

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 林 剛丞
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 961 号
学位授与の日付 令和2年9月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Macaques Exhibit Implicit Gaze Bias Anticipating Others' False-Belief-Driven Actions via Medial Prefrontal Cortex
(マカクザルは内側前頭前野の働きを通して他者の誤信念に基づく行動を予測する視線運動を呈する)
論文審査委員 主査 教授 笹岡 俊邦
副査 教授 日比野 浩
副査 准教授 武井 延之

博士論文の要旨

【背景と目的】 個人間の社会的相互作用において他者の精神状態を推測することは必要不可欠である。この他者の心情、意図、願望などの精神状態を理解する能力を“心の理論”といい、この能力の有無を評価する決め手として、「他者は例えば現実がその他者がもつ信念と異なる場合においてもその信念に基づいて行動する」ことを予測できるかを調べる”誤信念課題”と呼ばれる課題が用いられる。ヒトを対象とした研究では健常発達の児童では約4歳で心の理論を獲得すると考えられている。しかし、ヒト以外の動物が心の理論を持つかどうかについては40年にわたって議論されている。類人猿とマカクザルは心の理論がないと最近まで考えられてきたが、近年誤信念課題動画を注視中の視線傾向を解析する実験によって類人猿は心の理論を持つ可能性を示唆する報告を認めた。また、ヒトを対象とした脳機能イメージングにより、誤信念課題試行中において内側前頭前野 (mPFC)、上側頭溝、側頭頭頂接合部の活性化を認める報告が複数なされている。そこで申請者らは類人猿のみならずマカクザルを含む旧世界ザルも他者の誤信念を理解する能力が存在しており、ヒト同様にmPFCが心の理論の機能である誤信念の理解に欠かせない役割を担っていると仮説を立てた。それを検証するため、先行研究で類人猿に対して行われたものと同様の予期的注視法による誤信念課題動画注視中の視線傾向の解析を行い、その後mPFCを化学遺伝学的に抑制することで課題中の視線傾向に変化が生じるかを検討した。

【方法】 申請者らは10頭のマカクザル (以下サル) に対して3種類のシナリオの誤信念課題の動画を提示し、それを視聴中のサル達の視線をカメラで捕捉した。動画はいずれも”主役”と”相手役”あるいは人形とのやりとりで構成されており、主役が相手役自身やボールといった標的が隠された位置を確認後、主役不在の間に標的が移動し、戻ってきた相手役が標的を探すという内容とした。最後に主役が戻ってきたから動画が終わるまでの「サルが主役がどこを探すか予想するであろう時間帯」にサルの視線がどこを見ているかを解析した。その後、mPFCのBrodmann 9野に抑制型のDesigners receptor exclusively activated by designers drug (DREADD) が組み込まれたウイルスベクターを注入して発現させ、リガンド

である clozapine N-oxide (CNO) を筋注することで mPFC を化学的に抑制し、再び同じ誤信念課題の動画を注視中の視線を解析した。また、mPFC の化学的抑制の効果が誤信念の理解でなく注意力や記憶力の低下等の要因に基づく可能性を検討するため、動画中で動きのある領域 (moving target) とそれ以外の領域の視聴時間とを比較することにより注意力を評価し、主役が隠れている側の領域 (hidden target) と対称領域の視聴時間とを比較することにより短期記憶力を評価した。

【結果】サルが解析時間において最初に見た (first look) 方向は、「他者の誤信念の理解ができれば見るであろうと推測される位置 (FB target)」に有意に偏っていた。さらに、解析時間の総注視時間も有意に FB target 側に偏っていた。これらの結果よりサルにおいても他者の誤信念を理解することができる可能性が示された。その後、CNO だけを筋注、DREADD を発現させて CNO を筋注、DREADD を発現させて生理食塩水を筋注の 3 条件でそれぞれ誤信念課題を行ったところ、DREADD+CNO 条件だけが解析時間において first look の位置と総注視時間の有意差が消失し、残りの 2 条件はともに有意差が保たれていた。以上の結果より、mPFC を化学的に抑制することでサルは他者の誤信念を理解することができなくなったと考えられた。

また、上記の 4 条件いずれにおいても mPFC の化学的抑制による注意力や短期記憶能力への有意な影響は認められず、mPFC の化学的抑制は注意力や短期記憶力を障害することなく他者の誤信念を理解する能力を障害したと結論した。

【考察】先行研究においては、予期背反法を用いた誤信念課題による評価の結果、サルは他者の誤信念を理解することができないことが示唆されていた。本研究では、予期注視法を用いることでより厳密にサルの予測を計測できること、課題動画のシナリオや実験環境をより集中しやすいものにしたことなどが当結果に影響を与えたのではないかと考えられた。mPFC が心の理論においてどのような役割を果たすかは議論があり、画像研究などの非侵襲的手法のみでは明確にできない部分もある。本研究の結果は、実験動物として最もヒトに近縁なマカクザルを、心の理論の責任神経回路研究のモデル動物として発展させられる可能性が示された。

審査結果の要旨

自閉症の中核症状である社会的コミュニケーションの障害には、「心の理論」機能の不全がその背景にあると考えられている。またヒト脳画像研究で、「心の理論」機能を調べる「誤信念課題」中に内側前頭前野を含む脳回路が活動することが知られているがその因果関係は不明であった。

申請者らは、実験動物の中でヒトに最も近縁なマカクザルに「心の理論」があるかを確認するとともに、心の理論を担う脳回路を同定することを目的に本研究を行った。まずサルに「非言語的」誤信念課題（動画に登場する人物の誤信念に基づいた行動を予測するような被験者（サル）の視線の偏りを検出する課題）を施行し、登場人物の誤信念に基づく行動を予測する方向にサルの視線が有意に偏ることを示した。さらに、DREADD という脳回路操作で内側前頭前野の神経活動を抑制したサルでは、登場人物の誤信念に基づいた行動予測ができなくなることを示し、内側前頭前野が「心の理論」脳回路の一端を担うことを示唆した。

本研究は、サルに「心の理論」が存在すること、その責任を担う脳回路を同定して霊長類モデル動物作成の可能性を示した点できわめて価値が高く、学位論文に値すると判断する。