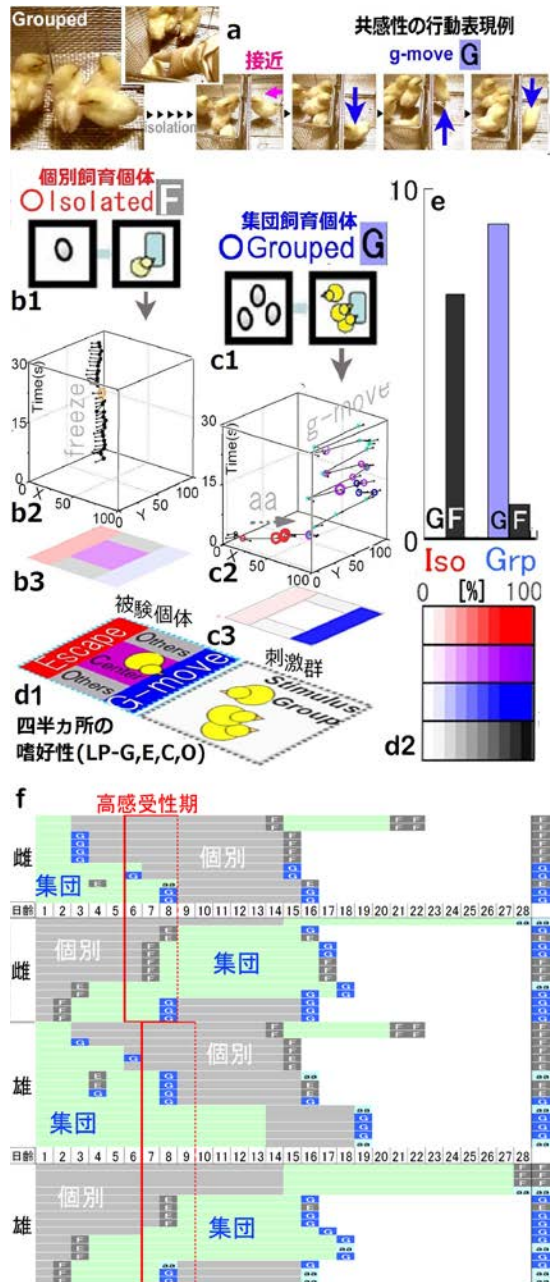


図 4

集団飼育群から一羽を隣のかごに移すと集団回帰を望む様な境界面を右往左往する特徴行動が見られ、境界面への接近を「aa」、その後を「g-move(G)」と定義づけた(図 4a)。個別(b)あるいは集団(c)飼育個体に複数の刺激個体へ対面する社会応答試験を行い行動指標を定量すると、集団群は G、個別群は不動指標 Freeze (F) が多く (e)、ケージ内位置嗜好パターン (d) でも二群に明瞭な差が認められた(b3, c3)。そこで、社会相互作用 MI の臨界期学習システムの有無を探索するために、集団または個別の社会環境を発達日齢の途中で交換し 2-4 週間内で臨界期を探索したところ (f: 縦軸 1 段=1 個体、横軸=日齢、緑=集団飼育、薄灰=個別飼育、青 G、灰 F)、約 1 週間齢頃に飼育社会条件が最終の社会応答試験結果に影響を与える高感受性期の存在が示唆された。

3種の'幼稚園モデル'



図 5

そこで社会性・臨界期学習に同齢他個体との相互作用環境の中で必要な心理要素を探索するために、3種類の「幼稚園モデル」、ABCを設定し毎日10分間、2週間「通園」させた。その結果、C「何も無し」環境では社会機能形成が阻害された一方、A「共に摂食」のほぼ全個体、および「追っかけっこ」(ケージ内外を自由に飛び移れる設定)では、他個体の飛び出しに追随した個体だけが社会機能獲得指標 g-move を示すことがわかった。このことから、「食欲」や「遊び」様の共通な動機を伴う(図5)同世代間相互作用が社会性機能獲得に重要であることが示された。

次に、この社会心理機能の中核である脳の神経生物学的基盤を探索するため、社会相互作用環境依存的に脳組織量発達に変動する脳領域を、発達に伴い取得したMRI断面の定

量に求めた。その結果、少なくとも前頭部領域 (図 6d▲冠状断面) で高感受期想定ごろの 8-9 日齢に二群で有意差が認められた (e)。

そこで、MRI 組織量解析対象領域であり、前項で得られた結果「共通な動機」の中核と推測される側坐核において、社会性障害全般に相関性が知られるセロトニンの関連遺伝子について mRNA 発現の変動を求め、Bouquet 発達曲線により行動と分子を繋ぐ基盤探索を行った (図 6a-c)。その結果、児童、霊長類と、種を超え再現される社会行動指標の因子負荷量ベクトル間構造様が表示され (c)、同解析平面上で集団飼育群が大きく推移するのに対し、個別飼育群は変動が少ないことが表出された。この集団飼育群推移の特徴方向にセロトニン合成酵素 (TPH-1, TPH-2 や同代謝系酵素 ASMT) の因子負荷量ベクトルが向き、セロトニン系基盤の関わりが推定された。

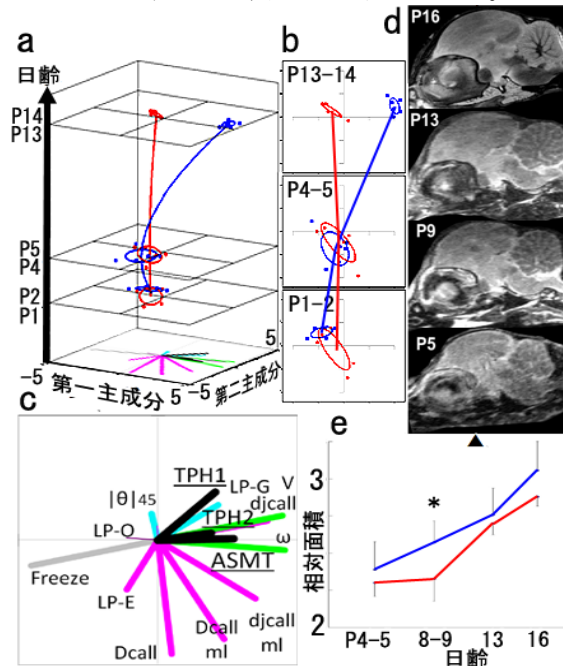
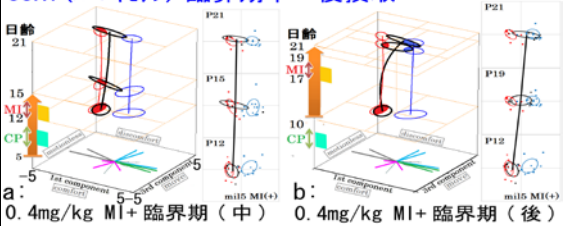


図 6

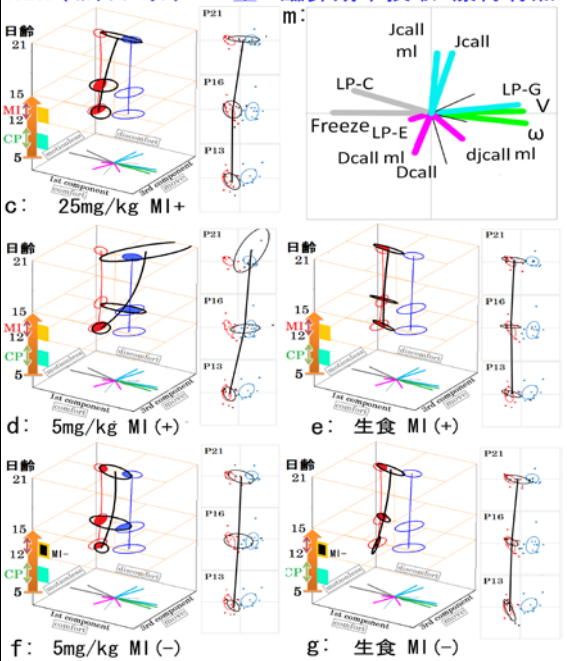
そこで、難治性社会機能不全の臨界期学習推定基盤を想定した上での療育法探索として、図 7 に前項で得られた高感受性期 (CP6-9 日齢: 緑) 後に社会相互作用療育 MI (3 日間: 橙) 有無を設定した社会機能不全モデルにより、発達障害や精神疾患治療に利用されている中枢性セロトニン機能亢進効果を持つ SSRI (パロキセチン) および SNRI (ミルナシプラン) の皮下投与 (縦軸茶矢印) による Bouquet 行動発達・薬理評価を行った。因子負荷量ベクトル緑、灰、青、ピンクは、同様な定型パターンを示した。雌雄各 6 羽の集団飼育群 (青)、個別飼育群 (赤) の各齢基準面に被験個体群各 6 羽 (黒) を投影し比較することで発達推移を評価した。SSRI の CP 中 (a) または後 (b) 投与では投与後試験 a より集団飼育群化が見られた。MI 有無および

濃度を比較した SNRI では 5mg 濃度かつ MI+ 群 (d) が溶媒 (生食) (e, g) や MI- 群 (f, g) よりも集団飼育群化することからモノアミンの MI 支援効果、MI 療育の重要性が示された。

SSRI (パロキセチン) 臨界期中・後摂取



SNRI (ミルナシプラン) 量 臨界期中摂取 療育有無



食育 (還元型 CoQ10) 量 臨界期中・後

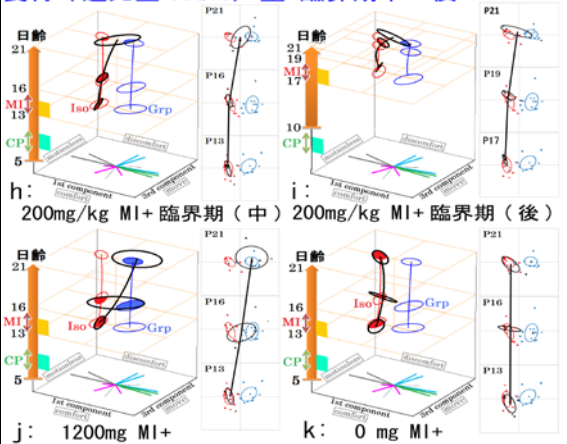


図 7

一方で、小児の向精神薬服用は神経発達への影響の懸念から慎重に行う必要を考え、より安全な神経発達支援を探索するために、母乳にも含まれる栄養を例にとり食育モデル検証を試みた。中枢に限らず全身細胞のエネルギー産生に必須で、酸化ストレスに対して神経細胞を保護する機能が知られている CoQ10 について還元型剤を餌に含ませ摂食さ

せたと、溶媒 (k) に比べ臨界期中 (h) で一定の集団飼育群化を認め、高濃度群 (j) では効果の亢進が見られた。さらに臨界期後の投与 (i) でも、集団飼育群に近い行動を獲得した個体が観察された。

以上、生物種を超えた情動発達定量解析に基づき、社会機能不全確定前の臨界期からの予防、確定後の療育として、社会相互作用環境および食育による支援を提起する。

#### 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 20 件)

- ① 中村俊、狩野源太、妹尾綾、三村喬生、山崎和行、福嶋勇太、油井邦雄、小柴満美子、動物と人間の社会性情動行動の発達とその神経基盤、精神神誌、査読有、印刷中、2012
- ② Yui K, Koshiha M, Nakamura S, Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in Individuals with Autism Spectrum Disorders: a double-blind, placebo-controlled randomized trial, *J. Clin. Psychopharmacol*, 査読有、3, 2011, 200-206、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370992>
- ③ Senoo A, Okuya T, Sugiura Y, Mimura K, Honda Y, Tanaka I, Kodama T, Tokuno H, Yui K, Nakamura S, Usui S, Koshiha M. Effects of constant daylight exposure during early development on marmoset psychosocial behavior, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 査読有、35, 2011, 1493-1498, [doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.008)
- ④ Koshiha M, Mimura K, Sugiura Y, Okuya T, Senoo A, Ishibashi H, Nakamura S, Reading marmoset behavior ' semantics ' under particular social context by multiparameters correlation analysis, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychi*, 査読有、35, 2011, 1498-1504, [doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.021](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.021)
- ⑤ 中村俊, 小柴満美子, 共感性障害の脳内機構と治療的臨界期、日本生物学的精神医学会誌, 査読有、22 卷, 2011, 39-43、<http://www.jsbp.org/bookinfo/book22-1/>

[学会発表] (計 50 件)

- ① Koshiha M (代表), Nakamura S, (小柴満美子、New Research Award 受賞), Multi-parametric correlation analysis of behavioral and biophysical signals in animal models can be applicable to diagnosis of socio-emotional development and QOL

improvement over all generation, アジア神経精神薬理学会 (国際招待講演), 2011 年 9 月 23 日, ソウル

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

- ①名称: 精神疾患判定装置、方法、及びプログラム、発明者: 小柴満美子、中村俊、松田浩珍、田中あかね、佐賀匡史、油井邦雄、権利者: 東京農工大学、種類: 特願、番号: 2010-177634、出願年月日: 2010 年 8 月 6 日、国内外の別: 国内
- ②名称: 感性評価装置、感性評価方法、及び感性評価プログラム、発明者: 小柴満美子、中村俊、権利者: 東京農工大学、種類: 特願、番号: 2009-282884、出願年月日: 2009 年 12 月 14 日、国内外の別: 国内
- ③名称: 社会性情動行動評価システム、社会性情動行動評価方法並びに社会性情動行動評価プログラム及びこれを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体、発明者: 小柴満美子、中村俊、権利者: 東京農工大学、種類: 特願、番号: 2009-118284、出願年月日: 2009 年 5 月 15 日、国内外の別: 国内

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小柴 満美子 (KOSHIHA MAMIKO)

東京農工大学・大学院工学府・産学官連携研究員 研究者番号: 90415571

(2) 研究分担者

油井 邦雄 (YUI KUNIO)

芦屋大学・臨床教育学部・教授

研究者番号: 90101352

山内 秀雄 (YAMAUCHI HIDEO)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 10250226

(3) 連携研究者

中村 俊 (NAKAMURA SHUN)

東京農工大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号: 00134619

(研究協力者: 謹み敬称略) 田中聡久, 養王田正文, 早出広司, 津川若子, 松田浩珍, 田中あかね, 板倉康洋 (東農工大) 大隅典子 (東北大) 小西正一 (米・加州工研) 上田豊甫 (明星大) 加我牧子, 稲垣真澄, 軍司敦子, 井上祐紀, 荻野孝, 石橋英俊 (NCNP) 青木伊知男 (放医研) 瀧田正寿 (産総研) 徳野博信, 児玉亨, 臼井節夫, 田中いく子, 本多良子, 田中進 (都医研) (学生) 西山恭平, 高野奈穂子 (明星大) 三村喬生, 白川由佳, 深澤総一, 岩渕奈穂子, 石崎美由紀, 妹尾綾, 奥谷晃久, 清水航記, 杉浦寧, 望月大二郎, 新田悦子, 山崎和行, 鈴木美穂, 橋本圭史, 田嶋広景, 池田正太, 狩野源太, 福嶋勇太, 小原早綾, 小澤晋平, 関原仁美, 佐川豪, 西村邦広, 池上健太郎, 野嶋奈津紀 (東農工大)