

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06372

研究課題名（和文）パーソナリティと脳進化：異種間脳機能イメージング比較研究

研究課題名（英文）Evolution of personality and individual difference : a comparative primate neuroimaging study

研究代表者

横山 ちひろ（Yokoyama, Chihiro）

奈良女子大学・生活環境科学系・教授

研究者番号：90264754

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、非ヒト霊長類であるコモンマーモセットのパーソナリティ評価を社会行動に関わるとされている遺伝子多型および脳画像の各パラメータと関連付けることにある。飼育者の質問紙を用いた評定によって5因子の性格特性および2つの上位因子を抽出し、各性格因子得点とセロトニン1a受容体のSNP多型との関連性を調査した。セロトニンおよびドーパミン神経系を標的にしたPET画像、高解像度の脳構造および安静時機能MRI画像を撮像し、ヒト脳画像処理パイプラインのコモンマーモセット脳画像への最適化を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、個人を特徴づけている持続的で一貫した行動傾向であるパーソナリティが非ヒト霊長類にも同様に評価可能であり、その構造がヒトのパーソナリティ構造とよく似ていることを明らかにしたことである。脳画像の撮像とともに高精度の解析によって神経学的基盤の一端が明らかになれば、パーソナリティ研究の進化的考察とともに生物学的分野への拡充が進む。さらにヒトの個性と精神疾患との関連が議論される中、精神疾患の動物モデル研究に重要な示唆を与える。

研究成果の概要（英文）：This study aims to relate personality of common marmosets, non-human primates, with genetic polymorphisms and neuroimaging involved in social behaviors. We revealed personality traits of common marmosets have five factors with two upper factors by a breeder's questionnaire evaluation, and investigated the association between personality scores and genetic polymorphisms of serotonin 1a receptors. PET images targeting the serotonergic and dopaminergic systems, high-resolution brain structural and resting functional MRI images were collected, and proceeded with the brain imaging analysis pipeline optimized for common marmosets referring to that for humans.

研究分野：神経科学

キーワード：パーソナリティ 非ヒト霊長類 fMRI PET

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

性格(パーソナリティ)とは、個人を特徴づけている持続的で一貫した行動傾向である。パーソナリティ理論の中で現在最も広く受け入れられているのは主要5因子モデルによる特性論である。主要5因子モデルによれば、パーソナリティ特性は高い遺伝率を有する一方、養育・生活環境の影響を受け、ヒトの健康や主観的幸福感にも関連している(Weiss et al. 2016)。このような持続的で一貫した行動傾向の多様性は、ヒトだけでなく、哺乳類、鳥類、魚類から、頭足類、節足類に至るまで生物界に広く認められ、その機能的意義として個体の生存・繁殖に有利に働くと考えられている(Nestle 2006, Weiss 2018)。

動物のパーソナリティは、ヒトの場合と同様に持続的で一貫した個体の行動傾向の多様性と定義されるが、その判定法は行動観察、課題得点、質問紙評定法など様々である。パーソナリティ特性を表す用語が類似しても、それは機能やメカニズムの一致を保証しない。行動を直接制御するのは、脳の機能である。脳機能イメージングは、行動遺伝学とともに、科学的パラダイムの確立した実験的研究分野としてパーソナリティ研究に貢献することが期待されている。ヒトのパーソナリティに関連する脳分子、脳皮質体積、機能的連結性を検証するために、PET(Positron Emission Tomography 陽電子断層撮影) MRI(Magnetic Resonance Imaging 磁気共鳴画像法)が用いられている。しかし撮像・解析手法やサンプルサイズの違いから結果は必ずしも一貫していない(Dubois et al., 2018)。一方、脳機能イメージング研究は多くの技術革新によってヒトよりはるかに小さい動物を対象にできるようになった(Xi et al. 2011, Yokoyama & Onoe, 2015)。最新技術を活用することで、パーソナリティとして定義されるヒトと近縁の動物の行動特性の多様性を脳機能に還元できれば、ヒトとの比較による実証的検証によって進化的、機能的考察が可能となる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、パーソナリティという個体の行動特性の多様性を、生理機構である脳機能(神経伝達物質効率、機能的連結)に還元し、ヒトとヒトに近縁の動物種との比較によりその機能的意義を考察することである。ヒトの結果との比較による実証的検証には異なる種間の脳機能を計測する方法を一致させることが重要となる。

本研究では、非ヒト霊長類であるコモンマーモセットを対象に、ヒトと同様の主要因子モデルに基づく性格判定を行い、これまでに行われてきた脳の神経伝達物質動態を左右する遺伝子多型判定を用いた行動遺伝学手法に加えて、動物の脳機能イメージング手法を適用する。そのためにまず、超高解像度の画像撮像技術・解析技術、適切な動物飼育・実験環境、安全で至適な麻酔の管理技術を整備し、コモンマーモセットのPET・MRI画像解析技術の基盤を固める。ヒト行動脳画像関連研究で用いられる公開データベースの一つであるヒトコネクトームプロジェクト=Human Connectome Project(HCP)の画像解析パイプラインにコモンマーモセットの脳画像を適用し、非ヒト霊長類コネクトームプロジェクト(Non-Human Primate Connectome Project: NHPCP)としてデータ公開を目指し解析方法の整備を推進する。そのうえでコモンマーモセットのパーソナリティと脳多様性との関連を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1)パーソナリティ判定

対象動物は、コモンマーモセット128頭(オス99頭、メス29頭)判定時の年齢1.6~15.1才(平均4.8才)。判定方法は、類人猿で用いられる質問紙評定法Hominoid Personality Questionnaire(HPQ)の日本語訳をマーモセット用に改定したものをを用いる。これは社会行動文脈の形容詞を用いた54項目の質問に対し7段階評価を行うものであり、評定者は3名(男性二人、女性一人)それぞれはすべての対象動物と1年以上(1.1~9.8年間(平均3.7年間)の交流がある。データは評定時期3回に分けて実施されたものを合わせ、評価者間信頼性の極端に低い項目は除いた。最尤法およびバリマックス回転による因子分析を行い因子負荷数絶対値0.4以上で因子数とラベリングを決定した。

#### (2)遺伝子多型判定

対象動物は、上記パーソナリティ判定を行った個体のすべて。動物の口腔内を綿棒で軽くこすり採取した粘膜細胞からDNAを抽出した。脳内の神経伝達物質動態にかかわる遺伝子でかつこれまでヒトおよび動物のパーソナリティとの関連が報告されている遺伝子の標的部位を増幅し、一塩基多型やリピート長の多型の有無を解析し、多型の認められた遺伝子型を個体毎に判定した。標的遺伝子は、バソプレシン受容体、 $\mu$ オピオイド受容体、ドーパミントランスポーター、および新たに発見したセロトニン1A受容体の多型である。

#### (3)MRI検査および画像処理

対象動物は、上記パーソナリティ判定を行った個体のうちオス 50 頭、撮像時の年齢 3.2 ~ 17.1 才 (平均 7.6 才)、3 テスラ MRI スキャナー (MAGNETOM Prisma, Siemens AG) および 16 チャンネルマーモセット脳撮像用コイルを用い、パルスシーケンスは T1 強調画像 (MPRAGE)、T2 強調画像 (SPACE) で空間解像度 0.18mm、安静時機能画像 (multi-band EPI) は空間解像度 1.1 mm 左右方向 2 回で撮像した (Hori et al, 2018)。動物の麻酔はデクスメトミジン 5  $\mu$ g/kg/h 持続注入と気管内挿管 + 人工呼吸器を用いた低濃度イソフルラン麻酔 (0.5%) を採用し、温水還流を利用した保温パット、経皮血中酸素飽和度、呼気二酸化炭素濃度、直腸温をモニターし、撮像時間約 90 分を含めて約 2 時間の安定した浅麻酔を行った。画像データについては、ヒト脳 MRI の画像解析パイプラインで使用される各種パラメータをコモンマーモセットの脳画像に最適化する作業を行った。

#### (4) PET 検査および画像処理

対象動物は、上記パーソナリティ判定を行った個体のうちオス 50 頭、撮像時の年齢 3.2 ~ 16.7 才 (平均 7.3 才)。ドーパミン D2/3 受容体選択的 PET トレーサー  $^{11}\text{C}$ -raclopride およびセロトニントランスポーター選択的 PET トレーサー  $^{11}\text{C}$ -DASB を用いた。このうち撮像時の覚醒によるスキャン中止のため  $^{11}\text{C}$ -raclopride は 1 頭、 $^{11}\text{C}$ -DASB は 3 頭のデータが収集できなかったため、最終的に  $^{11}\text{C}$ -raclopride は 49 頭分、 $^{11}\text{C}$ -DASB は 47 頭分のデータを収集した。30 分間のトランスミッションスキャンの後、生理食塩水に希釈した PET トレーサー約 0.3ml を予め尾静脈に留置した静脈ルートより注入し 90 分間のエミッションスキャンを行った。麻酔はイソフルランによるマスク麻酔 (1-2%)、温風による保温、経皮血中酸素飽和度、直腸温をモニターし、撮像時間約 90 分を含めて約 4 時間 (同日 2 回スキャン) 安定した麻酔を行った。PET トレーサーの投与量およびスペックはそれぞれ  $^{11}\text{C}$ -raclopride は  $163.8 \pm 18.8$  (MBq/kg 体重、平均  $\pm$  標準偏差) および  $65.3 \pm 15.2$  (GBq/ $\mu$ mol、平均  $\pm$  標準偏差)、 $^{11}\text{C}$ -DASB は  $170.5 \pm 22.6$  (MBq/kg 体重、平均  $\pm$  標準偏差) および  $70.6 \pm 15.6$  (GBq/ $\mu$ mol、平均  $\pm$  標準偏差) であった。収集した画像データは、上記 MRI 画像解析で得られた脳画像との位置合わせののち、皮質領域解析が可能な FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/>) を利用した PET データ解析パイプライン PetSurfer 上において、小脳を参照領域としたコンパートメントモデル MRTM2 を用いて結合能 (BPnd) を計算した。

## 4. 研究成果

### (1) マーモセットのパーソナリティ評価

コモンマーモセットのパーソナリティ評価はこれまで 77 頭 (オス 68 頭、メス 9 頭) を用いた解析において、支配的、社会的、神経症的とラベリングされる 3 因子が抽出されていた (Inoue-Murayama et al. 2018)。しかし、対象動物の数が少なく、これまで国外他施設で報告されているマーモセットのパーソナリティの因子数との不一致があった (Iwanicki & Lehman 2015, Koski et al. 2017)。今回、対象動物の数を 128 頭 (オス 99 頭、メス 29 頭) とした結果、社会性、優位性、負の情動性、開放性、衝動性という 5 因子を抽出した (図 1)。このうち、社会性、優位性、負の情動性は、77 頭の解析で見つかった社会的、支配的、神経症的 3 つのドメインに類似しており、開放性と衝動性が新たに見出されたことになる。またこの 5 因子の上位に、さらに 2 つの因子 (向社会性と大胆さ) が見つかった。ヒトのパーソナリティ特性 5 因子にも上位 2 因子の存在が議論されている (Chang et al. 2012)。

新たに発見したセロトニン 1A 受容体の遺伝子多型と、今回抽出された 5 因子や上位 2 因子の性格特性スコアとの有意な関連は見いだせなかった。



図 1. 抽出されたマーモセットのパーソナリティ 5 因子。赤矢印: 正の関連、青矢印: 負の関連

### (2) 皮質構造と安静時機能連絡性の抽出

Human Connectome Project (HCP) の画像解析パイプラインで使用される各種パラメータをコモンマーモセットの脳画像解析のために最適化し、雑音・歪み・不均一性の除去、位置合わせ、皮質 - 白質境界の自動推定に成功した (Hori et al, 2018, Ose et al, 2022) (図 2)。ミエリンマップや安静時機能ネットワークの抽出が可能となったが、一部の個体に前頭葉や側頭葉の先端部分の皮質 - 白質境界の自動推定が不十分な箇所が見つかったため、今後さらに改善を進めていく必要がある。

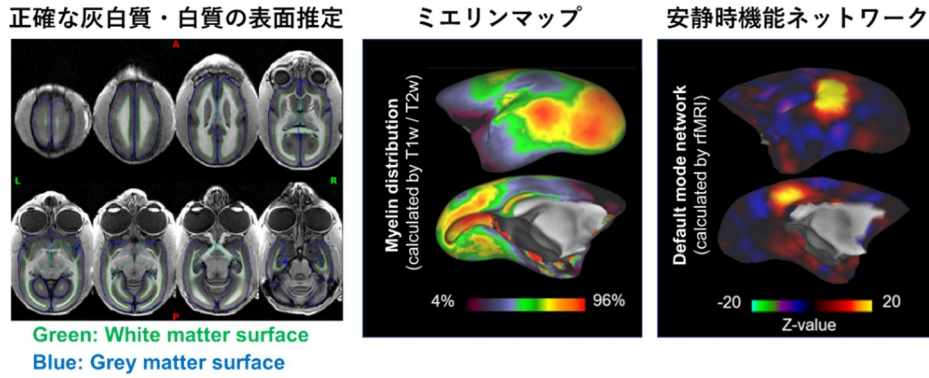


図 2 . マーモセット脳 MRI 画像の一例 (HCP 画像解析パイプラインに準じた自動処理)

### (3)セロトニンおよびドーパミン神経伝達の画像化

$^{11}\text{C}$ -raclopride、 $^{11}\text{C}$ -DASB データはそれぞれ各個体の MRI 脳画像との位置合わせを行い、結合能画像の計算を行った。MRI 脳画像解析パイプラインに備わる自動化皮質下分画を利用して部分容積効果補正 (Partial volume correction: PVC) を試みたが自動化分画の正確性が難しく分画境界が結合能の数値に大きく影響を与えることが分かった (図 3)。現在部分容積効果は無補正としてすべての画像データの結合能を求め、関連解析を進めている。

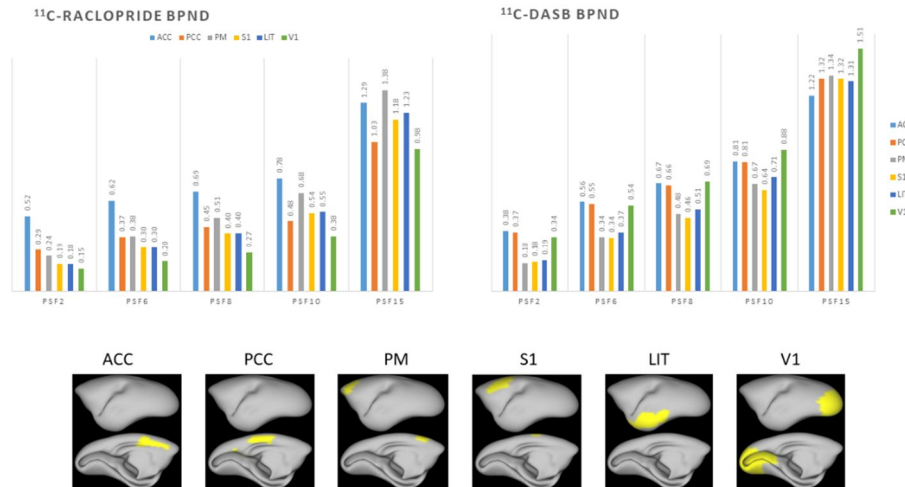


図 3 . マーモセット脳 PET 皮質マッピングによる結合能の定量化 (左  $^{11}\text{C}$ -racloprid 右  $^{11}\text{C}$ -DASB) における部分容積効果補正の影響。下の図は結合能の値を算出した皮質領域の各分画。

### < 引用文献 >

1. Weiss A et al. Personality Polygenes, Positive Affect, and Life Satisfaction. *Twin Res Hum Genet.* 2016 19(5):407–17.
2. Nettle D. The evolution of personality variation in humans and other animals. *Am Psychol.* 2006 61(6):622–31.
3. Weiss A. Personality Traits: A View From the Animal Kingdom. *J Pers.* 2018 86(1):12–22.
4. Xi W et al. Molecular imaging in neuroscience research with small-animal PET in rodents. *Neurosci Res.* 2011 70(2):133–43.
5. Yokoyama C & Onoe H. Positron emission tomography imaging of the social brain of common marmosets. *Neurosci Res.* 2015 93:82–90.
6. Inoue-Murayama M et al. Common marmoset (*Callithrix jacchus*) personality, subjective well-being, hair cortisol level and AVPR1a, OPRM1, and DAT genotypes. *Sci Rep.* 2018 8(1):10255.
7. Iwanicki S & Lehmann J. Behavioral and trait rating assessments of personality in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Comp Psychol.* 2015 129(3):205–17.
8. Koski SE et al. Common marmoset (*Callithrix jacchus*) personality. *J Comp Psychol.* 2017 131(4):326–36.
9. Chang L et al. Separating method factors and higher order traits of the Big Five: a meta-analytic multitrait-multimethod approach. *J Pers Soc Psychol.* 2012 102(2):408–26.
10. Hori Y et al. Translating the Human Connectome Project to Marmoset Imaging: 16-Channel Multi-Array Coil and HCP-Style MRI Protocols and Preprocessing. Presented at the Joint Annual Meeting. ISMRM-ESMRMB, Paris 2018
11. Ose T et al. Anatomical variability, multi-modal coordinate systems, and precision targeting in the marmoset brain. *Neuroimage.* 2022 250:118965.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yokoyama Chihiro, Autio Joonas A., Ikeda Takuro, Sallet Jerome, Mars Rogier B., Van Essen David C., Glasser Matthew F., Sadato Norihiro, Hayashi Takuya	4. 巻 245
2. 論文標題 Comparative connectomics of the primate social brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118693
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2021.118693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Weiss Alexander, Yokoyama Chihiro, Hayashi Takuya, Inoue-Murayama Miho	4. 巻 16
2. 論文標題 Personality, subjective well-being, and the serotonin 1a receptor gene in common marmosets (Callithrix jacchus)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0238663
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0238663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 横山ちひろ	4. 巻 39
2. 論文標題 脳の進化からみた家族	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 515-521
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 横山ちひろ	4. 巻 68
2. 論文標題 動物の脳機能イメージングからみえること	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 家政学研究	6. 最初と最後の頁 37-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue-Murayama Miho, Yokoyama Chihiro, Yamanashi Yumi, Weiss Alexander	4. 巻 8
2. 論文標題 Common marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> ) personality, subjective well-being, hair cortisol level and AVPR1a, OPRM1, and DAT genotypes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28112-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 横山ちひろ
2. 発表標題 社会性の表裏 社会性の分子・神経回路・進化
3. 学会等名 学術変革領域研究B/心脳限界夏の班会議 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chihiro Yokoyama
2. 発表標題 Brain connectome underlying sociability in nonhuman primates
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yumiko Yamazaki, Chihiro Yokoyama, Atsushi Iriki.
2. 発表標題 Choices in the discrimination task with socially differential outcomes by common marmosets
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 7. Chihiro Yokoyama, Kazuhide Hashiya, Xianwei Meng, Hiromi Kobayashi, Miho Inoue-murayama, Chiho Takeda, Akihiro Kawasaki, Takuya Hayashi.
2. 発表標題 マカクサルにおけるヒト視線をもちいた社会性表出課題
3. 学会等名 日本人間行動進化学会第13回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takuya Hayashi, Joonas A Autio, Takayuki Ose, Masahiro Ohno, Akihiro Kawasaki, Kantaro Nishigori, Masataka Yamaguchi, Kenji Mitsui, Hanako Hirose, Chiho Takeda, Chihiro Yokoyama, Tim Coalson, Chad Donahue, Stephen Smith, David C Van Essen, Matthew F Glasser
2. 発表標題 Mapping the Macaque Connectome using High-resolution Multi-modal Imaging in 30 Animals (NHPCP M30)
3. 学会等名 25th Annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Joonas A. Autio, Atsushi Yoshida, Takayuki Ose, Kantaro Nishigori, Masataka Yamaguchi, Chihiro Yokoyama, Masahiro Ohno, David Van Essen, Matthew F. Glasser, Takuya Hayashi
2. 発表標題 Subcortico-centric view of macaque neocortical organization investigated using resting-state fMRI
3. 学会等名 27th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chihiro Yokoyama, Yuki Hori, Akihiro Kawasaki, Chiho Takeda, Alexander Weiss, Miho Inoue-Murayama, Takuya Hayashi
2. 発表標題 Exploring surface-based structures underlying marmoset personality by HCP-style imaging
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Ose, Joonas A. Autio, Masahiro Ohno, Akihiro Kawasaki, Chiho Takeda, Yuki Hori, Kantaro Nishigori, Tomokazu Nakako, Chihiro Yokoyama, Hidetaka Nagata, Tetsuo Yamamori, Hiroshi Watabe, Takuya Hayash
2. 発表標題 The maker-based localization system and individual variability of marmoset brain
3. 学会等名 第3回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山ちひろ
2. 発表標題 非ヒト霊長類脳機能イメージング 社会的認知機能の起源を探る
3. 学会等名 2019年度生理研研究会『視覚・認知脳機能研究の先端』（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chihiro Yokoyama, Akihiro Kawasaki, Chiho Takeda, Hisashi Doi, Hiroataka Onoe, Atsushi Iriki, Takuya Hayashi.
2. 発表標題 PET imaging and social brain in nonhuman primates.
3. 学会等名 A3 Foresight Program Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chihiro Yokoyama, Yuki Hori, Akihiro Kawasaki, Chiho Takeda, Alexander Weiss, Miho Inoue-Murayama Takuya Hayashi
2. 発表標題 Surface-based structures by HCP-style MRI imaging and personality rating in the marmoset
3. 学会等名 第9回日本マーモセット研究会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Takayuki Ose, Joonas A. Autio, Masahiro Ohno, Akihiro Kawasaki, Chiho Takeda, Yuki Hori, Kantaro Nishigori, Tomokazu Nakako, Chihiro Yokoyama, Hidetaka Nagata, Tetsuo Yamamori, Hiroshi Watabe, Takuya Hayash
2. 発表標題 The development of maker-based localization system, estimation of Individual brain variability
3. 学会等名 第9回日本マーモセット研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hori Y, Autio J, Ohno M, Kawabata Y, Urushibara U, Kurata K, Yamaguchi M, Kawasaki A, Takeda C, Yokoyama C, Glasser MF, Hayashi T.
2. 発表標題 Translating the Human Connectome Project to Marmoset Imaging
3. 学会等名 JOINT ANNUAL MEETING ISMRM-ESMRMB (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hori Y, Autio J, Ohno M, Yamaguchi M, Kawasaki A, Takeda C, Yokoyama C, Glasser MF, Hayashi T.
2. 発表標題 Translating Human Connectome Project to Marmoset Imaging
3. 学会等名 第2回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山ちひろ
2. 発表標題 非ヒト霊長類脳分子コネクトーム解析の試み
3. 学会等名 第2回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山ちひろ, 林拓也
2. 発表標題 霊長類脳イメージングによるヒト社会性のなりたちとその障害の理解
3. 学会等名 2018年度生理研研究会『社会神経科学的アプローチによる精神疾患の社会性障害の理解』
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	林 拓也  (Hayashi Takuya)  (50372115)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー   (82401)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	村山 美穂  (Inoue-Murayama Miho)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------