

## 脳への行動遺伝学的アプローチ — 研究方略を中心として —

筑波大学大学院 (博) 心理学研究科 増井 誠一郎

筑波大学心理学系 藤田 統

A behavior-genetic approach to the brain.

Seiichiro Masui and Osamu Fujita (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Ibaraki 305*)

In recent years, search for understanding of physiological-chemical routes from genes to behavior has developed. In this paper two basic methods for studying these routes were discussed: inbred strains and selected lines. By using these animals which differ on behavioral phenotypes, neurochemical or neurophysiological correlates of behavior could be found. Such information is expected to have implications for elucidating neural bases of behavioral variation. Once it has been established that a neurochemical measure is genetically determined, it is important to describe the mechanism of gene control. Some advantages of a behavior-genetic approach to the brain were also discussed, and some principles and guidelines for conducting genetic research in inbred strains and selected lines were offered.

Key words: behavior genetics, neurochemical correlates of behavior, inbred strains, selective breeding.

### はじめに

行動遺伝学の創始者とされる Hall が、行動遺伝学が歩むべきプログラムのなかに、遺伝子が特性を発現させるに至るメカニズムを解明することを挙げていることはよく知られている (藤田・加藤, 1983 a, b)。今まで、この課題は手をつけることさえ困難な問題であったが、Hall から30年経た今、神経科学や分子遺伝学の急速な発展を背景として、遺伝子から行動までの道筋の探求への機運が次第に高まりつつある。心理学者の手によって始められた行動遺伝学は、他の生物諸科学との学際的領域としてその様相を大きく変えようとしている。本稿ではこのような動向を概観するとともに、その研究方略の検討を試みたい。

### I 生理学的行動遺伝学

ある同一状況において人々が異なる行動をすることは、我々が日常的によく知るところである。一方、時間あるいは状況が異なる場合にも、各個人の行動

がある一貫性を有するという事実も、我々の経験によって裏打ちされている。このような行動の個人間の多様性と個人内の一貫性という日常世界での経験的事実から導出された心理学概念が、行動特性 (behavioral trait) あるいは性格であるといえよう。そして広く動物世界に目を転じると、広範な動物種にも行動における個体間の多様性と個体内での一貫性が見られること、さらに種間で比較すると、行動に種差のあることと同時に、同一種に属する個体間では、他種に属する個体に比べて著しい行動の類似性がみられることに気付く。このような行動の種内及び種間の変異に着目し、それらの規定因としての遺伝の影響を遺伝学の理論を用いて検討する学問領域が行動遺伝学 (Behavior Genetics) である (藤田・加藤, 1983 b)。

'Behavior Genetics' なる用語が初めて用いられたのは、Fuller と Thompson (1960) の "Behavior Genetics" という著書においてであるが、その後の行動遺伝学の進展によって、ヒトをも含めた動物の

さまざまな行動について、その遺伝的基盤が明らかにされつつある。しかしながら、遺伝と行動とは、いまだ極めて掛け離れた概念であることも確かであろう(牧野, 1982)。では、遺伝と行動との狭間を埋めていくには、どのようなアプローチが必要でありまた可能であろうか。牧野(1982)はこの点に関し、遺伝子は個体の物質的な構築に関与し、行動はこの構築に依存するのだから、行動の遺伝学的研究には、例えば中枢神経系という物質構築の遺伝性、およびその機能と行動との生理学的つながりに関する研究を含む必要があると述べている。

この提言は、遺伝子と行動の関係を遺伝子-身体-行動というルートとして捉え、遺伝子-身体および身体-行動の過程、すなわち遺伝子と行動に介在する生理過程の解明の必要を述べたものとみることができる。しかし、この考えは行動遺伝学にとって新しいものではない。むしろ行動遺伝学がその創始当初から目差してきた方向の一つであるといえる。例えば Hall (1951) は、行動遺伝学の創始期に行動遺伝学が歩むべきプログラムを示したが、その中に、遺伝子が特性を発現するに至るメカニズムの解明をすでに挙げているからである。

しかしながら、これは、藤田・加藤(1983 a, b) が指摘しているように、極めて困難な課題であった。それは、遺伝子から行動にいたる経路が非常に複雑な生化学的・解剖学的・生理学的活動のルートを示すからである。しかし、いかに複雑なルートであっても遺伝子から身体までは物質同士の連鎖と解せるので、理解可能であり、解明可能なルートである(Dewsbury, 1978)。遺伝子と行動との間に介在する身体過程の解明をめざすこの研究領域は、身体-行動関係の解明を中心課題とする生理心理学はもとより、分子遺伝学、発生学、生理学、生化学など極めて多数の生物諸科学との学際領域であるといえよう。Gould (1974) は、この研究領域を分子行動学(Molecularr Ethology)と名付けたが、本論ではより一般的に生理学的行動遺伝学(Physiological Behavior Genetics)と呼ぶことにする。近年この分野の研究は神経科学の飛躍的進歩に伴って急速に盛んになってきている。このような動向は、Broadhurst (1978) の "Drugs and the Interitance of Behavior" Gershon ら (1981) の "Genetic Research Strtegies in Phychobiology and Psychiatry" および Lieblch (1982) の "Genetics of the Brain" なる著書がうまれたこと、またさらに、Behavior Genetics 誌上で 1982年に Behavioral Pharmacogenetics の特集が編まれたことからみてもとれる。

## II 脳-行動関係への行動遺伝学的アプローチ

遺伝子が行動形質の発現に関わる経路においては、多くの身体過程が問題となるが、とりわけ脳は行動の統合中枢として重要である。したがって上記の研究領域においては、遺伝子が基本的に作りあげるところの脳の解剖学的構造、生化学的構造および機能的構造を解明し、その行動との関わりを探求することが中心的課題の一つとなる。

身体と行動、特に脳と行動の関連を探求する学問領域には生理心理学があるが、ここで生理心理学における研究ストラテジーを整理することで、脳研究としての生理学的行動遺伝学の位置付けを明らかにしたい。

脳と行動の関連を探求する場合の通常とられるストラテジーは、以下の5つのタイプに分類できると思われる(Table 1)。第1に、脳の活動と行動を動物が生きたままで同時記録することにより、個体内での脳活動の行動の相関をみる研究があげられる。脳活動は電氣的に、また最近では化学的にも記録される。第2に、脳を自然の状態から特定の実験の状態に変化させ、それに伴う行動変化あるいはそれによって誘発される行動を検討する研究がある。このタイプの研究では脳の変化は、物理的、電氣的、また化学的処置を加えることにより、すなわち損傷、刺激、薬物投与などの方法によって引き起こされる。

これとは逆に、第3のタイプとして行動の側を変化させて、その結果もたらされた脳の変化と関連付ける研究がある。これらは動物に行動変化をもたらすような処置を加える場合(例えば、隔離、学習など)と、発達や加齢による行動変化を扱う場合とに分けられるが、どちらも同一個体内での変化を問題にしている点で共通している。第1のタイプの研究とは、動物にある特定の処置を施し、その結果生じた行動変化(個々の行動反応ではなく、より一般的な行動変化)と脳システムの変化(より永続的な)を問題とする点で異なる。

第4に、行動における個体内のある一貫した傾向すなわち行動特性に焦点を当て、ある行動特性における個体差、個体群差と脳の個体差、個体群差との関わりを探求する研究があげられる。例えば、ヒトの性格と脳波特性とを関連付けようとする研究や、精神疾患の患者の生化学的指標を健常者と比較する研究などがこれにあたる。さらに第5のタイプとして、その逆に、ある特定の脳システムの差異のある動物群にどのような行動の差異があるかを探求するストラテジーも考えられる。

第4にあげた研究タイプでは、個体の個々の反応ではなく、個々の反応から抽象された、すなわち時

Table 1 Strategies for the study of the relationship between brain and behavior.

Type	Independent valuable	Dependent valuable
I	Behavior	Electrophysiological index Biochemical index
II	Intervention of brain a) Drug b) Legion c) Stimulation	Behavioral change
III	Behavioral change a) Environmental treatment b) Development	Biochemical index Electrophysiological index Morphological index
IV	Behavioral variation	Drug effect Biochemical index Electropysiological index Morphological index
V	Variation in brain system	Behavioral trait

間や場面を越えた個体が持っている行動特性を問題にし、その差異を脳の変異と関連付けることを特徴としている。このタイプの研究は行動の変異を問題にするという点で行動遺伝学と共通しており、生理学的行動遺伝学を脳-行動関係探求の学問として位置付けると、この第4タイプに含まれるということができる。その上で行動遺伝学の独自性を指摘すると、それは行動特性の変異として遺伝的変異 (genetic variation) を使用し、行動とその身体的基盤との関連を遺伝子作用としてとらえようとする点にあるといえる。

このような行動遺伝学的アプローチは、脳と行動の関連を探求する上で次のような性質を持つと思われる。第一に、行動の個体差を規定する要因は便宜的に遺伝と環境に分けられるが、遺伝による行動変異の物質的基盤に関する知見は、環境要因による行動変異の物質的基盤を推定する上でも役立つにちがいないと思われる。そしてさらに、遺伝と環境の相互作用を検討することへとつながることが期待される。

第二に、行動遺伝学的アプローチは、新しい事実の発見を通して脳-行動関係研究一般へインパクトを与える可能性をもつ点が指摘できる。すでに述べたように行動遺伝学的研究は行動変異に対応した脳システムの変異を見付け出すことに力点がおかれる。第2や第3タイプの研究が、その性質上、即ちある操作を加える必要上、すでにある理論の枠組みの中から行われることが多いのに対して、行動遺伝学的

アプローチは新しい事実を発見するという性質を強く備えているといえよう。この点は、脳-行動関係への行動遺伝学的アプローチの最も優れた特徴と思われる。そして新たに発見された事実は第2や第3のタイプの実験で確かめられる。このように、遺伝的変異の使用は、脳-行動関係の解明において有力な方策の一つであると思われる。

また、基礎科学への貢献としては、例えば Cianello (1982) は、ある物質の差異をもたらす遺伝子作用の分析から、その物質の制御メカニズムについての新しい知見が得られることを指摘している。つまり、遺伝子は我々の知っているよりも多くの仕方物質を制御している可能性が高いのである。

さらに、遺伝的要因の存在が示唆されている行動異常、例えばある種の精神疾患の物質的基盤の研究に動物の遺伝的変異を用いたアプローチが適用されており、この方面での貢献も期待される。

### III 脳システムの遺伝的差異

先に挙げた Hall (1951) によると、遺伝子-行動関係に関心を持つ心理学者のとりうるアプローチは以下の4つである。

- 1) 近交系の系統間の行動比較。
- 2) 2系統間の交雑系の行動把握。
- 3) ある行動形質に関する選択交配。
- 4) 突然変異の誘起が行動に及ぼす効果の分析

上記の方法は、現在でも行動の遺伝学的分析法の基本といえるものであるが、現在では Hall の時代

と較べると、理論的にも実験手法においても著しい向上が見られる。行動特性の変異に対応した脳システムの変異を探索し、遺伝子-行動に介在する生理過程の解明を行動の側から目差す研究は、用いる動物の違いから近交系、選択系、突然変異系や coisogenic 系のそれぞれを用いた研究に分類できる。以下において、このうち近交系および選択系を用いる場合の研究法を検討する。

### i 近交系比較

遺伝子が行動特性を発現させるにいたるメカニズムを解明をめざす上で、行動変数において差異を有し、その差異が遺伝的であることが既知である複数の動物集団が必要となる。この実験的モデルとして広範に用いられているのが、マウスおよびラットの近交系である。近交系間で観察される差異は、遺伝的に規定されていると考えてよいからである。系統比較研究によって、ある行動形質に典型的な系統差があることが分かっているならば、その系統間でみられる脳システムの差異のうちのどれかが、行動形質上の差異が原因と考えられる(藤田・加藤, 1983 b)。このタイプの研究は、行動から出発することを前提とすると、以下のような手順で進められることが理想であると思われる。

- 1) 多数の近交系を用いて対象となる行動形質のスクリーニングを行い、適切な系統(高・低の2系統)を選択する。
- 2) 選択した系統で交配実験を行い、当該行動特性の遺伝様式に関する知見を得る。
- 3) 脳システムの差異を検出する。
- 4) 見出された脳システムの差異が行動特性を少なくとも一部は規定することを確認する。
- 5) 交配実験を行い、検出された脳システムの特性の遺伝様式を知る。
- 6) その特性がいくつの遺伝子で、どのようなメカニズムでコントロールされているのかを検討する。上記の手順は、行動に興味のある行動遺伝学者がとるアプローチを考えたものであって、原理的にはDNAから行動までのどのレベルから研究をはじめるとも可能である。

近交系を用いることの最大の利点は、近交系を用いた交雑法を適用することによって、対象形質の遺伝様式に関する情報を得ることができる点にある。まず、F1分析によって対象形質の優勢についての仮説を得ることが期待できる。正逆交雑のF1同士を比べることによって母親効果や sex linkage を評価することができる。さらに、F2やもどし交雑から生まれたB1とB2の分布から、さらに詳しく対

象形質の遺伝様式を分析できるのである。

また、多数の近交系を用いて、ある行動形質に関する各系統の値と生理学的または生化学的側度との間の相関を求めることにより、行動の物質的基盤を探索する研究も行われている。これも近交系の有力な利用法である。

しかしながら、既存の近交系を用いた研究にはある限界が存在する。第一に、近交系動物には、対象行動特性に関与しない脳システムの差異があることが推定される。したがって、得られた脳システムの変異がその行動に関与するという保証はないので、上記の4)が必要となる。第二に、用いられる近交系には普通対象とされた行動特性以外の種々の行動においても、系統差が見られるという事実があげられる。ゆえに、得られた脳システムの差異とどの行動を対応づけるかについて、必ずしもその必然性が明確でない場合が多い。実際、近交系を用いた研究では、ある生化学的パラメータと対応づけられる行動が、研究者の興味によってまちまちであることがしばしば生じている。

したがって、より優れた実験モデルとしては、ある特定の行動特性のみが集団を区別する主要な基準となっている複数の動物集団が必要である。このような動物集団は、行動を基準とした選択交配から得られる。

### ii 選択系比較

選択交配とは、ある集団において特定の特性を表出させた固体を選抜しそれら同士を交配する手続きを代々継続してゆくことである。もしこの形質が遺伝的に規定されていれば、この手続きによってその集団に特定形質を示す固体が多くなっていき、遂には集団全体がその形質を示す固体ばかりで占められるようになる。行動形質についての選択交配研究は、両方向の指向性選択を試みるのが普通である。すなわち、母集団の分布の高・低極端値を示した固体を次世代の親個体として選択する。

このようにして特定の行動形質を際立たせた系統は、当該行動特性の物質的基盤を探索する際に有用な材料となる。それは、両方向への選択は、その行動に影響を与える遺伝要因が蓄積している2系統の動物を産みだし、この蓄積はその行動に関与する脳システムの構造的・生化学的差異を強めたと考えられるからである。そこで、想定される脳システムの構造的・生化学的差異を形態学、生化学あるいは薬理学的手法を用いて検出することによって、対象となる行動特性の物質的基盤に関する知見を得ることが期待できる。近交系比較研究の短所として挙げた、

どの行動に対応づけるべきかという問題は、選択系を用いた研究では回避されていると考えることができる。

選択系比較実験は、以下のような実験手順で行えばよい。

- 1) 対象となる行動形質が遺伝的に規定されていることを確認する。
- 2) 選択交配(両方向の指向選択)を行う。
- 3) 選択と関連した脳システムの構造的・生化学的差異を検出する。

実際には、選択交配と同時に近親交配の手続きが導入されることが多い。これは確立された系統を近交系交雑分析に適用するなど、近交系動物には数々の実験上の利点があるためである(藤田, 1975)。

このような選択と同時に近交系化された動物を用いて脳システムの変異を検出する場合には、近交系比較で述べた1)–6)の手順のうち1)と4)を除いた手順が考えられる。しかしこの場合、近交系化によって対象行動形質に関与する遺伝子のあるものが失われている可能性があり、したがって、検出される変異がすべてではないことをわすれてはならない(藤田, 1975)。

行動形質に関する選択交配研究は数多く報告されており、いくつかの選択系はその脳システムの差異が検討されている。それらの系統を挙げると、まずラットでは、Broadhurst (1969; 1975) によって open-field での脱糞数を指標として選択された Maudsley 系ラット、Bignami (1965) によって能動的回避学習成績を指標として選択された Roman High Avoidance (RHA) 系と Roman Low Avoidance (RLA) 系ラット、そして Tukuba 情動系ラット (Fujita et al., 1976) が挙げられる。マウスでは、open-field での活動性を指標として選択された 6 系統 (DeFries & Hegmann, 1970)、攻撃性の差異で選択された TA, TNA 系 (Lagerspetz & Lagerspetz, 1971)、open-field での rearing 反応数を指標として選択された SRH, SRL 系 (Van Abeelen, 1974) がある。

このように、その実験的有用性の高さにもかかわらず、行動と対応した脳システム上の差異を検索されている選択系は数えるほどしかないのが現状である。

#### IV 脳システムの差異の検出法

次に上で述べた動物を用いて、その脳システムの遺伝的差異を検出する手法について述べる。

脳システムの遺伝的変異を検出するために用いられる方法には、脳の構造的変異を直接的に検索する

形態学的方法や組織学的方法、脳の電気的活動の変異を検索する電気生理学的方法、脳を構成している化学物質の変異や脳内で生起している化学現象の変異を物質の量を測定することにより把握する生化学的方法が考えられる。また、脳にある操作を加えたときに、その効果に変異があれば脳に変異があると推定しうる。このような方法には、脳システムの変異を薬物効果の差異から把握しようとする薬理的方法、および損傷や刺激の効果の差異から把握しようとする方法がある。つまり、行動と脳との関わりを追求するためのすべての実験方法の適用が考えられるわけである。これらのうち、薬物の行動に及ぼす効果の遺伝的変異を探索する研究領域は、精神薬理遺伝学 (Psychopharmacogenetics) と呼ばれ、行動遺伝学のなかで確固たる位置を占めつつある。この分野の研究は、Broadhurst (1978) により近交系、選択系の両方についての詳細なレビューがなされている。また、マウスの近交系間の神経化学的および神経組織学的差異については、Ingram & Cofrman (1980) のレビューがある。以下においては、筆者の関心に従って、おもに神経化学的方法に焦点を当てて述べてみたい。

#### 脳システムの神経化学的および形態学的変異

シナプスにおいて情報を受け渡す神経伝達物質 (neurotransmitter) が脳の機能に重要な役割を果たしていることはよく知られている。ニューロン間で情報を伝達する化学物質には、神経伝達物質とその活動を修飾する神経修飾物質 (neuromodulator) があると考えられており、両者を総称して神経制御物質 (neuromodulator) と呼ばれることも周知の通りである。神経制御物質と推定されている物質は、現時点では少なくとも数十種類はあり、この数は今後とも増加することが推定される。神経伝達物質候補とされている代表的物質には、アミン系としてドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリンなど、アミノ酸系として $\gamma$ -アミノ酪酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、グリシン、タウリンなど、ペプチド系として LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone), TRH (thyrotropin-releasing hormone), サブスタンス P, エンドルフィン類などがあり、個々の伝達物質についてのニューロンが同定されつつある。

これらの各々のニューロン系は、それぞれ特異的な脳内分布を示し、形態学、生化学的特徴をもっていることが明らかになってきている。脳機能はこれらの種々のニューロン系が複雑に交錯し、相互作用しあって営まれていると考えられている。もちろん、

あらゆる脳機能は、単一の伝達物質で維持されるということはないが、各ニューロン系はその解剖学的、生化学的特徴にみあった機能を担っていると考えるのは自然であろう。そこで、ある行動特性の変異の基盤には、各ニューロン系の機能状態の変異、あるいは支配状況の変異があるのではないかという作業仮説が成り立つ。

神経伝達物質と考えられている代表的なもので、その分布、代謝経路が一応解明されているドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン、 $\gamma$ -アミノ酪酸について、その主な生化学的指標を Table 2 に示した。これらを測定することにより、特定のニューロンクラスの機能状態さらには支配状況を推定することができる。

ここにあげた指標を測定し、行動特性の変異とある神経化学的指標の変異との間に相関を見出すことができれば、その行動特性がそのニューロン系と関

連あることが示唆される。先に述べたように行動形質において変異の大きい近交系や選択系動物間で、これらの指標に差異を見出すことによって、行動の神経化学的対件が得られると考えられる。

現在このような文脈で、近交系、選択系動物の神経化学的差異が盛んに検索されており、興味深い知見が相次いで報告されている。しかしながら、行動の神経化学的対件の発見は、遺伝子から行動への道筋の解明に直ちに結び付くものではない。それは、一つの生化学的測定は極めて多数の物質の影響を受ける化学現象のある瞬間の物質の量を表すに過ぎない場合が多いからである。したがって、多くの場合遺伝子が直接その神経化学的変数に作用していると考えすることはできない。

遺伝子が特性を発現させるにいたるメカニズムの解明という行動遺伝学の目標の一つに近付くためには、遺伝子が作用している実体により接近しなければ

Table 2 Biochemical indexes of five neurotransmitter systems.

Index	DA neuron	NA neuron	5-HT neuron	ACh neuron	GABA neuron
Transmitter concentration	DA	NA	5-HT	ACh	GABA
Enzyme activity	TH	TH D $\beta$ H	TPH	CAT	GAD
Metabolites	DOPAC HVA 3-MT	MHPG MHPG-SO <sub>4</sub>	5-HIAA	—	—
Uptake	[ <sup>3</sup> H]DA uptake	[ <sup>3</sup> H]NA uptake	[ <sup>3</sup> H]5-HT uptake	[ <sup>3</sup> H]choline uptake	[ <sup>3</sup> H]GABA uptake
Turnover rate	$\alpha$ -MPT etc.	$\alpha$ -MPT etc.	p-CPA etc.	Phosphoryl-(d <sub>4</sub> )-choline	[C]D-glucose
Receptor binding	[ <sup>3</sup> H]DA [ <sup>3</sup> H]spiperone etc.	[ <sup>3</sup> H]clonidine [ <sup>3</sup> H]WB4101 etc.	[ <sup>3</sup> H]5-HT [ <sup>3</sup> H]LSD etc.	[ <sup>3</sup> H]QNB [ <sup>3</sup> H]dexetimide etc.	[ <sup>3</sup> H]GABA [ <sup>3</sup> H]muscimol etc.
Immunohistochemistry	TH staining	TH staining D $\beta$ H staining	TPH staining	CAT staining	GAD stining

DA: dopamine, NA: noradrenaline, 5-HT: 5-hydroxytryptophan, ACh: acetylcholine, GABA:  $\gamma$ -aminobutyric acid, TH: tyrosine hydroxylase, TPH: tryptophan hydroxylase, CAT: choline acetyltransferase, GAD: glutamic acid decarboxylase, DOPAC: 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: homovanillic acid, MHPG: 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid,  $\alpha$ -MPT:  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine, p-CPA: p-chlorophenylalanine, QNB: quinuclidinyl benzilate.

ばならない。そのためには、分子遺伝学や生化学的遺伝学、神経遺伝学の知見が重要となる。

では、あるニューロン系の生化学的マーカーに遺伝的変異が見出されたとき、遺伝子はどこに作用していることが考えられるだろうか。まず第一に考えられる可能性は、神経終末の数の変異である。この点に関しては後に述べる形態学的研究が示唆を与える。

第二に、神経伝達機構に分子レベルでの変異がある可能性が考えられる。神経伝達機構の細胞レベルでの機能状態は、おおまかに、1)伝達物質放出メカニズム; 2)伝達物質取り込みメカニズム; 3)伝達物質代謝メカニズム; 4)受容体の4つの過程の中で考えることができよう。したがってこれらの過程に変異が生じていることが考えられる。すなわち、神経終末の数の変異が認められなくとも、例えば、1)神経終末から放出される伝達物質の量; 2)放出された伝達物質を取り込んでシナプス間隙から取り除く程度; 3)伝達物質を合成・分解する程度; 4)シナプス後膜の受容体の数、sensitivityなどに変異があれば情報伝達に変異が生じると考えられよう。これらそれぞれのメカニズムは、生化学的分析によって潜在的には検知可能であり、また薬理学的分析によっても把握できると思われる。しかしながら、神経伝達の分子機構、特に情報受容の分子機構に関しての現時点での知見はまだ断片的であり、変異の検索はより困難と思われる。

次に、ある行動特性に遺伝的変異がみられるとき、形態学的には脳においてどのような変異がみられる可能性があるかを考えてみたい。ニューロンどうしの結合は、種としておおよそ規定されていると考えられるので、その結合性(connectivity)に行動形質の遺伝的変異と関連した変異のあることが考えられる(Lipp & Schwegler, 1982)。これには、ニューロン形成、migration、軸索の分岐、繊維の成長、シナプス形成、ニューロンの死などに関わる遺伝要因を含む(Van der Loos, 1976; Armstrong & Clarke, 1979; Innocent & Caminiti, 1980)。形態学的方法あるいは組織学的方法によって行動特性に関与し遺伝に依存するconnectivityの変異を、その行動に関与する脳部位において見出すことが期待できる。この変異が大きければ、脳重量、脳容量などの測定で検知可能であるが、それらから得られる情報は限られている。より微細で直接的な測度が必要である。

脳システムの遺伝的差異を形態学的に検知し、その行動との関わりを示した例として、SchweglerとLippの研究があげられる。彼等は、Bignami(1965)によって能動的回避成績を指標として両方向

選択されたRHA系とRLA系ラットを用いて、海馬のregio inferior(下方部)の錐体細胞の樹状突起へシナプスしている苔状繊維がRHA系よりRLA系の方が多いことを見出した(Schwegler & Lipp, 1983)。次に彼等は、近交系マウスの7系統を用いて能動的回避成績と苔状繊維の大きさに負の相関があること、またマウスのheterogenic stockにおいても同じく能動的回避成績と苔状繊維の大きさに負の相関があることを見出し、海馬のregio inferiorの錐体細胞層へ多くの苔状繊維をシナプスしている固体ほど、2方向回避成績が悪いことを示した(Schwegler & Lipp, 1983)。また、connectivityの変異があれば、それに伴う、あるいはそれをもたらす物質変異を生じていると考えられるので、それを生化学的に検出することも可能であろう。また逆に、生化学的差異を手掛かりとして形態学的差異をつきとめることもできる。

この後者の例として、マウスの近交系を用いたRiesらグループの研究があげられる(Ross et al., 1979; Reice et al., 1979; Baker et al., 1980; 1983; Fink et al., 1981)。彼等はマウスのBALB/cJとCBA/Jのチロシン水酸化酵素(カテコールアミン合成の律速酵素)の活性を測定し、脳の広範な部位でBALB/cJがCBA/Jより著名に高い活性を示すことを見出した。酵素活性の系統差は、酵素蛋白の量の差異か、酵素分子の活性の差異のどちらかから生じていると考えられるので、チロシン水酸化酵素の抗体のimmunotitration(免疫滴定)によって検討したところ、酵素活性の差異は酵素蛋白の絶対量の差異から生じていることがわかった。次に、得られた酵素蛋白の絶対量の差異が、ニューロン当たり含有される酵素分子の数の差異を反映しているのか、あるいは酵素を含む細胞体の数の差異を反映しているのかを決定するために、免疫組織化学的方法によってチロシン水酸化酵素含有ニューロンを染色し、ニューロンの数を測定した。その結果、BALB/cJはCBA/Jよりも黒質一線条体ドーパミンニューロン系の起始部である黒質-A10領域、および中脳一辺縁系ドーパミンニューロン系の起始部であるA9のチロシン水酸化酵素含有ニューロン数の多いこと、またノルアドレナリンニューロン系の起始部である青斑核には差のないことがわかった。これら一連の研究から、特定の神経化学的クラスの細胞体の数が遺伝的にコントロールされうること、細胞体の数が投射部位における終末の密度に直接的に影響を与えること、間接的に投射部位の容積に影響を与えることが示された。さらに彼等は、BALB/cByとC57BL/6Byとのrecombinant inbred系を用いて

(Vadasz et al., 1982), および BALB/cJ と CBA/J の F1 交雑によって (Vadasz et al., 1985) チロシン水酸化酵素活性の遺伝様式を検討している。ここで紹介した二つのグループの研究が、どちらも神経終末の量に変異が生じていることを示していることは注目に値することと思われる。このことは、個体発生的にもシナプスは極めて可塑性が高いことと考え合わせるとさらに示唆に富むと思われる。最近の免疫組織学的方法のめざましい進歩は、特定のニューロン系のみを染色することを可能にしており、神経終末の量的把握は比較的に行いやすい。この意味からも今後の検討が望まれる。

#### おわりに

藤田・加藤(1983 a)が指摘しているように、行動遺伝学は、遺伝子から行動発現へのメカニズムを追求していこうとするタイプと、行動の適応・進化という問題へと目を向けていこうとするタイプの二つに大別されはじめている。本稿では行動遺伝学全般についてでなく、前者のタイプの一部について述べたにすぎない。すなわち、遺伝子と行動発現との間に介在する身体過程を、ニューロンレベルで探求する際の方策について検討を試みた。ここに述べてきたように、心理学の中から生まれた行動遺伝学は、いまや少なくともその一部は物質科学として位置付けることができ、そのことは分子行動学 (Molecular Ethology) という呼称に端的に表れているといえよう。この名称は究極的には行動のすべてを分子レベルで説明しようとするものにほかならないからである。他の神経科学との区別は、用いる動物や実験手法の点からはほとんどなくなり、心理学からは遠く隔たっているかのようにみえる。しかしながら、行動遺伝学者は行動への興味から研究を発せるところに特徴がある。本稿においては行動形質の変異から論を展開させたのはそのためである。

したがって、本稿で述べたアプローチにおいても、研究対象とする行動形質をいかに選ぶか、より根本には、行動をいかに記述するかが極めて重要な問題となっている。その意味で、行動遺伝学のもう一つの流れである。行動の適応・進化を問題とすることを通して行動の意味・役割を探求しようとする試みは今後分子レベルの研究が進んでも、重要な示唆を与え続けられると思われる。

#### 引用文献

- Armstrong, R. C., & Clarke, P. G. H. 1979 Neuronal death and the development of the pontine nuclei and inferior olive in the chick. *Neuroscience*, 4, 1635-1647.
- Baker, H., Joh, T. H., & Reis, D. J. 1980 Genetic control of number of midbrain dopaminergic neurons in inbred strains of mice: Relationship to size and neuronal density of the striatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A.*, 77, 4369-4373.
- Baker, H., Joh, T. H., Ruggiero, D. A., & Reis, D. J. 1983 Variations in number of dopamine neurons and tyrosine hydroxylase activity in two mouse strains. *Journal of Neuroscience*, 3, 832-843.
- Broadhurst, P. L. 1960 Experiments in psychogenetics. In H. J. Eysenck (Ed.) *Experiments in Personality Psychogenetics and Psychopharmacology Vol.1.* London; Routledge and Kagan Paul, Pp, 3-102.
- Broadhurst, P. L. 1978 *Drugs and the Inheritance of Behavior.* New York: Plenum.
- Ciaranello, R. D. 1981 Biochemical genetics in mice: Implications for psychiatric research. In E. S. Gershon, S. Mattyhyse, X. O. Breakefield & R. D. Ciaranello (Eds.) *Genetic Research Strategies for Psychobiology and Psychiatry.* Pacific Grove: Boxwood Press. Pp. 415-422.
- DeFries, J., & Hegmann, J. P. 1970 Genetic analysis of open-field behavior. In D. Lindzey & D. D. Thiessen (Eds.) *Contributions to Behavior-genetic Analysis: The Mouse as a Prototype.* New York: Irvington Publishers, Pp. 23-56.
- Dewsbury, D. A. 1978 *Comparative Animal Behavior.* New York: McGraw-Hill.
- Fink, J. S., & Reis, D. J. 1981 Genetic variations in midbrain cell number: parallel with differences in responses to dopaminergic agonists and in naturalistic behavior mediated by central dopaminergic system. *Brain Research*, 222, 335-349.
- 藤田 統 1975 行動の遺伝学的分析法 八木晃編 心理学研究法 6 動物実験 II 東京大学出版会 Pp. 177-204.
- Fujita, O., Abe, I., & Nakamura, N. 1976 Selection for high and low emotional reactivity based on the Runway Test in the rat: the first seven generations of selection. *The Hiroshima Forum for*



- Psychology*, 3, 57-62.
- 藤田 統・加藤 宏 1983 a 行動遺伝学における新しい潮流—適応への傾斜— 筑波大学心理学研究, 5, 25-35.
- 藤田 統・加藤 宏 1983 b 行動研究における遺伝の意味について—行動遺伝学の歴史と展望— 動物心理学年報, 33, 49-65.
- Fuller, J. L. & Thompson, W. R. 1960 *Behavior Genetics*. New York: Wiley.
- Gershon, E. S., Matthysse, Breakefield X. O., & Ciaranello, R. D. 1981 *Genetic Research Strategies in Psychobiology and Psychiatry*. Pacific Grove: Boxwood Press.
- Gould, J. L. 1974 Genetics and molecular ethology. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 36, 267-292.
- Hall, C. S. 1951 The genetics of behavior. In S. S. Stevens (Ed.), *Handbook of Experimental Psychology*. New York: Wiley. Pp. 304-329.
- Ingram, D. K., & Corfman, T. P. 1980 An overview of neurobiological comparisons in mouse strains. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 4, 421-435.
- Innocent, G. M., & Gaminiti, R. 1980 Postnatal shaping of callal connections from sensory areas. *Experimental Brain Research*, 38, 381-394.
- Lagerspetze, K. M., & Lagerstetze, K. Y. H. 1971 Changes in the aggressiveness of mice resulting from selective breeding, learning, and social isolation. *Scandinavian Journal of Psychology*, 22, 241-248.
- Liebllich, I 1982 *Genetics of the Brain*. Amsterdam: Elsevier.
- Lipp, H. P., & Sdhwegler, H. 1982 Hippocampal mossy fibers and avoidance learning, In I. Liebllich (Ed.), *Genetics of the Brain*. Amsterdam: Elsevier. Pp. 325-364.
- 牧野順四郎 1982 行動の発生・発達とその変容. 金子隆芳(編)現代心理学要論. 教育出版. Pp. 48-67.
- Reis, D. J., Baker, H., Fink, J. S., & Joh, T. H. 1979 A genetic control of the number of central dopamine neurons in relationship to brain organization, drug responses, and behavior. In E. Usdin, I. J. Kopin, & J. Barchas (Eds.) *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers Vol. I*. New York: Pergamon Press.
- Ross, R. A., Judd, A. B., Pickel, V. M., Joh, R. H., & Reis, D. J. 1976 Strain-dependent variations in number of midbrain dopaminergic neurons. *Nature*, 264, 654-656.
- Schwegler, H., & Lipp, H. P. 1983 Hereditary covariations of neuronal circuitry and behavior: Correlations between the proportions of hippocampal synaptic fields in the regio inferior and two-way avoidance in mice and rats. *Behavioral Brain Research*, 7, 1-38.
- Vadasz, C., Baker, H., Joh, T. H., Lajtha & Reis, D. J. 1982 The inheritance and genetic correlation of tyrosine hydroxylase activities in the substantia nigra and corpus striatum in the CXB recombinant mouse strains. *Brain Research*, 234, 1-9.
- Vadasz, C. Baker, H., Fink, S. J., & Reis, D. J. 1985 Genetic effects and sexual dimorphism in tyrosin hydroxylase activity in two mouse strains and their reciprocal F1 hybrids. *Journal of Neurogenetics*, 2, 219-230.
- Van Abeelen, J. H. F. 1974 Genotype and the cholinergic control of exploratory behavior in mice. In J. H. F. van Abeelen (Ed.) *The Genetics of Behaviour*. Amsterdam: North Holland. Pp. 349-374.
- Van der Loos, H. 1976 Neuronal circuitry and its development, In M. A. Coor&D. F. Swaab (Eds.), *Perspectives in Brain Research*, Vol. 45. Amsterdam: Elsevier. Pp. 259-278.