



平成28-32年度 文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究(研究領域提案型)  
多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解  
ニュースレター第6号 2019年10月発行

編集人 星野 幹雄  
発行人 大隅 典子  
発行所 「個性」創発脳ニュースレター編集局  
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1  
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部  
Tel: 042-346-1722  
E-mail: hoshino@ncnp.go.jp  
印刷所 株式会社トライス  
領域ホームページ: <http://www.koseisouhatsu.jp>

平成28-32年度 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)  
多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解

# 「個性」創発脳

Integrative Research toward Elucidation  
of Generative Brain Systems for Individuality

News Letter

Vol. **06**  
2019.10



# 「個性」創発脳

Integrative Research toward Elucidation  
of Generative Brain Systems for Individuality

News Letter

Vol. **06**  
2019.10

## CONTENTS

領域代表挨拶	03
公募研究代表紹介	04
班員リスト	37
領域会議開催報告	38
研究成果報告	40
新任教授挨拶	42
新設研究室紹介・Topics	43
活動報告・活動予定	44
温度、時間、そして個性 星野 幹雄	45

表紙絵:最後の晩餐(1495-1498) レオナルド・ダ・ヴィンチ サンタ・マリア・デッレ・グラツィエ教会



### 領域代表挨拶

## 第2期公募研究関係の皆さまをお迎えして

梅雨明け後の猛暑の中、第4回領域会議は香川県琴平での開催となりました。世話人を務めて下さいました徳島文理大学の富永貴志先生、富永先生の分担研究者でもある東北大学の種村健太郎先生、また、両研究室の皆様、たいへんお世話になりました。讃岐うどんを帰りがけに頂きましたが、とても美味しかったです。

さて、今年度から新しい公募研究代表者の方々が加わり、さらに領域の活動がパワーアップしたように思います。この3

年弱の間に各種解析技術がいっそう進歩したことや、領域内の連携が進んだこともあると思います。「個性」という研究対象にどのように対峙するのかについても、各々の落ち着きどころを見つけられたという面もあるのではないのでしょうか。

領域のアドバイザーを務めて頂いている鍋島陽一先生には、今回の領域会議にもご出席頂くことができました。新体制についてお褒めのお言葉を頂くとともに、「オリジナリティを大事にすること」を強く求められました。それは、研究対象であったり、解析手法であったり、色々なケースが考えられると思いますが、やはり新天地を切り拓く概念を打ち出すことがもっとも重要でしょう。

鍋島先生は老化研究の第一人者です。かつて、老化の研究では、「老化はプログラムされたものか、それとも確率的なものか?」という大激論があったとのこと。その論争に決着が付いたのは、線虫等で「長寿」な変異体が見つかり、その遺伝子が同定され、マウスやヒトでも保存されていることがわかったことによるそうです。つまり、老化現象は遺伝的にプログラムされていること、さらに栄養摂取等の環境条件も関わること、そうであれば、アンチエイジングへの道筋も立てられる……という風に研究が進んできたというのです。

「個性」の研究においても、どのように「個性」が創発するのか、この2年で経糸・緯糸の仕組みを明らかにしていくことができればと期待します。



大隅 典子

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



## VMAT1変異が精神的個性に及ぼす影響： マルチスケールアプローチによる解明



研究代表者  
河田 雅圭 教授  
東北大学大学院生命科学研究所

### 主要論文

Sato, D. X. and M. Kawata: Positive and balancing selection on SLC18A1 gene associated with psychiatric disorders and human-unique personality traits. *Evolution Letters*, 2, 499-510, 2018

Sakai, Y., S. Kawamura, and M. Kawata: Genetic and plastic variation in opsin gene expression, light sensitivity, and female response to visual signals in the guppy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115, 12247-12252, 2018

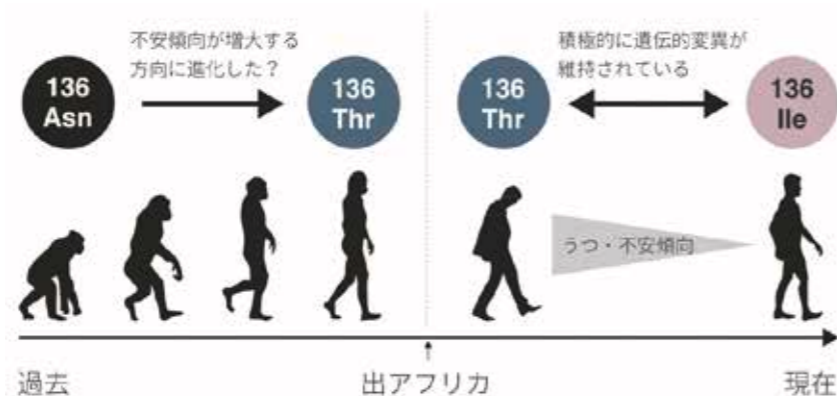
Takahashi, Y., K. Kagawa, E. I. Svensson and M. Kawata: Evolution of increased phenotypic diversity enhances population performance by reducing sexual harassment in damselflies. *Nature Communications* 5, 4468, 2014

ヒトを特徴づける社会的な行動や高度な認知機能の進化が、高次脳機能障害である精神疾患を生んだという可能性が指摘されています。また、ヒトの個性(パーソナリティの5要因)は精神疾患と遺伝的相関を持つことが示されています(Lo et al. 2017)。私たちは、15種の哺乳類で解析できる精神疾患関連遺伝子588個の中から、ヒトの進化過程で加速度的に進化した遺伝子として、小胞モノアミントランスポーター1(VMAT1)遺伝子を検出しました(Sato and Kawata 2018)。ヒトに進化する過程で、130番目のアミノ酸がGulからGlyへ136番目のアミノ酸がAsnからThrに置換することで、小胞内へのモノアミン取り込み量が減少し(Sato et al. submitted)、不安傾向が高まる方向に進化していることが予測されました。また、小胞へのモノアミンの取り込み量の大きい変異(136番目のアミノ酸がIle)が、約10万年前に出現し、現在、ThrとIleの変異が集団中に自然選択によって維持されている状態であることが示されました。

このことは、神経質性などの個性に関わる変異が積極的に集団中に維持されていることを示しています。また、東北メディカル・メガバンク機構の大規模

データを用いた予備解析では、Thr/Ileへのヘテロ型を持つヒトが、将来を積極的に考えることができるという質問項目にポジティブな回答を示すという結果が得られました。

公募研究の後半2年では、東北メディカル・メガバンク機構からゲノムデータと対応するMRI画像および認知テストデータを解析することで、VMAT1の変異の進化維持機構の解明に繋げる予定です。また、国立精神・神経医療研究センターの井上由紀子氏のもとで、VMAT1の136番目の変異をヒト型ThrとIleに遺伝子編集をしたマウスが既に作成されました。今後、藤田医科大学の協力のもとマウスの行動実験を行うことで、VMAT1変異が不安行動やリスク回避行動、さらには積極的行動への影響を検証する予定です。さらに、個性(性格5因子)に関わるSNPをもちいて、性格の地域差に及ぼす遺伝的要因、性格差の遺伝的維持機構、古代人ゲノムを用いた性格の遺伝的変異の時系列的変化についても研究を進めていく予定です。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



## 脳溝形成の個人差に着目した 早産児神経発達予後予測モデルの開発



研究代表者  
城所 博之 助教  
名古屋大学医学部小児科

### 主要論文

Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE: Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis. *Pediatrics*, 134, e444-53, 2014.

Kidokoro H, Neil JJ, Inder TE: New MR imaging assessment tool to define brain abnormalities in very preterm infants at term. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34, 2208-14, 2013.

Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Natsume J, Watanabe K, Kojima S: Chronologic changes in neonatal EEG findings in periventricular leukomalacia. *Pediatrics*, 124, e468-75, 2009.

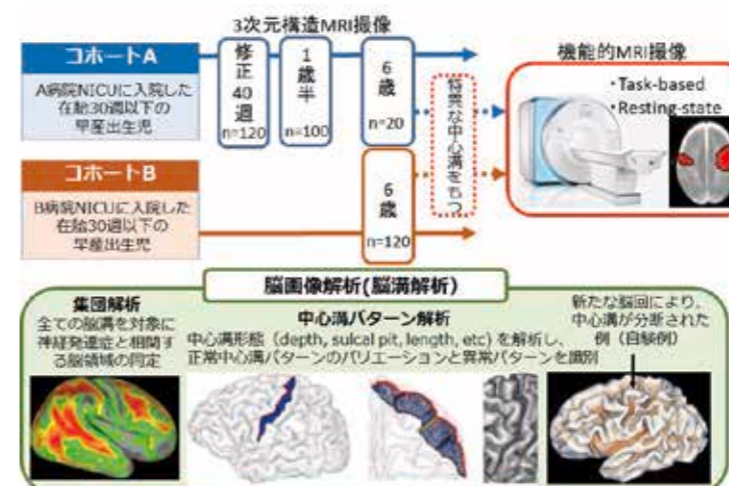
ヒト胎生期の脳発生発達の中で、もっともダイナミックかつヒト特異的なプロセスの一つが大脳皮質の脳溝形成である。ヒトの脳溝は限られた脳領域(例えば、中心溝や鳥矩溝)ではよく似たパターンを示すが、全体としては個人差が非常に大きいことが知られる。ヒトの脳溝がどのような機序で形成され、なぜバリエーションが生まれるか、という問いはヒトの脳の発生発達を考える上で重要な研究課題であり、これまでに様々なモデルが提唱されているが、未だ十分に解明されていない。しかし、近年、ヒト成人の脳溝パターンと認知機能や神経発達症との関連が報告され始めている。

私達はこれまで、ヒト早産児の脳構造や脳機能の変容を、様々なMRI撮像法を駆使し明らかにしてきた。早産児(特に、超早産児)には、自閉スペクトラム症や知的発達症を含む神経学的後障害が高率(~50%)に観察される。これら多彩な後障害が生じるメカニズムとして、従来は、出生後早期の低酸素虚血や感染・炎症といった外的侵襲に対する大脳「白質」の脆弱性で説明されてきたが、近年は、大脳「皮質」の直接障害あるいは二次的成熟障害の重要性が明らかにされ始めている。最近私達は、修正40週前後の脳画像解析から、早産児の皮質容量、脳表面積や脳回指数は正常産児と比較し低値であることを明らかにしてきた。しかし、どの領域の、どのような脳溝パターンが早産児の神経学的後障害と関連する

のか、個々の脳溝パターンのバリエーションから個別に予後を推定しうるか、という課題は未解決である。

さらに、私たちは、超早産児の修正40週前後で撮像されたMRIを詳細に観察し、過去に報告のない特徴的な中心溝を呈する症例を5例発見し報告した。全例が在胎27週未満の超早産出生であり、2例は中心溝が前頭溝や頭頂溝と交差し、3例は中心溝が新たな脳回の出現により分断されていた。中心溝が形成される受胎後22~26週前後に体外環境に晒された超早産児では、個人差が最も少ない中心溝といえども変容をきたすものと考えられる。このような「特異な中心溝」を持つ児の臨床像、一次運動野・感覚野の機能予後や二次・三次脳溝形成に及ぼす影響を明らかにすることは、脳溝形成メカニズムの謎にヒントを提供するのみならず、「いつ」「どのような」環境要因が働き、特異な脳溝形成に至ったのか、「個人」レベルで明らかにできる可能性がある。

このような背景を踏まえ、私たちは早産出生児の脳溝パターンのバリエーションから、児の将来の神経発達予後予測や、過去の周産期既往を個別に推定することを最終目標に掲げる。本研究課題では、脳構造MRIを用いて、まず、1) 早産出生児に高率な神経発達症と関連する脳溝パターンを6歳時の構造MRIから明らかにし、次に、2) 中心溝に着目し、私たちが見出した特異な中心溝を有する超早産児の臨床像を明らかにする。



1. 早産児の脳溝パターンの「個性」と知的・行動特性との関係を解明する。
2. 「特異な中心溝パターン」の臨床像の解明する。

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



当事者視点と社会モデルを踏まえた  
自閉スペクトラム症研究プラットフォームの実現



研究代表者  
熊谷 晋一郎 准教授  
東京大学先端科学技術研究センター

主要論文

Kumagaya S: Informational support design aiming for the accommodation of individuals with autism spectrum disorders based on the social model of disability: From a user-led research perspective. *Journal of the National Institute of Public Health*, 66, 532-544, 2017.

Inui, T, Kumagaya S, Myowa-Yamakoshi M: Neurodevelopmental hypothesis about the etiology of autism spectrum disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 354, 2017.

Kumagaya S: Tojisha-kenkyu of autism spectrum disorders. *Advanced Robotics*, 29, 25-34, 2015.

1980年代以降、障害に関する考え方は、障害のある人々を多数派に近づける医学モデル (medical model) から、可変性に限界のある個人の心身機能 (impairment) やその変化にかかるコストを考慮に入れながら、多様な個性を包摂する社会環境のデザインを実現する社会モデル (social model) に取って代わった。その結果、個人に介入を行う医学的アプローチと、社会環境を少数派にとっても使いやすいように改変するバリアフリー・アプローチの合理的な組み合わせが推奨されるようになった。この変化の背景には、個人の可変性の限界を見極めようとする科学者と、障害者本人にとって望ましい状態を回復として再定義する当事者との共同がある。

こうしたパラダイムシフトや当事者との共同は、自閉スペクトラム症 (以下、ASD) など可視性の低い障害では遅れており、ASDに対する考え方は、ASD当事者と、保護者・臨床家・科学者らとの間でずれ違いがちである (Bagatell, 2010)。しかし近年、当事者視点と社会モデルを踏まえたASD研究も徐々に現れている。例えば「ASD児は個人に帰属できる impairment として社会的コミュニケーションの困難をもっているわけではなく、コミュニケーション様式の点で多数派向けデザインとのなじみなさ (disability) をもっているだけであり、オルタナティブなASD向けの社会的コミュニケーション様式 (autistic sociality) が実現されれば困難は緩和する」という報告がある (Ochs & Solomon, 2010)。また欧米では、ASDは矯正すべき疾病ではなく自然な認知神経

的バリエーションだとする神経多様性 (neurodiversity) と呼ばれる当事者発の視点がアカデミアにも広まりつつあり、英国のParticipatory Autism Research Collective (PARC) という団体は、ASDを持つ研究者や活動家と若手ASD研究者・臨床家の共同研究を推進している。

我々もまた当事者視点と社会モデルを踏まえ、ASD当事者ととも、本人を取り巻く社会環境が変動してもほとんど変化しない個性について、当事者研究という日本独自のアプローチによって探求し、ポティイメージが不安定であること (Asada et al., 2017) や、パーソナルスペースが狭いこと (Asada et al., 2016)、触覚刺激に対する自律神経反応が大きいこと (Fukuyama et al., 2017)、声の制御においてフィードバックの予測誤差に敏感で、内部モデルに基づくフィードフォワード制御が弱いこと (Lin et al., 2015)、顔認知における視線のスキャンパターンがランダムな傾向にあること (Kato et al., 2015) など実験的に検証してきた。更にこうした理解を踏まえ、ASD者にとって参加しやすいコミュニケーション様式を明らかにしてきた (浦野ほか, 2015; Ichikawa et al., 2017)。

本課題では、上記のような当事者と研究者の共同によるASD研究、すなわちASDの“co-production of research” (Nature 2018) を実現するために、A. 当事者研究の講習プログラムの確立、B. 当事者研究と学術研究の相互交流、C. ASDに関する日英比較研究の3つを実施する。

当事者研究の講習プログラム



当事者研究エピソードバンク



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



オープンリソースの深層学習と  
標本外予測による個性の脳マッピング



研究代表者  
地村 弘二 准教授  
慶應義塾大学理工学部生命情報学科

ヒトの精緻な心理機能が脳にどのように実装されているのかを理解したいと思ってきました。この疑問を解くために、これまで非侵襲脳機能計測を用いて行動と脳機能の関連を調べてきました。とりわけ、実行制御や意思決定など、ヒトで発達していると考えられている心理機能に着目し、行動課題遂行中のヒト脳を機能的MRIで撮像して大域的な脳機構を調べてきました (Jimura et al. 2010; 2013; 2018)。

そして、個々人の心理機能の特徴が行動に反映されているとすれば、行動と脳機能の個人差を解析することにより、ヒトに特有な脳機構を詳細に理解できるのではないかと考えてきました。

個人の行動やパーソナリティの特徴を記述する尺度の集合が、心理・行動特徴の全体像を反映するならば、個性は、一連の尺度による多次元空間の配置と考えることができます。すなわち、行動・心理の特徴と脳画像データを収集すれば、個々人の個性を描出し、個性と脳との関係を理解することが可能になります。しかし一方で、相応の標本サイズが必要となることが予想されます。

仮説を立て、検証するための行動課題をデザインし、脳機能画像実験と心理検査を実施して、脳活動と行動特徴の個人差を解析するというこれまでの枠組みは、特異的な心理機能を集団の代表値として調

べるにはある程度強力だと思います。しかし、検証できる仮説と収集できる標本数には限りがあり、信頼性や検出力に限界があります。また、個人差の解析は、集団全体の傾向を記述するには適していますが、個々人の特性や行動を予測するには必ずしも最適とは言えません。

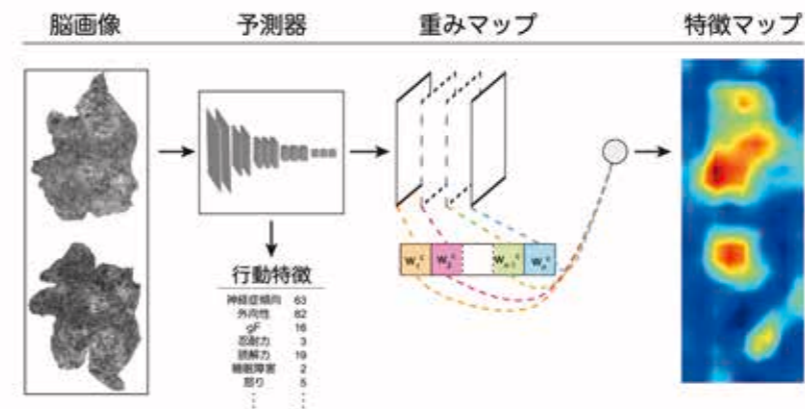
そこで本研究は、オープンリソースで提供されている脳画像と心理・行動特徴のビッグデータを用いて、個人の脳画像から、多次元の行動特徴を予測する予測器を構築し、特徴的な脳機構を同定する「個性の脳マッピング」を目的とします。とりわけ、Human Connectome Projectから提供されている、健康常人1200人分の脳機能画像、構造画像、心理・行動検査のデータを用いて、脳画像から心理・行動特徴を予測できるような分類器を深層学習により構築します。そして、その分類器に、独自の実験で収集した脳機能画像データを入力することにより、その個人の個性を、行動特徴の集合として予測したいと考えています。さらに、分類器の特徴ベクトルを用いて、個性を特徴づける脳領域のマッピングを行う計画です。この枠組みにより、脳画像から個人を特徴付ける行動と、その背後にある脳機構が描出可能になると考えています。

主要論文

Jimura K, Chushak MS, Westbrook A, Braver TS: Intertemporal decision-making involves prefrontal control mechanisms associated with working memory. *Cerebral Cortex*, 28, 1105-1116, 2018.

Jimura K, Chushak SM, Braver TS: Impulsivity and self-control during intertemporal decision-making linked to the neural dynamics of reward value representation. *Journal of Neuroscience*, 33, 344-357, 2013.

Jimura K, Locke HS, Braver TS: Prefrontal cortex mediation of cognitive enhancement in rewarding motivational contexts. *Proceedings of the National Academy Sciences of the USA*, 107, 8871-8876, 2010.



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



## マイクロエクソンに注目した脳と個性の発現に関する多階層情報解析



研究代表者  
城田 松之 講師  
東北大学大学院医学系研究科

### 主要論文

Shirota M, Kinoshita K: Discrepancies between human DNA, mRNA and protein reference sequences and their relation to single nucleotide variants in the human population. *Database (Oxford)*. pii:baw124, doi:10.1093/database/baw124, 2016.

Shirota M, Kinoshita K: Analyses of the general rule on residue pair frequencies in local amino acid sequences of soluble, ordered proteins. *Protein Sci.* 22(6):725-33, doi:10.1002/pro.2255, 2013.

Shirota M, Ishida T, Kinoshita K: Absolute quality evaluation of protein model structures using statistical potentials with respect to the native and reference states. *Proteins*. 79(5):1550-63, doi:10.1002/prot.22982, 2011

近年個人の遺伝型と個性に関する表現型の関連解析が行われ、様々な関連のある多型情報が報告されています。しかし、ゲノム配列変化と個性という高次の表現型の間の関連の機構を理解するためにはまだに大きなギャップがあります。この状況を解決するためにはゲノムからタンパク質の機能、そして個性などの脳の表現型に大きな影響をあたえる経路に着目して研究することが効率的であると考えられます。

マイクロエクソン (ME) は3~27塩基程度の短いエクソンであり、選択的スプライシングを受けることでタンパク質のアミノ酸配列に挿入欠失を生じさせタンパク質機能を変化させることが示唆されています。特に神経細胞において発達段階特異的に選択的スプライシングを受けるものがあり、その異常は自閉症などの精神神経疾患と関連することが知られています。このような知見から個性の創発や神経疾患の病態解明においてMEに注目することでゲノム配列変化からスプライシング変化、タンパク質の相互作用変化、神経細胞の機能変化を経て脳の高次機能に至る多階層の研究を行うことができると考えられます。しかしながら、MEの選択的発現はRNAシーケンシングの一般的な解析手法でなくMEを考慮したデータベースを用いた解析が必要なため、これまであまり研究されてきませんでした。近年、次世代シーケンサの発達によりゲノム・トラン

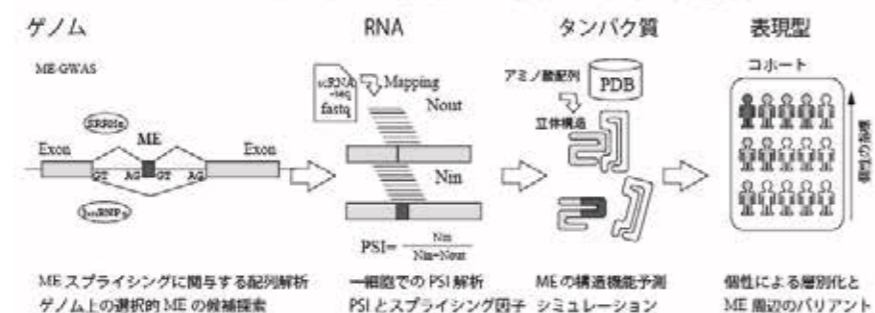
スクリプトームなどの配列データが急速に増加しており、また電子顕微鏡解析技術の革新によりヒトの新しいタンパク質立体構造データも増加しています。また、ヒトの疾患などの表現型データについてもゲノム情報と紐付いた形で増加しています。これらの大規模データを用いることで、MEの調節に果たすゲノム多型の影響や一細胞ごとの選択スプライシングパターンの変動、タンパク質の構造やタンパク質間相互作用の安定性への影響などの、MEの選択的スプライシングとゲノム・表現型の関連について新しい知見が得られることが期待されます。

本研究では

- (i) 神経細胞の発生段階における一細胞レベルでのMEの発現制御の解明
- (ii) MEの発現制御に関わるゲノム多型の同定
- (iii) MEの機能発現についての立体構造に基づくインシリコ解析
- (iv) MEの発現制御に関与するゲノム多型と個性の関連解析

の4つの階層でのイン・シリコでの解析を行います。ゲノム・トランスクリプトーム・タンパク質構造・表現型の多階層データを統合することで、MEという軸を通じてゲノム情報から個性の発現との間のギャップを埋めることを目指します。

### マイクロエクソン (ME) を軸とした個性の多階層解析



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



## ヒトの個性形成とその神経基盤に関する統合的研究：長期的・短期的な脳への侵襲の影響



研究代表者  
鈴木 匡子 教授  
東北大学大学院医学系研究科  
高次機能障害学分野

### 主要論文

Oishi Y, Imamura T, Shimomura T, Suzuki K: Visual texture agnosia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Cortex* 103, 277-290, 2018

Tanji K, Sakurada K, Funiu H, Matsuda K, Kayama T, Suzuki K: Functional significance of the electrocorticographic auditory responses in the premotor cortex. *Frontiers in Neuroscience* 9: 78, Doi:10.3389/fnins.2015.00078, 2015

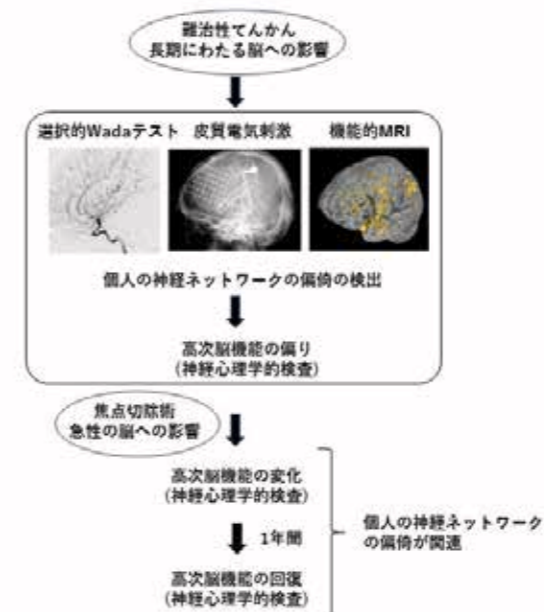
Tanji K, Iwasaki M, Nakasato N, Suzuki K: Face specific broadband electrocorticographic spectral power change in the rhinal cortex. *Neuroscience Letters* 515:66-70, 2012

認知・行動・性格など高次脳機能における「個性」は、個体毎の脳の活動の違いから生まれます。ヒトの「個性」を支える神経基盤の個体差は、脳が壊れた時に、より明らかとなってきます。すなわち、ほぼ同じ脳部位に損傷があっても、結果として生じる高次脳機能障害には幅があり、その回復過程で見られる神経再編も個体毎に異なります。

本研究では各個人の個性を形づくっている神経基盤の差異を明らかにするために、てんかんの焦点切除術を行う難治性てんかん患者において、脳に対する長期的、短期的影響による高次脳機能の変化とその神経基盤を検討することを目的としています。薬で治療が困難な難治性てんかん患者は、幼い頃からてんかん発作を繰り返しており、神経ネットワークに長期的影響があることが推定されます。一方、てんかん治療のための焦点部位の切除は急激な神経ネットワークの変化を意味します。このような長期的、短期的影響が認知・行動・性格にどのような影響を与えているかは神経心理学的手法で検討することができます。さらに、機能野を温存して焦点切除術を行うために、術前に皮質電気刺激による脳機能マッピング、選択的 Wada test、機能的 MRI 等を行い、高次脳機能を支える神経基盤を患者毎に詳細に検討します。以上の

結果を統合することにより、個人における個性とその神経基盤を明らかにしていくことができると考えられています。発症年齢の異なる患者を比較することにより、発達過程における軽微な脳損傷が個性に与える影響についても示唆を得ることが期待できます。

前期の研究では、主に各個人における言語野の分布について検討しました。脳腫瘍の覚醒手術において、皮質電気刺激による言語マッピングから、言語ネットワークのhubの位置は個人ごとに異なることが示されました。このhubをできるだけ温存して腫瘍を切除することにより、術後の永続的な言語障害を回避することができました。また、難治性てんかん患者の術前評価として、留置硬膜下電極を用いた皮質電気刺激により言語の各機能について詳細なマッピングを行いました。その結果、各個人における言語野は極めて限局しており、その位置にはばらつきがあること、さらに、発話は前頭葉、聴覚性理解は側頭頭頂葉という原則が当てはまらない症例もあることが分かりました。長期にわたる難治性てんかんが言語ネットワークに影響している可能性は考慮する必要がありますが、脳腫瘍例での知見と合わせて考えると、個々人の言語ネットワークにはかなりの多様性があることが示唆されました。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



向社会性の個性を生み出す  
分子メカニズムの解明



研究代表者  
高岸 治人 准教授  
玉川大学脳科学研究所

主要論文

Nishina K, Takagishi H, Takahashi H, Sakagami M, Inoue-Murayama M: Association of polymorphism of arginine-vasopressin receptor 1A (AVPR1A) gene with trust and reciprocity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019.

Nishina K, Takagishi H, Fermin ASR, Inoue-Murayama M, Takahashi H, Sakagami M, Yamagishi T: Association of the oxytocin receptor gene with attitudinal trust: role of amygdala volume. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 13, 1091-1097, 2018.

Yamagishi T, Matsumoto Y, Kiyonari T, Takagishi H, Li Y, Kanai R, Sakagami M: Response time in economic games reflects different types of decision conflict for prosocial and proself individuals. *Proceedings of National Academy of Sciences U.S.A.* 114, 6394-6399, 2017.

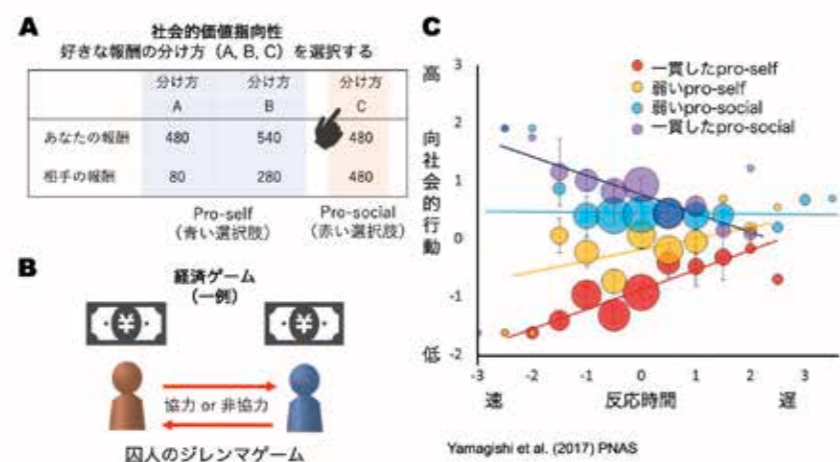
震災復興のためのボランティア活動や慈善団体への募金のような行動は向社会的行動と呼ばれ、ヒトという種を特徴づける行動の一つであると考えられています。私たちの研究室では向社会的行動の心理的・生物学的基盤について明らかにする研究を進めており、20代から60代までの成人約500名を対象に向社会性に関する行動指標とMRI画像、遺伝子多型、ホルモンといった生理的な指標との関連を検討してきました。

近年、向社会的行動は素早い直感的な行動であるのか、時間をかけた熟慮的な行動であるのかという問いに注目が集まり多くの研究が行われています。私たちの研究室では、社会的価値志向性 (Social Value Orientation) と呼ばれる自他間の報酬分配の選好によって人々は異なるタイプの向社会的行動を行うことを明らかにしました (Yamagishi et al., 2017)。社会的価値志向性は人々を公平な分配を好む pro-social と自身の利益の最大化を好む pro-self に分類することができます (Fig. 1A)。実験では囚人のジレンマゲーム、公共財ゲーム、独裁者ゲーム、信頼ゲームといった複数の経済ゲームを実施し、各ゲームにおける協力率、および意思決定の反応時間を測定しました (Fig. 1B)。また社会的価値志向性を測定する課題を異なる時期に3度実施しました。

実験の結果、社会的価値志向性で一貫して pro-social に分類された参加者は、意思決定の時

間短いほど協力率が高い傾向がみられました (Fig. 1C)。一方で、社会的価値志向性で pro-self に一貫して分類された参加者は、意思決定の時間が長いほど協力率が高い傾向がみられました。これらの結果は、pro-social は素早い直感的な向社会的行動を行い、pro-self は時間をかけた熟慮的な向社会的行動を行うことを示しています。このように向社会的行動といっても一様ではなく個性がみられます。しかしながら、これまでの研究では向社会的行動の個性がどのように生み出されるのかについてはほとんど焦点が当てられてきませんでした。本研究では、向社会的行動の個性が分子レベルでどのように創出されるのかを明らかにします。

分子レベルにおける向社会的行動の個性創出メカニズムを考えるにあたり、私たちは第三染色体にあるオキシトシン受容体遺伝子に注目しました。これまでの私たちの研究の結果、オキシトシン受容体遺伝子 (OXTR) の多型 (rs53576) が向社会的行動の個性と強く関連することが明らかになりました (Nishina et al., 2015; Nishina et al., 2018)。本研究では、オキシトシン受容体遺伝子にある CpG サイトの DNA メチル化が向社会的行動の個性に与える影響を検討するとともに、どのような社会的環境要因がオキシトシン受容体遺伝子の DNA メチル化を制御しているのかを大規模サンプルを対象に検討します。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



iPS細胞技術及び患者臨床情報を用いた  
精神疾患の治療応答性の個性創発機構の解明



研究代表者  
中澤 敬信 准教授  
大阪大学大学院歯学研究科

主要論文

Baba M, Yokoyama K, Seiriki K, Naka Y, Matsumura K, Kondo M, Yamamoto K, Hayashida M, Kasai A, Ago Y, Nagayasu K, Hayata-Takano A, Takahashi A, Yamaguchi S, Mori D, Ozaki N, Yamamoto T, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T: Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology*, in press (\* corresponding author)

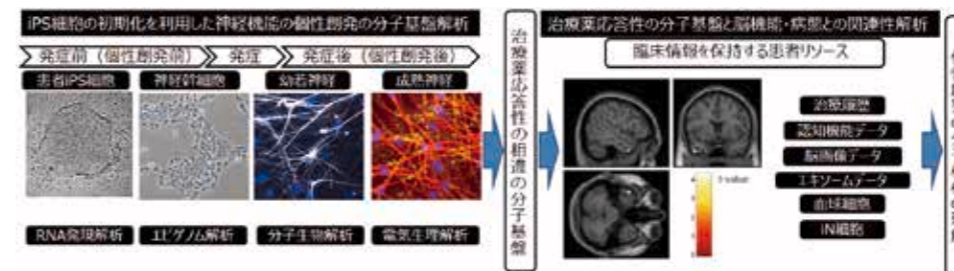
Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M, Yasuda Y, Fujiwara M, Okada S, Matsumura K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Numata S, Takuma K, Akamatsu W, Okano H, Nakaya A, Hashimoto H, Hashimoto R: Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. *Schizophrenia Research*, 181, 75-82, 2017.

Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Hashimoto Y, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Inoue T, Yokoyama K, Inoue T, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe M, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M: Emerging roles of ARHGAP33 in intracellular trafficking of TrkB and pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Nature Communications*, 7, 10594, 2016. (\* corresponding author)

統合失調症は頻度の高い精神障害であり、医療費や非就業のコストが大きな社会負担になっています。既存薬の治療貢献度は限定的なうえ、治療抵抗性統合失調症において有用であるとして適応が認められている薬剤であるクロザピンは、薬効のメカニズムは不明な点が多いうえ、効果的ではない患者もいらっしゃる状況です。また、投与するまで効果的かどうか不明な上、副作用の危険性があるため、投与の可否の客観的指標や新しい分子基盤に基づいた新規創薬が求められています。そのためには、「クロザピンに対する治療応答性の個人間の相違」という脳機能の個性に関する分子メカニズムを明らかにすることが必要であると考えています。

これまで、我々の研究グループでは、精神疾患の分子病態を明らかにすべく、直接的に患者神経細胞が解析可能となる iPS 細胞関連技術等を利用した研究を実施してきました。特に、患者の治療履歴、脳画像データ、認知機能といった高次脳機能などの臨床情報を保持する”特定の”患者を用いた iPS 細胞関連研究は、世界的に報告数は少なく、先進性が高いうえ、基礎研究の成果と患者の臨床情報とを「橋渡し」することを可能にすることから、疾患の病態の本質に直結するものと期待されます。

本研究では、独自の臨床情報を保持し、クロザピン応答性が異なる患者群 (例えば、2人とも治療抵抗性の統合失調症の一卵性双生児で片方の患者がクロザピンが効果的で、片方の患者がクロザピンの効果が全くないという珍しい症例など) に注目し、申請者らが開発してきた最新の iPS 細胞関連技術により作製済みの患者神経細胞を用いて、クロザピン応答性の相違に関わる神経機能の分子メカニズムを明らかにします。また、iPS 細胞の初期化するという特性を利用して、クロザピン応答性に関わる分子メカニズムの個人差が生まれるメカニズムを明らかにする計画です。明らかにした分子メカニズム情報に基づき、治療履歴、認知機能データ、および脳 MRI 画像データ等の臨床情報やゲノム DNA などのバイオリソースを保持している患者サンプルにアクセスし、同定した治療薬に対する応答性の相違の分子基盤情報と臨床情報とを関連して解析することにより、クロザピン応答性の個人差を「患者脳機能レベル」で理解することをめざします。以上の解析を包括し、クロザピン応答性の個人差の解析を通じて、脳機能の個性創発の分子メカニズムを理解することが目標です。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



動物の個性の評価指標の確立とヒトを含む種間共通モデルの作製



研究代表者  
村山 美穂 教授  
京都大学野生動物研究センター

主要論文

Wilson V, Weiss A, Humle T, Morimura N, Udono T, Idani G, Matsuzawa T, Hirata S, Inoue-Murayama M: Chimpanzee Personality and the Arginine Vasopressin Receptor 1A Genotype. *Behavior Genetics*, 47, 215-226, 2017.

Konno A, Inoue-Murayama M, Yabuta S, Tonoike A, Nagasawa M, Mogi K, Kikusui T: Effect of Canine Oxytocin Receptor Gene Polymorphism on the Successful Training of Drug Detection Dogs. *Journal of Heredity*, 109, 566-572, 2018.

Inoue-Murayama M, Yokoyama C, Yamanashi Y, Weiss A: Common marmoset (*Callithrix jacchus*) personality, subjective well-being, hair cortisol level and AVPR1a, OPRM1, and DAT genotypes. *Scientific Reports*, 8, 10255, 2018.

ヒト以外の動物にも個性はあるのでしょうか?どのように測定することができるのでしょうか?

個性を形作る性格や行動の個体差は、複雑な社会集団を形成する動物種において広く観察され、集団内での個体関係の維持に必要な機能であると考えられます。ヒトを含めた動物における個性の存在とその進化過程を明らかにするには、多様な種における横断的な比較によって、進化的推移を説明する必要があります。本研究では、動物の性格の個体差に関わる客観指標を確立し、それを種横断的に比較することを目的としています。従来のヒト以外の動物の行動の個体差の研究は、ヒトの個人差の指標や手法を応用するものでしたが、ヒトが質問紙などで評価する場合は、動物の「擬人化」が避けられず、個性の適切な評価が難しい、という問題があります。そこで本研究では、ヒトも動物であるという基本的な事実に戻って、まず多様な動物種の行動観察、測定、評価などのデータにもとづく行動の個体差の基本次元を抽出してモデル化します。それをヒトにも応用することにより、ヒトと動物に共通する個体差の次元を抽出し、個性のモデル化を目指します。さらに、客観指標として、分子指標、すなわち遺伝子型やホルモンレベルの情報を追加します。動物に対する観察や質問紙に

よる個性の評定値と遺伝型との関連を解析し、個性の要因となる候補遺伝子の配列と機能を、鳥類からヒトを含む霊長類までの多様な動物種で解析し、進化系統的に比較します。

具体的には、3つの研究項目について研究を進めます。1) 個性の評定方法の比較: 個性の指標を確立するため、性格評定の可能な霊長類や家畜など多様な飼育動物を対象に、同一個体の性格や社会行動を、質問紙や行動指標など多様な指標を用いて評定し、指標間で比較します。イヌ、ネコ、ゾウなどの評定がすでに得られています。評定に影響する要因についても精査します。2) 個性の分子指標の比較: 動物種を横断的に比較できる新たな指標として、性格・行動の評定のためのゲノムやホルモン指標を確立し、種間比較によって遺伝子の多様性や機能を解明します。これまでの研究で、チンパンジー、イヌ、ニワトリなど多様な種において、神経伝達に関与する遺伝子の相同領域の多型が、社会性や攻撃性の個体差と関連することを明らかにしてきました。また遺伝マーカーを用いてニホンザルやゴリラの血縁を解明し、血縁が社会行動にどのように影響するかを解析してきました。3) 種間比較による共通モデルの作製: 広範な動物種に適用可能な、個性の共通モデルを作製します。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



感覚情報処理の個人差が生み出す身体の「個性」



研究代表者  
和田 真 発達障害研究室長  
国立障害者リハビリテーションセンター研究所  
脳機能系障害研究部

主要論文

Wada M, et al. Spatio-temporal processing of tactile stimuli in autistic children. *Sci Rep* 4, 5985, doi:10.1038/srep05985 (2014).

Hidaka S, Suzuishi Y, Ide M & Wada M: Effects of spatial consistency and individual difference on touch-induced visual suppression effect. *Sci Rep* 8, 17018, doi:10.1038/s41598-018-35302-w (2018).

Ide M. & Wada M: Salivary Oxytocin Concentration Associates with the Subjective Feeling of Body Ownership during the Rubber Hand Illusion. *Front Hum Neurosci* 11, 166, doi:10.3389/fnhum.2017.00166 (2017).

生活の上で、様々な得意・不得意の個人差があり、それが、様々な個性の形成につながっていると考えられます。この研究では、日常生活上の得意・不得意につながる多様な個性がいかんして形成されるのか、特に、身体性とその障害に関連した個性創発の認知神経基盤を明らかにします。この背景には、その人が持つ脳の感覚情報処理が関係すると考えられ、その極端な例が、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder, ASD) などの発達障害でみられる感覚の過敏や鈍麻につながると考えられます。ASDでは、社会性とコミュニケーションの障害が最も代表的な特性とされていますが、ASD者の感覚処理特性は、定型発達者と大きく異なることがわかってきています。そして、私たちのものを含むいくつかの研究から、定型発達 (TD) 者とは異なる身体性を持つ可能性が明らかになりつつあります。

例えば、左右の手に与えられた2つの触覚刺激の順番を答えてもらう際 (触覚時間順序判断)、腕を交差した状態で答えてもらうと、TD者では判断の逆転が生じます。触覚の知覚が空間に依存するためと考えられます。一方、ASD児では、この逆転傾向が少ないことがわかりました<sup>1</sup>。すなわち空間ではなく身体に依存した触覚表象を持つ可能性があります。さらに、触覚による視覚の抑制といった知覚現象について、自閉傾向の影響を調べてみると、自閉傾向の高い参加者では、身体近位に刺

激を提示しても身体極近傍として処理されにくい傾向もわかりました<sup>2</sup>。また、ラバーハンド錯覚では、視覚・触覚の同期刺激により、触覚が身体外の「ラバーハンド」に飛び、それが自分の体の一部になったような錯覚が生じることが知られています。ところが自閉傾向が高い参加者では、このような身体所有感の錯覚が生じにくく、身体性の違いが浮き彫りになりました<sup>3</sup>。皮膚ラビット錯覚等の実験からは、ASD者の一部では、触覚が身体外に飛び出しにくい可能性が示唆されています。つまり、ASD者あるいは自閉傾向の高い実験参加者では、TD者に比べて視・触覚の相互作用が生じる傍身体空間が狭小なのかもしれません。このことは道具の身体化が困難になる可能性を示しており、個性の一つとしての特有の身体性が、道具使用の不得意 (あるいは何らかの特技) に結びつく可能性を想定しています。

一方、これまでに行った研究では、非常に大きな個人差が観察され、それはASD者・TD者の区分だけで説明がつくものではなく、その背景を明らかにする必要が生じました。本研究では、道具使用や球技の不得意等につながる感覚情報処理について、認知神経科学的な研究手法とWEBアンケート等の調査研究を両輪に進めてまいります。その上で、発達障害等で生じる特有の身体性がどのように生じ、それがどのような個性につながるのかを明らかにしていきます。



特有の身体性をもつ一部のASD者



定型発達者

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



空間弁別の個性を形成する環境的要因と遺伝的要因の複合解析



研究代表者  
上田(石原) 奈津実 講師  
名古屋大学理学研究科

主要論文

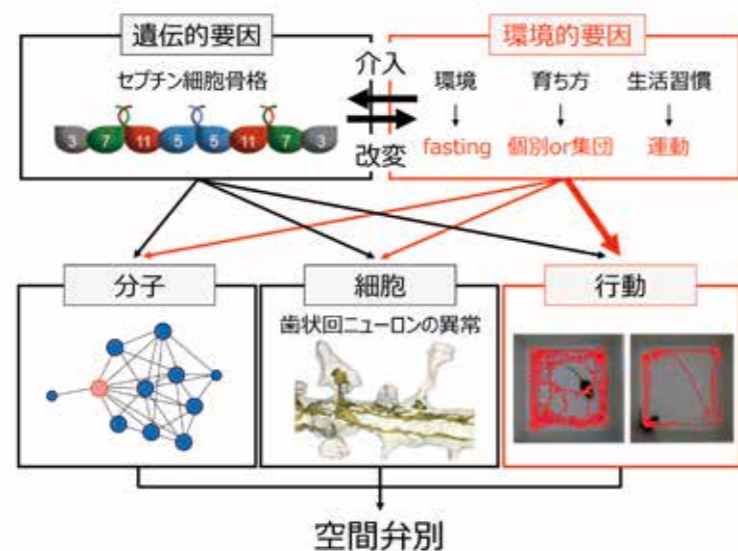
Ageta-Ishihara N, Konno K, Yamazaki M, Abe M, Sakimura K, Watanabe M, Kinoshita M: CDC42EP4, a perisynaptic scaffold protein in Bergmann glia, is required for glutamatergic tripartite synapse configuration. *Neurochemistry International*, 119:190-198, 2018

Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M: A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nature Communications*, 6, 10090, 2015

Ageta-Ishihara N, Miyata T, Ohshima C, Watanabe M, Sato Y, Hamamura Y, Higashiyama T, Mazitschek R, Bito H, Kinoshita M: Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation. *Nature Communications*, 4, 2532, 2013

「個性」は、遺伝的要因により形成されますが、環境的要因によっても変化します。そのため、個性を階層的に理解するためには遺伝的要因と環境的要因により変化する評価系(分子・細胞・行動)の確立が望まれます。空間弁別は類似した空間記憶を分離、差別化するために必須であり、計算論の立場から責任領域は海馬歯状回であることが示唆されていますが(Rolls, Hippocampus 1996; McHugh et al., *Science* 2007)、分子・細胞学的基盤は不明です。一方で空間弁別に影響を与える環境的要因については、ヒトの研究から運動で促進される神経新生は空間弁別能力を向上させ(Clelland et al., *Science* 2009; Sahay et al., *Nature* 2011)、カフェイン摂取がこのパターン分離の成績を高めることも示されています(Borota et al., *Nature Neurosci* 2014)。加齢により、新生ニューロンへの分化とその生存が極めて低下することからも、発達・成熟・老化過程において、空間弁別は遺伝的要因のみならず環境的要因により変動する行動様式であり、モデル動物を用いて分子・細胞学的基盤を明らかにすれば、階層的に個性を評価できると考えました。前回の公募研究では空間弁別能力に焦点をあて、遺伝的要因としてセ

ブチン細胞骨格を中心に神経基盤を分子・細胞レベルで明らかにしました。本研究では、この知見に基づき、空間弁別に与える環境的要因を決定することを目指します。具体的には、生活習慣、育ち方、環境変化に着目し、環境的要因を変化させます。生活習慣は、ヒトの研究から運動で促進される神経新生は空間弁別能力を向上させることが報告されているため(Clelland et al., *Science* 2009; Sahay et al., *Nature* 2011; Nakashiba et al., *Nature* 2012)、運動を用います。育ち方は、淡水魚を用いた研究から出生後の飼育環境(個別/集団飼育)は個性形成を促すことが報告されているため(Bierbach, Laskowski et al., *Nat Commun* 2016)、個別ないしは集団飼育を用います。環境変化に関しては、ショウジョウバエを用いた研究から通常長期記憶ができないような弱い学習でも、空腹であれば十分長期記憶を形成できることが報告されたため(Hirano et al., *Science* 2013)、餌制限を用いることとします。最終的には、遺伝的要因と環境的要因双方の介入・変更による因果関係の検証が可能な評価系を提供できればと考えています。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



ストレス感受性の個性創発の分子神経基盤解析



研究代表者  
内田 周作 特定准教授  
京都大学大学院医学研究科  
メディカルイノベーションセンター

主要論文

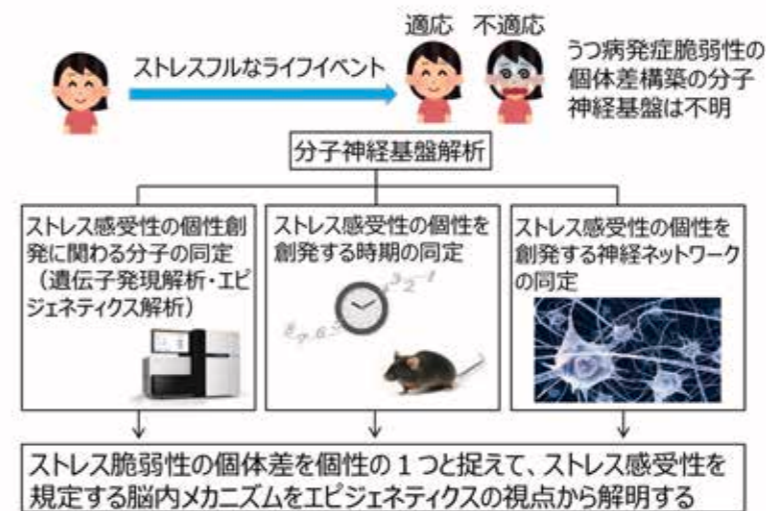
Uchida S, Teubner BJ, Hevi C, Hara K, Kobayashi A, Dave RM, Shintaku T, Jaikhan P, Yamagata H, Suzuki T, Watanabe Y, Zakharenko SS, Shumyatsky GP: CRT1 Nuclear Translocation Following Learning Modulates Memory Strength via Exchange of Chromatin Remodeling Complexes on the Fgf1 Gene. *Cell Reports* 18(2):352-366, 2017

Uchida S, Martel G, Pavlovsky A, Takizawa S, Hevi C, Watanabe Y, Kandel ER, Alarcon JM, Shumyatsky GP: Learning-induced and statin-dependent changes in microtubule stability are critical for memory and disrupted in ageing. *Nature Communications* 5: 4389, 2014

Uchida S, Hara K, Kobayashi A, Otsuki K, Yamagata H, Hobaru T, Suzuki T, Miyata N, Watanabe Y: Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron* 69(2): 359-372, 2011

気分障害や不安障害の発症には遺伝的要因のみならず環境要因(ストレス)が大きく作用することが想定されています。しかし、ストレスフルなライフイベントを経験したすべての人が精神疾患を発症するわけではなく、大多数の人はストレスに適応して精神的安定性を維持することができます。ストレスの影響に対する予防・緩衝要因としてのレジリエンスは、ストレスに暴露されても健康的な精神状態を維持する力(抵抗力)と、発病後に健康な状態へと導く力(回復力)、の二側面を持つ概念と捉えられています。このようなストレス感受性・レジリエンス形成の個人差はどのようなメカニズムで構築されているのだろうか? 1つの仮説として、遺伝的要因と後生的な遺伝子発現制御(エピジェネティクス要因)との相互作用がストレス感受性に影響を与えている可能性が指摘されています。しかし、いつ・どこで・どのような分子機序でストレス感受性の個人差が形成されているかは不明です。私たちは、ストレス感受性の個人差を個性の1つと捉え、その個性創発の基盤としての脳内エピジェネティクス制御の役割を明らかにすることをめざしています。

これまでに、ストレス脆弱性マウスとストレス耐性マウスを確立し、ヒストン修飾やDNAメチル化といったエピジェネティクス制御に関わる様々な分子(HDAC2, HDAC4, HDAC5, SIRT1, DNMTs)がストレス感受性制御に関わることを明らかにしてきました。また、これら分子の発現異常はうつ病患者においても認められることを見出しました。このように、トランスレーショナルな視点から、確度のより高い非臨床研究を展開することで、うつ病の発症・病態メカニズム解明に向けた研究を行っています。本研究では、ストレス脆弱性マウスとうつ病患者死後脳解析から、私たちが新たに見出したストレス感受性の個性差構築に関わる候補分子のヒストンリジン脱メチル化酵素(KDM)に着目し、KDMによるストレス感受性の個性創発の分子・神経基盤を解明します。得られた成果は、異種性が極めて高いうつ病の患者層別化技術・新たな治療法・個別化医療技術の開発につながることを期待できます。





A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



セル・アンサンブル活動による  
認知情報表現から抽出する「個性脳」



研究代表者  
大川 宜昭 准教授  
獨協医科大学  
先端医学研究センター  
認知・記憶研究部門

主要論文

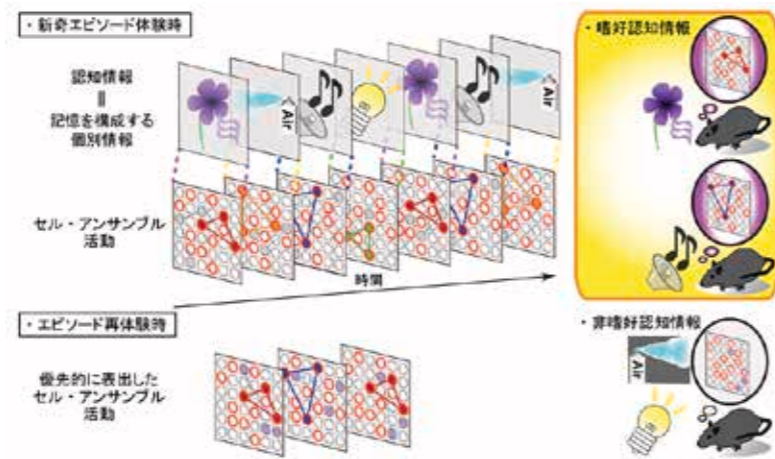
Ghandour K#, Ohkawa N#,\*, Fung C. C. A #, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Osanai M, Kitamura T, Fukui T, Inokuchi K\* (# Equally contributed, \* Corresponding authors): Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nature Communications*, 10, 2637, 2019.

Yokose J, Okubo-Suzuki R, Nomoto M, Ohkawa N, Nishizono H, Suzuki A, Matsuo M, Tsujimura S, Takahashi Y, Nagase M, Watabe AM, Sasahara M, Kato F, Inokuchi K: Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories. *Science*, 355, 398-403, 2017.

Ohkawa N, Saitoh Y, Suzuki A, Tsujimura S, Murayama E, Kosugi S, Nishizono H, Matsuo M, Takahashi Y, Nagase M, Sugimura YK, Watabe AM, Kato F, Inokuchi K: Artificial association of pre-stored information to generate a qualitatively new memory. *Cell Reports*, 11, 261-269, 2015.

脳における認知情報の符号化（コーディング）は、対象となる情報を知覚したときに同時に活動した神経細胞集団（セル・アンサンブル）によって担われていると考えられています。このような符号化の形式は、アンサンブル・コーディングと呼ばれます。我々はこれまでに、認知機能の一つである記憶に注目し、新しい出来事（新奇エピソード）の情報が記憶される際には、記憶の全体像をつくる個別の情報に依じた複数のセル・アンサンブルが時間的にずれて活動していること、そしてその一部は睡眠中に自発的に再活動するとともに、記憶が呼び起こされる際にはこれらの睡眠中に出現したセル・アンサンブルが再び優先的に活動することを明らかにしました。この結果は、新しい出来事を経験するときの記憶は、複数のセル・アンサンブルが示す活動として脳内で保持されており、それらは睡眠中に定着されるとともに、出来事の記憶の全体像の思い出しを担っていることを意味しています。つまり、新奇エピソードの記憶情報はアンサンブル・コーディングの様式で脳内に表現されているのです。一方で、新奇エピソード

を体験した際の記憶形成の過程で、エピソード体験の中に散りばめられている香りや光、音や触覚といった認知情報が、異なる個体間で同じように表現されているのか？または異なる様式で行われるのか？は未だ不明なままです。そこで本研究課題では、新奇エピソード体験時に出現するそれぞれのセル・アンサンブルとそこに対応する認知情報の対応付けを行ない、同じエピソードの記憶情報を想起した際に異なる動物個体間での認知情報の嗜好性の違いをセル・アンサンブル活動の出現様式から抽出します。これによって、セル・アンサンブルによる認知情報の個性的脳内表現様式が存在が明らかになると考えられます。さらに、同腹から生まれた育ちの違う個体間でのセル・アンサンブル活動の比較から、個性的な認知情報の脳内表現と生育環境の関連を検討していきます。これは一卵性の双子が違う性格を示す理由の提案に繋がると考えられます。このように本研究では、アンサンブル・コーディングによる脳内での情報表現様式に注目して「個性脳」の生理学的な理解を目的とします。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



アリの行動変異をもたらす社会的・  
遺伝的メカニズムと個体差の適応的意義



研究代表者  
岡田 泰和 准教授  
首都大学東京  
理学部 生命科学科

主要論文

Okada Y\*, Watanabe Y, Mandy MYT, Tsuji K, Mikhayev AS\*: Social dominance alters nutrition-related gene expression immediately: transcriptomic evidence from a monomorphic queenless ant. *Molecular Ecology*, 26, 2922-2938, 2017

Fujioka H, Abe MS, Fuchikawa T, Tsuji K, Shimada M, Okada Y\*: Ant circadian activity associated with brood care type. *Biology Letters*, 13, 20160743, 2017

Shimoji H\*, Aonuma H, Miura T, Tsuji K, Sasaki K, Okada Y\*: Queen contact and among-worker interactions dually suppress worker brain dopamine as a potential regulator of reproduction in an ant. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 71: 35, 2017

動物で「個性」が創出されていく発達過程では、親子や性・社会的な相互作用が極めて重要な役割を果たすため、個体レベル以上の行動適応の課題を数多く含んでいます。脊椎動物だけでなくアリなどの社会性昆虫でも、親からの保護や子育て、エサ集め、繁殖順位をめぐる争いなど、様々な社会的相互作用を経て行動を発達させます。そして、異なる行動特性を持つ個体が協力することで、社会生活が成立しています。私たちは、アリの行動変異に着目し、行動トラッキングなどを用いて、個性創出に関わる個体間相互作用の大規模な行動解析を行い、行動適応の仕組みの解明をめざしています。動物の行動を継続的にデータ化し続けることはときに大変な困難を伴います。そこで我々は、目視による観察に加えて、動画データとバーコードによる個体認識を用いた行動トラッキングを用いて、個体間相互作用を含めた大規模な行動解析を行っています。これらの研究により、個体間の相互作用がワーカーの行動パターンに大きく影響することがわかってきました(Fujioka et al. 2017; Fujioka et al. 2019)。また、コロニーの中で、ワーカーごとに防衛行動に特化したり、継続的に働かないワーカーがいるなど、その場限りではなく、

継続的で一貫した行動パターンの偏りがあることが見えてきました。これらに加え、行動変異をもたらす至近要因を解明すべく、脳内の遺伝子発現の差異などの分子遺伝学的メカニズムの解明に取り組み、至近要因・究極要因の統合的理解をめざしています。とくに、トゲオオハリアリという種を行動変異研究の新たなモデル系とすべく、ゲノム解読やゲノムレベルでの発現解析(トランスクリプトーム解析)を行っており、代謝活性やエネルギー貯蔵にかかわる遺伝子や生理因子(インスリン、貯蔵タンパク、ドーパミンなど)が、順位などの社会状況に応じて発現変動することがわかってきました。アリは個々の行動は単純ですが、いくつものコロニーを研究室で飼育でき、個体の行動を長期にわたって追跡できることから、社会行動と個性創発の関連についての研究モデルとして大きなポテンシャルを秘めています。アリの“コロニー”という小さな社会は、行動発達に影響しうる社会的相互作用を網羅しており、社会行動の発達機構と進化を研究する格好のモデル系を提供しうると考えています。アリの小さな社会を通じて個性や個体差がなぜ、いかにして生じてくるかを、みなさんと楽しく議論できればと思います。



羽化個体(中央)に対して順位行動である鋸切りを行う女王と巣仲間(周りの個体)。  
沖縄産トゲオオハリアリ

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



「個性」はどのように変化するか？



研究代表者  
金子 涼輔 助教  
群馬大学大学院医学系研究科

主要論文

Kaneko R, Kakinuma T, Sato S, Jinno-Oue A: Freezing sperm in short straws reduces storage space and allows transport in dry ice. *J Reprod Dev.* 64, 541-545, 2018.

Kaneko R, Takatsuru Y, Morita A, Amano I, Haijima A, Imayoshi I, Tamamaki N, Koibuchi N, Watanabe M, Yanagawa Y: Inhibitory neuron-specific Cre-dependent red fluorescent labeling using VGAT BAC-based transgenic mouse lines with identified transgene integration site. *J Comp Neurol.* 526, 373-396, 2018.

Hirano K, Kaneko R (co-first author), Izawa T, Kawaguchi M, Kitsukawa T, Yagi T: Single-neuron diversity generated by Protocadherin- $\beta$  cluster in mouse central and peripheral nervous systems. *Front Mol Neurosci.* 5, 90, 2012.

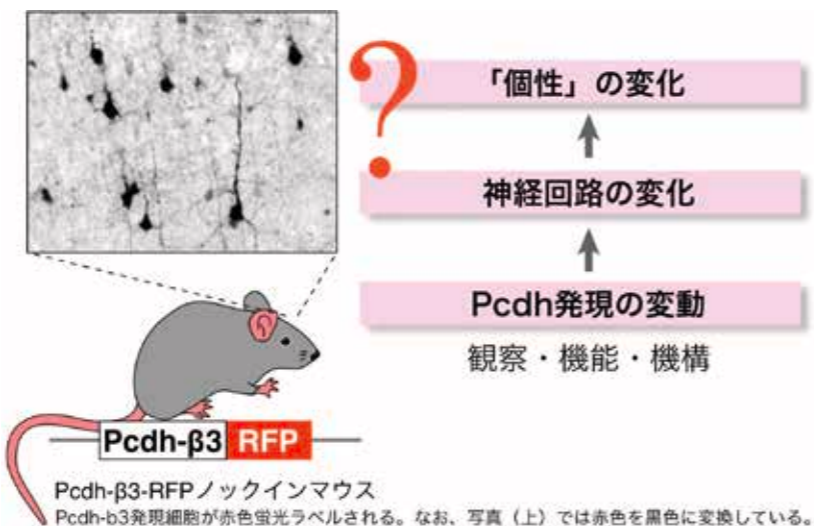
「個性」は、個体ごとに異なった神経回路を作る分子(群)が創発すると考えられます。私たちは、そのような分子群として多様化膜分子群クラスター型プロトカドヘリン(Pcdh。シナプス形成に関わる約50種の細胞接着分子群。音楽の才能・タバコ嗜好性・自閉症・統合失調症へ関与)に着目しています。高度な学習能(そして「個性」も?)を有する動物(脊椎動物やタコ)にはPcdhが存在します。一方、昆虫類においても多様化膜分子群Dscamが存在し、Pcdhに相当すると考えられています。したがって、本研究は、多様化膜分子群を介した、動物普遍的な「個性」創発原理にアプローチできる可能性があります。

Pcdhは個々のニューロンごとに異なるランダムな組み合わせで発現します。私たちは最近、この発現様式を調べるための強力なツール(b3x12Tマウス。蛍光タンパク質によってPcdh発現細胞を可視化できるノックインマウス)の開発に成功しました。本マウスを用いて、Pcdh発現は[1]個体ごとに異なり、[2]経時的に変動することが見えてきました。

本研究では仮説「Pcdh発現の変動が個性を変える」を検証します。そのため、以下3課題を実施します。a)Pcdh発現変動の測定、b)Pcdh発現の変動メ

カニズム解析、c)Pcdh発現変動と個性変化との因果関係解析。課題aにおいては、b3x12Tマウスと2光子顕微鏡を用いて、生きた大脳皮質におけるPcdh発現を数週間にわたって観察します。予備的検討において、1週間に約10%の細胞がPcdh発現を変化させることを見いだしました。今後は他のPcdhについても同様に解析します。課題bでは、Pcdh発現を変動させる分子メカニズムを解析します。特に、エピゲノム修飾に着目します。課題cでは、課題bでの成果などを元にPcdh発現の人為的操作法を開発し、マウスの脳活動や行動様式に与える影響を調べます。

以上より、Pcdh発現の変動の(ア)「個性」創発における意義、(イ)「個性」変化における役割、(ウ)脳機能との関わり、に迫ります。近年、脳機能が平均値とは異なる場合のいくつか(例:知的障害、ダウン症、胎児性アルコール症候群など)におけるPcdhの発現様式やエピゲノム修飾の異常の報告が相次いでいます。本研究により、これら脳機能異常とPcdh発現・エピゲノム修飾異常との関係性が明らかになることが期待されます。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



雄マウス超音波求愛発声の個体差と対応する神経-生殖内分泌学的特徴



研究代表者  
菅野 康太 准教授  
鹿児島大学 法文学部人文学科  
心理学コース 神経科学研究室

主要論文

Tachibana RO, Kanno K, Okabe S, Kobayashi KI, Okanoya K: USVSEG: A robust segmentation of rodents' ultrasonic vocalization. *bioRxiv*, 11 Mar, 2019. doi:10.1101/572743. PPR:PPR72732.

Kanno K, Kikusui T: Effect of Sociosexual Experience and Aging on Number of Courtship Ultrasonic Vocalizations in Male Mice. *Zoolog Sci.* 35(3), 208-214, 2018. doi:10.2108/zs170175.

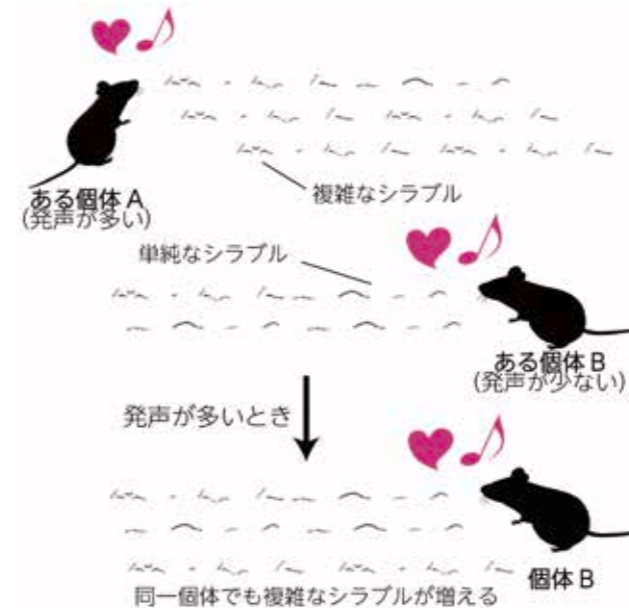
菅野康太「マウス音声コミュニケーションと社会性はどのように評価されるべきか?」*ベビーサイエンス* Vol. 15, 2-11, 2015.

性淘汰によって進化の過程で形成されたと考えられる、動物の多様で個性的な特徴、例えば、美しい色、大きな羽や角、歌やダンスなどは、性的ディスプレイと呼ばれています。性的ディスプレイは、実験動物であるマウスにおいても、雄の求愛である超音波発声(ultrasonic vocalizations, USVs)として観察できます。このUSVsは、遺伝的にその特徴が決まるとされてきましたが、私どもは、遺伝的に均一な近交系のマウスでも、発声回数と使用される声のパターンに大きな個体差があること、同一個体内でもその時々で発声の内容が変化することを見出してきました。このような変化・多様性には、性的動機づけの情動表出としての性質があることも分かっています。本プロジェクトでは、2つの個体差(Individual difference)である個体間の差(Inter-individual)と個体内変動(Intra-individual)の両者を考えることが、個性を考える上では重要であるという観点の下に、これら2つ個体差の神経基盤の解明を目指しています。また進

化上、性的ディスプレイの個体差を雌が選り好みすることを考えると、これら個体差は適応度に寄与するなにかの機能の目印になったと考えられ、求愛発声の個体差と生殖生理・内分泌機能との関連も検証します。さらに、これら研究と並行して、USVsの自動解析システムの開発を進めることで、個性研究の効率化も目指します。

ところで、個性というものを研究するためには、統計というものをもっとよく理解しないといけないなあ、最近よく思います。さまざまな統計手法では「分散をどれくらい説明できるか?」という指標が頻繁に用いられていますし、この10年でさまざまな潮流が生まれていると思います。一般化線形モデルとか、マルチラベルモデルとか(使いこなせてませんが…)。

幸い、現在私は心理学の教育部門にあり、まわりに個人と集団レベルの解析を行うための統計に詳しい同僚に恵まれていますので、そのような統計の勉強も、学生と一緒にしていきたいと思っている日々です。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



マウスにおける社会識別制御機構の  
解明と社会行動からの個性創発の理解



研究代表者  
喜田 聡 教授  
東京大学大学院  
農学生命科学研究科

主要論文

Kida, S.: Reconsolidation/Deconsolidation, Extinction and Forgetting of Fear Memory as Therapeutic Targets for PTSD. *Psychopharmacology*, 236, 49-57, 2019. DOI: 10.1007/s00213-018-5086-2

Tanimizu T, Kenney JW, Okano E, Kadoma K, Frankland P.W, Kida, S.: Functional connectivity of multiple brain regions required for the consolidation of social recognition memory. *J. Neurosci.*, 37, 4103-4116, 2017

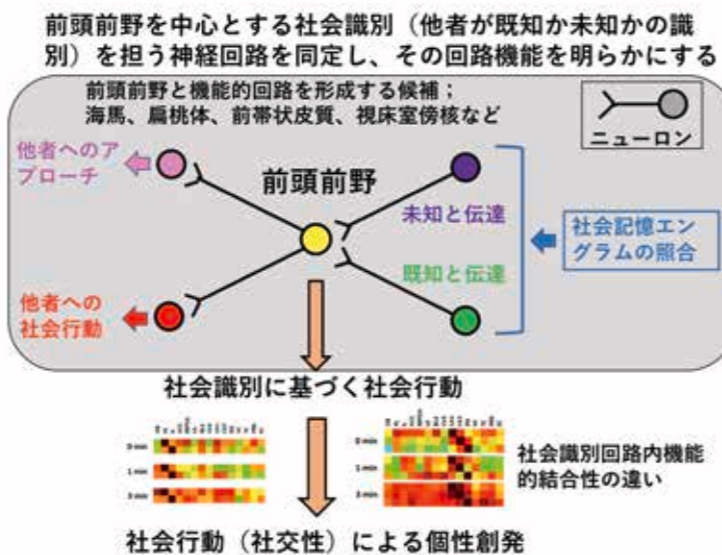
Ishikawa R, Fukushima H, Frankland P.W, Kida, S.: Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *eLife*, 5, e17464, 2016. doi: 10.7554/eLife.17464.

ヒトの社交性は千差万別であり、社交性の多様性そのものが多様な個性を産み出す原因となっています。一方、自閉症を含む発達障害では、社交性の障害が精神病態の一端です。このような社交性を決定する重要な素因が社会識別、すなわち、対面した他者が既知か未知かを記憶を照合して識別することで、従って、社会識別機構を明らかにすることは、生物学から精神病態学に至る重要な課題であり、さらに、社会識別の多様性に基づく個性創発の原理を探ることに繋がると考えられます。しかし、社会識別機構に着目した研究は進展しておらず、どのような神経回路が機能して社会識別するかの機構は未だ不明であるのが現状です。

一方、私のグループでは、社会記憶固定化（形成）の分子機構の解明に従事してきました。その過程で、マウス遺伝学的手法を用いて、社会記憶固定化には転写調節因子CREBとその上流キナーゼであるカルシウムカルモジュリン依存性キナーゼIV、さらに、レチノイン酸受容体が必要であることを示しております。また、最近、社会記憶の想起（思い出）にはドーパミン受容体D1/D5を起点としてcAMP-Aキナーゼ情報伝達を介したAMPA型グルタミン酸受容

体のリン酸化(GluA1の845番目のセリン)が必要であることも明らかにしました。さらに最近、c-fos遺伝子発現を指標にして社会行動と社会記憶制御を司る脳領域群として海馬、扁桃体、前頭前野、帯状皮質を同定しました。c-fos発現細胞の*in silico*（数理的）解析による領域間の機能的結合を評価し、社会行動並びに社会記憶形成を制御する神経ネットワークを算出し、脳領域群の役割の差異や階層性も明らかにしつつあります。「個性創発脳」の今回の公募研究の成果として、この*in silico*解析による神経回路の評価系を確立し、この評価系を利用して「*in silico*神経回路個性検出系」を提案しております。

以上の背景から、本研究では、社会識別制御機構を分子・細胞・回路レベルで解明し、社会識別の観点から個性の多様性を理解することを目的としました。具体的には、社会記憶に基づいて社会識別を制御する脳領域群を同定し、これら領域にまたがる神経回路の機能的役割を解析することで、社会識別制御機構を解明したいと考えております。さらに、社会行動異常を示すモデルマウスの社会識別の特性を解析し、社会識別の観点から個性が創発される原理を理解することを試みます。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



精子幹細胞に由来する子孫が  
行動様式に及ぼす影響



研究代表者  
篠原 隆司 教授  
京都大学大学院医学研究科

主要論文

Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Inoue K, Miki H, Ogura A, Toyokuni S, Shinohara T: Long-term proliferation and germline transmission of mouse male germline stem cells. *Biol Reprod*, 69, 612-616, 2003.

Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T: Spermatogonial stem cell self-renewal and development. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 29, 163-187, 2013

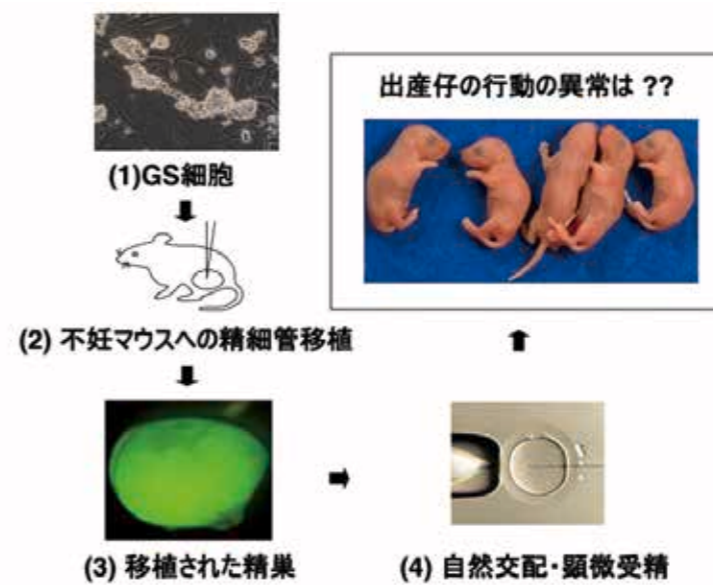
Kanatsu-Shinohara M, Nacki H, Shinohara T: Nonrandom germline transmission of mouse spermatogonial stem cells. *Dev Cell*, 38, 248-261, 2016.

現在、個体レベルの遺伝子改変法は卵子や初期胚の操作によるものが主流を占めている。しかしながら、こうした手法はほぼマウスに限られており、非げっ歯類では非常に効率が悪い、もしくは不可能なことが問題となっている。この問題を解決するために、私たちのグループは2003年にマウスの精子幹細胞の長期培養系を確立した (Kanatsu-Shinohara et al. *Biol Reprod* 69: 612, 2003)。この培養系 (Germline Stem:GS細胞培養系) ではFibroblast growth factor 2とGlial cell line-derived neurotrophic factorの存在下、2年間で10<sup>95</sup>倍に幹細胞が増殖し、精細管内移植によって精子を産生し子孫も作成することができる。私たちは試験管内でGS細胞に遺伝子導入し、相同組換えによるノックアウトマウスの作成にも成功した (Kanatsu-Shinohara et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 8018, 2006)。試験管内でほぼ無限大に増殖できる精子幹細胞をターゲットとする生殖細胞の操作技術は、ES細胞の技術的が適用できない動物種の個体レベルの遺伝子改変において新たな可能性をもたらすものとして注目されている (*Nat Med* 19: 958, 2013; *Neuron* 86: 617,

2015; *Nat Neurosci* 19: 1124, 2016)。またヒト不妊治療においても、各国で「精巣バンク」が出来上がりつつあり、特に米国ではヒトを含めた非げっ歯類のGS細胞の樹立を目指すグラントも設立された。

一方、GS細胞の培養から生まれてきた子孫が正常交配により生まれてきたマウスとどの程度異なるかについては調べられていない。従来は親個体のエピジェネティックな異常は子孫に伝達されないと考えられていたが、近年の研究により生殖細胞を経て次世代にエピジェネティックな異常が伝達されることが報告されている。特に生殖細胞を直接操作した場合には、培養環境・操作が細胞のエピゲノムに影響を与え、子孫の遺伝子発現異常を引き起こす可能性が高い。実際に初期胚を培養した場合にはインプリンティング遺伝子の発現異常が認められることなどが知られている。

したがって、その可能性を評価することはGS細胞を用いた技術の応用において、これまで無視されていたが極めて重要な課題である。そこで本領域の研究では精子幹細胞の操作により生まれた個体を用いて行動解析を行い、GS細胞の培養が次世代に及ぼす影響を解析する。





研究代表者  
征矢 晋吾 助教  
筑波大学  
国際統合睡眠医科学研究機構

主要論文

Soya S, and Sakurai T: Orexin as a modulator of fear-related behavior; Hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Research Review*, S0006-8993 (18)30598-5, 2018

Shingo Soya, Tohru T Takahashi, Thomas Mchugh, Takashi Maejima, Abe manabu, Shinji Sakimura, Takeshi Sakurai: Orexin modulates behavioral fear expression through locus coeruleus. *Nature Communications*, 8, 1-14, 2017 doi: 10.1038/s41467-017-01782-z

Soya S, Shoji H, Hasegawa E, Hondo M, Miyakawa T, Yanagisawa M, Mieda M, and Sakurai T: Orexin Receptor-1 in the Locus Coeruleus Plays an Important Role in Cue-Dependent Fear Memory Consolidation. *The Journal of Neuroscience*, 33 (36): 14549-14557 · 14549, September 4, 2013

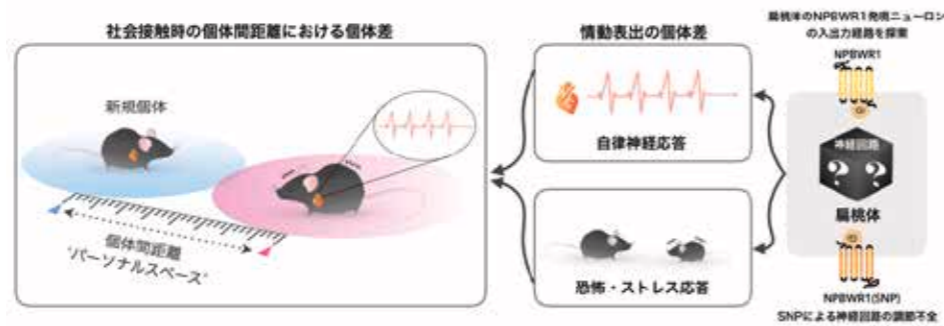
A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



新規神経ペプチド受容体NPBWR1の機能が情動表出の個体差に与える影響

社会性をもつ動物において、見知らぬ同種他者との社会的接触における行動選択はその後の協調的な関係を構築する上で重要であるが、こうした社会接触は心拍数の増加や正負の情動を伴うストレスでもある。他者との物理的距離を縮めることが得意な人もいればそうでない人がいるように、他者との距離を形作る行動選択に表現される個性の理解は親和的な社会関係を構築する上で不可欠であり、また近年問題になっているひきこもりや、対人恐怖症の病態理解にも必要である。しかし、複雑な社会行動の背景にある多様な個性を理解するためには、まずその基盤となる情動応答の個体差を表現する遺伝的特質を理解する必要がある。我々はニューロペプチドB/Wの受容体であるNPBWR1が社会行動の制御において果たす機能に注目している。これまでにNPBWR1が恐怖応答の制御に重要な役割を果たす扁桃体の中心核(CeA)のGABA作動性ニューロンに強く発現することや、NPBWR1欠損マウスにおいて恐怖応答や自律神経応答、社会行動に異常が見られることを報告している(Ruby Nagata-Kuroiwa, 2011)。特に新規の同種他者に対して執拗な追尾行動を示すことから、NPBWR1を欠損が恐怖情動

やそれに伴う心拍数の制御に異常をきたし、同時にパーソナルスペースが変容することを見出ししてきた。NPBWR1はヒトにおいて機能低下を伴うSNP(1塩基多型)が確認されており、NPBWR1にSNPを持つ被験者は表情認知課題において情動の評価に大きな違いが見られる(Watanabe et al, 2012)。さらに、我々はこの課題時における扁桃体の応答性がNPBWR1欠損マウスやNPBWR1にSNPをもつヒトにおいて野生型と顕著に異なることを見出しつつある。先行研究において両側扁桃体の機能低下はヒトにおいて社会的接触時の個体間距離を減少させることが報告されている(Kennedy, 2009)。これらの知見から、見知らぬ他者との物理的距離が制御される背景には、扁桃体機能が関与しており、そこにNPBWR1発現ニューロンが関与している可能性が示唆される。本研究では、動物モデルを用いてNPBWR1の生理機能に焦点を当てることで、情動表出の多様性におけるNPBWR1の生理的役割を明らかにし、その神経基盤を探索することにより社会的接触時の個体間距離が制御されるメカニズムの解明に向けた基盤となる研究を推進する。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



高精度行動解析と可逆的神経活動操作による「社会的個性」創発過程の解明

ヒトをはじめとする多くの動物は集団で生活し、社会集団を形成します。社会集団とは、二個体間の関係にとどまらず、複数の個体が多様な関係性を構築し、一定の範囲内で共存するものをいいます。各々の個体は、社会集団の中で他個体とのやり取りを通して、複雑な関係性を獲得し、その個体に特有の社会行動特性が形作られます。このような社会行動特性の例として、社会的順位や社会的役割が挙げられます。本研究では、個体に特有な社会行動特性を「社会的個性」と定義し、社会的相互作用の履歴によって「社会的個性」が生まれるという作業仮説のもと、マウスをモデル動物とした実証研究を行います。「社会的個性」と社会的相互作用の関係を実証するためには、各々の個体間で起こる社会的やり取りを詳細に記録する必要があります。従来の社会行動研究の主な手法である手動による行動ラベル付けは正確ではあるものの時間と労力がかかることや判定基準が解析者間で違ってくる可能性があることなどの問題がありました。また、自動個体識別や自動行動ラベル付けに関しては未だ十分な性能を持ったものがない状態でした。近年開発された深度センサー、RFID、機械学習を組み合わせたトラッキング装置を用いることで、高精度の自動個体識別と35種類の自動行動ラベル付けが可能になりました(de Chaumont et al., *Nature Biomedical Engineering*, 2019)。この

装置を使って、各々の個体間で起こる社会的やり取りを網羅的に記録し、社会的順位の変動と相関するような行動指標や個体差の大きい行動指標などを抽出します。それらの行動指標のプロファイルを「社会的個性」と考え、「社会的個性」の経時的変化などについて、定量的に解析します。さらに、高精度行動解析を可逆的神経活動操作技術と組み合わせることで、「社会的個性」の創発に関わる神経メカニズムの解明を目指します。具体的には、社会行動を制御していると考えられているオキシトシン神経に注目し、オキシトシン神経を光・化学遺伝学を用いて可逆的に操作することによる「社会的個性」の変化を追跡します。神経回路操作を施した個体の「社会的個性」の変化だけでなく、その個体と共に集団生活している他の個体の「社会的個性」がどのように変化するかも解析することによって、社会集団の構造の経時的変化を調べます。本研究では、動物個体の経験によって形作られる行動特性の個体差として「個性」を捉え、経験と「個性」の経時的解析を行うことで、「個性」の創発メカニズムの解明を目指します。ある時点における動物個体の表現型のばらつきとして「個性」を捉え、その分子・遺伝子・神経基盤を探る研究と相補的に研究を進めることで、「個性」の創発メカニズムの統合的理解に貢献したいと考えています。

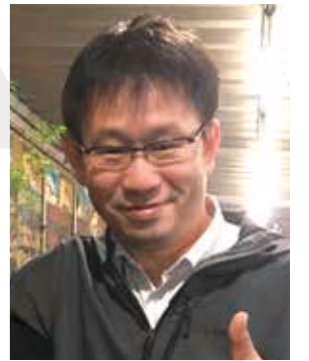


複数個体からなる社会集団

高精度行動解析

可逆的神経活動操作

「社会的個性」創発の神経メカニズム



研究代表者  
野元 謙作 特任助教  
麻布大学獣医学部

主要論文

Nomoto K, Ikumi M, Otsuka M, Asaba A, Kato M, Koshida N, Mogi K, Kikusui T: Female mice exhibit both sexual and social partner preferences for vocalizing males. *Integrative zoology*, 13, 735-744, 2018.

Nomoto K, Lima SQ: Enhanced male-evoked responses in the ventromedial hypothalamus of sexually receptive female mice. *Current Biology*, 25, 589-594, 2015.

Nomoto K, Schultz W, Watanabe T, Sakagami M: Temporally extended dopamine responses to perceptually demanding reward-predictive stimuli. *Journal of Neuroscience*, 30, 10692-10702, 2010.

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



霊長類における他者の報酬に対する感受性の個体差を生み出す神経回路網の理解



**研究代表者**  
**則武 厚** 助教  
 生理学研究所  
 システム脳科学研究領域  
 認知行動発達機構研究部門  
 磯田研究室

**主要論文**  
 Noritake A. & Nakamura K. Encoding prediction signals during appetitive and aversive Pavlovian conditioning in the primate lateral hypothalamus. *J Neurophysiol*, 121, 396-417, 2019.

Noritake A., Ninomiya T., Isoda M., Social reward monitoring and valuation in the macaque brain. *Nat Neurosci*, 21 (10):1452-1462, 2018

Higuchi T., Ishizaki Y., Noritake A., Yanagimoto Y., Kobayashi H., Nakamura K., Kaneko K. Spatiotemporal characteristics of gaze of children with autism spectrum disorders while looking at classroom scenes. *PLoS One*, 12(5):e0175912, 2017

「隣の芝生は青く見える」と例えられるように、自分が得る報酬（お金・食べ物・社会的地位など）の価値は他人が得る報酬によっても左右されます。しかし、その影響の受け方、感受性は個体によって異なり、個性として行動や意思決定の基準となると考えられます。本研究では、このような個体間における自己および他者の報酬に対する感受性の差＝個性を生み出す神経メカニズムの解明・理解を目指します。

我々はこれまでの研究において、高度な社会性を持つサルを2頭同時に用いる「社会的条件づけ」と呼ばれる新しい実験系を構築し、他者の報酬情報が自己の報酬価値に与える影響についての脳内神経機構について調べてきました (Noritake et al., 2018)。

自己の報酬情報処理を行うと考えられてきたドーパミン (dopamine, DA) 作動性中脳核と、社会性に関する情報処理のノードと考えられている前頭前野内側部 (medial prefrontal cortex, mPFC) からなる神経回路網に着目し、社会的条件づけ時におけるこれらの脳部位の神経活動を解析したところ、1) mPFCでは自己と他者の報酬情報をそれぞれ異なる細胞群が選択的に表現しており、2) その情報が中脳DA神経細胞に送られ、3) DA神経細胞において自己だけではなく他者の報酬情報をも計算にいたした主観的報酬情報が生成される、ことを示唆する結果を得ました (Noritake et al., 2018)。

そこで本研究ではmPFC→DAという神経情報の

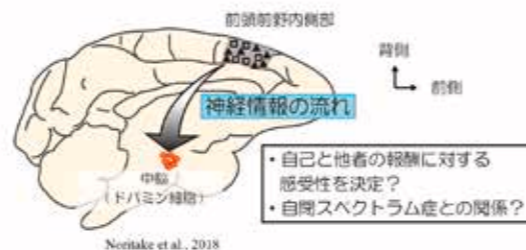
流れの多寡が、自己および他者が得る報酬の感受性 (=個性) に影響するかを検討します。特に、社会性や他者との関わりに問題があるとされる自閉スペクトラム症様行動を示す個体 (Yoshida et al., 2016) と同じ遺伝子変異を持つ個体においては、mPFC→DAという神経情報の流れが少ないため他者の報酬情報に対する感受性が低い、という可能性が考えられます。このようなサル個体において、自己および他者が得る報酬に対する感受性やmPFC→DAの神経情報の流れがどのように変わっているかを健常個体と比較検討します。

本領域の目的であるヒトを対象とした行動・脳イメージングレベルの研究から主に霊長類を対象としたゲノムレベルの研究に共通し、かつ連続した個性のモデルを構築するには、ヒトの認知レベル研究と霊長類のゲノムレベル研究の溝を埋める研究が必要であると考えられます。本研究は、ヒトに近縁のサルを用いて自己および他者の報酬に対する感受性および関連する神経活動を調べることで、個性を生み出す神経回路網モデルやフレーム構築に必要な基礎データを提供し、認知-ゲノム-モデル間の連携を目指します。そして、社会環境における意思決定や行動の個体差 (=個性) を生み出す神経基盤の理解に迫りたいと考えています。

サル二頭を用いた社会的条件づけ



自己および他者の報酬情報処理



- 自己と他者の報酬に対する感受性を決定?
- 自閉スペクトラム症との関係?

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



脳が進化により獲得した遺伝子による多様な個性形成メカニズムの解明



**研究代表者**  
**松本 有樹修** 准教授  
 九州大学  
 生体防御医学研究所  
 分子医学分野

**主要論文**  
 Matsumoto A, Nakayama KI: Hidden Peptides Encoded by Putative Noncoding RNAs. *Cell Struct. Funct.*, 18; 43(1): 75-83, 2018

Matsumoto A, Pasut A, Matsumoto M, Yamashita R, Fung J, Monteleone E, Saghatelian A, Nakayama KI, Clohessy JG, Pandolfi PP: mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961 encoded SPAR polypeptide. *Nature*, 12; 541(7636): 228-232, 2017

個性は様々な生物種で確認されているが、進化による複雑かつ多様な個性の獲得には、脳の進化が重要である。すなわち、脳の進化に関与する遺伝子の同定は、多様な個性形成メカニズムの解明へと繋がると考えられる。Long non-coding RNA (lncRNA) は、進化により爆発的にその種類が増加しており、さらに脳特異的に発現しているものが非常に多いことから、進化による個性の多様性獲得に重要な役割を担っている可能性が高い。

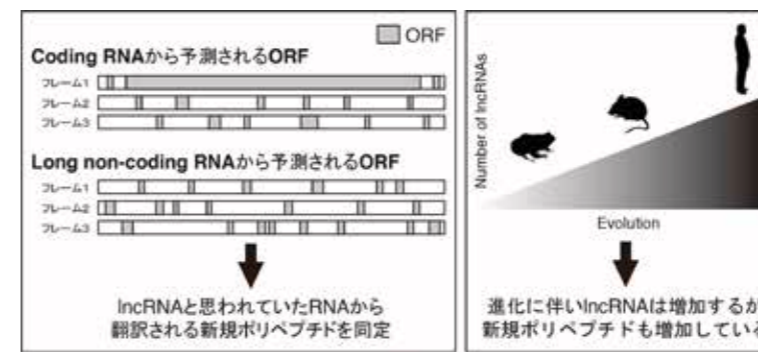
lncRNAの定義は「タンパク質をコードしない200塩基以上のRNA」とされているが、実は100アミノ酸残基以下の小さなOpen Reading Frame (ORF) を持つと予測されるものも多い。これら小さなORFが本当に翻訳されていないのかどうかは、計算式からだけでは判断が非常に難しい。われわれはこれまでに質量分析計を用いて、lncRNAに存在する小さなORFが翻訳されている事例を発見し、それら新規ポリペプチドが重要な機能を持つことを明らかにした [Matsumoto et al., *Nature* 541: 228-232 (2017)]。

lncRNAはその数が進化と共に飛躍的に増加することが知られている。さらに、lncRNAは組織特異的に発現しているものが多く、特に脳や精巣特異的に発

現しているlncRNAが多い。lncRNAと思われていたRNAから翻訳されるポリペプチドも同様に、脳特異的に発現し、進化と共にその数が増加していく。これらのことより、ポリペプチドは脳の高次機能の発達、さらに個性の多様性獲得に重要な役割を担っていると予想される。

そこで本領域研究では、これら新規ポリペプチドが個性の多様性を形成している可能性について検証していく。これらポリペプチドはこれまで全く解析されておらず、その解析は容易ではないため、まず遺伝子改変マウスを用いて基本的な機能を明らかにする必要があると考えている。そこで、マウスを含む哺乳類以降に保存されているポリペプチドを対象にして研究を行っていく。

近年、PhyloCSFという新たなORF予測アルゴリズムが報告された。これまでのORF予測アルゴリズムは偽陽性が多く信用性に乏しいものが多かったが、われわれの検討の結果、PhyloCSFは偽陽性も少なく非常に有用なアルゴリズムであることが判明した。そこで本領域研究では、このアルゴリズムを利用して新たなポリペプチドの同定を行い、その詳細な解析を進めることにより、進化による個性の多様性獲得メカニズムの解明へと繋げる。



脳特異的に発現し、哺乳類以降に獲得した新規ポリペプチドの解析を行い複雑な個性獲得メカニズムを解明する

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



### 経験を個性にかえる神経機構



研究代表者  
山元 大輔 上席研究員  
情報通信研究機構 未来ICT研究所

主要論文

Sato K, Ito H, Yokoyama A, Toba G, Yamamoto D: Partial proteasomal degradation of *Loia* triggers the male-to-female switch of a dimorphic courtship circuit. *Nat. Commun.* 10, 166, 2019. doi.org/10.1038/s41467-018-08146-1

Hanada-Kawaguchi N, Nore B F, Kuwada Y, Smith C I, Yamamoto D: Btk29A promotes Wnt4 signaling in the niche to terminate germ cell proliferation in *Drosophila*. *Science* 343, 294-297, 2014.

Yamamoto D, Koganezawa M: Genes and circuits of courtship behavior in *Drosophila* males. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 681-692, 2013.

同じ遺伝子型の個体であっても、一つの刺激に対して反応の仕方は大なり小なり異なっているものである。それらの個体の遺伝的背景が同一であるならば、観察される個体ごとの反応の違い、つまり個性は、それぞれの個体が経験した境遇の差に根差しているだろう。例えば、過去に経験したことの違いである。現実には、異なる2個体が全く同一の経験をすることは不可能であり、個性の獲得は必然であるとも言える。つまり、経験を個性にかえる仕組みが脳の中で絶えず働いているわけである。本研究は、この仕組みの解明を目指している。

研究の標的はキイロショウジョウバエの求愛行動に見られる個性である。とくに、雄同士が求愛して雌には求愛せず不妊となる突然変異体、*satori*に焦点を合わせる。その理由は、*satori*の雄を羽化後すぐに隔離して育てた場合、それらを一つの容器に集めたとしても同性間の求愛がほとんど起こらない、という発見がなされ、雄間求愛という個性が社会経験に依存して形成されることが分かったからである。キイロショウジョウバエの求愛行動を生み出す神経回路については、その核心部を形成するニューロンがすでに同定されている。雄に求愛を開始させる中枢はP1

と呼ばれる片半球あたり20個の雄特異的介在ニューロンによって担われているので、この細胞群に照準を合わせて社会経験のneural substrateを探し出すというのが、本研究の基本戦略である。実際我々は、社会生活をおくった経験のある*satori*突然変異体雄のP1ニューロンが、本来求愛の対象とはならない視覚刺激に過剰反応してCa<sup>2+</sup>の上昇を示すことを見出し、野生型の雄や社会経験剥奪後の*satori*変異体の雄のP1ニューロンは同じ刺激に対して無応答であることを掌握している。しかも、このP1ニューロンに見られる応答性の違いは、不適切な視覚刺激に対して求愛するかしないかという個体の行動の違いに符合していた。

そこで本研究では、P1ニューロンの経験依存的な興奮性変化を作り出す分子・細胞レベルのメカニズムを解明する。すでに*in vivo* patch-clamp法をP1ニューロンに適用して、特定のKチャンネル電流に経験依存的な著明な変化を検出するに至っており、それが関与するチャンネル遺伝子の転写的变化に起因するの否か、そうであるならばその機構はどのようなものなのかを今後解明してゆくつもりである。



*satori*のオス同士での求愛行動

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



### 新規クローズドコロニーシステムを用いた不安様行動における個性の分子神経基盤解析



研究代表者  
横井 佐織 助教  
北海道大学大学院薬学研究院

主要論文

Okuyama T, \*Yokoi S, Takeuchi H: Molecular basis of social competence in medaka fish. *Development, growth & differentiation*, 59(4), 211-218, 2017.

Yokoi S, Ansai S, Kinoshita M, Naruse K, Kamei Y, Young LJ, Okuyama T, Takeuchi H: Mate-guarding behavior enhances male reproductive success via familiarization with mating partners in medaka fish. *Frontiers in Zoology*, 13, 21, 2016.

Yokoi S, Okuyama T, Kamei Y, Naruse K, Taniguchi Y, Ansai S, Kinoshita M, Young LJ, Takemori N, Kubo T, Takeuchi H: An Essential Role of the Arginine Vasotocin System in Mate-Guarding Behaviors in Triadic Relationships of Medaka Fish (*Oryzias latipes*). *PLoS genetics*, 11, e1005009, 2015.

個性創発は環境要因とともに、遺伝的要因による寄与が大きいとされていますが、その分子メカニズムの多くはまだまだ明らかになっていません。例えば、オープンフィールドテストは新奇環境における個体の運動性を検定するテストで、魚類からマウスまで様々な動物種で、臆病、大胆、という個性を測るテストとして用いられています。特にマウスにおいて、当該テストにおける個性を制御する責任遺伝子を同定する試みが報告されています(Delprato et al., 2017)が、意外なことに遺伝子同定に成功した例は私たちの知る限り存在しません。これには責任遺伝子の候補領域が複数検出されたり、統計的に有意な領域が検出されなかったり、といったエピスタシスの影響があると考えられています(Gale et al., 2009)。

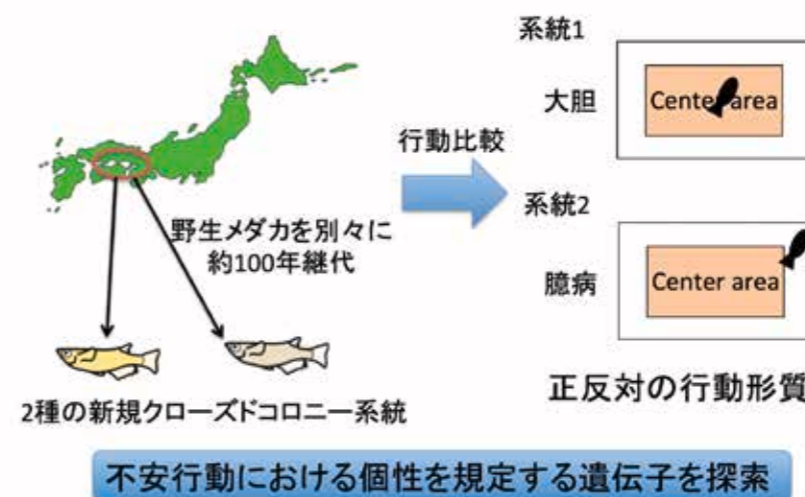
一方私達は、西瀬戸内地方における野生メダカを由来とした新規クローズドコロニーシステム(ベアー交配ではないが、20世代以上兄妹交配を繰り返し、ほぼ同一の遺伝的背景を持つ)の行動を、オープンフィールドテストを用いて比較しました。その結果、新奇環境において「臆病」な振る舞いと「大胆」な振る舞いという、対照的な行動様式を示す2種類の系統を発見しました。また、一般的な実験に用いられる他系統のメダカは中間的な行動形質を示したことから、

これら新規クローズドコロニーシステムを用いることで、大胆さの個性を制御する遺伝子を新しく発見することができるのではないかと考えています。

マウスで問題となっているエピスタシスの影響については、メダカはマウスやヒトの1/4ほどの小さなゲノムを持つことから、哺乳類と比較してその影響が少ない可能性があります。さらに、比較的遺伝的背景に近い同一の地域集団に由来するクローズドコロニー2系統を比較することで、個性創発の原因遺伝子を容易に特定することが可能であると考えられます。具体的な実験としてはゲノムシーケンスやRNA-seqといった、次世代シーケンサー解析によって原因遺伝子の特定を目指します。また、CRISPR/Cas9法を用いてゲノムの一部を系統間に入れ替えた個体を作り出し、解析を行う予定です。

CRISPR/Cas9法を含めたゲノム編集技術はメダカにおいても確立されており、ノックアウトやノックインを比較的容易に実施できます。

近年の研究では、社会性行動を制御する分子神経ネットワークが魚類から哺乳類まで比較的保存性が高いことが明らかになっていることから、本研究により、大胆さの個性を創発する分子神経メカニズムの進化的起源が明らかになることが期待されます。





**研究代表者**  
**和多 和宏** 准教授  
 北海道大学 大学院理学研究院  
 生物科学部門

**主要論文**

Mori C, Wada K: Audition-independent vocal crystallization associated with intrinsic developmental gene expression dynamics. *Journal of Neuroscience*, 35, 878-89, 2015

Hayase S, Wada K: Singing activity-driven Arc expression associated with vocal acoustic plasticity in juvenile songbird. *European Journal of Neuroscience* 48 (2):1728-1742, 2018

Hayase S, Wang H, Ohgushi E, Kobayashi M, Mori C, Horita H, Mineta K, Liu WC, Wada K: Vocal practice regulates singing activity-dependent genes underlying age-independent vocal learning in songbirds. *PLoS Biology* 16(9): e2006537, 2018

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



**発声学習バイアスの個体差形成に関わる脳内遺伝子発現メカニズムの解明**

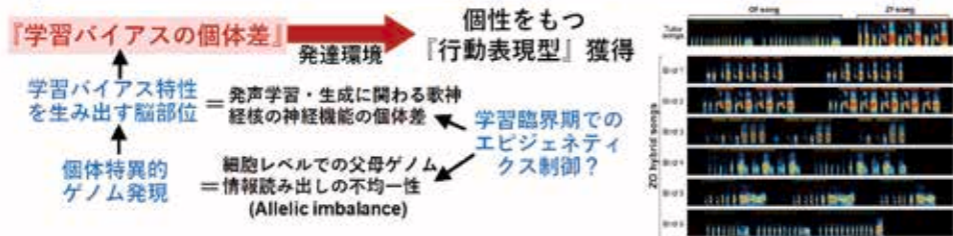
個体間における行動の個体差・多様性は発達過程の学習によって顕在化し、固定化される。しかし、多くの動物は生後の学習を全くの白板（ブランク・スレート）状態からスタートするのではなく、またどのような内容でも学習可能ではない。動物個体ごとに生得的に、学びやすい（逆に学びにくい）内容、学習方法・学習戦略が異なる。これは、発達心理学・教育学分野では、『生得的学習バイアス(学習拘束性 learning bias)』として観察される現象である。自然界では、ヒトを含めた多くの動物種が個体発達過程で行動パターンや認知能力の多くを獲得するが、その際父と母から受け継ぐ「遺伝要因」と生育する「環境要因」の両方の影響を受容し、個体差を形成している。しかし、「遺伝要因」に関しては近年、父・母由来の両方のアレルから常に1:1比の読み出しを行っているのではなく、脳部位特異的に、また発達時期特異的に、多くの遺伝子で父母アレル間の読み出しの比率が異なることが明らかになってきた。

Allelic imbalance (対立遺伝子不均衡)と呼ばれる現象である。しかし、「Allelic imbalanceによる遺伝子発現制御によって学習行動の拘束性と可塑性がいかんにかに制御されているのか?」、また、「脳内のAllelic imbalanceと学習バイアスの個体差出現になんらか

の相互関係が存在するのか?」等、「父」・「母」由来のゲノム情報を考慮にいれた学習行動発達の神経ゲノム研究は国内外共にほとんどなされていない。

本研究では、生育環境を統制しても表出してくる『学習行動の個体差』が、脳部位特異的にいかんにかに表象されているのか、単一細胞レベルの遺伝子発現を父・母由来別のゲノム情報を用い、その父母アレルからの読み出しが子の発声行動表現型の個体差形成にいかんにかに関わってくるのかを検証実験により明らかにする。このために、種特異的な歌パターンを学習によって獲得する鳴禽類ソングバードの異種間ハイブリッド個体を用い、音声発声学習過程における発声行動表現型(音声発達変化・学習戦略・固定化した発声パターン)に着目する。これと同時に発声学習・生成のために特化した脳内ソングシステムに発現している遺伝子群を親種間で異なる種特異的一塩基多型 (SNP) を利用し、父母アレルのどちらに由来するかゲノムワイドに測定する。これにより、「父」・「母」由来の遺伝要因の読み出しの『質』(父母アレルからの発現比)と『量』(アレル発現総量)が脳部位特異的にいかんにかに制御され、その神経機能の個性形成に影響を与えるのか明らかにする。

**個体差形成に関わる『生得的学習バイアス』の神経分子基盤の解明**



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究

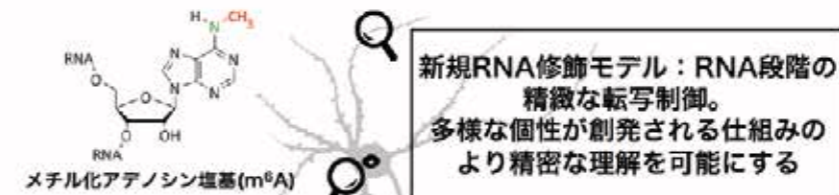


**環境適応能力とRNAメチル化修飾制御の個体差の関連性を検証する**

個性は、遺伝と環境の相互作用によって形成され、知的自覚によって変容でき、行動様式を規定する十人十色の「アイデンティティ」である。エピジェネティクス研究分野は過去30年間において、個性形成に重要である習得的要素(経験)と遺伝要因との相互作用が起きる分子基盤を示し、発達、行動、認知、老化の神経科学研究に大きなインパクトを与えた。

しかし、個性形成のメカニズムには未だ不明点が多い。近年、既存分野では説明できない遺伝子発現様式と脳の高次機能の関連性が次々と報告され、RNA転写後制御による遺伝子発現プログラムの重要性が示唆されている。中でも、171種類のRNA化学修飾塩基を取り扱う「エピトランスクリプトミクス」分野が急速に発展し、RNA化学修飾が、様々な生命現象へ関与することが明らかになった(Gilbert, 2016)。我々は、哺乳類脳においてメッセンジャーRNA(mRNA)上の化学修飾のうちもっとも存在量が豊富、かつダイナミックに修飾状態が制御されるメチル化アデノシン塩基(m<sup>6</sup>A)に着目し、シナプスにあるm<sup>6</sup>A修飾をもつmRNAおよびlncRNAを世界

に先駆けて網羅的に解析した(*Nat Neurosci*, 2018)。その結果、ヒトの精神的個性形成に重要である活動依存的な神経発達・シナプス機能に関わる多くの遺伝子転写産物がm<sup>6</sup>A修飾塩基をもつことが明らかになった。同時期に、大うつ病性障害患者においてストレスホルモンに対するm<sup>6</sup>A応答の欠如が報告された(*Neuron*, 2018)。これは、多様性と柔軟性に富んだエピトランスクリプトームが、遺伝と環境が働き合う分子基盤として、高い時間分解能をもち、環境適応の過程から生まれる個性創発に適することを示している。本研究はこの可能性を検証するために、2種類のマウス系統(BALB/cとC57BL/6)の環境変化に対する適応能力の差に注目して、それぞれのマウスの環境変化に対するm<sup>6</sup>A応答性を測定する。さらに、m<sup>6</sup>A制御経路を攪乱したC57BL/6マウスを用い、「環境変化適応性」と「活動依存的シナプス多様性」を測定し、動的なRNA修飾を介した「遺伝-環境」相互作用の新規分子科学的基盤を明らかにする。



既存のDNA、ヒストン修飾モデル：個性創発における遺伝子発現の柔軟性の重要性を提唱



**環境適応能力とm<sup>6</sup>A制御の個体差を検証することにより個性創発をRNAから理解する**



**研究代表者**  
**王丹** 特定拠点准教授  
 京都大学  
 高等研究院物質  
 細胞統合システム拠点

**主要論文**

Merkurjev D, Hong WT, Iida K, Goldie BJ, Yamaguchi H, Oomoto I, Ohara T, Kawaguchi S, Hirano T, Martin KC, Pellegrini M, Wang DQ. Synaptic N6 methyladenosine (m<sup>6</sup>A) reveals functional partitioning of localized transcripts. *Nature Neuroscience*, 21, 1004-1014, 2018

Oomoto I, Hirano-Suzuki A, Umeshima H, Han YW, Yanagisawa H, Carlton P, Harada Y, Kengaku M, Okamoto A, Shimogori T, and Wang DQ. ECHO-liveFISH: in vivo RNA Labeling Reveals Dynamic Regulation of Nuclear RNA Foci in Living Tissues. *Nucl Acids. Res* doi:10.1093/nar/gkv614, 2015

Wang DQ, Kim SM, Zhao Y, Hwang HG, Miura SK, Sossin WS, and Martin KC. Synapse- and stimulus-specific local translation during long-term neuronal plasticity. *Science*. 324(5934): 1536-40, 2009

A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



個性を創り出す脳内転写因子活性の定量評価



研究代表者  
安部 健太郎 教授  
東北大学生命科学研究科

主要論文

Abe K, Matsui S, and Watanabe D. zTransgenic songbirds with suppressed or enhanced activity of CREB transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 112 (24):7599-604, 2015.

Abe K and Watanabe D. Songbirds possess the spontaneous ability to discriminate syntactic rules. *Nature Neuroscience*, 14(8):1067-73, 2011.

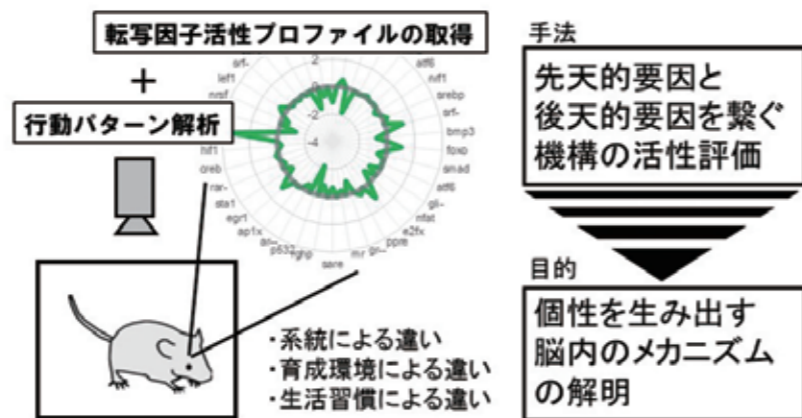
Abe K and Takeichi M. NMDA receptor activation induces calpain-mediated β-catenin cleavages for triggering gene expression. *Neuron*, 53(3):387-97, 2007.

動物の個性の獲得過程において先天的要因である「生まれ」と、後天的な要因である「育ち」は、両者とも複雑に影響し合う。先天的な要因であるゲノム情報の違いは行動や反応などの動物の「個性」の違いに影響するが、均一なゲノム情報をもつ個体でもその行動や反応に「個性」が存在することが示すように、生後の経験や生活習慣などの後天的な要因も「個性」の形成に重要な役割を果たす。体を構成する個々の細胞の性質は発現する遺伝子の発現パターンで決まるが、多数の遺伝子セットの発現を制御する「転写因子」は後天的な情報依存的に、先天的情報の発現である遺伝子発現を制御する因子であり、先天的情報と後天的な情報を結びつける「かなめ」となると考えられる。しかしながら、とりわけ成体の脳内において、多数の転写因子のダイナミックな活性の変化を定量的および経時的に明らかにする手法は現在存在せず、それらの開発が求められている。近年、我々は、生体組織内細胞の内在転写因子活性を定量評価・経時評価することを可能にする、自己補正機能付のレポーターウイルスの開発と、それを利用した転写因子活性プロファイリング技術の確立に成功した(Abe, PNAS 2015)。

また、脳内の特定の細胞種に上記レポーターウイルスを感染させる効率的な動物個体の作成法を確

立し、この技術により、生体内細胞における多数の内在転写因子の活性を効率的に定量計測し、数値化することが可能になった。これら技術を使用することで、マウス成体脳内の内在転写因子活性を測定し、それを「脳内転写因子活性プロファイル」として表し、それが感覚入力や育成環境、社会経験や病態によりどのように変化するかを明らかにすることができる。本研究では、マウス系統による個性的行動の背景にある脳内変化や、同一系統のマウスにおいても育成環境に応じて生じる脳内の変化を、上記転写因子活性プロファイリングと、マウスの行動解析とを組み合わせることにより明らかにし、個性的な行動の獲得に関する転写因子を同定する。また、そのような転写因子の活性化がおきる脳領域を脳切片観察により同定し、転写因子活性の実験的操作および当該領域の神経活動計測とを組み合わせることにより、転写因子の活性化が脳機能や個性的行動の獲得に及ぼす影響を明らかにする。

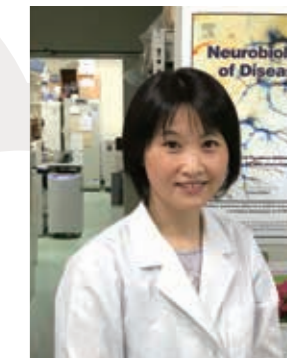
以上の解析により、脳内の転写因子が“後天的な情報”依存的に“先天的な情報”の表出を引き起こし、動物における「個性」の形成に及ぼすメカニズムを明らかにする。



A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的基盤



研究代表者  
井上(上野) 由紀子 研究員  
国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 疾病研究第6部

主要論文

井上(上野)由紀子, 森本由起, 井上高良: クローニングフリー CRISPR/Cas9法によるノックインマウス作製術. *生体の科学*, 70 (4), 350-356, 2019

Inoue YU, Morimoto Y, Hoshino M, Inoue T: Generation of Pax6-IRES-EGFP knock-in mouse via the cloning-free CRISPR/Cas9 system to reliably visualize neurodevelopmental dynamics. *Neuroscience Research*, 132, 1-7, 2018 (chosen as the cover article)

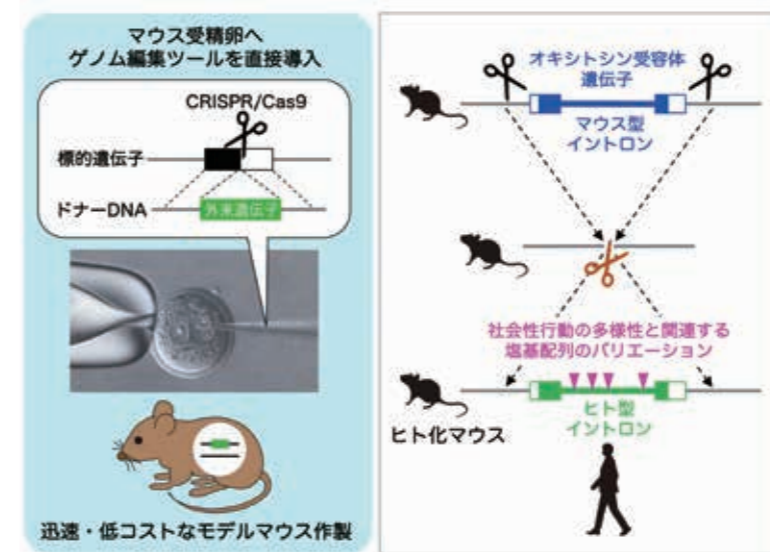
Inoue YU, Inoue T: Brain enhancer activities at the gene-poor 5p14.1 autism-associated locus. *Scientific Reports*, 6, 31227, 2016

脳神経系発生発達の多様性は、ゲノムの個体差を基に、環境因子の影響が加わって生み出されると考えられます。そのような「個性創発」メカニズムを客観的・科学的に理解することを目指す本領域において、ヒトでは計測できないゲノム改変による脳活動・行動様式の変化を検証可能なモデル動物は重要な役割を担います。特に遺伝学の基盤が充実しているマウスに関しては、近年のゲノム編集技術の進展により、短時間で遺伝子改変個体を作製可能になりました。本課題では、最先端のCRISPR/Cas9システムを駆使して、以下の研究と支援を進めます。

(1)オキシトシンは視床下部で合成されるペプチドホルモンであり、脳内に広く分布するオキシトシン受容体を介して神経細胞の機能を修飾し、家族や夫婦の絆・仲間同士の信頼など広く「社会性行動」と分類される行動を促進的に制御します。オキシトシン受容体遺伝子のイントロン配列内にある一

塩基多型が、社会性行動の多様性と関連することが盛んに報告されていますが、タンパク質をコードしないイントロン配列の個人差がどのようにして行動の多様性と結びつくのか、その神経科学的メカニズムは謎のままです。本課題では、マウス受精卵を用いたゲノム編集によりオキシトシン受容体遺伝子改変やヒト化を行い、イントロン配列の個体差と受容体発現様式・社会性行動との関わりを探ります。特にイントロン配列内に受容体発現を制御するヒト固有のエンハンサー活性がある可能性に着目して解析を進めます。

(2)受精卵へゲノム編集ツールを直接導入する方法での遺伝子改変マウス作製は、従来のES細胞を用いる方法と比べると格段に速く・低コストです。前半の活動の中で、すでに5件以上の領域内研究課題に対して、マウスモデルを迅速に提供してきました。後半の活動においても支援を継続します。





A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



## 進化と行動の数理モデルに基づく「個性」の適応的機能の検討



**研究代表者**  
片平 健太郎 准教授  
名古屋大学大学院情報科学研究科  
心理・認知科学専攻

**主要論文**

Katahira K: The relation between reinforcement learning parameters and the influence of reinforcement history on choice behavior. *Journal of Mathematical Psychology*, 66, 59-69, 2015.

Katahira K: How hierarchical models improve point estimates of model parameters at the individual level. *Journal of Mathematical Psychology*, 73, 37-58, 2016.

Katahira K: The statistical structures of reinforcement learning with asymmetric value updates. *Journal of Mathematical Psychology*, 87, 31-45, 2018.

われわれ人間のみならず、多くの動物種にも一貫した形質の個体差、つまり「個性」が存在することが知られています。「氏か育ちか」という言葉に表現されるように、これまで「個性」を決める要因は遺伝要因と環境要因に分けて検討されてきました。

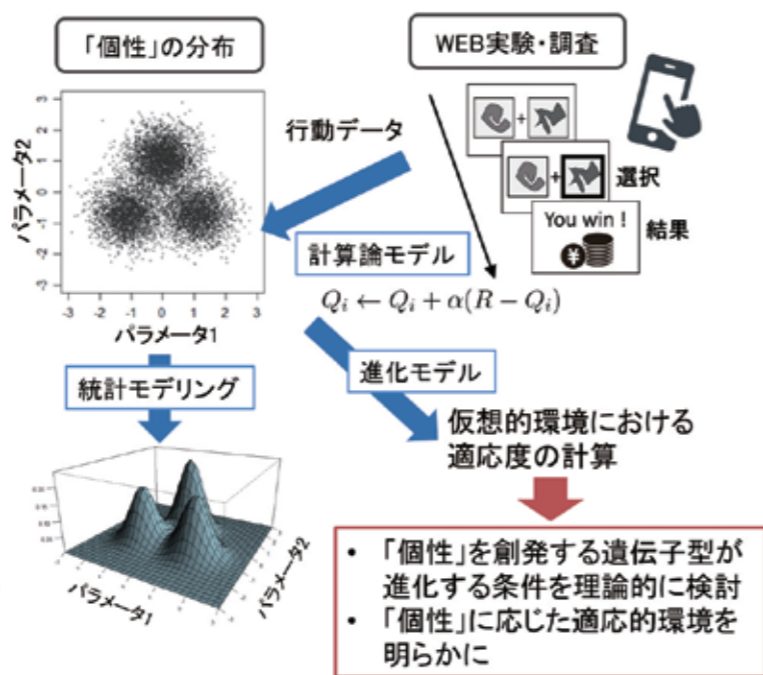
しかし近年になって、遺伝要因と環境要因がほぼ均一に保たれていても、動物の行動には一貫した個体差が生じることが報告されています。また、これまでの研究から、行動の「個性」を特徴づけるパラメータは集団の中で連続的に分布するのではなく、離散的に分布する場合もあり、質的に異なる「個性」が積極的に生み出されている可能性も示されてきました。

なぜヒトを含む動物にそのような個性が存在するのでしょうか。素朴な「適者生存」の原理から考えると、進化の過程を経て一つの形質に収束せず、様々な形質を持った個体が生み出されるということは不思議なことにも思われます。そこにはどのような進化適応上の機能があるのか(あるいはないのか)、ということはまだ十分に理解されていません。

本公募研究では、生物がそのような個性を生み出すことの適応上の機能を理論的に検討します。そのために、「個性の分布」を統計的に記述する統計

モデル、行動の背後にある計算過程を記述する計算論モデル、そしてそのような個体差がどのような条件のもと適応的になりえたかを理論的に検討するための進化モデルを組み合わせ、行動データの解析や、計算機シミュレーションを行います。それらを通して、実際に存在する個性を明らかにし、その機能を検討します。また、ヒトの行動データや質問紙による調査データから推定された個性がどのような環境において適応性を有するものであるかを検討し、モデルに基づく理論的な検討と照らし合わせながら、現在のヒトが持つ個性の適応的な機能に迫っていきたいと思います。

これらの研究を通して、不適応ととらえられがちなタイプの「個性」もどのような環境であれば適応的なのか、ということを考える材料を提供し、様々な個性を持った個人が共存するための社会の在り方を検討することに貢献できると考えられます。さらに、領域内の共同研究を通して開発した解析手法や理論モデルを様々な動物種や行動にも適用することで、領域内で得られる個性に関する様々な知見に対してその機能的側面を議論する基盤を提供することで、「個性」創発脳の統合的理解に貢献したいと考えています。



A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



## 非侵襲脳活動データの時空間解析によるヒト脳「個性」指標の研究



**研究代表者**  
川鍋 一晃 研究室長  
国際電気通信基礎技術研究所

**主要論文**

Hirayama J, Hyvärinen A, Kiviniemi V, Kawanabe M, Yamashita O: Characterizing variability of modular brain connectivity with constrained principal component analysis. *PLoS One*, 11, e0168180, 2016.

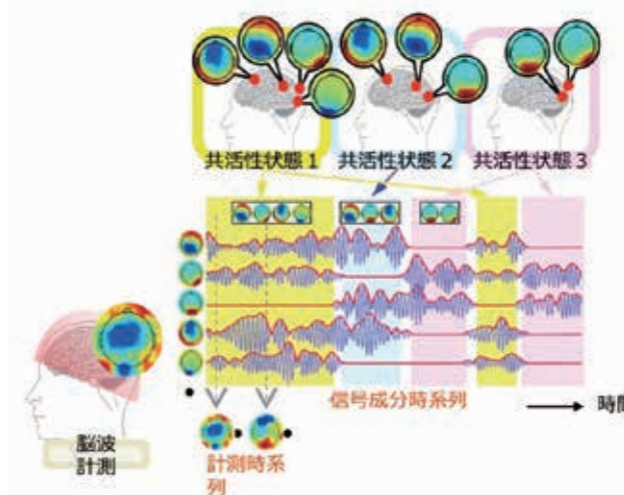
Morioka H, Kanemura A, Hirayama J, Shikachi M, Ogawa T, Ikeda S, Kawanabe M, Ishii S: Learning a common dictionary for subject-transfer decoding with resting calibration. *NeuroImage*, 111, 67-178, 2015.

Kawanabe M, Müller K-R: Estimating functions for blind separation when sources have variance dependencies. *Journal of Machine Learning Research*, 6, 453-482, 2005.

近年の非侵襲脳イメージング技術の発展により、ヒトの脳の「個性」と行動特性や心理的傾向との関係が明らかになりつつあります。しかしながら、脳活動の間接的な計測データであるため、現時点では、ヒトの「個性」の背後にある脳内基盤にアプローチすることは容易ではありません。本課題では、脳波 (EEG) と機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) という2つの脳イメージングデータに対して、潜在する脳活動成分を抽出するための機械学習法の高度化を行います。

脳波からは、約100ミリ秒で切り替わる、4~7個の典型的な空間パターン (Microstate) が安定して観測できることが知られています。さらに、認知症や精神疾患の患者と健常者ではMicrostateの各状態の頻度や、状態間の遷移確率が異なっているという報告があり、臨床にも役立つヒト脳「個性」指標が作成できる可能性があります。本課題では、従来用いられていたクラスタリング法に代わり、共活性成分分析 (Hirayama et al., 2015) により個別の情報処理に対応する潜在信号成分を抽出し、Microstateをその異なる共活性状態という形で解釈できるかどうかを検討します。さらに、当研究室で保有している脳波-fMRI同時計測データを解析することで、この潜在信号成分の脳内基盤にアプローチします。

一方、fMRI研究により、安静時の脳活動は単なるノイズではなく、さまざまな課題実施時と類似した機能結合パターンが観測できることが知られています。さらに、fMRI脳機能結合から、記憶力や注意力などの個人特性や精神疾患の度合を推測できることが報告されており、神経科学の基礎研究から精神疾患診断・治療の応用研究まで幅広く活用されています。最近、様々な条件下のfMRIデータを同時に解析することで、状態に依存しない脳機能結合パターンを求める手法が提案されましたが (Takagi et al., 2018)、共通パターンの機能結合行列の解釈が難しいという問題がありました。本課題では、モジュール結合分解 (Hirayama et al., 2016) を複数状態のfMRIデータに適用できるように拡張して、状態に依存しない少数の脳機能モジュールを抽出し、低次元のモジュール間結合行列に現れる個人差や課題間の違いの特徴付けを行います。さらに、新しい特徴量表現の神経科学的解釈や、データに付随している個人特性との関連性について考察します。以上を通じて、時間分解能の高い脳波と空間的分解能の高いfMRIという異なる長所を持った脳活動計測データの解析法を発展させることにより、脳イメージングデータに基づく新しいヒト脳「個性」指標を創出するができればと考えています。



A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



### 「個性」創発メカニズム解明のための シナプスイメージング法の開発と応用



研究代表者  
坂本 雅行 助教  
東京大学大学院医学系研究科

主要論文

Bando, Y\*, Sakamoto, M\* (Co-first and corresponding author), Kim S, Ayzenshtat I, Yuste R: Comparative evaluation of genetically encoded voltage indicators. *Cell Reports* 26, 802-813, 2019.

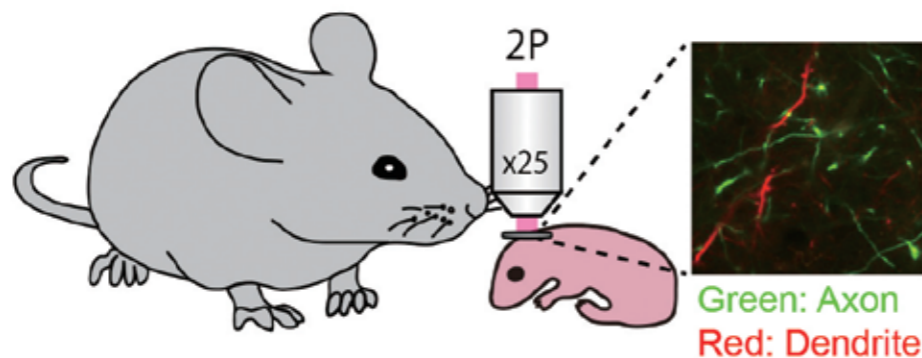
Kwon T\*, Sakamoto M\* (Co-first author), Peterka D.S, Yuste R: Attenuation of synaptic potentials in dendritic spines. *Cell Reports* 20,1100-1110, 2017.

Sakamoto M, Ieki N, Miyoshi G, Mochimaru D, Miyachi H, Imura T, Yamaguchi M, Fishell G, Mori K, Kageyama R, Imayoshi I: Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *Journal of Neuroscience* 34, 5788-5799, 2014.

ヒトを含めた全ての生物は、神経活動やそのアウトプット（行動）として、個体ごとの特徴である「個性」を持っています。大脳皮質のニューロンは樹状突起上にシナプスを形成しており、これらシナプスの適切な形成および活動に伴う可塑的变化が「個性」創発の基盤になると考えられています。したがって、ニューロンのシナプスの形態やその活動を明らかにすることは、「個性」創発のメカニズム解明につながると考えられます。「個性」創発には、遺伝的要因と環境的要因の両者が関係すると考えられていますが、生後発達初期における親から受ける養育は、子供の「個性」創発に最も大きな影響を与える要因の一つです。しかしながら、親から受ける養育行動が、生後発達期の脳神経回路や「個性」創発に与える影響については未だよくわかっていません。その理由の一つとして、生後発達期における「個性」創発のプロセスを経時的に観察・計測する手法が確立されていないことが挙げられます。そこで本研究では、「個性」創発のメカニズム解明のための新技術として、生後発達初期におけるニューロンの形態や活動を経時的に観察するイメージング法を開発します。近年では、カルシウムセン

サーや膜電位センサーの発展により、生体 (*in vivo*) におけるニューロンの活動を細胞体だけでなく、樹状突起スパインや軸索などの微小構造からも活動計測ができるようになりました。我々のグループではこれまでに、これら活動イメージングを実現可能にする超高感度・高速センサーならびに遺伝子改変マウス開発と生体への応用について研究を進めてきました。本研究では、2光子励起顕微鏡による *in vivo* 活動イメージング法を用いて、生後発達期におけるシナプスの形態やその活動を経時的に可視化可能な方法を開発します。具体的には、シナプス前細胞と後細胞にそれぞれ異なる色のセンサーを発現させて、同時にそれら活動を計測する方法を確立します。開発したイメージング法を用いて、不適切な養育がシナプスの形態や活動の時空間的パターンに与える影響について明らかにすることで、生後発達期における「個性」創発のメカニズムについて、シナプスレベルでの解明を目指します。本研究により、「個性」創発メカニズムの一端を明らかにするだけでなく、理想的な親子関係を築くための重要な基礎知識が得られることを期待しています。

### 生後発達期のシナプスイメージング



A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



### 記憶とストレス応答の個体差を担う 脳活動の大規模解析



研究代表者  
佐々木 拓哉 助教  
東京大学大学院薬学系研究科  
薬品作用学教室

主要論文

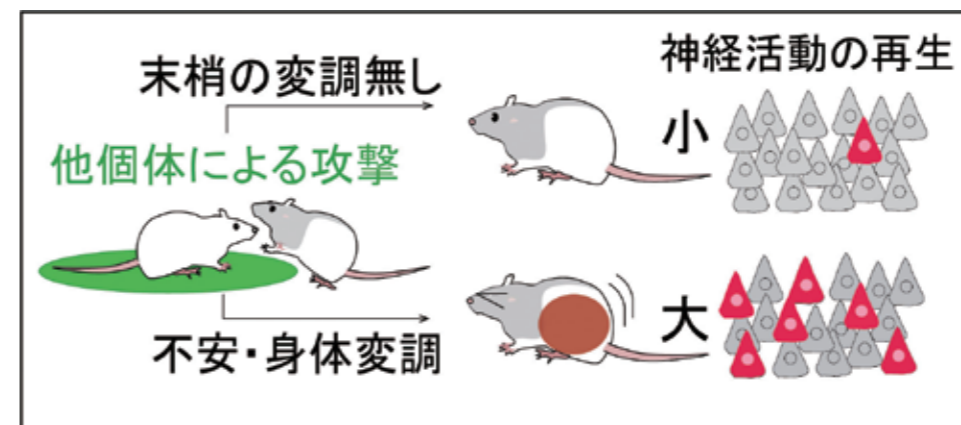
Aoki Y, Igata H, Ikegaya Y, Sasaki T: The integration of goal-directed signals onto spatial maps of hippocampal place cells. *Cell Reports*, 27, 1516-1627, 2019.

Abe R, Okada S, Nakayama R, Ikegaya Y, Sasaki T: Social defeat stress causes selective attenuation of neuronal activity in the ventromedial prefrontal cortex. *Scientific Reports*, in press, 2019.

Sasaki T, Piatti VC, Hwaun E, Ahmadi S, Lisman JE, Leutgeb S, Leutgeb JK: Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons. *Nature Neuroscience*, 21, 258-269, 2018.

実験データにおいて、最も大切な要素は、標本の均一性や再現性である。いっぽう、標本間のバラツキ（動物の場合は個体差とも言える）は、可能な限り排除すべき要素と考えられることが多かった。しかし、現在の脳研究において、こうした均一データを扱う実験科学だけでは限界があり、今後は複雑な個体差を解析すべき変数として積極的に取り入れ、1つ1つの生理反応との関連を抽出していく必要がある。そのためには、個体毎の多様性やバラつきが生じるような実験条件を設定し、各個体の微細な生理反応を網羅的に計測できるような実験技法が求められる。本研究では、こうした課題に向けて、大規模計測やビックデータ解析を通じて、動物の個体差を神経動態から読み解く研究を展開する。第1期の公募研究では、1つのラットの海馬、扁桃体、前頭前皮質など広範な脳活動を記録する大規模計測技術と、心電図や呼吸リズムなどの同時計測を融合させる技術を開発した(Sasaki et al. 2018; Shikano et al 2018)。得られた大規模データから、ストレス応答の感受性・抵抗性の個体差を予測する脳領域間の機能的結合（関連活動や周波数共鳴）を見出した(Nakayama et al. 2019)。また、多領域の脳波計測と同時にモノア

ミン濃度を計測する独自の実験技術を開発した(Konno et al. 2019)。今回の第2期では、こうした第1期で培った研究を発展させ、さらに個々の神経スパイク活動やモノアミン濃度変動の情報を加えて、より詳細に、ストレス応答の個体差を調べる。具体的には、記憶や認知にかかわる大脳新皮質と海馬の神経発火、情動にかかわる神経修飾物質の変動を記録する。この計測により、1つのラットにおいてストレス経験前後での、①不安様行動、うつ様行動成績、②ストレス環境に対応する神経活動とモノアミン動態、③ストレス経験（海馬細胞の活動）の再生、④末梢臓器の不調（徐脈や不整脈、呼吸リズム異常など）を比較する。例えば、ストレス経験に対応した海馬の活動とモノアミン変動量の関係や、その結果として生じる、ストレス誘発性の行動変動や、海馬の神経活動の再生と慢性的に生じる末梢臓器変動の関連などを、個体差という観点から解析する。こうした結果は、脳の神経コーディングや記憶機構の観点から、動物のストレス応答の個体差を説明できる知見につながると予想される。また、本研究アプローチは、本新学術領域が掲げる「解析システム・解析装置の開発や数理モデルの構築」にも貢献できると期待している。



A03: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



潜在的なストレス耐性の個体差を担う  
神経基盤の全脳解析



研究代表者  
勢力 薫 招へい教員  
大阪大学大学院薬学研究科  
神経薬理学分野

主要論文

Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Niu M, Naka Y, Tanuma M, Igarashi H, Yamaura K, Hayata-Takano A, Ago Y, Hashimoto H. Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. *Nat Protoc* 14(5):1509-1529, 2019

Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue KI, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, Hashimoto H. High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates. *Neuron* 94(6):1085-1100.e6, 2017

Seiriki K, Kasai A, Kuwaki T, Nakazawa T, Yamaguchi S, Hashimoto H. Critical involvement of the orbitofrontal cortex in hyperlocomotion induced by NMDA receptor blockade in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 480(4):558-63, 2016

ストレスに対する適応能力は個体ごとに異なり、その神経基盤を理解することは、うつ病や心的外傷後ストレス障害などの世界的に疾病負荷の大きいストレス性精神疾患の予防に繋がると考えられます。ストレス耐性の個体差はヒトに限らずマウスなどの齧歯類にも認められ、モデル動物を用いた研究により社会的敗北ストレスなどに対するストレス耐性の獲得機構が明らかにされてきました。しかし、これら多くの知見は、慢性的なストレス暴露後の表現型に基づいています。近年、イメージング技術等の発達により、将来にストレス耐性群に分類されるマウスでは、ストレスを受ける以前から側坐核の活動に差が認められること(Muir et al., *Neuropsychopharmacology*, 2018)等が明らかにされており、ストレス耐性に生来の個体差が存在することが示唆されています。しかし現状では、ストレスを受ける前の脳機能の個体差とストレス暴露後の表現型の関連性を検証する方法は限られており、ストレスに対する適応能力の潜在的な個体差に関わる神経基盤には未解明な点が多く残されています。

私たちは、脳全体を対象としてストレス応答や脳

機能制御に関わる脳領域や細胞集団を網羅的に解析するために、マウス全脳を一細胞レベルの空間分解能で観察する顕微鏡イメージング技術FAST (block-Face Serial microscopy Tomography; Seiriki et al., *Neuron*, 2017)を開発してきました。本研究では、FASTによる全脳イメージング解析に加えて、遺伝学的技術により任意の時間枠に活動した細胞を半永久的に蛍光標識できる遺伝子改変マウス(Fos-TRAP2マウス; DeNardo et al., *Nat Neurosci*, 2019)、慢性社会的敗北ストレスを用いた個体ごとのストレス耐性の行動学的解析を組み合わせ、ストレスを受ける以前に標識した神経活動の個体差と、ストレスを受けた後の行動変化の個体差から、潜在的なストレス耐性の個体差に関わる脳領域や細胞の網羅的解析法の確立を目指します。そして、FASTによるイメージングデータと行動データから潜在的なストレス耐性の制御に関わる脳領域を推定し、当該領域の神経活動操作などを試みることで、解析系により推定された脳領域の妥当性を検証しつつ、潜在的なストレス耐性に関わる神経基盤を明らかにしていきたいと考えています。



計画班員リスト

研究課題名	代表分担	氏名	所属施設/職名
A01 乳幼児における個性の創発	計画代表	保前 文高	首都大学東京大学院人文科学研究科 人間科学専攻 言語学教室 准教授
	分担	多賀徹太郎	東京大学大学院教育学研究科 身体教育学コース 教授
ヒトの認知機能の「個性」の基本構造のモデル化と脳画像解析による脳神経基盤の解明	計画代表	若林 明雄	千葉大学文学部人文学科・行動科学コース心理学専攻 大学院人文科学研究科・人文科学専攻基盤文化コース 大学院融合理工学研究院・数学情報科学専攻情報科学コース 子どものこころの発達教育研究センター・行動医科学部門 教授
	分担	瀧 靖之	東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野 教授
A02 個性を創発する神経幹細胞におけるエピジェネティックメカニズムとその制御	計画代表	中島 欽一	九州大学大学院医学研究院 応用幹細胞医学部門 基盤幹細胞学分野 教授
	分担	今村 拓也	九州大学大学院医学研究院 応用幹細胞医学部門 統合的組織修復医学分野 准教授
個性の多様性を担保する遺伝子の解析	計画代表	星野 幹雄	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部 部長
	分担	井上 高良	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第六部 室長
生後脳神経新生を介した「個性」創発機構	計画代表	天野 睦紀	名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学講座 教授
	分担	今吉 格	京都大学生命科学研究科 教授
「個性」創発に至る次世代継承エピゲノム修飾とその脳内表現	領域代表	大隅 典子	東北大学大学院医学系研究科 発生発達神経科学分野 教授
	分担	原 望	東北大学大学院文学研究科 哲学分野 准教授
A03 イメージングゲノム解析による個性創発機構の解明と細胞・脳の個性計測技術開発	計画代表	沖 真弥	九州大学大学院医学研究院 発生再生医学分野 講師
	分担	郷 康広	自然科学研究機構 生命創成探究センター 認知ゲノム研究グループ 特任准教授
「個性」創発の神経基盤解明にむけた網羅的な神経回路イメージング解析技術の開発	計画代表	富永 貴志	徳島大学大学院神経科学研究科 教授
	分担	種村健太郎	東北大学大学院農学研究科 動物生殖科学分野 教授
「個性」を創発する脳システムの数理モデル開発と統計データ解析	計画代表	駒木 文保	東京大学大学院情報理工学系研究科 数理情報学専攻 教授
	分担	柴田 智広	九州工業大学大学院生命工学研究科 人間知能システム専攻 人間・社会的知能システム研究室 教授
「個性」を発見するマーカーレス表現型記録・マイニングシステムの開発	計画代表	夏目季代久	九州工業大学大学院生命工学研究科 人間知能システム専攻 脳型動的情報システム研究室 教授
	分担	樹屋 啓志	理化学研究所バイオリソースセンター マウス表現型知識化研究開発ユニット ユニトリリーダー
分担	松本 博平	富山大学大学院医学薬学研究部(医学) システム行動科学講座 助教	

公募班員リスト

研究課題名	氏名	所属施設/職名	
A01 VMAT1変異が精神的個性に及ぼす影響: マルチスケールアプローチによる解明	河田 雅圭	東北大学大学院生命科学研究所 教授	
	脳溝形成の個人差に着目した早産児神経発達予後予測モデルの開発	城所 博之	名古屋大学医学部小児科 助教
	当事者視点と社会モデルを踏まえた自閉スペクトラム症研究プラットフォームの実現	熊谷晋一郎	東京大学先端科学技術研究センター 准教授
	オープンソースの深層学習と標本外予測による個性の脳マッピング	地村 弘二	慶應義塾大学理工学部生命情報学 准教授
	マイクロエクソンに注目した脳と個性の発現に関する多階層情報解析	城田 松之	東北大学大学院医学系研究科 講師
	ヒトの個性形成とその神経基盤に関する統合的研究: てんかん患者における検討	鈴木 匡子	東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野 教授
	向社会的な個性を生み出す分子メカニズムの解明	高岸 治人	玉川大学脳科学研究所 准教授
	iPS細胞技術及び患者臨床情報を用いた精神疾患の治療薬応答性の個性創発機構の解明	中澤 敬信	大阪大学大学院歯学研究科 准教授
	動物の個性の評価指標の確立と、ヒトを含む種間共通モデルの作製	村山 美穂	京都大学野生動物研究センター 教授
	感覚情報処理の個人差が生み出す身体の「個性」	和田 真	国立障害者リハビリテーションセンター研究所 脳機能系障害研究部 発達障害研究室長
A02 空間弁別の個性を形成する環境的要因と遺伝的要因の複合解析	上田(石原)奈津美	名古屋大学理学研究科 講師	
	ストレス感受性の個性創発の分子神経基盤解析	内田 周作	京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター 特任准教授
	セル・アンサンブル活動による認知情報表現から抽出する「個性脳」	大川 宜昭	獨協医科大学先端医学科学研究センター 認知・記憶研究部門 准教授
	アリの行動変異をもたらす社会的・遺伝的メカニズムと個体差の適応的意義	岡田 泰和	首都大学東京理学部生命科学科 准教授
	「個性」はどのように変化するか?	金子 涼輔	群馬大学大学院医学系研究科 助教
	雄マウス超音波求愛発声の個体差と対応する神経-生殖内分泌学的特徴	菅野 康太	鹿児島大学法文学部 人文学科心理学コース 神経科学研究室 准教授
	マウスにおける社会識別制御機構の解明と社会行動からの個性創発の理解	喜田 聡	東京大学大学院農学生命科学研究科 教授
	精子幹細胞に由来する子孫が行動様式に及ぼす影響	篠原 隆司	京都大学大学院医学研究科 教授
	新規神経ペプチド受容体NPBWR1の機能が情動表出の個体差に与える影響	征矢 晋吾	筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 助教
	高精度行動解析と可逆的神経活動操作による「社会的個性」創発過程の解明	野元 謙作	麻布大学獣医学部 特任助教
A03 個性を創り出す脳内転写因子活性の定量評価	則武 厚	自然科学研究機構 生理学研究所システム脳科学研究領域認知行動発達機構研究部門 助教	
	量長類における他者の報酬に対する感受性の個体差を生み出す神経回路網の理解	松本有樹修	九州大学生体防御医学研究所分子医学分野 准教授
	脳が進化により獲得した遺伝子による多様な個性形成メカニズムの解明	山元 大輔	情報通信研究機構未来ICT研究所 上席研究員
	経験が個性にかえるニューロン機構	横井 佐織	北海道大学大学院薬学研究科 助教
	新規クロードコロニーシステムメカニズムを用いた不安様行動における個性の分子神経基盤解析	和多 和宏	北海道大学大学院理学研究院 生物科学部門 准教授
	発声学習バイアスの個体差形成に関わる脳内遺伝子発現メカニズムの解明	王 丹	京都大学高等研究院物質-細胞統合システム拠点 特任准教授
	環境適応能力とRNAメチル化修飾制御の個体差の関連性-RNA修飾からの個性理解	安部健太郎	東北大学大学院生命科学研究所 教授
	ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的基盤	井上由紀子	国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第6部 研究員
	進化と行動の数理モデルに基づく「個性」の適応的機能の検討	片平健太郎	名古屋大学大学院情報学研究科 心理・認知科学専攻 准教授
	非侵襲脳活動データの時空間解析によるヒト脳「個性」指標の研究	川鍋 一見	国際電気通信基礎技術研究所 研究室長
「個性」創発メカニズム解明のためのシナプスイメージング法の開発と応用	坂本 雅行	東京大学大学院医学系研究科 助教	
記憶とストレス応答の個体差を担う脳活動の大規模解析	佐々木拓哉	東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室 助教	
潜在的なストレス耐性の個体差を担う神経基盤の全脳解析	勢力 薫	大阪大学大学院薬学研究科 神経薬理学分野 招聘教員	

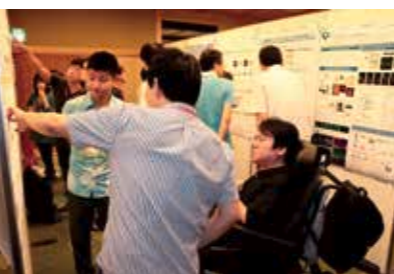
## 「第4回領域会議報告」

日時：2019年8月1日～3日  
会場：琴参閣・香川県 琴平町

2019年8月1日(木)～3日(土)におきまして、香川県琴平町の琴参閣にて第4回領域会議を開催しました。105名の領域関係者が参加しました。アドバイザー、学術調査官の先生方にもお集まり頂き、計画班、および、公募班の研究代表者が発表を行いました。今回は第1期の公募研究の継続の方々、公募第2期から新規にご参加の先生方に加え、朝早くから夕方まで44演題ものびっしり予定の詰まった大変タイトなスケジュールでしたが、それぞれの研究班の研究の進捗報告について、大変活発な質疑応答と議論が行われました。また、1日目の夜には57題のポスター発表があり、若い研究者を含めた活発な議論が交わされました。これまでの領域の活動を通して「個性」の研究におけるお互いの理解が深まった分、非

常に高いレベルの議論が行われました。2日目の夜の意見交換会では、第2期から新規に公募に加わった研究代表者の皆さんからのフレッシュな「個性」研究に対する多様なビジョンをご提示いただき、大いに盛り上がりました。また、アドバイザーの鍋島陽一先生には、「個性」研究の進め方のみならず、「教科書に残るような」研究をするべきとの、研究そのもののあり方をご指導いただく大変貴重なアドバイスを頂くことができました。これまでの様々な当領域の活動を通じて、領域に参加する個々の研究者がそれぞれ「個性」という学際的なテーマについて一定の方向を見据えた研究を展開し、お互いにその研究について理解し批判できる土壌が醸成されてきたように感じられました。このことは、特に第1期からの研

究を継続してきた計画研究班、公募研究班の研究発表における相互の共同研究の多さ、深さに表れていました。一方、新規にご参加になった第2期からの公募研究班では、さらに新しい研究手法、研究テーマが導入され、ますます「個性」研究の厚みが増すように感じられました。今回の会議の期間は短いものでしたが、それらの融合が行われ共通の理解に近づいたことが感じられました。会議の冒頭の大隅代表のお言葉にもありましたが、中間審査を経てさらにパワーアップし、様々な立場の研究者が「個性」研究という研究領域の創出において一層一体感の増した印象を強く残した領域会議となりました。今後も個性創発脳の研究の発展につなげていけるように、領域全体で一丸となって努力していければと思います。



## 第4回領域会議に参加して

非凡な人だと思われたい、特殊でありたい。唯一無二の、個性的な自分でありたい。ところが個性的な他人に会った途端「すごく個性的な人だね」と、虐げたように言ってしまう。本当に非凡なあの人は、私の凡庸さを浮き彫ってしまいそうで恐ろしい。特殊に見えるあの人は、私を普通に見せてくれるからありがたい。「一人一人の個性を大切に」「個性を伸ばしましょう」当たり前に唱えられ、復唱してきた教育的文句に、薄ら寒さを感じている。

第4回領域会議に参加させて頂いてから十日、個性というキーワードはこのような形で私の中を堂々巡りしています。曲がりなりにも神経科学サイドの人間でありながらも陳腐で非科学的な思考は悩ましい限りですが、今の自分が捉えている個性とはこれくらいなのだと思えます。

領域会議では計画研究・公募研究を遂行されている多くの先生方のご講演を拝聴致しました。また、ポスター発表時には著名な先生方が私の研究内容にご助言をくださいました。しかし、第一線の研究について聴

けば聴くほど、多様な角度からご意見を頂ければ頂くほど、自分の中で「個性」という語彙の意味が不明瞭になっていきました。先生方のご研究すら未完成であること、そしてこれまでの自分自身が実は個性について大して考えていなかったのだということに認識しました。自分の持っている解析結果が個性の何を明らかにしているのか、はっきりと言葉にすることがまだできません。

現在の私は学生ですが、いずれは科研費の申請資格を持ったプロの研究者となると思えます。個性がテーマであろうとなかろうと、その時の私は、今回の会議で拝聴したご研究内容の、更に先を進んだ計画を持ってなければなりません。その計画の結果がこの世の何を説明するのか、深く深く考える力を持ってなければなりません。初めて参加させて頂いた領域会議は、自分が研究者としてどのように成長していきたいのかを考える契機となりました。



松平 泉  
東北大学大学院 医学系研究科  
医科学専攻  
機能画像医学研究分野  
博士課程 4年

## 第4回領域会議感想

まず始めに、博士取得後10年以上経過していますので、若手には入らないと思いますが、領域会議の感想について書かせていただきます。第一回から参加して、常に考えさせられるのは、個性の解釈についてです。私の学位は知識科学で、学生時代は知識に関する講義を受けました。そこで、特に思い出されるのが、暗黙知と形式知です。私なりの「個性」を考えると、暗黙知にある知識は個性でなく、形式知になって初めて個性になると思います。言い換えると、お互いに認識できる知識(形式知)によって初めて個性が確認できる。これは、暗黙知にある知識は個人に依存し、学問として継承することが困難であることから考えます。個性とは、違いを表す言葉でなく、自分以外の他人と共通の知識(形式知)を介して、物事を認識し共有することだと考えます。研究者はこれまでに解明されなかった現象について、経験(暗黙知)に基づいて実験を行い証明

することで、他者にも認識できる言語・記号で説明することによって形式知化し、個性を創造する作業を行っていると考えます。さらに、個性とは個体だけでなく、個体が集まった集団としての現象も創発を介して、個性になると考えます。私の勝手な考え方の例になりますが、近交化したマウスにおける好む場所の違い、蟻や蜂の集団の中で攻撃的な集団は、まだ個性の段階でなく、科学的な意味づけを行うことで個性になると考えます。これらを踏まえて、私が考える領域会議とは、異なるバックグラウンドを持つ研究者の方々が、活発に議論することで、新たな個性の芽を創造する瞬間に立ち会える場になります。第一回から、このような貴重な経験を積むことができる場を作り上げられた大隅先生、会議を運営し、ご尽力いただいた皆様、そして、参加者すべての方々に厚く御礼申し上げます。



辰本 将司  
大学共同利用機関法人  
自然科学研究機構  
生命創成探究センター  
認知ゲノム研究グループ

計画研究A02 今吉班

### 神経幹細胞の休眠化・活性化機構を解明 ～眠った神経幹細胞から神経細胞をつくりだす～

(本研究成果は、2019年5月1日(米国東部標準時)に科学雑誌「Genes & Development」(ジーンズアンドディベロップメント)に掲載されました。)

京都大学 生命科学研究所  
今吉 格

京都大学大学院・生命科学研究所の今吉格 教授(計画研究代表)らの研究グループは、影山龍一郎 京都大学ウイルス・再生医科学研究所教授(兼・京都大学 物質-細胞統合システム拠点(iCeMS=アイセムス)副拠点長)、末田梨沙 生命科学研究所博士課程学生、播磨有希子 ウイルス・再生医科学研究所研究員(現・ハーバード大学研究員)らの研究グループと共同して、神経幹細胞の休眠化および活性化が2種類の遺伝子Hes1とAscl1によって制御されていることを発見しました。

神経細胞(ニューロン)の元となる神経幹細胞は、胎児期には盛んに増殖して多くの神経細胞を生み出しますが、大人になると神経細胞をつくる能力が低下した休眠状態になります。これまでの研究か

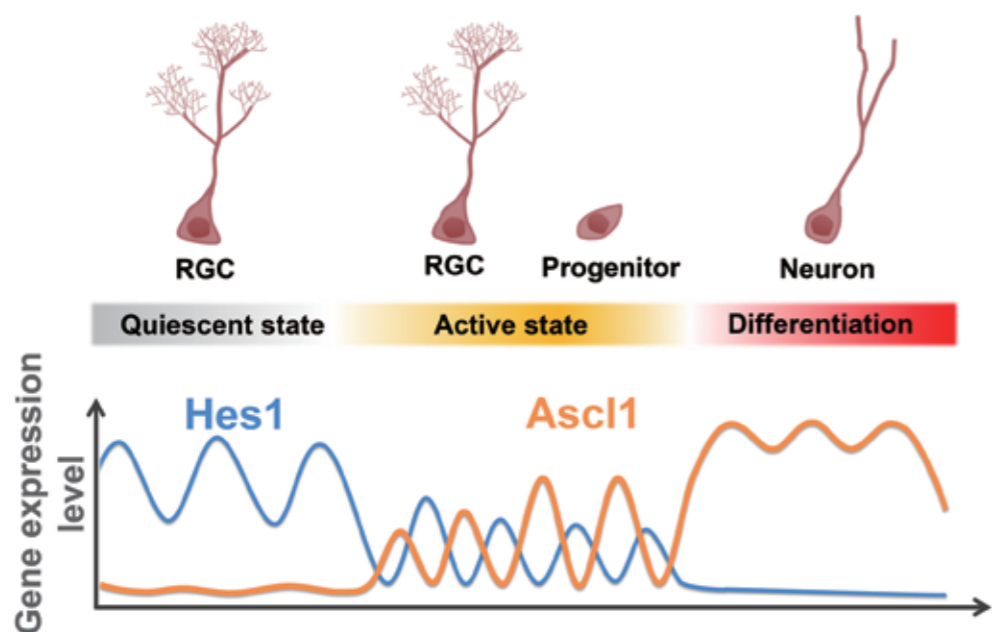
ら、胎児期の神経幹細胞ではHes1とAscl1の発現が振動しており、この振動発現によって活性化状態になることがわかっていました。しかし、休眠状態に陥るメカニズムは明らかになっていませんでした。

本研究において、成体脳に内在する神経幹細胞を調べたところ、Hes1の発現が持続しており、一方Ascl1はHes1によって持続的に抑制されるために発現していませんでした。そこで、ウイルスベクターを用いて休眠状態の神経幹細胞にAscl1を導入したところ、成体脳に内在する神経幹細胞を活性化し、神経細胞を産生することに成功しました。つまり、Hes1の発現が振動するとき(Ascl1の発現も振動)に神経幹細胞は活性化し、持続するとき(Ascl1は発現しない)には神

経幹細胞が休眠化することが明らかになりました。

本研究成果は、生後脳の可塑性の性質のひとつであるニューロン新生の制御メカニズムを明らかにしたもので、生後の個性創発機構の解明につながることを期待されます。

**【論文】**  
Risa Sueda, \*Itaru Imayoshi (equal contribution), Yukiko Harima and \*Ryoichiro Kageyama:  
High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent vs. active neural stem cells in the adult mouse brain  
*Genes Dev.* 33, 511-523, 2019  
; Published in Advance March 12, 2019,  
Doi:10.1101/gad.323196.118



掲載ページはこちら <http://genesdev.cshlp.org/content/33/9-10/511.full>

公募研究A03 佐々木班

### 精神的ストレス応答の個体差に関連した脳活動を発見

(本研究成果は、7月1日に英国科学誌「サイエンティフィック・レポーツ誌」、および7月22日(英国科学誌「サイエンティフィック・レポーツ誌」に掲載されました。)

東京大学大学院 薬学系研究所  
佐々木 拓哉

本領域公募班代表である東京大学大学院薬学系研究所の佐々木拓哉助教らの研究グループは、ストレス応答の個体差を生み出す神経回路活動を見出すことに成功しました。

ヒトを含む動物は、生活の中で様々なストレス刺激に曝されています。しかし、同じようにストレス刺激を受けても、その反応は一律でなく、個体差が存在します。この性質は、動物の個性を形成する上でも重要です。これまで、ストレス応答に関する分子メカニズムや組織学的変化について、多くの研究がなされてきましたが、こうした個体差に着目し、具体的な神経活動を調べた研究はほとんど存在していませんでした。

本研究グループは、マウスやラットを用いて、他の強い動物から攻撃を受けるような社会的敗北ストレスを負荷しました。このストレス刺激を受けた動物は、様々な程度のストレス応答、すなわちストレス感受性の個体差を示します。こうした様々な動物において、大脳皮質に多数の

電極を埋め込み、その神経活動を記録しました。1つ目の論文(Abe et al., *Scientific Reports*, 2019)では、ストレス応答の感受性が高い動物群において、腹側前頭前皮質の神経発火頻度が特に顕著に低下することを見出しました。2つ目の論文(Nakayama et al., *Scientific Reports*, 2019)では、動物がストレス負荷を受ける前の広範な大脳皮質活動を記録し、多数の脳波信号データに機械学習を適用して解析しました(図)。その結果、多数の大脳皮質領域で生じるデルタ波やシータ波など、特定の周波数帯の脳波強度の相関が、その後のストレス応答の感受性と関連することを見出しました。

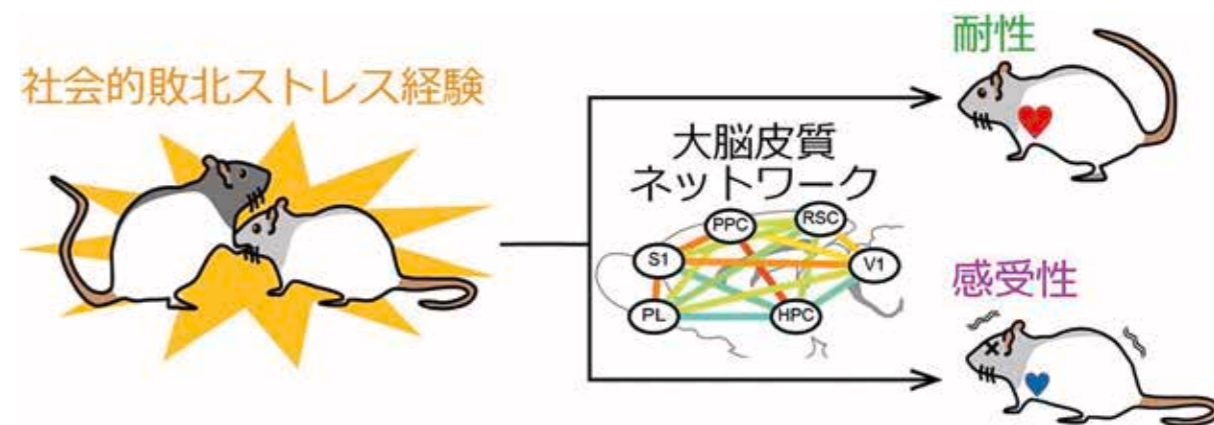
本研究により、ストレス応答の個体差を生み出す脳神経活動の一端が解明されました。また、本研究成果は、心理的ストレスに起因したうつ病など精神疾患の発症リスク軽減や治療のための脳メカニズム解明に向けた布石になると期待されます。

本研究成果は、日本時間7月2日(火)(英国時間7月1日(月))に英国科学誌「サイエンティフィック・レポーツ誌」、および日本時間7月23日(火)(英国時間7月22日(月))、英国科学誌「サイエンティフィック・レポーツ誌」に掲載されました。

**【論文】**  
Abe R, Okada S, Nakayama R, Ikegaya Y, Sasaki T\*  
Social defeat stress causes selective attenuation of neuronal activity in the ventromedial prefrontal cortex.  
*Scientific Reports*, 9:9447 (2019)

Nakayama R, Ikegaya Y, Sasaki T\*  
Cortical-wide functional correlations are associated with stress-induced cardiac dysfunctions in individual rats  
*Scientific Reports*, 9:10581 (2019)

#### 社会的敗北ストレス経験



掲載ページはこちら <https://www.nature.com/articles/s41598-019-45833-5>  
<https://www.nature.com/articles/s41598-019-47171-y>



## 京都の夏。鴨川の納涼床にて涼みながら

京都大学 大学院生命科学研究所  
脳機能発達再生制御学 教授  
今吉 格



昨年の猛暑よりはいささか穏やかに感じますが、今年も暑い夏がやってきております。「個性」創発脳のみなさまにおかれましては、ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。2018年11月1日付けで、京都大学・大学院生命科学研究所・脳機能発達再生制御学の教授に就任致しました今吉 格と申します。このたび、ニュースレターに新教授挨拶と研究室紹介をさせて頂く貴重な機会を頂き、大変光栄に思っております。新学術領域「個性」創発脳のみなさまには、この場をお借りして御礼申し上げます。私は、大阪大学工学部を卒業後、京都大学生命科学研究科に入学し、2008年に博士課程を修了(生命科学博士取得)しました。学部生時代は、微生物学を学び、修士・博士課程の間は、京都大学ウイルス研究所(現ウイルス・再生医学研究所)の、影山龍一郎先生の研究室で、マウス脳の発生と可塑性の研究に取り組みました。その後、JSTさきがけ研究員や、京都大学白眉センターの特定准教授を得て、前職は文部科学省の卓越研究員を務めておりました。2016年10月に現在の所属である京都大学・大学院生命科学研究所に特定准教授として着任し、研究室を開設しました。2018年からは教授として、さらに教育・研究に励む毎日を送っております。

私はこれまで、哺乳類神経系の発生生物学、幹細胞生物学、そして生後脳・成体脳の可塑性について研究してきました。神経発生研究においては、bHLH型転写因子による幹細胞の増殖・分化制御に着目してきました。また、神経系の可塑性の研究については、生後脳・成体脳において神経細胞が新生して神経回路に組み込まれるという現象(ニューロン新生)に着目して研究を行ってきました。その背景には、神経系の発生・形成機構を明らかにする事で、神経系の作動原理の理解が深まり、我々人間の精神活動や個性の創発機構の一環が垣間見えることへの期待があります。また、神経発生研究に加えて、ニューロン新生という脳の可塑性を研究することで、哺乳類の脳機能の発達・発現がどこまで先天的・遺伝的に規定されており、どこからが後天的・環境因子による影響を受けるのかについて、多くの予想外の知見を得ることができ、今後も発展させて行きたいと考えています。

近年は、生後のニューロン新生が、動物個性の創発や変化に与える影響について研究を進めています。マウスなどの実験動物を用いて、どのように個性を科学することができるのか?については、本領域でも多くの議論が重ねられており、とても難しい問題です。

我々は、「動物が生まれてから生後発達や成熟を重ねる中で、様々なイベントを記憶・経験していく過程で、それらをどのようにカテゴライズしているのか?」が、それぞれの動物の個性を特徴付ける一つの枠組みであると考えております。動物が何かの判断をして、意思決定を行い、行動を発現する際にも、これまでの経験や記憶によって形作られた、適応戦略や意思決定のパターンの影響を大きく受けていると考えられます。過去のそれぞれの経験や記憶が形成されアップデートされていく過程における、知覚・認識や価値判断、記憶・学習のカテゴリ化のパターンが、個々の動

物によって異なっていることが、様々な個性が存在し、同じ場面でも動物によって異なった行動を発現する基盤であると考えています。もちろん、脳の発生過程において、遺伝的に先天的に規定される、動物ごとの個性の基盤となるものの上に、このような後天的な影響が加わってくるものと考えられます。このような作業仮説を検証するためには、ある一つの行動タスクだけではなく、1匹の実験動物の発生・発達過程、そして、複数の行動タスクなどの経験イベントを詳細に記録・解析し、最終的に行動レベルで観察される個性が、脳の発生パターンや、それぞれの先行経験によってどのように影響を受けるか解析する必要があると考えています。したがって、「個性の研究をするためには、実験動物の一生を追いかけて解析を行わないといけない」という事実に基づき、大変な学問を研究テーマに選んでしまったという思いと同時に、大きなやりがいを感じています。現実的には、ある動物の一生の中から、個性創発に寄与する大きなイベントをうまく切り抜いて実験・解析できるような実験パラダイムを構築できるかが鍵であり、研究室メンバーと日々アイデアを持ち寄って四苦八苦しております。

このように、脳科学を含めて、生命科学はものすごい勢いで進歩しており、脳の発生や発達、記憶や学習、傷ついた脳組織の再生などについても、日々新しい発見がなされています。発達障害などの神経発達異常の研究、個性や人格などの創発メカニズムの探求、神経変性疾患や精神疾患の治療戦略の開発、脳機能の再生医学の可能性など、脳神経系研究成果の応用はどんどん広がりを見せています。そのようなエキサイティングな生命科学分野と一緒に研究してくれる「我こそは!」「私こそは!」という人材を常時募集中です。詳しい研究内容については、ホームページ(<https://brainnetworks.jimdoofree.com>)をご覧ください、興味のある方はいつでもお気軽にご連絡下さい(imayoshi.itaru.2n@kyoto-u.ac.jp)。私の研究室は京都大学の吉田キャンパスの最南端にあり、道路を渡ってすぐそばには鴨川が流れています。研究が行き詰まった際には、休憩時間に鴨川まで出て、四季の移ろいを感じるとともに、リフレッシュして新しい気持ちで再び研究に向き合うことができます。新学術領域「個性」創発脳のみなさまには、今後とも変わらず、ご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



## 緑に囲まれた新天地より

公募研究A02  
獨協医科大学  
先端医学科学研究センター 認知・記憶研究部門  
准教授  
大川 宜昭



これまで20年弱!お世話になった富山大学の井ノ口馨教授の下を離れ、7月1日付けで、高校生まで過ごした地元の栃木県にある獨協医科大学の先端医学統合研究施設 先端医学科学研究センターに、認知・記憶研究部門を主宰させていただくことになりました。

元々、獨協医大で統合失調症の基礎研究を続けていた有銘預世布講師と、技術員の石河三貴子さん、鈴木佐知子さんの3人が合流してくれることとなり、幸運にもグループとして研究室をスタートできる環境をいただきました。

これまで私は記憶の本質的な理解を目標として、学習時に活動し記憶を蓄えた細胞(記憶痕跡細胞)を標識・操作できる技術を駆逐することで、マウスに人工連合記憶を植え付けることに成功するなど、記憶の質的な変化を導く細胞集団メカニズムの理解に取り組んできました。また最近では、生体Ca<sup>2+</sup>イメージング法を利用して、日々のエピソード体験の記憶が、どのように脳内で表現され、その後の睡眠中に脳内に定着するのかを可視化することに成功しました。

今後は、これらの私の経験と有銘さんの統合失調症に関する知

識を融合して、脳内での認知情報の個性的な表現様式が存在を新しい研究室で明らかにしていきたいと考えています。そしてこの取り組みを、今後、認知症や精神疾患の早期診断や治療思索に貢献できるレベルにまで高めることができればと期待しています。



獨協医大の基礎医学棟前の広い芝生から、4人のメンバー(右から鈴木さん、有銘さん、石河さん、そして筆者)で研究室のスタートを切りました。



### Topics

■ 領域代表の大隅と公募研究代表者の熊谷が関わった書籍が出版されました  
領域代表の大隅典子(東北大学)ならびに公募研究代表者の熊谷晋一郎(東京大学)が筆者ならびに対談者として関わった書籍『<自閉症学>のすすめーオートイズム スタディーズの時代』がミネルヴァ書房より出版されました。



■ 公募研究代表者の村山美穂と共同研究者今野晃嗣が関わった書籍が出版されました  
本領域A01公募研究代表者の村山美穂(京都大学)ならびに共同研究者の今野晃嗣(帝京科学大学)が執筆に加わった書籍『犬からみた人類史』が出版されました。  
(勉誠出版:<http://bensei.jp>) (村山 第4章 今野 第5章)





### 活動報告

#### ■ 領域行事

2019年7月11日 **個性創発脳A01公開セミナー「世界を創る多様な脳」** (東京都文京区)  
 開催場所：東京大学情報学環福武ホール・福武ラーニングシアター  
 ご講演：池上英子先生 (ニュースクール大学)  
 指定討論：熊谷晋一郎 (公募研究代表者：東京大学)



2019年8月1日～3日 **第4回領域会議** (香川県琴平町)  
 世話人：畠永貴志 (徳島文理大学)



### 活動予定

#### ■ 領域行事

(時期未定) **データシェアリング説明会**  
 内容：下記技術講習会までにデータシェアリングプラットフォームおよび齧歯類超音波発声解析についてアンケートおよびZoom講習会を実施

2019年11月14日～15日 **第4回技術講習会・若手の会**  
 開催場所：自然科学研究機構岡崎カンファレンスホール中会議室 (愛知県岡崎市)  
 内容：技術支援講習会 (例年どおり技術支援班による支援内容の説明)  
 若手の会 (ワールド・カフェ方式の発表)

2020年 (時期・場所未定) **第3回市民公開講演会**

2020年9月1日～3日 **第2回国際シンポジウム** (場所未定)

#### ■ 学会などの活動

2019年12月18日～20日 **令和元年度次世代脳ネットワークシンポジウム**  
 開催場所：一橋講堂 学術総合センター2階  
 主催：次世代脳プロジェクト (当領域他新学術8領域合同)  
 世話人：大隅典子  
<http://www.nips.ac.jp/brain-commu/2019/outline2019.html>



### 「温度」、「時間」、そして「個性」



星野 幹雄  
 国立精神・神経医療研究センター  
 神経研究所 病態生化学研究部 部長

「温度」について考えてみよう。我々は(1)「モノに触った時に熱い、冷たい」と感じ、(2)「お湯と冷水を混ぜるとぬるま湯になる」ことを経験している。おそらくこうした経験から、冷たいモノから熱いモノまでのなんらかの量として「温度」なる概念が生じたのだろう。文明が生まれる前からこの概念はあったはずなので、科学的な定義は後付けでなされたことになる。私は高校の物理で、「温度」が単位体積あたりの分子の運動量の総和から定義されると習った(最新の物理学ではもっと難しい定義がなされているようだ)。たしかにモノの分子がたくさん手にぶつかれば熱い(痛い)と感じるだろうし、水の分子同士が衝突し合えばお湯はぬるく冷水は温くなるだろう。かように「温度」の概念は、「分子運動」から直感的に理解できる。同様に我々が日常に持つ概念を科学的に定義しようとする場合、もとの概念からあまり乖離しないことが望ましいだろう。また、温度を「分子の運動の総和」から理解しようとする、「一つの分子」については「温度」を定義できない。つまり、「温度」というのはマクロの概念であり、ミクロの視点ではその意味を失ってしまう。

次に「時間」について考えてみよう。これも日常でよく使われる概念だ。特徴的なのは、そこに方向性があることである。我々は過去のことは覚えているが未来のことは覚えていない。また、片付けた部屋は(その後、片付けなければ)未来に向けてどんどん散らかって行く。かように「時間」については、記憶に基づいたり、エントロピー(乱雑さ)に基づいたり、と複数の定義が可能となりそうだが、ここではエントロピーについて考える。50の青玉と50の赤玉が入った二つの小部屋の壁を取り除くと、時間の経過と共に二種類の球は混じり合うが、元には戻らない。発想を逆にすれば、玉の混じり具合から「時間」を定義することもできるだろう。この「時間」の解釈も我々の日常的な感覚にマッチしている。しかし箱の中に青玉1つの世界を考えたらどうなるだろう?ここでは過去や未来という時間を

定義できない。つまり、「温度」と同様に(エントロピーから考える)「時間」とはマクロの概念であり、やはりミクロの視点ではその意味を失ってしまうようだ。

我々は、日常の中で『個性』という言葉を使う。これと相同な単語は英語の "Individuality" のように各言語に存在するので、恐らく世界中の人々に『個性』なる概念があまねく存在する。実は心理学の世界では、パーソナリティの定義はあっても、『個性』についての明確な定義はないようだ。しかし『個性』について研究する以上は、『個性』なるものをある程度は定義したい。そしてそれは「温度」や「時間」のように、我々の日々の感覚を反映したものであることが望ましい。

学校の成績が良いとそれは『個性』か?絵が上手いとそれは『個性』か?外向性、誠実性、協調性などはどうだろうか?これらの個人差は『個性』の重要な要素かもしれない。しかし我々が日常において『個性』という言葉を使う時、そんな単純な意味では使っていない。我々は生活の中で『個性』という言葉、より抽象的な概念、より上位の「その人の《人となり》を端的に表象するもの」あるいはさらに「その背後にある行動原理も含めたもの」として使っている。つまり、『個性』とは、「温度」や「時間」と同様にバラバラの要素にしたのではその意味を失ってしまう、マクロの概念であることがわかる。また、一見バラバラに見える個々の要素(生真面目、外交的、絵が上手など)は、実はランダムに表出するのではなく、その人なりの「クセ」に従って連関して発現してくる。その「クセ」、言い換えれば「それぞれの要素の表出の背後にあるなんらかの上位の行動原理」を我々が感じとった時に、我々はその人の『個性』を見出すのであろう。この「個々の行動原理と要素の発露」のことを、私は『個性』と呼びたい。

脳はブラックボックスであ

り、様々な内的・外的インプットを受容すると、それに応じて人それぞれの多様なアウトプットを出す。またこのブラックボックスは気まぐれで、いつも同じアウトプットをするとは限らない。暑い日に、アイスクリームを食べたくなるかと思えば、冷やし中華を食べたくなることもある。また、人によってはアツアツのラーメンを欲することもあるだろう。しかしこのブラックボックスは単にランダムに出力するわけではない。それぞれの個人でその人なりの出力の「クセ」がある。つまり、その脳の「クセ」について研究することが、『個性』を理解する本質的なアプローチであろう。しかし脳は多層的に理解しないとその実体には迫れない。そのため、《ゲノム(遺伝子)やエピゲノム、経験や環境》などの違いが、《シナプスレベル、細胞レベル、神経回路レベル》でどのように多様性をもたらし、個人に独特な行動の表出につながるのか、そのしくみについて理解しなくてはならない。私は、こうした多層的なアプローチによって、個人々の「脳のクセ」あるいは「行動原理と要素の発露」の理解が進み、『個性』の科学的実体が明らかになっていく、と考えている。また、脳の集合体ともいえる共同体や社会にも何らかの「クセ」が生まれるのではないかと国民性や県民性、校風、宗教などをそれで説明できる可能性はあるのか?ヒトの進化とともに『個性』も進化するか?こうした問いも次世代の『個性』研究の対象となってくるだろう。『個性』とはかくも面白い研究対象である。

