



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2号 2017年9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. **02**  
2017.09

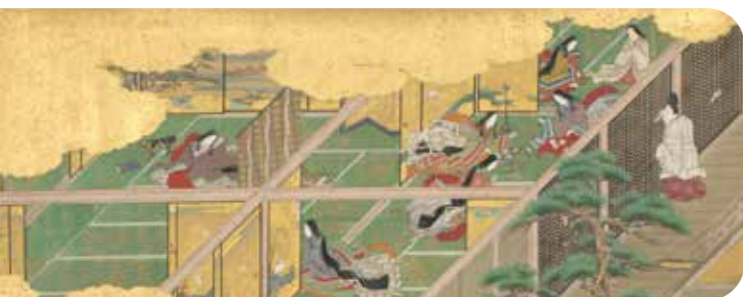


# 「個性」創発脳

Integrative Research toward Elucidation of Generative Brain Systems for Individuality

## News Letter

Vol. **02**  
2017.09



表紙絵：源氏物語絵巻(1660) ニューヨーク公立図書館

## CONTENTS

領域代表挨拶	02
班員リスト	03
公募研究	
A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究	04
A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究	13
A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル	28
研究成果報告	35
第2回領域会議報告	36
国際連携活動報告	38
活動報告・予定	40
「個性を思う個人」 保前 文高	41

### 領域代表挨拶



平成28年度に発足した本領域は「多様な個性」がどのように創発されるのか?という問いを共通に、人文社会系、生物系、理工系の分野の研究者が結集し、我が国にこれまでに無かった複合的なチームで研究推進を目指しています。今年4月より公募の31課題が加わり、7月7日～9日に行われた領域会議では、夜の部に「個性」検討会を行いました。「各自の考える個性」について説明するスライドを発表の中に盛り込んで頂き、そのうちの10例を取り上げて議論しました。新たに参画された皆さんの交流の機会としても良い試みであったと思います。

日常的にもよく使う言葉であるため、私たちは皆、漠然と「個性」に対するイメージを持っています。「個性」をどのように捉えるかについては、心理学の中でもパーソナリティ研究において歴史と伝統がありますが、生物学の研究者も、多様な細胞や種を分類し、同種の動物の中に見られる「個体差」に気づいてきました。本領域研究を推進する上で、動物を扱う研究者が人間を対象とした研究から多くを学ぶことができると考えますし、その逆もまたありえると考えます。それらを支える計測技術、解析原理などがより発展し、領域内の連携や共同研究の推進を期待します。

領域会議の企画・運営をご担当頂きました九州大学の中島欽一先生、今村拓也先生、たいへんお世話になり、誠にありがとうございました。お忙しい中、ご参加頂きましたアドバイザーの鍋島陽一先生の総評でのお言葉を、備忘録として記しておきます。「良い研究をする上で大事なこと、一つ、心を自由にすること。二つ、心の準備をしておくこと、三つ、やりきる心の強さを持つこと」。後から振り返ったときに、広い学術分野の中で本領域の足跡が残ることを願っています。

領域会議帰路の東北新幹線にて  
**大隅 典子**

### 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 言語科学教室 准教授
	分担	渡辺 はま	東京大学大学院教育学研究科 身体教育学コース 特任准教授
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	千葉大学文学部行動科学科 心理学講座・大学院人文社会科学研究所・大学院融合科学研究科 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
	分担	今村 拓也	九州大学大学院医学研究院 応用幹細胞医学部部門 基盤幹細胞学分野 教授 九州大学大学院医学研究院 応用幹細胞医学部部門 統合的組織修復医学分野 准教授
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モリとその制御	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 応用幹細胞医学部部門 統合的組織修復医学分野 准教授
	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
個性の多様性を担保する遺伝子の解析	分担	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	菅野 康太	鹿児島大学文学部人文学科 講師
	計画代表	今吉 格	京都大学生命科学研究科 特任准教授
生後脳神経新生を介した「個性」創発機構	計画代表	今吉 格	京都大学生命科学研究科 特任准教授
「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 イメージングゲノミクス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	郷 康広	自然科学研究機構新分野創成センター プレインサイエンス研究分野 特任准教授
	計画代表	冨永 貴志	徳島文理大学神経科学研究所 准教授
	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
	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
「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
	計画代表	柴田 智広	九州工業大学大学院生命体工学研究科 人間知能システム工学専攻 教授
	分担	夏目季代久	九州工業大学大学院生命体工学研究科 人間知能システム工学専攻 教授
「個性」を発見するマーカー表現型記録・マイニングシステムの開発	分担	夏目季代久	九州工業大学大学院生命体工学研究科 人間知能システム工学専攻 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 ユニットリーダー

### 公募班員リスト

研究課題名	氏名	所属施設/職名	
A01 VMA1 変異と体験が情動の個性に及ぼす影響：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	
	行動・脳機構・遺伝子の包括的個人差モデルと個性の描出	地村 弘二	慶應義塾大学理工学部 生命情報学 准教授
	損傷脳からみた「個性」に関する統合的研究	鈴木 匡子	山形大学大学院医学系研究科 内科学第三講座 神経学分野 教授
	脳情報デコーディングによる「食嗜好」と「摂食障害/肥満傾向」の予測	鈴木 真介	東北大学学際科学フロンティア研究所 助教
	ADHD 行動特性の個性表出を目指したfNIRS脳機能検査の早期適用化	檀 一平太	中央大学理工学部 人間総合理工学 教授
	ヒト記憶の個性を産み出す神経基盤：社会性と加齢	月浦 崇	京都大学大学院人間・環境学研究所 認知・行動科学講座 教授
	双子の脳内意味象の可視化による個性脳の定量理解	豊田 峻輔	山梨大学大学院総合研究部 医学研究員
	色覚の多様性からとらえる個性の総合的研究	平松 千尋	九州大学芸術工学研究院 助教
	発達障害者の得意・不得意のもとになる個性創発の認知神経基盤の解明	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
	他個体認知・社会性および空間認知の基盤となるシナプス分子SEPT3の解析	上田(石原)奈津実	名古屋大学理学研究科 講師
A02 意思決定スタイルの個性創発と適応破たんとしての精神疾患発症脆弱性の統合的理解	井口 善生	福島県立医科大学附属生体情報伝達研究所 生体機能研究部門 助教	
	アリの行動変異を創出する社会的要因とエピゲノム機構	岡田 泰和	東京大学総合文化研究科 広域システム科学系 助教
	親和的な個性の獲得・制御メカニズムの解明	岡部 祥太	自治医科大学医学部 生理学講座 神経脳生理学部門 ポスト・ドクター
	「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
	社会行動制御回路の基盤解明による個性検出系の確立と個性創発の理解	喜田 聡	東京農業大学生命科学部 バイオサイエンス学科 教授
	妊娠期の外環境酸素による子の「個性」創発機構	酒井 大輔	同志社大学大学院脳科学研究科 特任任用助教
	視覚経験による個人的回路の創出機構	杉山 清佳	新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授
	経験による個性変容の脳内メカニズムの解明	恒岡 洋右	東邦大学医学部 助教
	嗅覚刺激が個性の創発に及ぼす影響	西住 裕文	福井大学学術研究院医学系部門 准教授
	ヒト型自閉症モデルマウスによる個性の形成メカニズムの解明	西山 正章	九州大学生体防御医学研究所 分子医科学分野 准教授
A03 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	新規性認識機構を介する記憶アップデート基盤の解明	福島 穂高	東京農業大学生命科学部 バイオサイエンス学科 助教
	个性的ジェンダーのニューロン機構	山元 大輔	東北大学大学院生命科学研究所 教授
	自発的行動に起因する発声学習表現型の個性創発の神経分子基盤の解明	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
	好き嫌いや積極性の個性を生み出す神経回路基盤とその修飾機構	渡部 文子	東京慈恵会医科大学総合医学研究センター 臨床医学研究所 教授
	初期神経発生過程に生じる体細胞変異の頻度とパターンの解析	井上(上野)由紀子	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第六部 研究員
	動的階層モデルによる行動形質の形成過程解析	岩本 和也	熊本大学大学院生命科学研究所 分子脳科学分野 教授
	記憶の個性を細胞レベルで定義する光学技術の開発	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
	不安の個体差を担うシナプス機構の解析	後藤 明弘	京都大学大学院医学研究科 システム神経薬理学部門 特任助教
	「個性」創発メカニズム解明のための樹状突起スパインイメージング法の開発と応用	小林 克典	日本医科大学薬理学 准教授
	個性を担う精神活動の大規模解析	坂本 雅行	東京大学大学院医学系研究科 助教
個性を担う精神活動の大規模解析	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	

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



VMAT1 変異と体験が情動の個性に及ぼす影響:  
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  
Akashi HD, Cadiz A, Shigenobu S, Makino T and Kawata M: Differentially expressed genes associated with adaptation to different thermal environments in three sympatric Cuban Anolis lizards. *Molecular Ecology*, 25, 2273-2285, 2016

Tamate S, Kawata M, Makino T: Contribution of non-ohnologous duplicated genes to high habitat variability in mammals. *Molecular Biology and Evolution* 31, 1779-1786, 2014

Tsuda EM, Kawata M: Evolution of gene regulatory networks by fluctuating selection and intrinsic constraints. *PLoS Computational Biology* 6(8): e1000873, 2010

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)。さらに、ヒトの個性は、ゴリラ、チンパンジ他の類人猿と共通であることが示され、自然選択によって維持される遺伝的変異によって個性が維持されているのではないかと指摘されています(Weiss et al. 2012)。そこで、私たちは、人類の進化過程で自然選択により適応的な進化を経験し、かつ集団中に自然選択により積極的に維持されている精神疾患リスクアレルを追うことで、人類特有の精神的特徴とその個性がいかに生まれ、維持されているかに迫れると考えました。これまでの研究で、データベースに登録され、15種の哺乳類で精神疾患関連遺伝子1対1のオーソログ(共通祖先から派生したと考えられる配列相同性の

高い遺伝子対)となっている遺伝子1003個のうち、小胞モノアミントランスポーター1(VMAT1)遺伝子に生じたヒト系統特異的なアミノ酸配列の変化が、自然選択により生じたものであり、人類の精神機能の進化に大きな役割を果たした可能性が示唆されました。公募研究では、この遺伝子多型がなぜ集団中に維持されているのかを、東北メディカル・メガバンク機構の大規模データを用いて解析すると同時に、将来的には、ゲノム編集をはじめとする変異導入技術を用いて、各遺伝子型のトランスポーター活性や、マウス脳内でのモノアミン動態および個体の行動パターンを解析するなどして、この多型が表現型に与える影響について総合的に解明したいと考えています。この研究を通して、個性の遺伝的・生理学的機構だけでなく、なぜ個性が生じ維持されているのかという進化学の視点からアプローチをしたいと考えています。

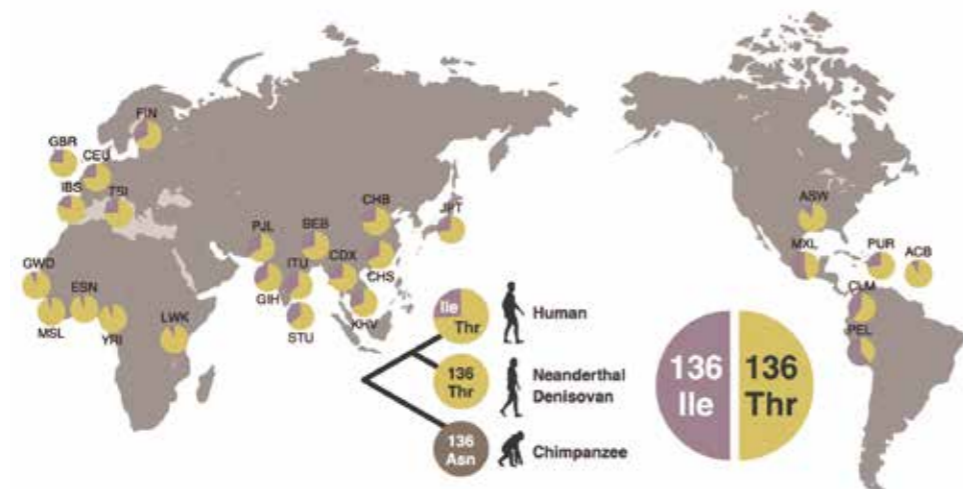


図. VMAT1の136番アミノ酸変異の進化と頻度

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



行動・脳機構・遺伝子の  
包括的個人差モデルと個性の描出



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

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*, doi:10.1093/cercor/bhx015, 2017.

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 United States of America*, 107, 8871-8876, 2010.

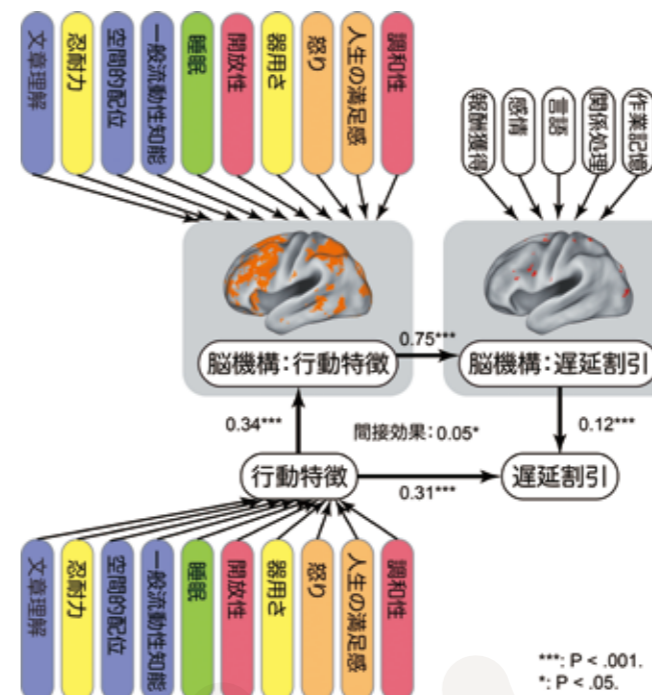
ヒトの精緻な心理機能が脳にどのように実装されているのかを理解したいと思ってきました。この疑問を解くために、これまで非侵襲脳機能計測を用いて行動と脳機能の関連を調べてきました。とりわけ、実行制御や意思決定など、ヒトで発達していると考えられている心理機能に着目し、行動課題遂行中のヒト脳を機能的MRIで撮像して大域的な脳機構を調べてきました(Jimura et al. 2010; 2013; 2017)。そして、個々人の心理機能の特徴が行動に反映されているとすれば、行動と脳機能の個人差を解析することにより、ヒトに特有な脳機構を詳細に理解できるのではないかと考えてきました。

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。

Human Connectome Project (HCP: <http://www.humanconnectome.org/>)は、ヒトの脳回路機構の全容を解明することを目的とし、ヒト

被験者に対し、行動検査と脳画像の撮像を行います。一貫した個人から、70の行動指標と、7つの行動課題遂行中の脳機能画像、安静時脳機能画像を収集しており、2017年6月現在、1200人分のデータが公開されています。これまで、HCPのデータを解析することにより、安静時の脳機能が、行動特徴の個人差を反映しており(Smith et al. *Nat Neurosci* 2015)、行動課題遂行中の脳活動を個人レベルで復元(Tavor et al. *Science* 2015)できることが示されてきました。これらの結果は、脳画像と行動特徴の大標本のデータが、脳機能と行動を個人レベルで予想できることを例示しています。

本研究課題では、HCPデータを用いて、脳機能と行動特徴の個人差に焦点をあて、高い検出力と信頼性で解析したいと考えています。意思決定の衝動性に着目した予備的解析(N=793; 図)は、このアプローチの高い潜在性を感じさせます。さらに、遺伝情報を組み合わせることにより、行動・脳から遺伝子までを説明できるモデルを推定したいと考えています。そして、従来の手法で解析されてきた脳と心理機能の個人差について新しい理解を提供し、個性の描出に貢献したいと思っています。



\*\*\*: P < .001.  
\*: P < .05.

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



損傷脳からみた個性に関する統合的研究



研究代表者  
鈴木 匡子 教授  
山形大学大学院医学系研究科  
内科学第三講座 神経学分野

主要論文  
Suzuki K, Otsuka Y, Endo K, Fujii T, Yamadori A: Visuospatial deficits due to impaired visual attention: Investigation of two cases of slowly progressive visuospatial impairment. *Cortex* 39:327-342, 2003

鈴木匡子. 皮質電気刺激—言語野の同定. *Brain and Nerve* 64:993-999, 2012

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

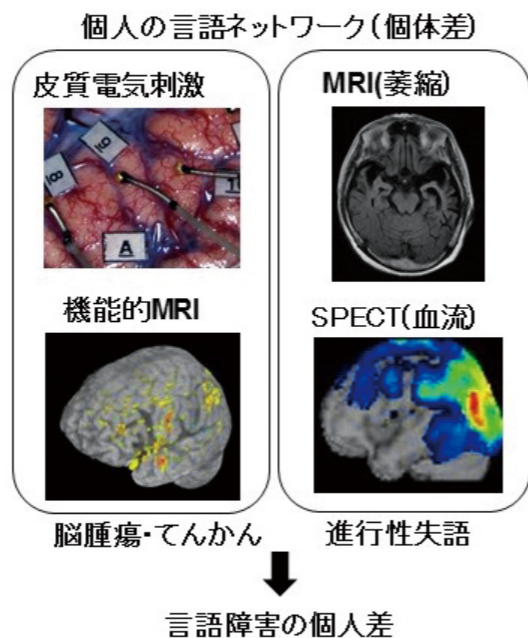
脳の働きの中で「個性」がもっとも際立つのは、認知、行動などを含む高次脳機能です。「個性」を生み出す機構を解明するためには、高次脳機能を支えている神経基盤の個人差を知る必要があります。ヒトの高次脳機能の「個性」は、脳が壊れた時にはっきりとあらわれます。すなわち、解剖学的には同じ脳部位が損傷されても出現する高次脳機能障害には幅があり、その回復過程にも個人差があります。本研究では損傷脳からみた「個性」の神経基盤の解明を目指します。

近年の神経機能画像法の発展により、主な高次脳機能について“一般的な”神経ネットワークの理解は格段に進みました。しかし、医療の現場では、各人に共通する神経基盤の知見の限界と、「個性」の重要性が認識されています。たとえば、病気の治療のため脳の一部を切除する場合には、“一般的な”言語野ではなく、各個人ごとに言語野を決定する必要があります。その部位をなるべく温存することで、術後の言語障害を最小限に抑えることができるからです。そのための方法として、留置硬膜下電極または覚醒下手術による皮質電気刺激により言語マッピングを行い、個人における言語野の範

囲を決定する手法が使われています。この方法により言語優位半球のシルビウス裂周囲領域に、個人ごとにかなりばらつきのある言語ネットワークのハブが存在することが分かってきました。我々は皮質電気刺激を用いた言語マッピングで言語ネットワークの個人差を明らかにするとともに、術前後の言語機能を詳細に検討することによって、脳損傷後の言語機能の変化とその神経基盤の個人差との関連を検討していきます。

また、神経変性疾患による原発性進行性失語症の患者では、言語の各機能が個人により多様な過程を経て崩壊していきます。この多様な症状と、脳萎縮部位、脳血流低下部位、病前の言語機能などとの関連を経時的に調べることにより、言語機能の個性とそれを支える神経基盤を検討することができます。

以上のように、脳の器質的損傷により言語がどのように変化するかを個人毎に詳細に検討し、皮質電気刺激や神経画像法などを組み合わせることで、言語機能の個性とその神経基盤を明らかにしていくことを目標にしています。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



脳情報デコーディングによる「食品嗜好」と「摂食障害/肥満傾向」の予測



研究代表者  
鈴木 真介 助教  
東北大学  
学際科学フロンティア研究所

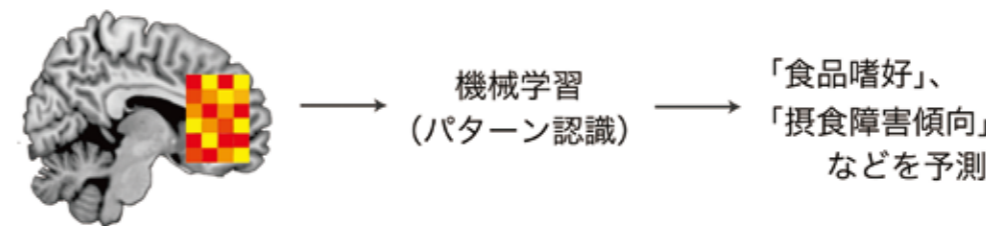
主要論文  
Suzuki S, Jensen ELS, Bossaerts P, O' Doherty JP: Behavioral contagion during learning about another agent's risk-preferences acts on the neural representation of decision risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, Vol.113, pp. 3755-3760, 2016.

Suzuki S, Adachi R, Dunne S, Bossaerts P, O' Doherty JP: Neural mechanisms underlying human consensus decision-making. *Neuron*, Vol. 86, pp. 591-602, 2015.

Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, Ichinohe N, Haruno M, Cheng K, Nakahara H: Learning to simulate other's decisions. *Neuron*, Vol. 74, No. 6, pp. 1125-1137, 2012.

我々は子供の頃から「好き嫌いをなくしなさい」と言われて育ちます。「食べ物の好き嫌い(=食品嗜好)」は一般的な個性・個人差ですが、極端に偏った食品嗜好は肥満や摂食障害などの原因になり得るからです。近年、ヒトを対象とした機能的脳イメージング(functional MRI)研究の進展により、「極端な食品嗜好や肥満・摂食障害などは、“食品を含む様々なモノの価値を計算する報酬系”と呼ばれる脳領域の異常によって引き起こされる」可能性が示唆されています。例えば、拒食症患者は「報酬系の一部である線条体の活動パターンが健常者と大きく異なり、脂肪を多く含んだ食品を極端に忌避する」ことが報告されています。これらの背景を踏まえ、本研究では、機能的脳イメージングのデータをパターン認

識などの機械学習の手法を用いて解析する「脳情報デコーディング」により、「脳活動から“食品嗜好の個人差”及び“将来の肥満/摂食障害傾向”を予測する手法”の開発を目指します。また、「どこの脳領域の活動が予測に寄与するのか?」を検証することで、食品嗜好や摂食障害傾向の個性・個人差を生み出す神経メカニズムを解明することを目指します。本研究の成果は、「ヒトの生存に根源的な役割を果たす“食べるという営み”に関する個性の創発メカニズム」を神経メカニズムという観点から明らかにするとともに、食品嗜好と密接な関係があると考えられている「肥満や摂食障害」の早期発見や予防治療に貢献し得ると考えています。





研究代表者  
檀 一平太 教授  
中央大学理工学部  
人間総合理工学科

主要論文

Monden Y, Dan J, Nagashima M, Dan H, Uga M, Ikeda T, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Hirano D, Taniguchi T, Shimoizumi H, Watanabe E, Yamagata T: Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS. *NeuroImage: Clin*, 9, 1-12, 2015

Nagashima M, Monden Y, Dan J, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi MY, Watanabe E, Yamagata T: Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using functional near-infrared spectroscopy. *Nurophotonics*, 1, 015001, 2014

Tsuzuki D, Dan J: Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*, 85, 92-103, 2014

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



ADHD児行動特性の個性表出を目指したfNIRS脳機能検査の早期適用化

注意欠如多動症 (ADHD) は、不注意、多動・衝動性を中核症状とする発達障害とされている。5%程度という高い有病率と、学業不振や社会不適応、精神疾患の発症という二次障害の危険から、ADHDは重大な社会的問題となっている。一方で、注意欠如多動症 (ADHD) 患者の行動特性の中には、疾患の症状ではなく、個性として表出すべきものもある。たとえば、「課題や活動を整理することができない」という不注意症状は、「あふれる好奇心」の副産物でもある。あるいは、「衝動に駆られて突き動かされるような感じがして、じっとしていることができない」という多動・不注意症状は、「迅速な行動力」と表裏一体である。偉人の中にも、トマス・エジソン、J.F.ケネディ、坂本龍馬等、ADHDと推測される人物も多い。

このような行動特性が「個性」になるか、「障害」になるかによって、ADHD児の生活の質 (QoL) は大きく異なってくる。そして、ADHD児の行動特性が個性として発現すれば、その集積として、社会的な生産性も向上する。ADHDであることを否定するのではなく、ADHDという診断を本人や家族が受け入れた上で、改善すべき問題は治療し、望ましい行動特性を個性として活かしていくという方針を積極的に採用することが、ADHD児の

QoL改善の鍵となる。

ADHD児の「症状」が「個性」として発揮されるためには、早期診断と早期治療が必須である。申請者らは、6歳以上の児童について、光による脳機能イメージング法、fNIRSを用い、右前頭前野の脳活動をバイオマーカーとして、①ADHD児と定型発達児を判別、②投薬による治療効果を判断することに成功した。これらの先鋭的成果を発展させ、3-5歳の未就学児に対して、fNIRS脳機能画像検査によるADHDの病態把握を実現する。そのために検査課題にゲーミフィケーションの要素を導入する。児童の好奇心と集中力をうながすことによって3歳児からでも安定的に脳機能検査を行なえる、エピソードGo/Nogo課題を作成する。その実効性を現行課題との比較によって、定量的に明らかにする。本研究は、未就学児でのfNIRS脳機能検査にもとづくADHD診断の実現を目指す。これにより、客観的な脳機能バイオマーカーに基づく、ADHDの早期診断法が確立し、就学前からADHDの投薬治療に備えるという革新的ADHD医療が実現する。そしてひいては、早期治療の実現によって、ADHD児のQoLを向上させ、行動特性を個性として表出するための支援技術の創出が可能となるだろう。



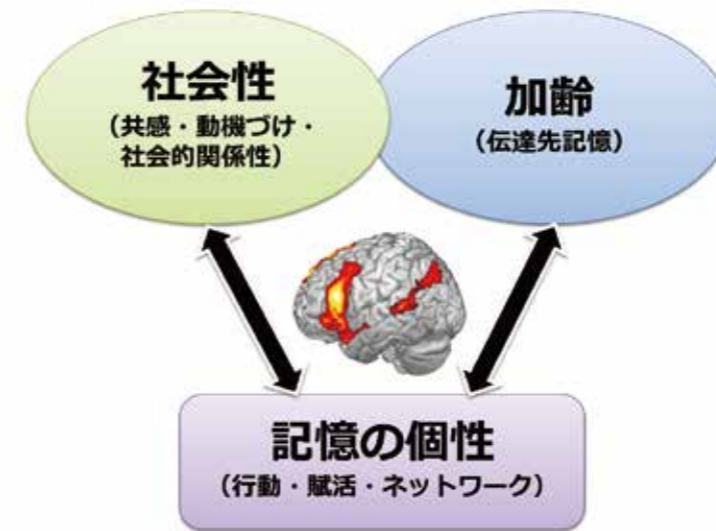
A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



ヒト記憶の個性を産み出す神経基盤：社会性と加齢

ヒトの認知機能には個人差があります。中でも、記憶における個人差は日頃からよく経験されるものです。しかし、それがどのような脳内機構を基盤として創出されているのかについてはほとんど明らかになっていません。本研究では、ヒト記憶の個人差を産み出す要因として、①社会的文脈での特性の違いと②加齢の要因に着目し、記憶に関連する神経基盤がこれらの要因によってどのような影響を受けるのかについて、脳機能イメージング法のひとつである機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 法を用いた研究から解明することを目的とします。①社会的文脈での特性の違いが記憶に与える影響とその神経基盤については、特に「共感」や「競争」のような他者との関係性に関する社会的特性の個人差と記憶との相互作用に着目します。ヒトは他者との社会的相互作用の中でさまざまな感情を抱きますが、その強さは個人の共感性や社会的動機づけの強さによって異なります。たとえば、他人に対して強く共感できる人であれば、他人のふるまいや考え方を自分と近づけて捉えることが容易になり、他人に対する親近感を強く感じるかもしれません。また、負けず嫌いの傾向が強い人であれば、他者との競争において勝利した場合には、競争に

無頓着な人よりも強い喜びを感じるかもしれませんし、逆に負けた場合には大きく落胆するかもしれません。本研究では、社会的関係性の中で生じる多様な感情と記憶との相互作用が、社会的特性の個人差によって影響を受ける脳内機構に迫ります。②加齢が記憶に与える影響とその神経基盤については、比較的新しい記憶の概念である「伝達先記憶」の神経基盤が、加齢によってどのように変化するかについて検証します。伝達先記憶とは、「誰に」言ったのかに関する記憶と定義されています。普段の生活の中で、「何を」言ったのかは覚えていても、「誰に」言ったのかを忘れてしまうことが、高齢者でしばしば観察されます。先行研究では、高齢者ではこの「誰に」言ったのかに関する伝達先記憶が、「何を」言ったのかに関する記憶よりも大きく低下することが報告されています。しかし、その伝達先記憶の低下の原因となる脳内機構については、未だにほとんど解明されていません。本研究では、伝達先記憶のような詳細な記憶の処理における加齢変化に関する脳内機構の解明をめざします。これらの研究を通して、ヒトの認知機能の個性に影響を与える要因とそのメカニズムの一旦が明らかになることが期待されます。



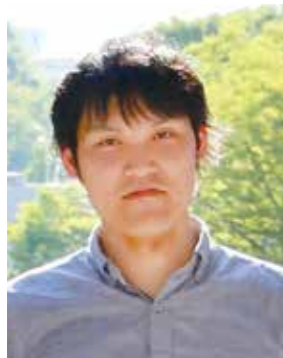
研究代表者  
月浦 崇 教授  
京都大学大学院人間・環境学研究科  
認知・行動科学講座

主要論文

Sugimoto H, Shigemune Y, Tsukiura T: Competing against a familiar friend: Interactive mechanism of the temporo-parietal junction with the reward-related regions during episodic encoding. *NeuroImage*, 130, 261-272, 2016

Tsukiura T, Shigemune Y, Nouchi R, Kambara T, Kawashima R: Insular and hippocampal contributions to remembering people with an impression of bad personality. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8, 515-522, 2013

Tsukiura T, Cabeza R: Remembering beauty: Roles of orbitofrontal and hippocampal regions in successful memory encoding of attractive faces. *NeuroImage*, 54, 653-660, 2011



**研究代表者**  
豊田 峻輔 医学研究員  
山梨大学大学院総合研究部  
(日本学術振興会 特別研究員PD)

**主要論文**

Tarusawa E, Sanbo M, Okayama A, Miyashita T, Kitsukawa T, Hirayama T, Hirabayashi T, Hasegawa S, Kaneko R, Toyoda S, Kobayashi T, Kato-Itoh M, Nakauchi H, Hirabayashi M, Yagi T, Yoshimura Y: Establishment of high reciprocal connectivity between clonal cortical neurons is regulated by the Dnmt3b DNA methyltransferase and clustered protocadherins. *BMC Biology*, 14, 103, 2016

Toyoda S, Kawaguchi M, Kobayashi T, Tarusawa E, Toyama T, Okano M, Oda M, Nakauchi H, Yoshimura Y, Sanbo M, Hirabayashi M, Hirayama T, Hirabayashi T, Yagi T: Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered Protocadherin genes, generating single neuron diversity. *Neuron*, 82, 94-108, 2014

Yokota S, Hirayama T, Hirano K, Kaneko R, Toyoda S, Kawamura Y, Hirabayashi M, Hirabayashi T, and Yagi T: Identification of the cluster control region for the protocadherin-beta genes located beyond the protocadherin-gamma cluster. *J Biol Chem*, 286, 31885-31895, 2011

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



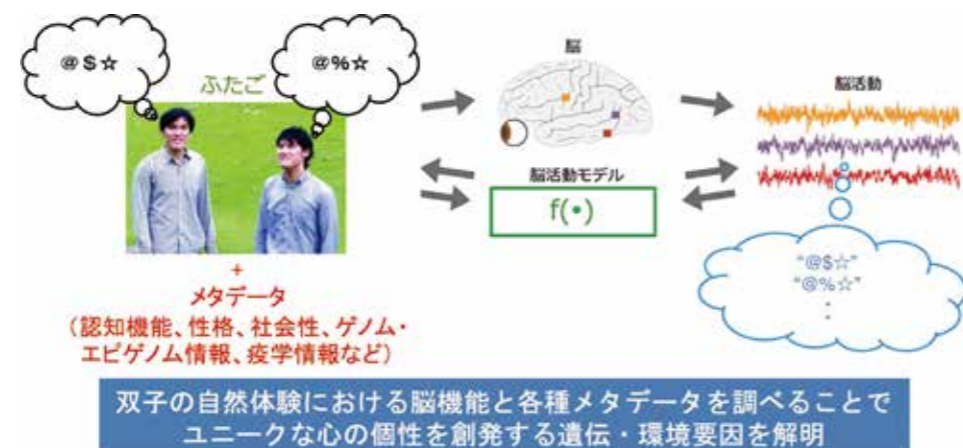
双子の脳内意味表象の可視化による  
個性脳の定量理解

脳は認知や記憶などの高度な情報処理を行い、こころの個性を生み出す基盤であるが、その生得性と獲得性についてはあまり理解が進んでいない。長年の霊長類や齧歯類を用いた実験により、並列分散的な脳の機能性は生後の経験に依存して形成されると考えられており、世界中で精力的に研究が進められてきた。その一方で、近年、齧歯類において神経細胞が活動する以前の発生期のエピジェネティック制御が脳の個性化や回路の特異化に関与していることを世界に先駆けて報告し、脳の機能表現におけるゲノミクス・エピゲノミクスの重要性が示唆されている(Toyoda et al. 2014 *Neuron*)。しかしながら、ヒト・霊長類は高次の認知機能が解析可能であるものの、クローン化された実験マウスに比べて遺伝的に不均一なため、その表現型の個性を定量化することや、その背景となる遺伝要因および環境要因を評価することは困難であった。

双生児は遺伝情報をほぼ100%共有する一卵性双生児と、約50%を共有する二卵性双生児に大別され、両集団を比較することでヒトの多様な表現型における遺伝・環境要因を定量化することが可能である。双生児を対象とした高次脳機能研究として、これまで多くの研究が行われてきたものの、ある特定の条件下における脳活動を計測しているものに限られており、より自然な知覚・認知機能における解析

は行われてこなかった。近年、脳情報通信融合研究センター (CiNet)の西本らによって、自然環境に近い視覚刺激下における脳活動の機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 計測とモデル解析を用いることで、個人ごとの脳内イメージや、様々な物体や動作などのカテゴリー (ヒト、動物、乗り物など) の脳内表現の定量化・可視化が可能となった (Nishimoto et al. 2011 *Curr Biol*; Huth, Nishimoto et al. 2012 *Neuron*; Cukur, Nishimoto et al. 2013 *Nature Neurosci*)。

そこで本研究では、連携研究者である情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター (CiNet) の西本伸志主任研究員と西田知史研究員、及び大阪大学ツインリサーチセンターとの共同研究として、双子を対象にしたfMRI計測による脳内意味表象の可視化を行うとともに、認知機能や性格、社会傾向や属性等の情報、ゲノム・エピゲノム情報や疫学データを統合することによって、個性的な知覚・認知機能を創発する遺伝・環境要因の定量理解を目指す。得られる成果は精神疾患の原因解明やブレイン・マシン・インターフェース (BMI)、人工知能等の開発に貢献するとともに、テレパシーと形容されるふたごのコミュニケーションを捉えることで、個性の生物学的及び社会学的な意義についての新たな知見を創出することが期待される。



A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



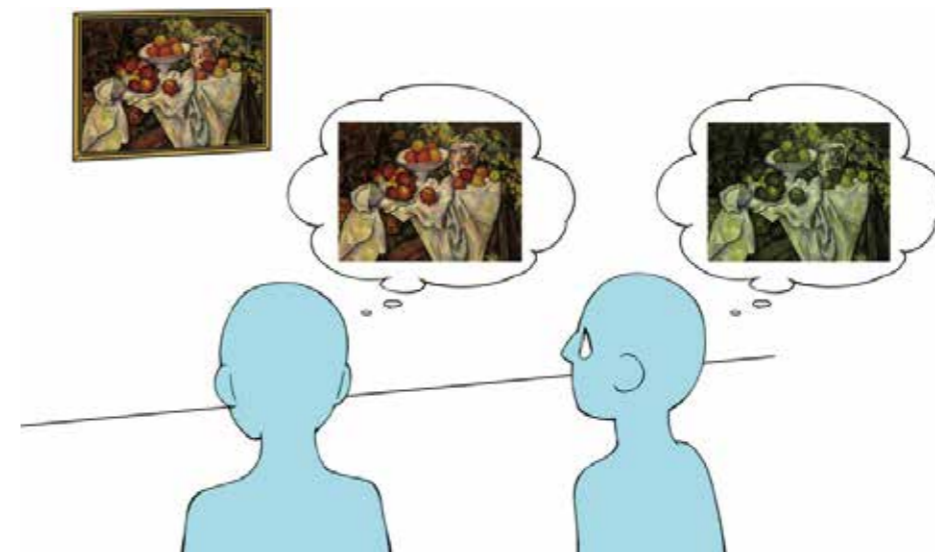
色覚の多様性からとらえる個性の総合的研究

ヒトには遺伝子の多型に基づく色覚の多様性が存在します。一般的な色覚は、光の吸収波長域が異なる3種類の錐体視細胞の比較に基づく3色覚です。しかし、5-8%の男性は、2種類の錐体の比較による2色覚や2色覚に近い見え方をする3色覚を持っています。色覚の違いによる単純な色に対する知覚の違いについては研究が進んでいますが、複雑な光景を見たときに目を向けやすい領域の違いや、印象の違いについては理解が進んでいません。また、遺伝子によって与えられた知覚を長期間経験することで、個人の知覚世界を頼りに外部環境で適応的にふるまうような発達が起こっていることも考えられます。

私達は、色覚の多様性が単色の弁別能の違いにとどまらず、複雑な画像を見たときに、どのように視線行動や印象形成の個人差に影響するかについて研究を進めています。色覚の多様性は、遺伝子レベルの違いと知覚レベルの違いとの対応が取れており、ヒトにおける個人差の中で因果関係が明確で

ある数少ない例です。よって、色覚の多様性研究は、遺伝子レベルから認知や行動、印象形成に関わる感性レベルまでを結びつけ、先天的要因と後天的要因、またその相互作用について明らかにすることが可能であり、各レベルで表れる個人差から創発されるであろうヒトの個性を総合的に理解するモデル研究になると考えます。

当研究グループでは、複雑かつ印象の個人差が反映されやすい画像として絵画や自然画像を用いて研究を進めています。本領域の様々な分野の研究者と交流するなかで、複雑な画像を見たときの1) 色覚に関連する視線パターンの抽出および、色覚特性を考慮した視覚的注意モデルの精緻化、2) 色覚や印象の違いに由来する神経活動の抽出を進めて行く予定です。このようにして、ヒトにおける個性が、遺伝子レベル、神経レベル、知覚・感性レベルでどのように形成されているかについて、色覚の多様性を軸に総合的にとらえることを目指しています。



**研究代表者**  
平松 千尋 助教  
九州大学芸術工学研究院

**主要論文**

Hiramatsu C, Melin AD, Allen WL, Dubuc C, Higham JP: Experimental evidence that primate trichromacy is well suited for detecting primate social colour signals. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 284, 20162458, 2017

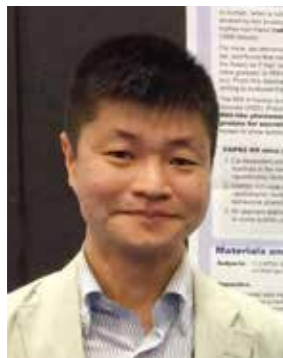
Hiramatsu C, Goda N, Komatsu H: Transformation from image-based to perceptual representation of materials along the human ventral visual pathway. *Neuroimage*, 57, 482-494, 2011

Hiramatsu C, Melin AD, Aureli F, Schaffner CM, Vorobyev M, Matsumoto Y, Kawamura S: Importance of achromatic contrast in short-range fruit foraging of primates. *Plos One*, 3, e3356, 2008

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究



発達障害者の得意・不得意のもとになる  
個性創発の認知神経基盤の解明



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

Ide M, Wada M: Salivary oxytocin concentration associates with the subjective feeling of body ownership during the rubber hand illusion. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 166, 2017.

Wada M, Takano K, Ora H, Ide M, Kansaku K: The Rubber Tail Illusion as Evidence of Body Ownership in Mice. *Journal of Neuroscience*, 36, 11133-11137, 2016.

Wada M, Suzuki M, Takaki A, Miyao M, Spence C, Kansaku K: Spatio-temporal processing of tactile stimuli in autistic children. *Scientific Reports*, 4, 5985, 2014.

日常生活での多様な個性がどのように作られるのか、特に発達障害に関連した得意・不得意を生み出す脳の仕組みを明らかにすることを目指しています。これまでの研究から、自閉スペクトラム症の方のQOL低下の原因として、感覚・運動の問題が大きいことが示唆されており、私たちが行ってきたいくつかの研究からも、自閉傾向と関連した感覚面での特徴が分かってきました。

例えば、筋骨格や皮膚座標を重視した処理が特徴的です。左右の手に与えられた触覚刺激の順番を覚えてもらう課題では、定型発達のお子さんの場合、腕交差により判断の逆転が生じます。右手は左空間、左手は右空間、と処理されるものの、処理が追いつかず、このような現象が生じると考えられます。一方、自閉スペクトラム症のお子さんの多くで、逆転が生じにくいことがわかりました。つまり、右手は右手、という皮膚座標を重視した判断を行っていることが示唆されます (Wada et al, 2014)。一方、ラバーハンド錯覚は、実験参加者の手とラバーハンドを同時に筆で刺激することで、ラバーハンドがあたかも自分の手となったような感覚を引き起こす視触覚統合課題です。自閉傾向、とりわけコミュニケーションに困難を感じている実験参加者では、ラバーハン

ドを自分の手のように感じにくく、反対に、共感性のホルモンであるオキシトシンの唾液中濃度が高い参加者は、この錯覚を感じやすいことがわかりました (Ide & Wada, 2017)。我々はマウスでもラバーハンド錯覚に近い現象が生じることを発見し (Wada et al., 2016)、自閉症モデルマウスの解析を進めております。従って、比較認知的な観点から動物モデルを用いた研究との連携も強化していきたいと考えています。

しかしながら、心理物理実験から得られたこれらの結果は個人差が非常に大きく、神経系の多様性が様々な特性を生み出している可能性が考えられました。しかも、これらの個人差が日常の得意・不得意と強く関連すると考えられます。そこで本研究では、ポストディクシオンやベイズ推定、予測など感覚相互作用に関する複数の認知実験や、ADOS-2, WAIS, BOT2などのアセスメントを行い、さらに当事者の方を対象とした聞き取りを組合せることで、どのような特性がどのような得意・不得意につながるのかを明らかにしていきます。発達障害に関連した個性を生み出す脳の仕組みに関する理解を深め、発達障害の方もそうでない方も「生きやすい」社会の実現に貢献するのが本研究の目指すところです。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



他個体認知・社会性および空間認知の  
基盤となるシナプス分子SEPT3の解析



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

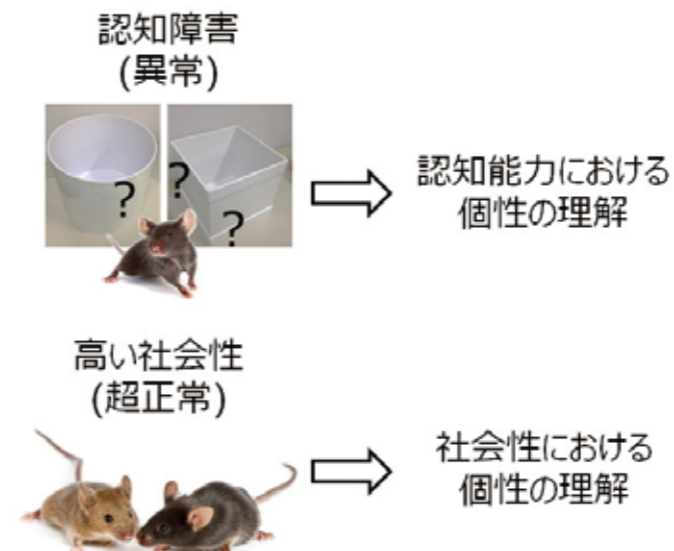
Ageta-Ishihara N, Yamazaki M, Konno K, Nakayama H, Abe M, Hashimoto K, Nishioka T, Kaibuchi K, Hattori S, Miyakawa T, Tanaka K, Huda F, Hirai H, Hashimoto K, Watanabe M, Sakimura K, Kinoshita M: A CDC42EP4/septin-based perisynaptic glial scaffold facilitates glutamate clearance. *Nature Communications*,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

Ageta-Ishihara N, Yamakado H, Morita T, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Takahashi R, Kinoshita M: Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. *Molecular brain*, 6, 35, 2013.

重合性ヌクレオチド結合蛋白質であるセプチン細胞骨格は細胞分裂蛋白質として発見された分子ではあるが、最終分化した神経系で最も高発現します。セプチンはアルツハイマー病やパーキンソン病、自閉症にも関与することが示唆されており、神経疾患に密接に関連する重合性GTP結合蛋白質として認識されています。分裂細胞においては収縮環や鞭毛のリングの構成成分として、多数の分子を集積し相互作用させる足場として、また、細胞の微小領域における分子の局在や非対称性を保証する拡散障壁としての役割が報告されています (Sharma et al., *Nature* 2013; Koch et al., *Cell* 2015)。一方で神経系では、申請者がセプチンはヒストン脱アセチル化酵素HDAC6による微小管脱アセチル化の物理的足場として働くことで、微小管の安定化レベルを最適化し神経突起伸長を制御することを見出しました (Ageta-Ishihara et al., *Nature Commun* 2013)。さらに成体小脳では、パーガマンガリアにおいてセプチン-CDC42EP4(セ

プチン会合分子)複合体はグルタミン酸トランスポーターGLASTを平行線維-プルキンエ細胞間シナプス近傍に集積させる足場として機能し、グルタミン酸クリアランスと運動学習を促進することを見出しました (Ageta-Ishihara et al., *Nature Commun* 2015)。現在は、セプチン機能破綻により生じる行動特性を明らかにするため、セプチン欠損マウスの系統的行動解析を行い、標準的な個性と比べて認知能力、社会性において強い偏差を示すことを見出しています。本研究では、認知機能障害について責任領域の確定を行うとともに、責任領域のニューロンの形態(樹状突起、スパイン体積、シナプス密度、PSD面積)などを精査し、認知機能の個性創出におけるセプチン細胞骨格の役割を明らかにすることを目指します。また、社会性行動の基盤となる責任領域を確定し、異常な社会性を示す個性の理解から社会性の個性を生み出す分子基盤の理解を目指します。将来的には自閉症の理解に繋がる研究成果を得ることを目標とします。





**研究代表者**  
井口 善生 助教  
福島県立医科大学  
附属生体情報伝達研究所  
生体機能研究部門

**主要論文**

Iguchi Y, Lin Z, Nishikawa H, Minabe Y, Toda S: Identification of an unconventional process of instrumental learning characteristically initiated with outcome devaluation-insensitivity and generalized action selection. *Scientific Reports*, 7:43307, 2017

Iguchi Y, Kosugi S, Lin Z, Nishikawa H, Minabe Y, Toda S: Pre-stress performance in an instrumental training predicts post-stress behavioral alterations in chronically stressed rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9: 119, 2015

Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S: Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. *PLoS ONE*, 9:e114024, 2014

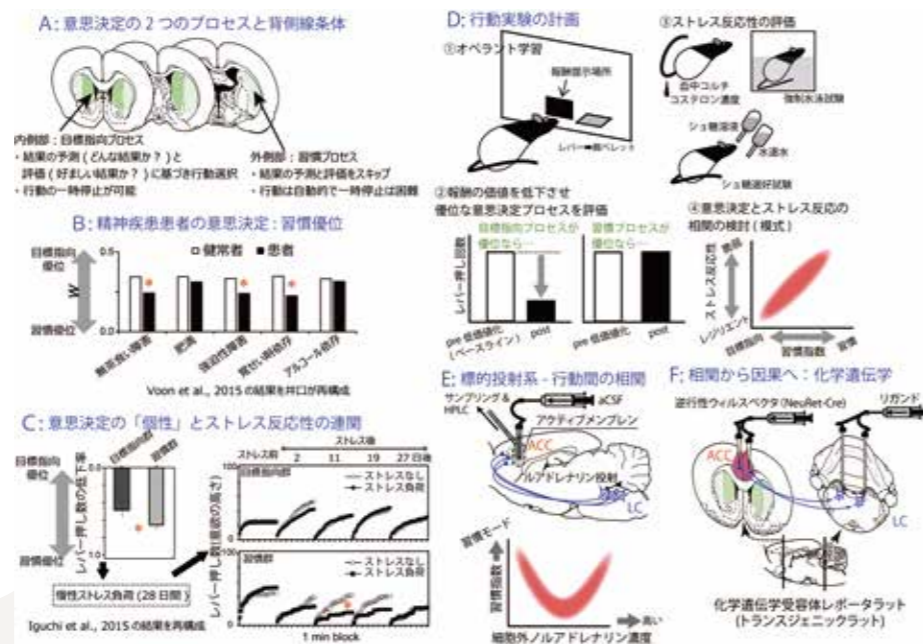
A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



意思決定スタイルの個性創発と適応破たんとしての精神疾患発症脆弱性の統合的理解

生きることは絶え間ない行動選択、すなわち、意思決定の連続といえます。ヒトや動物の意思決定は、行為の結果に関する予測や評価に依存する目標指向プロセス(緩慢・熟慮的)と、同様の環境における過去の成功事例の記憶に依存し、予測・評価をスキップした習慣プロセス(迅速・反射的)の二者が競合的に働いた結果として出力されると考えられてきました(A)。適応的な生活をおくるためには、学習段階に応じた両プロセス間の機能的バランスがはかられる必要がありますが、精神疾患やそのリスクファクタであるストレスはこのバランスを崩し、習慣プロセス優位な状態を作り出すことが知られています(B)。しかし、ストレス反応性には大きな個体差がみとめられ、ストレス高感受性で適応困難を示す脆弱個体と、レジリエンス(精神疾患を発症しない状態を維持できること、抗病力)を備えた個体が混在しています。したがって、生理的な意思決定スタイルにも目標指向⇄習慣というスペクトラム様の「個性」が存在し、これがストレス反応性の個体差と連関する可能性が高い、と考えられます。我々は、この仮説を検証するために動物モデル研究をおこなってきました。意思決定の素過程であるオペラント学習を多数のラットに訓練したとき、目標指向プロセス優位な個体群と習慣プロセス優位な個体群が存在することを確認し、

後者のストレス脆弱性がより高いことを明らかにしました(Iguchi et al., 2015, C)。この成果をさらに深化させ、意思決定とストレス反応性の個体差を結びつける脳内メカニズムを明らかにすることが本研究の目標です。  
青斑核から前帯状皮質に投射するノルアドレナリン(NA)系は、意思決定とストレスのいずれにも関与することが知られています。そのため、この投射系に機能的な「個性」が存在し、これが意思決定とストレス反応性の個体差を生み出しているのではないかと予想しました。本研究は、実験心理学的行動課題(D)・生化学的解析(E)・遺伝子改変技術に基づく投射経路特異的な活動操作(F)、を有機的に組み合わせ、この仮説検証に挑みます。まず、NA投射系の機能的個体差を生化学的手法により定量し、行動レベルの個体差との「相関関係」を明らかにしていきます(E)。この結果を踏まえ、同投射系の活動を化学遺伝学ツールにより選択的に操作、行動に及ぼす影響を評価することで回路-行動間の「因果関係」の解明を目指します(F)。その成果は、意思決定に障害をきたす様々な精神疾患に共通した病態の解明と、これまで困難であった精神疾患の予防、及び治療最適化に道を拓くと期待されます。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



アリの行動変異を創出する社会的要因とエピゲノム機構

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、トゲオオハリアリというアリの行動変異に着目し、女王とワーカーのカースト役割の分化や、ワーカー内で行動変異が生じるしくみについて研究を進めています。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、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などを用いて、個体

間相互作用を含めた大規模な行動解析を行い、行動適応の仕組みの解明をめざします。また、行動変異をもたらす至近要因・分子基盤として、脳内の遺伝子発現が行動の違いやカースト差をうまく表現していることがわかってきました。脳や組織における遺伝子発現プロファイルについて次世代シーケンサー (RNAseq) による定量化などを行い、その創出機構とゲノム機構から至近要因・究極要因の統合的理解をめざします。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ようと考えています。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翅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



**研究代表者**  
岡田 泰和 助教  
東京大学総合文化研究科  
広域システム科学系

**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



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



親和的な個性の獲得・制御メカニズムの解明



研究代表者  
**岡部 祥太** ポスト・ドクター  
 自治医科大学医学部  
 生理学講座 神経脳生理学部門

主要論文  
 Okabe S, Tsuneoka Y, Takahashi A, Ooyama R, Watarai A, Maeda S, Honda Y, Nagasawa M, Mogi K, Nishimori K, Kuroda M: Pup exposure facilitates retrieving behavior via the oxytocin neural system in female mice. *Psychoneuroendocrinology*, 79, 20-30, 2017.

Takahashi T, Okabe S, Broin P, Nishi A, Ye K, Beckert M, Izumi T, Machida A, Kang G, Abe S, Pena J L, Golden A, Kikusui T, Hiroi N: Structure and function of neonatal social communication in genetic mouse model of autism. *Molecular Psychiatry*, 21, 1208-1214, 2015.

Okabe S, Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T: Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neuroscience Letter*, 600, 22-27, 2015.

わたしたちヒトを含む社会的動物は他個体と親和的な関係性を結びます。多くの場合、その対象は自分と同じ種に属するものでしょう。しかし、動物が時に種の壁を超えて他個体と親和的な関係性を構築しうることがわたしたちは経験的に知っています。幼若期に保護された野生動物が一緒に育った異種の動物とじゃれ合ったり、寄り添い合って眠ったりする様子が度々メディアに取り上げられています。イヌやネコをはじめとする伴侶動物がヒト社会に広く浸透している状況も、彼らが持つヒトという異種に対する親和性に起因しているといえるでしょう。わたしたち自身も伴侶動物に限らず、様々な生物をペットとして飼育し、慈愛のこもった眼差しを向けることがあります(その対象はロボットや人形、イメージといった無生物にまで拡張されるかもしれません)。

これまで、他人への同情や共感、親和性が連帯を形成する要素となることが示唆されてきました。しかし、同種だけにとどまらない種を超えた<他者>

への親和性の発露は多様な個体を内包した共同体の形成と維持に寄与する根源的な要素の一つとなりえるのではないかとわたしは考えています。もしそうならば、異種への親和的な個性を司るメカニズムを解明することは、様々な他者と関係性が結ばれ、共同体が醸成されていく背景を読み解く重要な鍵となる可能性があります。そこで、本研究課題ではモデル動物としてラットを用い、異種(ヒト)に対する親和的な個性がどのように獲得され制御されるのか、そのメカニズムの解明を目指します。

これまでの研究により、ラットを幼若期から撫でることで、ヒトとラットとの間に親和的な関係性が構築されることがわかってきました。また、ヒトに親和的な反応を示す際に活性化される脳領域も見出しつつあります。本研究課題ではこれら知見を進展させ、ラットの親和的な個性の獲得と制御に寄与する神経ネットワークを明らかにするために研究を進めていきます。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



「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 B, Abe M, Hirabayashi T, Uchimura A, Sakimura K, Yanagawa Y, Yagi T: Expansion of stochastic expression repertoire by tandem duplication in mouse Protocadherin-a cluster. *Scientific Reports* 4, 6263, 2014

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

Kaneko B, Kato H, Kawamura Y, Esumi S, Hirayama T, Hirabayashi T, Yagi T: Allelic gene regulation of Pcdh-alpha and Pcdh-gamma clusters involving both monoallelic and biallelic expression in single Purkinje cells. *J. Biol. Chem.*, 281, 30551-30560, 2006

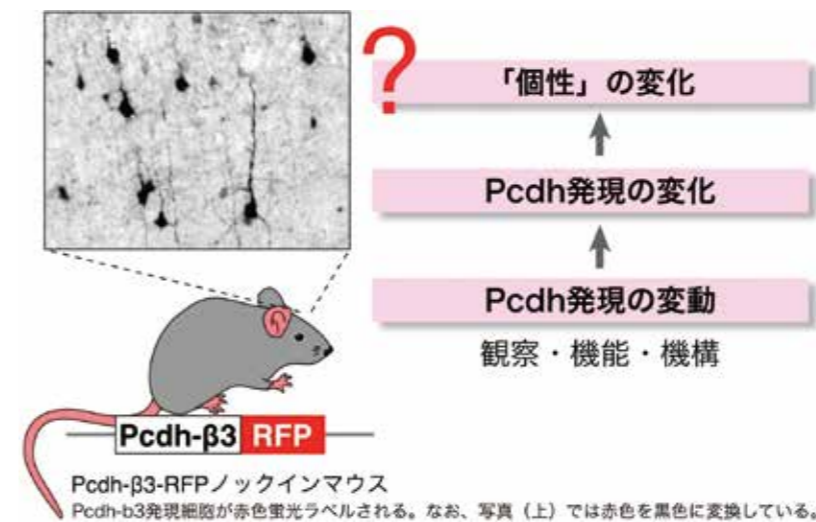
「個性」は、個体ごとに異なった神経回路を作る分子(群)が創発すると考えられます。私たちは、そのような分子群として多様化膜分子群クラスター型プロトカドヘリン(Pcdh)。シナプス形成に関わる約50種の細胞接着分子群。音楽的才能・タバコ嗜好性・自閉症(関与)に着目しています。高度な学習能(そして「個性」も?)を有する動物(脊椎動物やタコ)にはPcdhが存在します。一方、昆虫類においても多様化膜分子群Dscamが存在し、Pcdhに相当すると考えられています。したがって、本研究により、多様化膜分子群を介した、動物普遍的な「個性」創発原理にアプローチできる可能性があります。

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」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発現と神経結合との相関解析、c)Pcdh発現の変動メカニズム解析。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。課題bにおいては、Pcdh発現パターンが神経回路パターンを制御するのかを検討します。この際にはb3x12TマウスなどでPcdh発現を可視化することで効率良く進めます。課題cにおいては、Pcdh発現を変動させる分子メカニズムを解析します。なお、Pcdh発現がエピゲノム修飾により調節されることを見いだしている。

将来的には、Pcdh発現の人為的操作法を開発し、Pcdh発現の変動が神経回路を変化させるのかを調べると共に、マウスの脳活動や行動様式に与える影響を調べます。これらにより、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)「創造性」との関わり、に迫りたいと考えています。





**研究代表者**  
**喜田 聡** 教授  
 東京農業大学生命科学部  
 バイオサイエンス学科

**主要論文**  
 Tanimizu T, Kenney JW, Okano E, K Kadoma, K Frankland PW, 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 PW, Kida S: Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *eLife*, 5: e17464, 2016.

Suzuki A, Fukushima H, Mukawa T, Toyoda H, Wu L-J, Zhao M-G, Hui Xu H, Shang Y, Endoh K, Iwamoto Mamiya N, Okano E, Hasegawa H, Mercaldo V, Zhang, Y, Maeda R, Ohta M, Josselyn SA, Zhuo M, Kida S: Up-regulation of CREB-mediated transcription enhances both short- and long-term memory. *J. Neurosci.* 31, 8786-8802, 2011

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究

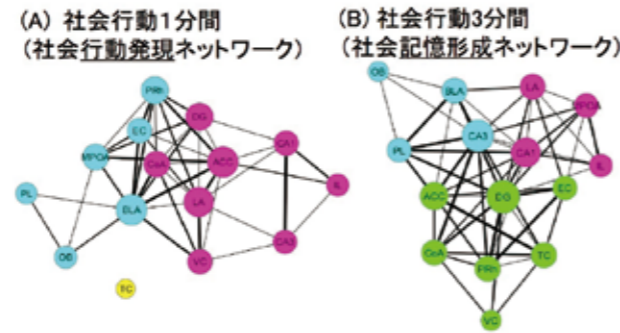


**社会行動制御回路の基盤解明による個性検出系の確立と個性創発の理解**

人間にとって社交性(社会行動)は円滑な社会生活を営むために必要な精神活動である。社会行動は、本能行動の一つであり、ヒトのみならず、動物であろうとも社会を築く基盤である。社会行動は他者を認識して接近する(social approach)、他者と相互作用する(social interaction/ investigation)、他者を認識する(social recognition)、他者を識別する(social discrimination)などの基本的行動から、コミュニケーション、他者の理解、関係構築、共感、嗜好、反発、攻撃といったより高次な情動までも含む。重要な点として、ヒトではそれぞれが示す社会性は千差万別であり、社会行動の多様性は多様な個性を産み出す重要な素因となっている。一方、自閉症を含む発達障害や統合失調症では社会行動の障害が行動表現型の一つの病態である。従って、社会行動を産生し、制御する神経回路基盤を明らかにすることは、基礎科学から医学に至る重要な課題であり、しかも、その多様性から個性創発の原理を探ることに繋がるものと考えられる。

しかし、社会行動はマウスにおいても古くから行動レベルの観察が盛んに行われてきたものの、社会行動制御回路の解析は、近年の光遺伝学的手法の開発以降に単発的な研究により進展したに過ぎ

ず、統合的な理解は未だ試みられていないのが現状である。我々は、マウス遺伝学的手法を用いて社会記憶固定化のメカニズムの解明を進めており、この分子機構としてCaMKIV-CREB情報伝達系などの重要性を示した。さらに、c-fos遺伝子発現を指標にして、社会行動と社会記憶制御に関わる脳領域の同定を進め、社会行動に対する海馬、扁桃体、前頭前野、帯状皮質の重要性を示し、さらに、これらの脳領域における遺伝子発現が社会記憶の固定化に必須であることを示した。さらに、個体内における脳野間でのc-fos発現の相関性の*in silico*(数理的)解析から脳野間の機能的結合を評価し、海馬が中心(ハブ)となった神経回路に社会記憶が貯蔵されることを明らかにした。このように、我々は社会行動並びに社会記憶形成を制御する分子基盤の解析、さらには、これらを制御する神経ネットワークの同定を進めてきた。以上の背景から、本研究では、社会行動を制御する機能的神経回路を同定し、その制御回路の機能的結合の多様性を生化学的あるいは数理的に評価する個性検出系を確立する。さらに、この検出系を用いて、社会行動制御回路の多様性から、社会行動に個性が創発される原理を回路・細胞レベルで明らかにすることを目的とする。



**図 社会行動により活性化される神経ネットワーク**  
 1分間の未成熟マウスの提示では社会記憶は形成されず(A)、3分間の提示で社会記憶が形成される(B)。Aは社会行動を表現するネットワーク、Bは社会記憶形成を導くネットワークと考えられる。重要な点は、たった2分間の違いで、ネットワークが大きく異なることであり(感度が高い!)、社会性の個性の違いもこのストラテジーで検出できるのでないか!(Cytoscapelによる図示)

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究

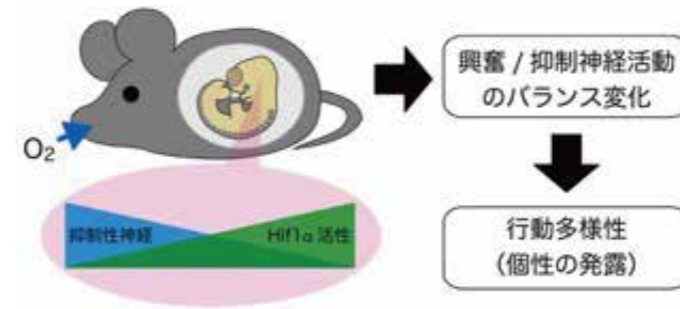


**妊娠期の外環境酸素による子の「個性」創発機構**

胎生の哺乳類は卵生の鳥類や爬虫類とは異なり、胚や胎児の発生・発達が母親の胎内で進行します。そのため、妊娠母体が摂取する栄養素や薬物、酸素などの物質の内、胎盤透過性を有するものは母体血を介して子宮内へと運ばれ、胚や胎児の発生・発達に大きく影響します。例えば、妊娠中に摂取する脂質栄養のバランスが胎児の脳の発生・発達と、仔の情動に影響を与えることがマウスを用いた実験により明らかにされています。また、胚・胎児が暴露を受ける物質の種類や量は、妊娠母体の生活スタイルや生理機能などの個人差により差異が生じるため、胚や胎児への影響も多様であると考えられます。これらのことから、妊娠中に母体が摂取する物質の種類や量により子の行動や情動に多様性がもたらされると考えられます。

このような環境因子の内、我々は酸素に着目して研究を進めています。酸素分子は細胞内のシグナル分子として機能し、神経前駆細胞の分化を制御することが近年報告されています。最近我々は、酸素応答性転写因子である*Hif1α*を欠損するマウス(*Hif1α*-KO)を作製して大脳発生への影響を解析

したところ、*Hif1α*-KO胎児の大脳腹側に抑制性神経伝達物質であるGABAを産生する細胞が大量に誘導されることを見出しました。この結果は、子宮内の酸素濃度が胎児の抑制性神経細胞の数を制御している可能性を示唆しています。抑制性神経活動の異常は、てんかんや不安障害、統合失調症などの脳神経疾患を引き起こすことが知られています。また、統合失調症モデルマウスが、抑制性神経細胞の減少と統合失調症様の行動異常を示すことが報告されています。これらのことから、妊娠期の酸素摂取量の違いが子の抑制性神経の発生に影響を与え、出生後の興奮/抑制神経活動のバランス変化、さらには、行動様式の多様性を生みだすと考えられます。そこで本研究課題では、妊娠における外環境酸素濃度が胎児の抑制性神経細胞の分化に与える影響について、*Hif1α*の機能を中心にマウスを用いて調べます。そして、外環境酸素という生活環境における「ゆらぎ」が子の行動様式にどのような変化をもたらすのか行動解析により調べます。このような環境変動が生み出す行動様式の差異を「個性」と捉え、個性創発の分子機構の理解を目指します。



**研究代表者**  
**酒井 大輔** 特定任用助教  
 同志社大学大学院脳科学研究所

**主要論文**  
 Sakai D, Dixon J, Achilleos A, Dixon M, Trainor PA: Prevention of Treacher Collins syndrome craniofacial anomalies in mouse models via maternal antioxidant supplementation. *Nature Communications*, 7, 10328, 2016

Sakai D, Dixon J, Dixon M, and Trainor PA: Mammalian neurogenesis requires Treacle-Plk1 for precise control of spindle orientation mitotic progression and maintenance of neural progenitor cells. *PLoS Genetics*, 8 (3), e1002566, 2012

Jones NC, Lynn ML, Gaudenz K, Sakai D, Aoto K, Rey J-P, Glynn EF, Ellington L, Du C, Dixon J, Dixon MJ, Trainor PA: Prevention of the neurocristopathy Treacher Collins syndrome through inhibition of p53 function. *Nature Medicine*, 14 (2), 125-133, 2008

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



視覚経験による個性的回路の創出機構



研究代表者  
杉山 清佳 准教授  
新潟大学大学院医歯学総合研究科

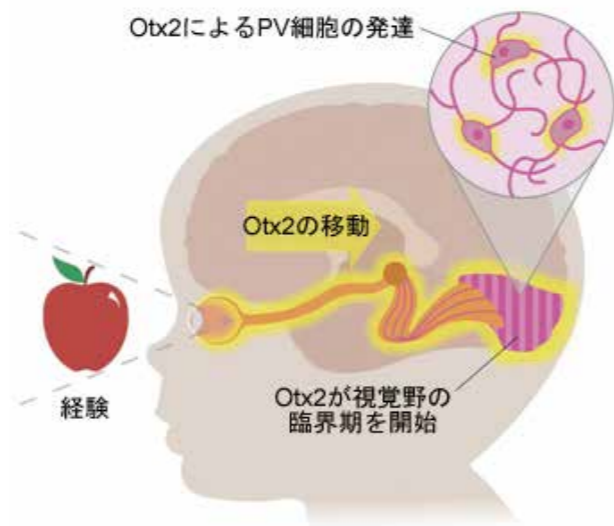
主要論文  
Hou X, Yoshioka N, Tsukano H, Sakai A, Miyata S, Watanabe Y, Yanagawa Y, Sakimura K, Takeuchi K, Kitagawa H, Hensch TK, Shibuki K, Igarashi M, Sugiyama S: Chondroitin sulfate is required for onset and offset of critical period plasticity in visual cortex. *Sci Rep*. 2017, in press

Sakai A, Nakato R, Ling Y, Hou X, Hara N, Iijima T, Yanagawa Y, Kuwano R, Okuda S, Shirahige K, and Sugiyama S: Genome-wide target analyses of Otx2 homeoprotein in postnatal cortex. *Front Neurosci*. 11, 307, doi: 10.3389/fnins.2017.00307

Hou X, Katahira T, Ohashi K, Mizuno K, Sugiyama S, Nakamura H: Coactosin accelerates cell dynamism by promoting actin polymerization. *Dev Biol*. 379, 53-63, 2013

スポーツや音楽、外国語といった習い事は、大人よりも子どもの上達が早いことを実感した方も多くはす。子どもの脳には、個々の体験・経験に応じて神経回路を集中的に作る特別な時期「臨界期」があり、臨界期に作られた回路は「個性」として大人まで保たれる傾向にあります。臨界期の経験は、視覚の発達にも大きな影響を与えます。臨界期に片目を閉じて経験を妨げると、閉じた目からの情報よりも、開いた目からの情報を多く受け取るように神経回路が作られます（眼優位性可塑性）。その結果、閉じた目の視力は著しく弱くなり（弱視）、臨界期を過ぎた大人では、治療しても回復しないことが知られています。これまでに我々は、胎生期に脳を作るホメオ蛋白質（Otx2）が、生後の脳を発達させる臨界期を制御することを見出しています（Sugiyama et al., *Cell*, 2008）。Otx2の量を増減させると、視覚の臨界期の始まりや終わりを人為的に操作できることから、Otx2は臨界期の鍵分子と考えられます。そこで、Otx2の標的遺伝子を網羅的に探索し、視覚系をモデルに臨界期を

制御する遺伝子群を明らかにしていきます。さらに、このホメオ蛋白質は経験に応じて目から大脳の抑制性細胞（PV細胞）に運ばれ、この細胞の機能を発達させることが示唆されています。ホメオ蛋白質が個々の体験・経験に応じて脳を移動する仕組みにも焦点を当て、広く脳の機能発達と個性的回路の形成に関する可能性を検討していきます。近年、臨界期やPV細胞の機能異常は、自閉症や統合失調症など精神疾患の一因となることが示唆されています。実際に、ヒトのOtx2変異では発達障害や睡眠障害などが報告されています。Otx2は、視覚経験を脳の各領域に伝えるメッセンジャーとして、適切な時期に、各領域の臨界期を促す可能性があります。そこで本研究は、「視覚経験による個性的回路の形成機構」をテーマに、個々の環境・経験による個性の発露について探究していきます。さらに、臨界期のメカニズムに対する理解が進むと、臨界期を大人の脳に安全に誘導して脳機能を再建するなど、疾患の新しい治療法の開発に貢献す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



経験による個性変容の脳内メカニズムの解明



研究代表者  
恒岡 洋右 助教  
東邦大学医学部

「個性」は先天的な要因と後天的な要因によって形成される。先天的な要因の一つである遺伝的変異は遺伝子の大規模スクリーニングなど、ここ10年程度で急速に進展してきた。また、後天的な要因としては出生前、出生後の発生発達環境が挙げられ、精力的に研究が進んでいる。これらに加えて、成体となった後も行動表現型は変化しうる。ヒトでは、恋愛を契機として性格の変化が誘導されることや、食事内容と人格は相関することが知られている。このことは、個性の変容を理解する上で成体期の行動や経験が重要であることを示唆している。我々の研究グループでは、マウスをモデルとして性行動の経験が内側視索前野と分界条床核の神経細胞の活動を変化させ、その後の養育行動を促進すること（Tsuneoka et al. *EMBO J* 2015）や、高脂肪食給餌がエネルギー収支とは無関係に性行動や社会行動、嗅覚、不安などに強い影響を与えること（Takase et al. *Obesity* 2016）、養育経験が摂食行動を抑制すること（Tsuneoka et al. 未発表）などに取り組んできた。つまり、これらの行動は一見無関係に思えるが脳内においては連関しており、その連関のインターフェイスに相当する神経機構が個

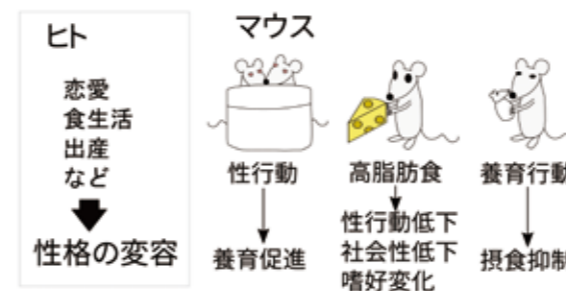
性変容の重要なメカニズムの一つだと考えられる。しかしながら、任意の行動や刺激受容の経験がどのように神経系に影響を与え、中長期的な行動表現型の変容をもたらすのか、その分子メカニズムはまだ明らかになっていない。中長期的な神経機構の変容に重要と考えられているのがエピジェネティック因子である。その中でも我々が個性変容のインターフェイスとして着目しているのがヒストン脱アセチル化酵素（Histone deacetyl transferase, HDAC）ファミリーのHDAC4である。HDAC4はエピジェネティック因子の中でも神経活動依存的に転写調節を行うことが知られ、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経疾患やうつ、薬物依存といった精神疾患との関わりなどについても報告されている。本研究では個性変容のインターフェイスとしてのHDAC4の役割を明らかにするため、様々な実験処理により個性変容が起こったマウスの脳内でのHDAC4の細胞内局在や発現量変化を検討するとともに、ドミナントネガティブHDAC4やHDAC4コンディショナルKOマウスを用いた遺伝学的なHDAC4操作により、その機能を行動学的及び分子生物学的に解明していく。

主要論文  
Tsuneoka Y, Tsukahara S, Yoshida S, Takase K, Oda S, Kuroda M, Funato H: Moxd1 is a marker for sexual dimorphism in the medial preoptic area, bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdala. *Frontiers in Neuroanatomy* 11: 26, 2017

Tsuneoka Y, Tokita K, Yoshihara C, Amano T, Esposito G, Huang AJ, Yu LMY, Odaka Y, Shinozuka K, McHugh TJ, Kuroda KO: Distinct preoptic-BST nuclei dissociate paternal and infanticidal behavior in mice. *The EMBO Journal*, 34: 2652-2670, 2015

Tsuneoka Y, Maruyama T, Yoshida S, Nishimori K, Kato T, Numan M, Kuroda KO: Functional, anatomical, and neurochemical differentiation of medial preoptic area subregions in relation to maternal behavior in the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, 521 (7): 1633-1663, 2013

成体期の経験や環境に応じて個性は変化する

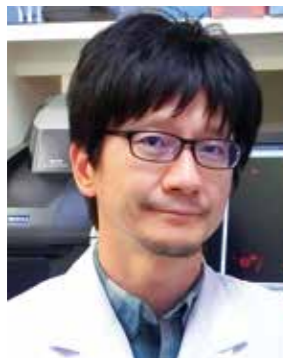


▶ 神経機構のエピジェネティック変化が起こっている？

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



嗅覚刺激が個性の創発に及ぼす影響



研究代表者  
西住 裕文 准教授  
福井大学学術研究院医学系部門

主要論文  
Saito H, Nishizumi H, Suzuki S, Matsumoto H, Ieki N, Abe T, Kiyonari H, Morita M, Yokota H, Hirayama N, Yamazaki T, Kikusui T, Mori K, Sakano H: Immobility responses are induced by photoactivation of single glomerular species responsive to fox odor TMT. *Nature Communications*, 8, 16011, 2017.

Inokuchi K, Imamura F, Takeuchi H, Kim R, Okuno H, Nishizumi H, Bito H, Kikusui T, Sakano H: Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral-cells to mediate odor-induced attractive social responses. *Nature Communications*, 8, 15977, 2017.

Nakashima A, Takeuchi H, Imai T, Saito H, Kiyonari H, Abe T, Chen A, Weinstein LS, Yu CR, Storm DR, Nishizumi H, Sakano H: Agonist-independent GPCR activity regulates anterior-posterior targeting of olfactory sensory neurons. *Cell*, 154, 1314-1325, 2013.

高等動物がとる多様な個性的な情動行動は、感覚器を介した入力情報の価値判断によって制御される。これを支える神経回路は、情報の受容、中枢への伝達、質感の判断、それに基づく出力の指令等から構成されている。従来は、遺伝的にプログラムされた神経回路形成の研究が主に行われてきたが、近年は、発生・発達段階の環境要因に依存して、可塑的に変化する神経回路形成に関する研究が注目されている。本研究では後者の、環境要因によって後天的に、個体ごとに可塑的に変化し得る部分を個性と捉え、分子・神経回路・行動レベルで個性創発の理解を目指す。

神経回路形成が環境要因に依存して可塑的に変化する期間は臨界期と呼ばれる。カモ等の大型離巢性鳥類が、孵化した直後に初めて出会った動く物体を親と記憶し、追従するようになる刷り込みはつとに有名な例である。またヒトでも、幼児期までが人格教育や認知的学習の臨界期であるとか、言語獲得の臨界期は12～13歳までに限られるとする研究報告がなされている。しかしこれらの研究では、どの様な分子機構で臨界期が定められてい

るのかほとんど未解明であり、個性を創発する仕組みを理解するには程遠い。

我々は最近、マウス嗅覚系をモデルとして、出生直後の臨界期における嗅覚入力、嗅覚神経回路構築に必須であることを見出した。新生仔期に嗅覚入力を阻害したマウスは、成長後、匂い識別能力が押し並べて低下すると共に、普段は興味を示す他個体のマウス臭に対しても、避けて自閉症的行動をとる様になる。一方、新生仔期に特定の匂いを嗅がせて刷り込むと、成長後もその匂いに対して愛着を示す様になる。以上の結果は、臨界期に受容する嗅覚情報が、個々のマウス独自の嗅覚神経回路を形成するのに重要な役割を担っていることを示唆している。本研究では、嗅覚入力を人為的にコントロールし、臨界期特異的な神経回路形成の分子基盤を解明すると共に、入力阻害によって成長後に引き起こされる行動異常(適応障害・精神障害など)を神経回路レベルで明らかにする。本研究で得られる成果は、臨界期における感覚刺激が個性形成にどの様な影響を及ぼすかを、分子・神経回路レベルで理解する突破口になると期待される。

臨界期における嗅覚刺激が個性の創発に及ぼす影響



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



ヒト型自閉症モデルマウスによる個性の形成メカニズムの解明



研究代表者  
西山 正章 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  
Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T, Nakayama KI: CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature*, 537, 675-679, 2016.

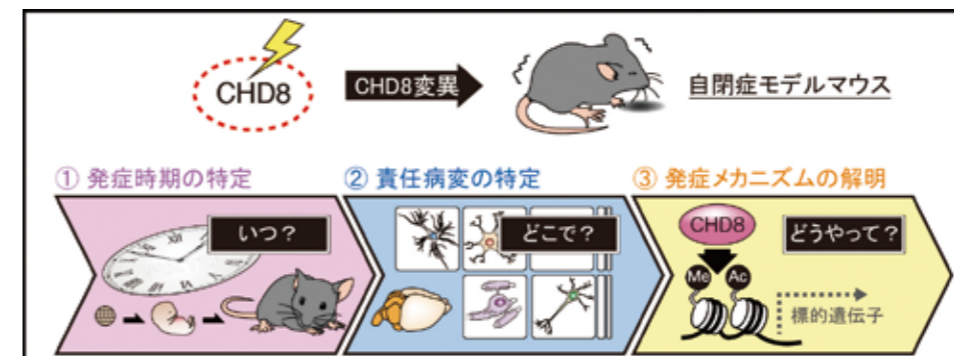
Nishiyama M, Skoultschi AI, Nakayama KI: Histone H1 recruitment by CHD8 is essential for suppression of the Wnt-beta-catenin signaling pathway. *Mol. Cell Biol*, 32, 501-512, 2012.

Nishiyama M, Oshikawa K, Tsukada Y, Nakagawa T, Iemura S, Natsume T, Fan Y, Kikuchi A, Skoultschi AI, Nakayama KI: CHD8 suppresses p53-mediated apoptosis through histone H1 recruitment during early embryogenesis. *Nature Cell Biol*, 11, 172-182, 2009.

自閉症スペクトラムという概念は、定型発達から典型的な自閉症までの症状の連続性を意味するが、これは脳の発達段階における多様性であり、個性と解釈することができる。近年、自閉症スペクトラム患者の大規模なゲノム解析によってクロマチンリモデリング因子CHD8が最も有力な自閉症原因候補遺伝子として同定され、世界中で大きな反響を呼んでいる。われわれは今までCHD8について長年にわたって研究してきたグループであり、これまでにCHD8がp53やβカテニンの転写活性を抑制することで発生期の器官形成に重要な役割を果たしていることを示してきた [Nishiyama et al., *Nature Cell Biol.* (2009)]。われわれは最近、ヒト自閉症患者のCHD8変異を再現したモデルマウスを作製し行動解析を行ったところ、このマウスが自閉症様の行動異常を再現することを確認した [Katayama et al., *Nature* (2016)]。

本研究では種々のCHD8機能喪失型マウス(ノックアウトマウス)とCHD8機能獲得型マウス(トランスジェニックマウス)を組み合わせることに

よって自閉症の発症時期、責任部位、責任細胞種を特定すると共に、自閉症の発症メカニズムを解明し、個性がいつ、どこで、どのようにして形成されるかを明らかにする。具体的な到達目標としては、(1) 種々のCHD8機能喪失型マウスを用いて、自閉症の発症時期、責任部位、責任細胞種を特定する、(2) (1) で特定した自閉症の発症時期、責任部位、責任細胞種における網羅的な遺伝子発現解析を行い、自閉症の発症メカニズムを解明する、(3) 神経幹細胞を試験管内で分化させ、遺伝子発現やエピジェネティック変化を経時的に追跡することで、CHD8が神経幹細胞の分化に与える影響について検証する、(4) 種々の発現誘導型トランスジェニックマウスを用いて特定の時期、脳領域、神経細胞でCHD8を誘導し、自閉症モデルマウスの症状が改善されるかどうかを検証する。本研究によって、CHD8変異による自閉症の発症メカニズムが明らかになり、その創薬開発と根本的治療法の確立へつなげることが期待される。



A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



新規性認識機構を介する  
記憶アップデート基盤の解明



研究代表者  
福島 穂高 助教  
東京農業大学生命科学部  
バイオサイエンス学科

主要論文

Serita T, Fukushima H, Kida S: Constitutive activation of CREB in mice enhances temporal association learning and increases hippocampal CA1 neuronal spine density and complexity. *Sci Rep*, 7, 42528, 2017.

Yu Z, Fukushima H, Ono C, Sakai M, Kasahara Y, Kikuchi Y, Gunawansa N, Takahashi Y, Matsuoka H, Kida S, Tomita H: Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory. *Brain Behav Immun*, 59, 313-321, 2017.

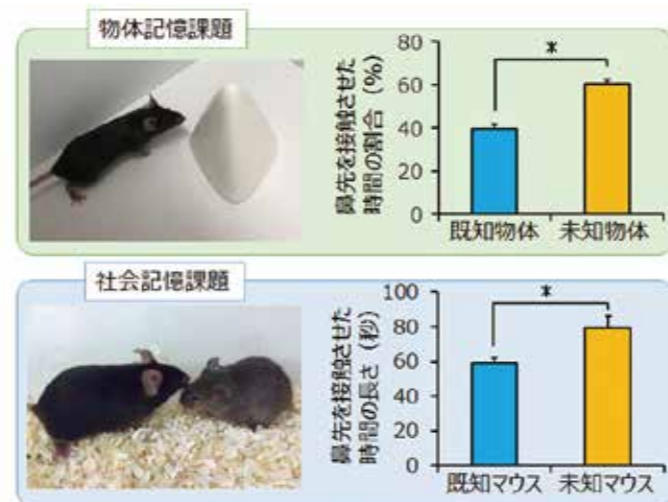
Fukushima H, Zhang Y, Archbold G, Ishikawa R, Nader K, Kida S: Enhancement of fear memory by retrieval through reconsolidation. *Elife*, 3, e02736, 2014.

我々はヒトや物を認知する際、まず、過去の記憶と照合する。そして、既知であるか未知であるかを判別して、既知であれば新しい情報を加えて既存の記憶をアップデートし、未知であれば新たな記憶を形成する。このような認知記憶アップデート機構が機能することで社会性が形成され、個性が発揮される。獲得された情報は、まず数時間程度しか維持されない不安定な短期記憶となり一時的に脳内に貯蔵され、その後、新規遺伝子発現を必要とする固定化のプロセスを経ることで安定な長期記憶となる。固定化された記憶が想起される（思い出される）と、プロテオソーム依存的なタンパク質分解を介して再び不安定な状態となり、遺伝子発現依存的な再固定化のプロセスによって再貯蔵される。この再固定化のプロセスは、記憶想起後の記憶アップデートに関係すると考えられている。

これまでに我々は、マウスを用いた恐怖記憶（恐怖体験の記憶）を対象として、想起後の恐怖記憶制御機構を解析してきた。この過程において、想起後の記憶アップデートに前頭前野、海馬、扁桃体の機能が必須であること、再固定化は記憶の強化

と関係することを示してきた。そこで本研究では、社会記憶（相手のマウスの記憶）課題及び物体記憶課題を用いて、新規性認識機構を介した再固定化による記憶アップデートのメカニズムを明らかにすることを目的とする。

マウスは探索対象（別のマウスや物体）に鼻先を接触させることで相手や物体を認識する。既知の探索対象に遭遇すると、二度目は一度目よりも短い接触時間を示す。すなわち、記憶が想起され既知の探索対象であると判別されたと考えられる。そのため、探索対象への接触時間の長さを測定することでマウスの認知記憶を評価することができる。従って、社会記憶課題及び物体記憶課題では、マウスに既知あるいは未知の探索対象を提示することで、新規性認識機構を介して、再固定化による記憶アップデートまたは新たな記憶の形成を誘導することが可能であると考えられる。そこで本研究では、既知あるいは未知の探索対象を提示した際に活性化され、記憶アップデートを制御する可塑的神経回路とニューロン集団を同定し、これらの機能的役割を明らかにする。



マウスが探索対象に鼻先を接触させた時間の長さを比較することで、物体記憶及び社会記憶を評価することができる。

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



個性的ジェンダーのニューロン機構



研究代表者  
山元 大輔 教授  
東北大学大学院生命科学研究所

主要論文

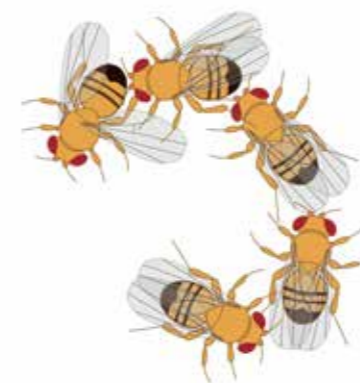
Yilmazer YB, Koganezawa M, Sato K, Xu J, Yamamoto D: Serotonergic neuronal death and concomitant serotonin deficiency curb copulation ability of *Drosophila* platonic mutants. *Nat. Commun.* 7, 13792, 2016. doi: 10.1038/ncomms13792.

Hamada-Kawaguchi N, Nore BF, Kuwada Y, Smith CI, 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.

この研究課題では、性指向性の個性がどのようにして作られるのかを明らかにすることを目標にしています。ヒトの場合、異性愛、同性愛、両性愛などと表現される現象で、ロマンスの対象が異性であるか同性であるか、それとも両方の性であるかということを示します。古くはギリシャ時代からその成因についての論議は続いていますが、これといった決め手はまだありません。ヒト以外の動物では、異性以外と性行動をする個体が存在すること自体、あまり想定されていないように思われますが、実は性指向性の多様性は多くの動物で見られます。私は、遺伝学的解析手法が飛びぬけて進んでいるモデル生物であるキイロショウジョウバエを対象として、その性行動の研究をしてきました。特に、どの遺伝子が性行動に必要なのか、どのような神経回路が性行動を生み出すのかという問題の解明です。その中で、30年ほど前に、雄が同性愛化して不妊となる突然変異体、*satori*を分離しました。その後の研究で、この変異の原因遺伝子が *fruitless* という名の遺伝子で、この *fruitless* 遺伝子の情報が雄の神経細胞（ニューロン）群においてのみ読み取られて、Fruitlessタンパク質を作り出すことを明らかにしました。つまり、Fruitlessタンパク質は、雄のニューロンに固有のタンパク質です。Fruitless遺

伝子が働いているニューロンを一個ずつ雌雄で比較した結果、その形態や形が雌雄で異なっているもの（性的二型ニューロン）や一方の性にしかないニューロン（性特異的ニューロン）が存在することがわかりました。Fruitlessタンパク質を遺伝子工学的に雌のニューロンに作らせると、そのニューロンが雄の特徴を示し、また雄の行動をするようになることから、ニューロンがFruitlessタンパク質を作ればその細胞は雄の特徴を獲得し、このタンパク質を持たないと雌の特徴を発達させることがわかりました。つまり、Fruitlessは脳神経系の雄化因子と言えます。また、雄の求愛行動を雌にさせるには、P1という名の雄特異的ニューロン群を雌に持たせるだけで十分であることも判明しました。当初は、こうした結果をもとに、*satori*変異体雄が示す同性愛行動は、*fruitless*遺伝子が壊れた直接的な結果であり、性指向性の遺伝的基盤の証拠であると考えていました。ところが最近になって、*satori*変異体の♂を大人になってすぐ隔離して社会的相互作用を遮断して育てると同性間求愛が著しく抑制されることがわかりました。本研究課題では、この遺伝子と環境要因の相互作用がどのような分子的機構によって生じるのかを解明します。



*satori* 変異体の♂同士が求愛してできた行列



**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

Ohgushi E, Mori C, Wada K: Diurnal oscillation of vocal development associated with clustered singing by juvenile songbirds. *Journal of Experimental Biology*, 218, 2260-2268, 2015

Sato D, Mori C, Sawai A, Wada K: Familial bias and auditory feedback regulation of vocal babbling patterns during early song development. *Scientific Reports*, 6, 30323, 2016

A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究

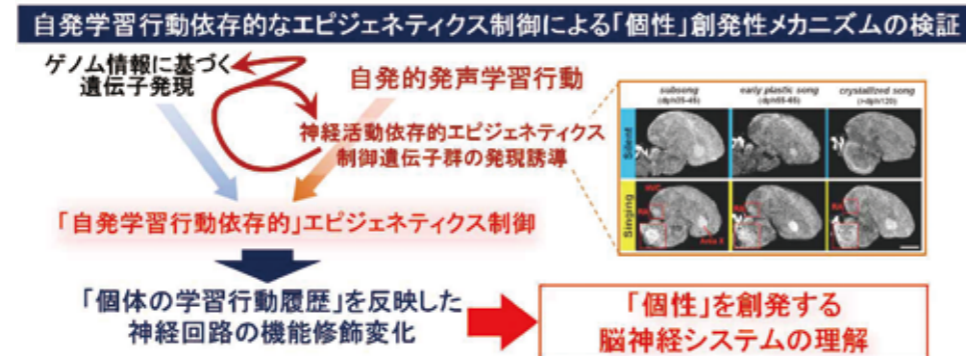


**自発的行動に起因する発声学習表現型の個性創発の神経分子基盤の解明**

学習行動における個体差の発現には、個体ごとに生まれもつユニークな遺伝情報と生後生育環境が重要な影響要因となる。言語学習や運動パターン学習のような感覚運動学習は、遺伝・環境要因のみならず、自発的な学習行動 (Self-motivated learning behavior) によってはじめて獲得される学習様式である。個体発達のどの時期に、どれだけの長さで、どれだけの回数を生成されるかは、個体間で違いが生じやすく、その結果、学習達成度・効率などに大きな個体差が生じる。学習行動の開始時期・質・量における個体差が、脳内神経回路機能特性の「個性」へと還元される神経分子基盤が存在すると考えられるが、十分に理解が進んでいない。

鳴禽類ソングバードの発声学習は、ヒトの言語獲得と同様に「感覚運動学習」を根幹とし、その学習に最も適した時期、「学習臨界期」をもつ。ソングバードの一種zebra finch (キンカチョウ) では、学習臨界期中に一日に平均約1,000回以上の自発的な発声練習を行い、自らの発声パターンを学習獲得していく。その間の発声練習回数を人為的に抑制すると音声パターンの発達異常・学習臨界期

間の変動が起こる。しかし、いつ、どれだけの頻度で、何回発声するかは各個体によって異なる。そのため兄弟雛間でも、獲得される音声パターンや固定化までの期間が大きな違いが生じる。このソングバードの自発的な発声行動によって、神経活動依存的にエピジェネティクス制御に関わる遺伝子群が、発声学習・生成に特化した神経回路ソングシステムに発現誘導されることを明らかにしてきた。さらに、これら発声行動依存的なエピジェネティクス関連遺伝子の発現誘導率が学習臨界期中の発声練習の総回数の蓄積によって下がること、また他の神経可塑性制御関連遺伝子群も同様に発声練習経験依存的に発現誘導率が変化することが分かっていた。これらをもとに本研究では、自発的に生成する発声行動によって誘導される遺伝子群によって、いかにして「学習行動履歴の個体差」が脳内に反映されるのか、その『自発学習行動依存的エピジェネティクス制御機構』を明らかにしていくことを目指す。この『自発学習行動依存的エピジェネティクス制御』が動物個体の個性創発の神経分子基盤に成り得るのか発声学習発達を行動指標として、実験的検証を行う。



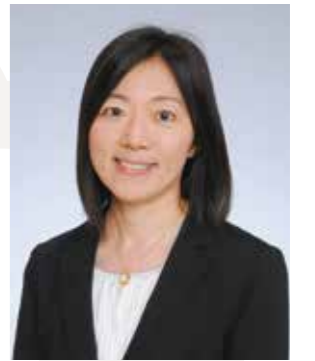
A02: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究



**好き嫌いや積極性の個性を生み出す神経回路基盤とその修飾機構**

味や香りの「好み」はどのようにみだされるのだろうか？ たとえば苦味は警告信号、甘味は報酬信号として、生得的な嫌悪感・好感を惹起する。しかし大好物でも食あたり後は大嫌いになる、歳と共に好みが変わる、など好き嫌いの情動価値は生得的・後天的制御を受け、我々の個性を構成する。同様に、危険に直面した場合、積極的に走って逃げるか消極的にじっとするか、も生得的・後天的に制御され、情動と密接に関与する。しかしながら、味覚と積極性を情動価値の個性という共通の視点から捉えた研究は少なく、神経基盤はほとんどわかってない。我々はこれまで、橋の腕傍核から情動を担う扁桃核へ投射する直接経路が、負情動をうみだす忌避信号として機能すること (Sato et al.,

2015)、経験依存的な長期増強 (LTP) を示すこと (Watabe et al., 2013, Sugimura et al., 2016) などを見出ししてきた。また、腕傍核には甘味・苦味や積極性・消極性など、相反する情動を担う細胞群が示唆されている。そこで、本研究では情動価値を司る扁桃核神経回路に着目し、情動価値を個別に可視化する。さらに、光電気生理解析の結果にもとづき、個体レベルで人工的可塑性を誘導し、好き嫌いや積極性の逆転・レスキューを試みる。本研究は、人工的な個性の書き換えという視点から、個性創発の神経回路基盤を明らかにすると共に、個性と病気の境界線の理解にむけた、新たな疾患の捉え方に繋がる創造も期待できる。



**研究代表者**  
**渡部 文子** 教授  
 東京慈恵会医科大学  
 総合医学研究センター  
 臨床医学研究所

**主要論文**  
 Watabe AM, Nagase M, Hagiwara A, Hida Y, Tsuji M, Ochiai T, Kato F, Ohtsuka T: SAD-B Kinase regulates presynaptic vesicular dynamics at hippocampal Schaffer collateral synapses and affects contextual fear memory. *Journal of Neurochemistry* 136: 36-47, 2016.

Sato M, Ito M, Nagase M, Sugimura YK, Takahashi Y, Watabe AM, Kato F: The lateral parabrachial nucleus is actively involved in the acquisition of fear memory in mice. *Molecular Brain* 8:22, 1-15, 2015.

Watabe AM, Ochiai T, Nagase M, Takahashi Y, Sato M, Kato F: Synaptic Potentiation in the Nociceptive Amygdala Following Fear Learning in Mice. *Molecular Brain* 6: 11, 1-14, 2013.



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 疾病研究第六部

主要論文

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

Ito Y, Inoue N, Inoue YU (equally contributed first author), Nakamura S, Matsuda Y, Inagaki M, Ohkubo T, Asami J, Terakawa YW, Kohsaka S, Goto Y, Akazawa C, Inoue T, Inoue K: Additive dominant effect of a SOX10 mutation underlies a complex phenotype of PCWH. *Neurobiology of Disease*, 80, 1-14, 2015 (Chosen as a cover article)

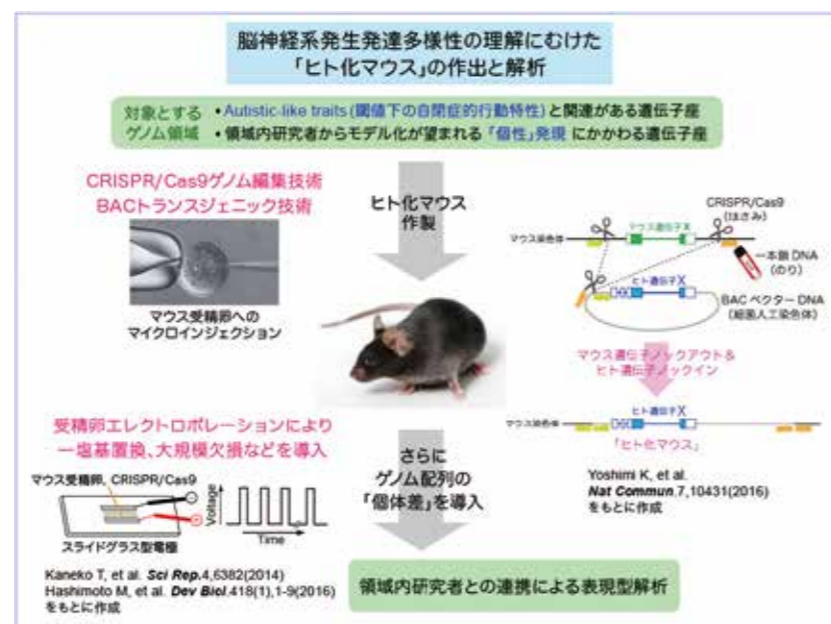
Asami J, Inoue YU (equally contributed first author), Terakawa YW, Egusa SF, Inoue T: Bacterial artificial chromosomes as analytical basis for gene transcriptional machineries. *Transgenic Research*, 20, 913-924, 2011

自閉スペクトラム症 (ASD) はその名の通り症状に幅広い連続性を持つが、軽症者と定型発達者のあいだにもまた、明確な境界線は無い。定型発達者の中にも、ASDの診断基準は満たさないものの、社会的コミュニケーション、自己の知覚・他者の知覚、社会適応における自己制御などにおいて「独特さ」がみられることがあり、autistic-like traits (閾値下の自閉症的行動特性) と呼ばれている。このような「個性」発現に関わる遺伝子座に着目し、生命科学に革命をもたらしたCRISPR/Cas9ゲノム編集技術およびBACトランスジェニック技術を駆使して「ヒト化マウス」を作製することにより、塩基配列の個体差が脳神経系発生発達多様性に与える影響を解析することを目的とする。また、マウス受精卵を用いた最先端のゲノム編集技術を通して領域内の共同研究を積極的に推進する。

ヒト化マウスは、マウス遺伝子座をノックアウトすると同時にヒト遺伝子座を丸ごとノックインすることによって得られるマウスを指す。われわれの全ゲノム配列の中で蛋白質をコードする配列 (遺伝子) はわずか数%のみであるので、それ以外の遺伝子発現調節配列 (エンハンサー) にも「個体の多様性」を

うみだす情報が多く含まれていると考えられる。調節領域の塩基配列はヒトとマウスでは進化的に保存されていないことが多いため、ヒト型遺伝子発現様式を保持したマウスモデル作出により新たな研究アプローチを目指す。

現在、autistic-like traitsに関わる遺伝子座として、オキシトシン受容体遺伝子に着目している。オキシトシンは、社会性行動に促進的に働きかける神経ペプチドホルモンとして知られ、近年ASDに対する点鼻投与が対人コミュニケーション障害を改善することが注目されている。また、この受容体遺伝子のイントロン内にはASDと関連する遺伝子多型 (SNP) が複数同定されており、そのうちのひとつは、一般集団においても「向社会性の低さ」と関連することが報告されている。イントロンは受容体蛋白質をコードしない塩基配列であり、受容体発現パターン・発現量を調節するエンハンサー機能を持っているかもしれない。遺伝子多型によるエンハンサー活性のバリエーションが社会性行動の多様性に影響を与える可能性について、遺伝子改変マウスを用いた解析によりアプローチしてゆきたい。



A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



初期神経発生過程に生じる  
体細胞変異の頻度とパターンの解析



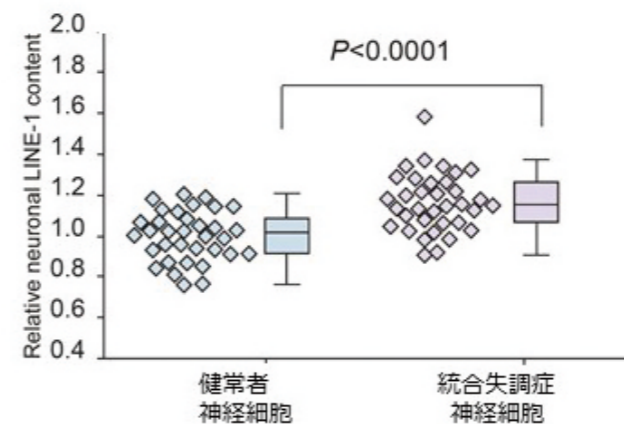
研究代表者  
岩本 和也 教授  
熊本大学大学院生命科学研究所  
分子脳科学分野

ある個人が持つゲノム配列は、免疫関連遺伝子群の再編成が起きる血液系の細胞を除き、どの組織、どの細胞でも同一だと考えられてきました。しかし、近年のゲノム科学・神経科学研究により、我々の脳神経系を構成する細胞は同一のゲノムDNAを持っているのではなく、染色体異数性やトランスポゾン転移、コピー数多型など、様々なメカニズムにより体細胞変異 (発生過程で生じた変異) が生じており、細胞や細胞集団ごとに異なるDNA配列を有していることが明らかになってきました。これらの変異は生殖系列の細胞で生じた変異と異なり、次世代に遺伝することはないと考えられます。その一方で、神経系細胞の機能・構造に多様性を与え、脳機能の変異幅を説明する要因の一つになり得ると考えられます。また、体細胞変異の頻度やパターンの異常が、精神神経疾患の病因や病態と密接に関係している可能性が考えられます。しかしながら、脳神経系における体細胞変異の研究

は世界的に端緒についたばかりであり、全体像はほとんど明らかにされていません。

これまで私たちは、トランスポゾンLINE-1の転移量が統合失調症患者の神経細胞で増大しており、神経機能に重要な遺伝子に新規挿入が生じていることを明らかにしてきました。神経細胞でのトランスポゾン転移は、主に神経発生過程の神経前駆細胞で生じており、健常者でも認められる現象ですが、この時期に環境要因や遺伝的要因の影響を受け患者では転移活性が上昇していると考えられます。またこの時期に染色体不分離による染色体異数性が生じていることなども明らかにされており、ゲノムに多様性が生じている時期だと考えられます。

本研究では、精神疾患関連動物モデルを用い、生理条件下および病態条件下において初期発生過程に生じた体細胞変異の頻度とパターンを体系的なゲノム解析から明らかにしたいと考えています。



統合失調症患者死後脳神経細胞におけるトランスポゾンLINE-1のゲノムコピー数定量 (Bundo et al., Neuron 2014)

主要論文

Ueda J, Murata Y, Bundo M, Oh-Nishi A, Kassai H, Ikegame T, Zhao Z, Jinde S, Alba A, Suhara T, Kasai K, Kato T, Iwamoto K: Use of human methylation arrays for epigenome research in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Neuroscience Research*, in press

Bundo M, Toyoshima M, Okada Y, Akamatsu W, Ueda J, Nemoto-Miyuchi T, Sunaga F, Toritsuka M, Ikawa D, Kakita A, Kato M, Kasai K, Kishimoto T, Nawa H, Okano H, Yoshikawa T, Kato T, Iwamoto K: Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron*, 81, 306-313, 2014

Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Oldham MC, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Gescwind DH, Kato T: Neurons show distinctive DNA methylation profile and higher interindividual variations compared with non-neurons. *Genome Research*, 21, 688-696, 2011.

A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル

動的階層モデルによる  
行動形質の形成過程解析



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

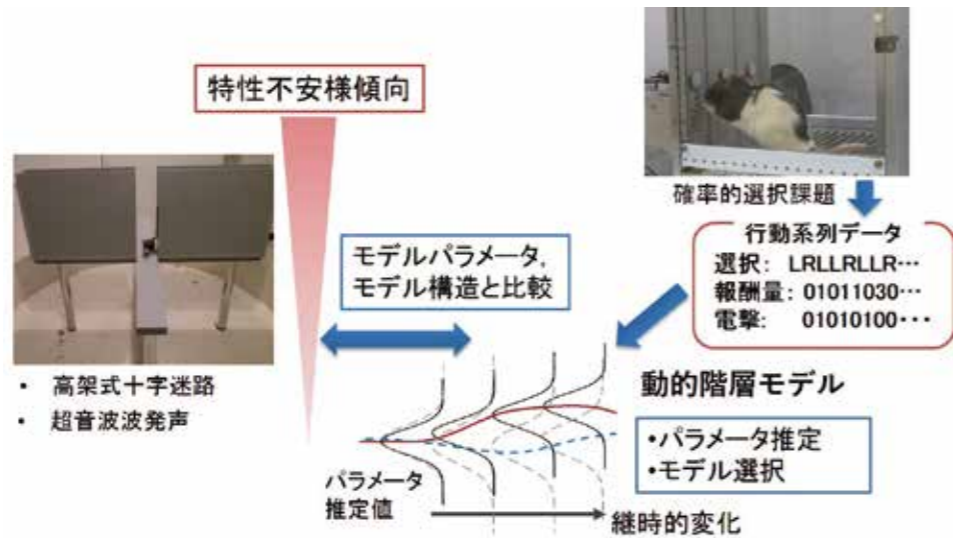
**主要論文**  
Katahira, K.: The relation between reinforcement learning parameters and the influence of reinforcement history on choice behavior. *Journal of Mathematical Psychology*, 66, 59-69, 2015

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

Toyama, A., Katahira, K., Ohira, H.: A simple computational algorithm of model-based choice preference. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, in press, 2017.

本公募班では、行動に見られる「個性」の形成過程を研究するための行動データ解析手法の構築を目指します。特に、行動に表れる個性を特徴づけるために、その背後にある情報処理過程や計算のメカニズムを表現する数理モデル(例えば強化学習モデル)を用いた計算論的アプローチに着目します。計算論的アプローチでは、行動データから推定される計算論モデルのパラメータやモデル構造をもとに個人や個体の行動を特徴づけることができます。それにより、平均操作をすると同じように見えてしまう行動でも、背後の計算過程は異なる場合など、行動の潜在的な「個性」が抽出可能となることも期待できます。ただし、限られたデータから計算論モデルのパラメータを推定することは一般に容易ではなく、様々な工夫が必要となります。集団のデータからモデルパラメータの安定した推定値を得るための方法として、集団レベルの分布と個人のモデルを階層的に用いる階層モデルと呼ばれる統

計モデルを用いた手法が有効であることが知られています。しかしながら、従来の階層モデルの枠組みは、個性の発達に伴う形成過程を検討するのに必要となる、パラメータの経時的变化を追従することに適したものではありませんでした。そこで本研究では、階層モデルに基づく推定法の枠組みを発展させ、集団におけるパラメータをその経時的变化をとらえながら推定する枠組みを構築します。また、開発した解析手法をラットの行動データに適用し、不安様行動やリスク選択行動、環境変動への柔軟性等の、行動特性に表れる個性が形成されていく過程を、その情報処理のメカニズムも考慮しながら明らかにしていきます。開発した行動データ解析手法は他のグループにも提供するとともに、本公募班の研究成果をプロジェクト内で得られる様々な神経生物学的知見と関連づけていくことで、個性創発学の発展に貢献していき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

記憶の個性を細胞レベルで定義する  
光学技術の開発



**研究代表者**  
後藤 明弘 特定助教  
京都大学大学院医学研究科  
システム神経薬理学部門

**主要論文**  
Goto, A., Hoshino, M., Matsuda, M., Nakamura, T.: Phosphorylation of STEF/Tiam2 by protein kinase A is critical for Rac1 activation and neurite outgrowth in dibutyryl cAMP-treated PC12D cells. *Mol Biol Cell*, 22:1780-90, 2011.

Goto, A., Sumiyama, K., Kamioka, Y., Nakasyo, E., Ito, K., Iwasaki, M., Enomoto, H., Matsuda, M.: GDNF and Endothelin 3 regulate migration of enteric neural crest-derived cells via protein kinase A and Rac1. *J Neurosci*, 33(11):4901-4912, 2013

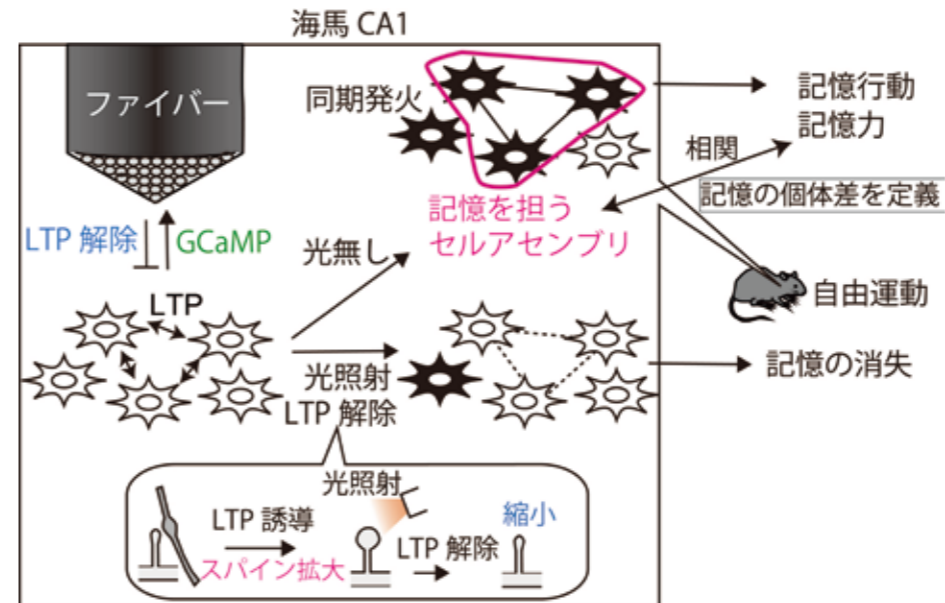
Goto, A., Nakahara, I., Yamaguchi, T., Kamioka, Y., Sumiyama, K., Matsuda, M., Nakanishi, S., Funabiki, K.: Circuit-dependent striatal PKA and ERK signalings underlie behavioral shift in Male Mating Reaction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(21):6718-23, 2015.

細胞レベルでの記憶とは、神経細胞同士の同期した活性(セルアセンブリ)であり、学習後、複数の細胞間でLTPが誘導され、細胞間のシナプスが強化されることで同期性が形成されていくと考えられている。したがって記憶力の個性は、セルアセンブリの形成能力の違いにより生じるという仮説を立てた。本研究ではこの仮説を検討するために、各個体の脳内で形成されるセルアセンブリと記憶行動を同時に観察できる技術を開発するし、記憶力の個性の細胞レベルでの定義づけを目指す。

海馬内でLTPにより形成されるセルアセンブリを検出するために、これまで開発してきた光照射によるLTP解除法を用いる。LTPに伴って、アクチン関連分子であるcofilinがスパインに流入することでスパインが拡大してシナプスが強化される(構造可塑性、sLTP, structural LTP)。したがって、光によってcofilinを不活化することで、sLTP及びLTPを解除する手法を開発した。本手法では光によって活性酸素を産生し近傍の蛋白質(5-10nm)を不活化できる技術 chromophore-assisted light-inactivation (CALI)を導入した。光照射により高効率でCALIが誘導可能なSuperNova (SN)と Cofilinを融合

すると(Cofilin-SN)、光照射によりSNでCALIが誘導され、近傍のcofilinを特異的に不活化する。Cofilin-SNを発現した海馬神経細胞に光を照射することで、sLTPとLTPの解除、その結果として記憶行動を消去することに成功している。

上記の光照射によるLTP解除法とファイバー内視顕微鏡を組み合わせることで、LTPにより形成されるセルアセンブリを自由運動マウスの脳内で観察できる光学技術を開発する。申請者の開発したファイバー内視顕微鏡は、光ファイバー束の一端を脳の各部位に挿入し、もう一端を共焦点顕微鏡でスキャンする。顕微鏡には複数の光学系を組み合わせることが可能であり、自由運動マウスの脳内で高解像度イメージングとLTP解除のための光照射が同時に可能である。この技術を用いて光照射によるLTP解除を行い、消失する神経活動を解析することで、記憶を担うセルアセンブリの詳細な時空間情報を取得する(図参照)。各個体におけるセルアセンブリの時空間情報と記憶能力の相関を求めることで、記憶力の個性を生み出す細胞レベルでのメカニズムを明らかとする。





A03: 「個性」創発研究のための計測技術と数理モデル



### 不安の個体差を担うシナプス機構の解析



研究代表者  
小林 克典 准教授  
日本医科大学薬理学

主要論文

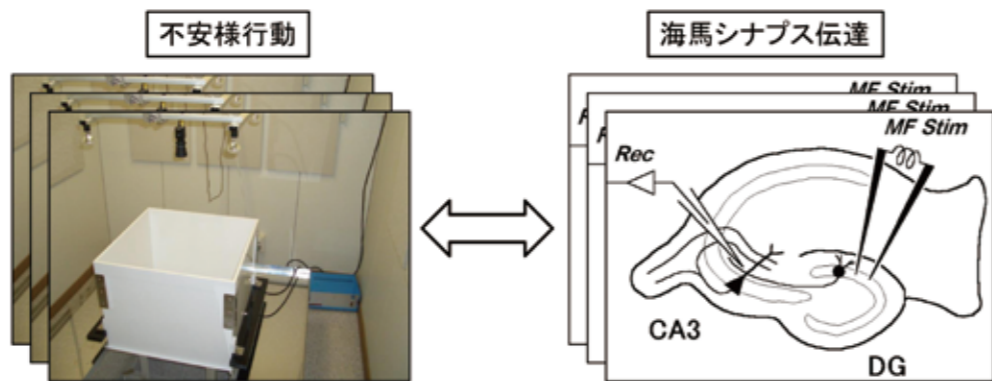
Kobayashi K, Imoto Y, Yamamoto F, Kawasaki M, Ueno M, Segi-Nishida E, Suzuki H: Rapid and lasting enhancement of dopaminergic modulation at the hippocampal mossy fiber synapse by electroconvulsive treatment. *Journal of Neurophysiology*, 117, 284-289, 2017

Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, Yamasaki N, Haneda E, Miyakawa T, Suzuki H: Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 107, 8434-8439, 2010

Kobayashi K, Manabe T, Takahashi T: Presynaptic long-term depression at the hippocampal mossy fiber-CA3 synapse. *Science*, 273, 648-650, 1996

様々な行動の調節や制御を、シナプスレベルで個体ごとに説明可能にすることは、シナプス研究者の究極の目標の一つと言えます。私は長年海馬のシナプス伝達の解析を中心に中枢神経細胞の生理学的解析を行ってきましたが、近年はその成果を基に疾患モデル動物等を用いて精神疾患の病態基盤の研究を行っています。一般に精神疾患では、同じ疾患に分類される患者でも症状が多様であり、その病態基盤はさらに多様と予想されます。そのためシナプス・細胞レベルの生理学研究から疾患の診断や治療に応用可能な知見を得るためには、群間の平均値の違いを検討する解析では不十分であり、モデル動物の行動変化や異常を個体ごとにシナプス・細胞レベルの変化で説明可能にすることが重要となります。このような考えに基づき、様々なモデルマウスにおいて、行動解析後の同個体を用いて海馬スライスの電気生理解析を行い、行動と細胞機能との間の関係を解析してきました。その過程で、抗うつ薬を投与したマウスにおいて、不安に関連した行動と、海馬歯状回の出力シナプスの機能の間に有意な相関があることに気がきました。不安様行動を解析するテストには何種類かありますが、行動とシナ

プス伝達間の相関関係は、オープンフィールドテストと呼ばれるテストに特異的に見られました。この結果は、行動の個体差、言わば個性が、特定のシナプスの性質によって決定されている可能性を示唆しており、驚くべき結果と言えます。しかし、相関関係は相関関係に過ぎず、因果関係の有無は不明です。シナプスの機能は他の神経細胞機能と関連があり、不安様行動の決定因子として重要なのは、シナプス伝達以外の機能かもしれません。また、これまで解析してきたのは海馬歯状回の出力シナプスですが、海馬神経回路における他のシナプスの寄与は不明です。さらに、この相関関係が抗うつ薬を投与したマウスに特異的なのか、あるいは一般性を持つものかも分かりません。このように、現時点では行動をシナプスレベルで個体ごとに説明可能にするという最終目標には遠く、まだスタート地点に近い状況です。本研究ではこれらの問題点を検討し、最終的には数理モデルを構築して、個体ごとに電気生理学的データから行動の予測を試みます。このような解析によって、マウスの不安様行動の個体差が海馬シナプス機能の個体差でどこまで説明可能かを明らかにすることを目標とします。



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樹状突起スパイン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

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

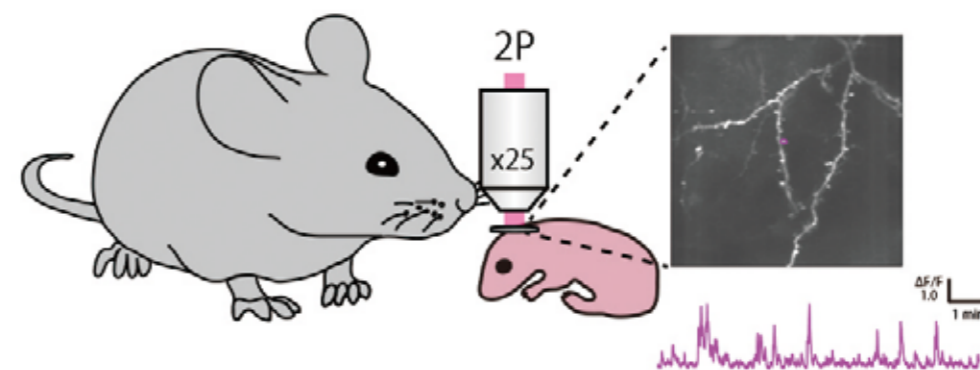
Sakamoto M, Kageyama R, Imai Y: The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Frontiers in Neuroscience* 8, 121, 2014.

Sakamoto M, Imai Y, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Mori K, Kageyama R: Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 8479-8484, 2011.

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。大脳皮質の興奮性ニューロンは樹状突起スパイン上にシナプスを形成しており、これらスパインの適切な形成およびそれに伴うシナプスの可塑的变化が、「個性」創発の神経回路基盤になると考えられています。前頭前皮質は、思考や認知などを司る脳の最高中枢であり、「個性」と最も関連ある脳領域です。したがって、生後発達期（幼児期～思春期）における前頭前皮質のニューロンの細胞体や樹状突起スパインの形態や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。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。そこで本研究計画では、「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する遺伝子にコードされた新規センサーの開発と生体での応用について研究を進めてきました。本研究計画では、「個性」創発のプロセスに着目し、新規センサーを用いた2光子励起顕微鏡による活動イメージング法を用いて、げっ歯類の生後発達初期におけるニューロンの形態および活動について、単一スパインレベルで経時的に観察可能な方法を確立します。本イメージング技術を用いて、不適切な養育行動が生後発達期の前頭前皮質ニューロンの発達やその活動に与える影響について明らかにし、養育行動を介した「個性」創発メカニズムの解明を目指します。本研究を通じて、「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。

### 生後発達期の樹状突起スパインの活動イメージング



A03: 動物モデルにおける「個性」創発とその基盤的研究

個性を担う精神活動の大規模解析



**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**  
Igata H, Sasaki T, Ikegaya Y: Early failures benefit subsequent task performance. *Scientific Reports*, 6, 21293, 2016.

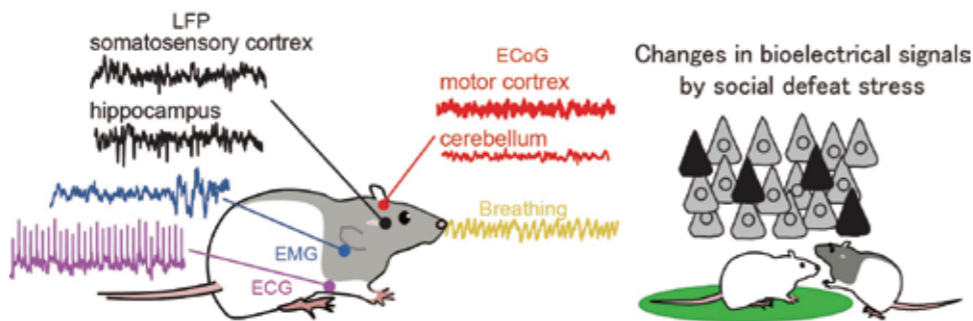
Sasaki T, Leutgeb S, Leutgeb JK: Spatial and memory circuits in the medial entorhinal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 32, 16-23, 2015.

Sasaki T, Matsuki N, Ikegaya Y: Action potential modulation during axonal conduction. *Science*, 331, 599-601, 2011.

従来の実験科学では、データ分布の均一性や結論の一貫性の観点から、個体差は極力減らすべきものとされてきた。しかし、生物の多様性を知るには、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つの生体信号との関連を抽出していく必要があると考える。そのためには、個体毎の多様性やバラつきが許容される実験条件にて、各個体の生命現象を網羅的（マクロ）かつ子細（ミクロ）に計測できる実験技法が求められる。本研究では、こうした方法論の難題に挑み、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新しい研究体系の構築に挑む。

私は、これまで海馬など単一脳領域の神経活動計測を扱ってきたが、本研究ではこの技術を拡張し、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を開発する。表出した行動と照合しながら、各脳領域がいつ、どこで、どのような機能的結合（相関活動や周波数共鳴）を示すか解析し、個体差の基となる脳内の情報流路を明確にすることを目的とする。特に本研究期間中には、ストレスなど精神的負荷に対する「中枢末梢連

関」の個体差に着目する。ストレス応答を受けると、動物には様々な機能変調が生じるが、同じような攻撃行動（社会的敗北）を受けても、反応を強く生じる個体とそうでない個体が見られる。こうした個体差を、精神活動と中枢末梢連関の変動という観点から考察する。開発した技術を用いて、同一個体から、前頭前皮質・扁桃体・嗅内皮質・視床下部などの局所場電位、心電図（自律神経の指標）と呼吸リズム（探索行動の指標）をモニターする。さらに複数の実験パラダイムを連続的に組み合わせ、ストレス経験前後での、不安様行動、うつ様行動、記憶成績、ストレス環境文脈に対応する脳活動、休憩中のストレス経験の再生、自律神経活性、探索行動頻度を一気に計測する。こうした大規模データを相関プロットに載せて、どの指標が関連するか推定する。例えば、(1) ストレス経験時に扁桃体と海馬の相関が強い個体は、うつ様行動が生じる、(2) ある脳領域の活動（出力）は同程度であるにもかかわらず、心拍応答には個体差が観察されるなど、神経機構の個体差と、身体応答の個体差の関連を明らかにする。



ヒトiPS細胞由来神経幹細胞の低酸素培養により、短期にアストロサイト分化を誘導

*Stem Cell Reports* 8, 1506-1515, 2017  
A02 九州大学大学院医学研究院 中島欽一

■ 背景

中枢神経系は、共通の神経幹細胞から分化・産生された神経細胞（ニューロン）とグリア細胞（アストロサイトとオリゴデンドロサイト）を中心に構成されています。しかし、神経幹細胞は発生初期は多分化能を保持せず、胎生中期にまずニューロンの分化能を、胎生後期になってアストロサイトへの分化能を段階的に獲得します。アストロサイトは近年では軸索伸展やシナプス可塑性の制御などを介して学習・記憶にも影響を与えることが明らかにされ、多くの神経疾患の発症及び病態に関与すると考えられています。

ヒトiPS細胞の登場により、患者由来iPS細胞から神経幹細胞を作製することによって、培養皿上で疾患特異的な神経系細胞の機能解析も可能になってきました。しかしながら、アストロサイトへの分化能の獲得には約200日程度の長期間培養が必要とされ、そのメカニズムも不明でした。

■ 内容

ヒトiPS細胞由来神経幹細胞がアストロサイトへの分化能を獲得する仕組みiPS細胞由来神経幹細胞は幼若な状態が維持されている、あるいは発生の進行が非常に遅いのではないかと仮定し、細胞が置かれている微小環境である酸素濃度に着目しました。

ヒトiPS細胞由来神経幹細胞を胎児脳内環境を模した低酸素条件下で分化誘導を行い、パイサルファイトシーケンス解析を実施した結果、転写を調節するアストロサイト特異的遺伝子のプロモーター領域が、脱メチル化（図2）され、通常酸素濃度と比べて、速やかに、より多くのアストロサイトが産生される（図3）ことが明らかになりました。

このエピジェネティックな性質変化のメカニズムとして、低酸素濃度分化培養では低酸素誘導因子（HIF1α）および細胞間の情報伝達方法の一つであるNotchシグナル関連因子の協調的な作用により、発生段階に沿ったヒト

神経幹細胞の性質変化が誘導されることをつきとめました。（図1）

さらに、このメカニズムを応用し、レット症候群患者iPS細胞由来の神経幹細胞を低酸素下にアストロサイトへ短期間で誘導し、これまで知られていなかったMeCP2が欠失したレット症候群患者アストロサイトの新たな表現型も明らかにすることに成功しました。

■ 効果・今後の展開

ヒトアストロサイトの機能解析を、非侵襲的に（生体を傷つけない方法で）、かつ短期間で行えることから、本研究成果は、発達障害を含めた様々な精神・神経疾患の病態解明や新規治療法の開発へと波及することが考えられます。

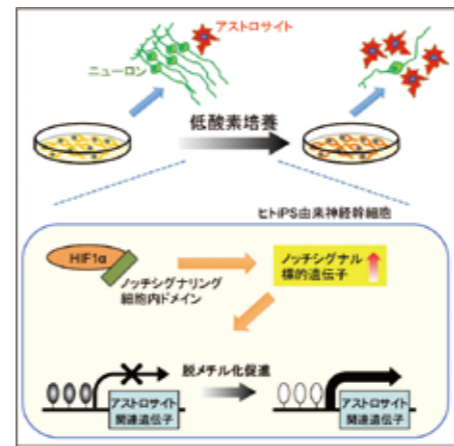


図1 ヒトiPS細胞由来神経幹細胞がアストロサイトへの分化能を獲得する仕組み

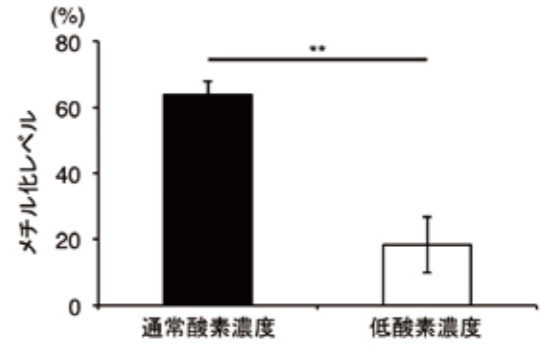


図2

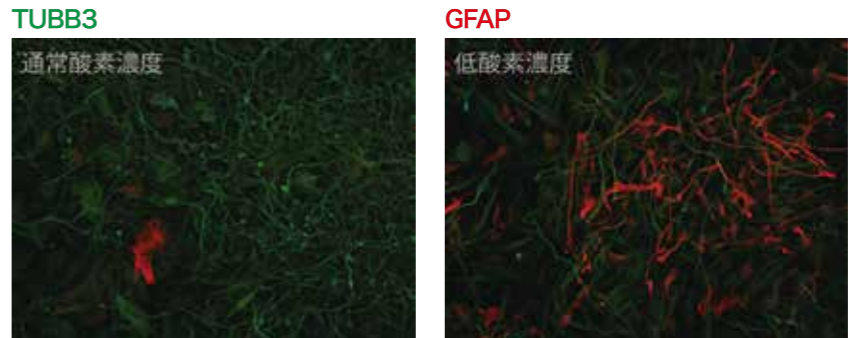
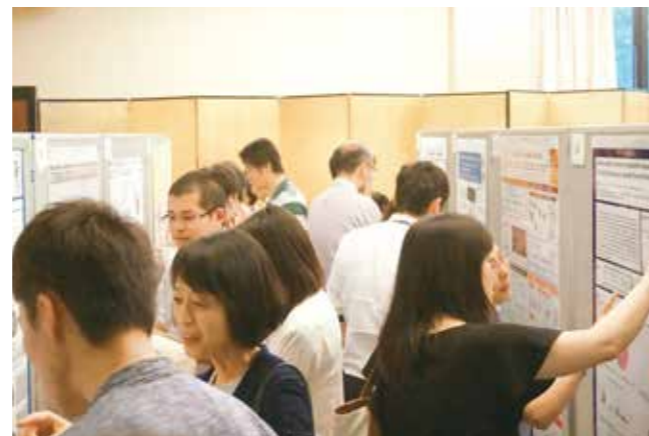


図3  
（※GFAP陽性アストロサイト（赤））  
低酸素濃度下では多くのアストロサイトが産生される

## 第2回領域会議報告

2017年7月7日(金)から9日(日)にかけて、計画研究および公募研究関連研究者100名以上が静岡県御殿場市に集い、「個性」創発脳領域の第2回領域会議が開催されました。今回から公募班員も参加し、一気に人数も増え、非常に活発な発表・議論が行われました。各研究者の研究内容は、この領域の名称からも想像できるように、昆虫、げっ歯類、猿、ヒトを対象とした研究および技術開発にわたるものまで様々で個性的なものとなりました。しかし、研究対象は異なっても、もともと個性とはどのように作られるのか、という共通のテーマのもとに集まった研究者同士の領域会議であることから、お互いの研究内容の理解は十分に深まったのではないかと考えられます。この会期中に2回行われた懇親会では、各人が思う「個性」について記されたスライドについて説明・質疑

応答が繰り返され、大いに盛り上がりました。アドバイザーの先生からも、「これまで多くの人が興味を持ちながらもあまり取り組まれていなかった、個性についてしっかりと議論できる良い領域が立ち上がった。」との言葉をいただき、まずは良い領域のスタートが切れたのではないかと認識できました。ただ、ほとんどの研究者の発表が、まだその方向性や計画についてのアイデアを示しただけのものであり、本当にこれからの領域であると考えられた会でもありました。これから第3回、第4回、第5回と領域会議が開催されていく中で、各研究者間の共同研究なども多数行われ、本領域が確固たる存在を示せるように努力してまいります。



## 「個性」創発脳第2回領域会議に参加して

「個性」創発脳第2回領域会議に参加させていただき、ありがとうございます。新たな学問領域を立ち上げ研究し、そして議論を交わすという貴重な場に学部生という立場ながら参加できたことをうれしく思っています。合宿という形でこのような場に参加させていただくのは初めてでしたので、緊張と高揚感が半端なものでしたが、異なるバックグラウンドを持つ方々から様々な知識を得ることができ、大変充実した三日間でした。

私はこれから、主に脳波からその人が何を言ったのか、もしくは言おうとしたのかを予測する研究をしたいと考えています。現時点では意味のある単語とまったく意味のないただの文字列を言おうとした際にどのような違いがみられ、そしてそれをデコーディングできるのかという段階ですが、将来的には一つ一つの単語や文字レベルでのデコーディングに挑戦していきたいと考えています。それに伴い、やはり同じ「りんご」と単語を発する場合でも、個人ごとに脳波の差が出てくるはずなので、個人レベルでの研究というものを考えていました。そういった点で、「個性」に焦点を当てた今

回の会議は興味深いものでした。今回の会議を経て、やはり人間の言語機能にも「個性」というものがあり、それに合わせた研究も必要だと確認させられました。

また、脳波だけで音声を発することのできる機械なども夢見ているのですが、そんな中、今回の会議では宿泊の時に同室させていただいた九州工業大学の先生方からBrain Machine Interface: BMIについてのお話を伺うことができ、現在の技術でどこまでそれが可能なのか知ることができました。こういったお話を聞けるのもまた、様々な分野の研究者が集まるこの会議のうれしいところだと感じました。

今回の会議では「個性」とは何かという問いが一つのメインテーマとして挙げられていましたが、その問いに対する、研究者の方々の回答は興味深く、さらにそこから自分で考えるというのも楽しかったです。これまで経験したことの中でも、今回の会議は間違いなく最大級の経験だったと感じています。今回の経験を糧に、立派な研究者への道を歩んでいきたいと思っています。



世戸 慎太郎

首都大学東京都市教養学部  
人文・社会系 言語科学教室  
学部4年

## 第2回領域会議に参加して

平成29年7月7日から9日にかけての3日間、静岡県御殿場市で第2回領域会議が開催されました。私自身も、領域会議への参加は今回が初めてでしたが、三日間の濃密な時間の中で大きな感銘を受け、また多くの勉強をさせていただきました。

今回は「個性」をどう定義するのか、それぞれの先生の考えをお聞きできて、自分には全く思いつかないような発想ばかりでとても面白かったです。それを受けての夜のセッションも熱く楽しいものでしたが、二日目の夜に鍋島先生がおっしゃっていた言葉が印象的でした。それぞれの定義は違っていてもいいが、そこからいかに新しいことを見出すか。そしてどう証明するのか。私も自分なりに定義を考えていましたが、自分の限られた知識だけで結論づけようとしてしまっていました。研究をするにあたっての大切な基本姿勢に気づくことができたと思います。

また、こういった様々な分野の研究が集まる場にお

いて、自分と異なる専門分野の人に分かりやすく要点や魅力を伝える、そのスキルはとても重要であると感じました。自分が普段あまり馴染みのない分野は、発表を聞いても理解が難しいことが多いのですが、今回このように多彩な研究が集まる中で、分野を問わず興味深いと感じる研究が数多くありました。私も、誰がみても面白い研究を、誰が聞いても分かりやすく伝えられるような研究者を目指したいと思います。

富士山をはじめとする豊かな自然に囲まれた、のびのびとした環境の中、専門分野やバックグラウンドの壁を越えて行われる活発なディスカッションに触れることができ、とても刺激的な時間となりました。次回は、私も何かしらここに貢献できるような成果を持って参加することを目標に、日々研究を進めていきたいと思っています。会議を運営してくださった先生方、会期中お世話になった皆様、本当にありがとうございました。



館花 美沙子

東北大学医学系研究科  
医科学専攻  
発生発達神経科学分野  
修士1年



## アルバート・アインシュタイン医科大学 廣井昇教授セミナー

本領域では国際連携活動の一環として、国際活動支援班の研究協力者である、アルバート・アインシュタイン医科大学の廣井昇教授を招聘し、2017年3月上旬の約一週間をかけ、計画研究の拠点4ヶ所でセミナーを開催しました。3月3日に東京の国立精神・神経医療研究センター、6日に東北大学、8日に九州大学、そして9日に京都大学でご講演を頂き、セミナーの前後では計画研究関係者とのディスカッションも行われました。

ご講演の内容は、いわゆるCopy Number Variation (CNV) と精神疾患や発達障害の関係について。CNVとは染色体上のある領域が欠損したり重複したりすることです。人口中の多くの人と比べ、その領域が欠損していたり重複している場合(コピー数が違う場合)、精神疾患や発達障害になりやすくなるというケースがいくつか報告されています。廣井先生はこれまで、22番染色体上にあるCNV (22q11.2という領域)と統合失調症や自閉症スペクトラム障害の関係をモデル動物など

で調べてられました。このような染色体上の領域にはいくつかの遺伝子が含まれます。22q11.2に存在し、対応するマウスの染色体上の領域にも存在するものの中から、廣井先生は特に、*Tbx1*という遺伝子に着目してこれ、この遺伝子とマウスにおける神経と行動の表現型・病態の説明がされました。

印象的だったのは、これまでの御研究の内容を「個性」という観点から考察し直して議論されていたことでした。さらに今回は、短期間に4ヶ所でセミナーが開かれたため、同じ内容の講演に対し、バックグラウンドが異なる各所のオーディエンスが、異なる角度から質問を投げかけ、多角的に議論がなされたのも印象的でした。

2017年4月からは公募研究課題も新たに参画してまいります。今後も多様なバックグラウンドをもった研究者と多角的な議論を続け、「個性」という多面的な概念について、研究を進めて参りたいと思います。



九州大学でのセミナーの様子

## パスツール研究所訪問記

昨年度末、2017年3月26日から3月30日まで、フランス・パリの15区にある、パスツール研究所を訪問してきました。本領域では国際連携によるデータシェアリングプラットフォームを構築し、研究成果を多くの研究者に公開・シェアすることを目指しており、今回の訪問もその一環として行いました。近年、マウスを用いた疾患モデル研究においても、社会性の研究が盛んに行われていますが、私が専門とするマウスの音声コミュニケーションも、その文脈で関心をお持ちの方がおられると思います。パスツール研究所のThomas Bourgeron教授が主宰するHuman Genetics and Cognitive Functions (Génétique Humaine et Fonctions Cognitives) の研究室では、Elodie Ey博士を中心に、mouseTubeというプラットフォームを運営しています。

このプラットフォーム上では、すでに発表されている論文で使用されたマウスの音声データが、実験条件や使用された系統などのメタデータとともにアップロードされており、登録した研究者であれば誰でも使用することができます。ここにアップされている音声データを解析して論文を書くことも可能です。その目指すところは、YouTube動画でも解説されているので、ぜひホームページをご覧ください。本領域では、このmouseTubeを通したデータシェアに関して連携していきたいと考えており、まずは日本の窓口を私共が開設する予定です。データを保存するためのサーバを提供するところから始めていきたいと思っています。



<http://mousetube.pasteur.fr>

鹿児島大学法文学部人文学科  
講師 菅野 康太

今回の滞在中、具体的にどのような連携をするか、サーバ運営の技術レベルでの打ち合わせも行いましたが、マウスの音声コミュニケーションや社会行動研究自体の動向についてもEy博士とかなり突っ込んだ議論ができ、個人的に非常に有意義なものとなりました。

また、主宰のBourgeron教授とも多くの時間を過ごし、彼の近年の研究、特に自閉症に関する遺伝学的な研究について直接プレゼンをしてもらいました。そこで驚いたことは、mouseTube以外にも、web上で使用可能な研究ツールやデータシェアリングプラットフォームを、すでに複数運営していたことです。例えば、脳内のタンパク相互作用マップを示してくれるもの、霊長類間でDNA配列が異なる部分を可視化して示してくれるもの、自閉症者のある個人に見られる遺伝子変異を対照群や他の自閉症者のDNA配列と比較できるもの、ヒトを含んだ複数の動物、ライオンやフェレットなどのMRI画像を見ることが出来るツールなど、いろいろ見せてもらいましたが、正直まだ全てを理解できてはいない状況です。詳しくは、ラボHPのSoftwaresやToolsというところを参照ください。今後、私も研究に具体的に使用していきたいところですが、驚いたことのも

う一つは、インターフェースの良さでした。高解像度で、ウィンドウの見え方も良く、他のメンバーと別々の端末で同じ画像を動かしたりメモしたり、全てが同期するものもあります。それらプロジェクトに関わる研究者・開発者の何人かとも話をすることができました。



いろいろなメンバーと話し、滞在中で、一番の驚きは、同じラボの中に、マウスの行動解析をする人がいて、一般的な分子生物学や生化学、組織学をやる人がいて、遺伝学をやる人がいて、数理解析やソフトウェア開発もできるエンジニアもいるという、メンバーの多様性で

した。社会脳に関することならなんでもやるというこの感じ。ゼミにも参加させてもらいましたが、1つのラボとは思えないくらい、技術面での話題が多様。話題の様相がすぐに変わる。この多様性、専門性の幅の広さに関し、博士課程の学生さん未だに「驚く」と言うし、主宰のBourgeron教授自身も「驚く(笑)」とのこと。また、メンバーのうち何人かはアーティストとしての活動もしていて、それがソフトウェアのインターフェースの良さにも繋がっていると実感しました。とても個性的。

また、コミュニティづくりにも熱心でBrainhackというイベントのバリ大会を運営しているメンバーもいました。Brainhackは、(生物学寄りの)脳の研究者とエンジニアのコミュニケーションを促し、インフォーマティクスを活かした研究を促進するためのコミュニティのようです。バリ大会ではリハビリ研究者でセラピストでもあるボディペインターなども参加していて、その作品はwebで見る限り圧巻。大会webサイト也非常におしゃれ。

今回の滞在中は、主たる目的であった国際連携のための技術的な打ち合わせのみなら

ず、いろんなメンバーの研究の話や、自分の研究の話なども少し披露させてもらいました。本領域のことも宣伝させてもらい、応援もしていただき、非常にencouragingな時間となりました。彼らは、バックグラウンドが異なる研究者でありながらディスカッションを非常にフランクに、日々自由に行っている印象で、このようなコミュニティづくりというものも、本領域の日本における役割ではないかと感じました。今後、データシェアリングプラットフォーム構築の過程で、そのようなコミュニティづくりにも寄与することができれば幸いです。



パスツール研究所にてThomas Bourgeron教授と

## グラーツ大学・個人差研究室 Neubauer 教授訪問記

千葉大学文学部行動科学科 心理学講座・大学院人文社会科学研究所・大学院融合科学研究科  
教授 若林 明雄



2017年3月末から4月初めにかけて、オーストリアのグラーツ大学とウィーン大学を訪問してきました。これは国際連携活動の一環としてのもので、目的の一つは、2018年7月に予定されている国際シンポジウムにゲストとして招聘予定のグラーツ大学心理学部のAljoscha Neubauer教授と来日に関するスケジュール調整を行うことでした。Neubauer教授は、現在オーストリア心理学会会長で、個人差研究の代表的な国際学会であるSociety for the Study of Individual Differencesの前任理事長など、関連領域での要職を歴任しており、ヨーロッパにおける個人差研究の第一人者として知られています。Neubauer教授の所属するグラーツ大学(正式名称はKarl-Franzens-University)は、オーストリア第2の都市グラーツにあり、オー

ストリアではウィーン大学と並ぶ歴史のある大学で、理論物理学者のシュレーディンガーが学長を務めたこともあるなど、オーストリアにとどまらず、ヨーロッパ全体から見て科学界で重要な位置を占めてきました。Neubauer教授の研究室では、主に認知機能の個人差をfMRI、EEGなどを使って神経生理学的アプローチによって研究しています。グラーツ大学には、心理学部専用のfMRIをはじめEEGや生理心理学的測定機器も充実しており、院生以上の研究に広く使用されています。私自身は

Ulrich Ansorge教授の研究室も訪問し、当新学術領域でのプロジェクトの一環として計画している共同研究について打ち合わせなどを行いました。Ansorge教授は、主として視知覚に関する研究を専門にしておられ、eye-gaze Simon effectの論文なども書いていますが、数年前に私がこの効果に一定の個人差があることを報告したことが契機となり、現在共同研究の話が進んでいます。共同研究が順調に進めば2018年の国際シンポジウムに出席していただきたいと考えています。



Neubauer教授とは20年近く前から個人的に交流があり、また数年前には短期間ですが研究室に滞在していたので、他の研究室のメンバーとも旧交を温めることができました。

その後、ウィーン大学心理学部教授の



## ■ 領域行事

2017年7月7日～9日  
第2回「個性」創発脳 領域会議（御殿場高原-時之栖）

## ■ 学会などの活動

2017年6月25日  
日本語学会（首都大学東京 南大沢キャンパス） 参加：大隅・星野・保前 協力

2017年9月7日～9日  
神経化学大会（仙台国際センター）  
ランチョンセミナー 7日（講師：東島仁先生 山口大学） 参加：原 共催・ELSI  
シンポジウム 8日（海外講演者2名招聘） 参加：郷・大隅 共催・国際連携

## ■ 国際連携活動

## 若手海外派遣

2017年2月6日～3月7日  
九州大学 中島研より 中嶋 秀行（大学院生）  
訪問先：Dr. A. Muotri (University of California, San Diego)

## 研究派遣

2017年3月末日～4月5日  
千葉大学 若林 明雄  
訪問先：Aljoscha Neubauer教授（グラーツ大学）、Ulrich Ansorge教授（ウィーン大学）

## 招聘

2017年6月23日（自然科学研究機構生理学研究所）  
米国アルバートアインシュタイン大学 廣井 昇教授

## ■ 領域行事

2017年11月21日  
第2回 若手の会・技術講習会（京都大学 楽友会館） 若手支援・技術支援  
2018年3月25日  
市民公開講座（東大福武ホール）「熊谷晋一郎先生（東京大学）-原 対談」 アウトリーチ・ELSI

## ■ 学会などの活動

2017年9月21日  
日本神経回路学会（北九州国際会議場） 参加：柴田・多賀・大隅 共催

2017年10月21日～22日  
光操作研究会（東北大学 松井広先生主催 海外招聘1名） 後援・技術支援

2017年10月29日  
社会心理学会第58回大会（広島大学東広島キャンパス） 学際研究推進  
シンポジウム 29日 参加：保前・大隅・郷

2017年12月6日～9日  
ConBio2017（神戸ポートアイランド） 共催・国際連携・技術支援  
シンポジウム2件 9日（海外講演者各1名招聘） 参加：富永・郷、貝淵・大隅

2017年12月20日  
次世代脳ワークショップ5領域合同シンポジウム（一橋大学一橋講堂 学術総合センター）  
参加：保前・杉山 協力・領域間連携



ピーテル・ブリューゲル1世、バベルの塔、1563-1565



## 個性を思う個人

## 保前 文高

首都大学東京 人文科学研究科 言語科学教室  
首都大学東京 言語の脳遺伝学研究中心

言語に関心をもつ人は、バベルの塔の話をついつの間にか耳にして、記憶のどこかにとどめているのではないだろうか。見たわけではないこの塔を題材にして、ピーテル・ブリューゲル1世が描いた圧巻の「バベルの塔」は、16世紀絵画の最高傑作の1つといわれる作品である。高さも幅がそれぞれ60cm、75cmに満たず、決して大きくはないが、色彩だけでなく深い奥行きとせり出してくる塔の立体感が格別な存在感を示し、あたかも生きた塔が鼓動を打ち続けているかのようである。建造中であると同時に生活の場にもなっている塔が精緻に描かれたこの1枚には、その中に1,400もの人がいると言われている。1人ずつを判別して見ることができ、それぞれに異なる作業をしている姿や列を組んで歩いている様子を見ると、絵の迫力が細部からも生じていることがわかる。

この絵がある一時点を切りとっているのであれば1人ずつは異なる人であるが、多重露光された写真のようにとらえると、絶対に別の2人であるとは言い切れない人々も描かれている。特に、漆喰を運んで

真っ白になっている人々は、1人ずつが描かれていると同時に塔に入る人の流れを時間の経過としてとらえさせる動きが示されており、1人が歩いているところを重ねて表していると見ることもできる。つまり、描き分けられた複数の人を、個別の人として見るができなくなる事態に陥る。個人の区別はどこに消えてしまうのであろうか。

「個性」を一言で定義することは難しいが、個の区別がない状況を思い浮かべるとは上記の例から可能である。つまり、交換可能な2個体があればよい。ただし、同時に同一の空間位置を占めることはできないので、位置が確率的な分布で表現されて、その分布が重複していると考えるのが妥当であろう。このようにとらえると、生物の個体に関しては現状では常に交換可能ではないために、「個性がない」ということになる。一方で、個人（個体）内の振れ幅が大きく、一定した観測が可能ではない場合には、あたかも分布があるかのようになり、擬似的に「個性がない」状況になる。観測される振れ幅には、

個に内在する幅と計測精度による幅の両方が含まれる。個が幅を生じさせ、また、逆に幅を収束させる源を明らかにすることが「個性創発学」に相当し、幅を評価できる範囲で計測する方法論を確立することが「個性計測学」になるのではないだろうか。

我々は、個が示す特性を「個紋（こもん）」と命名し、乳幼児がもつ脳の形態、脳の活動、運動、意識の個紋をとりだす計測学を築いた上で、いつ、どのように、そしてできれば、なぜ「個紋」ができていくのかを検討したいと考えている。十人十色であるという報告では、上記の問いに答えるには到底至らないため、類型化するための指標を作ることが最初の手がかりになると思われる。類型化をすることは、1つの集団に含める基準を作るとともに、集団間の差異を表現することにもなるため、統一的な尺度の中で位置づけをすることになる。本来的に「個」があるという立ち位置から、「個性」をめぐる行脚の後に、人間の集団を特徴づける道標にたどりつけるかどうか、個人が今思う個性への挑戦である。