

氏名 坂口 哲也

一般に、動物は他者の行動や表情を観察し、そこから必要に応じて情報を引き出すことにより適切な判断・行動をとることができる。この過程は、相手の情動を認識し共有する能力、すなわち共感により支えられる。共感は一己が危害を被ることなく環境に予備的適応するためのみならず、利他的な集団社会を形成するために重要な脳機能である。ところが、その重要性の一方で、共感を生み出す神経基盤は十分に解明されていない。本論文において、著者はマウス個体間の情動伝染を共感のモデルとし、行動薬理と生化学的手法を組み合わせることで、その神経基盤と調節機構に迫った。また本論文では、共感の能力が低下する代表的な疾患として自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder, ASD) に着目し、ASD モデルマウスにおける情動伝染の特徴を行動レベルおよび神経活動レベルにて調べている。

本研究ではまず、マウスの恐怖情動が定量化できることを利用し、個体間の痛覚共有を介した恐怖の伝染を測定する実験系を構築した。その結果、マウスが情動伝染に基づいて示す恐怖反応は自身の過去の経験によって促進されること、そしてその効果が神経回路の可塑的变化に依存していることを明らかにしている。

次に、事前のショック経験が、その後の恐怖伝染時の神経活動に及ぼす影響を検討するため、ArcatFISH 法を用いた活動履歴解析を行った。その結果、痛覚経路の一部である前帯状皮質において、ショック経験時と観察時に活動した細胞集団のオーバーラップの度合いと情動伝染に正の相関関係があることを見出している。この結果から、自己と他者の痛みの情報は部分的に共通の細胞集団により表象されており、その重なりが大きいほど、より強い情動伝染が生じることが示唆された。

続いて、Poly(I:C)を用いた母体免疫活性化誘導による ASD モデルマウスを作製し、情動伝染や神経活動レベルにおける障害を検討した。その結果、Poly(I:C)マウスでは、自己と他者の痛みの情報を関連付ける能力が低下しており、特に前帯状皮質において他者の観察に関わる活動細胞の選別が適切に行われなかったことを明らかにしている。

さらに本研究では、薬理的処置により情動伝染を調節する因子の検討を行い、事前経験による情動伝染の促進や細胞集団の重複が生じるには、オキシトシンのはたらきが必要であること、そしてオキシトシンの阻害により ASD 様の状態が生じることを明らかにしている。またオキシトシンの作用機序に関する考察から、前帯状皮質における抑制性神経伝達に着目し、抑制性神経伝達の増強作用を有するエタノールの投与によりマウスの情動伝染を促進できることを示している。エタノールは一般的に飲用される酒類の主成分であることから、この発見の社会的意義は大きいと考えられる。

以上のように、本研究では、過去の経験が情動伝染を促進する神経基盤とその調節機構に迫った。その結果、前帯状皮質において、自己と他者の痛みを表象する神経回路が単一細胞レベルで共有されており、その重なり度合いが情動伝染の強さと相関していることが明らかになった。また、こうした他者の観察に関わる活動細胞の選別機構の破綻が、ASD における共感性の低下に関連していることが示唆された。さらに本研究では、エタノールの摂取が前帯状皮質における

抑制性神経伝達の変調を介して情動伝染を促進する可能性を提示した。これらの研究成果は、神経科学の発展に大きく貢献するのみならず、現在有効な治療法が存在しない ASD の病態解明への一助となることが期待されるものである。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。