

マウス音声コミュニケーションにおける多様性と 個体差の生物学的意義

Biological significance of variation and individual difference
observed in vocal communication in mice

菅野 康太*

1. はじめに

生物の多様な行動は、進化の過程で形成されてきたと考えられる。有性生殖の登場以降、生存のみならず繁殖をめぐる競争も大きな淘汰圧（性淘汰）となり、多様な繁殖戦略を持つ生物が進化してきた。雄と雌の駆け引きや配偶者選択、雄間の闘争では、しばしば装飾的形質である性的ディスプレイが用いられる（大きな角、歌、色、羽、ダンスなど。雄で顕著に観察される）。性的ディスプレイには遺伝的な有能さや遺伝型が反映されているため、それを頼りに行われる雌による雄の選り好みは、子孫の遺伝的多様性と繁殖機会を上昇させるように機能している（Asaba *et al.* 2014a）。この性的ディスプレイは実験動物であるマウスにも存在し、雄から雌に対して発せられる求愛の超音波発声（ultrasonic vocalization, USVs. 約70-100kHz）が遅くとも1970年代から知られていた（Sales 1972a; Nyby *et al.* 1977; Whitney 1969; Whitney *et al.* 1973）。さらに、2005年、このUSVsに生物言語学モデルとして知られる鳥類の歌と類似した声の種類と構造があると報告された（Holy and Guo 2005）。以来、成熟雄マウスのUSVsは求愛歌とも呼ばれるようになった。

これまで、生物言語学研究では、鳥類の歌が主要なモデル行動として扱われてきたが、この発見を機に、マウスの超音波コミュニケーションが広く注目されるようになった。それは、主に2つの理由があるように思われる。1つは、近年の分子生物学的手法・遺伝学的手法がマウスでは用いやすく、様々な疾患モデルマウスや機能解析のための遺伝子改変マウスを作出することが可能であり、言語機能を支える遺伝子の機能解析や、言語を支える脳機能の分子レベルでの研究が、マウスでは技術的に進めやすいという理由があげられる。もう1つには、時同じくして、自閉症研究に注目が集まっているという点があげられる。自閉症では、言語発達の遅れやコミュニケーションの障害がみられるが、これらの特徴をマウスというモデル動物で解析する上で、音声コミュニケーションはそれまで扱われてきたマウスの社会行動と比べ、自閉症様行動と呼ぶにふさわしく感じられる。特に、2005年以前には知られていなかった文法様の歌構造というもののが先の論文で指摘されたことにより、ヒトの言語やコミュニケーションの下位機能を探る行動モデルとして、注目されるようになったわけである。

本稿では、これからマウス音声コミュニケーション研究を始める研究者のことも鑑み、技術的側面と筆者の現時点における私見も大胆に含め、USVsの概説をまず行う。その上で、筆者が近年主題としている、USVsに見られる個体差について論じる。この個体差を1つの個性の生物学的モデ

*鹿児島大学法文学部人文学科 canno@leh.kagoshima-u.ac.jp

ルと捉えた上で、個性がどのように生じるのか、もしくは、生物学的にどのように解析していくべきなのかという点を論じる。

2. マウス超音波コミュニケーションの特徴と音声実験

2.1. 音声の種類

マウスの音声コミュニケーションは超音波でなされ、それ故、Ultrasonic vocalizations (USVs) と呼ばれており、仔マウス (pup) が母を呼ぶ pupUSVs と、成体雄から雌への求愛発声の2種類が主に知られている (Konopka and Roberts 2015)。離乳から性成熟までの間の幼若期では、雄雌関係なく、身体接触を伴う交流時に発声が観察されるが、性成熟を迎えると、雄は雄どうしよりも雌に対しての発声が多くなり、雌は雄に対してよりも雌どうしでの発声が顕著になる (Panksepp *et al.* 2007; Kabitzke *et al.* 2015; Hammerschmidt *et al.* 2012)。雄の求愛発声に関して、マウスの遺伝的系統の種類によって声の高さは多少異なるが、どの系統のマウスでも約50-80 kHzの間に主音が概ね観察される (Portfors 2007; Sugimoto *et al.* 2011)。音声録音を含む行動試験などに用いられる成体マウスは8週齢以降のものが多く、また、仔マウスに関しては、生後21-28日の間に離乳することがほとんどで (系統によって適切な時期は異なることがある)、pupUSVsは生後5-8日で録音することが多い。研究の数としてはcourtship USVsとpupUSVsが多く、また、これら2つは自閉症様行動・コミュニケーションの指標としても広く用いられるようになってきている (Fischer and Hammerschmidt 2011; Konopka and Roberts 2015; Lahvis *et al.* 2011; Portfors and Perkel 2014)。

2.2. 録音技術

これら音声は、他個体がいる場面で発せられるため、録音は複数個体がいる状況で行われることが多い。そうすると、どの個体が発声を行っているか特定が出来ないため、devocalという外科的処置によって、声帯を制御する神経を一時的に損傷させ、発声を抑制させるという手技が用いられることがある。この手法を用いて検証した結果、少なくとも雌雄間で交わされるUSVsに関しては、短期間の録音であれば雄が主に発声を行っているということが示されている (White *et al.* 1998)。さらに近年、提示する個体に麻酔を施し、発声を行わない様にした状態で提示するという実験がなされた。つまり、この状況で行われた実験で超音波が測定された場合、その音声は提示された個体ではなく、もともとホームケージにいた方の個体が発したということになる。その結果、[1]ホームケージに飼育された雄個体に雄を提示した場合 (雄-雄)、[2] ホームケージに飼育された雄個体に雌を提示した場合 (雄-雌)、[3]ホームケージに飼育された雌個体に雌を提示した場合 (雌-雌)、いずれも発声を主に行っているのはもともとホームケージにいた方の個体 (Resident) であるということがわかった (Hammerschmidt *et al.* 2012)。ホームケージにいる雌に対して雄を提示するという実験は行われていない。この様に、少なくとも成体個体間で見られる上記3つの文脈においては、発声を行っている主な個体はResident個体であると考えられ、提示個体にdevocalを行わずに実験を行うことが一般的になりつつあるように思われる (Ey *et al.* 2013; Ferhat *et al.* 2015; Matsumoto and Okanoya 2016)。近年は筆者も、devocalを行わずに録音実験を実施している。

雄から雌に対して発せられるUSVsに関しては、他にも雄由来の発声であることの根拠がある。雄のUSVsは、雌個体そのものではなく、雌尿の提示によっても誘引することが可能である (Nyby and Et Al 1979; Byatt and Nyby 1986)。雄個体単独から録音が可能のため、この条件では発声源が雄であることが明確である。また、尿由来の何らかの雌シグナルさえ与えれば発声をするというこの実験結果から、物質を受容することによる性認知を行っているということがわかる。他の実験から、ラットやヒト、雄マウスの尿ではUSVsが誘引されず、雌マウスの尿で誘引されるということも示されている (Wang *et al.* 2008)。また、この雌尿の効果は、卵巣除去ではなく下垂体の除去によって顕著に低下が見られる (Nyby and Et Al 1979; Byatt and Nyby 1986)。このことから、卵巣由来の性ホルモンや性周期で変動する様なシグナルというよりも、下垂体によって刺激される何らかの物質を雌シグナルとして受容していると考えられる。加えて、このシグナルは比較的不安定なようで、凍結保存・凍結融解をした雌尿を提示した場合、採れたての新鮮な雌尿と比べ、雄の発声は低下する (Hoffmann *et al.* 2009)。

以上のように、少なくとも雌雄間のUSVsに関しては、主に雄が発声を行っているということがわかるが、近年の録音・信号処理技術には、より正確に、そして手術を施さない自然な環境で、発声個体を識別する技術も存在する。4本の超音波マイクを用いたマイクロフォンアレイと動画記録を同期させることによって、動画から検出される個体の位置情報と各マイクから録音された音圧の情報によって、発声源となる個体を特定することを可能にしている (Neunuebel *et al.* 2015)。また、この報告によれば、雄由来の発声が多いものの、長期の録音では雌による発声も観察され、雌雄間で「鳴き交わり」が起きているという。

しかし、このマイクロフォンアレイの情報と動画を同期するシステムは市販されておらず、研究者の間でも普及しているというわけではない。もっとも普及していると考えられる超音波録音系は Avisoft Bioacoustics のものと思われる。同社サイトは、各種USVsに関する学術的解説も充実している (Wöhr and Rainer K.W. 2015)。マウスの超音波発声は、縦軸に周波数、横軸に時間をとり、シグナルの強さ（相対的な音圧）を色やその濃淡で表現した、時間周波数特性を示すソナグラムで解析することが一般的である。ソナグラムの表示自体は、フリーソフトの Audacity などでも可能である。

2.3. 再生技術

超音波を精度よく再生させることは非常に難しい。特に、動物の音声の再生は録音した音源を再生する以外の方法が難しい。スピーカーごとに、得意な帯域があるからである。同じ電圧条件下であっても、低い音は強く出力できるが、高い音は弱いなど、スピーカーごとに「クセ」がある。純音を再生する場合は、周波数帯ごとに電圧を変化させて一定の音圧で再生するということが可能であるが、録音した音源に対し、そのような処理をすることはあまりに煩雑かつ、妥当な処理がどのようなものか、見極めにかかる手間も煩雑である。マウスの音声を再生するためには、少なくともマウスの音声を観察される主要な周波数帯域の再生音が、同一電圧において均一な音圧で再生されることが望ましい（実験が容易となる）。おおよそ、50-100kHzの帯域で、そのようなフラットネスが求められる。この点において、類い稀な精度を持つものが、東京農工大学の越田らが開発

したナノシリコンを用いたスピーカーである。ナノシリコン特有の熱伝導効率を利用し、熱誘起の超音波を再生している (Shinoda *et al.* 1999)。このスピーカーを初めてマウスの音声研究に用いたのが菊水らである (Uematsu *et al.* 2007)。残念ながら、このスピーカーは現在のところ量産・市販はされていないが、緻密な再生実験をする場合は、このスピーカーの精度が求められると考えられる。現在のところ、このスピーカーを用いて幾つかの研究がなされ、pupUSVsの再生音に対し母マウスなどが接近反応を示すか否かといったことや (Okabe *et al.* 2010; Takahashi *et al.* 2015; Uematsu *et al.* 2007)、雌が異なる系統の雄の発声を聴き分けるかどうかといったこと (Asaba *et al.* 2014b; Sugimoto *et al.* 2011)、さらに雄の発声により活性化する雌の神経細胞の探索 (Asaba *et al.* 2017) などがすでに報告されている。

3. 言語モデル、病態モデル、そして個性へ

3.1. 雄マウスUSVsにおける歌構造の発見と自閉症研究

雄マウスの求愛発声は、遅くとも1970年前半から報告されており (Sales 1972b; Whitney 1969; Whitney *et al.* 1973)、以降、性行動もしくは雄特異的行動の文脈でNybyらにより一連の研究がなされている (Sipos and Nyby 1996; Sipos and Nyby 1998; Nyby 1983; Burns-Cusato *et al.* 2004)。しかし、2005年、上述のように、この雄マウス求愛発声にソングバードと類似した歌様の構造が発見された (Holy and Guo 2005)。まず、マウスの求愛発声には幾つかの種類のシラブル (音節) が存在する、という点が重要である。そして、それらシラブルの組み合わせであるフレーズ (1連の音の配列) が構成される。単に1種類の音声を繰り返すのではなく、様々なシラブルによって構成されるフレーズが存在し、それが繰り返されるという鳥類で知られるような歌構造が、マウスで初めて示されたのだ。この様に、求愛発声として雄得意的行動の文脈で研究されてきた雄マウスUSVsは、このことをもって求愛歌 (Love song) として「再発見」された。

動物の音声コミュニケーションを、ヒトの言語の下位機能を有するもの、もしくは前駆体と捉え、言語機能の研究が行なわれている。そのような生物言語学分野では、これまで鳥類を用いた研究が盛んであったが、後述するように、鳥類の歌は学習性である。また、先に触れたとおり、そして、さらにのちに詳しく記す様に、雄マウスのUSVsは遺伝的に形成される。このことが、遺伝の影響が強く、言語発達の遅れとコミュニケーションの障害が見られる自閉症の研究にとって、格好のモデル行動であると多くの研究者の目に映ったのであろう。また、遺伝的素因を調べる上では、遺伝子改変技術が使いやすいマウスは、自閉症研究にとって相性の良いモデルであった。そのため、自閉症関連遺伝子改変マウスや精神疾患関連の遺伝子改変マウスの解析において、USVsは近年注目を集めている (Fischer and Hammerschmidt 2011; Konopka and Roberts 2015; Lahvis *et al.* 2011; Portfors and Perkel 2014; Scattoni *et al.* 2009)。このような病態モデルマウスでの超音波発声研究の現状やその是非については、筆者の以前の総説で詳しく論じているので、そちらを参照して頂きたい (菅野 2015)。

3.2. 生物言語学的モデルとして雄マウスUSVs

HolyとGuoによる2005年の発見では、鳥類の歌と同様にマウスUSVsの発声パターンに個体差があることも指摘されている (Holy and Guo 2005)。鳥類の場合、父親などの近縁個体の歌を聴くことで歌のパターンを学習するため、近縁個体ごとに似通ったパターンを持ち、ある種、文化的にそのパターンが伝搬されていると言える。(Marler and Tamura 1964; Marler and Slabbekoorn 2004; Konopka and Roberts 2015)。また、各個体の歌は基本的に変化が少ない (大抵いつも同じ歌を歌う)。そのため、マウスでも音声学習をすることが期待されたが、しかし、マウスの求愛歌は主として遺伝的に形成されることが後に明らかとなった (Kikusui *et al.* 2011; Sugimoto *et al.* 2011; Mahrt *et al.* 2013)。マウスの発声パターンは、学習を介さずに、遺伝的な個体差が直接的に表出された形質であると言える。主に、基本的な声の高さ (周波数) や、発せられる主要な音節の種類が遺伝的に決まっている (マウスの音声の特徴が遺伝と学習、どちらで形成されるかという論争については、やはり先の総説で詳しくまとめているのでそちらを参照して頂きたい (菅野 2015))。

だが、実は、HolyとGuoによる上記研究では、C57BL/6 (B6) という遺伝的に均質な系統のマウスを用いて実験が行われている。音声学習の結果でもなく、遺伝的な違いの影響でもないという状況で、なぜその様な個体差が生じるのか。また、その個体差が意味することはなんなのか。このことが、近年の筆者の研究における中心的な問いである。マウスの超音波発声はソナグラムの目視に基づき、現在約10種類程度のシラブル (音節) に分類されていることは上述の通りである。しかし、そもそも、各シラブルが何を意味しているのか、個体のどのような要素や状態の表出なのか、その点が不明であった。

その様な中で筆者これまでに、B6雄マウスを用い求愛発声の回数の多さとシラブルの複雑さ (個体差) は、その個体の性的動機づけの強さの表出であることを行動学的に示してきた (菅野 2015)。加えて、同一個体内でも発声が多い時には周波数変化の激しい複雑なシラブルを示し、発声が少ないときは単純なシラブルを示すという個体内変動があることも示してきた。筆者の観察は主に雄と雌を会わせてから数分間の記録によるものだが、最近の松本と岡ノ谷の研究では、性行動中の比較的長い時間でUSVsの観察を行っている。その結果、性行動の時系列的段階の初期には単純な発声が多く観察され、実際にマウントや挿入などの性行動が始まる段階では複雑な発声が主となることが示されている (Matsumoto and Okanoya 2016)。これらを合わせて考えると、以下の様に解釈出来よう。雄マウスUSVsにおけるシラブルの複雑さは、性的動機づけの強さを示しており、その動機づけが強まる時系列に従って発声の変化が起こる。特に、性的動機づけが強い個体は、雌と出会った段階ですでに、複雑なシラブルを示す。雄マウス求愛発声のパターンが示す行動学的意義は、以上の様に考えられる (図1)。

さらに筆者は、発声の多い個体では脳内報酬系である中脳腹側被蓋野 (VTA) のドーパミン神経が活性化していることを、神経活性化マーカーであるc-fosの組織学的検出 (免疫染色) によって確認している (Kanno and Kikusui 2015)。VTAのドーパミン神経は、さまざまな動機づけを担ってい

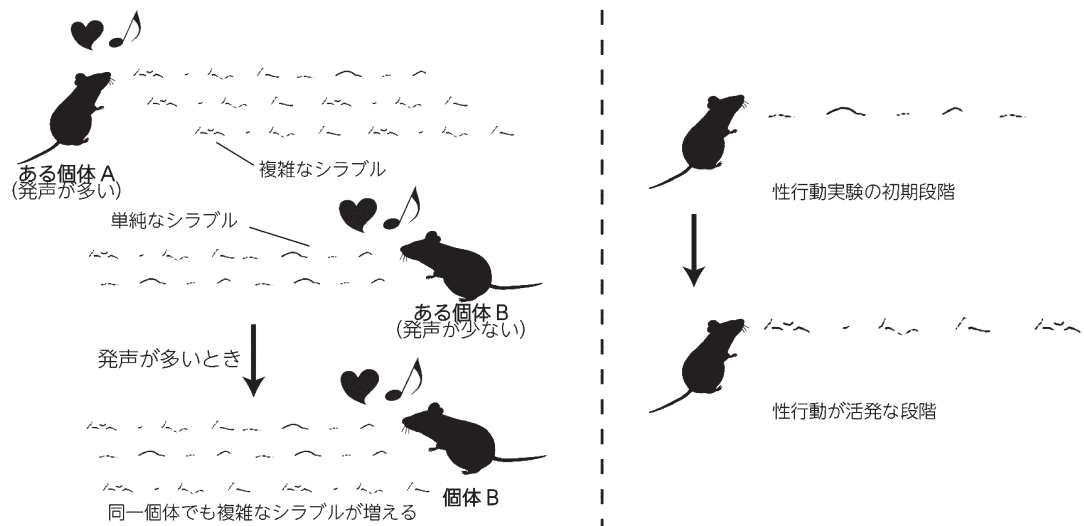


図1. シラブルの個体差および性行動の段階に沿った変化

ることから知られることから、動機づけの強さが発声回数の多さ、およびシラブルの複雑さとして表出されているということが示唆される。つまり、マウスUSVsは一種の情動表出であろうと考えられる。基本的に、雄マウスUSVsには性的動機づけの強さが反映されていると考えられるが、発声回数の個体差は、優位個体の方が劣位個体よりも多く、社会的階層によって形成されるとする報告がある (Nyby *et al.* 1976; Wang *et al.* 2011)。発声回数と連動して発声パターンが変化するという筆者のこれまでの結果と合わせると、社会的階層の発生 (環境要因) が、発声内容の個体差を形成していると考えられる。このように、マウスUSVsは個体の短期的な情動情報と、環境要因や社会的ストレスなどの比較的長期な経験の履歴となる個体情報の双方によって、その特徴が形成されている可能性がある。

以上のことから、マウスUSVsは静的な性的ディスプレイではなくその時々個体の情報・状態を柔軟に伝達しうる、いわゆるエソトランスミッターである可能性がある。実際、ラットのUSVsでは、周波数帯 (声の高さ) の違いにより、快と不快の違いが表出されており、動物個体が自然界で他個体に対し情報の伝達を行うための媒体であるエソトランスミッターであるとされる (Brudzynski 2013)。この多義的な「柔軟性」が鳥類の求愛歌と異なる点であるが、それだけでなく、マウスの各遺伝的系統で観察されるシラブルの種類や声の高さというものは、遺伝的に決まっているということを思い出してもらいたい。声の高さや使用される主要なシラブルは遺伝的に決定される。しかし、その遺伝的形質をどのようなパターンで組み合わせ表出するかという点には、個体差が現れる。このように、雄マウスUSVsは、遺伝と環境の両方の影響を受ける。ヒトも含めた個体の表現型を形成するのは「遺伝か、環境か」・「氏か育ちか」・”nature or nurture” という問題は、ながらく議論されてきた行動遺伝学上の問題である。現代では、総論として「遺伝も環境も」、表現型に影響することがわかっており、真の課題はどの表現型に対し遺伝と環境がどれくらい関係するかという、個別具体的な内容を明らかにすることである。遺伝の影響も環境の影響も受けつつ、上

記の様に行動学的パラメータとしてそれらを切り分けやすいマウスUSVsは、行動遺伝学上の優れた実験モデルとなる。「遺伝か環境か」という問いは、行動遺伝学という学問上の問題でもあり、我々人間が日常的に感じる疑問である。その疑問とは「個性とはどのように形成されるのか」というものだ。「わたし」というものを自身にも周囲にも印象付ける、行動学上の特性である個性。マウスUSVsは、上記の様に大きな個体差を持つ。匂いかぎや身体接触を中心とした社会行動だけを観察していたのではわからない個体ごとの差が観察され、筆者にはマウス個体ごとの個性が感じられる(ように思われる)。しかし、そもそも、個性というものを、どのように生物学的に定義すれば良いのか。個体差との違いはなんなのか。実はこの点は、行動生物学上はまだ議論が始まったばかりのように感じられる。

3.3. どのようにして個体差・個性が生じるか-遺伝以外の生物学的メカニズム

まず、個体差というものがどのようにして発生するのかということを考えたい。もっともわかりやすいものは、遺伝的な違い、持って生まれたゲノム上のDNA配列の違いによる、という原因だろう。実際に、遺伝子多型による疾患感受性の違いやパーソナリティへの影響はこれまでに多数の報告がある (Kanno and Ishiura 2011)。しかし、マウスUSVsで筆者が見出した個体差は、B6系統という遺伝的に均質な近交系のマウスの観察によるものである。これらマウス個体間のゲノムはほぼ等しい。遺伝的影響を排して、実験条件の違いによる影響を精密に観察するために、このような実験系統は作出されている。それでも、個体差が観察されるということは、その原因は環境要因であると考えられる。雄マウスUSVsに関しては、上述の様に、社会的階層によって発声回数の多さという個体差が形成される (Nyby *et al.* 1976; Wang *et al.* 2011)。実験環境においても、同一ケージ内の兄弟間で、ある種の階層が形成されるし、自然界においても生態学的ニッチというものがある。群れの中での階層も存在する。その際、あるニッチを占めることができる個体数には限りがあるという、現実的な制約が存在するため、個体差を形成する環境要因にバラツキが生まれるのであろう。

では、このような環境要因のバラツキは、どのようなメカニズムを通して個体差を形成しうるのだろうか。マウスUSVsに関してはまだそのようなメカニズムは明らかになっていないが、脳の性分化を例に考えてみたい。雄と雌の違い・性差とは、もっともわかりやすい個体差と言える。しかし、実は、性差というものは、雄化するか雌化するかというデジタルな現象ではなく、ここにもやはり、スペクトラムのような個体差が存在しうる。げっ歯類では基本的に、成長後の行動の性差を決める脳の性分化は出生前後の性ホルモン曝露の影響によって決まる (Yang and Shah 2016; Harris and Levine 1965)。これは、性決定遺伝子の有無によって決定される性線の形成によるもので、雄では自身の精巣由来のアンドロゲンを胎児期に自身で曝露することで雄性化が引き起こされる。しかし、マウスを含むげっ歯類では、母体は一度に複数の個体を妊娠するため、子宮内で隣に位置する個体が雌か雄かによって、曝露する性ホルモンの量に差異が生じる。例えば、雄と雌に挟まれた個体はその隣り合う個体由来のアンドロゲンによっても雄性化作用を受ける。このため、対象個体が雄であれ雌であれ、隣り合う個体の影響で脳の性分化の度合いに個体差が生じる (Mori *et al.* 2010)。この性分化の差異の分子基盤として知られている標的遺伝子の1つが性ホルモン受容体の

エストロゲン受容体 α (ER α) である。子宮内位置の影響でER α の遺伝子発現に個体差が生じるわけだが、その発現制御機構はいわゆるエピジェネティックな制御である。DNA配列の変化を伴わずに遺伝子発現を変化させる現象で、例えば、遺伝子発現を制御する配列であるプロモーター領域のDNAがメチル化などの化学修飾を受けると、そのプロモーターに制御される遺伝子の発現は抑制される。実際に、上記の森らによる実験でも、子宮内での胎児の位置関係によって、各個体のER α 遺伝子プロモーターのメチル化の度合いが異なっていた (Mori *et al.* 2010)。ER α の発現に性差がみられる脳部位におけるこれらプロモーターのメチル化は発現量と連動しており、ER α の発現は社会行動発現の性差と連動している (Matsuda 2014)。先ほど、生態学的ニッチの話をしたが、このように、まさに子宮内での位置という、ある個体の存在によって決まってしまうもの・変化してしまうもの、ある位置をある個体が占めてしまえば他の個体は否応なく異なる位置に存在せざるをえないという、空間的存在位置・トポグラフィーの制限によって個体差が形成されうることがわかる。そして、そのような環境要因によって個体差が形成されるメカニズムの1つが、エピジェネティックな遺伝子発現制御によるものであろうということがわかる。

このように、仮に同一の遺伝的背景を有する集団であっても、個体差が必然的に生じる。おそらく、個性というものはこのような個体差の蓄積、どの行動系列でどのような個体差を発現するかという個体ごとでの組み合わせとして表出し、周囲の個体・観察者に認識されるものと考えられる。しかし、実際に、生物学的実験において、それら個体差を観察しても、各行動における個体差を列挙すること以上のもので、我々実験者が記述・表現することができるのであろうか？個性をどのようにして定量的に記述しうるのか。最後に、この点を論じたい。

3.4. どのようにして生物学的に個性を観察するべきか

ある個人の過去の経験（環境要因）を変えることはできない。もし、遡って過去を変えることができ、その結果を観察することができたなら、同一人物（同一の遺伝的背景を持つ個体）に対する環境要因の影響を解析することが、人間であっても可能となる。現実には、一卵性双生児（遺伝的背景が同一）を被験者として行う双生児研究によって、さまざまな疾病の遺伝性が検証されている。また、ヒトに対する疫学的調査では、遺伝的背景や経験が、観察される集団内で大いに異なるため、統計的手法を駆使して因果関係が推定される。

そのような現実にあって、モデル動物を用いる実験室レベルの研究では、遺伝的背景が均一な実験系統が樹立されてきた。ここでは大胆に、そのような系統の個体をパラレルワールドでの同一人物であるかのように捉えても良いだろう。そのような系統を用いて、実験的に環境要因を操作した際に得られる個体は互いに「別の経験をしていたらあなっていたかもしれない」個体（自分）、というふうに捉えよう。もちろん、実験誤差の関係で、実験者が同一の処置をしても個体差というバラツキが生まれるだろう。バラツキの原因は実験誤差の他にも、上述の胎児期の子宮位置の関係や成長過程での他個体との関係など、実験者が制御しきれない要因も多数あるだろう。これらは、初期値の違いと捉えても良い。いずれにしても、ある環境の下で、初期値の違いや実験誤差によって、最終的には一定の行動学的個体差を持った遺伝的に均質な集団が出来上がる。このような個体

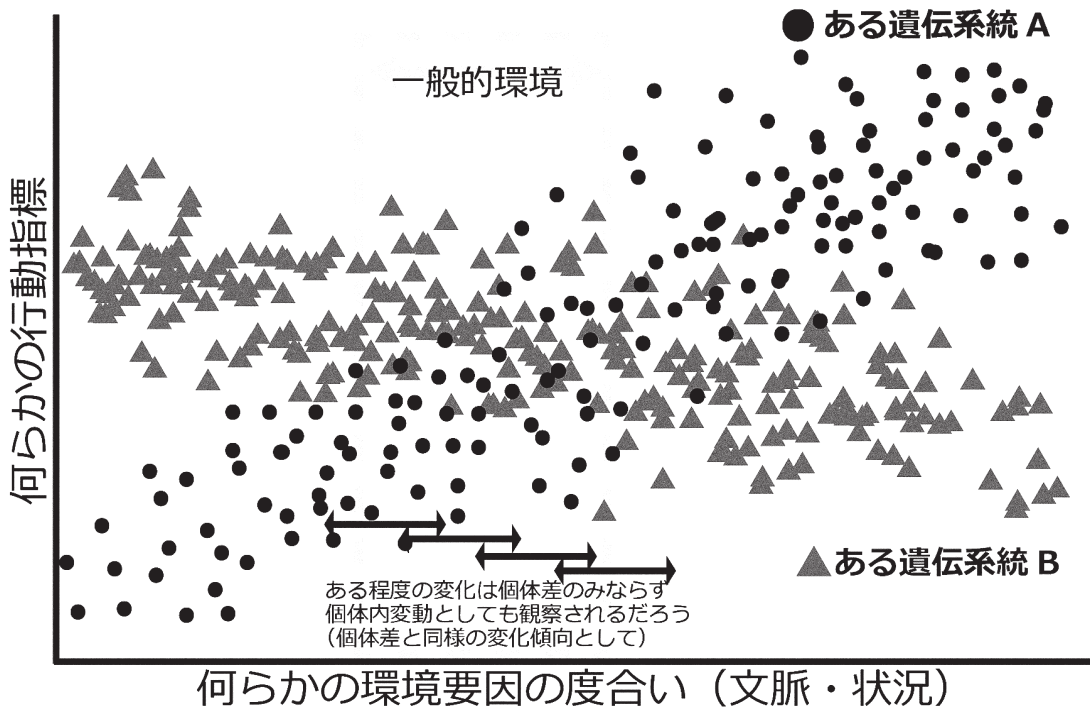


図2. 個性を観察する枠組み

差が生じる過程は、人間の人生における一回性の問題と相同と考えても差し支えないだろう。

ここでさらに、遺伝的に異なるもう1つの系統を用いて、同様の処置を行い、集団を作出する。そのようにして得られた架空のデータを例として示したのが図2である。

縦軸は何らかの行動指標の測定値、横軸は集団を作出する際に用いた環境要因の度合いと考えてもらいたい。その環境要因にも通常よくある「一般的な環境」と、そこから何らかの操作によってその環境を変化させた状況とがあり、それがグラフの横軸として示されている。例えば、「一般的な環境」という1点においてのみ、行動特性を評価したならば、それは単なる個体差として記述されるし、観察者もそのように認識すると思われる。また、実験系統という遺伝的背景による効果も、何らかの劇的なメカニズムの変化によるものか、同一の正規分布の中での端と端を観ているようなことなのか判然としない。しばしば、疾患モデルとして遺伝子改変を施したマウスの行動を、通常の野生型と変異型の群の平均値として比較し、統計的に有意な差があれば「異常」と表現する論文が多いが、それは程度問題といった程度の問題かもしれない。実際に、筆者のデータでも発声が少ない個体だからといって、複雑なシラブルを発する「能力」がないわけではなく、発するときは発するのである。多くの自閉症モデルマウスでは、発声の平均値に差があるだけでコミュニケーションの「異常」と表現している論文が見受けられるが、人間の日常を見ても、無口か多弁かという「個性」の違いと、言語を適切に話せるかどうかは別次元の話である。モデルマウスにおける評価に関して、詳しくは、やはり上述の総説での議論を参照されたい(菅野 2015)。

ここで、図2のグラフの横軸を移動して、測定値の分布を見てみよう。そうすると、環境の変化

に対する応答特性が2つの系統の間で全く異なるということが分かるだろう（そのように作図した架空のデータである）。おそらく、個性というものは、このような「環境の変化に対する応答特性の違いとしてとらえるのではないか？」というのが現在における筆者の考えであり、提示しうる理論である。また、「せめてこれくらいは現状でもできるのではないか」という意見と受け止めてもらっても構わない。USVs研究における実際の報告から考えられることを見てみよう。基本的には、匂いかぎや接触などのSocial interactionと発声回数は正の相関を示す（Panksepp *et al.* 2007; Scattoni *et al.* 2011）。しかし、ドーパミンD2受容体が線条体で過剰発現されたマウスの報告では（著者らはこのマウスは統合失調症のモデルとしている）、発声回数の多い個体ほどこのようなSocial interactionを示さないという通常とは逆の相関を見出している（Kabitzke *et al.* 2015）。メカニズムは一切不明であるし、このデータは幼若個体や成体、雌雄を合わせたデータであるという難点があるが、通常のマウスとは明らかに異なる挙動を示しており、異常もしくは特徴的な個性を持つ変異体と言っても良い可能性がある。いずれにしても、図2で模式的に示した解析は現状でも可能であり、また、近年の数理生物学・数理統計的手法を駆使すれば、この様なデータを多数の行動指標で記録し、多次元データとして解析することも可能である。

4. おわりに

マウスUSVsは、情動状態やその個体の経験に基づく気質のような特性を、定量的に計測することが可能な行動表現型であり、今後、個性の生物学的研究を進める上では優れた実験系になると思われる。また、生物言語学的なモデルとしても、以下の点からヒトとの共通点があるという意味で、有用さがうかがえる。母になると雌マウスではpupUSVsへの感受性が高まるが、その一つの要因として、聴覚野にオキシトシン受容体があり、しかも左脳での発現が多いという報告がなされている（Marlin *et al.* 2015）。母になるとオキシトシン分泌が高まるので、オキシトシン受容体を介して仔の声への聴覚野の反応性が高まるのではないかと考えられる。また、マウス超音波発声の受容が左脳優位ということはそれ以前の研究からも知られている（Ehret 1987）。さらに、外科的処置による脳出血は右側よりも左側で処置をしたときの方が発声を減弱させるなど（Doran *et al.* 2015）、発声も受容も左脳優位というヒトとの共通点がある。人間の言語やコミュニケーションも進化の過程で形成されている以上、その前適応となる特徴は、他の動物種と共有されていてもおかしくない。ヒトの言語や音声コミュニケーション、感情表現の前駆体として、今後、USVsに含まれる生物学的意義や機能、そこに含まれる意味を解明していく価値がある。

謝辞

本稿の内容は、科学研究費補助金・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」の計画研究「個性の多様性を担保する遺伝子の解析」（16H06528）の援助を受けた研究活動の中で着想を得た。

引用文献

- Asaba A., Hattori T., Mogi K., Kikusui T. (2014a) Sexual attractiveness of male chemicals and vocalizations in mice. *Front Neurosci* **8**, 231.
- Asaba A., Okabe S., Nagasawa M., Kato M., Koshida N., Osakada T., Mogi K., Kikusui T. (2014b) Developmental social environment imprints female preference for male song in mice. *PLoS One* **9**, e87186.
- Asaba A., Osakada T., Touhara K., Kato M., Mogi K., Kikusui T. (2017) Male mice ultrasonic vocalizations enhance female sexual approach and hypothalamic kisspeptin neuron activity. *Horm. Behav.* **94**, 53–60.
- Brudzynski S. M. (2013) *Ethotransmission: Communication of emotional states through ultrasonic vocalization in rats.*
- Burns-Cusato M., Scordalakes E. M., Rissman E. F. (2004) Of mice and missing data: what we know (and need to learn) about male sexual behavior. *Physiol Behav* **83**, 217–232.
- Byatt S., Nyby J. (1986) Hormonal regulation of chemosignals of female mice that elicit ultrasonic vocalizations from males. *Horm. Behav.* **20**, 60–72.
- Doran S. J., Trammel C., Benashaski S. E., Venna V. R., McCullough L. D. (2015) Ultrasonic vocalization changes and FOXP2 expression after experimental stroke. *Behav Brain Res* **283**, 154–161.
- Ehret G. (1987) Left hemisphere advantage in the mouse brain for recognizing ultrasonic communication calls. *Nature* **325**, 249–251.
- Ey E., Torquet N., Sourd A. M. Le, Leblond C. S., Boeckers T. M., Faure P., Bourgeron T. (2013) The Autism ProSAP1/Shank2 mouse model displays quantitative and structural abnormalities in ultrasonic vocalisations. *Behav. Brain Res.* **256**, 677–689.
- Ferhat A.-T., Sourd A.-M. Le, Chaumont F. de, Olivo-Marin J.-C., Bourgeron T., Ey E. (2015) Social communication in mice--are there optimal cage conditions? *PLoS One* **10**, e0121802.
- Fischer J., Hammerschmidt K. (2011) Ultrasonic vocalizations in mouse models for speech and socio-cognitive disorders: insights into the evolution of vocal communication. *Genes Brain Behav* **10**, 17–27.
- Hammerschmidt K., Radyushkin K., Ehrenreich H., Fischer J. (2012) The structure and usage of female and male mouse ultrasonic vocalizations reveal only minor differences. *PLoS One* **7**, e41133.
- Harris G. W., Levine S. (1965) Sexual differentiation of the brain and its experimental control. *J. Physiol.* **181**, 379–400.
- Hoffmann F., Musolf K., Penn D. J. (2009) Freezing urine reduces its efficacy for eliciting ultrasonic vocalizations from male mice. *Physiol. Behav.* **96**, 602–605.
- Holy T. E., Guo Z. (2005) Ultrasonic songs of male mice. *PLoS Biol* **3**, e386.
- Kabitzke P. A., Simpson E. H., Kandel E. R., Balsam P. D. (2015) Social behavior in a genetic model of dopamine dysfunction at different neurodevelopmental time points. *Genes Brain Behav* **14**, 503–515.
- Kanno K., Ishiura S. (2011) Genetic Variants of the Dopaminergic System in Humans and Model Organisms, in *From Genes to Anim. Behav. - Soc. Struct. Personal. Commun. by Color*; (Inoue-Murayama M., Kawamura S., Weiss A., eds) , pp. 227–238. Springer.
- Kanno K., Kikusui T. (2015) *Individual differences in male mice ultrasonic vocalizations to females are correlated with sexual motivation and neuronal activity in the ventral tegmental area.* Neuroscience 2015, Society for Neuroscience, Chicago.
- Kikusui T., Nakanishi K., Nakagawa R., Nagasawa M., Mogi K., Okanoya K. (2011) Cross fostering experiments suggest that mice songs are innate. *PLoS One* **6**, e17721.
- Konopka G., Roberts T. F. (2015) Animal Models of Speech and Vocal Communication Deficits Associated with Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry.*
- Lahvis G. P., Alleva E., Scattoni M. L. (2011) Translating mouse vocalizations: prosody and frequency modulation. *Genes Brain Behav* **10**, 4–16.

- Mahrt E. J., Perkel D. J., Tong L., Rubel E. W., Portfors C. V. (2013) Engineered deafness reveals that mouse courtship vocalizations do not require auditory experience. *J Neurosci* **33**, 5573–5583.
- Marler P., Slabbekoorn H. (2004) *Nature's music: The science of birdsong*.
- Marler P., Tamura M. (1964) Culturally Transmitted Patterns of Vocal Behavior in Sparrows. *Science* (80-). **146**, 1483–6.
- Marlin B. J., Mitre M., D'Amour J. A., Chao M. V., Froemke R. C. (2015) Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature* **520**, 499–504.
- Matsuda K. I. (2014) Epigenetic changes in the estrogen receptor α gene promoter: Implications in sociosexual behaviors. *Front. Neurosci.* **8**, 1–7.
- Matsumoto Y. K., Okanoya K. (2016) Phase-Specific Vocalizations of Male Mice at the Initial Encounter during the Courtship Sequence. *PLoS One* **11**, e0147102.
- Mori H., Matsuda K. I., Tsukahara S., Kawata M. (2010) Intrauterine position affects estrogen receptor α expression in the ventromedial nucleus of the hypothalamus via promoter DNA methylation. *Endocrinology* **151**, 5775–5781.
- Neunuebel J. P., Taylor A. L., Arthur B. J., Roian Egnor S. E. (2015) Female mice ultrasonically interact with males during courtship displays. *Elife* **4**, 1–24.
- Nyby J. (1983) Ultrasonic vocalizations during sex behavior of male house mice (*Mus musculus*) : a description. *Behav Neural Biol* **39**, 128–134.
- Nyby J., Dizinno G. A., Whitney G. (1976) Social status and ultrasonic vocalizations of male mice. *Behav Biol* **18**, 285–289.
- Nyby J., Dizinno G., Whitney G. (1977) Sexual dimorphism in ultrasonic vocalizations of mice (*Mus musculus*) : gonadal hormone regulation. *J Comp Physiol Psychol* **91**, 1424–1431.
- Nyby J., Et Al (1979) Elicitation of male mouse (*Mus musculus*) ultrasonic vocalizations: I. Urinary cues. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **93**, 957–975.
- Okabe S., Nagasawa M., Kihara T., Kato M., Harada T., Koshida N., Mogi K., Kikusui T. (2010) The effects of social experience and gonadal hormones on retrieving behavior of mice and their responses to pup ultrasonic vocalizations. *Zoolog. Sci.* **27**, 790–5.
- Panksepp J. B., Jochman K. A., Kim J. U., Koy J. J., Wilson E. D., Chen Q., Wilson C. R., Lahvis G. P. (2007) Affiliative behavior, ultrasonic communication and social reward are influenced by genetic variation in adolescent mice. *PLoS One* **2**, e351.
- Portfors C. V. (2007) Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* **46**, 28–34.
- Portfors C. V., Perkel D. J. (2014) The role of ultrasonic vocalizations in mouse communication. *Curr Opin Neurobiol* **28**, 115–120.
- Sales G. D. (1972a) Ultrasound and mating behavior in rodents with some observations on other behavioral situations. *J. Zool.* **168**, 149–164.
- Sales G. D. (1972b) Ultrasound and aggressive behaviour in rats and other small mammals. *Anim Behav* **20**, 88–100.
- Scattoni M. L., Crawley J., Ricceri L. (2009) Ultrasonic vocalizations: a tool for behavioural phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* **33**, 508–515.
- Scattoni M. L., Ricceri L., Crawley J. N. (2011) Unusual repertoire of vocalizations in adult BTBR T+tf/J mice during three types of social encounters. *Genes Brain Behav* **10**, 44–56.
- Shinoda H., Nakajima T., Ueno K., Koshida N. (1999) Thermally induced ultrasonic emission from porous silicon. *Nature* **400**, 853–855.

- Sipos M. L., Nyby J. G. (1996) Concurrent androgenic stimulation of the ventral tegmental area and medial preoptic area: synergistic effects on male-typical reproductive behaviors in house mice. *Brain Res* **729**, 29–44.
- Sipos M. L., Nyby J. G. (1998) Intracranial androgenic activation of male-typical behaviours in house mice: concurrent stimulation of the medial preoptic area and medial nucleus of the amygdala. *J Neuroendocr*. **10**, 577–586.
- Sugimoto H., Okabe S., Kato M., Koshida N., Shiroishi T., Mogi K., Kikusui T., Koide T. (2011) A role for strain differences in waveforms of ultrasonic vocalizations during male-female interaction. *PLoS One* **6**, e22093.
- Takahashi T., Okabe S., Broin P. O., Nishi A., Ye K., Beckert M. V, Izumi T., *et al.* (2015) Structure and function of neonatal social communication in a genetic mouse model of autism. *Mol Psychiatry*.
- Uematsu A., Kikusui T., Kihara T., Harada T., Kato M., Nakano K., Murakami O., Koshida N., Takeuchi Y., Mori Y. (2007) Maternal approaches to pup ultrasonic vocalizations produced by a nanocrystalline silicon thermo-acoustic emitter. *Brain Res* **1163**, 91–99.
- Wang F., Zhu J., Zhu H., Zhang Q., Lin Z., Hu H. (2011) Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science* (80-). **334**, 693–697.
- Wang H., Liang S., Burgdorf J., Wess J., Yeomans J. (2008) Ultrasonic vocalizations induced by sex and amphetamine in M2, M4, M5 muscarinic and D2 dopamine receptor knockout mice. *PLoS One* **3**.
- White N. R., Prasad M., Barfield R. J., Nyby J. G. (1998) 40- and 70-kHz vocalizations of mice (*Mus musculus*) during copulation. *Physiol. Behav.* **63**, 467–473.
- Whitney G., Coble J. R., Stockton M. D., Tilson E. F. (1973) Ultrasonic emissions: do they facilitate courtship of mice. *J Comp Physiol Psychol* **84**, 445–452.
- Whitney G. D. (1969) Vocalization of mice: a single genetic unit effect. *J Hered* **60**, 337–340.
- Wöhr M., Rainer K.W. S. (2015) *Ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation in rodents*. <http://www.avisoft.com/rats.htm>
- Yang T., Shah N. M. (2016) *Molecular and neural control of sexually dimorphic social behaviors*.
- 菅野康太 (2015) マウス音声コミュニケーションと社会性はどのように評価されるべきか? . *ベビーサイエンス* **15**, 2–20.