

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学

# 領域 ニュース

Systems molecular ethology to  
understand the operating principle  
of the nervous system

NEWS LETTER Vol.2



Vol. **2**  
March 2011

# CONTENTS

## 座談会

### 01 | 巻頭座談会

飯野 雄一／多羽田 哲也／齊藤 実／佐藤 守俊／増田 直紀

## 共同研究

### 06 | フェロモンによる個体間相互作用によって匂いの好みが変わる

飯野 雄一

### 08 | 恐怖経験に基づいた行動選択と 進化的に保存された神経回路

揚妻 正和／岡本 仁

### 10 | 線虫*C. elegans*における行動選択を制御する 感覚情報処理のメカニズム

石原 健

### 11 | 線虫の移動行動に見られるべき則

増田 直紀

## コラム

### 13 | 小鳥の歌から学べるもの

和多 和宏

### 14 | 嗅覚神経回路と情動や行動との関係

小早川 高

### 16 | サイバネティクスを超えて～生物のしくみに学ぶロボティクス～

辻 敏夫

## 研究成果

### 18 | ショウジョウバエ視覚中枢形成機構

多羽田 哲也

### 19 | 神経幹細胞が脳室側だけで細胞分裂する仕組みを解明

—神経幹細胞の分化と細胞極性維持の協調的制御が増殖位置を決定—

大畑 慎也／岡本 仁

### 21 | サル背側縫線核は課題の報酬価値を表現している

中村 加枝

## 研究室紹介

### 23 | 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

#### 細胞生理化学研究室

久保 健雄

### 25 | 大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻

#### 神経回路機能学研究室

木村 幸太郎

## 研究技術・手法

### 27 | 生物発光タンパク質の高輝度化

佐藤 守俊

### 28 | 活動した神経細胞の標識法

松尾 直毅

## 支援班

### 30 | イメージング支援

### 31 | 数理支援

## 領域の活動

### 32 | 班会議・ワークショップ

### 33 | アウトリーチ

### 34 | 若手研究者海外派遣報告

### 38 | 参画研究室一覧

### 39 | 業績一覧



## モデル生物の行動研究

**飯野(以下飯)** 3年目を迎えて、振り返ってみましょう。うちの領域は簡単なモデル生物から哺乳類のモデル系を使った研究まで含めてやっていますが、簡単なモデル生物を使って脳機能を研究する意味は？増田さん、哺乳類の複雑な系を用いた理論的な研究していますよね。

**増田(以下増)** それほどでもないですが、実験の人と組んで少しやろうとしています。実験家と組むのは必須ですね。海馬は理論の対象になりやすく様々な現象があって振動等理論家が研究しやすいものが多いです。アウトプットも多様です。

**多羽田(以下多)** 私たちのモデル生物の解析は見かけ上、単純化しているきれいなありますね。それが売りなんだけど。これまでは記憶を棒グラフ1本で示しているだけでした。でも個々のハエを見ていると匂いチョイスでも記憶の種類によっては迷ったりするらしい。例えば長期記憶を起こさせたハエは迷わず学習した匂いから逃げますが、より短期の麻酔耐性記憶では決断までに時間がかかるように見るとか。

**飯** 迷うって話はいいいですね。これからはそういう部分も評価していかなくては。

**齊藤(以下齊)** 匂い記憶のチョイスの実験も、最初Tim Tullyが調べて、正しいチョイスをしたハエだけを集めてもう一回調べると、最初と同じような割合でチョイスする。個々のハエの行動は確率的なんですね。

**飯** 記憶の強さによってチョイスの確率が変わるといことでしょうか。

**齊** 北京大学のGuoは最近2つの匂いをちがった強さの電気ショックと関連づけて学習させるという実験をしていて、どちらの匂いがよりベターであるかをハエがチョイスできると言っています。複数の記憶を比較できるという主張です。

**飯** 細胞内の分子レベルで起こっていることはall or noneではなくて様々な段階があるはずですね。僕らが線虫の神経をイメージングしていて感じることは、ノイズがとて多くて、必ず同じように反応するわけではないのに、行動が安定しているのは何でだろう。単純な神経系ネットワークはストレートに0、1で行動と繋がっていきそうだと思うけど決してそうじゃない。

**増** それを説明する理論的なモデルは多くありますね。一般的な話ですが、最初は神経のポピュレーションの多数決で決まる系が考えられて、でもそれでは記憶容量が足りないので同期と



かタイミングとかが大事という理論もずいぶん作られています。このときのコンビネーションでのコーディングはそうきっちりしたものではないですね。

**多** イメージングの進歩によって様々なシグナルの状態をモニタできるようにになればもう少し様子がわかってくるでしょうね。様々な遺伝子発現をin situ/ハイブリダイゼーションで見ると。どの分子を見れば行動が予測できるかもわかるかもしれません。

**齊** 複数の分子を見る事が重要ですね。

**飯** 発生でも個々の遺伝子発現は大きく振れても全体としてはロバストですね。どんな系でも複数のパスウェイがあってそれが統合されているわけでしょう。複数の分子を実際にモニタリングして、それがどう統合されて出力としての動きを作っているかを見たら、思いがけない原理が働いているかもしれない。

ショウジョウバエのキノコ体ではどの匂いにどの細胞が応答するというようなことはわかっているんですか。

**多** 現在のイメージングのレベルでは感度の問題もあってその解像度はないようですね。

**齊** MARCMみたいに個々の細胞を確率論的にマークすることができけれど、いつも特定の細胞を同定する方法はまだ無いですね。

**多** 松尾さんがやられているように、活動した神経を分子的にマーキングするというのが一つの方法ですね。

**飯** 哺乳類の神経回路については、海馬はとても良く研究されていますが、先日Natureに扁桃体のマイクロサーキットの論文が2つ出ていて、随分細かく調べられるものだとびっくりしました。

**多** 個々の神経細胞はともかく領野間の結合のサーキットは随



分くわしく記述されていますよね。

**飯** 増田さん哺乳類のネットワーク調べていると思いますが、どうですか？

**増** 人の領野間のネットワークを解析して、ここをつぶすと、勿論理論的ですが、どういことが起こるといようなこともやっています。この領域の仕事は良い雑誌にも多く出ていますね。

**飯** コネクションが集中しているハブ的な部分で大事なんですか。

**増** そういう議論です。

**飯** そこを実際に壊したときの症状をちゃんと見てるわけですか？

**増** そういうものは少ないですね。

**飯** 領域はそれぞれ機能分担しているわけだし、質的にいろいろなものがあるから、ハブというのにどうい意味があるんだろう。

**増** 例えば聴覚野と視覚野を同列に扱って良い物かどうか。もう少し深く考えないと。

**飯** 今後に期待ですね。

### 寿命と記憶

**齊** 最近よく抗老化作用を謳った健康食品をみますが、ただ長生きしても精神的な活動が限られてしまっはあまり面白くないですよね。所謂体の老化と脳の老化で共通したメカニズムは何か？特異的なメカニズムは何か？を知ることが高齢者のQOLを向上させるためにも大事な研究だと思います。

**多** 線虫の学習の場合はどのくらいの年の個体を見ているんですか。

**飯** 孵化後、3、4日くらいですね。

**多** 寿命は？

**飯** 2～3週間くらいですね。ハエは？

**齊** 平均寿命は30日くらいですね。ストレインにもよりますが、寿命って同じクローンなのに随分個体差がありますけど。

**飯** 寿命を決める遺伝子がたくさんあるとするともう少し偏差

が小さくなりそうな気がします。

**齊** 寿命が短いところが良い所でもありますよね。

**飯** 老化に伴う記憶の劣化なんて、ハエの研究の専売特許のようなもんです。

**多** この領域は生物界を通して共通の基本原理を捜すということを一掲げているわけですが、例えばcAMP,CREBは、線虫ではどのように考えられているのですか。

**飯** 最近、長期記憶のアッセイ系でCREBが必要というデータは出始めているようです。

**多** 先ほどの寿命と関係して、線虫の長期記憶はどのくらいの長さですか。

**飯** 1日くらいでやっていますね。

**齊** ハエの幼虫の場合、古久保-徳永さんの仕事で7時間でもCREB要求性なんですね、びっくりしました。

**多** そういう意味では長期記憶といってもそれぞれのコンテキストに依存しているんでしょうね。

**齊** 若者と年寄りて記憶の仕方が違う。

**多** 経験の違いということでしょうか。経験したことの学習は何か違うはずでしょ？

**飯** 年取っても記憶が悪くならないようにできるといいね。

**齊** それはもしかしたらできるかもしれない。寿命が長ければ良いというわけではないですし。

**飯** 生殖年齢を過ぎれば生物学的にはどうでもいってことですよ。

**齊** よく聞かれるんですが、変異体で記憶力を上げることができるのなら、どうして生物はそのように進化してこなかったのか、という疑問があります。

**多** 人間の場合は脳が大きく成熟するまでに随分時間がかかるので、それを助けるために生殖年齢を過ぎてもナーシングのために存在意義があるという動物行動学の説を長谷川さんが書いてましたね。



## オプトジェネティクス

**佐藤 (以下佐)** みなさんに、チャンネルロドプシンについて伺いたい。使い勝手はどうか。

**齊** チャンネルロドプシンは立ち上がりがゆっくりなんです。電気生理をやりながら使うとそれを感じます。

**佐** 最近は早いミュータントも出来てきます。

**多** だんだん要求が贅沢になってますね。必要な光の量とか。

**佐** 感度、スピード、アンプリチュード、波長とかこの2、3年で改良されると思います。

**飯** 逆にゆっくり開く分子も使い易いときがありますね、刺激し続けたいこともあります。

**齊** 佐藤さんに御願いでいろいろな蛍光蛋白質を作っているのですが、神経の活動と同時に分子の動きを見るためにもRed-CaMP欲しいですね。

**佐** 世界中のラボで開発研究が進められていますが、なかなか難しく皆さん苦労しているみたいです。少し違ったアプローチが必要かもしれませんね。

**飯** これからはいろいろなシグナルカスケードを光で活性化することが必要になってきますね。

**佐** 私のところでは光受容ドメインを改変して様々な光スイッチを開発しているのですが、「これを光でコントロールできれば」と皆さんが思う蛋白質は何でしょうか。

**齊** キナーゼはどうか。神経細胞に端から端までみっちり詰まっているものもあります。

**飯** この神経が働いたというマーカとしてキナーゼは使えるかも知れませんね。

**多** 光操作を顕微鏡下で行った時に最終的な行動のアウトプットを検証できる実験系が欲しいですね。固定されたハエがボールを転がすような。

**飯** 例えば記憶の連合がどの神経で起こっているのか、この神経を光で活性化した時に記憶ができる、というような結果が欲しいですね。

**多** どの細胞がcoincidence detectorか同定する必要がありますね。この神経を活性化したらUSをミミックできて、ここではCSをミミック、ここでは刺激の連合をミミック、とやっていけばいいはずですね。

**飯** キノコ体がcoincidence detectorであるということは間接的な証明しかないですね。

**多** そうですね。キノコ体の機能を止めたらだめになるという話はたくさんありますが、キノコ体が十分条件を満たすという結果は無いでしょうね。記憶がどの細胞にどのように貯蔵されているかまだわからないですから。どうやって十分条件を証明するか。やはり光での活性化の方向でしょうか。

**齊** その場合、1個2個の細胞ではないわけですから難しいで



すね。

**飯** ある時に活性化された細胞を活性依存にラベルして、それを再活性化することができれば良いわけですね

**多** 活性化された細胞を実験的に全てラベルすることは難しいでしょうね。

**飯** 全ての細胞を活性化しなくても何らかの結果が出るのではないのでしょうか。

## 線虫の神経ネットワーク

**多** その点線虫は全て同定可能なんですよ。

**飯** 線虫も必ずしも、一つの細胞が無ければ動かないということはありませんね。

**多** レーザーでアブレーションする実験は有名ですが。

**飯** センソリーニューロンを潰したらてきめんに効くんですよ。ところがインターニューロンにはあまり効かないんです。回路上はこの神経とこの神経とこの神経しかないのにそのうち1個つぶしても何も起こらないとか。

**多** だからこそいろんな事に対応できるのでしょうか。線虫の回路をもとにした理論はどのくらい進んでいるんですか

**増** 新貝先生がやっているのはそれですよ。線虫の回路をもとにした理論は以外と少ないですね。数が少ないだけ、一つ一つの神経細胞のダイナミクスが違うでしょうし、それがわからないので、難しいところがあります。今は数個の細胞にタスクをやらせるようなことを共同研究でやろうとしています。

**飯** まだ数個の神経しか調べられていないけど、実際ダイナミクスは随分違いますね。

**増** 大脳皮質は電気生理が進んでいることもあり、いろいろな神経のダイナミクスに関するコンセンサスがあるので、それを用いてモデル作りが進んでいます。ハエや線虫にはそれがないでしょうね。

**飯** モデルの評価は難しいですね。線虫で可能な事は1つ1つの細胞をアプレートしたときのアウトプットをしっかり見て、さっき言ったように情報の流れがリニアではないので、行動を説明できるネットワークのモデルを作りたい。



**齊** 例えばこういう匂いを嗅がせた時に、こういう行動をして、1つ細胞を壊しても同じ行動をする、ということなら、残りの回路がどう動いてネットワークとしてのリダンダンシーが保証されるか、という解析ができますね。

**飯** まさにその通り。

**増** そういう場合、個々の神経のダイナミクスがわからなくても理論的な解析は有用ですね。

**多** 神経のアブレーションはロスオブファンクションのミュータントを使うのと考え方が同じですね。線虫やショウジョウバエの電気生理がこれから飛躍的に進むということがないとすれば、これらのモデル生物ではそこはブラックボックスとして、そのかわり細胞レベルで同定されるネットワーク解析の強みを使う事でしょうか。

**飯** 石原さんの4Dシステムには期待しますね。全部の神経のダイナミクスが測定できちゃったら本当のシミュレーションが可能になるかもしれない、技術的にはまだ難しいことはあるけど。

**多** スピードは進んでいるんですか。

**飯** それは変わらないでしょう。

**多** ダイナミックレンジの扱いは難しいですね。

**飯** カルシウムレベルが細胞体と神経繊維とでも随分違うし、基本的に暗いものは明るいものに隠れてしまいますからね。

**齊** 最初の論文に期待ですね。

### 解析手法のブレイクスルー

**飯** 3月15～16日の中井さんのイメージングのワークショップも面白そうですね。

**多** 齊藤さんは出身が電気生理ですから、波形から細胞の個性が見えるという。

**飯** 波形から分子が見える？

**齊** シングルセルからきれいな信号がとれるということが前提ですが、熟練を必要とするのでなかなか多くの人ができるというわけにはいかないですね。機械に習熟していなければいけないし、サンプルが良い状態でなければ良い仕事はできませんね。

**多** このあいだ、2光子顕微鏡を自作するイメージングの専門家のFlorian Engertに聞いたら、機械の性能は無論重要だけど

何よりもサンプルの状態、とってましたね。

**齊** きれいなプレップを作るのは大変ですよ。今は電気生理のセットアップは良いものが売っています、昔は手作りでしたが。

**多** チャンネルの動きをダイレクトに見るイメージングってできないんですかね。

**齊** カルシウムチャンネルのFRETとか。それなら早い応答が見られるはずですよ。

**佐** イメージングの感度と時間分解能はトレードオフの関係にあります。ミリ秒以下の現象を高感度に見るにはカメラのブレイクスルーが必要でしょうね。

**飯** 量子収量は1以上いかないんですからね。

**佐** プローブの方はかなり進化していますが、限界があります。

**飯** 最近線虫でリアルタイムの光照射というのがやられています。チャンネルロドプシンで光当てるんですけど、パターン照明になっていて動いている線虫の特定の場所だけ認識して当てるんですよ。

**多** 全体に当てたのではいけない？

**飯** チャネルロドプシンが特定の細胞でのみ発現していればいいけど、そうでないこともありますよね。例えば体の前から後ろまで並んでいる神経とか筋肉とかでチャネルロドプシンを発現させた場合に、例えば体の前の方の右側だけに光を当てて反応をみる、みたいなことができていますよ。

**多** Florianの実験で生物発光を利用して、動いている魚の特定の神経で生物発光プローブを発現させてイメージングではなくフォトンカウンターで測るというものがありますね。

**佐** 特定の神経での発現が担保されていれば、イメージングの必要はなくなるという考え方ですね。かなり高速で測れるし強力な手法になるかもしれません。

**飯** それから、光で自由に動物の動きをコントロールすることは盛んになるでしょうね。もう一つは自由に動いている動物から記録を取る事、多くの情報が得られるでしょう。それをもとにロボットを作る。あとの夢は何でしょうかね。

**多** あらゆる神経のプロテオームを記述することでしょうか。それをもとにシミュレーションできたらすばらしい。

**齊** トランスクリプトームなら1個の神経からSAGEとRT-PCRで、というのがありましたね。

**多** 特定の遺伝子というのはあるでしょうが、全てのカタログを作るというのはダイナミックレンジの問題があって難しいでしょうね。次世代シーケンサーに期待できますが、いろいろ難しいことがある。そのうちDNA一分子でシーケンシングができるようになるという話ですが、まだ簡単ではないようです。

**齊** 蛋白は増幅できないからさらに難しいですね。

**飯** 局在の問題もあるしね。神経の場合はローカルな蛋白合成もあるし、地味に一つ一つ蛍光蛋白質との融合蛋白質を作ってシステムチックに局在を見るんでしょうか。



**多** ハエや酵母でプロテントラップがありますが。そういう系統の神経細胞での局在を見れば。

**飯** 学習後の変化を1つずつ見て行く。そういう時に蛍光顕微鏡の解像力はもう少し何とかならんかな。

**多** 最近の光の波長限界を超えるという超解像度顕微鏡、いくつか方式があるようですが。

**佐** 大きく分けて2方式あります。1枚撮れば超解像度の画像がとれるものと、1分子の画像を何千枚も撮ってそれを重ね合わせて超解像度の画像を作る方式です。我々も使っていますが、それぞれ一長一短があります。

**多** ハエのキノコ体神経は小さくて普通の光学顕微鏡レベルでは蛋白質の細胞内局在を云々できませんが、生きているサンプルには電顕というわけにもいきませんし。

**佐** 超解像度顕微鏡もまだインビボに使える段階ではないですね。

**飯** 1分子を見るためには特別な照明が必要なんですか。

**佐** 先ほどの2方式はいずれも波長の異なる複数の光を使うという特徴があります。さらに前者はドーナツ状に光を照射するのがポイントです。

**飯** プローブ、顕微鏡、1細胞プロテオーム、1分子シーケンサー、夢はつきないですね。理論のブレークスルーも。

### 理論からのアプローチ

**多** 生物系の場合、理論というと直ぐシミュレーションとなりがちですが、神経系の場合は少数の神経細胞のネットワークを考えた場合、人の普通の計算能力では扱えないですね。

**飯** 系の挙動の予測ができないということですね。

**増** その場合、シミュレーションでなくても定性的に予測することに意味があるものがありますね。

**飯** こういう回路があります、神経のパラメーターがいくつかからいくつの間だと、こういうアウトプットが出ますよ、というような。

**増** 線虫であればこの神経をアプレートするとこういうことが予測されますってことかな。

**多** さっきの飯野さんの言ったインターニューロンを1つたいたいても大きな障害が出ない、ということも説明できるかもしれませんね。インターニューロンの作用の方向は一定ですか。

**飯** 学習によって、今まで塩に寄って行ってたものが逆転して忌避するようなものがありますから学習によって変ることは当然考えられますね。

**齊** ただ回路をダイアグラムとして理論的に扱うのではなくて、生物学的な情報も入れ込まないと意味がないですね。少なくとも結合のプラス、マイナスは入れて考えないと。

**多** 生物の面白みは純粹に効率を追求した結果というより進化の過程で昔のゲノムのしがらみを引きずってやりくりしているところにあると言えますね。これをどう解読するか、という問題

ですよね。

**飯** 昆虫の幼虫と成虫の関係もそれに近いところがあるんじゃないでしょうか。進化の初期の単純な行動に新たに付け加えていってどこまでいけるか。

**多** 人の行動もそうやってできてるのかも。

**飯** そういう視点は大事でしょうね。例えば単純な神経回路から始まって、進化の過程でそれぞれの神経が2個になり4個になったとすると、何が起るんでしょう。元の動作原理をキープした上で新たなものが加わるのでしょうか。元の動作原理との関係はどうなるのでしょうか。

**多** 線虫は302個の神経で足りるんですね。

**飯** 神経が最初にデュプリケートした時に、最初は全く同じ働きしてますよね。1つでも2つでも変わらない。

**多** 遺伝子がデュプリケートして自由度が増えるのと同じ。

**飯** そこで何が起るか。違っても良いというダイナミクスが加わって。

**増** ロバストになる。

**飯** ノイズが増える。

**多** 突然変異がゲノム進化に必要なようにノイズも新たな働きに必要なかもしれませんね。淘汰圧による一定の制約を守りながら自由度が増していき、それが自然に増えていまの脳があるのでしょうか。

**飯** その過程をたどりたいですね。線虫より次に複雑というとショウジョウバエですか。

**多** 桁が上がりすぎるような。

**飯** 進化の過程を理解するには中間がほしいですね。プラナリア?再生したりするから難しいかな。アメフラシなんかも、それぞれの種類の神経が一個ずつあって、たまに同種の神経がたくさんある。これが中間かもしれない。

**多** アメフラシでは今でも電気生理、生化学、プロテオミクスなど盛んですね。

**飯** そうですね。線虫、アメフラシ、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、進化の過程をたどって神経系のダイナミクスが再現できるようになるといいですね。



## 共同研究

## フェロモンによる個体間相互作用によって匂いの好みが変わる

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 飯野 雄一

どんな動物も、生き延び、子孫を残すために最大限の努力をしている。そして、そのために周りの状況に応じて行動を変化させる。このような行動制御のしくみの多くは進化の過程で獲得され、それぞれの個体に生まれつき備わっているものと考えられる。

生存戦略を考える上で、他の個体との相互作用は重要である。最も明白なのは直接生殖と結びつく異性との関係であろう。多くの動物は異性を探し、異性に近寄っていく行動を行う。この行動にはフェロモンが介在することが多い。フェロモンとは、「同じ種の個体間での情報伝達を行う化学物質」を指す用語である。女性のフェロモンに引き寄せられる、などの言い方は日常会話でもおなじみだが、実はフェロモンの中には同性間、あるいは性に関わりなく働くものもある。例えば、どのくらい同種の個体が密集しているか（個体群密度）という指標として働くものがある。

私たちが研究に用いている線虫 *C.エレガンス* の性システムはちょっと変わっていて、雌雄同体とオスが存在する。雌雄同体は自分の体の中で精子と卵子を作り、子供を産み落とす。つまり、交尾をしなくても子孫を残すことができる。

一方、オスは雌雄同体と交尾を行うことによるのみ子孫を残すことができる。この線虫の場合にも、オスは雌雄同体が出すフェロモンにより誘引され、このフェロモンはアスカロシドと呼ばれる一群の糖の誘導体の混合物（図1）であることがわかっている。

アスカロシドはもともと耐性幼虫形成フェロモンとして数年前にみつかった。線虫の密度が高い状態で餌が枯渇し始めると、線虫は耐性幼虫という形態に分化し、長期の飢餓状態を耐え抜ける体となる。アスカロシドフェロモンは雌雄同体が常に体外に分泌していると考えられ、個体群密度が高くなってフェロモンの量が多いと、それを個々の線虫が感じて耐性幼虫への分化を引き起こすことがわかっている。この形態分化の機構は線虫が過酷な環境を生き抜くために有効であると思われ、その分子機構が詳しく研究されている。しかし、このような受動的な方法以外に生存のための戦略はないのだろうか。

今回、我々はフェロモンが線虫の匂いに対する行動を変化させることを見いだした。線虫はいろいろな匂いに対して近寄っていく行動（化学走性）を示す。おそらくこれらの匂いは餌（線虫の

餌はバクテリアである）の存在を予想させるものである。例えば線虫が好きな匂いであるベンズアルデヒドはアーモンドなどの木の実の匂いの成分と言われている。地面に落ちた実にはバクテリアがいる可能性が高いだろう。ところが餌がない状態で匂いを嗅ぎ続けると、そのうちに線虫はその匂いへの興味を失う。この現象は嗅覚可塑性または嗅覚順応と呼ばれている。

本研究室の特任助教の山田康嗣と九州大学石原研究室の広津崇亮助教は、これまで協力して嗅覚順応の現象の解明に取り組んで来た。その課程で山田が嗅覚順応のできない変異体を探したところ、そのうちの一つが哺乳類ネプリライシンのホモログをコードする *nep-2* 遺伝子の変異体であった。ネプリライシンは細胞膜の外側に位置するII型膜蛋白質で、エンケファリンなどのペプチドホルモン、サブスタンスPなどの神経ペプチド、さらにはアルツハイマー病の原因となるアミロイドβペプチドなどのペプチドを分解する蛋白質として知られている。*nep-2*の機能にはプロテアーゼの活性部位が必要であった。さらに、*nep-2*の機能しうる細胞を調べたところ、どのような細胞、組織で*nep-2*を発現させても多かれ少なかれ嗅覚順応を引き起こせることがわかった。これらのことは、線虫のNEP-2がネプリライシン同様、細胞外を浮遊するペプチドを分解していることを示唆した。つまり、*nep-2*の機能が欠損した変異体では何らかのペプチドが体液中に蓄積するために嗅覚順応が起こらないと推定された。

そこで、*nep-2*変異体において蓄積し

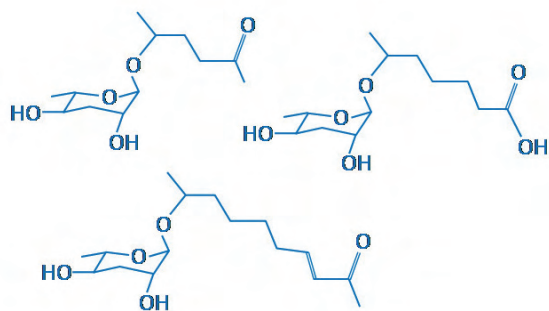


図1 線虫のフェロモンとして同定されたアスカロシドの例。これらの混合物がフェロモンとして働いている。



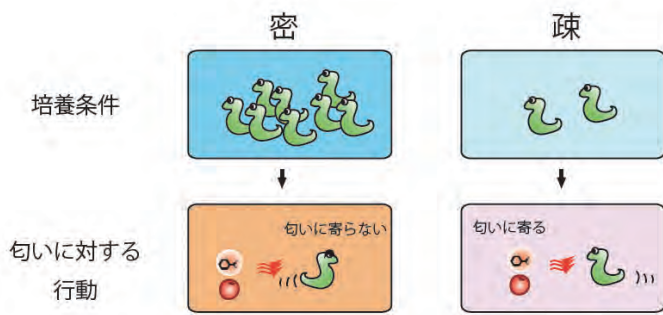


図2 線虫の嗅覚順応の個体群密度依存性  
 個体群密度が高いときは嗅覚順応が強く起こり一定時間匂いに曝された後は線虫は匂いに寄らなくなる。一方、個体群密度が低いときは嗅覚順応が起こりにくく、線虫は匂いに寄り続ける。

ているペプチドの遺伝子に変異が生じれば *nep-2* 変異体の異常をキャンセルできると考え、*nep-2* 変異体の嗅覚順応欠損を回復させる抑圧変異体を分離した。この方法により、期待通りペプチドをコードすると推定される *snet-1* 遺伝子が同定された。*SNET-1* は他の線虫類にも存在するほか、アメフラシでは L11 ペプチドと呼ばれる類似したペプチドがみつがっている。蛍光蛋白質をレポーターとして用いる局在解析から、*SNET-1* が確かに細胞外に分泌されていることが確かめられた。また、*snet-1* 遺伝子は感覚神経を含む少数の神経で発現していた。

一方で、嗅覚順応が線虫の個体群密度に依存して変化することに我々は気づいていた(図2)。個体群密度が高いほど、つまり線虫が密集しているほど嗅覚順応が起こりにくい。アスカロシド

フェロモンを作れない変異体では嗅覚順応が起こらず、合成したアスカロシドをこれに加えると嗅覚順応が回復したことから、この嗅覚順応の変化がフェロモンによるものであるとわかった。*SNET-1* ペプチドが感覚神経に発現していたことから、線虫がフェロモンを感じることににより *snet-1* の発現量が変化するのではないかと考えた。*snet-1* プロモーターに蛍光蛋白質をつなぐことにより *snet-1* の発現パターンを調べたところ、フェロモンがないときには ASI 感覚神経などいくつかの神経での *snet-1* 遺伝子が強く発現しているが、フェロモン添加によりこの発現が抑えられることがわかった。

つまり、*snet-1* ペプチドは体内で分泌され、恐らく嗅覚応答の神経回路に働きかけて嗅覚順応を抑える働きをされると考えられる。個体群密度が上昇して外界のフェロモン濃度が上がってくると、それを感じた ASI 感覚神経などでの *snet-1* の発現が抑えられ、*NEP-2* による分解も手伝って *SNET-1* ペプチドがなくなり、その結果嗅覚順応が強く起こるようになると思われる(図3)。

このような嗅覚順応の制御にはどういう意味があるのだろうか。生態学の理論で「個体群密度依存拡散」というものが知られている。群れの中での個体数が上昇すると、餌などの限られた資源が不足する可能性が起こる。このような条件化では、群れを離れて他の生活圏を求める行動が頻繁に起こるようになる。群れを離れる個体には死滅のリスクがあるが、個体群密度が高いときにはこの

ような行動が起こる方が種全体の生存のためには有利だという理論である。線虫の嗅覚順応のフェロモンによる制御はこの意味合いで考えると理解しやすい。つまり、個体数が少ないときは匂い物質に集まり続ける方が餌を求める戦略としては有利であるが、個体数が上昇すると匂いから離れて他の生育場所を求める個体が増えた方が有利である

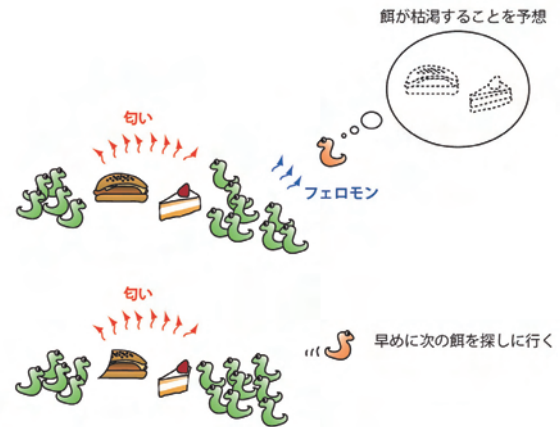


図4 個体群密度依存拡散  
 個体群密度が高い場合、餌の枯渇が予想されるので一部の個体が分散して他の餌場を探す方が種全体の利益になる。

(図4)。これまでの神経機能の研究では、ひとつの個体を切り離して行動制御機構を考えがちであった。本研究で示されたように、他個体との関係において行動を考えることが、今後「行動」をよりよく理解するためには重要になると予想される。

参考文献

[1] Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher, R. A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy, J., Kunitomo, H., and Iino, Y. (2010). Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 329, 1647-1650.

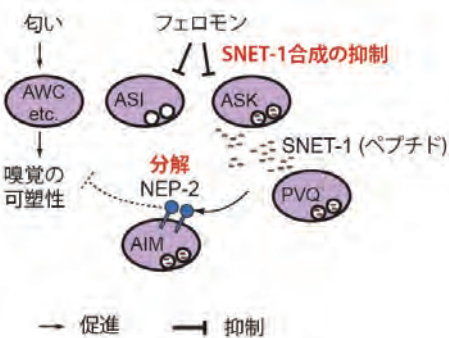


図3 フェロモンによる嗅覚可塑性(嗅覚順応)の制御  
 フェロモンはASI感覚神経やASK感覚神経で受容され、*SNET-1*の合成を抑制する。分泌された*SNET-1*は嗅覚可塑性を抑える働きをする。合成された*SNET-1*の一部は*NEP-2*ペプチダーゼで分解されるので、合成と分解のバランスが*SNET-1*の量を定める。



## 共同研究

恐怖経験に基づいた行動選択と  
進化的に保存された神経回路

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 揚妻 正和／岡本 仁

**捕**食者の出現など恐怖条件下での行動の選択は、動物の生死を左右する非常に重要な反応です。人間社会でも、恐怖やストレスへの応答に関する脳機能とその障害は、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などの精神疾患の研究で活発な議論の対象となっています。これまでの研究によって、恐怖経験から学習してその後の行動に反映させる能力は、進化的に広く保存されていることが明らかになってきています。そこで我々は、脊椎動物の中で最も単純な脳を持つ魚類の一種「ゼブラフィッシュ」に着目し、恐怖と行動に関する新たな発見にたどり着きました。

## 1. 背景

これまでの研究で、恐怖に対する記憶やそれに基づいた行動には、扁桃体と呼ばれる脳部位をはじめとする様々な脳領域での制御が重要であることが示されてきました。一方、行動の「選択」そのものを担う神経回路は、今までほとんど知られていませんでした。例えば、その場に凍りつくように動かない「すくみ」行動と、それとは正反対の「逃避」行動では、自然界での生存に関してはまったく異なる結果をもたらしかねません。これまでに、「すくみ」と「逃避」それぞれの行動を担う回路が別々に存在することまでは明らかにされてきましたが、この2つの行動のどちらを選ぶか、という選択にかかわるメカニズムは解明されていませんでした。

恐怖経験についての記憶を獲得する能力は、魚類からほ乳類まで広く保存されています。このため我々は、脊椎動物の中で最も単純な脳を持つゼブラフィッシュ

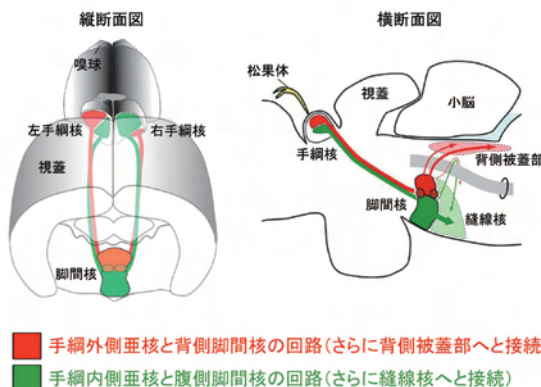


図1 ゼブラフィッシュでは手綱核は背側と腹側に分かれ、さらに背側手綱核は外側垂核(赤)と内側垂核(緑)というさらに細かい領域に分けられます。この外側垂核と内側垂核は脚間核と呼ばれる部位の中でもそれぞれ異なる領域へと結合しています。そしてそれぞれはさらに背側被蓋部、縫線核とよばれる異なる領域へと結合します。このように、手綱核内では最終的な投射先のまったく異なる部位が隣接するよう複雑な構造が見られます。

ッシュという魚を用いて、手綱核(たづなかく)という脳の部位について着目して研究を進めてきました。手綱核は、間脳の神経核で、魚類からヒトまで共通して保存されており、大脳辺縁系の一部と密接につながっています。また、意欲や気分などの調節に重要なセロトニンやドーパミンがかかわる神経系への投射があるほか、中脳の脚間核と呼ばれる部位へと接続しています。そのため、この手綱核の障害は、PTSDなどの恐怖やストレスへの応答の異常や、統合失調症の発症などに関与するのではないかと推測されていました。

我々はさらに解剖学的な観察を進め、ゼブラフィッシュの脚間核の背側は、ほ乳類の「背側被蓋部」に相当する部位へ特異的に結合することを示しました(図1右)。この背側被蓋部は、脅威や性的衝動に基づく本能的行動の中枢で、恐怖やストレスに対して「逃避行動」や「すくみ反応」といったさまざまな防御反応に関与することが知られています。

興味深いことに、「逃避行動」と「すくみ反応」は、動物の行動としては正反対の反応であり、自然界ではこの選択に

よってまったく異なる結果をもたらしかねません。従って我々は、「手綱核の外側垂核 → 背側の脚間核 → 背側被蓋部」の経路が、この「行動の選択」に重要ではないかと考えました。

そこで、我々は最新の分子生物学的手法を取り入れ、手綱核を取り巻く神経回路の機能解明に着手しました。

## 2. 共同研究による、遺伝子組み換えゼブラフィッシュ作成と特定の神経回路の活動制御

古典的には、特定の神経回路の機能を解析する目的においては、外科的切除や神経毒素の注入によって神経系を破壊し、動物がどのように行動するかを観察する方法が用いられていました。しかしこのような方法では、隣接するほかの脳部位への影響を完全に回避することができず、また破壊の度合いをそろえることが困難なため、その脳部位と行動異常との因果関係ははっきりしませんでした。特に手綱核に関しては、その内部に投射先のまったく異なる別々の部位が隣接しており(図1)、従来の手法では

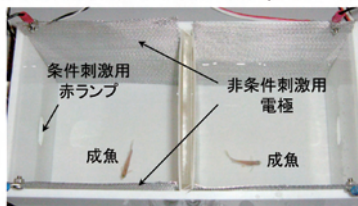
それぞれの機能を区別して観察することができません。仮にこれら外・内側亜核それぞれが反対の機能を持つ場合には、両方を破壊してしまうと破壊効果を打ち消しあう状況にもなりかねません。

そこで、岡崎統合バイオサイエンスセンター・東島准教授、及び国立遺伝学研究所・川上浩一教授らの研究チームとの共同研究により、遺伝子組み換え技術によって手綱核外側亜核の神経回路だけに破傷風毒素の遺伝子を発現させることに着手しました。東島准教授は、BAC (Bacterial Artificial Chromosome) を用いた遺伝子組み換えゼブラフィッシュ作成という、特異的な遺伝子操作においては非常に有用な反面、技術的に困難な手法に精通しており、共同研究によって特異性の高い遺伝子操作を試みました。その結果、手綱核外側亜核の神経回路を特異的に阻害することに成功しました。

### 3. ゼブラフィッシュを用いた恐怖条件付け学習の実験系を確立

この遺伝子組み換えゼブラフィッシュを用いて、手綱核と恐怖との関連性を解明するために、我々はさらにゼブラフィッシュの恐怖条件付け学習の実験系を新たに確立しました。この実験は、10cm四方の水槽の中にゼブラフィッシュを入

ゼブラフィッシュ成魚用 恐怖学習装置(2匹独立操作)



学習成立魚での条件刺激(赤い光)提示後の遊泳軌跡  
野生型魚 手綱核操作魚

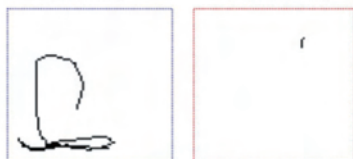


図2 ゼブラフィッシュを用いた恐怖条件付け

れ、赤い光と侵害刺激(恐怖)である弱い電気刺激を同時に与えます(図2左)。するとゼブラフィッシュは、次第に赤い光を見ただけで電気刺激が来ることを予想するようになり、この一連の恐怖条件付け学習が成立した魚では、逃避様行動を示すようになります。これは予測される嫌な刺激に対する1つの防御反応であると考えられ、学習前ではほとんど見られません。我々はこの実験系を用いることで、手綱核の機能を調べました。

### 4. 手綱核の外側亜核は、恐怖条件下での行動の選択に重要である

前述の解剖学的な観察を受け、我々は背側被蓋部の上流に位置する手綱核の外側亜核が「行動の選択」に重要ではないかと作業仮説をたてました。そして、通常の個体では逃避様行動を示す恐怖条件付け学習を、手綱核の外側亜核の活動を阻害した遺伝子組み換え体を用いて行いました。すると驚くべきことに、逃避様行動ではなく、過剰なすくみ行動を示すことが観察されました(図2右)。さらに詳細な解析から、このような行動の違いは条件付け学習を行う前では見られず、恐怖の経験に依存した反応であることが分かりました。一方、手綱核の外側亜核の活動を阻害しても、基本的な行動量や電気ショックへの感受性などへの影響はありませんでした。また、恐怖の感じやすさを示す指標でも顕著な異常は見られませんでした。これらの結果から、手綱核の外側亜核を介した左右非対称な神経回路は、恐怖やストレスの経験の後でそれらを示唆するような状況下に再度遭遇した際の行動選択に重要であることが明らかとなりました(図3)。このことは、手綱核の外側亜核が正常に機能しない場合には、恐怖の経験が通常とは異なる(異常な)反応をもたらしかねないことを示唆しており、もしかするとトラウマのようなものとも関係しているかもしれません。

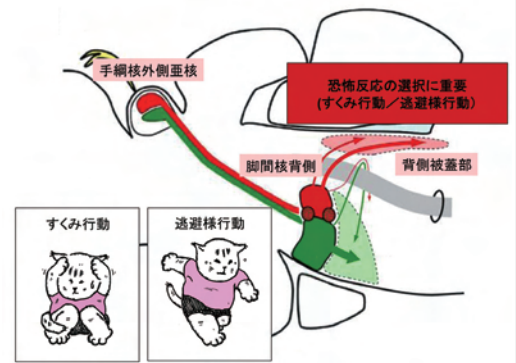


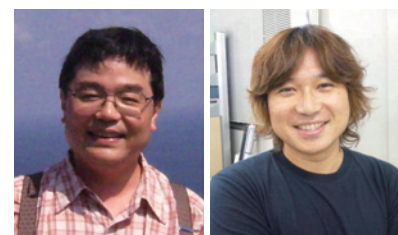
図3 手綱核神経回路を介した恐怖行動選択の制御

### 5. 今後の期待

今回の成果は、手綱核外側亜核とそれを介して処理される情報が、動物の恐怖条件下における行動の選択を制御していることを示しています。手綱核は魚類からヒトまで共通して保存された神経核であることから、我々が示したような手綱核の機能も進化的に広く保存されていると考えられます。過去の恐怖・ストレスへの応答という点から、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) のような精神疾患との関連性も推察でき、今後、手綱核とそれを取り巻く神経系研究を詳細に進めることで、精神障害に対する治療へも貢献すると考えられます。また、単純なモデル動物を用いた分子レベルでの研究により、手綱核の正常な機能が恐怖条件下における行動の選択に重要であることを示したという点で、モデル動物としてのゼブラフィッシュの新たな可能性を切り開きました。

#### 参考文献

Agetsuma M., Aizawa H., Aoki T., Nakayama R., Takahoko M., Goto M., Sassa T., Amo R., Shiraki T., Kawakami K., Hosoya T., Higashijima S., Okamoto H.: The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nature Neuroscience*, (2010)13, 1354–1356



## 共同研究

線虫*C. elegans*における行動選択を制御する  
感覚情報処理のメカニズム

九州大学大学院理学研究院 石原 健

**動**物は、環境から様々な情報を受容し、中枢神経系が適切に処理を行って、環境に適応した行動をしています。自然界では、同時に多くの情報を受容するため、時にはいずれかの情報を選択して、その情報に応答することになります。このように行動を選択することは、動物にとって生存のために重要です。例えば、高等動物において、意思決定と呼ばれている過程も、行動選択の一種と考えることができます。このような行動選択を適切に制御するためには、多数の情報の中から応答する情報を比較して選択する情報処理過程が的確に働いていることが期待されます。私は、このような行動選択をつかさどる情報処理を制御する分子メカニズムや神経回路メカニズムに興味を持ち、線虫*C. elegans*を用いた分子遺伝学的解析を進めています。

線虫は、302個118種類のニューロンからなる単純な神経回路を持つ、体長1mmほどの小さな動物です。線虫の神経回路の構造は、電子顕微鏡レベルで解析され、約5000の化学シナプスと約600のギャップジャンクションから構成されていることが明らかにされています。また、これまでに様々な行動解析法が確立され、感覚応答の詳しいメカニズムが明らかになってきています。私は、線虫を使って、2つの化学物質によって同時に刺激した時にどちらの応答を優先するかを測定することによって、行動選択のメカニズムを明らかにすることを目指しています。今回、東京大学飯野雄一教授およびロックフェラー大学Cori Bargmann教授らとの共同研究によって、その一対の介在ニューロンが行動選択を制御していることを明らかにできました。

行動の選択を制御する  
分子メカニズム

線虫は、銅イオンを忌避し、匂い物質ジアセチルに誘引応答を示します。この2つの化学物質を用いて、野生型と比べて、それぞれの化学物質に対する応答には違いはないが、同時に刺激した時に銅イオンからの忌避反応を優先する変異体があることがわかりました。このような変異体の原因遺伝子を同定することによって、LDL受容体モチーフを持つ分泌タンパク質HEN-1、その受容体と考えられる受容体チロシンキナーゼSCD-2、受容体型グアニル酸シクラーゼGCY-28、環状ヌクレオチド依存性チャネルCNG-1が行動選択を制御することがわかりました。さらに、これらの分子は、HEN-1/SCD-2経路とGCY-28/CNG-1が別々に働いていること、発生段階ではなくて実際に行動する時に働いていることが分子遺伝学的解析によって明らかになりました。これらのことから、2つの感覚刺激の比較といった簡単な情報処理においても、複雑な分子レベルのメカニズムがあることが示唆されます。

行動の選択を制御する  
神経回路メカニズム

線虫では、銅イオンと匂い物質ジアセチルとは、異なる感覚ニューロンで受容されることが知られています。従って、この2つの感覚情報は、感覚ニューロンの下流のどこかのニューロンで比較されているはずで、そこで、行動選択を制御するSCD-2やGCY-28/CNG-1が働くニューロンを遺伝学的に同定することによって、感覚情報の比較を行っている

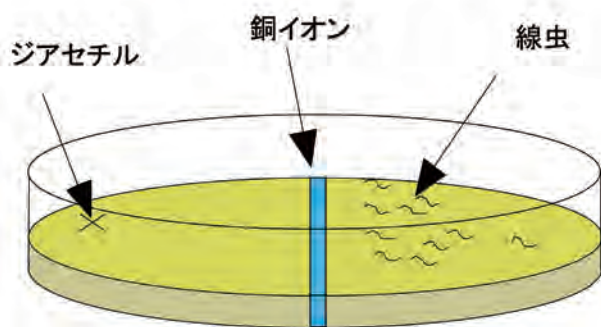
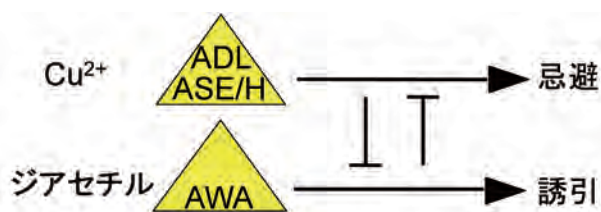


図 行動選択の測定系  
線虫は、銅イオンを忌避し、ジアセチルに誘引行動を示しています。  
この測定系では、線虫は、銅イオンを越えないとジアセチルにたどりつけません。我々が同定した変異体では、野生型に比べて、銅イオンを越えられない線虫が多いという表現型を示します。

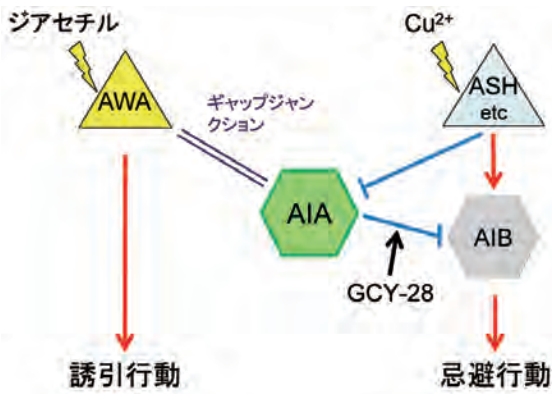


図 ジアセチルと銅イオンとの情報の統合の制御モデル  
 ジアセチルは感覚ニューロンAWAで受容され、Cu<sup>2+</sup>は感覚ニューロンASHで受容されます。GCY-28は、AIAニューロンによるAIB介在ニューロンの抑制を制御することによって、ジアセチルと銅イオンとの情報の統合を制御していると推定されます。

ニューロンを推定しました。その結果、SCD-2経路もGCY-28/SCD-2経路も一対の介在ニューロンAIAで働いていることがわかりました。AIA介在ニューロンは、ジアセチルを受容する感覚ニューロンからはギャップジャンクションで、銅イオンを受容する感覚ニューロンから化学シナプスで情報を受容していることを含めて考えると、神経回路から考えて

も感覚情報の比較を行っているニューロンであることが推定されます。そこで、このAIA介在ニューロンを、遺伝学的手法を用いて除去したり、不活性化したりしたところ、野生型に比べて銅イオンからの忌避応答をジアセチルへの誘引行動より優先しました。これらのことは、AIA介在ニューロンが2つの感覚情報の比較を行って行動の選択を制

御していることを示唆しています。今後は、複数のニューロンのイメージングによって、実際の情報処理過程を可視化することによって、行動選択の神経回路メカニズムを明らかにしたいと考えています。

参考文献

Shinkai, Y., Yamamoto, Y., Fujiwara, M., Tabata, T., Murayama, T., Hirotsu, T., Ikeda, D., Tsunozaki, M., Iino, Y., Bargmann, C., Katsura, I., and Ishihara, T. (2011) Behavioral choice between conflicting alternatives is regulated by a receptor guanylyl cyclase GCY-28 and a receptor tyrosine kinase SCD-2 in AIA interneurons of *C. elegans*. *J. Neuroscience* (in press)



共同研究

# 線虫の移動行動に見られるべき則

東京大学大学院情報理工学系研究科 増田 直紀

本研究領域に飯野先生が領域代表として応募するにあたって、初めて連絡を頂いたのが事の発端である。私は、脳科学で言えば、理論研究者であることはもちろんであるが、システムの方に近いので、線虫の「せ」の字も知らず、分子には全く疎かったとって過言ではない。当時、線虫について唯一知っていたことは、302個のニューロンがあって、複雑なネットワークを成しているということである。このことは、むしろ、私が脳科学とは別にもう一つの専門とする「複雑ネットワーク」という分野でよく知られている。なぜなら、複雑ネットワークの研究の幕を開けたとされる Watts

& Stragatz, Nature (1998) において例として解析された3つのネットワークのうちの一つが、線虫の神経回路だったからである。

飯野先生のご相談は、私に計画班員に加わってほしいということと、線虫のデータに興味があるか、という2点だった。どちらが先だったか覚えていない。線虫の移動行動のデータには、興味があった。なぜなら、線虫は乱雑に動きながらも、例えば餌に向かって行くからである。生物の現象に限らず、乱雑な動きは、ランダム・ウォークという数理モデルを用いて理解できることが多い。ランダ

ム・ウォークは、数学の確率論や物理学の統計物理学で特によく研究されている。色々な変形版があり、私も様々な文脈で研究に用いていたところであった。理論的な興味としての複雑ネットワーク上のランダム・ウォーク、睡眠の深さの時系列、返事を書かなければならない電子メールの数が成す時系列、がその例である。また、線虫よりも大きい動物について、ランダム・ウォークの一種を用いて移動行動を表現するという研究は、数理生態学(数理生物学とも呼ばれる)でかねてから盛んである。

このような経緯で共同研究が始まっ

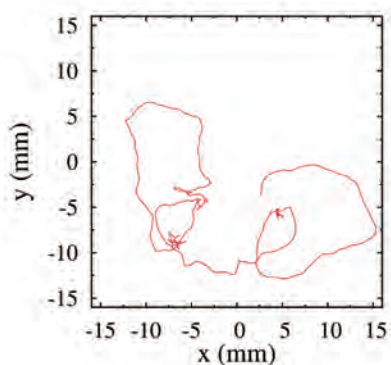


図1: 線虫の移動行動の軌跡.

た. 本成果につながる研究が始動したのは, 領域発足後であると言ってよい. 私にとっては, 生物データを直接頂いて行う初めての共同研究であった.

さて, 線虫の移動行動は複雑である. 具体的には, 緩やかにカーブしながら進むことと, 時折急激な方向転換を行うことを織り交ぜながら, 例えば餌の濃度が高い位置へ向かって行く(図1). 後者の「急激な方向転換」については, その統計的性質などがよく調べられている. 一方, 前者の「緩やかにカーブしながら進む」ことについては, 好きな化学物質の濃度が高い側に徐々に曲がっていく風見鶏機構の存在を除いては, よくわかっていなかった. 風見鶏機構は, 本研究の著者の2人である飯野先生と飯野研の吉田君が 2009 年に発表した機構である (Iino & Yoshida, JNS 2009).

本研究の対象は, 風見鶏機構ではなく, 化学物質が置かれているか否かに関わらず観察される現象である. 化学物質が置かれていなくても, 線虫は緩やかにカーブしながら進む. このカーブしながら進む部分に着目して, 実験データの解析を行った. 特に, 線虫が曲がる速さ(図2)の統計を調べた. その結果, 単位時間で曲がる大きさの分布は, ベキ分布であることがわかった. 多くのときは曲がる度合いが小さくて直線的に進み, 大きめに曲がる時が時折, しかし,

それなりの頻繁で起こる, というのである. 曲がる大きさは正規分布に従わないのである. ベキ分布は, 「急激な方向転換」を線虫の軌道から除去した残りのデータについても見られる. データ解析を一手に引き受け, この現象を発見したのは, 私の計画班の分担研究者である大久保潤さんである. 大久保さんにとっても, 生物のデータ解析は初めてであった. 統計力学のソリッドな知識と, 学部は化学, 大学院は「(物理+情報)/2」的な環境で学んだという広さが可能にした発見であろう.

このようなベキ分布は, 線虫が古典的なランダム・ウォークを行うと仮定すると説明できない. 我々は, ベキ則を伴う線虫の移動行動を, 乗算的なノイズを受けるランダム・ウォークによって数理化した. 通常のランダム・ウォークとの違いは, 毎時与えられるノイズの大きさが, 現時刻の状態の大きさに比例することである. このようなランダム・ウォークを経済時系列の説明に用いた研究例はある. もし通常のランダム・ウォークであれば, ノイズの大きさは, 現時刻の状態とは無関係である. 提案モデルから生成された軌道は, 実際の線虫の軌道と類似していた. この数理化モデルでは, 移動するために生成される力が, 力の大きさに比例した大きさのノイズを伴う. 実際の線虫にもこのような比例関係が存在する可能性が示唆される. なお, 人間の運動においては, その

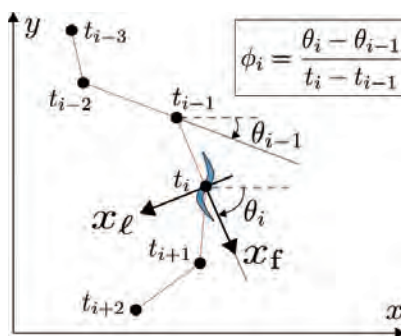


図2: 線虫が曲がる速さの定量化.

ようなノイズの統計が実際に観察されている.

本研究から得られた知見は, 線虫の生物学的な機能というよりは, 現象の1つを示したものであると思っている. この点については, 掛川で行われた最初の領域会議 (2009年11月) において, フロアからご指摘を頂いた通りである. すなわち, この移動行動の機構を線虫が本当に持つとしても, それが線虫の生存競争においてどのように有用であるかは, 正直よくわからない.

飯野研との次の共同研究の種は現在模索中であり, より生物学的な課題に向かっていきたいものである. 一方, 理論研究者としては, データ解析の基礎的な部分(例えば, 画像データを解析して, 1変数の信号時系列に落とすこと)は, 研究上の大事なステップであることは重々認識しながらも進んで引き受けたくはないのが, 実直なところである. 線虫のデータに限らない話である. 誤解がないように申し上げますと, 実験研究者のデータ解析の相談に乗らせて頂いたり解析方法を示唆させて頂いたりすることは, 本領域内でもさせて頂いている(班員の皆様は, 統括班の「数理支援」も, 適宜ご活用下さい). こちらは, 我々が調べ物を必要とする場合も含めて, 楽しいことが多い. 生物学としての研究成果そのものに対する興味が, 大きな動機になる. 他方, 理論に傾倒して生物学的な意味がない研究は, 私自身も興味がない. 領域会議やその他の場所での議論を通じて, 双方が面白いと思うテーマがまた見えてくることを願う.



# 小鳥の歌から学べるもの

北海道大学大学院理学研究院 和多 和宏

小鳥の歌・言語獲得・楽器演奏・リハビリテーション・習字。一見何の関係もないように見えますが、神経科学の視点でみるとこれらは大きな共通点を有しています。それは『感覚運動学習』、つまり「聞いたり・見たり・触ったり(感覚)して、自分も同じようにできるようになる(運動学習)」という共通点です。「学ぶ」という言葉は「まねぶ」、「真似る」が語源とする説があるそうですが、「感覚運動学習」は読者の皆さんが日常的に行っている学習形態と言えます。何かを聞いたり・見たり・触ったりして「へえ〜、こうするのだ」という時。「感覚運動学習」が成立しているのです。

小鳥の歌、正確には鳴禽類スズメ目、英語ではソングバードの囀り<sup>せえず</sup>は、この感覚運動学習によって獲得される動物行動です。雛のときに、親鳥が歌を囀るのを聞いて、学んでいくのです。ペットショップでよく売られているキンカチョウ(zebra finch)やジウシマツ(Bengalese finch)は孵化後1~3か月中に親鳥の歌を聞いて自分の歌を完成させ、その歌を変えることなく一

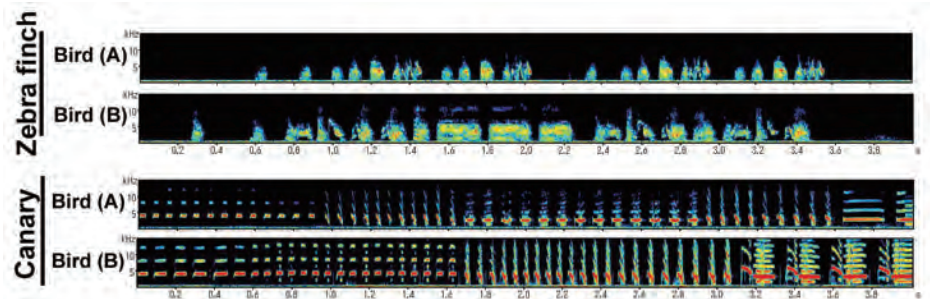


図2 Zebra finch(キンカチョウ)とCanary(カナリア)の囀りパターンの個体差

生歌い続けます(図1)。学習をするにに適した時期、つまり『学習臨界期』をもっているのです。それに対してカナリア(canary)は毎年少しずつ歌を学び直し、変えていくことが知られています。そしてこれらの小鳥たちは、自分とは違う別種の鳥が周りにいても同種の歌をちゃんと学びます。さらに多くの場合、親鳥と全く同じようにコピーするのではなく、自分で少しアレンジしたり、周りの個体から歌を少しずつ学んでそれを継ぎはぎするようなことをします(図2)。これによって個体識別マーカーとして役立つ、雌に求愛し、縄張りをもつことができ

るのです。「何を」「いつ」「どのように」学ぶのか。『学習の選択性と時期限定性と多様性生成』のバランス上に小鳥の囀り学習が成立しているのです。

では、小鳥たちがどのようにしてこのような囀り学習、つまり音声発声学習ができるのでしょうか? 鳥類と哺乳類共に脳の中に、大脳外套(皮質)・線条体・淡蒼球・視床・中脳・小脳といった中枢脳神経構造をもちます。これに加えて、ソングバードの脳内にはヒトの言語野のように、囀り学習・行動に特化した神経回路、『ソングシステム』をもっています(図3)。このソングシステムは音声発声

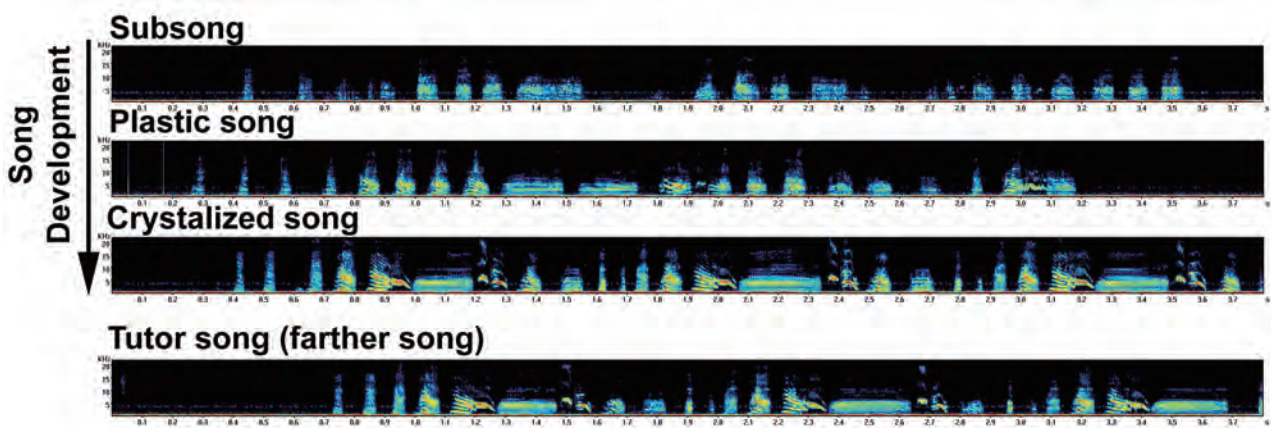


図1 Zebra finch(キンカチョウ)の囀り発達の例(ソナグラム:横軸が時間、縦軸がHz、色が音の強さを表す)

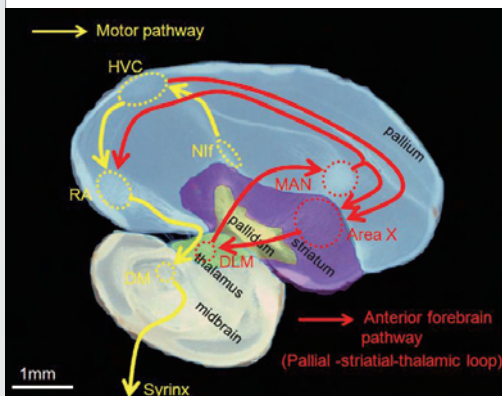


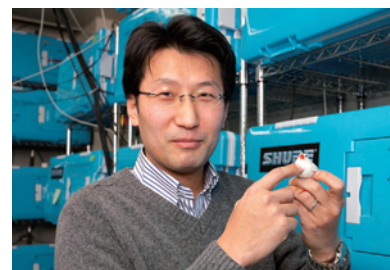
図3 囀り学習・行動に特化した神経回路、『ソングシステム』

学習ができない鳥類(ニワトリやハトなど)ではその脳内には存在しない一方、ソングバードと進化上独立して音声発声学習能を獲得したと考えられるインコ・オウムやハチドリの間では類似の脳内構造が見つっています。これらのことは、音声発声学習・生成には脳内に

そのための特化した神経回路が必要となる選択圧の存在が進化の過程であったことが推測されています。

本新学術領域研究「神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学」においては、小鳥の歌学習の「感覚運動学習の臨界期制御とその時の神経システム分子動態」にフォーカスした研究を私達の研究室で進めています。前述しましたように、感覚運動学習では、自分で感じて(感覚入力)、自分で同じようにやってみて(行動とその評価)、はじめてで獲得できる学習です。しかし、言語獲得・楽器演奏・リハビリテーション等々、「鉄は熱いときに打て」という諺の如く、ある学習行動ことわざをするにしても、それを「いつ行るか」でその学習効果が大きく異なってきます。なぜそのようなことが起こるのか?同じようにして

いる行動と違っていても、それをいつするかによって脳内の分子動態(遺伝子発現やその分子機能の役割など)は大きく違っているのではないのでしょうか?そして、そのようになる脳の仕組み(作動原理)が、動物種ごとにもっているのではないか。それ故「何を」・「いつ」・「どのように」学ぶのか、その動物種の枠組みのなかで個体の個性を生むメカニズムが存在しているのではないかと考え、研究を進めています。小鳥の歌から学べることは、まだまだ多くあると。



## コラム

# 嗅覚神経回路と情動や行動との関係

大阪バイオサイエンス研究所 神経機能学部門 小早川 高

**情**動とは私たちが生きていく上で欠かせない本能を呼び起こす心の働きです。空腹時においしい食べ物の匂いがして食欲を刺激されることや、腐敗物の強烈な悪臭に思わず顔を背けることは誰にでも経験できます。しかし、情動を厳密で定量的な研究の俎上に乗せるとなると容易ではありません。情動は外界の状況や、脳や体の内面の状況に応じて適切なものを選択される必要があるのですが、この適切なものを選択するというメカニズムは良く分かっていません。また、情動をどのように客観的に定義すべきなのか、情動をどのように計測するのかという、定量的な研究を開始する上での前提条件もはっきりしてい

るとは言えない状況にあります。このような状況で、私たちは、匂い情報を伝達する嗅覚神経回路の機能に着目すれば情動の特異性の解明が大きく進むのではないかと考え研究を進めています。

匂い分子が鼻腔の深部の嗅上皮と呼ばれる領域へ到達すると、そこに存在する嗅細胞によって感知されます。嗅細胞が匂い分子を感知したという情報は脳の嗅球を経由して嗅覚中枢へ伝達されます。嗅球の表面には糸球と呼ばれる球状の構造体があり、この糸球で嗅細胞は嗅球の神経細胞と接続しています。

1つの匂い分子は複数の嗅覚受容体と結合して、その結果、複数の糸球を活性化させる性質があります。糸球の活性化

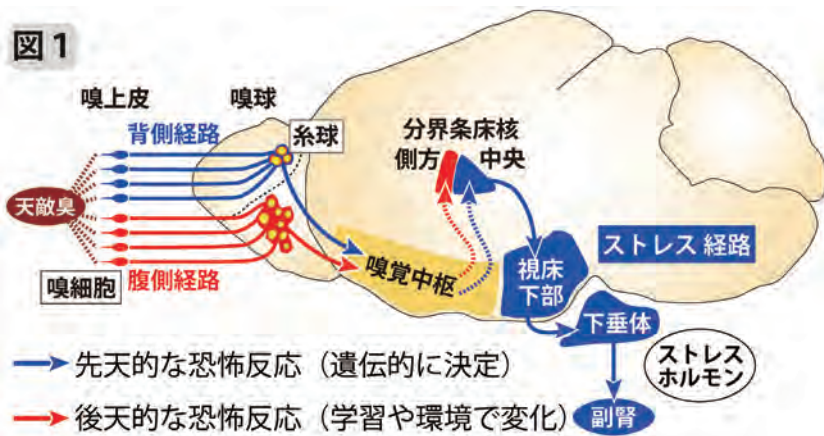
パターンを脳が読み解いて特異的な情動を引き起こすメカニズムを解く手がかりが私たちの研究から明らかになってきました。

脳には複数の領域があり、運動野や視覚野というように、それぞれの領域の機能は異なっていることが知られています。嗅球は匂い情報を伝達する役割を持っているのですが、さらに細かく分類すると嗅球の中でも位置によって機能が異なっているのでしょうか?私たちは嗅上皮の背側ゾーンに存在する嗅細胞のみに発現する遺伝子を同定し、この遺伝子のプロモーターを用いて、背側ゾーンの嗅細胞のみを選択的に除去した「背側除去マウス」を作製しました。





図1



背側除去マウスでは嗅球の背側領域は嗅細胞と接続せず糸球が形成されませんでした。背側除去マウスは腹側の糸球を用いて腐敗物や天敵の匂いを正常に感知することができました。ところが、背側除去マウスではこれらの忌避性の匂い分子を嗅がせた際に、野生型マウスで見られる、忌避行動、脳内のストレス経路の活性化、血液中のストレスホルモンの分泌などの反応が全く起こりませんでした。但し、後天的に学習すれば背側除去マウスも匂いに対する忌避行動を示しました。逆に、腹側の糸球を除去した mutant マウスは匂いに対する先天的な忌避行動を示しました。図1に示すように、天敵臭は嗅上皮の背側と腹側の双方の嗅細胞を同時に活性化させます。青色で示す背側経路が遺伝的に決定された先天的な恐怖反応を制御しているのに対して、赤色で示す腹側経路は学習や環境によって変化する

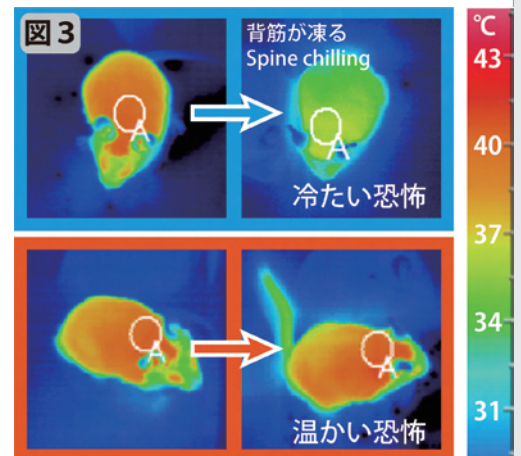
後天的な恐怖を伝達していると考えられました。天敵の匂いを恐いと感ずることや、腐敗物の匂いを嫌だと感ずることは、脳の中核部へ情報が伝達される以前に、鼻腔から嗅球の間で既に決まっていると考えられました。

私たちは、動物が匂いを嗅いでどのように感ずるのかを行動実験の方法で調べることができます。例えば、私たちの研究室で発見したある種の匂い分子をシカに嗅がせると図2に示すように飛んで逃げて行ったとします。シカがこの匂いに対して忌避行動を示したとは間違えなく言えるのですが、シカがこの匂いをどのように感ずているのかということはいくつかの可能性が考えられます。天敵に遭遇したかのような恐怖を感じて逃げ出した可能性、悪臭を嗅いで嫌な感じがしたので逃げ出した可能性、単に嗅ぎなれない匂いを鼻先に近づけられたので警戒して逃げたという可能性も考えられます。忌避行動ではなくFreezing(すくみ)行動に着目すれば恐怖と嫌悪の反応を分けることができます。肉食動物は小動物の動きを敏感に察知して獲物をとらえるので、天敵の気配を察知した小動物は自分よりも足の速い捕食者から逃げ回るよりも、物陰でFreezing行動をした方が有利です。一方で、悪臭の前でFreezing行動をしても意味があるとは思えません。だから、Freezing行動は恐怖の心を映し出



す鏡と考えられています。ところが、私たちの最近の研究によって、同じようにFreezing行動を示す動物であっても、脳の状態は1つに決まらないことが分かってきました。図3は2種類の異なる方法を用いて匂いに対するFreezing行動を誘発したマウスをサーモグラフィカメラで撮影したものです。同じようにFreezing行動を示す動物であっても、一方は、体表面温度が低下しているのに対して、もう一方は、全く体表面温度の低下が認められません。この実験結果は、恐怖には少なくとも「冷たい恐怖」と「温かい恐怖」の2種類が存在する可能性を示唆しています。

私たちは異なる種類の匂い分子を用いて様々な情動を誘発したマウスの、脳の活性化パターン、生理応答、行動を比較解析することで、情動を定量評価する指標を開発する研究を進めています。嗅覚研究を通して、例えば、恐怖と食欲と性衝動の共通性と特異性を解明するという新しい発想の研究が展開できると考えています。



## コラム

サイバネティクスを超えて  
～生物のしくみに学ぶロボティクス～

広島大学大学院工学研究院 辻 敏夫

## はじめに

「生物が外界からの情報を感覚器を通じて獲得し、中枢で処理し、筋肉系の行動として再び外界に働きかける過程は、機械のシステムと同じ次元で議論できる。」

これはノーバート・ウィーナーが提唱したサイバネティクスの考え方です。実際、ヒューマノイドに代表される生物型ロボットには、生物と見紛うような動きをするものが多く見られますし、工場で使われるような決まった作業を繰り返す行状のためのロボットは、その作業精度と耐久性において生物の能力をはるかに凌駕しています。

しかしながら、その一方で、生物が経験や学習、進化のプロセスを通じて獲得してきた巧みなスキルや臨機応変な判断力など、ロボットで再現することが困

物の有する機能やメカニズムに正面から向き合い、生物のアルゴリズムそのものを工学的に吸収するというアプローチが必要ではないでしょうか。

そこで私たちの研究班では、生物が有する情報処理メカニズムを「生物のしくみに学ぶ」という立場で理解し、機械システムの設計や制御に応用したいと考えています。具体的には、人間の生体信号（筋電位や血圧脈波等）を計測・理解し、その結果を利用して電動義手や食事支援ロボットなどの機器を操作する技術<sup>[1]</sup>や、単細胞生物の環境適応アルゴリズムに基づく移動ロボットの知能化制御技術<sup>[2]</sup>などを開発してきました。以下、これらの研究の概要を紹介します。

運動機能を代行する人間支援型  
バイオミメティックロボット

人間の身体には脳波や筋電位、眼電位など、さまざまな生体電気信号が存在しています。私たちはこれらの電気信号を人間とロボットの間のインターフェースの手段として利用することを考え、体内の電気信号を伝搬する神経とインターフェースする人間支援ロボットの開発を目指しています。例えば、図1は人間の作業を助ける義手型ロボットです。操作者の腕には筋電位を計測するための電極が取り付けられており、筋に強く力を入れるとロボットも大きな力を発揮し、逆に操作者が力を抜いてリラックスするとロボットの腕もやわらかく動作します。ロボットの制御アルゴリズムには人間の神経-筋系モデルを組み込んでおり、これにより人間のようなやわらかな動きを再現することができます。他にも電動車

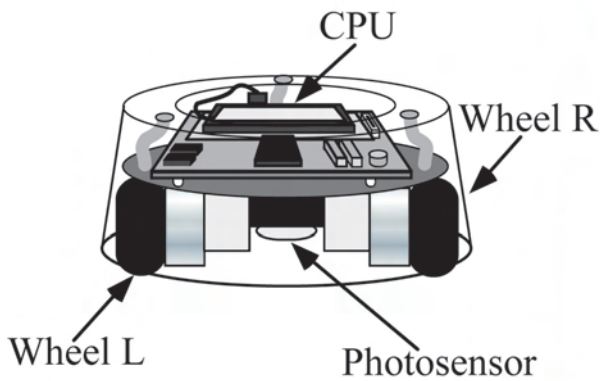
椅子型や食事支援型、音楽演奏型などのタイプがあり、身体障害者の方々の生活支援を目的として開発しています。

未知の環境を探索するバクテリア  
模倣型移動ロボット

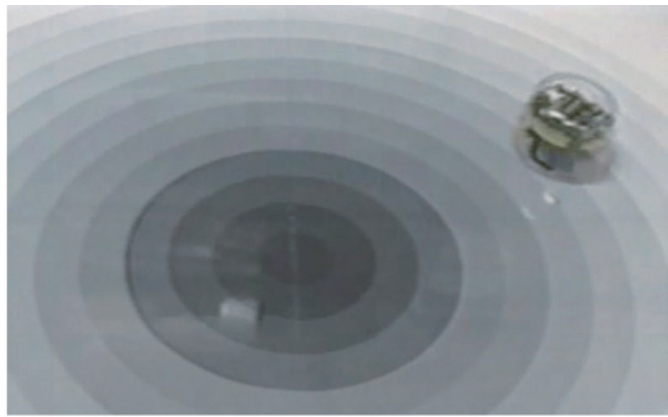
はじめて経験する環境で特定の刺激を手掛かりとしてその信号源を探索するロボットには、多くの困難が付きまっています。環境には手掛かりである刺激を乱す多くのノイズが存在しますし、環境から働く予測不可能な力によって正確な現在位置さえ計測することは困難です。そこで、私たちは体長わずか2~4μmという小さな身体でこの難題を解決しているバクテリアに注目しました。まず、大腸菌*E. coli*の走化性トランスデューサー型蛋白質と細胞内蛋白質によるシグナル伝達経路を化学反応式で表現し、刺激入力から鞭毛モータ出力までの一連の過程をモデル化しました。次に、このモデルをコンピュータに組み込み、人工センサでキャッチした刺激信号を入力として移動ロボットの前進と方向転換を切り換えるバクテリア模倣型制御アルゴリズムを構築しました。大腸菌の走化性アルゴリズムを搭載したバクテリア型移動ロボットは、そのサイズの違いから当初はうまく動作できなかったものの、アルゴリズムに含まれる反応速度パラメータなどを進化的に調節することにより、生物とほぼ同様の探索行動を再現することができました(図2)。私たちの研究班では、他にもゾウリムシ型や線虫型の移動ロボットの開発を進めており、それらの行動アルゴリズムの違いに興味を持っています。



図1 義手型人間支援ロボット  
計測した筋電位から操作者が意図する筋力、動作、関節の粘弾性を瞬時に読み取り、操作者の運動を再現します。手首関節を含むハンド部分を取り外して前腕切断者の身体に装着することができ、切断者の意図した運動を代行することが可能です。



(a)



(b)

図2 バクテリア模倣型移動ロボット

(a) 開発した移動ロボット。底部に設置したフォトセンサにより床面の明るさを計測し、上部に搭載したCPUで左右両輪を独立に制御します。  
 (b) 実験に用いた仮想環境。床に描いた濃淡模様を化学物質の濃度勾配にみたてることにより、誘引物質への集積行動と忌避物質からの逃避行動を仮想的に再現しました。

### ロボット技術は 生物研究に役立つか？

生物の走化性アルゴリズムをロボットに搭載することにより、生物モデルが人工物を制御する能力を秘めていることを証明することができました。私たちの研究班では、研究の次のステップとして、「ロボット技術を利用して生物の運動に伴う内部状態の変化をキャッチできるか」という取り組みに着手しています。対象としている生物は線虫です。私たちは線虫の身体をロボットとみて、

線虫の運動を記録したビデオ画像から、その運動を実現するために必要とされる筋や運動ニューロンの活動を計算できないかと考え、現在、研究に取り組んでいます。光学計測による生物実験とロボット技術を駆使したモデル解析のコラボレーションによって、生物学と工学を結び付ける新たな新学術研究が開発できればと考えています。

#### 参考文献

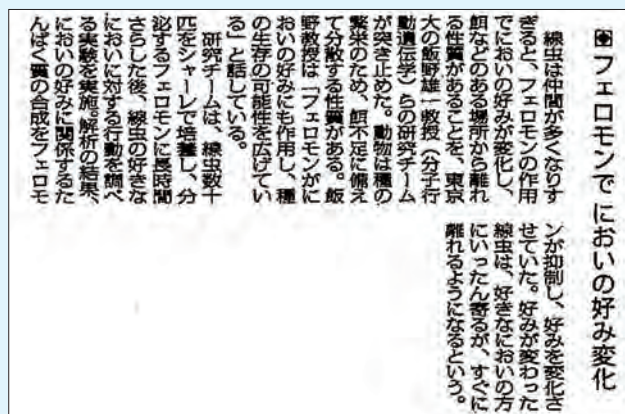
[1] 辻敏夫, 島圭介: 生体信号でロボットを自在に操る, 電子情報通信学会誌, Vol. 90, No. 10, pp. 854-858, 2007.

[2] Toshio Tsuji, Michiyo Suzuki, Noboru Takiguchi, Hisao Ohtake: Biomimetic Control Based on a Model of Chemotaxis in *Escherichia coli*, Artificial Life, Vol. 16, No. 2, pp.155-177, Spring 2010.



### 新聞に掲載されました。

共同研究欄 (p6-7) で紹介した論文は、2010年10月5日の毎日新聞朝刊に掲載されました。その他、日経産業新聞 (10月7日)、読売新聞 (10月14日夕刊) およびWeb版のプレスリリースメーカー、日経速報ニュース等にも掲載されました。



毎日新聞

研究成果

# ショウジョウバエ視覚中枢形成機構

東京大学分子細胞生物学研究所 多羽田 哲也

**正** 確な神経回路を形成するために必要な数の神経細胞を産生し、正しい組み合わせでシナプスを形成する必要がある。このメカニズムについてショウジョウバエの視覚系の解析を通して新たな知見を得た。

ショウジョウバエの視神経中枢には視神経が直接投射するラミナ神経節とメダラ神経節がある。ラミナでは、発生時に視神経軸索(シナプス前)とラミナ神経細胞(シナプス後)が規則正しいカラム構造を形成する。両者は後に、視細胞の分布が脳へ正しく投射されるような規則正しいシナプスを形成するが、この時期のカラム構造はその基礎をなすものである。私たちは以前に、視神経軸索から投射されるヘッジホッグがラミナ神経細胞にSingle-minded転写因子の発現を誘導することによりシナプ

ス前後細胞の特異的認識を成立させることを見出していた<sup>[1]</sup>。Single-mindedのターゲットを探索した結果、脊椎動物のNephrinホモログである細胞接着因子、Hibris(Hbs)がラミナ神経細胞で発現すること、パートナー分子としてNEPH1ホモログであるRoughest (Rst)が視神経軸索で発現して相互作用を司っていることを明らかにした<sup>[2]</sup>。

視神経が直接投射するという回路形成原理は共通であり、かつ共通の神経上皮から順次形成されるにもかかわらずラミナ神経節とメダラ神経節は全く異なった発生様式を辿る。少なくともメダラ神経の形成初期には視神経の投射は必要ない。メダラ神経を形成する神経芽細胞は神経上皮細胞列の内側から外側に向かって順次形成されるが、その形成に先立ってproneural

遺伝子を一過的に発現することを見出しproneural waveと名付け、この発現が神経前駆細胞の規則正しい成に必要であることを明らかにし、proneural waveの進行はJAK/STATシグナルで負に制御されていることを以前明らかにした<sup>[3]</sup>。この系では上皮から神経前駆細胞にいたる発生の時間的進行が発進度の異なる細胞の連続した配列として空間的に配置されており、精度の高い解析を可能にしている。新たに、Proneural waveではEGFシグナルが活性化しており、それが順次隣の神経上皮細胞のEGFシグナルを活性化することによりNeural waveが進行し、神経前駆細胞の分化を進めることを見出した。その過程はNotchシグナルにより制御されており、その観点からこの過程を細分化することができる。また神経分化

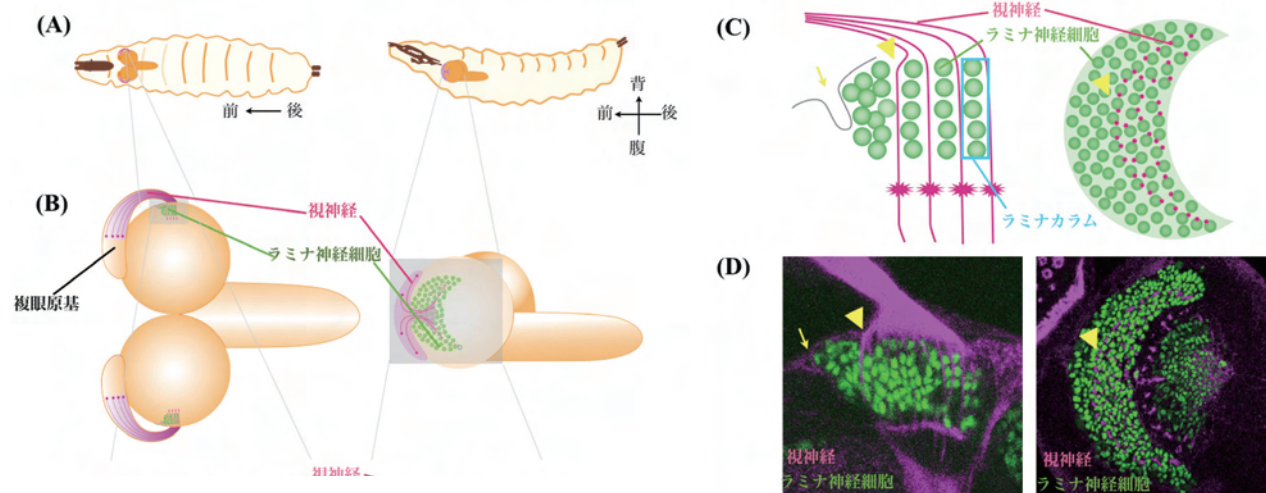


図1 ラミナ神経の発生

- (A) 3令幼虫の脳を背面(左)および背面(右)から透視した模式図。以下背面、側面は同様にそれぞれ左、右に示す。
- (B) 3令幼虫の脳における発生期のラミナ神経細胞の模式図
- (C) ラミナカラムの模式図
- (D) ラミナカラムの共焦点画像

様式の違いにおけるNotchの機能分化を提唱した<sup>[4]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Umetsu, D., Murakami, S., Sato, M. and Tabata, T.  
Highly ordered assembly of retinal axons and their synaptic partners is regulated by Hedgehog/Single-minded in *Drosophila* visual system. *Development*, 133, 791-800, 2006
- [2] Sugie, A., Umetsu, D., Yasugi, T., Fischbach, K.-F. and Tabata, T.  
Recognition of pre- and postsynaptic neurons via nephrin/NEPH1 homologs is a basis for the formation of the *Drosophila* retinotopic map. *Development*, 137, 3303-3313, 2010
- [3] Yasugi, T., Umetsu, D., Murakami, S., Sato, M. and Tabata, T.: *Drosophila* optic lobe neuroblasts triggered by a wave of proneural gene expression that is negatively regulated by JAK/STAT. *Development*, 135, 1471-1480, 2008.

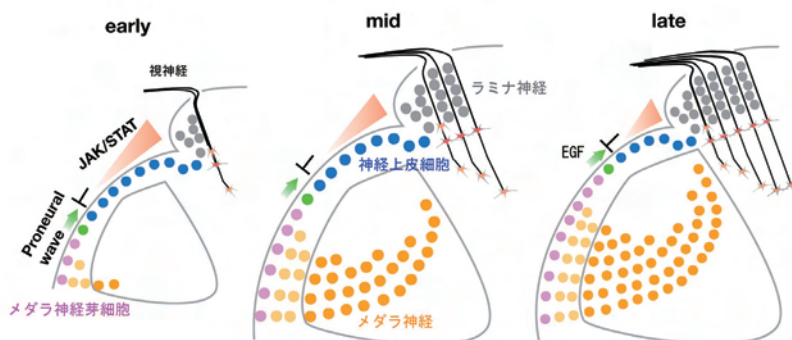


図2 メダラ神経の発生

メダラ神経はラミナ神経と同様3令幼虫期に一続きの神経上皮から発生する。EGFシグナルにより Proneural遺伝子の発現が誘導され、神経母細胞へと分化する。神経母細胞は分裂軸を90°変換し、様々な種類のメダラ神経を産生する。EGFシグナルを受け取った細胞はEGFシグナルを賛成することによりproneural waveは神経上皮を進んで行く。この進行はJAK/STATおよびNotchシグナルにより制御されている。

- [4] Yasugi, T., Sugie, A., Umetsu, D. and Tabata, T.: Coordinated sequential action of EGFR and Notch signaling pathways regulates proneural wave progression in the *Drosophila* optic lobe. *Development*, 137, 3193-3203, 2010

## 研究成果

# 神経幹細胞が脳室側だけで細胞分裂する仕組みを解明 —神経幹細胞の分化と細胞極性維持の協調的制御が増殖位置を決定—

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 大畑 慎也／岡本 仁

### 背景

胎生期の神経幹細胞である神経上皮細胞は、脳の内側(脳室側)から外側(脳膜側)まで伸びる突起を持つ細長い細胞です(図1)。そして、細胞周期に応じて、その核をエレベーターのように移動させ、核が脳室側に位置する時にだけ細胞分裂を行い、増殖します。機能的な神経系を構築するためには、神経上皮細胞が特定の位置で秩序を持って増殖することが必要不可欠であると考えられます。しかし、どのような分子機構で脳室側だけで細胞分裂をするのかは不明のまま、神経発生学上の中心的課題と

して残されていました。これまでに、細胞極性を制御する因子の機能を阻害すると、本来脳室側だけでしか細胞分裂しないはずの神経上皮細胞が、より脳膜側で細胞分裂するようになることが報告されていました。また、細胞極性を制御するI型膜タンパク質Crumbs (Crb)が、神経上皮細胞から神経細胞への分化を抑制するNotchの活性を制御することが明らかとなっていました。そこで、我々は分子遺伝学的手法によって、Crb複合体とNotchがどのような分子機構で神経上皮細胞の増殖位置を制御しているのか、の解明に着手しました。

### 結果(1)

#### Crb複合体はNotchの活性制御を介して神経上皮細胞の細胞分裂位置を規定する

我々は、Crbの細胞外ドメインに、Notchのリガンドが共通して持つEGF様ドメインが存在することに気づきました。そして、CrbがNotchと直接結合し、その活性を制御することを明らかにしました。

Crb複合体の構成因子Mosaic eyes (Moe)のゼブラフィッシュ突然変異体(*moe*突然変異体)では、Notchの活性が顕著に減少していました。そこで我々は、この突然変異体では、神経上皮細胞

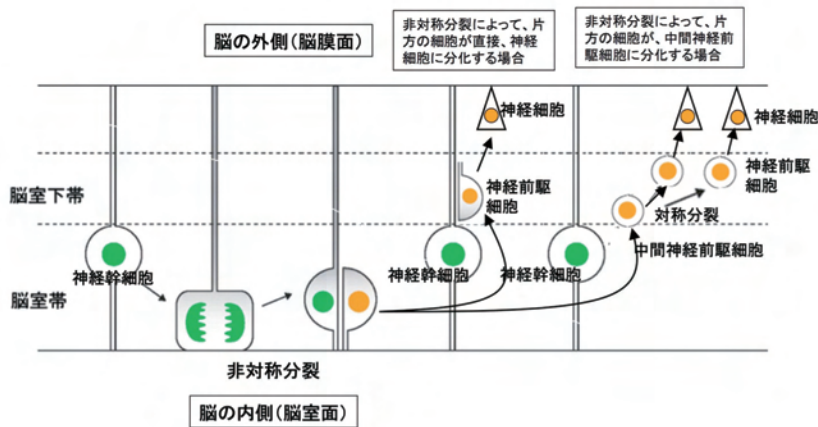


図1 神経上皮細胞は細胞周期に応じて核を移動させ脳室面だけで分裂する神経上皮細胞の非対称細胞分裂によって生み出された2つの細胞のうち、片方が神経上皮細胞に戻る一方で、もう片方の細胞は直接神経細胞に分化したり、中間神経前駆細胞を経て、神経細胞に分化する。

が神経細胞へと分化し、増殖細胞数が減少しているのではないかと考えました。しかし、予想に反して増殖細胞数は減少しておらず、本来であれば増殖細胞がほとんど観察されないはずの、より脳膜面に近い位置で増殖する細胞の数が約3倍と顕著に増加していました(図2)。これまでに、哺乳類の神経発生の過程で、Notchの活性を低下させると、神経上皮細胞が中間神経前駆細胞へと分化し、より脳膜面に近い位置で細胞分裂することが知られていました。そこで我々は、*moe*突然変異体で観察した、脳膜面に近い位置で増殖する細胞が、この中間神経前駆細胞と同じような性質を持っているのではないかと仮説を立てました。中間神経前駆細胞のマーカーの発現を調べたところ、これらの細胞が中間神経前駆細胞のマーカーを発現していることが分かりました。さらに、Notchの恒常的活性体のmRNAを*moe*突然変異体に注入すると、脳膜側での異所的な分裂細胞数が顕著に減少しました(図2)。これらの結果から、Crb複合体がNotchの活性を制御することによって、神経上皮細胞の細胞分裂位置を脳室側に限定する、という仕組みが判明しました。

### 結果(2)

#### Notchは細胞極性を転写非依存的に維持する

正常なゼブラフィッシュの脳では、細胞極性マーカーが脳室面にだけ局在します。一方、*moe*突然変異体の脳では、このような細胞極性マーカーの集積は観察されず、脳室面から離れた場所に散らばって存在していました。このことから、Crb複合体が、神経上皮細胞の細胞極性の維持に必須の役割をしていることが明らかになりました。さらに我々は、*moe*突然変異体でNotchを活性化させると、散在していた細胞極性マーカーが再び脳室面に集積するという興味深い発見をしました。

### 今後の期待

今後のさらなる研究によって、神経上皮細胞の細胞分裂の場所を決める分子機構の全体像が明らかとなり、神経疾患に対する治療へも貢献することが期待できます。また、今回の研究で、神経上皮細胞の細胞極性制御因子の変異によって分化抑制因子の活性が低下すると、中間神経前駆細胞様の細胞が顕著に増加することが判明しました。進化に伴う

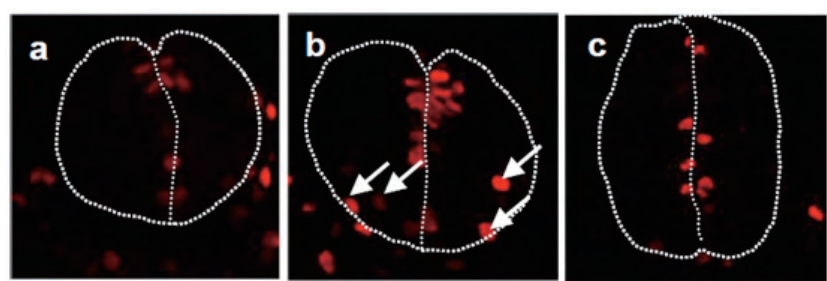


図2 NotchがCrb複合体による活性制御を受けて神経上皮細胞の細胞分裂位置を規定する (a) 野生型胚、(b) *moe*突然変異体胚、(c) Notch恒常的活性化体mRNAを注入した*moe*突然変異体胚。写真は脳の断面図で、外側の破線は脳の輪郭を、真ん中の破線は脳室面を示している。細胞分裂している細胞をリン酸化ヒストンH3に対する抗体で可視化した(赤)。矢印は、より脳膜面側で細胞分裂している細胞。



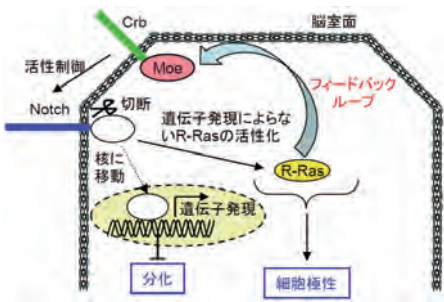


図3 Crb複合体とNotchによる神経上皮細胞の分化と細胞極性維持の協調的制御  
 神経上皮細胞の脳室面に局在するCrb複合体によって、Notchの活性が制御される。Notchは、遺伝子発現制御を介して神経上皮細胞を未分化な状態に保つ。さらに遺伝子発現制御を介さずに、正のフィードバックループによって細胞極性を維持する。神経上皮細胞の細胞分裂位置は、Notchによるこれら2つの役割によって決められる。

参考文献  
 Ohata et al. Development, 2009 May; 136(10):1653-63.  
 Ohata et al. Neuron, 2011 Jan 27;69(2):215-30.



脳の大きさの増大には、中間神経前駆細胞の数の増加が重要な役割を果たしているのではないかと考えられているこ

とから、本研究は脳の進化の理解にも重要な手がかりを与えるものと期待されます。

研究成果

# サル背側縫線核は課題の報酬価値を表現している

関西医科大学・医学部 中村 加枝

「価値」の情報は、動物の行動を決定する重要な要因の一つである。哺乳類の脳では、ドパミンがこの報酬情報処理に重要な役割を果たすことが知られているが、ドパミンが「本質的に報酬情報の何をコードしているのか」という問いに的確に答えることができたのは、行動課題を行っている霊長類の中脳ドパミン細胞一つ一つの神経活動の計測によるところが大きい。それらの研究によると、ドパミン細胞の発火頻度は、報酬そのものというより、期待していた報酬量と実際に得た報酬量の差(報酬予測誤差)に対応している。

ドパミンと同じモノアミン系神経伝達物質であるセロトニンもまた、報酬情報処理に関係している。セロトニンが欠乏すると、コストや嫌悪刺激に対して過剰に敏感な行動決定をしやすくなる(Cools et al., 2008)。さらに、セロトニンは報酬の「量」だけでなく、それを得

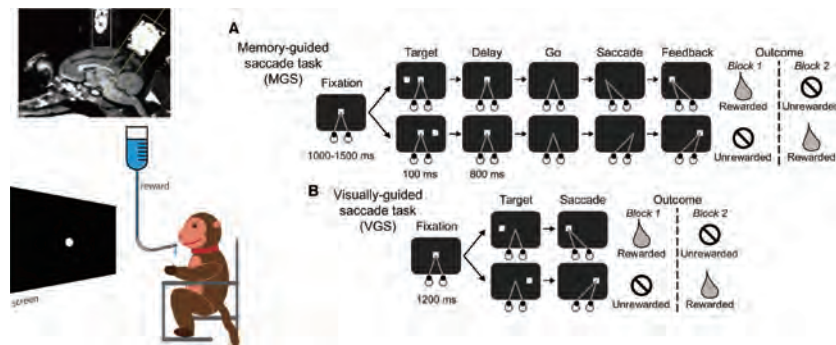
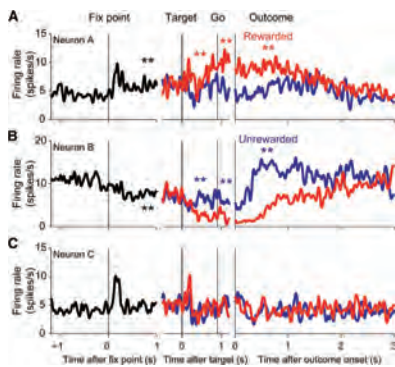


図1  
 左図: 猿の脳のMRI画像(矢状断)と実験風景。黄色の矢印の左記が背側縫線核の位置にあたる。  
 右図: A. 異なる報酬が得られる記憶依存性眼球運動課題 (one direction-rewarded memory-guided saccade task: 1DR-MGS)  
 サルが中央注視点を見つめていると、右か左にターゲットが100ms間呈示される。サルは注視点を見つめ続けなければならないが、800ms後、注視点が消えたら、以前ターゲットが呈示された方向に急速眼球運動(サッケード)を行う。正しい方向にサッケードすると、サルは報酬としてジュースを得られる。さらに報酬の量が神経活動に与える影響を調べるために、右と左でジュースの量を変える。たとえば、20-24試行からなる「ブロック1」では、常に左で多くのジュースが与えられ、右では少ししか与えられない。次の20-24試行(ブロック2)では、これが反対になる。  
 B. 異なる報酬が得られる視覚誘導性眼球運動課題 (one direction-rewarded visually-guided saccade task: 1DR-VGS)  
 サルが注視点を見つめていると、注視点が消え、同時に右か左にターゲットが現れる。サルは、直ちにターゲットに向かって視点を移動する。この場合も1DR-MGSと同様、ブロックごとに報酬の量を変化させる。





さまざまな背側縫線核細胞の記憶依存性サッケード課題中の反応。横軸は時間、縦軸は平均発火頻度、赤線は報酬大、青線は報酬小の試行を示す。

Fix point, Target, Outcomeの時点でデータをそろえてある。

Targetが表示されるまでは報酬量は確定しない(黒線)

\*は報酬大と小で発火率が有意に異なることを示す。

るまでの「待ち時間」にも感受性の高いことが示唆されている。すなわち、目先の小さい利益か、将来の大きい利益かといった報酬価値の時間割引率をセロトニン系が計算しているという(Tanaka et al., 2004)。これらの研究は、セロトニンレベルの全身変化や、時間解像度の低い機能的脳画像(fMRI)によるものであり、脳内でセロトニンが担う神経伝達の本質的な報酬情報の内容は未だ不明である。そこで、私たちは、行動課題を遂行中の霊長類から、脳幹にあり、セロトニン細胞が多く含まれる背側縫線核の単一神経活動記録を行った。

眼球運動は、視線をxy 2次元で表現可能であり(手足の運動では3次元で複雑)、速い眼球運動である「サッケード」は、その神経回路が詳細に分かっている数少ない運動系であることから、霊長類における複雑な認知機能の神経メカニズムの研究によく用いられる。私たちは、報酬量を操作したサッケード課題を2頭のアカゲザルに訓練した(Fig.1)。サルは、Fig.1Aでは記憶依存性に、Fig.1Bでは中心の注視点から右か左に見えているターゲットに直接視線を移動し、報酬としてジュースを得る。ここで、左右で報酬の量にバイアスをつける。すなわ

ち、20試行ほどからなる「ブロック1」では、左は常に多くの報酬、右はほとんどゼロとし、次の「ブロック2」では左右を逆転させる。ブロックは、およそ20試行ごとに1と2の間でスイッチする。この課題の特色は、報酬量がブロックごとに決まっているため、知覚や運動(たとえば、右方向へのサッケード)は同じでも、サルが内的に期待している報酬量(たとえば、「今は右が報酬の多いブロックだ」など)が異なる状況を作ることができることである。サルの行動はブロックによって変化し、同じ方向へのサッケードであっても、反応時間は報酬が多い試行では短く、報酬が少ない試行では長くなる。これはまさに「報酬が行動を変化させる」動物モデルとなる。

Fig.2は、記憶依存性眼球運動課題1DR-MGS(Fig.1A)における複数の背側縫線核細胞の反応で、横軸は時間、縦軸は平均発火頻度を示す。赤線は報酬の多い試行、青線は報酬の少ない試行である。背側縫線核細胞に見られる持続的な発火パターンは、phasicな発火が特徴のドパミンニューロンとは対照的である。

背側縫線核細胞の反応は、報酬に対する反応(Outcomeの部分)で分類すると、3種類に大別された。Aでは報酬が大、Bでは報酬が小の場合により強く発火する。Cのように差がないものも見られた。興味深いのは、中心点を注視しているFix pointからTarget onsetの期間(fixation period)の発火頻度が、fixationの前、すなわち課題を始める前の発火レベル—これをbaseline activityとする—から、どのように変化するか、である。Aのごとく報酬が大の場合により発火するタイプの細胞は、fixation periodの活動がbaseline activityに比べて増加した。Bのごとく報酬が大の場合により発火が抑制されるタイプの細胞は、fixation periodの活動がbaseline activityに比べて抑制された。

これらの結果は、何を意味しているの

だろうか。一つの可能性は、背側縫線核の細胞は、課題の遂行中その時々期待される報酬、または得られた報酬を刻一刻と持続的に表現しているという仮説である。ターゲットが呈示される前なので、fixation periodではこれから来る報酬が大きい(たとえば100円)、小さい(0円)はまだわからない。しかしながら、報酬大と報酬小の平均的な報酬期待値(50円)を表現しているとする、少なくとも50円という正の報酬量が期待されるため、報酬で発火頻度が上昇するAタイプのニューロンはfixation periodでも発火率が上昇し、Bタイプのニューロンでは抑制されると考えられる。

さらに、背側縫線核ニューロンの発火は、感覚・運動などのさまざまな要素に反応するが、主成分分析により、この持続的な報酬量の表現は、その他の要因と比較して最も主要な成分であることが明らかとなった。

背側縫線核のニューロンは、ドパミン細胞にも投射している。ドパミン細胞では期待報酬量と得られた報酬の差である報酬予測誤差を表現しているが、このうち、期待報酬量の情報源の一つが背側縫線核である可能性もある。すなわち、セロトニン系は、ドパミンニューロンで表現される報酬予測誤差信号の計算の一部に寄与しているかもしれない。

今後の課題のひとつとして、これらの信号を薬理的に変化させた場合にドパミン細胞の活動や行動がどのように変化するか、検討していきたい。

#### 参考文献

Ethan S. Bromberg-Martin<sup>1</sup>, Okihide Hikosaka<sup>1</sup>, and Kae Nakamura<sup>2</sup> (1 Laboratory of Sensorimotor Research, National Eye Institute, National Institutes of Health, 2 Department of Physiology, Kansai Medical University, School of Medicine)  
\*:corresponding author  
Journal of Neuroscience 30: 6262-6272, 2010





## 研究室紹介

# 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 細胞生理化学研究室

東京大学大学院理学系研究科 久保 健雄

東京大学大学院理学系研究科には6専攻がありますが、私たちの研究室は生物科学専攻に属します。場所は本郷キャンパスの赤門を入って右手奥、ゴシック調の古い煉瓦造りの3階立ての建物(理学部2号館)の地下1階にあります。研究室の教員は私の他に、竹内秀明、國枝武和の両君が助教を務めてくれています。私たち3名は東京大学薬学部の卒業で、私は薬学部で助教授を務めた後、2001年に現職に着任致しました。

私自身は、「ミツバチの社会性を司る分子・神経的基盤の解析」と「カエル幼生尾の再生の分子機構の解析」を研究課題としており、本新学術領域研究では、前者のミツバチについての研究課題で参加させていただいております。ち

なみに、ミツバチの研究課題は竹内助教と國枝助教との共同研究、カエルの研究課題は國枝助教との共同研究として実施していますが、竹内助教は「小型魚類の社会的行動・適応的行動の神経基盤の解析」、國枝助教は「クマムシの乾燥耐性・極限環境耐性の分子機構の解析」を独自に実施しています。

私たちはミツバチの研究を1993年から開始しましたので、かれこれ18年近く続けていることとなります。「脳機能局在論」が指摘するように、哺乳類の大脳皮質では様々な脳機能(ヒトの脳の「言語野」など)が特定の脳領域に分配されています。脳の高次機能を理解する上で、特定の脳領域選択的に発現する遺伝子が見つければ、その遺伝子は、その領域の神経投射を可視化したり、領域

の機能や進化を理解する上で大いに役立つと思われる。こうした研究戦略は哺乳類の脳研究でも採用されており、例えばAllen Brain Atlasではマウスやヒトの脳で領域特異的に発現する遺伝子が網羅的に探索されていますし、基礎生物学研究所の山森哲雄先生の研究室では、霊長類を用いて大脳皮質領域に特異的に発現する遺伝子の同定・解析を進めておられます。しかしながら、哺乳類の大脳皮質の中でも、さらに領域選択的に発現する遺伝子は未だ余り多くは見つかっていないようです。

私たちの研究の1つの目標は、ミツバチの社会性行動やダンスコミュニケーション能力を司る脳領域を、その各々の領域に選択的に発現する遺伝子を利用して同定する、というものです。このため、研究開始当初から、「異なる労働に携わるミツバチの脳では異なる遺伝子が発現しているのではないか」、また「ミツバチの進化の過程で、『ダンス言語野』ともよべる、独自の脳領域が獲得されたのではないか」との仮説を立て、ミツバチ脳で領域選択的に発現する遺伝子や、行動依存に脳で発現変動する遺伝子を網羅的に同定・解析してきました(図1)。その結果、ミツバチの脳では、キノコ体(昆虫脳の高次中枢)を構成する複数種の介在神経細胞(ケニヨン細胞)がそれぞれ固有の遺伝子発現プロフィールをもつことを見出し、それらの領域が主に「カルシウム情報伝達系を介した記憶・学習」や「採餌飛行時の視覚情報処理/エクダイン情報伝達系を介した働き蜂の分業制御」に働く可能性を提示しました(図2)。

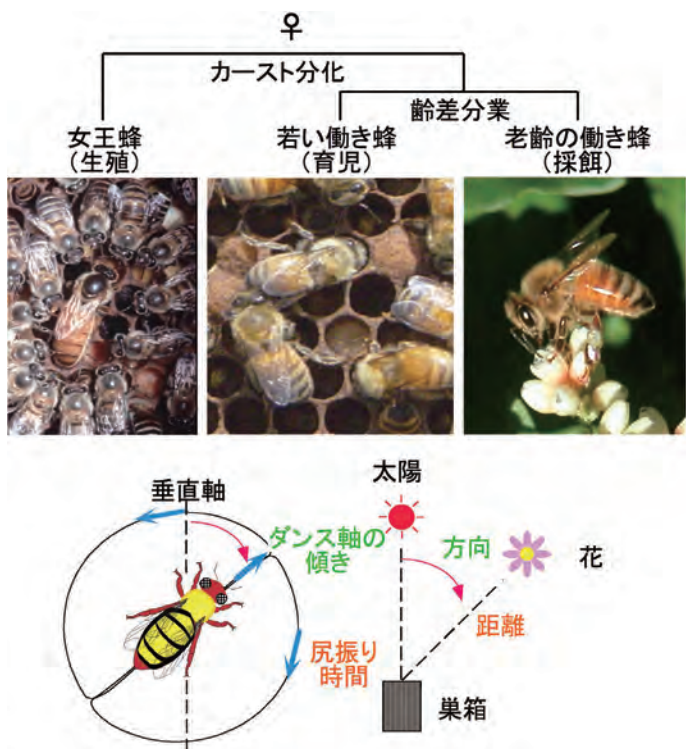
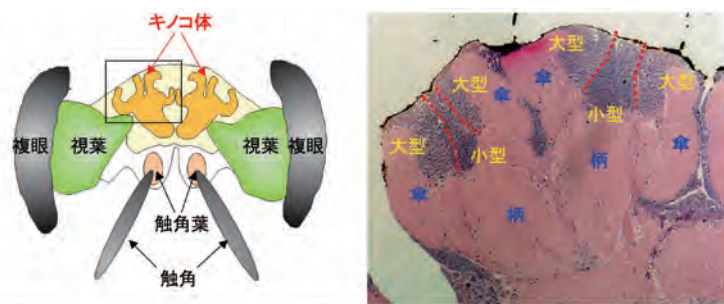


図1 当研究課題で着目するミツバチの行動特性。(上)カースト分化と、働き蜂の齢差分業。(下)働き蜂のダンスコミュニケーション。ミツバチの写真は、玉川大学佐々木正己教授のご好意による。



### 大型ケニヨン細胞

Ca<sup>2+</sup>シグナル伝達系や神経可塑性に働く因子の遺伝子が選択的に発現: *IP<sub>3</sub>R*, *CaMKII*, *Mblk-1*



記憶・学習?

### 小型ケニヨン細胞

エクダイン制御系遺伝子が選択的に発現: *EcR*, *HR38*  
*HR38*の発現は齢差分業に伴い増加



分業と関連?

### 小型ケニヨン細胞(とその周囲?)

採餌蜂で初期応答遺伝子 *kakusei* が選択的に発現



採餌飛行時の視覚情報処理?

図2 ミツバチの脳と、脳領野選択的遺伝子発現の模式図。

(左上)ミツバチ脳の模式図。(左上)キノコ体(左図の枠内)の染色像。大型と小型のケニヨン細胞の位置を示す。ミツバチのキノコ体は、上向きの傘の構造をもち、ケニヨン細胞の細胞体は、主に傘の内側に存在する。(下)大型と小型、小型ケニヨン細胞とその周囲、に発現する遺伝子の種類と、発現の模式図(緑)、予想される機能。発現の模式図は、キノコ体の傘1つ当たりについて示している。

もう1つの目標は、各々のミツバチの役割(女王蜂や、育児蜂、採餌蜂)と連動して、体の生理状態が変化する分子機構の解析です。ミツバチのコロニーは「超個体」ともよばれ、それぞれ役割とそれに応じた固有の生理状態をもつ個体から形成されます。従って、コロニーの「社会的文脈」に従ってその生理状態を規定する分子機構の解明は、社会性行動を規定する脳機能の解明にも大きなヒントを与えるのではないかと期待しています。

ミツバチでは遺伝子組換えや成虫で

のRNAi等、遺伝子の生体内機能の解析法が未だ樹立されておらず、今後の研究の発展にはこれらの方法の確立が欠かせません。一方で、ミツバチで同定した遺伝子のホモログの機能を、モデル生物等の他生物種で解析する研究も行っています。ミツバチのキノコ体選択的に発現する転写因子 *Mblk-1* の線虫ホモログの研究では、当研究室の卒業生の林悠博士(現理化学研究所・特別研究員)や中臺(鹿毛)枝里子博士(現東京女子医大・助教)が中心となり、本学術領域研究の代表でいらっしゃる飯野雄

一先生、及び石原健先生のグループと共同研究させていただく機会を得ました(この共同研究に関しては、領域ニュース Vol.1に林博士ご自身が寄稿しておられます)。研究課題の性質上、動物行動の分子・神経的基盤に興味をもつ大学院生や卒業生の方も多く、当領域研究に公募班員として参加していらっしゃる上川内あづさ博士(東京薬科大学・助教)は2002年に当研究室を卒業されました。日本のみならず世界の分子行動学をリードしてられる本学術領域研究の発展に、微力ながら貢献できればと願っております。



図3 研究室メンバーの集合写真。後列左から2人目が著者、左端が國枝助教、右端が竹内助教。



# 大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 神経回路機能学研究室

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻神経回路機能学研究室 木村 幸太郎

私は、2009年1月から大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻において、テニュアトラック准教授として研究室を運営する機会に恵まれています。「阪大で線虫*C. elegans*の研究をしています」というと、「生命機能研究科ですか?」とまず聞かれ、「いや、理学部生物です」と答えると、「え?阪大って理学部生物があるんですか?」と聞かれます。残念な事に全国的な知名度はちょっと低いかもしれませんが、実は関西圏において「阪大理学部生物」は高校生の受験対象として非常に確立されたブランドであり、「何浪してでもあそこに入りたい!」という高校生が昔は特にいたそうです。実際、学生さんはよくできますし、真面目です。(むしろ、卒研発表会などでのネタやボケの頻度が低くて、ちょっとがっかりしています。)

何より、私もいろいろなところでセミナーをさせていただいていますが、本専攻は最もレベルの高い質問がバンバン飛んできたところ。job seminarの後は「こんなに本質的な質問をくださるところでぜひ働きたいけど、絶対に

落ちただろう」と考えていたところに採用の電話が掛かってきて驚いた事を今でも覚えています。

なお阪大は、豊中キャンパスは教養課程と文系、吹田キャンパスは医薬系と理工系、という原則があるのですが、基礎工学部と理学部は例外的に豊中キャンパスに所属しています。豊中キャンパスは石橋という繁華街に近く(と言っても15分くらい山を下りなければいけません)、また若い学生さんがとても多くて、何となく楽しくなります。

## 研究テーマ

研究室の現在のメインテーマは、前所属の国立遺伝学研究所在籍時に立ち上げた「モデル動物・線虫*C. elegans*の匂い忌避行動の増強」という現象です。この研究成果は、阪大での実験結果を加えて、最近ようやく論文として発表する事ができました(文献1)。簡単に説明しますと、*C. elegans*は匂い物質2-ノナンを忌避するのですが、事前に1時間程度この2-ノナンを嗅がせておくと非連合学習として記憶され、より効率的な

行動パターンで同じ時間内に遠くまで逃げるのです(図1)。この実験系は、特に以下の2点で興味を持っています。

### (1) ドーパミンによる制御

遺伝学的解析の結果、ドーパミンがRICという左右1対の介在ニューロンに対して作用する事が、2-ノナン忌避行動増強の制御に必要である事が分かりました<sup>[1]</sup>。ドーパミンは、哺乳類の脳において認識・情動・報酬といったさまざまな高次神経機能に関与しますが、高等動物の脳における作用メカニズムの解析は困難です。そういった視点から私たちの研究結果を見直すと、「わずか1対のニューロンに対するドーパミンの作用によって、個体レベルの学習が大きく変化する。しかもその現象に対して遺伝学的解析が容易に行える」という実験系を確立した事になります。

私たちの予想以上に、ヒトを含む高等動物の精神・神経機能の研究をしていらっしゃる方々が、この実験系に興味を示してくださっています。そこで現在は、*C. elegans*の2-ノナン忌避行動の増強において、どのような遺伝子がドーパミン受容体の下流で機能し、さらにそれらの遺伝子がRICニューロンなどの活動にどのような影響を与えているのかを明らかにすることを目標にしています。

### (2) 効率的な忌避行動

*C. elegans*は多くの味や匂いを、ほぼ鼻先の1点で感知します。この事から、*C. elegans*の行動はバクテリアの化学走性と同様に、biased random walk、つまりとりえず動いてみて、化学物質の濃度が希望したように増減していればその方向への移動を継続し、もし希望した

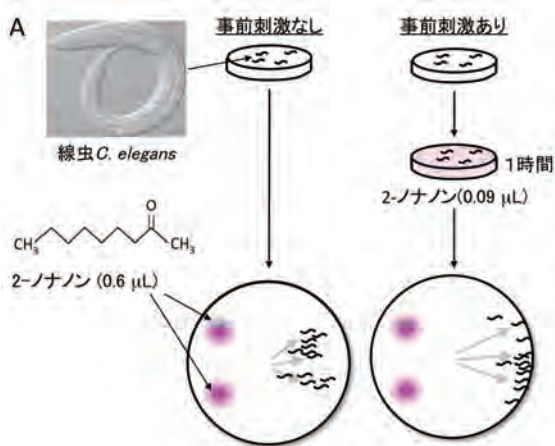


図1 *C. elegans*の2-ノナン忌避行動。通常条件で飼育した*C. elegans*(「事前刺激無し」)は、直径9cmの寒天培地上で12分間に中央から半分程度の距離まで逃げた。しかし、事前刺激された*C. elegans*は、同じ12分間により遠くまで逃げた。

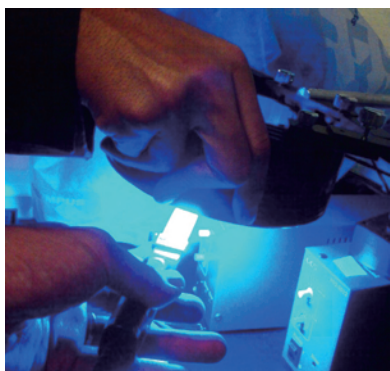


図2 開発中の秘密兵器

増減でなければランダムに方向転換する、という方法で目的地へ到達すると考えられています。またこれに加えて、移動する際に体をサインカーブ状に動かす「幅」での濃度差を感知して進行方向を修正すると考えられる「風見鶏機構」が飯野雄一教授らにより最近報告されました<sup>[2]</sup>。

しかし、*C. elegans*はあたかも2-ノノンの匂い勾配を認識しているように忌避行動を行っているのですが、この行動パターンは上記2つの方法では説明できそうもない事が分かってきました(山添、木村;未発表)。この行動パターンにはどのような特徴があるのか、またそれを実現しているのは、遺伝子/神経細胞/神経回路レベルのどのようなメカニズムなのか、という事を明らかにしたいと考えています。

### 研究方針

自分のこれまでの傾向を振り返ってみると、「新しい手法の確立」を何回か行ってきました。まず博士課程の学生であった時に、当時研究していたリン脂質PI<sub>3</sub>がシグナル伝達分子として働いていると考えられていたので、有機化学の研究室をお願いしてアナログ分子を合成させていただきました。自分はアフニティーカラムを作ったところで留学してしまいましたが、その後研究室で新規タンパク質の同定などにつながりました<sup>[3]</sup>など。名古屋大学の森郁恵助教授(当時)の研究室に所属した時は、*C.*

*elegans*の温度受容ニューロンの活動をカルシウムイメージングする系を立ち上げる事ができました<sup>[4]</sup>。さらに遺伝研に在籍時は、高解像度カメラを利用したシンプルな線虫追跡システムを立ち上げる事ができました<sup>[1]</sup>。このシステムは意外に好評で、幾つかの研究室から問い合わせをいただきました。

いずれも「必要な手法は何だろう?」と考えた末のアプローチだったのですが、このあたりで、「自分はただ面白がって無駄な時間を費やしているだけではないのか?不勉強なために、より効率的で容易な方法を選択できていないだけではないのか?」と悩むようになりました。しかしちょうどその頃、中西重忠先生が書かれた文章を通して、Sydney Brenner先生の言葉を知りました。

"Progress in science depends on new techniques, new discoveries, and new ideas, probably in that order."

この言葉を見て、ああ、必ずしも間違ったアプローチではないのだな、とほっとしたことを覚えています。

阪大で研究室を立ち上げてからも、この方針は続いています。最近、9 cm プレートという比較的微小な環境における2-ノノンの濃度の空間勾配の時間変化をほぼ決定する事がほぼできましたし、岩崎唯史博士との共同研究でこの変化をシミュレーションおよびフィッティングする事ができました(山添、岩崎、木村;投稿準備中)。この他にも幾つか新しい手法の開発に挑戦していますので(図2)、これらの成果をできるだけ早く発表できるように努力しています。

### 研究室のメンバー

研究室発足直後のH21年4月からポスドク1名と学部4回生2名が、またH22年4月には2名がM1に進学した上に、新たな学部4回生が1名加わっています(図3)。現在の方針としては、4

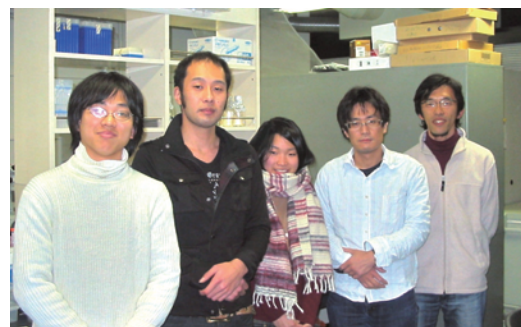


図3 現在の研究室メンバー

人のメンバーが前述の2-ノノンの忌避行動について、分子遺伝学的解析/行動の定量的数値解析/神経細胞活動のカルシウムイメージング/光遺伝学的手法による神経細胞活動の操作、とそれぞれ違う研究手段を確立しながら解析を進めています。つまり現在は1つの現象をそれぞれ別の角度から研究しているのですが、研究が進むにつれてそれぞれ面白い現象を見つけて、全員が違う方向にどんどん発展していけばいいな、と希望しています。

私たちは経験者の少ない小グループですので、本領域でいろいろな情報を教えていただいたり、また特に若い学生に刺激を与えていただいていることは、本当に大きな財産です。領域関連の先生方には今後ともご指導ご鞭撻をお願い致します。

### 参考文献

- [1] Kimura et al. *J. Neurosci.* (2010) 30, 16365-75
- [2] Iino and Yoshida. *J. Neurosci.* (2009) 29, 5370-80
- [3] Tanaka et al., *Eur. J. Biochem.* (1997) 245, 512-519
- [4] Kimura et al. *Curr. Biol.* (2004) 14, 1291-5



# 生物発光タンパク質の高輝度化

東京大学大学院総合文化研究科 佐藤 守俊

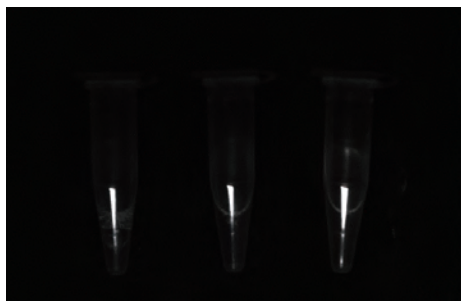
## 1. はじめに

生物発光タンパク質（ルシフェラーゼ）は、自家蛍光など、蛍光タンパク質が抱える問題に無縁であるため、生体での理想的なレポーターとして注目されるようになって久しい。ルシフェラーゼを活用してカルシウムイオンやタンパク質間相互作用等のイメージングを目指す生物発光プローブも報告されるようになってきた。しかし、蛍光タンパク質や蛍光プローブに比べると、ルシフェラーゼや生物発光プローブの利用は依然として限定的である。その原因はいくつか考えられるが、やはり既存のルシフェラーゼの輝度が非常に低いことが第一に挙げられるであろう。この輝度に関する問題が生物発光イメージングの発展のボトルネックになっていることは否めない。それもそのはず(?)、日進月歩の勢いの蛍光タンパク質の改良研究に比べると、ルシフェラーゼのそれは散発的であり、蛍光タンパク質に大きく遅れを取っていると言わざるを得ないからである。筆者らは輝度など、ルシフェラーゼが抱えるいくつかの問題については改良の余地が大きいと考えている。

## 2. ルシフェラーゼ

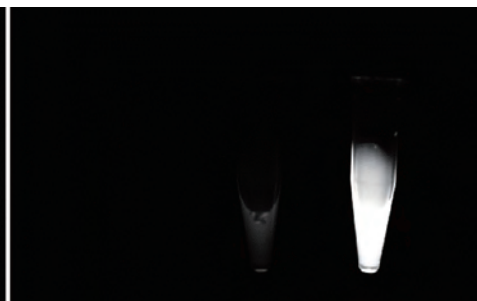
ルシフェラーゼと言えばホタルやウミシイタケ由来のルシフェラーゼが有名である。これらは生物発光イメージングのみならず、遺伝子発現レポーターなど生命科学研究の様々な場面で活躍している。ホタルやウミシイタケ以外にも様々な生物がルシフェラーゼを有することが知られている。中でもガウシアと呼ばれる体長10ミリ程度の小さな海洋性甲殻類が有するルシフェ

## 明視野画像



A B C

## 生物発光画像



A B C

図1 サンプルチューブに入ったホタルルシフェラーゼ (A), ガウシアルシフェラーゼ (B), および筆者らが開発した高輝度変異体 (C) の明視野画像と生物発光画像。

ラーゼは、ホタルルシフェラーゼの数百倍という、市販のルシフェラーゼの中では最も高い輝度を有している。筆者らは産業技術総合研究所の金誠培博士（環境管理技術研究部門・研究員）および田尾博明博士（同・部門長）との共同研究により、ガウシアルシフェラーゼにアミノ酸変異を導入し、その輝度を大幅に向上させている。

## 3. ルシフェラーゼの高輝度化

ガウシアルシフェラーゼはセレンテラジン（基質）を酸化する酵素である。この酵素反応で生成した励起分子が緩和する過程で生物発光が発生する。筆者らは上述の酵素反応が起こる活性中心近傍に集中的にアミノ酸変異を導入し、発光強度を指標として変異体をスクリーニングすることにより、高輝度変異体を単離した。ちなみに、ガウシアルシフェラーゼは極めて結晶化が困難なタンパク質であり、その構造は明らかになっていない。我々も当該ルシフェラーゼの生物発光特性を合理的に改良するために結晶化を試みているが成功には至っていない。従って、様々な手

法でガウシアルシフェラーゼの活性中心を推定し、その近傍のアミノ酸を狙って変異を導入した。このように取得した変異体のうち最も明るいものは、オリジナルのルシフェラーゼに比べて約10倍程度高輝度化していた（図1）。ちなみに高輝度化の主要な原因は酵素反応のターンオーバー速度の大幅な向上であることも明らかになっている。

## 4. 生体深部でのイメージング

生体深部でのイメージングにおいて高輝度変異体の有効性を評価するために、悪性黒色腫由来の細胞に高輝度変異体を発現させ、この細胞をマウスの尾静脈に注射して肺への転移を観察した。高輝度変異体では肺全体に悪性黒色腫細胞が転移している様子が観察できた（図2）。一方、オリジナルのガウシアルシフェラーゼを用いて同様のイメージングを行ったところ、転移細胞の密度が高い部位のみから生物発光シグナルが観察され、高輝度変異体のように少数の細胞の挙動を可視化することは困難であった。

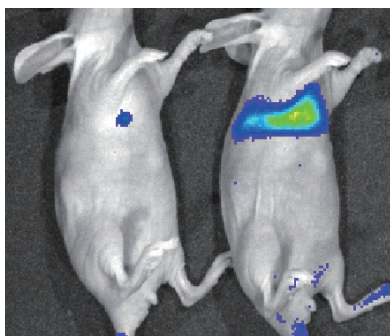


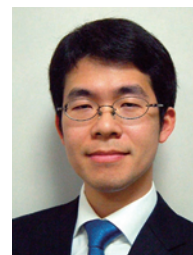
図2 悪性黒色腫由来の細胞にルシフェラーゼを発現させ当該細胞の肺への転移をマウス生体でイメージング。ガウシアルルシフェラーゼ(左)と筆者らが開発した高輝度変異体(右)の比較。

## 5. ルシフェラーゼの利用について

我々が開発したルシフェラーゼの高輝度変異体は、線虫やショウジョウバエ、

ゼブラフィッシュ等の透明性の高いモデル小動物はもちろんのこと、特にマウス等の透明でない生体サンプルでのイメージングにおいて極めて強力なツールを提供する。その応用範囲としては、生体での少数の癌細胞や幹細胞等の挙動を高感度に追跡する細胞トラッキング、遺伝子発現を高感度に可視化するレポーター、カルシウムイオンやタンパク質間相互作用等の高感度イメージングを実現する生物発光プローブ等が考えられる。また、生物発光タンパク質や生物発光プローブが励起光を必要としないことを考えると、チャネルロドプシンやハロロドプシンを用いるオプトジェネティクス技術との相性が非常に良いと考えられる。一方、蛍光タンパク質や蛍光プローブは、オプト

ジェネティクス技術と併用する際には交差励起を心配しなくてはならない。著者らは、生物発光タンパク質の改良研究はまだ緒に就いたばかりとの印象を持っている。読者が研究戦略を考える際に生物発光タンパク質の活用についてご一考いただければ、思わぬブレイクスルーに繋がるかもしれない。



## 研究技術・手法

# 活動した神経細胞の標識法

京都大学 次世代研究者育成センター(白眉プロジェクト) 松尾 直毅

**動**物の行動の神経基盤を理解するうえで、その行動を司る脳領域、さらには神経回路、個々の細胞を同定することは最も重要な課題の一つである。しかし特に哺乳類の場合、千億もの神経細胞から成り立つ複雑な脳組織内で一体どれが実際に関与しているのかを同定するのは容易なことではない。そこで近年、活動した神経細胞を単一細胞レベルの分解能で標識する手段として、*c-fos*、*zif268*、*Arc*等のimmediate-early gene(最初期遺伝子)の神経活動依存的で迅速かつ一時的な発現<sup>[1][2]</sup>がよく利用されている。例えば、恐怖条件付け学習課題の際に活動した神経細胞を標識したい場合には、課題を行った動物の脳を90~120分後に取り出し、

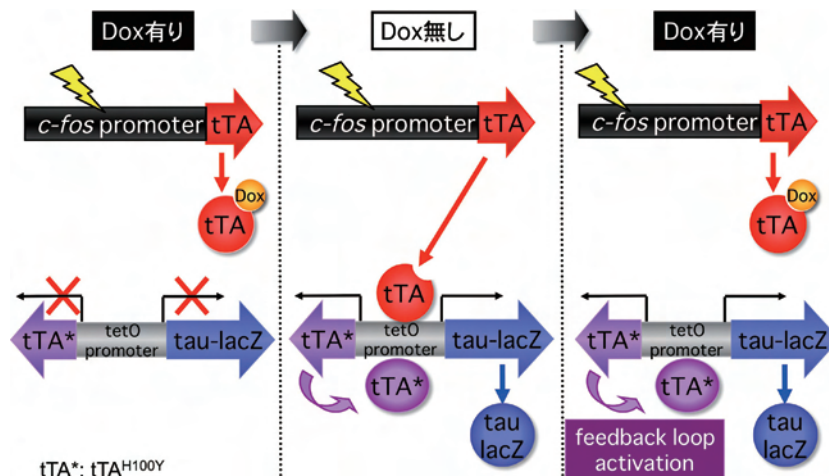
脳切片を作製後、抗*c-Fos*抗体などを用いて免疫組織化学染色を行い、各脳領域の陽性細胞の数を計測する。文脈依存的恐怖条件付けは、電気ショックという嫌な(怖い)出来事と、それが生じた文脈(実験装置箱内の環境)とを結びつける連合学習である。そこで、対照群には同じ実験装置箱に動物を入れるが電気ショックを与えない、もしくは文脈との連合が起きないような方法で電気ショックを与えるという条件を用いることが多い。また、特別な刺激を与えないで飼育ケージ内にいる動物から脳を素早く取り出し対照群として使う場合もある。この手法では量的変化を指標としているため、対照群と比べて顕著な差が無い場合は活動したとは判断されない。

したがって、どのような条件下の動物の脳を対照群に用いるかは重要なポイントである。

最近では最初期遺伝子のプロモーターの制御下で様々なレポーター遺伝子を発現するトランスジェニック(Tg)マウスも開発されている<sup>[3]</sup>。しかし、通常の遺伝子改変動物や免疫染色を用いる方法では、ある一つの行動刺激に対して活動した神経細胞集団を一時的に標識することしかできない。恐怖条件付け課題では、扁桃体において記憶の形成後でも想起後でも*c-Fos*陽性神経細胞の割合が対照群に比べて高いことから、これらの領域がどちらの過程でも活動したことが示唆される。しかし、それぞれ別の個体から得た脳切片を観察して

いるため、例えば記憶の想起時には形成時と同一の細胞が再活動しているのか?という単純な疑問には、答えることが出来ない。そこで、このように時間的に離れた二つの行動刺激に対してオーバーラップして活動する神経細胞集団を可視化同定するために筆者らは新たな遺伝子改変マウスの開発を行った。

このマウスの作製には*c-fos*遺伝子のプロモーターとテトラサイクリン誘導系を利用した<sup>[4][5]</sup>。*c-fos*プロモーターの制御下でtTA(tetracycline-regulated transactivator)と呼ばれるドキシサイクリン(Dox: テトラサイクリンの誘導体)依存的な転写因子を発現するTgマウスと、tetOプロモーター制御下でtau-lacZとtTA<sup>H100Y</sup>(Dox非依存的なtTAの変異体)を発現するTgマウスを掛け合わせた2重Tgマウスの作製を行った。このマウスではDox非存在下でいったん強く活動した神経細胞はtTA<sup>H100Y</sup>による正のフィードバックループ系によりtau-lacZの発現が持続するため、長期間に渡る標識が可能である(図1)。そこで、Dox非存在下で恐怖条件付けを行い、記憶の形成の際に活動した細胞をtau-lacZで長期標識すると同時に、最初期遺伝子のひとつである*zif268*の一時的な内在性発現を指標として記憶の想起時に活動した神経細胞集団を標識した。記憶の想起課題をDox存在下で行うことにより、想起時に活動した細胞における新たなtau-lacZの発現を抑制できる。このような方法で、文脈依存的恐怖条件付け記憶の形成時と想起時にそれぞれ活



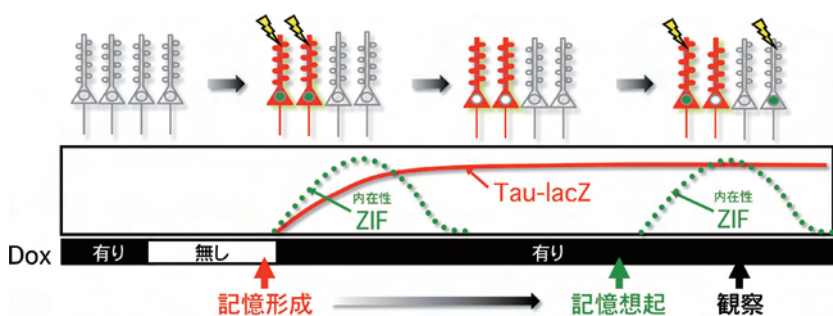
動する神経細胞集団を同一マウス個体の同一脳切片上で同時に可視化を行うことが可能となる(図2)。

筆者らの方法以外にも、時間的に離れた2点での神経活動履歴の可視化のために*Arc*や*Homer1a*などの最初期遺伝子の転写の局在や発現に要する時間差を巧く利用したcatFISH<sup>[6]</sup>があるが、二つの行動刺激の間隔が20分間ほどの短い課題しか利用できないという制限がある。

今後、最初期遺伝子の神経活動依存的な発現を巧く利用した様々な方法の開発により、神経細胞同士の配線様式を表す解剖学的な神経回路の理解に加えて、実際に行動を司る“機能的な”神経回路の同定と理解が一層進んでいくことが期待される。

参考文献

[1] Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, and Curran T. (1987). *Science* 237: 192-7.  
 [2] Dragunow M, and Robertson HA. (1987). *Nature* 329: 441-2.  
 [3] Barth AL. (2007). *Curr Opin Neurobiol.* 17: 567-71.  
 [4] Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, and Mayford M. (2007). *Science* 317: 1230-3.  
 [5] Matsuo N, Reijmers L, and Mayford M. (2008). *Science* 319: 1104-7.  
 [6] Guzowski JF, Timlin JA, Roysam B, McNaughton BL, Worley PF, and Barnes CA. (2005). *Curr Opin Neurobiol.* 15: 599-606.



## 支援班

## イメージング支援

本研究領域では、行動を制御する神経回路の機能をシステムの振る舞いとして明らかにすることを目指しています。そのためには、神経活動をリアルタイムでかつ非侵襲的に測定することが重要と考えています。イメージング支援班(九州大学理学研究院・石原健、東京大学大学院総合文化研究科・佐藤守俊)では、イメージングに利用できる顕微鏡システムを、本研究領域として準備し、班員の方の研究に共同研究ベースで利用できるように計画しています。また、使用するプローブなども含めて、イメージングに関する支援を行うことにしています。

## (1) 顕微鏡システム

線虫やゼブラフィッシュなどにおいて多数の神経の活性を4Dイメージングにより同時に測定するため、高速共焦点顕微鏡システムとして利用できるほか、パターン照明装置により、視野の任意の位置に任意の波長の光を照射することが可能です。それに加えて、透過側マクロ観察系の導入も進めており、改造が完成すると、蛍光観察しながら試料を明視野で観察することが可能になります。

この顕微鏡システムを利用したい方は、九州大学石原(takeiscb@kyushu-u.org)までご連絡下さい。

班員の方の要望に応じて、機能・フィルターなども追加することが可能です。

## 主な仕様

## 顕微鏡部分:

ステージ固定型倒立顕微鏡(オリンパス)

## 共焦点部分:

レーザー4波長(445nm, 473nm, 488nm, 561nm)

ニポウディスク式共焦点ユニット(横河CSU-X1)

## 画像取得部分:

EMCCDカメラ(Andor iXon DU-897)

2波長同時取得可能

取り込みソフトウェア(Andor iQ)

## パターン照明部分:

DMDによる高速パターン照明

## 画像解析部分:

2波長同時測定によるRATIO解析

RATIO画像の4Dムービー作成(IMARIS)

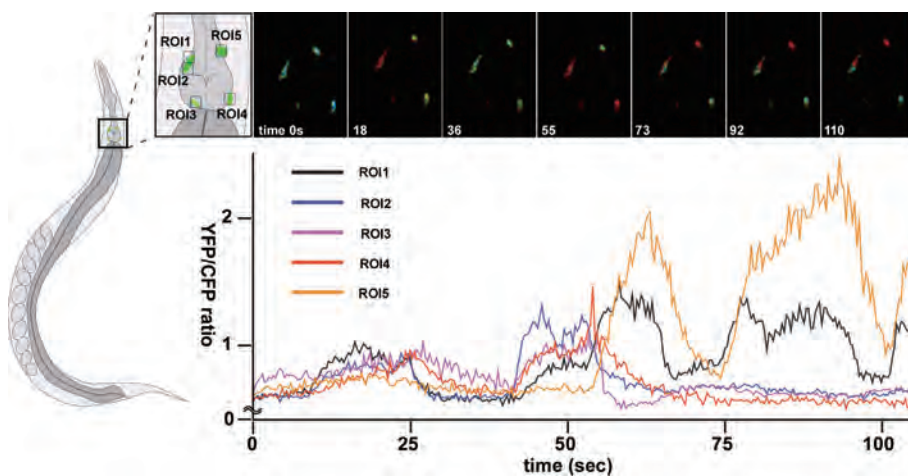


図 4Dイメージングにより解析した線虫の5個のニューロンのCa<sup>2+</sup>濃度変化。odr-2プロモーターを用いてCa<sup>2+</sup>感受性蛍光タンパク質YC3.60を発現させた線虫を用いた。匂い物質ジアセチルにより線虫を刺激した際の、3次元的に配置される5個のニューロンのCa<sup>2+</sup>濃度変化を同時に解析した

## (2) イメージングワークショップおよび顕微鏡説明会

平成22年8月18日 九州大学において、イメージングワークショップを開催しました。

領域外3名を含めて9名の方にご講演を頂き、30名以上の参加がありました。また、8月17日～19日まで、顕微鏡システムの講習会を開催し、23名の参加がありました。

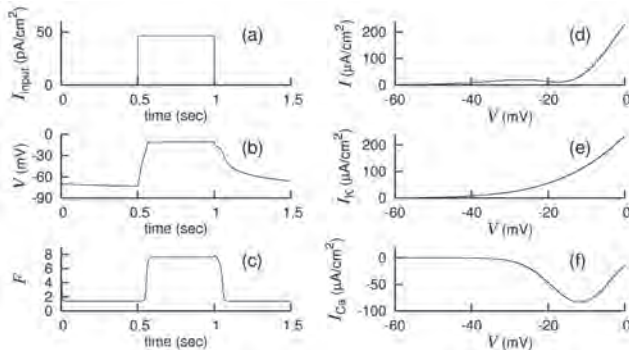


# 数理支援

本領域の研究では、分子から行動までの様々な対象からのシグナルが計測されます。公募研究においては比較的短期間に研究成果を出すことが求められています。そこで、数理支援班（岩手大学・工学部・新貝鉦蔵、東京大学大学院・情報理工学系研究科・増田直紀）が、公募班員を対象として計測に伴う情報処理や数理的問題について以下の支援を行います。

- (1) 要請があった場合、支援班員が協議して助言や専門家の紹介等の支援を、主に電子メールで行います。
- (2) 助言のために要請者の実験現場を見ることが必要と判断される時には、要請者の了解を得て支援班員またはその代理者が出張して助言する場合があります。  
班員の方々はお気軽にご連絡ください。

平成22年度においては、岩崎唯史（茨城大学・新貝班の研究分担者）が公募班員1名および計画班所属の院生1名に対して臭い物質の拡散に関する計2件の支援を行いました。



図（岩崎唯史によるモデル）  
外部電気刺激に対する線虫ニューロンの応答と電気特性。  
(a)外部電気刺激の時間変化,(b)膜電位の時間変化,(c)蛍光強度の時間変化,(d)I-V特性,(e)電位依存性カリウムチャネルの電気特性,(f)電位依存性カルシウムチャネルの電気特性

## 新聞に掲載されました。

研究室紹介 (p25-26) で紹介した論文が、2010年12月1日の産経新聞夕刊に掲載されました。この他、東京新聞（12月1日夕刊）、日刊工業新聞（12月2日）、およびGoogleニュースなどにも掲載されました。

### 線虫の学習実験

有機物質にさらさない線虫 高濃度の有機物質	有機物質に1時間さらした線虫 学習し約1.5倍速く逃げる
--------------------------	---------------------------------

### 線虫に学習能力

体長約1mmとごく小さな線虫が一度嫌いな臭いを感じると、再びこの臭いにさらされた際に、より速くへ逃げるように学習することを大阪大（大阪府豊中市）や国立遺伝学研究所（静岡県三島市）のチームが明らかにした。1日付の米科学誌「ジヤナル・オブ・ニューロサイエンス」に掲載された。

### ドーパミンが機能・嫌な臭い実験で判明

チームは、線虫が嫌がる臭いのする有機物質で実験。低濃度の有機物質に事前に1時間さらして学習させた線虫を、再び高濃度の有機物質の近くに置くと、学習していない線虫に比べ約1.5倍速く逃げた。学習には、脳内で働く神経伝達物質「ドーパミン」が重要な働きをしていた。遺伝子の突然変異でドーパミンの機能が失われている線虫では、臭いを学習しないことも判明。正常な線虫でも、ドーパミンの働きを抑える薬を与えると学習しないことが分かった。

大阪大の木村幸太郎特任准教授は「神経細胞が302個しかなく遺伝子の解析も容易な線虫を使えば、学習など複雑な神経機能を簡単に調べられ、抗精神病薬の作用機構の解明や新薬開発に役立つ」としている。

産経新聞

## 班会議・ワークショップ

# 班会議および国際シンポジウム

本年度の班会議は11月8日-9日、ホテルアジュール竹芝で開催した。昨年度とほぼ同様のスケジュールで行い、ポスター会場で夜中までディスカッションを続けた。今年は新しい試みとして、セッションの終わりに座長の裁量で、個別の研究を越えた一般的なテーマでのディスカッションの時間を設けた。こちらも活発な意見交換が行われ有意義だったと思う。



班会議風景



国際シンポジウムポスター

班会議の翌日は東京大学の小柴ホールに場所を移し、一般にも公開で国際シンポジウム「Systems Molecular Ethology and Beyond」を開催した。領域外からCori Bargmann, Yi Zhong, Thomas Preat, 内田直滋、河西春郎各氏を御招きし、それに加えて当領域の飯野雄一、石原健、斎藤実、吉原良浩が広汎な観点からモデル生物を用いた分子行動学の諸問題を論じた。一時は立ち見が出るほど盛況のうちにシンポジウムは終了した。



来年度の班会議はワークショップと合わせて8月20日-22日、仙台で予定されている。



## 高校生向けの実習授業を開催しました。

### 1) 青森県立三本木高校

日 時: 2010年9月11日(土) 13:30~15:30 (2時間)  
 高校側の出席者: 生徒 9名  
 講 師: 新貝  
 講 義: 「線虫C.エレガンスの行動を制御する神経系と遺伝子」 50分  
 実 習: 線虫の行動に関する実習 70分

総括班のアウトリーチ活動の1つとして、青森県立三本木高校の高校生に新貝が補助の院生と共に講義・実習をしました。  
 以下その報告です。

計画段階では希望者30名で準備をしましたが、直前になって運動部系の行事が重なった為に9名だけの参加に変更となりました。ちょっとびっくりでしたが「自主的に参加を希望した生徒です」と仲介の八木田先生の説明で、喜んで行きますと9月11日(土)10:00に顕微鏡3台を車に積んで、強雨の中を岩手大学を出発。三本木高校に13時過ぎに到着。

#### 13:30~14:20

新学術領域研究「神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学」のアウトリーチ活動の一環ということを強調して、講義「線虫C.エレガンスの行動を制御する神経系と遺伝子」をしました。今回はモデリングの話題を少し加えました。

#### 14:20~15:30

線虫の行動に関する実習。9名を3グループに分けて、①正常な条件下で育てた虫のNaClへの誘引、②NaCl存在下で飢餓させた虫の誘引が弱くなる、③酸忌避、の何れかの実験をしてもらい、その後討論しました。生徒さんの約半数は生物を受講していて、残りは物理と化学を受講しているとのこと。10分程度の練習で、ピッカーで上手に虫を拾って他の皿に移せるようになり、さすがに若い人は上達が早いと感心。実験はほぼうまく行ったので、参加者は納得の様子で教える側もうれしくなります。

写真2枚(三本木高校佐藤聡一先生に頂いたもの)は実習風景です。昨年度から数えて3回目なので線虫を主とした話は慣れましたので、次の機会には他の生物を勉強して講義に加えたいと思います。

せっかく来たのだからと、帰りに市内の新渡戸記念館という場所に寄ってみました。

新渡戸稲造(若い人はご存じないかも知れませんが、盛岡市出身で戦前に国際連盟事務次長を務めた)の祖父と父が三本木原野開拓の指導者だったので2人の銅像がありました。それを見て18:30岩手大学に帰着

### 2) 岩手県立水沢高校

日 時: 2010年9月16日(木)  
 高校側の出席者: 1年生 15名  
 講 師: 若林  
 実 習: 食塩に対する走化性に関する学習

総括班アウトリーチ活動として2010年度2回目の高校生向け講義・演習を、岩手大学を訪問した岩手県立水沢高校の生徒の皆さんに対して行いました。当日、私は別予定が入ったので初めの挨拶で本新学術領域研究の目的と意義を説明しただけで、計画研究の研究分担者である若林篤光さんに講義・演習をやって頂きました(写真)。以下は若林さんの報告です。(以上、新貝記)

9月16日(木曜日)岩手県立水沢高等学校1年生15名に対し、体験実習を行った。今回の実習では実験動物として線虫を用い、食塩に対する走化性に関する学習の実験を実施した。実験に先立って、パブロフの犬などに代表される古典的な条件づけ学習(連合学習)や、慣れなどの非連合学習に関して簡単に解説し、神経科学研究におけるモデル生物の重要性について説明を行った後に走化性行動実験を行った。エサを十分に与えて飼育した野生型の線虫、および食塩の存在下で飢餓を経験した線虫で観察される走化性行動の違いに生徒らは驚きを示し、このような違いが生じる仕組みについて考察した。生徒の多くは実験を通して連合学習に関する理解を深めた。生徒同士で比較的活発な議論が行われ、生徒らの関心の高さがうかがわれた。

本実習を実施するに当たり、実験方法に関しアドバイスをいただいた、東京大学の富岡征大博士にこの場をお借りしてお礼申し上げます。



## 若手研究者海外派遣報告

# ICANN2010に参加して

鈴木 芳代

独立行政法人日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用研究部門  
マイクロビーム生体影響研究グループ

期 間：2010年9月13日～9月21日

派遣先：ギリシャ共和国テッサロニキ県

(Θεσσαλονίκη/Thessaloniki)

用 務：第20回人工ニューラルネットワーク国際会議 (20th International Conference on Artificial Neural Networks: ICANN2010) への参加および研究成果の口頭発表

**新**学術領域研究「分子行動学」若手研究者海外派遣プログラムの助成を受け、ギリシャ共和国北部に位置するテッサロニキ（ギリシャ第二の都市）において2010年9月15日～18日の4日間に渡り開催された第20回人工ニューラルネットワーク国際会議 (20th International Conference on Artificial Neural Networks: ICANN2010) に参加させていただきました。ICANNは、ヨーロッパ神経回路学会 (European Neural Network Society: ENNS) の年会であり、1991年より毎年、ヨーロッパの都市で開催されています。参加者の多くは、ENNS会員や学生で、今回の総参加者は約200名でした。アジアからの参加者は決して多くはありませんが、こと日本に関しては例外で、ENNSと日本神経回路学会の親密な関係を反映して、30名程度の日本人研

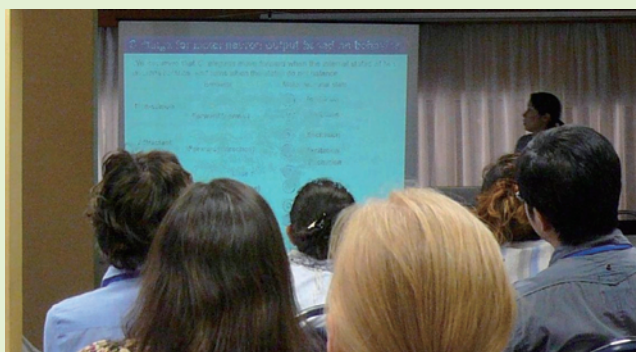
究者が参加していました。

私が参画させていただいている本領域計画研究第9班 (研究代表:辻 敏夫 広島大学大学院工学研究院教授) では、線虫 (*C. elegans*)、げっ歯類、小型魚類などの優れた生体機能に着目し、「生体システムに学ぶ」、「生体システムを利用する」という立場から、新しいセンサシステムの研究開発を主軸に据えた活動を展開しています。この中で私は、特に線虫の神経情報処理に着目して、放射線などの刺激に対する応答実験に加え、神経回路モデル (人工ニューラルネットワーク: ANN) を用いた未知の神経機能の予測シミュレーションなどを進めています。そこで、今回、種々の新しいANNの提案、ANNの有効な学習アルゴリズム (ANNに含まれるパラメータの調整手法)、ANNの生物学分野や産業分野への応用など、多様な切り口からANNに関する議論が展開される主要な国際会議の一つであるICANNにおいて、自身の研究成果を発表し討議すると共に、最近の研究動向を調査することを目的として、参加させていただくことにしました。

4日間の会期中、毎日1件のキーノート講演と午前と午後の一般セッション (会期中計20件のテーマセッション) があり、一般セッションの間にはポスターセッションやチュートリアル、夕方にはサテライトワークショップも行われました。発表には、口



ICANN2010の会場案内とポスター



口頭発表セッション (本人発表)



ポスターセッション



ングトーク(20分の口頭発表)、ショートトーク(15分の口頭発表)、ポスター発表の3種類があり、全241件の投稿論文のうち、102件(42%)がロングトーク、68件がショートトーク、29件がポスター発表として採択されたとのことでした。私も、計算神経科学(Computational Neuroscience)のセッションで、神経系のモデル生物である線虫の学習における神経伝達の変化に関する計算論的予測について、ロングトークを行う機会を得ることができました。初日の第1セッションでの発表で、会場の様子からわからない状況に若干の心配もありましたが、和やかな雰囲気の中で、多くの熱心な研究者に話を聞いていただくことができたことは幸いでした。

もともと、ANNは、生物の神経回路(ニューラルネットワーク)の情報処理にヒントを得たパターン識別や機械学習の手法として、主に工学応用の視点から研究が積み重ねられてきた学問分野です。このため、私のように神経科学の問題を対象として、生物応答シミュレーションにANNを適用しているような研究テーマは、さほど多くはないものと思っていたのですが、今回、生命現象を扱った発表が、把握できただけでも15件程度(線虫を対象としたものは、私たちの研究グループの2件のみ)あり、同じ方向性で研究を進めている方と知り合うことができたことは大きな収穫でした。また、学習アルゴリズムに関しては、特に多くの発表があり、工学分野の研究者のみならず、数学や物理学などの理論家が強力な戦力となっていることを実感しました。これらの発表を聴講する中で、同じモデルであっても、そのパラメータの調整に用いる学習アルゴリズムが違えば最終的な結果が異なる可能性が多分にあることを再認識し、生物応答の予測シミュレーションなどの目的でANNを扱う際には、この点を十分考慮しなければならないと思いました。私は、ロボッ

ト制御の問題にも非常に興味があり、このような工学系の会議に参加した際には、関連する発表をできる限り聴くようにしていますが、今回も企業の研究所(自動車メーカー等)の方が機械の知能化制御のためにANNや強化学習(ロボットに適切な行動を獲得させる際の学習手法の一つ)を活用している例など、多彩な研究例を知ることができ、ANN関連技術が、産業界においても有効な手法の一つとして確実に根付き、進化し続けていることがよくわかりました。

今回の会議は、参加者の出身国も専門分野も年齢も非常に多様でありながら、「人工ニューラルネットワーク(ANN)」というキーワードのもと、終始一体感のあるとてもよい雰囲気であったように思います。なお、今回は、第1回開催国であるフィンランド共和国に戻り、2011年6月にエスポーにて開催される予定であることが発表されました。

余談ですが、出国前に、開催地のギリシャ北部地方でウェストナイル熱(蚊を介して感染する)が流行して死者も出ていることを知り、日本から虫除けスプレーを持参しました。屋外の食堂等では、ハエや蚊が気になることがありましたが、現地の人たちの中には半袖短パン姿の人も多く、さほど深刻な状況ではないように見受けられました。

最後になりましたが、今回の渡航に際して、領域代表の飯野雄一先生ならびに領域事務の田淵様には、ひとかたならぬご助力をいただきました。若手研究者海外派遣プログラムのご支援により、大変貴重な経験をすることができましたことに改めて感謝すると共に、ご協力くださいました皆様に心より御礼申し上げます。

## 若手研究者海外派遣報告

# Rockefeller大学 Nottebohm研究室 & Center for Field Research in Ethology and Ecology

森 千紘  
北海道大学生命科学院  
和多研究室 博士課程1年

出張先 : Rockefeller大学 Nottebohm研究室 & Center for Field Research in Ethology and Ecology (アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市)

Rockefeller大学はニューヨーク市のマンハッタン島にあり、生物学・医学研究を行う大学院生やポスドクを対象とした大学です。Fernand Nottebohm博士は、ソングバードのさえずり行動が脳により制御されることを明らかにし、脳内のさえずり行動に関わる神経核(HVC)において、成体になってからもニューロン新生が起こることを発見しました。昨年、同研究室のRobert.J Agate博士がトランスジェニック・ソングバードの作出

に成功しました。

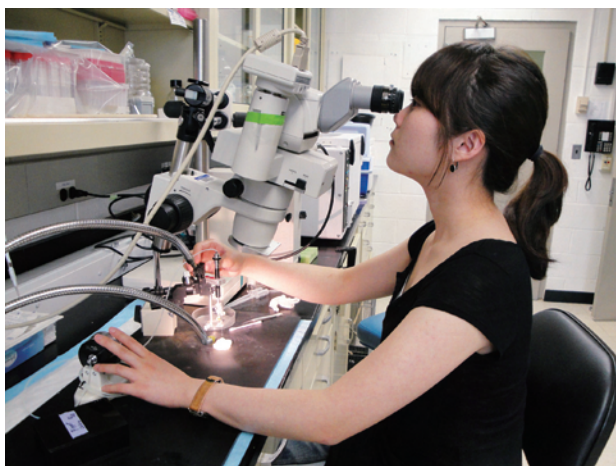
私は和多研究室にトランスジェニック実験系を導入するために、この技術を習得することを目的として、3週間滞在し同研究室のWanchun Liu博士の指導のもと実験を行いました。さらに今

回の滞在中、毎週行われているラボ・ミーティングで、私の研究を発表する機会を設けて頂き、Nottebohm博士をはじめとして大学院生の方々の前で発表し、活発な質問や役立つ示唆を得る



Center for Field Research (millbrook)





実験風景(胚注入)

ことが出来ました。英語の発表は今回が初めてであったこともあり、研究内容だけでなくスライドの見せ方や話の展開の仕方などアドバイスを頂き、非常に貴重な経験となりました。発表後も研究について深く議論をしていただき、つたない英語であるにも関わらず、真剣に話を聴いて意見をもらえるということが本

当に嬉しく思える一方、自分の英語力にもどかしさとくやしさを強く感じました。

トランスジェニック実験では、卵の確保から、胚注入のための道具作り、注入後の胚の発達の観察等、条件検討を行いました。教わりながら自分で手を動かすことで、論文を読むだけでは分からないこと、気がつかないことを知ることができました。実験系を確立するためには、使用するのに十分な数の卵を得るための鳥の飼育・繁殖環境、細胞培養系や注入のための道具を整えるだけでなく、細かい作業を正確に行う技術が重要であることを感じました。ある程度方法は確立されていますが、まだ試行錯誤されている部分も多く長期の実験系となるので、学んできたことを研究室に還元し、トランスジェニック実験系立ち上げに向けて早速準備を始めたいと思います。

今回の訪問では実験技術の習得だけでなく、ソングバード研究が最も盛んなアメリカの研究室の実態を体感し、研究者の方々と話すことが出来たことは、とても良い刺激となりました。最後になりましたが、新学術領域の若手研究者海外派遣プログラムからのサポートとこの渡航に際してご協力いただいた皆様に心より感謝いたします。

## 若手研究者海外派遣報告

### 第17回神経情報処理に関する国際会議

倉持 昌弘

茨城大学大学院理工学研究科

博士前期課程2年

出張先：第17回神経情報処理に関する国際会議

(17th International Conference on Neural Information Processing: ICONIP 2010)

オーストラリア・シドニー市 シドニー工科大学にて

**新**学術領域研究若手研究者海外派遣プログラムの助成金を受け、2010年11月22日～11月26日までオーストラリア・シドニー市で開催された第17回神経情報処理に関する国際会議(17th International Conference on Neural Information Processing: ICONIP 2010)に参加させていただきました。当会議は神経情報処理に関して、アジア太平洋圏の各国が交代で主催している国際会議です。生物の神経情報処理や知覚特性の背後に存在する計算原理を明らかにする研究やその知見を基にした工学的応用研究(パターン認識や強化学習など)について扱った会議です。今年のテーマは“hybrid/human”であり、発表には「ニューロダイナミクス」や「機械学習」、「データマイニング」など工学的な内容を中心に240件ほどの発表がありました。

私はニューロダイナミクスのセッションで「線虫の神経ダイナミクスに関する定量的数理モデル」と題し、20分間の口頭発表を行いました。内容は、線虫の神経細胞に関して膜電位やカル

シウム濃度の時間変化だけでなく、カルシウムイメージング実験と直接比較可能な蛍光強度の時間変化も扱った神経数理モデルを提案したというものです。そして、その数理モデルを化学走性回路に適用し、シミュレートした結果について示しました。

私の発表は22日の午前中だったため、当日の午前8:00にキングスフォード・スミス空港(シドニー)に到着するなり、大急ぎで会場に向かいました。出発の前日まで飛行機トラブルや到着時刻が遅れるなどのアナウンスがあり、発表に間に合うか不安でしたが実際には遅延もなくスムーズに進み、予定通り発表することができました。当日は発表をする緊張感よりも発表に間に合うかという不安の方が大きかったため、はじめての国際会議でしたが、あまり緊張せずに臨むことができたのは幸いでした。

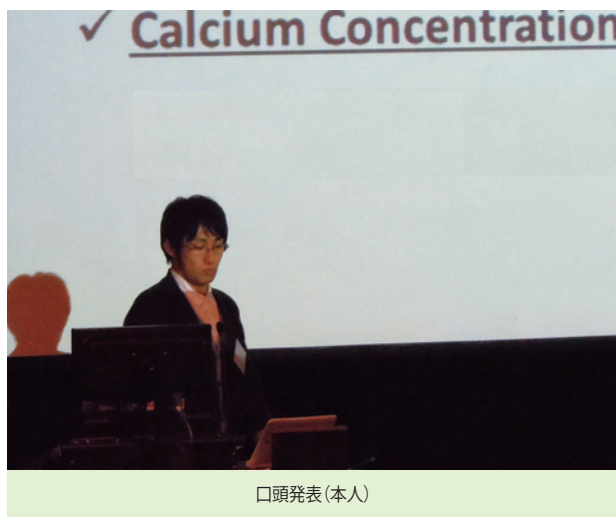
また気になった発表として、カルシウムイメージング実験と細胞内カルシウム濃度を扱った研究がありました。詳細は省きますが、内容としてはイメージングデータから細胞内カルシウム濃度を推定する数理的



発表会場(シドニー工科大学)

法についての発表でした。発表後にお話を伺うことができ、推定方法や数理モデルなどについて詳しく教えて頂くことができました。その他にも視覚野に関する研究やSTDP (Spike Timing Dependent synaptic Plasticity) の理論的研究など非常に興味深い内容が多く、今後研究を進める上で有意義な情報を得ることができました。

最後になりますが、ICONIP 2010に参加するにあたり援助して頂きました新学術領域『神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学』の研究代表者である飯野雄一先生ならびに領域事務の田淵様、石澤様には大変お世話になりました。この場を借りてお礼を申し上げます。ありがとうございました。



口頭発表(本人)

## 若手研究者海外派遣報告 コロンビア大学

揚妻 正和  
理化学研究所・研究員

出張先: コロンビア大学  
アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市

若手研究者海外派遣プログラムの助成により、この度アメリカ・ニューヨーク州にある、コロンビア大学のRafael Yuste博士の研究室を訪問させていただきました。こちらの研究室は、2光子分子イメージング技術で非常に良く知られており、神経活動イメージング技術に関しての情報交換を目的として今回は訪問させていただきました。

訪問はまず私がこれまで行ってきた研究の発表をラボメンバーの前で行うことから始まりました。その中で、非常に意欲的な質問等も多数あり、またその研究を進展させるために、2光子分子イメージング技術や、最新のoptogeneticsの導入が有効であるとの見解で一致するに至りました。その後、ほぼ全てのラボメンバーと、彼らの行ってきた研究の成果について話す機会を頂き、どのような研究がなされているかのみならず、それらの技術的な利点や困難な点など、現場ならではの声を聞くことができました。これらは、私の今後の実験においてより具体的な指針を得るためにも、非常に意義があったと思います。

そしてもちろん、Yuste博士との会話も非常に意義深いものとなりました。さらに、研究施設・実験装置等を見せていただきました。2光子レーザー顕微鏡の数には圧倒され、やはり本場は違うなど深く感心致しました。

本来はこれらの日程で終了のはずでしたが、大雪の影響で飛行機が遅延し、一日余分な日程をえることがで

きました(写真は雪の降り始めと、大雪後一晩明けてからの様子)。そこで、Yuste博士の好意によって、実際の実験をしている様子を見せていただくことができました。不幸中の幸いとも言えましょうか、自分たちの普段やっているものとは全く異なる分野であることもあって、非常に興味深い体験をすることができました。また、余談ではありますが、ニューヨークの雪景色は、東京や京都のものとは気のせいかなんとか違って見えて、それも楽しい思い出の一つとなりました。

これら全ての経験はやはり実際に訪問しないことには得られず、これらの経験ができたことを含めまして今回の若手研究者海外派遣プログラムにサポートしていただいたことに非常に感謝する次第であります。今後の私の研究生活において非常に意義深いものとなると確信しております。

最後になりますが、今回の若手研究者海外派遣プログラムによるサポートに際しまして、新学術領域研究、神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学の研究代表者である、東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻の飯野雄一教授に深く感謝致します。また、本派遣プログラムの申請・対応にご尽力いただいた石澤様をはじめとする皆様に心よりお礼を申し上げます。



## 参画研究室一覧

計画研究		
研究代表者	所属	研究課題名
飯野 雄一	東京大学大学院理学系研究科	化学走性行動と連合学習の分子神経機構の解明
石原 健	九州大学大学院理学研究院	神経回路における感覚情報処理の制御機構の解明
新貝 鈿蔵	岩手大学工学部	複数感覚入力に対する行動選択の神経回路
多羽田 哲也	東京大学分子細胞生物学研究所	ショウジョウバエの記憶形成回路の構造および機能発現の分子基盤
齋藤 実	東京都神経科学総合研究所	学習記憶とその障害の遺伝子経路解明と動態解析
東島 眞一	岡崎統合バイオサイエンスセンター	ゼブラフィッシュを用いた、脊椎動物脊髄運動系神経回路の動作原理の解明
佐藤 守俊	東京大学大学院総合文化研究科	モデル小動物イメージングのための新しい遺伝子コード型プローブの開発
増田 直紀	東京大学大学院情報理工学系研究科	移動運動と学習記憶の確率モデルによる数理解析
辻 敏夫	広島大学大学院工学研究科	生物行動のシステム工学的解釈と バイオメティック・センサ・システムの提案

公募研究		
研究代表者	所属	研究課題名
和多 和宏	北海道大学・大学院理学研究院	ソングバードを用いた時空間制御を与える遺伝子発現系の開発と行動実験への応用
橋本 浩一	東北大学・大学院情報科学研究科	運動する生物のロバスト追跡と蛍光画像解析
古久保- 徳永 克男	筑波大学・大学院生命環境科学研究科	ショウジョウバエをモデルとする報酬記憶の分子行動学
中井 淳一	埼玉大学・脳科学融合研究センター	ゼブラフィッシュの覚醒・睡眠の分子機構に関する研究
小早川 高	大阪バイオサイエンス研究所	哺乳類の匂いに対する多様な情動を制御する神経回路の解明
久保 健雄	東京大学・大学院理学系研究科	ミツバチの視覚情報処理を支える脳のモジュール構造の分子的構築の解析
富田 太郎	東京大学・医科学研究所	MAPKリン酸化シグナルのイメージングによる線虫の環境応答行動の研究
伊藤 啓	東京大学・分子細胞生物学研究所	ショウジョウバエの脳から胸腹部神経節へ投射する行動制御神経のシステム解析
木村 幸太郎	大阪大学・大学院理学研究科	線虫C.elegans行動制御・解析システムの開発
筒井 秀和	大阪大学・医学部	膜電位の高精細in vivoマッピングに向けた基盤技術開発
尾崎 まみこ	神戸大学・大学院理学研究科	生得的および経験的な食嗜好の形成・個体行動・神経・分子の視点から
谷村 禎一	九州大学・大学院理学研究院	ショウジョウバエのアミノ酸味覚受容と摂食行動可塑性の行動分子遺伝学
齋藤 和也	熊本大学・教育学部	ゼブラフィッシュ摘出脳脊髄標本を利用した眼球運動とロコモーションの統合機構の解明
坂井 貴臣	首都大学東京・大学院理工学研究科	ショウジョウバエの長期記憶にかかわる脳内経路と動作原理の解明
上川内 あづさ	東京薬科大学・生命科学部	ショウジョウバエの聴覚行動を制御する神経回路基盤の解明
松尾 直毅	京都大学・次世代研究者育成センター	記憶の形成と想起に関する神経回路の可視化と解析
中村 加枝	関西医科大学・医学部	快と不快による行動決定の学習機構
児島 将康 <sup>※2</sup>	久留米大学・分子生命科学研究所	モデル生物の行動を制御する未知の神経ペプチド探索と機能解析
岩里 琢治 <sup>※1</sup>	国立遺伝学研究所・形質遺伝研究部門	野生型および変異マウスにおけるバレル回路形成素過程の解析
吉原 良浩	理化学研究所・脳科学総合研究センター	「好き・嫌い・記憶」を制御するゼブラフィッシュ嗅覚神経系のシステム分子行動学
岡本 仁	理化学研究所・脳科学総合研究センター	ゼブラフィッシュの手綱核による恐怖行動制御
戸井 基道	産業技術総合研究所・ バイオメディカル研究部門	シナプス接続とシナプス小胞放出の可視化による機能的神経回路網の解明

※1 平成22年6月22日付けで辞退

※2 平成22年8月30日付けで辞退





# 業績一覧

## 飯野 雄一

### 【原著論文】

- Lin, C. H., Tomioka, M., Pereira, S., Sellings, L., Iino, Y., and van der Kooy, D. (2010). Insulin signaling plays a dual role in *Caenorhabditis elegans* memory acquisition and memory retrieval. *J Neurosci* 30, 8001-8011.
- Ohkubo, J., Yoshida, K., Iino, Y., and Masuda, N. (2010). Long-tail behavior in locomotion of *Caenorhabditis elegans*. *J Theor Biol.* 267, 213-222.
- Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher, R. A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy, J., Kunitomo, H., and Iino, Y. (2010). Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 329, 1647-1650.
- Adachi, T., Kunitomo, H., Tomioka, M., Ohno, H., Okochi, Y., Mori, I., and Iino, Y. (2010). Reversal of Salt Preference Is Directed by the Insulin/P13K and Gq/PKC Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 186, 1309-1319.
- Shinkai, Y., Yamamoto, Y., Fujiwara, M., Tabata, T., Murayama, T., Hirotsu, T., Ikeda, D. D., Tsunozaki, M., Iino, Y., Bargmann, C., et al. (2011). Behavioral choice between conflicting alternatives is regulated by a receptor guanylyl cyclase GCY-28 and a receptor tyrosine kinase SCD-2 in AIA interneurons of *C. elegans*. *J Neuroscience in press*.

## 石原 健

### 【原著論文】

- Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher, R.A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy, J., Kunitomo, H., and Iino, Y. (2010) Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 329, 1647-50
- Fujiwara, M., Teramoto, T., Ishihara, T., Ohshima Y., and McIntire, S. L. (2010) A novel zf-MYND protein, CHB-3, mediates guanylyl cyclase localization to sensory cilia and controls body size of *C. elegans*. *PLoS Genetics*, 6, e1001211.
- Shinkai, Y., Yamamoto, Y., Fujiwara, M., Tabata, T., Murayama, T., Hirotsu, T., Ikeda, D., Tsunozaki, M., Iino, Y., Bargmann, C., Katsura, I., and Ishihara, T. (2011) Behavioral choice between conflicting alternatives is regulated by a receptor guanylyl cyclase GCY-28 and a receptor tyrosine kinase SCD-2 in AIA interneurons of *C. elegans*. *J. Neuroscience* (in press)

### 【学会発表】

- Inoue, A., and Ishihara, T. (2010) The P38/JNK MAP kinase pathway regulates forgetting in *Caenorhabditis elegans*. NEURONAL DEVELOPMENT, SYNAPTIC FUNCTION & BEHAVIOR C.elegans Topic Meeting. 42
- Ishihara, T. (2010) Molecular and neural mechanisms of behavioral choice in *C. elegans*. Systems Molecular Ethology and Beyond

## 新貝 紳蔵

### 【原著論文】

- Kuramochi, M., Iwasaki, Y. (2010). Quantitative modeling of neuronal dynamics in *C. elegans*. 17<sup>th</sup> International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2010) Lecture Notes in Computer Science (Springer-Verlag) 6443, 17-24.

### 【学会発表】

- Kuramochi, M., Sakata, K., Shingai, R., Iwasaki, Y. (2011年1月30日~2月2日) Dynamical model variables, calcium imaging and design of *C. elegans* neuron. The 7<sup>th</sup> Asian Biophysical Association Symposium, 招待講演 New Delhi (India).
- 新貝紳蔵 (2011年1月7日) 線虫神経回路の動作 理解ASI 細胞システムコロキウムシリーズ「理論生物学」第8回「線虫の高次行動」招待講演 理化学研究所(和光).
- Shingai, R., Takahashi, H., Iwasaki, Y., Wakabayashi, T., Ogurusu, T. (2010) Neural network model of *C. elegans*. *Neuro 2010* (Oral Session 神経大規模シミュレーション) O2-10-1-1.
- Shingai, R. (2010) 2種の誘引物質の同時提示は線虫の走性行動を修飾する. 第87回日本生理学会大会シンポジウム(比較的単純なモデル動物を用いた運動・行動研究) 招待講演およびシンポジウムオーガナイザー 35-51H-2.

## 多羽田 哲也

### 【原著論文】

- Sugie, A., Umetsu, D., Yasugi, T., Fischbach, K.-F. and Tabata, T. (2010). Recognition of pre- and postsynaptic neurons via nephrin/NEPH1 homologs is a basis for the formation of the *Drosophila* retinotopic map. *Development* 137, 3303-3313.
- Yasugi, T., Sugie, A., Umetsu, D., and Tabata, T. (2010). Coordinated sequential action of EGFR and Notch signaling pathways regulates proneural wave progression in the *Drosophila* optic lobe. *Development* 137, 3193-3203.
- Kwamori, H., Tai, M., Sato, M., Yasugi, T., and Tabata, T. (2011). The Fat/Hippo pathway regulates the progress of neural differentiation signaling in the *Drosophila* optic lobe. *Dev. Growth Diff. in press*.
- Shimizu, K., Sato, M. and Tabata, T. (2011). The Wnt5/Planar cell polarity pathway regulates axonal development of the *Drosophila* mushroom body neuron. *J.Neuroscience*, in press

## 齊藤 実

### 【原著論文】

- Yamazaki, D., Horiuchi, J., Miyashita, T., and Saitoe, M. (2010). Acute inhibition of PKA activity at old ages ameliorates age-related memory impairment in *Drosophila*. *J. Neurosci.* 30, 15573-15577.
- Tamura, T., Horiuchi, D., Chen, Y.C., Sone, M., Miyashita, T., Saitoe, M., Yoshimura, N., Chiang, A.S., and Okazawa, H. (2010). *Drosophila* PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. *J. Neurosci.* 30, 14091-14101.
- Yamazaki, D., Horiuchi, J., and Saitoe, M. (2010). Genetic dissection of age-related memory impairment in *Drosophila*. *Hiroaki Med J.* 61, S26-S33.

### 【総説】

- 平野恭敬, 齊藤 実 (2010). 脳の老化: 加齢性記憶障害とその分子機構 *メディカルバイオ* 7, 24-29.
- 上野耕平, 齊藤 実 (2010). 記憶学習の精緻な理解に向けてのモデル動物: ハエ *生体の科学* 61, 17-23.

## 東島 真一

### 【原著論文】

- Kani, S., Bae, Y.-K., Shimizu, T., Tanabe, K., Satou, C., Parsons, M., Scott, E., Baier, H., Higashijima, S., and Hibi, M. (2010). Proneural gene-linked neurogenesis in zebrafish cerebellum. *Developmental Biology* 343, 1-17.
- Tsutsui, H., Higashijima, S., Miyawaki, A., and Okamura, Y. (2010). Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart. *J. Physiology* 588, 2017-2021.
- Agetsuma, M., Mizawa, H., Aoki, T., Nakayama, R., Takahoko, M., Goto, M., Sassa, T., Amo, R., Shiraki, T., Kawakami, K., Hosoya, T., Higashijima, S., and Okamoto, H. (2010). The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nature Neuroscience* 13, 1354-1356.
- Kinkhabwala, A., Rikley, M., Koyama, M., Monen, J., Satou, C., Kimura, Y., Higashijima, S., and Fetcho, J.R. (2011). A structural and functional ground plan for neurons in the hindbrain of zebrafish. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 108, 1164-1169.
- Koyama, M., Kinkhabwala, A., Satou, C., Higashijima, S., and Fetcho, J.R. (2011). Mapping a sensory-motor network onto a structural and functional ground plan in the hindbrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 108, 1170-1175.

## 佐藤 守俊

### 【原著論文】

- Suzuki, H., and Sato, M. (2010). Genetically Encoded Fluorescent Indicators to Visualize Protein Phosphorylation by c-Jun NH<sub>2</sub>-Terminal Kinase (JNK) in Living Cells. *Supramol. Chem.*, 22, 434-439
- Jang, K., Sato, K., Tanaka, Y., Yan, X., Sato, M., Nakajima, T., Mawatari, K., Konno, T., Ishihara, K., and Kitamori, T. (2010). An Efficient Surface Modification Using 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine to Control Cell Attachment via Photochemical Reaction in a Microchannel. *Lab Chip*, 10, 1937-1945.

### 【総説】

- 佐藤守俊 (2009) 分子プローブと細胞生命科学: 見えなかったものを見るようにする技術の開発. *化学と工業*, 62, p1073-1075.
- 佐藤守俊 (2010) 生体脂質を可視化する蛍光プローブ. *実験医学*, 28, p1228-1233.

## 増田 直紀

### 【原著論文】

- Ohkubo, J., Yoshida, K., Iino, Y., and Masuda, N. (2010). Long-tail behavior in locomotion of *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Theoretical Biology* 267, 213-222 (2010).
- Watanabe, T., and Masuda, N. (2010). Enhancing the spectral gap of networks by node removal. *Physical Review E* 82, 046102.
- Ohkubo, J., and Eggel, T. (2010). Direct numerical method for counting statistics in stochastic processes. *Journal of Statistical Mechanics*. P06013.
- Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2010). Collective fluctuations in networks of noisy components. *New Journal of Physics* 12, 093007.

## 辻 敏夫

### 【原著論文】

- 滝口 昇 (2010). 生物由来制御アルゴリズムの工学的応用に関する研究, 生物工学会誌, 88, 108-113.
- Soh, Z., Tsujii, T., Takiguchi, N., and Ohtake, H. (2011). An artificial neural network approach for glomerular activity pattern prediction using the graph kernel method and the Gaussian mixture functions, *Chem. Sens.* (in press).
- 寺脇 充, 曾 智, 平野 旭, 辻 敏夫 (2011). 小型魚類の生体電気信号を利用したバイオアッセイシステムの提案, 計測自動制御学会論文集 (in press).

### 【総説】

- 坂下 哲哉, 鈴木 芳代, 大内 則幸, 伴 信彦 (2010). 日本におけるシステム放射線生物学 (SRB) の胎動. *放射線生物研究*, 45, 367-383.

### 【学会発表】

- Suzuki, M., Sakashita, T., Hattori, Y., Tsujii, T., and Kobayashi, Y. (2010). Effects of ionizing radiation on pharyngeal pumping in *Caenorhabditis elegans*, 4th East Asia C. elegans Meeting Abstract, p. 98.
- 滝口 昇, 山村 進一郎, 加藤 純一, 曾 智, 辻 敏夫, 大竹 久夫 (2010). マウスのにおい識別における選択的注意機構とその応用, 化学工学会第42回秋季大会, S-26.
- Suzuki, M., Sakashita, T., Tsujii, T., and Kobayashi, Y. (2010). Computational Inferences on Alteration of Neurotransmission in Chemotaxis Learning in *Caenorhabditis elegans*, In: K. Diamantaras, W. Duch and L.S. Iliadis (Eds.), *Artificial Neural Networks -ICANN 2010*, Lecture Notes in Computer Science, Vol. 6352, pp.291-300.
- Hattori, Y., Suzuki, M., Soh, Z., Kobayashi, Y., and Tsujii, T. (2010). A Novel Tuning Method for Neural Oscillators with a Ladder-like Structure based on Oscillation Analysis, In: K. Diamantaras, W. Duch and L.S. Iliadis (Eds.), *Artificial Neural Networks -ICANN 2010*, Lecture Notes in Computer Science, Vol. 6352, pp.401-410.



## 和多 和宏

## 【原著論文】

- Kubikova, L., Wada, K., Jarvis, ED. (2010). Dopamine receptors in a songbird brain. *J. Comp. Neurol.* 518, 741-69.
- Horita, H., Wada, K., Rivas, MV, Hara, E., Jarvis, ED. (2010). The *dusp1* Immediate Early Gene is Regulated by Natural Stimuli Predominantly in Sensory Input Neurons. *J. Comp. Neurol.* 518, 2873-2901.

## 【総説】

- 今井礼夢, 森千紘, 和多和宏 (2010). ソングバードの唄りを制御する神経回路・遺伝子. *生物の科学 遺伝* 64, 40-47.

## 【学会発表】

- 堀田悠人, 小林雅比古, Jarvis, ED., 岡浩太郎, 和多和宏 (2010). Specialized motor-driven *dusp1* expression in song nuclei of vocal learning birds. *日本神経科学会* P1-122
- Mori, C., Wada, K. (2010). Deafening before critical period for vocal learning affects gene expression pattern in song nuclei of songbird. *Society for Neuroscience* 613.4

## 橋本 浩一

## 【原著論文】

- Arai, S., Iwatani Y., and Hashimoto, K. (2011). Fast Sensor Scheduling for Spatially Distributed Sensors. *IEEE Transactions on Automatic Control* (accepted on January 3, 2011).
- 小原 健, 五十嵐 康伸, 橋本 浩一 (2011). 細胞の個体差に適應する高速オートフォーカス顕微鏡. 計測自動制御学会論文集, 47(1), (2011年1月号掲載予定)

## 【総説】

- 橋本 浩一 (2010). ビジュアルサーボ—VI— ビジュアルトラッキング. システム/制御/情報, 講座, システム制御情報学会誌, 54(7), 264-273. (レビュー)

## 【学会発表】

- Maru, M., Igarashi, Y., Arai, S. and Hashimoto, K. (2010). Fluorescent Microscope System to Track a Particular Region of *C. elegans*. *IEEE/SICE International Symposium on System Integration* (Sendai, Japan, 2010.12.22) / *Proceedings*, 347-352.
- Zang, C. and Hashimoto, K. (2010). Using GPU to Improve System Performance in Visual Servo Systems, 2010 *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems* (Taipei, Taiwan, 2010.10.20) / *Proceedings*, 3937-3942.

## 古久保 徳永 克男

## 【総説】

- Furukubo-Tokunaga, K. and Hirth, F. (2010). Development of memory centers in the *Drosophila* brain. in *"The Memory Mechanisms"*, World Scientific, London, U. K., in press.

## 【学会発表】

- Furukubo-Tokunaga, K. (2010). Modeling schizophrenia in flies: direct expression of a schizophrenia susceptibility gene, *DISC1*, impairs arousal and associative learning in *Drosophila*. *Institut Neurobiologie Alfred Fessard, Centre National de la Recherche Scientifique, France.*
- Furukubo-Tokunaga, K. (2010). Modeling schizophrenia in flies: direct expression of a schizophrenia susceptibility gene, *DISC1*, impairs arousal and associative learning in *Drosophila*. *Medical Research Council, Institute of Psychiatry, King's College, London, United Kingdom.*
- Furukubo-Tokunaga, K. (2010). UNC-51/ATG1 controls dendritic and axonal development via kinesin-mediated transport in the *Drosophila* brain. *Bangalore Maggot Meeting: Neural Circuits to Behavior*, Bangalore, India.
- Furukubo-Tokunaga, K. (2010). "Direct expression of *DISC1* alters sleep homeostasis and impairs associative learning and axonal branching in *Drosophila*". *John McIntyre Conference "DISC1 2010"*. University of Edinburgh, U.K.

## 中井 淳一

## 【原著論文】

- Sudo, Y., Matsuo, K., Tetsuo, T., Tsutsumi, S., Ohkura, M., Nakai, J., Uezono, Y. (2010). Derived (mutated)-types of TRPV6 channels elicit greater  $Ca^{2+}$  influx into the cells than ancestral-types of TRPV6: evidence from *Xenopus* oocytes and mammalian cell expression system. *J. Pharmacol. Sci.* 114, 281-291.

## 【学会発表】

- Nakai, J. (2010). In vivo imaging with genetically-encoded  $Ca^{2+}$  Sensors. *New Horizons in Calcium Signaling Meeting*, Oct, 10-13 Beijing, China.

## 小早川 高

## 【原著論文】

- Matsumoto, H., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tashiro, T., Mori, K., Sakano, H., and Mori, K. (2010). Spatial arrangement of glomerular molecular-feature clusters in the odorant-receptor-class domains of the mouse olfactory bulb. *J. Neurophysiol.* 103, 3490-3500.

## 【総説】

- 小早川高, 小早川令子 (2010) 「嗅覚の分子機構 *Clinical Neuroscience* 28, 1 1 月号, p1247-1250
- 小早川高 (2011) 「嗅覚系による情動や行動の制御メカニズム」 *Annual Review神経*.

## 【学会発表】

- 小早川高, 小早川令子 (2010) マウスの嗅球における先天的と後天的な匂い情報処理 *日本神経科学学会* S2-1-2.
- 小早川高 (2010) Neuronal mechanisms controlling innate and learned behaviors in the mouse olfactory system. 2010年度生理学研究所シナプス研究会.

## 久保 健雄

## 【原著論文】

- Yamazaki, Y., Kiuchi, M., Takeuchi, H. and Kubo, T. (2011) Ecdysteroid biosynthesis in workers of the European honeybee *Apis mellifera* L. *Insect Biochem. Mol. Biol.* In press.
- Hori, S.\*†, Kaneko K\*, Saito, T., Takeuchi, H. and Kubo, T. (2010) Expression of two microRNAs, *ame-mir-276* and -1000, in the adult honeybee (*Apis mellifera* L.) brain. *Apidologie* in press.  
\*: equal contribution, †: corresponding author.
- Kaneko, K., Hori, S.\*, Morimoto, M. M.\*, Nakaoka, T., Paul, R. K., Fujiyuki, T., Shirai, K., Wakamoto, K., Tsuboko, S., Takeuchi, H. and Kubo, T. (2010) *In situ* hybridization analysis of the expression of *futsch*, *tau*, and *MESK2* homologues in the brain of the European honeybee (*Apis mellifera* L.). *PLoS ONE* 5(2), e9213.  
\*: equal contribution.
- Kiyama, T.\* and Kubo, T. (2010) Analysis of GABAergic and non-GABAergic neuron activity in the optic lobes of the forager and re-orienting worker honeybee (*Apis mellifera* L.). *PLoS ONE* 5(1), e8833.  
\*: corresponding author.

## 【総説】

- Kubo, T. (2011) Neuroanatomical dissection of the honeybee brain based on temporal and regional gene expression patterns. *In: Honeybee neurobiology and behavior: a tribute to Randolph Menzel*. (Ed by Eisenhardt, D., Galizia, G., and Giurfa, M.) Springer in press.

## 富田 太一郎

## 【原著論文】

- Tomida, T., Takekawa, M., O'Grady, P., Saito, H. (2009). Stimulus-specific distinctions in spatial and temporal dynamics of stress-activated protein kinase kinase kinases revealed by a fluorescence resonance energy transfer biosensor. *Mol. Cell. Biol.* 22, 6117-6127.

## 【学会発表】

- Tomida, T., Takekawa, M., O'Grady, P., Saito, H. (2010). Spatio-temporal dynamics of stress-activated MAP3K activity revealed by a novel FRET biosensor. *Biophysical Society 54 th Annual Meeting*. L-336.
- 富田太一郎, 齋藤春雄 (2010) ストレス応答MAPキナーゼ活性の可視化解析 *日本分子生物学会4P-0480*

## 木村 幸太郎

## 【原著論文】

- Kimura, K.D., Fujita, K., Katsura, I. (2010) Enhancement of odor avoidance regulated by dopamine signaling in *Caenorhabditis elegans*. *J. Neurosci.* 30, 16365-75.

## 【学会発表】

- 木村幸太郎 (2010) ドーパミンによって制御される線虫 *C. elegans* の匂い回避行動の統合的解析 第87回日本生理学会大会 3S-51H-1 (シンポジウム招待講演)
- 木村幸太郎 (2010) 回避行動の学習を制御する神経回路—線虫 *C. elegans* をモデルとして— 立命館大学シンポジウム・感覚器と神経回路のサイエンス (招待講演)

## 【新聞報道】

- 木村幸太郎 (2010. 12. 1夕刊) 「線虫に学習能力 ドーパミンが機能 嫌な匂い実験で判明」 *産経新聞*

## 筒井 秀和

## 【原著論文】

- Tsutsui, H., Higashijima, S., Miyawaki, A., and Okamura, Y. (2010). Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart. *J. Physiol.* 558, 2017-2021.

## 尾崎 まみこ

## 【原著論文】

- 前田徹, 平口鉄太郎, 岩崎雅行, 森岡律, 尾崎まみこ (2010). クロキンバエにおける摂食促進に関わる副嗅覚情報受容部位の解析. *日本味と匂い学会誌* 3, 459-47.

## 【著書(英文)】

- Ozaki, M., Wada-Katsumata, A. (2010). Perception and olfaction of cuticular compounds. In *Insect Hydrocarbons: Biology, Biochemistry and Chemical Ecology* (Eds. By Gray J. Bloomquist and Anne Genevieve Bagnères) pp.205-221, Cambridge University Press.
- Ozaki, M., Kidokoro-Kobayashi, M., Hiraguchi, T. (2010). Chemical communication, IV. Olfaction, in *Frontiers in Sensing Biology and Engineering* (Eds. By Friedrich G. Barth, Joseph A. C. Humphrey and Mandym V. Srinivasan). in press.

## 【学会発表】

- (国際会議招待講演)
- Ozaki, M. (2010). Chemical sensing for social communication in ant. *Janelia Farm Conference: Form and Function of the olfactory system*. invited lecture.
- Ozaki, M., Hojo, M. (2010) Tolerance and aggression switching regulated by cuticular hydrocarbons in ants. 26<sup>th</sup> Annual meeting of International Society of Chemical Ecology. plenary lecture. (国際会議一般発表)
- Hiraguchi, T., Maeda, T., Ozaki, M. (2010). Unilateral integration of multimodal chemosensory information. 9th International Congress of Neuroethology, P74.



## 谷村 禎一

## 【学会発表】

- [Tanimura, T.](#), Nutritional value learning in *Drosophila*. Nutritional Homeostasis Workshop, May 3, 2010, University of Bonn, Germany
- 伊藤太一, [谷村禎一](#), 松本 顕 (2010) 時計遺伝子clockwork orangeはホモダイマーで機能する 日本分子生物学会P-0821
- 龍田勝輔, [谷村禎一](#), 尾崎克久 (2010) ナミアゲハ(Papilio xuthus)ふ節感覚子の産卵刺激物質応答に関する電気生理学的解析 日本味と匂学会第44回大会P-015
- 新里直, 張 曉璇, [谷村禎一](#) (2010) ショウジョウバエにおける苦味受容の行動生理学的解析 日本味と匂学会第44回大会P-044

## 齊藤 和也

## 【学会発表】

- [Saitoh, K.](#), Inagaki, S., Nishimura, M., Kawaguchi, H., Song, W. J. (2010). Spontaneous activity resembling tone-evoked activity in the primary auditory cortex of guinea pigs. *Neurosci. Res.* 68, 107-113.

## 【総説】

- Song, W.-J., Nishimura, M., [Saitoh, K.](#) (2010). Auditory Cortex in Guinea Pigs: subfield organization and functional domains. In "Auditory Cortex: Anatomy, Functions and Disorders", Nova Science Publishers, Inc., (in press).

## 【学会発表】

- [Saitoh, K.](#), Nishimura, M., Song, W.-J. (2009). Frequency- and level- dependent detectable change of auditory response pattern in the cortex. 第36回国際生理学会 (P4AM-16-10)
- [Saitoh, K.](#), Nishimura, M., Song, W.-J. (2009). Mutual information between acoustic stimuli and optical signals in the primary auditory cortex. 第32回日本神経科学会(P3-b36)

## 坂井 貴臣

## 【原著論文】

- Ishimoto, H., [Sakai, T.](#), and Kitamoto, T. (2009). Ecdysone signaling regulates courtship long-term memory formation in adult *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 6376-6381.
- [Sakai, T.](#), Kasuya, J., Kitamoto, T., and Aigaki, T. (2009). The *Drosophila* TRPA channel, Painless, regulates sexual receptivity in virgin females. *Genes, Brain and Behavior* 8, 546-557.
- [Sakai, T.](#), and Aigaki, T. (2010). Overexpression of a repressor isoform of CrebB-17A lengthens courtship break in the fruit fly *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). *Applied Entomology and Zoology* 45, 533-539.
- [Sakai, T.](#), and Aigaki, T. (2010). The *Drosophila* calcineurin regulator, Sarah, is involved in male courtship. *NeuroReport* 21, 985-988.

## 【学会発表】

- [坂井貴臣](#) (2010), ショウジョウバエメスの性行動の神経遺伝学的解析, BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会) ワークショップ, 発表番号: 2W20-p-5

## 松尾 直毅

## 【原著論文】

- [Matsuo, N.](#), Takao, K., Nakanishi, K., Yamasaki, N., Tanda, K., and Miyakawa, T. (2010). Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains. *Front. Behav. Neurosci.* 4:29.

## 【学会発表】

- [Matsuo, N.](#) (2010). Genetic Manipulation of Memory Circuits in Mice. 第33回日本分子生物学会年会 シンポジウム2S13-2
- [松尾直毅](#) (2010). 記憶と学習の遺伝子研究 日本睡眠学会 第15回 睡眠科学研究講座 招待講演

## 中村 加枝

## 【原著論文】

- Cools, R., [Nakamura, K.](#), Daw, N.D. (2011) Serotonin and dopamine: Unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology* 36,98-113.
- Yoshizawa, K., Nakao, K., Habiro, M., Hayashi, K., Kuwata, M., Uehara, N., Takashi, Y., [Nakamura, K.](#), Tsubura, A. (2010) Cerebromalacia with epilepsy and cortical blindness in a laboratory Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *Toxicologic Pathology* in press
- Bromberg-Martin, E.S., Hikosaka, O., [Nakamura, K.](#) (2010) Coding of task reward value in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci*30(18): 6262-6272.

## 【学会発表】

- [Nakamura, K.](#), Matsuzaki, R. (2010) "Role of basal ganglia for reward-dependent modulation of action; New perspectives on value-based decision making" Neuro2010, Symposium, Kobe, Japan S3-5-1-4
- Hayashi, K., Nakao, K., Okada, O., Kobayashi, Y., [Nakamura, K.](#) (2010) Neural processing of appetitive and aversive stimuli in the primate dorsal raphe nucleus. *Soc. Neurosci. San Diego*

## 児島 将康

## 【原著論文】

- Ida, T., Miyazato, M., Lin, XZ., Kaiya, H., Sato, T., Nakahara, K., Murakami, N., Kangawa, K., [Kojima, M.](#) (2010). Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci.* 42:99-105.
- Sato, T., Nakashima, Y., Nakamura, Y., Ida, T., [Kojima, M.](#) (2010). Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. *J Mol Neurosci.* 43:193-9.
- [Kojima, M.](#), Kangawa, K. (2010). Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci.* 1200:140-8.

## 【総説】

- Nanjo, Y., Adachi, H., Hirai, Y., Enomoto, M., Fukami, A., Otsuka, M., Yoshikawa, K., Yokoi, K., Ogata, K., Tsukagawa, E., Kasahara, A., Murayama, K., Yasukawa, H., [Kojima, M.](#), Imaizumi, T. (2010). Factors Associated with Plasma Ghrelin Level in Japanese General Population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. (in press).
- Yoh, J., Nishi, Y., Hosoda, H., Tajiri, Y., Yamada, K., Yanase, T., Doi, R., Yonemoto, K., Kangawa, K., [Kojima, M.](#), Tanaka, E., Kusukawa, J. (2011). Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept.* (in press).

## 吉原 良浩

## 【原著論文】

- Takeuchi, H., Inokuchi, K., Aoki, M., Suto, F., Tsuboi, A., Matsuda, I., Suzuki, M., Aiba, A., Serizawa, S., [Yoshihara, Y.](#), Fujisawa, H., and Sakano, H. (2010). Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron axons specify map topography at the bulb. *Cell* 141, 1056-1067.
- Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., [Yoshihara, Y.](#), Kikusui, T., and Touhara, K. (2010). A male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual behaviour via a select vomeronasal receptor. *Nature.* 466, 118-122.
- Mitsui, S., Igarashi, K. M., Mori, K., and [Yoshihara, Y.](#) (2011). Genetic visualization of the secondary olfactory pathway in Tbx21 transgenic mice. *Neural Systems and Circuits* (in press).

## 【総説】

- [吉原良浩](#) (2010). 発生工学的手法を用いた経シナプス性神経回路可視化法. *BRAIN and NERVE.* 62, 233-242.

## 【学会発表】

- [Yoshihara, Y.](#) (2010). Neural circuit genetics of zebrafish olfactory system. Janelia Farm Conference "Form and Function of the Olfactory System". Ashburn, Virginia, USA.

## 岡本 仁

## 【原著論文】

- Amo, R., Aizawa, H., Takahoko, M., Kobayashi, M., Takahashi, R., Aoki, T., and [Okamoto, H.](#) (2010). Identification of the zebrafish ventral habenula as a homologue of the mammalian lateral habenula. *J. Neuroscience.* 30, 1566-1574.
- Ito, Y., Tanaka, H., [Okamoto, H.](#), and Ohshima, T. (2010). Characterization of neural stem cells and their progeny in the adult zebrafish optic tectum. *Dev Biol.* 342, 26-38.
- Agetsuma, M., Aizawa, H., Aoki, T., Nakayama, R., Takahoko, M., Goto, M., Sassa, T., Amo, R., Shiraki, T., Kawakami, K., Hosoya, T., Higashijima, S., and [Okamoto, H.](#) (2010). The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nat Neurosci.* 13, 1354-1356.
- Tanaka, H., Nojima, Y., Shoji, W., Sato, M., Nakayama, R., Ohshima, T., and [Okamoto, H.](#) (2011). Islet1 selectively promotes peripheral axon outgrowth in Rohon-Beard primary sensory neurons. *Dev Dyn.* 240, 9-22.
- Ohata, S., Aoki, R., Kinoshita, S., Yamaguchi, M., Tsuruoka-Kinoshita, S., Tanaka, H., Wada, H., Watabe, S., Tsuboi, T., Masai, I., and [Okamoto, H.](#) (2011). Dual roles of notch in regulation of apically restricted mitosis and apicobasal polarity of neuroepithelial cells. *Neuron* (in press)

## 【総説】

- [岡本仁](#), 青木田鶴(2010) ゼブラフィッシュ:行動制御の基本神経回路の作動原理解明のためのモデル実験動物, 生体の科学 (特集,脳科学のモデル実験動物)61(1), 2-10

## 戸井 基道

## 【学会発表】

- [Doi, M.](#), Minematsu, H., Kubota, Y., Nishiwaki, K., and Miyamoto, M. (2010) *Caenorhabditis elegans* Ras-interacting protein 1 homologue RIN-1 is a novel effector protein of CED-10/Rac that regulates neuronal cell and axon growth cone migration. *East Asia Worm Meeting.* P-38.
- [戸井基道](#), 峯松英樹, 久保田幸彦, 西脇清二, 宮本昌明. (2010) 線虫RIN-1タンパク質は神経細胞の移動と軸索伸長を制御する新規のRacエフェクターである. *BMB2010* 2T3-2/P-0223.

## 上川内 あづさ

## 【英文論文】

- [Kamikouchi, A.](#), Wiek, R., Effertz, T., Göpfert, M.C., and Fiala, A. (2010). Transcuticular optical imaging of stimulus-evoked neural activities in the *Drosophila* PNS. *Nat. Protoc.* 5, 1229-1235.

## 【和文論文】

- [上川内あづさ](#), 伊藤啓 (2010)「ショウジョウバエの音と重力の受容システムの解明 Analysis of the *Drosophila* gravity- and sound-sensing systems」*生物物理* 50(6), 282-285.
- [上川内あづさ](#), 伊藤啓 (2011)「聴覚神経系のシステムニューロバイオロジー: 遺伝子発現誘導系を駆使した新たな研究戦略 Systems neurobiology for auditory systems: a new strategy using a gene-expression induction system」*実験医学* In Press.

## 【学会発表】

- [Kamikouchi, A.](#), Hikita K, Mizuno H, Sato R, Miyakawa H, Ito K, Morimoto T. Anatomy and function of the secondary auditory neurons AMMC-B1 in the fruit fly brain. 第33回日本神経科学大会, 神戸, 2010年9月2日
- [Kamikouchi, A.](#), Hikita K, Mizuno H, Seki H, Miyakawa H, Ito K, Morimoto T. Anatomy and function of the secondary auditory neurons in the fruit fly brain. Göttingen, ドイツ, 2011年3月27日

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究  
神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学  
領域ニュース vol.2

編集人 多羽田 哲也

発行人 飯野 雄一

発行所 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究  
「神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学」事務局  
HP <http://www.molecular-ethology.jp/>

