

## セミナー論文

## 神経科学の観点から

## —感情と行動、脳、遺伝子の連関について—

広島大学大学院総合科学研究科 野村 理 朗

## Neuroscience of Emotion

## —Association between emotion, brain, and gene—

Michio Nomura

*Graduate School of Integrated Arts and Sciences, University of Hiroshima  
1-7-1, Kagamiyama, Higashi-Hiroshima, 739-8521, JAPAN*

Recent developments in brain functional neuroimaging studies have established important physiological links between environmental stimuli and robust differences in emotional processing within distinct brain regions and circuits that have been linked to the manifestation of various conditions. Such techniques might enable us to evaluate information processing at the brain level in individuals by exploring the impact of genetic variation and provide an approach to perform functional genomic studies. Here, I propose that psychological and brain function imaging studies with concurrent biochemical and pharmacological measurement, in particular those investigating the effect of gene polymorphisms, appear to be quite useful in clarifying the relationships between emotion, brain and gene functions.

**Key words:** emotion, brain, serotonin, gene polymorphism

感情に関わる現象の源泉を辿ると、一つには「脳」というシステムへと行き着く。この脳のありようは、生体内に存在する遺伝子によってある程度規定されており、多種類の神経細胞からなる複雑なネットワークにおいて機能・構造とともに高精細化を達成している。それとともに、外部環境からの絶え間ない刺激によって刻々と変化してゆくダイナミックな構造物である。こうした外部環境と遺伝子との入出力のインターフェースである脳は、生命活動の基本的な機能を維持し、高度で複雑な心理過程の基礎をなすという点で、感情を多面的かつより深く理解するための手がかりとなる。

感情との関わりを研究する神経科学の方法論は、ミクロの領域をターゲットとする分子生物

学から、神経細胞のマクロのふるまいをシステムとして捉える認知神経科学、さらには神経の情報表現を解明する計算論的神経科学にいたるまで多岐にわたる。こと近年は神経科学の有力な方法論の一つとして脳機能イメージング (brain function imaging) の発展が著しい。脳機能イメージングは、認知心理学において精緻化されてきた情報処理パラダイムの援用により、こころの生理学的基盤の解明のための、あるいはモデルや理論に基盤を与える手立てとして、心理学の諸領域に対して有益な知見を提供しつづけてきた。感情研究も他ならず、神経科学の方法論により、心理学において過去に提起されてきた論点や難問の解答を得るための手がかりをわれわれは示し、これを享受することが

できる。

こうした動向を受け、本稿では、はじめに感情にかかわる神経科学的メカニズムの基礎となる扁桃体 (amygdala) の機能について概観する。続いて、脳機能イメージング研究の新たな方向性を示唆する、ジェノミック・イメージング (genomic imaging) あるいはイメージング・ジェネティクス (imaging genetics) と呼ばれる研究アプローチの方法論を紹介し、これが感情研究および神経科学一般に与えるインパクトについて論じる。

## 1. 入門編—脳と感情—

### 1-1 扁桃体の機能と行動

はじめに、感情との関わりの深い扁桃体の機能についてこれまでの主要な知見を概観する。扁桃体は側頭領野深部の左右に位置し、前頭前野腹内側部や海馬などとの神経連絡のもと、各感覚モダリティ (視覚・聴覚・触覚・味覚等) から入力・知覚された刺激が個体にとって安全で報酬的なのか、あるいは脅威的なのかについてすばやく評価する。その評価結果にもとづき脳幹 (brain stem)、視床下部 (hypothalamus)、中脳水道灰白質 (periaqueductal gray) を経由し運動反応指令を出力する一方で、自律神経系活動や、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH: adrenocorticotrophic hormone) などの感情に関連した内分泌系活動の機能を修飾する (Aggleton, 2000; LeDoux, 1996; Ohira, Nomura, Ichikawa, Isowa, Iidaka, Sato, Fukuyama, Nakajima, & Yamada, 2006)。

例えば、扁桃体は脅威刺激の検出にかかわることが、動物実験 (Ledoux, 1996)、損傷脳研究 (Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1994; Calder, Young, Rowland, Perret, Hodges, & Etcoff, 1996) による研究成果、あるいは機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI: functional magnetic resonance imaging) をはじめとする脳機能イメージング研究 (Morris, Frith, Perrett, Rowland, Young, Calder, & Dolan, 1996; Morris, Öhman, & Dolan, 1998) な

どの複数の方法論において共通して示されている。また、上述したようなネガティブな刺激のみならず、他者のポジティブ感情の検出 (Sheline, Barch, Donnelly, Ollinger, Snyder, & Mintun, 2001)、あるいは幸福表情に対する扁桃体の感受性が、外向性といったパーソナリティ特性も修飾しうる (Canli, Silvers, Whitfield, Gotlib, & Gabrieli, 2002)。

以上のように外生的・内生的な感情的刺激の重要性、脅威の度合いなどの評価にかかわる扁桃体であるが、その情報処理はおもには自動的・非意識的に行われ、速やかな情動反応を導く。例えば、視覚刺激の処理に関する例を見よう。網膜より入力された視覚刺激の扁桃体への入力経路は二つに大別される。一つは後頭葉の視覚領野を経る意識的な知覚をとともなう経路、もう一方は、上丘・視床枕を経て、視覚領野を介さず直接扁桃体に情報入力するという意識の介在しない経路である (LeDoux, 1996)。視覚領野の損傷により対象の意識的な知覚が困難となった場合、視覚情報の処理は後者の非意識的・自動的なルートに限定されるが、そうした場合においても刺激の脅威の有無についてチャンスレベルを超える同定は可能となる。この現象はブラインドサイト (blind sight) として知られ (Sahraie, Weiskrantz, Trevelyan, Cruce, & Murray, 2002)、感情的刺激が非意識的に検出・処理されうることの傍証とされている。こうした証拠が fMRI 研究からも得られており、恐怖や怒りといった脅威表情の刺激提示が意識的な知覚が困難なごく短時間 (30msから40ms) であっても、右側の扁桃体は活性化するのである (Sheline et al., 2001)。それでは、ここで示されるような扁桃体の機能により、非意識的かつ自動的に処理される感情的情報は意識的な情報処理に影響を及ぼしうると言えるのだろうか。

### 1-2 認知と感情、どちらが先か?

ザイアンス (Zajonc, R. B.) とラザルス (Lazarus, R.) の間で交わされた論争である。この1980年

代初頭に端を発する「認知は感情に先行するのか否か」という問いは、既に論点が整理され、用語（例：認知、感情）の定義の相違から派生した問題であるといった見方が一般的となるなど、その解はある程度示されたように思われる。これに伴い、上記の問いの発展系の一つとして、感情プライミング現象の有無に関する議論が注目されるようになった。感情プライミングとは、後続呈示された刺激の好悪判断が先行呈示された感情的刺激と一致する方向にシフトする、あるいはその判断時間を短縮するという現象である。興味深いことに、この現象は先行する感情的刺激を閾下で無意識的に呈示しても生じることが報告され、感情が認知に先立つことの傍証とされた。その一方で、効果の一般性への疑問も投げられるなど、科学的な妥当性についてのコンセンサスが確立されていない。こうした状況のもと、筆者らはfMRIを用いてこの問題に迫った (Nomura, Ohira, Haneda, Iidaka, Sadato, Okada, & Yonekura, 2004)。

実験では、怒り表情あるいは中性表情を閾下呈示し、続けて閾上呈示される表情の感情カテゴリー判断（怒り、幸福、中性）をもとめた。その結果、行動レベルでは感情プライミング効果は生じていないことがわかった。なお、個人間の分散が大きいことから、統計的な有意差が見られない背景に個人差の存在が予測された。その一方で、驚くことに、怒り表情が閾下提示された条件において右扁桃体の活動が有意に上昇しており、とくに扁桃体の活動の高い個人においては、先行する閾下刺激の感情価と同一方向にターゲットの評価がシフトをするというプライミング効果が生じていることがわかった。

この結果から、少なくとも怒り表情のような感情的刺激は、扁桃体により自動的・非意識的に検出され後続する認知的処理に影響を及ぼしているということ、また、扁桃体の感情的刺激への感受性が、行動の個人差を生じることがわかった。行動指標のみでは検証をすることが困難であった知見の錯綜の原因を、その脳内メカニズムとともに特定しえたのである。それで

は、上述したような感情的刺激の評価に影響を及ぼす扁桃体の活動の個人差はいかにして生じるのであろうか。

## 2. 深みへのいざない

### —ジェノミック・イメージング—

#### 2-1 セロトニンと扁桃体

神経系における情報伝達は、神経修飾物質によるシナプス伝達、および神経細胞の興奮という化学的・電気的な活動の両者により担われる。本節ではその前者の、感情とのかかわりの深い神経修飾物質のひとつであるセロトニン (5-HT : 5-hydroxytryptamine) に注目し、これが感情や扁桃体に及ぼす影響について概説する。

扁桃体には縫線核より投射されたセロトニンの神経終末が存在し、セロトニンによりその活動が調整される (Figure 1)。神経終末よりシナプス間隙に放出されたセロトニンは後シナプス受容体に結合する一方で、遊離されたセロトニンの一部は、セロトニン・トランスポーター (5-HT transporter : 5-HTT) により神経終末に再び取り込み・除去されることで神経伝達が終了する。こうしたセロトニン・トランスポーターによるセロトニンの再取り込みを選択的に阻害するセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)、あるいは選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI : Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor) は、シナプス間隙のセロトニン量を増やし、セロトニンによる神経情報伝達を促進して効果を発揮する。一般的にその効果は、不安障害、アルコール依存・薬物依存、強迫性障害等に及ぶことから、感情のあり方や機能を解明する上でもセロトニン・トランスポーターは注目すべき分子の一つであると考えられている。

なお、セロトニン・トランスポーターには、遺伝子のプロモーター領域 (promoter region) における機能性多型 (5-HTT LPR : 5-HTT linked polymorphic region)、すなわち遺伝

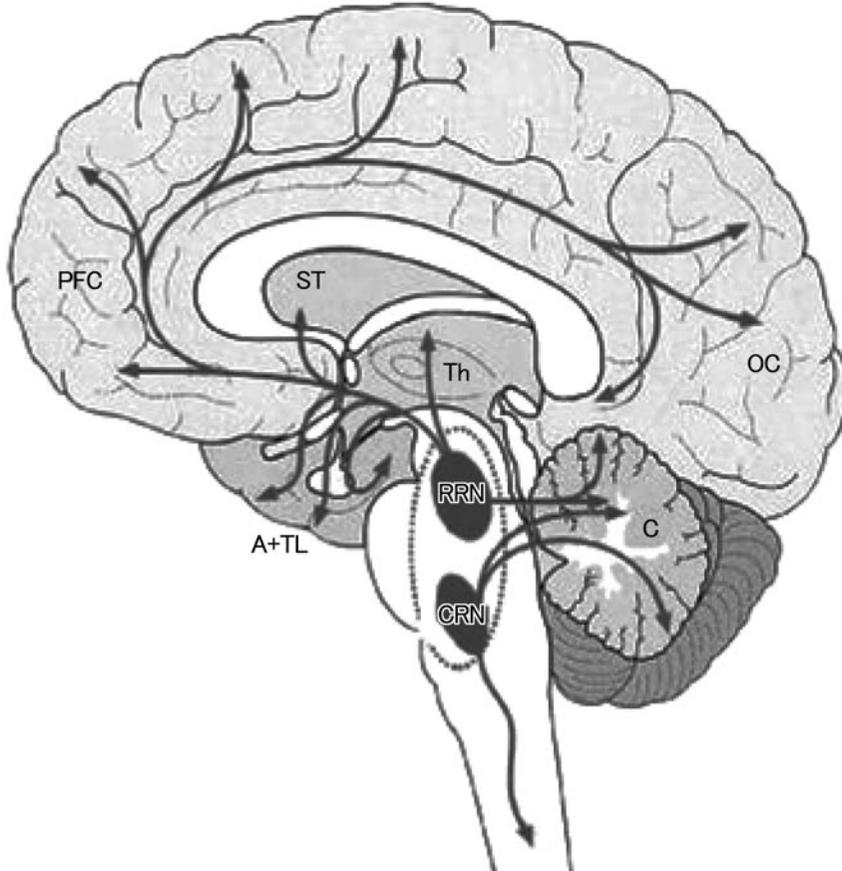


Figure 1 セロトニンの脳内投射経路 (Cools, Roberts, & Robbins, 2008)

A : 扁桃体、C : 小脳、CRN : 尾側縫線核、OC : 後頭皮質、PFC : 前頭前野、RRN : 吻側縫線核、ST : 線条体、Th : 視床、TL : 側頭葉

子多型 (gene polymorphism) (後述) が存在する。プロモーター領域とは、デオキシリボ核酸 (DNA : Deoxyribo Nucleic Acid) からメッセンジャー・リボ核酸 (mRNA : messenger Ribonucleic Acid) への転写を制御する領域であり、特定の塩基配列から作られるタンパク質をコードする領域であるエクソン (exon) とは区別される。それらの機能の詳細は割愛するが、後者は主には質的な側面、すなわち発現するタンパク質に付随する機能を規定し、前者のプロモーター領域は量的な側面、すなわち発現の分量を制御する領域である。

こうしたセロトニン・トランスポーターのプロモーター領域には s 型と l 型と呼ばれる塩基

配列の個人差が存在し、塩基配列の短い s 型のプロモーター活性は l 型のそれと比較して低くセロトニン・トランスポーターの量が少ないため、セロトニンの再取り込み活性も相対的に低い。このセロトニン・トランスポーター遺伝子の s 型を有する個人は、l 型を有する個人と比較して不安障害やうつ病の罹患率が高く (Hariri & Holmes 2006)、恐怖表情を見本照合する際の扁桃体の血流量変化が大きい (Hariri, Mattay, Tessitore, Kolachana, Fera, Goldman, Egan, & Weinberger, 2002)。セロトニン・トランスポーター遺伝子多型により感情疾患脆弱性や扁桃体機能の個人差が生じるのである。このハリーリらにより示された知見を契機に、遺伝子

多型機能が脳に与える影響を画像化するジェノミック・イメージングに拠る研究は雨後の筈のような勢いで急増している（野村，2003a；野村，2003b）。惜しむらくは国内の心理学者による取り組みがごく少数にかぎられている点であるが、国際的視野に立てば、脳機能イメージング研究の一方法論として確立されたといっても過言ではないだろう。

## 2-2 遺伝子多型とは

それでは上述してきた遺伝子多型とはいかなるものであろうか。遺伝子は四種の塩基（A、T、G、C）から構成されることは広く知られているが、それらの配列の個人間の差異は人口あたり0.1%以上の頻度で生ずるとされる。この塩基配列の個人差が遺伝子多型として、身体的特徴をはじめ、特定の疾患への罹患率、あるいは薬剤の有効性に影響しうるのである。遺伝子多型は疾患感受性遺伝子を検索する際のマーカーともなりうる。

例えば、シナプスで分泌されたセロトニンを受け取るセロトニン2A受容体の遺伝子多型性は、衝動性（impulsivity）と関連することが指摘されており、同受容体をコードする遺伝子の特定箇所において連続したアデニンの配列（AA）を持つ個人は、アデニンの少ない配列（AG、あるいはGG）を持つ個人よりも衝動的な特徴を示すことが臨床事例において見出されている。加えて主には健常成人を対象とした実験的研究により、こうした衝動性は二つのサブタイプとして、即時的に得られる小報酬を中長期的に得られる大報酬より優先してしまうというタイプの衝動性（reward delay impulsivity）と、速やかな反応選択がもめられる文脈において運動反応制御の不全を示す衝動性（response inhibition impulsivity）に大別されることが示されている。

筆者らは、後者の衝動性のメカニズムに注目し、セロトニン2A受容体遺伝子多型性との関係性について先行研究のない健常群において検討した（Nomura, Kusumi, Kaneko,

Masui, Daiguji, Ueno, Koyama, & Nomura, 2006a）。用いた報酬—罰Go/Nogo課題（reward-punishment Go/Nogo task）では、提示中の反応（ボタン押し）を正解とする刺激（Go条件）、あるいは提示中に反応を抑制することを正解とする刺激（Nogo条件）として、異なる数字が各々の条件にランダムに割りあてられ、それらが次々に提示される。柔軟かつ速やかな運動反応の制御が求められるこの課題では、反応が正解であった場合には金銭の報酬を与え、間違いに対しては罰として報酬を差し引くことにより、Nogo条件時に思わずボタンを押してしまうというエラー（CER：commission error）を誘発することができる。潜在的に獲得可能な金銭に対して形成される反応の構えが、運動反応を抑制すべきコストを上回った結果としてそれが衝動性の指標となるのである。実験の結果、AA型の誤反応数は他のタイプよりも多く、そうした誤反応は衝動性に基づくエラーに限定されていることが明らかとなった（Figure 2）。健常における衝動的エラーというごく小さな分散に対して、セロトニン2A受容体遺伝子多型性が寄与をしているという可能性が示されたのである。

## 2-3 セロトニンの薬理学的操作

### —トリプトファン急性枯渇法—

AA型における衝動的エラー数は、Figure 2に示すとおりNogo刺激に対する正反応（すなわち反応抑制）に報酬がともなう条件（RR、PR）で顕著となる一方で、誤反応（反応抑制の失行）に罰がともなう条件（PP、RP）においてはその他のサブタイプと同程度であった。この結果はいかなる可能性を示唆するものであろうか。

その解釈の手がかりとして、トリプトファン急性枯渇法（ATD: Acute Tryptophan depletion）と呼ばれる薬理学的アプローチを用いた研究知見が有効となるであろう。トリプトファン急性枯渇法とは、セロトニンの前駆物質、すなわちセロトニンの生成に必要となる必須アミノ酸のL-トリプトファン（L-tryptophan）量を低減

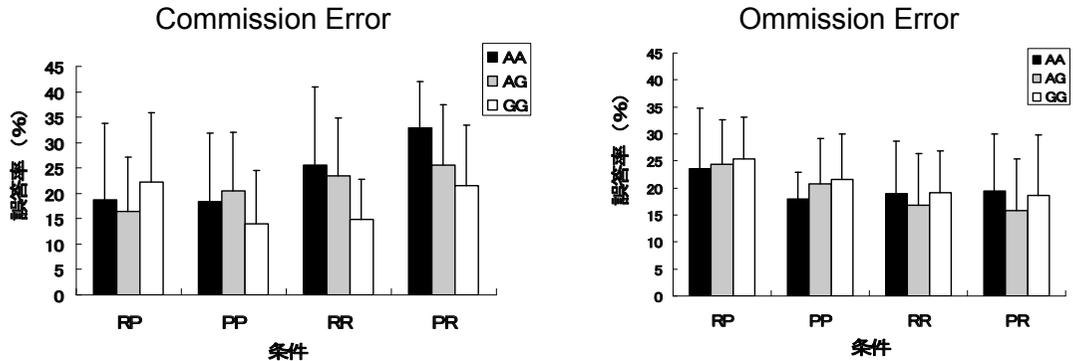


Figure 2 衝動的エラーとセロトニン2A受容体遺伝子多型性との関連性

1) 正解が得られた場合は報酬が、不正解であっても罰が伴わないRR条件、2) 正解であっても無報酬、不正解であった場合には罰が伴うPP条件、3) Go反応において正解が得られた場合に報酬が、Nogo反応において不正解の場合に罰が伴うRP条件、4) RP条件と逆のパターンのPRの各条件の結果。右図は運動反応をすべきときにしない、というOmission errorの割合を示す。衝動性と関連するエラー(左図)においてのみ、遺伝子多型性の影響が確認された。

させるという薬理的な方法論である。この手法により、独立変数として生体内のセロトニンの前駆物質(トリプトファン)を増減させることで、セロトニンが、ここでの独立変数である神経活動や行動に及ぼす影響を推定することが可能となる。

これまでに述べてきたとおり、セロトニン神経伝達系の機能低下は脅威関連刺激に対する感受性を高めるものであるが、実際にトリプトファン急性枯渇を行うと恐怖表情に対する扁桃体の反応性が上昇したり、強化学習課題において自身にもたらされる罰に対する感受性が上がる(Cools, Calder, Lawrence, Clark, Bullmore, & Robbins, 2005; Cools, Calder, Lawrence, Clark, Bullmore, & Robbins, 2007; Van der Veen, Evers, Deutz, & Schmitt, 2007)。こうした知見より、AA型における衝動的な反応傾向が罰条件において他群と同等であったことは、ネガティブな事象に対するAA型の感受性の高さゆえに衝動的エラーが低減したという一つの予測を導く。すなわち、求められる運動反応制御の成績は同様であっても、行動出力に至るまでのプロセスがサブタイプ間で異なるという可能性である。なお、あくまでも推測であるが、セロトニン2A受容体は

セロトニン神経系に対して抑制作用を及ぼす系であるため、AA型における同受容体機能はその他のタイプと比較して高いのかもしれない。本主旨とは異なるためこれ以上の推論は控えるが、その可能性については、各サブタイプの培養細胞を用いたin vitroの実験系において解明することができるだろう。

#### 2-4 セロトニン2A受容体遺伝子多型が調整するVLPFCの活動

次に問題となるのは、こうした衝動的行動の個人差を生ずる脳内メカニズムの機序である。続けて筆者ら(Nomura, Kondo, & Kashino, 2006b)は、報酬-罰Go/Nogo課題中の脳活動をfMRIにより計測し、Nogo条件の脳活動データからGo条件のそれを差分し、AA型の前頭前野腹外側部(VLPFC:ventro-lateral prefrontal cortex)における血流量がその他の型と比較して有意に増加していることを見出した(Figure 3)。VLPFCは運動反応を抑制する際に活性化をし、この領域を損傷すると、長期的な報酬ではなく、目先の報酬や罰に行動がガイドされるようになる(Rogers, Owen, Middleton, Williams, Pickard, Sahakian, & Robbins, 1999)など衝動的行動の制御への関与が示され

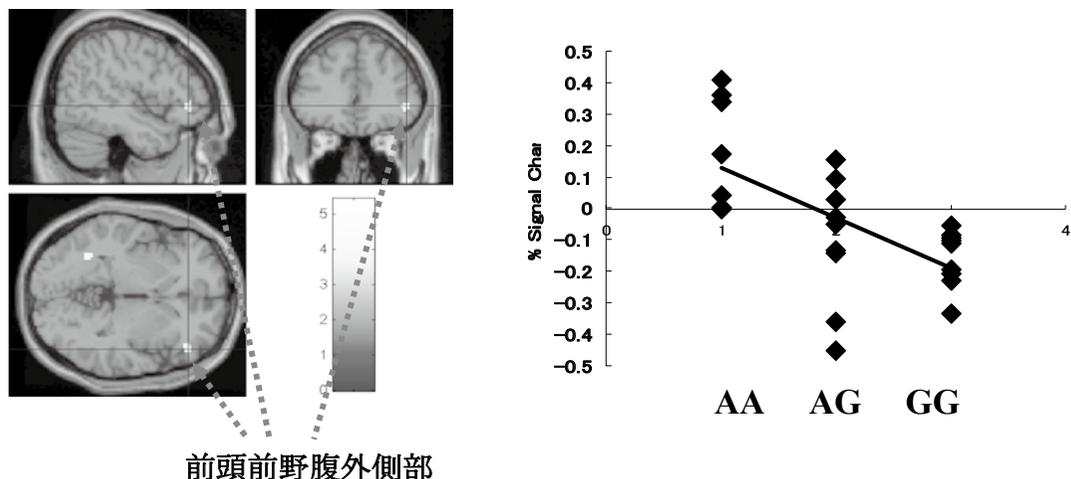


Figure 3 セロトニン2A受容体遺伝子多型が前頭前野腹外側部に及ぼす影響

ている領域である。

このことと、行動指標の結果を併せて考えると、AA型においては、運動反応の制御に必要なパフォーマンスを補うためにVLPFCが補償的に活性化したという一つの可能性が伺える。一方では、運動の実行・制御にかかわるサーキットを形成する視床下部、背側線条体、内側淡蒼球などの報酬予測とも関連を示す領域においてはAA型とそのほかのタイプとの活動に違いは見られなかった。以上のことから、AA型において生じる衝動的エラーは、報酬への感受性、すなわち脳内報酬系の機能に依存するものというよりは、むしろ運動反応の抑制系統の問題に起因するという可能性が示唆された。これを車で簡潔に例えるならば、アクセルの反応にかかわるインジェクターに問題があるのではなく、ブレーキの油圧等がうまく機能していないということになるのかもしれない。

## 2-5 ドーパミンとCOMT遺伝子多型

例えば、上述したセロトニン2A受容体機能を阻害するとドーパミンレベルが上昇する(Devaud, Hollingsworth, & Cooper, 1992)ように、セロトニンをはじめ、ドーパミン、ノルアドレナリンなどの複数のモノアミン神経系修飾物質が相互に関連しつつ、感情のあり方や機能

に関与していることは言うまでもない。筆者ら(Nomura, Kondo, & Kashino, in submission)は、COMT (catechol-O-methyltransferase) 遺伝子多型と呼ばれるドーパミン等の代謝効率にかかわる遺伝子多型に注目し、前節で示したものと同様の課題において、同遺伝子多型機能が生ずる脳と行動への影響について検討した。

COMTは末梢血液中におけるドーパミンの前駆物質であるL-DOPA (L-3, 4-Dihydroxyphenylalanine)の代謝物質として、血中に存在するL-DOPAを分解する酵素である。実際に、COMTの機能を制限する阻害剤を投与することによりL-DOPAの半減期は延長され、その血中濃度は維持される。これをラットに投与すると、前頭前野におけるドーパミン濃度が上昇し(Tunbridge, Bannerman, Sharp, & Harrison, 2004)、ワーキングメモリー機能が改善されることも報告されている(Liljequist, Haapalinna, Ahlander, Li, & Männistö, 1997)。L-DOPAは脳血管関門を通過するため、その血中濃度を維持・充進することにより、末梢から脳に流入するL-DOPAの量が増え、中枢神経系におけるドーパミン機能が充進されるのである。

こうしたCOMT遺伝子多型には、バリン(valine)を塩基配列の特定箇所(val 158 met)

に有するVal型とこれがメチオニン(methionine)に置換されているMet型とが存在する。Met型を有する個人のCOMT活性は高く、そのドーパミンの代謝効率はVal型の3～4分の1倍程度にとどまる(Lotta, Vidgren, Tilgmann, Ulmanen, Melén, Julkunen, & Taskinen, 1995)。

実験の結果、衝動的エラーの生起率に群間差がない一方で、その反応時間が、不正解時に罰金を科す罰条件においてVal型に対しMet型において遅延していることがわかった。また罰条件において、Met型における右側島、前部帯状回の活動低下が確認された。

ドーパミン神経系の亢進は $\mu$ -opioid系の機能低下を導くとともに、ストレス耐性を弱め、罰のような否定的な情報によって生ずる不快感情

を増幅しうることが知られている。実際に、高張食塩水の筋注時に生じる不快感情は、ドーパミン神経系が亢進しているMet型において顕著となり、これに上記した右側島、前部帯状回等の活動低下がともなう(Zubieta, Heitzeg, Smith, Bueller, Xu, Xu, Koeppe, Stohler, & Goldman, 2003)。こうした知見より、Met型における反応の遅延は、不快感情にともない情報処理の速度が低下した結果であるという一つの機序が推察される。

一方で、正反応に対し金銭報酬を与える報酬条件においては、Met型の右前頭前野腹外側部が活性化する(Figure 4)とともに、背側線条体の活動と課題成績とが正相関した(Figure 5)。この結果は、背側線条体は、知覚-運動の連合学習に関与し、特定の行動により獲得さ

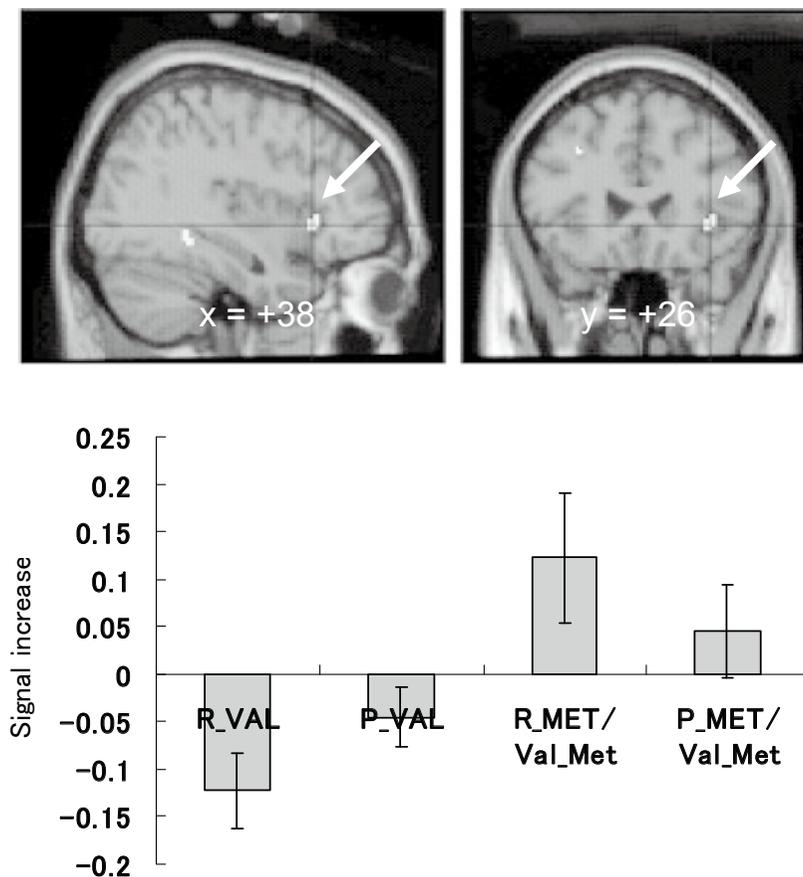


Figure 4 COMT遺伝子多型が前頭前野腹外側部に及ぼす影響

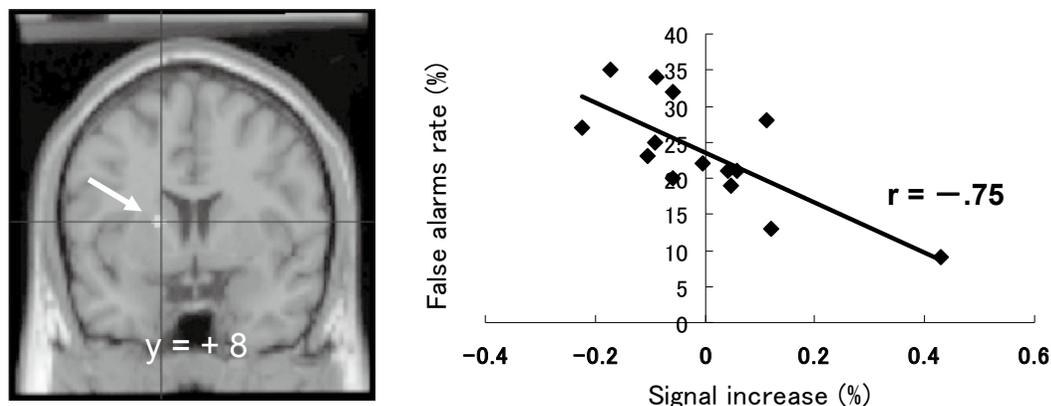


Figure 5 Met型における背側線条体の活動が行動に及ぼす影響（報酬条件）

れる報酬に関わる情報を保持する“actor”として機能するという知見（O’Doherty, Dayan, Schultz, Deichmann, Friston, & Dolan, 2004）とも符号する。以上のことから、衝動的行動の制御のプロセスがCOMT遺伝子多型性によって調整されている可能性が示されるとともに、これらの現象は主に前頭前野腹外側部、背側線状態、島等の機能に起因すること等が明らかとなった。なお、現段階では、衝動性に対するCOMTとセロトニン2A受容体遺伝子多型機能の相互作用を論じるには例数が不足しているが、将来的には検討すべき重要な課題であるといえよう。

### 3. 遺伝からの解放!?—エピジェネシス—

最後に、ジェノミック・イメージングの先にあると思われる将来の方向性を示唆したい。エピジェネシス（epigenesis）とは、18世紀に展開された生物学の主要な論拠であった個体発生の前成説（preformation）に対する後成説の概念を指すものである。前成説は、生得性を重視するのに対して、後成説は生体の発生以降の内外環境の影響を重視する。すなわちエピジェネシスは、ゲノムそれ自体の変異以外において、環境因が遺伝子の発現に及ぼす現象およびそのメカニズムの記述を目指すものである。

2006年に、こうしたエピジェネシスの視座に立つ脳機能イメージング研究の第一報が報じら

れた（Canli, Qiu, Omura, Congdon, Haas, Amin, Herrmann, Constable, & Lesch, 2006）。すでに述べたとおり、セロトニン・トランスポーターの遺伝子多型の一つであるS型は、塩基配列の長さが異なるL型と比較してライフ・ストレスに対する抑うつ罹患率が高いのではないかとされているが、S型の左扁桃体はライフ・ストレスの高い個人であるほど安静時のその活動は上昇をし、逆に、L型の人においてはその活動が低下する（Figure 6）。扁桃体の左側はネガティブな思考の反すう時に活性化をするという、抑うつの罹患率との関連性が指摘されている部位であり、同領域の活動を指標として、遺伝子多型のタイプと環境因との交互作用をみることができよう。

成員となる集団、地域、あるいは文化的な差異に応じて、個人の認知・行動様式は変容する。社会的動物であるヒトの遺伝子も、例外なくその影響下にある。言うまでもなく、われわれは遺伝子のはたらきに束縛をされているのではない。例えば、ソーシャル・サポートは抑うつの遺伝的脆弱性を緩和する方向で作用をするなど（Kaufman, Yang, Douglas-Palumberi, Houshyar, Lipschitz, Krystal, & Gelernter, 2004）、仮に遺伝子の塩基配列がまったく同一のものであっても、外部環境からの入力を受けてその機能的な発現プロセスは変化しうるのである。

こうした遺伝子を媒介変数として外部環境か

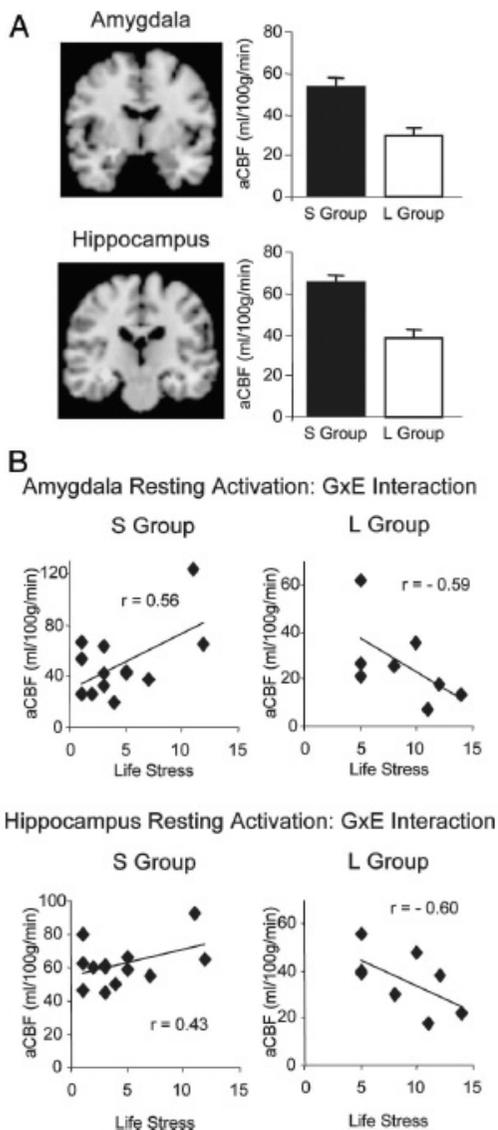


Figure 6 ライフ・ストレスが扁桃体、および海馬の活動に及ぼす影響 (Canli et al., 2006)

A 安静時の扁桃体の活動 (上図)、海馬の活動 (下図)

B ライフ・ストレスと扁桃体の活動との相関 (上図)、海馬の活動との相関 (下図)

ら内部環境へのはたらきかけを脳機能イメージングにより検討するアプローチの発信源は、現時点ではカンリ (Canli C.) らの研究グループに限られているが、今後の主要テーマになってゆくものと予測される。エピジェネシスは、分

子生物学の進展をもたらすと同時に、「氏か育ちか」という、脳と感情の在りようの根幹にかかわる問いを解決しうるアプローチだといえよう。

#### 4. 総括—今後の発展へと向けて—

心理学と神経科学とが接近している。その勢いは加速しつつあり、もはやそれらの区分が無用であるとさえ思われるほどである。そうした傾向は、もとより視知覚研究の領域において知られてきたことであるが、近年、感情研究においても顕著となっている。それは種々の脳機能イメージング法の一般化がもたらした巧であるう。

一方で、これを手放しで喜び、安住するわけにもゆかない。従来の脳機能イメージングの方法論は、特定の刺激、文脈、心的状態において、脳のどの部位がどの程度活性化するかを示してきた。それは現象の「記述」であり、そこから結論できるのはある種の相関関係に過ぎない。それは方法論そのものの限界である。

しかしながら、少なくとも脳の領域の活動がいかんして関わりあい、その振る舞いが調整されているのか、について別の階層から記述することは出来よう。これを可能とするのがジェノミック・イメージングである。言うまでもなく、脳の在りようの個人差を視覚化する有力な方法論の一つである。そしてむしろ重要なことは、侵襲的な方法論に限りあるヒトの中枢神経系において、間接的ではあるが、神経修飾物質の動態、および遺伝子多型機能が個々に及ぼす影響の推定を可能とする点である。また、本稿で見てきたように、ジェノミック・イメージングとともに、直接的・定量的に生体内の物質を増減させるトリプトファン枯渇法等の薬理的アプローチ、あるいは動物を被験体とした研究の知見を援用することにより、現象の「説明」にとどまらず、仮説演繹的で反証に耐えうる説明理論を作ることも可能であろう。

感情心理学と神経科学は高度に相互依存的であり、その境界領域はダイナミックに変動して

いる。畢竟、心理学と神経科学を架橋するツールに溢れる今日、それらの方法論をいかにして緻密に駆使してゆくのか、という、将来を透徹した視点が問われているように思われるのである。

#### 引用文献

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, **372**, 669-672.
- Aggleton, J. P. (2000). *The amygdala: a functional analysis*. Oxford University Press. New York.
- Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perret, D. I., Hodges, J. R., & Ectoff, N. L. (1996). Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, **13**, 699-745.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K., Congdon, E., Haas, B. W., Amin, Z., Herrmann, M. J., Constable, R. T., & Lesch, K. P. (2006). Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **103**, 16033-16038.
- Canli, T., Silvers, H., Whitfield, S. L., Gotlib, I. H., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science*, **296**, 5576, 2191.
- Cools, R., Calder, A. J., Lawrence, A. D., Clark, L., Bullmore, E., & Robbins, T. W. (2005). Individual differences in threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. *Psychopharmacology*, **180**, 670-679.
- Cools, R., Robinson, O. J., & Sahakian, B. J. (2007). Acute tryptophan depletion in healthy volunteers enhances punishment prediction but does not affect reward prediction. *Neuropsychopharmacology*, **33**, 2291-2299.
- Devaud, L., Hollingsworth, E., & Cooper, B. (1992). Alterations in extracellular and tissue levels of biogenic amines in rat brain induced by the serotonin 2 receptor antagonist, ritanserin. *Journal of Neurochemistry*, **59**, 1459-1466.
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Sciences*, **10**, 182-191.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, **297**, 400-403.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., & Gelernter, J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **101**, 17316-17321.
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon and Schuster.
- Liljequist, R., Haapalinna, A., Åhlander, M., Li, Y. H., & Männistö, P. T. (1997). Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone has minor influence on performance in experimental memory models in rats. *Behavior Brain Research*, **82**, 195-202.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melén, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile

- variant of the enzyme. *Biochemistry*, **34**, 4202-4210.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1996). Nature, **383**, 812-815.
- Morris, J. S., Öhman, A., & Dolan, R. J. (1998). Conscious and unconscious emotion learning in the human amygdala. *Nature*, **393**, 467-470.
- 野村理朗 (2003 a). 衝動性とセロトニン・トランスポーター-遺伝子多型—心理尺度 (BIS) との対応— 蛋白質・核酸・酵素, **48**, 2298-2299, 共立出版
- 野村理朗 (2003 b). 認知神経科学によりヒトの情動行動を読む 和光純薬時報, **71**, 16-17.
- Nomura, M., Kusumi, I., Kaneko, M., Masui, T., Daiguji, M., Ueno, T., Koyama, T., & Nomura Y. (2006a). Involvement of a polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in impulsive behavior. *Psychopharmacology*, **187**, 30-35.
- Nomura, M., Kondo, H., & Kashino, M. (2006b). Association between polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and neural activation in the human prefrontal cortex during Go/No-go task. *Human Brain Mapping Meeting*, Florence.
- Nomura, M., Kondo, H., & Kashino, M. (in submission). *Genomic imaging approach revealed ventro-lateral prefrontal activity during behavioral inhibition is modulated by COMT Val 158 Met genotype*.
- Nomura, M., Ohira, H., Haneda, K., Iidaka, T., Sadato, N., Okada, T., & Yonekura, Y. (2004). Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: An event-related fMRI study. *Neuroimage*, **21**, 352-363.
- O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K., & Dolan, R. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science*, **304**, 452-454.
- Ohira, H., Nomura, M., Ichikawa, N., Isowa, T., Iidaka, T., Sato, A., Fukuyama, S., Nakajima, T., & Yamada, J. (2006). Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *NeuroImage*, **29**, 721-733.
- Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, **19**, 9029-9038.
- Sahraie, A., Weiskrantz, L., Trevelyan, C. T., Cruce, R., & Murray, A. D. (2002). Psychophysical and pupillometric study of spatial channels of visual processing in blindsight. *Experimental Brain Research*, **143**, 249-256.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., & Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry*, **50**, 651-658.
- Tunbridge, E. M., Bannerman, D. M., Sharp, T., & Harrison, P. J. (2004). Catecholomethyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, **24**, 5331-5335.
- Van der Veen, F. M., Evers, E. A. T., Deutz, N. E. P., & Schmitt, J. A. J. (2007). Effects of acute tryptophan depletion on mood

- and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology*, **32**, 216-224.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., & Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, **299**, 1240-1243.
- (2008年8月1日受稿、2008年8月18日受理)