



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9号 2021年3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 株式会社トリス
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. **09**
2021.03



「個性」創発脳

Integrative Research toward Elucidation
of Generative Brain Systems for Individuality

News Letter

Vol. **09**
2021.03

CONTENTS

領域代表挨拶	03
班員リスト	04
領域を振り返って(計画)	06
領域を振り返って(公募)	16
研究成果報告	49
第5回領域会議報告	53
若手研究者 データ解析・共有基盤創出チャレンジ	55
第3回市民公開講演会 開催報告	60
Topics・活動報告・予定	62
永遠に触れる瞬間と「個性」創発 富永 貴志	64
個性と情報 駒木 文保	65

表紙絵: アテナイの学堂 ラファエロ・サンティ バチカン宮殿ラファエロの間



領域代表挨拶

「個性」創発脳領域を終えるにあたり感謝を込めて

2015年に本新学術領域「多様な個性」を創発する脳システムの統合的理解」の準備を開始してから、5年の歳月はあっという間でした。この間、広いバックグラウンドを有する公募研究代表者の方々にも加わって頂き、領域の研究が個々にも、また全体としても大きく進んだと改めて感じています。

研究代表者として複合領域の審査ヒアリングに臨んだ2016年の5月、厳しいご質問を多々受けて、「満身創痍」という言葉はこういふときに使うのか、と実感したのですが、結果として「個性」という名前を冠した新しい学術分野を切り拓く喜びを得ることができました。立ち上げから作戦会議を重ね、ともに走って下さった計画研究関係の皆様には、心より御礼申し上げます。



最終年度であった2020年は、コロナ禍に明け暮れた年でした。結局、最後の領域会議は完全オンラインでの開催となりました。約100名の方々ヴァーチャルなミーティングルームに集い、活発な議論ができたことは何よりでした。ポスターセッションでは、フラッシュトークの代わりに事前収録の研究紹介動画クリップを閲覧できるようにし、当日は割り当てたブレイクルームで発表してもらいました。今後、同様なセッションを行う際の参考になると思われま。

領域アドバイザーの一人である鍋島陽一先生には、計5回、領域会議にご参加頂き、毎回、「面白い研究をしない」と叱咤激励されていましたが、今回は特別講演としてお話し頂きました。先生ご自身の研究キャリアの話題などもあり、現在、精力的に行われている老化メカニズムの研究まで含め、圧倒的な聴き応えでした。最後のスライドには「この道のむこうに それぞれの夢があり 願いがある」という言葉が書かれていました。

事後評価等も残っておりますが、本領域は令和2年度末でオフィシャルには閉じることとなります。この5年の成果については、朝倉書店から「個性学」に関する書籍として刊行する予定です。本領域での活動を活かし、参画された皆様それぞれのご研究がさらに発展することを祈り、領域代表からの最後のメッセージとしたいと思います。有難うございました。

やがて巡りくる東日本大震災からの10年目に思いを馳せつつ

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	東京都立大学人文社会学部人間社会学科言語科学教室 准教授
		分担	多賀殿太郎	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科・数学情報科学専攻情報科学コースこどものこころの発達教育研究センター・行動医学部門 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門基盤幹細胞学分野 教授
		分担	今村 拓也	広島大学大学院統合生命科学研究所 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	
	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 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	京都市立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
		分担	沖 真弥	京都大学大学院医学系研究科創薬医学講座 特定准教授
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	自然科学研究機構生命創成探究センター認知ゲノム研究グループ 特定准教授
	「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	徳島文理大学神経科学研究所 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
分担		高島 一郎	産業技術総合研究所人間情報研究部門 上級主任研究員	
	分担	梶原 利一	明治大学理工学部電気電子生命学科 准教授	
	「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	松田 孟留	理化学研究所脳神経科学研究センター統計数理研究ユニット ユニットリーダー
	「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	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
		分担	樹屋 啓志	理化学研究所バイオリソース研究センター統合情報開発室 室長
		分担	松本 惇平	富山大学大学院医学薬学研究部(医学)システム情動科学講座 助教

公募班員リスト(1期)

	研究課題名	氏名	所属施設/職名
A01	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	河田 雅圭	東北大学生命科学研究科 教授
	行動・脳機構・遺伝子の包括的個人差モデルと個性の抽出	地村 弘二	慶應義塾大学理工学部生命情報学科 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	東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 教授
	脳情報アー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	Faculty of Business and Economics, The University of Melbourne Associate Professor
	ADHD児行動特性の個性化を目的とした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科 教授
	ヒト記憶の個性を産み出す神経基盤：社会性加齢	月浦 崇	京都大学大学院人間・環境学研究科認知・行動科学講座 教授
	双子の脳内意味表象の可視化による個性の定量理解	豊田 峻輔	大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター 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デザイン人間科学部門 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 室長
	A02	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
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	福島県立医科大学医学部 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	東京都立大学理学部生命科学科 准教授
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 助教
「個性」はどのように変化するか?		金子 涼輔	大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座心生物学研究室 准教授
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神経発生分子機能部門 助教
視覚経験による個性的回路の創出機構		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	東邦大学医学部医学科解剖学講座微細形態学分野 助教
嗅覚刺激が個性の創発に及ぼす影響		西住 裕文	福井大学医学部高次脳機能 准教授
A03	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	金沢大学医薬保健研究域医学系組織細胞学 教授
	新規性認識機構を介する記憶アップアートの基盤の解明	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
	個性的ジェンダーのニューロン機構	山元 大輔	情報通信研究機構未来ICT研究所 上席研究員
	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行動神経生物学分野 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科学研究センター臨床医学研究所 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(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 リサーチフェロー
	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	岩本 和也	熊本大学大学院生命科学研究部分子脳科学分野 教授
			2018年7月より班友

公募班員リスト(1期)

	研究課題名	氏名	所属施設/職名
A03	動的階層モデルによる行動形質の形成過程解析	片平健太郎	名古屋大学大学院情報学研究所心理・認知科学専攻心理学講座 准教授
	記憶の個性を細胞レベルで定義する光学技術の開発	後藤 明弘	京都大学大学院医学研究科 特定助教
	不安の個性差を担うシナプス機構の解析	小林 克典	日本医科大学大学院医学研究科 准教授
	「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	坂本 雅行	京都大学大学院生命科学研究科 特定准教授
	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 特定准教授

公募班員リスト(2期)

	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科 教授
	脳溝形成の個人差に着目した早産児神経発達予測モデルの開発	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科 准教授
	マイクロエクソソーム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創生応用医学研究センター新医学領域創生分野 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 教授
			2020年11月より班友
	向社会的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	東京農業大学生命科学部バイオサイエンス学科 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
A02	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 室長
	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)奈津実	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 特定准教授
	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 宣昭	獨協医科大学先端医学研究統合施設先端医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性差の適応的意義	岡田 泰和	東京都立大学理学部生命科学科 准教授
	「個性」はどのように変化するか?	金子 涼輔	大阪大学大学院生命機能研究科時空生物学講座心生物学研究室 准教授
	雄マウス超音波求愛発声の個性差と対応する神経-生体内分泌学的特徴	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遺伝学講座分子遺伝学分野 教授
	新規神経ペプチド受容体NPBWR1の機能が情動表出の個性差に与える影響	征矢 晋吾	筑波大学医学医療系 助教
A03	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	獨協医科大学生理学教室 学内講師
	霊長類における他者の報酬に対する感受性の個性差を生み出す神経回路網の理解	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
	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	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
			2020年11月より班友
	経験を個性にかえるニューロン機構	山元 大輔	情報通信研究機構未来ICT研究所 上席研究員
	新規クロスドコロニー系統メダカを用いた不安様行動における個性の分子神経基盤解析	横井 佐織	北海道大学大学院薬学研究院 助教
	発声学習バイアスの個性差形成に関わる脳内遺伝子発現メカニズムの解明	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
	環境適応能力とRNAメチル化修飾制御の個性差の関連性 -RNA修飾からの個性理解	王 丹	京都大学物質一細胞システム拠点 准教授
	個性を創り出す脳内転写因子活性の定量評価	安部健太郎	東北大学大学院生命科学研究科 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(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 リサーチフェロー
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所心理・認知科学専攻心理学講座 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 一晃	国際電気通信基礎技術研究所 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	京都大学大学院生命科学研究科 特定准教授	
記憶とストレス応答の個性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 特定准教授	
潜在的なストレス耐性の個性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	

計画研究



研究代表者
保前 文高 准教授
東京都立大学 人文社会学部

分担研究者



多賀 徹太郎 教授
東京大学
大学院教育学研究科

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究

研究課題
乳幼児における個性の創発

見える個性に潜む見えない法則

見えないものを見るようにしたときに、基礎科学は大きく進展する。小さいものを大きくして見ること、遠くにあるものを近くにあるかのように見ること、混ざっているものから選り分けて見ることなど、例を考えると枚挙に暇がない。あくまでも「見える」のは例えであり、直接見えなくてもよい。電波天文学や核磁気共鳴(NMR)などは、見えていなくてもあたかも見えているかのように表現される。生きている人の脳は、頭蓋骨を開けない限りは決して見えるものではなかったが、磁気共鳴画像法(MRI)によって、その形態だけでなく、活動までもが可視化されて、脳科学が飛躍的に進んだ。

一方で、人それぞれにその人なりの特徴があるのは、日常生活の中では当たり前のように見えることである。確かに身体的な特徴において共通点が多くあるにしても、例えば全く同じ眼をもつ二人を探してくるのは極めて難しいであろう。脳損傷患者の間には、現れる症状に、共通点だけでなく個人差があることは、現在の脳科学の幕開けと考えられる150年以上も前から克明に記述されており、1人ずつの脳に何らかの違いがあることは当然の前提であった。ところが、MRIの開発と普及により脳の機能を画像化する脳機能イメージングが興隆する過程で、今となっては便宜上であるが、複数の脳を平均化することが通常の手続きとなり、神経心理学では当たり前であった脳の「個人差」は埋没させられてしまう。2013年に相次いで脳活動の「個人差」に焦点を当てる研究が報告されて以降、ちょうど「個性創発脳」領域が進むのと同じ時期に世界で脳の個人差が可視化されるようになった。取得できるデータの量が増えたことや解析方法の開発によって、平均

化だけではない見方ができるようになったが、脳科学の歴史を考えれば、本来であれば見えるものを、画像化する手続き上ないことになっていて、改めて見えるようになんかとも考えられる。

個性とは、独立した「個」であることを備えている状態であるとする、個人差は「個」が持っている見えやすい一側面であり、個人差があることを見ても、本来であれば科学の進歩は望めない。しかし、独立した「個」であることを明確にする境界は必ずしも自明ではない。個体の思考やふるまいは、必ずしも個体だけのものではないからである。物質の集合である細胞の集合である個体の集合である社会を考えたときに、個体の独立は細胞と社会のはざまでのように担保されるのであろうか。「個」であることを裏打ちし、さらには、「個」がそれぞれの特徴を持つことを導く法則は見えてきていない。この新学術領域で立ち上げた「個性学」が次に見えるようにすべきことは、この法則であろう。この法則が見えたときに、「個」と社会の関係を明確にする科学が進歩する。「個性を活かす社会をめざす」とは、言い古された表現であるが、その具体的な方策を考えると途端に手詰まりになることは否めない。個性の社会実装が難しいのは、先に挙げた見えない法則が、見えなままになっているからではないだろうか。関わる社会の幅が成人に比べれば狭い胎児や乳幼児は、むしろ内発的な要因の占める割合が高いと想定している。この発達初期の「個性」を捉えることは、見えない法則に近づく道標になると考えている。脳の形態と活動、さらには運動と言語獲得を手がかりにして、今しばらく法則の探求を進めたい。

主要業績

Sugiura L, Hata M, Matsuba-Kurita H, Uga M, Tsuzuki D, Dan I, Hagiwara H, **Hosoe E**: Explicit performance in girls and implicit processing in boys: A simultaneous fNIRS-ERP study on second language syntactic learning in young adolescents. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12:62, 2018
Gima H, Shimatani K, Nakano H, Watanabe H, & **Taga G**: Evaluation of fidgety movements of infants based on Gestalt perception reflects differences in limb movement trajectory curvature. *Physical Therapy*, 2019, 99, 701-710.
Xu M, Tachibana RO, Okanoya K, Hagiwara H, Hashimoto R, **Hosoe E**: Unconscious and Distinctive Control of Vocal Pitch and Timbre During Altered Auditory Feedback. *Frontiers in Psychology*, 11:1224, 2020
秋田 喜代美 (監)、遠藤利彦・渡辺はま・多賀徹太郎 (編著) *乳幼児の発達と保育*: 食べる・眠る・遊ぶ・繋がる。朝倉書店, 2019

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究

研究課題
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

「個性」の実証科学的研究への第一歩としての個人差

当研究計画では「個性」を解明するために、心理的行動的指標の個人差情報の収集・整理を行うとともに、その核となる知能、パーソナリティ、認知スタイルの個人差を中心に、脳画像情報との対応関係などにより個人差の神経基盤について検討した。

知能やパーソナリティに関する神経科学的研究はすでに一定の成果が報告されていることから、研究代表者は、新たに第3の個人差指標である認知スタイルに注目し、E-Sモデルにもとづく認知スタイルについて脳画像情報による比較を行った。その結果、構造的な差異については、従来の相関研究では明らかではなかった点として、EタイプではCingulum hippocampus, Inferior Longitudinal Fasciculus, Inferior Occipito Frontal Fasciculusなどの広域なネットワークの組織量がSタイプよりも有意に大きいのに対し、SタイプではCaudate Nucleus(尾状核)という特定の部位のみで有意に大きいことが示唆され、認知スタイルによる脳の構造上の違いが、部位のみではなく組織範囲の点でも異なることが示唆された。これは、Eタイプにおける社会的認知処理の優位性が、脳神経基盤上のネットワークの差異に由来する可能性を示唆するものである。また、脳の機能面では、視線情報を含む認知処理で活性化される脳部位が認知スタイル間で異なり、視線のような社会的情報を含む刺激の処理では、Eタイプが側頭葉の活動が高まるのに対し、Sタイプでは前頭前野の活動が高まる傾向が示された。これは、同様の視覚刺激を処理する場合でも、認知スタイルが異なると主たる処理が異なる脳領域で行われるため、その結果パフォーマンスの個人差を生み出している可能性を示唆するものである。

一方、研究分担者は、親子関係が認知機能の発達に

与える影響について、従来のマクロな(行動レベルの)相互作用ではなく、遺伝子レベルでの情報を指標として検討を行った。具体的には、生体のストレス応答に関わるFKBP5遺伝子の一塩基多型と母親の受容性(母親が子どもを好む程度)の交互作用が、子どもの脳構造に与える効果を検討した。その結果、遺伝子型の違いによって、母親の受容性と視床の灰白質体積の相関関係が異なることが確認された。この結果は、行動レベルで親が子どもを褒めることが子どもの脳発達に関連することが報告されていることに関して、親の養育と遺伝的要因の組合せが脳発達に与える影響を示したという点で意義のある発見である。

「個性」を実証科学として研究することを目指した当プロジェクトは野心的な試みであり、従来は主として「誤差」として扱われていた個人差(個体差、以下略)を、何らかの法則的な変数として扱うという点で画期的な第一歩となったといえる。しかし、個人差=「個性」ではない。個人差は、個性を説明するための手がかりである。その点では、当プロジェクトは、まだ個人差という「個性」の手がかりの解明を始めた段階であり、それをもとした「個性」の解明には至っていない。

「個性」とは、個人(個体)のもつ所与の遺伝的、生物学的条件と学習など環境から獲得した条件によって規定される属性(=個人差)を前提として、環境に適応するために選択されたスタイルである。個人差という指標上で同じ特徴を持っていても表出される「個性」が同じとは限らないし、同じ適応スタイルを選択しても個人の属性自体が異なれば、結果としての「個性」は異なる。その意味で「個性」の研究は、まだ端緒についた段階というのが妥当であろう。

計画研究



研究代表者
若林 明雄 教授
千葉大学文学部人文科学
行動科学コース心理学専攻、
大学院人文科学研究
院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、
こどもこころの発達教育研究
センター 行動医科学部門

分担研究者



瀧 靖之 教授
東北大学 加齢医学研究所
機能画像医学研究分野

主要業績

Matsudaira I, Oba K, Takeuchi H, Sekiguchi A, Tomita H, **Iaki Y**, Kawashima R: "rs1360780 of the FKBP5 gene modulates the association between maternal acceptance and regional gray matter volume in the thalamus in children and adolescents" *PLoS ONE*, 2019 Aug 29; 14(8): e0221768. (doi:10.1371/journal.pone.0221768). eCollection 2019.
Wakabayashi A: Are personality disorders extreme variants of normal personality? Queries about the validity of the Five-factor Model of Personality to diagnose personality disorder. *Psychologia*, 62, 1, 4-28. (doi.10.2117/psychoc.2020-B002), 2020

計画研究



研究代表者
中島 欽一 教授
九州大学大学院 医学研究院

分担研究者



今村 拓也 教授
広島大学大学院
統合生命科学研究所

研究課題
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ーとその制御

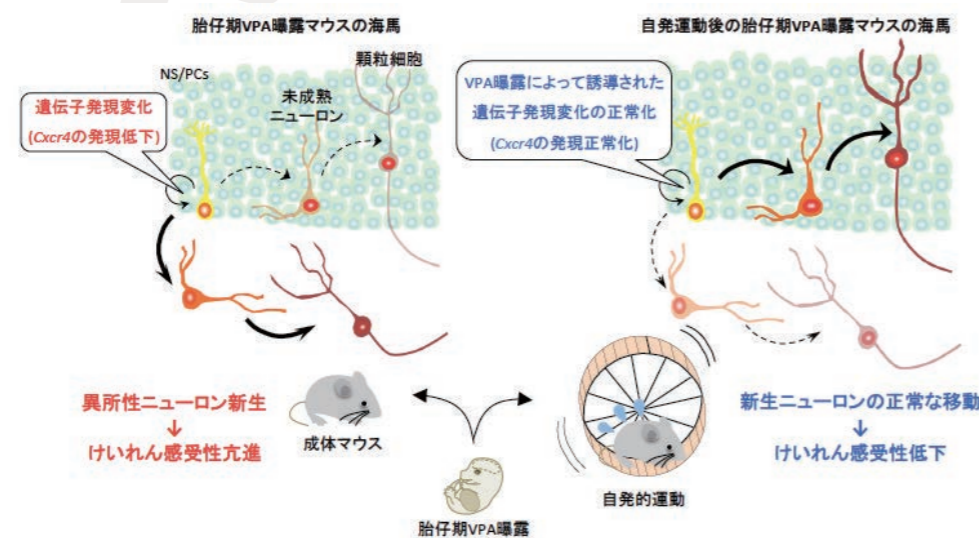
個性創発とエピジェネティック修飾をつなぐために

個性はどうやって生み出されるのだろうか？私は、細胞における遺伝子発現が個人個人で微妙に異なることに起因し、その集合として個々の個性的表現型が現れるのではないかと考えています。さらに私は、この微妙に異なる遺伝子発現を制御しているのは、遺伝子の本体であるDNAやそれが巻きついているヒストンタンパク質の修飾(エピジェネティック修飾)で、この修飾の違いにより各遺伝子発現のON/OFFや高低が生み出され、それが個性の源になっていると思っています。また、エピジェネティック修飾は、ストレスや薬剤投与などの環境要因によっても変化するため、ゲノム配列がほぼ同じ一卵性双生児の性格や病気のかかりやすさの違いもこの修飾によって生じているのではないかと推察されます。つまり細胞一つ一つのエピジェネティック修飾の違いが、その細胞の集合の上に成り立つ個体の「個性」として現れるのではないかと考えているのです。

このような観点から、私は強制的に大きくその変動を誘発し、それによって人為的にある方向性を持たせ、似たような個性を持つ個体を複数作り出せば解析が加えやすいと考え、この領域に参画しました。具体的には、抗てんかん薬でもありヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としての作用を持つバルプロ酸(VPA)を妊娠マウスに投与し、胎仔細胞内でのヒストンアセチル化修飾を強制的に亢進させ、その結果生まれてくる仔マウスが成体へと成長した後どのような表現型が現れるかを見ようとした。その結果、学習記憶能力低下と高いいれん感受性(私はこれを障害とは呼ばずに「負の個性」と呼ぶことにしました)を持つ個体が得られ、それらが神経幹細胞の遺伝子発現に起因することを明らかにしました。また、これらの負の個性は、自発的な運動によって平均値へと近づける(改善させる)ことができることもわかりました。また、細胞の個性という観点からは、脳内免疫担当細胞であるミクログリアに、たった1つのニューロン分化を促進する遺伝子 NeuroD1 を発現させることで、細胞内のエピジェネティック修飾を大きく変化させ、胚葉を超えてニューロンへと分化転換させるうることも報告しました。さらに、環境変化という観点からは、低酸素下に神経幹細胞を培養すると、DNAメチル化が変化し、神経幹細胞の分化傾向を変えられることも明らかにしました。

このように私のこの領域における研究は、振り返ってみると、個性創発とエピジェネティック修飾を結びつけるものであったと言えます。本領域は本年度で一旦終了を迎えますが、ここで得られた知見や仲間はこの領域に参画しなければならなかったものであり、今後の研究にとっても非常に重要なものとなりました。本領域に参画し、有意義な時間を過ごせたことは私にとって本当に幸いでした。

5年間、ありがとうございました！



図：胎前期VPA曝露によって誘導される成体ニューロン新生低下とけいれん感受性増大の模式図。胎前期VPA曝露は成体海馬神経幹細胞においてCxcr4を含む細胞移動関連遺伝子群の発現を変化させ、異所性ニューロン新生を誘導し、その結果けいれん感受性が増加する。自発的運動はこれらの異常を概ね改善した。

主要業績

Sakai A, Matsuda T, Doi H, Nagaishi Y, Kato K and Nakashima K: Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 115, 4264-4269 (2018).

Matsuda T, Irie T, Katsurabayashi S, Hayashi Y, Nagai T, Hamazaki N, Adefuin AMD, Miura F, Ito T, Kimura H, Shirahige K, Takeda T, Iwasaki K, Imamura T and Nakashima K: Pioneer Factor NeuroD1 Rearranges Transcriptional and Epigenetic Profiles to Execute Microglia-Neuron Conversion. *Neuron* 101, 472-485 e477 (2019).

Yasui T, Uezono N, Nakashima H, Noguchi H, Matsuda T, Noda-Andoh T, Okano H and Nakashima K: Hypoxia Epigenetically Confers Astrocytic Differentiation Potential on Human Pluripotent Cell-Derived Neural Precursor Cells. *Stem Cell Rep* 8, 1743-1756 (2017).

Sanosaka T, Imamura T, Hamazaki N, Chai M, Igarashi K, Ideta-Otsuka M, Miura F, Ito T, Fujii N, Ikeo K and Nakashima K: DNA Methylation Analysis Identifies Transcription Factor-Based Epigenomic Signatures of Multilineage Competence in Neural Stem/Progenitor Cells. *Cell Rep* 20, 2992-3003 (2017).

研究課題

個性の多様性を担保する遺伝子の解析

個性創発脳研究の一環

「個性創発学」は、生命科学だけでなく人文科学から工学を包含した広大かつ深遠な新しい研究領域です。この5年間、「個性とは何か」というこの領域の前提となるクエスチョンと格闘し、それを「遺伝子」という観点から明らかにしようと苦闘する日々でした。以下はその一環です。

(1) 脳の性分化メカニズムの解明。

男性と女性では、脳の構造や機能に生まれつき差異があり、その差異を出発点とし、成長を通じてものの考え方や立ち居振る舞い、嗜好などの個性に違いが現れます。ヒトを含む哺乳類の脳は「臨界期」と呼ばれる時期にテストステロン刺激を受けると男性化し、その刺激を受けないと女性化することが知られています。しかし「臨界期」以前の脳の性分化機構についてはよくわかっていませんでした。私たちは、臍臓や小脳の発達に関わる *Ptf1a* 遺伝子のノックアウトマウスの解析から、(i) 脳の性分化(男性化または女性化)のためには、「臨界期」以前に「性分化準備状態」になる必要があること、そして(ii) 胎児期の視床下部で発現する *Ptf1a* が脳を「性分化準備状態」へと導き、その後の「臨界期」でのテストステロン刺激・非刺激によって男性脳・女性脳へと性分化させるということを明らかにしました(図1、Fujiyama et al.)。実験動物を使った研究成果なので

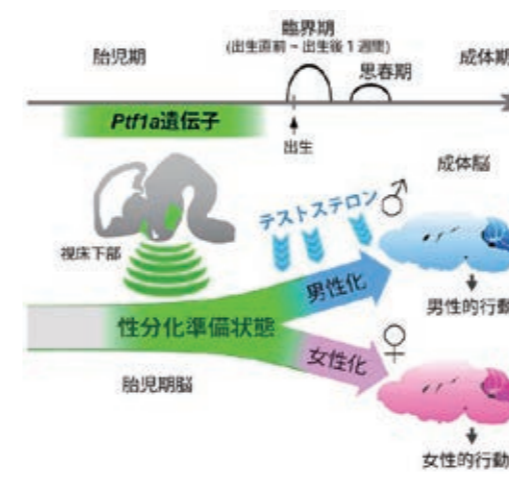


図1：視床下部で発現する *Ptf1a* 遺伝子と脳の性分化メカニズム (主要論文1)

必ずしもヒトに適用できるとは言えませんが、今回の発見は *Ptf1a* 遺伝子が男性らしさや女性らしさという個性の一要素に関与する可能性を示しています。

(2) 精神疾患関連遺伝子が脳回路形成や行動に与える影響についての研究

脳内の神経細胞は、神経活動を促す「興奮性シナプス」と、逆にそれを抑え込む「抑制性シナプス」で繋がっており、これらの数がバランスよく保たれることで、健全な精神活動が営まれます。我々は、*AUTS2* 遺伝子が興奮性シナプスの新規形成を抑え、刈り込みを促進することで、結果的に興奮性シナプスの数が増えすぎないように調整していることを見出しました。一方で、抑制性シナプスに対してはこのような働きがありません。*AUTS2* 遺伝子の機能が失われると、興奮性シナプスの数は増えますが抑制性シナプスは変わらないため、興奮性/抑制性のバランスが破綻してしまい、脳が興奮しやすい状態になって、動物モデルでは様々な行動様式の変化が認められます(Hori et al.)。また、この遺伝子が小脳発達に関わっていることも明らかになりました(Yamashiro et al.)。私たちは、この遺伝子の微妙な変化が、精神疾患を含む様々な脳疾患の原因・誘因になるだけでなく、微妙な個人の性向などにも関係している可能性があるのではないかと、考えています。

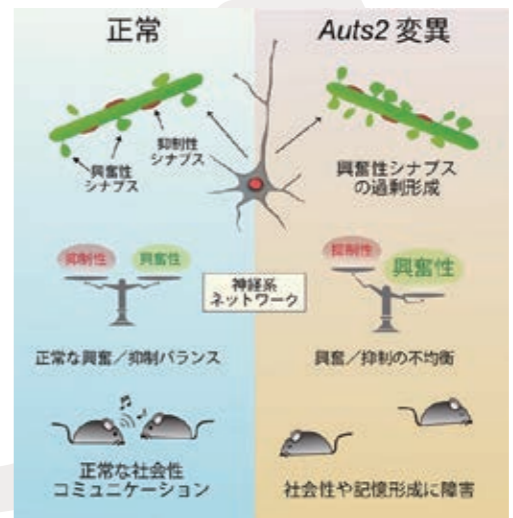


図2：*AUTS2* 遺伝子がシナプスの恒常性を維持する仕組み (主要論文2)

計画研究



研究代表者
星野 幹雄 部長
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

分担研究者



井上 高良 室長
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



天野 陸紀 准教授
名古屋大学医学系研究科
神経情報薬理学講座

主要業績

Fujiyama T, Miyashita S, Tsuneoka Y, Kanemaru K, Kakizaki M, Kanno S, Ishikawa Y, Yamashita M, Owa T, Nagaoka M, Kawaguchi Y, Yanagawa Y, Magnuson MA, Marutani M, Shibuya A, Nabeshima Y, Yanagisawa M, Funato H, Hoshino M: Forebrain *Ptf1a* is required for sexual differentiation of the brain. *Cell Rep*, 24, 79-94, 2018

Hori K, Yamashiro K, Nagai T, Shan W, Egusa SF, Shimaoka K, Kuniishi H, Sekiguchi M, Go Y, Tatsumoto S, Yamada M, Shiraishi R, Kanno K, Miyashita S, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Sone M, Sohya K, Kunugi H, Wada K, Yamada M, Yamada K, Hoshino M: *AUTS2* Regulation of Synapses for Proper Synaptic Inputs and Social Communication. *iScience*, 23, 101183, 2020.

Yamashiro K, Hori K, Lai ESK, Aoki R, Shimaoka K, Arimura N, Egusa SF, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Watanabe T, Uesaka N, Kano M, Hoshino M: *AUTS2* governs cerebellar development, Purkinje cell maturation, motor function and social communication. *iScience*, 23, 101820, 2020

Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa KI, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa SF, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: *DSCAM* regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Science Advances*, 2;6(36): eaba1693, 2020.

Owa T, Taya S, Miyashita S, Yamashita M, Adachi T, Yamada K, Yokoyama M, Aida S, Nishioka T, Inoue YU, Goitsuka R, Nakamura T, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: Meis1 coordinates cerebellar granule cell development by regulating Pax6 transcription, BMP signaling and Atoh1 degradation. *J Neurosci*, 38(5), 1277-1294, 2018



研究代表者

今吉 格 教授
京都大学大学院
生命科学研究所

「個性」の研究がもたらしてくれたもの、そして、もたらしてほしいもの

大学4年生の時に大学院への進学を決めた際に、将来どのような研究をやってみようかと日々考えていました。そのような中で、脳の発生生物学をやりたいと考えようになり、当時のウイルス研究所(現在は京都大学 ウイルス・再生医学研究所)の、影山龍一郎先生の研究室の門を叩きました。数ある臓器の中でも、脳の発生生物学を選んだ理由は、脳神経系の複雑さ故に、まだまだ分かっていないことばかりなのも一つの理由でしたが、やはり一番大きかったのは、脳神経系の研究をすることで、人間や、そして、自分自身についても理解が深まるのでは?という漫然とした期待もありました。私自身の研究は、その後、脳神経回路の可塑性や、高次脳機能との関わりについても扱うように発展していき、その意味では、当初自分が抱いていたような期待に少しずつ近づいているような気もします。

私自身が研究を始めた20年前くらいは、脳の発生を制御する重要な遺伝子が次々と同定され、その機能が日々明らかになっている時期でした。高次脳機能が宿り、複雑かつ精緻な構造をもつ脳神経系を構成するニューロンやグリア細胞が、どのような遺伝子によってその発生が制御され、脳神経系を形成していくのかについて、毎週のように新しい知見が学術雑誌に掲載されていました。その後、同定された遺伝子の多くが、発達障害や精神疾患などにも関与していることがわかり、脳の発生生物学が、病気や疾患の研究とも結びついていく過程を、リアルタイムで経験できたことは、とても幸運であったように感じます。現在は、それらの知見を活かした創薬研究や遺伝子治療の研究や、神経発生生物学の知識に基づいた先端的な再生医学の実現を目指して、活発に研究が世界中でなされています。

しかしながら、脳神経系の遺伝子治療や再生医学の実現は、他の臓器と比べてハードルが高い面もあります。特に、認知機能への適応については、より困難な課

題が多数あります。我々が日々行っているような神経発生や神経再生の研究を、具体的にどのように社会実装につなげるのか?ということを実際に考えた時には、解決しなければならない課題がとて多く、自分たちの研究が実際に貢献できる部分はあるのか?については、疑問に感じてしまう部分もあります。そのような中で、脳神経の発生生物学の一つの研究対象として、動物の「個性」を考えることができたのは、本領域に参加させて頂いた最大の意義と感じています。特に、領域で一緒にさせて頂いた人文社会系の研究者の先生方から、神経系の発生のゆらぎを、「異常」としてとらえるのではなく、一つの「個性」として捉えるにあたり、多くの考え方を学ぶことができたように思います。そして、遺伝的多様性や環境要因の違いによって表出してくる個々の動物の「個性」を、科学的に正しく扱うことができれば、今後の未来社会において、多様な「個性」をもった社会集団の構成員が、それぞれの「個性」を積極的に活用し、だれもが活躍できる社会の実現を目指すこともできるのでは?とも考えるようになりました。個別化医療などでも議論されていますが、「個性」についても、個人情報をどのように扱い、どのように社会還元につなげていくのか?については、科学技術的な課題はもちろんですが、多くの倫理的な問題や、社会全体での合意形成が必要になってきます。しかしながら、約5年間の「個性創発脳」領域全体での議論を通じて、このような将来像や、克服すべき課題についても、クリアに問題意識が共有され始めているように感じます。「個性創発脳」領域で培われた、このような新しい問題意識や、克服すべき課題が、今後も引き続き醸成され、未来社会の発展に貢献できることを願ってやみませんし、私も、微力ながらも貢献できるように、「個性」の研究を今後も続けていきたいと思っています。



今後も、個性豊かなラボメンバーで、「個性」の研究を続けていきたいと思っています。

主要業績

Sueda R, *Imayoshi J (co-first author), Harima Y, and *Kageyama R: High Hes1 expression and resultant *Ascl1* suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. *Genes Dev* 33, 511-523, 2019

Li WL, Chu MW, Wu A, Suzuki Y, *Imayoshi J, and *Komiyama T: Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement. *eLife* 7, e33006, 2018

Yamada M, Suzuki Y, Nagasaki S, Okuno H, and *Imayoshi J: Light-inducible Tet-gene expression system in mammalian cells. *Cell Reports* 25, 487-500, 2018

Yamada M, Nagasaki CS, Suzuki Y, Hirano Y, and *Imayoshi J: Optimization of light-inducible Gal4/UAS gene expression system in mammalian cells. *iScience*, 23, 101506, 2020

「個性」は科学できる

自閉スペクトラム症(ASD)の人はニューロダイバーシティを示し、その発達過程が「非定型」であるという分析が為されている。本領域における研究を進める間に、我々はまず疫学データをもとに、「父加齢による神経発達障害モデル」を確立し(Yoshizaki et al., PLoS ONE, 2017)、さらに、分担研究者の沖 真弥博士らとの共同研究により、加齢精子の低メチル化による神経発生プログラムの異常がその背景となることを見出した(Yoshizaki et al., EMBO Rep, 2021)。

さらに、「父加齢により(非定型)発達を示す仔マウス増加するのではないか?」という仮説を考え、ビッグデータ解析ができる行動指標として、仔マウスの音声コミュニケーションである母仔分離超音波発声(USV)に着目し、公募研究代表者の菅野康太博士ならびにA03領域の駒木文高博士、松田孟留博士らの協力を得て以下の解析を行った(Mai et al., bioRxiv, 2020)。

若齢父マウスおよび加齢父マウス由来の、個体識別した仔マウス約30匹ずつを用いてそれぞれのUSVデータを取得した(図1)。このデータをもとにまず、単純な群間比較として、加齢父由来の仔マウス(aged father-derived offspring, AFO)は、生後発達のどの段階でも、シラブル数が少なく、1個のシラブルの長さが短かった。また、既報に従ってシラブルを12種類に分類して調べたところ、若齢父由来の仔マウス(young father-derived offspring, YFO)では、徐々に単純なシラブルが減少し、複雑なシラブルが増加するが、AFOでは、発達の遅れや多様性の低下が認められた。さらに、すべての1つずつのシラブルの特徴

を「主成分分析」により二次元プロットして生後発達を追ってみると、YFO群から発するシラブルでは特徴的な集積が認められるのに対し、AFO群のシラブルではそのような集積が認められなかった。別のアプローチとして、「クラスター解析」を行ってみると、種々のUSVの特徴に関して、やはりYFO群とAFO群では異なる発達過程を経ることが示された。

これらは「群間比較」であるので、次に、個体ごとの音声コミュニケーションの特徴を二次元に圧縮してプロットしてみると、予め12種のシラブルに分けた解析(USVSEG)では、生後3日目ではYFOでもAFOでも色々な鳴き方を示す個体がいるが、徐々にYFOでは収斂傾向が認められ、いわば「定型発達」を示すようになるのに対し、AFOでは「非定型」な鳴き方の個体が多く認められることがわかった(図2A)。この発達の違いは、AI解析(教師なし深層学習)を行った場合にも同様に認められた(図2B)。このときの発達の段階を見ると、個体ごとにどのようなtrajectoryで収斂するのかは異なるものの、YFOでは収斂が認められるのに対し、AFOではそのような収斂が認められなかった。

すなわち、我々が立てた仮説が、まさに正しいことが確かめられ、「父加齢」によるエピジェネティクスを介したメカニズムは、次世代の「個性」の多様化を大きくする要因として考えられる。近年の結婚年齢の上昇は、ニューロダイバーシティを広げることに繋がっている可能性が考えられる。

なお、分担研究者の原が大きく関わった市民公開講演会については、本ニュースレターのp.60-61を参照されたい。

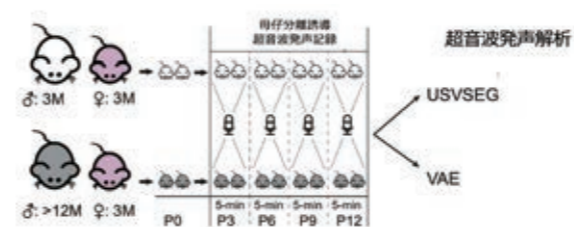


図1: マウスの音声コミュニケーションの「個性」を調べるための実験系。野生型の若齢(3ヶ月齢: 3M) および加齢(12ヶ月齢: 12M)の雄マウスを若齢雌マウスと交配し、産出された仔マウスより生後3日(P3)、P6、P9、P12に母仔分離誘導超音波発声を記録し、その解析を行った。USVSEG: 超音波発声を予めシラブルに分けた解析。VAE: variational autoencoderによる深層学習解析。

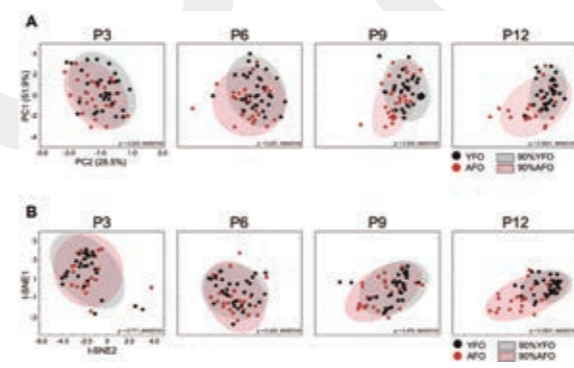


図2: 野生型の若齢および加齢雄マウスに由来する仔マウス(それぞれYFOおよびAFO)生後3日(P3)、P6、P9、P12に得られた母仔分離誘導超音波発声をUSVSEG(A)およびVAE(B)により解析したところ、どちらの場合も、YFOでは生後発達につれて個体間の多様性は減弱して定型発達に修練するのに対し、AFOでは非定型発達を示す個体が多いことが明らかになった。



研究代表者

大隅 典子 教授
東北大学大学院 医学系研究科
発生発達神経科学分野

分担研究者



原 聖 准教授
東北大学大学院 文学研究科
哲学分野



沖 真弥 特定准教授
京都大学大学院 医学系研究科
創薬医学講座

主要業績

Yoshizaki K, Kimura R, Kobayashi H, Oki S, Kikkawa T, Mai L, Koike K, Mochizuki K, Inada H, Matsui Y, Kono T, Osumi N: Paternal age affects offspring via an epigenetic mechanism involving REST/NRSF. *EMBO Rep* e51524 (2021). doi: 10.15252/embr.202051524.

Tatehana M, Kimura R, Mochizuki K, Inada H, Osumi N: Comprehensive histochemical profiles of histone modification in male germline cells during meiosis and spermiogenesis: Comparison of young and aged testes in mice. *PLoS ONE* 15(4): e0230930 (2020). doi: 10.1371/journal.pone.0230930

Mai L, Kimura R, Inada H, Kanno K, Matsuda T, Tachibana OR, Yoshizaki K, Komaki F, Osumi N: Paternal aging causes atypical development of vocal communication in neonatal mice. *bioRxiv* (2020). <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/738781>

Casingal CR, Kikkawa T, Inada H, Sasaki Y, Osumi N: Identification of FMRP target mRNAs in the developmental brain: FMRP might coordinate Ras/MAPK, Wnt/ β -catenin, and mTOR signaling during corticogenesis. *Mol Brain* 13(1):167 (2020). doi: 10.1186/s13041-020-00706-1.

Thongkorn S, Kanlayaprasit S, Panjabud P, Saewliw T, Jantheang T, Kastipradit K, Sarobol S, Jindatip D, Hu VW, Tencomnao T, Kikkawa T, Sato T, Osumi N, Sarachana T: Sex differences in the effects of prenatal bisphenol A exposure on autism-related genes and their relationships with the hippocampus functions. *Sci Rep* 11(1):1241 (2021). doi: 10.1038/s41598-020-80390-2.



研究代表者
郷 康広 特定准教授
自然科学研究機構
生命創成探索センター
認知ゲノム研究グループ

研究課題 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

研究者としての「幅」を拓かれた 「個性」創発脳での5年間

思い起こせば(実際には過去メールを掘り返したのだが...)5年半前の2015年初夏のころ、当時の私の所属センターの客員教授をされていた大隅先生に「「個性」の脳科学的な班を立ちあげられないかと考えているのですが...」とお誘いをうけた。このお誘いがきっかけで、「個性」創発脳との5年以上に渡る縁がはじまった。

私は、研究者としての入り口である大学院生活を京都大学霊長類研究所においてスタートした。大学院時代には、霊長類の感覚受容体遺伝子や免疫関連遺伝子の研究を主に行っていたが、折しも次世代シーケンサーが世に登場し始めた2006年ころに米国に留学中で、米国のゲノムセンターに次々と次世代シーケンサーが納入・稼働し始めた状況を目の当たりにしたこともあり、ゲノム解析や遺伝子発現解析へと研究内容がシフトしていった。次世代シーケンサーの普及によりゲノム研究は飛躍的に進展し、個体差の基盤となるヒトゲノムの大規模個人差研究である1000人ゲノムプロジェクトや類似のピックプロジェクトが欧米を中心として次々と立ち上がったのもちょうどそのころである。

ヒトゲノムの個人差やヒトとチンパンジーなどの種間のゲノムの違いの機能的・適応的な意味づけやその進化的由来などに関しては、大学院生のころから集団遺伝学的解析をしていたこともあり、いくつか論文も出していたし、研究を行う上での知識の蓄積もそれなりにあった。ただし、ここでいう知識の蓄積とは、動物行動学者ニコ・ティンバーゲンが提唱した所謂「ティンバーゲンの4つのなぜ」のうち、至近要因(どの

ように)に関する研究に対するものだ。

「個性」創発脳を起ち上げるに際して掲げた目標のひとつは、「個性」創発の至近要因(どのように「個性」が生まれるのか?)の解明にとどまらず、「ティンバーゲンの4つのなぜ」のうち「なぜ」に相当する究極・進化要因(なぜ「個性」が創発されるのか? 「個性」にはどのような適応的な意味があるのか?)をも明らかにしようとするものであった。

ゲノム生物学を専門とするとともに、進化生物学も自分の専門領域と自負してきたが、個体差、そしてさまざまな個体差の統合として顕れる「個性」の究極・進化要因に関しては、思いを巡らせたことも、まして研究対象としたこともこれまでになかった私にとって、とても新鮮で挑戦しがいのある目標に思えた。私個人の「個性」創発機構の至近要因・究極要因に関する想いは、紙面の都合で深入りはしないが、「個性」の定義、とまではいかないまでも、その一歩手前の「個性」の定義を考えるための作業仮説に関しては、本新学術領域ニュースレター第4号に記したので、お暇なときに参照いただきたい。

5年間に渡り「個性」創発脳に関わることで、領域内の様々な専門を持つ先生がたと、共同・連携研究という枠に留まらない様々な関係を持つことができ、通常の個人研究では得られない研究者としての「幅」を拓かせてもらった5年間であった。

最後に、領域のあらゆる面で領域の方向性を示しつつつけてくれた大隅先生に感謝の意を述べたい。

5年間お世話になりました!



主要業績

Xu C, Li Q, Efimova O, He L, Tatsumoto S, Stepanova V, Oishi T, Udono T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kakita A, Nawa H, Khaitovich P, Go Y: Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions. *Genome Res.* 28: 1097-1110, 2018 doi: 10.1101/gr.231357.117

Tatsumoto S, Go Y (co-first), Fukuta K, Noguchi H, Hayakawa T, Tomonaga M, Hirai H, Matsuzawa T, Agata K, Fujiyama A: Direct estimation of de novo mutation rates in a chimpanzee parent-offspring trio by ultra-deep whole genome sequencing. *Sci Rep.* 7(1): 13561, 2017 doi: 10.1038/s41598-017-13919-7

Yoshida K, Go Y, Kushima I, Toyoda A, Fujiyama A, Imai H, Saito N, Iriki A, Ozaki N, Isoda M: Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque. *Sci Adv.* 2(9): e1600558, 2016 doi: 10.1126/sciadv.1600558

研究課題 「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

(自称) アート班あるいはヴォワイヤン

領域を振り返り最初に思い出すのは、領域の企画ミーティングが開かれた東大の会場だ。その時の空気は、かつて渾然一体となっていた生物物理学や分子生物学の黎明期、生物物理学の「非平衡物理学」、「ゆらぎ」、「複雑系」といったキーワードが今よりもずっと研究の現場に近かった時のものに近いものだった。それは、生物学の目的が生き物を統一的に説明できる原理・原則の研究であると言っていた時代のものを彷彿させた。きっと「個性」というような根源的な問いをあえて中心に据えようという話がそれを思い出させたのだろう。

この領域は、人文系、生物系、工学系が総合的に組み合わせられているという領域である。そのような雰囲気や統合するシンボルとして描かせてもらったのが、5年に渡って使っていただくこととなった領域のロゴマークである。良いロゴマークは羅針盤として働くべきだ。このロゴをその時々で見直すと、やはり最初の会合の雰囲気が蘇る。総合領域というニュアンスをうまく出せるのかどうか、懸念もあったが、こうして領域が終わろうとする今になるとそのような雰囲気をうまく把み、表現

できていたのかなと思う。その点、種村先生といっていた(自称)アート班としては、まったくの直感の導くままに一種の「ヴォワイヤン」として少しは貢献できたのかもしれないと思ってみる。

我々の研究班では、研究テーマに据えた計測方法の開発では網羅的な計測法を確立し、これまで光学計測という一般に考えられてきたような精度の低い定性的な計測というものから一歩踏み出して定量的な計測ができるようになったと考えている。種村先生との研究では、マウス系統間の差や、脳機能への化学物質影響などで相補的な計測ができるようになってきた。また、高島先生、梶原先生とはそれぞれ*in vivo*系、嗅内野の計測などで光計測の枠を広げることができてきている。「個性」研究に本当に役立つ研究として今後はもっと多くの人に使用してもらえるように論文等で発信していければと思っている。

最後に、この魅力的な知的な航海をご一緒させていただいた領域の皆様、なかでも、船長として率いてくださった大隅先生に深く感謝します。



研究代表者
富永 貴志 教授
徳島文理大学 神経科学研究所

分担研究者



種村 健太郎 教授
東北大学 農学研究所



高島 一郎 上級主任研究員
国立研究開発法人産業技術総合研究所
情報・人間工学領域



梶原 利一 准教授
明治大学 理工学部

主要業績

Tominaga Y, Taketoshi M, Maeda N, Tominaga T: Wide-field Single-photon Optical Recording in Brain Slices Using Voltage-sensitive Dye. *J. Vis. Exp.* (148), e59692, 2019 doi:10.3791/59692

Tominaga Y, Taketoshi M, Tominaga T: Overall assay of neuronal signal propagation pattern with long-term potentiation (LTP) in hippocampal slices from the CA1 area with fast voltage-sensitive dye imaging. *Front. Cell Neurosci.* 12: 389, 2018 doi: 10.3389/fncel.2018.00389

Kajiwara R, Tominaga Y, Tominaga T: Network plasticity involved in the spread of neural activity within the rhinal cortices as revealed by voltage-sensitive dye imaging in mouse brain slices. *Front. Cell Neurosci.* 2019 doi: 10.3389/fncel.2019.00020

Kajiwara R, Tominaga T: Perirhinal cortex area 35 controls the functional link between the perirhinal and entorhinal-hippocampal circuitry. *BioEssays.* 2020 https://dx.doi.org/10.1002/bies.202000084

Luyben T, Rai J, Li H, Georgiou J, Avila A, Zhen M, Collingridge G, Tominaga T, Okamoto K: Optogenetic Manipulation of Postsynaptic cAMP Using a Novel Transgenic Mouse Line Enables Synaptic Plasticity and Enhances Depolarization Following Tetanic Stimulation in the Hippocampal Dentate Gyrus. *Frontiers in Neural Circuits* 14, 24, 2020 https://dx.doi.org/10.3389/fncir.2020.00024



研究代表者

駒木 文保 教授
東京大学大学院
情報理工学系研究科
数理情報学専攻

分担研究者



松田 孟留 ユニットリーダー
理化学研究所
脳神経科学研究センター
統計数理研究ユニット

研究課題

「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

個性研究における数理モデル

領域の研究課題を通じて個性というキーワードに関する様々な分野の研究に触れ、数理モデル開発と統計データ解析を用いた共同研究を進めることができた。十数年前までは、実験を行なっている研究者から数理・統計の研究者が受ける相談の内容は統計的検定手法に関するものが多かった。そのころに比べて現在では科学的研究において数理や統計に期待されている役割はずっと本質的なものになっている。数理・統計分野の研究者はこのような本質的な期待に応えられるように努力していかなくてはならない。

個性の研究においては、ディープラーニングに用いられるニューラルネット等の機械学習のモデルと統計モデルなどの(狭義の)数理モデルの両方が重要な役割を果たしている。機械学習のモデルと数理モデルの間には明確な区別はない。しかし、一般に機械学習のモデルの方がよりエンジニアリング寄り、数理モデルの方がサイエンス寄りであるといわれることが多い。

ビッグデータは機械学習のモデルと数理モデルの両方にとって重要である。しかし、ニューラルネットなどの学習に必要なデータは狭義の数理モデルの学習に必要なデータよりも桁違いに多いのが普通である。機械学習で利用されるモデルの中にも超大量データは必要としないものも多いが、それらは数理モデル、

統計モデルとして自然に理解することが可能である。

画像、遺伝子、タンパク質など極めて大量のデータが得られる分野ではニューラルネットなどの機械学習のモデルが非常に高い予測精度をもつことはよく知られている。また、これらの対象について扱う際には、例えば手持ちのデータが大量でなくても、別のところで既に学習して公開されている知見を転用することが普通である。しかし、このようなモデルが高い予測性能をもつ場合でも、なぜそのモデルでうまく予測できるのかについて科学的知見を得るためには、モデルを理解するための研究がもう一段階必要になる。

一方で、個別の仮説を検証するためマウスなどを用いた実験で得られたデータは豊富な実験データが得られている場合であっても、超大量データとまではいえないことがほとんどである。このとき専門分野に関する知識を組み込んだ数理モデル・統計モデルを構築することが必要になる。データだけが大量にあれば良いわけではなく、データが得られた実験の背景にある知識や仮説について数理・統計部分を担当する研究者がよく勉強して理解する必要がある。このような共同研究には時間をかけた協力が必要になる。今後も今回の領域での活動を発展させて実質科学で数理・統計が本質的な役割を果たせるように研究を進めたい。

AI 機械学習 統計 数理モデル



明確な境界は無い

ブラックボックス

ホワイトボックス

エンジニアリング

サイエンス

超大量データ

主要業績

Shibue R and Komaki E: Deconvolution of calcium imaging data using marked point processes. *PLOS Computational Biology*. doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007650. 2020

Matsuda T and Komaki E: Empirical Bayes matrix completion. *Computational Statistics & Data Analysis*, vol. 137, 195-210, 2019

Shibue R and Komaki E: Firing rate estimation using infinite mixture models and its application to neural decoding. *Journal of Neurophysiology*, vol. 118, 2902-29, 2017

Matsuda T and Komaki E: Multivariate time series decomposition into oscillation components. *Neural Computation*, vol. 29, pp. 2055-2075, 2017

Matsuda T and Komaki E: Time series decomposition into oscillation components and phase estimation. *Neural Computation*, vol. 29, pp. 332-367, 2017

研究課題

「個性」を発見するマーカレス
表現型記録・マイニングシステムの開発

計画班活動のふり返りと今後に向けて

当計画班は、九州工業大学の夏目先生、理研の榎屋先生、富山大の松本先生を分担研究者として、また九州工業大学では大学院生のLabuguen君、Blanco君、新井君を主たる学生の共同研究者として、研究課題を推進してきた。

マーカレスモーションキャプチャシステムは当初齧歯類を対象としており、国際連携として、世界のマウスの発生音声データをリンクするMouseTube[1]を開発し運用するパスツール研究所のThomas Bourgeron教授率いる研究開発チームを訪問し、当領域で開発したデータシェアリングプラットフォーム[2]とMouseTubeとの連携も進めた。上記Bourgeron教授のチームでは、さらにKinect1台やRFIDタグを用いて複数マウスの追跡や行動分類を行うLive Mouse Tracker(LMT)[3]の公開も行っており、当計画班でもLMTを組み立て、また夏目研究室でラットの位置追跡に応用している。

マーカレスモーションキャプチャシステムは、研究者のニーズに応じてマカクザルを対象に加え、A03の郷

先生や豊長研の井上先生とも共同して、自然環境下における単眼RGBカメラによるモーションキャプチャのための深層学習モデル(MacaquePose)を世界初で開発し(図および[4])、学習済みモデル[5]や深層学習のための訓練データ[6]を公開した。現在、複数カメラを用いた頑健な3次元キャプチャシステムの開発を進めている。

データマイニングとしては、マルチモーダル高次元データを非線形モデリングして、個体間に共通な多様体(特徴空間)と非共通な多様体(特徴空間)を抽出して、個性の解析を進める方法を提案し、前腕の筋活動データに適用したり[7]、自閉症マウスの行動データに適用したり(準備中)しているが、ゲノムから行動データまでを繋ぐ個性の多層理解にはまだ遠い。しかし、データ中心主義社会が到来している中、マルチモーダル高次元データの非線形モデリングによる個性のマイニングが、科学でも現実社会でもますます重要性を増していくことは間違いなく、我々もその一翼を担うべく引き続き研究を進める。



図: MacaquePoseの適用例

- [1] <https://mousetube.pasteur.fr/> (accessed Jan 04, 2021)
- [2] <http://data-share.koseisouhatsu.jp/> (accessed Jan 04, 2021)
- [3] <https://livemousetracker.org/> (accessed Jan 04, 2021)
- [4] Labuguen R, Matsumoto J, Blanco NS, Nishimaru H, Nishijo H, Takada M, GoY, Inoue, K, Shibata T: MacaquePose: A Novel "In the Wild" Macaque Monkey Pose Dataset for Markerless Motion Capture. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2021, 14, 8 pages (DOI:<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.581154>)
- [5] <http://www.mousemotorlab.org/dlc-modelzoo> (accessed Jan 04, 2021)
- [6] <http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/datasets/macaquepose/> (accessed Jan 04, 2021)
- [7] Dwiwedi SK, Ngeo JG, Shibata T: Extraction of Nonlinear Synergies for Proportional and Simultaneous Estimation of Finger Kinematics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2020, 67(9), pp.2646-2658 (DOI: <https://doi.org/10.1109/TBME.2020.2967154>)



研究代表者

柴田 智広 教授
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

分担研究者



夏目 季代久 教授
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



榎屋 啓志 室長
理化学研究所バイオリソース
研究センター統合情報開発室



松本 淳平 助教
富山大学
大学院医学薬学研究部(医学)
システム情動科学講座



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

研究課題 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

精神的個性の進化機構の解明をめざして

ダーウィンが提唱した進化論において、最も重要な進化要因の一つは、個体間にみられる違い(変異)である。私たちの研究室では、この変異がどのように生じ、維持されるのか、また、変異はどのように進化を促進したり、制限したりするのか、という問題について、研究をしてきた。従って、当初、私にとって、個性とは変異そのものであるという認識であった。本領域研究の公募が開始される頃、大学院生の佐藤大気君が、ヒト固有で、現在自然選択で維持されている変異としてVMAT1の遺伝的変異を検出した。そこで、この個性脳領域研究でVMAT1変異に焦点をあて、4年間研究を実施してきた。研究を進めるなかで、ヒトの精神的個性について様々な視点からみてみることで、ヒトの個性を単に変異として捉えること以上の進化的意義を考えることができたと思う。

公募研究では、VMAT1の138番目の変異(ヒトではThrかIle、ヒト以外ではAsn)が、不安傾向や神経質性などの精神的個性や行動に与える影響をみるために、ゲノム・表現型関連解析と遺伝子編集マウスをもちいたアプローチを試みた。遺伝子編集マウスによる解析では、井上由紀子博士(遺伝子編集マウス作成)、服部聡子博士ら藤田医科大学の方々(行動実験バッテリーとその解析)、菊水健史博士・野本謙作博士(衝動性やリスク行動に関する行動実験計画)、佐々木拓哉博士(マウス行動時の脳波計測やモノアミン定量)の方々の共同研究として、VMAT1変異が行動や脳内活動に及ぼす影響を調べることができた。結果として、Ile型のマウスは、ヒトと同じように不安傾

向が低く、扁桃体での脳内活動と関係していることが示された。ヒト型の変異をマウスに導入して、その影響をみるというアプローチは、FOXP2など少数の遺伝子以外では、まだほとんど実施されていないなかで、本研究はその手法の有効性が示せたと考えられる。ヒトで進化した情動反応は、多数の遺伝的変化によって引き起こされていると考えられ、マウスで得られた結果をヒトでの進化にどう結びつけることができるのかは今後の課題である。

一連の研究で、ヒトは、祖先から進化の課程で、VMAT1変異(Thr型)は自然選択をうけ進化することで、不安傾向が増大したと考えられた。さらに、ヒトがアフリカを出て、各地に拡散する過程あるいは拡散後に、不安傾向を減少させる変異(Ile型)が選択を受け進化し、現在はこの変異が積極的にヒト集団で維持されていると考えられた(図1)。VMAT1変異は、シナプス小胞でのモノアミンの取り込み量の違いをもたらし、それが扁桃体などでの脳活動の変化に影響し、不安傾向の違いをもたらしていると推定された。

「どのようなVMAT1変異による精神的個性の違いが影響しているのか」「なぜ自然選択が働いたのか」という進化的問題は未解決であるが、ヒトの精神的個性の理解には、本領域研究で実現できたように、ゲノム学、分子生物学、神経科学、心理学など複合的なアプローチによる研究が今後さらに必要になると思われる。最後に、この一連の研究は、佐藤君の博士論文としてまとめることができた。大隅典子博士をはじめとして、本領域研究でご協力頂いた皆様にお礼申し上げる。

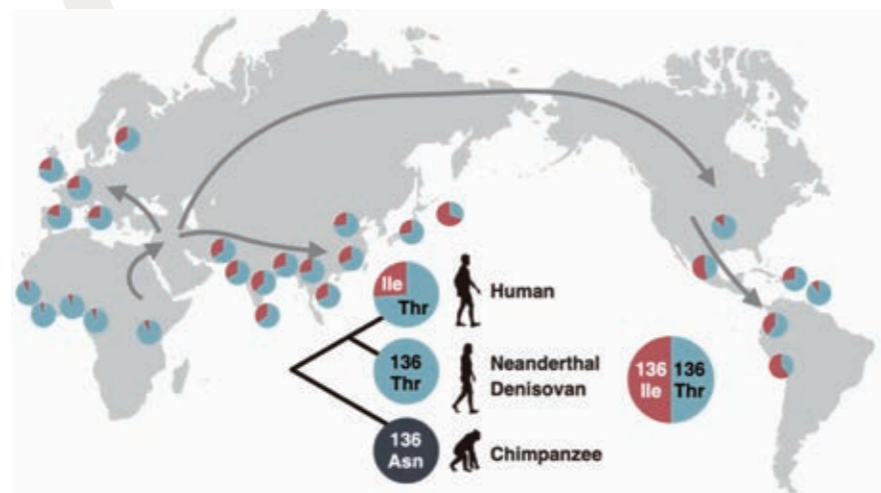


図1: VMAT1変異の頻度。不安傾向の少ないIle変異は、アフリカから遠ざかるにつれて頻度が上昇している。

研究課題 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

超早産児の脳発達と知能予後

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。近年は、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。

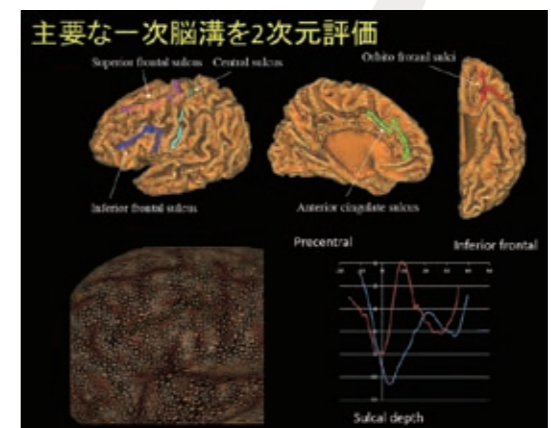
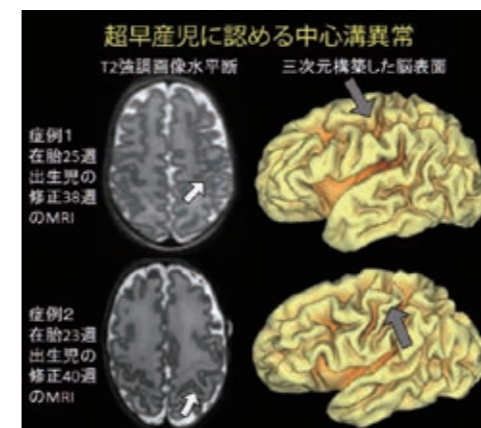
早産児(特に、超早産児)には、自閉スペクトラム症や知的発達症を含む神経学的後障害が高率に観察される。これら多彩な後障害が生じるメカニズムとして、近年、「大脳皮質」の直接障害あるいは二次的成熟障害が重要視されている。しかし、どの領域の、どのような脳溝パターンが早産児の神経学的後障害と関連するのか、個々の脳溝パターンのバリエーションから個別に予後を推定しうるか、という課題は未解決である。

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。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。このような「特異な中心溝」を持つ児の臨床像や二次・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し、「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。

このような背景から、私たちは早産出生児の脳溝パターンから、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た。

研究対象は、平均在胎週数27.5週(標準偏差2.7週)、平均出生体重976g(370g)で出生した早産児109名であった。6歳時に脳MRIと心理士による知能検査(WISC-III)を施行した。全検査IQは平均88.7(14.4)であった。構造MRIはFreeSurferとSPMを使用したsurface-based/voxel-based morphometryを施行した。結果、segmentationした脳各部位の容量はいずれも全検査IQと関連したが、多変量解析では、小脳と海馬、在胎週数を最終モデルとする時にIQをよく推定した。右紡錘状回の表面積が全検査IQと、右嗅内皮質と下前頭回眼窩部の表面積が言語性IQと関連した。現在、中心溝の形態異常をターゲットに、2次元・3次元レベルの脳溝解析を行い、患者のIQあるいは環境因子との関係を解析中である。



研究代表者
城所 博之 助教
名古屋大学 医学部 小児科

主要業績
Mürner-Lavanchy IM, Kidokoro H, Thompson DK, Doyle LW, Cheong JLY, Hunt RW, Inder TE, Anderson PJ: Thirteen-Year Outcomes in Very Preterm Children Associated with Diffuse Excessive High Signal Intensity on Neonatal Magnetic Resonance Imaging. *J Pediatr*. 2019 Mar; 206:66-71.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.016. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30414629
Kidokoro H: Effect of spontaneous electrical activity on the developing cortex. *Pediatr Int*. 2020 Oct; 62(10):1131-1132. doi: 10.1111/ped.14407. PMID: 33089577 No abstract available.

Suzuki T, Kidokoro H, Kubota T, Fukasawa T, Suzui R, Tsuji T, Kato T, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Saitoh S, Okumura A, Natsume J: Transient cortical diffusion restriction in children immediately after prolonged febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Jul; 27: 30-36. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.05.004. Epub 2020 May 19. PMID: 32473849

Tanaka M, Kidokoro H, Kubota T, Fukasawa T, Okai Y, Sakaguchi Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Negoro T, Okumura A, Kato T, Watanabe K, Takahashi Y, Natsume J: Pseudo-sawtooth pattern on amplitude-integrated electroencephalography in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2020 Feb; 87(3):529-535. doi: 10.1038/s41390-019-0567-5. Epub 2019 Sep 7. PMID: 31493771



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

研究課題
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

個性が尊重される社会、 当事者視点が尊重されるアカデミアを目指して

1980年代以降、障害に関する考え方は、障害をもつ人々を多数派に近づけることを目指す医学モデル (medical model) から、多様な個性をもつ人々が平等に自由を享受できる社会環境のデザインを目指す社会モデル (social model) に取って代わった。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、本人の視点から、目指すべき状態を再定義しようとする当事者との共同があった。しかし、こうした社会モデルへのパラダイムシフトや、専門家と当事者との共同は、自閉スペクトラム症 (以下、ASD) など可視性の低い障害領域ではやや遅れている。2年間という短い期間ではあったが、私たちは社会モデルの視点に基づき、ASDとされる人々の多様な個性を明らかにし、個性を尊重する社会環境の提案につなげる研究を進めるために、当事者研究と多分野の科学的研究が共同するプラットフォームの実現を目指してきた。以下、簡単にこれまでの進捗を振り返る。

日本で生まれた「当事者研究」は、本領域全体が探求している個性という主題を、当事者自らが探求する実践である。個性を研究対象とすることが、当事者にとってどのような意味で重要なのかを、2007年以降継続してきた私たちのASD当事者研究を総合して、『当事者研究—等身大のくわしたし—の発見と回復』という書籍としてまとめた。そして、当事者研究という方法を実践するためのテキストとして、『当事者研究をは

じめよう』を出版した。さらに、当事者研究の蓄積を検索できるアーカイブ『当事者研究エピソードバンク』を、当事者のユーザビリティ評価を踏まえて近いうちに最新版をリリースする予定である。

さらに2018年に私たちは『ユーザー・リサーチャー (当事者研究者) 制度』を東京大学の事業として開始した。これは、ASDのみならず様々な障害のある当事者が研究職として大学に雇用され、本人視点に基づく独自の研究を進めることで、アカデミアをよりインクルーシブなものにするための制度である。続く2020年には『インクルーシブ・アカデミア・プロジェクト』を立ち上げ、障害のある学生や研究者が活躍できる、インクルーシブなキャンパスの構造 (建物、設備、明示化されたルール) や文化 (価値観、認識、態度、慣行) を実現するためのプロジェクトである。本領域で開発した、当事者研究の方法を習得するためのプログラムは、当事者研究者が自分の経験をもとに研究計画を立案する際に活用されたり、大学の文化を形づくっているすべての構成員が、自らの個性と暗黙の価値観・認識・態度・慣行を客観視するために活用されたりしている。

今後も、個性が尊重される社会、困難を持つ当事者の視点が尊重されるアカデミアを実現するために、研究や実践を重ねていきたい。



図1: 「当事者研究」(岩波書店 2020年) 当事者研究の歴史・理論・方法と、その自閉スペクトラム症研究への応用例を紹介



図2: 当事者研究エピソードバンク 当事者研究の成果を一定に様式に沿って登録・検索できるアーカイブ



図3: 当事者研究導入講座 (東京大学エクステンション) アクティブラーニング形式で当事者研究の歴史・理論・方法を学べるプログラム

研究課題
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

脳・心理機能の個人差解析と個性の描出

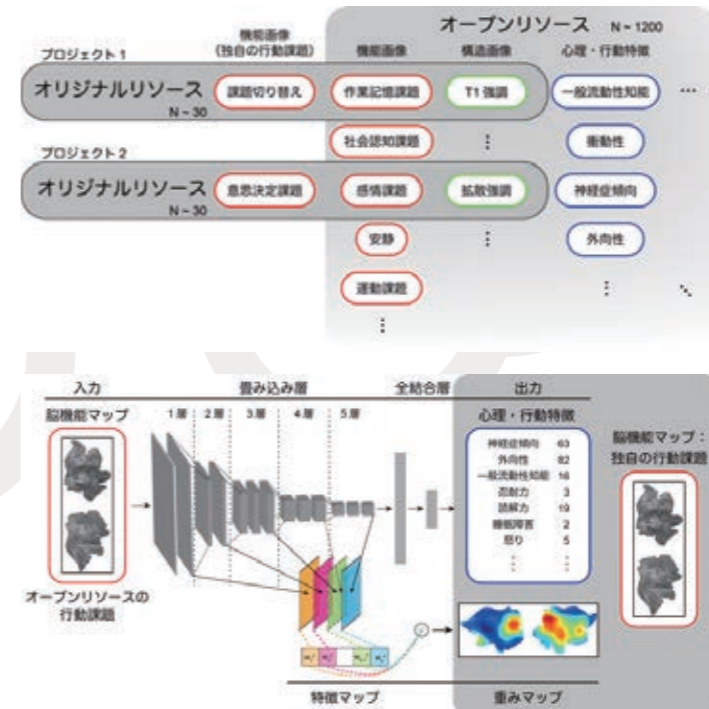
私はこれまで、認知や意思決定に関わる心理機能が、どのように脳に実装されているか理解したいと思い、ヒト脳と心理機能の個人差に着目して研究に従事してきました。標準的な枠組みでは、自分で実験をデザインし、データを収集して、集団レベルで心理特徴と脳機能の関係を調べます。しかし、この方法で安定的な結果を得るためには、データの収集に時間とコストがかかるという問題があります。とりわけ、個人差の解析では、データ収集の手間が増えるだけでなく、統計的過誤を適切に制御する手法が未熟のように思います。

この問題を解決するための方法の一つは、Human Connectome Projectから配布されているような大規模なオープンリソースを解析して、結果の信頼性と安定性を確保することです。しかし、新たにデータを収集するわけではないので、オリジナルの仮説を検証するには制限があります。そこで、オープンリソースと研究者自身が収集したオリジナルリソースを統合的に解析するような枠組みを確立すれば、オリジナルの仮説を高い信頼性で検証することができるのではないかと考えました。

本領域では、私は、多彩な領域で活動されている先生方から助言と刺激をうけながら、4年間にわたりオープン・オリジナルリソースの統合解析の問題に取り組んできました。期間中、私が強く感じたことの1つは、個人差の解析と個性の理解は、似ているようで、ずいぶん異なることでした。すなわち、個人差の解析は、多角的

な行動特徴を説明変数とし、集団の特徴を記述することが目的になっている一方で、個性の理解には、観察対象である一個体が、どういう特徴を持っているかを理解することに焦点が当てられています。このときの「特徴」は集団内で相対的に評価されるものであるとすれば、個人差の解析に携わってきた立場からすると、個性とは、行動・心理特徴を表現する多次元空間内における個人の相対的配置と言えないかと考えています。すなわち、集団における個人の相対的な配置を予測することが、個性を理解することになるのではないかと考えてきました。

そこで、オープンリソースを用いて、脳画像データから、個人の心理・行動特徴を予測できないかと考えました。オープンリソースを深層学習器に学習させるという枠組みを用いて、認知行動課題遂行中の脳機能画像から、個人の知能検査のスコアを推定することに成功し ($r^2=.22$)、どの領域の脳活動が個人の知能を特徴づけているかを同定しました。そして、オープンリソースで学習した深層学習器に、オリジナルリソースを分類させることに成功しました (文献2)。今後は、オープンリソースを学習した分類器に、オープンリソースでは用いられていない行動課題を学習させ、オリジナルリソースとの統合的解析を進展させていきたいと思ひます (図)。一方で、これまでの個人差研究でも、意思決定や認知制御を中心に、オリジナルな仮説をテストし続けていきたいと思います (文献1・3・4)。



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

主要業績
Tsumura K, Aoki R, Takeda M, Nakahara K, Jimura K: Cross-hemispheric complementary prefrontal mechanisms during task switching under perceptual uncertainty. *J Neurosci* 10.1523/JNEUROSCI.2096-20.2021
Tsumura K, Kosugi K, Aoki R, Takeda M, Chikazoe J, Nakahara K, Jimura K: Flexible decision under ambiguous cues reverses neural signaling from occipitotemporal to prefrontal cortex. *bioRxiv* 10.1101/2020.07.29.227736, 2020
Tanaka D, Aoki R, Suzuki S, Takeda M, Nakahara K, Jimura K: Self-controlled choice arises from dynamic prefrontal signals that enable future anticipation. *J Neurosci* 40: 9736-9750, 2020
Jimura K, Chushak MS, Westbrook A, Braver TS: Intertemporal decision-making involves prefrontal control mechanisms associated with working memory. *Cereb Cortex* 28: 1105-1116, 2018



研究代表者

城田 松之 講師
 東北大学大学院
 医学系研究科
 創生応用医学研究センター
 新医学領域創生分野

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究

研究課題
 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

ゲノムからの「個性」の理解を目指して

公募班第二期のメンバーとして2年間参加させていただきました。私はこれまで、タンパク質の立体構造情報を用いてゲノム変異がタンパク質機能に与える影響を推定する情報科学的手法の開発を行ってきました。一方、精神疾患や修学年数などの脳神経機能に関わる表現型は、重要な遺伝子の機能欠失の影響を受けやすいため近年注目されています。本領域が掲げる「個性」も脳神経機能が深く関与する表現型であり、これを通じてゲノム変異と表現型の関連を理解する多階層の情報解析を行いたいと考え本領域に応募しました。

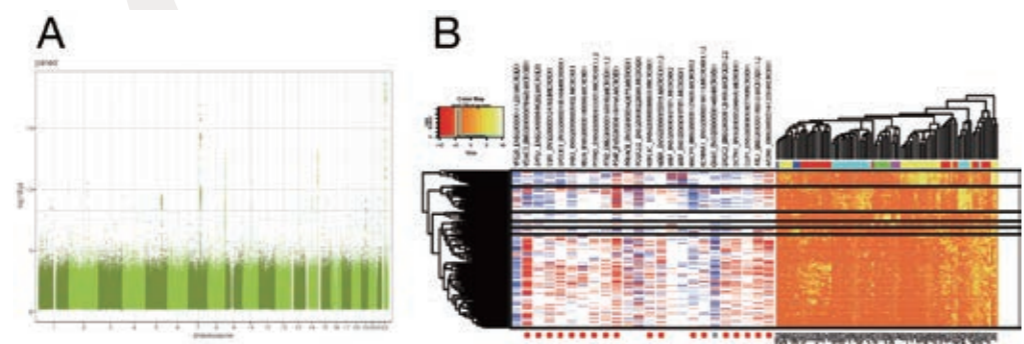
この研究はマイクロエクソン(ME)という3~30塩基程度の短いエクソンを中心に解析を行いました。MEは神経組織において発生の段階でスイッチのように切り替わる選択的スプライシングを受けるものがあり、これらは自閉症などの疾患発症に関与しているとされるため、個性にも大きな影響をあたえる経路の一つと考えられます。しかし、MEのスプライシングは、専用の解析を必要とするため、これまであまり検討されていませんでした。本研究はMEを軸として、ゲノム配列変化がmRNA、タンパク質の発現調節を経て「個性」という表現型への影響について多階層の生命情報解析を行い、遺伝的要因と個性の創発の間のギャップを埋めることを目的としました。

実際の研究では、ゲノム変異とリンパ芽球細胞株でのRNA-seqデータが揃った公開データを用いてゲノム変異とMEがmRNAに取り込まれる割合(PSI)との関連解析を行いました。その結果、約1500種の

MEのうち、10種類でMEの近傍にPSIに関連する変異が見られ、これらの変異の一部はスプライシングに関与するRNA結合タンパク質の結合部位と重なり、またGenotype-Tissue-Expression(GTEX)のデータから発現量やスプライシングに影響する変異であることがわかりました。この結果は血液細胞のものでありますが、神経細胞においても同様の関連解析を行いたいと考えています。

次に、MEの調節を一細胞レベルで調べるために、ヒト胎児前頭前野の一細胞RNA-seqデータの解析を行いました。神経組織はニューロンやグリアなどの様々な異なる種類の細胞からなっていますが、神経組織で特にmRNAに取り込まれるMEは実際にニューロンでPSIが増加していました。また、MEの取り込みパターンは細胞の集団として見ると幅広い分布をしますが、一細胞ごとに見ると0%か100%のどちらかであることが多く、MEの調節は細胞においてはスイッチ状の変化を示すことがわかりました。

これらの成果は現在投稿準備中ですが、研究を通じてゲノム変異がMEの発現に与える影響や脳における細胞レベルでの調節を解明することができました。「個性」という表現型に到達するにはもう少しかかりますが、本領域に参加することで、ヒトやマウスだけでなく様々な生物種での個性の表現についての研究について知ることができたことは、大変勉強になりました。領域代表の大隅先生をはじめ、領域内の先生方に深く感謝いたします。



図：A. MEのPSIとの関連解析、B. 神経組織での一細胞RNA-seqにおけるMEのスプライシング

主要業績

Shirota M, Saigusa D, Yamashita R, Kato Y, Matsumoto M, Yamagishi J, Ishida N, Kumada K, Oe Y, Kudo H, Yokozawa J, Kuroki Y, Motoike IN, Katsuoka F, Nagasaki M, Koshihara S, Nakayama K, Tanabe O, Yasuda J, Kure S, Kinoshita K, Metoki H, Kuriyama S, Yaeashi N, Yamamoto M, Sugawara J: Longitudinal Plasma amino acid profiling with maternal genomic background throughout human pregnancy. *Medical Mass Spectrometry* 2020 4:1-14.

Tadaka S, Hishinuma E, Komaki S, Motoike IN, Kawashima J, Saigusa D, Inoue J, Takayama J, Okamura Y, Aoki Y, Shirota M, Otsuki A, Katsuoka F, Shimizu A, Tamiya G, Koshihara S, Sasaki M, Yamamoto M, Kinoshita K: jMorp updates in 2020: large enhancement of multi-omics data resources on the general Japanese population. *Nucleic Acids Res.* 2020 Nov 12;gkaa1034. doi: 10.1093/nar/gkaa1034.

Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori MX, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebs U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berringer A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Okazaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsubara Y, Aoki Y, Férec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T: Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 158(6):1626-1641.e8, 2020

A01: ヒトにおける「個性」創発とその基盤的研究

研究課題
 ヒトの個性形成とその神経基盤に関する統合的研究

言語、記憶、相貌認知の神経基盤における個性差

ヒトが社会生活を送るうえで、言語、記憶、顔を認知する能力は欠かせません。大脳は部位によって機能が異なり、言語に関わる領域、記憶に関わる領域、顔認知に関わる領域は異なっています。近年、神経機能画像法が発達し、それぞれの認知的処理に伴い、脳のどの部位が活動するかを観察することができるようになってきました。しかし、この方法では、比較的多くのヒトで活動がみられる部位を検出するため、各個人でみたときにその部位が言語、記憶、顔認知に必須かどうかは分かりません。医療の現場では、脳機能の神経基盤の「個性」が重視されます。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ます。皮質電気刺激や超選択的Wadaテストでは、ある部位の機能を一時的に止めることによって、その部位を切除したときにどんな症状が出現するかをシミュレーションすることができます。私たちは術前評価のために皮質電気刺激、皮質脳波、超選択的Wadaテストを用いて個人毎に機能野を同定し、術後の機能との対応を行ってきました。

その結果、てんかんや脳腫瘍の患者においては、以下のことが明らかになりました。まず、各個人における言語や顔認知に関わる部位は、一般的に言語野や顔

認知領野と言われている領域のごく一部に限局しており、その部位を温存すると術後に永続的な障害は生じませんでした。また、言語機能が左大脳に偏っていない例や、言語理解に通常言われている側頭葉ではなく前頭葉が主に関わっている例があり、言語の神経ネットワークに再編が起きていることが推測されました。さらに、相貌認知については右側頭葉前部切除例だけでなく左側頭葉前部切除例でも低下が認められました。したがって、相貌認知は従来言われてきたほど右後頭側頭葉に偏在しているわけではなく、左後頭側頭葉も関与している場合が多いことが示唆されました。個々の症例をみると、ほぼ同様な部位の切除にもかかわらず、相貌認知の障害には個性差があることがわかりました。記憶に関しては、超選択的Wadaテストにより左海馬領域の機能を一過性に止めても言語記憶に明らかな低下が生じない例が複数認められ、記憶の側性化にもある程度幅があることがわかりました(Fig)。

以上のように、言語、記憶、顔認知の神経ネットワークは、多くのヒトである程度共通する部分はあるものの、細かい部分では個人による違いがあり、通常とは異なるネットワークをもつ例もあることが推察されました。このような認知機能の神経基盤における個性差が、認知的活動における「個性」につながる可能性があります。

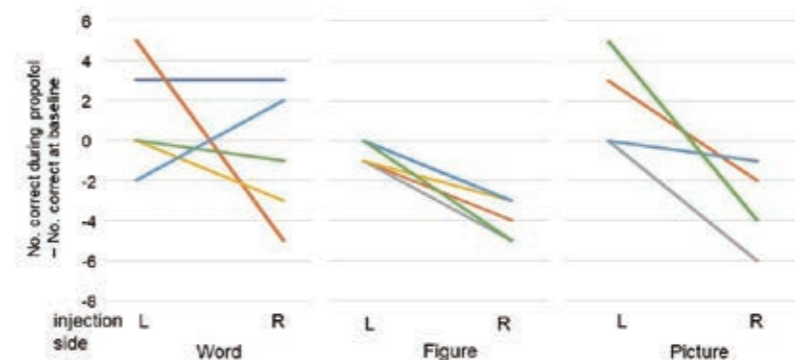


Fig. Super-selective Wada test: effects of propofol injection into the left/right posterior cerebral artery (PCA) on memory in 5 patients with left medial temporal lobe epilepsy. Propofol injection into the right PCA reduced visual memory, but that into the left PCA did not reduce verbal memory except one case.



研究代表者 (2020年11月より班友)

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

主要業績

Ota S, Kanno S, Morita A, Narita W, Kawakami N, Kakinuma K, Saito Y, Kobayashi E, Baba T, Iizuka O, Nishio Y, Matsuda M, Odagiri H, Endo K, Takanami K, Mori E, Suzuki K: Echolalia in patients with primary progressive aphasia. *Eur J Neurol.* 2020 Dec 11. Online ahead of print.

Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K: Clinical and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease with basal forebrain atrophy. *Mov Disord.* 2020;35:825-832.

Oishi Y, Imamura T, Shimomura T, Suzuki K: Visual texture agnosia influences object identification in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Cortex* 2020;129:23-32.



研究代表者
高岸 治人 准教授
玉川大学 脳科学研究所

研究課題
向社会的個性を生み出す分子メカニズムの解明

社会科学の問題を生命科学のアプローチで解き明かす

見知らぬ他者を助けたり、その者と協力し合ったりする傾向はヒトという生物の大きな特徴の一つである。そのような傾向は向社会行動と呼ばれ、これまで心理学のみならず、生物学の分野においても数多くの研究が行われてきた。私たちの研究グループは、ヒトが示す向社会行動には素早く直感的な向社会行動、そして時間をかけた熟慮的な向社会行動といったような個性が強く見られることを明らかにした (Yamagishi et al., 2017)。しかしながら、このような向社会行動の個性がどのように創発されていくかについて、その生物学的なメカニズムを明らかにした研究はこれまで行われてはこなかった。本研究では、DNAメチル化というエピゲノムな化学反応に注目し、DNAメチル化が向社会的個性創発に重要な役割を果たすかどうかを検討することを目的とした。

私たちの研究グループでは近年、向社会的との関連がたびたび報告されている第三染色体にあるオキシトシン受容体遺伝子 (OXTR) に注目し (Nishina et al., 2015; Nishina et al., 2018)、類粘膜細胞から抽出したDNAを用いて第三エクソンにあるCpGサイトのメチル化率を算出した (Fig. 1)。また向社会行動の測定には、囚人のジレンマゲーム、独裁者ゲーム、信頼ゲーム、公共財ゲームといった複数の経済ゲームにおける行動をまとめた指標を用い、そこでの意思決定の反応時間も合わせて計測した。

分析の結果、向社会行動に対してOXTRのメチル化率と反応時間の交互作用効果が見られ、OXTRのメチル化率が低い人ほど時間をかけた向社会行動を

行う傾向が高く、メチル化率が低い人ほど向社会行動と反応時間の関連が見られないことが明らかになった (Fig. 2)。この結果は、OXTRがメチル化されていない人ほど熟慮型の向社会行動を行うことを示している。

ヒトを対象としたDNAメチル化の研究は、主にPTSDや虐待経験児といった医学的な関心に基づいた研究が多く、本研究で示したような心理学で一般的に扱われる研究対象への試みはほとんどないのが現状である。しかしながら、ヒトは社会環境との相互作用の中で、その社会環境に適応する形で様々な個性を形成していき、その背後にはエピゲノムな化学反応が重要な役割を果たしている可能性は高い。今後は、ヒトを対象とした個と社会環境の相互作用をエピゲノムで理解する試みに関心が高まるだろう。

本研究では社会科学的問題を生命科学のアプローチで解き明かすといった文理融合の学際的な研究であり、個性創発の支援なくては達成できない試みであった。またヒトを対象とした研究では様々な制約があるため動物研究との比較が重要である。個性創発脳という様々な分野の研究者が一同に会して議論しあえる場を提供してくださったことは、門外漢の私にとってとても重要な経験であった。代表の大隅典子先生をはじめとした個性創発脳という研究領域をこれまで進められてこられた先生方にこの場を借りて感謝を申し上げます。2年間どうもありがとうございます。

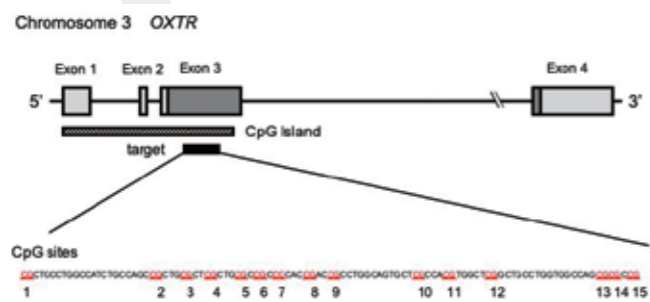


Fig. 1: 本研究で対象としたオキシトシン受容体遺伝子のCpGサイト

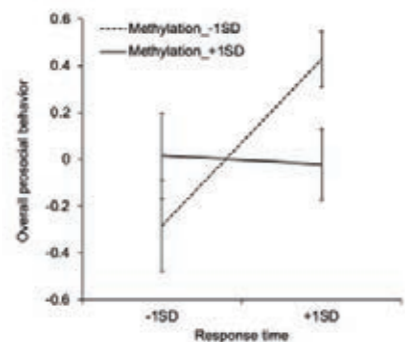


Fig. 2: オキシトシン受容体遺伝子のメチル化と向社会行動の関連

研究課題
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

iPS細胞技術を用いた精神疾患の分子病態解析

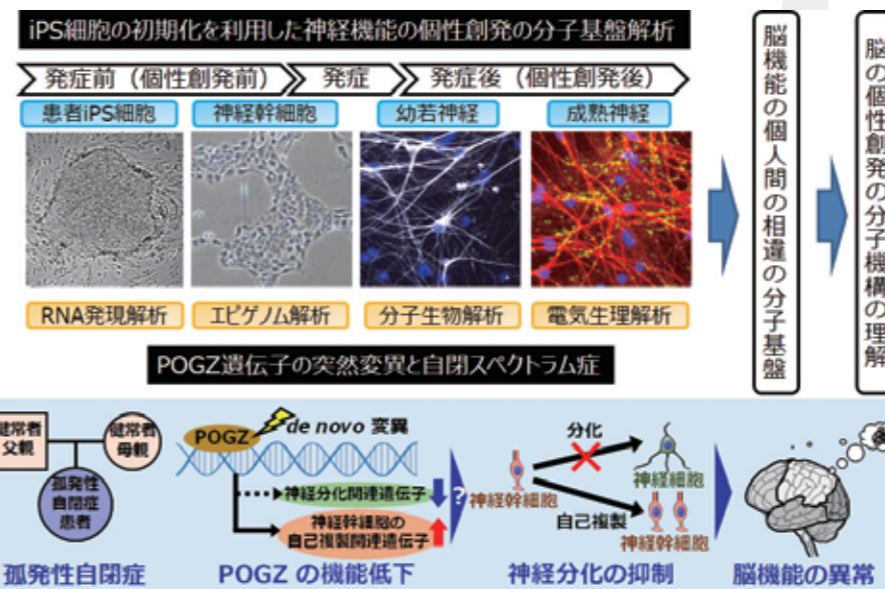
iPS細胞関連技術により、特定のヒト (患者) のあらゆる細胞に分化する能力を有する未分化状態の細胞を得ることができるようになりました。その際、iPS細胞ではそれまでに蓄積してきたDNAの修飾等が消失・再構成される「初期化」という現象がおこることが知られています。我々の研究グループでは「iPS細胞の初期化」という特性を利用して、統合失調症や自閉スペクトラム症といった疾患の発症や治療薬への応答性に関わる分子メカニズムに個人差が生まれるメカニズムを明らかにする研究を実施してきました。特に、患者の治療履歴、脳画像データ、認知機能などの臨床情報を保持する「特定の」患者を用いたiPS細胞関連研究は、基礎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。

頻度の高い精神障害の1つである統合失調症の既存薬の治療貢献度は限定的なうえ、治療抵抗性症例におい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、効果的ではない場合も多いことから、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。本研究では、クロザピン応答性が異なる患者群 (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) に注目しました。iPS細胞関連技術により作製した患者神経細胞を用いた研究を推進し、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として、転写因子群の遺伝子発現やシナプス機能の異常が関与する可能性を見いだしました (未発表データ)。

自閉スペクトラム症は、社会的相互作用やコミュニケーションの障害などの症状を示す疾患です。根本的な治療法や主要な症状に対する薬物療法は存在しておらず、自閉症の発症のメカニズムの解明が求められています。近年、健常者の両親には存在せず、患者 (子ども) に生じる突然変異が疾患の要因の一つと考えられています。しかし、これまでに個々の突然変異による遺伝子産物の機能異常を解析した報告例はあまりありませんでした。本研究では、自閉スペクトラム症患者から多くの突然変異が同定されているものの、その機能がほとんどわかっていないPOGZタンパク質に注目しました。iPS細胞関連技術により作製したPOGZに変異を持つ患者由来のiPS神経幹細胞の分化能に異常があることを見いだすなど、POGZ変異が脳の発達に影響を及ぼすことを発見しました。これらの結果は、健常者 (両親) にはなく、患者 (子ども) に突然生じる変異が、自閉スペクトラム症の原因の一つであることを示唆しています (主要論文1)。

本領域では、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推進し、治療応答性の個人間の相違や突然変異による疾患の発症といった脳機能の個性創発に関する分子メカニズムの一端を明らかに致しました。



研究代表者
中澤 敬信 教授
東京農工大学 生命科学部
バイオサイエンス学科

主要業績
Matsumura K, Seiriki K, Okada S, Nagase M, Ayabe S, Yamada I, Furuse T, Shibuya H, Yasuda Y, Yamamori H, Fujimoto M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kitagawa K, Miura H, Gotoda-Nishimura N, Igarashi H, Hayashida M, Baba M, Kondo M, Hasebe S, Ueshima K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Iguchi T, Sato M, Yamaguchi S, Tamura M, Wakana S, Yoshiki A, Watabe AM, Okano H, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T. Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nat. Commun.* 11:859 (2020).
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. *Neuropsychopharmacol.* 44:2125-2135 (2019).

Nakazawa T, Hashimoto R, Takuma K, Hashimoto H. Modeling of psychiatric disorders using induced pluripotent stem cell-related technologies. *J. Pharmacol. Sci.* 140:321-324 (2019). review



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

研究課題
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

個性探査計画：神経の森とゲノムの海の果てに

2020年12月、はやぶさ2が地球に帰還し、6年間、30億キロ以上の旅の末に小惑星リュウグウのかけらを地球にもたらしました。宇宙の歴史を知る鍵を手にする一方で、私たちは地球のコロナウイルス感染も制御できないばかりか、自身の頭の中で起きていることも充分理解できていないのだなと思います。個性の研究は頭の中の探査計画のようなもの。神経の森、ゲノムの海をさまよう旅です。2019年8月の琴平での領域会議や、11月の岡崎での若手の会で、同じ目的の多くの研究者とお会いでき、森や海の地図がつけられ、地図の見方がわかり、探査の範囲を少しずつ広げることができました。

ヒトと同様に、イヌなどの動物にも個性の違いが見られます(図1)。私たちの公募研究では、動物の性格の個性差に関す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ました。従来のヒト以外の動物の行動の個性差の研究は、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、評定などのデータにもとづく行動の個性差の基本次元を抽出してモデル化し、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性差の次元を抽出し、個性のモデル化を目指したいと考えました。さらに、客観指標として、分子指標、すなわち遺伝子型の情報の追加を目指しました。

コロナの影響で、探査の歩みは遅くなりましたが、共同研究者とオンラインミーティングで話し合い、新たな評価指標のために、イヌとネコの飼育経験者へのアンケートを開始しました。アンケートのサイトはこちらです。ご協力いただければ幸いです。

<https://creativesurvey.com/ng/answers/805edc14c19eb6858cfad6966f66c2/>

分子指標については、候補遺伝子を増やして新たな多型マーカーを見だし、さらにゲノムワイド解析にも着手しました。イヌやマーモセットなど、論文にまとめつつある成果も、これからの発展が期待できる研究の芽もあります。共同研究者の、若林明雄(千葉大学)、今野晃嗣(帝京科学大学)、荒堀みのり、松本悠貴(アニコム先進医療研究所株式会社)、井上英治(東邦大学)、横山ちひろ、林拓也(理化学研究所)、堀裕亮、善本知佳(京都大学)、Alexander Weiss(Edinburgh大学)の各位に謝意を表します。

個性探査計画を力強くリードして下さった大隅典子先生はじめ、領域の先生方に深謝いたします。頭の中のリュウグウから、素敵な玉手箱(開けて老化でなく若返りで...)がもたらされることを期待して、これからも研究に励みたいと思います。



図1：個性の違うイヌたち (撮影：善本智佳)

主要業績

Wilson V, Weiss A, Lefevre CE, Ochiai T, Matsuzawa T, Inoue-Murayama M, Freeman H, Herreko ES, Altschul D: Facial width-to-height ratio in chimpanzees: Links to age, sex and personality. *Evolution and Human Behavior* 41(3): 226-234, 2020.

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* 13:230, 2019.

村山美穂：犬の性格を遺伝子からみる。大石高典・近藤社秋・池田光穂(編著)：犬から見た人類史。勉誠出版(東京) pp.89-107, 総頁数pp480, 2019。(共著)

Murayama M: Using genetics to understand the evolution of human resilience. Nara & Inamura (Eds). *Resilience and Human History*. ISBN 978-981-15-4090-5 (print) 978-981-15-4091-2 (online), pp13-23, 2020.

Murayama M: Molecular markers untie the history of horses and humans: comparison of personality-related genes between species. *Journal of Animal Law & Interdisciplinary Animal Welfare Studies* No.4 October 2019.

研究課題
感覚情報処理の個人差が生み出す身体の「個性」

身体に依存した触知覚の個性

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たいと考えて研究を進めてまいりました。

これまでの研究から、左右の手に与えられた触覚刺激の順序を覚えてもらうときに、腕を交差すると、判断の逆転傾向が生じることから、「触覚」が意識に上るのは、皮膚座標上ではなく、空間座標上に位置づけられた後であると考えられています(Yamamoto&Kitazawa, 2001 *Nat Neurosci*)。これに対してASD児では判断の逆転が生じにくく、個人によっては全く生じないことを見出しました(Wada et al., 2014 *Sci Rep*)。しかし、これだけで、ASD児では、触覚判断で皮膚座標を重視する傾向があるのか、空間への位置づけが非常に得意なために逆転現象が生じにくいのかは、はっきりしませんでした。そこで、今回の研究では、スティックを用いた皮膚錯覚課題を用いて、身体外に触知覚が生じるかを調査しました。この課題で、定型発達者では、棒の上に錯覚上の触知覚が生じることが知られています(Miyazaki et al., 2010 *J Neurosci*)。今回、自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder, ASD)の診断をお持ちの方に実験参加をいただいたところ、三分の一強の方で、スティックの上に触知覚が生じにくいことがわかりました(Wada et al., 2020 *Sci Rep*)。道具の身体化の不全と関係していると考えられ、これらの方、全員が球技などのスポーツが苦手であると報告していました(図1)。これらの結果から、少なくともASD者の一部では、皮膚座標上の段階、つまり低次の感覚野で触知覚

が生じているのではないかと仮説に至りました。このように解釈すると、腕交差をしても時間順序の判断逆転が生じにくいことも、余計な触覚刺激が気になりがちであることも、説明することができます。今後、この仮説を証明すべく、さらに研究を進めていきたいと考えています。

本研究では、身体に関連した感覚知覚特性の個性を評価しようと考え、この研究以外にも触覚の時間情報処理中の視覚干渉に対して身体表象が及ぼす影響(Wada et al., 2021 *Multisensory Res*)や触知覚の時間的な分解能と感覚過敏の関係(Ide et al., 2020 *Front Neurosci*)、そして顔に関する集合知覚(Chakrabarty & Wada, 2020 *Sci Rep*)についてもASD者での調査を進め論文にまとめることができました。感覚の問題について、アンケートによる身体的な特性と具体的な困難に関する調査も行いました。ASD以外の発達障害と比べてASD者では、触覚の問題がより重大である可能性が示唆され、こちらについても成果発表の準備を進めております。

本領域に参加させていただくことで生じた分野をまたいだ先生方との交流は、大変貴重な経験となりました。領域代表の大隅典子先生をはじめ、多くの先生方に、4年間にわたり、大変お世話になりました。領域での活動を通じて得られた人的つながりを大切に、研究をさらに進めていきたいと考えています。今後ともよろしくお願いたします。

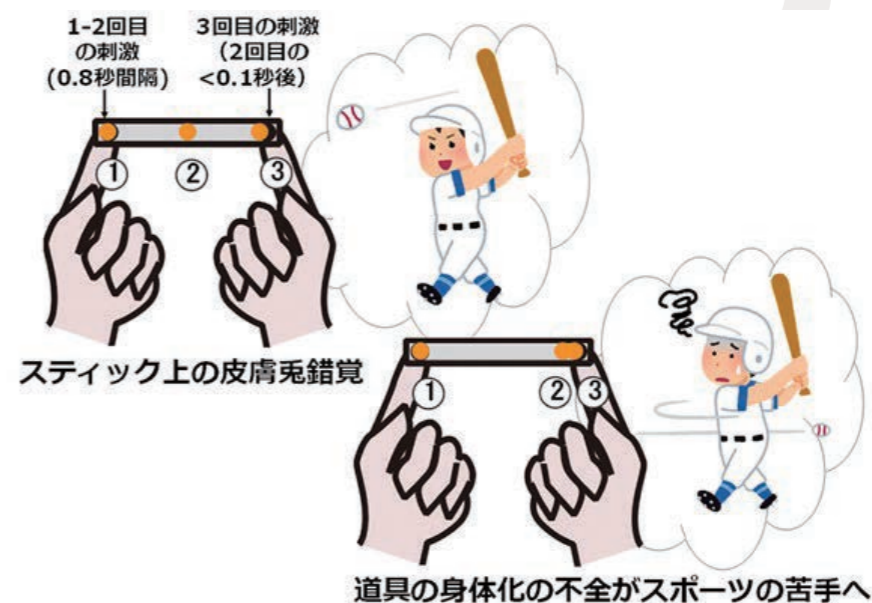


図1：スティックを皮膚錯覚課題で、ASD者の一部では棒の上の触知覚が生じにくい



研究代表者
和田 真 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
発達障害研究室

主要業績

Wada M, Ikeda H, Kumagaya S: Atypical Effects of Visual Interference on Tactile Temporal Order Judgment in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Multisensory Research* 34, 129-151, 2021 (Published online 17 Aug 2020).

Wada M, Ide M, Ikeda H, Sano M, Tanaka A, Suzuki M, Agarie H, Kim S, Tajima S, Nishimaki K, Fukatsu R, Nakajima Y, Miyazaki M: Cutaneous and stick rabbit illusions in individuals with autism spectrum disorder. *Scientific Reports* 10, 1665, 2020.

Chakrabarty M, Wada M: Perceptual effects of fast and automatic visual ensemble statistics from faces in individuals with typical development and autism spectrum conditions. *Scientific Reports* 10, 2169, 2020.

Ide M, Atsumi T, Chakrabarty M, Yaguchi A, Umesawa Y, Fukatsu R, Wada M: Neural basis of extremely high temporal sensitivity: Insights from a patient with autism. *Frontiers in Neuroscience*, 14:340, 2020.

和田真：ヒトとヒト以外の動物における身体所有感の錯覚。動物心理学研究, 69巻2号 p. 81-89, 2019.

公募研究



研究代表者

上田(石原) 奈津実
講師
名古屋大学大学院
理学研究科

研究課題

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

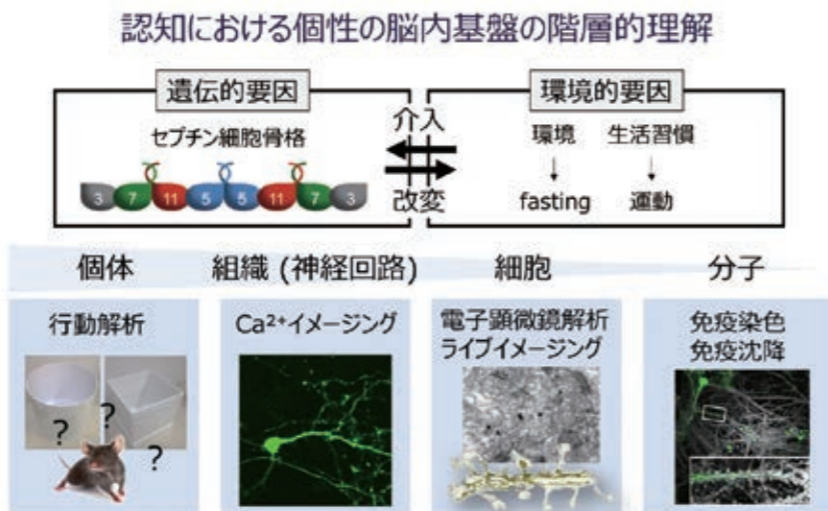
個性を評価しうる実験系の構築

本領域に参加させて頂き、「個性」を理解するために、自分の研究がどのように貢献ができるのか、考えて実施する機会を与えて頂きました。「個性」はどのように形成されるものであるのか? 遺伝的に全てが決まるのかと言うと、生後の生活様式(育ち方や食事、運動など)によっても修飾を受けることは直観的にも理解できます。試行錯誤を繰り返して、領域会議での先生方のご発表やコメントを伺う中で、遺伝的要因により規定される部分に対して、環境的要因の影響を評価し、両者の相互作用を評価することで個性の本質的な理解に繋がることを認識しましたが、解析を行い得るだけの実験系の構築が必要であることに気が付きました。

私は、細胞骨格セブチンの研究を進めておりましたが、その中で、カフェインの摂取や運動で機能が向上する空間弁別試験においてセブチン欠損マウスが低成績を示すことを見出しました。そこで、このマウスを用いることで遺伝的要因に環境的要因を介入させ機能の変化を評価する系の構築が可能であると考え、領域内で研究を実施する機会を与えて頂きました。これまでの研究ですでに構築された実験系を使用してきましたが、いざ新たな系を提案しようとなると、使いやすい系を作らなければ意味がないと感じました。領域会議に参加させて頂きますと、分子から個体までそれぞれの先生方が得意として扱うターゲットが

異なりました。そこで、空間弁別という一つの認知機能ではありますが、分子・細胞・神経回路・個体で評価可能な実験系の構築が必要であると考えました。もともと分子神経科学を専門としておりますので、神経回路や個体での評価系の構築は挑戦的な課題ではありましたが、領域に参加されている専門家の先生方との議論を通じ、なんとかデータ取得を重ねて終了に間に合わせる事ができました(図)。この研究をさらに進めることで、介入(環境要因)で特定の認知機能ではありますが、その低下を抑えることができることが証明できれば、例えば高齢になって認知機能が低下してきたとしても、サイエンスの力でより豊かな人生を送るヒントを出すことができるのではないかと感じています。

研究期間が終了に近づきましたが、遺伝的要因と環境的要因双方の介入・変化による因果関係の検証が可能で評価系が提供できるところまで、系が洗練されたと考えております。この領域は理系だけではなく、情報学、教育学、人文学等の専門家の方も多数参加されており、このような系の提供が今後の共同研究や領域のさらなる連携に繋がればと思います。最後になりましたが、このような分離融合の新たな学問分野を先導された領域代表の大隅典子先生をはじめ、多くの先生方に個性を捉える機会を与えて頂きましたこと深く感謝申し上げます。



公募研究



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
SKプロジェクト

研究課題

ストレス感受性の個性創発の分子神経基盤解析

ストレス反応の個体差から精神病態の多様性を理解する

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でしょうか。これは、私たちの研究グループの命題です。

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, MeCP2, DNMTs)や転写因子(REST, HSF1)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。現在、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体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(KDM5C)に着目し、KDM5C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。2年間の本領域活動によって、KDM5Cがストレス感受性制御に必須の因子であること、KDM5C標的遺伝子の同定、さらにKDM5Cの標的遺伝子が神経回路選択的であることが明らかとなり、今後の分子・回路・行動の多階層解析への道筋が出来ました。また、慢性ストレス負荷マウスにおける行動表現型の個体差から、精神疾患の異種性・多様性のメカニズム解明をめざした研究を行っています(図)。本領域で得られた成果をさらに発展させることで、異種性が極めて高いうつ病患者層別化技術・新たな治療法・個別化医療技術の開発につながる事が期待できます。

最後に、このような研究をご支援いただきました本領域代表の大隅典子先生をはじめ、領域内の先生方に感謝申し上げます。引き続きご指導の程、宜しくお願い申し上げます。

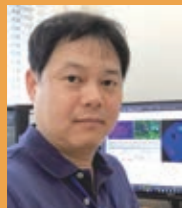


主要業績

Miyata S, Yamagata H, Matsuo K, Uchida S, Harada K, Fujihara K, Yanagawa Y, Watanabe Y, Mikuni M, Nakagawa S, Fukuda M: Characterization of the signature of peripheral innate immunity in women with later-life major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2020, 87:831-839.

Miyake Y, Ithoh Y, Suzuma Y, Kodama H, Korohara T, Yamashita Y, Narzny R, Hanatani Y, Uchida S, Suzuki T: Metalloprotein-catalyzed click reaction for *in situ* generation of a potent inhibitor. *ACS Catal.* 2020, 10: 5383-5392.

Seki T, Yamagata H, Uchida S, Chen C, Kobayashi A, Kobayashi M, Harada K, Matsuo K, Watanabe Y, Nakagawa S: Altered expression of long noncoding RNAs in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2019, 117:92-99.



研究代表者
大川 宜昭 准教授
獨協医科大学
先端医学科学総合研究施設

研究課題 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」

セル・アンサンブル活動で「脳の個性」を理解する

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(ポピュレーション)・コーディングと呼ばれます。我々は、認知機能の一つである記憶に注目し、新しい出来事(経験(新奇エピソード))の情報が記憶される際には、記憶の全体像を構成する個別情報に対応した複数のセル・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再活動するとともに、記憶が呼び起こされる時に再び優先的に活動することを明らかにしました(図1)。この結果は、新しい出来事を経験したときの記憶は、複数のセル・アンサンブルの活動として脳内で表現されることで、睡眠中に定着するとともに思い出が起こ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(主要論文1)。

一方で、このようなセル・アンサンブルによる新奇エピソードの情報の脳内表現が、どのようなメカニズムで規定されているか未だ不明なままです。我々は、細胞接着分子であるクラスター型プロトカドヘリン

(Pcdhs)に注目しました。Pcdhsは、Pcdh α 、 β 、and γ 3つのサブグループから構成され、マウスでは58個が脳に発現しています。そして各細胞には、それぞれ異なる組み合わせのPcdhsが発現しており、これによってどの神経細胞がどの相手と繋がるか決められていると考えられています。つまりPcdhsによって、個々の神経細胞に個性と繋がり方の多様性が与えられていると思われま。今回我々は、Pcdh β 1-22、22個全てを欠損させたマウス($\Delta\beta$)で新奇エピソード情報のアンサンブル・コーディングについて調べました。すると、この $\Delta\beta$ マウスでは、1つのセル・アンサンブルを構成する細胞数が多く、それぞれの細胞が複数のセル・アンサンブルに含まれている確率が高いことが分かりました。またこれを反映して、 $\Delta\beta$ マウスは、2つの新奇空間を区別しにくいことが分かりました(図2・主要論文2)。この結果は、多様な認知情報に対応できる脳の神経回路がPcdhsで規定されており、これによってセル・アンサンブルの多様性が保たれていることを示唆しています。そしてこの多様性が、個性的な認知情報を表現する、「個性脳」の根幹であると想像されます。

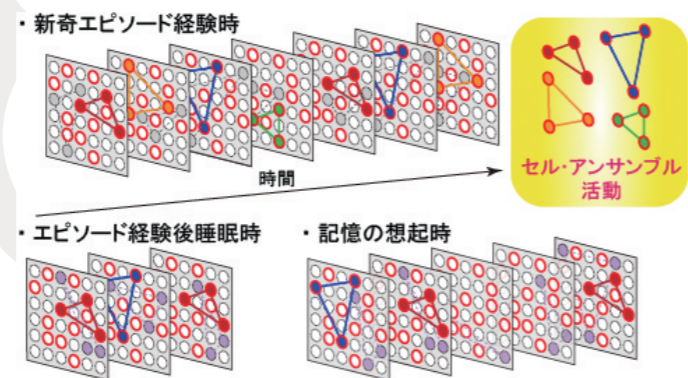


図1: 新奇エピソード情報のアンサンブル・コーディングの概要

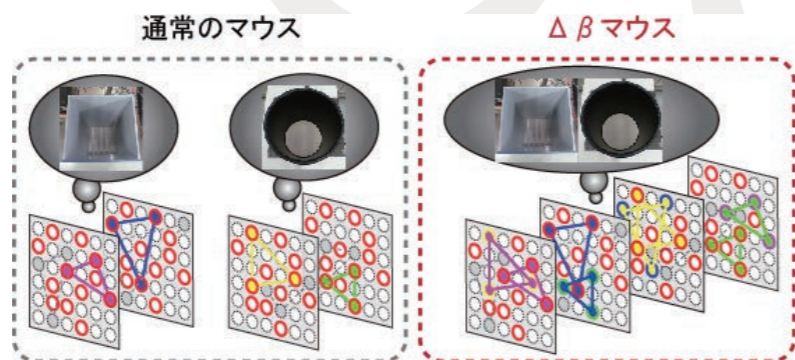


図2: $\Delta\beta$ マウスのアンサンブル・コーディングの様式と、認知機能の異常

主要業績

Ghandour K#, Okawa N#,*, Fung CCA#, 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, Fukai T, Inokuchi K*: Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nature Communications*, 10: 2637, 2019 原著論文

Asai H, Okawa N, Saitoh Y, Ghandour K, Murayama E, Nishizono H, Matsuo M, Hirayama T, Kaneko B, Muramatsu S-I, Yagi T, Inokuchi K: Pcdh β deficiency affects hippocampal CA1 ensemble activity and contextual fear discrimination. *Molecular Brain*, 13: 7, 2020 原著論文

Nihonmatsu I#, Okawa N#,*, Saitoh Y#, Okubo-Suzuki R, Inokuchi K: Selective targeting of mRNA and the following protein synthesis of CaMKII α at the long-term potentiation-induced site. *Biology Open*, 9: bio042861, 2020 原著論文

大川宜昭: 光で記憶を見る・操作する - Visualization and manipulation of memory by light - ニューサイエンス社, 月刊『細胞』, 52 (2): 12-16, 2020 総説

大川宜昭, 竹川高志, 野本真順, 井ノ口馨: 脳深部Ca2+イメージングへの誘い - Guide for Ca2+ imaging from deep brain regions - 日本神経回路学会誌, 27(2): 74-86, 2020 解説

研究課題 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

小さなアリの社会から行動変異の創出機構とその意義を読み解く

私たちは、個性研究の動物モデルとしてトゲオオハリアリというアリを用いた研究を行ってきました。本種は、羽化時にはメスは女王にもワーカーにもなることができますが、コロニー内(家族内)の順位に基づいて1匹の優位個体が産卵に特化した女王、それ以外の全個体は育児個体となり、おもに加齢に伴って巣外での採餌行動を行うようになります。つまり、トゲオオハリアリにおける行動変異は、羽化後の社会環境に応じた可塑性な行動発達過程ということができます。私達は女王とワーカーのカーズ役割の分化や、そのしくみについて研究を進めてきましたが、動物の行動を継続的に定量化することが、行動変異の研究における大きな障壁となってきました。そこで我々は、そのブレークスルーとして期待されている行動トラッキング(動画データとバーコードによる個体認識を用いた、大規模な行動解析)の手法を本種で適用・開発しました(図1)。精緻な定量化の結果、目視だけでは気づくことができなかった、齢によらない行動変異や社会環境(子育ての有無や他者の存在)による行動変化を発見しました(図2A, Fujioka et al. 2017; Fujioka et al. 2019; Fujioka et al. 2021)。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、脳だけでなく周辺組織において、主にインスリン経路やドーパミン経路による代謝プロセスの変化があることがわかり、行動変化の分子生理基盤が明らかになってきました(Okada et al. 2017)。行動変異と行動中枢(脳)および代謝中枢における遺伝子発現変異を紐付け、行動の多様性を生み

出す機構の統合的な解明が現在も進められています(図2B)。

アリの「コロニー」という小さな社会は、多様な行動を示す者が存在し、協力することの強みを我々に教えてくれます。社会生物学においては、コロニー内の役割には主に「カーズ」という専門用語が充てられ、行動の差異を前向きに捉える歴史があったため、あえて「個性」として個体差を取り上げることはなされてきませんでした。一方、現在の生物学の花形である分子生物学や細胞生物学は、一般にデータが「暴れる」ことを嫌い、直接的な因果関係に落とし込むという美学(?)があるため、個体差が出にくいような実験系・神経系にあてはまる絞ったアプローチが重宝されてきたと思います。他個体と密接に関係しながら成長、発達、生存、繁殖する社会性の生物(昆虫だけでなく我々ヒトを含む)にとって、個体差や個性は何らかの意義をもつはずで、その理解は避けては通れない進化的・生物学的特性だと考えています。個体差や個性の意義とその創出メカニズムは表裏一体であるものの、その統合的解明は非常に大きな挑戦です。ミクロ生物学とマクロ生物学が交流・融合し、社会科学も取り込んで今後も続いていく挑戦であると思います。本領域において、最先端の分子神経生物学には大きな刺激を受けました。そして、昆虫の小さな社会を通じて行動変異や個性の意義を皆さんに少しでもお伝えできていれば、大変嬉しく思います。非常に刺激的な4年間を本当にありがとうございました。



図1: 個体識別バーコードによる行動トラッキング日誌、生理状態、行動変異を定量

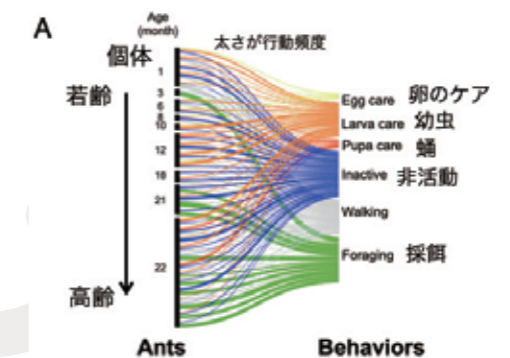


図2: 行動変異と脳内遺伝子発現および生理的特徴の紐付け



研究代表者
岡田 泰和 准教授
東京都立大学 理学部

主要業績

Fujioka H*, Okada Y, Abe MS: Bipartite network analysis of ant-task associations reveals task groups and absence of colonial daily activity. *Royal Society Open Science* (in press)

Fujioka H, Abe MS, Okada Y*: Ant activity-rest rhythms vary with age and interaction frequencies of workers. *Behavioral Ecology and Sociobiology* (2019) 73.3: 30.

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

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

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* (2017) 71: 35.



研究代表者
金子 涼輔 准教授
大阪大学大学院
生命機能研究科

「個性」はどのように変化するか？

「個性」的な神経回路とプロトカドヘリン

Creativity is just connecting things(創造性とは物事を結びつけることだ)。と言ったのはアップル社を創業したスティーブ・ジョブズさんです。この名言を引用し、領域の皆さまと結びつくことで新しい研究を創造したいと恐れ多くも宣言してしまったのは4年前の私です。私は4年間で新しい研究を創造できたのでしょうか？

「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)に着目しました。私たちは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することを報告しました(Kaneko et al, JBC, 2006など)。しかし、この発現パターンの時空間動態や生理的意義には不明な点が多く残されています。

私たちはPcdh発現の蛍光標識により、本問題に取り組みました。しかし、Pcdh発現量が低いため失敗続きでした。今吉先生(京都大)らとの共同研究(主要論文1)での知見をもとに、赤色蛍光タンパク質tdTomatoを多重化してノックインすることにしました。多重化tdTomatoは18kbと長大なため難航しましたが、崎村先生・阿部先生(新潟大)や井上先生ら(国立精神神経センター)のご尽力のおかげで、遂にPcdh発現を蛍光標識できました(図1)。

このレポーターマウスを用いて発生過程の脳を解析したところ、神経回路形成期の小脳でPcdh発現量が高いことが判りました。そこで、小脳にてPcdhを欠損するマウスを作製したところ、運動失調や運動学習能低下を認めました。また、小脳構造も異常でした。

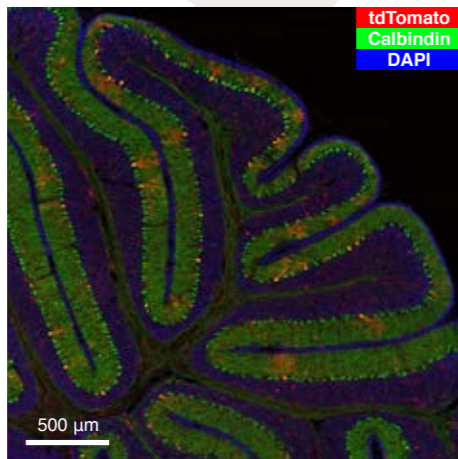


図1

以上の結果は、Pcdhの小脳機能化への関与を示唆します。

次いで、最も知りたかった、Pcdh発現パターンが個体ごとに異なるのか？を調べました。レポーターマウス小脳を透明化し、ライトシート顕微鏡を用いて観察した結果、Pcdh発現パターンに個体差が見られました。さらに、生きたレポーターマウス脳内を2光子顕微鏡にて経時的に観察したところ、1週間に約1割の神経細胞でPcdh発現が変化していました。これら結果より、Pcdh発現は個体ごと、時間ごとに異なり、神経細胞の時空間的「個性」化の分子基盤の一つと考えられます。

最後に、Pcdh発現の生理的意義を解析しました。まず、小脳の抑制性インターニューロンとプルキンエ細胞との回路を調べたところ、回路結合とPcdh発現との相関は低かった。つまり、本回路における結合パートナー選択にはPcdh以外のメカニズムの関与が示唆されます。現在は新たなレポーターマウスも用いて、興奮性シナプス結合とPcdh発現との関係を調べています。また、大川先生(獨協医大)との共同研究にて、Pcdhは脳内での情報表現を担う神経回路を規定することが明らかとなりました(主要論文3)。

以上の結果は、Pcdhが個体ごとに異なる神経回路を創ることで、「個性」的な脳の創発に関わることを示唆しています(図2)。

4年前は単なる妄想でしたが、「個性」創発脳の皆さまとの相互作用を通じて検証可能となった仮説を記して、拙文を終わりたいと思います。Individuality is just connecting Pcdh(「個性」とはプロトカドヘリンを結びつけることだ)。

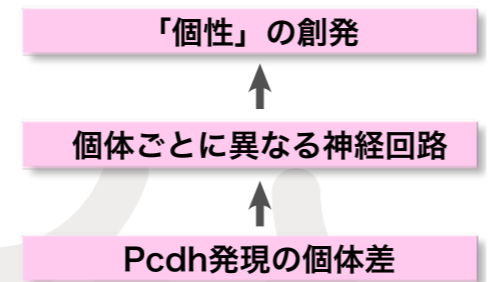


図2

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

個性の研究は、いつかまた研究費を獲って再チャレンジしたい

5年ほど前、当時僕が採用されていた日本学術振興会特別研究員PDの制度変更により、採用期間中から科研費に応募可能となり、初めての科研費申請書を書いた。その当時から、マウスの鳴き声に見られる個体差に着目し、個性に繋がる研究をしたいと思っていたのであった。何度か申請を重ねたが、全く通らなかった。そのような最中、本領域が立ち上がり、いくつかの偶然や必然が重なってプロジェクトの初期から関わらせて頂いた。現職の着任時期とも重なっていたため、この領域のプロジェクトは、自分の研究室に必要な設備や技術の立ち上げそのものとなった。領域活動として関わらせていただいたことを、振り返ってみたい。自身の研究の他に、国際連携や技術支援に関する領域全体のプロジェクトに関わらせて頂いた。

齧歯類の音声データを公開するデータシェアリングプラットフォーム(DSP)を構築するため、マウス音声のデータベースを既に立ち上げているフランスのパスツール研究所を視察する機会を頂いた(領域HPにも訪問記を掲載)。あちらの担当者のElodie Eyさんと主に議論を重ね、滞在期間中はラボミーティングにも参加した。驚いたのは、1つのラボ内に齧歯類の行動解析をするチーム、自動解析や数理解析を行うチーム、生化学や分子遺伝学のチーム、霊長類を扱うチーム、ヒトの研究を行うチームなどがあり、非常に層が厚いということ。さらに、各チームの成果は、独自のデータベースとして公開されており、インターフェースとしても優れていた。日本の新学術領域は、僕のような駆け出しの若手が関わらせてもらうには非常に大きいプロジェクトだが、それでも5年は短い。パスツールの研究チームは、マウスの音声研究の関連で、ここ8年くらいはその動向を見聞きしていた。長年の研究が結実しつつあるという段階に見える。我々も、もしくは僕も、この

領域で積み重ねたものを継続することが重要に思える。本領域のDSPは、領域終了後も継続し長く研究者に活用してもらうためのカタチを模索中である。

他には、齧歯類の音声自動解析システムを発表した。これは、僕がポストドク時代から細々と共同研究者と行っていたものが、本領域のおかげで加速した格好だ。鳥類の歌の研究者で東大の橋亮輔さんと継続してきた試みだが、僕は「個性」創発脳、橋さんは共創言語進化という東大の岡ノ谷一夫先生が代表を務める新学術領域に参画していたため、領域間共同研究という形で進めることができた。この研究の進行に伴い、齧歯類や鳥類の音声コミュニケーションに関する研究会やシンポジウムを領域として2度開催した(内1回は次世代脳シンポジウム)。かつては、齧歯類の音声データ解析を、ソフトウェア上での作業とは言え、手作業で行っており、膨大な時間を要した。新たに自動解析システムが出来たことにより、領域内での共同研究も請け負うことが可能となり1つは既に発表され、もう1つもプレプリントに登録済みである。他にも、長時間録音を要する共同研究を行い、短期間で実験から論文投稿をまでを行いアクセプトに到達することができた。

もう研究の中身について語る紙面が足りなくなってしまったが、この5年間で僕が出来たことは、個性を研究するための準備くらいの内容に留まってしまった。ヒトを対象とした心理学では、すでに階層線形モデルなど、個人と集団を同時に扱う手法が一般化しつつあり、同僚に教わりながら勉強を進めている。生物学的な手法、自動解析、統計などの自身の技術を洗練させ、常に心に個性を抱えながら、近い将来、再度研究費を獲得した上でプロジェクト化し、個性の研究に取り組みたいと思っている。



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

主要業績

Kuwaki T and Kanno K: Sexual excitation induces courtship ultrasonic vocalizations and cataplexy-like behavior in orexin neuron-ablated male mice. *Commun Biol*, 4(1):165, 2021

Sasaki E, Tomita Y and Kanno K: Sex differences in vocalizations to familiar or unfamiliar females in mice. *R. Soc. Open Sci.* 7: 201529, 2020

Tachibana RO, Kanno K, Okabe S, Kobayashi KI, Okanoya K: USVSEG: A robust method for segmentation of ultrasonic vocalizations in rodents. *PLoS One*, 10;15(2):e0228907, 2020

Hori K, Yamashiro K, Nagai T, Shan W, Egusa SF, Shimaoka K, Kuniishi H, Sekiguchi M, Go Y, Tatsumoto S, Yamada M, Shiraishi R, Kanno K, Miyashita S, Sakamoto A, Abe M, Sakimura K, Sone M, Sohya K, Kunugi H, Wada K, Yamada M, Yamada K, Hoshino M: AUTS2 Regulation of Synapses for Proper Synaptic Inputs and Social Communication. *iScience*, 26;23(6):101183, 2020



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

研究課題 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

マウスモデルによる社会行動、社会記憶と社会識別制御機構の解明

スポーツジムである男性から2回挨拶された。先方は私のことを知っているようであるが、私は仕事関連の人物なのか、それとも仕事には関係ないのか思い出せない。ということで、今、彼は謎の人物である。挨拶しても不思議そうな顔でしか挨拶を返さない私を、彼は無愛想な奴だと感じているだろう。

社交性はわかりやすい個性の一つである。社交性を決定する要素としては、コミュニケーション能力(社会行動)はもちろんのこと、人を覚える能力(社会記憶)、また、対面した人物を思い出す能力も重要である。我々の周りには、人を良く覚えられる人もいれば、なかなか覚えられない人もいる。人を覚える能力が高ければ、コミュニケーションにも有利に働く。

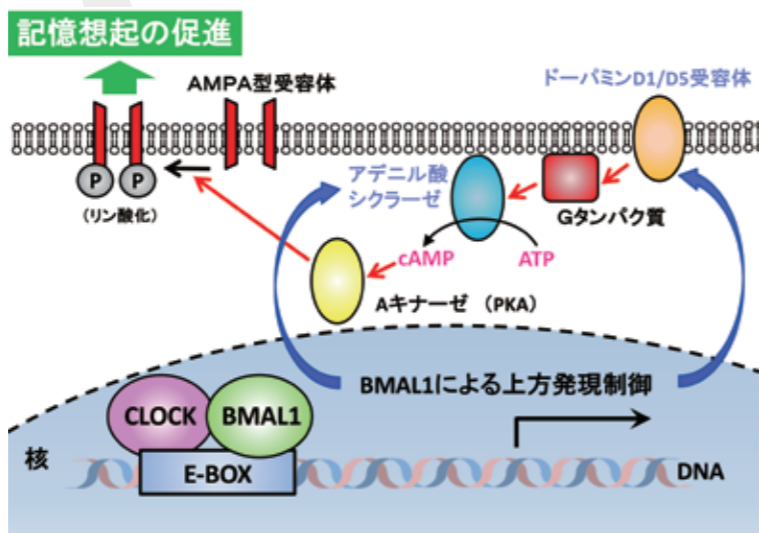
本研究では、マウスをモデルとして、社会記憶を中心に、社会行動、さらには、社会識別する(既知か未知の人物かを認識する)メカニズムの解明を試みてきた。マウスも対面した相手を記憶することができる。相手に鼻先を接触して臭いを嗅ぐ行動をマウスの社会行動と呼び、初回に比べて2回目の対面で社会行動する時間が短くなった場合に、相手を記憶していたと判断する。この方法を用いて、相手を記憶する際に活動し、一方、この活動を阻害すると相手を記憶できなくなる脳領域を調べた結果、海馬、扁桃体、前頭前野、前帯状皮質の働きが社会記憶に重要であることが明らかとなった。さらに、これらの脳領域の活動の相関性を数理的に解析した結果、海馬と前頭前野が社会記憶に特に重要な働きを担うことが示された。海馬は記憶を司る中心であるため、海馬の重要性が示されたことは当然であるが、感情の動きを司る扁桃体や前帯状皮質、脳において司令塔の役割を果たす前頭前野の重要性が示されたことは興味深いことであった。

そこで、前頭前野に注目して社会行動と社会記憶の

メカニズムを解析した結果、扁桃体は前頭前野に働きかけて社会行動を引き起こさせており、一方、視床室傍核など複数の領域は前頭前野に働きかけて相手を記憶させている実態が明らかとなってきた。このような結果から、前頭前野は社会記憶を貯蔵して、社会行動や社会識別の司令塔の役割を果たしていることが示唆された。

一方、社会活動を営む上で、対面した相手を記憶に照らし合わせて、初対面か既知かを識別すること(社会識別)は極めて重要である。そこで、対面した相手を思い出す分子メカニズムを理解する研究を進めた。詳細は省くが、相手を思い出すには、神経伝達物質ドーパミンが起点となり、細胞内でcAMP情報伝達経路を活性化することが必要であることが明らかとなった。この結果からわかることは、cAMPの産生や分解には数多くの遺伝子が関わっているため、社会記憶を思い出すことに左右しそうな遺伝子も極めて多いことである。したがって、遺伝子配列の様々な変化(変異)によりその遺伝子の働きが変化し得ること、また、先に記したように様々な脳領域が社会記憶に関わることも鑑みると、社会記憶を思い出す能力に影響を与える要因は多様に存在し、様々な社会性の個性を産み出す要因となっていることが予想された。

以上のような記憶を思い出す能力の違いは様々な疾患とも関連することが予想されるため、この関連性を現在調べている。また、cAMP情報伝達経路の働きを高めることで記憶を思い出す(想起する)ことが容易となるため、想起力を高める方法の開発にも取り組んでいる。パーティーに参加する前に飲んでおけば、うまく初対面か既知かを判断できる便利なドリンクを開発できるかもしれない。



研究課題 精子幹細胞に由来する子孫が行動様式に及ぼす影響

精子幹細胞と行動解析の思わぬ巡り合い

今回の公募班で初めて行動について勉強する機会を頂きました。これまで生殖細胞しか知らなかった自分にとっては刺激的なものでした。公募班員として参加してもっとも印象的であったのはやはり何と云っても金昆羅さんで行われた班会議でした。私は香川県出身で久しぶりに故郷のうどんが食べられて満足した上に、個性豊かな個性脳の研究の話を知ることが出来たのが嬉しかったです。

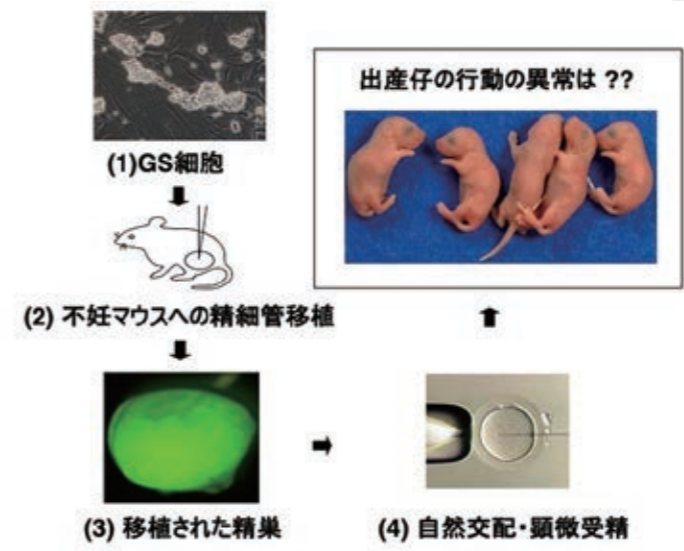
精子幹細胞と行動とタイトルを付けると妙なことをやっていると思われる方が多いかもしれません。これには訳があります。これまで多くの人が初期胚の培養や操作によりエピジェネティックな異常が引き起こされることを報告していました。有名なのはクローン動物であります。クローンで生まれてくる個体は著しい肥満になり寿命も短いことが知られています。またヒトにおいてもDavid Barker博士の先駆的な観察を基にして、妊娠中に著しく痩せたお母さんから生まれた子供は糖尿病になりやすいという現象が知られるようになりました。さらにこの異常形質というのは子孫に伝達されていくという報告もあることから、エピゲノムの重要性が一般に認知されてくるようになりました。

私はGS細胞がES細胞よりも核型とエピゲノムが安定であること、また受精前に仮に異常があっても受精でリセットされることから、オスの生殖細胞を用いた発生工学の方が安全ではないかと思っていました。ところが研究費の審査会で大隅先生から異常が起こりう

る可能性について調べたことがあるかというご質問を頂きました。それまでほとんど考えていなかったポイントでしたのであやふやな答えをその場ではしてしまいましたが、この時にご質問を頂いたのが、今回の研究に取り組むきっかけとなりました。その後たまたま公募研究が出ていることを知り、確かに一度しっかりと調べてみる必要があると思い立ったわけです。

現在もまだ研究が続いているので確実な結論が出ていませんが、これまで長く知り合いであった宮川剛先生と今回の実験で初めて共同研究を行い、行動実験の面白さを初めて知ることが出来ました。昔はお互いの畑違いの分野なので、とても共同研究するとは思っていませんでしたが、思わぬことから始まった今回の研究を楽しんでいます。初めてやると何でも刺激的で面白いですね。こんなことが出来るのは日本の良さだと実感しています。

恨むらくはコロナウイルスです。本当は実験を終了させて領域を終了するまでに論文を発表するつもりであったのが緊急事態宣言が出て解析が遅れたために全ての予定が遅れてしまいました。十分できると思っていただけに、これは大変残念でした。それでも研究自体は是非面白い論文に仕上げたいと思っています。ともあれ公募班に入ったことで色々な方とお知り合いになることができ、自分の研究に新しい視点を得ることが出来たのは幸いです。今後も引き続きご指導ご鞭撻頂くようよろしくお願いします。



研究代表者
篠原 隆司 教授
京都大学大学院 医学研究科
遺伝医学講座 分子遺伝学分野

主要業績
Morimoto H, Yamamoto T, Miyazaki T, Ogonuki N, Ogura A, Tanaka T, Kanatsu-Shinohara M, Yabe-Nishimura C, Zhang H, Pommier Y, Trumpp A, and Shinohara T: An interplay of NOX1-derived ROS and oxygen determines the spermatogonial stem cell self-renewal efficiency under hypoxia. *Genes Dev* in press.
Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Matoba S, Ogura A and Shinohara T: Autologous transplantation of spermatogonial stem cells restores fertility in congenitally infertile mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117, 7837-7844, 2020
Kanatsu-Shinohara M, Yamamoto T, Toh H, Kazuki Y, Kazuki K, Imoto J, Ikeo K, Oshima M, Shirahige K, Iwama A, Nabeshima Y, Sasaki H and Shinohara T: Aging of spermatogonial stem cells by Jnk-mediated glycolysis activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 16404-16409, 2019

公募研究



研究代表者
征矢 晋吾 助教
 筑波大学 医学医療系
 国際統合睡眠医学研究機構

研究課題
**新規神経ペプチド受容体NPBWR1が
 情動表出の個性差に与える影響**

Npbwr1の生理的役割から 他者との距離における個性を理解する

社会的な動物にとって、見知らぬ他者との物理的距離(個体間距離)を適切な範囲に維持することは円滑なコミュニケーションを行う上で必須である。また、コミュニケーションする際の相手との個体間距離は、相手との親密度によって異なり、国ごとにその度合いは異なることが報告されている(Sorokowska et al, 2017)一方で、他者との接近は情動応答の中核である扁桃体を介して恐怖の情動を生起するとともに、自律神経、ストレス応答を惹起する。扁桃体が欠損することで恐怖の情動応答が減弱し、他者とのソーシャルディスタンスが近くなることから(Kennedy et al, 2013)、これらのメカニズムへの扁桃体の関与が示唆される。我々は、扁桃体中心核(CeA)に顕著な発現が見られる新規神経ペプチド受容体であるNpbwr1の生理機能に着目した。NPBWR1を欠損したマウスを用いて行動テストを行った結果、このマウスは初めて対峙する相手に対して社会的接触時間が非常に長く、執拗な追尾行動を示すことが明らかになっている(Nagata-Kuroiwa et al, 2011)。つまり、CeAのNpbwr1が欠損することにより、恐怖の対象になりうる新規個体に対する個体間距離が近くなることが想定される。さらに、申請者らの研究室ではヒトNPBWR1遺伝子における1遺伝子多型(SNP)を突き止めている。1遺伝子が異なる(404A>T)ことでアミノ酸配列が変化し(Y135F)、受容体機能が低下することによって、ヒトにおいて過度な情動応答の発現および情動刺激に対する心理傾向が異なることを報告している(Watanabe et al., 2012)。これらの知見から、Npbwr1遺伝子におけるSNPは扁桃体機能に影響を与え、個人の情動傾向・心理傾向、特に対人コミュニケーションにおける個体間距離を調節する分

子の一つである可能性がある。本研究では、他者との個体間距離における個性に関わる分子としてNpbwr1が持つ生理的役割の解明を試みた。
 今回我々は、Npbwr1が発現している扁桃体のニューロン(Npbwr1ニューロン)特異的にiCreを発現するマウス(Npbwr1-iCre)を作成し、様々な組み換え型アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いてNpbwr1ニューロンの入出力解析や人為的操作を行った。その結果、Npbwr1ニューロンは特に嗅内皮質や扁桃体後部から入力を受けており、微小細胞被蓋核や腕傍核に出力していることが明らかになった。特に密な投射が観察された微小細胞被蓋核について、光遺伝学を用いてその軸索末端を操作(興奮または抑制)した結果、新規の個体に対する社会性が増加または減少することが示された。また、Npbwr1遺伝子におけるSNPの生理的役割を明らかにするため、ホモ接合のNpbwr1-iCre(Homozygous=Npbwr1欠損とほぼ同義)マウスのCeAにAAVを投与することでSNPの有無にもとづく2種類のヒトNPBWR1遺伝子[NPBWR1(通常)]または[NPBWR1(機能低下型、SNP:Y135F)]を回復させた。これらのマウスの社会性および個体間距離を解析した結果、これまでに機能低下型のヒトNPBWR1遺伝子を回復させた場合、社会性の増加とともに個体間距離が著しく減少することが分かりました(図1)。これらの結果は、新規個体との社会接触時にその個体間距離を調節する神経メカニズムの存在を示唆するとともに、受容体のSNPによってその神経基盤が修飾されることを示しています。本研究から、扁桃体に発現するNpbwr1の生理機能が個体間距離における個性の表出に重要な役割を果たしていることが考えられます。

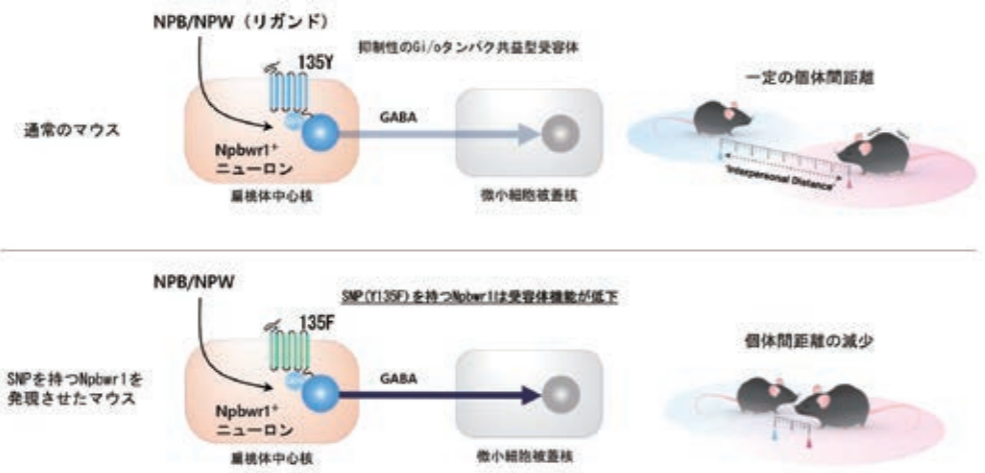


図1: 個体間距離における個性の表出メカニズム

主要業績
 Tohru M. Takahashi G, Sunagawa A, Soya S, Abe M, Sakurai K, Ishikawa K, Yanagisawa M, Hama H, Hasegawa E, Miyawaki A, Sakimura K, Takahashi M & Sakurai T: A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents. *Nature*, 583, 109-114, 2020原著論文
 Ghandour K, Ohkawa K, Chung C, Fung A, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, Inokuchi K: Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nature Communications*, 14; 10 (1): 2637, 2019 原著論文
 Kodani S*, Soya S*, Sakurai T: "Optogenetic manipulation of neural circuits during monitoring sleep/wakefulness states in mice" ("Equal contribution.") *Journal of Visualized Experiment (JOVE)*, 19; (148). 2019 原著論文
Soya S, Sakurai T: Evolution of orexin neuropeptide system: Structure and function. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 691, 1-9, 2020 総説
Soya S, Sakurai T: "Orexin as a modulator of fear-related behavior: Hypothalamic control of noradrenergic circuit." *Brain Research Review* (IF: 2.733), 15, 1731, 146037, 1-8, 2018 総説

公募研究



研究代表者
野元 謙作 学内講師
 獨協医科大学 医学部
 生理学

研究課題
**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**

2年間の領域活動をふり返って

私は「個性」創発脳に公募班として後期から参加させていただきました。哺乳類の個性(特に社会行動における個性)がどのように育まれるかに関心を持っていましたので、「個性」が創発するメカニズムを包括的に解明しようとする本領域の趣旨に大いに共鳴しました。私の研究提案は、集団生活するマウスの行動を長期間にわたって記録し、その分類によって、「社会的個性」をあぶり出し、さらに神経回路操作を加えることで「社会的個性」を創発する神経基盤解明に挑むというものでした。研究計画の主軸に据えていた高精度行動追跡装置であるLive Mouse Trackerの立ち上げに時間を要し、残念ながら神経回路操作実験まで到達できなかったのですが、本領域の援助なしにはこのような研究を立ち上げることすら困難でありましたので、大変感謝しております。
 最終年度の領域会議がオンライン開催になってしまい、研究の裏側などスライドからこぼれ落ちてしまう話を対面で伺えなかったのは残念でしたが、「個性」創発メカニズムを解明するべく、多様な動物種、多彩な研究手法を駆使した、遺伝子から行動までの多階層を繋ぐ研究は迫力があり、大変に興奮しました。特に、遺伝子~分子レベルで仕事をされていた方が、神経回路~行動についても高いレベルの研究を展開されていたことに感動しました。自らの研究をふり返ってみ

ると、神経回路~行動レベルに留まっており、視野をもっと広げていかなくてはならないという思いを強くしました。それと同時に、自らの強みを活かし、行動レベルでの新たな課題開発や解析手法開発などで、相補的な共同研究ができるかもしれないということに気付かされた2年間でした。
 自らの異動とコロナ禍もあり、研究遂行に困難があった今年度でしたが、実験環境をお借りしている麻布大学の菊水教授、茂木教授のご厚意によって、実験を続けることができました。また、麻布大学の学生さん、特に実験を担当してくれたD3の加藤さん、B4の白石さんに大変助けられました。この場をお借りして、深く感謝いたします。最後になりますが、領域代表の大隅先生をはじめ、アドバイザー、計画班、公募班の先生方には大変お世話になりました。何人かの先生方とは具体的な研究の議論を行い、共同研究などで引き続きお世話になります。本領域に参加させていただくことによって、自らの具体的な研究計画が改善したことはもちろんのことですが、さらに広い意味での研究活動、研究哲学、研究人生というものについても勉強になりました。特に鍋島先生のご講演は素晴らしかったです。本領域で受けた知的刺激をもとに今後の研究を展開させていくという決意を新たにしました。今後ともご指導ご鞭撻のほど宜しくお願いいたします。

主要業績
 Horii-Hayashi N*, Nomoto K*, Endo N, Yamanaka A, Kikusui T, Nishi M: Hypothalamic Perifornical Urocortin-3 Neurons Modulate Defensive Responses to a Potential Threat Stimulus. *iScience*. 2021; 24(1): 101908.
 Moreira L*, Zinck L*, Nomoto K*, Lima SO: Sexual imprinting overrides order effects during sampling of prospective mates. *Current biology*. 2020; 30(6): R259-R260.
Nomoto K*, Hashiguchi A*, Asaba A, Osakada T, Kato M, Koshida N, Mogi K, Kikusui T: Female C57BL/6 and BALB/c mice differently use the acoustic features of male ultrasonic vocalizations for social preferences. *Experimental animals*. 2020; 69(3): 319-325.
 *共同筆頭著者



研究代表者
則武 厚 助教
 生理学研究所
 認知行動発達機構研究部門

主要業績
 Ninomiya T, **Noritake A**, Kobayashi K, Isoda M: A causal role for frontal cortico-cortical coordination in social action monitoring. *Nature communications* 11(1): 5233–5233, 2020

Noritake A, Ninomiya T, Isoda M: Representation of distinct reward variables for self and other in primate lateral hypothalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117(10): 5516–5524, 2020

Noritake A, Nakamura K: Encoding prediction signals during appetitive and aversive Pavlovian conditioning in the primate lateral hypothalamus. *Journal of neurophysiology* 121(2): 396–417, 2019

則武 厚, 二宮 太平, 磯田 昌岐: 他者の報酬が気になる神経機構. *Clinical Neuroscience* 38(3): 378–380, 2020

研究課題 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

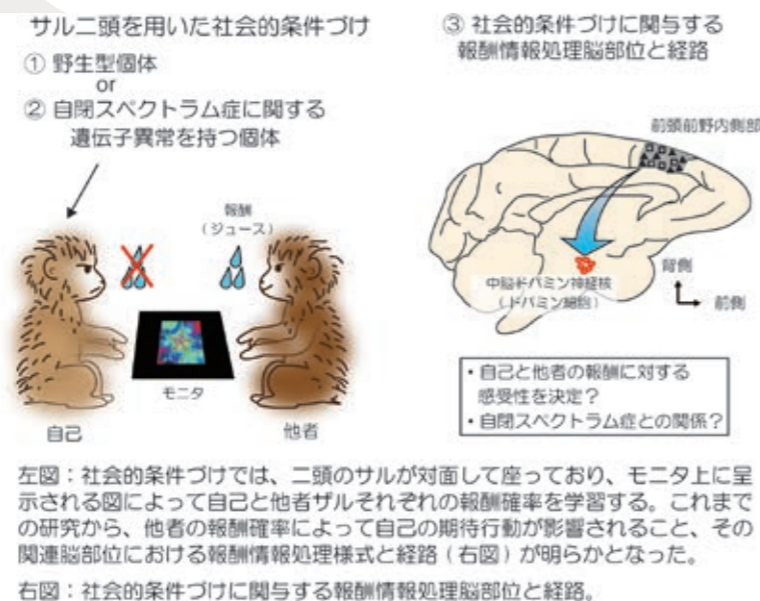
本研究と2年間の領域活動を振り返って

一般に個体間で識別可能な形態・行動もしくは生理的な個性を「個性」と呼ぶ。本研究では「同種集団内における個性を個性として扱い、社会性を持つ動物種において生存に密接する特性」を調べた。本研究の特色(図)は、遺伝的にヒトに近縁であり社会性を持つマカクザルを対象とした点(図①)、野生型個体だけではなく社会性に障害があるとされる自閉スペクトラム症に関する遺伝子異常を持つ個体にも着目した点(図②)、個性の一要因となる自己と他者への報酬に対する感受性(=個性)に関する神経活動および記録領域間の神経情報の流れの差を調べた点(図③)である。

サル2頭が対面して座る独自の実験系(図)を用い、内側前頭前野(medial prefrontal cortex, mPFC)から中脳ドパミン(dopamine, DA)神経核への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に関与し、自閉スペクトラム症に関する遺伝子異常を持つ個体における自己および他者の報酬情報の学習に影響を及ぼすことを検証した。その結果、行動実験において、野生型に比べ遺伝子異常を持つ個体は報酬情報の学習に遅延が認められた。さらに、mPFCやDA神経核の神経応答、およびmPFC-DA神経核の神経活動同期や神経情報の流れを検証した

ところ、野生型個体と比べ遺伝子変異を持つ個体の神経応答特性が異なる傾向が見られた。これらの結果は、これまでの研究(Noritake et al., *Nat Neurosci*, 2018)に基づく仮説を支持するものであった。より詳細に結果を検証するため、現在解析を進めている。

これまで領域会議にて班代表として研究の進捗を報告してきた。様々なフィードバックを得ることができ有意義であったのは勿論だが、普段接することのない考え方や視点に触れることができたのは非常に貴重な経験であった。特に、提示されたモデルや統計・解析方法、マーカーレスで霊長類の個体行動を自動追従するシステムなどは、今後の研究においても是非活用していきたい。非ヒト霊長類を対象としたシステム生理学的研究は本領域の研究において少数派であり、研究背景・研究手法は異なるものの、このように関連する研究に接することができ、改めて領域の多様性を感じた。「個性の基盤とは何か?」という領域が設定した疑問に答えるためには、さらなる解析と検証が必要ではあるが、本研究が個性に関する行動研究～脳イメージング研究～遺伝子レベル研究の差を埋めるノードとして、ヒトも含む動物に共通した個性のモデルを立てる上で貢献できれば幸いである。



研究課題 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

小さなタンパク質により形成される多様な個性

個性は様々な生物種で確認されていますが、進化に伴い個性はより多様になっていき、その多様性の形成には脳の進化が重要であると考えられます。このことから、脳の進化に関与する遺伝子が、多様な個性の形成に重要であることが予想されます。

Long non-coding RNA (lncRNA)は、進化に伴い爆発的にその数が増加することが知られており、さらに脳特異的に発現しているものも非常に多いことから、進化に伴う個性の多様性形成に重要である可能性が高いと予想されます。しかし、lncRNAの定義は「タンパク質をコードしない200塩基以上のRNA」とされていますが、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が多くあります。私たちはこれまでに、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、その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ました [Matsumoto et al., *Nature* 541: 228-232 (2017)]。つまり、少なくとも一部のlncRNAはノンコーディングRNAではなく、コーディングRNAであるということが分かりました。

lncRNAと思われていたRNAから翻訳される新規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きます。そこで本領域研究では、lncRNAから翻訳される新規ポリペプチドが、脳の高次機能の発達と個性の多様性獲得に重要な役割を担っているという仮説を立て、検証していくことにしました。また、これら新規ポリペプチドはこれまで全く解析されていないため、その解析は容易ではありません。そこで、遺伝子改変マウスを用いて解析を進めていくために、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ことにしました。

私たちは、PhyloCSFというORF予測アルゴリズムなど様々なインフォマティクス解析を駆使することにより、哺乳類以降から生じ、脳特異的に発現するlncRNA由来新規ポリペプチドを複数同定することに成功しました。また、これらポリペプチドのうちの一つは、核内に局在してHDAC3複合体と非常に強く結合していました。さらにRNA-seq解析により、この新規ポリペプチドを欠損したマウス(KOマウス)の脳でトランスクリプトームが変化していることを見だしました。さらにKOマウスの行動解析を行ったところ、活動量の増加や、社会性の異常、恐怖刺激に対する記憶想起の低下など様々な異常を示すことが明らかとなりました(図1)。これらのことから、新規ポリペプチドの欠損によりHDAC3複合体の活性に障害が生じ、脳内のトランスクリプトームが変化することに伴い、様々な行動異常を示すということが考えられました。

lncRNA由来の新規ポリペプチドは、非常に小さなタンパク質であるにも関わらず、様々な生理機能の調節に重要であることが分かってきました。またこれらポリペプチドは、HDACなどの進化的に古くから存在するタンパク質の機能を調節することにより、それら分子の機能の複雑性を創出しているようです。さらに、HDAC3は全身の様々な組織に発現していますが、このポリペプチドは脳特異的に発現し、脳特異的に制御しています。このようにlncRNA由来の新規ポリペプチドは、進化において比較的後期に出現し、脳の高次機能を発達させることにより、多様な個性の創出に寄与していると考えています。

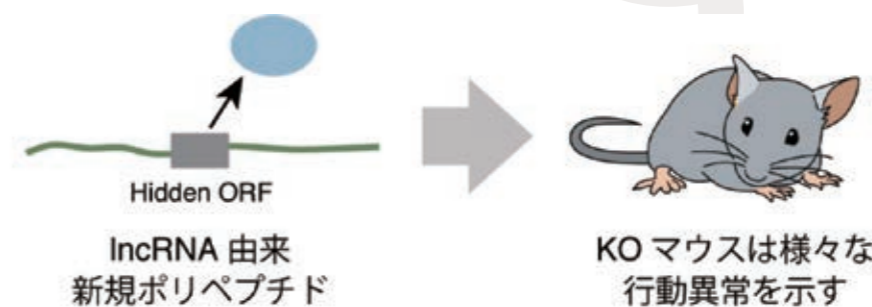


図1



研究代表者 (2020年11月より班友)
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

主要業績
 Nita A, Muto Y, Katayama Y, **Matsumoto A**, Nishiyama M, Nakayama KI: The autism-related protein CHD8 contributes to the stemness and differentiation of mouse hematopoietic stem cells. *Cell Rep*. in press

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).



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

主要業績

- Sato K, Ito H, Yokoyama A, Toba G, Yamamoto D: Partial proteasomal degradation of Lola triggers the male-to-female switch of a dimorphic courtship circuit. *Nat Commun*. 2019 Jan 11;10(1):166. doi: 10.1038/s41467-018-08146-1.
- Sato K, Ahsan MT, Ote M, Koganezawa M, Yamamoto D: Calmodulin-binding transcription factor shapes the male courtship song in *Drosophila*. *PLoS Genet*. 2019 Jul 25;15(7):e1008309. doi: 10.1371/journal.pgen.1008309
- Sato K, Ito H, Yamamoto D: *teiresias*, a fruitless target gene encoding an immunoglobulin-superfamily transmembrane protein, is required for neuronal feminization in *Drosophila*. *Commun Biol*. 2020 Oct 21;3(1):598. doi: 10.1038/s42003-020-01327-z.
- Sato K, Yamamoto D: The mode of action of Fruitless: Is it an easy matter to switch the sex? *Genes Brain Behav*. 2020 Feb;19(2):e12606. doi: 10.1111/gbb.12606.
- Sato K, Goto J, Yamamoto D: Sex Mysteries of the Fly Courtship Master Regulator Fruitless. *Front Behav Neurosci*. 2019 Oct 18;13:245. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00245.

研究課題

経験を個性に変える神経機構

“行動の個性”を“細胞の個性”で理解できるか

高校の生物の教科書には必ず登場する遺伝学のヒーロー、キロショウジョウバエ。この実験動物には、研究を進める上で便利なのがたくさんある。その中で、あまり目立たないが重要なポイントの一つは研究に使う色々な変異や外から持ち込んだ遺伝子などを、同一の遺伝的な組成(遺伝的背景)の下で動かせ、比較することができる点である。つまり、遺伝的な均一性である。わかりやすくいえば、問題にしている遺伝子以外にはハエたちの間に遺伝的な差はない、という前提でその働きを比べられるということだ。それでもハエたちには一匹一匹、姿形に微妙な違いがあるし、その行動にもばらつきがある。となれば、こうした個体差は遺伝子の差というより、それぞれのハエがどんな経験をして育ってきたのかによって作られると考えざるを得ない。

私が『個性』創発脳領域で研究したハエは、雄がもっぱら同性に求愛して雌に求愛せず交尾もしない突然変異体であり、その名をサトリと言う。この変異体を見つけた当初は、遺伝子によって性指向性(異性・同性のどちらに性的な魅力を感じるか)が決まることを立証する成果だと思ったのだが、その後の研究の結果、サトリ変異体の雄が同性に求愛するためには成虫になったのちに他の雄と一緒に過ごす経験が必要であるということがわかったのだ。つまり、性指向性は遺伝子の変異だけで決まるのではなく、また環境だけで決まるわけでもなく、実際にはその両者の相互作用に

よって決まるということである。

性指向性はそれぞれの雄個体を持つ行動の特徴であるが、行動は脳の司令を受けて筋肉が収縮し、体全体のたぐみな動きを作り出した結果である。つまり行動は脳の特徴の反映なのだ。『個性』創発脳領域に参加して、私は脳のどの細胞(ニューロン)が遺伝情報と経験を組み合わせ、その雄個体を同性に求愛するように仕向けるのか、その仕組みを解明したいと思った。すでに私たちは、雄の脳に存在するP1と呼ばれる20個のニューロンが雄に求愛を始めさせる能力を持つことを発見していたので、このニューロン群に着目し集団生活の経験がこの細胞に刻印される可能性を探った。具体的には、一個一個のP1ニューロンの電気活動を生きた雄の脳から記録し、その雄が集団生活した経験を持つか隔離されて育ったかによって電気活動に違いが見られるか調べたのだ。その結果、サトリ変異体の雄が集団生活をすると興奮を抑える電流であるカリウム電流が激減すること、つまり興奮しやすいらしいことが見えてきた。これが、求愛の相手選びに揺らぎが生ずる原因となっているのではないかと推察している。今後、この仮説の検証を進めたい。

従来の科学は平均値や中央値が目について、個々のデータのバラツキは“不問に伏す”のが普通だった。個性研究はこのバラツキの中に真理を見ようというパラダイムシフトを目指している。これこそ挑戦と呼ぶにふさわしい。



サトリ変異体の雄同士の求愛(佐藤耕世原図)

研究課題

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

メダカの個性と遺伝子

私たちはメダカの行動の個性に着目し、その個性を制御する遺伝子の探索や作用機序の解明を目指し、研究を行ってきました。そのなかで、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系統(ペア交配ではないが、20世代以上兄妹交配を繰り返す、ほぼ同一の遺伝的背景を持つ)の行動を比較したところ、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。これらの傾向は明滅刺激に対する驚愕行動(図1)においても観察され、新奇環境だけではなく、外部からの刺激に対しても不安を感じやすい系統と、そうでない系統であることがわかりました。次に、この個性がどのような遺伝的差異によって制御されているかを検証しました。臆病系統と大胆系統とを掛けあわせた個体同士をさらに掛けあわせた個体を150匹ほど用意し、行動実験により臆病、大胆Top27匹をピックアップ、全ゲノムシークエンスを行なった結果、15番染色体に大胆さの個性を制御する責任遺伝子が存在する可能性が高いとわかりました。さらに、脳における遺伝子発現や遺伝的差異の影響の強さを考慮にいたした結果、11個の遺伝子が候補として絞り込まれ、現在遺伝子改変メダカの作製が進行中です。大胆さの個性を制御する遺伝子を網羅的に探索し同定した例はこれまでどの動物においても存在せず、本研究がその一歩となることが期待されます。

また、「どのような配偶相手を選択するか」にも個性があると考えられますが、メダカが親密な異性を好むか否かが、オキシトシンと呼ばれるホルモンに制御されることがわかりました(図2、主要論文1)。オキシトシ

ンはヒトにおいても「愛情ホルモン」として知られていますが、メダカにおいて同様の機能を持つかはわかっていませんでした。私たちは、メダカのメスは見知らぬオスを拒絶し、見知ったオスを配偶相手として選択する一方で、オスは親密度に依存せずメスに求愛行動を示すことに着目し、オキシトシン遺伝子を破壊したメダカを作出して行動解析を行いました。その結果、オキシトシンを欠損させたメスは見知らぬオスを拒絶しなくなり、親密なオスに対する好みを失ってしまいました。一方、オキシトシンを欠損させたオスはオス、オス、メスの3者関係において、初対面のメスは無視する一方、親密なメスに対しては過剰に執着する様子が観察され、オキシトシン欠損によってオスにおいては親密なメスに対する好みが生まれたと考えられました。

これまでオキシトシンは両性において親密な異性に対する絆を深める方向に働くと言われていましたが、メダカのオスではその逆に働くということがわかり、動物種や性別によってその作用機序や機能が異なるということが初めて明らかになりました。また、オキシトシン欠損によって神経発達に関与する遺伝子の発現量が脳で大きく減っていることも明らかになっており、その遺伝子はヒトにも存在することから、メダカの基礎研究からオキシトシンが親密な他者に対する愛着を制御する仕組みや性差を生み出す仕組みが明らかになることが期待されます。

最後になりましたが、本領域からのご支援に厚く御礼申し上げます。おかげさまで、技術的にも内容的にも視野を広げて研究を行うことができました。2年間ありがとうございました。

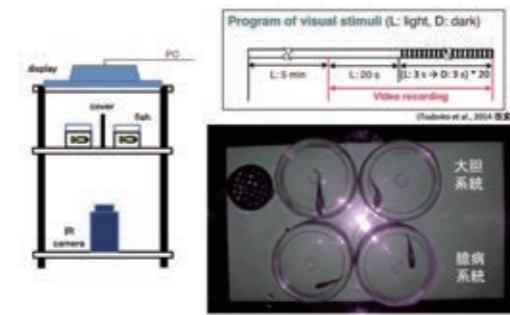


図1: 明滅刺激に対する驚愕応答実験

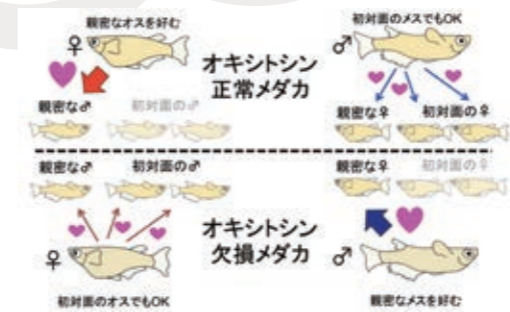


図2: オキシトシンと親密な異性に対する好み



研究代表者
横井 佐織 助教
北海道大学大学院 薬学研究院

主要業績

- Yokoi S*, Naruse K, Kamei Y, Ansai S, Kinoshita M, Mito M, Iwasaki S, Inoue S, Okuyama T, Nakagawa S, Young LJ, Takeuchi H*: Sexually dimorphic role of oxytocin in medaka mate choice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117(9) 4802-4808, 2020 原著論文
- Watanabe Y, Okuya K, Takada Y, Kinoshita M, Yokoi S, Chisada S, Kamei Y, Tatsukawa H, Yamamoto N, Abe H, Hashimoto H, Hitomi K: Gene disruption of medaka (*Oryzias latipes*) orthologue for mammalian tissue-type transglutaminase (TG2) causes movement retardation. *Journal of Biochemistry* 168(3):213-222, 2020 原著論文



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

研究課題
**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**

『「違い」に興味があることは、亜流なのか？』

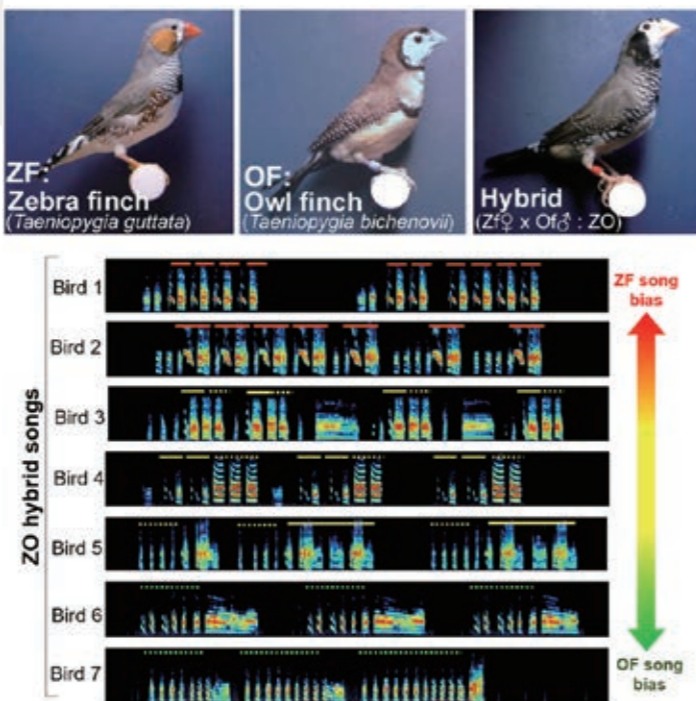
4年間公募研究として採択していただいた新学術領域「個性創発」が今年度で終了する。とてもさびしい。私は日々、小鳥を動物モデルとして発声学習の神経分子メカニズムの研究を行っている。小鳥は、種に特異的なルールを保ちながら、聞いたお手本の歌を学び、なおかつ自分の独自の歌を発達させる。一羽一羽ごとに歌に個性がある。

振り返ると、約20年前アメリカで博士研究員をしていたときに、『個体ごとに動物行動に違いがなぜ生まれるのか』ということに自分の興味があることを意識しはじめた。当時開発されはじめていた自動音再生・録音技術によって、一羽の小鳥のヒナの歌を歌い始めから完成するまでを全て録音できるようになっていたことがその一因であった。幼鳥のときの囀(さえず)り始めの歌い方を聞いても、将来どのような歌を獲得するのか全く予想がつかない。しかし、いつの間にか独自の歌を歌っている小鳥を見ているといまだに不思議ではない。人間の子供の頃の様子をみて、将来どのような大人に成長するのか分からないのと同じだな、と思う。

生命科学研究では個体差は誤差を作る原因となるべく小さくすることこそが、統制が取れた推奨される実験だと言われてきた。これを根拠にしているのか分からないが、アメリカ留学時に同僚の研究者の一人から、「生命現象の『違い』に興味があるというのは、研究者として“亜流”だ。研究者というものは共通の原

理を追求するものではないか。」と言われた。そういわれても自分は興味があるんだからしょうがないじゃないか……今ならば、このような言い分にはこう言い返すだろう、「生物多様性形成、しいては社会・文化・人種といった多様性が形成されるためには、『違いが生まれ、維持される共通の生命動作原理』が存在するはずだ」と。

個性がどのように、いつ、なぜ生まれるのか? そのように思い始めて20年近くたって、この新学術領域「個性創発」に出会った。個性や個体差、行動表現型、ゲノム多型、エピジェネティクス等々、自分の興味のと真ん中をカバーしてくれる班会議での発表・研究者との交流があった。そのような時間を過ごし、新しい研究仲間を得て、自分の研究の立ち位置を再確認できた。また実際に『違いが生まれる共通原理』の研究につながる新しいアイデアや仮説を育てる機会にもなった。研究者として、将来の方向性を考える刺激を受ける場でもあった。それゆえ、この新学術領域「個性創発」が今年度で終了するのは、本当にさびしい。領域代表の大隅先生、計画班の先生方、事務局の皆様には心から感謝いたします。本当に楽しく、居心地がよい時間と場所を提供していただきました。領域アドバイザーの鍋島先生の「研究活動とは自己発現、個性創発そのもの」というお言葉は、なぜ自分がサイエンスを志し、日々研鑽に励むのかを支えてくれる言葉となっている。



研究課題
**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**

RNA化学修飾と環境から検討する“個性”創発

私たちの身体は、私たちが持っている遺伝情報が身体の中で読み出され、機能すること(遺伝情報の発現)により構成されます。遺伝情報の発現の仕組みの中に、環境情報を受け取って自分自身を調整する柔軟な仕組みが備わっていることが、バラエティー豊かな個性の創発に重要であると考えられています。

この2年間、我々は、環境からの情報と遺伝子発現調整の関係を解明する上で、RNA化学修飾に着目してきました。これまで、DNAや、DNAが細胞の中で巻き付いているヒストンタンクの化学的な構造が一部変化して、遺伝情報の発現が調整されることが知られていました。一方、DNAやヒストンと同じく、遺伝子発現メカニズムに不可欠な分子であるRNAにも、化学修飾が存在します。私たちの身体を形作る細胞内で、DNAやヒストンが存在する細胞核から遠い場所にも局在するというRNAの特性、そしてRNA修飾の機能である翻訳制御を合わせて考えると、RNA修飾の役割の1つは、細胞内での時空間的に精密な遺伝子発現メカニズムではないか?と考えられます。特に、脳においては、神経細胞局所に存在するシナプス近傍での局所翻訳の柔軟性に、RNA修飾がRNA修飾関連タンパク質を通じて神経活動依存的に関わり、個体レベルでの柔軟な個性の発現に貢献している可能性があります。

我々は、哺乳類の脳に多く存在するRNA化学修飾の1つであるN6-メチルアデノシン(m⁶A)に着目しました。m⁶Aに関係する遺伝子をマウスでノックアウト(機能欠損)させることで、ノックアウトマウスの脳では

タンパク質の発現が大きく変わっていること、そして行動レベルでも違いが見られることを発見しました。これらの成果により、m⁶A修飾の機能が脳における情報処理過程に関連することが示唆されました。m⁶A修飾の機能はストレス反応や学習・記憶と関連することが知られており、今回の我々の成果は、m⁶A修飾が柔軟な個性の発現に関係することを裏付ける一歩です。

また、環境要因による個性形成メカニズムを探索する過程で、我々は、通常の飼育環境、豊かな環境、社会的孤立環境で野生型マウスを育てました。これらの環境で飼育されたマウスは、感覚入力に対する過敏さや筋力といった比較的低次の機能から、記憶課題遂行といった高次の機能まで、それぞれ特性が異なり、環境要因の個性への影響が如何に大きいかを実験的に示すことができました。

この2年間を振り返ると、環境とは何か? 遺伝とは何か? そして個性とはどのように創発されるのか? を追いかけてきた、長いようで短い日々でした。何故私たちはお互いに違った個性を持っているのか、という根幹的でエキサイティングな問いを追究する機会を与えていただいたことはとても貴重であり、さらに領域の先生方の個性豊かな研究から良い刺激を受けました。

本研究を進める上では、多くの先生にご助力、ご助言をいただきました。末筆ながら、大隅典子先生を始め、「個性」創発脳でお世話になった先生方に、厚く御礼申し上げます。



図: RNA修飾モデルの特徴と個性創発の精密な理解



研究代表者
王丹 准教授
 京都大学
 物質・細胞統合システム拠点

主要業績
 Roy R, Shiina N*, Wang DO*: More dynamic, more quantitative, unexpectedly intricate: advanced understanding on synaptic RNA localization in learning and memory. (2020) *Neurobiol Learn and Mem.* 168

Wang DO*: RNA modifications in the central nervous system. *Oxford Handbook on Neuronal Protein Synthesis.* (2020) DOI: 10.1093/oxfordhb/9780190686307.013.23

Roy R, Li X, Hou S, Fujiwara Y, Sukegawa Y, Hong WT, Oomoto I, Ito H, Joshi K, Fan R, Nagata K, Lai K, Wang DO*: Schizophrenia and autism associated mutations and disrupted m⁶A signal by YTHDF1 cause defects in microtubule function and neurodevelopment. (2020) *bioRxiv*



研究代表者
安部 健太郎 教授
東北大学
生命科学研究所

研究課題

個性を創り出す脳内転写因子活性の定量評価

個性を創り出す脳内転写因子活性の定量評価

同じゲノム配列をもつ一卵性双生児が必ずしも同一の個性を持つわけではないという身近な事例からもわかるように、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います。確かに双子は全く無関係な他人に比べ、似た行動傾向をとることが多く、ゲノム情報が「個性」の違いに影響することは間違いありませんが、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ことが知られます。このように動物の行動傾向に現れる「個性」の確立には脳の神経回路が慢性的に変容することが必要と考えられており、それには脳内の細胞の遺伝子発現の変化が必要とされます。神経回路が変容する際には多数の遺伝子の発現の変容が関わると考えられるため、多数の遺伝子セットの発現を制御する「転写因子」は後天的な経験依存的に、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」となると考えられます。一方、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ました。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ました(Abe et al., *PNAS*, 112(24):7599-604, 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りました。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ます。

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与する転写因子の同定を試みました。まず、先天的なゲノムの影響による「個性」の違いを解析するために、マウスの系統による行動や学習傾向の違いに着目し、その背景にあると考えられる脳内転写因子活性の違いを調べました。その結果、記憶に関連する複数の転写因子の活性がマウス系統によって異なることを明らかにすることができました。また、後天的な環境の影響による「個性」の違いを解析するために、同系統の同一のゲノムをもつマウスにおいて生後のストレスなどの経験の違いに起因する社会行動や学習傾向の違いに着目し、その背景にある脳内転写因子活性の違いを明らかにしました。この結果、幼少期のストレス負荷は、幼少期の脳内に影響するのみならず、その個体が成体になった後にも脳内転写因子の活性の慢性的な変化を引き起こすことを明らかにすることができました。

本研究で確立した研究手法は、脳内の転写因子の活性を定量的に評価することを可能にする新規手法であり、脳の内部状態を評価したり、さまざまな刺激に対し脳がどのように変容するかを明らかにしたりすることに貢献します。

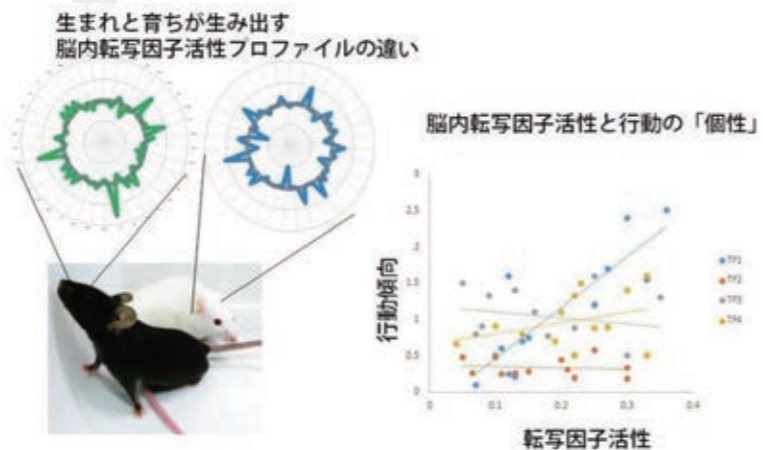


図1: 脳内転写因子と行動傾向の「個性」

研究課題

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

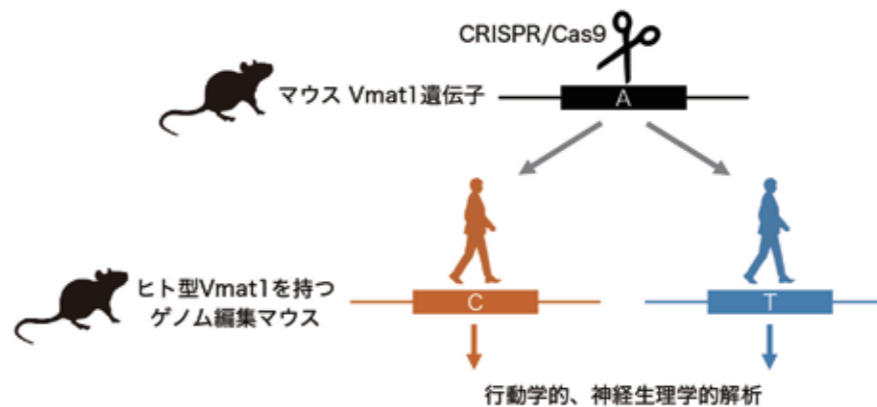
ゲノム編集が橋渡しした「個性」研究コラボレーション

領域最終年度の2020年、ノーベル化学賞が「ゲノム編集技術の開発」に授与されたことは皆様の記憶に新しいと思います。受賞対象となったCRISPR/Cas9の原理が2012年に発表された後、生物のゲノム配列を自在に書き換えることができるこの技術は世界中の研究者のあいだに瞬く間に広まり、生命科学研究に革命をもたらしました。本領域が始まった2016年は、まさにその時期と重なりました。「個性の多様性」をキーワードにそれぞれの研究者が得意とする解析方法を持ち寄り、その分子的・神経学的基盤を明らかにすることを目指したこの領域に、ゲノム編集技術を通して貢献できたことは、私の研究活動においても大変意義深いことでした。

遺伝子改変マウスは、ヒトでは実施不可能な「ゲノム改変」による神経活動・行動様式の変化を検証するために必須の動物モデルですが、ゲノム編集技術の登場以前は、その作製には多大な費用と時間を要することが難点でした。CRISPR/Cas9を利用することにより、ワープロで文字を書き換えるかのように、遺伝子改変マウスを迅速・安価に作り出すことができるようになり、筆者は本領域内で複数の研究者の「個性」研究を支援することができました。

図に示した『ヒト型』ゲノム編集マウスは、神経伝達物質の輸送を細やかに調節する仕組みの一つである小胞ノアミントランスポーター (Vmat1) の遺伝子を、マウス型からヒト型に書き換えたものです。Vmat1は、人類で進化し多様性が維持されている「こころの個性」に関わる遺伝子です。4人の公募研究者がコラボレーションすることにより、分子・神経生理・行動の3つの側面から、トランスポーターの遺伝子型により不安様行動に差が生じることとその理由を明らかにできたことは、私の領域活動において最大の成果であり喜びでした。

普段の研究者交流は、自身の研究内容と類似分野内に留まりがちですが、人文・生物・理工の複合である本領域に参加させていただいたことで、各分野の最新動向を幅広く知り、新たな視点と人脈を得たことは、今後の私の研究活動を大いに支えてくれるはずで。私自身の研究として、動物の社会性行動を促進的に制御する脳内ホルモンであるオキシトシンを受け取る「受容体」を持つ神経細胞に着目しています。「オキシトシン受容体遺伝子の塩基配列の多様性」と「行動の多様性」を媒介する機構について、遺伝子発現調節の観点から研究を続けていきます。



研究代表者
井上(上野) 由紀子
リサーチフェロー
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

主要業績
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)

井上(上野) 由紀子, 森本由起, 井上高良・クローニクフリー 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

Hiraga K, Inoue YU, Asami J, Hotta M, Morimoto Y, Tatsumoto S, Hoshino M, Go Y, Inoue T: Redundant type II cadherins define neuroepithelial cell states for cytoarchitectonic robustness. *Communications Biology*, 3(1), 574, 2020

Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa K, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa F, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Science Advances*, 6(36), eaba1693, 2020

Matsuzaka Y, Tanihata J, Ooshima Y, Yamada D, Sekiguchi M, Miyatake S, Aoki Y, Terumitsu M, Yashiro R, Komaki H, Ishiyama A, Oya Y, Inoue YU, Inoue T, Takeda S, Hashido K: The nSMase2/Smpd3 gene modulates the severity of muscular dystrophy and the emotional stress response in mdx mice. *BMC Medicine*, 18(1), 343, 2020



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

主要業績

Katahira K, Kunisato Y, Yamashita Y, Suzuki S: Commentary: A robust data-driven approach identifies four personality types across four large data sets. *Frontiers in Big Data* 3:8, 2020

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

Sugawara M, Katahira K: Dissociation between asymmetric value updating and perseverance in human reinforcement learning. *Scientific Reports*, in press.

研究課題

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

個体の行動モデリングから「個性」の分布のモデリングへ

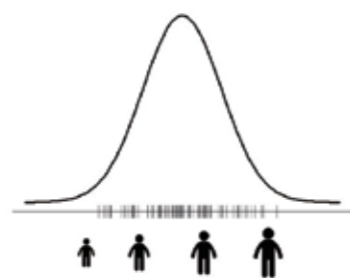
「個性」の定義については本領域でも様々な議論がありました。少なくとも、観測可能な何らかの特性(特徴)について個体差・個人差があるということが「個性」が存在するための必要条件といえると思います。そして、個体差があるということはその特性についての「分布」が存在するということになります。例えば身長などの基本的な特性は釣り鐘型の分布に従うといわれています(図左)。本領域での4年間の公募研究を通して、私たちのグループでは「個性」の分布の形に注目してきました。

私は本領域に参加する以前は、個体の行動を記述する計算論モデリングと呼ばれる手法について研究していました。計算論モデリングとは行動の背後にあるプロセスを数理モデルで表し、そのモデルが行動データを説明するようにモデルの構造やパラメータを推定する枠組みです。公募研究の第一期では、動物の行動を中心に、そのモデルのパラメータが集団の中でどのように分布しているかを検討しました。その結果、遺伝的には均一な個体からなる集団でも、そのパラメータの分布は二つの分布の重ね合わせとなる場合があることがわかりました。遺伝的な要因は同じでも、行動は質的に異なるものになり得るということです。

第二期の公募研究では、異なる特性間の関係性に注目しました。具体的にはヒトのパーソナリティのデータを解析し、神経症傾向、外向性、経験性への開放性、協調性、勤勉性という5つの特性(因子)からな

る空間の中で個人がどのように分布しているかを検討しました。その結果、2つの特性間の相関のみを仮定した従来のモデル(因子分析)ではとらえきれない、高次の交互作用が存在することがわかりました(図右)。例えば、外向性と協調性は片方が高いともう片方も高くなるという正の相関関係があるのですが、その関係の強さは勤勉性が強くなるとより強くなります。しかし、神経症傾向が高くなるとそれらの関係も弱くなります。高次の交互作用があるということは、このように特性と特性間の関係性がまた他の特性の強さによっても変化する、ということです。このような関係性に注目することで、パーソナリティをはじめとした「個性」の形成過程やその適応的な意義についても検討することが可能になると考えられます。パーソナリティの形成過程を説明するモデルを用いて、この高次交互作用が生じる原理についても研究を始めています。

この領域での4年間の活動を通して、分子生物学から哲学までの広範な領域の先生のお話をうかがうことができ、視野が広がるとともに、自分の専門領域をどのように個性の理解に活かしていくかという一つの道筋を得ることができました。以前は「ノイズ」というくらいにしかとらえていなかった「個性」が、今は私の研究のメインテーマになりつつあります。本領域での経験をこれからも活かしながら、引き続き「個性」を追求していきたいと思えます。大隅先生はじめ領域の皆様、4年間、ありがとうございました。



特性の分布の例(正規分布)



パーソナリティ5因子間の高次交互作用

研究課題

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

「個性」に関係するヒト脳活動データの時空間特徴量の探求

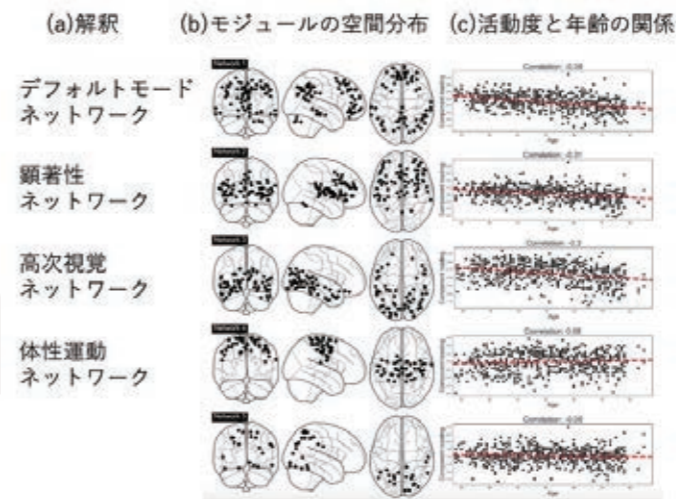
2020年は新しい感染症による健康・社会不安が広がり、精神的な不調を抱えた人の増加が懸念されています。国際電気通信基礎技術研究所では、うつ病などの精神疾患がもたらす社会損失の緩和を目指して、非侵襲脳イメージングを用いた客観的診断バイオマーカーやニューロフィードバック治療法の研究開発に取り組んでいます。非侵襲計測技術も徐々に進歩しているものの、残念ながら脳活動に関する間接的・限定的な情報しか得られないため、空間分解能に優れた機能的核磁気共鳴画像(fMRI)と時間分解能に優れた脳波(EEG)などの複数の計測法を組み合わせたとともに、個人の心理的特性・状態を安定して推測できる機械学習法が必要とされています。近年、大規模公開データベースを活用した研究が進み、fMRIでは、0.1Hz程度で同期的に活動する、複数の安静時脳機能ネットワーク、脳波では、約100ミリ秒で切り替わる、4個の典型的空間パターンであるマイクロステートが安定して観測できることが知られています。本課題では、これらの頑健な特徴量をさらに高度化する機械学習法の開発と応用に取り組みました。

まず、脳波の時空間解析法に関しては、各時刻で1つの基底状態しかとらないというマイクロステートの仮定を緩和し、共活性成分分析(Hirayama et al., 2015)に基づく特等量の構築を試みました。うつ病安静時脳波データ(PREDiCT, <http://predict.cs.unm.edu>)に適用したところ、少なくとも2個のマイクロステートに類似したものを、6~10個の生理学的に妥当な基底パターンが得られました。

一方、各時刻でとりうる4個の共活性状態は、ほぼ全ての基底パターンが異なる重みで寄与するという、予想に反するモデルが選ばれました。また、4つの共活性状態の平均事後確率も、残念ながらうつ病患者群と健常対照群の間で有意差が見られませんでした。最近の報告では、2つのマイクロステートの継続時間や出現頻度が、統合失調症患者だけでなくその兄弟姉妹も健常者と有意に異なっており、疾患バイオマーカーとしての可能性が示唆されています(da Cruz et al., 2020)。共活性状態が少数の基底パターンから構成されるというスパース性の仮定を追加するなど、共活性成分分析の改良を今後行なっていく予定です。

また、fMRI脳機能ネットワーク解析法に関しては、解釈が容易なモジュール構造を仮定する階層モジュール分析(Monti et al., 2018)を複数の大規模データベースに適用しました。既知の安静時脳機能ネットワークに類似した5つのモジュールを抽出し、そのうちの、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、高次視覚ネットワーク、体性運動ネットワーク、高次視覚ネットワークの活動が年齢と相関するという結果が得られました(図)。今後は、この成果をさまざまな認知心理指標に応用していく予定です。

ヒト脳「個性」にアプローチするためには、非侵襲脳活動データ解析だけでなく、動物脳研究や、遺伝子発現・エピジェネティクスなどさまざまな知見を活かしていくことが不可欠であると考えています。刺激的な複合領域において貴重な機会を与えていただいた大隅先生と、最新の研究成果について聞かせていただいた領域メンバーの先生方に感謝いたします。



(Monti et al., 2020より)



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

主要業績

Monti RP, Gibberd A, Roy S, Nunes M, Lorenz R, Leech R, Ogawa T, Kawanabe M, Hyvärinen A: Interpretable brain age prediction using linear latent variable models of functional connectivity. *PLoS ONE*, 15(6): e0232296, 2020



研究代表者
坂本 雅行 特定准教授
京都大学大学院
生命科学研究所

研究課題 「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

個性創発研究を振り返って

2016年にアメリカ留学から帰国し、日本での新たな研究テーマを模索している時、個性創発脳の公募があることを知りました。率直に申し上げて、個性を脳科学的に解明できる可能性を、それまで考えたことはありませんでした。しかし応募を検討するにつれて、個性創発のメカニズムを研究するとは、チャレンジングかつエキサイティングだと思いました。そして私自身がこれまでおこなってきたイメージングの研究が、個性創発のプロセスを観察・計測できるのではないかと考え、本領域に応募いたしました。結果、幸運にも採択していただき、4年間研究を続けることができました。

実際に領域会議に参加しますと、どの研究も個性創発メカニズムに関する独創的かつレベルの高い内容ばかりでした。研究対象やアプローチも非常に多様で、普段あまり触れることのできない研究内容を学ぶことができ、大変刺激になりました。また領域会議だけでなく、技術支援講習会やデータ解析・共有基盤創出チャレンジなどを企画していただき、多くの先生方と交流することができたことは、私のような若手研究者にとってとても有り難かったです。会議後の懇親会でディスカッションしたアイデアが、現在の研究につながっています。さらに領域会議を通じて知り

合った冨永先生には、学会のシンポジウムにもお誘いいただき、個性創発研究のための技術開発について領域会議以外でも意見を交わす機会を持つことで大変嬉しかったです。

私自身の研究につきましても、個性創発に重要な因子である神経活動を可視化するためのプローブ開発や顕微鏡技術について、4年間じっくり腰を据えて取り組むことができました。具体的には、生体 (*in vivo*) でも使用可能な高性能なカルシウムセンサーや膜電位イメージングを開発することができました。また、これらを用いたトランスジェニックマウスについても作製いたしました。個性創発には、生後発達期の経験・活動依存的な神経回路の形成が重要であると私は考えています。そこで、生後発達期における生体におけるニューロンの活動をシナプスレベルで計測する技術の確立をおこない、神経回路形成に伴うニューロンの活動変化を経時的に観察することに成功しました。

最後になりましたが、個性創発研究に携わる機会を与えていただき、今日まで多大なるご支援いただきました大隅先生ならびに関係者の皆様に深く感謝いたします。今後も皆様の個性創発研究の発展に少しでも貢献できるよう、さらに優れたイメージング技術の開発を目指して貪欲に進んでいきます。

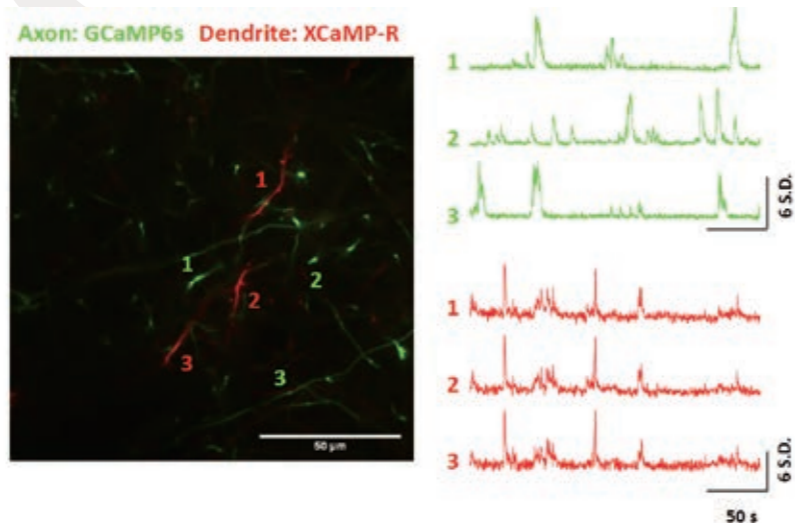
主要業績

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

Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H: Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GEVI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics. *Cell* 2019; 177, 1-15.

Kojima K*, Kurihara R*, Sakamoto M* (Co-first author), Takahashi T, Kuramochi H, Zhang X, Bito H, Tahara T, Sudo Y: Comparative Studies of the Fluorescence Properties of Microbial Rhodopsins: Spontaneous Emission Versus Photo-Intermediate Fluorescence. *The Journal of Physical Chemistry B* 2020; 124, 7361-7367.

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



図：生後発達期における大脳皮質のPre-Postシナプスイメージング

研究課題 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

個体差を重視したデータ解析を学んで

本新学術領域には、2017年4月から2021年3月まで、公募班員として2期、お世話になりました。私の研究では、様々な行動を自由に行っている動物から、脳神経細胞の活動を直接計測し、その中に潜む記憶や情動のメカニズムを明らかにすることを目指しています。扱っている動物は、ラットやマウスなどの齧歯動物ですが、こうした動物でも、行動の個体差は非常に大きく、データのバラつきを扱うのが大きな課題でした。本領域のイベントに何度か参加する中で、同じサンプル群内でも、単純にデータを平均化するのではなく、1つ1つの要素の変動や相関に着目することの重要性を学びました。

第1期では、「個性を担う精神活動の大規模解析」という課題に取り組みました。ラットやマウスは、まったく同じ程度に精神的ストレス応答を負荷されても、その後様々な臓器の機能異常を生じる動物(ストレス感受性)もいれば、そのような異常をまったく生じない動物(ストレス抵抗性)もあります。このような個体差を説明するために、大脳皮質10領域の脳波や発火パターンを解析し、前頭前皮質をはじめとする複数脳領域の相関が、その後のストレス感受性・抵抗性を予測できることを示しました(Abe et al., *Sci Rep*, 2019; Nakayama et al., *Sci Rep*, 2019)。このように書く

と、ふつうのストレス研究の説明のように思えますが、ポイントは個体差という視点を持ち込んだ点でした。もし従来のように、ストレス後の動物の記録データを一緒くたに解析していたら、何も結果が得られていませんでした。近年はビックデータ解析の重要性が

様々な場で認識されていますが、データのバラつきを逆手に取ることの重要性をあらためて認識しました。

第2期では、「記憶とストレス応答の個体差」に着目しました。前期で学んだストレス応答の個体差と、私自身の記憶研究を融合させたアイデアでした。新しい出来事を経験した動物は、その後、様々な記憶を固定や想起し(Igata et al., *PNAS*, 2021)、これらに対応した脳活動を生じます。ところが、こうした記憶メカニズムがよくはたらく動物とそうでない動物がいます。この観察結果を応用し、ストレスに対する記憶メカニズムの個体差が、これまで私が見てきたストレス応答の個体差に繋がると仮説を立てました。これまでの研究では、まさにその通りの実験データが得られています。第1期の研究と同じく、個体差を説明する脳メカニズムの一端であると考えています。

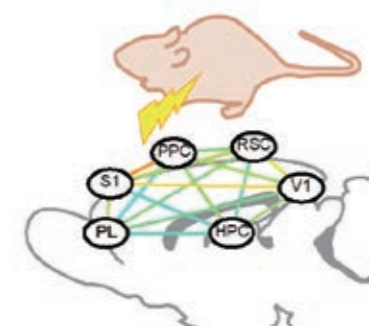
他にも、本領域では、東北大・河田先生(公募班)との共同研究や、支援制度を活用した生理研・郷先生(計画班)の解析支援など、新しい研究テーマが生まれました。自分一人では不可能だった研究分野の広がりを体験させていただきました。現代の生命科学では、再現性や均一性が最重要視されるため個性や個体差を扱うことは非常に難しいと思いますが、今後、脳を正しく理解するためには、欠かせない視点だと思えます。

本領域にて、そのような問題意識を多くの研究者の皆様と共有できた4年間は、大変貴重な期間でした。今後も、本領域で得た研究者間の繋がりを大切に、自分自身も個性的な研究を続けていきたいと思えます。

ストレス抵抗性



ストレス感受性



研究代表者
佐々木 拓哉 特定准教授
東京大学大学院 薬学系研究科

主要業績

Igata H, Ikegaya Y, Sasaki T*: Prioritized experience replays on a hippocampal predictive map for learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 118: e2011266118, 2021.

Shikano Y, Ikegaya Y, Sasaki T*: Minute-encoding neurons in hippocampal-striatal circuits. *Current Biology*, in press

Aoki Y, Igata H, Ikegaya Y, Sasaki T*: The integration of goal-directed signals onto spatial maps of hippocampal place cells. *Cell Reports*, 27: 1516-1527, 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.

Sasaki T, Piatti VC, Hwaun E, Ahmadi S, Lisman JE, Leutgeb S, Leutgeb LK: 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.

公募研究



研究代表者
勢力 薫 招聘教員
 大阪大学大学院
 薬学研究所 神経薬理学分野

研究課題
**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**

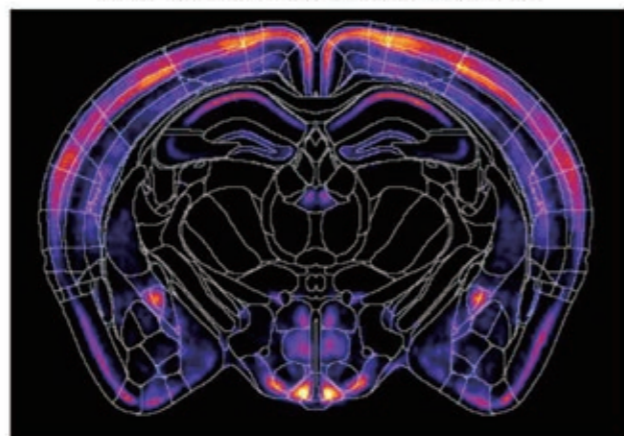
**ストレス反応・情動制御における
 個性の理解を目指した私の第一歩**

2年間のご支援を頂き誠にありがとうございました。私は本研究を通して、個体のストレス耐性に多様性が生まれる仕組みの理解を目指して、マウスを用いてストレスによる脳活動変化を細胞レベルの精細さで究明するためのイメージング解析技術の構築に取り組んできました。これまでの研究活動では悩みの種だったげん類のストレス負荷モデルにおける行動実験のばらつき(個体差)を、個体の個性として捉えることで、今までは見ることができなかった脳の制御機構を解明できるかもしれない、とワクワクしながら取り組んで参りました。本領域に参加できたことは、まだ研究者個人としての個性に乏しい私にとって、所属研究室の長である橋本均教授のもとでイメージング装置や画像解析の改良に取り組みつつ、本技術を応用、実用化して、これから取り組みたいと興味を持っていたストレス反応という脳機能制御の仕組みを研究できるというチャンスとなりました。本領域に参加するまでは、動物実験とイメージングが主流でしたが、解析系を含む画像・データ処理を進める中で、人文社会系、生物系、理工系の先生方が集う本研究領域に公募研究として参加でき、様々な分野の先生方が領域横断的に研究を展開されている姿を拝見できたことで、非常に多くのことを学ばせていただきました。

肝心の成果についてですが、今回、微小脳領域を含

む脳全体の神経細胞数などを定量的に解析する画像処理・解析法の構築と、社会的敗北ストレスに特徴的な細胞レベルの全脳活動パターン解析に取り組んできました。これまで私たちのイメージング装置FASTを用いた解析では、部分的に人間の目で脳領域の境界を確認しつつ、残りを自動で補完するという半自動方式を用いておりました。視床や視床下部、脳幹等における細かな脳領域の分類が容易ではないというデメリットがありましたが、今回、FASTにより取得したマウス脳の組織自家蛍光を用いて、白質や脳領域間のコントラストを参照情報とすることで、既存の画像レジストレーション系と同様に複数の脳を参照脳に位置合わせ、脳領域分類をすることが容易になりました(図)。本解析により、ストレスに特徴的な神経活動変化を特定することができつつあるものの、実際にモデル動物の解析に実用してみると膨大な脳領域の神経活動変化情報を解釈する分析技術が圧倒的に不足している等の課題が見えてきました。本領域での研究では、当イメージング装置に適した画像の解析技術確立に留まっていますが、今後は確立した解析法を用いてモデル動物を用いてストレス応答における個体差の発現・制御に関わる神経核、神経細胞種の探索を続け、本領域への参加を契機とする個性あふれる研究へ展開していきたいと考えております。

構築した画像処理・解析法による解析例
 社会的敗北ストレス暴露後における
 マウス脳内c-fos発現細胞の密度分布図



脳アトラス画像はthe common coordinate framework version 3, Allen Institute for Brain Science. (2015, 2020). を引用

主要業績

Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Niu M, Naka Y, Tanuma M, Igarashi H, Yamaura K, Hayata-Takano A, Ago Y, Hashimoto H: Optimized FAST for whole-brain imaging at subcellular resolution. *Nat Protocols*, 14: 1509-1529, 2019

Matsumura K, Baba M, Nagayasu K, Yamamoto K, Kondo M, Kitagawa K, Takemoto T, Seiriki K, Kasai A, Ago Y, Hayata-Takano A, Shintani N, Kuriu T, Iguchi T, Sato M, Takuma K, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T: Autism-associated protein kinase D2 regulates embryonic cortical neuron development. *Biochem Biophys Res Commun*, 519: 626-632, 2019

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. *Neuropsychopharmacol*, 44: 2125-2135, 2019

計画研究A02 星野班

**生まれたての神経細胞が旅立つための最初期段階メカニズムを解明
 ～ 脳室面にくっついた神経細胞の足をDSCAMタンパク質が切り剥がす ～**

(計画研究A02星野幹雄らの研究がScience Advancesに掲載されました)

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
 星野 幹雄

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター(NCNP)神経研究所、病態生化学研究部の有村奈利子リサーチフェロー、星野幹雄部長(本領域計画研究代表者)らの研究グループは、生まれたての神経細胞が旅立つための最初期段階メカニズムとして、「DSCAM」¹⁾タンパク質が神経細胞の足の接着を脳室面から切り剥がす働きを持つことを見出しました。

哺乳類の脳には、膨大な数の神経細胞が存在し、それぞれの細胞は決まった場所でお互いに連結して神経回路を作っています。神経細胞は脳室(脳脊髄液で満たされた空間)表面に存在するラディアルグリア細胞²⁾から生まれますが、生まれた直後は神経細胞の足(終足と呼ばれます)が脳室面に接着した状態です。この接着が剥がされてはじめて神経細胞は移動を開始決められた場所にたどり着くのですが、この過程がうまくいかないと神経発達障害や機能低下、てんかんの原因となります。しかしながら、神経細胞発生の最初期段階ともいえるこの「終足離脱」がどのような分子メカニズムで制御されているのかは、今までよくわかっていませんでした。

本研究グループは、脳発達時期の中脳において、DSCAMタンパク質が神経細胞の終足に濃縮してくることやDSCAMの機能を阻害すると終足が脳室面から剥がれなくなることなどを見出し、DSCAMが終足の離脱に関与していることを明らかにしました。さらに、様々な解析から、DSCAMタンパク質が、RAPGEF2タンパク質と結合することでRAP1タンパク質の活性を低下させ、その結果として終足の接着を維持している細胞接着分子³⁾Nカドヘリンタンパク質の量を減らすことで、

終足の離脱を促進していることが明らかになりました。本研究は、神経細胞発生の最初期段階分子メカニズムを解明しただけでなく、その異常によってもたらされる様々な神経発達障害の理解にも繋がると考えられます。

【用語解説】

1) DSCAM

神経細胞に発現する一回膜貫通型の細胞膜タンパク質。ダウン症の神経症状に関係するという説もあるが、まだよくわかっていない。ショウジョウバエなどの無脊椎動物やマウス、ヒトなどの脊椎動物などで、神経細胞の配置や神経突起・シナプス形成などに関与することが知られている。しかし、神経細胞の脳室面からの離脱

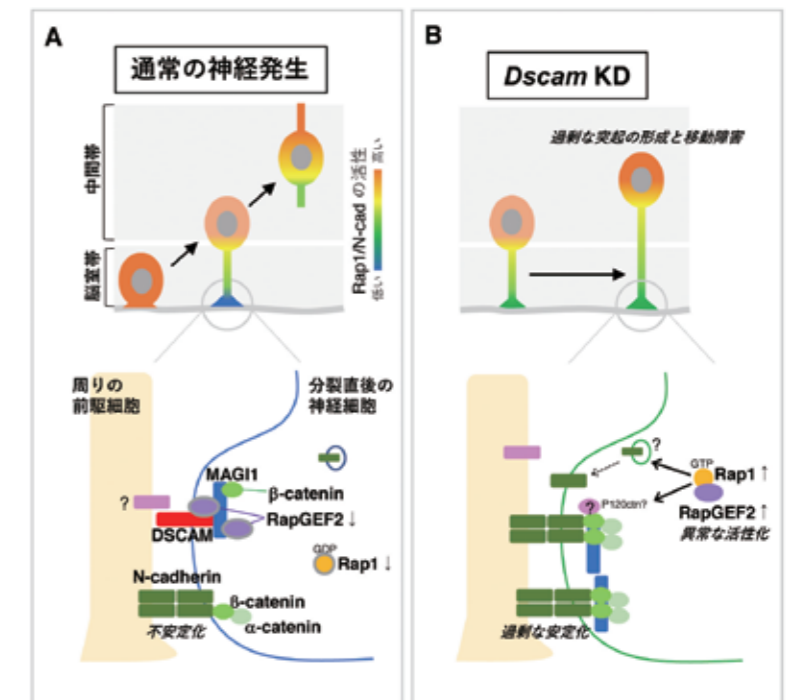
に関わるということが示されたのは、今回の研究が初めてである。

2) ラディアルグリア(細胞)

脳室に面した場所で細胞分裂を繰り返すことで神経細胞を生み出す、一種の神経前駆細胞。生み出された神経細胞はそれ以上細胞分裂せず、所定の場所まで移動・定着し、その後、神経回路を構成する。

【発表論文】

Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa KI, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue YU, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino M: DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Science Advances*, 2020, 6 (36): eaba1693
 DOI: 10.1126/sciadv.aba1693



プレスリリースはこちら <https://www.ncnp.go.jp/topics/2020/20200903d.html>

Science Advances掲載ページはこちら <https://advances.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/sciadv.aba1693>

計画研究A02 今吉班

遺伝子発現を光で制御できる新技術を開発

(計画研究A02今吉格らの研究がiScienceに掲載されました)

京都大学 生命科学研究所
今吉 格

京都大学生命科学研究科の今吉格 教授(計画研究代表)、山田真弓 同特定助教らの研究グループは、哺乳類細胞において、「青色光」により遺伝子のスイッチ(遺伝子発現)を効率良くオン/オフできる新しいGal4/UAS誘導システムを開発しました。

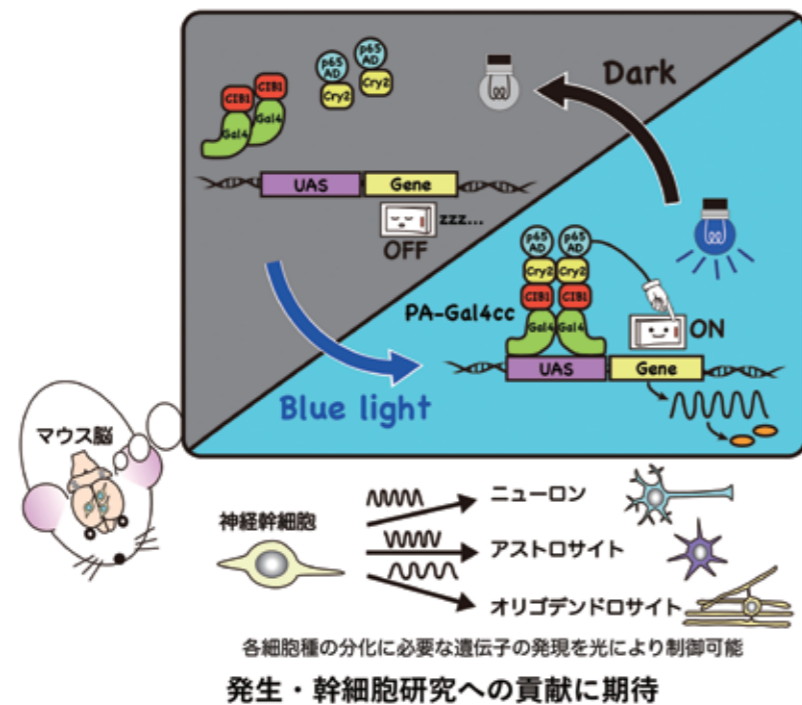
これまで酵母細胞などを用いて、光を利用した遺伝子発現制御技術が改良されてきましたが、哺乳類細胞では機能しない場合が多く存在しました。そこで本研究グループは、シロイヌナズナ由来の光受容体に着目し、それを従来の遺伝子発現制御技術であるGal4/UASシステムと

組み合わせることによって、遺伝子発現のオン/オフを「青色光」で制御できる新しい技術の開発に成功しました。この技術(PA-Gal4cc光作動性転写因子)を用いることにより、マウス脳の神経幹細胞などにおいて、遺伝子発現を光により効率良く制御できることが示されました。

本研究によって、幹細胞の細胞増殖や細胞分化に関与する遺伝子のダイナミックな発現パターンを「光」によって人工的に操作することが可能となり、脳発生の多様性を生み出すメカニズムや神経科学研究への貢献が期待されます。

【論文】

Yamada M, Nagasaki C.S, Suzuki Y, Hirano Y and Imayoshi I: Optimization of light-inducible Gal4/UAS gene expression system in mammalian cells. *iScience*, 23, 101506, 2020



プレスリリースはこちら http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2020/200826_1.html
iScience掲載ページはこちら <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101506>

計画研究A02 大隅班

父親の加齢が子どもの発達障害の発症に影響： マウス加齢モデルで精子DNA低メチル化を同定

(計画研究A02大隅典子らの研究がEMBO Reportsに掲載されました)

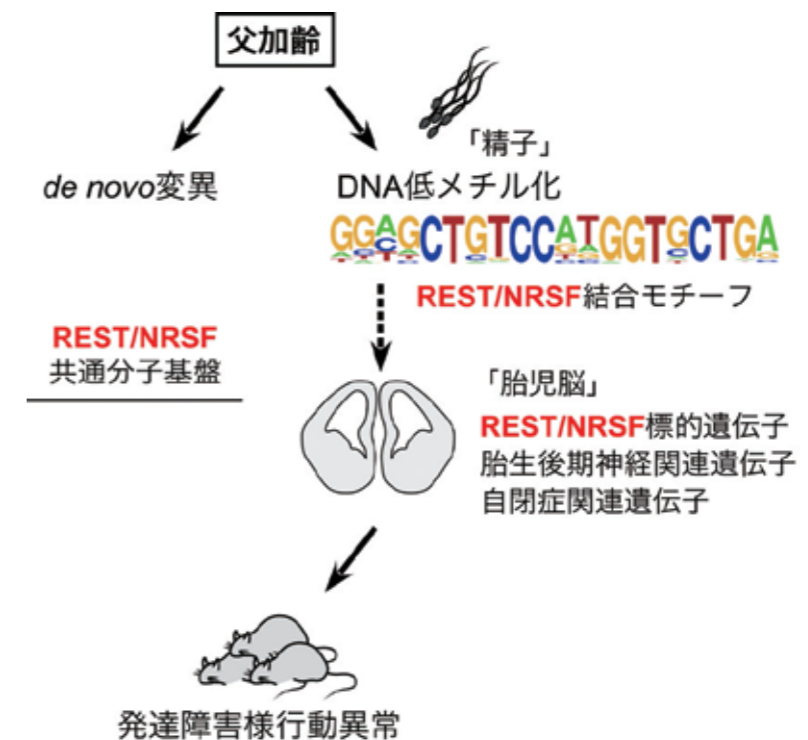
東北大学大学院 医学系研究科 発生発達神経科学分野
大隅 典子

精神遅滞や自閉スペクトラム症等、子どもの神経発達障害は増加の一途をたどっており、少子高齢化が進行する社会で大きな問題となっています。疫学的調査より、子どもの発達障害が生じるリスクには、母親よりも父親の年齢の方が大きく関与することが知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。東北大学大学院医学系研究科・発生発達神経科学分野の大隅典子教授らを中心とする研究グループは、父親の加齢に伴う子

どもの神経発達障害発症の分子病態基盤として、神経分化を制御するタンパク質であるREST/NRSFが関与し、加齢した父親の精子の非遺伝的要因が子どもに影響することを発見しました。本研究は、父親の加齢による次世代個体の神経発生への影響を遺伝子レベルで解明した初めての報告です。本研究により、神経発達障害の新たな分子病態基盤の解明に貢献することが期待されます。

【論文】

Yoshizaki K, Kimura R, Kobayashi H, Oki S, Kikkawa T, Mai L, Koike K, Mochizuki K, Inada H, Matsui Y, Kono T, Osumi N: Paternal age affects offspring via an epigenetic mechanism involving REST/NRSF. *EMBO Rep.* 2021 Jan 5; e51524.
doi: 10.15252/embr.202051524. Online ahead of print.



東北大学プレスリリース
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2021/01/press20210106-01-dna.html>
欧州分子生物学機構(EMBO)プレスリリース
<https://www.embo.org/news/press-releases/2021/age-of-father-affects-offspring-through-an-epigenetic-mechanism.html>
論文
<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.202051524>

公募研究A03 佐々木班

新しい学習に必要な脳の情報リプレイを解明

(公募研究A03佐々木拓哉らの研究がPNASに掲載されました)

東京大学 大学院薬学系研究科
佐々木 拓哉

動物の個性は、新しい環境に直面した際に、様々な行動変化として表出します。特に、新たな学習過程と行動設計には、大きな個体差があり、動物の個性を決定する重要な要素と考えられます。

本研究では、このような学習メカニズムに焦点を当て、脳の神経活動の変化を調べました。具体的には、ラットの海馬に多数の金属電極を埋め込み(図A)、動物が特定の場所にいるときに活動する海馬の場所細胞を調べました。この場所細胞の活動を解析することで、動物が現在どこにいるか、さらには、どのような行動戦略の情報を脳内で再生(リプレイ)しているか推定することができます。このアイデアに基づき、我々は、ラットに新しい報酬位置(チェックポイント)を学習させるような行動課題を新たに考案しました(図B)。はじめにラット

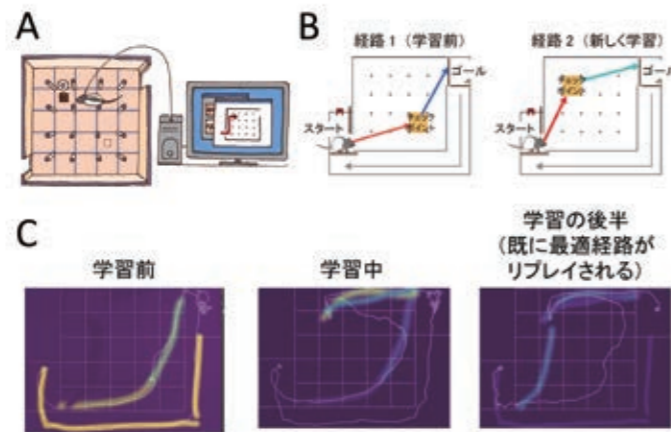
は、スタートから特定の経路を辿り、報酬を得て、ゴールに辿り着くように訓練されます(図B、経路1)。このような決まった行動をしている時は、海馬の神経細胞は、その行動場所のみをリプレイしていました(図C、学習前)。次に報酬を、新しい場所に置き換えました。最適解は、図Bの経路2を辿るような行動ですが、ラットは、直後にはこの経路を探ることができず、様々な経路を採りながら試行錯誤を繰り返します。このような時期には、海馬の場所細胞は、新しく学んだ報酬位置に関連した情報のリプレイを生じるようになりました(図C、学習中)。特筆すべきは、学習の後半期、ラットが最適解の経路2を辿るようになる前に、海馬の場所細胞は既に、この行動をリプレイできるようになりました。これは、実際の動物の行動よりも先に、海

馬の神経活動は、最適な行動設計を実現していることを示唆しています。最後に、このようなリプレイの頻度が減少したラットでは、効率的な学習ができないことを示しました。

本研究から、新しい行動戦略の学習に必要な海馬の神経機構の一端が解明されました。このような脳情報処理メカニズムを通じて、新たな環境に直面した際に、動物の様々な個性の表出が起こると考えられます。

【論文】

Igata H, Ikegaya Y, Sasaki T: Prioritized experience replays on a hippocampal predictive map for learning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118 (1) e2011266118; doi:10.1073/pnas.2011266118



図。(A) ラットに空間迷路を解かせる。ラットに埋め込んだ電極から海馬の神経細胞の活動を記録し、その活動に基づいて、ラットの脳がどのような場所や行動の情報を再生しているか推定する。(B)はじめにラットは、スタートから報酬が置かれるチェックポイント(黄色)を経てゴールに辿り着くように訓練される(左、経路1)。次に報酬位置を、右図のように新しい場所に置き換えると、ラットは様々な経路を採りながら試行錯誤を繰り返す、最終的には最適解の経路2を辿るようになる。(C)学習前は、経路1のリプレイのみが生じている(左)。学習に伴い、試行錯誤が始まると、経路1に加えて、経路2の一部のリプレイも生じる(中)。学習の後半には、ラットが最適解の経路2を辿る以前から、経路2のリプレイが生じるようになる。

プレスリリースはこちら http://www.f.u-tokyo.ac.jp/manages/topics/data/1608966164_1.pdf
PNAS掲載ページはこちら <https://www.pnas.org/content/118/1/e2011266118/tab-article-info>

「第5回領域会議報告」

日時：2020年12月18日・19日
会場：オンライン

2020年12月18日(金)、19日(土)の両日にわたり、第5回領域会議をオンラインにて開催しました。当初の予定では、8月下旬に北海道苫小牧市での国際シンポジウム、12月ごろに仙台において、2020年度の領域関係の会議を予定していました。しかし、世界規模での新型コロナウイルス感染拡大の影響で、国際シンポジウムは2021年夏に延期、領域会議は完全オンラインという形式での開催になりました。ただ、2020年初頭からの新型コロナウイルス対策のために、各種学会・研究会・シンポジウムのみならず、大学・大学院の講義や研究室でのミーティングなど、ほとんどの方がオンラインイベントを経験されていたこと、特にオンライン会議システムZoomの使い方に精通されていたこともあり、盛会のうちに終えることができました。まずは、例年の経験値があまり参考にならない中、会議を円滑に企画・運営してくださった関係者のみなさま、特に大隅研のスタッフのみなさまには改めて感謝の意を述べさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

今回の領域会議は、2016年秋に発足した「個性」創発脳として、最後の領域会議になりました。新学術領域研究は、一人もしくは少数の研究者で行われる基盤研究と異なり、数十にわたる研究グループがそれぞれの新学術領域が掲げる共通の「お題」(本領域では「個性」とは何か? 「個性」を創発する生物学的・神経学的基盤は何か?)に分野を横断的かつ学際的に取り組むことを目的としています。face-to-faceで顔を合わせ、他愛もない話から生まれる共同研究のきっかけとして、オンラインの領域会議が果たす役割を改めて感じたのも、逆の意味で新たな発見でもありました。2020年はコロナ禍のため、新たな共同研究の醸成の場が少なかったのは大変残念でした。特に第二期(後期)に公募研究として参画いただいた先生方との共同研究・連携研究を領域として十分に進められなかった点、進める仕組みを今から思うと、もう少し考えておけばよかったと個人的には少し後悔しています(そうは言っても、自分の研究室をコロナ禍でいかに運営するかで当時も(今も?)頭がいっぱいだったのですが…)。

領域会議は、アドバイザー、学術調査官の先生方にもご参加いただき、計画班および公募班の全研究代表者、44演題の口頭発表と、Zoomのブレイクアウトルームを用いた31題のポスター発表が、二日間に渡り朝から夕方まで濃密に行われました。また、今回は「若手研究者データ解析・共有基盤創出チャレンジ(若手チャレンジ)」の採択者による発表も行われました。これは、若手支援班の今吉先生が中心となって企画された「若手チャレンジ」に採択された博士研究員、大学院生による発表です。コロナ禍において、大学や研究所などでの研究活動が制限された若手研究者に対して、数理統計解析・バイオインフォマティクスや、データマイニングの手法・技術の習得、データシェアリングプラットフォーム構築するためのノウハウの習得等を通じて、将来的なステップアップや独立に向けた研鑽の場を提供することを目的として企画されたものです。その企画内容に沿って、若手研究者からの応募を募りました。合計10件の採択をし、領域会議ではそれぞれ約5ヶ月間の成果を発表していただきました(詳細は本ニュースレター55ページ~をご参照ください)。いずれの発表も5ヶ月という短期間、しかも研究活動に制限がある中で、素晴らしい成果をあげていただけたと思います。

領域会議1日目の最後には、本領域の立ち上げから終始一貫変わらぬ姿勢で領域

を応援していただいた領域アドバイザーの鍋島陽一先生から特別講演をいただきました。鍋島先生からは、まだ何の基盤もなかった「個性学」の標榜から4年半に渡る本領域の成長の過程に関して、お褒めの言葉をいただくことができました。また、個人的には、鍋島先生のご講演の中で、ご自身の研究スタイルを「時には他人の論文など読まずに自分の研究に没頭する時期があったし、そういう時期があってもいいのではないかと」という趣旨のお話をされていたことがとても印象的でした。利根川進先生も著書の中で「何をやるかより、何をやらないかが大切だ」と述べられています。SNSなどを通じて瞬時に世界中に情報がとびまわる世の中。もちろん、自分の研究がどのような立ち位置にあり、どのような方向性で進めるべきか、俯瞰することの重要性は言を俟たないのですが、流行りに流されず、時に周りの喧騒から離れ、自分の研究にひたすら没頭する時間の重要性も改めて認識した貴重な時間になりました。

領域としては4年半の活動をひとまず閉じることとなりますが、本領域に携わった研究者が、それぞれの立場で「個性」研究という研究領域のさらなる発展につながるような努力を今後も続けていければと願っております。

(文責:郷 康広)

(ほぼ) 5年間ありがとうございました!!!



ABOUT
「個性」はどのように生まれるのか?
本学術領域研究では、脳・神経系発生発達の高多様性と、その機序解明を解明することにより、「個性」創発の理解を目指す。



第5回領域会議オンライン201218-19



第5回領域会議オンライン201218-19

計画研究A02
星野班

個性創出の基盤となる Indirect Neurogenesisを
制御する分子機構の解明



宮下 聡
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
リサーチフェロー

ヒトを含む霊長類の高次機能は、どのように獲得されたのか。中枢神経系を構成する神経細胞の爆発的な増加が一因であると考えられている。また、神経細胞の数は個性を決定する上でも重要なファクターのひとつであると推察される。それでは、神経細胞の数がどのように決定されるのか。この命題は極めて重要な意味をもつが未だに未解明であり、神経科学・発生生物学における重要なテーマの一つである。神経幹細胞や神経前駆細胞は、一過的に存在する二次的な増殖細胞を介してニューロンへと分化する (Indirect Neurogenesis) ことで、膨大な数の神経細胞を生み出すことができることが報告されている。特に、多様で複雑な構造を持つ哺乳類の脳神経系では、Indirect Neurogenesisの比重が高まったことによって、より多くの神経細胞を生み出すことが可能になったと考えられている。そこで本研究課題では、Indirect Neurogenesisを制御する分子機構に迫るために、シングルセルRNAseqやRNAseqのデータ解析を通して、重要な分子カスケードの探索を行った。

興味深いことに、シングルセルRNAseq解析によって Indirect Neurogenesisを行う細胞群を可視化することに成功し、さらなる解析によって選択的なスプライシングが、Indirect Neurogenesisの特徴を決定している可能性を示唆することができた。以上の結果をふまえ、今後モデル動物を用いたさらなる実験を行うことで、進化的に重要なIndirect Neurogenesisを制御する分子基盤の一端を解明することが期待される。この分子基盤のちょっとした揺らぎは、ヒトの個性を決定する要因になっているのかもしれない。本研究が個性を創発する分子機構の解明に今後つながることを期待する。

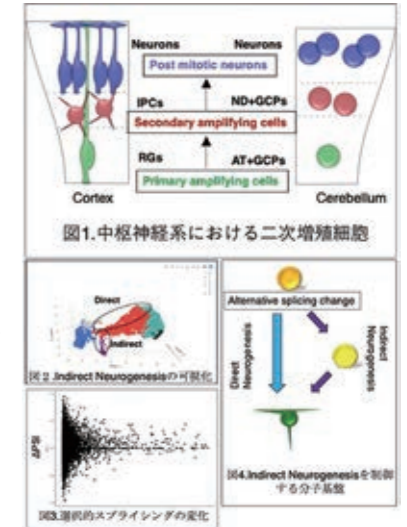


図1. 中枢神経系における二次増殖細胞

計画研究A02
今吉班

神経幹細胞における、分化運命決定因子の
ダイナミックな発現変動の機能的意義の解明



長崎 真治
京都大学 生命科学研究所
高次生命科学専攻
脳機能発達再生制御学
博士後期課程1年

次世代シーケンサーを用い、ターゲット細胞(または細胞群)の遺伝子発現を網羅的に定量解析できるRNA-seqが生命科学の研究で広がっている。私自身、所属研究室で実施されているRNA-seqの研究にはいくつか関わってはいたが、それらは細胞培養やフローサイトメトリーを利用したターゲット細胞の分離など、いわゆる"ウェット"な実験であり、取得したデータをより詳しく解析するためのバイオインフォマティクスや数理統計解析といった"ドライ"な実験にはあまり関わってこなかった。このような状況は、多くの生命科学研究者にも当てはまり、つまり、"ウェット"と"ドライ"の実験の両者を実施できる研究者は多くないと思う。しかし、このようなことが言われているのも今のうちだけで、数年後にはRNA-seqに関しては、"ウェット"と"ドライ"の実験を自身一人で実施できないと時代遅れな研究者になってしまうと感じる。(もしくはすでに時代遅れになっているのかもしれないが)

今後は、本チャレンジを通して特定した神経幹細胞の分化運命決定に関わる新規遺伝子群や、それらの発現パターンの機能的意義の解明を目指し、"ウェット"と"ドライ"の実験を自由自在に行き来し、なおかつ、ありふれたRNA-seqの研究枠に収まらない、オリジナリティのある研究を実施していきたい。

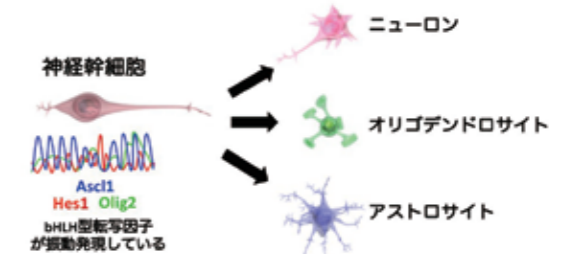
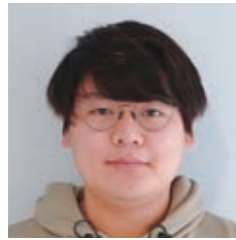


図. 神経幹細胞の分化

このようなRNA-seqに基づくデータなしでは語れないように

公募研究A03
佐々木班

脳機能の個体差に關与する大脳皮質ニューロンの シングルセルオミクス解析

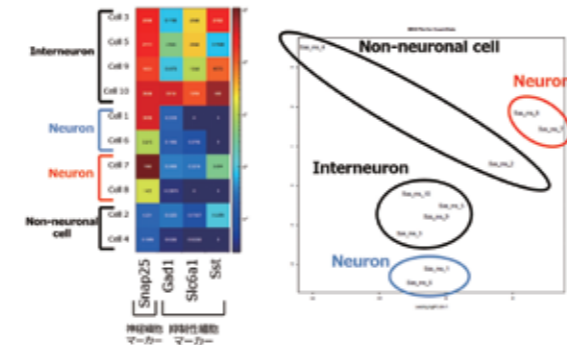


柳下 晴也

東京大学大学院 薬学系研究科
薬品作用学教室
修士課程1年

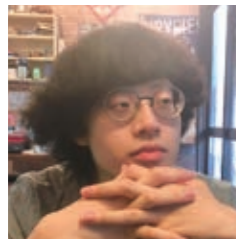
我々は、脳機能の個体差に關与する大脳皮質ニューロンのシングルセルオミクス解析に取り組んでいます。近年の研究では、我々の行動やその精神活動の個体差には、それぞれ個性ある情報を表現する個々の大脳皮質ニューロンがどのように結合しているかが重要であることが分かってきました。これらのニューロン同士の結合や配置は、ニューロンが発生や分化、成熟に伴い受ける外部からのシグナルに反応して遺伝子発現が変動することで決定されています。そのため、私たちのグループは「①個々のニューロンがどのような行動と関連しているか」「②そのニューロンがどのような遺伝子発現を持つか」を同時に明らかにすることで、我々の行動や精神活動の個体差がどのように生み出されるかに迫れると考えました。そこで、私たちのグループは①と②を同時に明らかにすることができる、in vivo Unit-seq法の開発に取り組んでいます。私たちのグループは伝統的に、①を電気生理学的実験法により記録・解析を行ってききましたが、②を理解するための分子生物学的な実験法についてはその技術が

不足していました。そこで、この度の「個性創発脳若手研究者チャレンジ」において貴重な機会をいただき、遺伝子発現解析のスペシャリストである自然科学研究機構生理学研究所の郷康広准教授のご助力を受け、実験解析技術の習得と実験系の確立を行わせていただきました。その結果、我々の実験系においても1つ1つのニューロンで遺伝子発現を明らかにすることに成功し、さらにその遺伝子発現プロファイルから4つのサブタイプに分類することができました(図)。今後は、本チャレンジで確立した大脳皮質ニューロンの遺伝子発現解析技術を用いることで、脳機能の個体差がどのようにもたらされているかを解明していきます。最後となってしまいますが、コロナ禍の中で貴重な機会をくださった本領域の先生方に、深く感謝申し上げます。



公募研究A02
菅野班

マウス超音波コミュニケーションの 新規解析指標の評価:自閉症モデルマウスへの適用



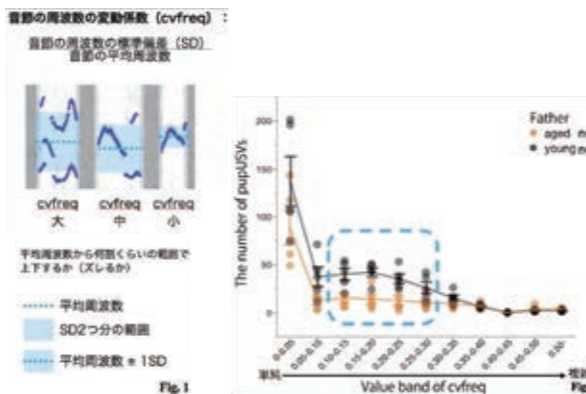
蘭 子国

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
学部4年

近年、齧歯類の超音波発声(USVs)の研究が盛んになされており、特に発達障害動物モデルを用いた研究では、言語発達様の行動指標として重要な解析項目と認識されつつある。USVsの解析では、単位時間あたりの発声回数、音節の長さ、周波数などの解析のほか、音節の分類が重要視されている。しかし、音節の分類は時間周波数特性(ソナグラム上の見た目)を目視で選別しなければならず、分類法が研究室によって異なることがあり、どのような分類が適切なかを判断する統一した基準もいまだ定まっていない。また、解析作業には膨大な時間を要する。そこで、我々はUSV解析を行う際に、あえてシラブルの分類をせず、新しい解析指標として、音節の周波数の変動係数(cvfreq)を導入し、これにより抑揚の強度を数値化することで発声の複雑さを評価することを試みた(Fig.1)。Cvfreqは、東京大学の橋亮輔博士と本研究室などが共同開発したMatlabベースのソフトウェアであるUSVSEGの最新版で算出される。

本領域のデータシェアリングプラットフォームに登録された父

加齢マウスの仔の音源(大隅研からの提供)を解析した結果、父加齢マウスの仔は若い父マウスの仔と比べると、複雑なUSVsを発さない傾向が見られた(Fig.2)。今後、本領域ですでに成果が得られている研究で用いられたモデルマウスの音声をさらに解析することで、この指標の妥当性を検証し、簡便かつ信頼性の高いUSVsの解析方法を確立していきたい。



計画研究A03
冨永班

バルプロ酸による精子エピゲノム変化を通じた 継世代影響機構の解明

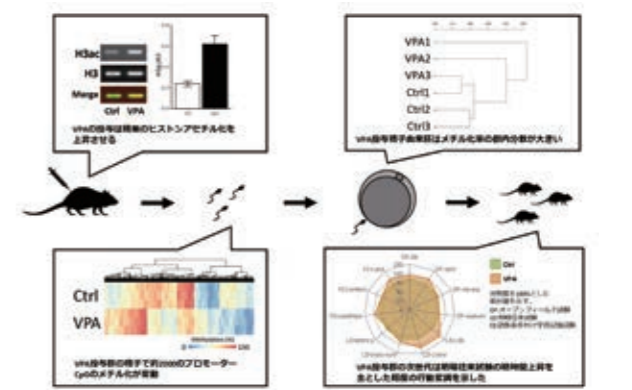


酒井 和哉

東北大学大学院 農学研究科
動物生殖科学分野
博士後期課程2年

DNAのメチル化をはじめとしたエピジェネティック制御機構は、細胞がどの遺伝子をどのくらい使うかを決定する機構といえます。近年、ストレス・栄養状態・環境化学物質などの影響で変動した親世代のエピジェネティックなDNA修飾状態(エピゲノム)が、生殖細胞を通して次世代に伝わり、何らかの表現型として表出することを示唆する報告が数多くなされています。すなわち、親世代のエピゲノムが個体の「個性」を形作る要因の一つとなっている可能性が考えられます。しかしながら、どのようなエピゲノム変化が、どのようにしてどのくらい次世代に伝わるのか、そしてそれがどういった形で表出するのかということについて明らかになっていることはごくわずかです。我々はこのエピゲノムの継世代影響機構の一端を明らかにするため、マウスを用いて様々な化学物質が雄性生殖系のエピゲノムに与える影響と、その次世代への影響について研究しています。我々はこれまでに、抗てんかん薬として用いられるバルプロ酸(VPA)のマウスへの投与が精子のDNAメチル化状態・

受精後の胚のメチル化状態を変動させ、さらに生まれた次世代個体が軽度の行動変調を示すことを明らかにしました。VPAはDNA結合タンパク質であるヒストンのアセチル化を亢進させることでクロマチン構造を弛緩させる作用をもちます。この作用により各種のエピジェネティック関連因子がDNAにアクセスしやすい状況になることでエピゲノムに攪乱性の変化が起きたことが原因ではないかと推測され、現在より詳細な解析を行っています。本研究により、今まで現象のみで捉えられがちであった環境刺激と「個性」への影響、特に親世代から子世代への影響を橋渡しするような知見を提供することを目指します。



公募研究A02
和多班

シングルセル解析データの種間比較から見る 個性創発の普遍的神経分子基盤

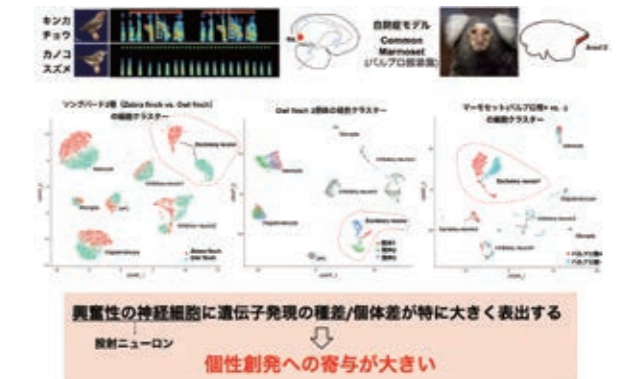


田路 矩之

北海道大学大学院 理学研究院
生物科学部門
博士研究員

本研究開発では、個性が脳のどの細胞により大きく現れるのか、それには種を超えた普遍的なルールがあるのかを探りました。郷班より提供された自閉症モデルマウス脳と、保存された神経回路構造から種ごとに多様なさえずりが生成されるソングバード2種(キンカチョウおよびカノコスズメ)の脳 single cell RNA-seqデータを用いて、遺伝子発現の個体差/種差が脳内細胞にどのように表れるのか、解析を行いました。ソングバードでは、さえずり行動のための脳領域(歌神経核)の2種間比較から、遺伝子発現の種差はグルタミン作動性の投射ニューロンで大きく現れることを明らかにしました。またカノコスズメの同種内の個体間比較でも、遺伝子発現の個体差はグルタミン作動性の投射ニューロンで大きく現れました。さらに郷班から提供された、バルプロ酸投与による自閉症モデルマウスと対照個体の大脳皮質データの比較によって、バルプロ酸投与個体でも、ソングバードの種間/種内比較と同じように、グルタミン作動性の投射ニューロンで遺伝子発現に大きな差が生じることを

明らかにしました。これら3つの結果では、共通してグルタミン作動性ニューロンにおいて大きな差が現れており、個性創発に重要な役割を担っていることが示唆されました。今後はなぜ特定の神経細胞タイプにのみ個性が生まれるのか、そのメカニズムや時期にフォーカスして研究を進めていこうと考えています。



公募研究A02
山元班

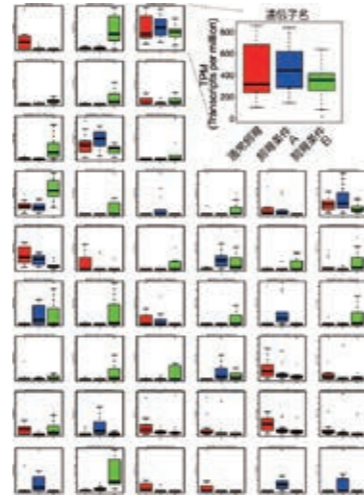
ショウジョウバエ中枢ニューロンからの Patch-seq解析手法の技術習得



佐藤 耕世
情報通信研究機構
未来ICT研究所 研究員

私は自然科学研究機構・生命創成探求センターの郷康広先生のご支援の下、Patch-seq解析を実施しました。ショウジョウバエの雌が雄と交尾するかどうかという性質、すなわち性的受容性は個体ごとに異なり、餌や気温などの飼育条件に強く影響されることが分かっています。私も、雌の性的受容性を制御するインスリン産生ニューロン、すなわちIPCに着目して、このニューロンの電気的な応答が飼育条件に依存して変化することを見出し、その環境依存的な変化の背後にあるイオンチャネルなどの遺伝子の発現変化をPatch-seqによって明らかにしたいと考えました。これによって、雌がもつ高度で複雑な意志決定のしくみの解明を目指しています。あらかじめ、飼育条件が異なる雌のIPCからパッチクランプ記録をとった後、用いたガラス電極中に細胞体を回収し、郷研究室でシングルセル・トランスクリプトーム解析のライブラリーを作製していただきました。準備したサンプルのすべてについて、定量的なシーケンス・

データを得るために十分なcDNA量を合成できることが分かり、こうして飼育条件に依存して発現量が変化する差次的発現遺伝子を特定するところまで実験を進めることが出来たことが、私にとって一番嬉しい結果でした。郷先生には、Patch-seq解析を実施するために必要な実験試薬やプロトコルを惜しみなく教えていただき、また、本領域から配分された予算ですべての試薬を揃えることが出来ました。大変感謝しています。もし叶うならば今後も郷研究室との連携を維持しながら、習得したPatch-seq解析技術を用いて、IPC以外の中枢ニューロンにも解析の対象を広げてゆきたいと考えています。



計画研究A02
大隅班

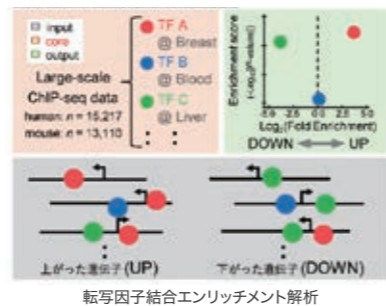
転写因子結合プロファイリングによる精神疾患および神経発生に関わる遺伝子発現制御機構の解明



郷 兆南
京都大学大学院 医学研究科
博士後期課程1年

多細胞生物のゲノムはほとんどの細胞で同一であるが、薬剤投与や組織分化によって遺伝子発現パターンが変化するが、そこに至るまでの過程はブラックボックスのままであることが多い。そこで、一般的な「遺伝子発現プロファイル」に加え、細胞の性質を規定する新たなパラメータとして「転写因子結合プロファイル」が重要であると考えた。実際に、ゲノム上の転写因子結合を調べた数万件のChIP-seq実験データを活用し、薬剤処理もしくは組織特異的に、細胞周期特異的に発現が変動する遺伝子の周辺領域に対して各転写因子のエンリッチ度合いを評価し、enrichment scoreと同時にfold enrichmentの算出を行った。1) バルプロ酸(VPA)母体投与による自閉症マウスモデル脳のDEG情報(VPA非曝露/曝露群; single nucleus RNA-seq; 生理研 郷 康広特任准教授より提供)を用いて、VPA曝露による自閉症のキファクタの同定を試みた。その結果、オリゴデンドロサイトのクラスターにおいてはVPA投与群で高発現する

遺伝子にオリゴデンドロサイトの分化や成熟に重要なOLIG2がエンリッチした。この結果から、oligodendrocyteの分化や成熟がVPA投与により異常に亢進し、oligodendrocyteの「過形成」が精神疾患の病態に寄与していることを示唆していると考えられる。2) 異なる脳領域・細胞周期のDEG情報(京大 今吉 格教授より提供)を用いて解析を行った。dorsal/ventral ventricular zone (VZ)の細胞では、G1期よりもS/G2/M期で高発現する遺伝子の周りに細胞周期の進行に重要なE2f4および分子時計Hes1を阻害するSirt1が最もエンリッチした。また、dorsalとventral VZの比較では、神経前駆細胞の維持に必要なAsh2lがdorsal側にエンリッチした。この結果から、Ash2l発現を領域特異的に操作する実験を行うことにより、これらの領域における神経発生機序への理解が深まるのではないかと考えられる。



計画研究A03
駒木班

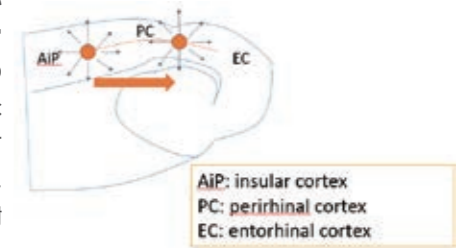
意識的に制御不可能な現象の発生時に現れる神経活動等に関する数理モデルの構築



安藤 瞭
東京大学大学院
情報理工学系研究科
修士1年

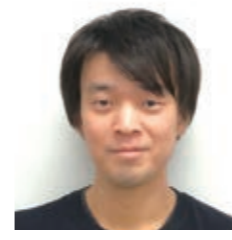
徳島文理大学・神経科学研究所の富永貴志教授らは光計測という手法を使い、嗅周野と嗅内野などの脳の膜電位データを測定し、それらの関係性を研究されました。これらは記憶に関係した部位で、与えられたタスクによって二つの領域間の相互作用の仕方が変わります。そして、実は嗅周野のarea35と呼ばれる部位がこの相互作用の仕方に大きく影響を及ぼしているの、ということが富永教授らの研究で明らかにされました。今回は富永教授にその研究で測定されたデータを提供していただき、そのデータの解析をテーマに研究を行いました。ご提供いただいたデータはマウスの脳スライスデータで、嗅周野の表層を刺激した際に現れる膜電位変化を記録したものでした。このデータを統計学的にうまくモデリングすることにより、そのまま観測するだけでは得られない隠れた情報を得ることがこの研究の最終目標で、何とかうまくモデルを考えようと奮闘しました。結局、今回の研究では膜電位が以下の図のようなモデルのも

とで変化していることを仮定し解析を行うことにしました。この図は発生源が図の橙色の矢印にそって移動しながら膜電位が図の黒い矢印のように四方八方に伝播していている様子を模式的に表した図です。そしてこの仮定の下で、ベイズ型のノンパラメトリックな手法を用いてモデリングを行いました。結果は当初ある程度はうまく推定できていたようにも見えましたが、推定された結果を仔細に見ていくと、うまくモデリングできていないと考えられるような点も多く見受けられたため、今後このデータに対してより理解を深めていき、さまざまなモデリング手法で試行錯誤していく必要があると強く感じました。この若手チャレンジを通して、私は多くのことを学ばせていただきました。普段ならあまり扱うことのない時空間データを扱わせていただいた経験は非常に貴重なもので、このような機会を設けていただいたことには大変感謝しております。



公募研究A03
坂本班

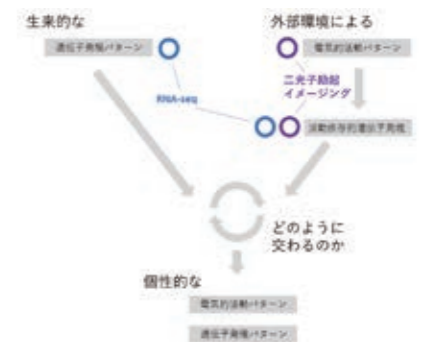
神経幹細胞の遺伝子発現プロファイリングとその電気的活動の解析



横山 達士
京都大学大学院 生命科学研究所
光神経分子生理学分野
研究員

脳神経系は、生まれつき持つ遺伝的設計図の情報と、外部環境からの情報の両方を、細胞内で表現、統合し、個々の個体が環境に適應していくと考えられます。発生・発達期において、この情報統合が、いつ、どこで、どのように起こっているかは、あまりよくわかっていません。その理由として、技術的な問題が考えられます。生来的な遺伝的設計図の情報は、遺伝子発現のレベルですが、外部環境による情報は、まず電気的活動として表現されます。この現象レベルの差異が理由として考えられます。この問題を解決するため、私たちは二光子励起イメージング技術と、RNA-seq技術を組み合わせることを目標としています。外部環境に依存する情報は、GCaMPを用いたin vivoカルシウムイメージングと、活動依存的プロモーターとRFPを用いたin vivoでの活動依存的遺伝子発現イメージングにより実現します。更に、このRFP発現細胞と、非発現細胞に対して、RNA-seqを行い、生来的な遺伝的設計図の情報と活動依存的

な遺伝子発現の情報がどのように統合されるかを検出します。本研究では、RNA-seq法の解析について学びました。E14マウスの背側脳室帯周囲からサンプルを回収した5個体と、腹側脳室帯周囲からサンプルを回収した5個体に対して、RNAシーケンスを行いました。背側脳室帯で特異的に発現する遺伝子と、腹側脳室帯で特異的に発現する遺伝子を、可視化することができました。今後は、発生・発達過程の異なるタイムポイントにおいて、二光子励起イメージングにより「神経活動と活動依存的遺伝子発現」、また、scRNA-seq法により「活動依存的遺伝子発現を含む遺伝子発現パターン」の両方を記録し比較します。生来的に自己組織化された細胞内の情報と、外部環境からの情報がどのように統合され、「個性」が形成されるかを解明していきたいと考えています。



第3回市民公開講演会（2020年3月15日開催） 「日本人の〈個性〉について考える—人類進化に基づく日本社会とは—」の報告

東北大学大学院文学研究科 哲学分野
原 塑

2020年3月15日(日)に、東京大学本郷キャンパス山上会館大会議室において、第3回市民公開講座を開催しました。この会場の収容人数は120名で、多くの方の来場を見込んでいました。ところが、講座の準備を進めていた2月中、新型コロナウイルスの問題が日本国内でも大きくなり、多くの学術イベントが次々と中止になっていきました。新型コロナウイルス感染症の患者さんが現れ、その数が増えるたび、社会の側には何らかの対応をとることが求められますが、数日先に何が起るのかを見通すことは難しく、はたして講座を開催することができるのかは、当日になるまでわかりませんでした(実際、講座開催日からしばらくたって、学外者が東京大学に入構することはできなくなりました)。そのような不安な社会情勢の中、ほんの少しの方にご来場いただく以外には、インターネットを通じた同時中継によって、一般の方々に講演会を広く視聴していただくことに決めました。

講演会のインターネットを通じた同時配信を行った経験が講演会企画者にはなく、講演会の実施にはかなりの困難が伴うのではないかと考えていました。ところが、研究計画班に所属されている東京大学大学院情報理工学系研究科の駒木文保先生と駒木先生の研究室の皆様、特に倉田澄人先生が、次々に起こってくる技術的問題を的確に解決してくださり、オンラインの講演会を成功裏に実施することができました。駒木先生、倉田先生、駒木先生の研究室の皆様にはあつく御礼申し上げます。また、例年と同じく、国立精神・神経医療研究センターの星野幹雄先生と研究室の皆様には、当日の会の運営に対して多大なご助力をいただきました。どうもありがとうございました。

今回の市民講座のテーマは日本社会です。社会に関する研究をこれまで主に手がけてきたのは人文社会科学ですが、現在では、社会構成員のゲノムの観点から、社会のあり方やその構成員の思考傾向・行動特性を研究することができるようになってきました。その成果は、社会心理学のような、社会を扱ってきた従来の人文社会科学分野の研究にも、大きな影響をあたえはじめています。そこで、この新学術研究領域に所属されているお二人の先生、河田雅圭先生(東北大学大学院生命科学研究所)と高岸治人先生(玉川大学脳科学研究所)を講師とする講座を企画しました。固定されたカメラの前から全く動かずに、長時間お話しただくという厳しい条件のもと、大変、興味深いお話をお聞かせください、ありがとうございます。この講演会の動画記録が、以下のURLに掲載されています。

<https://www.youtube.com/watch?v=s6bCq2P14EU>

インターネットを通じた講演会の同時配信を視聴くださった人数は、常時だいたい70~100名で、2回の市民公開講座の各回に会場にご参集くださった方々の人数とあまり変わりなく、またインターネットを通じて、多くのご質問をいただくことができました。このことを考えると、十分な準備を行えば、一般市民向けのオンライン講演会を、通常の形態の講演会と遜色ないものにできることがわかりました。また、動画記録の再生回数は、現時点までに、1000回を超えています。通常の講演会では、来場された方々から、直接、感想やコメントをいただき、その場で双方向の議論をすることができるのが大きな利点ですが、オンラインの講演会には、より多くの人々にリーチできるという長所があることがわかりました。



運営メンバー集合



運営メンバー集合、マスク姿にて



第3回市民公開講演会立て看板



質疑応答中ご談笑のお二人



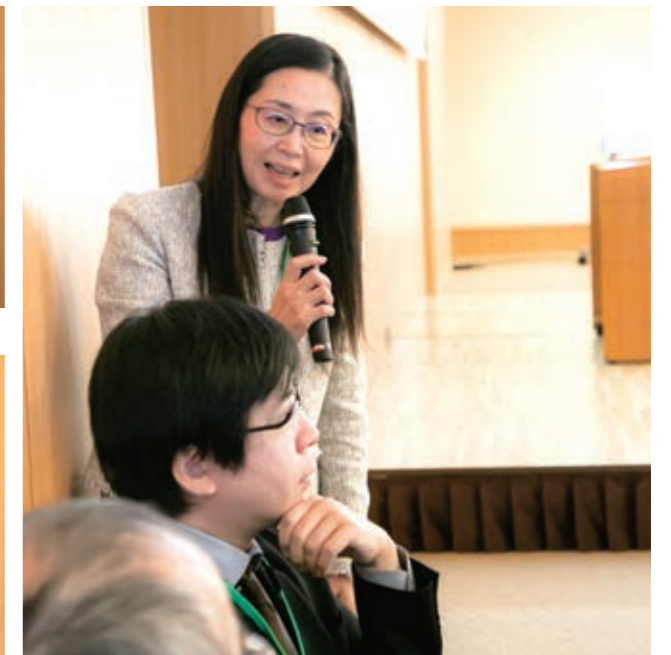
河田先生ご講演のお姿



高岸先生ご講演のお姿



領域代表大開挨拶



大隅と講演者お二人の対談



司会を務める原



間隔を取り、聞き入る聴衆



youtube配信手元の様子



■ 計画研究A02中島班の松田 泰斗さんが2020年度日本神経科学学会奨励賞を受賞しました

本領域計画研究A02中島班の九州大学 大学院医学研究院 基盤幹細胞学分野 助教 松田 泰斗さんが2020年度日本神経科学学会奨励賞を受賞しました。

日本神経科学学会奨励賞は、学位取得後原則10年以内の若手研究者を対象として、将来日本神経科学学会で活躍することが期待される会員を奨励することを目的としています。また、個々の論文を対象とするのではなく、申請者の研究実績、研究構想と発展性を評価して選考されます。論文数の出やすい分野に偏ることなく、幅広い分野から若手の研究者を奨励するものです。

[日本神経科学学会の受賞記事はこちら]

<https://www.jnss.org/etc?id=2020matsuda>

● 受賞者のコメント

このたび「成体脳における自然/人為的なニューロン新生」について、2020年度日本神経科学学会奨励賞を賜りました。対象研究について、研究を展開する機会を与えて下さった九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授、共同研究者の先生方、一緒に研究を進めてきた中島研の学生のみなさんには、この場をお借りして心より感謝申し上げます。また本研究は、新学術領域「個性」創発脳の支援によって実現できました。大隅典子先生をはじめ班員の皆様にお礼申し上げます。

成体脳の海馬に存在する神経幹細胞は、新しいニューロンを供給し、海馬神経回路を補填することで、学習・記憶能力の維持に貢献しています。私はこれまでに、この「自然な」ニューロン新生が、神経疾患病態下で破綻する原因を解明し、その改善法を開発してきました。一方で、「自然な」ニューロン新生は、海馬を含めて一部の脳領域でしか起こらないため、損傷や疾患が原因で失われた脳機能を完全に回復させるためには、「人為的な」ニューロン新生の誘導も必要と考えました。そこで、神経損傷部位に集まる性質のある免疫細胞ミクログリアに着目し、本来はニューロンへ分化しないミクログリアからの「人為的な」ニューロン新生法を開発しました。今後は、細胞の個性が「自然/人為的な」ニューロン新生にどのような影響を与えるのかを調べるとともに、さらにそれが、個体の個性創発にどのように関わるのかを明らかにしたいと考えています。皆様から賞を与えて良かったと感じていただけるよう精進していく所存です。引き続き、よろしくご指導のほどお願い申し上げます。



九州大学
大学院医学研究院
基盤幹細胞学分野
松田 泰斗

■ 本領域の書籍『個性学入門(仮題)』が2021年8月に刊行予定です。

個性学入門(仮題) 編者: 大隅典子・保前文高 朝倉書店より2021年8月刊行(予定)

目次(変更の可能性がございます。)

第1章 『個性学とは』

第1節 大隅典子「『個性学』の誕生:『個性』への興味はどのように『学問』の対象となったのか」

第2節 原朔「個性を定義する」

第3節 若林明雄「個性とパーソナリティ」

第4節 駒木文保「個性の統計モデル」

コラム1 村山美穂「動物の個性からみるヒトの来た道」

第2章 『個性学の基礎』

第5節 郷康広「ゲノムの個性・細胞の個性」

第6節 星野幹雄「個の個性」

第7節 岡田泰和「動物の集団からみた個性」

第8節 保前文高「脳の個性」

第9節 河田雅圭「個性の進化」

コラム2 菅野康太「鳴くのも個性」

第3章 『個性学の展望』

第10節 今吉格「個性の発生」

第11節 富永貴志「個性を見る」

第12節 地村弘二「個性を見つける」

第13節 柴田智広「個性を知り、個性を創る」

第14節 中島欽一「個性学のその先へ」

コラム3 片平健太郎「個性の揺らぎ」



■ 活動報告・予定

- 2016年7月7日～9日 第1回領域会議・若手の会・技術講習会(宮城県松島町)
- 2017年7月7日～9日 第2回領域会議(静岡県御殿場市)
- 2017年11月21日 第2回若手の会・技術支援講習会(京都大学)
- 2018年3月25日 第1回市民公開講演会(東京大学)
- 2018年7月23日～25日 第3回領域会議および国際シンポジウム(京都大学)
- 2018年11月16日・17日 第3回若手の会・技術支援講習会(東京大学)
- 2019年8月1日～3日 第4回領域会議(香川県)
- 2018年11月14日・15日 第4回若手の会・技術支援講習会(愛知県岡崎市)
- 2020年3月15日 第3回市民公開講演会(東京大学)
- 2020年12月18日・19日 第5回領域会議(オンライン)
- 2021年8月29日～31日 第2回国際シンポジウム 開催予定(北海道苫小牧市)



第1回領域会議



第2回領域会議



第3回領域会議



第4回領域会議



第1回国際シンポジウム

脳 永遠に触れる瞬間と「個性」創発

また見つかった、
なにが、永遠が、
海と溶け合う太陽が。

アルチュール・ランボー(小林秀雄 訳)

「永遠」に触れる瞬間を体感したことはあるだろうか？ 案外、なんでもない瞬間にも「永遠」に触れる瞬間はある。たとえば、何回も思い出される記憶、本当になんでもない記憶の断片だが、祖父の家の地下道の先にあった大きな水槽を眺めていた瞬間、大学の実習室でなにかの反応時間を待ってぼうっと蛍光灯を眺める瞬間、MITのE18ビル入り口の手すりにもたれている時の情景だのがずっと消えない永遠性を持っている。その記憶が作られる刹那、そのなんでもない時間が永く残るだろうと確かな感覚があって、永遠に触れた瞬間として残っている。そうした記憶が、呼び出されるたびに置き換わっている可能性は否定しないが、それが永遠に繋がるという感覚があるのである。それが、たとえば大科学者になると決意した瞬間だったとか、そのような挿話に繋がればかっこはよいが、感情的にも全くニュートラルな瞬間であるのが不思議である。しかし、それらの記憶は鮮明で、水に濡れていた苔の匂いとか、その時の椅子の硬さとか、手すりの冷たさとか様々な感覚が一緒に一気に蘇るのである。

永遠に繋がる記憶の断片は、硬い岩でできた島のように忘却の海の中にあってもなお浸食されず、ふとした瞬間に波間から現れる。情動もなく何かの価値判断に役立つ訳でもないが、そういう永遠が人の「個性」を作っているのかもと思うのである。この島は極めて個人的な感覚の塊で、なにも陳述記憶に限らないだろう。マドレーヌの香りから記憶が想起されるブルーノ効果のようなものや、あるいはもっと違う種類のものではPTSDのようなものもそうかもしれない。

それらは全て人の脳の奥底にある種の感覚の塊のような形で仕舞われて、その人を形成する。その個人にとっての永遠なのかと思う。そう思うと、「個性」と「永遠」はその個人にとって性質の近い何かなのかと思える。



富永 貴志

徳島文理大学 神経科学研究所 教授

そのような個人的な「永遠」は本当に多種多様である。ところがそれが、全く違う経路を取るかもしれないが共通のある類型的な「個性」の枠に落ちるとい点が次に不思議だ。これは、様々な最も個人的な知性である天才ですら、ある種の分類で共通類型的なかに落とし込めるとしたクレッチマーの天才論に感じる不思議さと同じである。桜の木の枝のはりかたが桃の木のそれとは異なるように、全く違う形が同じ鋳型から生み出されたかのような一つのルールに基づいて作られているかのようだ。

我々の脳は1000億個もの神経細胞から構成される。これは我々が住む銀河系の恒星の数とほぼ同じである。驚くべきことにこの情報処理装置は、作り始められてから絶えず入力信号によって書き換えられながら最終的な形に作りあげられ、な

おかつ、一定の形の認識が、すくなくとも表面上は共通にできるかのように組み上げられるのである。そのような情報処理機構が一つ一つ違うことよりも、ある程度同じ結果になっていると言うことが不思議である。

永遠に触れる瞬間は最初から与えられたメカニズムに従った形があって決まっているのか？それが、結局のところヒトのものを考える仕組みが共通に持つ性質を反映しているのか、と考えると、人の考える仕組みの原点にそのようなものがあるのかもよいかもしれない。最近、Deep LearningでリバイバルしたAIや、流行りのオルガノイドなどは、また違う永遠を経験し、個性を作るのか考えてみるのも面白い。そのような人の考える仕組みの原点に繋がる「個性」創発の研究がとても面白く感じられている。



皆さん食べましたか？
第4回領域会議をやった金比羅山参道で売っているアイスクリーム

脳 個性と情報



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

個性創発脳では様々なアプローチから個性や個体差に関する研究がなされてきた。それぞれの研究における「個性」のとらえかたには多様である。定義が様々であることは必ずしも過渡的な状態とはいえない。このことについて個性とも関係の深い現代のキーワードのひとつである「情報」について例にとり考えてみる。

筆者は情報系の部局(情報理工学系研究科)に所属しており、そこには情報に関わる様々なテーマについての研究が行われている。広辞苑第6版の「情報」の項目では、「(1)あることがらについてのしらせ。(2)判断を下したり行動を起こしたりするために必要な、種々の媒体を介しての知識。」という説明がなされている。この短い説明は日常の使われる「情報」という言葉の意味をよく表している。しかし、「情報」の多様な広がりをおそらく短い説明で表すことはもとより不可能であろう。

情報に関する研究で大成功したもののひとつにShannonの情報理論がある。情報量を表すShannonエントロピーはただかだか可算個の集合上の確率分布に対し定義される。例えば、表の出る確率 p のコインを投げ、表が出ることを $X=1$ 、裏が出ることを $X=0$ で表すとき、確率変数 X のしたがう確率分布は試行回数1の2項分布になる。この確率分布のShannonエントロピーは $-p \log p - (1-p) \log (1-p)$ である。これは X を観測することにより得られる情報の量に対応する。このような情報量概念に基づいたShannon理論は大成功をおさめた。そこでは情報という言葉の大事な要素である情報の持つ意味が切り捨てられている。ここでいう意味は広辞苑の定義で言えば知識の内容に相当する。例えば、 X がコインの裏表であるか、試験の合否であるか、プロポーズに対する返事のyesかnoであるかは実世界では非常に重要な意味の違いがあるが、そのような意味を切り捨てることによりはじめて理

論の構築が可能になったといえる。だからといって情報理論が情報の意味まで踏み込んで扱う他の情報分野と無縁であるわけではなく、基礎理論として大きな意味をもっている。同様に、個性に関しても様々なとらえかたがあるのは自然なことのように思われる。

数理モデル、特に統計学で扱われる統計モデルでは、個性や個体差については常に意識されてきたといえる。例えば、正規分布は統計モデルの構成要素として頻繁に利用される。平均 μ 、標準偏差 σ の正規分布は人の身長分布によく当てはまることが知られており、 μ と σ がわかれば、ある身長の人全体の中でどれくらい背が高いかを知ることができる。受験生になじみの深い偏差値などもこのような考え方に基づく指標である。しかし、これだけ

では「個体差」であり、「個性」を扱っているとは言い難い。単なる個体差ではなく個性を扱っていると呼べるのは、その個体にすでに得られている関連するデータに加えて関連する何らかの別の測定をおこなったとき、測定結果を予測できる場合であると考えたい。このような統計モデルも研究されており因子分析モデルなどの潜在変数モデルが代表的なものである。現在では潜在変数モデルは様々な方向に発展している。このアプローチは個性研究の一つの基礎になると考えられる。また、このようなモデルでは最尤推定などの推定法を直接適用するのが困難なことが普通であり、ベイズ法などの適切な利用が必要になる。このことは、今年刊行予定の「個性学入門(仮題)」の中で少しだけ詳しく説明する予定である。

統計モデル

$$\{p(x|\theta) | \theta \in \Theta\}$$

