

新学術領域「システム分子行動学」数理シンポジウム

趣旨

科研費新学術領域「分子行動学」は行動の基本原理を分子・細胞レベルから行動までをシステムとして理解することを目指しています。その研究方法の中には数理モデルも含まれますが、具体的どのような役割を果たすことができ、また実験からどのような概念を抽出できるのでしょうか？ 分子と脳との中間を扱うことの多いこの新しい学問領域は、数理モデルで扱われる例がまだ少ないのが現状です。今回のシンポジウムはこの未開拓分野を埋める1つの契機になることをめざして開催します。

日時 2012年5月11~12日

会場 東京大学（工学部6号館3階セミナー室A, D）

キャンパスへのアクセス：

http://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/map01_02_j.html

建物へのアクセス：

http://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/cam01_04_07_j.html

5月11日（金）

セッション1 回路 13:30-15:00

小林 徹也（東大）

細胞システムにおける確率的情報処理

(Stochastic information processing of cells)

岩崎 唯史（茨城大）

線虫のニューロンと蛍光 Ca^{2+} インジケータに関する動的モデル

(Dynamical modeling of *C. elegans* neuron and Ca^{2+} indicator)

伊藤 啓、伊藤 正芳（東大）

細胞系譜から理解する脳の高次神経ネットワーク構造

(Analysis of higher-order neural network of the brain from the viewpoint of cell lineage.)

セッション2 行動 15:15-16:45

塚田 祐基（名大）

動物の探索行動をモデル化するための定量解析

(Quantitative approach for modeling search behavior of animals)

中里 研一 (理研)

軌道の解析から見た線虫 *C.elegans* の温度走性

(Paths of worms tell us the mechanism for thermotaxis in *C. elegans*)

青沼 仁志 (北大)

コオロギの闘争行動から理解する社会環境への適応メカニズム

(Lessons from a cricket fight - Understanding neuronal mechanisms of social adaptability)

特別講演 17:00-18:00

黒田 真也 (東大)

細胞内シグナル伝達の情報コーディング

(Information coding of cellular signaling networks)

懇親会 18:30-20:00 場所：講演会場 会費：2,000円(学生1,000円)

5月12日 (土)

チュートリアル (ネットワーク科学) 9:30-10:30

増田 直紀 (東大)

セッション3 実験と数理のインタラクション：線虫を対象にして

10:40-12:40

木村 幸太郎 (阪大)

効率良い忌避行動のアルゴリズムの解明とその実証

(A novel algorithm for efficient avoidance behavior - quantitative analysis and experimental demonstration)

鈴木 芳代 (原子力研究開発機構)

線虫の実構造に基づくモデルによる神経・筋応答シミュレーション

(Computer simulation of neural and muscular responses in *Caenorhabditis elegans* using the actual structure-based models)

中林 潤 (横浜市立大学)

線虫 AIA interneuron における競合する感覚情報統合の数理モデル

(A dynamic model of sensory integration of conflicting stimuli in AIA interneuron of *C. elegans*)

曾 智 (広島大)

線虫身体の動力学を考慮したシミュレータプラットフォームの提案と走化性シミュレーション

(A simulation platform of *C.elegans* involving body dynamics and its application example to chemotaxis)

オーガナイザー

新貝 鋺蔵 (岩手大) shingai@iwate-u.ac.jp

辻 敏夫 (広島大) tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp

増田 直紀 (東大) masuda@mist.i.u-tokyo.ac.jp

シンポジウム事務局 surisymp@iwate-u.ac.jp

特別講演

細胞内シグナル伝達の情報コーディング

Information coding of cellular signaling networks

黒田 真也 (Shinya Kuroda)

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 (Dept. Biophysics and Biochemistry,
University of Tokyo)

細胞内シグナル伝達は、神経細胞のシナプス可塑性や細胞の運命決定などさまざまな生命現象を制御しています。この事実は、細胞内シグナル伝達経路はそれ自体が機能を内在しているわけではなく、情報を伝達する媒体（キャリア）であることを意味しています。つまり、情報とは分子の濃度や活性化の変動パターンとしてコードされていると捉えることができます。今回は、細胞内シグナル伝達が情報を分子濃度変化の強度や周波数（頻度）などにコードしている例をいくつか紹介しながら、細胞の情報処理機構の特徴を議論したいと思います。

細胞システムにおける確率的情報処理 Stochastic information processing of cells

小林 徹也 (Tetsuya J. Kobayashi)

東京大学生産技術研究所 (Institute of Industrial Science, the University of Tokyo)

細胞システムの多様な機能は、細胞内に存在する様々な生化学ネットワークにより実現されている。細胞内ネットワークの構造とそれが実現する機能との関連は、近年発展を続ける分子生物学的技術とバイオイメージングによる定量的な測定を、数理的な手法を介して比較により推測することが可能になってきている。しかしながら、実験的に明らかにされた細胞内性化学反応ネットワークなどは、ある機能を実現するために決定論的な理論から予測される最小構成と比較し、遥に高い複雑性を有することもわかってきた。これらの複雑さは、システムパラメータの変化や細胞内反応の確率的な振る舞いから生じるノイズに対するロバスト性、また予測不能な細胞外環境の変化への適応性など、細胞システム特有の特性と関連していることが示唆されているが、未だその関連は明らかではない。

本研究では、細胞内外の内因的・外因的なノイズや確率性に対して細胞内システムが有するロバスト性のある側面が、確率的情報処理という数理的な枠組みで捉えられることを示す。具体的には変化する外環境への適応過程を、ノイズを含む環境観測情報の推定過程として捉え、最適な推定ダイナミクスに関わる反応ネットワーク構造などが導出できることを示す。また、このような最適ダイナミクスがノイズ励起的な特性を持つことも明らかにする。さらに、環境変動、環境観測、推定過程全体を情報の流れという形で定量的に特徴化できることも紹介したいと思う。

線虫のニューロンと蛍光 Ca^{2+} インジケータに関する動的モデル

Dynamical modeling of *C. elegans* neuron and Ca^{2+} indicator

岩崎 唯史 (Yuishi Iwasaki)

茨城大学工学部 (Faculty of Engineering, Ibaraki University)

Caenorhabditis elegans is the only animal for which the complete wiring diagram of the nervous system has been determined. How the neural circuit generates appropriate behaviors is not fully understood, however, because (i) there are a few electrophysiological recordings of membrane potentials, and (ii) the neuronal signals are encoded by not well-known classical action potentials but graded or plateau potentials. This analog encoding scheme is different from digital encoding schemes in mammals. For the former, calcium imaging is popular to visualize the neuronal activity. Based on these situations, neural modeling for *C. elegans* is presented. Intracellular Ca^{2+} concentration plays a key role in neuronal signaling together with electrical membrane potential. To accurately evaluate Ca^{2+} dynamics from calcium imaging data, fluorescent proteins, GCaMPs and YCs, are modeled. Affinity and kinetics of the fluorescent proteins for Ca^{2+} are considered to fit the experimental data. The presented model explains the plateau potentials observed in *C. elegans*. When inward current and outward current through the ion channels are balanced in a wide voltage range, two stable steady-states and an unstable steady-state are emerged by a slight change in the ion channels. The stable steady-states correspond to the plateau potentials while the unstable steady-state corresponds to a transient voltage response.

細胞系譜から理解する脳の高次神経ネットワーク構造

Analysis of higher-order neural network of the brain from the viewpoint of cell lineage.

○伊藤 啓、伊藤 正芳 (Kei Ito, Masayoshi Ito)

東京大学 分子細胞生物学研究所 (Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo)

脳細胞は限られた数の神経幹細胞によって形成されるが、個々の幹細胞に由来する子孫細胞群が脳の神経回路をどのように構築するかはほとんど分かっていない。我々はショウジョウバエ脳を作る片半球約 100 個の神経幹細胞のうち、94 個の子孫細胞群が作る回路構造を同定し、脳全体の神経投射の全貌をほぼ明らかにした。標本ごとに微妙に異なる脳のサイズや向きをコンピューターで三次元的に正規化し、個々の幹細胞に由来する神経回路群の投射領域の重なりを調べる網羅的な神経投射解析によって、一部の脳領域のみに着目した従来の研究手法では分からなかった、脳回路の新しいネットワーク像が浮かび上がってきた。

動物の探索行動をモデル化するための定量解析

Quantitative approach for modeling search behavior of animals

塚田 祐基 (Yuki Tsukada)

名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻 生体構築論講座 分子神経生物学グループ (Laboratory for molecular neurobiology, Division of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University)

動物は環境を探索するために確率的な探索行動を行っている。この探索行動は純粋なブラウン運動とは異なるが、一種のランダムウォークであり、効率的に探索が行える戦略が進化的に獲得されてきたと考えられる。しかしながら、どのような確率的探索戦略が行われているか、そしてどのようにそれが実現されているかということは、ほとんど分かっていない。我々は線虫 *C. elegans* の温度走性行動をモデルにして神経回路による行動の生成機構を調べている。十分にえさを与えて一定の温度で飼育された線虫を、えさのない温度勾配上に置くと、しばらくする飼育された温度へと移動する。このときの温度環境を探索する戦略とそのときの神経活動を調べるため、プレート上を自由行動する個体を自動追尾し動画記録するシステムを構築した。このシステムにより、温度走性中の、長時間にわたる行動と神経活動の記録が可能となった。0.3 °C/cm の緩やかな温度勾配上を移動する線虫は、0.1 °C/min 程度の微量な温度変化を受ける。この状況で、温度受容を担う事が知られている AFD 神経細胞の活動を計測すると、温度上昇に伴い活性化し、数十秒程度の間はその活動が下がることが観測された。このことから、連続的な温度変化にも関わらず、離散的に温度を受容している可能性が示唆される。さらにこの AFD 神経細胞の活動と行動を比較すると、AFD の活動が上昇するタイミングで方向転換が生起されているようである。面白いことに AFD の活動と方向転換は 1 対 1 の関係ではなく、1 回の AFD 活性に対して複数の方向転換が関連づけられる。このような AFD の反応と、方向転換行動から温度勾配環境の探索はどのようにして行われるのか？ 上記のトラッキングシステムにより取得した定量的なデータを基に、数理モデルの構築と探索効率の評価について議論する。

軌道の解析から見た線虫 *c.elegans* の温度走性

Paths of worms tell us the mechanism for thermotaxis in *c. elegans*

中里 研一 (Kenichi Nakazato)

理化学研究所・望月理論生物学研究室 (Theoretical Biology Laboratory, RIKEN)

線虫 *c.elegans* が温度勾配上で示す温度走性行動は、分子・神経と行動を包括的に理解するための格好の題材として長く研究されてきた。神経細胞の活動パターン、分子レベルでの理解いずれも多く知見が蓄積されてきた一方で、行動パターンの理解はまだ未解決のままとなっている。線虫の行動は確率的な側面を持つ上に複数の行動パターンを持つと考えられている。したがって行動パターンを正確に理解するためには大量かつ高精度な行動データが必要である。そこで我々は、温度勾配上の線虫の行動をビデオで記録し、ビデオ画像から行動軌跡を抽出することで、大量の線虫の軌道を効率的に獲得し、解析する方法を構築してきた。軌道を解析した結果、線虫の行動パターンは温度領域や温度勾配、時間などによって異なっていることが明らかとなった。また同様の解析を、多くの突然変異体にも適用することで、各神経細胞が温度走性において果たしている役割も明らかになってきた。さらに、我々は得られたデータに基づいて数理モデルを構築した。構築した数理モデルを調べると、線虫が状況に応じて非常に効率的な方法を選択しながら適温領域に向かって移動していることが理解できる。一方で、このような多様な行動パターンを生み出す神経回路の動作原理とはどのようなものであろうか。時間があれば、神経活動に関する従来の見解と、新しく得られた行動パターンの理解を組み合わせることで見えてくる神経回路の動作原理についても紹介したい。

コオロギの闘争行動から理解する社会環境への適応メカニズム

Lessen from a cricket fight - Understanding neuronal mechanisms of social adaptability

青沼 仁志 (Hitoshi Aonuma)

北海道大学・電子科学研究所 (RIES, Hokkaido University)

適応的な行動を実時間で実現する脳のメカニズムを理解するには、受容した感覚刺激から重要な情報を抽出し、その情報を記憶と照合して状況に応じた行動を発現する制御信号を生成する脳の働きを明らかにする必要がある。ところが、分子・細胞・神経回路そして個体行動の各階層における研究の知見は詳細ではあるが、時空間的に断片的なものとなっている。行動学実験や生理学実験の結果に基づいて動的なシステムモデルを構築し、その妥当性を計算機シミュレーションで検証することで、各階層間のギャップを埋めることが可能となる。

他者が存在する環境下（社会）において、個体が状況に応じて行動する脳のメカニズムを理解するため、クロコオロギ *Gryllus bimaculatus* の闘争行動を題材に研究を行った。コオロギは、体表フェロモンにより相手を識別し、遭遇した相手がオスであれば威嚇行動をとり、相手が退かなければ激しい闘争へと発展する。闘争の結果、勝者と敗者の間には優劣関係が形成され、敗者は、闘争が終結してからも数時間は他のオスに遭遇しても相手を威嚇したり攻撃したりすることなく忌避行動をとり続ける。この行動の変容には、脳内神経修飾物質である一酸化窒素(NO)シグナル伝達系や生体アミンのオクトパミン(OA)が機能的に働くことが重要である。薬理的な操作で脳内の NO シグナル伝達系を阻害すると、敗者個体の攻撃に対するモチベーションが上がり、OA を阻害すると反対に減衰した。一方、脳内 OA を計測すると、闘争に敗れた個体で有意に減少することが分かった。さらに、薬理的に脳内 NO 濃度を増加させると脳内 OA は減少した。これらの知見をもとに、個体が社会環境の変化に応じて攻撃性を変容させる神経生理機構の動的システムモデルを構築し、シミュレーション実験でその妥当性を検証した。その結果、社会適応を創り出すメカニズムとして、個体間相互作用と脳神経系に内在する多重フィードバック構造の重要性が明らかになった。

効率良い忌避行動のアルゴリズムの解明とその実証

A novel algorithm for efficient avoidance behavior - quantitative analysis and experimental demonstration

木村 幸太郎 (Kotaro Kimura)

大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 (Department of Biological Sciences, Osaka University)

脳・神経系の機能を理解するためには、(1) まず感覚入力処理されて行動として出力されるためのアルゴリズムを明らかにし、(2) 次にこのアルゴリズムを実現する細胞・遺伝子というハードウェアを明らかにする、というアプローチが考えられる。我々は、解析が容易なモデル動物・線虫 *C. elegans* の匂い忌避行動を対象として、そのアルゴリズムとハードウェアの解析を進めている。

匂い物質 2-ノナノンに対する *C. elegans* の忌避行動は、広く知られている **biased random walk** とは異なり、「正しい方向へ忌避を始める」という新奇の特徴を示す事を我々は見出した。そこで、アッセイ条件下における 2-ノナノン濃度の経時変化の測定／2-ノナノンを検知する AWB 感覚ニューロンのカルシウムイメージング／AWB 感覚ニューロンの光遺伝学的活性化、などさまざまな解析手法を統合する事により、*C. elegans* は 2-ノナノン濃度の低下を検出してその方向への直進を維持する事により、「正しい方向への忌避の開始」を実現している事が強く示唆された。また、匂い勾配が浅くなくても忌避行動を維持するために、行動レベルの「鋭敏化」が起きている可能性も示唆された。

さらに我々はこれらアルゴリズムを実証するために、*C. elegans* を自由に匂い刺激しながら、行動を追跡し、神経活動もモニターするという新たな統合的実験系を確立しつつあるので、この紹介も行いたい。

線虫の実構造に基づくモデルによる神経・筋応答シミュレーション

Computer simulation of neural and muscular responses in *Caenorhabditis elegans* using the actual structure-based models

鈴木 芳代 (Michiyo Suzuki)

独立行政法人 日本原子力研究開発機構 マイクロビーム細胞照射研究グループ
(Microbeam Radiation Biology Group, Japan Atomic Energy Agency)

線虫 *C. elegans* の刺激応答や学習・記憶といった多様な行動を担うのは、302 個の神経細胞（ニューロン）である。全ニューロンと筋の解剖学的構造、すなわち「設計図」は、すでに明らかにされているため、実生物と細胞レベルで対応が取れる数理モデルを作成することができる。したがって、線虫に着目すれば、数理モデルを用いたシミュレーションを通じて、細胞、神経ネットワーク（組織）、行動（個体）の各レベルから生命現象の基盤メカニズムを解明できる可能性がある。

発表者は、線虫の刺激応答や学習、運動制御などの未知なメカニズムを理解することを目的として、神経系及び筋の実構造に基づくモデルを用いたシミュレーションを進めてきた。本発表では、（１）学習のメカニズムを探るための神経ネットワークシミュレーションと（２）周期的な筋運動のリズム生成・制御のメカニズムを探るための筋運動シミュレーションを取り上げる。

（１）では、線虫の化学走性学習に着目し、化学物質刺激の感知に関わる感覚ニューロンと、それらとシナプス結合やギャップ結合によってつながった介在ニューロン及び運動ニューロンからなる神経ネットワークの数理モデルを作成した。本モデルを用いて化学走性学習前と学習後の神経応答をシミュレートすることで、学習の前後での個々のニューロン間シグナル伝達の変化を一括して推定することができる。本手法により推定した学習前後でのニューロン間情報伝達の変化について紹介する。

（２）では、線虫のエサの咀嚼・嚥下を担う咽頭の周期的な筋運動（ポンピング運動）に着目し、実生物と細胞レベルで対応が取れる咽頭モデルを作成した。本モデルを用いることで、実験的には計測することができない咽頭筋細胞一つひとつの膜電位をシミュレートすることができ、シミュレートした全筋細胞の膜電位からは、実測値との比較に必要な咽頭全体の筋電位を算出できる。本モデルは、細胞レベルで実生物と対応が取れるため、特定の結合やニューロンの機能を変化させて、その際の咽頭全体の筋電位の変化を観察することで、ポンピング運動のリズム生成・制御に強く関与するニューロンやギャップ結合を突き止めることができる可能性がある。本モデルを用いたシミュレーションによりポンピング運動のリズム生成・制御におけるギャップ結合の役割を推定する試みについて紹介する。

線虫 AIA interneuron における競合する感覚情報統合の数理モデル

A dynamic model of sensory integration of conflicting stimuli in AIA interneuron of *C. elegans*

中林 潤 (Jun Nakabayashi)

横浜市立大学 医学部 免疫学 (Yokohama City University, Graduate School of Medicine, Immunology)

Organisms receive various signals from environments as sensory inputs. It is often the case that organism receive conflicting sensory cue, such as attractive and aversive stimuli. In such a case, an organism has to take appropriate behavior depending on the composition of the cues.

For the model system of *Caenorhabditis elegans*, the integration of two sensory stimuli that inhibit each other has been reported (Shinkai *et al.* 2011). The worm selects one of the possible behavioral options on the basis of the integration of the sensory cues. The conflicting sensory cues, i.e., attractive odorant diacetyl and aversive stimulus Cu^{2+} , are converged in interneurons. In AIA interneurons, GCY-28 (guanylyl cyclase) and SCD-2 (membrane tyrosine kinase) play critical roles in regulating sensory integration. The sensory cues are integrated in AIA interneurons through the signaling pathway which contains the *gcy-28* and *scd-2*. In this study, we build a computational model including the intracellular signaling pathway in AIA interneurons to investigate how conflicting stimuli is integrated. We examine time courses of the signal transduction when two sensory cues are converged. From the analysis of the model, we identify the signaling network that is consistent with the experimental results obtained from the mutants.

線虫身体の動力学を考慮したシミュレータプラットフォームの提案と走化性シミュレーション

A simulation platform of *C.elegans* involving body dynamics and its application example to chemotaxis

曾 智 (Zu Soh)

広島大学 (Hiroshima University)

線虫の神経回路は、高等生物と比較すれば非常に単純でありながら、温度や化学物質といったさまざまな刺激に対して情報処理を行い、環境に適応した行動を選択できるという基本的な情報処理能力を有している。そのため、線虫は神経の動作原理を理解するためのモデル生物として注目されており、実験的アプローチに加え、これまでにさまざまな数理モデルが構築されてきた。しかしながら、従来モデルの多くは神経と行動レベルの現象を別々に扱っており、各レベル間の相互作用は考慮していないという問題があった。たとえば、線虫の身体は重心点によりモデル化されることが多いため、体をくねらせながら移動する全身の運動（くねり運動）と化学物質の濃度勾配取得メカニズムとを関連付けて議論することは難しかった。

この問題を解決するために、本研究では環境モデルと神経モデル、身体モデルから構成される線虫シミュレータプラットフォームを提案する。環境モデルでは化学物質の拡散や摩擦といった線虫を取り巻く環境を定義する。身体モデルにおいては、線虫の身体を N 個の剛体リンクモデルにより近似し、動力学問題を解くことでくねり運動による移動の様子を再現する。また、神経モデルではシミュレートする現象に応じて、従来より提案されているさまざまなモデルを組み込むものとする。

本発表では、提案シミュレータプラットフォームの応用例として、NaCl に対する走化性を対象にシミュレーションを行った結果について報告する。NaCl に対する誘引行動は、濃度の時間勾配を感知して大きく素早く向きを変更するピルエット機構と、濃度の空間勾配を感知して濃度が高い方向へゆっくりカーブする風見鶏機構によって実現していることが明らかにされている。しかしながら、これら濃度勾配の取得メカニズムに関しては議論されていない。そこで、本研究では NaCl の濃度変化に応答する ASE ニューロンをシミュレータプラットフォームの神経モデルに組み込み、身体モデルの移動方向と姿勢の時間変化に基づいて NaCl 濃度の時間と空間勾配を取得するモデルを構築した。実験データに従って環境モデルと身体モデルのパラメータを設定し、シミュレーションを行った結果、実生物と似た移動軌跡と走化性指標 (Chemotaxis Index) が得られた。これらの結果を踏まえ、くねり運動と濃度勾配の取得方法の関係性について議論する予定である。