



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
ニュースレター総括号 2021年9月発行

編集人 星野 幹雄
発行人 大隅 典子
発行所 「個性」創発脳事務局
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1
Tel: 022-717-8201
E-mail: info@koseisouhatsu.jp
印刷所 株式会社トライス
領域ホームページ: <http://www.koseisouhatsu.jp>

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

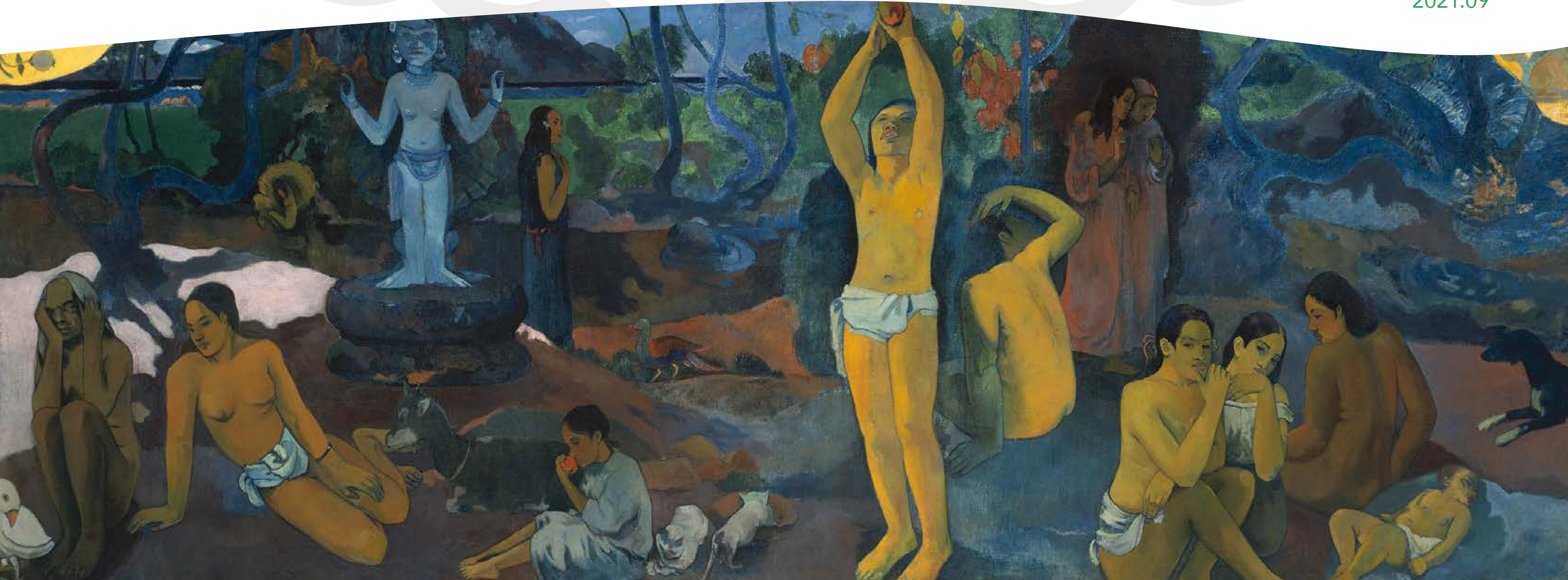
「個性」創発脳

Integrative Research toward Elucidation
of Generative Brain Systems for Individuality

News Letter

Summary

2021.09



「個性」創発脳

Integrative Research toward Elucidation
of Generative Brain Systems for Individuality

News Letter

Summary
2021.09

CONTENTS

領域代表挨拶	03
領域の概要・本領域の全体像	04
班員リスト	06
計画研究	08
公募研究	18
領域活動報告	51
研究成果報告	74
国際連携活動報告	100
若手研究者データ解析・共有基盤創出チャレンジ	107
コラム	112

表紙絵:我々は何処から来たのか、我々とは何者か、我々はどこへ行くのか(1897) ポール・ゴーギャン
ボストン美術館



領域代表挨拶

「個性」創発脳領域ニュースレター総括号 発行にあたり感謝を込めて

お陰様で新学術領域「多様な〈個性〉を創発する脳システムの統合的理解」の5年間にたくさんの方の学ばせていただき、新たな出会いや気づきがありました。計画研究ならびに公募研究に参画して下さった皆様、アドバイザーの先生方、学術調査官の先生方、支えていただいたすべての方々に感謝申し上げます。

領域の成果のまとめとしては、8月10日に『個性学入門—個性創発の科学』という書籍を朝倉書店より上梓することができました。共同編者の保前文高先生、執筆者の先生方、編集部の皆様に心より御礼申し上げます。

ニュースレターの総括号を発行するのは、2020年から続くコロナ禍により、リアルな学会や研究会の開催ができず、予定していた海外招聘者の旅費が浮いたことと、引きこもり生活の間に行える活動の一環という側面もありました。5年間、何をしてきたのか、何がわかって、何はまだ解けていない問いなのか、そういうことを振り返るきっかけとなればと思います。

『個性学入門』の中には、各章の執筆者それぞれの考える「個性」について、章の始めに記していただいておりますが、その捉え方に「個性」があることを大事にしたいというのが、5年間をともに過ごした領域代表としての結論です。違う考え方があることをリスペクトできる世の中であってほしいと願います。

ちょうど、この原稿の締切日が近づいた折、アフガニスタンの反政府勢力タリバンが首都カブールへ進攻し、ガニ大統領が、国外へ脱出したというニュースが飛び込みました。無血開城となったことは良かったのかもしれませんが、旧タリバン政権では女性の人権弾圧がありました。今後、どうなるかが痛みます。

国立国会図書館東京本館のホールには「真理がわれらを自由にする」という言葉が刻まれています。不安定で不透明な世の中にあっても、正しく知ることが世界の平和に繋がると信じて進みたいと思います。

本領域における活動が、参画された皆様、関わってくださった皆様のさらなる発展となることを祈り、筆を置きたいと思います。有難うございました。

2021年8月



大隅 典子 教授
「個性」創発脳領域代表
東北大学大学院医学系研究科



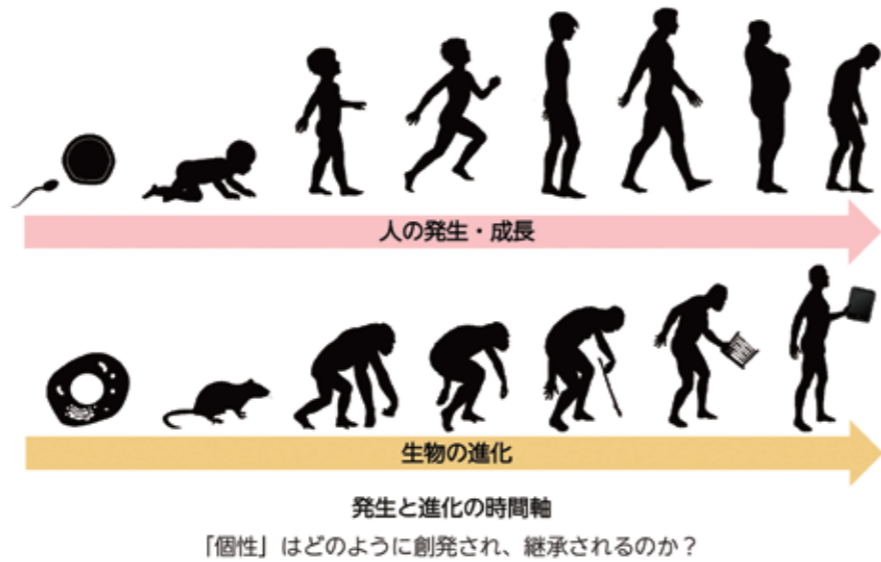
「個性」はどのように創発されるのでしょうか？
脳神経系発生発達の高多様性を解明することにより、「個性」創発の理解を目指す。

「個性」はどのように創発されるのでしょうか？さまざまな「個性」は、ゲノムの個体差（個人ごとの特徴）が元になっているが、育ち方や生活習慣等の環境的要因によっても「個性」の発露は変化する。これは、環境によって遺伝子の働き方が異なる「エピゲノム」機構が存在するからである。認知的能力やパーソナリティなど、脳神経系の機能に依存した心的機能においても「個性」は認められるが、その神経基盤や遺伝的・環境的背景については未だ十分には明らかにされていない。しかしながら近年、ヒトの脳画像等のデータや動物の各種行動観察データ、神経活動データ等の「ビッグデータ」を扱える時代となり、多変量統計解析やデータ駆動型研究を行うことが可能となった。まさに時代は今、「個性」の研究に取り組む好機となっている。このような学術的背景をもとに、新学術領域・複合系において本領域を立ち上げることとなった。

本新学術領域研究では、脳神経系発生発達の高多様性を解明することにより、「個性」創発の理解を目指す。多様な分野の研究者が連携し、「個性」を客観的・科学的に理解することで、胎児から成人までのヒトを対象とし、行動、認知、性格等における「個性」の発現について、その脳内基盤を明らかにする。

さらに、遺伝的背景がより均一である齧歯類等のモデル動物を用い、生殖細胞形成や発達過程における遺伝・環境的な変動が動物の脳活動や行動様式に与える影響を調べること、「個性」形成の分子脳科学的基盤を明らかにする。また、モデル動物以外の動物での比較研究も行い、「個性」発現における進化

的背景も考慮した包括的研究を目指す。技術面においては、研究推進に必要な種々の解析システム・解析装置の開発や数理モデル構築を行う。上記の国際的なデータシェアリングプラットフォーム構築を推進するとともに、「個性」研究の孕む倫理的問題点についても整理し、社会に発信する。



ELSIについて

個性に関する科学研究を進展させていく際に、それと平行して、得られた知識を社会の中で有効に活用し、個人の生活の向上をもたらす仕組みを構想していくことが重要である。ELSI 研究は、そのために必要となる基礎的知見を収集することを目標とする。

個性の科学研究は、社会と個人、それぞれに異なる影響を与える。社会的影響であるが、個性に関する情報や知識は、個人を識別し、その特徴を突き止めるのに利用可能であることが重要である。何らかの精神的・身体的脆弱性をもつ人々を特定した上で、そういった人々の細かい差異を明らかにできれば、一方で、個人に適合したきめ細かい（医療を含めた）公共サービスを提供することが可能になるが、他方で、その情報は、搾取や悪用への道を開くものにもなりうる。この点では、改正個人情報保護法が科学研究に与える影響に注視する必要があるだろう。

また、個性に関する科学的知識は、個人にとって、自身がいかなる特性をもつ人間であるかについての洞察をもたらす。例えば、何らかの遺伝子疾患をもつ人々にとって、疾患に関する知識は、一方で、運命論的な諦観をもたらすかもしれないが、他方で、新たなアイデンティティーや使命感を与え、患者会への参加といった有意義な社会活動へと動機づけるものであるかもしれない。このような人々のあり方に着目することで、個性に関する科学的知識が個人に対して持つ重要な意義を明らかにすることができる。

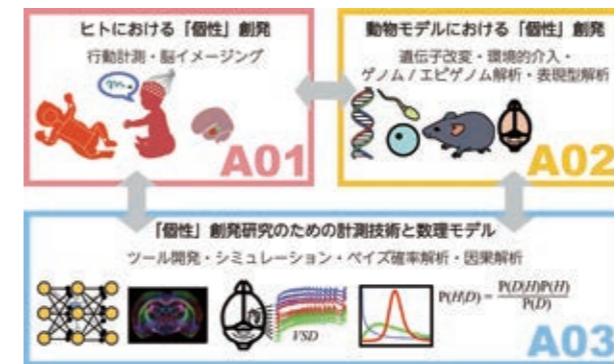


原 塾 准教授
東北大学大学院文学研究科
哲学分野



脳神経系発生発達の高多様性や介入によるゆらぎを解明し、
集団における「個性」成立の法則やその意義を明らかにする。

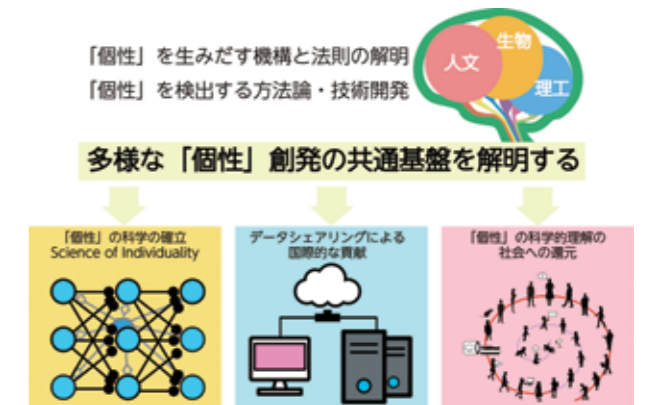
本新学術領域研究では、人文社会系に軸足を置くA01項目、生物系のA02項目、理工系のA03項目の計画研究者ならびに公募研究者が密接に連携することにより、脳神経系発生発達の高多様性や介入によるゆらぎを解明し、集団における「個性」成立の法則やその意義を明らかにする。ヒトと動物に共通したモデルを立てることにより、ヒトだけを対象にした従来の研究では扱うことが難しかった集団内の不適応や次世代への継承などの問題に関して、より詳細に取り組むことを可能にする。



本領域では、神経発生や神経新生、乳児の発達脳科学、ビッグデータや数理工学解析等の既存の分野を融合させて新たに「個性創発学」分野を形成することにより、広く医学、情報学、教育学、人文等周辺の学問領域に大きな影響を及ぼす飛躍的な発展が見込まれる。また、国際的なデータシェアリングプラットフォームを構築することにより、この活動を推進する。本新学術領域によって形成されるヴァーチャルな「知の集合体」は、国際社会に大きな貢献を果たすことが期待される。

さらに本研究で「個性」創発の神経基盤や分子メカニズムが明らか

になることは、社会における多様な「個性」の科学的理解にも繋がる。「個性」に関する科学的知見は社会において慎重に取り扱われる必要があるため、「個性」に関わる科学情報の発信・利用に伴う倫理的問題を検討し、社会的合意形成のための基盤を提供する。



研究体制

領域代表：大隅		
総括班 集会：中島、保前 広報・アウトリーチ：星野 技術支援：郷、富永、駒木 若手支援：今吉、若林 ELSI：原	国際活動支援班 大隅、桑田 ・研究協力者 Thomas Bourgeron 廣井昇 ・連携研究者 若菜茂晴、菅野康太	公募研究 多様な分野から公募予定 人類学、言語学、行動科学、認知科学、心理学、発達科学、脳神経学、遺伝学・ゲノム学、行動神経学、神経生物学、神経再生学、進化生物学、ゲノム・エピゲノム科学、オミクス生物学、薬理学、倫理科学、数理工学、ロボット工学、法政、人工知能、機械工学、神経情報学、など
領域評価委員 合原一幸 東京大学・教授 長谷川剛一 東京大学・教授 鍋島陽一 先端医療センター長 岡野栄之 慶応大学医学部長		

計画班代表

氏名	所属施設	職名
A01 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
若林 明雄	千葉大学文学部人文学科・行動科学コース心理学専攻大学院人文科学研究科・人文科学専攻基盤文化コース大学院融合理工学研究院・数学情報科学専攻情報科学コースこどものこころの発達教育研究センター・行動医科学部門	教授
A02 中島 欽一	九州大学大学院医学研究院応用幹細胞医科学部門基盤幹細胞学分野	教授
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
今吉 格	京都大学大学院生命科学研究所	教授
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
A03 郷 康広	自然科学研究機構生命創成探究センター認知ゲノム研究グループ	特任准教授
富永 貴志	徳島文理大学神経科学研究所	教授
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
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

計画班員リスト

	研究課題名	代表担当	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科学・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	京都大学大学院生命科学研究所 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	イメージングゲノム解析による個性創発機構の解明と細胞・脳の個性計測技術開発	計画代表	郷 康広	自然科学研究機構生命創成探究センター認知ゲノム研究グループ 特任准教授
	「個性」創発の神経基盤解明にむけた網羅的な神経回路イメージング解析技術の開発	計画代表	冨永 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	東北大学大学院生命科学研究所 教授
	行動・脳機構・遺伝子の包括的個人差モデルと個性の抽出	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
	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
A03	ヒト化マウス作製技術により明らかにする脳神経系発生発達多様性の分子的基盤	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

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科心理・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所 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 特任准教授

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所 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
	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
A02	空間弁別の個性を形成する環境的要因と遺伝的要因の複合解析	上田(石原)奈津実	名古屋大学大学院理学研究科 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系統合研究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-生殖内分泌学的特徴	菅野 康太	鹿児島大学法文学部人文科学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医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
	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神経機構	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を検証する	王 丹	京都大学物質-細胞統合システム拠点 准教授
A03	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
	進化と行動の数理モデルに基づく「個性」の適応的機能の検討	片平健太郎	名古屋大学大学院情報学研究科心理・認知科学専攻心理学講座 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 研究室長
	「個性」創発メカニズム解明のためのシナプスイメージング法の開発と応用	坂本 雅行	京都大学大学院生命科学研究所 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 特任准教授
	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

見えないものを見え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していて、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, **Hosono 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, **Hosono 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

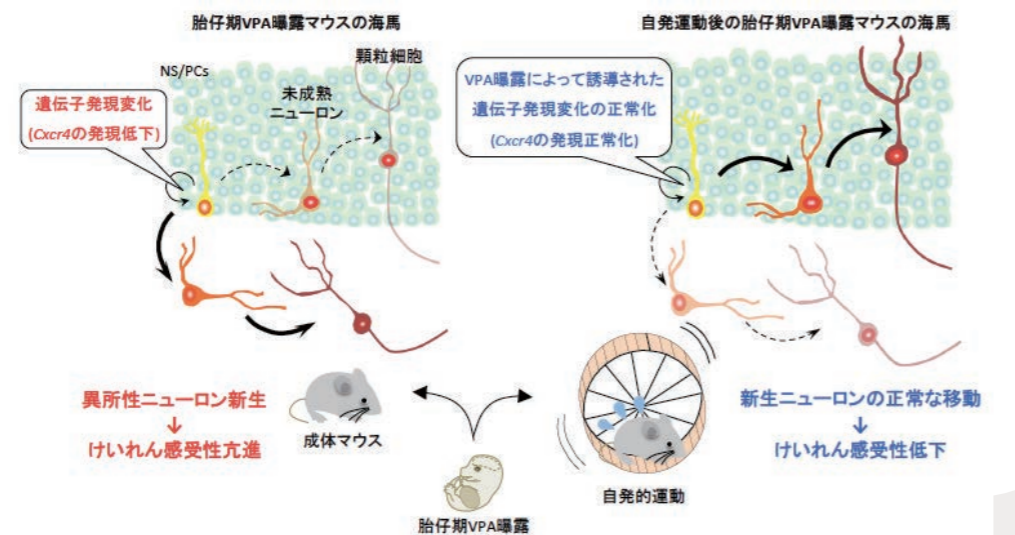
個性はどうやって生み出されるのだろうか？私は、細胞における遺伝子発現が個人個人で微妙に異なることに起因し、その集合として個々の個性的表現型が現れるのではないかと考えています。さらに私は、この微妙に異なる遺伝子発現を制御しているのは、遺伝子の本体であるDNAやそれが巻きついているヒストンタンパク質の修飾(エピジェネティック修飾)で、この修飾の違いにより各遺伝子発現のON/OFFや高低が生み出され、それが個性の源になっていると思っています。また、エピジェネティック修飾は、ストレスや薬剤投与などの環境要因によっても変化するため、ゲノム配列がほぼ同じ一卵性双生児の性格や病気のかかりやすさの違いもこの修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

かを見ようとしてきました。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).

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

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

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。

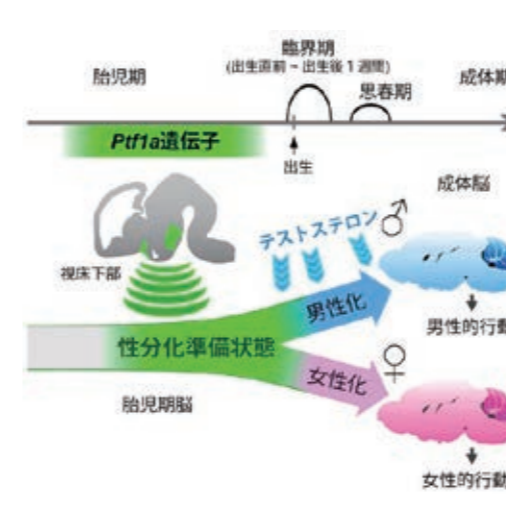


図1：視床下部で発現する *Ptf1a* 遺伝子と脳の性分化メカニズム(主要論文1)

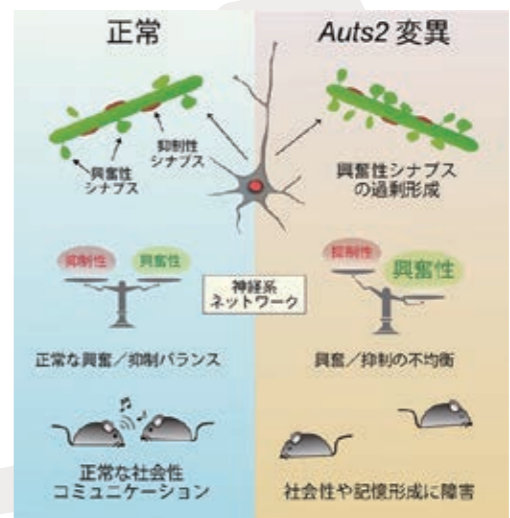


図2：AUTS2遺伝子がシナプスの恒常性を維持する仕組み(主要論文2)

- 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, Shiraiishi 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がします。

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、個人情報などをどのように扱い、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。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。

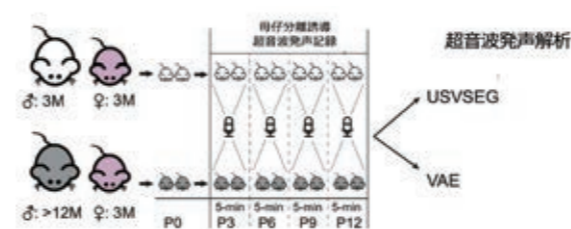


図1: マウスの音声コミュニケーションの「個性」を調べるための実験系。野生型の若齢(3ヶ月齢: 3M) および加齢(12ヶ月齢: 12M)の雄マウスを若齢雌マウスと交配し、産出された仔マウスより生後3日(P3)、P6、P9、P12に母仔分離誘導超音波発声を記録し、その解析を行った。USVSEG: 超音波発声を予めシラブルに分けた解析。VAE: variational autoencoderによる深層学習解析。

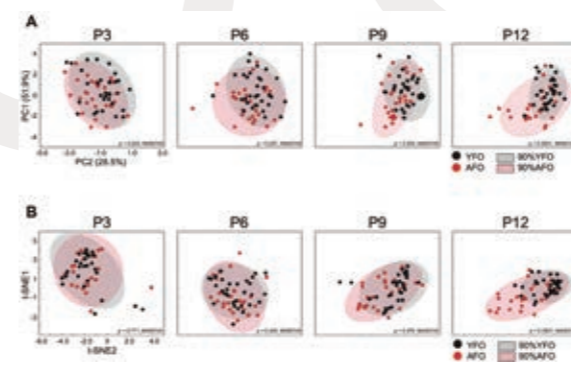


図2: 野生型の若齢および加齢雄マウスに由来する仔マウス(それぞれYFOおよびAFO)生後3日(P3)、P6、P9、P12に得られた母仔分離誘導超音波発声をUSVSEG(A)およびVAE(B)により解析したところ、どちらの場合も、YFOでは生後発達につれて個体間の多様性は減弱して定型発達に修練するのに対し、AFOでは非定型発達を示す個体が多いことが明らかになった。



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
生命創成探究センター
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、種村先生といいあっていた(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の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す、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。

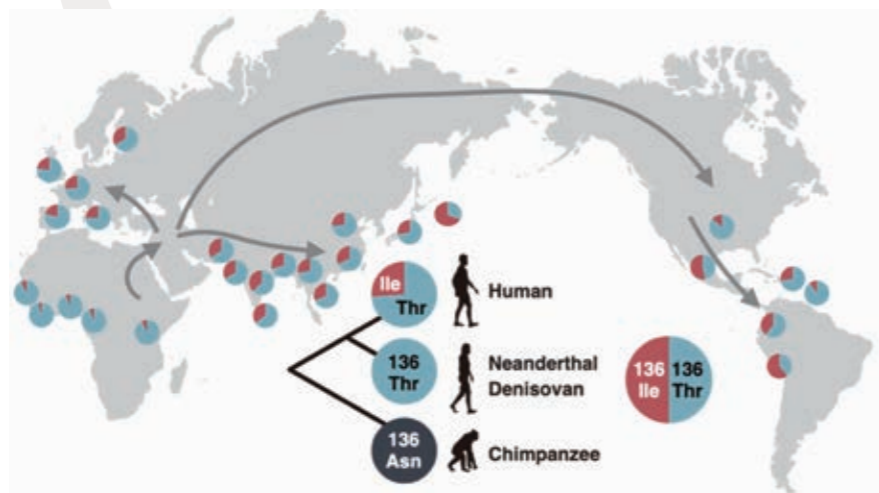


図1: VMAT1変異の頻度。不安傾向の少ないIle変異は、アフリカから遠ざかるにつれて頻度が上昇している。

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。

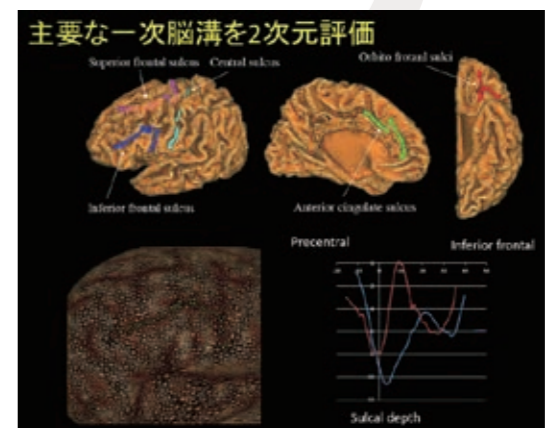
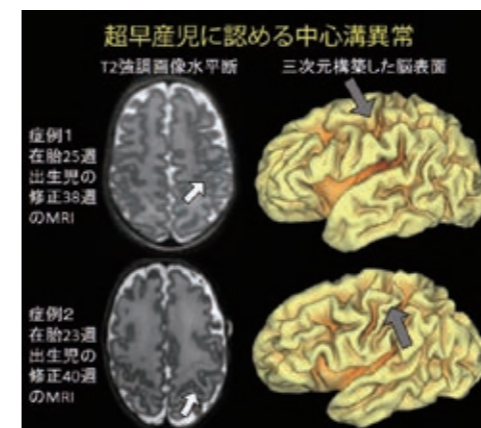
早産児(特に、超早産児)には、自閉スペクトラム症や知的発達症を含む神経学的後障害が高率に観察される。これら多彩な後障害が生じるメカニズムとして、近年、大脳「皮質」の直接障害あるいは二次的成熟障害が重要視されている。しかし、どの領域の、どのような脳溝パターンが早産児の神経学的後障害と関連するのか、個々の脳溝パターンのバリエーションから個別に予後を推定しうるか、という課題は未解決である。

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

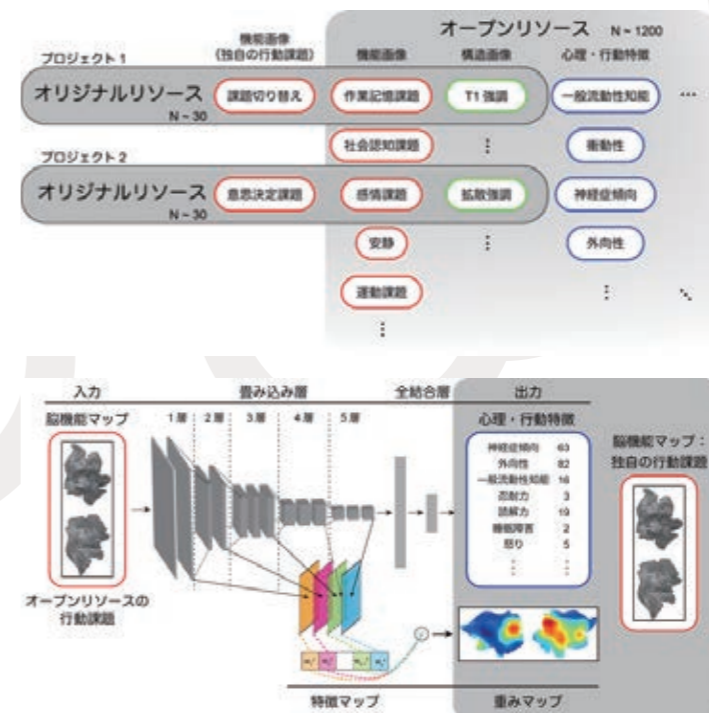
私はこれまで、認知や意思決定に関わる心理機能が、どのように脳に実装されているか理解したいと思い、ヒト脳と心理機能の個人差に着目して研究に従事してきました。標準的な枠組みでは、自分で実験をデザインし、データを収集して、集団レベルで心理特徴と脳機能の関係を調べます。しかし、この方法で安定的な結果を得るためには、データの収集に時間とコストがかかるという問題があります。とりわけ、個人差の解析では、データ収集の手間が増えるだけでなく、統計的過誤を適切に制御する手法が未熟のように思います。

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、多次元

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のでは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たいと思います (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。

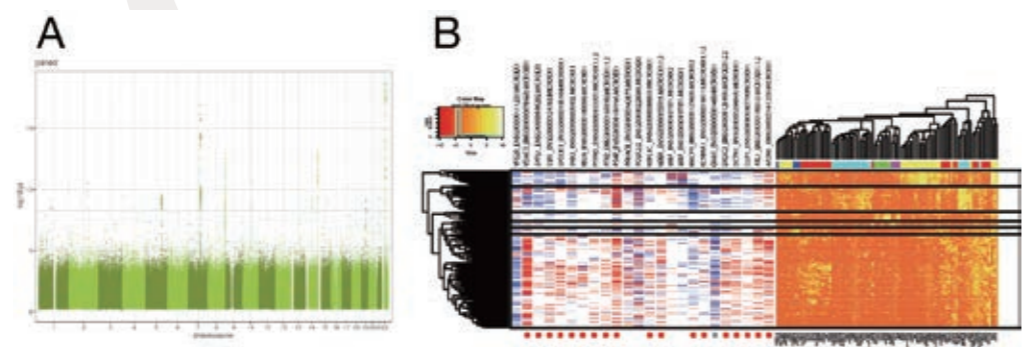
この研究はマイクロエクソン(ME)という3~30塩基程度の短いエクソンを中心に解析を行いました。MEは神経組織において発生の段階でスイッチのように切り替わる選択的スプライシングを受けるものがあり、これらは自閉症などの疾患発症に関与しているとされるため、個性にも大きな影響をあたえる経路の一つと考えられます。しかし、MEのスプライシングは、専用の解析を必要とするため、これまであまり検討されていませんでした。本研究はMEを軸として、ゲノム配列変化がmRNA、タンパク質の発現調節を経て「個性」という表現型への影響について多階層の生命情報解析を行い、遺伝的要因と個性の創発の間のギャップを埋めることを目的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

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, Tamaya 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

認知領域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。

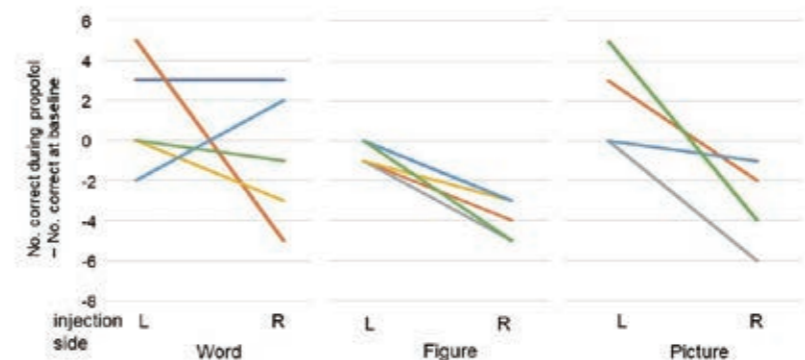


Fig. Super-selective Wada test: effects of propofol injection into the left/right posterior cerebral artery (PCA) on memory in 5 patients with left medial temporal lobe epilepsy. Propofol injection into the right PCA reduced visual memory, but that into the left PCA did not reduce verbal memory except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

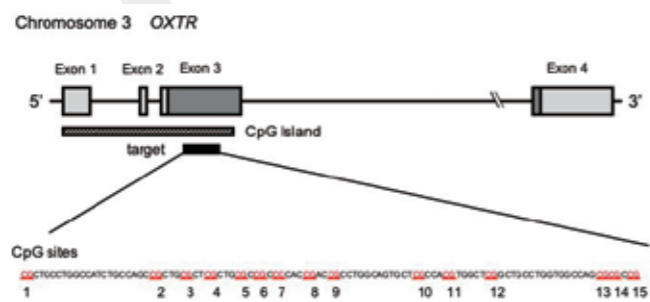


Fig. 1: 本研究で対象としたオキシトシン受容体遺伝子の CpG サイト

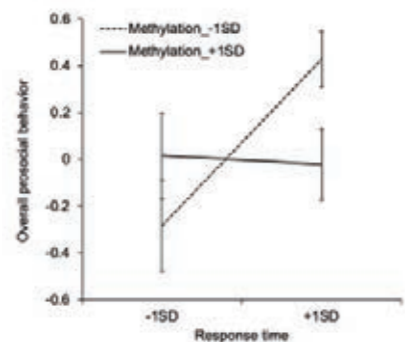


Fig. 2: オキシトシン受容体遺伝子のメチル化と向社会行動の関連

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

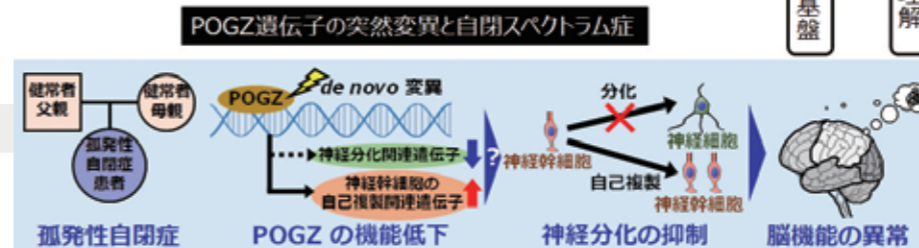
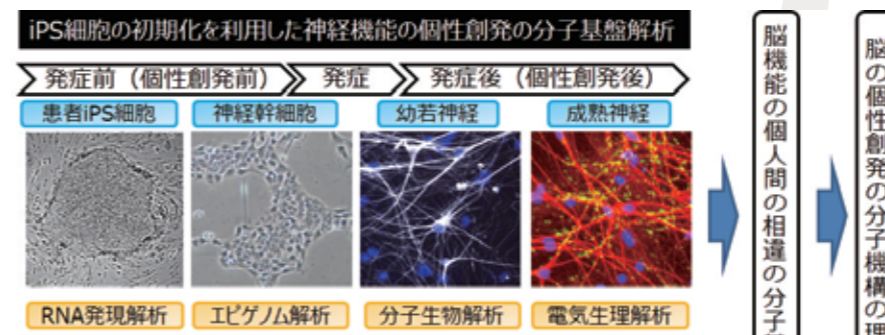
iPS細胞関連技術により、特定のヒト (患者) のあらゆる細胞に分化する能力を有する未分化状態の細胞を得ることができるようになりました。その際、iPS細胞ではそれまでに蓄積してきたDNAの修飾等が消失・再構成される「初期化」という現象がおこることが知られています。我々の研究グループでは「iPS細胞の初期化」という特性を利用して、統合失調症や自閉スペクトラム症といった疾患の発症や治療への応答性に関わる分子メカニズムに個人差が生まれるメカニズムを明らかにする研究を実施してきました。特に、患者の治療履歴、脳画像データ、認知機能などの臨床情報を保持する「特定の」患者を用いたiPS細胞関連研究は、基礎研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一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あとと思います。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わる客観指標を確立し、それを種横断的に比較することを目的としました。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り、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：個性の違いイヌたち (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, Herrelko 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、これだけでと、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いう仮説に至りました。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。今後ともよろしく願っています。

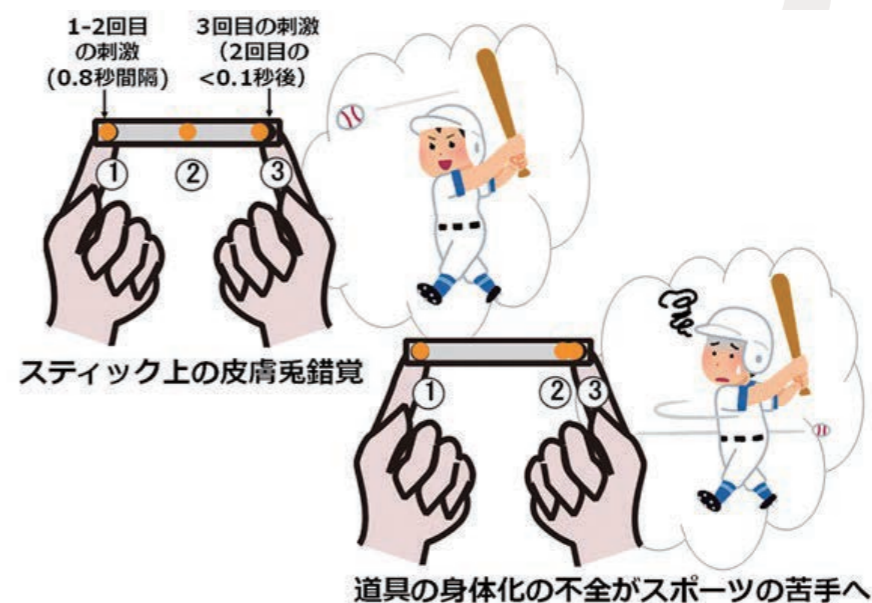


図1：スティックを皮膚錯覚課題で、ASD者の一部では棒の上の触知覚が生じにくい



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.



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

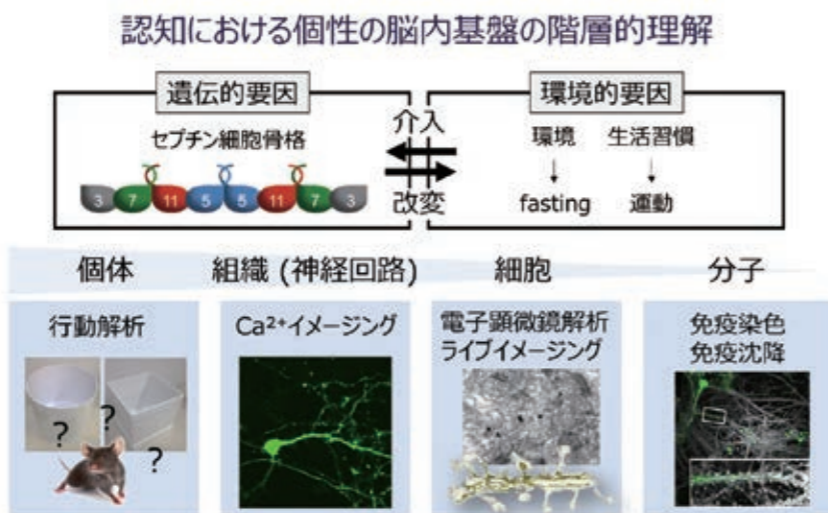
個性を評価しうる実験系の構築

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、細胞骨格セプ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プ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考え、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、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。



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、ストレッサー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

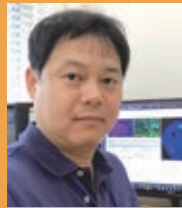
性制御に関わることを明らかにしてきました。また、これら分子の発現異常はうつ病患者においても認められることを見出しました。このように、トランスレショナルな視点から、確度のより高い非臨床研究を展開することで、うつ病の発症・病態メカニズム解明に向けた研究を行っています。現在、ストレス脆弱性マウスとうつ病患者死後脳解析から、私たちが新たに見出したストレス感受性の個体差構築に関わる候補分子のヒストンリジン脱メチル化酵素(KDM5C)に着目し、KDM5Cによるストレス感受性の個性創発の分子・神経基盤を解明します。2年間の本領域活動によって、KDM5Cがストレス感受性制御に必須の因子であること、KDM5C標的遺伝子の同定、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。



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

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。

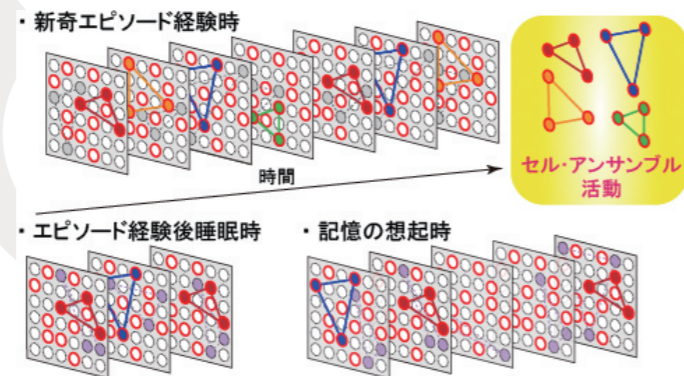


図1: 新奇エピソード情報のアンサンブル・コーディングの概要

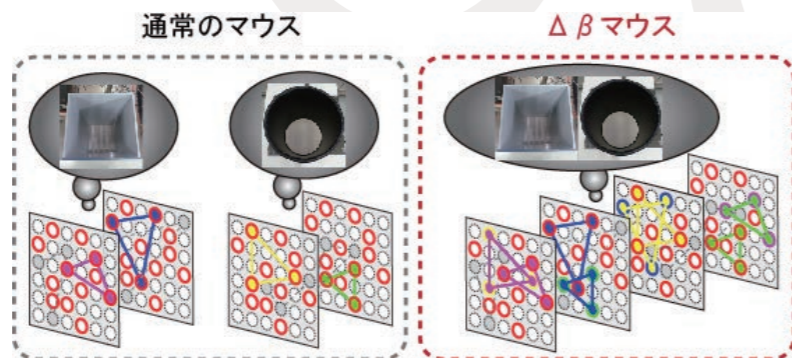


図2: $\Delta\beta$ マウスのアンサンブル・コーディングの様式と、認知機能の異常

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

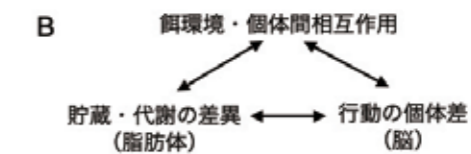
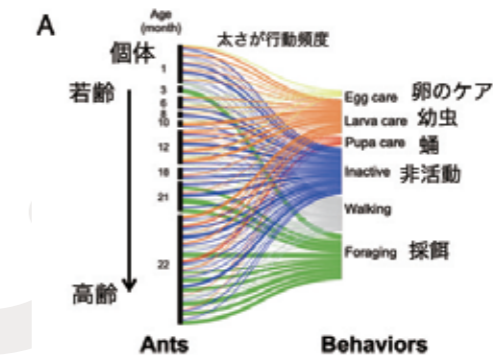


図2: 行動変異と脳内遺伝子発現および生理的特徴の紐付け



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

研究課題 「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

研究課題 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。

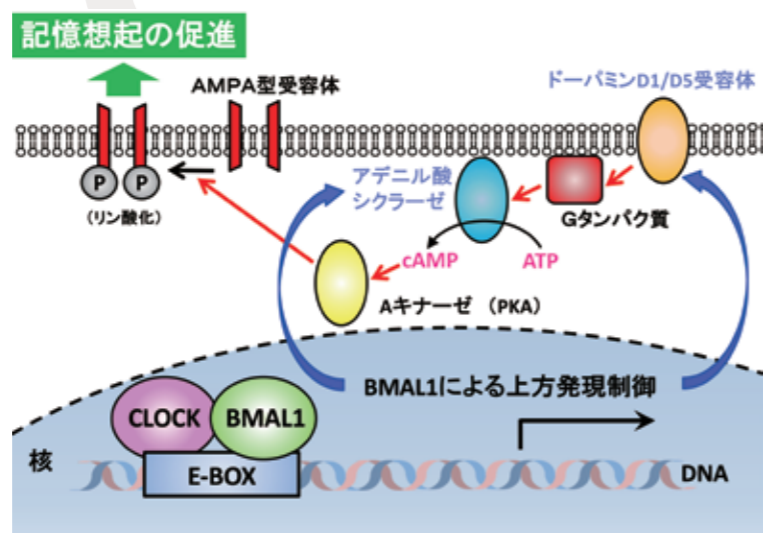
本研究では、マウスをモデルとして、社会記憶を中心に、社会行動、さらには、社会識別する(既知か未知の人物かを認識する)メカニズムの解明を試みてきた。マウスも対面した相手を記憶することができる。相手に鼻先を接触して臭いを嗅ぐ行動をマウスの社会行動と呼び、初回に比べて2回目の対面で社会行動する時間が短くなった場合に、相手を記憶していたと判断する。この方法を用いて、相手を記憶する際に活動し、一方、この活動を阻害すると相手を記憶できなくなる脳領域を調べた結果、海馬、扁桃核、前頭前野、前帯状皮質の働きが社会記憶に重要であることが明らかとなった。さらに、これらの脳領域の活動の相関性を数理的に解析した結果、海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核や前帯状皮質、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、扁桃核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話の話を聞くことが出来たのが嬉しかったです。

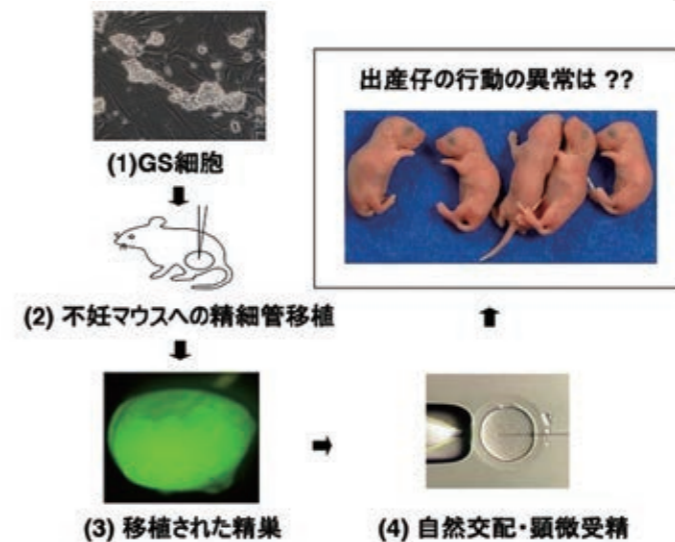
精子幹細胞と行動とタイトルを付けると妙なことをやっていると思われる方が多いかもしれません。これには訳があります。これまで多くの人が初期胚の培養や操作によりエピジェネティックな異常が引き起こされることを報告していました。有名なのはクローン動物であります。クローンで生まれてくる個体は著しい肥満になり寿命も短いことが知られています。またヒトにおいてもDavid Barker博士の先駆的な観察を基にして、妊娠中に著しく痩せたお母さんから生まれた子供は糖尿病になりやすいという現象が知られるようになりました。さらにこの異常形質というのは子孫に伝達されていくという報告もあることから、エピゲノムの重要性が一般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



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

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

研究課題
新規神経ペプチド受容体NPBWR1が情動表出の個性に与える影響

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、特に対人間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。

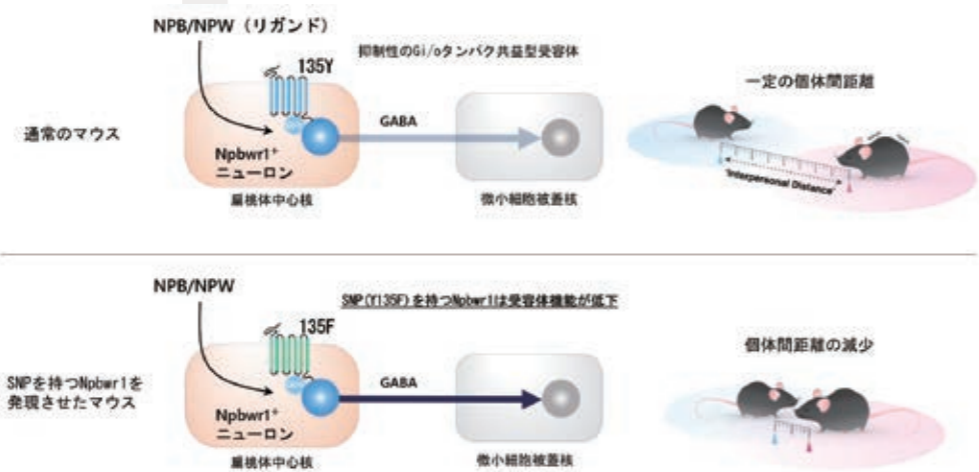


図1: 個体間距離における個性の表出メカニズム

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は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。



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

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 SQ: 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

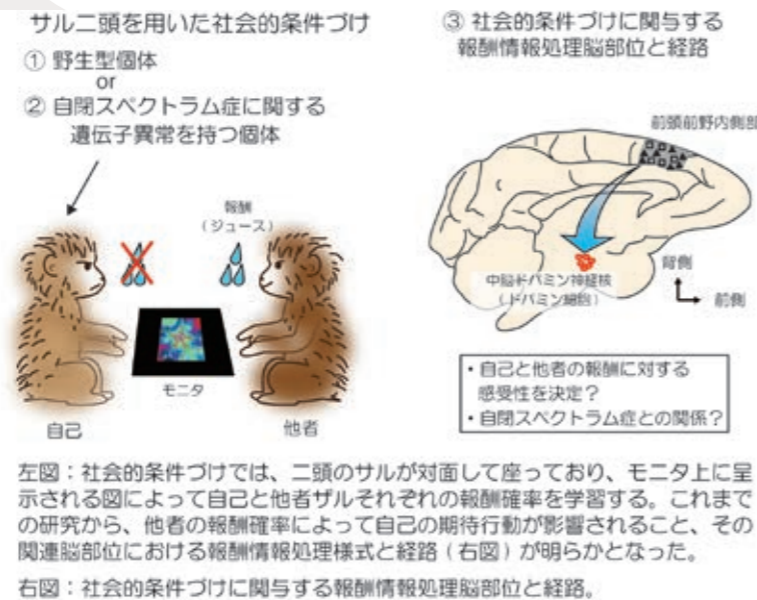
本研究と2年間の領域活動を振り返って

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。

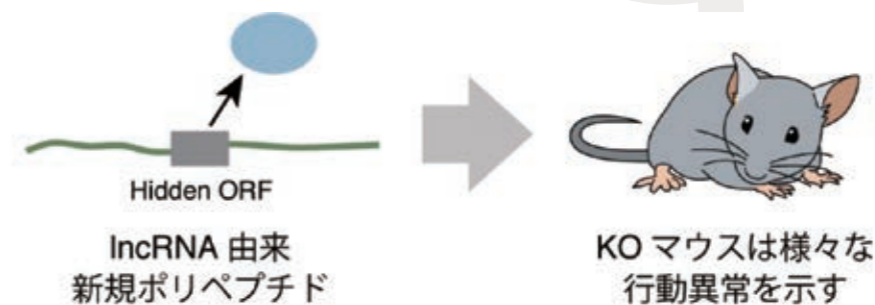


図1



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

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

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った結果、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成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。

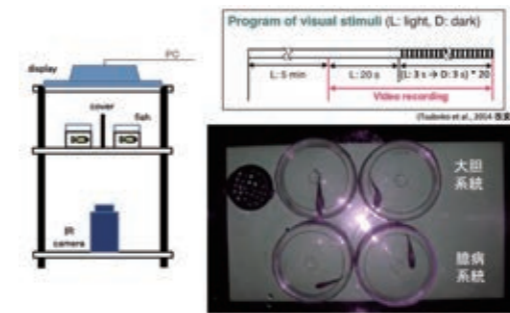


図1: 明滅刺激に対する驚愕応答実験



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？』

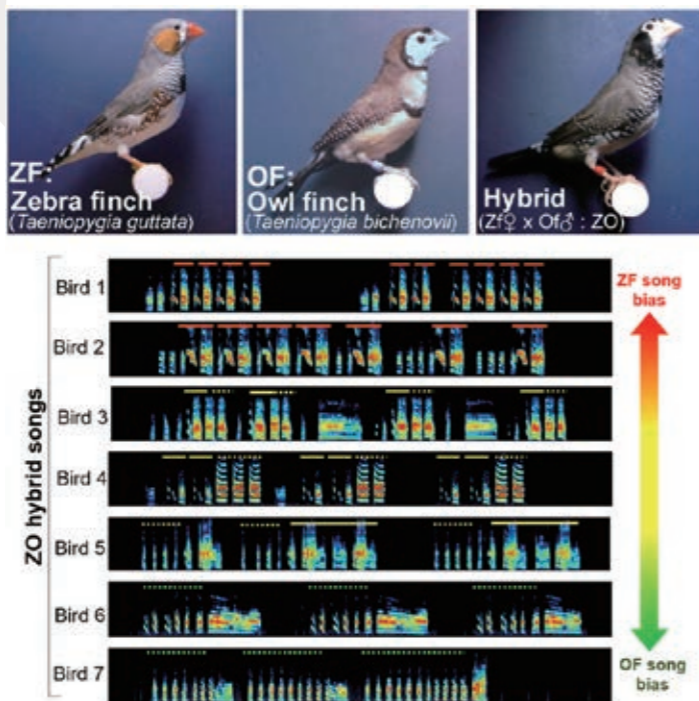
4年間公募研究として採択していただいた新学術領域「個性創発」が今年度で終了する。とてもさびしい。私は日々、小鳥を動物モデルとして発声学習の神経分子メカニズムの研究を行っている。小鳥は、種に特異的なルールを保ちながら、聞いたお手本の歌を学び、なおかつ自分の独自の歌を発達させる。一羽一羽ごとに歌に個性がある。

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。

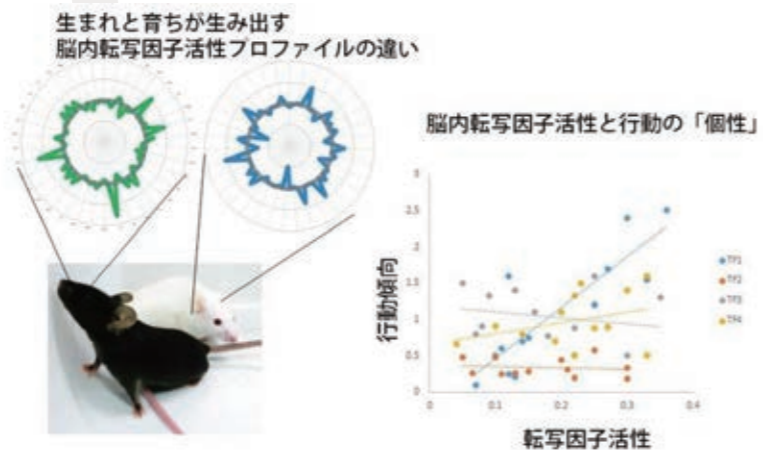


図1: 脳内転写因子と行動傾向の「個性」

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

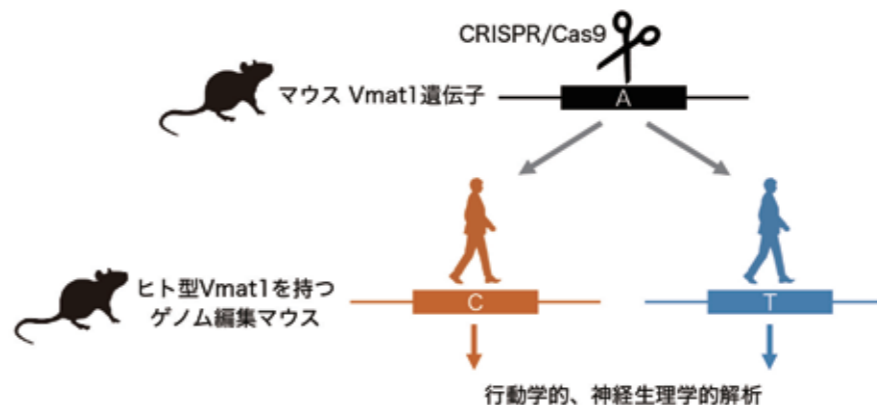
ゲノム編集が橋渡しした「個性」研究コラボレーション

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

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

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

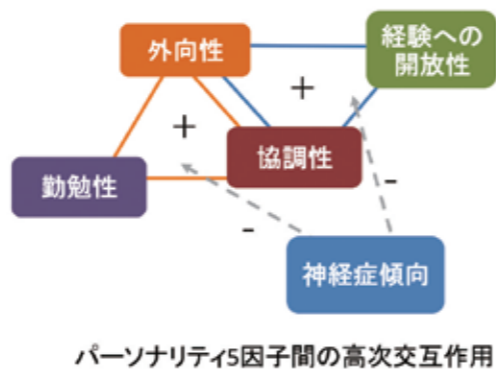
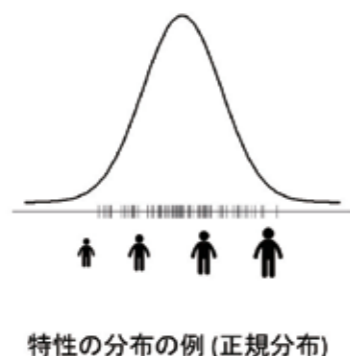
「個性」の定義については本領域でも様々な議論がありました。少なくとも、観測可能な何らかの特性(特徴)について個体差・個人差があるということが「個性」が存在するための必要条件といえると思います。そして、個体差があるということはその特性についての「分布」が存在するということになります。例えば身長などの基本的な特性は釣り鐘型の分布に従うといわれています(図左)。本領域での4年間の公募研究を通して、私たちのグループでは「個性」の分布の形に注目してきました。

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、異なる特性の間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の間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。



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

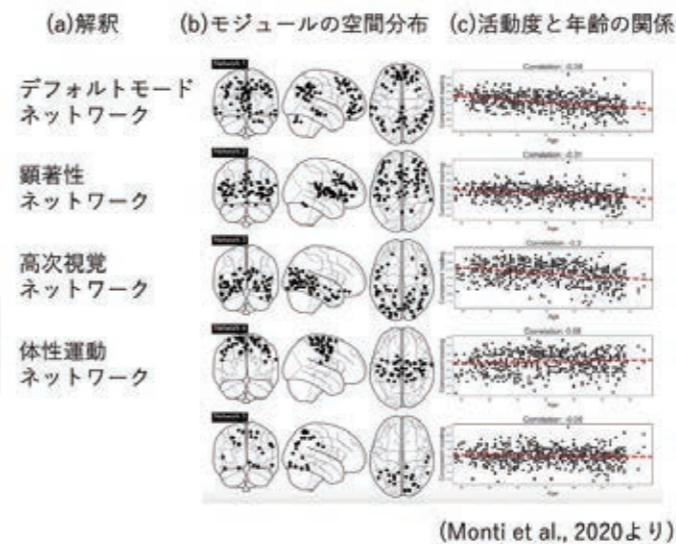
2020年は新しい感染症による健康・社会不安が広がり、精神的な不調を抱えた人の増加が懸念されています。国際電気通信基礎技術研究所では、うつ病などの精神疾患がもたらす社会損失の緩和を目指して、非侵襲脳イメージングを用いた客観的診断バイオマーカーやニューロフィードバック治療法の研究開発に取り組んでいます。非侵襲計測技術も徐々に進歩しているものの、残念ながら脳活動に関する間接的・限定的な情報しか得られないため、空間分解能に優れた機能的核磁気共鳴画像(fMRI)と時間分解能に優れた脳波(EEG)などの複数の計測法を組み合わせたとともに、個人の心理的特性・状態を安定して推測できる機械学習法が必要とされています。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。



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

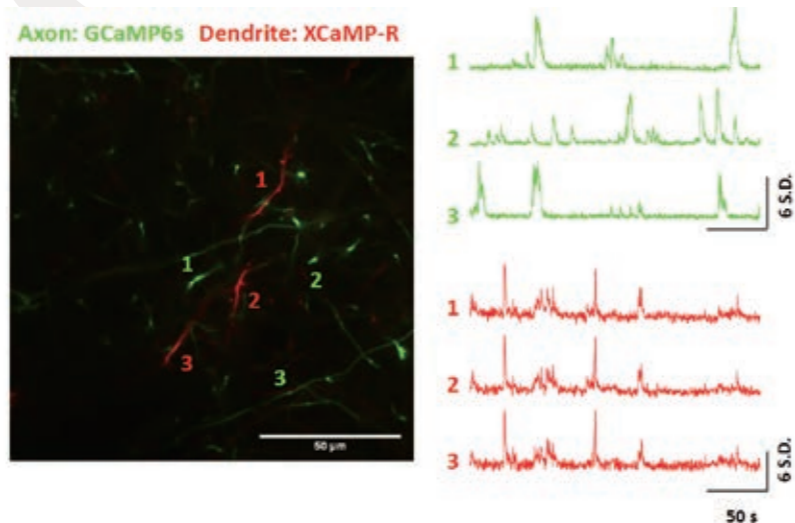
2016年にアメリカ留学から帰国し、日本での新たな研究テーマを模索している時、個性創発脳の公募があることを知りました。率直に申し上げて、個性を脳科学的に解明できる可能性を、それまで考えたことはありませんでした。しかし応募を検討するにつれて、個性創発のメカニズムを研究するとは、チャレンジングかつエキサイティングだと思いました。そして私自身がこれまでおこなってきたイメージングの研究が、個性創発のプロセスを観察・計測できるのではないかと考え、本領域に応募いたしました。結果、幸運にも採択していただき、4年間研究を続けることができました。

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は、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。



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

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

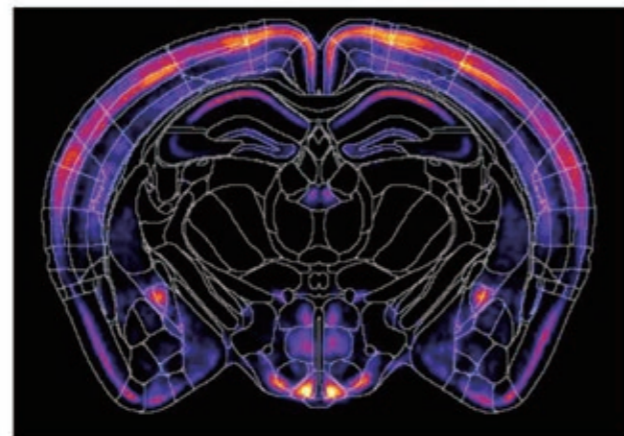
ストレス反応・情動制御における
個性の理解を目指した私の第一歩

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、とわくわく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

第1回領域会議報告

2016年12月16日(金)から18日(日)にかけて、計画研究の関係者約60人が宮城県松島町に集い、第1回領域会議を行いました。各計画研究の代表者が、これまでの研究とこれからの計画についてそれぞれ発表し、じっくり議論を行いました。その他にも、技術講習会や若手発表も設け、学術調査官やアドバイザーの先生方からもお話を頂きました。

ポスター発表をしながらの交流も行い、計画代表者、分担・連携研究者から他の若手や学生まで、広く意見交換を行い、親睦を深めました。「個性

とは何か?どのように研究できるか?」といったことについても議論を交わし、理論面・技術面において、今後学際的な模索を続ける中で、その答えを追求していこうと、話し合いました。参画する研究者が自由に研究を創発しつつ、意見を打つけ合うことで、個性創発学をブラッシュアップしていきたいと改めて感じます。来年度からは公募研究も加わり、ますます発展していけるよう、領域会議や技術講習会、若手の会を今後も開催してまいります。



第一回領域会議感想

2016年12月16日から18日までの3日間、中島研のメンバーとして宮城県松島で行われました新学術領域研究「個性」創発脳の第一回領域会議に参加させていただきました。本学会は多様な個性を創発する脳システムの統合的理解を目的としており、神経系の中で様々な研究室が参加したのはもちろん、文理の垣根を越えて普段は耳にすることのないお話を拝聴させていただきました。

ヒトにおける「個性」創発のA01ではヒトの行動計測や脳のイメージング、さらには「個性」を科学がどうとらえるのかについて問題提起がされていました。動物モデル「個性」創発のA02では、実験動物を用いて遺伝子改変、環境的介入、ゲノム/エピゲノム解析表現型解析、「個性」創発研究のための計測技術と数理モデルのA03ではツール開発、シュミレーション、ベイズ確率解析、因果解析の研究発表が行われました。

「個性」という今まで評価の対象ではなかったものを捉えなおすために、複合領域としてヒトモデル、生物モデル、数理モデルを通して「個性」をとらえる体制が着々と築かれていると感じました。

また、二日目の総合討論においては特に「個性」をどう

定義してどのように評価するのかということが学生、スタッフを巻き込んで議論を呼んでいました。その中で首都大学東京の言語科学教室の保前先生の「集団が存在しその中で平均化され共有がなされたものが必要」や「個性は受け止める側が必要」というお話が特に印象的でした。個体差を誤差として平均化して評価することが当たり前であった自分にとっては、驚きの連続で未知の科学に触れていること実感できました。

以上のように本学会を通じ、自身の研究を遂行していく上での課題、アイデアだけでなく、研究への取り組み方、姿勢など、多くを学ぶことができ、大きな収穫となりました。

また、私自身今回が初の学会参加ということもあり、他の研究室との親交を深められたことをうれしく思うと同時に、これから切磋琢磨していく同世代の方々とお話することが出来、気が引き締まりました。このような素晴らしい新学術領域を発足・運営されている領域代表の大隅典子先生をはじめ総括班の先生方、また各所でお世話になった諸先生方へ厚く御礼申し上げます。



松原 周蔵

九州大学医学部
生命科学科学部 4年

「個性」創発脳第一回領域会議に参加して

言語や抽象的思考に代表される脳の高次機能は、脳に存在する神経活動の創発であると言っていいと思います。

自分は、いつか脳の高次機能の解明に携わりたいと考えて研究を始め、その将来に繋がると信じて、現在は神経活動や神経内部での分子動態の研究を行っています。神経の内外で行なわれている微細な動態は、知るほどにその精緻な細工に驚嘆するばかりで、何のためにもなくその探究に時間を費やすことができます。ところが、それらのメカニズムの解明がどのように創発としての脳活動の解明に繋がっていくのか、現代のサイエンスにおいては依然としてそこに溝が存在するのではないかと感じることもあります。

今回のテーマである「個性」は、定義すら難しい概念で

すが、その内の少なくとも何割かは、脳の高次機能の現れであると考えます。今回の会議は、様々なバックグラウンドの先生方がいらっしゃるものでしたが、そうした先生方が、それぞれの研究を武器として、「個性」という一つのテーマについて意見を交え合う様子は、この会議が、脳の高次機能と神経の微細動態の間を繋ぐ架け橋になりうるものなのではないかと感じさせるものでした。20世紀の哲学者たちが、悟性と理性を頼りに定義した概念が、実験によって証明される時代が遂に来るのかもしれない。そう期待させられる会議でした。

まだまだ貢献できるレベルではない自分ですが、今回の経験を糧に、頑張っていきたいです。そして、いつか架け橋の一端を担っていける人材になれることを目指したいと思います。



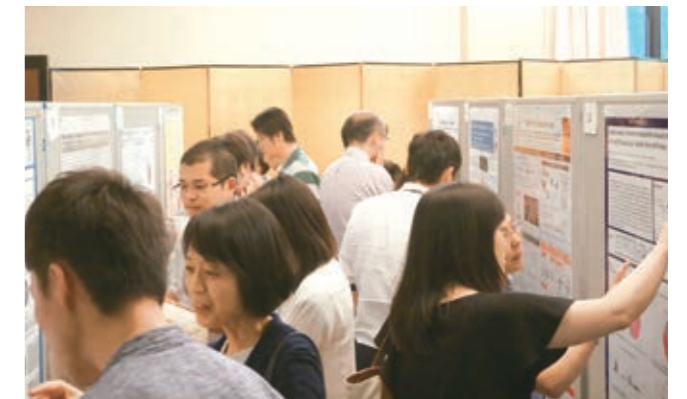
足立 透真

国立精神・神経医療研究センター
病態生化学研究部
早稲田大学先進理工学研究所
生命医科学専攻 修士一年

第2回領域会議報告

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

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



「個性」創発脳第2回領域会議に参加して

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

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

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

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

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



世戸 慎太郎

首都大学東京都市教養学部
人文・社会系 言語科学教室
学部4年

第2回領域会議に参加して

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

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

また、こういった様々な分野の研究が集まる場にお

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

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



館花 美沙子

東北大学医学系研究科
医科学専攻
発生発達神経科学分野
修士1年



「個性をとらえる基本概念」

日時：2017年12月9日（土）
会場：東京大学大学院教育学研究科

首都大学東京 人文科学研究科 言語科学教室
保前 文高

2017年12月9日土曜日に、A01班の計画研究と公募研究のメンバーを中心として、「個性をとらえる基本概念」と題した集会を開催いたしました。A02班、A03班からも出席者があり、約30名が東京大学大学院教育学研究科に集まりました。大学院生や若手研究者の参加も数多くありました。7月に行われました第2回領域会議では、「個性」をどのようにとらえているかを各研究代表者が紹介しましたが、会議における議論をふまえて、個性の多様なとらえ方の中にも共有する方向性を探る試みを目的としたのが本集会です。



最初に保前が集会の趣旨を説明し、本来内在する個性を他との相対化によって捉えることについてイントロダクションを行いました。続いて、若林明雄先生（千葉大学）から「心理学的個人差研究の動向と、基本的個人差次元」について講演頂きました。心

理的個人差研究の主要テーマである認知的能力、パーソナリティ、認知スタイルについて、歴史的背景とその測定



方法について詳細にご説明頂きました。また、得られた結果をどのように次元化して捉えるかということについても、既存のモデルだけでなく、若林先生ご自身のご提案を交えながらお話し頂きました。ご講演をもとにして参加者から質問があっただけでなく、活発な議論がなされました。その中で、和田真先生と梅沢侑実先生（国立障害者リハビリテーションセンター研究所）から現在進行中の研究について話題提供をして頂きました。

議論がつきない中、休憩を挟んで、柴田智広先生（九州工業大学）より「個性は生物に内在するか」という題でご講演頂きました。領域内連携に繋がる技術紹介のあとで、高次元データを低次元空間に次元を落とすとして記述することや統計分布を用いて個

性をどのように表現するかについてお話し頂きました。個性を計算機のアーキテクチャーの視点で捉えるとどのようなかとの話題も投げかけて頂き、参加者を交えての議論となりました。遺伝要因と環境要因を含めて、A01、A02の両班の班員にとって同じ枠組みで考える機会になったと思います。また、河田雅圭先生（東北大学）から、進化の視点で個体差を捉えることについて話題提供をして頂きました。

最後に領域代表者の大隅典子先生（東北大学）から、まとめと今後の予定についてお話し頂いて散会となりましたが、4時間あまりの集会で「個性」についてそれぞれに考えると共に、直接話をする事で新たな認識を持つことができたのではないかと思います。終了後も個別に議論を続けたり、領域内連携の相談があったりと、しばらくは話が尽きない状況になりました。また、希望者には、会場となりました東京大学大学院教育学研究科の多賀徹太郎先生の実験室でラボ紹介も行われました。今回の議論が、研究を進めるにあたって何らかの手がかりとなり、次回の領域会議に繋がることを願っております。



第2回若手の会・技術支援講習会活動報告

2017年11月21日(火)に、計画研究および公募研究班から、大学院生、博士研究員、研究生を含む若手研究者約50名が京都大学・楽友会館に集い、活発な発表・議論が行われました。若手の会として、10名の若手研究者に口頭発表を行って頂いたともに、京都大学・白眉センターから高橋雄介先生をゲスト講演者にお招きして、最先端のふたごを対象とした人間行動遺伝学の紹介をいただくともに、分野横断的なキャリア形成についてご指南頂きました。また、技術支援講習会として、公募班から3名、計画班から4名の口頭発表をしていただきました。領域内の共同

研究促進につながる議題提供とともに、各研究者が考える「個性の科学とはどのようなものか?」について、熱い議論が行われました。各研究者が「個性の科学はどのように定義しうのか?」について、領域会議や若手の会・技術支援講習会で議論が展開するのは、恒例となりつつあります。このような議論や情報共有を通じて、今後も個性創発脳の研究の発展につなげていけるように、領域全体で一丸となって努力していければと思います。



「個性」創発脳 第2回若手の会・技術支援講習会に参加して

2017年11月21日に京都大学にて開催された第2回若手の会及び技術支援講習会に参加させていただきました。第1回の領域会議に参加させていただいた時から、様々な分野で活躍されている先生方の研究についてお話を拝聴できるこの新学術領域に参加させていただけることをとても嬉しく思っていました。若手の会及び技術支援講習会に参加させていただくのは今回が初めてでしたが、領域会議で伺ったお話とはまた違った側面から先生方の研究を知ることができ、大変勉強になりました。

技術支援講習会では、ゲノム編集技術や行動解析など、様々な専門的な技術についてお話を伺いました。私の専門は心理学であり、こうした技術についての知識を得る機会がこれまで無かったのですが、先生方の丁寧な説明のおかげで、マウスを対象とした研究で用いられる手法について理解することができました。また、計算論モデルや統計データ解析、センサーの技術など、ヒトを対象とした心理学研究でも利用できる手法

も学ぶことができ、大変参考になりました。

若手研究者からの口頭発表のセッションでは、若手がそれぞれの取り組みについて発表を行い、私も発表させていただきました。「個性」の検討という点では共通しつつも、それぞれの班ごとにバリエーションのある内容になっており、まさに「個性」の研究領域にふさわしいものだと感じました。また、発表を聞く中で、「個性」と「障害」の違いや、ヒトの「個人差」と他種の「個体差」の共通点・相違点、遺伝と環境の影響など、取り組むべき問題が存在することも感じ、そうした問題に取り組む「個性」創発脳の重要性を改めて認識しました。

私自身は、未だ一人前の研究者になるための研鑽の毎日ですが、今回の講習会で学んだことやこの新学術領域を通じて経験させていただいたことを今後の研究人生の糧としていきたいと思っています。貴重なお話をいただいた先生方、会を運営して下さった先生方には心より感謝申し上げます。



河村 康佑
千葉大学大学院融合科学研究科
情報科学専攻
博士後期課程2年

第2回若手の会・技術支援講習会に参加して

この度、2017年11月21日に行われました第2回若手の会・技術支援講習会に参加させていただきました。本講習会では、「個性」を科学するための技術・手法を、様々なバックグラウンドをもつ先生方にご指導いただき、非常に刺激を受ける1日となりました。

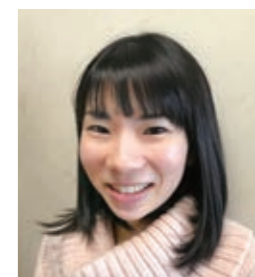
今回、若手の会ということで、光栄にも口頭発表の機会を与您いただきました。私共は、社会行動の差異が神経ネットワークを変化させることに着目し、これを個性と捉え、個性創発における脳メカニズムの解明を目指しています。初めてということもあり拙い発表となりましたが、大変貴重な経験ができ、自分の研究を深く見つめ直すとても良い機会となりました。

「個性」を科学するとはどういうことか。この難解なテーマについて講習会中熱く交わされた議論は、個性への違ったアプローチを融合させることで新しいことが見つかる可能性があると感じました。特に、普段はマウスを用いた行動解析を主として行っている私共にとって、イメージング技術や、行動計測の手法など、諸先生方の研究戦略は、とても新鮮で大変勉強になりました。

今回の講習会を通して、「個性」というひとつのテーマに対し、幅広い分野の知識と研究技術が必要であると改めて実感しました。今後、私共は脳機能と行動との結び付きを研究するにあたり、今回の経験を活かし、視野を広げて取り組んで参りたいと思います。技術支援をして下さった先生方、また、講習中お世話になった先生方へ厚く御礼申し上げます。



櫻内 華恵
東京農業大学大学院
農学研究科
バイオサイエンス専攻
修士1年



内田 千晶
東京農業大学大学院
農学研究科
バイオサイエンス専攻
修士1年

第1回市民公開講演会「科学者として/当事者として研究すること」概要

東北大学大学院文学研究科 哲学分野
原 塑

2018年3月25日(日)、福武ホール・福武ラーニングシアターにおいて、第1回市民公開講演会「科学者として/当事者として研究すること」を開催しました。講演者は熊谷晋一郎先生(東京大学先端科学技術研究センター)、大隅典子領域代表が講演会に続く対談の相手方を務めました(私は司会という立場で参加しました)。講演会当日は日差しが強く、桜が満開となった温かな日で、会場がある東京大学本郷キャンパスは大勢の観光客でにぎわっていましたが、講演会には70名以上の参加者が集まり、盛会でした。

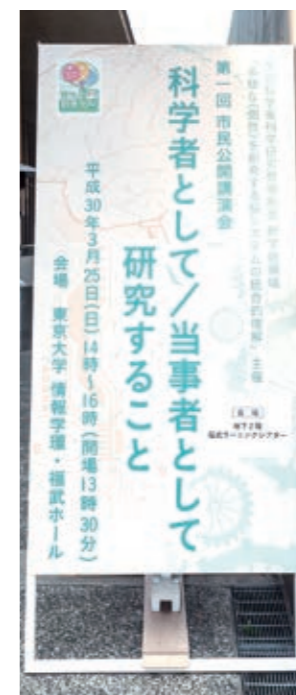
熊谷先生は小児科医であり、同時に、脳性まひ当事者の立場から人間について研究を進める当事者研究を推進する研究者でもあります。講演会では、ご自身の来歴を語られた後、主に自閉症スペクトラム症を例として、ご自身が現在行なわれている研究の詳細な内容や、当事者研究の研究としての意義、また社会実践としての意義について多彩な角度から、紹介・議論されました。講演内容については、熊谷先生のご講演要旨をご覧ください。講演を拝聴して私が受け取ったメッセージは、講演タイトルが示唆するように、当事者研究においては、当事者の方々が自分や仲間の人びととともに、自分たちがかかえている問題について研究を行い、科学的発見をすること、回復することが、表裏一体の関係にあるということでした。

講演会に続く対話のパートは、自閉症スペクトラム症の発症と父加齢

との関連に関するマウスを使った実験に関する大隅領域代表による紹介からはじまり、動物を使った実験と当事者研究とがどのような関係にたつことが双方にとって有意義かが議論されました。私の事前の見込みとして、動物実験と当事者研究を有意義な仕方と統合するのは難しいのではないかと感じていましたが、対談を拝聴して、その予期が裏切られ、共同への明るい展望がえられたことが大きな収穫でした。

Recovery is Discovery: 科学の民主化とリカバリー

直面する苦勞の解決を拙速に求めて専門家に丸投げするのではなく、当事者みずからが研究対象としてとらえなおし、仲間とともに、その解釈や対処法を編み出していく当事者研究。それは、専門家に独占されてきた研究の民主化であるとともに、発見(discovery)と回復(recovery)が分かちがたく結びついた実践でもある。研究の民主化は、前提となるパラダイムをどのように変更させるのか。わかりやすい課題解決に貢献する研究が偏重されがちな現代において、「拙速な苦勞の解消を求めるよりも、苦勞のメカニズムを知ろうとする態度が回復をもたらすことがある」という当事者研究の視座は、どのような含意を持つのか。当事者と専門家の関係は、両者が無知の知を自覚した研究者になったときにどのように変化するのか。自閉スペクトラム症の当事者研究を例に、最近の展開の一端を紹介する。



第1回国際シンポジウム “Towards Understanding INDIVIDUALITY” 報告

日時：2018年7月24・25日

会場：京都大学・芝蘭会館

2018年7月24日(火)午後～25日(水)におきまして、京都大学・芝蘭会館にて第1回国際シンポジウムを開催しました。領域関係者・一般参加者含めて計165人の参加がありました。日本列島を襲った記録的な猛暑でありながらも、予定していた海外からのゲストスピーカーも全員参加発表頂くことができ、盛会にて幕を閉じることができました。以下に、シンポジウムの報告をさせていただきます。

本イベントは、本領域にとつての初めての国際シンポジウムでありました。「個性の科学」という世界的にもまだ興隆期にある学問分野をテーマにして、どのような開催様式をとれば、個性研究の未来につながるような、さらには、個性研究の黎明期における重要なキックオフイベントの一つとして後から振り返るに値するものにできるのか、と議論を重ねました。領域総括班の一致した意見としては、まずは招聘するシンポジストには、個性研究をすでに先鋭的に実施されている研究者、今後の個性研究の中核に関係してくると考えられる研究テーマを勢力的に実施している研究者を招聘し、活発な議論を忌憚なく実施することが肝要であろうというものでした。そのために、A01、A02、A03項目ごとに議論を重ね、国内外から一流の研究者を招聘しました。結果として、招聘した海外のシンポジストの所属先は多岐に渡り、オーストラリア、アメリカ、フランス、イスラエルと国際色豊かになりました。また、

招聘した研究者の研究対象も多岐に渡り、ヒト、霊長類、げっ歯類、魚類、鳥類、昆虫など様々なモデル動物が講演の中に登場しました。研究分野も同様にバラエティに富むものとなり、発生学、発達脳科学、分子脳科学、システム神経科学、心理学、言語学、数理工学、統計物理学、情報科学などと多岐に渡りました。また、医学的な見地からみた個性研究についても演題がありました。

一つの懸念として、このような多岐にわたるシンポジストが一同に会したことによる相乗効果の裏返しとして、シンポジウムのテーマや議論が発散してしまうのでは、という心配がありました。しかしながら、振り返ってみると、この点は完全な杞憂に終わりました。それぞれのシンポジストは、これまでの研究内容や最新の研究内容について、個性研究という切り口でどのようにデータを解釈し、議論を膨らまし、今後の新たな研究テーマを設定できるかという提案や議論において、最大限の努力を払ってプレゼンテーションを実施頂いたように感じています。

本国際シンポジウム開催の最大の目的は、領域のテーマである動物の「個性」や「個性の創発基盤」についての研究が、世界的な研究の歴史にどのように位置付けられ、また、将来的にどのような具体的課題を設定して今後の研究を進めるべきかについて、本領域の現在の立ち位置を確認するというものであったと思います。その点では、

シンポジストの先生方の多岐にわたる研究の歴史と最先端を学ばせて頂くことができました。特に、発生学、発達脳科学、神経科学、心理学、そして、統計学、情報科学の分野においても、シンポジストの先生方はそれぞれの観点から動物個性について考察を重ねて来られており、今こそ、「個性」の研究が新たな学問体系として確立される時期に差し掛かっているタイミングであることを改めて認識させて頂くことができたことが、一番の収穫であったと感じています。

国際シンポジウム開催のもうひとつの大きな目的は、「個性」の研究を今後推進するための国際連携ネットワークの構築です。海外から参加頂いたシンポジストの先生方には、先立って開催された第3回領域会議中から来日頂き、十分な時間をとって交流と意見交換をすることができました。また、国際シンポジウムではポスターセッションを設けて、計63題のポスター発表が行われました。ここでも、口頭発表中の質疑応答では議論し尽くせなかった点や、多くの若手研究者の最新の研究について、活発に議論が行われました。

開催の挨拶を頂いた大隅先生、閉会の挨拶を頂いた中島先生のお言葉にありましたように、今後、「個性学」や「個性創発学」という新たな学問分野・体系が確立されるための第一歩となるような国際シンポジウムとして、盛会にて幕を閉じることができました。一方で、新たに興隆してきた学問分野に

対して、一度「〇〇学」や「××学」と名前がついて体系化されてしまうと、その後は細分化され、限られた研究者による閉じたコミュニティ内で専門化されていってしまうきらいがあります。今回の国際シンポジウムにおいても、「個性」についての研究は、学際的な異分野共同研究が必須なものであると再認識できた以上、今後も開かれた議論や情報共有を通じて、領域全体で努力してい

ければと思います。

最後になりましたが、共同オーガナイザーを務めて頂きました大隅典子先生(東北大学)、中島欽一先生(九州大学)、総括班の先生方、及び、大隅秘書の赤井田様、助教の吉川様、国立精神神経センター 星野研のみなさま(早瀬様、江草様、足立様、嶋岡様)には大変お世話になりました。また、京都大学 生命科学研究所 脳機能発達

再生制御学の山田さん、鈴木さん、松本さん、大木くん、Ozgunさん、長崎くん、中河くん、奥田くん、及び、京都大学ウイルス再生医科学研究所の影山研究室秘書の澤田さんには、長期に渡り大変お世話になりました。お陰様で、大きなトラブルは何もなく、国際シンポジウムが盛況のうちに終わることができたことに改めて感謝申し上げます。(文責：京都大学生命科学研究科 今吉格)



Thomas Bourgeron教授(パストール研究所)に挨拶を頂きました。



ポスター発表においても、活発な議論が行われました。



酷暑でしたが、京都の夏も満喫して頂きました。



第3回領域会議報告

日時：2018年7月23・24日

会場：京都大学・芝蘭会館

2018年7月23日(月)～24日(火)におきまして、京都大学・芝蘭会館にて第3回領域会議を開催しました。110名の領域関係者が参加しました。アドバイザーの先生方、学術調査官の先生方にもお集まり頂き、計画班、および、公募班の研究代表者が発表を行いました。限られた時間の大変タイトなスケジュールでしたが、それぞれの研究班の研究の進捗報告について、大変活発な質疑応答と議論が行われました。アドバイザーの鍋島陽一先生には、様々な角度から、時には厳しい意見も含めて、大変貴重なアドバイスを数多く頂くことができました。

た。これまでの第1回、第2回領域会議を通じて、それぞれの研究班が、どのようなモ

デル動物や実験系を用いて、「個性」の研究に取り組んでいるのかについて理解を深めて



領域関係者・一般参加者含めて計165人の参加がありました。



領域関係者110名の参加がありました。

きました。また、A01、A02、A03項目ごとのイベント、若手の会・技術支援班のイベントを通じて、研究班代表者だけでなく、大学院生、博士研究員、研究生、若手教員を含む様々なカテゴリーで議論を重ねてきました。このような積み重ねのもと、本領域の根幹に関わる設問である「個性の科学とはどのようなものか?」について、第3回領域会

議においてもさらに深い議論と認識の共有がなされたと感じております。それぞれの研究班の「個性」研究において、具体的な設問の設定が数多くなされ、それらについて科学的な検証が実施されつつある段階に移行していると感じました。また、「個性」研究の推進のために必須である領域内共同研究においても、数多くの研究課題が積極的

に実施され、相乗的な効果を生み出しつつある状況を見て取ることができました。このような議論や情報共有を通じて、今後も個性創発脳の研究の発展につなげていけるように、領域全体で一丸となって努力していければと思います。

(文責: 京大大学生命科学研究科 今吉 格)



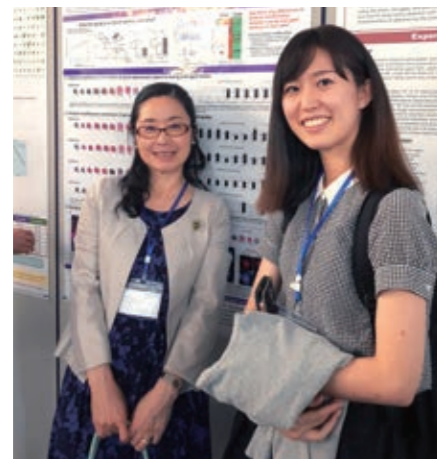
鍋島先生から、個性研究に対する期待と厳しいコメントを頂きました。



活発な質疑討論が繰り広げられました。



研究の進捗報告が活発に行われました。



第1回国際シンポジウム・第3回領域会議 感想

「個性」というものは、個々の細胞における様々な遺伝子の発現レベルにより、基盤が築き上げられ、外部からの入力により変動させられながら創発するものだとは思っています。」

今の私の考えをわかっているかのように述べてみましたが、実のところ、私だけではなく、世界の誰も「個性」というものが果たしてどういったものなのか科学的に説明できる人はいません。

例えば、「勇敢」という個性の表現型の1つは、(これを個性の表現型として定義していいのかわかりませんが、) 一体どのようなデータを用いて、科学的に定義できるのでしょうか。また、仮に「勇敢」という表現型を科学的に定義できたとしても、それを生み出す神経系の分子メカニズムは1つとは限らず、「勇敢」という表現型としては同一だけれども、分子メカニズムとしては各個体間において数え切れないほどの種類があるかもしれません。逆もまた然りで、「勇敢」と「臆病」という一見すると大きく異なっている表現型でも、非常に近い分子メカニズムで生み出されている可能性もあると思います。

以上のように、「個性」というものを科学的に捉えようとすると、私が主に専攻している生物系の学問だけでは難しく、人文社会系や理工系などの学問を総動員

し、多様な分野による研究が必要だと思います。

その点において、今回の国際シンポジウム・領域会議は多様なバックグラウンドの先生方がお集まりになり、質疑応答も多様な観点から飛び交い、本領域が目指す「知の集合体」であったと感じています。また、今回のような多様な分野の最前線の研究に触れることのできる機会は、異分野の研究者同士を結びつける研究が生まれることは勿論のこと、自分一人の脳内においても異分野が融合していきかけとなりました。

特に、従来のデータ解析では抽出することのできなかった個体間での差異を、パラメーター推定手法やモデル選択法を検討することで抽出できる可能性があるという(私にとっては異分野の)研究が個人的に魅力的でありました。

いつか、「個性」創発という現象が、0から10まで(100まであるかもしれませんが、)科学的に解明できる日が訪れることを夢に見て、また、私もその人類の偉大なる目標に寄与できる研究者になれるよう努力をしていきたいです。

最後になりましたが、学生の私にとっても貴重な機会を与えてくださった本領域の先生方に厚くお礼申し上げます。



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
修士課程1年

第1回国際シンポジウム・第3回領域会議 感想

2018年7月24日と25日の2日間、京都大学にて開催された第一回国際シンポジウム「Toward Understanding "INDIVIDUALITY"」に参加しました。「個性」創発脳領域イベントとしては第一回領域会議、第二回領域会議に続いて3度目の参加となりましたが、回を追うごとに領域内での連携の強まり、学際融合的研究としての進展を実感し、当初は概念的であった「個性」が段々と具体化、客観化されていることを感じました。今回は第一回目の国際シンポジウムということで、invited speakerの先生方のご講演をはじめとした国内外の最先端研究を知ることのできる貴重な機会となりました。「個性」をどこに見出し、それを如何に捉え、如何に定量化するかという点において実に多彩な戦略を知ることができ、感銘を受けるとともに大変勉強になる2日間でありました。

また、今回はポスター発表の機会を頂き、様々なバックグラウンドをお持ちの先生方から貴重なコメン

ト・アドバイス、あるいは激励の言葉を数多く頂きました。学際融合的な研究を進める上で自身の専門外からの意見を頂けることは非常にありがたく、特に脳神経系の発生を主体として研究されている先生方からのコメントは今後の研究方針を具体化する上で大変参考になりました。

私自身はまだまだ右も左もわからぬ若輩ですが、今回のシンポジウムで得た経験を糧に「個性」の理解に少しでも貢献できるよう研鑽し、次回の領域会議ではよりよい成果を発表できるよう気を引き締めて日々の研究に臨もうと思います。次回の領域会議が開催される香川県は私個人としては未訪問の地なので、より進展した「個性」研究に出会えるであろうことも含め、今から楽しみにしております。末筆ではございますが、領域代表の大隅先生をはじめ、シンポジウムを企画・運営してくださった皆様、貴重なお話をいただいた先生方へ深く感謝申し上げます。



酒井 和哉
東北大学大学院農学研究科
応用生命科学専攻
動物生殖科学分野
博士前期課程2年

第3回若手の会・技術講習会活動報告

2018年11月16日(金)および17日(土)に、東京大学工学部6号館セミナー室ADにて、第3回若手の会・技術支援講習会を開催しました。

計画班および公募班から、学部生や大学院生を含む若手研究者約50名が集まりました。

若手の会では、3名の若手研究者および3名の大学院生による口頭発表がありました。

さまざまなバックグラウンドをもつ参加者による活発な議論が行われ、特に大学院生にとっては自身の研究について新たな視点を得る良い

機会になったのではないかと思います。

技術支援講習会では、7件の口頭発表において、ゲノム編集マウス、細胞や行動指標の計測、統計データ解析に関する技術支援の状況が報告されるとともに、データシェアリングプラットフォームの整備状況についても発表がありました。

今後、データシェアリングプラットフォームによって領域内連携がさらに推進され、「個性」に関する理解がより深まることが期待されます。



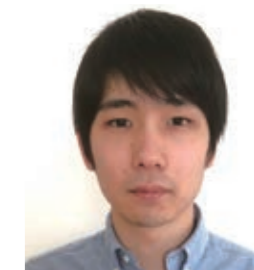
第3回若手の会・技術講習会に参加して

この度は2018年11月16日・17日に行われた第3回若手の会・技術支援講習会に参加させて頂きました。この領域の会議には初めて参加させて頂きましたが、これまであまり接することのなかった幅広い分野の研究について伺うことができ、非常に刺激になった2日間でした。また、技術支援講習会では短い時間ではありましたが発表の機会も設けて頂き、拙い発表ではありましたが大変貴重な経験になりました。

私共は専門である統計学・数理モデリングを用いて、「個性」の研究に関わる様々なデータの解析を領域の他の先生方と連携して行っています。普段は統計学

の理論的な側面を扱うことが多いのですが、今回の会議は実際のデータをどのような場面でどのようにして解析していくかという実践的な側面について深く考える機会となり、とても勉強になりました。

今回の会議を通して、「個性」の研究に対する様々なアプローチがあることや「個性」についての研究の重要性、また「個性」研究の広い分野における数理的な解析の必要性などを実感できました。今回学んだことを活かし、今後の研究に取り組んでいきたいと思えます。運営してくださった先生方およびお世話になった先生方には心から感謝申し上げます。



前田 勇作
東京大学
工学部計数工学科
4年

第3回若手の会・技術講習会に参加して

I have attended the 3rd annual meeting of Brain and Individuality for young scientists and technical support, being held during November 16th-17th, in the University of Tokyo. It has been a great experience. I fully enjoyed this meeting which provided me an inspirational brainstorm.

Research topics presented at this meeting were informative and diverse. This kind of talk allowed me to explore new areas of individual research and gain new insights that will have a direct benefit on the quality of my research. For example, Dr. Toyoda presented his impressive research that understand the epigenetic mechanism of individuality by twin study. Another impressive talk was from Dr. Kanno. He is working on the establishment of a data-sharing platform which could open for researchers to upload and share the data of mouse ultrasonic vocalization. It is so fascinating.

During meeting, I had great discussions with Dr. Kanno and Dr. Matsuda. It was very appreciative that they were so nice to answer my questions and provide me

valuable suggestions. Previously, I learned how to analyze the mouse ultrasonic vocalization from Dr. Kanno. He always kindly provided me advices when I met with research difficulties. Moreover, my study is required to match many statistical analyses, so I really need the powerful statistical support to interpret the original data that back into neuroscience. Dr. Matsuda explained mathematical background of many statistical methods in detail to help me to apply these methods for biological research. Those discussions will contribute my manuscript and future research.

Besides to absorb the advanced knowledge, this meeting also provided me an opportunity to build an academic network with other researchers. I felt glad to meet many researchers who work in different field during the two days. This annual meeting has built a favorable academic atmosphere for young researchers and students which could help them to be more productive in their research. I do hope I can attend the 4th annual meeting in next year.



Mai Lingling
東北大学
大学院医学系研究科
発生発達神経科学分野
博士課程1年

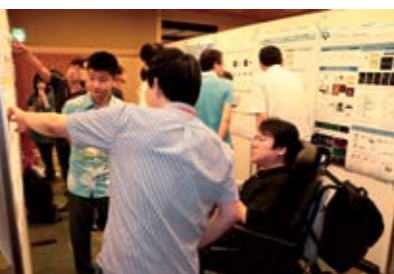
「第4回領域会議報告」

日時：2019年8月1日～3日
会場：琴参閣・香川県 琴平町

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

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

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



第4回領域会議に参加して

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

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

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

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

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



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

第4回領域会議感想

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

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



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

第4回若手の会・技術支援講習会活動報告

2019年11月14日(木)および15日(金)に、自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンターにおいて、第4回若手の会・技術支援講習会を開催しました。

計画研究班・公募研究班から、大学院生、博士研究員、研究生を含む34名が集い、活発な発表・議論が行われました。

若手の会としては、初の試みとして少人数(6~8人)でのテーブルディスカッション形式によるポスター発表を行いました。あらかじめ決められたグループに分かれ、グループ内での全員発表・全員質問を可能にする仕組みにしました。3度の席替えを行うことで、異なる組み合わせで複数回のポスター発表・議論を蜜に行うことも意図したポスター発表にしました。試みとしては、いくつかの反省点はあるものの概ね好評だったため、今後も同様の機会を設けていければと思います。会の最後に参加者全員投票により3名の方々にポスター賞を授与しました。

特別講師として、基礎生物学研究所の阿形清和所長をお招きしました。研究のユニークさだけでなく、研究経歴の多様性・個性もご紹介いただき、本領域に対する激励の言葉もいただきました。

技術支援講習会では、技術支援担当の計画研究班から5名の発表に加え、公募研究班からも独自性が高く、また本領域への技術支援が可能と思われる6名に発表いただきました。また、今回はマウスの行動解析に関するベンチャー会社を展開されている外部講師もお招きして発表いただきました。

今回の研究会には、後期に公募に加わっていただいた研究班からも多数のご参加をいただきました。本領域も残り1年半を切りましたが、新たな分野横断的な連携研究の可能性を模索しつつ、本領域の目的である「個性とは何か？」を議論し続けるための場を今後も提供していければと思います。



第4回若手の会・技術支援講習会に参加して

この度、2019年11月14日・15日に行われました第4回若手の会・技術支援講習会に参加させていただきました。「個性」創発脳に関する集まりに参加させていただくのは、前回の第4回領域会議に続き2回目でしたが、今回も様々な背景を持つ方たちとお話させていただくなかで、多くの勉強をさせていただきました。

技術支援講習会では、動物の遺伝子や行動に関する計測技術など、多くの専門的な技術に関してのお話を伺いました。私の専門とは異なる分野のお話も多くこれまで知ることのなかった技術がとて多かったです。先生方がわかりやすく説明してくださることで他の分野における研究の進め方を学ぶことのできる機会になりました。

研究発表は、ワールドポスター形式という少人数のグループに各テーブルで分かれる形での発表でした。本領域では初の試みだったそうで私も初めて経験した

のですが、少人数での発表になることによって他の研究者の方と密に議論をすることができました。そのため、他の方の研究をより詳細に知ることができただけでなく、私の研究に対しても多くのアドバイスを頂くことができ、今後の方針についての参考にさせていただくことができました。

今回の若手の会・技術支援講習会を通して、自分とは異なる専門分野の研究者の方に研究内容を説明させていただく機会も多くあったのですが、短い説明でわかりやすく伝えることの難しさを強く感じました。技術支援会での他の先生方のように、異なる背景を持っている方にもわかりやすく研究を伝える能力も、これから磨いていこうと思います。

最後になりますが、運営してくださっている先生方、会中にお世話になった皆様へ心より御礼申し上げます。



渡邊 元和
東京大学
情報理工学系研究科
修士1年

第4回若手の会・技術支援講習会に参加して

2019年11月14~15日に開催された第4回若手の会・技術支援講習会に参加させていただきました。「個性」創発脳の会議に出席するのは初めてでしたが、様々な分野の研究者のお話を伺って、大変有意義な2日間となりました。

技術支援のご講演では、最先端の技術について学ぶことができ、科学技術の発展のスピードを肌で感じることができました。普段関わりの少ない分野の技術の紹介も、とても刺激になりました。

1日目には、基礎生物学研究所所長の阿形清和先生の特別講演も行われ、プラナリアのご研究についてのお話を拝聴しました。最新の技術と斬新なアイデアで、発生から進化まで、研究対象を深く理解する包括的な研究スタイルに感銘を受けました。

また、今回の会議では、ラウンドテーブル形式でポスターを発表するワールドポスターセッションが行われ、私も自分の研究を紹介させていただきました。ゲノムや行動などの専門家の方々に貴重なご意見をいただくことができ、今後の研究につながる知識を得ることができました。また、分野毎ではなく、ランダムなグループに分かれて、気軽に話し合えたため、知識不足の私でも楽しく学べました。アイデアが自由に飛び交い、お互いに刺激を与え合えることは非常に大切なのだと再確認しました。このような場が他の会議や学会でも増えることを願っています。

2日間を通じ、「個性」に関わる最新の研究と技術について学ぶことができ、今後の自分の研究のあり方と進め方を見つめ直す大変いい機会となりました。



内藤 アンネグレート素
京都大学
理学研究科
修士2年(野生動物研究センター)

第2回市民公開講演会 (2019年3月10日開催)
「壊れた脳を理解する〈個性〉としての高次脳機能障害」概要

東北大学大学院文学研究科 哲学分野
原 望

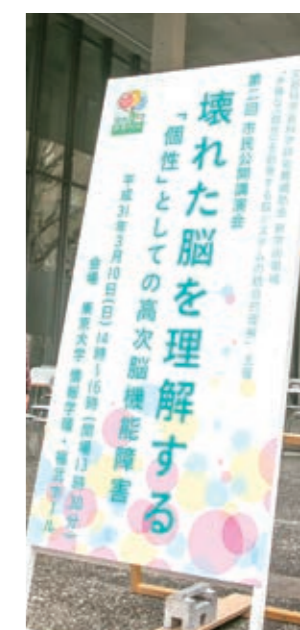
2019年3月10日(日)に、第2回市民公開講演会「壊れた脳を理解する〈個性〉としての高次脳機能障害」を開催しました。今回は、文筆家の鈴木大介さんと鈴木匡子さん(東北大学大学院医学系研究科教授・専門は高次脳機能障害学)のお二人をお招きし、お二人の対談という形式で、会を進めました。鈴木匡子さんは、本研究領域で、脳損傷からみた個性に関する統合的研究に精力的に取り組まれています。

鈴木大介さんはルポライターとして働いていた41歳の時に脳梗塞で倒れて、高次脳機能障害となり、その後、ご自身の症状との悪戦苦闘の取り組みを経て、文筆家として活躍されています。数多くの著作がありますが、最近出版された書籍には、『脳が壊れた』(新潮文庫、2016年)、『脳は回復する』(新潮文庫、2018年)、『されど愛しきお妻様—大人の発達障害の妻と「脳が壊れた」僕の18年間』(講談社、2018年)があります。これらは高次脳機能障害となった体験やご家族との生活について考察したものです。その他に、阿部彩さんとの共著の『貧困を救えない国日本』(PHP新書、2018年)もあります。

今回の対談では、鈴木匡子さんは、冒頭で高次脳機能障害とは何かについて医学的見地から簡単に解説された後、どちらかというインタビューとして、鈴木大介さんから話を引き出す役に徹していらっしゃいました。ですから、全体としては、鈴木大介さんの高次脳機能障害の体験の話を伺う会という趣がありました。

印象的な話はいくつもあったのですが、特に興味深かったのが、以前にはできていたけど、脳梗塞になった後できなくなった様々なことを、リハビリテーションを通じて再びできるようになる過程を、「回復」とは呼びたくない、「再発達」あるいは「再適応」と呼びたいとおっしゃっていたことです。鈴木大介さんは、日々直面する困りごとと取り組み、解決していき、さまざまなことをできるようになる過程を「回復」と呼ぶことは以前の自分の姿への復帰を目指すことを含意してしまうが、病前と全く同じパフォーマンスを目指して挫折を繰り返すことは当事者にとって余計に大きな苦しみを抱えてしまうことになりかねないと危惧していました。加えて鈴木さんは、以前のご自身のあり方を回復したいとは考えていないということでした。高次脳機能障害の体験を経て、困りごとに直面している人々のことを、その人々の立場に立って理解できるようになった現在のあり方を、より好ましく感じているのです(とはいえ、脳梗塞に倒れた以降の苦しみを再度、体験したくはないとも付け加えていらっしゃいました)。

講演会当日、会場である福武ホールの前は、たまたま大学入学試験の合格発表がおこなわれていたため、多くの若者で賑わっていました。外の喧騒と比較して、会場ではライトを少し暗めにして、落ち着いた雰囲気ではあったのですが、鈴木大介さんがご自身の体験を、考えながら、しかし的確に言葉にし、鈴木匡子さんがうまく話を引き出していく様子に感銘を受けました。



「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・運営して下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ます。ありがとうございます。

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、オンサイト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(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に貢献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?
本新学術領域研究では、脳・神経系発生発達の高機能性とその維持機構を解明することにより、「個性」創発の理解を目指す。



ニホンザルで自閉スペクトラム症の特性を確認 自然発生例ではヒト以外で初めて ～医学・脳科学・ゲノム科学が協力して解明～

(本研究成果は、米国のオンライン科学雑誌『Science Advances』(9月21日付け)に掲載されました。)

自閉スペクトラム症は、対人コミュニケーションおよび相互作用の障害と興味・行動活限局や反復的な行動により定義される発達障害です。

今回、当新学術領域A03項目の計画研究代表者である郷康広(自然科学研究機構 新分野創成センター プレインサイエンス研究分野)研究グループは、磯田昌岐教授(生理学研究所)、吉田今日子医師(湯河原病院)、入来篤史シニアチームリーダー(理化学研究所 脳科学総合研究センター)、尾崎紀夫教授、久島周特任助教(名古屋大学大学院医学系研究科)らとの共同研究において、社会性(対他行動)に特徴があった1頭のニホンザルの行動を詳細に調べることによって、このサルが自閉スペクトラム症の特性と類似した行動特徴をもつことを発見

しました。さらに、このサルの脳で神経細胞の活動を実際に記録したところ、前頭葉内側部における他者の行動情報の処理に関わる神経細胞が極めて少ないことが明らかになりました。さらにこのサルで

は、自閉スペクトラム症を含む精神障害にみられる遺伝子の変異が同定されました。この報告により、世界で初めて、ヒト以外の動物で自閉スペクトラム症の特性が自然に存在することを確認したと考えられます。



2016年10月7日リリース

世界初：父加齢と遺伝的リスクの相互作用に関する研究

(本研究成果は、米国のオンライン科学雑誌『PLOS ONE』(2016年11月17日付)に掲載されました。)

自閉スペクトラム障害や注意欠陥・多動性障害等の発達障害では、その症状が多様であることから多数の遺伝子および遺伝子-環境相互作用が絡み合う複雑な病因为想定されています。しかし、現時点ではその詳しいメカニズムについては明らかにされていません。

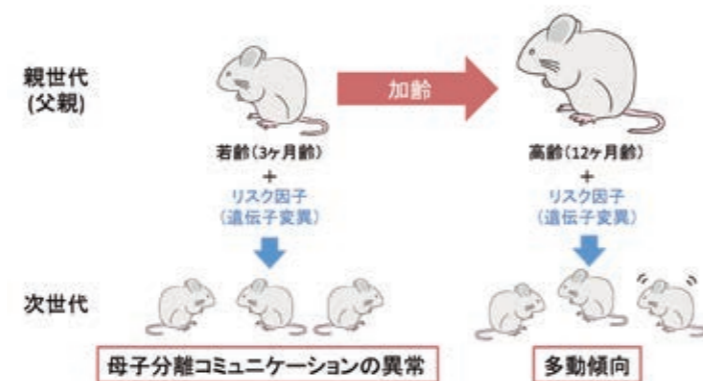
東北大学大学院医学系研究科の大隅典子(おおすみ のりこ)教授、吉崎嘉一(よしざき かいち)助教らは、遺伝子の発現を制御する因子Pax6の変異がリスク要因となり、父親の加齢が子孫の行動に影響を及ぼすことを明らかにしました。父親の高齢化の子孫に対する影響を明らかにするため、若齢(3ヶ月齢)あるいは高齢(12ヶ月齢)の父親マウスから生まれたPax6変異マウスを用いて網羅的行動解析を実施しました。その結果、若齢の父親マウスから生まれたPax6変異マウスが母子分離コミュニケーションの異常を示した一方で、高齢の父親マウスから生まれたPax6変異マウスは多動傾向を示すことを見出しました。以上より、同一の

遺伝子変異をもつマウスでも、父親の年齢により多様な表現の行動異常を示すこと、つまり、遺伝的なリスクの次世代への伝わり方が父の加齢によって異なることを世界で初めて示しました。

本研究成果は、米国東部時間の2016年11月17日(日本時間11月18日)にPLOS ONEの電子版に掲載されました。

本研究は、理化学研究所バイオリソースセンターの若菜 茂晴(わかなしげはる)チームリーダー、古瀬 民生(ふるせ たみお)開発研究員、イタリア科学技術研究所のValter Tucci教授らとの共同研究であり、文部科学省科学研究補助金の支援を受けて行われました。

遺伝的なリスクの次世代への伝わり方が父の加齢によって異なる



2016年11月18日リリース

計画研究A02 中島班

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

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

■ 背景

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

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

■ 内容

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

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

このエピジェネティックな性質変化のメカニズムとして、低酸素濃度分化培養では低酸素誘導因子(HIF1α)および細胞間の情報伝達方法の一つである

Notchシグナル関連因子の協調的な作用により、発生段階に沿ったヒト神経幹細胞の性質変化が誘導されることをつきとめました。(図1)

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

■ 効果・今後の展開

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

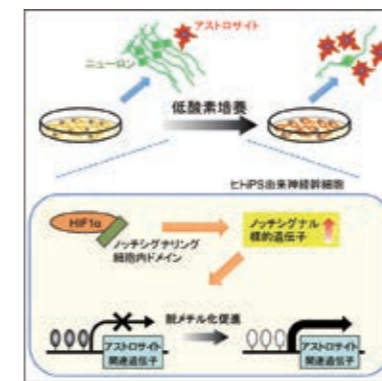


図1

ヒトiPS細胞由来神経幹細胞がアストロサイトへの分化能を獲得する仕組み

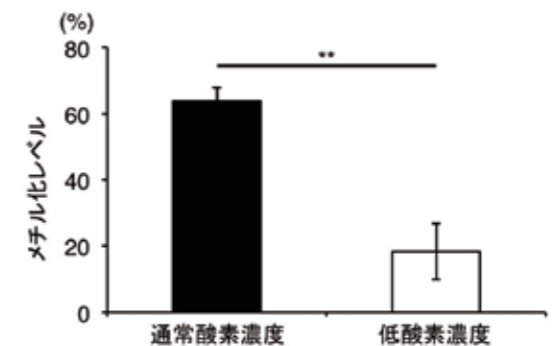


図2



図3

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

計画研究A02 中島班

ほ乳類神経幹細胞が変化するメカニズムを明らかに ～異なる個性を持った細胞が生まれるしくみ～

九州大学大学院医学研究院
中島 欽一・今村 拓也

本新学術領域計画研究代表者である九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授および分担研究者の今村拓也准教授らは、同研究院の伊藤隆司教授・三浦史仁講師らとの共同研究により、神経幹細胞の性質が変化するメカニズムを明らかにしました。

神経幹細胞は、脳・神経系を構成する主要な3つの細胞(ニューロン・アストロサイト・オリゴデンドロサイト)を全て産み出します(図1)。近年、この幹細胞は大人になった脳にも存在し、学習記憶能力や認知機能の維持などに強く関与することが分かってきました。しかし、脳を発達さ

せるために、神経幹細胞が変化するメカニズムの詳細は不明でした。今回、マウスモデルを用いて、脳を発達させるため必須であるDNAメチル化と呼ばれる神経幹細胞のゲノム修飾(遺伝子のスイッチON・OFFを司るゲノムであるエピゲノム)に着目することで、脳の神経幹細胞が変化する3つのステップ(遺伝子スイッチON・OFFの移り変わり)を網羅的に明らかにすることに成功しました(図2)。

本研究成果は、脳の中で異なる個性を持った細胞が神経幹細胞から生まれるしくみの一端を明らかにしたものであり、これにより、今後の認知機能改善等のための分子標的医療へ向けた飛躍的な発展が期待できます。

【論文】

Tsukasa Sanosaka*, Takuya Imamura*, Nobuhiko Hamazaki, MuhChyi Chai, Katsuhide Igarashi, Maky Ideta-Otsuka, Fumihito Miura, Takashi Ito, Nobuyuki Fujii, Kazuho Ikeo, and Kinichi Nakashima* (*Co-first authors,*Co-corresponding authors)
DNA methylome analysis identifies transcription factor-based epigenomic signatures of multi-lineage competence in neural stem/progenitor cells
Cell Reports 20: 2992-3003, 2017

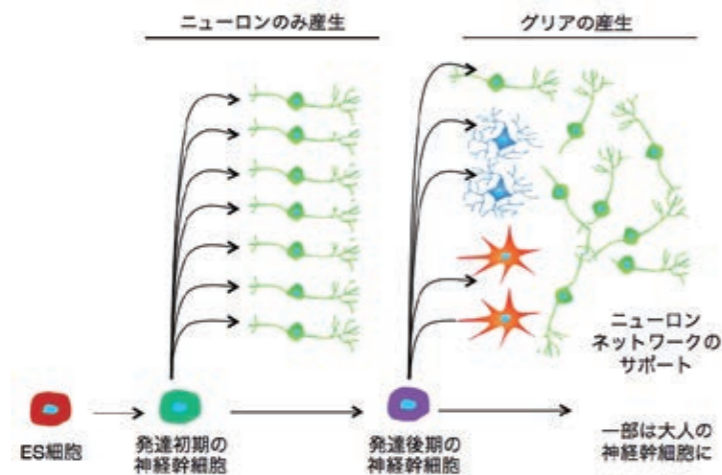


図1

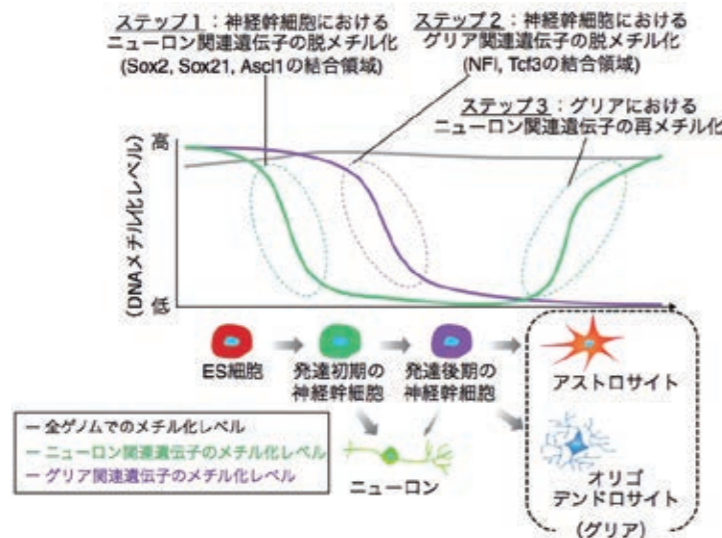


図2

計画研究A03 郷班

チンパンジー親子トリオ(父親-母親-息子)の 全ゲノム配列を高精度で解明

自然科学研究機構新分野創成センター
郷 康広

本領域計画研究班代表である自然科学研究機構新分野創成センター郷康広特任准教授らの研究グループは、情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 藤山秋佐夫特任教授、学習院大学 阿形清和教授、京都大学高等研究院 松沢哲郎副院長・特別教授らとの共同研究により、チンパンジー親子3個体(父:アキラ、母:アイ、息子:アユム)の全ゲノム配列(遺伝情報の配列)を高精度で決定(解明)し、父親・母親それぞれのゲノムが子どもに受け継がれる際に起きるゲノムの変化を明らかにしました。

ゲノムに起きる変異は進化の最も重要な駆動力です。短時間に起きるごくわずかな変異の積み重ねが、生物多様性の源となります。よって、ゲノムに「いつ」「どこで」「どのように」変異が起きるのか、その詳細を明らかにすることは、生命科学の様々な問題に広く関わる重要な研究テーマです。変異率やそのパターンを精度高く推定する方法に、父親-母親-子供(親子トリオ)を用いた方法があります。両親から子への1世代の間にゲノムに生じる変異の数やパターンを直接観察する方法です。しかし、その直接観察には、それぞれのゲノム配列を精度高く決定することが必要です。それを可能にしたのが、超高速にゲノム配列を決定できる次世代シーケンサーです。ヒトの親子トリオの場合、従来考えられていた変異率と比べてはるかに低い変異率(約半分の変異率)が複数の研究結果で報告されました。しかし、データ量の不足による統計的な不確かさが残り、より精度の高い解析が必要とされていました。さらに、ヒトで得られた結果が、ヒトに特異的であるのか、それともチンパンジーとも共通するのか、不明なままでした。

そこで、今回の研究では、1世代におけるゲノム変異の詳細を明らかにするために、チンパンジー親子トリオにおいて、チンパンジーゲノム配列(約30億塩基対)の150倍以上に相当する塩基配列データ(4,500~5,700億塩基対)を決定しま

した。それら高精度データをもとに、メンデルの遺伝法則に合わない箇所を全ゲノム中から889箇所同定し、さらに、それらを詳細に分類したところ、生殖細胞系列(精子および卵子)に起こる新規突然変異を45箇所同定することが出来ました。また、その75%は父親由来、つまり精子形成の際に生じた変異の結果生じたものであることも明らかにしました。それらの結果をもとに生殖細胞系列で起きる新規一塩基突然変異率を計算したところ、塩基あたり1世代あたり 1.48×10^{-8} (1億塩基あたり平均1.48個)という変異率を得ました。これはヒトの先行研究で得られた値 $0.96-1.2 \times 10^{-8}$ よりも高い値になります。

ヒトの先行研究では、多くが約30倍のデータ量の解析結果であり、多くの偽陽性を含む可能性があります。実際に、チンパンジーにおいて30倍のデータ量で再解析した結果、多くの偽陽性が同定されました。親子トリオのゲノム解析は、自閉スペクトラム症や統合失調症などの原因遺伝子の同定にも応用されはじめていま

す。子どもが疾患を発症しているものの両親が発症していないような家系を対象とした、新規突然変異の解析が行われています。しかし、精度の低い配列結果から得られた結果からは、多くの偽陽性が得られ、信頼のおける結果を得ることが未だに難しい状況にあります。

今回の研究で明らかにした結果、および解析手法は、その精度と信頼性の高さから、今後ヒト疾患研究における新たな解析手法を提供でき、新たな候補遺伝子の同定が進むことが期待できます。

【論文】

Shoji Tatsumoto, Yasuhiro Go, Kentaro Fukuta, Hideki Noguchi, Takashi Hayakawa, Masaki Tomonaga, Hirohisa Hirai, Tetsuro Matsuzawa, Kiyokazu Agata & Asao Fujiyama
Direct estimation of de novo mutation rates in a chimpanzee parent-offspring trio by ultra-deep whole genome sequencing
Scientific Reports, 7, 13561, 2017

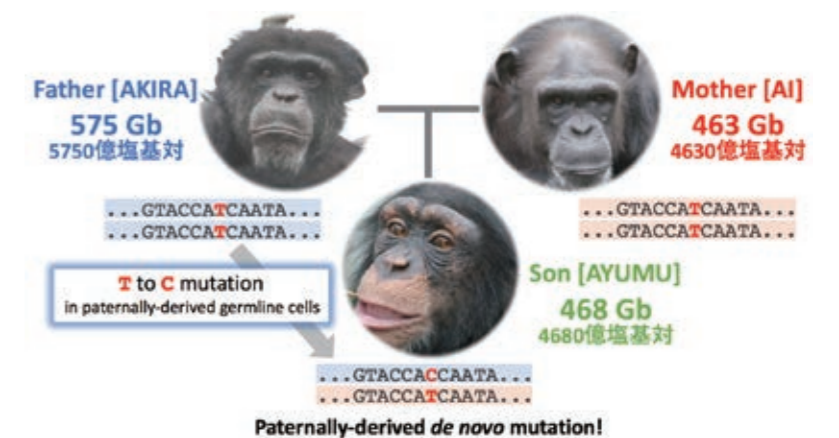


図:チンパンジー親子トリオ(父:アキラ、母:アイ、息子:アユム)の全ゲノム配列を高精度に決定し、両親から子どもにゲノムDNAが継承される(遺伝する)際に起きる変化を詳細に解析した。子どものゲノムは両親から1対ずつの染色体を譲り受けるが、その際に、親のどちらにもない塩基に変化することがごく稀にある。図の中では父親由来の染色体に父親とは違った塩基が生じている(父親はT(チミン)であるのに対して子どもはC(シトシン))。さらに、このような変化は、父親由来が母親由来より約3倍高い頻度で起きていることを明らかにした。このような一塩基の変化やより大規模な構造変化を含め、本研究では1世代のゲノム変化の全貌を詳細に明らかにした。

公募研究A03 佐々木班

作業記憶を担う海馬-歯状回ネットワークの神経動態を解明

東京大学 大学院薬学系研究科
佐々木 拓哉

本領域公募研究班代表である東京大学大学院薬学系研究科の佐々木拓哉助教らの研究グループは、ラットに多数の選択肢があるような迷路課題を解かせ、課題を効率的に解くために必要な作業記憶(ワーキングメモリ)が、海馬の神経活動によって形成されていることを解明しました。

動物は、現在の情報を一時的に記憶し、その記憶に基づいて一連の作業を効率的に実行することができます。こうした記憶は、「作業記憶(ワーキングメモリ)」と呼ばれており、その能力は個体毎に異なっているため、動物の個性を決定する一因になると考えられています。これまでの作業記憶に関する研究では、前頭皮質や大脳基底核などの脳領域が主に注目されてきました。いっぽう、海馬とその近傍の歯状回といった大脳辺縁系領域の関与はほとんど知られていませんでした。しかし、海馬や歯状回は、前頭皮質や大脳基底核とも直接または間接的に神経連絡をもつため、作業記憶に重要な役割を担う可能性があります。この仮説を検証するため、本研究では、薬理的手法によりラット歯状回の神経細胞を選択的に脱落させ、これらのラットの作業記憶の能力を調べました。具体的には、八方向放射状迷路の端の位置に報酬を置き、自分が既に入ったアームと将来入るべきアームを短期的に記憶するような課題を用いました(図A)。歯状回を破壊したラットでは、課題成績が有意に低下したことから、歯状回の空間作業記憶における必要性が示唆されます。さらに詳細な神経機構を調べるため、海馬-歯状回に数十本の金属電極を慢性的に埋め込みました(図B)。記録された海馬神経細胞群の活動を解析した結果、正常ラットでは、報酬を得ている時に強い神経細胞集団の同期活動が観察されましたが(図B)、歯状回破壊ラットではこのような活動が減少していました。さらに、この同期活動には、これ

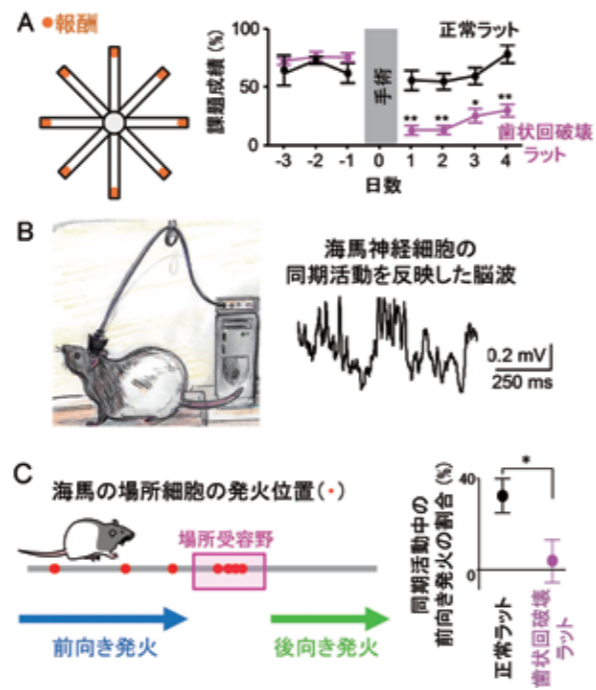
から訪れるべき位置を表象する神経活動(海馬場所細胞の発火)が多く含まれていました(図C)。すなわち、海馬は、保持すべき作業記憶に対応した神経活動を強く保ち、不要な記憶に対しては神経活動を低下させることを意味します。課題を正しく解くことができない動物個体では、そのような特徴的な活動は消失していました。以上の結果から、記憶すべき事項が次々と変化する環境において、適切かつ効率的に作業を進めるために必要な神経動態の一端が明らかになりました。個々の動物が有する記憶は、意思や適応行動を強く規定します。このことから、本

研究で解明された海馬-歯状回の神経機構は、動物の個性的な行動様式の創発にも寄与する可能性が考えられます。

【論文】

Takuya Sasaki(佐々木拓哉), Veronica C Piatti, Hwaun Ernie, Siavash Ahmadi, Stefan Leutgeb, Jill K Leutgeb
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



図A: (左) ラットに八方向放射状迷路における空間課題を解かせた。ラットは、作業記憶を参照して、すべての報酬位置を効率的に訪れなければならない。(右) 歯状回を破壊したラットでは、課題の成績が有意に低下した。
図B: (左) 脳に電極を埋め込んだラットからの記録の様子。(右) 正常ラットの海馬では神経細胞群の同期活動を反映した脳波が検出された。
図C: (左) 明らかになった海馬神経細胞の発火パターンの概念図。左から右にラットが動く想定し、海馬場所細胞の代表的な発火位置を赤丸で示した。この場所細胞は途中で場所受容野をもつが、その場所を訪れる前から発火(前向き発火)が検出された。(右) 正常ラットでは、作業記憶能力が低下している歯状回破壊ラットと比べて、前向き発火の割合が有意に大きかった。

計画研究A02 中島班

妊婦への抗てんかん薬投与によって子どもはけいれんが起りやすくなる!? ~胎仔期の抗てんかん薬曝露が海馬に引き起こす長期的な影響とその改善法を解明~

(本研究成果は、2018年4月2日(月)に国際学術雑誌『Proceeding of the National Academy of Sciences』に掲載されました。)

九州大学 大学院医学研究院
中島 欽一

九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授、加藤聖子教授、松田泰斗特任助教と医学系学府博士課程4年の坂井淳彦らの研究グループは、脳の発生が盛んに進んでいる胎仔期に一時的な抗てんかん薬の一つであるバルプロ酸ナトリウム(Valproic acid:VPA)の曝露を受けた成体マウスは、脳領域のうち、記憶の形成や維持に関わる海馬における新生ニューロンの移動が障害され、けいれんが起りやすくなること(人為的な負の個性の創出)、そして自発的運動によってそれらが改善されることを世界に先駆けて発見しました。

てんかんは脳の神経細胞(ニューロン)

が過剰興奮することによってけいれんなどの発作を繰り返す神経疾患です。その罹患率は全年齢層において約1%とされており、生殖年齢の女性もその例外ではありません。てんかんを合併した妊婦においては、てんかん発作の予防を目的に抗てんかん薬を継続することが原則であり、抗てんかん薬の催奇形性に加えて、その妊娠中の投与が出生児の脳に与える長期的な影響(晩発性影響)に関する研究が盛んに行われています。晩発性影響の例として、抗てんかん薬の一つであるVPAの胎生期曝露による影響が挙げられます。しかしながら、胎生期VPA曝露と出生後のけいれんの起りやすさ(けいれん感受性)との関連は明らかとなっていないませんでした。

本研究成果は、妊婦への薬剤投与が出生児の脳機能に与える影響におけるメカニズムの解明と治療法開発の一助となることが期待されます。

【論文】
Atsuhiko Sakai, Taito Matsuda, Hiroyoshi Doi, Yukiko Nagaishi, Kiyoko Kato, and Kinichi Nakashima:
Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice

PNAS 115, 4270-4275, 2018

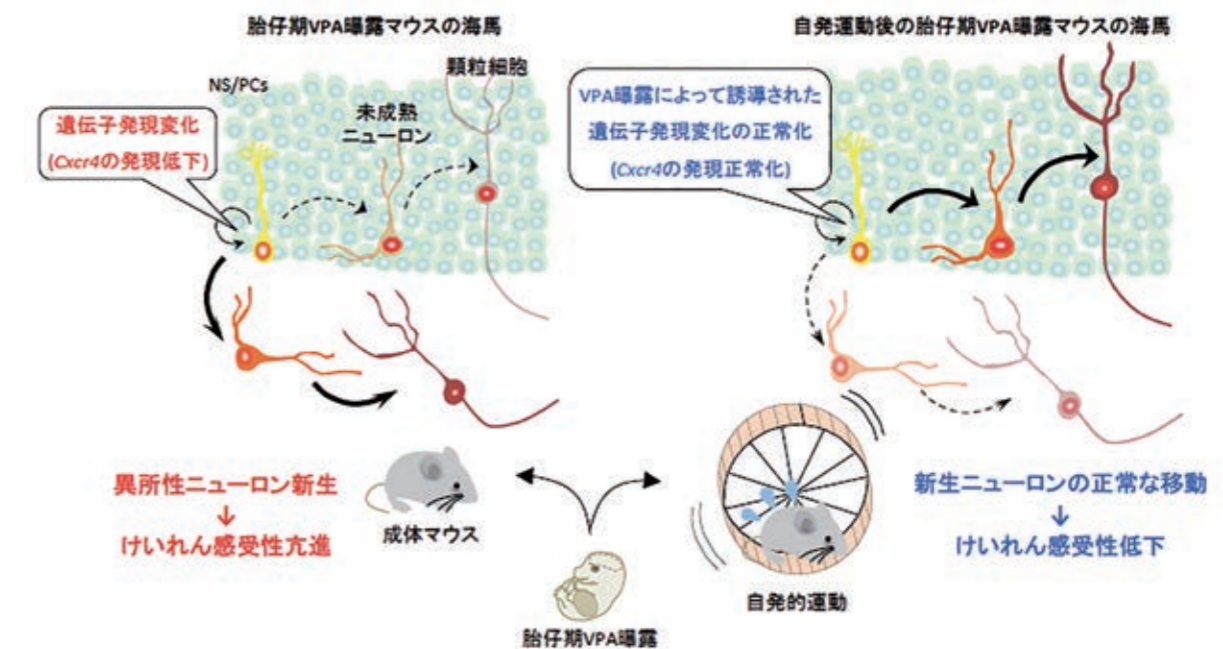


図: 胎仔期VPA曝露によって誘導される成体ニューロン新生障害とけいれん感受性増加の模式図。胎仔期VPA曝露は成体海馬NS/PCsにおいてCxcr4を含む細胞移動関連遺伝子群の発現を変化させ、異所性ニューロン新生を誘導し、その結果けいれん感受性が増加する。自発的運動はこれらの異常を概ね改善した。

プレスリリースはこちら <https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/234>
掲載ページはこちら <http://www.pnas.org/content/early/2018/03/27/1716479115>

計画研究A02 星野班

「癌関連遺伝子」が神経前駆細胞と神経細胞の増殖・分化を制御することを発見

～遺伝子ハブMeis1による小脳神経発達の新たなメカニズム～

(本研究成果は2018年1月31日に「Journal of Neuroscience」誌に掲載されました。)

国立精神・神経医療研究センター
神経研究所
星野 幹雄

本領域計画研究班代表である 国立精神・神経医療研究センター 病態生化学研究部 部長 星野幹雄らの研究グループは、いくつかの癌発症に関わる遺伝子 Meis1が、小脳においては神経前駆細胞から神経細胞への分化を促し、小脳発達に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

小脳は運動制御の中核であり、そこに含まれる小脳顆粒細胞は、脳発達期に顆粒細胞前駆細胞と呼ばれる神経前駆細胞から続々と生み出され、1,000億個もの膨大な数に達することが知られています。正常な小脳機能の獲得には、脳発達の過程で適切なタイミングで適切な数の小脳顆粒細胞が前駆細胞から生み出されることが必須です。この制御がうまくいかないと髄芽腫 (medulloblastoma) と呼ばれる癌が生じることが知られています。これまでの研究から、小脳顆粒細胞系の適正な増殖と分化には「Atoh1」、「Pax6」、「BMP」などの遺伝子 (タンパク質) が重要であることが知られています。しかし、これらの遺伝子がどのように協調して機能するのかという仕組みについては明らかになっていませんでした。

星野部長らは、いくつかの癌を引き起こすことが知られている Meis1 遺伝子が発達途上の小脳顆粒細胞とその前駆細胞で発現することを見出しました。Meis1 遺伝子を破壊したノックアウトマウスでは、小脳が小さくなり、その内部構造が乱れてしまうことが判明しました。これらの結果は Meis1 が小脳発達に必須であることを示しています。さらに同部長らは、(1) Meis1 が Pax6 遺伝子の発現を誘導すること、(2) 誘導された Pax6 が

BMPシグナルを促進すること、(3) そして BMPシグナルが Atoh1 の分解を引き起こし、(4) その結果として前駆細胞から顆粒細胞への分化を促進すること、を明らかにしました。

今回の知見により、これまで個別に明らかにされてきた小脳顆粒細胞の発生の分子機構を、Meis1 というハブによって統合的に理解することが可能となりました。これは小脳にとどまらず、様々な脳部位での神経前駆細胞から神経細胞が生み出されるしくみの理解につながると考えられます。また、Meis1 は一部の髄芽腫において異常に強く発現しています。

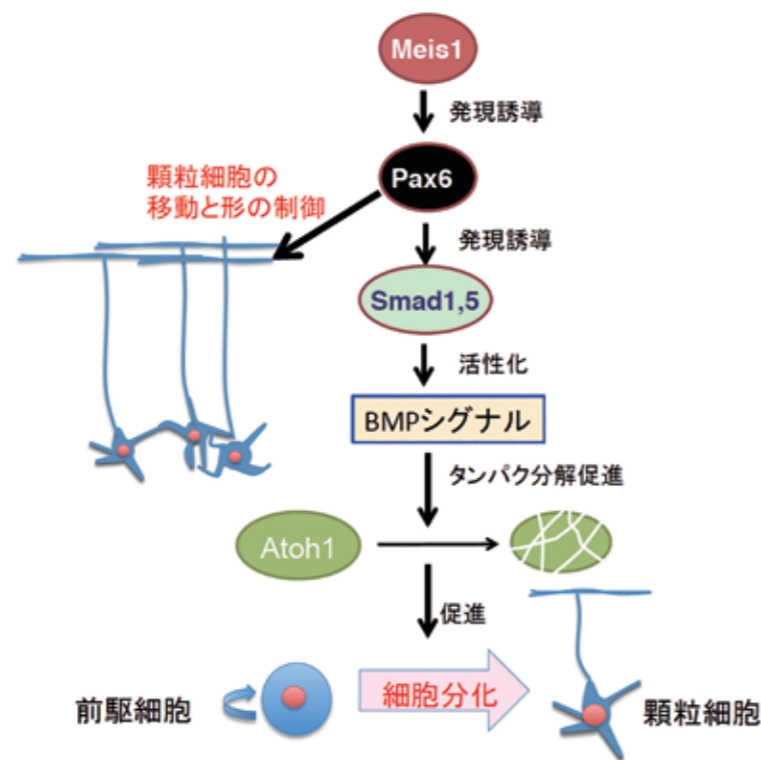
Meis1 は髄芽腫の発症に関与している可能性も考えられるために、今回の研究成果は広く今後の小脳腫瘍研究の発展に寄与すると考えられます。

【論文】

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.

Journal of Neuroscience 38, 1277-1294, 2018



プレスリリースはこちら <https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=401>
掲載ページはこちら <http://www.jneurosci.org/content/38/5/1277.long>

計画研究A02 星野班

Ptf1aが最上流遺伝子として、脳の男性化・女性化に働くことを発見

～脳の性別を決定する新たなメカニズム～

(本研究成果は、2018年7月3日に「Cell Reports (セル・リポーツ)」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
星野 幹雄

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所の藤山知之の研究生 (現WPI-IIS研究員)、星野幹雄部長と、筑波大学WPI-IISの柳沢正史機構長/教授、船戸弘正客員教授らの研究グループは、Ptf1a遺伝子が胎児期の視床下部において働き、脳の男性化や女性化に関わることを明らかにしました。

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。

研究グループは、臍臓や小脳の発達に関わる Ptf1a 遺伝子が「臨界期」より遥かに前の胎児期において視床下部と呼ばれる脳領域の神経前駆細胞で発現することを見出しました。その領域で Ptf1a 遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製したところ、その脳は「臨界期」にテストステロン刺激を受けても男性化できず、その一方でテストステロン刺激を受けない場合でも女性化できないことが観察されました。これらのことから、(1) 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 (2) 胎児期の視床下部 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が明らかになりました。

これまでも脳の性分化に関わる遺伝子はいくつか報告されていますが、Ptf1a はそれらの中で最も早く働く最上流遺伝子であり、今回の研究は脳の性分化の最初期段階を明らかにしたと言えます。本研究によって、脳の男性化・女性化のしくみがより深く理解できるようになり、今後の脳発達と性差、ひいては個性創発の研究に大きく貢献するものと考えられます。

【論文】

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, Shibuya A, Nabeshima Y, Yanagisawa M, Funato H, Hoshino M:

Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain.

Cell Reports 24, 79-94, 2018



図: Ptf1a 遺伝子が胎児期に視床下部で働き、脳が「性分化準備状態」になる。その後、臨界期になるとテストステロンの刺激・非刺激によって男性脳・女性脳 (オス脳・メス脳) へと性分化する。視床下部の Ptf1a 遺伝子を破壊したノックアウトマウスでは脳が「性分化準備状態」になることができないため、臨界期でのテストステロン刺激の有無に関わらず正常に性分化することができない。

プレスリリースはこちら <https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=419>
掲載ページはこちら [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(18\)30905-7](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(18)30905-7)

計画研究A02 今吉班

成体脳新生ニューロンは行動タスク中の嗅球のパターン分離を促進する

(本成果は、2018年3月13日に「eLife」誌に掲載されました。)

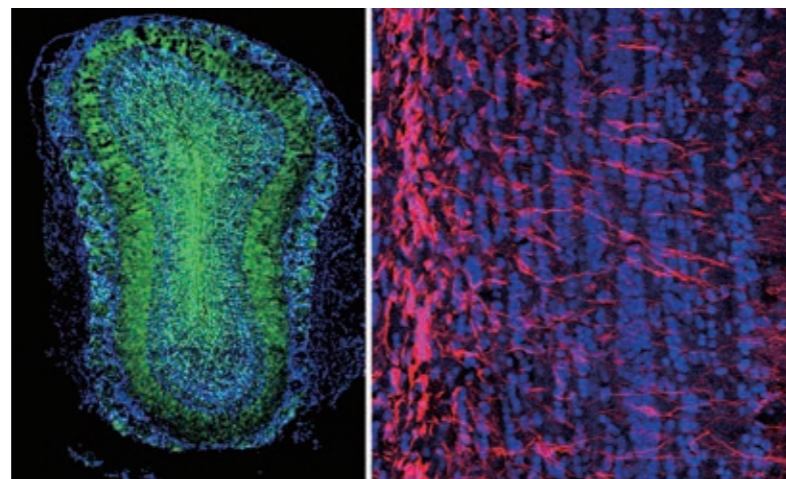
京都大学 生命科学研究所
今吉 格

従来、ニューロンの産生は胎児発生期においてしか行われなかったと考えられていたが、ヒトを含めた哺乳類の生後脳・成体脳においても神経幹細胞が存在し、側脳室周囲の脳室下帯や海馬・歯状回といった特定の領域では、ニューロンの新生が継続していることが解ってきた。新たに産出される多くの新生ニューロンは嗅球や海馬の既存の神経回路に組み込まれるが、このようなニューロン新生が個体にとってどのような生理的意義を持っているのかはほとんど明らかになっていない。ヒトの成体脳におけるニューロン新生の様式については、他の種と異なるようであるが、様々な哺乳類動物の脳において、ニューロン新生が起きていることが確認されている。本研究課題では、生後脳・成体脳において、活発にニューロン新生が起きている、げっ歯類マウスをモデル動物として使用して研究を行った。我々の研究グループはこれまで、ニューロン新生を遺伝的に操作できる遺伝子改変マウスを作成し、ニューロン新生の機能的意義の一端を明らかにしてきた。例えば、海馬のニューロン新生は、空間記憶の長期維持に必要なことや、嗅球のニューロン新生は、先天的忌避臭への応答行動などに関与している事を示してきた。しかし、これらはニューロン新生の機能的意義の一部を明らかにしたに過ぎないと考えられた。また、ニューロン新生は神経回路の可塑的变化に対して、どのような機能を担っているのかは、不明な点が多かった。

実験マウスが、わずかな匂い物質の構成比を嗅ぎ分け、報酬との関連学習をおこなう認知課題を遂行している過程において、嗅球神経回路の可塑的变化を2光子顕微鏡システムを用いて数週間にわたって観察した。新生ニューロンを脳内から除去したマウスでは、嗅覚関連学習

と課題遂行中の嗅球神経回路の可塑的变化に異常がみられた。具体的には、正常マウスでは、嗅覚関連学習の進行とともに、嗅球の主要な投射ニューロンであるMitral cellの発火抑制としての可塑的变化が観察される、しかしながら、新生ニューロン除去マウスでは、嗅覚関連学習に異常が認められるとともに、このような嗅球神経回路の可塑的变化も減少していることが明らかになった。興味深いことに、報酬との関連学習は実施せず、受動的に匂い物質を暴露した場合には、正常マウスと新生ニューロン除去マウスでは、僧帽細胞の発火の可塑的变化に違いは見られなかったことから、匂い物質と報酬等の価値の連合を嗅覚神経回路に付与する過程に、新生ニューロンは貢献していると考えられた。

柔軟な嗅覚関連行動、メスマウスの子育て行動、空間記憶の形成や忘却など、様々な脳機能に成体脳ニューロン新生が関与することが報告されており、ニューロン新生は、脳機能の恒常性の維持にも重



図：成体脳嗅球において、新生ニューロンが神経回路に組み込まれる様子。DAPIによる核染色(青)。蛍光タンパク質によって標識された新生ニューロン(緑、左図)。抗DCX抗体によって標識された新生ニューロン(赤、右図)。

要な役割を担っていると考えられる。また、ニューロン新生は生後発達期においても、嗅球と海馬において活発に続いている。特に海馬のニューロン新生は、動物個体周囲の環境によって大きく変動することが知られており、生後の脳の発達に様々な影響を与える可能性がある。例えば、実験マウスにおいては、同じ遺伝的バックグラウンドを持った同腹の個体間においても、行動パターンに様々な個体差が存在する。これらの個体差や個性を創発するメカニズムのひとつの要因として、生後発達期のニューロン新生が関与している可能性があり、今後の詳細な解析が期待される。

【論文】

Wankun L Li, Monica W Chu, An Wu, Yusuke Suzuki, Itaru Imayoshi, Takaki Komiyama:
Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement
eLife, 2018; 7:e33006.

本研究課題は、米国カルフォルニア大学サンディエゴ校の小宮山尚樹博士の研究グループとの共同研究である。

掲載ページはこちら <https://elifesciences.org/articles/33006>

計画研究A03 郷班

ヒトとチンパンジーの脳の違いを発見

～霊長類脳の遺伝子発現変動とエピジェネティック変動の網羅的解析～

(本研究成果は、2018年8月1日に米国コールド・スプリング・ハーバー研究所発行の学術誌Genome Research誌に掲載されました。)

自然科学研究機構 生命創成探究センター
郷 康広

自然科学研究機構 生命創成探究センターの郷 康広 特任准教授(自然科学研究機構生理学研究所・特任准教授 併任)らは、中国科学院上海生命科学研究院、スコルコボ科学技術大学、自然科学研究機構基礎生物学研究所、京都大学霊長類研究所、京都大学野生動物研究センター、新潟大学脳研究所との国際共同研究として、ヒト、チンパンジー、ゴリラ、テナガザル、およびマカクザルの死後脳を対象とした遺伝子発現データおよびクロマチン修飾データの分析を実施することで、ヒトの脳において特異的な発現変動を示す複数の遺伝子群(モジュール)を発見し、そのモジュールに分類される遺伝子の数がチンパンジーと比べて7倍以上に及ぶことを明らかにしました。さらに、ヒトとチンパンジーの種の違いは、主に転写因子の発現状態・結合状態の差に起因するものであり、一方で、脳の領域間の差には、プロモーター領域におけるクロマチン修飾状態の違いが主に関与していることも明らかにしました。

ヒトの脳の肥大化、特に前頭前野の肥大化と、その結果としての高次認知機能の獲得や言語使用などによる複雑なコミュニケーション能力の獲得は、ヒトが他の霊長類と大きく異なっている部分です。本研究グループは、ヒトの最も大きな特徴である脳の進化を「ヒトとは何か?」という問いに対するひとつの切り口として捉え、ヒトとヒトに近縁な霊長類(チンパンジー・ゴリラ・オランウータン・テナガザル・マカクザル)を対象とし、それぞれの脳において遺伝子の発現がどのように時空間的に制御され表現型として現れるのか、その分子基盤を解明することを目的として研究を行いました。

研究グループは、ヒト脳の生物学的な特異性を明らかにすることを目的とし、ヒトの脳内における遺伝子の発現地図を作成した上で、ヒト6個体、チンパンジー6個体、ゴリラ2個体、テナガザル1個体の死後脳8領域(運動前野、前頭前野背外側部、前頭前

野腹外側部、一次視覚野、前帯状皮質、線条体、視床、小脳)を対象とした比較トランスクリプトーム解析を行い、その結果を比較しました。遺伝子発現が共に変動している共発現遺伝子の類似性をもとにクラスター解析を行ったところ、24のモジュールが発見され、そのうち4つがヒトに特異的、1つがチンパンジーに特異的なモジュールであることが分かりました。240個の遺伝子がチンパンジーの系統でのみ変動したのに対し、ヒト特異的な発現変動を示す遺伝子は1851個にも及ぶことが明らかとなりました。さらに、ヒト特異的な遺伝子の半数以上が、ヒト海馬のニューロンおよびアストロサイトにおいて遺伝子発現上昇を示すことも明らかになりました(図1)。

また本研究グループは、遺伝子発現の制御に重要なエピジェネティック変動、特に転写を促進すると考えられているヒストンのアセチル化状態の変動を調べるために、先行研究において得られたデータを用い、遺伝子発現の統合的な解析を行いました。その結果、ヒトとチンパンジーの種間において遺伝子発現の差を生み出す主要因は転写因子の発現状態・結合状態に起因するものであり、一方で、脳の領域間の差には、プロモーター領域におけるクロマチン

のアセチル化の状態の違いが主に関与していることを明らかにしました(図2)。

【論文】

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 Research 28, 1097-1110, 2018

転写因子の発現状態変化・結合状態の変化



プロモーター領域のクロマチン修飾状態の変化



図1:ヒトとチンパンジーの死後脳における発現変動遺伝子の解析。ヒトとチンパンジーにおいて遺伝子発現変動を示す9726遺伝子を発現パターン類似性をもとにクラスター解析した結果、24個のクラスター(モジュール)に分類することが可能となった。そのうち4つがヒト特異的、1つがチンパンジー特異的なモジュールであり、それぞれに分類される遺伝子の数の合計はヒトがチンパンジーの7倍以上(それぞれ1851遺伝子と240遺伝子)を占めていた。

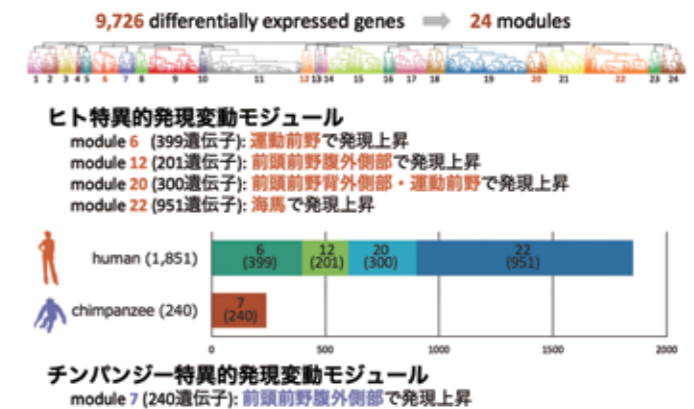


図2:種差・脳の領域差を生み出す遺伝子発現制御機構。ヒトとチンパンジーの間の遺伝子発現の差には、転写因子の発現状態変化や結合状態の変化が主要因となっているのに対して、脳の異なる領域における遺伝子発現の差を生み出す主要因は、プロモーター領域のクロマチン修飾状態の違いであることを明らかにした。

プレスリリースはこちら <https://www.excellis.orion.ac.jp/pr/20180802pr01.html>
掲載ページはこちら <https://genome.cshlp.org/content/28/8/1097>

公募研究A03 和多班

聞こえない小鳥でも個体ごとに特徴のある歌をうたう ～聴覚によらない生得的なメカニズムが発声パターンの個体差を生む～

(本研究成果は、2018年6月7日にScientific Reportsに掲載されました。)

北海道大学 大学院理学研究院
和多 和宏

北海道大学大学院理学研究院の和多和宏准教授らの研究グループは、聴覚を剥奪されたカナリア(学名 *Serinus canaria*)においても、生後発達する歌に個体ごとに個性があること、また毎年季節性に歌発達が繰り返されるにも関わらずその個体差が維持されることを明らかにしました。これは、感覚入力に依存しなくても発声(運動)パターンに個体差を作り、維持する神経行動メカニズムの存在を示唆します。

ヒトの言語や小鳥の歌は、親など他個体の発声をまねて類似した音を発することで獲得され、これを発声学習といえます。発声学習で獲得される発声パターンには個体差が生まれ、それが個体識別や個体間コミュニケーションに重要な役割を果たします。しかし、聴覚入力の有無によって発声パターンの種特異性や個体差の発達にどのような影響があるかは、よく分かっていませんでした。

小鳥として親しまれている鳴禽類ソングバードは、発声学習の動物モデルとして行動神経科学研究で長く用いられてきました。本研究では、ソングバードの一種のカナリアを用い、発声学習のお手本となる親鳥の歌や自分の声が聞こえない状態で、どのように歌が発達し維持されるのかを詳細に解析しました。カナリアは毎年季節性に新しく歌を学びます。通常、1年目に獲得した音要素の種類を部分的に維持しつつ、新しく加えたりなくしたりして歌を変化させます。今回の研究ではこの毎年の歌変化に特に着目して実験を行いました。その結果、カナリアは聴覚入力がない場合でも正常な場合と同様の期間に歌を発達させ、種特異的な発声パターンを固定化することがわかりました。この聴覚

入力に依存せずに発達してくる歌には、個体ごとに異なる音響特性をもっていることがわかりました。また、次の年になると前年の歌の特徴を維持しながら、部分的に新しく音要素を入れ替えることを発見しました。耳が聞こえない場合、歌のレパートリー数は減りますが、歌を構成する音要素の数や配列などには違いがありませんでした。このことは、ある割合の音要素を維持しながら残りを入れ替えるという、毎年歌の変化が聴覚によらずに制御されていることを意味します。耳が聞こえない個体も固定化した歌を次の年にいったん崩し、再び固定化させたときに前年の歌の特徴、つまり個体差のある音響特性をもつ歌を再発達してることがわかりました。このことは、たがために歌って偶然に固定化されてしまった発声パ

ターンを歌っていたのではないことを意味します。つまり、カナリアの歌の個体差は聴覚に依らず、生得的な要因を土台にして発達していると考えられます。

聴覚による発声学習には、歌のレパートリーを増やし、メスにとって魅力的な歌を獲得することで個体差を際立たせるなど重要な役割があります。その音声発声学習の行動基盤に、種や個体ごとの制約などの生得的な要因が影響していることが考えられ、さらなる研究でその関わりが明らかになることが期待されます。

【論文】

Chihiro Mori, Wan-chun Liu, Kazuhiro Wada:
Recurrent development of song idiosyncrasy without auditory inputs in the canary, an open-ended vocal learner
Scientific Reports 8, 8732, 2018

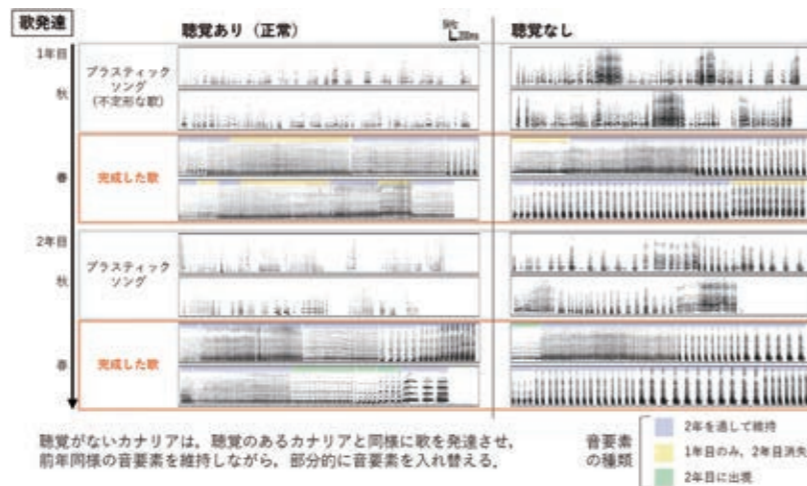


図:カナリアの歌発達を聴覚ある・なしで比較した図。歌は縦軸が周波数、横軸が時間のスペクトログラム(声紋)で示した。聴覚がなくとも、正常な場合と同様に発声パターンを変化させ、種特異的な(カナリアの歌としての特徴をもった)歌を完成(固定化)させた後、次の年に、前年と同様の音要素を維持しつつ、部分的に音要素を入れ替えていた。

プレスリリースはこちら https://www.hokudai.ac.jp/news/180613_pr2.pdf
掲載ページはこちら <https://www.nature.com/articles/s41598-018-27046-4>

公募研究A01 河田班

人類で進化し、多様性が維持されている「こころの個性」に関わる遺伝子を特定

(本研究成果は、2018年8月21日にアメリカ進化学会とヨーロッパ進化学会が共同で出版する新しい雑誌「Evolution Letters」に掲載されました。)

東北大学 大学院生命科学研究所
河田 雅圭

東北大学大学院生命科学研究所の佐藤大気(博士後期課程学生)と河田雅圭教授は、哺乳類15種のゲノム配列を用いて、精神疾患関連遺伝子588個の進化速度を推定しました。その結果、3つの遺伝子(*CLSTN2*, *FAT1*, *SLC18A1*)が人類の進化過程で自然選択を受けて加速的に進化してきたことを見出しました。中でも、*SLC18A1*遺伝子の136番目のアミノ酸座位は、ヒト以外の哺乳類は全てアスパラギン(Asn)でしたが、ヒトにはスレオニン(Thr)とイソロイシン(Ile)という2つの型がありました。そして、Thr型(136番目のアミノ酸がThrである*SLC18A1*遺伝子)とIle型(同アミノ酸がIle)はヒト集団中に約3:1という割合で存在しています。つまり、人によって持っている136番目のアミノ酸が異なり、各個人は3つの遺伝子型(Thr/Thr, Thr/Ile, Ile/Ile)のどれかを持っているということになります(日本人では、約52%の人がThr/Thr型、約40%の人がThr/Ile型、約8%の人がIle/Ile型の遺伝子を持っています)。

*SLC18A1*遺伝子は小胞モノアミントランスポーター1(Vesicular Monoamine Transporter 1: VMAT1)をコードしており、神経や分泌細胞内で分泌小胞に神経伝達物質を運搬する役割を果たしています(図1)。上記のアミノ酸置換が生じた座位は、タンパク質の機能制御に関わるドメインに属していることから、神経伝達物質の運搬に影響を与える可能性が高いと推測されます。実際、Thr型とIle型の違いがタンパク質の機能やヒトの精神に与える影響についてはいくつかの先行研究があり、Thr型

の方が小胞への神経伝達物質の取り込み効率が低いほか、うつや不安症傾向、精神的個性の一つである神経質傾向はThr型の方が強いことが示されています。また、Thr型は双極性障害や統合失調症などとの関連が指摘されています。これらをふまえると、人類の進化過程で*SLC18A1*遺伝子に生じた遺伝的变化は、ヒトの精神機能に影響を与えた可能性があります。

一方で、Thr型とIle型はどちらが先に出現したのか、また、なぜうつや不安傾向などに関わる遺伝的変異が集団中に高頻度で存在するのかなど、その進化機構は不明でした。そこで本研究ではさらに、シミュレーション解析を交え、Thr型とIle型の進化プロセスの解明、およびこの多型に働く自然選択の検出を試みました。その結果、ネアンデルタール人など古人類の時点で既にThr型は存在していること、Ile型は人類が出アフリカを果たした前後で出現し、有利に働く自然選択を受け頻度を増加させていったこと、一方で、アフリカの集団では、Ile型の頻度は低く、自然選択を十分に受けていないことが明らかとなりました。また、ヨーロッパやア

ジアの集団では、この多型座位の付近で有意に遺伝的多様性が増加しており、多型を積極的に維持する平衡選択が働いていることが明らかとなりました(図2)。

つまり、不安傾向や神経質傾向などをより強く示すThr型は、チンパンジーとの共通祖先から人類の進化の過程で、何らかの有利な影響を与えていたと考えられます。その後、ヒトがアフリカ大陸を出て、ヨーロッパやアジアなどに広がった際に、抗うつ・抗不安傾向を示すIle型が、自然選択を受け有利に進化したことが推測されます。しかし、Ile型とThr型は、どちらか一方に完全に置き換わることなく、両方の遺伝子が積極的に維持されるような自然選択が働いていると考えられます。

本研究は、ヒトの精神的特性がその進化過程で強い自然選択を受けてきたことを示すとともに、私たちのこころの多様性に関わる遺伝的変異が自然選択によって積極的に維持されていることを初めて実証したものです。私たちの「十人十色」なあり方には、進化的な意義があるのかもしれない。本研究は、ヒトの精神的個性の違いや、うつ症状・不安症をはじめとする精神疾患の進化的意義を明らかに

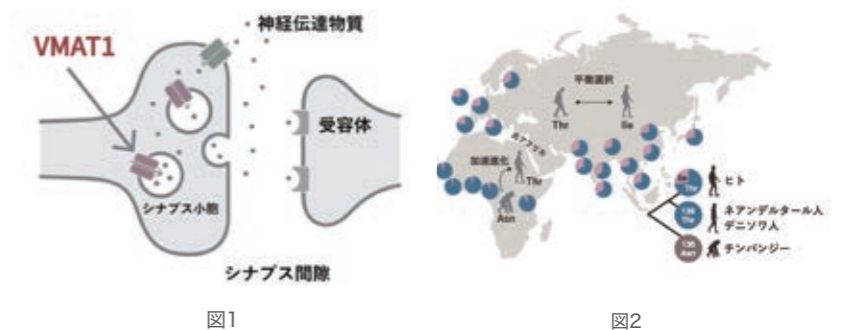


図1: *SLC18A1* (VMAT1:小胞モノアミントランスポーター1)の模式図。神経細胞内でシナプス小胞にセロトニンやドーパミンといったモノアミン神経伝達物質を蓄える働きを持つ。Thr型は、Ile型に比べて小胞へのモノアミンの取り込みが少ない。

図2: 世界各地の集団におけるThr/Ileの頻度と自然選択の様子。アフリカ以外の集団ではIle型の頻度が高く、平衡選択によって積極的に多型が維持されている可能性が示された。

するもので、精神疾患を含めた多様な個性の捉え方や社会的意義を考える上で、大きな示唆を提示するものと思われる。

本研究の成果は、8月21日にEvolution Letters誌に掲載されました。Evolution Letters誌は、アメリカ進化学会とヨーロッパ進化学会が共同で出

版する新しい雑誌で、進化学分野の最先端の研究結果が掲載されました。本論文はオープンアクセスで、自由に閲覧可能です。

本研究は、文部科学省科学研究費、新学術領域「個性創発脳」(17H05934)の支援を受けて行われました。

【論文】

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

プレスリリースはこちら <https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/research/results/detail?id=48176.html>
掲載ページはこちら <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/evl3.81>
Editor Blog <https://evolutionletters.wordpress.com>

計画研究A02今吉班

2018年10月17日
遺伝子のスイッチを「光」と「薬剤」で制御できる新技術を開発

(本研究成果は、2018年10月9日に「Cell Reports(セル・リポーツ)」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・オフできる新しいテトラサイクリン誘導系(Tet)システムを世界で初めて開発しました。

これまで酵母細胞などでは、光もしくは薬剤を用いて遺伝子発現を制御する技術は知られていましたが、哺乳類細胞ではその効率が必ずしも満足いくものではありませんでした。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Tetシステムと組み合わせることにより、遺伝子発現のオン・オフを「青色光」と「薬剤」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-Tetシステム)を用いることにより、マウスの脳の神経幹細胞や神経細胞あるいは皮膚中に存在する細胞など、さまざまな哺乳類細胞において、それらの遺伝子発現を光と薬剤で効率良く制御で

きることを示されました。本研究成果によって、幹細胞の細胞増殖や細胞分化に関する遺伝子のダイナミックな発現パターンを「光」と「薬剤」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, Suzuki Y, Nagasaki SC, Okuno H, and Imayoshi I: Light control of the Tet-gene expression system in mammalian cells. *Cell Reports* 25, 487-500, 2018

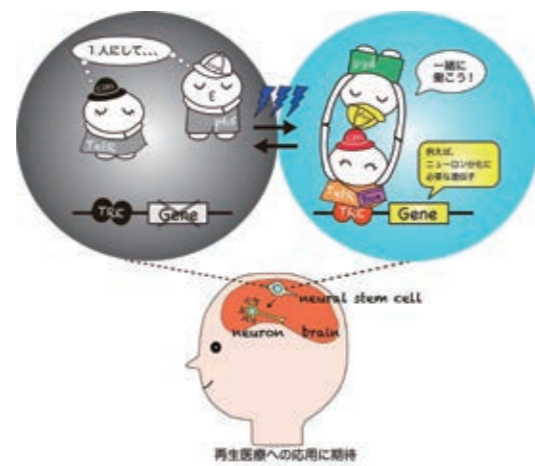


図1

プレスリリースはこちら http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2018/181010_1.html
掲載ページはこちら [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(18\)31456-6](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(18)31456-6)

計画研究A02 中島班

細胞の個性を胚葉を越えるまで書き換え-免疫細胞からニューロンの作製に成功
~脳梗塞や脊髄損傷など神経疾患治療への応用が期待される成果~

(本研究成果は、2019年1月9日に国際学術雑誌『Neuron』のオンライン版に掲載されました。)

九州大学 大学院医学研究院
中島 欽一

九州大学大学院医学研究院の松田泰斗助教、今村拓也准教授、中島欽一教授らの研究グループは、世界で初めて、脳や脊髄の中で通常は免疫細胞として働くミクログリアに、たった1つの遺伝子(NeuroD1)を導入するだけで、機能的な神経細胞(ニューロン)へ直接変化(ダイレクトリプログラミング)させることに成功しました。

脊髄損傷や脳梗塞などによって神経回路が傷つき失われると、神経伝達機能が絶たれ、運動機能などが障害されます。運動機能回復のためには、新しいニューロンを損傷部位に供給することで、失われた神経回路を再構築する必要があります。ミクログリアは、神経損傷部位に集積して死細胞を除去する性質

がある脳・脊髄内の免疫担当細胞ですが、通常はニューロンへ変化することはありません。研究グループは、脳の発生過程でニューロン産生に関わる重要な遺伝子であるNeuroD1をミクログリアへ導入すると、ミクログリアの運命制御に関わるエピジェネティクスの書き換えが起こり、結果としてニューロンへのダイレクトリプログラミングが誘導されることを明らかにしました。人為的操作により作製されたニューロンは、既存のニューロンと類似した遺伝子発現パターンを示すだけでなく、シナプスを形成することで神経回路に組み込まれ、自発的な神経活動を行います。このように、作製したニューロンは生体のニューロンと同様の性質を有していることがわかりま

した。この成果は、損傷部位に集積したミクログリアからニューロンへダイレクトリプログラミングすることで実際に運動機能回復が見られる可能性を示しており、将来的な神経疾患治療への応用が期待できます。

【論文】

Matsuda T, Irie T, Katsurabayashi S, Hayashi Y, Nagai T, Hamazaki N, Adefuin AM, 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*, 2019, Doi:10.1016/j.neuron.2018.12.010

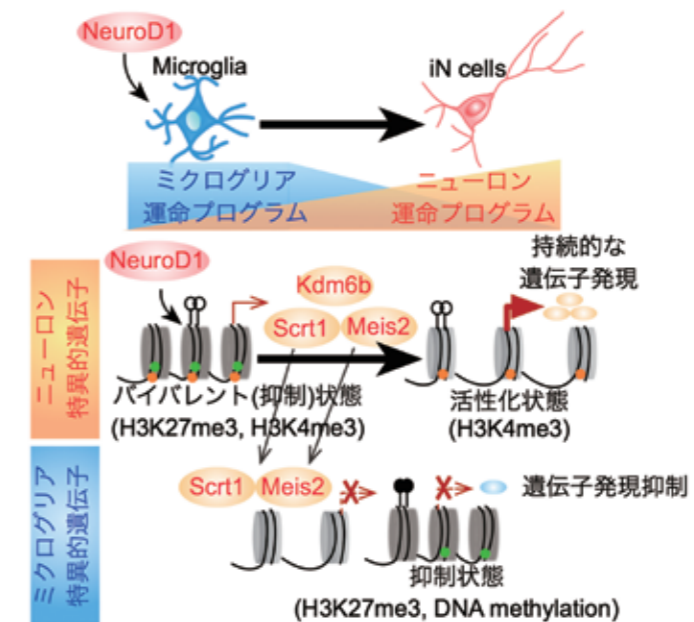


図: NeuroD1はミクログリア内のバイバレント状態にあるニューロン特異的の遺伝子に結合し、ニューロン運命プログラムを発動する。ニューロン特異的の遺伝子の中には転写抑制因子(Scr1やMeis2)も含まれ、それらはミクログリア特異的の遺伝子発現に関わる転写因子の遺伝子を抑制し、ミクログリア運命プログラムを止める。

プレスリリースはこちら <https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/307>
掲載ページはこちら [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(18\)31086-9](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(18)31086-9)

計画研究A02 今吉班

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

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

京都大学 生命科学研究所
今吉 格

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

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

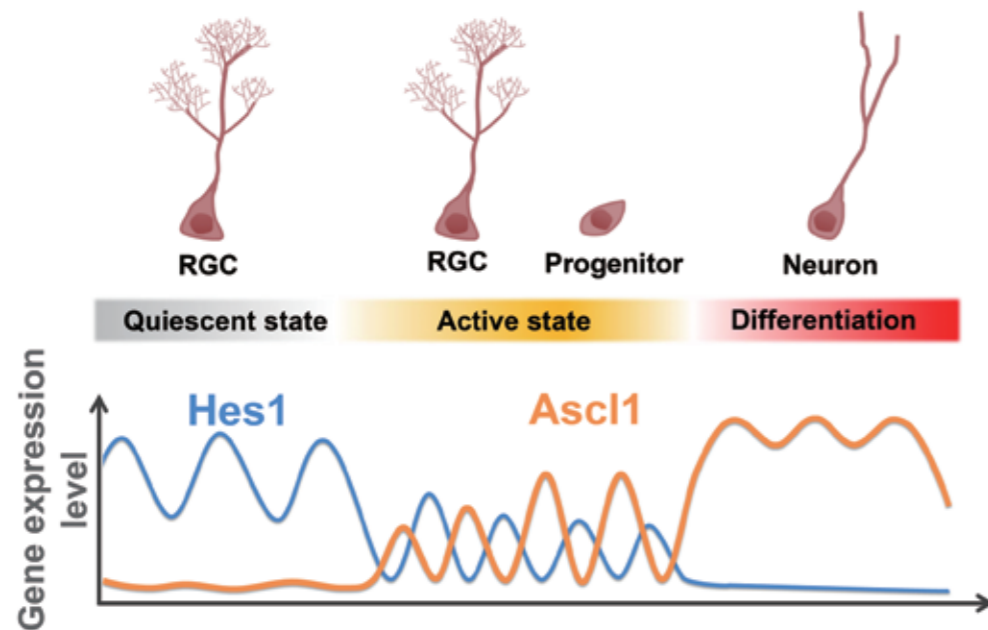
ら、胎児期の神経幹細胞ではHes1とAscl1の発現が振動しており、この振動発現によって活性化状態になることがわかっていました。しかし、休眠状態に陥るメカニズムは明らかになっていませんでした。

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

経幹細胞が休眠化することが明らかになりました。

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

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



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

公募研究A03 佐々木班

精神的ストレス応答の個体差に関連した脳活動を発見

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

東京大学大学院 薬学系研究科
佐々木 拓哉

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

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

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

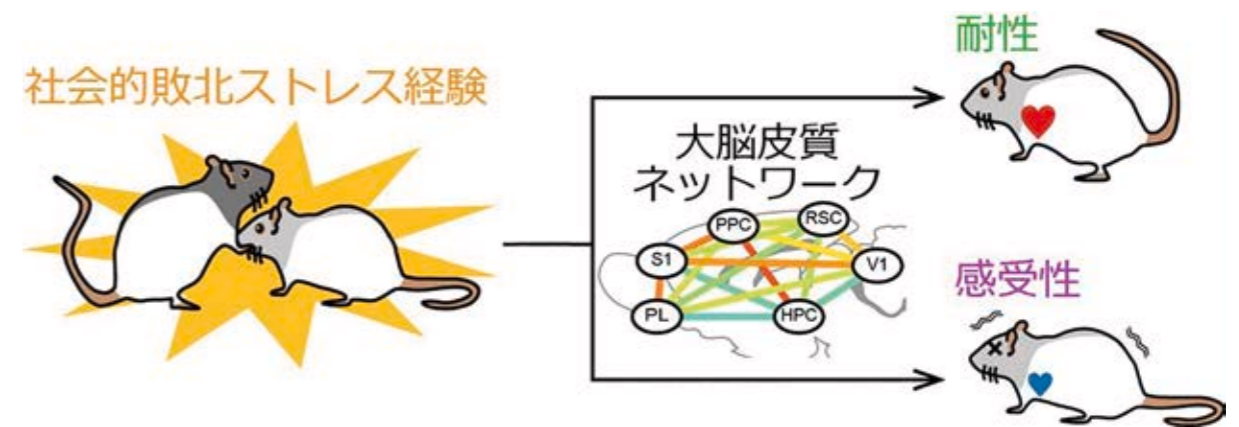
電極を埋め込み、その神経活動を記録しました。1つ目の論文(Abe et al., *Scientific Reports*, 2019)では、ストレス応答の感受性が高い動物群において、腹側前頭前皮質の神経発火頻度が特に顕著に低下することを見出しました。2つ目の論文(Nakayama et al., *Scientific Reports*, 2019)では、動物がストレス負荷を受ける前の広範な大脳皮質活動を記録し、多数の脳波信号データに機械学習を適用して解析しました(図)。その結果、多数の大脳皮質領域で生じるデルタ波やシータ波など、特定の周波数帯の脳波強度の相関が、その後のストレス応答の感受性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

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

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

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

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



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

公募研究A01 中澤班

公募研究A03 勢力班

自閉スペクトラム症患者に生じている遺伝子突然変異が脳の発達や社会性に異常をもたらす分子メカニズムを解明

(公募研究代表者(A01)中澤敬信と公募研究代表者(A03)勢力薫との共同研究)がNature Communicationsに掲載されました。

東京農業大学生命科学部 バイオサイエンス学科 中澤 敬信
大阪大学大学院薬学研究科 神経薬理学分野 勢力 薫

自閉症は、社会的相互作用やコミュニケーションの障害、反復的行動、興味の限局、認知機能の低下など、多岐にわたる症状を示す疾患です。胎児期から始まる脳発達の異常によって発症すると考えられていますが、発症の原因やメカニズムは不明な点が多く残されており、多くの自閉症患者の発症の原因は不明です。また、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やそれに基づく創薬が求められています。自閉症は、孤発症例が多いことなどから、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や、その変異の個体に及ぼ

す影響を解析した報告例はほとんどありませんでした。本研究グループは、自閉症患者から最も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Pogo transposable element with zinc finger domain (POGZ)タンパク質が脳の正常な発達に必要であることを発見しました。また、POGZに変異を持つ患者由来のiPS神経幹細胞の分化異常を見いだしました。さらに、ヒト型疾患モデルマウスを作製・解析することにより、突然変異によるPOGZの機能低下によって、マウス脳の発達期における神経細胞の発達、および自閉症と関連する社会性行動に障害を与えることを見いだしました。この成果は科学雑誌「Nature Com-

munications」に令和2年2月26日に掲載されました。

【論文】

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. Nature Communications 11:859 (2020).

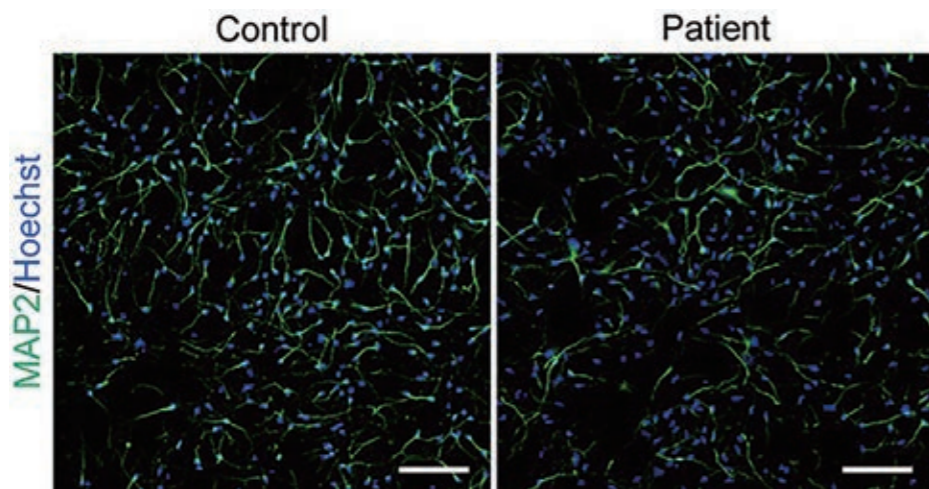


図. 患者iPS神経幹細胞(Patient)は健常者由来のもの(Control)に比べて神経細胞への分化能が低い。本研究により、健常者(両親)にはなく、患者(子ども)に突然生じる変異が、自閉症の原因の一つであることが示唆されました。本研究は将来的に、自閉症の発症の分子メカニズムに基づいた疾患の細分類化および患者選択的な治療戦略の構築に貢献することが期待されます。

プレスリリースはこちら https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200226_2
Nature Communications掲載ページはこちら <https://www.nature.com/articles/s41467-020-14697-z>

公募研究A01 和田班

自閉スペクトラム症者でのスポーツの苦手は道具が身体の一部のように感じられないからかもしれない

(本研究成果は2020年2月4日付でScientific Reports誌に掲載されました。)

国立障害者リハビリテーションセンター研究所 和田 真

発達障害の1つである自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder, ASD)では、球技などスポーツの不得手や道具使用の困難が知られています。その背後には、身体と空間の関係の問題や予測の障害が考えられてきましたが、いまだ、はっきりとしたことはわかっていません。

国立障害者リハビリテーションセンター研究所の和田真室長(本領域公募班研究代表)は、静岡大学の宮崎真教授らと共同研究で、「皮膚兎錯覚」とよばれる現象を用いて、自閉スペクトラム症者の身体知覚を調べることで、球技などスポーツの苦手となりうる現象を発見しました。

皮膚兎錯覚とは、素早く連続する触覚刺激をまず皮膚の一点に与え、続いて、別のもう一点に触覚刺激を与えると、二点のあいだで皮膚上を小さな兎が跳ねていくような感覚が生じます(皮膚兎錯覚、左図)。つまり、実際には刺激されていない皮膚上の点に、錯覚としての触覚が生じます。これまでに宮崎らは、両手の人差し指でスティックを持った状態で指にタップが与えられると、この錯覚がスティック上で生じることを報告しています(スティック兎錯覚、右図)。本研究では、これらの実験課題を用いて、自閉スペクトラム症者の球技や道具の苦手の背景を調査しました。

和田真室長は、自閉スペクトラム症者で皮膚兎錯覚が定型発達(Typically Developing, TD)の一般集団と同程度に生じるにも関わらず、自閉スペクトラム症者の1/3強で、この錯覚がスティック上で生じにくいことを発見しました(図2)。そして、この傾向を持つ人全員が、球技などスポーツの苦手を報告しておりました。つまり、道具が身体の一部のように感じられないことがスポーツの苦手の原因になりうることを示唆されました。

この研究を発展させることで、特に道具使用や身体に関連した多様な障害特性に対応した支援手法の選択や開発につなげることが期待されます。

【論文】

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.

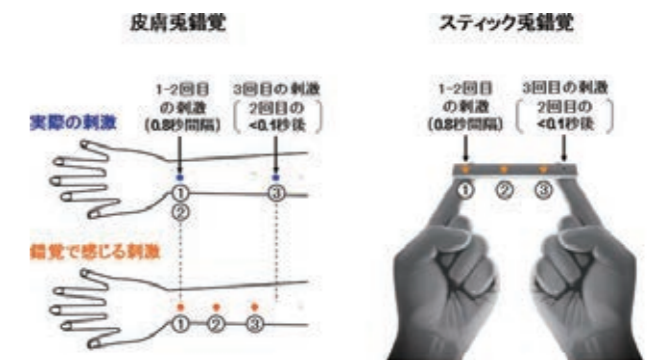


図1. 皮膚兎錯覚とその派生形であるスティック兎錯覚(宮崎教授作成)素早く連続する触覚のタップをまず皮膚の一点に与え、続いて、別のもう一点にタップを与えると、二点のあいだで皮膚上を小さな兎が跳ねていくような錯覚が生じます(皮膚兎錯覚、左図)。つまり、実際には刺激されていない皮膚上の点に、錯覚としての触覚が生じます。これまでに宮崎らは、両手の人差し指でスティックを持った状態で指にタップが与えられると、この錯覚がスティック上で生じることを報告しています(スティック兎錯覚、右図)。本研究では、これらの実験課題を用いて、自閉スペクトラム症者の球技や道具の苦手の背景を調査しました。

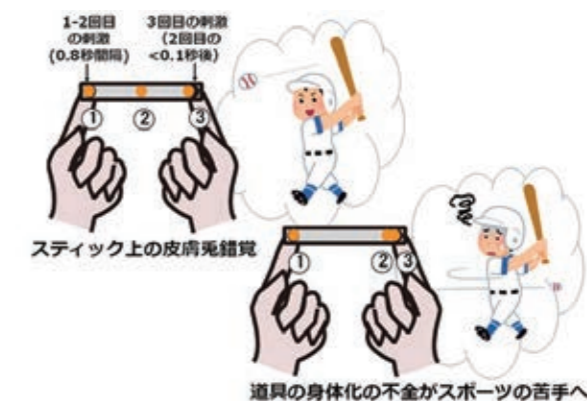


図2. スティック兎錯覚課題での刺激②の回答皮膚兎錯覚自体は、ASD者・TD者の双方で、顕著に生じることがわかりました。これに対して、スティック兎錯覚において、2番目の刺激(刺激②)をどの場所に答えているか、を調査しました。あるASDの参加者では、TD者の結果(左上)と同様に、スティックの間に刺激②を感じたと回答した一方、ある参加者では、スティック上では刺激を感じないとする回答が多く見られました(右下)。後者のような傾向は、実験に参加したASD者の1/3強にあたりました。実際には2番目は刺激されていない場所への回答であるため、皮膚兎錯覚自体は生じていたと考えられます。TD者ではこのような傾向はみられませんでした。

プレスリリースはこちら http://www.rehab.go.jp/hodo/japanese/news_2019/news2019-04.pdf
Scientific Reports掲載ページはこちら <https://www.nature.com/articles/s41598-020-58536-z>

公募研究A02 喜田班

記憶想起制御に対する海馬生物時計の役割とその分子機構の解明

(本研究成果は2020年12月18日付でNature Communications誌に掲載されました。)

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 喜田 聡

対面した相手を記憶する社会記憶は、ヒトを含めた動物の社会行動を決定する重要な要素です。特に対面した相手が初対面か既知かを認識する能力は社交性に強い影響を及ぼします。この社会認識能力には記憶を思い出す(想起する)能力が関わりますが、記憶する(記憶形成の)メカニズムの解明に比べると、記憶想起の機構解明は進展していませんでした。

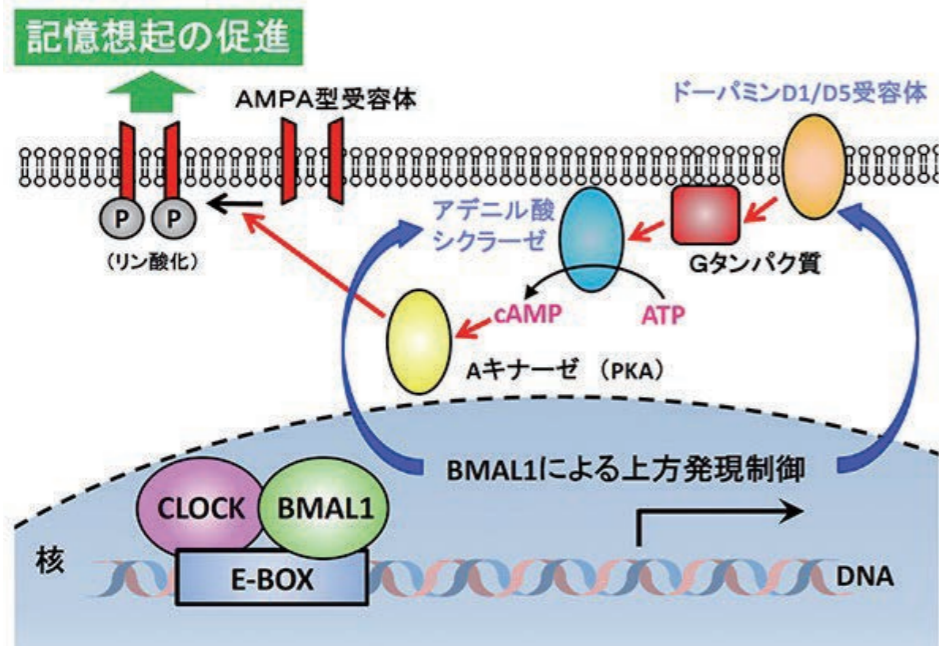
喜田聡らのグループでは、人は夕方の時間帯に記憶が不確かになることから、脳内の生物時計が記憶と関係するとの仮説を立てて、記憶に対する生物時計の役割の解明に取り組んできました。この解明のために、記憶の中核である海馬において生物時計を制御する時計遺伝子

BMAL1の動きを阻害した、すなわち、海馬の生物時計の動きを阻害した遺伝子操作マウスを作製しました。社会記憶テストを行った結果、この遺伝子操作マウスはどの時間帯でも記憶できるのですが、夕方の時間帯(明期開始後10時間)に記憶を思い出せなくなっていることが判明しました。さらに、この遺伝子操作マウスでは、神経伝達物質ドーパミンによる情報伝達が損なわれ、その結果、cAMP情報伝達経路の活性が低下し、この情報伝達経路によるAMPA型グルタミン酸受容体(AMPA型受容体の845番目のセリン)のリン酸化が低下していることが明らかになりました。このことは、グルタミン酸のリン酸化を阻害した遺伝子操作マウスも、同様に社会

記憶想起の障害を示すことから支持されました。以上の研究結果から、海馬の生物時計は、ドーパミンからcAMP、そして、グルタミン酸受容体のリン酸化に至る情報伝達を活性化することで、記憶想起を正に制御していると結論しました。この成果を応用することで、加齢に伴う想起障害の改善や認知症の症状が緩和されることも期待できます。

【論文】

Hasegawa S, Fukushima H, Hosoda H, Serita T, Ishikawa R, Rokukawa T, Kawahara-Miki R, Zhang Y, Ohta M, Okada S, Tanimizu T, Josselyn SA, Frankland PW, Kida S: Hippocampal clock regulates memory retrieval via Dopamine and PKA-induced GluA1 phosphorylation. Nature Communications. 10, 5766, 2019. doi:10.1038/s41467-019-13554-y.



論文のサイトはこちら <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13554-y>
 プレスリリース 日本語版はこちら https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics_20191219-1.html
 英語版はこちら https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00081.html
 海外メディアの反応はこちら <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13554-y/metrics>

公募研究A02 横井班

愛情ホルモンが左右するメダカの異性の好み
～オスとメスで逆に働くオキシトシン～

(本研究成果は2020年2月18日付でProceedings of the National Academy of Sciences誌に掲載されました。)

北海道大学大学院薬学研究院 横井 佐織

北海道大学大学院薬学研究院の横井佐織助教、岡山大学大学院自然科学研究科の竹内秀明特任教授/東北大学大学院生命科学研究科教授(併任)及び基礎生物学研究所などの研究グループは、メダカが親密な異性を好むか否かをオキシトシンが制御していることを明らかにしました。

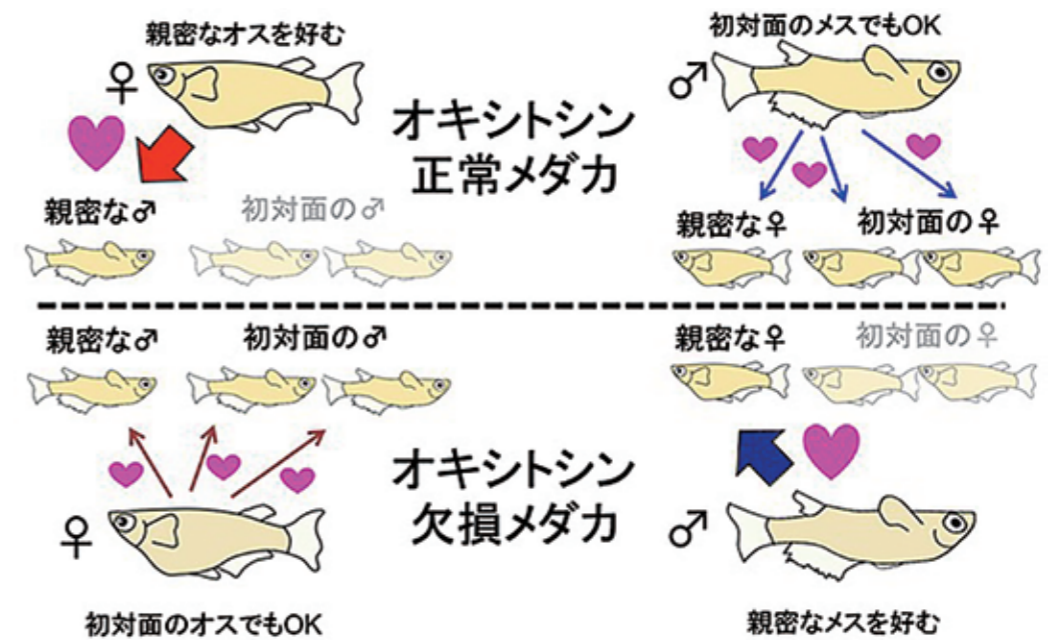
メダカのメスには「そばにいたオス」を目で見て記憶し、そのオスの求愛を積極的に受け入れる傾向がある一方、オスは親密度に関係なくメスに求愛します。本研究では、「愛情ホルモン」として知られるオキシトシンに着目し、メダカでの異性の好みに対する効果を検証しました。オ

キシトシン遺伝子を壊したメダカを用いて実験をしたところ、メスではオスに対する好みは消失し、見知らぬオスを積極的に受け入れましたが、オスでは三者関係(オス、オス、メス)において、初対面のメスには無関心である一方、親密なメスに対してはライバルオスを追い払ってメスのそばに居る様子が観察されました。ヒトなどでは、オキシトシンには親密な他者に対する愛着を強める働きがあるとされていますが、メダカのオスでは逆に愛着を下げる方向に働くことが明らかとなりました。このことから、オキシトシンが動物種や性別によって「愛情ホルモン」以外の働きを持つと考えられます。

行動異常を示したメダカの脳ではいくつかの遺伝子の発現量に顕著な変化があり、その遺伝子はヒトにも存在したことから、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。

【論文】

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 U S A. 2020;117(9):4802-4808. doi:10.1073/pnas.1921446117



プレスリリースはこちら <https://www.hokudai.ac.jp/news/2020/02/post-627.html>
 詳細はこちら https://www.hokudai.ac.jp/news/202018_pr.pdf
 Proceedings of the National Academy of Sciences掲載ページはこちら <https://www.pnas.org/content/117/9/4802>

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発見しました。

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し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

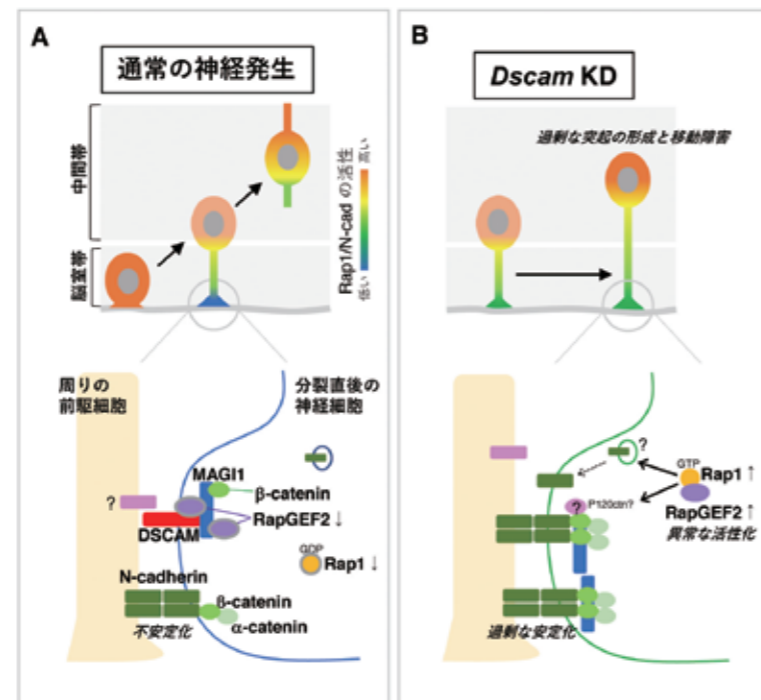
に関わるということが示されたのは、今回の研究が初めてである。

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所の今吉格 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誘導系システムを開発しました。

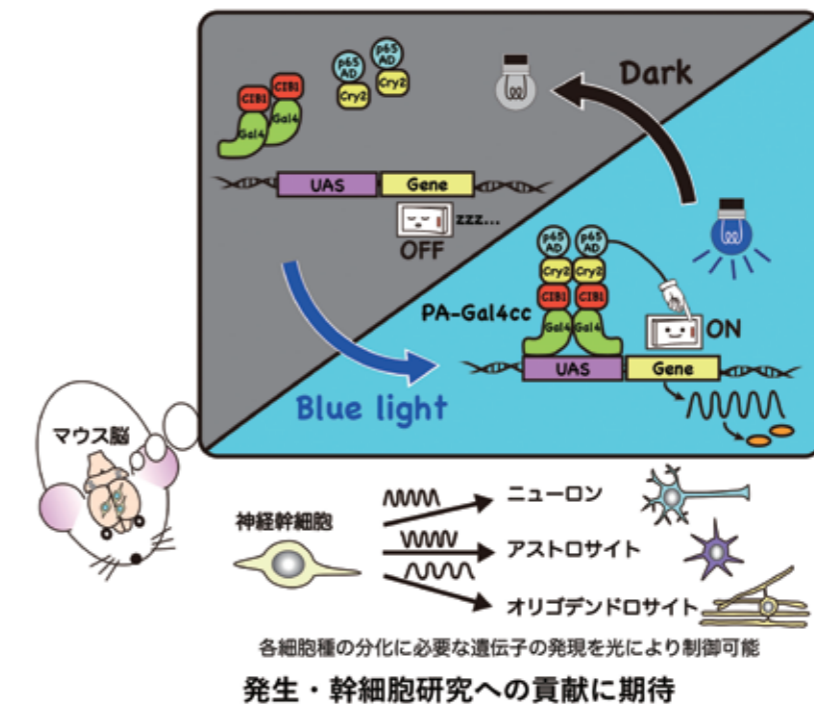
これまで酵母細胞などを用いて、光を利用した遺伝子発現制御技術が改良されてきましたが、哺乳類細胞では機能しない場合が多く存在しました。そこで本研究グループは、シロイヌナズナ由来の光受容体に着目し、それを従来の遺伝子発現制御技術であるGal4/UASシステムと

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

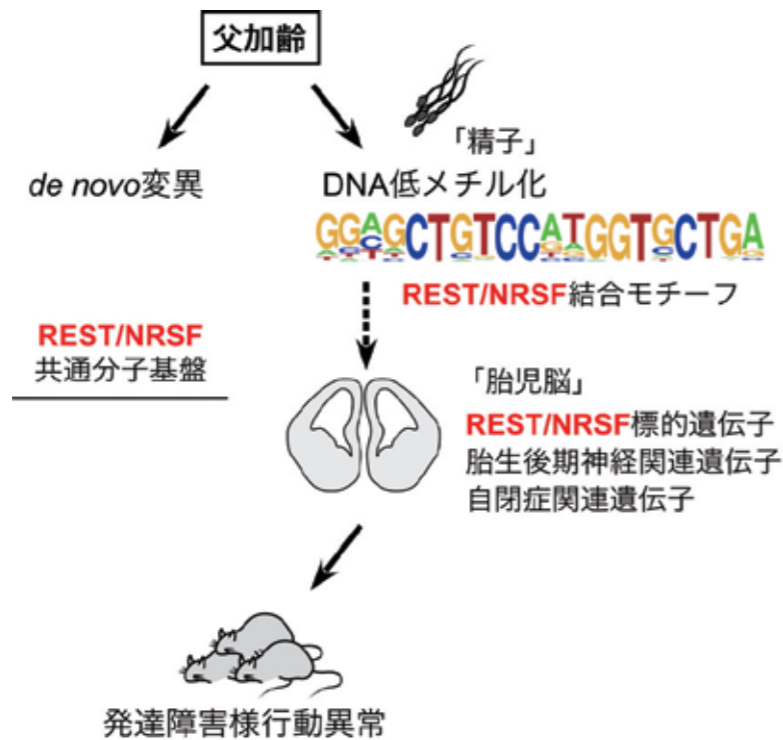
(計画研究A02大隅典子らの研究がEMBO Reportsに掲載されました)

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も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

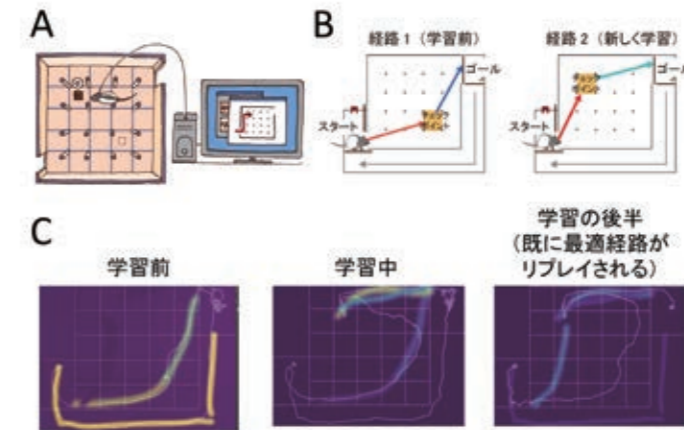


図.(A) ラットに空間迷路を解かせる。ラットに埋め込んだ電極から海馬の神経細胞の活動を記録し、その活動に基づいて、ラットの脳がどのような場所や行動の情報を再生しているか推定する。(B)はじめにラットは、スタートから報酬が置かれるチェックポイント(黄色)を経てゴールに辿り着くように訓練される(左、経路1)。次に報酬位置を、右図のように新しい場所に置き換えると、ラットは様々な経路を採りながら試行錯誤を繰り返し、最終的には最適解の経路2を辿るようになる。(C)学習前は、経路1のリプレイのみが生じている(左)。学習に伴い、試行錯誤が始まると、経路1に加えて、経路2の一部のリプレイも生じる(中)。学習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

アルバート・アインシュタイン医科大学 廣井昇教授セミナー

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

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

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

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

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



九州大学でのセミナーの様子

パスツール研究所訪問記

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

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



<http://mousetube.pasteur.fr>

鹿児島大学法文学部人文学科
講師 菅野 康太

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

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

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



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

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

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

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

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



パスツール研究所にてThomas Bourgeron教授と

グラーツ大学・個人差研究室 Neubauer 教授訪問記

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



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

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

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



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

その後、ウィーン大学心理学部教授の



University College London訪問記

2017年9月8日-10月2日

2017年9月8日から10月2日まで、イギリス・ロンドンにあるUniversity College Londonを訪問してきました。現地ではGatsby Computational Neuroscience UnitのAapo Hyvärinen教授のもとでお世話になりました。Hyvärinen教授は機械学習や信号処理の分野で著名な研究者で、脳信号データ解析や画像処理などの応用でも多くの成果を挙げられています。彼が書いた独立成分分析の教科書は和訳されており、私は学生の頃にこの本で勉強して脳信号データ解析の研究を開始しました。脳波データに

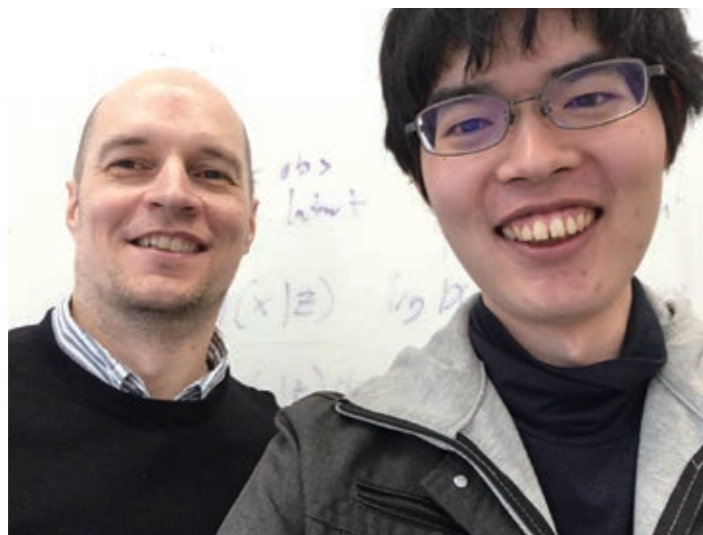
独立成分分析を適用した際の個人差(個性?)の問題に悩んでいたとき、この問題を解決するHyvärinen教授の論文を見つけて夢中で読んだことをよく覚えています。本滞在中もディスカッションを通じて大いに刺激を受けました。

滞在していたGatsby Unitは計算神経科学や機械学習の研究者が集まったユニットで、ほぼ毎日セミナーやティータイムが開かれ、教員や院生が活発に議論していました。神経生物学の研究機関であるSainsbury Wellcome Centreと同じ建物を使ってお

東京大学大学院 情報理工学系研究科
特任助教 松田 孟留

り、こちらともセミナーやパーティを通じてさかんに交流があるようでした。私が滞在している期間はちょうど新入生歓迎の期間と重なっており、新入生レクリエーションのロボットコンテストを観戦することができました。

Hyvärinen教授は日本人の共同研究者が多く、よく日本を訪問されています。先日京都でお会いしました。今後も日本とイギリスを互いに行き来して、共同研究を継続して行っていく予定です。



イスラエル訪問記

京都大学 医学研究科
特任助教 鈴木 裕輔

2017年9月9日夕方、イスラエル滞在の最終日に、テルアビブのビーチに面した小汚い料理屋で、ここに来ることになったきっかけを振り返ってみました。これまでの人生で、イスラエルを訪れることになるとは全く予想していませんでしたし、多くの人にとってもそうではないでしょうか。しかし私の場合、今回の訪問を期に、その機会は今後ずっと増えそうです。

2017年9月3日から8日まで、David Eilam 教授 (Dept. Zoology, Tel-Aviv Univ., 図1) のもとを訪ねました。Eilam 教授は、動物行動学をご専門としながらも、動物の行動を定量的に記述するために、様々な分野の知識・技術を積極的に導入されており、例えば、ネットワーク解析を用いて、動物の空間探索行動に潜むトポロジカルな構造を発見されています。これは、動物行動学と電気生理学が専門で、当時 Eilam 先生の大学

院生だった Shahaf Weiss 博士 (現 Max Planck Institute for Brain Research., 図2,3) との仕事です。その論文を、当時、私が新たな行動解析手法を模索するなかで偶然見つけ、幾つかの技術的な疑問点を Shahaf 博士に投げかけたのが、今回の訪問のきっかけだったように思います。その後、北米神経科学学会やオンラインでの議論を通して、共同研究の形が次第に明確になっていきました。今回の訪問の目的の一つは、Eilam 教授、Shahaf 博士と、空間探索行動から個性を抽出する試みについて議論することでした。実際に、ほぼ常時議論している状態となり、多くのアイデアや人間が現れ、刺激的な時間を過ごしました。Eilam 教授はまた、社会的相互作用が個体の空間探索行動に与える影響について研究されており、今年の7月に開催される「個性」創発脳 第一回国際会議で、その知見をご紹介いただけるかと

思います。

滞在中、Shahaf 博士の博士論文の公聴会が開催され、これに出席する機会をいただきました。聴衆が、学外学内問わず、電気生理学や都市工学の専門家など多彩な顔ぶれだったのが印象的でした。都市工学は一見すると彼の仕事と関連がなさそうですが、人を含めた動物の空間探索行動を都市設計に活かす試みと聞くと、確かに納得します。短い滞在期間でしたが、様々な分野の知識・技術が、密な人的ネットワークを介してぶつかり合い、新たな知識を創発する、スタートアップ大国の一端を垣間見た気がしました。

最後に、新学術領域「個性」創発脳の国際連携活動の一環として、ご支援いただいたことに深く感謝いたします。今回の訪問から生まれたプロダクトを育て、個性創発のメカニズムに迫る研究を推進していく所存です。



図1: David Eilam 教授と議論している写真。



図2: 公聴会后に学食で議論している写真。
中央が Derdikman 博士、右側が Shahaf 博士



図3: Shahaf 博士の公聴会の風景。
前で立っている二人のうち左側が Shahaf 博士、右側は指導教官の一人で Technion の Dori Derdikman 博士。

Columbia University訪問記

2018年8月21日-8月30日

2018年8月21日から8月30日まで、アメリカ・ニューヨークにあるColumbia UniversityのZuckerman Instituteを訪問しました。この研究所のCarol A. Mason教授のもとで10日間お世話になりました。Carol A. Mason教授はretinal ganglion cellという網膜の神経細胞の発生を担う分子メカニズムを研究されており、2013-2014年に北米神経科学学会会長を務められた先生でもあります。脳発生における幹細胞の分化運命を決定する分子として我々が着目している分子が、実は網膜でも働くことをCarol A. Mason教授が発見され、共同研究を行っていたことがきっかけで今回の訪問に至りました。

滞在中は、これまでの共同研究を進めるとともに、細胞のイメージング技術について学びました。この研究所には顕微鏡のファシリテーターがおり、疑問点や要望があればコンタクトを取って、自分の思い描く画像を取得できるように一緒に作業をしてもらえます。3D画像構築のコツやデータ処理について学ぶことが多く、こういった専門家の方がいると、研究は加速度的に進むと実感した次第です。また、研究所内でのセミナーの機会も頂きまして、多くの研究者からたくさんのアドバイスをいた

だくとともに、非常に密なディスカッションを行うことができました。

Carol A. Mason教授に連れられて、Columbia UniversityのIrving Medical CenterにいらっしやるRichard Vallee教授を訪問することもできました。この際、偶然居合わせたJames E. Goldman教授とも一緒にディスカッションをする展開になり、思わぬところで貴重なご意見を伺えたことは思いがけない収穫でした。また、所内でのポストドク候補の面接も兼ねたセミナーにも同席してもらい、こういった積極的なディスカッションの場が多いことも、海外で研究する意義の一つかもしれません。



東北大学医学系研究科 発生発達神経科学分野
助教 吉川 貴子

ニューヨーク訪問最終日には、The Rockefeller Universityの動物の言語研究で著名なErich D. Jarvis教授のもとを訪れ、こちらでもセミナーをさせて頂きました。さらに、我々が着目している仔マウスの超音波発声について、その解析方法や彼らが開発したソフトウェアの使用方法についてレクチャーしてもらいました。仔マウスの超音波発声の個性を定量するにあたり、有益なツールを得たことは大変貴重な機会となりました。

本領域からこのようなご支援をいただけたことに感謝するとともに、今後とも国際的な共同研究が発展できるように努めていきたいと思ひます。

Max Planck Institute訪問記

2018年10月20日-11月5日

2018年10月20日から11月5日まで、ドイツ・チュービンゲンにあるMax Planck Institute for Intelligent Systemsを訪問しました。現地ではProbabilistic Numericsグループの金川元信氏のもとでお世話になりました。このグループは、さまざまな数値計算の問題を統計学・機械学習の枠組みで捉え直すProbabilistic Numericsという新しい分野について、リーダーのPhilipp Hennig氏のもと研究を進めています。たとえば、機械学習でよく使われるカーネル法やガウス過程を用いて数値積分の問題を考察することで、最適な積分公式の導出や計算値の誤差の見積もりを統一的な視点から取り扱うことが可能になります。他にも、線形計算(線形代数の問題を数値的に解くこと)・最適化・微分方程式の解法などを、未知の量を

データから推定する問題と見なしてベイズ統計学を用いて定式化することで、既存のアルゴリズムの再解釈や改良について研究されています。

滞在中にはセミナー発表する機会もいただき、微分方程式モデルの推定に関して最近取り組んでいる研究についてさまざまなコメントをいただきました。応用例の1つとして、神経電位の数理モデルであるFitzHugh-南雲方程式のパラメータ推定が考えられます。

Intelligent Systemsにはロボット制御や3次元画像処理の研究グループもあり、研究所の庭にいた草刈りロボットが面白かったです。また、同じキャンパス内にはCybernetics Instituteもあり、こちらでは脳イメージングや計算神経科学の研究が行われているそうです。



東京大学大学院 情報理工学系研究科
特任助教 松田 孟留

German Cancer Research Center (DKFZ) 訪問記

2019年7月28日-9月30日

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病態生化学研究部
研究生 足立 透真

2019年7月28日から9月30日まで、ドイツ・ハイデルベルクにあるGerman Cancer Research Center (DKFZ)を訪問して来ました。DKFZでは、Professor. Dr. Stefan Pfisterが率いる小児神経腫瘍学研究室でお世話になりました。このグループは、ヒト、マウスのビッグデータや癌の患者さんから抽出した腫瘍細胞(PDX)を用いて、癌の分類、分子機構の解明、治療法の確立と、長年癌研究において最先端を走り続けています。研究は非常に体系的に行われており、Clinician, Bioinformatician, Biologistが三位一体となって、Core facilityに支えられながら実験を行っていました。研究室内では常にコーヒーを片手に持った議論が繰り返されており、綿密な実験計画立案、余分な実験の省略、研究室内、研究室外とのコラボレーションの迅速化が徹底されていると感じました。自分にとっては初めての海外留学でしたが、その研究スタイルや哲学の違い

に、感銘を受け続ける二ヶ月間だったと感じます。

小脳の顆粒前駆細胞は一見均一に見える細胞集団ですが、多様な個性を持ったサブグループが存在することが、これまでの我々の研究によってわかってきています。私は、この細胞の多様な個性がどうした機構によってもたらされるのかについて研究するために、この研究室に短期留学させていただきました。自分は小脳発生の研究を行っていますが、ここでは自分とは異なる様々なバックグラウンドの先生方が多様な観点から柔軟な発想でアドバイスをしてくださいました。特に、癌研究の視点から自分の研究を見直すことができるようになったことは自分の財産になったと思います。DKFZで私が行ったセミナーでは、私が捉えている顆粒前駆細胞のサブグループが癌の原因になっているという可能性についてご指摘いただきました。滞在中は、顆粒前駆細胞の単離培養、単離培養した顆粒

前駆細胞へのウイルスベクターを用いた遺伝子導入、単離した顆粒前駆細胞を再びマウス個体に導入する実験などを学ばせていただきました。現在もそのラボの皆様とは、共同研究という形で密接にコミュニケーションを取らせていただいています。

このような素晴らしい研究推進の機会を与えてくださった「個性」創発脳の新学術領域の関係者皆様に、心より感謝いたします。恵まれたチャンスをどこまで活かしかれたかはわかりませんが、将来研究者を志し、海外での研究も行いたいと考えている身としては、大変素晴らしい経験をさせてもらえたと感じています。この経験を活かして、今後も研究活動に邁進していきたいです。ありがとうございました。



Stefan Pfister教授



ウィーン訪問記

道義的に若手を名乗るのが少なからず憚られる年齢になった僕だが、ありがたいことに、定義の上ではまだ、若手としての要件を満たしているらしい。2019年の暮れも押し迫った12月に、国際連携の一環である若手派遣枠の補助を受け、ウィーンで開催された Brainhack Vienna および Prof. Georg Langs のチームとの研究ミーティングに参加させていただいた。本稿では、快く送り出してくださった「個性」創発脳の関係者の皆様への謝辞も兼ねて、その出張の事と次第について報告する。

ウィーン市庁舎から徒歩10分ほどの場所にある Complexity Science Hub Vienna において 2019年12月11日から三日間に渡り開催された Brainhack Vienna は、Evolutionary developmental biology (EvoDevo) をテーマとした、ハッカソン形式のイベントであった。主にヨーロッパ各国のニューロサイエンティスト達が集い、各々の研究者間で取り組むべき課題を設定・共有し、限られた期間の中で、それらを解決に導くための方法や、研究を進展させるための道筋について、各グループで手と頭を動かしながら議論していく。参加者は、どのグループに対しても自由に参加・離脱することができ、複数の小さな演習グループが流動的に作業を進めていくような形で、イベントは進行していった。

各グループで設定されたテーマとしては、例えば Roxane Licandro による「3D プリンタを用いたヒト脳ミニチュアの作成」や、precon_all の開発者 Robert Austin Benn による「ブタ脳の構造・機能解析」、Dr. Roberto Toro による「粒子法を用いた大脳皮質フォールディングのシミュレーション」、The Developing Human Conectome (dHCP) プロジェクトにおいてインフラストラクチャの構築と運用を担当している Dr. Jianliang Gao による「深層学習を用いた胎児脳セグメンテーション機能の実装」などがあった。僕は適宜、ヒト脳ミニチュアの作成手続きやその用途について Roxane と話したり、Roberto のプログラムに少し手を加えて遊んだり、dHCP プロジェクトを支える人々やバックボーン端末に関して Jianliang に尋ね

たりしていた。TRABIT のプログラムで King's College London に滞在している Lucas Fidon という青年は数学に長けており、Jianliang と四つに組んで Generalised Wasserstein Dice Loss の胎児脳セグメンテーションへの応用や、コードのアップデートについて、綿密な打合せをしていた。ハッカソンの合間には、Dr. Simon Neubauer による「Endocast 構造データを用いたヒト脳の形態解析」、Dr. Alexandros Goulas による「ヒト脳と哺乳動物脳のコネクトーム」といった複数のトークも挟まれ、会期の三日間は、あっという間に過ぎ去っていった。

Brainhack Vienna を終えて翌週、Georg のラボを訪ね、今後の胎児脳の発生発達に関する研究についてミーティングを行った。Georg は Medical University of Vienna にて Computational Imaging Research Lab (CIR) の Head を務めており、脳の形態や発生発達に対し、AI や機械学習を用いたアプローチによって多様な解析を試みている。CIR に隣接する Vienna General Hospital では、日々、臨床を目的として胎児の MRI が撮像されており、それらのデータの一部を参照して、Georg のラボでは研究が行われている。Georg 達とは 2019年3月から共同研究の地盤を固め、我々も、貴重な胎児脳 MRI を見せていただいている。目下、我々は MRI 上でセグメンテーションした胎児の脳を Inflated surface および Sphere へと変換した上で、縦断的に脳溝や脳回の変化をトレースし、その変化に内在する発達特性を明らかにしようとしている。今回の打合せでは、主に、セグメンテーションしたデータの解剖学的な意味づけと、Sphere 上のパラメーターを地図投影のように二次元平面にマッピングする手続きと表現



首都大学東京 大学院人文科学研究科
續木 大介

方法についてのディスカッションを行った。

滞在最終日。ウィーン国際空港で羽田行きの便を待ちながら、Ottakringer の Session IPA, Big Easy が注がれたグラスを眺めている。Ottakringer は 1837年に創設されたウィーンの醸造所だが、そんな伝統ある醸造所が、どちらかというとヨーロッパよりアメリカに寄せたテイストの Session IPA も醸し始めたという事実、少なからず驚いた。そういえば先週、町中のパブで試し、舌鼓をうった Monkeyking は、新進気鋭のブルワリー brewage によってリリースされたものだった。Monkeyking は、重厚で深い甘みすら感じられる、僕好みの Imperial IPA で、ことさら美味しかったのだが、これもまたホップフォワードな味わいが、ヨーロッパ発祥の古典的な IPA とは異なる個性を際立たせていた。由緒あるものを頑なに守るだけでは、ブランドを維持することは難しいのだろう。新しいものに果敢に挑戦し、良いものには丹念に磨きをかけていく、そういった姿勢とサイクルが時代を開いていく点に関しては、アカデミアとビール業界に共通するものであるように思える。

Big Easy の淡い琥珀に潜む酵母の味わいと爽やかなホップの香りを堪能しつつ、僕は今回のウィーン滞りで出会った人々、再会した人々のことを思い返す。英語では「前途あること」を bright という単語で表現する。ならば、Brainhack Vienna と Medical University of Vienna で邂逅し、言葉を交わした彼らは、熱意や知性という輝きに満ちた、bright という形容に相応しい光だ。願わくば僕自身も、一条の光でありたい。そして、数多の光の中で輝きながら、より強い光のさす方向へと歩を進めていきたい。心からそう思った。

計画研究A02 星野班

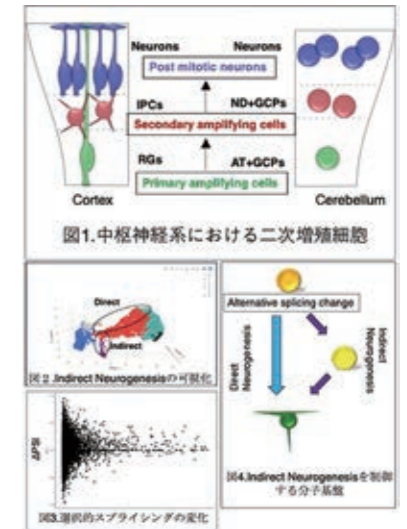


宮下 聡
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 病態生化学研究部
リサーチフェロー

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。

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

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。



計画研究A02 今吉班



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

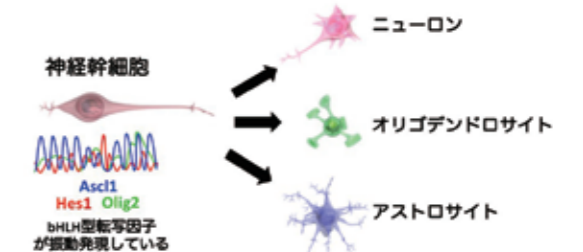
次世代シーケンサーを用い、ターゲット細胞 (または細胞群) の遺伝子発現を網羅的に定量解析できる RNA-seq が生命科学の研究で広まっている。私自身、所属研究室で実施されている RNA-seq の研究にはいくつか関わってはいたが、それらは細胞培養やフローサイトメトリーを利用したターゲット細胞の分離など、いわゆる「ウェット」な実験であり、取得したデータをより詳しく解析するためのバイオインフォマティクスや数理統計解析といった「ドライ」な実験にはあまり関わってこなかった。このような状況は、多くの生命科学研究者にも当てはまり、つまり、「ウェット」と「ドライ」の実験の両者を実施できる研究者は多くないと思う。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)

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

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

なってきた現状の中で、「若手研究者 データ解析・共有基盤創出チャレンジ」に採択いただき、「ウェット」な実験がメインだった私に、「ドライ」な実験に精通できる場を提供していただき、RNA-seq 取得データに対する解析手法・考察力を拡張することができた。特に、これまでは他人に解析依頼した結果のみから考察するだけであったが、本チャレンジにおいてデータ解析手法を習得したことで、さらに踏み込んだ解析を自身で実施できるようになった。

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。



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

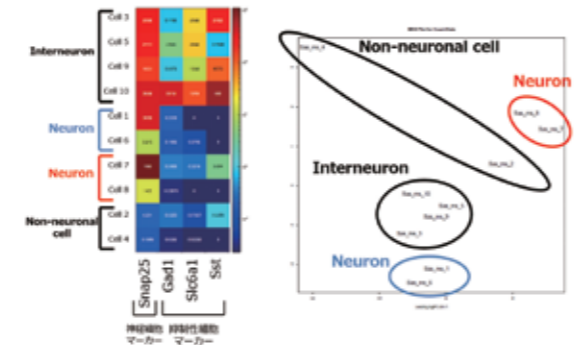


柳下 晴也

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。



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

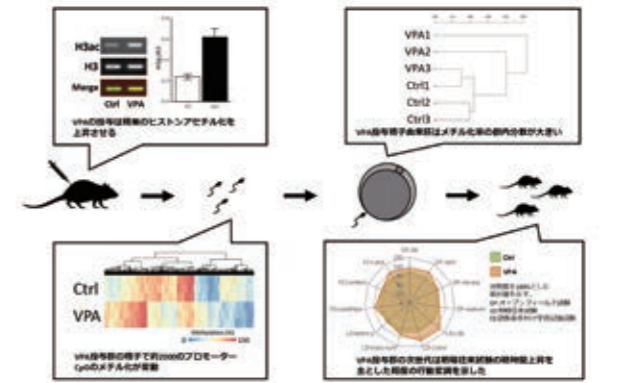


酒井 和哉

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定める、いわば細胞の「個性」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
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

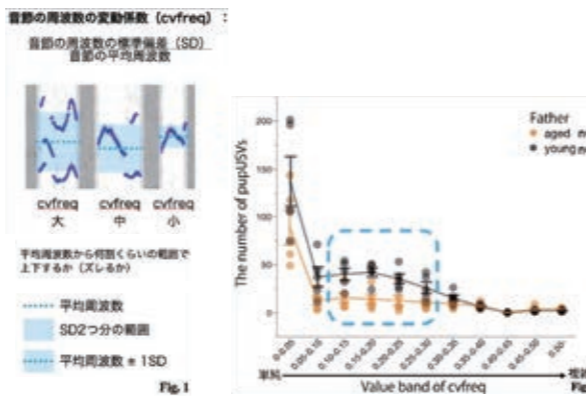


蘭 子国

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。

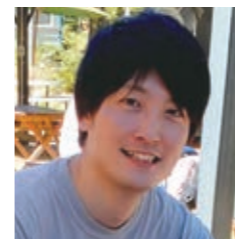
加齢マウスの仔の音源(大隅研からの提供)を解析した結果、父加齢マウスの仔は若い父マウスの仔と比べると、複雑なUSVsを発さない傾向が見られた(Fig.2)。今後、本領域ですでに成果が得られている研究で用いられたモデルマウスの音声をさらに解析することで、この指標の妥当性を検証し、簡便かつ信頼性の高いUSVsの解析方法を確立していきたい。



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

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

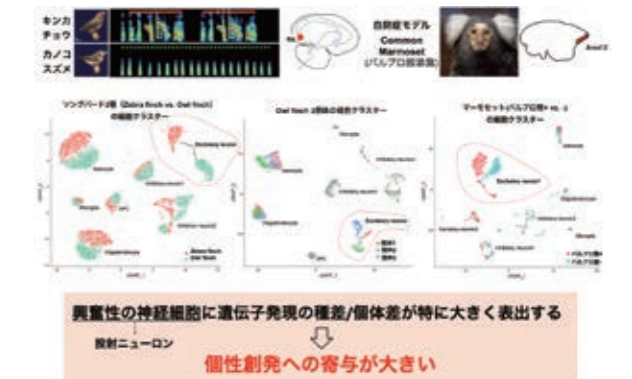


田路 矩之

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)の脳の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。



興奮性の神経細胞に遺伝子発現の種差/個体差が特に大きく表出する
投射ニューロン
個性創発への寄与が大きい

公募研究A02
山元班

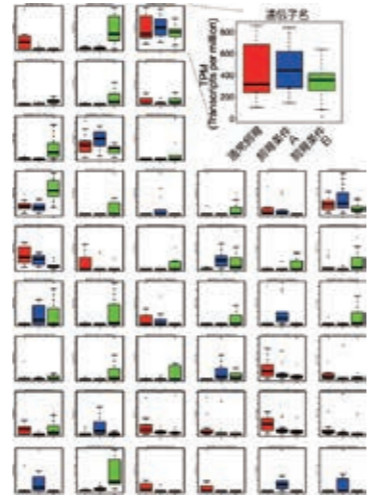
ショウジョウバエ中枢ニューロンからの Patch-seq解析手法の技術習得



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っており、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。私どもは、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ン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

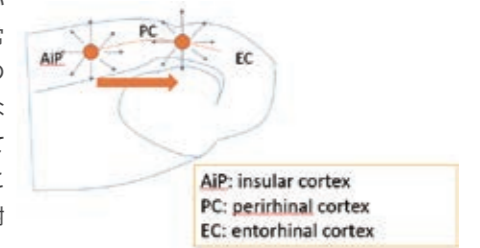
意識的に制御不可能な現象の発生時に現れる 神経活動等に関する数理モデルの構築



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である、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、何とかよい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る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大変感謝しております。



計画研究A02
大隅班

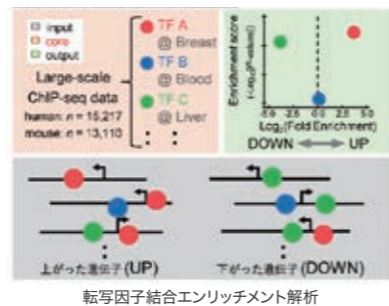
転写因子結合プロファイリングによる精神疾患および神経発生に関わる遺伝子発現制御機構の解明



郷 兆南
京都大学大学院 医学研究科
博士後期課程1年

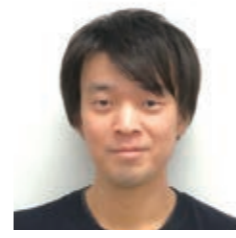
多細胞生物のゲノムはほとんどの細胞で同一であるが、薬剤投与や組織分化によって遺伝子発現パターンが変化しますが、そこに至るまでの過程はブラックボックスのままであることが多い。そこで、一般的な「遺伝子発現プロファイル」に加え、細胞の性質を規定する新たなパラメータとして「転写因子結合プロファイル」が重要であると考えた。実際に、ゲノム上の転写因子結合を調べた数万件のChIP-seq実験データを活用し、薬剤処理もしくは組織特異的に、細胞周期特異的に発現が変動する遺伝子の周辺領域に対して各転写因子のエンリッチ度合いを評価し、enrichment scoreと同時にfold enrichmentの算出を行った。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

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。



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応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。



個性を思う個人



保前 文高
首都大学東京 人文科学研究科 言語科学教室
首都大学東京 言語の脳遺伝学研究センター

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

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

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

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

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

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



ピーテル・ブリューゲル1世、バベルの塔、1563-1565

「個性」とエピジェネティクス



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

「個性」と聞いて、みなさんは何を思われますか？ やさしい人、短気な人、協調的な人、自分勝手な人、服装や髪型がみんなと違う人、顔や手足など身体的な特徴がある人、音楽や絵など才能がある人、などなど千差万別で、何かを思い浮かべること自体にも個性があるのではないのでしょうか。辞書などには、「個性とは、個人または個体・個物に備わった、そのもの特有の性質。個人性。パーソナリティ。」などと書かれています。みなさんも、「だいたいこんなものじゃない?」、というイメージはお持ちでしょう。

では、その個性はどうやって生み出されるのでしょうか?これもまた様々なご意見がおりだと思えます。私も色々考えましたが、結局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するのではないかと考えています。それではさらにそれを決めるものは何なのかという次の疑問がすぐに浮かんできますが、私は、それはエピジェネティクスではないかと思っています。みなさんご存知のように、エピジェネティクスとは、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によって遺伝子発現のON/OFFや高低が制御されるというあれです。同一個体の同種類の細胞で

あっても、その一つ一つではエピジェネティックな修飾が微妙に異なるために遺伝子発現も異なっていると考えられます。そのような細胞が集まって作られる個体間ではさらに違いが大きくなるのではないのでしょうか。つまり細胞一つ一つのエピジェネティックな違いが、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。

昨今の次世代DNA解析技術の進歩もあって、ある一定数以上の細胞で平均化されたエピジェネティック修飾状態は解析できるようになってきました。しかし1細胞におけるそれは、まだまだ開発途上にあります。また、たとえそれができるようにあっても、それぞれの微妙な差異をどのくらい定量的に解析できるかわかりません。さらにエピジェネティック修飾は一旦決まってしまうそのまま固定されるわけではなく、その個体がどのような環境にいるのか(ストレスや薬剤投与も含めて)によっても後で書き換えられることがわかってきています。そのような状況の中、私は、書き換えられるものであれば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何らかの解析が加えられるのではないかと

と考えました。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ました。その結果、学習記憶障害と高てんかん感受性(私はこれを勝手に「負の個性」と呼んでいます)を持つ個体が得られ、現在自身の長年の研究対象である神経幹細胞におけるエピジェネティック変化と関連付けながら解析を行っています。

ただ、このような研究が「個性」を解き明かすための唯一の方法であるとは思っていませんし、そのような自信もありません。それこそ「個性」の研究なのでそれぞれ個性的な研究がなされるべきであると思っています。しかし、いつの日か自分の研究成果も含め、それぞれの成果が統合され、「個性」の理解につながるようになってくれればいいなと思いつつ、本研究領域発展に微力ながら協力できるように努力したいと考えています。みなさんも、大いに個性的な研究やって私たちと一緒に盛り上げよう!



研究室の仲間
個性的な人たちがそろっています。

個性計測学のすゝめ



郷 康広
自然科学研究機構
生命創成探求センター 認知ゲノム研究グループ

新学術領域「個性創発脳」は、「個性」を客観的・科学的に理解することを目指し発足した学際的な研究領域である。しかし、正直に言えば、その研究対象である「個性」とはナニモノで、どのように「客観的・科学的に理解」すればよいか、領域に関係する研究者の間でも、明確なコンセンサスがあるとは言い難い状況にあるように思う。おりしも本年5月から6月にかけて「個性創発脳」の中間評価書類の作成に携わり、その中でも「個性」とはナニモノであるか、その定義づけに関して議論がなされた。中間報告書の中身に関する詳細まで立ち入ることは本稿ではないが、その中で述べられているいくつかの「個性」を定義づける作業仮説のうち、私が考える「個性」(を明らかにするための取り組み)と近いものもあり、それを踏まえつつ私見を述べたい。

まずは「個人差・個体差」と「個性」の関係を整理してみる。上記の中間報告書でも議論されているが、「個人差・個体差」とは、ある観測者(研究者)があるモノサシによって複数の「個(個人・個体)」を測った場合にあらわれる値の違いやばらつきを指すものと定義する。その上で、「個性」とは、さまざまなモノサシで測った計測値・観測値の違い・ばらつきを統合するこ

とで顕になるものであり、「個人差・個体差」の総体を「個性」として理解するというのが、ひとつの研究戦略となりうる。

具体的な作業としては、可能な限り多くのモノサシを用意することである。私が本領域で主に担当する(と勝手に思っている)のは、このモノサシの用意である。最も基盤となるモノサシはゲノムの個人差・個体差であり、その次の階層として細胞・組織間の違いを測るモノサシを用意することが、私の本領域の担当である。このモノサシ作りは可能な限り汎用性の高いものが望ましい。本領域では、ヒトを中心とするA01班とモデル動物(マウスなど)を研究対象とするA02班を有機的に結びつける必要がある。そのため、ヒトでは使えませんがマウスでは使えない、あるいは、その逆にマウスでしか使えないなどの汎用性が低いモノサシでは都合が悪い。汎用性の高いモノサシが1000個できた、つまり1000次元の計測データをヒトとマウスで取得できたとしよう。その段階では、まだ「個人差・個体差」の寄せ集めである。これを統計解析や機械学習などにより測定値の相互作用も考慮し次元圧縮を行う(1000次元では人間が理解できない)。この部分もA03班が担うことになっている(ハズである)。その後、落とし込んだそ

れぞれの次元(軸)がどのような「個性」の側面を規定しているかを明らかにする。そのような次元の設定ができれば、それぞれの次元がどのような生物学的メカニズムによって説明可能かを徹底的に調べることで、最終的に、それが種間で共通に顕れる「個性」なのか、それとも「種」に固有の「個性」なのかを明らかにできるというのがシナリオである。

果たして上記のような思考実験・作業仮説は実際に実現可能であろうか? 賛否両論あるが、しかし、少なくとも私が今回提起したような問題意識、つまり「個性」という代物に対して、自分がどのように捉え、どのように自分の研究がその問題に対してアプローチしうるのか、またしているのかという問題意識は、「個性創発脳」に関わる限り、それぞれが持つべきである。本新学術領域が評価を受ける場面では、そのアプローチ方法が領域として可能な限り集約しているのが望ましい姿なのであるが、一方で、集約しないのも研究者の「個性」の顕れなのかもしれないと思ったりもしている。

う〜ん、やっぱり「個性」ってむずかしい...



In principio erat differentias



若林 明雄
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科・人文科学専攻基盤文化コース
大学院融合理工学研究院・数学情報科学専攻情報科学コース
こどものこころの発達教育研究センター・行動医学部門

個体差(個人差)の謎は、物心ついた頃からあったような気がする。子どもの頃は昆虫少年(だけではないが)であったが、標本を作るより、いかに長く飼育するかを工夫する方だった(オオカマキリの越冬には何度も成功)。昆虫採集では、昆虫の行動パターンを予測することが重要であり、その過程で、同種の昆虫ですら行動パターンには違いがあることに気づいた。昆虫と並んで興味があり、今でも飼っているのがカエル。カエルは、個体の一生の中で水生(えら呼吸)から陸生(肺呼吸)に変態するという進化の過程を体現することからも、ロマンを感じる(実は顔がかわいいというのが最大のポイント)。同腹の卵塊から発生したカエルでも、行動上の個体差は大きい。数年前の春に、モリアオガエルのペアをたまたま捕まえ、家に持ち帰ったら産卵、オタマジャクシを育てた結果、200匹を超える子カエルが上陸(その後数年間は飼育が大変なことに)、1匹のメスに2匹のオスが抱接していたため、2系統の体色のカエルがほぼ同数誕生、その行動は、親のオスの2匹と同じく対照的。体色の明るい子ガエルは、父オス同様手から直接エサをもらうなど飼いやす

かったのに対して、体色の暗い子ガエルは、別の父オス同様警戒心が強く、人の姿が近づくと植物やコケなどの陰に隠れてしまう。素朴な観察レベルでも、基本的行動パターンは遺伝するという行動遺伝学的事実を目の当たりにする思いがした。現在ツノガエルも数種類飼育しており、その中にクランウェルツノガエルのアルビノ種が2匹いる。このペアは、同腹(両親共通)の卵から孵化したオタマが上陸したものをもらってきたもので、だいぶ成長した現在でも、外見上はまず区別がつかない。しかし、エサを与えれば一目瞭然で、一方(アールくん)は、口に入るサイズなら何でも丸呑み、あまったものは前足で口に掻き込んで、時には人の指まで飲みもする(ツノガエルは歯があるので、かまれると痛い)。他方のビーノくんは、エサを見ても慎重で、しっかり一部を噛み切って、決して丸呑みにはしない。ヒトに比べて単純な神経系をもつカエルですら、行動の個体差は明らかに存在する。

一方、子どもの頃から音楽に親しんでいたこともあり、今でも同じ曲を演奏者がどのように演奏(解釈)するか(演奏の個人差)に興味があり、そのために出版され

ている楽譜だけでなく、作曲家の自筆譜も調べているが、自筆譜をみると作曲家による個性は歴然としている。バッハは様式的で、モーツァルトは繊細、ベートーヴェンは力強く、ワーグナーは意外と几帳面など、作曲家の個性は作品だけでなく、記譜という行動にも表出されているのである。

上記は一例に過ぎないが、自分の周囲には、いつも個性・個体差への関心が一貫してあったわけで、専門とする心理学でもヒトの行動の一般性よりも個人差を研究対象に選んだのは必然的であったような気がする。その意味でも、生物学や数理系も含めた多面的なアプローチからの個性研究というプロジェクトに今回参加することができたことは望外の喜びである。実証科学的に「個性」の謎を解明し、その重要性を明らかにすることは、他者との違いよりも共通性を重視する日本の社会・文化の中でこそ、科学にとって重要な課題であると考えている(タイトルは、ヨハネの福音書の冒頭「はじめに言葉ありき」をもじって「はじめに違いありき」)。(写真上:左アールくん、右ビーノくん 写真下:左Beethoven、右Mozart 自筆譜)



「温度」、「時間」、そして「個性」



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

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

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

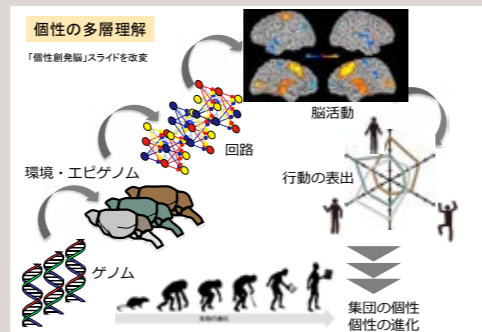
定義できない。つまり、「温度」と同様に(エントロピーから考える)「時間」とはマクロの概念であり、やはりミクロの視点ではその意味を失ってしまうようだ。

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

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

脳はブラックボックスであ

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



個性を数理モデリングする



柴田 智広
九州工業大学
大学院生命体工学研究科 教授

個性とは何か、個体差との違いは何か、この哲学的で学際的な議論が本新学術領域では度々なされます。私はこの素晴らしい議論の時間を、毎回脳をフル回転させながら心から楽しんでいます。なんて知的で贅沢な時間なんですよ!そして、過去のコラムを読むと、各先生がそれぞれ定義を試みられていたり、また領域として定義を収束すべきか否か悩む先生もおられたり、これまた本当に面白い。

さて私はというと、A03班の計画班『「個性」を発見するマーカス表現型記録・マイニングシステムの開発』の代表を務めています。そして、これまでの領域会議などの経験から、A02班の星野先生やA03班の郷先生とかなり近い考え方をしていると感じています。ちょうどニュースレター第4巻のコラム担当の郷先生が、「次元圧縮」というキーワードを用いて議論をされていて、特に種に固有の個性に対する興味を披露されていました。私もこれまで機械学習を用いた次元縮約(圧縮)により、パーソナリティ研究におけるキーワードでもある「共通次元」「非共通次元」が見いだせないか、と研究を進めています(後述)。また、ニュースレター第6巻のコラムでは、星野先生が統計物理学の観点から、個性とは、「温度」や「時間」と同様にバラバラの要素にしたのではその意味を失ってしまう、マクロの概念である、と述べられました。

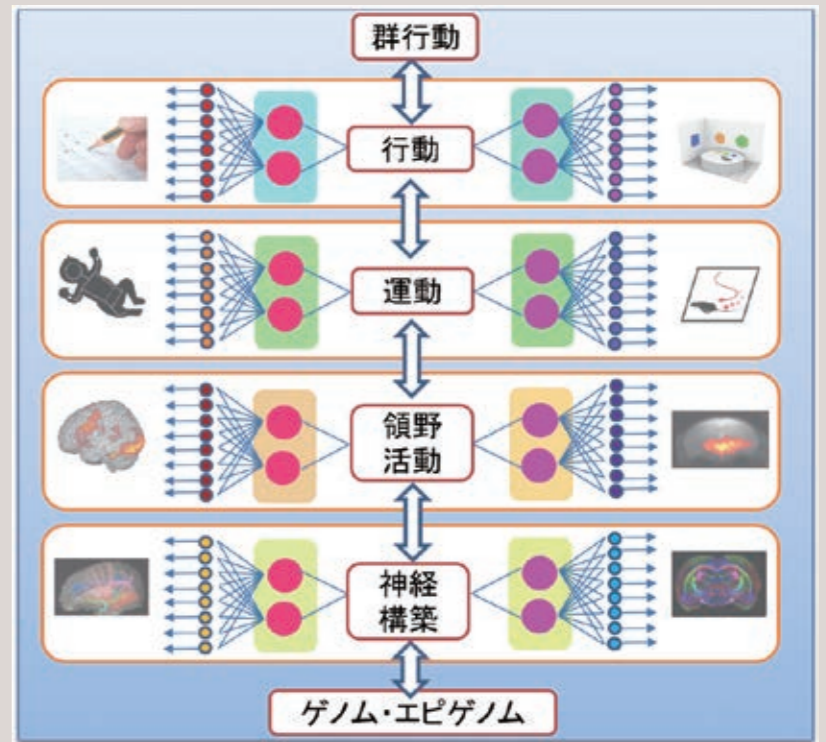
ところで、私は上記のような数理的思考が合理的で好きである一方、「個性」とはヒトが感じているものなので、社会的認知の側面を考える必要があると思っています。2017年にA01班集会以での私の講演「個性は生物に内在するか」も、この社会的認知の側面を考えてのタイトルでしたが、講演内容は最終的に前記のような数理的な話にかなり収束させてしまいました。個体差の発現は、A02班の中島先生のエピジェネティクス研究をはじめ、多数のエビデンスの下、一般に環境・社会に多大な影響を受けることはコンセンサスが得られていると思います。そもそも個

体差とは個体の代表値が無いと定義できないので、社会的な定義になっているとも言えます。前述の星野先生の定義では、一個体の個性(マクロ状態)を定義するのに、多数の粒子(特徴)や粒子の状態遷移が必要でした。これをヒトの研究に適用しようとすると、例えば、パーソナリティ研究におけるビッグファイブ(神経症傾向、外向性、経験への開放性、協調性、誠実性)というマクロ状態をよく表す特徴量や状態遷移則は何か、ということになります。パーソナリティ研究分野では膨大な議論がなされているとは思いますが、本新学術領域では、ゲノム表現から行動表現、さらに環境・社会の影響や進化まで考えて、ヒトが感じる「個性」というマクロ状態をよく表す特徴量や状態遷移則を探ることが長期的な目標である、と私は考えています。

そこで当計画班では、マルチモーダル高次元データをノンパラメトリックベイズ法により非線形モデリングすることで、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、個性の解析を進める方法を提案し、具体的に前腕の筋活動データに適用することで、一定の成果を出すことができました(参考文献)。しかし、個性の多層理解(図)には程遠い状況です。今年も、領域メンバの皆さんから多様で多大な刺激を受けつつ、着実に前進していきたいと思っています。どうぞよろしくお願いたします。

【参考文献】 Dwiwedi, S.K., Ngeow, J.G., and Shibata, T. Extraction of Nonlinear Synergies for Proportional and Simultaneous Estimation of Finger Kinematics. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, IEEEXplore early access page, 2020.1.16 (DOI: 10.1109/TBME.2020.2967154).



脳 仮想空間における個性研究の可能性



今吉 格
京都大学大学院生命科学研究所 教授

新型コロナウイルス感染症の拡大と、それに伴う活動制限により、厳しい毎日をお過ごしのことと思います。4月16日には全国における緊急事態宣言が発令され、大学や研究所等の研究機関も閉鎖や大幅な活動制限となり、思いもよらない事態となりました。7月15日現在では、緊急事態宣言も解除され、活動制限も少しずつ緩和され、少しずつ日常を取り戻しつつあるように思います。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の対策は今後も引き続き必要となりそうで、また、昨今の気候変動の影響もあり、引き続き大きな影響を感じておられる研究者の方も多数おられると思います。

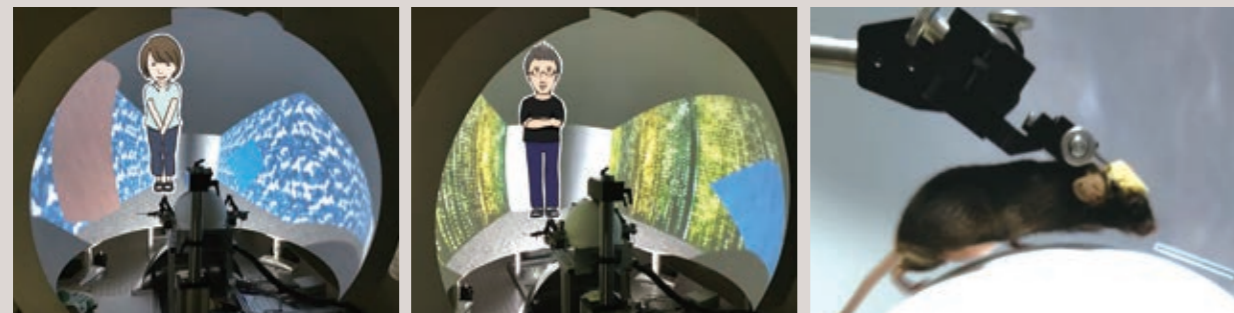
私の場合におきましても、WEB授業の準備やWEB学会・ミーティングの取りまとめなど、慣れない新しいことへの対応が必要でした。しかし、そのような新しい媒体や意思疎通の様式を通じて、研究室メンバーや日々接する方について、これまでとは違った印象を持つことも多かったです。全てを「個性創発脳」に結びつける気は毛頭ありませんが、「個性とは、環境やコミュニケーションの様式によって、違った形で表出してくる」ということを、改めて実感することとなりました。自分自身についても見つめ直す機会になりましたし、昨今のWEB中心の交流を通じて、自身の人物像も、これまでとは違ったアップデートをされているのでは?とも感じています。

少し突拍子もない話になるかもしれませんが、今回の活動制限の機会を通じて、私はVR(バーチャルリアリティ)が、経済

活動の中心となる将来の到来について意識することが多かったです。すでに、仮想通貨やVRマーケット等のプラットフォームは構築されておますが、個人的には、子供がゲームソフトの『あつまれどうぶつの森』に興じる姿を見て、強く意識せざるを得なかったです。インターネット上の仮想空間での交流はアバターを通じて実施され、VR上でのアバターの振る舞い・魅力・友人関係が評価され、そして、どれだけエンターテインメントに優れた島を提供できるか?によって評価が決まってくるようです。上記のゲームソフト上では、エンターテインメント提供の対価は、高評価コメントに加えて、ベル・マイル旅行券・各種アイテムの譲渡によって反映されているようですが、鋭い子供達は、この関係性をVR上の経済活動と仮想通貨の関係によって潜在的に置き換えられることを予見していると思います。登校制限が解除されて、学校等のリアルな空間での交流が再開した子供達の間では、自粛中の交流の中心であった仮想空間での振る舞いが、その後の所属集団での立ち位置にも反映されているケースが存在していることは想像に難くありません。小学校中学年では通常、携帯電話やLINE等の意思疎通ツールを持っておらず、数ヶ月の間の友人との交流はすべて仮想空間で為されていたという多感な世代がいることは、潜在的に非常に大きな意味をもっていると感じました。少し前に、同世代の研究者と予算報告会中の質疑応答で真面目に議論しましたが、約10年前に製作・上映された映画『サマー

ウォーズ』や、登場する『仮想空間OZ』での覇権争い・ハッキング・チート行為などの問題は、将来現実的になるものと感じます。このような仮想空間での経済活動が主流になる時代が到来した際に、日本がその中心にいてくれることを願うばかりです。

話がだいぶ脱線してしまいましたが、脳波等の神経活動の情報を外部転送して、文字入力や思考を発信するテクノロジーの到来も迫っています。そのような中で、「個性」の研究対象・ツールも、将来は様変わりしていくものと思います。身体的な制約・混交要因が解除された脳神経系が創発する個性をより純粋に研究できることにもなりますし、一方で身体的な影響をよりダイレクトに研究することもできるようになると思います。個人的には、脳の個性創発機構の解明は、NCC (Neural Correlates of Consciousness) の同定とその個体差、そして、各NCC同士の結び付きのダイナミクスの問題として研究されるようにイメージしています。私はマウス等のげっ歯類をモデル動物として使用していますが、今の神経科学や実験心理学の計測・解析技術で検証できる問題なのか?は正直自信はありません。幸い、「個性創発脳」領域では、様々な角度から「個性」を考える研究者の方々が集まっておられますので、今後も活発な議論を通じて、研究を進展させていければと思っています。



仮想空間でたずむ山田助教と鈴木助教とVR課題遂行中のマウス

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)



富永 貴志
徳島文理大学 神経科学研究所 教授

「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ろう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いいが、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スト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。

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」の枠に落ちるという点が次に不思議だ。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タイプの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っても良いのかもしれない。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

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

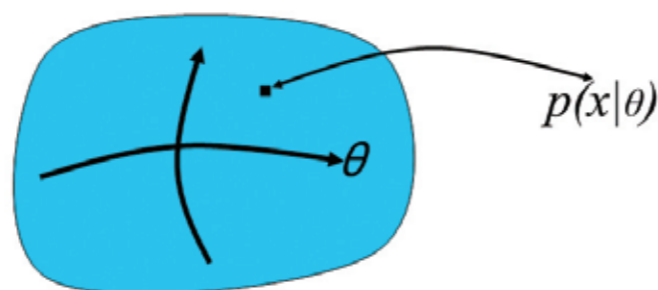
論の構築が可能になったといえる。だからといって情報理論が情報の意味まで踏み込んで扱う他の情報分野と無縁であるわけではなく、基礎理論として大きな意味をもっている。同様に、個性に関しても様々なとらえかたがあるのは自然なことのように思われる。

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りに利用される。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

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



The 80th Fujihara Seminar

Molecular and cellular mechanisms of brain systems generating individuality

AUG. 29-30, 2021

ONLINE EVENT (Zoom)
Streaming from Grand Hotel New Oji (Hokkaido, Japan)

Speakers

- | | |
|---|---|
| Genevieve Konopka (UT Southwestern) | Alysson Muotri (UC San Diego) |
| Shinichi Furuya (Sony CSL) | Fumitaka Homae (Tokyo Metropolitan University) |
| Noriko Osumi (Tohoku University) | Tomohiro Shibata (Kyushu Institute of Technology) |
| Itaru Imayoshi (Kyoto University) | Yusuke Takahashi (Kyoto University) |
| Hiroki R. Ueda (University of Tokyo) | Philipp Kanske (TU Dresden) |
| Thomas Bourgeron (Institut Pasteur) | Emery Brown (Massachusetts Institute of Technology) |
| Patrick Purdon (Massachusetts General Hospital; Harvard University) | Shinsuke Shimojo (California Institute of Technology) |
| Takashi Tominaga (Tokushima Bunri University) | Takuya Sasaki (University of Tokyo) |
| Yasuhiro GO (National Institute for Physiological Sciences) | Mikio Hoshino (National Center of Neurology and Psychiatry) |

Organizers Noriko Osumi (Tohoku University, Japan) Kinichi Nakashima (Kyushu University, Japan)
Sponsor The Fujihara Foundation of Science

More details & Registration (registration deadline : Tuesday, August 10, 2021)
<https://the-80th-fujihara-seminar.org>

