

令和元年5月24日現在

機関番号：14603

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2013～2017

課題番号：25118009

研究課題名（和文）共感性の神経回路基盤の解明

研究課題名（英文）Understanding the neural basis of empathetic behaviors

研究代表者

駒井 章治（Komai, Shoji）

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

研究者番号：50420469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 110,070,000円

研究成果の概要（和文）：共感性の神経回路基盤の解明を目指し、脳活動計測・操作技術に比して遅れている一連の神経活動に関連した共感行動を詳細に解析する目的で、行動を小さなピースに分解することを試みた。「共感行動」と言われる一連の行動を小さなモーションに分解するために、コンピュータビジョンを用いた動物の特徴量抽出を自動的、客観的に行うことを試み、得られた数値データを統計学的にカテゴリーに分割した。多様な行動が含まれるオープンフィールドにおいて見られる、行動の解析を行うことで行動解析の一般化を試みた。ピクセル・ベースの特徴量を用い、共感性などの社会行動が診断基準の一つとされる自閉症のモデル動物と定型発達動物との比較を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

共感性などの社会行動は擬人的観測によって行われてきたが、テクノロジーの進展により神経活動の詳細な解析・介入が可能となった現在、定量的行動解析が極めて重要な課題となってきた。微小神経回路の表出をヒトが目で見出し同定することは極めて困難であるからである。一方で、一連の行動の中に含まれる文法的構成、行動の小さなチャンクの遷移についての理解も全く進められていない。自動走行の車載カメラをはじめ画像解析による物体認識の精度が格段に向上した今、これらの技術を用いて行動の客観的、定量的理解を行うことが可能となってきたとともに、これらのことを先んじて行うことは社会的にも極めて意義深いことであると言える。

研究成果の概要（英文）：Understanding our behavior representing to the neural activities of network is quite important to recognize its precise meanings and predict it. In many neuro-developmental disorders in human, such as autism spectrum disorder (ASD), social interaction is disrupted. Disadvantages of that are some of the important features behind the background, which are not apparently visible (conspicuous but subtle), may be overlooked, or are not analyzed due to the complexity of inter-connected behavioral features during human performance. The model mice were video-recorded singly in an open field. Then, behavioral motion features were extracted and analyzed by using this system. The results clearly distinguished the subtle changes of mice and even identified behavioral difference in ASD model mice from the control subjects. Thus, it lays the pavement for the potential of generalized use of this method both for animal model and for human subject in future.

研究分野：行動神経科学

キーワード：行動解析 コンピュータビジョン 共感性 社会行動 神経回路解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アダム・スミスが「道徳感情論」において最も重要な概念としてあげた「共感」の重要性が近年新たに注目を集めている。欧州では「Enlightenment 2.0」とよばれる活動など、自立性の再検討が行われてきており、論理構築そのものの人間性の理解と協働、共創の進め方が再考されてきている。我が国においてもこれと並行して科学技術盲信の弊害と社会活動への影響が検討されており、ここを繋ぐ仕組みの理解と活用・応用のあり方が模索されてきている。こうした社会活動に関連する脳活動は、その計測技術の発展とともに急速に進歩してきている。しかし、その出口である「行動」の客観的理解が進んでいない。そこで「行動文法」の客観的理解を進めることは必須であり、同理解なくしてその神経基盤の理解は進まない。光学計測などの技術が急速に発展してきていることで、脳活動の詳細な、且つ大規模な計測と操作・介入が比較的容易な形で可能となってきた。では、神経活動の結果として発出される我々の「行動」についてはどの程度正確に記述され、解析、理解されているのであろうか。近年ではAIの発展によりいくつかの有用な解析が開発されてきてはいるが、未だにこれら行動の「文法」の在り方を明らかにした研究はない。コンピュータビジョン等による行動の数値化、機械学習等の統計的手法を用いた解析と理解がより一層進められることで、複雑な社会行動の客観的理解が進むことが考えられる。

### 2. 研究の目的

「共感」といった生物の複雑な行動を、より多くの単純な微細動作の集合として捉え、細分化された微細動作と関連する神経活動を光遺伝学により操作することで、これまで明らかとなつてこなかった複雑な行動の神経基盤を明らかにすることを主目的とする。まず、生物の行動を記録した動画像から特徴データを抽出することで、時系列上の各時点における251個の動作テンプレートからなるパターンとして表現する(Kobayashi & Otsu, 2004)。次に、この特徴データに対して混合因子分析を適用し、動作パターンの類似性をもとに、任意の数の微細動作にクラスタリングする(Ghahramani & Hinton, 1996)。この際、各微細動作は時系列上の各時点に独立事象として排他的に対応付けられる。これによって生物の行動は、各時刻毎の微細動作からなるプロセスとして表現できる。このプロセスの把握と機械学習手法を組み合わせることで、未知の微細動作の検出や、次に現れる微細動作を予測する。また正常時と異常時それぞれの微細動作の時系列上の分布の違いを把握することにより異常検出にも応用可能である。異常時特有の微細動作は、対応する時刻の動画像フレームを抽出することで可視化可能である。以上の行動細分化手法により行動の背後にある微細動作を顕在化し、これらの微細動作の神経基盤を解析することによって、複雑な行動の神経基盤の理解が可能になる。

### 3. 研究の方法

本研究班では、共感性に関連する帯状回や扁桃体等の神経回路基盤の探索と、回路活動を操作することにより共感性の神経回路基盤の解明を行う。また複数個体間でみられる行動上の社会シグナルと神経活動との連関の同定により共感性に関わる社会脳の神経基盤の解明を目指す。下記3つの研究を中心に共感性の神経回路基盤の解明を目指す。

(1) 想定される神経回路操作の光遺伝学的操作：マウスにおける痛みの情動伝染のモデルを用いて、自身が痛み経験をした後他者の痛みを観測した際に再度活性化する神経回路と細胞を光遺伝学的に操作し、同行動に関連する神経回路基盤を探索する。これまでの多くの研究結果から前帯状回や前頭皮質、島や扁桃体の関連が示唆されているため、これらの領域に特に注目し検討を行う(戦略(2)、戦略(3)、菊水班、亀田班と連携)。

(2) 光遺伝学的操作により惹起される行動のイメージングとビッグデータの解析：(1)の光遺伝学的操作時の行動変化を「行動イメージング」により収集する。得られた大量のデータ(ビッグデータ)を詳細に解析するための統計解析手法の開発と評価を行う。さらに同手法を用いて、他の戦略や研究班との連携を図り、単一動物の行動解析のみならず、多個体の相互作用の解析を行うことで動物社会における各レベルでの共感の解析をデータに基づいて行う(戦略(1)、戦略(3)、長谷川班、渡辺班、亀田班、村山班、大槻班、菊水班、尾仲班と連携)。

(3) カルシウムトレーサー等を用いた神経活動イメージングによる神経活動解析：レーザー走査顕微鏡等の改良により光学的高速計測を行い、共感性に関わる認知過程の神経行動基盤の解明を目指す(戦略(1)、戦略(3)、菊水班、尾仲班、渡辺班、村山班、大槻班との連携)。

### 4. 研究成果

(1) 光遺伝学による情動回路の操作：有用な光感受性ベクターを複数確立した。光学系の構築は完了し、実際の脳への導入方法についても確立した。オプトジェネティックスの可動を確認し、技術的に試行可能であることも抑えた。Dreadds マウスに関しては神経基盤解明班の犬束班により開発されており、当方の行動解析との連携を待つのみである。

(2) 「共感」が抽出可能な行動解析：四足動物の行動課題を設置し、コンピュータビジョンによるデータ収集条件の確立を行った。確立した条件において、個体情報の特徴量抽出並びに情動行動の評価を実施し、既知の情動行動に関しては検出可能であること、他の動物種に適応可能なシステムの構築に関してほぼ完了した。マーモセット、ヒトなどの動物種において

特徴量の抽出を選定し、ヒト上半身の行動抽出から表情抽出まで可能とした。

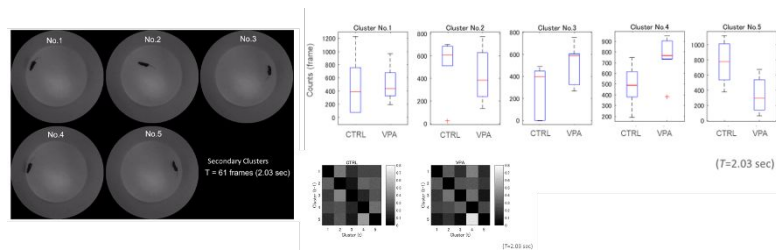
(3) 認知過程観測・操作のための光学系の高速度化と改良：カスタマイズ可能なセミ・コマースナル二光子レーザー走査顕微鏡をアクティベートした。この顕微鏡を利用し、ファイバーやGRINレンズなどの深部観測用機器の導入を行うために、部材の選定、並びに光学的利用の可能性を検討、組み立てを行った。覚醒動物での計測を行うために国際班の協力によりファイバー内視鏡の利用を目指し、タイ王国の共同研究者との共同で同光学系の組み立てを行い、細胞組織観察像を得た。

特に本研究課題では共感性の神経回路基盤の解明を目指し、脳活動計測・操作技術に比して遅れている一連の神経活動に関連した共感行動を詳細に解析する目的で、行動を小さなピースに分解を試みた。「共感行動」と一般に言われる一連の行動を小さなモーションに分解するために、コンピュータビジョンを用いた動物の特徴量抽出を自動的に、客観的に行うことを試み、得られた数値データを統計学的にカテゴリーに分割した。共感行動の中でも最もプリミティブである「情動伝染」を手はじめに分割を試みた際には、本研究課題により開発したシステムにより発信個体と受信個体のそれぞれの行動が影響し合う様が観察できた。

更により多様な行動が含まれるオープンフィールドにおいて見られる、行動の解析を行うことで行動解析の一般化を試みた。特徴量としてピクセル・ベースのCHLACを用い、オープンフィールド内における動物行動の分類を行ったが、この際、共感性などの社会行動が診断基準の一つとされる自閉症のモデル動物と行動比較を行うことで、健全行動の理解につなげることを試みた。まずは通常ビデオカメラで得られるだけの情報を収集し、これを認知カテゴリー（歩行、餌を食べる、グルーミング等）として分類することから始めた。実際にはビデオレートで撮影したビデオデータをCHLACで解析を行ったので、3フレーム（約10ms）を一単位として行動解析を行い、これを二次カテゴリーにクラス分けすることで行った。こうすることにより一度小さな「壁際を歩く」、「伸び縮みする」などのモーションに分解し、その集合としての認知行動という行動のありようが可視化できるようになった。更にヒト社会においていかなる特徴量を抽出すべきかの参与観察研究も行った。

右図はオープンフィールドに単個体や複数個体を入れ、ビデオ観察し、これを統計的に分類した様子を示した。これにより多様な行動チャンクを含む一連の行動の客観的な理解ができ、モデルとして用いた自閉症モデル動物の行動理解につながった。

(渡辺,長谷川,亀田,村山,大槻,菊水,尾仲,西森 各班との連携)



90秒内におけるクラスタの該当フレーム数を特徴として、Sparse logistic regressionによりVPAとCTRLを判別した。(A)1次クラスタでは3つ、(B)2次クラスタ( $T=2.03$  sec)では4つのクラスタが残った。両者ともLeave-one-out法で100%の判別率であった。右図はそれぞれの動作の遷移確率を示す。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計18件)

1. Maruyama AT, Ghezzi D, Komai S. Auditory-induced response in the primary sensory cortex of rodents. PLoS One. 2018; doi:10.1371/journal.pone.0209266 査読有
2. KOMAI S. What Global Young Academy Is Working on SDGs. TRENDS Sci. 2018; doi:10.5363/tits.23.1\_68
3. UENO H, KOMAI S, TERAOKA K, TAKAO H, SIMOKAWA F, KOTERA H, et al. E-2-4 Development of Local Light Stimulation Device for Neural Network Analysis. Proc Conf Information, Intell Precis Equip IIP. 2017; doi:10.1299/jsmeip.2014\_e-2-4-1\_ 査読有
4. JURU Y, KOMAI S, OKONOGI A, OHOKA M, TATSUMI K, SHINTAKU H, et al. J161043 Micro-Device for Light-Induced Stimulation on Cells via Light-Responsive Proteins. Proc Mech Eng Congr Japan. 2017; doi:10.1299/jsmemecj.2012\_j161043-1 査読有
5. Lissek T, Adams M, Adelman J, Ahissar E, Akaaboune M, Akil H, et al. Building Bridges through Science. Neuron. 2017;96. doi:10.1016/j.neuron.2017.09.028 査読有

6. Neergheen-Bhujun V, Awan ATAT, Baran Y, Bunnefeld N, Chan K, Cruz TE, et al. Biodiversity, drug discovery, and the future of global health: Introducing the biodiversity to biomedicine consortium, a call to action. *J Glob Health*. 2017;7. doi:10.7189/jogh.07.020304 査読有
7. Arai MD, Zhan B, Maruyama A, Matsui-Harada A, Horinouchi K, Komai S. Enriched environment and Mash1 transfection affect neural stem cell differentiation after transplantation into the adult somatosensory cortex. *J Neurol Sci*. 2017;373. doi:10.1016/j.jns.2016.12.013 査読有
8. Yokota S, Suzuki Y, Hamami K, Harada A, Komai S. Sex differences in avoidance behavior after perceiving potential risk in mice. *Behav Brain Funct*. 2017;13. doi:10.1186/s12993-017-0126-3 査読有
9. UENO H, KOMAI S, TERAOKAWA K, TAKAO H, SHIMOKAWA F, KOTERA H, et al. Development of a local light stimulation device integrated with micro electrode array. *Mech Eng J*. 2016; doi:10.1299/mej.15-00570 査読有
10. van Welie I, Roth A, Ho SN, Komai S, Häusser M, I van W, et al. Conditional Spike Transmission Mediated by Electrical Coupling Ensures Millisecond Precision-Correlated Activity among Interneurons In Vivo. *Neuron*. 2016; doi:10.1016/j.neuron.2016.04.013 査読有
11. Ahmad A, Komai S. Reducing the gap in neuroscience research between developed and developing countries. *Int J Neurosci*. Taylor & FrancisNew York; 2016;126: 287–8. doi:10.3109/00207454.2015.1013194 査読有
12. Okuyama-Uchimura F, Komai S. Mouse Ability to Perceive Subjective Contours. *Perception*. 2016; doi:10.1177/0301006615614440 査読有
13. Ahmad A, Komai S. Geriatrics and Gerontology: Neglected Areas of Research in Most Developing Countries. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63: 1283–4. doi:10.1111/jgs.13521 査読有
14. Ahmad A, Komai S. Malnutrition and Neurologic Problems Among Children in the Developing World. *Semin Pediatr Neurol*. Elsevier; 2015; doi:10.1016/j.spn.2015.03.007 査読有
15. Ahmad A, Ashraf S, Komai S. Optogenetics applications for treating spinal cord injury. *Asian Spine J*. 2015;9: 299–305. doi:10.4184/asj.2015.9.2.299 査読有
16. Ahmad A, Ashraf S, Komai S, Li C, Ahmad A, Ashraf S, et al. Are developing countries prepared to face Ebola-like outbreaks? *Virol Sin*. Wuhan Institute of Virology, CAS; 2015; 234–237. doi:10.1007/s12250-015-3564-9 査読有
17. Ahmad A, Komai S. Metastasis: Other side of the coin. *Front Oncol*. 2015;5. doi:10.3389/fonc.2015.00163 査読有
18. Kongsmak K, Pungpit P, Kano MR, Komai S, Piyawattanametha W, Phanraksa O. Perceptions of Research Excellence in Thailand and Japan. *STI Policy Rev*. 2013; 査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

▼2019/03/12

著者 / 発表者 : Shoji Komai

表題 : Computer based automatic identification of abnormal locomotion activity in ASD model mice.

発表先 : 3<sup>rd</sup> International Conference for Women in science, Cairo, Egypt

▼2017/11/14

著者 / 発表者 : Mohammad Shyful Islam, Satoshi Morimoto and Shoji Komai

表題 : Motion feature-based automatic identification of abnormal locomotion activity of ASD mice.

発表先 : Society for Neuroscience, 47th Annual Meeting, Washington DC, USA

▼2016/6/1

著者 / 発表者 : Shoji Komai

表題 : Computational behavioral analysis to analyze the effect of microbes on our body.

発表先 : ICOBM 2016, Phuket, Thailand

▼2015/07/16

著者 / 発表者 : Shoji Komai and Jin Watanabe

表題 : “BEHAVIORAL IMAGING” FOR ANALYZING COMPLEX BEHAVIOR

発表先 : IBRO2015, Rio de Janeiro, Brazil

▼2015/06/14-17

著者 / 発表者 : H. Ueno, S. Komai, K. Terao, H. Takao, F. Shimokawa, H. Kotera, and T. Suzuki

表題 : Development of a local light stimulation device integrated with micro electrode array

発表先 : Joint Conference on Micromechatronics for Information and Precision Equipment (MIPE2015), MoP-25, 2015/6/14-17, Kobe International Conference Center, Kobe, Japan.

▼2014/11/16

著者 / 発表者 : Jin Watanabe and Shoji Komai

表題 : Mutual influence of mice in social context.

発表先 : Society for Neuroscience, 43rd Annual Meeting, Washington DC, USA

▼2014/07/08

著者 / 発表者 : Jin Watanabe, Shota Okabe, Reina Yamada, Takatomi Kubo, Takefumi Kikusui, Kazushi Ikeda and Shoji Komai

表題 : Mutual Influence of mice in social context.

発表先 : FENS2014, Milan, Italy

▼2014/03/18-19

著者 / 発表者 : 駒井章治

表題 : 大学院大学短期集中講義(輪講)における「学修」の推進

発表先 : 第 20 回大学教育研究フォーラム, 京都

〔図書〕(計 5 件)

- 駒井章治. 動物の情動理解のための「微細行動解析」, 「情動の進化」, 朝倉書店(2015) 98-99.
- Komai S. Activity regulation in the study of neural plasticity. Optogenetics: Light-Sensing Proteins and their Applications. 2015. doi:10.1007/978-4-431-55516-2\_20
- Shoji Komai. Optogenetics [Internet]. Yawo H, Kandori H, Koizumi A, editors. Tokyo: Springer Japan; 2015. doi:10.1007/978-4-431-55516-2
- Cetin A, Komai S. Controlling Behavior Using Light to Excite and Silence Neuronal Activity. Methods in Neuroethological Research. Tokyo: Springer Japan; 2013. pp. 115-129. doi:10.1007/978-4-431-54331-2\_8
- 駒井章治 神経活動に伴う神経可塑性現象の解明、「オプトジェネティクス(光遺伝学)」, (2013)株式会社エヌ・ティー・エス、東京

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：動作認識装置及び動作認識方法  
発明者：駒井 章治，渡辺 仁  
権利者：国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学  
種類：  
番号： 特許第 6346007 号  
出願年：2014  
国内外の別： 国内

取得状況（計 0 件）

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：池田和司

ローマ字氏名：IKEDA Kazushi

所属研究機関名：奈良先端科学技術大学院大学

部局名：先端科学技術研究科

職名：教授

研究者番号（8 桁）：10262552

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。