

# 柔軟な発想転換で 「行動」の違いを生み出すしくみを解明する

こいで つよし

准教授 **小出 剛** 遺伝形質研究系 マウス開発研究室

1961年生まれ。大阪大学大学院医学研究科生理学専攻 博士課程修了。学術振興会特別研究員(国立遺伝学研究所所属)、ケンブリッジ大学研究員、国立遺伝学研究所 系統生物研究センター(現マウス開発研究室)助手を経て、2002年より同センター准教授。「行動遺伝学入門 動物とヒトの“こころ”の科学」「個性は遺伝子で決まるのか 行動遺伝学からわかってきたこと」など、著書多数。

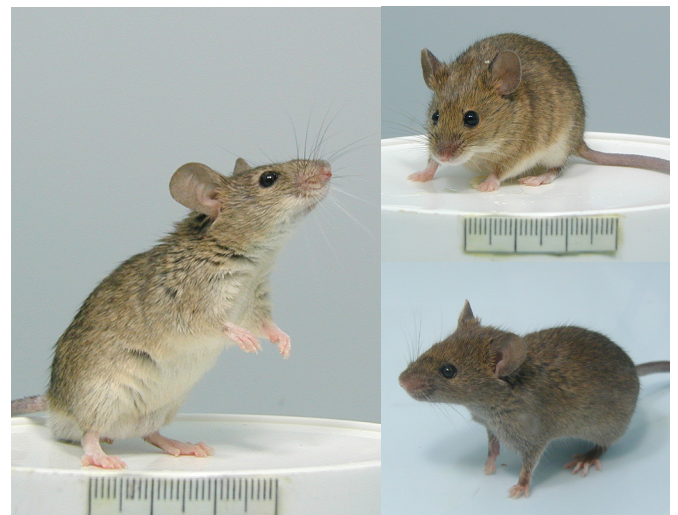
動物が、異種の動物に対して示す「従順性」は、家畜化のしくみを解き明かすためのキーワードだ。小出准教授は、野生系統のマウスに対する選択交配の手法を用いて、従順性が高まる要因を多角的な視野から追究している。30年にわたり、一貫して追い続けてきた行動と遺伝子の関りとは。小出准教授に、これまでの歩みと未来への展望を伺った。

## リソースを存分に活用、 行動と遺伝子の関係を追究する

「マウス開発研究室では、動物の行動と遺伝子の関係をテーマに研究を行っています。主にマウスの行動と、それに関わる遺伝子を調べています。また、行動そのものにどういう意味があるのか、どのような要因が関わっているのかを、俯瞰的に捉えることを目指しています。動物の行動に興味がある人、研究をしたいという人には、絶対にお勧めできる研究室です」と紹介するのは、国立遺伝学研究所 マウス開発研究室を率いる、准教授の小出剛さんだ。30年にわたり、動物の「行動」に着眼した研究を続けてきた。

小出さんはまた、研究室の特徴をこのように説明する。「私たちの研究室の大きな特徴は、9種の野生系統のマウスを保有していることで、日本産愛玩用マウス由来の1系統とあわせて、計10系統のマウスを活用しています。先任の森脇和郎教授が開

発した、これらの系統を受け継ぎ、活用した研究が行える点は、最大の強みと言えます」



■野生系統マウス(左:BFM/2、右上:KJR、右下:PGN2)

系統とは、99%以上の遺伝子が一致する、遺伝的に均一な生物集団を指す。実験には、同じ遺伝子を持つマウスが多数必要になることから、系統の保有が必要不可欠だ。系統ごとに特徴的な性質や行動と、遺伝子の違いを比較することで、双方の関係に新たな発見が生まれることもある。しかし、こうした系統を樹立し、維持し続けること自体が、簡単なことではないと小出さんは続ける。

「系統の樹立には、近交化といって、兄妹同士の交配を20世代以上続けます。そうすることで、もともと遺伝的に多様性を持ったものが、1つの遺伝子型に均一化していくのです。簡単に聞こえますが、これには繁殖が大きな課題となります。兄妹交配を進めて、数世代から10世代を超えたあたりから、子どもが取れず、系統が途絶えるということはよくあることなのです。ですから、系統を維持し、次の世代へつないでいくということが、大変重要になります」

研究室の努力によって生み出された系統の繁殖と維持は、研究を続けていく限り続く課題なのだと小出さんは強調する。「例えば、環境のエンリッチメントって言って、普通はケージに床敷が入った状態で飼育しますが、それだけでは繁殖や子育てがうまくいかず、木製ブロックや巣を入れてあげる必要のある系統があります。またある系統では、初回の繁殖を早めにさせる必要があったり、うかつにケージのふたを開けると、あっという間に逃げってしまうので、注意を要する系統などもいます」と小出さん。それぞれの性質を把握し、経験的な工夫を重ねながら飼育していると説明する。特に、野生系統のマウスが、それぞれに見せる行動の違いが「面白い」と笑顔で話す小出さんからは、マウスに対する強い愛着が伝わってくる。

## マウスの行動を数値化するテスト手法の確立

そんな小出さんが、特に注目するのが動物の「従順性」だ。家畜化のしくみを解明するための鍵でもある従順性が高まる要因や遺伝子との関わりを、これらのマウスを用いて追究している。

「従順性は、異種の動物と相互作用を図る性質で、野生動物にはあまり見られませんが、家畜動物には、その性質を持つものがいます」と小出さん。さらに、こうした従順性には、2種類あると説明を続ける。「人に対して自分から積極的にアプローチしていく、接近していく能動的従順性と、人が触ろうとした時に、それを嫌がらない受動的従順性があります。私たちは、マウスに行動テストを行い、それらを別々に定量できるようにしたいと考えました。ですが、そのテスト手法を確立するのが非常に大変でした」

個々のマウスが持つ従順性を、実験データとして扱うためには、それらを共通の条件下で数値化する手法が必要となる。小出さんはまず、研究員らとともに、その手法の確立を目指した。

「マウスを1匹ずつ箱の中に入れて、人の手を近づけたり触れたりしたときのマウスの反応を、数値化する手法を考えました。実験者は、手袋をはめてテストを行います。動物に違和感を与えない手袋の厚みを検討し、マウスと手の距離をどれくらい保てば良いのか、箱の大きさはどれくらいにすれば良いのか、手の動かし方など、さまざまな項目を試行錯誤で埋めていきました。そうしてできたのが、『タイムテスト』という現在の手法です」



■従順性の行動テスト(タイムテスト)

タイムテストは、動く指に近づこうとする能動的従順性と、触れたときにそれを許容する受動的従順性に加えて、手の上に乗せたときに、どのくらい留まっていられるかの3つのテストを組み合わせたもので、それらを1匹あたり、3分以内というスピードで終えていくという。常に大多数のマウスをテストするため、このスピードも重要なのだ。

「タイムテストで、系統間の従順性を比較した後は、『選択交配』を計画しました。保有する野生系統のうち、8系統を選んでランダムに交配し、1つの母集団を作ります。各系統は、近交化されているので、遺伝的な多様性はありませんが、系統を横断する交配を行うことで、膨大な遺伝的多様性が生まれます。従順性についても、非常に高いものから低いものまで多様になります。この中で、特に従順性が高いスコアを示す個体を選んで交配していきます。すると、集団の多様性は維持したまま、従順性に関わる遺伝子群だけが均一化した、高い従順性を示す集団が得られます。私たちは、これに初めて成功しました」と小出さん。

タイムテストによって、実験用系統のマウスは、高い受動的従順性を示す一方で、能動的従順性については、野生系統と有意な違いがないことが明らかとなった。この結果を受け、小出さんらは前例のない、高い能動的従順性を示すマウスの樹立に、選択交配の手法で挑み、成功させた。短時間で実施でき、再現性の良いタイムテストのおかげで、この選択交配は、現在も安定して続けられている。

## 「能動的従順性」をキーワードに、 家畜化のメカニズムをひも解く

マウス開発研究室では、10年に及ぶ選択交配を続けながら、高い能動的従順性を示す集団に特異的な要因を突き止める研究が行われてきた。その結果、遺伝子解析による関連遺伝子の同定をはじめ、さまざまな興味深い成果が得られ始めているという。小出さんは、その成果の一端をこのように紹介する。

「例えば、脳の海馬の中で、どれぐらい遺伝子が発現しているのかということ調べました。選択交配を行った能動的従順性の高い集団では、選択を行わなかった集団と比べ、何十もの遺伝子の発現が変化しているということが見えてきました。その中で、能動的従順性に関係する可能性のある遺伝子を調べていくと、いくつかの興味深い遺伝子が見つかってきています」

海馬は、記憶や学習に関与すると考えられ、行動学的にも注目される脳領域だ。そこで、タンパク質を合成（遺伝子発現）し、特徴的な働きを発揮している遺伝子が、いくつか見出されているのだという。その中で、小出さんが最も関心を寄せるのは、愛情や信頼関係の構築といった社会性に影響するとされる、オキシトシン（ホルモン）に関わる遺伝子の発現だ。

「今一番興味を持っているのは、『オキシトシン受容体』の遺伝子発現の変化です。マウスの行動をより詳細に調べていく中で、能動的従順性の高いマウスは、社会性も同時に高くなるということが分かってきました。従順性は、異種の動物間の作用であるのに対し、社会性は、同種間で集団や共同生活を営む性質を指し、両者は異なる行動にあたります。ですが実験から、能動的従順性と社会性が関わり合っているという結果が明確に出てきたのです。オキシトシン受容体を作る遺伝子は、社会性に関わる重要な遺伝子ですが、それが能動的従順性と、どのくらい、どのように関わっているのかを調べていきたいと考えています」

能動的従順性のみを条件に、選択交配をくり返す中で、唯一同時に変化する行動が、この「社会性」なのだという。これを起点に、従順性につながる要因の一つが解明できるのではないかと、期待が高まっている。

小出さんは「実は、社会性がずっと高くなっていくと、それによって異種との境界を超えることが起こっているのか、それとも、社会性とは性質の異なるものに変化しているのかということは、まだよく分かりません。少なくとも、従順性は、社会性と強く関係しているということが、非常によく分かってきました。それを選択交配によって、しっかりと示すことができたということが、僕はすごく面白いと思っています」と話し、目を輝かせる。今後は、ゲノム編集により、オキシトシン受容体を改変したマウスを開発し、従順性にどのような変化が現れるのかを調べていくという。



■マウス胚へのインジェクション

小出さんはまた「選択交配によって選択を受け、変化しているのは遺伝子だと予測される一方で、実は遺伝子だけが選択されているという保証はないのです」と続け、興味深い視点を提示する。それはどういうことだろうか。

小出さんらは、行動に重要な働きをしていると報告される、腸内細菌叢についても調べを進めている。腸内細菌叢とは、消化管内に密集して存在する細菌のことで、近年その働きが、宿主の性格や行動など、あらゆる性質に影響を及ぼす可能性があるとして示唆されている。

「選択交配された従順性の高い集団と、それ以外の集団では、2種類の大腸菌に共通した違いがあることを見つけました。その一つ、*Limosilactobacillus reuteri*（ラクトバチルス・ロイテリ）という乳酸菌の一種は、行動に関係するというので、よく話題に上る細菌です。私たちの研究でも、それが関わりを示していることは、偶然とは思えません。本当に、従順性に影響しているのかも調べる必要があります」と小出さん。腸内細菌叢の違いと、マウス体内の代謝物の違いを調べた結果、認知機能に影響するとされる、ピルビン酸の血中濃度に違いがあることも明らかになってきたという。

こうした結果の読み解きについて、小出さんは「遺伝的な選択の結果、腸内細菌叢もその影響を受けて変化しているのか、腸内細菌叢が変わっていくことで、遺伝とは関わりなく従順性に影響が及んだのか、どちらかはまだ分かりません。両方がある程度関わり合っているのかもしれない。どのように関わっているかも解明していきたいと思っています」と続ける。

こうした視点は、全遺伝子の解読とマッピングにより、目的とする性質や疾患の原因遺伝子を突き止めるという、従来の研究手法からは、見出せないものだと小出さんは強調する。選択交配で作り出された能動的従順性の高い集団から、共通の性質を探するという、ターゲットを遺伝子に限定しない柔軟な手法が、それを可能にしたのだという。

## 難題の解明に必要な発想転換

「従順性をはじめ、どのくらい活動的なのか、社会性を示すのかといった行動の現れには、それぞれたくさんの遺伝子が関わっています。それらは、一般的に『多因子の形質』と呼ばれます。これまで世界中の研究者は、全遺伝子を解読し、マッピングをして調べていくと、行動や性質に関わる遺伝子も突き止められると考えてきました。ところが、それはほぼうまくいかなかったのです。多因子の形質において、証明実験も含め、しっかり結果を示すことができたものは、限られています」と小出さん。その理由をこのように続ける。

「多因子の形質に関わりのある遺伝子は、3つや4つではなく、少なくとも10以上、多くの場合は、数十から数百にも及ぶと考えられます。しかも、それぞれの遺伝子は、本当に小さな効果しか持っていないということが非常に多い。ですから、遺伝子の同定を目的とする研究は、あまりうまくいった試しがないのです」

小出さんも同様に、行動に影響を与える遺伝子の同定を目的に、長年研究を続けてきたという。マウスの遺伝子は約2万個存在し、それらが20対の染色体に分かれて働いている。手始めに、関連する染色体を突き止めることができれば、対象となる遺伝子を1000個程度まで絞りこむことができる計算だ。コンソミック系統と呼ばれる系統のマウスを用いて、小出さんらはまず、染色体の同定を試みた。しかし「1つの染色体に絞り込めた場合でも、そこから細かく遺伝子を調べて絞り込むという段階になると、途端にその同定と証明実験がうまくいかないのです」と振り返るように、苦い経験をくり返すばかりだった。しかしそれが、小出さんにとって「大きな転換」のきっかけになったという。

「遺伝子を突き止めることを主な目的とすると、うまくいかないということが分かりました。最終的に、遺伝子の同定に至る可能性はありますが、行動と遺伝子の関係を、もう少し違うアプローチで、俯瞰することはできないかと始めたのが、選択交配のアプローチです」と小出さん。



こうした発想の転換が、従順性と社会性の関連や、腸内細菌叢との関わりなど、行動につながる新たな要因を浮き彫りにしてきた。そして同時に、これらの要因が、行動として表れるメカニズムや、遺伝子との関わりについては、今後解明すべき新たな課題ともいえる。動物の行動を解き明かす研究は、まだまだ続く難題となりそうだ。

## 新たなブレイクスルーが必要、次世代に託す夢

「こんなに難しいと思わなかった。全く思わなかったです、本当に……」30年にわたる研究生生活を振り返り、小出さんは笑う。

90年代から2010年頃までの約20年間は、多因子による疾病や行動と遺伝子の関係を解き明かそうとする遺伝学が、全盛期を迎えていた。多くの研究者がこの課題に挑んできたが、ほ乳類における「多因子の形質」を対象とするこれらの研究は、ことごとく失敗に終わってきたという。「遺伝子のマッピングを行い、多因子による疾病や行動に関与する候補遺伝子が見つかったという報告は色々ありますが、それを実験的に証明することは、ほぼできていません。その困難さに驚くほどです」と小出さん。「ほとんどが討ち死に。僕も駄目でした」と笑いを誘う。

それでも、自分の興味から目をそらさないことをモットーに、ぶれることなく、行動を対象に研究を続けてきた結果が、現在の活路につながってきた。小出さんが動物の行動に関心を抱き続け、研究対象として追い続ける想いの源とは、一体何なのだろうか。

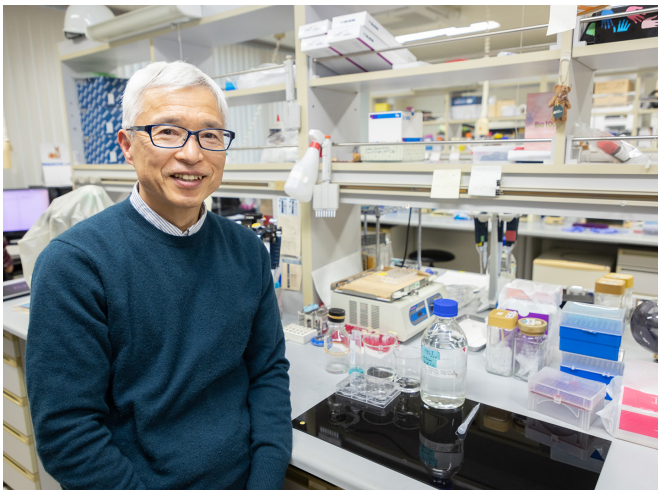
「犬や豚、山羊、ウズラ、鶏に亀など、幼少期からさまざまな動物を身近に飼育してきました。その行動を見て興味を持ったことは事実ですが、直接のきっかけは、この研究室で野生系統のマウスを扱ったことです。私たちが普段扱っている実験系統のマウスと比べ、同じマウスとは思えないくらい、行動があまりにも異なり、すごく興味をそそられたのです」と小出さんは振り返る。さらに、そこから悩み抜いた結果、ようやく現在の研究テーマにたどり着いたと語る。「5年後、10年後、さらにその先で、自分が何をしていた、その研究がどうなっているかを考えなさい」イギリス留学時に、当時のボスから言われた言葉が、帰国後も頭から離れなかったという。

「自分の研究人生は、もう30年しかない。それを賭けて取り組むことができるものは何だろう、自分は何をしたいのだろうと考えると、相当悩みました。自分の人生の中での研究の位置づけについては、今でもよく考えます」と語る小出さんは、行動研究の集大成として、「動物の家畜化に関わるしくみ」の解明に今、全力で取り組んでいる。そしてそれには、さらにブレイクスルーとなる何かが必要になると見立てている。

「研究を通して、さまざまな現象を見ていると、どうやら行動に関わる遺伝的なネットワークは、100個の遺伝子が関わって

いるような混沌としたものではないような気がするのです。でもそれがまだ分からない。解明にはまだ何かが必要で、今はまだ何かを間違えているということかもしれません。何かブレークスルーがあることによって、この研究は、もっと違う次元に進んで行けると思います」と小出さん。次世代に研究をつないでいきたいと語る。

「この21世紀の後半には、行動のメカニズムが、もう少し明らかになるのではないかと思います。それを明らかにできるのは、僕ではなくて、次の世代の人たちです。この従順性の高い動物、社会性が高い動物には、どのような行動のしくみが働いているのか、どんな遺伝子が関わっているのか、次の世代の人たちに、ぜひ取り組んでほしい。研究を引き継いでいきたいと思います」



聞き手：サイエンスライター 西岡 真由美  
人物写真撮影：フォトグラファー 飯島 雄二

2023年1月