脳と発達〔第*42*巻・第*3*号〕**別　刷**

2010 年 *5* 月 *1* 日発行

発　行　所　株式会社　診断と治療社

脳と発達　2010；42：185—190

特集　第51回日本小児神経学会総会

特別講演

社会能力の発達過程

—脳機能画像法によるアプローチ—

定藤規弘

要旨　脳機能画像法は，ある心的過程と特定の脳構造を非侵襲的に対応付ける（脳定位）有力な手法である．社会能力発現機構とその発達の理解は，心理学モデルの構成と検証にかかっている．脳機能画像法は，脳という場を制限条件として与えることにより，心理モデルの構成と検証に寄与する．通常心理モデルは，ある心的過程（ならびに付随する行動）を説明するために形成されるが，その心的過程に対応する脳構造から得た情報を用いてモデル形成が可能となる．この際，その脳構造に関する現在の脳科学全般の知識を利用することができる．この点で，脳機能画像法は，現在膨大な知見の集積しつつある脳科学領域の情報を，人間の発達心理学に結びつけるための接点を形成し，脳科学を基盤とした発達コホート研究において重要な役割を果たす．

見出し語　脳血流，functional MRI，社会能力，発達，コホート研究，向社会行動

Ⅰ　社会能力とその発達

我々はいかにして社会的存在となるのか？この発達社会心理学的な問いは，急激な少子化，学級崩壊，引きこもり多発などから，大きな社会的関心を集めている．社会能力とは，他人の性質や意図を正確に認知するための情報処理過程[1]と定義され，その発達は，他者との関係において子どもの示す行動パターン，感情，態度ならびに概念と，それらの経時的な変化として観察される．その神経基盤および発達期における獲得過程については不明の点が多い．近年，機能的磁気共鳴画像（機能的MRI）による非侵襲的脳機能画像の発達が，神経活動の空間的分布とその連関状態をヒト脳で観測することを可能にし，社会能力を含む高次脳機能の解明には欠かせない手段とみなされている．本稿では，機能的MRIについて概説したのちに，向社会行動の発達理解へ向けた，機能的MRIを用いた我々の取り組みを紹介し，脳科学を基盤とした前向きコホート研究の重要性につき言及する．

Ⅱ　脳機能画像法

1．脳血流と神経活動の関係

局所の神経活動，特にシナプス活性とそのブドウ糖代謝とは平行し，さらに，局所脳血流は酸素供給を媒介としてブドウ糖代謝と平行しているといわれ[2]，局所の脳血流の変化を測定することにより，局所脳神経活動の変化を知ることができる．血流の有意な増加が認められた領域が，その課題の遂行に，何らかの役割を負っていると推論することにより，ある課題に関連した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる．

脳血流と神経活動の関係について最初に言及したのは，イタリアの生理学者Mossoであった．1881年，彼は脳外科手術後に頭蓋骨に欠損の出来た患者で，大脳皮質の拍動を計測した．この拍動が精神活動に伴い局所的に増強することから，局所脳循環は精神神経活動により変動すると結論した[3]．1890年にはRoyとSherringtonが，脳局所の活動に伴う代謝亢進がその部位の脳血流の増加をもたらすことを動物実験から推論した[4]．1928年Fultonは，後頭葉に動静脈奇形のある患者から，頭の中で雑音がするという訴えを聞いた[5]．この雑音は動静脈間の血圧差によるもので血流に比例するものであり，Fultonはこの音が単に開眼しているときより，読書しているときの方が大きいことを記録，局所脳血流と精神活動の強度が相関することを結論した．このように，脳活動は局所脳血流の変動で測定できることは比較的古くから知られていたが，計測技術の進歩がこれを現実化したのは第二次大戦後である．1951年Ketyは，動物実験において局所血流を定量化する方法を開発した[6]．さらにこれを人間に非侵襲的に適用するためには，1970年代以降の医用画像技術の急速な進歩が必要であった．

自然科学研究機構生理学研究所心理生理学研究部門

連絡先　〒444-8585　岡崎市明大寺町字西郷中38
自然科学研究機構生理学研究所（定藤規弘）
E-mail：sadato(a)nips.ac.jp

（受付日：2009．10．1）

2．医用画像技術の進歩

医用画像技術は，光（あるいは電磁波）の応用による人体の可視化技術である．すなわち可視光より波長の長い（ラジオ波），あるいは短い電磁波（X線，同位体トレーサーから出るガンマ線）を用いて体内の情報を取り出すのである．この情報の中には形態と機能があり，前者は主にX線画像診断学，後者は核医学として発展してきた．前者は1895年レントゲンによるX線の発見[7]，後者は1896年ベクレルによる自然放射能の発見[8]を端緒とする．ヒト脳血流測定はまず核医学的手法により可能となった．これは，脳血流に比例して脳局所に貯留するような物質を放射性同位元素で標識し，体外から計測するものである．まず1960年代の^{133}Xeガスによる計測が行われた．ついで1972年のHounsfieldによるX線コンピュータ断層撮影法（CT）の発明を契機に，断層画像再構成技術が脳血流測定に取り入れられ，1980年代には，ポジトロン断層画像（positron emission tomography;PET）を用いて局所脳血流を定量する方法が確立した．PETとは，陽電子（positron）が消滅するときに放射する消滅ガンマ線を同時計測することにより，生体内の陽電子放射トレーサーの局所濃度分布を算出し，断層画像にする技術であり，適切なトレーサーを用いることにより，脳血流以外にも様々な生理的生化学的な計測が可能な方法である．

3．MRI

短い電磁波の医学利用が比較的早くに始まったのと比較すると，波長の長いラジオ波を利用して体内情報を画像化する磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging;MRI）は最近の技術である．MRIは，水素原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法である．核磁気共鳴現象は1946年Bloch[9]，Purcell[10]により独立に発見され，主に化学領域で発展した．1970年代に入り，医学上のきわめて重要なテーマである腫瘍の悪性，良性の鑑別に役立つという報告[11]から，核磁気共鳴現象から医用画像を作成しようという機運が高まり，1973年にLauterburによってMRIが発明された[12]．生体内に豊富にある水の水素原子は均一静磁場下に置くと，特定の周波数のラジオ波を吸収（共鳴），放出（緩和）する（核磁気共鳴現象）．この現象は静磁場と平行にコイルを置くことにより徐々に減衰する交流電流として検出でき，この交流電流は磁気共鳴（MR）信号と呼ばれる．このMR信号に埋め込まれた位置情報をCTの原理により取り出す．得られた画像は，主に生体内組織間の組成の違いに起因する水素原子の分布密度と緩和速度の違いを反映する．このため撮影パラメータを変更することによりさまざまな組織間のコントラストを強調した画像を得ることができる．X線と比べるとMRIにはいくつかの利点がある．第一に用いられるラジオ波はX線に比べてはるかにエネルギーが小さい（約1兆分の1）から，それに対応して組織に損傷を与える確率も小さくなる．また，X線は生体に少ない重原子（たとえば骨に含まれるカルシウム）を検出するのに最も適しているのに対し，MRIは生体に豊富にある水素を検出するのに適している．このことは，頭蓋骨や脊椎により厳重に保護されている神経組織を画像化することにおいて特に有利である．

4．MRIによる局所脳血流変化の検出—機能的MRI

MRIはその高いコントラスト分解能から，初期臨床応用においては，脳の解剖学的詳細を画像化する方法とみなされていた．しかし，1990年代に入ってMRIの高速化とあいまって，血中の酸素を内因性の造影剤とする局所脳血流変化の画像化が成功し，機能的MRIへの道が拓かれた．機能的MRIは主に，神経活動亢進時に起こる，血管内の血液酸素化のバランスの局所的変化による，わずかな信号増強をとらえているので，blood oxygen level dependent（BOLD）methodと呼ばれている．酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは，磁性的性質が異なることが古くから知られており[13]，還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより，血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される．局所磁場不均一の存在により，NMR信号は，それが存在しない場合より小さくなる．神経活動亢進時には，脳血流の増大により，脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため，局所還元型ヘモグロビンが減少する．このため，NMR信号が増加する[14]．現在では局所脳血流変化を全脳にわたり，数mm程度の空間的解像度で，秒単位で計測することが可能である．

Ⅲ 社会能力発達理解へ向けた脳機能画像法の関与

心理学は個体と環境の相互作用を研究する学問である．発達心理学においては，そのダイナミックスに発達という時間軸が加わるが，いずれにしても相互作用（心的過程）は脳で起こると想定されており，脳機能画像法は，ある心的過程と特定の脳構造を非侵襲的に対応付ける有力な手法である．その際に，脳構造に関する現在の脳科学全般の知識を利用することができることから，脳機能画像法は，現在膨大な知見の集積しつつある脳科学領域の情報を，人間の発達心理学に結びつけるための，重要な接点を形成する（図1）[15]．社会能力発現機構とその発達の理解は，心理学モデルの構成と検証にかかっている．すなわち，社会能力の発達過程を理解するために，個体と環境の相互作用を心的過程として捉え，発達という時間軸を含めた動的過程をモデル化し，それを検証することが必要である．脳機能画像法は，ある心的過程と特定の脳構造を非侵襲的に対応付ける（脳定位）有力な手法であり，脳という場を制限条件として与えることにより，心理モデルの構成と検証に寄与する．また，その心的過程に対応する脳構造から得た情報を用いてモデル形成が可能となる（図2）．

Ⅳ 向社会行動の神経基盤

ヒトの社会は，遺伝的に無関係な個体の間での役割分担と協同により成立している．他者を利するための自発的な行為（向社会行動・利他主義）がその本質であり，ヒト以外の動物には見られない特徴である．向社会行動はヒト固有の脳機

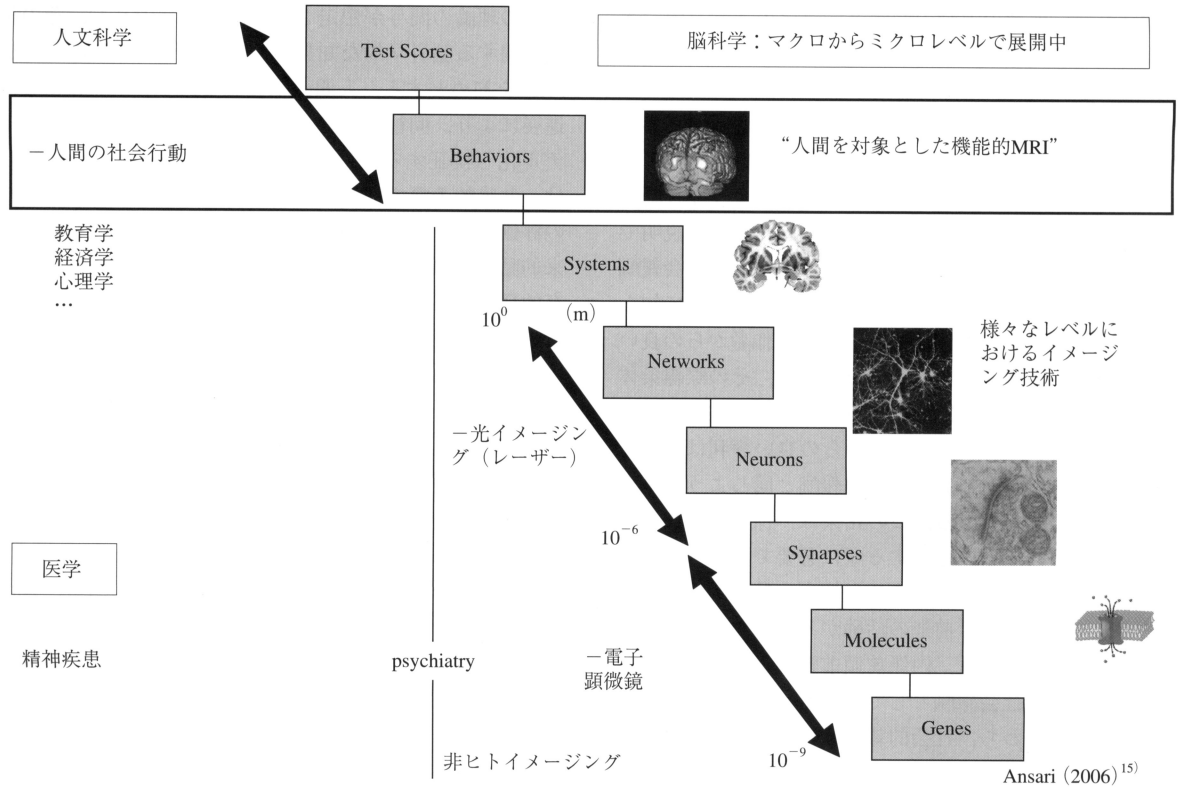

図 1　人間の社会行動と脳科学研究を結びつけるイメージング技術

機能的 MRI は人間の社会行動と脳科学研究を結びつける接点である．

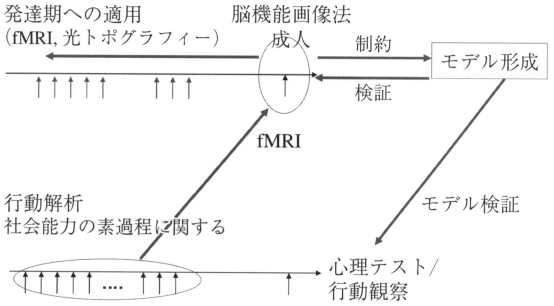

図 2　脳機能画像法を用いた社会能力発達へのアプローチ

水平線（黒）は発達の推移を，垂直矢印は観察時期を示す．発達の各段階で行動観察により捉えられた社会能力の要素過程の神経基盤を，成人に対する機能的 MRI 実験により描出する．この情報を発達モデル生成の拘束条件とする．発達モデルは縦断観察により検証される．成人における社会能力の要素過程の神経基盤についての情報は，小児脳機能イメージング実験を遂行するために必須である．

能に由来すると考えられる一方で，生物としてのヒトには，他の生物と共通な，個体保存を目的とする利己的な行動原理が存在する．遺伝子に基づく進化論的モデルでは利他主義の獲得は説明できず，文化的な進化および遺伝子－文化の共存的進化を考える必要がある．つまり，ヒトの向社会行動の本質を理解するためには，その神経基盤，発達過程，病態，文化影響を，ヒトにおいて調べることが必須である．

ヒトの向社会行動の発達においては，行動にいたるまでの認知・情動を切り離して考えることはできない．従来，ヒトの向社会行動は，他者視点取得（perspective taking）と共感（empathy）により説明されてきた．他者視点取得は，他者の思考感情，視点を理解する能力であり，広義の心の理論（mentalizing，以後心の理論）ともいわれる．共感は他者の感情あるいは他者の置かれている状況を認知して，同じ方向の感情を共有することを指し，代理的情動反応とも呼ばれる．発達心理学的には，共感を元にした援助の主要な目的は，犠牲者の苦痛を和らげることから，共感的苦痛の回避が状況に際しての内因的動機であると説明されている[16]．共感の発達においては，他人に起きていることと自分自身に起きていることを区別できることが必須であり，自他についての感覚が共感の発達的変化に大枠を与えている[16]．

心の理論の神経基盤は，機能的 MRI でよく研究されており，内側前頭前野，後部帯状回，ならびに頭頂側頭連合の関与が報告されている[17]一方，共感の神経基盤として，mirror neuron system，および辺縁系の関与が示されてきた[18]．Mirror neuron とは，他個体の目標志向的な動作の観察，ならびに自らの同様な動作の両方に反応する神経細胞のことで，サルの単一ニューロン計測により前頭葉 F5 領域に存在することが記載された[19]．その後，人間の脳機能イメージング研究により，同様な振る舞いを示す領域が，頭頂葉と前頭前野に存在する

ことが示された．他者の運動の知覚と，自己の運動を同一領域で符号化していると目され，mirror neuron system と名づけられた．

他方，ヒトの向社会行動の発達においては，共感が必要であるが，必ずしも十分ではないとされている．社会交換理論によると，利他行動も，社会報酬を最大にするような行動として選択されるのであり，経済行動と同一の枠組みで説明できるとしている．実際，他者からの良い評判という社会報酬と金銭報酬は，共に得られることによって報酬系として知られる線条体を賦活すること（図3），さらに，他者からの良い評判は，寄付という利他行為の動機を増強し，その際線条体の活動が増加する（図4）ことが，機能的 MRI 実験により明らかとなった[20)21)]．これらは，他者からの良い評判は報酬としての価値を持ち，脳内において金銭報酬と同じように処理されていることを示している．この結果は，様々な異なる種類の報酬を比較し，意思決定をする際に必要である「脳内の共通の通貨」の存在を強く示唆する．他方，社会的報酬に特有な活動として，内側前頭前野の活動がみられたことから，他者から見た自分の評価は，内側前頭前野により表象され，さらに線条体により社会報酬として「価値」付けられることが想定された．すなわち，社会的報酬には，線条体を含む報酬系と，心の理論の神経基盤の相互作用が関与していることが明らかとなった（図4）[20)]．

以上の知見から，共感には mirror neuron system の関与が，社会的報酬においては，報酬系の関与が，そして両者に共通して心の理論の関与が想定される．いずれの系も，その神経基盤に関する脳科学的な知見が急速に蓄積しつつある．機能的 MRI を初めとする，人間の脳機能イメージング技術の急速な進展により，向社会行動の発達を，生物学的基盤に立ってモデル化し検証する機は熟している．以上から，「向社会行動は，共感的苦痛の回避なる内在的動機と，他者から見た自分の評価という心の理論により価値付けられた社会報酬なる外来的動機により誘導される行動であり，共感と心の理論の共存的発達を必要とする」とのモデルを発想した．このようなモデルを検証するためには，追跡観察手法としての発達コホートが必須である（図5）[22)]．

V 発達コホート研究と脳科学

コホート研究（Cohort Study）は，疫学に用いられる観察的研究手法の一つで，関心ある事項へ曝露*1した集団（コホート）と曝露していない集団を同定し，これらのコホートが関心ある転帰*2を示すまで追跡する研究様式である．コホート研究は解析を現在から未来へ前向きに行うため，因果関係をもっとも明確に理解することができる．社会能力の発達過程は，個人により多様なパターンがあることが予測され，その多様なパターンがなぜ起きるのかを明らかにするためには，その原因と結果（因果関係）をはっきりさせる必要がある．つまり，個人の変化を前向きに追跡していく研究により初めて，社会能力の発達過程が明らかにされうる．さらに発達過程に影響を及ぼす諸要因の解析には，大規模発達コホート研

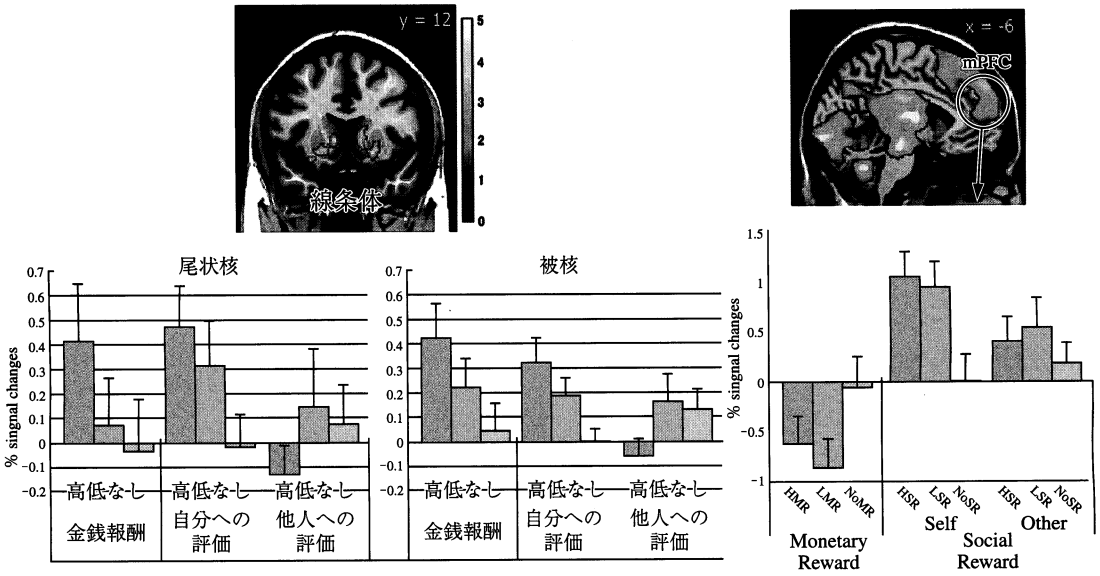

図3 報酬系としての線条体の活性化

金銭報酬と社会報酬を与えた時の神経活動を機能的 MRI で観察した．金銭報酬と自分への良い評価は，同じ脳部位（線条体）で，同じ活動パターンを示した．19 人の成人被験者に，金銭報酬を与えた時，他者からの良い評判を知覚させた時，いずれも報酬系として知られる線条体が賦活された．これは，他者からの良い評判は報酬としての価値を持ち，脳内において金銭報酬と同じように処理されているということを示している（左）．一方，内側前頭前野（mPFC）は，社会報酬特異的に賦活される（右）．これは，評判の理解に含まれる「他者から見た自分の評価」を理解する過程（メタ認知）を表象しているものと考えられる．

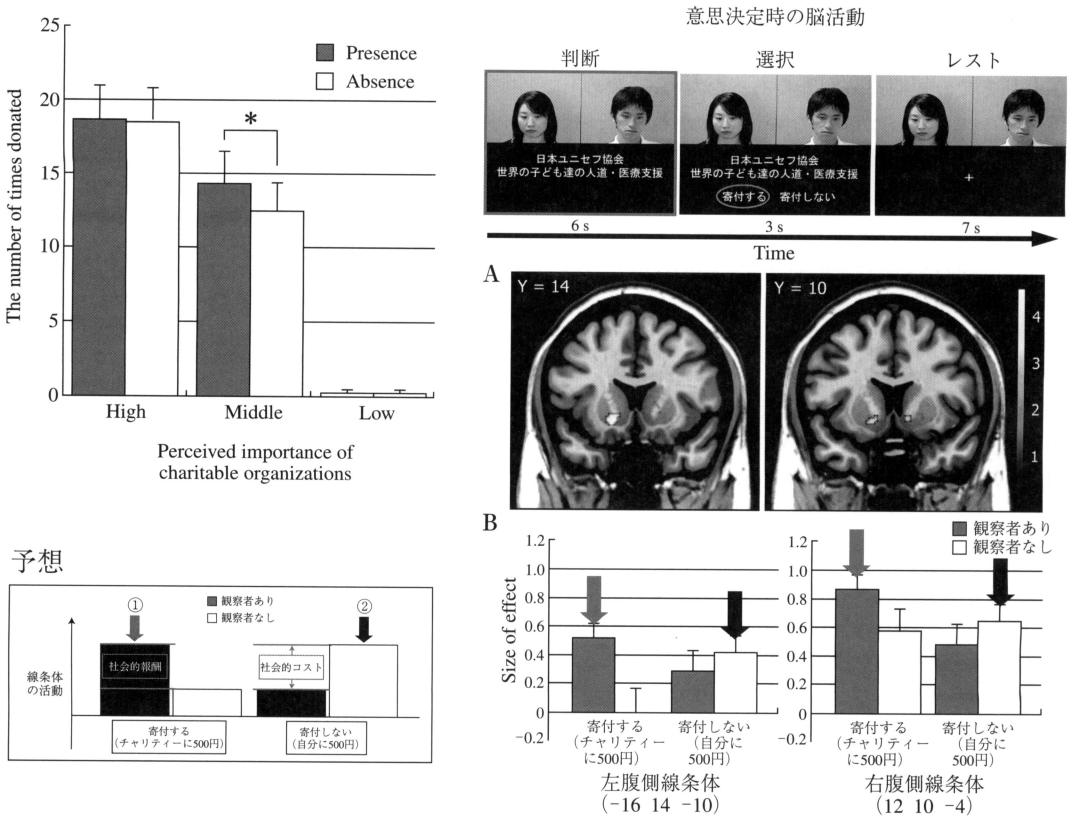

図 4　他人からの評判が，実際に行動決定に影響を及ぼすことを証明するために行った，寄付行為の決定を課題とする機能的 MRI 実験

寄付行為の社会的報酬価を，他者の存在・不在によって変動させたところ，他人の目の存在によって寄付行為が増加し（左上），行為選択判断の際に起こる線条体の活動が平行した．この結果は，様々な異なる種類の報酬を比較し，意思決定をする際に必要である「脳内の共通の通貨」の存在を示唆する．

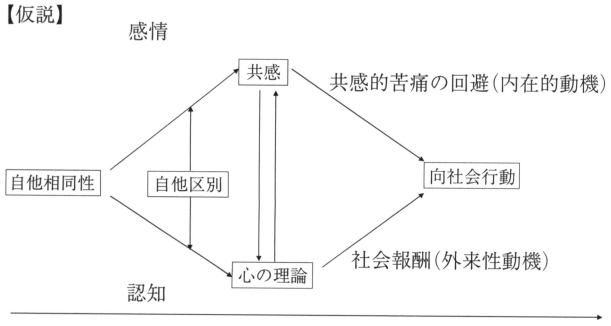

図 5　向社会行動の発達モデル

自他相同性を出発点とし（Meltzoff，2007）[22]，続く自他区別が，共感と心の理論の共存的発達をもたらし，これらが内在的および外来性動機となって誘導されるというもの．

究が不可欠である．

2004 年 4 月から 2009 年 3 月まで，科学技術振興機構（JST）*3・社会技術研究開発センター（RISTEX）*4の事業として，発達コホート調査が行われた．正式名称は，「日本における子どもの認知・行動発達に影響を与える要因の解明」（統括　小泉英明・山縣然太朗）*5であり，「脳科学と社会」研究開発領域（領域統括　小泉英明）の中の計画型研究開発として遂行された*6．その目的は，「社会・生活環境が心身や言葉の発達に与える影響やそのメカニズム，特に社会能力の神経基盤および発達期における獲得過程について，乳幼児を対象としたコホート研究により解明する」ことであり，その研究推進にあたり 3 つの研究開発目標が設定された．

1．0〜3 歳，および 5〜8 歳までの社会能力の発達の過程を明らかにし，発達パターンの仮説を提唱する．

2．社会能力の発達に影響を与える要因を明らかにする．

3．将来の長期研究実施の基盤となる大規模コホート遂行技術の具体的な知見を得る．

これらの目標を達成するために，①コホート研究手法を用いた経年的なデータの解析を，②脳科学・小児科学・発達心理学・教育学・疫学・統計学等の領域架橋的な解析によって行い，さらに，③新たな環境評価法・観察法・計測法・統計解析法の開発が行われた．

現在，収集されたデータの解析が進行中であるが，その成果の一つとして，報酬としての「褒め」が社会能力の発達に

影響を与えることが示された（Shinohara et al. submitted）．この調査は，大規模発達コホート研究の予備調査という性格から，生後30カ月までの短期追跡調査であったため，「褒め」の長期的影響については明らかではないにもかかわらず，社会性の発達理論の構築と検証において，脳科学とコホート調査を有機的に組み合わせることが有効であることを示している．本研究自体は小規模・短期間でありながら，来るべき大規模コホート研究において脳科学的研究を組織的に取り入れることの重要性を実証的に示した点で，世界的にもユニークかつ価値の高いものである．科学技術・学術審議会の「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策について―総合的人間科学の構築と社会への貢献を目指して―（第1次答申案（中間取りまとめ））」[*7]においても，長期発達コホート研究の立ち上げが5年の枠組みの中にうたわれていることから，脳科学・小児科学・発達心理学・教育学・疫学・統計学等の領域架橋的な取り組みを一層推進する必要がある．

教育問題，社会不適応等，喫緊の社会的要請に応えるためには，人間における社会能力の発達過程を解明することが必須であり，脳科学研究が重要な役割を果たすと期待される．脳科学領域の進展は急速であるが，その知見の大部分は動物実験等に基づいているため，その結果を社会に適応するためには人での検証研究が必須である．さらに社会的必要性に直面することによって，基礎研究が飛躍的変化を遂げることも考えられる．つまり，実社会で実証しつつ，その結果を基礎研究にフィードバックするという連携研究を推進するための枠組みの整備が急務である．応用と基礎の連携研究を実現するプラットフォームとして脳科学を基盤とした発達コホート研究を進めることによって，社会能力をはぐくむ過程の理解が飛躍的に進むこと，さらに学際架橋の場として諸学問の発展に資することが期待される．

おわりに

社会能力発達の解明のために，脳機能画像法を含めた認知科学的手法を有機的に組み込んだ発達コホート研究を要し，その立ち上げのために領域架橋的な取り組みを一層推進する必要がある．

注：

*1 exposure

*2 outcome，結果としての何らかの状態変化

*3 http://www.jst.go.jp/

*4 http://www.ristex.jp/

*5 http://www.jcs-ristex.jp/

*6 http://www.ristex.jp/examin/brain/plan/index.html

*7 http://www.lifescience.mext.go.jp/download/houkoku/nou_090123.pdf

文献

1) Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neurosci* 1990;**1**:27-151.
2) Raichle ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, eds. *Handbook of physiology*. Bethesda: The American Physiological Society, 1987:643-74.
3) Mosso A. *Ueber den Kreislauf des Blutes in Menschlichen Gehirn*. Leipzig: Verlag von Veit & Company, 1881.
4) Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* (*London*) 1980;**11**:85-108.
5) Fulton JF. Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. *Brain* 1928;**51**:310-20.
6) Kety S. The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 1951;**3**:1-41.
7) Roentgen WC. Uber eine neue Art von Strahlen. *Sitzungsber Phys Med Ges Wurtzburg* 1895;No.9:132-41.
8) Becquerel H. Emission de Radiations Nouvelles par l'Uranium Metallique. *Compt Ren* 1986;**122**:1086.
9) Bloch F. Nuclear introduction. *Physiol Rev* 1946;**70**:460-74.
10) Purcell EM, Torry HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physiol Rev* 1946;**69**:37.
11) Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;**171**:1151-3.
12) Lauterbur PC. Image formation by induced local interaction: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;**243**:190-1.
13) Pauling L, Coryell C. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1936;**22**:210-6.
14) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:9868-72.
15) Ansari D, Coch D. Bridges over troubled waters: education and cognitive neuroscience. *Trends Cogn Sci* 2006;**10**:146-51.
16) Hoffman ML. *Empathy and moral development*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
17) Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;**358**:459-73.
18) Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2006;**7**:942-51.
19) Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004;**27**:169-92.
20) Izuma K, Saito DN, Sadato N. Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron* 2008;**58**:284-94.
21) Izuma K, Saito DN, Sadato N. Processing of the incentive for social approval in the ventral striatum during charitable donation. *J Cogn Neurosci* 2010;**22**:621-31.
22) Meltzoff AN. 'Like me': a foundation for social cognition. *Dev Sci* 2007;**10**:126-34.