

## 深い学びの要：ディープコミュニケーションとは何か — どことどこで会話をしているのか —

鵜飼 渉<sup>1,2</sup>、辻野華子<sup>2</sup>、杉村政樹<sup>1</sup>、木川昌康<sup>2</sup>、田山真矢<sup>2</sup>、  
石井貴男<sup>2</sup>、古瀬研吾<sup>2</sup>、廣瀬奨真<sup>2</sup>、橋本恵理<sup>2</sup>、澤田いずみ<sup>3</sup>、  
山本武志<sup>1,4</sup>、白鳥正典<sup>1,5</sup>、河西千秋<sup>2</sup>、相馬 仁<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 札幌医科大学医療人育成センター教育開発研究部門、<sup>2</sup> 札幌医科大学医学部神経精神医学講座、

<sup>3</sup> 札幌医科大学保健医療学部看護学科看護学第一講座、<sup>4</sup> 札幌医科大学保健医療学部看護学科公衆衛生学領域、

<sup>5</sup> 病院管理学臨床研修・医師キャリア支援部門

The essence of deep learning: what is a deep communication and where is its responsive area in the brain?

精神科教室セミナーを終えた懇親会で、演者としてお招きした大学教授のA先生から、突然、“先生も扁桃体クラブの会員なのですね(笑)。”と、言われ驚いたことがある。若くて優秀なその先生に、大変やさしい笑顔で話しかけられ、固く握手までしてもらったと記憶している。“扁桃体クラブ”という“人の集まり”が存在するのかどうか私は知らない。しかし、それがもし“会員制”であったなら、私はぜひ会員の皆様との集いに参加してみたいと思う。私たちはこれまで、精神疾患における、対人コミュニケーション能力をはじめ、種々の社会的な認知機能障害の脳病態の解明を目指す研究を進めてきたが、その観点からは、“扁桃体クラブ”という言葉にはとても魅力的な響きがある。ここでは、近年、家庭、学校、職場で起きている、いわゆる“コミュ障”(コミュニケーション障害の略語とされている)問題を越えていくためにも、本題の“ディープコミュニケーション”の脳機能に関連する知見を集めてみた。

キーワード：社会的コミュニケーション、非言語、眼窩前頭皮質、扁桃体、オキシトシン

### 1. 社会的(語用論的)コミュニケーション 障害について

はじめに、ここで焦点を当てたいコミュニケーション障害は、米国精神医学会作成のDSM-5(精神障害の診断と統計マニュアル第5版)における神経発達障害の下位概念、(1)知的障害、(2)コミュニケーション障害、(3)自閉症スペクトラム障害、(4)注意欠如・多動性障害、(5)限局性学習障害、(6)運動障害のうち、(2)コミュニケーション障害の、さらに下位概念として規定されている、“社会的(語用論的)コミュニケーション障害”と呼ばれるもので、“認知能力の低さでは説明できない、言語的・非言語的コミュニケーションの困難さの持続”とされているものである。言語的コミュニケーションには、話しことばによるものと書きことばによるものがある。一方、非言語コミュニケー

ションには、表情、視線、涙、ジェスチャー(身ぶりと手ぶり)などが含まれ、これらの障害により、対人関係、学業、職業生活などにしばしば重大な支障が生じる。社会的場面では、“場面に合わせた挨拶ができない”、“文脈や聞き手に合わせて発話の仕方を変える柔軟性が欠如している”、“順番交代で話す、理解されなかったら言い直すなどの会話の規則に従えない”、“文字通りでない表現の理解(慣用句、ユーモア、メタファー、二重の意味)”が等が挙げられる。コミュニケーション障害や、自閉症スペクトラム障害があるものには、特に比喩の理解が大変難しく、“目玉が飛び出すほど”という会話を聞いて、本当に目玉が落ちていないかと探し回ったとの報告がある<sup>1)</sup>。このような、語用論の理解は、他者(話し手)の意図の読み取りが前提となるので、他者のこころの状態を推測し、行動を予測する能力、“心の理論”の発達と関係することが種々に報告さ

れている<sup>2,3)</sup>。

## 2. 言語障害の脳病態—言語関連脳構造の形成と再構築の観点から

それでは、上述した“社会的コミュニケーション障害”のなかで、言語的コミュニケーション障害の脳病理は、現在どのように理解されているのか、FOXP2 遺伝子をめぐる研究をはじめ、言語関連脳機能を司る神経回路の形成と再構築の観点から考えてみたい。FOXP2 は、メンデル型の遺伝様式で会話と言語障害を引き起こすことが示された初めての遺伝子である。最初の報告は、ロンドンの KE 家で見出されたものであるが<sup>4)</sup>、その後、FOXP2 遺伝子変異とともに、類似の言語障害の表現型をもつ、KE 家とは無関係の個人や家系が多数発見されている<sup>5,6)</sup>。これらの患者は、全て FOXP2 ヘテロ接合性に突然変異をもつもので、機能性遺伝子コピーの 1 つは有している。FOXP2 のホモ接合性欠失は、ヒトでは致死的であると考えられており、マウスモデルでは、多臓器における発達障害の原因になることが報告されている<sup>7,8)</sup>。FOXP2 は、脳、肺、および心臓を含む多くの組織で発達依存的に発現するが、機能的 FOXP2 レベルの低下は、特に、患者の発音・発語等の言語処理に関係する口腔顔面機能に大きな影響を及ぼすことから、脳機能のある部分が FOXP2 遺伝子発現に特異的に依存していることが推察されている<sup>9,10)</sup>。この非常に特異的な表現型に関して、脳の構造および

機能における FOXP2 遺伝子変異の影響が、KE 家のメンバーで詳しく解析され、これまでに、皮質、視床および線条体領域における灰白質密度の変化や、皮質の言語関連領域（ブローカ野）および線条体における言語作業中の機能的活性化の低下等の所見が観察されている<sup>11,12)</sup> (図 1)。これらのことから、FOXP2 の活性変化に何らかに関係した、大脳皮質ブローカ野と、視床、線条体の神経発達の乱れが、ヒトの正常な会話および言語機能の発現とその障害に大きく関わっているものと考えられている。

それでは、FOXP2 が言語関連脳機能に影響を及ぼす分子メカニズムはどのようなことが想定されているのか。FOXP2 は、大脳皮質、基底核、視床、小脳、中脳、髄質を含む多くの脳領域で発現する転写因子で、ヒト脳組織、ヒトモデル神経細胞、胎生期マウス脳組織において、その結合するゲノム領域がいくつか同定されている<sup>13,14)</sup>。これらの研究では、GABA シグナル伝達系、Wnt シグナル伝達系、神経発生、神経分化および細胞移動への影響や、発生中のマウス線条体の中型棘ニューロンにおける神経突起の成長、可塑性変化にも関係することが示されている<sup>13,15)</sup>。さらに、最近、FOXP2 が発生期のマウス脳において、放射状グリア前駆細胞から大脳皮質ニューロンへの分化を促進すること<sup>16)</sup>、レチノイン酸シグナル伝達系を介して、神経細胞移動や神経突起伸長機能に関わることが報告され<sup>17)</sup>、FOXP2 が正常な脳神経回路形成のプロセスに重要な役割を持つことが明らかになってきている。

一方、近年の研究で、発生期のみならず成体脳における海馬や側脳室下帯 (SVZ: Subventricular zone) 領域を中心とした持続的な幹細胞の増殖と、海馬・SVZ 領域からの細胞の皮質への遊走、GABA 作動性ニューロンへの分化が報告され<sup>18)</sup>、こうした細胞供給の過程と成体脳での神経新生機能変化が、統合失調症や自閉症における社会相互性・言語コミュニケーション障害の発現と、治療による回復効果の機序に深く関わっている可能性が考えられている。中枢神経系に豊富に存在し、成体脳でも未分化な状態を保つ細胞群、NG2 陽性細胞を用いた我々の研究でも、言語記憶・学習、言語流暢性機能ドメインを含む、認知機能障害の改善効果が報告されている統合失調症治療薬が、この細胞の GABA 作動性インターニューロン分化を促進させることを明らかとしている<sup>19)</sup>。GABA 作動性インターニューロン、中でもパルブアルブミン (PV) 陽性細胞は、脳神経活動における  $\gamma$ -band power の形成を担い、脳細胞が発するオシレーションの統合作用から、実行機能などの脳高次機能の発現・維持に深く関係してい

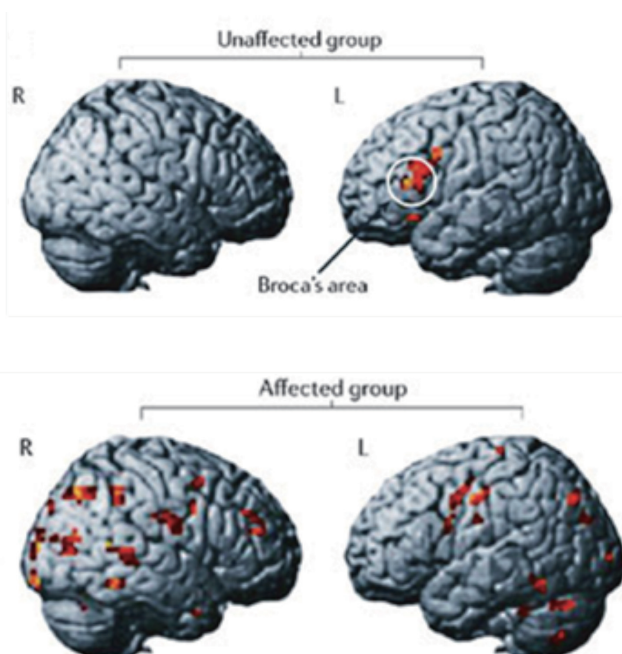


図 1 KE 家における発症者と非発症者の言語課題遂行時の fMRI 画像 (文献 12 より参照)

深い学びの要：ディープコミュニケーションとは何か — どこどこで会話をしているのか —

ることが推察されており<sup>20)</sup>、今後、言語関連脳機能の形成・維持に直接的にどう関与するのか、FOXP2分子の変動を含め解析を進めたいと考えている。

### 3. 非言語的社会的コミュニケーション障害の脳病態：眼窩前頭皮質と扁桃体を中心に

上述した言語によるコミュニケーションは、文字で記述もできる明瞭さが特徴で、ヒトのコミュニケーションの要となっている。しかしながら、冒頭で、“コミュ障”という言葉を用いて説明した通り、現代の家庭、学校、職場を含む複雑な社会において、また統合失調症や自閉症において問題になっているコミュニケーション障害の中心は、非言語社会的コミュニケーション障害である<sup>21,22)</sup>。では次に、この、感情の表出と知覚機能を含む、非言語社会的コミュニケーション障害の脳病態について述べたい。非言語感情的コミュニケーションにおける視覚および聴覚の感覚認知には、現在までに、一次感覚皮質、上側頭溝(STS: Superior temporal sulcus)および眼窩前頭皮質(OFC: Orbitofrontal cortex)を含む脳領域神経回路の関与が種々に報告されている。

感情知覚の第一段階は、モダリティ(知覚様式)特異的皮質における早期知覚処理である。感情の視覚的表出に対しては、紡錘状回(FG: Fusiform gyrus)を含む後頭側頭回(OTC: Occipito-temporal cortex)領域が関与する<sup>23,24)</sup>。複雑な聴覚キューの早期検出は、一次聴覚野の帯状領域で<sup>25)</sup>、その後は側頭葉の複数の音声感受性領域で行われる<sup>26,27)</sup>。

こうした、低レベルの視覚および聴覚情報の処理に続いて、感情表現のより詳細な表現がSTSにおいて生成される。ニューロイメージング研究では、後部末端上行枝の顔感受性領域と、幹部の音声感受性領域に機能的サブ領域が分けられている<sup>28)</sup>。また、STS中部領域と前部領域については、感情的発声表現の知覚の機能的分化が注目されている<sup>29)</sup>。視覚野と聴覚野の両方からの入力を受けて、STSは、視聴覚統合においても重要な役割を果たしている<sup>30,31)</sup>。こうして、顔と声の表現は、STS内の顔・音声感受性領域を活性化し、この領域が、視聴覚感情情報の統合に不可欠な領域であると考えられている<sup>32,33)</sup>。

最終的な段階では、相手の感情表現に対する、行動および動機付けへの意義が、下前頭回(IFG: Inferior frontal gyrus)およびOFC内で、解釈・評価される<sup>34,35)</sup>。OFCは、報酬と罰のプロセスにも関与し<sup>36,37)</sup>、感覚様式全体の刺激値の表出の役割を担っている。従って、感情の認知において、OFCが、相手の感情表

現が、重大なシグナルを発しているかどうかを判断する責任領域であると考えられている。

これらの皮質領域に加えて、扁桃体および基底核を含む皮質下領域が、感情知覚機能に重要な役割を果たしていることが多数報告されている。例えば、扁桃体は、顔<sup>38,39)</sup>、体<sup>40,41)</sup>、発声<sup>42,43)</sup>の各表現に対する、初期段階および後期段階での感情認知機能において重要な役割をもつことが示されてきた。同様に、基底核についても、顔<sup>44)</sup>および発声<sup>45)</sup>表現の処理機能での重要な役割が示唆されている。さらに、基底核、特に視床下核(STN: Subthalamic nucleus)への深部刺激によって、顔および発声表現に対する感情認知が損なわれることが知られている<sup>46)</sup>。これらの知見は、人の顔、体、声の表現に対する感情の知覚機能が、皮質および皮質下の分散型の神経回路によって成り立っていることを示唆している。

以前より我々は、種々に作製した精神疾患病態モデルに(蛍光およびRI: Radioisotope)標識した神経幹細胞を経静脈的に投与し、細胞投与によるモデル動物の記憶・認知機能、社会コミュニケーションの機能異常とその改善効果の脳内メカニズム解析を進めてきた<sup>47,48)</sup>。当研究では、投与細胞の一部が大脳皮質の他、海馬、SVZ、扁桃体を含む脳の幅広い領域に分布・生存し、その一部がGABA作動性を含む神経細胞フェノタイプに分化・発達していることを報告している。現在、我々は、幹細胞投与による脳内のGABA作動性インターニューロンの機能増強が、他者とのコミュニケーション能力を含む、個体の社会的認知機能の回復に寄与しているのではないかと考え検討を続けている(図2)。

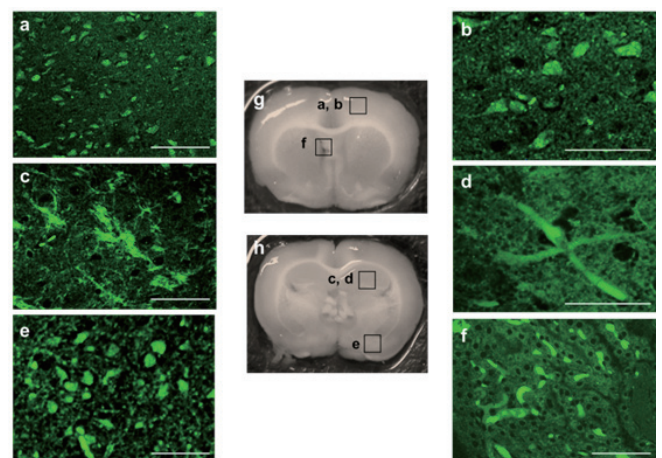


図2 標識細胞の移植後脳内での生存・分布(文献48より参照)

#### 4. 扁桃体機能におよぼすオキシトシンの影響

近年の研究で、顔の感情表現の脳内メカニズムにおける神経ペプチド、オキシトシンの役割が注目を集めている。オキシトシンは、いわゆる“社会的認知”の様々なドメインに関連しており、信頼行動、協調、顔表情の知覚と処理に影響を及ぼすことが示されている。さらに、オキシトシンは共感性に関係し、仲間と認識した場合と仲間でないとして認識した場合とで異なった効果を発揮する。このような社会的認知プロセスにおけるオキシトシンの効果のメカニズムの最も重要な要素は扁桃体活性の調節であると考えられている。

扁桃体は、動物とヒトの両方で感情的および社会的行動に重要な役割を果たすと考えられている<sup>49,50</sup>。扁桃体構造は、外側核、基底核、副基底核、中心核を含むいくつかの核に分けられる<sup>51,52</sup>。外側核は、皮質および視床からの入力感覚情報を統合し、中心核に投射して不安反応を惹起させる<sup>53,54</sup>。中心核からの遠心性投射には、自律神経応答の調節に関わる視床下部外側核 (LHT: Lateral hypothalamus)、および大脳基底核への経路と、行動反応に関わる、中脳水道周囲灰白質 (PAG: Periaqueductal grey) と腹側被蓋野 (VTA: Ventral tegmental area) への経路が含まれる<sup>55</sup>。

扁桃体系の過剰活性化は、必要以上の恐怖反応の増強と、種々の精神疾患における社会性機能障害の原因となっている可能性がある。fMRI を用いた研究では、健常者においても、抑制的な社会性気質をもつものでは、見知らぬ人の顔を見ているときの扁桃体の活性化が強いことが報告されている<sup>56,57</sup>。また、社会不安障害を有する患者では、皮質領域への投射系が減弱し、扁桃体の抑制機能が弱くなっていることが推察されている<sup>58</sup>。不安障害患者では、特に若年時に扁桃体-皮質経路の減弱があるとの研究も多数ある<sup>59,60</sup>。また、統合失調症患者では、社会性課題の遂行、および顔面認知テストにおいて、健常者に比べて扁桃体の活性化が変化しており、平常の顔に対しては活性化の度合いが高く、恐怖表情に対してはより低くなっているとの報告もある<sup>61,62</sup>。これらの研究結果から、例えば統合失調症における社会性障害の原因メカニズムに、扁桃体の機能異常による通常の社会的 (感情) 情報に対する認知応答の不具合が関係するといったことが考えられている<sup>63</sup>。

加えて、オキシトシンの投与によって、ヒトおよび動物モデルで社会性が高まるとの知見が種々報告されている。オキシトシンは、進化的に高度に保存された9アミノ酸からなるペプチドで、視床下部の眼窩上部

および室傍核で合成され、末梢および中枢循環へ放出される<sup>64,65</sup>。げっ歯類モデルを用いた種々の検討で、慢性および急性オキシトシンの投与は、動物の社会性行動を変化させ、社会的相互作用時間の延長や、社会的記憶を増強させることが示されている<sup>66,67</sup>。また、オキシトシンは、社会性への影響に加えて、より低用量では抗不安、抗ストレス効果を有している<sup>68,69</sup>。精神疾患患者における研究では、オキシトシンは、自閉症、統合失調症、社会不安障害患者において社会性障害の治療での有効性が示されている<sup>70,71</sup>。

社会性行動に対するオキシトシンの効果のメカニズムについては、扁桃体活性の低下を介した、不安中枢の下流シグナルの低下が最も重要なものであると考えられている。扁桃体では、オキシトシン受容体の密度が高く、オキシトシン受容体結合は、扁桃体の中心核および外側核における GABA 作動性伝達を調節している<sup>72,73</sup>。研究では、培養視床下部神経細胞へのオキシトシンの処置が GABA 作動性シナプスの発達を促進させることが示されている<sup>74</sup>。これらの抑制

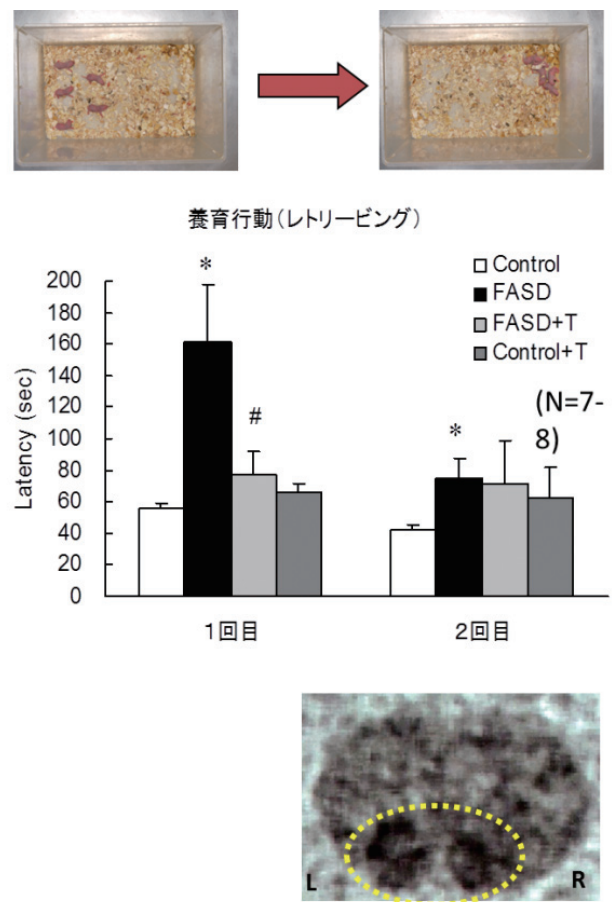


図3 経静脈的神経幹細胞移植によるFASDモデルラットの養育行動異常の改善と移植細胞の視床下部・扁桃体を含む領域への集積(文献79より参照)

深い学びの要：ディープコミュニケーションとは何かーどこどこで会話をしているのかー

性メカニズムは、種々の臨床セッティングにおける扁桃体活動の減弱につながっているものと推察されている<sup>75,76)</sup>。また、社会性行動については、側坐核の報酬経路が重要な役割を果たすことが以前より示されているが<sup>77,78)</sup>、オキシトシン受容体は側坐核においても密度が高く、オキシトシンの社会性行動におよぼす効果のメカニズムに側坐核報酬経路への影響も関与するものと推察され、さらなる研究が求められている<sup>62)</sup>。

我々も、胎生期の一定期間にストレス（アルコール）を加えて作成した精神疾患病態モデル（FASD：Fetal alcohol spectrum disorder）を用いて、愛情・信頼に関わる行動評価として、養育行動について行動学的解析を実施し、FASDモデルラットにおける、親ラット（雌）のレトリビング（仔集め行動）時間の遅延が、神経幹細胞の経静脈的移植によってコントロールレベルまで改善することを報告した（図3）。さらに、RI標識細胞の脳内分布の解析で、投与細胞が、視床下部・扁桃体等のオキシトシン作用部位領域に強く集積することから、投与細胞がオキシトシンシステムを増強することによって、信頼・愛着・絆に基づく社会認知や社会行動を改善させている可能性を指摘した<sup>79)</sup>。

さらに、近年、Optogeneticsや、DREADD（Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug）技術の発展により、細胞における遺伝子発現を、in vivoで、生きたまま観察しようとする試みが急速に発展している。我々は、個体が社会性機能を発揮する際の脳細胞が発する微弱電位の集合（脳波）の変動解析から、コミュニケーション障害の脳機能病態を解明する試みを続けているが（図4）、こうした方法では、例えば安定した脳波を得るために、脳への電極留置の必要があり、その侵襲が及ぼす影響等を考えると、個体の微妙な意識状態の検索を進めるには大いに困難があるように思っている。しかしながら、近年のそうしたニーズへの技術革新も目覚ましく、移植用幹細胞へのDNA運搬用マイクロバブルのプレローディングというような方法を用いるなどして<sup>80)</sup>、非侵襲的に活動時に標的神経細胞の活性化を検出・解析する方法を早期に確立していきたいと考えている。



図4 社会相互作用試験遂行時の脳波測定研究

## 5. まとめ

ここまで述べてきた、言語・非言語社会的コミュニケーション障害の脳病態について知見をまとめてみた（図5）。ディープコミュニケーション（Deep communication）の実体は、いわゆる直感的コミュニケーション（Intuitive communication）とも重なるもので、動物と動物、動物と人間<sup>82)</sup>、そして、人間と人間が用いることのできる非言語・社会性コミュニケーション（Nonverbal communication）である。それについては、現在、日本医療研究開発機構（AMED）等でも“ヒト・霊長類で共通に計測出来るトランスレータブル脳指標を精神疾患解明目的に特化して開発する”等、関連するプロジェクトが展開されている<sup>83)</sup>。我々も、精神疾患研究のなかで、こうしたディープコミュニケーションについて、細胞・分子レベルでの解明研究を、動物やロボットも駆使して進めていければと考えている。

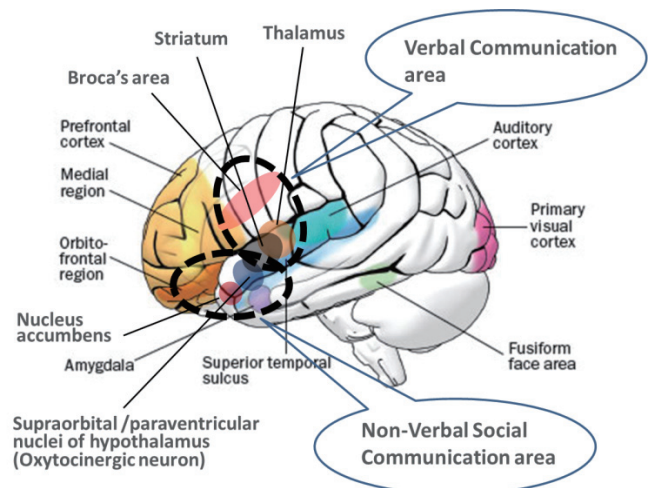


図5 言語・非言語社会性コミュニケーション障害に関わる脳領域（文献81より改変）

また、ディープコミュニケーションについては、学問的な興味とともに、医学教育における深い学びの開発にも役立てたいと考えている。例えば、筆者が担当している医学部第1学年の新生生セミナーでは、学生それぞれが、自分の通常より一段、二段と深い思考・議論を求めるようにした。深い議論には、相手の考えへの深い理解・共感が必要で、選ばれた“医療ミス”、“世界との教育の違い”、“地域医療”、“性自認”、“安楽死”、“脳死臓器移植”、“医療・AI”の7つのテーマの全てで、毎回その深さのレベルに入っている議論を進めてもらうようにした（図6）。こうしたディープコミュニケーションを身に付けることは、臨床においては、患者へ深い共感を伝え、患者の心を開く診療を進める訓練に

つながるものと考えており、これからも一人でも多くの学生に実施していきたいと思っている。



図6 新入生セミナー授業を終えて

### 文献

- Frith U. Autism: explaining the enigma. Blackwell, 1989 (富田真紀, 清水康夫訳. 自閉症の謎を解き明かす. 東京書籍, 1991)
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci* 1: 515-526, 1978
- Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understandings of deception. *Cognition* 13: 103-128, 1983
- Lai CS, Fisher SE, Hurst JA et al. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413, 519-523, 2001
- Macdermot KD, Bonora E, Sykes N et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet* 76: 1074-1080, 2005
- Palka C, Alfonsi M, Mohn A et al. Mosaic 7q31 deletion involving FOXP2 gene associated with language impairment. *Pediatrics* 129: e183-e188, 2011
- Shu W, Lu MM, Zhang Y, et al. Foxp2 and Foxp1 cooperatively regulate lung and esophagus development. *Development* 134: 1991-2000, 2007
- Rouso DL, Pearson CA, Gaber ZB, et al. Foxp-mediated suppression of N-cadherin regulates neuroepithelial character and progenitor maintenance in the CNS. *Neuron* 74: 314-330, 2012
- Vargha-Khadem F, Watkins KE, Price CJ, et al. Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 95: 12695-12700, 1998
- Alcock KJ, Passingham RE, Watkins KE. Oral dyspraxia in inherited speech and language impairment and acquired dysphasia. *Brain Lang.* 75, 17-33, 2000
- Watkins KE, Gadian DG, Vargha-Khadem F. Functional and structural brain abnormalities associated with a genetic disorder of speech and language. *Am J Hum Genet* 65: 1215-1221, 1999
- Liégeois F, Baldeweg T, Connelly A, et al. Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. *Nat Neurosci* 6: 1230-1237, 2003
- Spiteri E, Konopka G, Coppola G et al. Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a gene linked to speech and language, in developing human brain. *Am J Hum Genet* 81: 1144-1157, 2007
- Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *N Engl J Med* 359: 2337-2345, 2008
- Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, et al. High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. *Am J Hum Genet* 81: 1232-1250, 2007
- Tsui D, Vessey JP, Tomita H. FoxP2 regulates neurogenesis during embryonic cortical development. *J Neurosci* 33: 244-258, 2013.
- Dwane S, Durack E, Kiely PA. Optimising parameters for the differentiation of SH-SY5Y cells to study cell adhesion and cell migration. *BMC Res Notes* 6: 366, 2013
- Dayer AG, Cleaver KM, Abouantoun T et al. New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *J Cell Biol* 168: 415-427, 2005
- Kaneta H, Ukai W, Tsujino H et al. Antipsychotics promote GABAergic interneuron genesis in the adult rat brain: Role of heat-shock protein production. *J Psychiatr Res* 92: 108-118, 2017
- Fries, P., 2009. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 209-224.
- Phillips LH, Scott C, Henry JD et al. Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder

深い学びの要：ディープコミュニケーションとは何かーどこどこで会話をしているのかー

- in old age. *Psychol Aging* 25: 38-47, 2010
22. Fulford D, Peckham AD, Johnson K et al. Emotion perception and quality of life in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 152-154: 491-497, 2014
  23. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1: 21-62, 2002
  24. Vuilleumier P, and Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45: 174-194, 2007
  25. Woods DL and Alain C. Functional imaging of human auditory cortex. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 17: 407-411, 2009
  26. Belin P, Fecteau S, and Bédard C. Thinking the voice: neural correlates of voice perception. *Trends Cogn Sci* 8: 129-135, 2004
  27. Pernet CR, McAleer P, Latinus M et al. The human voice areas: spatial organisation and inter-individual variability in temporal and extra-temporal cortices. *Neuroimage* 119: 164-174, 2015
  28. Kreifelts B, Ethofer T, Shiozawa T et al. Cerebral representation of non-verbal emotional perception: fMRI reveals audiovisual integration area between voice- and face-sensitive regions in the superior temporal sulcus. *Neuropsychologia* 47: 3059-3066, 2009
  29. Kotz SA and Paulmann S. Emotion, language and the brain. *Lang Linguist Compass* 5: 108-125, 2011
  30. Beauchamp MS, Lee KE, Argall BD et al. Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus. *Neuron* 41: 809-823, 2004
  31. Stevenson RA, and James TW. Audio visual integration in human superior temporal sulcus: inverse effectiveness and the neural processing of speech and object recognition. *Neuroimage* 44: 1210-1223, 2009
  32. Robins DL, Hunyadi E and Schultz RT. Superior temporal activation in response to dynamic audio-visual emotional cues. *Brain Cogn* 69: 269-278, 2009
  33. Watson R, Latinus M, Noguchi T et al. Crossmodal adaptation in right posterior superior temporal sulcus during face-voice emotional integration. *J Neurosci* 34: 6813-6821, 2014
  34. Frühholz S and Grandjean D. Processing of emotional vocalizations in bilateral inferior frontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 37: 2847-2855, 2013
  35. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1: 21-62, 2002
  36. Kringelbach ML and Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72: 341-372, 2004
  37. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55: 11-29, 2004
  38. Williams MA, Morris AP, McGlone F. Amygdala responses to fearful and happy facial expressions under conditions of binocular suppression. *J Neurosci* 24: 2898-2904, 2004
  39. Whalen PJ, Raila H, Bennett R. Neuroscience and facial expressions of emotion: the role of amygdala-prefrontal interactions. *Emot Rev* 5: 78-83, 2013
  40. Hadjikhani N and de Gelder B. Seeing fearful body expressions activates the fusiform cortex and amygdala. *Curr Biol* 13: 2201-2205, 2003
  41. Grèzes J, Pichon S and de Gelder B. Perceiving fear in dynamic body expressions. *Neuroimage* 35: 959-967, 2007
  42. Fecteau S, Belin P, Joannette Y et al. Amygdala responses to nonlinguistic emotional vocalizations. *Neuroimage* 36: 480-487, 2007
  43. Frühholz S and Grandjean D. Amygdala subregions differentially respond and rapidly adapt to threatening voices. *Cortex* 49: 1394-1403, 2013
  44. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1, 21-62, 2002
  45. Kotz SA, Meyer M, Alter K et al. On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang* 86: 366-376, 2003
  46. Péron J, Biseul I, Leray E et al. Subthalamic nucleus stimulation affects fear and sadness recognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 24: 1-8, 2010
  47. Shirasaka T, Hashimoto E, Ukai W, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, Saito T. Stem cell therapy: social recognition recovery in a FASD model. *Transl Psychiatry* 2: e188, 2012

48. Kigawa Y, Hashimoto E, Ukai W, Ishii T, Furuse K, Tsujino H, Shirasaka T, Saito T. Stem cell therapy: a new approach to the treatment of refractory depression. *J Neural Transm* 121: 1221-1232, 2014
49. Medina JF, Repa JC, Mauk MD, LeDoux JE. Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. *Nat Rev Neurosci* 3: 122-131, 2002;
50. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48: 175-187, 2005
51. Pitkanen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci* 20: 517-523, 1997
52. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155-184, 2000
53. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 25: 11489-11493, 2005
54. Marazziti D, Abelli M, Baroni S, Carpita B, Ramacciotti CE, Dell'osso L. Neurobiological correlates of social anxiety disorder: an update. *CNS Spectr* 1-12, 2014
55. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15: 353-375, 1992
56. Beaton EA, Schmidt LA, Schulkin J, Antony MM, Swinson RP, Hall GB. Different neural responses to stranger and personally familiar faces in shy and bold adults. *Behav Neurosci*. 2008; 122(3):704-709.
57. Blackford JU, Avery SN, Cowan RL, Shelton RC, Zald DH. Sustained amygdala response to both novel and newly familiar faces characterizes inhibited temperament. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011; 6(5):621-629.
58. Blackford JU, Clauss JA, Avery SN, Cowan RL, Benningfield MM, Vanderklok RM. Amygdala-cingulate intrinsic connectivity is associated with degree of social inhibition. *Biol Psychol*. 2014; 99C:15-25.
59. Hamm LL, Jacobs RH, Johnson MW, Fitzgerald DA, Fitzgerald KD, Langenecker SA, Phan KL. Aberrant amygdala functional connectivity at rest in pediatric anxiety disorders. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2014; 4(1):15.
60. Swartz JR, Phan KL, Angstadt M, Fitzgerald KD, Monk CS. Dynamic changes in amygdala activation and functional connectivity in children and adolescents with anxiety disorders. *Dev Psychopathol*. 2014; 26(4 Pt 2):1305-1319.
61. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*. 1996; 383(6603):812-815.
62. Mier D, Lis S, Zygodnik K, Sauer C, Ulferts J, Gallhofer B, Kirsch P. Evidence for altered amygdala activation in schizophrenia in an adaptive emotion recognition task. *Psychiatry Res*. 2014; 221(3):195-203.
63. *Behav Neurosci*. 2015 August ; 129(4): 389-398. Rosanna Sobota<sup>1</sup>, Takuma Mihara<sup>1,2</sup>, Alexandra Forrest<sup>1</sup> Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism
64. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011; 37(5):1077-1087.
65. Marazziti D, Abelli M, Baroni S, Carpita B, Ramacciotti CE, Dell'osso L. Neurobiological correlates of social anxiety disorder: an update. *CNS Spectr*. 2014:1-12.
66. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(10):1883-1894.
67. Guzman YF, Tronson NC, Sato K, Mesic I, Guedea AL, Nishimori K, Radulovic J. Role of oxytocin receptors in modulation of fear by social memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013
68. Blume A, Bosch OJ, Miklos S, Torner L, Wales L, Waldherr M, Neumann ID. Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2 activation: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J Neurosci*. 2008; 27(8):1947-1956.
69. Peters S, Slattery DA, Uschold-Schmidt N, Reber SO, Neumann ID. Dose-dependent effects of chronic central infusion of oxytocin on anxiety, oxytocin



深い学びの要：ディープコミュニケーションとは何かーどこどこで会話をしているのかー

- receptor binding and stress-related parameters in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 42:225–236.
70. Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, Hadley A. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2010; 68(7):678–680.
71. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, Penn DL. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011; 132(1):50–53.
72. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*. 2005; 308(5719):245–248. [
73. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011; 37(5):1077–1087.
74. Theodosis DT, Koksma JJ, Trailin A, Langle SL, Piet R, Lodder JC, Brussaard AB. Oxytocin and estrogen promote rapid formation of functional GABA synapses in the adult supraoptic nucleus. *Mol Cell Neurosci*. 2006; 31(4):785–794.
75. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*. 2005; 25(49):11489–11493.
76. Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Nathan PJ. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(12):2403–2413.
77. Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR. Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav*. 2001; 40(2):133–138.
78. Gunaydin LA, Grosenick L, Finkelstein JC, Kauvar IV, Fenno LE, Adhikari A, Deisseroth K. Natural neural projection dynamics underlying social behavior. *Cell*. 2014; 157(7):1535–1551.
79. 鵜飼渉. 未来の細胞療法. 新しい診断と治療のABCー精神9. 大阪, 最新医学社. 177-187, 2014
80. Tavri S, Vezeridis A, Cui W et al. In Vivo Transfection and Detection of Gene Expression of Stem Cells Preloaded with DNA-carrying Microbubbles. *Radiology*. August 2015; 276(2): 518–525.
81. Seubert J and Regenbogen C. Subtle Multisensory Clues Reveal Other People's Emotions. *Scientific American Mind* 23, 54-57, 2012
82. Marta Williams. *Beyond Words: Talking with Animals and Nature*. New World Library, 2005
83. 笠井清登. 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト:平成28年度研究成果報告書. 大規模脳画像解析とヒトー霊長類トランスレータブル脳・行動指標開発にもとづく精神・神経疾患の病態神経回路解明

### 謝辞

本稿の内容に深いご示唆を頂いた理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームシニア・チームリーダー 加藤忠史先生, 東京大学精神神経科教授 笠井清登先生に深く感謝致します。本研究の一部は日本学術振興会科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) No. 24116005, 基盤研究 (B) No. 15H05096, および基盤研究 (C) No. 26461724 により実施した。