

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：34309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26380963

研究課題名(和文)他者理解の発達と神経基盤：齧歯類と乳児を対象として

研究課題名(英文)Development and neural bases of others understand: As targets for rodents and infants

研究代表者

上北 朋子 (Uekita, Tomoko)

京都橘大学・健康科学部・准教授

研究者番号：90435628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、マウス、デグー、乳幼児から得た行動実験の結果を社会性の萌芽の観点から統合し、社会行動の発達に関わる脳システムを明らかにすることを目的とした。マウスでは新生時期のオキシトシンの投与が、思春期において社会的報酬で条件付けを行った空間への嗜好性を高める結果を得た。デグーでは離乳期以前の母子分離が不安傾向を高め、新奇な物体の探索を減少させるという結果を得た。乳幼児では電子媒体での絵本では紙媒体よりも母子相互作用が減少すること、読み聞かせの際に抑揚の有無によって脳活動が異なるという結果を得た。幼齢期の内分泌システムや母子相互作用の操作は、成長後の社会的行動に影響する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Our purposes of this study were to integrate the behavioral results of mice, degus and infants and to clarify the brain system relating to the development of social behavior. In mice study, the result suggested that neonatal oxytocin administration enhances place preference for a socially conditioned context in pubertal mice. In degus study, we examined the effects of repetitive short-term isolation on novel object exploratory behavior at 3, 4, 5, 6, and 7 weeks of age. The results suggested that the repetitive separation from family in early life altered the pups' emotional state and had negative effects on exploratory behavior. In human infant study, picture books with electronic media reduced maternal interactions than paper media, and brain activities differed depending on whether or not they are intoned during reading.

研究分野：行動神経科学

キーワード：母子関係 デグー 社会性 オキシトシン 共同注意 探索行動

1. 研究開始当初の背景

広汎性発達障害の主症状としてコミュニケーション能力の欠如が挙げられ、その認知神経科学的解明が求められている。fMRIの知見(橋本, 2015)では、社会性の障害と固執行動には前頭葉眼窩皮質(OFC)と前部帯状回(ACC)が関与していることが報告されている。また、自閉症児のOFC右外側部のサイズや灰白質の異常(Girgis et al., 2007)が指摘されている。しかし、これらの知見はあくまで心理機能と脳所見の相関関係である。本研究では、他者理解の発達やそれに関わる神経基盤を明らかにするために、げっ歯類から乳幼児までを研究対象とし、これらの行動実験の結果を総合的に考察することとした。

2. 研究の目的

コミュニケーションの基盤となる能力は、胎児・乳児期に萌芽し、言語とは独立して発達する。本研究では、非言語レベルの社会行動に焦点をあて、言語を持たない齧歯類および前言語段階の乳児のコミュニケーションの発達に影響を及ぼす環境要因やそれに関わる神経基盤を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) デゲーでの実験

離乳前の反復母子分離が探索行動に与える影響

仔による母親認知が確立される1週齢から3週齢までの反復的な短期隔離経験と探索場面における母親存否が、飼育ケージ内での新奇物体探索行動に及ぼす影響を、3週齢から7週齢まで継時的に検討した。物体探索行動は、環境内に生じた新たな変化に対して、動物が自発的に接近する行動であり、動物のもつ新奇な事象に対する嗜好性や好奇心が動機づけとなっている。Ainsworthの愛着理論(Ainsworth, 1970)によると、子どもは母親などの養育者を安全基地のように感じると、好奇心が外の世界に向き探索行動が促進されると考えられる。したがって、隔離経験のない仔デゲーは、母親と一緒に探索時の方が仔単独での探索時より探索行動は多くなるだろう。隔離経験のあるデゲーは、外界に好奇心が向かず、母親と一緒にの時でも仔単独の時と同様に十分な探索ができないと予測した。

OFC損傷が社会行動に及ぼす影響

眼窩前頭皮質(OFC)をイボテン酸の微量注入により破壊し、この損傷が社会行動に及ぼす影響を検討した。損傷群同士、統制群同士、損傷群と面識のない健全個体、統制群と面識のない健全個体をそれぞれペアリングし、お互い5分間探索させた。吻部での相手個体への接触、におい嗅ぎ、毛づくろい、追従行動を親和行動、後ろ足で立つ、殴る、マウンティングを攻撃行動とみなし、5分間の行動を

測定した。また、行動実験の対象課題として物体探索課題も実施し、OFCが社会行動以外にも関わっている可能性について検討した。物体探索課題では4つの物体に馴化させた後、物体の位置を変えて探索させる空間認知テストとそれまで探索した物体と新奇な物体を取り換えて探索させる物体認知テストを行った。こうした変化に対して探索の増加が見られた場合、空間的認知/物体認知に異常がないといえる。

(2) ラットでの実験

ACC損傷が社会行動に及ぼす影響

本実験は、デゲー前頭葉損傷実験のパイロット実験として行った。ラットを対象に、前帯状皮質損傷が社会行動に及ぼす影響を、特に記憶を軸に調べることを目的とした。また、この影響が社会記憶に特化したものかを調べるために、物体記憶テストを対象実験として用い、これらに対する損傷の効果を検討した。

社会記憶テストでは、見本試行とテスト試行から構成された。見本試行で同じ処置群で異なるケージで飼育された面識のない相手をペアリングし3分間探索させた。3分、30分、5日間の3種の遅延後、テスト試行として、見本試行と同じ相手と再会させ、3分間探索させた。各遅延条件の間には1週間あけた。平均探索時間を社会記憶の指標、探索の同時生起性、事象的探索をコミュニケーションの指標とした。

(3) マウスでの実験

オキシトシンの投与が社会的報酬課題の解決に与える影響

絆ホルモンと呼ばれるオキシトシンの投与が、思春期マウスの社会的場所選好課題や社会的迷路課題の解決に与える影響を検討した。社会的場所選好課題では飼育時に仲間とともに過ごした床敷と独りで過ごした床敷のどちらを好むかを測定した。社会的迷路とは他個体が目的地点へ到達するための手掛りとなり、目的地点で他個体と接触することができる迷路である。社会性を高める機能を持つオキシトシンを投与することで社会的迷路課題の解決が促進されるかを検討した。

オキシトシン受容体の阻害がマウスの長期の社会的認知に及ぼす影響

馴化・脱馴化法を用いた他個体弁別課題を用いて検討した。この実験では、馴化試行において同じ刺激マウスを提示し、24時間後のテスト試行で新奇な個体と馴染み個体のどちらを好むかを測定した。

(4) 乳幼児での実験

電子絵本が母子相互作用に与える影響

乳児期における共同注意の能力を促進する環境について探るため、紙絵本、ナレーシ

オン有の電子絵本、ナレーション無の電子絵本を用いた母子相互作用場面を設定し、各条件下での共同注意の発生頻度を比較した。

電子絵本提示時の共同注意の質的分析

電子絵本を媒体とした母子相互作用場面において発生する共同注意を、母親からの働きかけと子の反応に分類して分析を行った。母親からの働きかけについては、a. 絵本で子どもに接触、b. 絵本を動かす、c. 絵本を見せる、d. 絵本を差し出す、e. 絵本を指さす、f. 行動モデルの提示、g. 言語指示、h. ページめくり、以上8カテゴリーに分類した。母親の働きかけに対する乳児の反応を a. 相互注視無し、b. 相互注視有りの共同注意、c. 無視に分類した。

4. 研究成果

(1) デグーでの実験

離乳前の反復母子分離が探索行動に与える影響

3週齢から7週齢までの新奇物体探索行動に隔離経験の影響があるかを、母親と一緒に単独かの探索条件に分けて検討した。

物体探索頻度を隔離条件ごとに Figure 1a, Figure 1b に示した。Figure 1a によると、隔離有群の両条件ともに3週齢から6週齢まで回数も少なく、変化は小さかったが、7週齢目の仔単独条件において探索回数が増加した。Figure 1b によると、母一緒条件では3週齢の探索が多く、4週齢目から急激に探索が減り、7週齢まで変化はなかった。仔単独条件は3週齢から7週齢まで回数は少

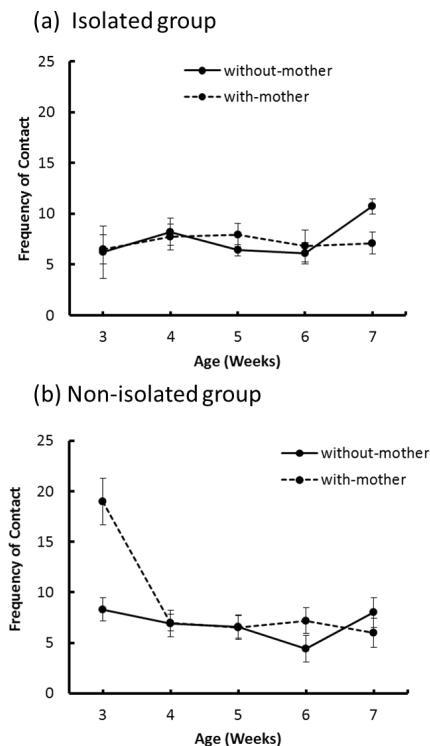


Figure 1 隔離経験群と非隔離群のデグーの新奇物体探索頻度

なく、変化も小さかった。

このように隔離経験がない場合には母親の存在するテスト場面で新奇物体の探索が促進された。一方、隔離経験がある場合には母親の有無にかかわらず探索は少なかった。したがって、隔離経験によって母との情動的な絆の形成に変容が生じ、母親が安全基地として機能せず、探索行動が抑制された可能性がある。

OFC 損傷が社会行動に及ぼす影響

物体探索課題と社会相互作用テストの結果を Figure 2 に示した。物体探索課題では空間認知テストと物体認知テストを行い、前頭葉損傷における空間認知と物体認知の影響を調べた。空間認知テストでは、統制群が移動物体に対する探索量が固定物体の2倍以上長く、損傷群では固定物体と移動物体の探索時間に大きな差は見られなかった (Figure 2 左上)。

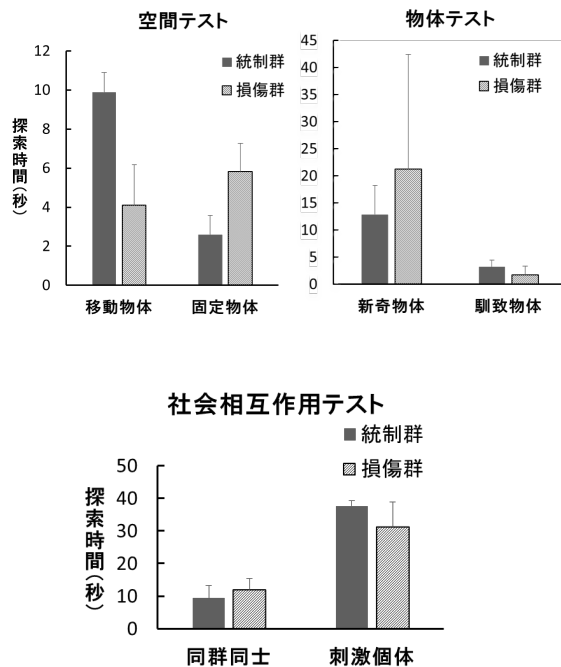


Figure 2 空間テスト(左上) 物体テスト(右上) 社会相互作用テスト(下)

物体認知テストでは、両群とも馴致物体よりも新奇物体のほうが探索時間は長かった (Figure 2 右上)。したがって、前頭葉損傷は空間認知に障害をもたらし、物体認知には影響しないと考えられる。

社会相互作用テストでは、両群とも同群同士よりも刺激個体のほうが探索時間は長く、統制群と損傷群の間で探索時間量に差はなかった (Figure 2 下)。本研究の結果は、前頭葉損傷は社会相互作用には影響を与えず、空間認知を妨げたことを示した。この空間認知障害は、損傷範囲が前頭葉に限定されず、海馬へ至る経路に及んでことによる可能性も残る。

(2) ラットでの実験

ACC 損傷が社会行動に及ぼす影響

社会記憶テストにおいて、相手個体への探索時間は社会記憶の指標とし、同時生起性、事象連鎖をコミュニケーションの指標とした。同時生起性とは、個体 A が相手個体に接触・追従したときに、同時に相手個体が個体 A に接触・追従した頻度である。事象連鎖とは、個体 A が相手個体に接触・追従した後に、相手個体が個体 A に接触・追従した頻度である。3 分遅延条件では平均探索時間、事象連鎖において全体的に損傷群が統制群よりも多く、両群ともに平均探索時間、同時生起性、事象連鎖においてテスト試行で見本試行よりも減少していた。これは見本試行で対面した相手だと判別できたためテスト試行で減少したと考えられる。

30 分遅延条件では各項目で損傷群のほうが統制群よりも全体的に多かった。損傷群は各項目でテスト試行において減少したが、統制群は同時生起性、事象連鎖がテスト試行で増加した。損傷群が各項目で減少を示したことから、見本試行で対面した相手だと判別できる可能性がある。また、統制群では平均探索時間がテスト試行で見本試行よりも減少していた。見本試行で対面した相手だと判別できている可能性があるが、同時生起性、事象連鎖がテスト試行で増加したことから、損傷群よりも統制群のほうがより活発にコミュニケーションが行われたと考えられる。5 日間遅延条件では、探索時間では統制群が損傷群よりも長い、同時生起性、事象連鎖においては損傷群のほうが多かった。また、各項目において統制群はテスト試行で減少を示したが、損傷群はテスト試行で増加を示した。このことから、統制群は見本試行で対面した相手だと判別できている可能性があるが、損傷群は見本試行で対面した相手だと判別できていない可能性がある。

物体記憶テストについて、3 分遅延条件では統制群のほうが損傷群よりも平均探索時間が長かった。また、両群ともにテスト試行で物体 B に対しての探索時間が長くなっていたが、損傷群のそれは統制群のもの半分ほどであった。30 分遅延条件では、3 分遅延条件よりも平均探索時間は長く、損傷群のほうが統制群よりも長い探索時間であった。また、3 分遅延条件同様に両群ともに物体 B に対しての探索時間が長かった。これらの結果から、物体記憶は正常であり、ACC 損傷が短期の物体記憶に影響を与えない可能性が示された。

本研究の結果は、ラットの ACC 損傷が長期間の社会記憶に關与する可能性を示唆した。前頭葉の機能についてのこれまでの先行研究では、種によって異なる見解が示されているため、デグーにおいても同様の結果が得られるか、今後検討する必要がある。

(3) マウスでの実験

オキシトシンの投与が社会的報酬課題の解決に与える影響

実験 1 では、雄雌マウスを購入し、それらを交配させて、生まれてきた仔マウスを実験に使用した。生後 24 時間以内に子マウスに、オキシトシン、オキシトシン阻害薬、生理食塩水のいずれかを投与し、1 ヶ月齢に達した時点で社会的報酬を用いた場所選好課題を実施した。条件付けセッションにおいて、オキシトシン投与マウスが仲間とともに過ごした床敷きを好むこと、オキシトシン阻害薬と生理食塩水を投与されたマウスでは、そのような嗜好性が示されないという結果をえた。続いてマウスの情動性を検討するために、明暗箱往来課題では、オキシトシンとオキシトシン阻害薬を投与されたマウスで明箱での滞在時間が長い傾向が示された。高架式ゼロ迷路課題では群差は認められなかった。したがって、オキシトシンの投与は社会的報酬によって条件付けられた文脈に対する嗜好性を高めるほか、情動性に何らかの影響を与える可能性が示唆された。

実験 2 では、木製の長方形の箱を社会的迷路を用いて、オキシトシン投与が社会的報酬課題に及ぼす影響を検討した。課題の 1 試行は、間接対面期、迷路探索期、直接対面期からなる。間接対面期では、透明なシリンダーに刺激マウスを入れて迷路の目標箱に設置し、テストマウスは出発箱内で間接的に刺激マウスを自由に探索することができた。迷路探索期では、出発箱を取り外してテストマウスに社会的迷路を自由に探索させた。目標箱にテストマウスの 4 本の足が到達したら目標箱の入り口を閉じて、出発箱を設置した。直接対面期では、刺激マウスをシリンダーから出して 2 匹で目標箱と出発箱の中を自由に探索させた。テストマウスが目的箱に到達するまでの潜時と測定した。迷路探索期において、誤った走路に入った誤反応を算出した結果、訓練を通じて、オキシトシン群の誤反応は、統制群よりも多かった。またテストマウスが目標箱まで到達するまでの潜時を算出した結果、オキシトシン群の潜時は、統制群よりも長いことが示された。仮説では、社会的報酬価を高めるオキシトシンは社会的迷路課題の解決を促進させると考えたが、その仮説と異なる結果が得られた。これはオキシトシンの濃度が高すぎたことによるのかもしれない。

オキシトシン受容体の阻害がマウスの長期の社会的認知に及ぼす影響

4 週齢のマウスに、オキシトシン受容体阻害剤または生理食塩水を投与し馴化・脱馴化法による社会的認知能力を測定した。馴化・脱馴化テストの手続きは、先行研究(Ogawa, et al., 2003)に基づいて行った。1 日目は装置馴致を 30 分間行ったあと、5 分間刺激マウスを探索させ、5 分間の試行間隔をおいた。これを 4 回繰り返し、合計 4 試行の探索試行

を行った。2日目のテスト試行では、装置に前日使用した刺激マウスと新奇な刺激マウスを別々の透明シリンダーに入れて、テストマウスに提示した。テストマウスが各刺激マウスに入った透明のシリンダーに鼻をつけた時間を、マウスの探索量として測定した。探索試行では、オキシトシン受容体阻害薬群と生理食塩水群はともに試行を経るにつれて、刺激マウスへの探索量が減少し、馴化が認められた。テスト試行では、オキシトシン群、生理食塩水群ともに馴染みマウスと新奇マウスに対する探索量に違いはなく、両群ともに脱馴化は生じなかった。本実験において、長期の社会的認知に及ぼす影響を明らかにすることはできなかった。

(4) 乳幼児での実験

電子絵本が母子相互作用に与える影響

乳児期の共同注意能力を促進する環境として、絵本の読み聞かせを取り上げた。従来の紙絵本、ナレーション音声を含む電子絵本、ナレーション音声を含まない電子絵本の提示時の母子相互作用を比較した。その結果、ナレーション音声を含む電子絵本の提示時に共同注視量が減少することが明らかになった。

電子絵本提示時の共同注意の質的分析

本実験では、母親が子に電子絵本の提示している状況下での、母親の働きかけと子の反応を観察した。電子絵本はナレーションを含む物と含まない物の2種類を使用した。母親の行動については、絵本をどのように子に提示するかを8つの項目で分類し、子の反応に関しては共同注視有無と共同注視が行われた場合に相互的か否かを分析した。ナレーション音声を含む電子絵本では、相互的な共同注視が減少するという結果を得た。その減少は、母親の働きかけによる影響である可能性が示唆された。

引用文献

Ainsworth, MDS., Bell, SM. Attachment, exploration, and separation: Illustrated by the behavior of one-year-olds in a strange situation. *Child Development*, 1970, 41, 49-67.
Choleris, E., Gustafsson, JA., Korach, KS., et al. An estrogen-dependent four-gene micronet regulating social recognition: A study with oxytocin and estrogen receptor- α and - β knockout mice. *PNAS*, 2003, 100, 6192-97
Girgis RR, Minshew NJ, Melhem NM, et al. Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2007, 31, 41-45.
橋本俊顕 自閉症スペクトラム(障害)の展望 徳島赤十字病院医学雑誌, 2015, 20, 1-10

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6件/総件数9件)

Uekita, T., Kawakami, S. The effects of pre-weaning social isolation and mother's presence on the object exploration behavior of infant *Octodon degus*. *Psychologia*, 2017, in press. 査読有

佐藤鮎美 絵本遊びが親子関係に良い効果をもたらすのは本当か? ベビーサイエンス, 2017, 16巻, 18-27. 査読有

永野茜・奥村紗音美・青山謙二郎・上北朋子 遅延のある選択におけるラットの眼窩前頭皮質の役割. *心理学研究*, 2016, 86, 603-609. 査読有

高木佐保・上北朋子 デゲーにおける自己の選択または他個体の選択に基づく遅延非場所合わせ課題の遂行. *行動科学*, 2016, 54, 83-90. 査読有

佐藤鮎美・堀川悦夫・内山伊知郎 母子の絵本遊びが子どもの心の理論および共感性発達に及ぼす効果 - 縦断的研究から信学技報, 2016, 25-30. 査読無

Sato, A., Horikawa, E., Furumi, F., Uchiyama, I. Effect of play contexts on joint attention -Comparison of mother-infant interaction among shared book reading, Toy play, and no material play situation-. *IEICE Technical Report*, 2015, 37-41. 査読無

[学会発表](計8件/総件数22件)

Ebara, S., Uekita, T., Sakamoto, T. Effects of neonatal oxytocin administration on socio-emotional behavior in pubertal mice. 76th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology. 2016年11月23日-25日, 北海道大学(札幌)

Sato, A., Sato, T., Ishikawa, Y., Horikawa, E. The effect of electronic picture-books interactions between mother and infant on joint attention and their gazes. 24th Biennial meeting of the international society for the study of behavioral development. 2016年7月10日-14日, Vilnius, Lithuania

Uekita, T. Repetitive maternal separation induced suppression of object exploration behavior in Octodon Degus. The 31st International Congress of Psychology. 2016年7月24日-29日, Yokohama, Japan

Sato, A., Horikawa, E., Uchiyama, I. Shared book reading at home facilitates the frequency of joint attention in infancy. The 31st International Congress of Psychology. 2016年7月24日-29日, Yokohama, Japan

Sato, A., Sato, T., Lewis, C., Ishikawa, Y., Saito, Y., Itakura, S., Horikawa, E. The curse of technology? Electronic books reduce joint attention between mother and infant. Society for Research in Child Development Special Topic Meeting: Technology and Media in Children's Development. 2016年10月27日-30日, Irvine, U.S.

Uekita, T. Mother promotes infant's exploratory behavior in Octodon degus. The 75th annual meeting of the Japanese society for animal psychology. 2016年9月10日-12日, 日本女子大学, 東京都文京区

Uekita, T. Mother and partner promote exploratory behavior in Octodon degus. 49th Congress of the International Society for Applied Ethology. 2015年9月14日-17日, 北海道大学, 札幌

Sato, A., Sato, T., Ishikawa, Y., Saito, Y., Horikawa, E. Effect of shared electronic books reading between mother and infant on joint attention. The British Psychological Society Developmental Section and Social Section Annual Conference. 2015年9月-11日, Manchester, U.K.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上北 朋子 (UEKITA, Tomoko)
京都橘大学・健康科学部・准教授
研究者番号：90435628

(2) 研究分担者

坂本 敏郎 (SAKAMOTO Toshiro)

京都橘大学・健康科学部・教授
研究者番号：40321765

佐藤 鮎美 (SATO Ayumi)
京都大学・文学研究科・教務補佐員
研究者番号：90638181