

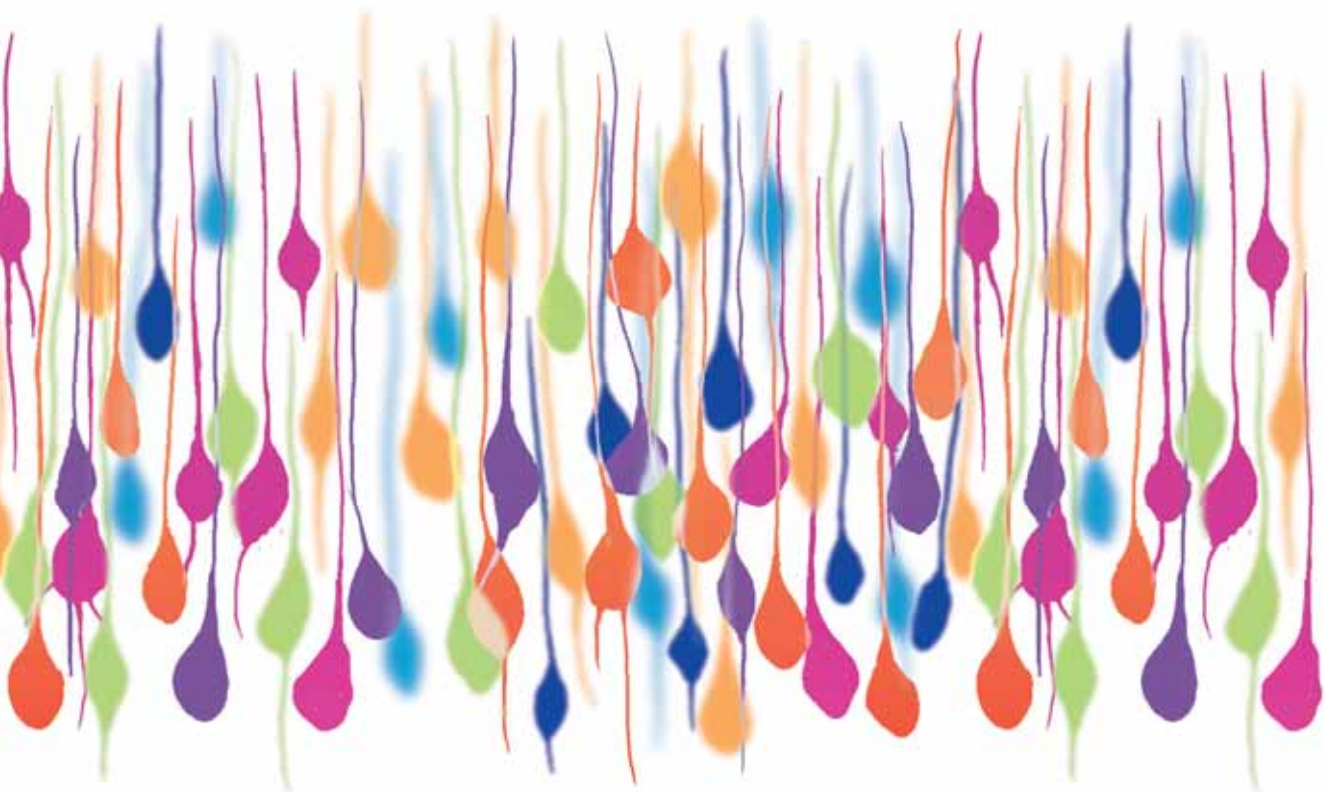
文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

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.3



Vol. **3**
March 2012

CONTENTS

座談会

01 | 若手座談会

上野 耕平／國友 博文／小出 哲也／廣井 誠／松野 元美／山崎 大介／山田 康嗣

共同研究

06 | 多様な波長特性をもつ蛍光性Ca²⁺センサー タンパク質GECOシリーズの開発

石原 健／永井 健治

研究成果

08 | 線虫の温度応答に関わる神経回路の情報処理

久原 篤

09 | 転写調節因子CREB活性化による記憶能力の向上

喜田 聡

11 | オキシトシンの末梢投与で肥満が改善

矢田 俊彦／前島 裕子

13 | ショウジョウバエにおいて活性酸素種は 加齢性記憶障害の発症原因ではない

平野 恭敬／齊藤 実

14 | ショウジョウバエ求愛行動を解発するニューロン群の同定

小金澤 雅之

研究技術・手法

17 | 線虫の3DタイムラプスCa²⁺イメージング

安藤 恵子／大倉 正道／中井 淳一

18 | 霊長類への遺伝子導入技術

井上 謙一

20 | 細胞膜電位の時空間計測法

筒井 秀和

研究室紹介

22 | 京都大学・学際融合教育研究推進センター 生命科学系キャリアパス形成ユニット 江島グループ

江島 亜樹

24 | 名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 脳回路構造学研究室

上川内 あづさ

26 | 国立遺伝学研究所新分野創造センター 運動神経回路研究室

平田 普三

コラム

28 | 線虫の神経回路モデル

新貝 柳蔵

30 | レム睡眠～毎日体験するが謎の多い現象～

林 悠

支援班

32 | イメージング支援

33 | 数理支援

領域の活動

34 | 班会議・ワークショップ

35 | アウトリーチ

36 | 若手研究者海外派遣報告

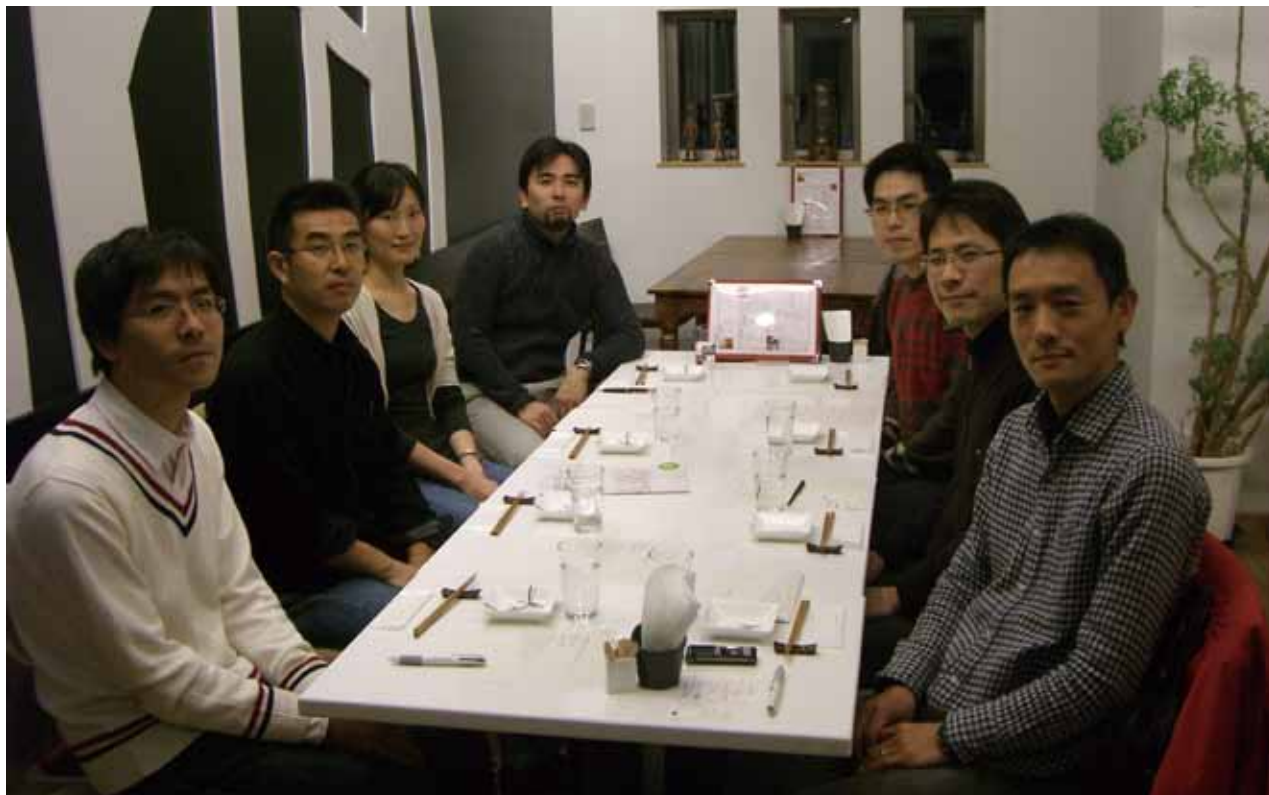
40 | 参画研究室一覧

41 | 業績一覧



若手座談会

上野 耕平／國友 博文／小出 哲也／廣井 誠／松野 元美／山崎 大介／山田 康嗣



左列手前から、山崎、小出、松野、上野。右列手前から、國友、山田、廣井。

モデル生物を用いた研究

上野 皆さん、領域の班会議に出られたことはありますか。

山田 出ています。でも、線虫を使っている人とばかり話してしまうので、あまりお話しする機会はなかったですね。

上野 そうかもしれませんね。線虫の方は多いですね。

國友 行動を分子レベルで明らかにしようとする領域なので、線虫やショウジョウバエが多くなったのかな。

山崎 とここで、この中で扱う生物を変えた経験がある方はいらっしゃいますか。

小出 私は現在ゼブラフィッシュを使っていますが、学生のころはマウスを使っていました。そのあとメインでやっていたのは *Xenopus* でしたが、トランスジェニックを作るのが非常に大変でした。

上野 確か、4倍体ですね。

小出 *Xenopus laevis* は4倍体ですが、*Xenopus tropicalis* は2倍体で、ゲノム解析も終わっています。ゼブラフィッシュはまだゲノ

ム解析が終わっていませんが。

上野 意外ですね。

小出 コピー数が多い等の問題があるようです。モデル生物としてのゼブラフィッシュは歴史が浅いためか、ハエやマウスと比べて何が新しいの、と言われることがあります。ハエや線虫はどうですか？

上野 ショウジョウバエも、その遺伝子はマウスや人にもありますか、あるいは、それは人の脳のどこにあたりますか、と聞かれます。

國友 線虫でも同じことがあります。やはりシンプルなので仕組みは同じではない。それがネックになることもありますね。

廣井 共通性を求めるか、種特異的な面白いことを追うか、ということです。遺伝子レベルだと、共通性に落とし込みやすいです。回路は高等動物と違うかもしれないけれど、記憶のメカニズム、使っている分子は共通かもしれないので、そこを明らかにしたいです。

國友 ゼブラフィッシュは、シンプルさという点ではどうですか。



小出 私は嗅覚を研究しています。嗅覚受容体は、マウスが約1300種類あるのに対し、ゼブラフィッシュはその10分の1程度の約140種類と言われています。糸球体の数もそれに対応する10分の1ぐらいです。

國友 神経回路はどうですか。

小出 やはりマウスほど複雑ではないと思います。但し、ゼブラフィッシュではまだわかっていないことも多く、例えばマウスでは記憶なら海馬、情動では扁桃体などが関わっていますけれど、そういう部位がゼブラフィッシュだとまだはっきりとわからない。

國友 それらの部位の定義は遺伝子発現から？

小出 そうですね。マーカー遺伝子の発現に加えて機能や投射パターンの解析が必要だと思います。例えば扁桃体ですが、マウスでは嗅覚からの入力が入ります。ですから、魚の扁桃体相同領域でも嗅覚からの入力が入ると考えられるわけです。ところで、ハエも線虫もツールが充実していますね。ゼブラフィッシュの場合はGAL4-UASシステムがようやく軌道に乗り始めたばかりですから、当然ドライバーなども自分たちで作っていかなければならない。

上野 ハエや線虫は、その分、論文にするとき要求が高くなってきている感じがします。モデル生物の利点は使うと効率が良いことですが、今は逆に大変になってしまっていると感じることがあります。

山田 実際に我々がやる実験量、実験にかかる時間は昔に比べてどうでしょうか。ツールなどが揃って楽になっている分、要求が増えていると考えると、つり合いがとれているとも考えられます。

松野 脊椎があるのは論文を書く上でも有利でしょうか。例えばハエだと、一般性を持たせるために苦労しますが。

小出 それは確かに利点かもしれない。逆に脊椎動物ではないから苦労される点がありますか。

上野 例えば論文のイントロやディスカッションに全く哺乳類

のことに触れずに書くのはちょっと難しいです。一緒なのかどうか、違うからどうかとか。グラントの申請なんかも同じで、そういうことを書かないと、なかなか通らないです。

日々の研究生活

廣井 実験をしていると嬉しいこともへこむこともあります。皆さんはどうやってモチベーションを保っていますか。

松野 博士学生ときは、発生学をやっていました。当時は発生学の体作りについて流れが分かってきている時期で、それならもっとわからない分野に行こうと思いました。わからないことを調べているということがモチベーションになっています。

上野 私は複数のテーマを並行して進行しています。必ずやるべき事はあるのですが、それとは別に少しずつ。そういう実験は心の支えになっています。

松野 確かに、新しく何かを計画している時と、実際にいざ実験する時は楽しい瞬間ですね。

上野 僕は、次の論文には今まで使ったことがないようなテクニックをとり入れるようにもしています。そんな簡単なことですが、小さいチャレンジをやっています。

小出 皆さんの今のテーマは自身の発案ですか。その方がモチベーションは上がると思いますが。

山崎 100パーセントは難しいですね。独立してないわけですし。

上野 でもイニシエートが自分なのか、アドバイザーなのか、というのはありますね。自分の発案ではないテーマの方が気は楽かも。

松野 でも、本当は自分で考えたいですね。ところで、学生さんのテーマはどう決めていますか。

小出 僕と一緒にやっている学生は、ボスが決めていました。

國友 人数以上のテーマをスタッフが用意しておいて、その中から選んでもらう場合もありますし、本人の希望があれば、相



談して決めることもあります。研究の指導はどうしていますか。

上野 別の大学の先生ですが、彼は、朝か帰る前には必ず声をかけて、簡単にコミュニケーションをとるようにすることが大事だと言っていました。今の学生さんは自分から聞いてくるってことが少ないので、こちらはいつでも聴ける準備ができていますよ、とアピールしておかないといけないと思います。それから、褒めることを心がけています。褒め殺しになるくらい。

廣井 研究分野によっては師弟関係が厳しくて、すぐ怒る先生が多いですからね。そういうのは大事かもしれない。

上野 ラボの一週間のスケジュールはどんな感じですか。どれくらいの頻度でセミナーが入っていますか。

國友 プロGRESSはあまり早くまわってきても困りますね。

小出 うち全体でやるのは2~3カ月に一回ですが、小グループごとには毎月あります。以前いたラボでは、毎週発表するけれどパスもでき、実験で行き詰まったところなどを相談できるラボミーティングがありました。連続でパスするとプレッシャーがかかりますが、学生さんには、あって良かったと思いますね。プロGRESSレポートは、パワーポイントなどを使って、きっちり発表しますか。

上野 うち、パワーポイントを使って発表する形式ですね。

山田 うち、紙に印刷します。

國友 ラボ内のプロGRESSレポートは、うまくいった結果だけではなく、問題点を解決する目的もあります。プレゼンテーション形式にしてしまうと、うまくいった結果しか出さない傾向が強くなるかもしれない。

松野 プロGRESSレポート以外にも、近くの人に意見を聞くこともありますね。うちは最近三つの研究所が合併したので、聴ける人が増えたのは良いと思います。

國友 研究所では、ラボ間交流は多いですか。

上野 建物の三分の一ぐらいが共通機器スペースなので、どうしてもコミュニケーションすることが必要ですね。そこで実験をしながらいろいろと情報交換もできます。



松野 そうですね。生化学をやっているラボに機械を借りに行くこともありますね。

山崎 分生研もわりと共通のスペースもありますが、貸し借りは少ないですね。

上野 それから、うちの研究所では、PIは参加できない若手の研究紹介をやっています。プロGRESSでは言えないようなことも、ここでは言えますね。

松野 あれはおもしろいですね。

山崎 研究分野の近い人が集まっている感じですか。

松野 合併していろんな人が同じフロアに入ったので、その人達が何をしているのを知っておこうということ。おかげで声をかけたりするようになりましたね。

仕事とプライベートのバランス

上野 皆さんは、研究と家庭をどうやって両立させていますか。私のほかは國友さん、小出さん、廣井さんが結婚していますね。帰宅時間のリクエストはありますか。

國友 最近は無いですね。子供に手がかからなくなりました。今は自分の好きな時間までラボにいられるようになったと思います。

小出 うちも小学生になったので、だいぶましです。家が職場から比較的近く、夕食後にまたラボに戻っています。

廣井 私は単身赴任で、独身生活みたいな感じです。何時までに帰らなければいけないこともないので、自由に。山崎さんは趣味が多いので、僕より忙しいと思いますよ。

山崎 9時ぐらいに来て、19時ぐらいには帰りたいです。それで、夕食を作り、後は趣味をエンジョイしています。

廣井 きちんと時間を区切っているのは偉いですね。家族が待っていると帰らなきゃいけないと思うので、短い時間に集中してやれるようになるのはいい面でもあると思います。僕が学



生の時にいたフランスでは早く来て早く帰る感じだったので、みんな山崎さんみたいな生活でした。仕事の時間とプライベートの時間と、はっきり分かれていました。

小出 外国はやっぱりそうですね。

松野 週末はどうでしたか。

廣井 フランスでは、そもそも研究所に入れませんでした。PIか許可証がある学生じゃないと。基本的に土日は働かない。それで良く生産性を維持できると思いますけどね。

小出 私はカリフォルニアにいたのですが、カリフォルニアの大学は、人によってばらばらでしたね。ラボに何時間いなさいと強制されなくても、なんとなくいなきゃいけない心理がありますが、そういう部分を取り払うと、ああいうスタイルになるのでしょうか。自由にできるスタイルが良いと思います。

上野 僕が知っているボスは、論文はラボで読まずに家で読めと言っていました。たしかに論文なんてラボで読まなくても良いですからね。

松野 私は働く時間が決められているラボにいたことがあって、ラボに入ったときに、一日16時間働いてくださいと言われました。

上野 8時間しか寝られないですね。

松野 それを守っていたこともあるし、途中で抜け出していた時もあります。そういう極端なラボもたまにありますね。闇雲に集中してやる時期はもちろんあるでしょうけど。でも、普通は人間らしい生活もあった方がいい気はしますね。

小出 考える時間もないとき、ってあるじゃないですか。そういうときは、もうちょっとゆっくりしたいと思うことはありますね。

松野 例えば、子供の面倒を見ているときは、研究から離れますね。違うことをやることで、逆に研究について新しいアイデアが出たりすることもあるんじゃないですか。

小出 ひらめきってことですか。まあ、そういう話は聞きますけどね。子供の相手をしている時はひらめかないと思いますよ。

國友 研究材料として面白そうなことには、たまに出くわします

よ。図鑑を見ているときとか。今やっている研究につながるようなアイデアはなかなかないですね。

山田 新しいテーマを考えると、もしかすると、全然関係ないことを考えていて思いつくことがあるかもしれない。でも、自分の研究を進める上では、毎日そのことを考えているわけですし、急に新しいアイデアが出ることはなかなかないですね。

キャリアについて

國友 主任研究員はどんなポジションですか。

上野 大学のポジションで言うと、助教が講師という感じですね。更新することも可能だし、途中でプロモートされる可能性もあります。プロモートされると、副参事研究員になります。それはPIで、大学で言うと准教授だと思います。それも任期がありますが、参事研究員になるとテニユアです。任期制って、どうですかね。

國友 限られた期限内に業績を出さなければいけない。そうすると、自分の研究と他の仕事と、バランスをとりながらやっていくのは難しいところがあるかもしれません。

上野 僕は前職では任期はありませんでした。教授の方針として、任期付きではいい仕事はできない、ということで。でも、デッドラインがあるのは一つの大きなモチベーションにもなりますね。

山田 私はもうすぐ任期満了ですが、それを機に、これまでと分野を変えて全く違うことを始めやすいかもしれないですね。同じようなことを10年近くもやると飽きてきますよね。

山崎 外から見て面白そうだなと思ったことも、実際やってみると、そうでもなかったり。僕らの任期は5年で、更新は一回限りです。それ以上更新したとしても、お互いあまり幸せじゃないだろうってことで。10年はいいい長さじゃないかと。



上野 地方の大学だと、組織内でプロモートすることもありますね。

廣井 大学の置かれている役割の問題もあります。例えば、大学は学生を教育して、勉強してもらう場所でもあるから、教員としての適性もないといけなかもしれない。そういう差別化があって、選考過程に差が出るのかもしれないですね。

上野 たしかに僕も大学の職にアプライしたときに、教育経験はあるんですかと聞かれました。

廣井 皆さんの将来設計はどうなっていますか。

松野 不安はあるかとか。

國友 実際のところ、将来設計を考えたところで、その通りに行く職業じゃないですね。とりあえず目の前のことを一個一個切り抜けていくしかないですよ。ところで、将来自分でラボを運営されることがあったら、自分で実験しつつ、ラボのマネジメントもしたいですか。

松野 それが理想ですね。学生時代のボスが実験しているのを見ていたので、そう思います。

小出 他の人の面倒も見なければいけないから、そのバランスをどうするかが難しいですね。

上野 僕が大学にいた時の教授は、毎日午前中だけですが実験をしていました。ただ午前中だけだと、どうしてもできる実験は限られて、工夫がいるでしょうね。



廣井 前のボスは、ちょっと思いついたことを実験して、これはいけそうだと思うと、学生にテーマとして与えていました。少ないデータの中から、うまくいかいかないかっていう判断は経験からしか出てこないと思うので、効率がいいやり方だと思いますね。

國友 学生さんは卒業のために研究をまとめなければいけないので、大学の研究室で言うと、我々ぐらいの人が研究の種をみつける、ちょっとした博打みたいな実験をしていくのがいいのかな、と思うことはありますね。

領域ホームページの紹介

ホームページ (<http://www.molecular-ethology.jp/>) では情報を随時更新しています。

活動の内容、研究成果、支援活動などについてご覧頂けるほか、班会議やワークショップ等の開催情報も提供しています。

ホームページへのご訪問、お待ちしております。

文部科学省科学研究費補助金 科学研究費補助金
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
Systems molecular ethology to understand the operating principle of the nervous system

ホーム
研究概要
研究組織
計画目標
主要研究
業績活動
研究成績
ニューズレター
研究発表
リンク

お問い合わせ

- 2012.10.27 研究発表を開催しました。
- 2012.10.16 業績活動を開催しました。
- 2012.02.08 発表研究を開催しました。
- 2011.06.02 研究発表を開催しました。
- 2010.11.28 研究発表を開催しました。

アウトリーチ活動のご案内

学際研究の場へのアウトリーチ活動の一環として、職員による高等学校への出張授業などを行ってまいります。今年度も実施いたしましたのでお知らせいたします。

平成23年6月6日-8日 日本科学未来館における「最先端科学展覧会」イベント
平成22年11月1日 有馬東三先生高専への出張授業

共同研究

多様な波長特性をもつ蛍光性Ca²⁺センサー
タンパク質GECOシリーズの開発

九州大学理学研究院 石原 健／北海道大学電子科学研究所 永井 健治

カルシウムイオン(Ca²⁺)は、様々な細胞機能を制御している重要なシグナル因子です。例えば、神経細胞では、興奮している時にはCa²⁺濃度が高く、Ca²⁺に依存してシナプスでの開口放出が促進されることが知られています。そのため、動物の神経活動を非侵襲的に測定するツールとして、様々な蛍光性Ca²⁺センサーが開発され、利用されてきました。特に、蛍光タンパク質を改変することでCa²⁺感受性が付与されたcameleon, GCaMP, pericamなど^[1]は、全てのセンサー構造が遺伝子にコードされているため、適当な遺伝子プロモーターの制御下で特定の神経細胞に発現させることが可能です。このような特質を有するため、現在では動物個体内の神経活動をリアルタイムに計測することが可能になりました。しかしながら、従来の蛍光タンパク質性Ca²⁺センサーは、発光色が緑色付近に限定されているのに加え、感度(Ca²⁺に対する親和性)やシグナル変化量(高いSN比を得るのに必要)が不十分なため、様々な改良が進められています。

表1 代表的な GECO シリーズ Ca²⁺センサー

	励起波長 (nm)	蛍光波長 (nm)	変化量 (%)	解離定数 (nM)
G-GECO1.1	496	512	2,600	618
G-GECO1.2	498	513	2,300	1150
B-GECO	378	446	700	164
R-GECO	561	589	1,600	482
GEM-GECO	397(-Ca ²⁺) 390(+Ca ²⁺)	511(-Ca ²⁺) 455(+Ca ²⁺)	11,000	340

論文3より改変

アルバータ大学化学科のロバート・キャンベル教授と私達は、GFPの円順列変異体の両末端にM13ペプチドとカルモジュリンを連結したGCaMP3^[2]をもとに遺伝子進化学技術を用いて、Ca²⁺センサーの改良を行いました^[3](表1)。エラー誘発PCR法を用いてランダムに遺伝子変異を導入して大腸菌のペリプラズムに発現させ、Ca²⁺の有無で蛍光強度が大きく変化する大腸菌コロニーを選別することによって、よりシグナル変化量の大きなCa²⁺センサー遺

伝子を単離しました。この手順をくりかえすことによって、Ca²⁺の結合によって2,600%蛍光が強くなるセンサーG-GECO(ジージェッコー, green-fluorescent genetically-encoded Ca²⁺ indicators for optical imaging)を開発しました。このG-GECOの蛍光団を構成するアミノ酸を改変することによって、青色のCa²⁺センサーB-GECOを作成しました。また、G-GECOのアミノ酸配列をもとに、赤色蛍光タンパク質mAppleを改変することによって、赤色蛍光Ca²⁺センサーR-GECOを開発することにも成功しました。さらに、エラー誘発PCRにおいて、B-GECO、G-GECO、flash-pericamの遺伝子を混合して鋳型として用いることによって、Ca²⁺の結合によって緑色から青色に蛍光が変化するGEM-GECOも開発しました。このGEM-GECOは、1波長励起2波長蛍光を示すレシオメトリックセンサーとして利用可能で、蛍光強度比が11,000%変化します。

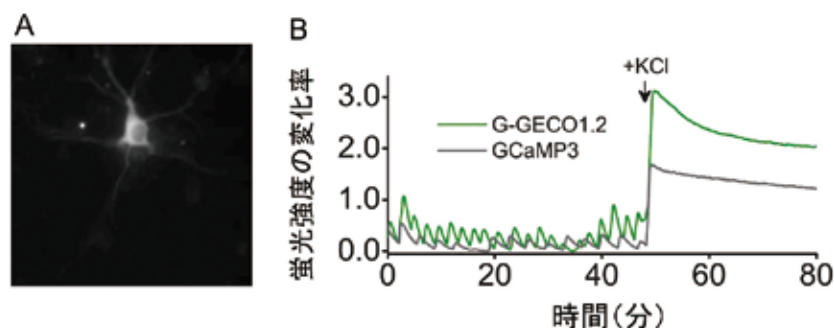
これらの蛍光Ca²⁺センサーを用いて、

図1. G-GECOとGCaMP3によるラット海馬神経細胞の活動測定
A. G-GECOを発現するラット海馬神経細胞の蛍光顕微鏡写真。
B. 海馬神経細胞の活動をG-GECOまたは従来のCa²⁺センサー(GCaMP3)で測定した時の蛍光シグナル変化の比較。(論文3を改変)

細胞内のCa²⁺濃度変化を測定しました。海馬神経細胞にG-GECOとGCaMP3とを発現させて、KClにより脱分極させたときの蛍光強度変化を比較したところ、G-GECOの方がより大きな変化を示しました(図1)。Hela細胞の細胞質、核、ミトコンドリアに、GECOシリーズのCa²⁺センサーを発現させることによって、各コンパートメントにおけるCa²⁺の変動を同時観察することができました。また、青緑色の蛍光ATPセンサーであるATeamとR-GECOとを同時に発現させることによって、一つの細胞のATP濃度とCa²⁺濃度とを同時に測定することができました(図2)。

線虫においても、GECOシリーズのCa²⁺センサーの評価を行いました。AWA感覚ニューロンにおいて、GEM-GECOを発現させたところ、ジアセチル刺激による蛍光強度比の変化を鋭敏に観察することができています(図3)。さらに、咽頭筋においてG-GECO、R-GECOを発現させ、筋収縮に伴うCa²⁺変動を測定したところ、非常に大きな蛍光強度変化を観察することができました(図4)。

これらの多様な波長特性をもち高感度に測定が可能なGECOシリーズの蛍光Ca²⁺センサーは、続々と開発されている多様な蛍光センサーと組み合わせることによって、Ca²⁺と他のシグナルを同

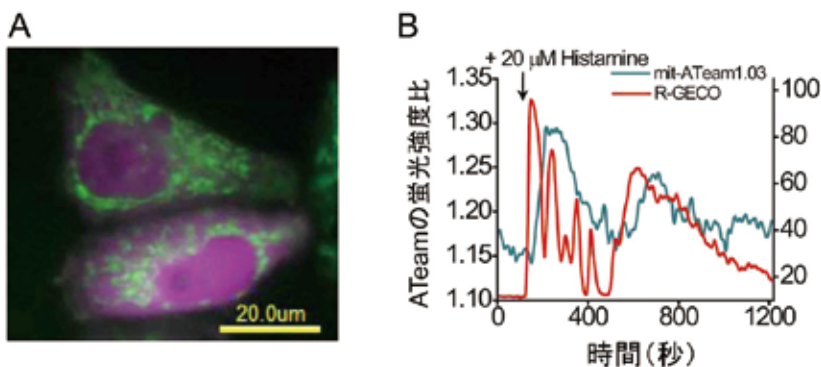


図2. R-GECOとmtATeam1.03によるHeLa細胞内のCa²⁺とATPの同時可視化
A. R-GECOを細胞質に蛍光ATPセンサーATeam1.03をミトコンドリアに発現するHeLa細胞の蛍光顕微鏡写真。
B. ヒスタミン刺激に伴う細胞質Ca²⁺濃度とミトコンドリア内ATP濃度の経時変化。細胞質のCa²⁺濃度が上昇した後にミトコンドリア内のATP濃度が上昇することが分かる。
(論文3を改変)

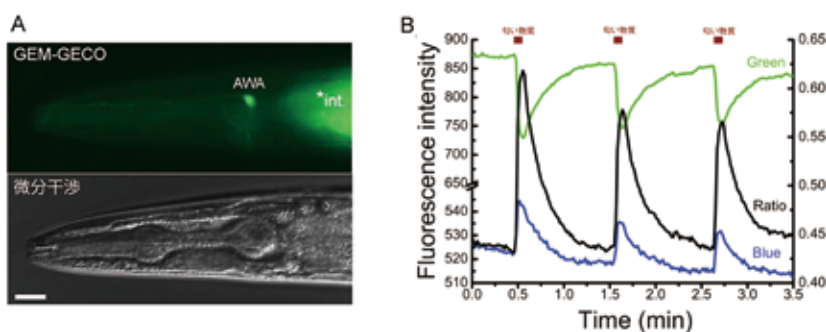


図3. 線虫*C. elegans*におけるGEM-GECOを用いた嗅覚応答の測定
A. AWA嗅覚ニューロンに特異的にGEM-GECOを発現している線虫*C. elegans*の蛍光顕微鏡写真(上)と微分干渉顕微鏡写真(下)。int.は腸の自家蛍光。スケールバーは20 μm
B. 匂い物質に依存した蛍光量(緑及び青)の変化(左軸)とそのレシオ(黒)の変化(右軸)
匂い物質で刺激することによって、嗅覚ニューロンのCa²⁺イオン濃度が上昇していることがわかる。
(論文3を改変)

時に同一細胞で測定することを可能にします。また、光遺伝学を進める上でも、チャンネルロドプシンやハロロドプシンの刺激波長を避けることができます。従って、GECOシリーズは、これまでの蛍光Ca²⁺センサーの用途を広げるでしょう。

1. Kotlikoff, M. I. Genetically encoded Ca²⁺ indicators: using genetics and molecular design to understand complex physiology. *J. Physiol.* 578:55-67(2007).
2. Tian, L., Hires, S., Mao, T., Huber, D., Chiappe, M., Chalasani, S., Petreanu, L., Akerboom, J., Mckinney, S., Schreiter, E., Bargmann, C., Jayaraman, V., Svoboda, K., and Looger, L.L. Imaging neural activity in worms, flies and mice with improved GCaMP calcium indicators. *Nat Meth* 6, 875-881(2009).
3. Zhao Y, Araki S, Wu J, Teramoto T, Chang YF, Nakano M, Abdelfattah AS, Fujiwara M, Ishihara T, Nagai T, Campbell RE. An expanded palette of genetically encoded Ca²⁺ indicators. *Science.* 333:1888-1891(2011).

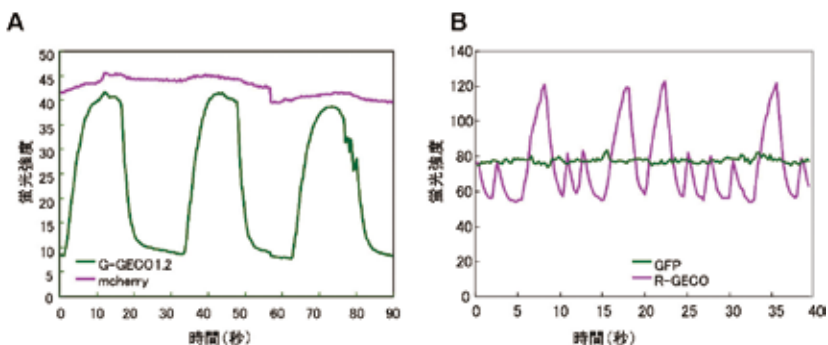


図4. 線虫*C. elegans*におけるG-GECO1.2、R-GECOを用いた咽頭筋自発活動の測定
A. 咽頭筋において、G-GECO1.2とmCherryとを発現させ、咽頭筋の収縮の際の蛍光強度変化を調べた。400%以上の強度変化が観察された。
B. 咽頭筋において、R-GECOとGFPとを発現させ、咽頭筋の収縮の際の蛍光強度変化を調べた。200%以上の強度変化が観察された。



研究成果

線虫の温度応答に関わる神経回路の情報処理

甲南大学 理工学部 生物学科 久原 篤

背景

動物は環境情報を神経系で受容処理することによって適切に行動します。このような神経情報処理を解析するためのシンプルな実験動物として、線虫C. エレガンスが使われています。C. エレガンスは多様な行動を示すことが知られており、そのひとつとして温度に対する行動である温度走性が挙げられます。温度走性とは、一定の温度下で飼育された線虫が、温度勾配に置かれた際に過去の飼育温度へ移動する行動です(図1A)。これまでに、温度走性を制御するシンプルな神経回路と、温度受容と記憶学習に関わる多数の遺伝子が同定されてきています^[1]。しかし、神経回路情報処理の新概念の創出には、従来の分子遺伝学だけでなく、最新の技術を取り入れた解析が必須であると考えられています。

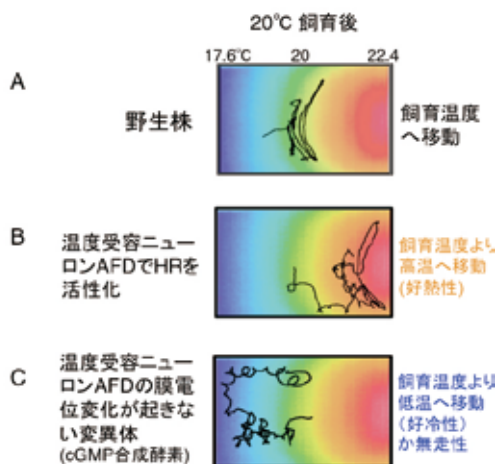


図1 線虫の温度走性の光駆動性チャンネルによる操作

A.線虫は温度勾配上で過去の飼育温度に向かい移動する。例えば、20°Cで飼育された個体は温度勾配上で20°Cに移動する。B. 温度受容ニューロンAFDでHRを活性化させた個体。C. AFDの膜電位変化が起きない変異体。

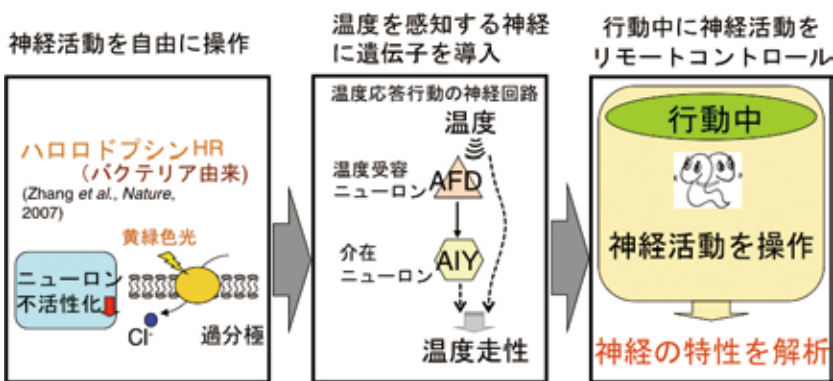


図2 神経活動のリモートコントロール

光駆動性チャンネルはバクテリア由来の分子であり、特定の波長光によって励起される(左)。温度走性に関わる神経回路の神経活動をHRで操作する(中央)。行動中に神経活動を人工操作する(右)。

光駆動性チャンネルをつかった行動の操作

本研究では、神経活動を自由にリモートコントロールできる光技術として、特定の波長の光を当てることで開口するチャンネル分子であるハロロドプシン(HR)などを利用しました(図2)。解析装置として、行動中の線虫にピンポイントで励起光を照射する装置を作製しました^[2]。具体的には、顕微鏡ステージの上に置かれた温度勾配装置の位置を電動で動かし、顕微鏡の光路から高速パルスで励起光を照射する装置をオリンパス社と共同で作製しました。作製した装置をつかい、温度走性行動中の線虫の温度受容ニューロンの活動を光操作しました。温度受容ニューロンAFDにハロロドプシン(HR)を発現させ、行動中にHRの励起光である黄緑色光を照射し、神経活動を操作しました。その結果、AFDでHRを活性化した個体は、飼育温度よりも高温へ移動する好熱性異常を示しました(図1B)。この好熱性の異常を見た時に非常に驚きました。その理由は、これまで

に、温度受容ニューロンAFDの膜電位変化が欠損している変異体は、好冷性もしくは無走性の行動異常を示していたためでした(図1C)。つまり、AFDの神経活動の低下により好熱性と好冷性という真逆の行動異常が引き起こされている可能性が考えられました。

行動の逆転と神経活動

AFDの活動低下が好熱性と好冷性という逆の行動異常を引き起こした原因を解析するために、AFDとその下流の介在ニューロンAIYの神経活動を細胞内カルシウムや膜電位のインディケーター遺伝子をつかい測定しました。その結果、温度受容ニューロンAFDでハロロドプシンを活性化させた個体では、AFDの温度変化に対する細胞内カルシウム濃度の変化率が、野生株に対して約30%低下していました。その時の介在ニューロンAIYの活動を測定すると、AIYの活動はむしろ野生株より約30%上昇していました(図3中央)。一方、温度受容ニューロンAFDの膜電位変化が欠損し

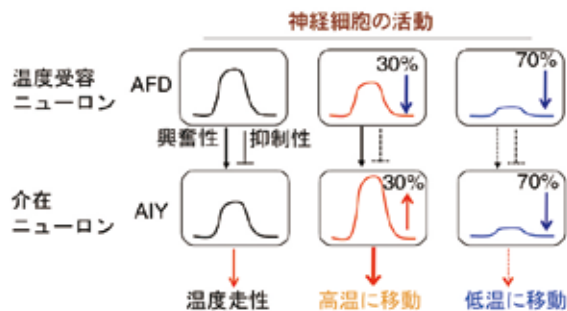
ている変異体では、AFDおよびAIYの温度変化に対する応答が強く低下していました(図3右)。これらの解析から、AFD温度受容ニューロンの活動低下率に応じて、下流の介在ニューロンの活動の逆転がおきる可能性が考えられました。また、HRを使わずに、野生株に様々な温度変化パターンの刺激を与えた実験においても、同様の神経活動の逆転が観察されました。

相反性シナプス伝達の分子機構

AFDとAIYの神経回路における神経情報伝達の分子機構に関しては、大西憲幸氏(現広島大研究員)と行った分子遺伝学的解析から、温度受容ニューロンAFDから下流の介在ニューロンに、興奮性と抑制性の相反する2つの神経伝達が行なわれていることが明らかとなりました(図3左)。さらに、抑制性の神経伝達には小胞性グルタミン酸輸送体(VGLUT)が関わり、その変異体はAFDの異常により好熱性の表現型をしめすことが見つかりました^[3]。このVGLUTの変異体のAFDにおいてHRを活性化させたところ、AIYの神経活動には影響を与えませんでした。これらの結果などから、野生株のAFDでHRを活性化させると、AFD

図3 神経回路の情報処理モデル

AFDからAIYには、興奮性と抑制性の神経伝達が行なわれている。AFDの活動が約30%低下した場合は、抑制性の神経伝達が相対的に低下し、AIYの活動が約30%上昇する。一方、AFDの活動が約70%低下すると、興奮性と抑制性の両方の神経伝達が低下し、AIYの活動が約70%低下する。



神経細胞間で、「プラス」と「マイナス」の相反する情報が流れている。相反する情報を使い分けるための、神経活動の暗号を解読した。

内におけるVGLUTを介した抑制性の神経伝達が相対的に抑えられ、AIYの活性を上昇させているというモデルが考えられました。以上の結果などから、温度受容ニューロンから介在ニューロンへの情報処理の新しい生理的暗号がみつかりました(図3)^[2]。この情報処理機構は、他の動物の神経情報処理においても存在しているかが今後の課題です。

本研究では、光駆動性チャネルの利点である、意図した「場所」と「時間」で神経活動を制御するだけでなく、従来忘れがちになっている「意図した強さ」という3つめの利点を生かし、回路活動の細かな変化により引き起こされる神経の暗号を明らかにしました。本研究結果が、今後の光駆動性チャネルをつかった神経回路の暗号解読の一助になればとおもいます。

参考文献

1. Kuhara, A., Okumura M., et al. (2008). Temperature sensing by an olfactory neuron in a circuit controlling behavior of *C. elegans*. *Science*, 320, 803-807
2. Kuhara, A., Ohnishi N., Shimowada T., and Mori, I.(2011). Neural coding in a single sensory neuron controlling opposite seeking behaviors in *Caenorhabditis elegans*. *Nature commun.*, 2 : 355 doi: 10.1038/ncomms1352
3. Ohnishi N., Kuhara, A., Nakamura, F., Okochi, Y., and Mori, I.(2011). Bidirectional regulation of thermotaxis by glutamate transmissions in *Caenorhabditis elegans*. *The EMBO Journal*, Vol. 30, 1376-1388

謝辞:大西憲幸博士(広島大)、下和田智康氏(名古屋大)、森郁恵教授(名古屋大)に心より感謝申し上げます。



研究成果

転写調節因子CREB活性化による記憶能力の向上

東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科 喜田 聡

CREBは記憶形成における中心的な遺伝子として注目され、ハエから高等動物に至る様々なモデル動物を用いて、学習・記憶に対するその役割が解析

されてきた。我々は、CREBを恒常的に活性化させた遺伝子改変マウスでは、記憶力が向上していることを明らかにした。

転写調節因子CREBとは

CREBは1988年にcAMP応答配列(cAMP-responsive element ; CRE)に結



合する転写調節因子としてクローニングされた^[1]。CREBによる転写活性化はCREBの133番目のセリン残基(S133)のリン酸化に依存しており、cAMPあるいはCa²⁺の濃度上昇によってそれぞれ活性化されるAキナーゼ(PKA)あるいはカルシウムカルモジュリン依存性キナーゼIV (CaMKIV) によって、S133がリン酸化されるとCREBによる転写活性化が誘導される。S133がリン酸化された場合のみ、リン酸化型CREBは転写コアクティベーターCREB-binding protein (CBP)と相互作用できるようになり、転写活性化を誘導する。現在までに、MAPキナーゼなども含めて多岐にわたる細胞内情報伝達経路がCREBのリン酸化をコントロールすることが示されており、CREBは細胞膜受容体を介する情報伝達経路において中心的な役割を果たす転写調節因子である。

記憶形成に対するCREBの役割 -CREBのloss-of-functionの解析から-

記憶は保持される時間で、数時間程度の短期記憶と最大一生涯保存され得る長期記憶にわけられ、長期記憶として記憶を長期間保存するためのプロセスが「記憶固定化」である。長期記憶の形成には、学習直後(エピソード時)に起こる細胞レベルの固定化と、それに引き続き、少なくとも数週間かけて進行する回路レベルの固定化が必要とされる。特に、細胞レベルの固定化の明確な生化学的特徴は新規遺伝子発現を必要とする点である。記憶貯蔵に関わるニューロンでは、この遺伝子発現により神経可塑的变化が誘導され、記憶を保持できるようになると考えられている。げっ歯類の実験では、学習前あるいは直後に遺伝子発現を阻害すると、~4時間程度までの短期記憶は正常であるものの、24時間程度の長期記憶に障害が観察される。このような結果が得られた場合には、固定化が阻害されたと判断される^[1]。

マウス及びショウジョウバエを用いた

遺伝学的解析から記憶固定化にはCREBによる転写活性化(新規遺伝子発現)が必須であることが示されている^[1-3]。すなわち、CREBの機能を阻害すると、短期記憶は影響を受けないが、長期記憶が損なわれることが明らかにされてきた。

CREB活性化による記憶能力の向上 -CREBのgain-of-functionの解析-

CREBが真に記憶固定化の中心的制御因子であるならば、CREBを活性化すれば(gain-of-functionによって)記憶固定化が促進されるはずである。しかし、記憶制御に対するCREBの重要性が唱えられてから、20年程度が経過しているが、遺伝子改変マウスを作製してこの仮説を実証した例はない。この仮説を検証するために、CREBのドミナントアクティブ変異体を前脳領域で発現するトランスジェニックマウスを作製した^[4]。

CREB Y134F変異体は134番目のチロシンがフェニルアラニンに置換されており、CREBキナーゼであるPKAとの親和性が高まっている^[5]。一方、CREB DIEDML変異体はS133を含む6アミノ酸(RRPSYR)が、転写調節因子SREBPにおけるCBPとの相互作用部位の6アミノ酸(DIEDML)に置換されており、CBPと恒常的に相互作用できる^[6]。我々は、Y134FあるいはDIEDML変異体を α CaMKIIプロモーター制御下で前脳領域特異的に発現するトランスジェニックマウスを計4ライン作製した(CREB-Y134Fマウス、

CREB-DIEDMLマウス)。これらのトランスジェニックマウスでは、CREBの標的遺伝子c-fosの発現レベルが野生型マウスよりも高くなっており、活性型変異体の発現によりCREBを介する転写活性化が高まっていることが明らかとなった。さらに、海馬CA1ニューロンの電気生理学的解析では、CREB-Y134Fマウスでは、記憶形成の細胞モデルと考えられている長期増強(Long-term potentiation; LTP)のさらなる増強も観察された。

これらトランスジェニックマウス群の記憶能力を評価した結果、全てのトランスジェニックラインにおいて、社会的認知記憶課題及び恐怖条件付け文脈記憶課題における24時間の長期記憶の向上が観察された。さらに、モリス水迷路を用いた空間記憶課題においても、長期記憶の顕著な向上が観察された。また、恐怖条件付け文脈学習課題では、恐怖条件付け後1ヶ月程度経過すると、野生型マウスは電気ショックを受けた箱とこれに類似した箱との見分けがつかなくなり、どちらの箱においても、同等の恐怖反応を示すものの、トランスジェニックマウスは、条件付け後1ヶ月経過しても、条件付け直後と同様に、箱を見分けることができることが明らかとなった。従って、トランスジェニックマウスは、野生型マウスよりも、正確な記憶(より強い記憶)を形成していることが明らかとなった。以上の結果は、CREB活性化により記憶固定化能力が顕著に向上するこ

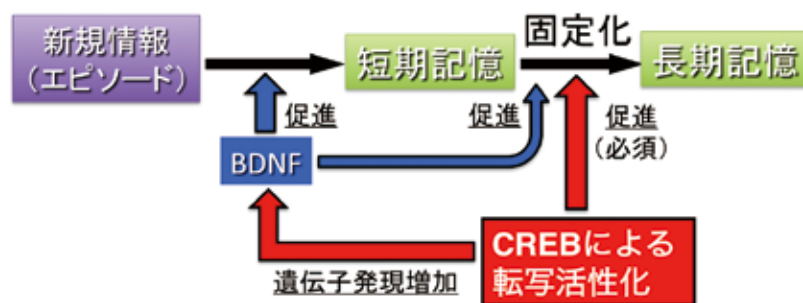


図 CREB活性化による記憶能力向上のメカニズム

CREBは記憶固定化(長期記憶形成)を正に制御する。さらに、BDNF発現を増加させて短期記憶も促進する。発現増加したBDNFはポジティブフィードバックループ的に記憶固定化促進にも貢献する。

と、すなわち、CREBが正の記憶制御因子であることを示していた。

予想外の興味深い結果として、トランスジェニックマウスでは、30分間-2時間程度の短期記憶の向上も観察された。特に、トランスジェニックマウスにおいて活性型変異体の発現レベルが高いほど、すなわち、CREBの活性が高まるほど、より短期の記憶が向上することが示された。さらに、これらのトランスジェニックマウスでは、CREB標的遺伝子である神経栄養因子BDNFの高発現が観察された。そこで、この短期記憶向上の原因をBDNFあるいはBDNF阻害剤を海馬に注入することで解析した結果、BDNFの高発現が短期記憶向上を導くことが明らかになった。さらに、高発現したBDNFは、ポジティブフィードバックループ的に、CREB活性化により向上する長期記憶形成能力をさらに向上させることも示唆された。

まとめ

以上のような、CREB遺伝子のloss-of-function及びgain-of-functionの影響を解析した知見から、CREBは正の制御因子として記憶固定化を制御する中心的な遺伝子であることが明らかとなった。さらに、CREBはBDNF遺伝子の発現制

	Y134Fマウス		DIEDMLマウス
	ライン A	ライン C	ライン α, β
CREB活性型変異体の発現量	+(低)	++	+++ (高)
海馬BDNF発現の増加	No	Yes +	Yes +++ (高)
短期記憶の向上	No	Yes (2時間記憶)	Yes (30分-2時間記憶)
長期(24時間)記憶の向上	Yes	Yes	Yes

表 CREB活性型変異マウスの表現型のまとめ

全4ラインの遺伝子変異マウスの結果を示したものであり、社会的認知記憶と恐怖条件付け文脈学習の結果を記した。

御を介して、短期記憶及び記憶固定化を間接的にも制御していることが示唆された。以上の結果は、CREBを中心とした情報伝達経路を活性化することで、精神・神経疾患における記憶障害、及び、加齢に伴う記憶力低下を改善できる可能性も示している。

参考文献

1. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW and Kida S (1998) CREB and memory. *Annu Rev Neurosci* 21: 127-148.
2. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G and Silva AJ (1994) Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 79: 59-68.
3. Kida S, Josselyn SA, Ortiz SP, Kogan JH, Chevere I, Masushige S and Silva AJ (2002) CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nat Neurosci* 5: 348-355.
4. Suzuki, A., Fukushima, H., Takuya Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L-J., Zhao, M-G., Hui Xu, H., Shang, Y., Endoh, K., Iwamoto, Mamiya, N., Okano, E., Hasegawa, H., Mercaldo, V., Yue Zhang, Y., Maeda, R., Ohta, M., Josselyn, S.A., Zhuo, M. and Kida, S. (2011) Up-regulation of CREB-mediated transcription enhances both short- and long-term memory. *J. Neurosci.* 31, 8786-8802.
5. Du K, Asahara H, Jhala US, Wagner BL, Montminy M (2000) Characterization of a CREB gain-of-function mutant with constitutive transcriptional activity in vivo. *Mol Cell Biol* 20: 4320-4327.
6. Cardinaux JR, Notis JC, Zhang Q, Vo N, Craig JC, Fass DM, Brenna RG and Goodman RH (2000) Recruitment of CREB binding protein is sufficient for CREB-mediated gene activation. *Mol Cell Biol* 20:1546-1552.



研究成果

オキシトシンの末梢投与で肥満が改善

自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 矢田 俊彦／前島 裕子

肥満・肥満症の治療(薬)が待望されている

世界中で肥満者が増加しています。内臓肥満は、高血糖、高血圧、脂質代謝

異常、脂肪肝などを引き(肥満症、メタボリックシンドローム)、脳卒中・心筋梗塞などの動脈硬化性疾患をはじめ、ある種のがん、うつ病、認知症など広範な疾

患のリスクを高めます。肥満は、摂食亢進とエネルギー消費低下が主要な原因であり、これらは中枢神経により制御されているので、肥満は中枢の病気と捉え

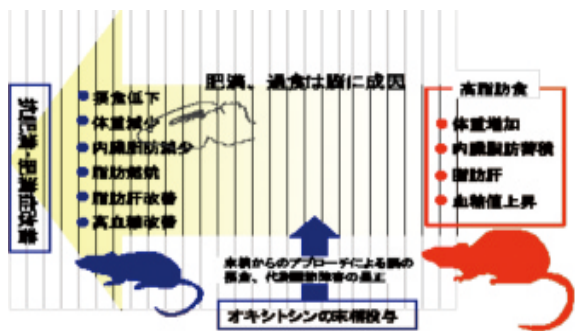


図. 高脂肪食により肥満と肥満症を起したマウスにおいて、末梢オキシトシン投与は、摂食・代謝中枢の視床下部と脳幹にシグナル伝達され、過食の是正、体重低下、内臓脂肪量低下、高血糖・脂肪肝改善、脂肪利用亢進を促し、抗肥満効果を発揮する。

られます。

脳ホルモンオキシトシンの末梢投与により肥満・肥満症が改善

オキシトシンは、脳の視床下部で合成され、下垂体から末梢血に放出され、女性、雌性動物の分娩、射乳に特化した作用で知られる古典的ホルモンです。これに加えて、近年、オキシトシンの一部は脳内で神経投射されて、信頼形成、食欲抑制作用を営むことが明らかにされました。私たちは、オキシトシンが、中枢投与で強力な摂食抑制作用を発揮すること、その生理作用が極めて限局されていることに注目し、選択的な肥満治療薬としての可能性を考えました。ヒトの肥満治療に応用するには、末梢投与により長期的な効果があることが必要です。そこで本研究では、高脂肪食を与えることにより内臓肥満・過食・脂肪肝・高血糖を誘導したマウスに、オキシトシンを皮下投与し、その効果を検討しました。

高脂肪食を与えて肥満を誘発させたマウスの皮下に17日間連日オキシトシンを投与すると摂食量の減少と体重増加量の減少が見られました。オキシトシンの皮下投与を中止しても、1週間以上は体重の有意な低下が維持され、遺産効果が見られました。さらに、一定量のオキシトシンを常に放出する小型のポンプを肥満マウスの皮下に埋め込み、オキシトシンを慢性的に投与すると、摂食量および体重の減少が見られました。その体重減少量は体重の約13%に達しました。13日間のオキシトシン投与後、内

臓脂肪量の減少および脂肪細胞サイズの減少が見られました。さらに、肝臓への脂肪蓄積も減少していました。これらの組織脂肪量減少の原因として、エネルギー源として脂肪の消費の増加、エネルギー消費量の増加が考えられました。また、高脂肪食による肥満マウスで見られる糖負荷試験(食事摂取)に対する血糖値の過剰な増加も、オキシトシンの投与により抑制されました。一方、オキシトシンの末梢(腹腔内)投与により、摂食・エネルギー代謝を調節する脳部位が活性化されることから、オキシトシンの情報は脳に伝えられて、上記の効果を発現することが分かりました。

ヒト肥満治療の基盤となる成果

これらの研究結果から、オキシトシンの長期末梢投与の情報の少なくとも一

部は、脳の摂食・エネルギー代謝調節部位に情報伝達され、脳および脳から臓器への司令の障害を是正し、肥満および肥満症を改善することが明らかになりました。末梢オキシトシン投与によるヒトの肥満治療に向けての基盤となる成果です。

学術的課題

オキシトシンの脳への連絡経路、脳内神経経路と責任ニューロンの解明、また、雌性機能に特化したホルモンとして知られてきたオキシトシンの抗肥満効果の雌雄差は興味ある検討課題です。

【論文】

Yuko Maejima, Yusaku Iwasaki, Yui Yamahara, Misato Kodaira, Udval Sedbazar and Toshihiko Yada. Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging* (Albany NY). 3(12), 1169-1177, 2011.



新聞に掲載されました。

紹介した論文は2011年12月25日読売新聞に掲載されました(右)。そのほか、日本経済新聞2011年12月21日にも掲載されました

読売新聞

ショウジョウバエにおいて活性酸素種は加齢性記憶障害の発症原因ではない

東京都医学総合研究所 平野 恭敬／齊藤 実

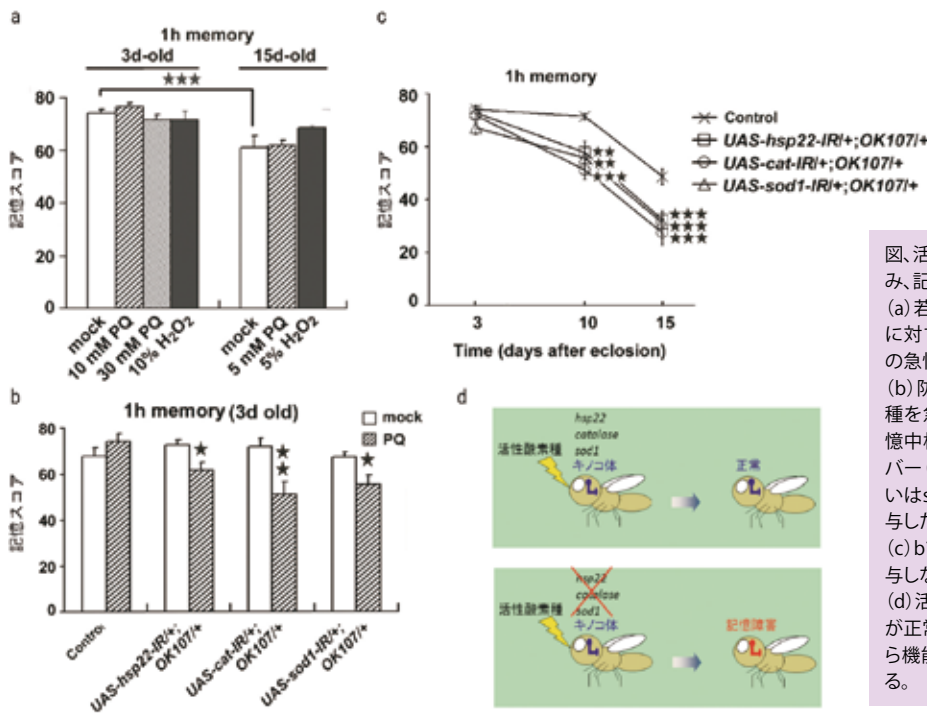
加齢は身体能力の衰退のみならず、脳機能、とくに記憶力の低下を引き起こす。加齢にともなう記憶力の低下は、アルツハイマーなどの病理的要因によるもの、そして病理的要因によらないものに大別される。加齢性記憶障害 (Age-related memory impairment, 以下AMI) は後者であり、すべての人におこりうる問題である。昨今の医療の発達により飛躍的に平均寿命が延びた結果、AMIは人の生活を脅かす障害として問題視されるようになった。AMIは、マウスやラットにもみられる老化現象である。当研究室では以前、ショウジョウバエの匂い条件付け学習を用いて、ハエでもAMIが観察されることを示した^[1]。我々は、約1か月という短い寿命のショウジョウバエを用い、AMI発生機序の解明、そしてAMIの改善策の確立を目標として

掲げ、研究を進めている。

AMIの誘導因子とは何か?これを解明すれば、当然AMI改善の糸口となる。しかし、この根本的な問いに対する答えが、いまだ得られていない。AMI誘導因子として最も見込まれたものは、活性酸素種 (Reactive oxygen species; ヒドロキシラジカルや過酸化水素など、非常に不安定で強い酸化力を示す化学種) である。活性酸素種は、タンパク、脂質、そしてDNAといった生体高分子に酸化損傷を誘導する。哺乳類の老齢体では、酸化損傷が蓄積することが知られている。またショウジョウバエでは、活性酸素種を軽減させると個体の寿命が延びることが示されている。我々は、ハエのAMI発症時期(羽化後15日)に、酸化損傷により発現上昇するhsp22、sod1、catalaseが発現誘導されることを見出

した^[2]。これは活性酸素種がAMI発症時期に蓄積していることを示唆しており、従って活性酸素種とAMIの因果関係が推測された。我々はこの因果関係を明らかにするため、ハエに活性酸素種としてH₂O₂とパラコートを経口投与し、そもそも活性酸素種により記憶障害が起こるのか?さらにAMIが悪化するのか?について検証を行った^[2]。

まず、活性酸素種を一日間、若齢体(羽化後3日)に急性に投与した。活性酸素種を急性投与すると、記憶中枢であるキノコ体でタンパクの酸化損傷が誘導されることを、免疫組織染色により確認した。このような活性酸素種の急性投与後、記憶テストを行った。しかしながら、記憶障害は認められなかった(図a)。我々は、活性酸素種が加齢体のみで記憶障害を誘導するのかもしれ



図、活性酸素種は防御機構に欠損があるときのみ、記憶障害を引き起こす。
 (a) 若齢体(羽化3日後)と老齢体(羽化15日後)に対する活性酸素種(H₂O₂、パラコート(PQ))の急性投与は、記憶障害を誘導しない。
 (b) 防御機構を低下させた若齢体に活性酸素種を急性投与すると、記憶障害を誘導する。記憶中枢であるキノコ体に特異的なGAL4ドライバー(OK107)を用いて、hsp22、catalase、あるいはsod1のRNAiを行い、活性酸素種を急性投与した。
 (c) bで用いたRNAi系統では、活性酸素種を投与しなくてもAMIが亢進する。
 (d) 活性酸素種はhsp22、catalase、sod1の機能が正常な時には記憶障害を誘導しないが、それら機能を欠損したときのみ記憶障害を誘導する。

ないと考えた。そこで加齢体(羽化後15日)に一日間、活性酸素種を急性投与した。しかしこの場合も記憶障害はみられなかった(図a)。活性酸素種は、急性に与えても効果はなく、慢性に与えたときのみ記憶障害を誘導するのかもしれない。次に我々は、羽化後から恒常的に活性酸素種を投与し続け、羽化後15日目でAMIが悪化されているか検証した。結果は、慢性的な活性酸素種の投与はAMIを悪化させないというものだった。以上の実験は、生存率が50%程度まで減少するような活性酸素種の濃度で行った。従って、個体の生存が脅かされるような活性酸素種の脅威にさらされても、ハエは記憶力を保持することが明らかになった。

我々は、記憶を担う神経細胞は活性酸素種に対して高い防御機構を備えているのではないかと考えた。酸化損傷により発現が上昇する*hsp22*、*sod1*、*catalase*は活性酸素種に対する防御機構として機能することが示唆されている。これら遺伝子群が、活性酸素種から記憶力を守る重要な役割を果たしている可能性がある。そこで、これら遺伝子を、記憶中枢のキノコ体でのみRNAiによりノックダウンした。それぞれのRNAiシステムの若齢体を用いて、活性酸素種の

急性投与後に記憶テストを行ったところ、予想通り記憶力の低下がみられた(図b)。この結果から、外的な活性酸素種に対してこれら遺伝子群が記憶力を維持するための防御機構として機能することが示唆された。さらにこれらRNAiシステムは、若齢体の記憶は正常だが、活性酸素種の投与を行わなくてもAMIが亢進することを見出した(図c)。これは、内在性の活性酸素種により記憶が障害されたことを示唆しており、通常は防御機構により内在性の活性酸素種から守られていることを示唆する結果である。活性酸素種は、個体老化における重要な老化因子として考えられてきた。しかしながら我々の研究から、ショウジョウバエにおいて、活性酸素種は加齢性記憶障害の発症原因ではないことが示唆された。さらに、防御機構に欠損があるときのみ、活性酸素種は記憶障害を誘導するという重要な知見が得られた(図d)。一方、ラットでは活性酸素種に対する防御機構が老化とともに低下することが報告されている^[3]。マウスでは、活性酸素種を軽減させるとAMIが改善すると報告されている^[4]。従って、哺乳類では老化とともに活性酸素種に対する防御機構が低下し、その結果、活性酸素種がAMIの一因となる可能性がある。我々

の用いたRNAiシステムは、そのようなAMIを模倣している。このRNAiシステムの解析を進めれば、活性酸素種に対する防御機構の低下に起因するAMIの発症メカニズムを理解できるかもしれない。

参考文献

- 1 Tamura, T. et al. Aging specifically impairs amnesiac-dependent memory in *Drosophila*. *Neuron* 40, 1003-1011 (2003).
- 2 Hirano, Y., Kuriyama, Y., Miyashita, T., Horiuchi, J. & Saitoe, M. Reactive oxygen species are not involved in the onset of age-related memory impairment in *Drosophila*. *Genes, brain, and behavior*, doi:10.1111/j.1601-183X.2011.00748.x (2011).
- 3 Tian, L., Cai, Q. & Wei, H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative damage to macromolecules in different organs of rats during aging. *Free Radic Biol Med* 24, 1477-1484 (1998).
- 4 Liu, R. et al. Reversal of age-related learning deficits and brain oxidative stress in mice with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 100, 8526-8531 (2003).



研究成果

ショウジョウバエ求愛行動を解発するニューロン群の同定

東北大学大学院生命科学研究所 小金澤 雅之

背景

複雑な動物行動はどのようにして生み出されるのだろうか? N. テンパー

ゲンが提唱した生得的解発機構は本能行動の発現を説明する概念であり、その神経生物学的な実体を明らかにすることは神経行動学の最も大きな課題の

一つである。ショウジョウバエの求愛行動は複雑でありながら極めて定型的であることから本能行動のモデルとして広く扱われてきた。求愛行動では、まず雄

は雌に向かって定位・追跡をしつつ前脚で雌の腹部を触り体表に存在するフェロモンを検出する(タッピング)。次に雄は片方の翅を展開し振動する事により種特異的な求愛歌を奏する。続いて口吻で雌の交尾器をなめ(リッキング)、さらに腹部を内側に曲げて交尾試行を繰り返す。雌の受容性が十分に高まった段階で交尾が成立する。これら一連の求愛行動の実現には性決定遺伝子の一つであるfruitless (*fru*)が中心的な役割を果たしている。*fru*の一次転写産物は性により異なるスプライシングを受け、雄型のmRNAからのみ翻訳が起こるため、転写制御因子と推定されるFru蛋白質は雄の神経系にのみ発現する。雄特異的Fru蛋白質の発現は、ニューロンの性的二型を生み出している^[1]。成虫の脳では約2,000個のニューロンが*fru*を発現しており、これらのシナプス伝達を阻害した雄では求愛行動は完全に抑制される。これらのことは、雄型の求愛行動を解発するための神経基盤が*fru*発現神経回路に存在することを示唆するものであった。

fru発現ニューロンの強制的活性化は求愛行動を解発する

もし*fru*発現神経回路が求愛行動の解発を司るならば、その強制的な活性化により求愛行動が人工的に誘起可能なのである。この検証のために、高温で開口する温度感受性陽イオンチャンネルdTrpA1を*fru*発現ニューロンに異所的に発現し、高温下でニューロンを強制的に興奮させることによって、定型的な求愛行動が解発されるかを調べた。*fru*発現ニューロンにdTrpA1を発現した雄を単独で小容器に入れ高温条件下での行動を観察したところ、ターゲットとなる雌が存在しないにもかかわらず、求愛歌生成などの特徴的な運動パターンをもつ求愛行動が解発されることが明らかとなった^[2](図1A~D)。

求愛行動の引き金を引くニューロン群

脳内の*fru*発現ニューロンは約50のクラスターに分類できる^[3]。どのニューロン群が求愛行動を解発する能力があるかを明らかにするため、MARCM

(Mosaic Analysis with a Repressible Cell Marker) 法を用いて、dTrpA1発現を少数の*fru*発現ニューロンに限定する実験を行った。MARCM法では体細胞染色体組換えが確率的に一部の細胞のみ起こるため、組換えが起こった細胞を由来とする細胞群にのみdTrpA1の発現を限定することができる。多数のモザイク個体を作成し高温条件下で誘起される行動を記録した後に、各個体から脳を摘出しdTrpA1と同時に発現させたGFPにより行動実験時に強制的に興奮していたニューロン群を同定した。解析の結果、P1とP2bと名付けられたクラスターが、高温条件下で求愛行動を示したモザイク個体で有意に多く観察された。P1は片側約20個のニューロンから構成され、神経突起を両側の外側原大脳に伸ばしている。一方、P2bは片側約15個のニューロンから構成され、外側原大脳に入力部位と想定される神経突起を展開している。P2bを構成するニューロンは頸部縦連合を下行し胸部神経節に終末を形成している。またP1およびP2bの神経突起は外側原大脳でオーバーラップしていることから両者のシナプス接続が推定された。これらの特徴から、P1クラスターが求愛行動の引き金を引く司令信号を生成し、P2bクラスターはその司令信号を胸部神経節内の運動パターン生成回路に伝える下行性の司令線維であることが示唆された^[2](図1E)。

fru発現ニューロンは雌との接触により活性化される

P1クラスターが求愛行動の司令を生成するならば、通常の求愛行動時にこれらのニューロンは鍵刺激である雌によって興奮すると予想される。この検証には求愛中の個体からニューロン応答を記録する必要がある。我々はまず、半拘束下で求愛行動を観察するシステムを構築した。雄の背中を金属線の先端に固定し、空気圧により浮かせた発泡スチロール球の上を歩かせる。歩行によ

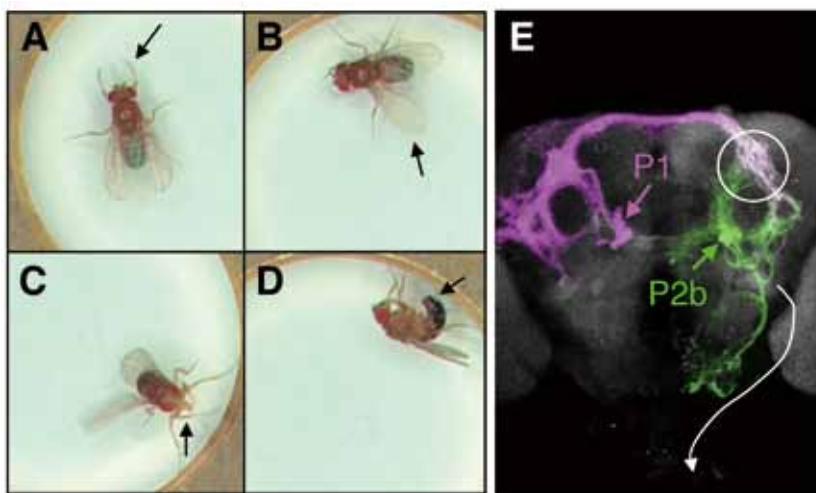


図1 特定の*fru*発現ニューロンの強制的活性化による求愛行動の解発

A~D *fru*発現ニューロンを高温下でdTrpA1により強制的に興奮させると、ターゲットとなる雌がいなくても求愛行動に特徴的な運動パターンが誘起される。Aタッピング。B 片翅展開による求愛歌生成。C リッキング。D 交尾試行。

E モザイク個体脳内のP1クラスター(マゼンタ)とP2bクラスター(緑)。P1クラスターとP2bクラスターを構成するニューロン群は外側原大脳領域(白丸)でのシナプス接続が推定される。P2bクラスターのニューロンは胸部神経節へ軸索を伸ばす下行性介在ニューロンである(白矢印)。

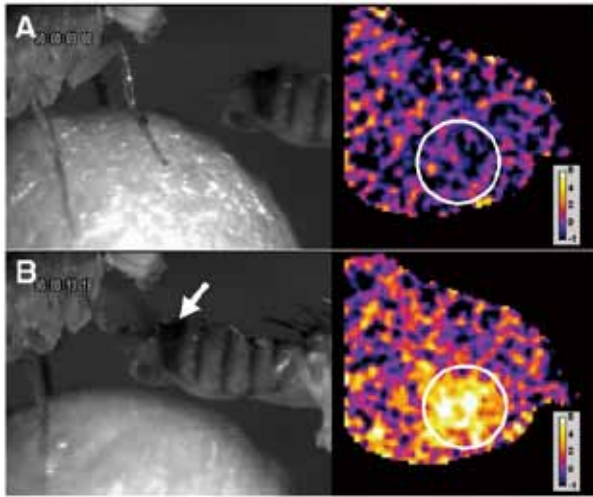


図2 求愛行動時の*fru*発現ニューロン活動のCa²⁺イメージング
*fru*発現ニューロンにYC2.1を発現した雄個体の脳よりCa²⁺蛍光イメージングを行った。A 雌との接触前の雄の様子(左図)と脳内*fru*発現ニューロンのCa²⁺濃度マップ(右図)。B 雌との接触(左図)により外側原大脳領域(白丸)の*fru*発現ニューロン群に一過性のCa²⁺濃度上昇が観察された(右図)。

でもスチロール球が回転するだけで、個体は定位置に固定されたままである。この半拘束下の雄の前肢に雌を接触させると、スチロール球の上で求愛行動を誘起することができた。このシステムを利用して、Ca²⁺感受性蛋白質Yellow Cameleon (YC2.1)を*fru*発現ニューロンに発現し、頭部クチクラの一部を除去し脳が観察できるようにした個体から、求愛行動時のニューロン内Ca²⁺濃度変化を計測した。その結果、雌の接触によっ

て外側原大脳領域のニューロン群に一過性のCa²⁺濃度上昇が観察された(図2)。さらにMARCM法によってレポーター発現細胞数を限定したモザイク個体で解析した結果、雌との接触によって一過性のCa²⁺応答を示したニューロン群はP1クラスターであることが明らかとなった^[2]。

今後の展開

以上の結果は、*fru*発現神経回路が求

愛行動の解発機構の本体であり、P1クラスターがその中核をなしていることを強く示唆する。*fru*発現神経回路でどのように雌由来の感覚情報が処理・統合され、その結果として求愛行動発現の司令が作り出され、さらには特徴的な運動パターンを生み出すのかを解明するためには、求愛行動中の*fru*発現ニューロンの神経活動を電気生理学的に解析することが今後重要となると思われる。

参考文献

1. Kimura, K-I., Ote, M., Tazawa, T. and Yamamoto, D. *Nature* 438, 229-233. (2005)
2. Kohatsu, S., Koganezawa, M. and Yamamoto, D. *Neuron* 69, 498-508. (2011)
3. Kimura, K-I., Hachiya, T., Koganezawa, M., Tazawa, T. and Yamamoto, D. *Neuron* 59, 759-769. (2008)



線虫の3DタイムラプスCa²⁺イメージング

埼玉大学総合研究機構脳科学融合研究センター 安藤 恵子／大倉 正道／中井 淳一

1. はじめに

脳・神経系のダイナミックな神経活動パターンを解析するためのイメージング技術が近年めざましく発展している。その中でも蛍光分子プローブで細胞内カルシウムイオン (Ca²⁺) 濃度変化を測定するCa²⁺イメージングは神経活動を細胞レベルで解析するツールとして汎用されている。特に遺伝子でコードされた蛋白質性のCa²⁺プローブ (genetically encoded calcium indicator: GECI) は、適切なプロモータや付加シグナルを用いて細胞特異的さらには細胞膜やオルガネラ特異的に長期間発現させることができるため、遺伝子操作の可能なさまざまなモデル動物で応用されている。筆者らが解析に用いている線虫 *C. elegans* は発生を通じて体が透明なので生体イメージングに大変適しており、全身の生体Ca²⁺画像化を行なうことができる。わずか302個のニューロンからなるシンプルな神経系の働きで、化学物質、光、温度、物理的刺激に対する感

覚応答だけではなく、複雑な学習行動も示すことが知られている。このような行動の基盤となるのは、前進・後退・停止・方向転換という基本的な運動パターンの組み合わせである。筆者らはこれらの運動パターンの生成・決定の神経機構を明らかにするため、代表的なGECIの1つであるG-CaMP^[1]を用いて神経筋活動の3DタイムラプスCa²⁺イメージング解析を行なっている。今回その手法について簡単に紹介したい。

2. G-CaMPを発現するトランスジェニック体の作成

線虫では細胞特異的なプロモータの情報が蓄積している。目的とする細胞でG-CaMPの発現を誘導するプラスミドをマイクロインジェクション法で生殖巣に導入し、染色体外アレイ (extrachromosomal array) を保持するEx株を得る。Ex株は基本的に外来DNAを持つ細胞と持たない細胞のキメラ個体であることに注意して解析を進める。安定したデータを得るためには

Ex株をγ線や紫外線で処理し染色体外アレイをゲノムへ挿入した株 (Is株) を用いるのが望ましい。G-CaMPは1波長励起1波長測光のGECIであるため、測定中のmotion artifactがシグナルとして検出されることがある。詳細な検討が必要な際には、G-CaMP発現細胞に同時に赤色蛍光蛋白質を発現させた株でG-CaMP蛍光と赤色蛍光の比を測定しこのようなartifactを補正している。

3. サンプルの準備

カバーガラス (24 x 50 mm, 厚さ0.12-0.17mm) をマニキュアなどで張り付けたスライドガラスを二枚用意する。このスライドガラスで両側をはさんだスライドガラスに電子レンジで溶かした2%寒天溶液 (50-100 μl) を滴下し、上からスライドガラスをかぶせて厚さが均一な円形の薄いアガーパッドを作成する。片側のスライドガラスを取り除き、M9バッファを5-10 μl滴下し、個体を数匹おく。気泡が入らないように注意しながらカバーガラスで覆う。線虫はアガーパッドとカバーガラスの間を2次元的にほぼ自由に動くことができるため、自由行動中の神経筋活動を測定することが可能である (図1)。

4. 撮影と画像解析

細胞の活動をリアルタイムで解析するためには高速・高画質イメージングが必須である。そのため高速ライブ画像用共振ガルバノを搭載している共焦点レーザー顕微鏡 (ニコンA1R, ライカTCS SP5 II) や、ニポー式共焦点レーザー顕微鏡 (横河CSU X1) などを用いる。また、対物レンズにピエゾ焦点調

共焦点レーザー顕微鏡 (Nikon A1R MP)

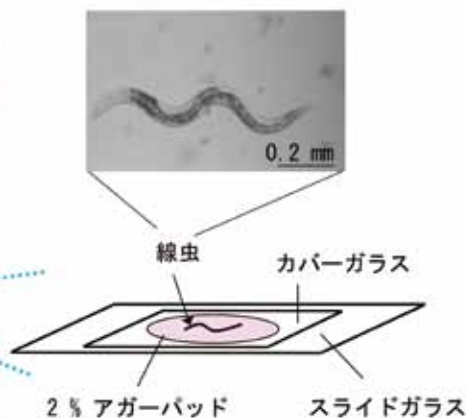
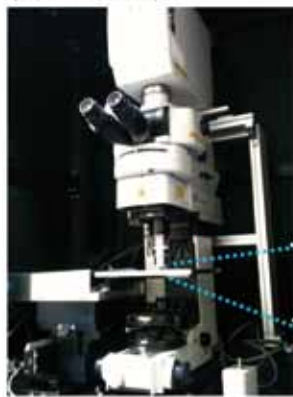


図1 撮影装置とサンプルの準備。スライドガラス上に作成したアガーパッドとカバーガラスの間に線虫をマウントし、ニコンA1R MPで撮影した。対物レンズは10倍、25倍、40倍を線虫の大きさによって使い分けている。

節装置を装着することで、z軸方向の高速画像取得も可能である(図1)。筆者らは正立型共焦点レーザー顕微鏡A1R MP(ニコン)とピエゾ焦点調節装置(MCL)を組み合わせて、毎秒15または30フレーム(512 x 512 画素)でxy画像をz方向に1-3 μmごとに取得し3D画像に再構成している。高倍率での撮影では手動で運動中の線虫を視野に捉える事が困難になる。そのため東北大学の橋本浩一博士、(株)ホークビジョンと共同で線虫を常に視野に補足するauto-tracking装置を開発している。装置は(株)ホークビジョンより購入できる。画像解析はMetaMorph(Molecular Devices)、Image-Pro(Media Cybernetics)などの画像計測ソフトがよく用いられているが、筆者らは画像取得から計測までトータルにサポートされているNIS-element ARソフトウェア(ニコン)を使用している。Tracking optionの機能を追加すると動きに伴う解析に便利である。

5. おわりに

今回紹介した3D タイムラプスCa²⁺イ

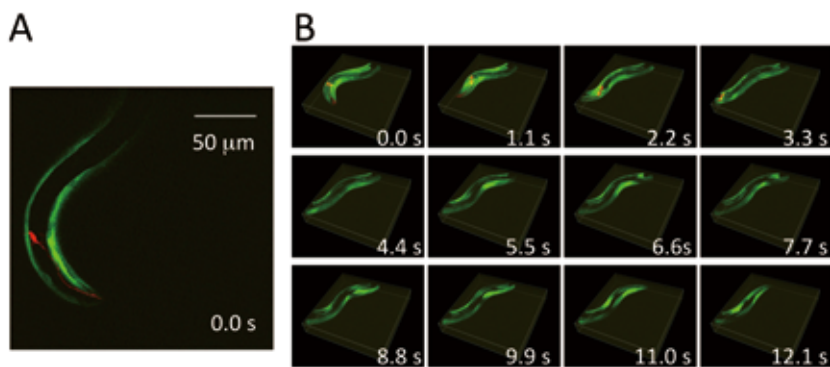


図2 線虫の3DタイムラプスCa²⁺イメージングの例。体壁筋にG-CaMP、AWC感覚ニューロンにDsRedを発現させたトランスジェニック体(1s株)をアガーパッドに載せ、共焦点レーザー顕微鏡(40倍)にて観察した。線虫はアガーパッド上で2次元的に自由に行動できる。(A) 2D画像。(B) 3D画像。毎秒15フレーム(512 x 512 画素)でz方向に2 μm毎に17枚の画像を取得し各時間の3D画像を再構成した。各3D画像は観察しやすいように傾けている。

メージングによって、電気生理学的解析では困難であった自由運動中の多数の神経筋活動の解析が可能になった。線虫は全神経回路網が同定されている唯一のモデル動物であり、既存の解剖データとイメージングに基づく回路機能データを照合して回路動作モデルを導き出し、さらにオプトジェネティクスによるモデルの検証を行うことで運動制御の神経機構が明らかになっていくと思われる。今後、GECIの改良とともに光学系や撮影装置の開発が加速し、高速・

高画質イメージングがより一層進化していく事が期待される。

文献

1. Nakai J, Ohkura M, Imoto K. A high signal-to-noise Ca²⁺ probe composed of a single green fluorescent protein. *Nat Biotechnol.* 2001, 19(2):137-41.



研究技術・手法

霊長類への遺伝子導入技術

京都大学・霊長類研究所 井上 謙一

霊長類は侵襲的な実験に使用される動物の中で進化的に最もヒトに近縁であり、身体の構造や機能もヒトに類似しているため、医学・生命科学の研究にきわめて重要な役割を果たしている。例えば、ヒトでは大脳運動皮質から脊髄へ投射する皮質脊髄路の多くは脊髄前角へ投射して脊髄運動ニューロンと直接結合しており、この構造が手指

運動の巧緻性を支えていると考えられているが、同様の解剖学的特徴を持つのは霊長類のみである。また、特にマカク属は高度な認知課題を学習・遂行する能力に優れており、高次脳機能の解明とその障害を引き起こす精神・神経疾患の病態解明、さらに画期的な治療法の確立に霊長類を用いた研究は欠かせない。しかしながら、霊長類における

遺伝学的操作手法の適用は、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなどの小型モデル動物と比べると大きく遅れている。

近年、新世界ザルであるマーモセットにおいて、発生工学的手法を用いてトランスジェニック動物が作出され、系統化が可能であることが世界で初めて示された^[1]。この手法は、特に神経変性疾患

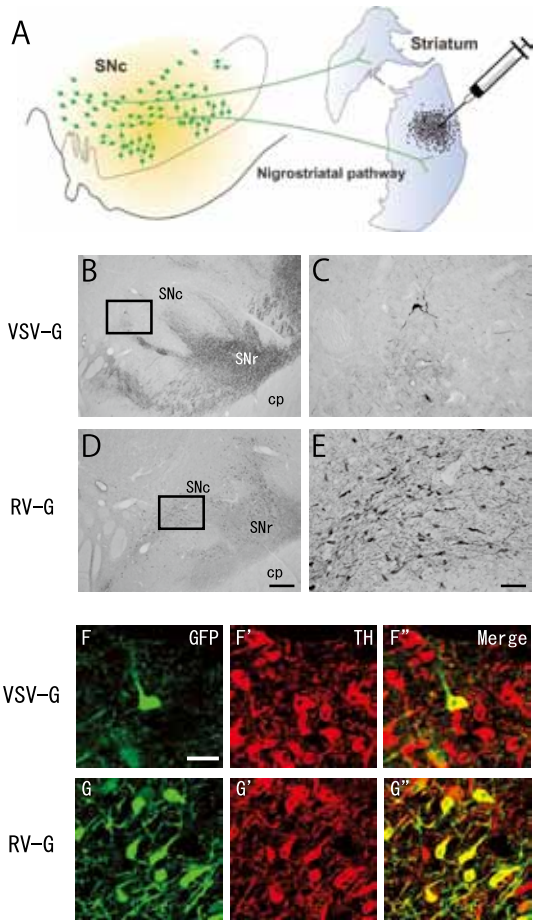


図1 サル線条体へのGFP発現改変レンチウイルスベクター注入後の黒質ドーパミン神経細胞の逆行性ラベル(文献5より改変)
 A:ドーパミン作動性黒質線条体神経路の模式図。B: VSV-Gを外被タンパクにしたベクターを注入後のGFPラベル。強い順行性ラベルが黒質網様部(SNr)にみとめられるのに対して、黒質緻密部(SNc)におけるドーパミン神経細胞の逆行性ラベルはほとんどみとめられない。D:外被タンパクをRV-Gに置換した改変ベクターを注入後のGFPラベル。ドーパミン神経細胞の逆行性ラベルが著しく増加している。C,E:逆行性にラベルされたドーパミン神経細胞(B,Dの四角領域の拡大像)。cp, 大脳脚。F-F'',G-G'': VSV-GあるいはRV-Gを外被タンパクにしたベクターを注入後にGFPでラベルされたドーパミン神経細胞のチロシン水酸化酵素(TH)との二重免疫蛍光標識。

モデルの作出によって精神・神経疾患研究分野に大きく貢献すると考えられ、今後の発展が期待される。他方、感覚機能や運動機能だけでなく、学習・記憶や認知などのさまざまな高次脳機能や、それらを支える神経回路に関する解剖学的、生理学的知見がかなり集積されているマカク属における発生工学的手法の適用は未だ困難である^[2]。そのため、霊長類(特にマカク属)において分子から細胞、システム、さらに病態に至る多面的な研究を神経回路レベルで展開するためには、霊長類の遺伝学的操作を実現する独自の手法が必要となる。筆者らは、霊長類においてニューロンの軸索末端より感染し逆行性に遺伝子導入できるウイルスベクターを開発し、このベクターを用いて特定の神経路をターゲットとした遺伝子操作技術を実現したので本稿で紹介したい。

非増殖型組換えレンチウイルスベクターは、長期持続的な導入遺伝子発現

能を有することから、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターと並び、さまざまな脳科学研究に利用されている。筆者らの研究グループが以前、HIV-1由来のレンチウイルスベクターの霊長類脳における感染動態を調べたところ、注入部位では高効率なウイルス感染が認められたが、軸索末端からの逆行性感染はごく僅かであった^[3]。そこで、筆者らは福島県立医科大学の小林和人博士との共同研究により、このレンチウイルスベクターに優れた逆行性感染能を付与することを試みた。実際には、ニューロンの線維終末から細胞体に伝播する逆行性感染を特徴とする狂犬病ウイルスに注目し^[4]、ウイルスベクターの感染性を決定する外被蛋白に、通常用いられる水疱性口内炎ウイルスの外被タンパク(VSV-G)ではなく、狂犬病ウイルスの外被タンパク(RV-G)を利用した^[5]。両ウイルスは同じラブドウイルス科に属し近縁であるため、ベクター回収効率に大き

な影響を与えずにその感染動態を狂犬病ウイルス様に変化させることができるかと予想された。事実、GFPを導入遺伝子としたこの改変レンチウイルスベクターをサルの線条体に注入したところ、従来のベクターに比べて約30倍の効率で、線条体に入力する黒質や大脳皮質前頭葉の運動野、視床のニューロンの逆行性ラベルが確認された(図1)。また、RV-GとVSV-Gとのキメラ蛋白質を利用すると、ベクターの逆行性感染効率が大幅に向上することも確認された^[6]。

この改変レンチウイルスベクターをターゲットとなるニューロンの線維終末が分布する領域に注入することにより、逆行性輸送を介して細胞体が存在する領域に目的遺伝子を導入できる。さらに、このような遺伝子導入技術と、Cre-loxP部位特異的組換え反応、あるいはテトラサイクリン誘導性転写制御システムを組み合わせると、特定の神経路を構成するニューロン集団における遺伝子制御が実現できる(図2)。実際に筆

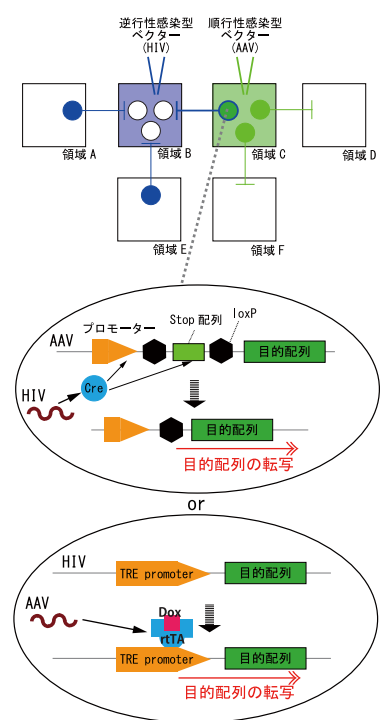


図2 神経路選択的遺伝子発現誘導法の模式図
 Cre-loxP部位特異的組換え法(flox-stop)あるいはテトラサイクリン誘導性転写制御システム(Tet-On)を利用した場合を示した。



者らは、Creリコンビナーゼ遺伝子を組み込んだ逆行性感染型レンチウイルスベクターをサル線条体に注入し、黒質にloxP-stop配列とGFP遺伝子を挿入したAAVベクターを注入して、ドーパミンニューロンでのみ選択的にGFPが発現することを検証し、霊長類において神経路選択的な遺伝子操作が可能であることを確認した。また、オプトジェネティクスを応用すれば、特定の神経路を形成するニューロンの活動を選択的かつ高い時間解像度で制御することが可能に

なると考えられる。今後このような技術をさらに発展させて、高次脳機能の解明や精神・神経疾患の克服に資する独創的なアプローチが次々と実現されることが期待される。

参考文献

1. Sasaki E, Suemizu H, Shimada A et al: *Nature* 459; 523-527, 2009
2. Yang SH, Cheng PH, Banta H et al: *Nature* 453; 921-924, 2008
3. Kitagawa R, Miyachi S, Hanawa H: *Neurosci Res* 57: 550-558, 2007
4. 高田昌彦、井上謙一、宮地重弘: *Brain and*

Nerve 62: 221-230, 2010

5. Kato S, Inoue K, Kobayashi K et al: *Hum Gene Ther* 18: 1141-1151, 2007
6. Kato S, Kobayashi K, Inoue K et al: *Hum Gene Ther* 22: 197-206, 2011



研究技術・手法

細胞膜電位の時空間計測法

大阪大学・医学系研究科 筒井 秀和

細胞膜、電場

Frickeが赤血球のサスペンション溶液の電気的特性を解析し、容量成分が厚さ33Å程度の膜に由来するのではないかと予想を立てたのは1920年代の事である^[1]。細胞膜の厚さを生きている状態で正確に測ることは今でも難しいが、30～100Å程度と考えられている。一つのGFP分子が50Åぐらいなので、これは非常に薄い。そこに、およそ数十mVの電圧がかかっている。1.5Vの乾電池よりはだいぶ低いものの、乾電池にはセンチメートルの大きさがある。電場[V/cm]に換算すれば、細胞膜にかかる電場は、日常ではあまり見ることのない強いものである事がわかる。神経、筋、分泌線など、生体のさまざまな場所でのこの電場が情報伝達に使われている。化学物質に基づく重要な情報伝達因子は沢山あるが、いずれも、その伝達は拡散に頼る。それに比べ電気信号は速い。小分子の拡散速度をはるかに超え、時速250キロ

を記録することも出来る。「いてー」、通勤ラッシュの山手線で足を踏まれてしまったとしよう。転写調節や酵素反応の寄与はほとんどない、生体の電気仕掛けの側面が現れる瞬間である。

膜電位感受性色素

神経インパルスの生成メカニズムが解き明かされたのと、ほぼ同時期に、時空間計測法の研究が始まった。神経回路を行き交うインパルスの可視化を目指し、イカの神経軸索をさまざまな色素で染色し、吸収や蛍光、複屈折、など様々な光学特性の電位依存性を調べたのはCohenらである。現在市販されているいくつかの電位感受性色素は、彼らの研究がルーツとなっている。速い応答速度を持つもの、信号変化の大きいもの、などが使えるが、残念ながらその両方を満足するものはまだない。

蛋白質性の膜電位プローブ

電位感受性色素で組織を染色する場

合、特定の細胞だけを染める事は通常難しい。見ている光学信号が、はたして複雑な神経回路を構成するどの種類の細胞に由来するのか、神経科学者にとっては大問題である。蛋白質で出来たプローブであれば、遺伝子として導入し、プローブそのものは細胞に作ってもらうことが出来る。特定の細胞でのみ作らせるために細胞種特異的なプロモーターが使われる。初の蛋白質性プローブは、GFPの発見が大きなきっかけとなり、Isacoffらが報告した^[2]。即ち、Shaker(電位依存性カリウムチャンネルの一種)チャンネルのポアドメインの電位依存的な構造変化をGFPの蛍光変化として検出することに成功した。残念ながら、このプローブは実用的な場面でなかなか使われるようにならなかった。安定的なトランスジェニック動物の作成もなかなか難しいと聞く。詳細は明らかでないが、Shaker型のチャンネルはもともと膜興奮性の調節に重要な役割を持っていて、そのShakerと良く似たプローブが入り

込む事で本来相互作用していた分子群と干渉が起きてしまうのかもしれない(Shaker自身、四量体で機能する)。

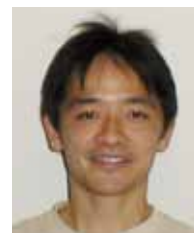
電位依存性チャネルは「電位センサードメイン」と呼ばれる特徴的な四回膜貫通の部品を持つ。電場変化を感知して構造変化を起こし、それが隣接するイオンの通り孔の開閉を制御する。電位センサードメインは、長い間イオンチャネルの部分構造と考えられていたが、岡村らは、イオンの通孔ではなく脱リン酸化酵素とカップルしている蛋白質を発見し、それが独立した機能単位である事を明らかにした^[3]。さらに、それは単量体として機能することも明らかにされた。これを膜電位プローブの材料として用いれば、先ほどのShakerでの問題点

がクリア出来そうである。実際、Knopfelらや我々らにより、プローブが作られた^[4,5]。我々は、例えば、ニューロンの単一活動電位の可視化^[5]や、心筋特異的に発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製し、生きたまま、心臓の膜電位動態を計測する事などに成功している^[6]。

このように、膜電位の時空間計測は古くから続く生理学の課題である。最近はロドプシン系の蛋白質を用いた計測法が発表され、話題になっている。主にプローブの進化という側面から述べてきたが、プローブだけでなく、光学系や検出器などの技術革新もまだまだ必須であろう。我々は、さらなる高速・高感度計

測を目指し、電位センサードメインの動作原理の理解や、新しい計測原理の探索などに取り組んでいる。

1. 'Membranes, ions, and impulses' by Cole, K.S. University of California Press, 1968
2. Siegel, S. et al., *Neuron* 1997; 4: 735-741.
3. Murata Y, et al. *Nature* 2005;435:1239-1243.
4. Dimitrov, D. et al. *Plos One*, 2007; 5: e440.
5. Tsutsui H, et al., *Nat Methods* 2008; 5:683-685.
6. Tsutsui H, et al., *J. Physiol* 2010;



REPORT

光操作研究会

2011年9月29, 30日に、岡崎の生理学研究所において生理学研究会「神経活動の光操作(行動制御への応用)」が行われた。領域ではこの研究会をミニワークショップと位置づけ、共催という形でサポートを行った。領域内から16名の研究者が本研究会へ参加し、総参加人数は200名を超える盛況な会となった。15の講演があり、本領域からは2名の先生(佐藤守俊、橋本浩一両先生)が講演された。講演内容は、哺乳動物へのオプトジェネティックの適用、深部イメージング、新しいオプトジェネティックツール、顕微鏡技術、画像処理など多岐にわたり、それぞれについて、活発な情報交換が行われた。神経活動のイメージング・光操作については、技術の進歩のスピードがきわめて早い分野であり、研究会を通じた情報交換は班員内外にとって非常に有意義なものであったと思う。

東島真一／岡崎統合バイオサイエンスセンター



研究室紹介

京都大学・学際融合教育研究推進センター
生命科学系キャリアパス形成ユニット 江島グループ

京都大学・生命科学系キャリアパス形成ユニット 江島 亜樹

好みのタイプじゃないのに気に入ってしまう・・・、そんな経験が誰にでもあるのではないのでしょうか。見た目も性格もちっともいいとは思えないのに何故か惹かれてしまうのは、それはもしかしたらフェロモンのせいかもしれません。

本能が決めるパートナー

フェロモンとは「動物個体から放出され、同種他個体に特異的な反応を引き起こす物質 (Karlson & Lüscher 1959)」と定義される化学物質で、異性を惹きつける性フェロモンだけでなく、アリの道しるべフェロモンや、ゴキブリの集合フェロモン、ミツバチの警告フェロモンなどいろいろあります。私たちヒトもフェロモンを持っています。1995年、スイスの研究者Wedekindらはベルン大学の学生の協力を得て、男子学生に2晩着てもらったTシャツの匂いを女子学生に嗅いでもらい、その匂いの好感度を十段階評価でスコアするという実験を行いました。その結果、女子学生は、自分と異なる免疫遺伝子型をもつ男子学生の匂いを「好ましい」

と感じ高いスコアをつける事がわかりました。面白い事に、避妊用ピルを服用していた女子学生のつけたスコアでは区別が見られなかったそうです。遺伝子型の異なるパートナーを選ぶという事は、近親交配を避け、さらには子孫の免疫力を高めるという利点が期待されるため、匂いによって、無意識に自分に「ふさわしい」パートナーを選別しているのではないかと考えられています。迷った時に直感に従ってみる、というのはあなたが間違いないのです。

第一印象から決めてました

私たちが研究に用いているショウジョウバエ、彼らのパートナー選びに迷いはありません。なぜなら、フェロモンとして働く体表クチクラの炭化水素が、種や雌雄の違い、さらには性的成熟度や交尾経験の有無まで教えてくれるからです。ショウジョウバエのオスは、これらをきちんと見分けて、自分を受け入れてくれそうな同種のメスに積極的に求愛アピールをします。この「感覚刺激→求愛」の行動パターンの大部分は本能として生得的に決まっているものですが、状況に応じて後天的に調節できる部分もあります。それが1979年にSiegelとHallにより報告された「求愛学習 (courtship conditioning)」と呼ばれている現象で、一生懸命求愛してもメスが交尾を受け入れてくれない状況が続くと、オスはそれが報われない努力である事を徐々に「学習」し、求愛量や求愛頻度を低下させます。(図1)

失恋の匂い

この求愛意欲の低下は活発な求愛を続けた事による「疲労」のせいではない事が分かっています。というのも、交尾拒否をしていたメスを取り除き、代わりに違う匂いのするメスと一緒にすると、この失意のオスは俄然元気を取り戻してせっせと求愛を始めるからです (Ejima et al. 2005)。この事から、私たちは、求愛学習の際には、オスは、フラれた経験と相手の匂いを結びつけ、そのメスの匂いへの嗅覚感受性を低下させる事によって特異的に求愛を抑制しているのではないかと考えました。そこで、まずは、オスの嗅覚系においてフェロモンがどのように認識(コード)されているのか調べるため、生きたハエにおける神経の活動を観察するリアルタイムイメージングの実験装置を立ち上げました。

匂いに反応して光る脳

リアルタイムイメージングは、神経活動を可視化する蛍光レポーターを細胞特異的に発現させ、その蛍光強度の変化を記録する事で神経の刺激応答を非侵襲的に観察する技術です。本研究では、細胞内カルシウム濃度変化に反応する蛍光タンパクGCaMPをレポーターとして用い、GCaMP遺伝子を各嗅神経で強制発現させたハエを作成しました。このハエの脳を露出させた状態で顕微鏡下に固定し匂い刺激を与える事で、幅0.5mm以下という微小な脳内の様々な神経の活動を、無麻酔下でリアルタイムに観察する事が可能になります。(図2)

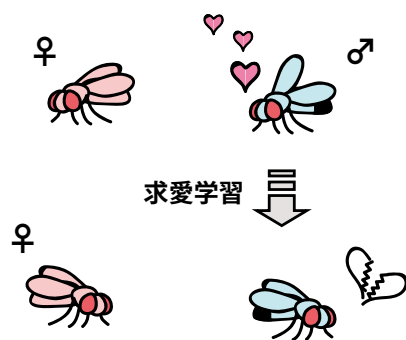


図1 courtship conditioning

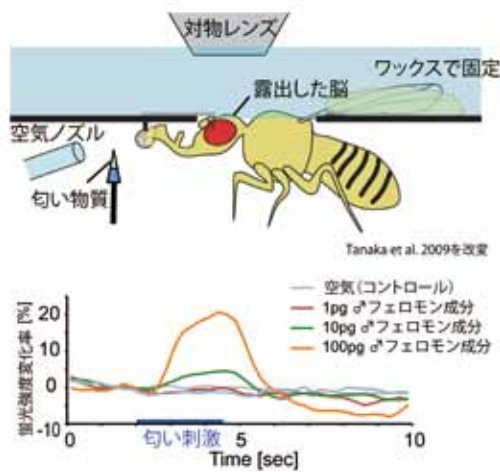
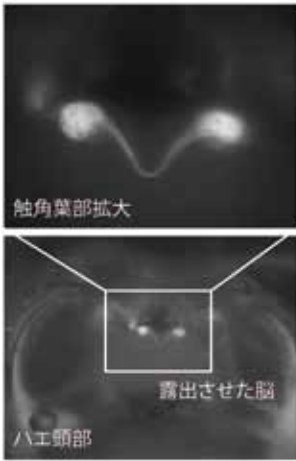


図2 嗅神経特異的なGCaMP遺伝子の発現とフェロモン刺激に応答した蛍光強度変化

私たちは、従来の技術に匂いの投与方法などの改良を重ね、ハエの嗅神経が、10pgという微量なオスフェロモン成分へも応答する事を明らかにしました。オス一匹あたりが持つ分量が約200ngである事を考えると、その2万分の一の量を感知している訳ですから驚くべき感度の高さです。では、オスはどのようにして自分自身のフェロモンの匂いに邪魔されずにこのわずかな匂いの違いを識別する事ができるのでしょうか？

氏が育ちか、ハエのフェロモン感受性

長時間同じ匂いにさらされているとその匂いをあまり感じなくなる現象はよく

知られています。最近話題の加齢臭などが自分ではなかなか気づきにくいのもこのためです。この現象は「感覚適応」もしくは「匂いの適応」と呼ばれ、新たな匂いに選択的に反応するために恒常的な匂いに対する神経応答を低下させるものと考えられていますが、その神経制御機構はわかっていません。現在、私たちは、匂いの適応を制御する神経分子機構を明らかにするため、ショウジョウバエが得意な遺伝子改変技術とリアルタイムイメージング技術を組み合わせ

て研究を進めています。この研究を発展させ、将来的には、育った環境や求愛経験によって匂いの感受性がどのような影響をうけるのか、さら

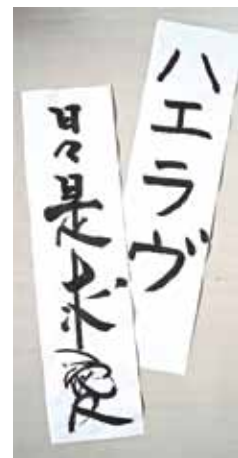
にはそれが個体にとってどのような意義を持つのか、彼らのロマンスを見守りつつ明らかにして行きたいと考えています。

ラボの生活

私たちが所属する京都大学・学際融合教育研究推進センター・生命科学系キャリアパス形成ユニットは、10名の特定助教に准教授・講師を加えた全13人の若手リーダーがそれぞれのグループを率いて研究を進める学内組織です。研究内容は、物理計算や癌研究など多岐に渡っていますが、居室や研究スペースだけでなく機器を共有したり、消耗品を共同購入したりとグループの枠を超えて全体で一つのチームのような連帯感があります。定期的に行われるユニット内セミナーでは、分野を超えて広く意見やアドバイスの交換が行われ、ベンチを離れて温泉蟹旅行やソフトボール大会、釣り合宿、鶺鴒いツアー・・・最近では餅つきと書き初め大会が行われたりとリフレッシュのためのイベントにも事欠かない活動的な研究環境となっています。(図3)



図3 2011年12月28日午前10:30現在のラボメンバー



研究室紹介

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻
脳回路構造学研究室

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 脳回路構造学研究室 上川内 あづさ

私たちの研究室は、名古屋大学大学院理学研究科に作られた新設の研究室です。私は2011年9月にこちらに着任させて頂きました。最初は一人からスタートした研究室ですが、徐々に人が増え、現在は私を含めて5名のメンバーで研究を進めています。理学研究科がある名古屋大学東山キャンパスは、地下鉄名城線の名古屋大学駅の目の前に広がる広大な敷地を持ち、常設の保育園や学童保育が整備されています。敷地内には自然も多く残されていて、夏にはスズメバチやミツバチ、カラフルな蝶などのいろいろな昆虫に出会うことができます。このような恵まれた環境の中で、私たちはショウジョウバエという小さな昆虫を使った研究をしています。研究目標は、「脳」という、巨大なブラックボックスの内部構造を理解すること。そのために、私たちの脳と比べて比較的小規模な脳を持つショウジョウバエを、研究対象に選んでいるのです。

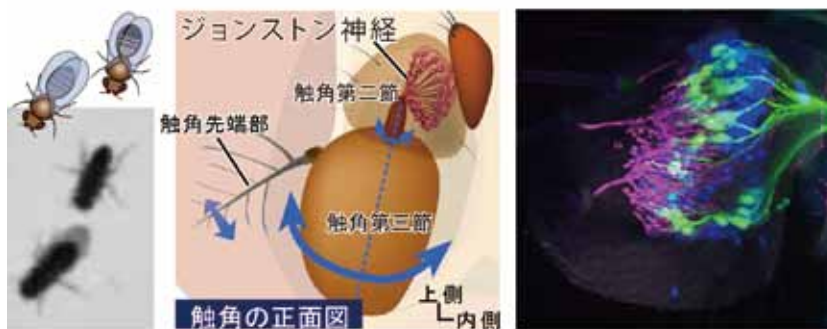
私は学生の頃から、脳というシステムにとっても興味を持ってきました。私たちの脳は、いろいろな種類の感覚情報を受け取って、それを個人の内的な欲求と照らし合わせることで特定の選択を取り出す、一種の情報処理装置としてとらえることが出来ます。このような脳がどのような仕組みで動いているのかを知ることは、私たち自身を理解するためにはとても重要なのですが、私たち人類はまだ、その理解に到達できていません。脳の中ではたくさんの細胞が神経回路という複雑な配線を作って絡み合っているため、特定の状況でどのような神経回路がどのように動作しているのか、

その全貌がよくわからないのです。私は、ショウジョウバエという、小さな脳を持つモデル動物を利用することで、神経回路レベルでの脳の動作原理の解明に到達したいと考えています。ここ名古屋大学大学院理学研究科には、線虫を使って神経回路の動作原理を研究されている森郁恵教授や、小型魚類を使った脳研究をされている小田洋一教授の研究室など、神経機能の研究グループが同じ建物の中で密集しています。このような研究グループと日常的に議論できる、という地の利を生かすことで、私たちの研究が世界の脳研究に貢献していけたらと願っています。

ショウジョウバエ聴覚系の
神経解剖学

2002年に学位を取った時に私の頭を占めていたのは、何をどのようにして研究していったら、脳の理解につながるのだろう、ということでした。学生時代には東京大学大学院理学系研究科の久保健雄教授のご指導のもと、「ミツバチの社会性を司る分子・神経的基盤」を研究し、昆虫を使った脳研究の面白さ

や発展性に魅了されました。また、その研究を通じて、動物どうしが情報を伝え合う「個体間コミュニケーション」という現象の面白さにも魅了されました。研究者として生きていくのならば、これらの現象を扱っていきたいと思うようになり、当時、世界的にも解析があまり進んでいなかった「ショウジョウバエの聴覚系」に着目しました。ショウジョウバエの雄は雌に求愛する時、「求愛歌」と呼ばれる羽音を奏でます。この羽音は種ごとに特徴的な時間パターンを持っていて、この音を聞くと雌雄ともに配偶行動が促進されます。このことは、ショウジョウバエの脳が、(1)特定の音を背景雑音から選別してその音パターンを抽出する、(2)受け取った音の価値を判断する、(3)適切な行動に結びつける、という段階的な情報処理を行っていることを意味します。私は、このような音の情報処理を担う脳の神経機構の理解することで、脳の理解につなげていきたいと考えました。そこで、当時基礎生物学研究所におられた伊藤啓准教授(現:東京大学)の研究グループに参加させて頂き、3年間かけてじっくりと聴覚系の神経



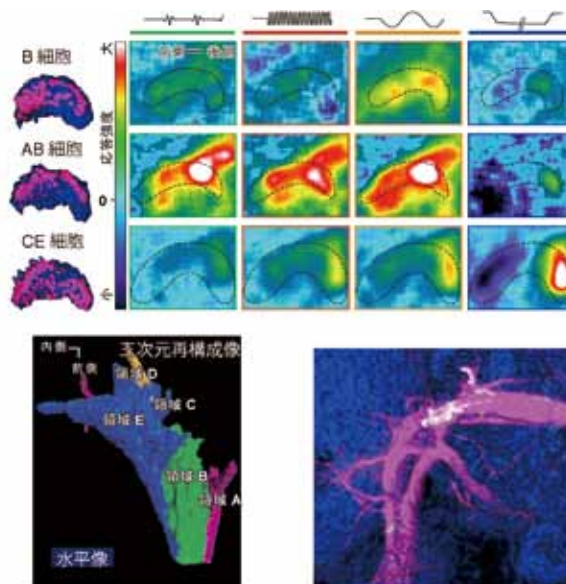
雄は求愛歌を使って雌に求愛する。触覚にある感覚器(ジョンストン器官)が「耳」として働く。ジョンストン器官の感覚神経(ジョンストン神経)の一部をGFPでラベルした。

解剖学を行いました。その結果、ショウジョウバエの「耳」(触角感覚器)の感覚神経細胞と脳の一次中枢の間に、厳密な相関地図があることを発見しました。さらにその後、ドイツのケルン大学のMartin C. Göpfert教授(現:ゲッティンゲン大学)の研究室に参加して、ショウジョウバエの「耳」内部の細胞応答を可視化する実験系を立ち上げました。また、伊藤啓准教授との共同研究により、特定の神経細胞の伝達を阻害したショウジョウバエの行動解析も進めました。その結果、ハエの「耳」は異なる投射先を持つ感覚細胞群が音と重力・風を分担して受容するセンサーであり、哺乳類の蝸牛・耳石器官といった内耳システムと機能的に似ていること、さらに音と重力の情報をそれぞれ処理する中枢神経回路の構造も、哺乳類と類似していることを発見しました。ショウジョウバエ研究により解明された情報処理機構が、動物一般の脳の動作原理の理解につながるのではないかと、との期待が膨らんでいます。

神経解剖学を基盤としたシステムニューロバイオロジーへ

2008年に東京薬科大学生命科学部に助教として赴任し、宮川博義教授、森本高子准教授のご理解のもと、ショウジョウバエ聴覚系のさらなる研究を押し進めました。これまでの研究からは、音が脳に伝わる段階での神経機構は解明されましたが、脳の中でどのような神経細胞がどのような情報処理に関わるかは全く分かっていません。そこで、ショウジョウバエ聴覚系を構成する全神経回路の全体像の包括的理解を目指して、聴覚細胞から情報を受け取る、

カメレオン蛋白質を使ってジョンストン神経の応答を可視化した(上段)。ジョンストン神経で受け取られた情報は、脳内部の特定の領域に投射する(下段)。



脳内部のより高次な聴覚神経細胞の体系的な同定プロジェクトを開始しました。現在は名古屋大学にて、引き続きこのプロジェクトを進めています。私たちは現在、このような神経解剖学的なアプローチの他にも、カルシウムイメージング法を利用した神経生理学や、神経機能を操作した個体の行動解析などといった、多階層に渡る実験を組み合わせて神経機能を探る、というシステムニューロバイオロジー的な手法を採用しています。私たちはこのような神経解剖学を基盤としたシステムニューロバイオロジーにより、音コミュニケーションを可能にする聴覚情報処理システムの動作原理を解明していきたいと考えています。本領域関連の先生方には、領域会議などでの議論を通じて大変お世話になっております。今後ともご指導ご鞭撻を願いますとともに、微力ではありますが、私たちの研究が、本学術領域研究の発展に貢献できればと願っております。

なお現在、私たちの研究グループでは、研究に参加して頂ける大学院生、技術補佐員や博士研究員を募集しています。興味をお持ちの方は、ぜひ私の方までお問い合わせ頂ければと思います。

文献

1. 上川内あづさ, 伊藤啓 (2011) 実験医学 29(4), 538-543.
2. Kamikouchi A, Wiek R, Effertz T, Göpfert MC, Fiala A. (2010) Nat Protocols 5, 1229-35.
3. Kamikouchi A, Albert JT, Göpfert MC. (2010) Eur J Neurosci 31, 697-703.
4. Kamikouchi A, Inagaki HK, Effertz T, Fiala A, Hendrich O, Göpfert MC, Ito K. (2009) Nature 458, 165-71
5. Kamikouchi A, Shimada T, Ito K. (2006) J Comp Neurol 499, 317-56.



研究室紹介

国立遺伝学研究所新分野創造センター
運動神経回路研究室

国立遺伝学研究所新分野創造センター運動神経回路研究室 平田 普三

静岡 静岡県三島市:国立遺伝学研究所(遺伝研)は静岡県三島市にあります。名古屋駅からは、新幹線+タクシーで2時間かかってしまいますが、東京駅からだと、新幹線ひかり号45分+タクシー15分の計60分で来られます。意外と東京から近いでしょう。三島は伊豆半島の付け根にあり、気候は温暖で年間を通して過ごしやすい、いつでも富士山を眺望できることもこの地の利点です。周辺には温泉が多く、鉄分を多く含む赤湯を楽しめる竹倉温泉へは遺伝研から徒歩15分です。

遺伝研

遺伝研は航空機用の機関銃・弾丸等の工場跡地に戦後作られた国立の研究所です^[1]。遺伝研には40余りの研究グループがあり、各グループは広い意味で遺伝に関する研究をしています。各グループの規模が大学の研究室に比べて小さいためか、研究室の垣根は低く、研究交流は盛んに行われています。私は2010年7月から遺伝研の新分野創造センターに所属し、研究室を主宰しています。新分野創造センターとは若手研究者育成の目的でテニュアトラックの准教授を集めた所内組織で、現在、私を含めて6人の准教授がこのセンターで、それぞれ研究室をもつ機会を与えられています。新分野創造センターの各准教授は独自の研究スペースをもち、自由に研究を進められる環境を保障され、それぞれ別の生物を材料として研究しています。私たちの研究室ではゼブラフィッシュを研究材料としています。研究室内に独自のフィッシュルームがあり、5000

尾のゼブラフィッシュを飼育して研究をしています。

ゼブラフィッシュ

ゼブラフィッシュはインド原産の淡水性熱帯魚で、コイやキンギョと近縁です。研究室レベルでの変異体スクリーニングが可能な脊椎動物であり、1990年代から主に発生生物学の分野で初期発生、器官形成の研究に使われてきました。胚期から稚魚期まで体が透明なので蛍光トレーサーやGFP, GCaMPを用いた細胞の移動や形態変化、Ca濃度変化などのライブイメージングが盛んに行われています。近年、色素を欠く系統が作製され、ゼブラフィッシュ成魚を用いた脳活動のライブイメージングも可能になり、神経科学の分野ではcomplex behaviorの動物モデルとしても注目されています。

研究テーマ

私たちの研究室では、動物がどのように運動機能を獲得し発達させていくか、特に運動制御に重要なグリシン作動性シナプスがどのように形成されるか、についてゼブラフィッシュをモデルに研究しています。ゼブラフィッシュの発生は速く、受精後21時間までには触刺激により誘発される逃避運動が見られることから(図1A)、一次感覚ニューロンから介在ニューロンを介して運動ニューロン、さらに筋までという運動神経回路が1日以内に形成されることが分かります。この逃避運動は受精から2日以内に高度にオーガナイズされた泳動に変わります(図1C)。私は逃避運動の異常を指標にして、これら初期の運動の形成・発達に異常のある変異体をスクリーニングし、変異体の解析を足がかりに運動の研究を進めてきました^[2-6]。グリシン受容体の変異体では、グリシン作動性

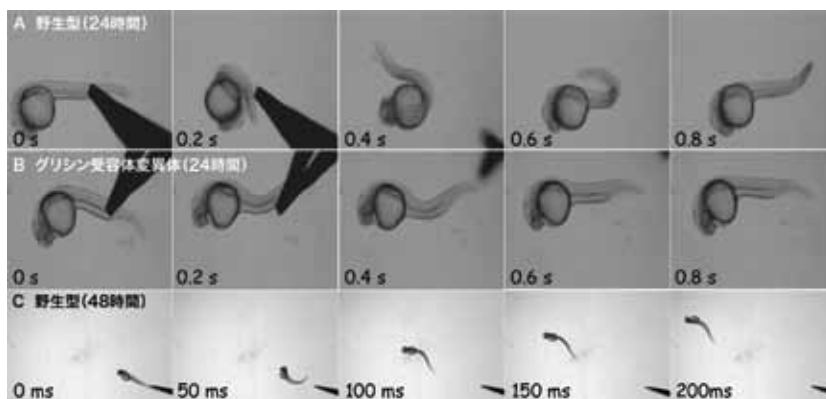
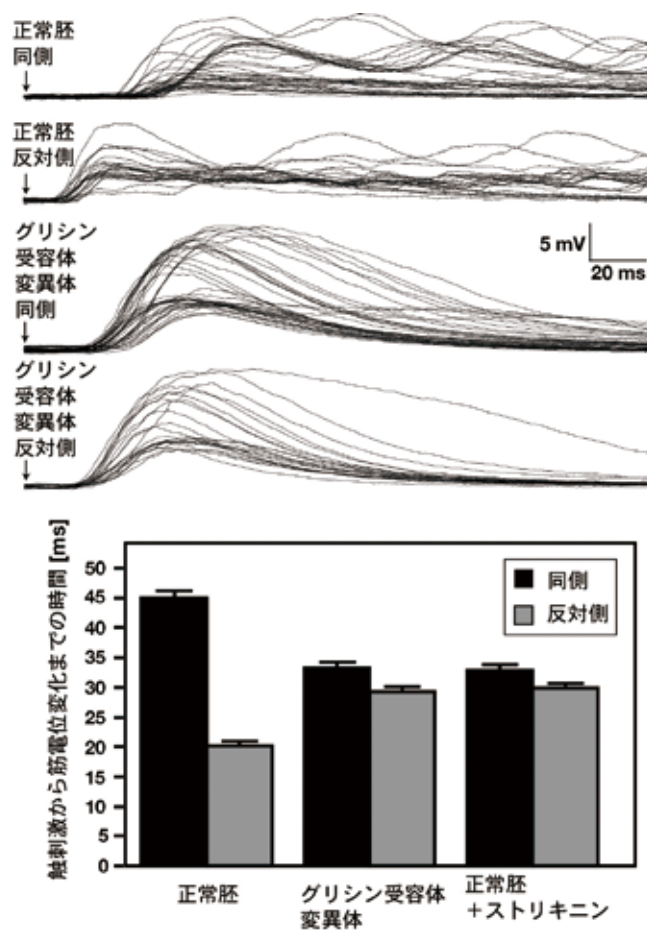


図1 ゼブラフィッシュの運動とその異常

- A. 受精後24時間の野生型ゼブラフィッシュの逃避運動。ゼブラフィッシュをピンセットでつついて触刺激を与えると、尾を左右に1~2回振る逃避運動をする。
B. グリシン受容体を欠く変異体では体側の筋が左右同時に収縮し、尾を背側に曲げて硬直する異常運動をする。
C. 受精後48時間のゼブラフィッシュの泳動。触刺激を与えると、素早く逃げる。

のシナプス伝達が欠損し、運動時に形成される左右の神経活動リズムが消失し、本来は左右交互にバースト発火するはずの運動ニューロンが左右同時に活動し、全身の筋を一斉に収縮させることで、変異体が硬直する異常運動をすることを見いだしました(図1B, 図2)^[3]。正常なゼブラフィッシュ個体をグリシン受容体の阻害剤であるストリキニンで処理しても、グリシン作動性のシナプス伝達が消失するので、これと全く同じ異常運動が見られました。グリシン受容体は脊髄のニューロンでは、受精後2日以内にポストシナプスにクラスターを形成します^[7]。ストリキニンをゼブラフィッシュに作用させる実験をしていくうち、私たちはストリキニン存在下でゼブラフィッシュを発生させると、グリシン作動性のシナプス伝達が消失するだけでなく、受容体のクラスター形成が見られなくなることに気づきました。このことは、グリシン受容体のクラスター形成にはグリシン作動性伝達が必要であることを示唆しており、グリシン作動性シナプスはin vivoで活動依存的に形成されると云えます。ゼブラフィッシュをストリキニン存在下で発生させるとい、私たちの簡単なアッセイは、シナプスの可塑的形成の新しい実験系になるのではないかと考えています。グリシン作動性シナプスの活動依存的形成の分子基盤理解を目指して現在は、マウスナー細胞というゼブラフィッシュ1個体に1対しかない同定

図2 グリシン受容体変異体は左右の筋を同時に収縮させて硬直する筋電位変化を記録することで、触刺激を与えてから運動を開始するまでの時間を測定することができます。グラフは刺激後の筋電位変化を複数回記録し、重ねたものである。刺激を体側の片側に与えると、ゼブラフィッシュは刺激と反側側へ逃避しようとし、同側の筋よりも反対側の筋を先に収縮させる。しかし、グリシン受容体の変異体ではこの時間差がなく、脱分極が左右同時に起こるので硬直性の異常運動をする。



可能ニューロンに注目してグリシン作動性シナプスの経時解析を行っています。

研究室のメンバー

現在、2名の博士研究員、3名の研究補助員、私の計6人で研究を進めています(図3)。また、前任地の名古屋大学大学院理学研究科の小田洋一教授のご協力のもと、名古屋大学の大学院生ともシナプス形成の研究を行っています。それぞれ、受容体動態のライブイメージング、ポストシナプス分子の探索など別々

のアプローチからシナプス形成と運動発達と云う巨山の登頂にトライしており、それぞれの展開、将来の融合を楽しみにしています。

参考文献

1. 遺伝研の歴史についてはやまひこ農園増井喜彦氏のブログが詳しい。
<http://www.yamahiko-farm.jp/blog/archives/cat38/cat55/>
2. Hirata, H. et al. (2004) Development 131: 5457-5468.
3. Hirata, H. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8345-8350.
4. Hirata, H. et al. (2007) Development 134: 2771-2781.
5. Nakano, Y. et al. (2010) Development 137: 1689-1698.
6. Hirata, H. et al. (2012) J. Biol. Chem. 287: 1080-1089.
7. Ogino, K. et al. (2011) J. Biol. Chem. 286: 806-817.

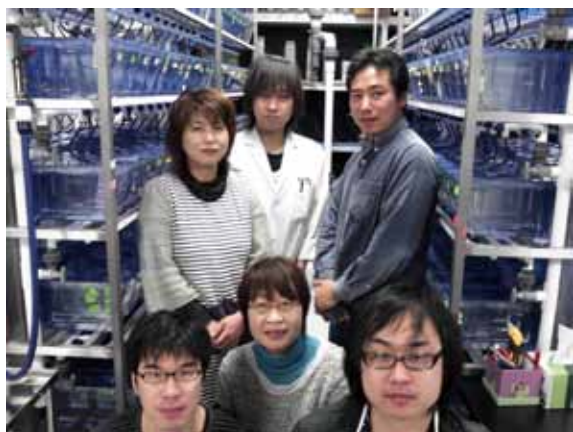


図3 研究室メンバーの集合写真
フィッシュルームにて。著者は後列右端。研究室の主力は博士研究員の荻野一豊(前列右)と山田健太(前列左)。



線虫の神経回路モデル

岩手大学工学部・教授 新貝 鈞蔵

線虫の神経回路の特徴と面白さ

線虫のニューロンの総数は302個と少数です。このうち20個は口から食物（バクテリア）を吸って腸に送るためのポンピングを行うpharynx内の運動ニューロン、残り282個が行動などに関係するニューロンです。神経系が他の動物に比べて単純であるにもかかわらず学習など動物一般に共通するかなり高度な機能を持つことは、本領域における研究でも明らかにされつつあります。White et al. (1986) は線虫の全身を連続切片に切って電子顕微鏡で神経系の形態を包括的に調べました。この論文が出て以降、神経回路網に関心のある人にとって線虫は魅力的な研究対象となりました。まずデータベースが作成されました (Achacoso, Yamamoto (1992)、Oshio et al. (2003))。特に後者はWhite et al. (1986)の内容に忠実で、信頼性と使い易さで学問的価値の高いものです。しかし、White et al. の記述が完璧ではないことも知られています。腹側に同種の運動ニューロンが1列に並び、その様な列が計8列ありますが、各列の一部のニューロンだけが記述されており、残りは予想するしかありません (注参照)。回路の大半が分かっている数少ないものとして線虫神経回路は情報科学や理論統計物理の人達が研究対象として取り上げて来ました。結合状況から見た回路の特徴、情報の流れの推定、特徴的な小回路（モチーフ）の抽出などが研究されました (Morita et al. 2001; Kashtan et al. 2004; Chen et al. 2006)。

餌の無い所では線虫は餌を求めて動き回ります。Niebür and Erdös (1991) はコンピュータ上で、伸縮する四辺形

を1列に連ねて作った‘線虫’が平面上をくねりながら移動するモデルを作ることに初めて成功しました。Suzuki et al. (2005)は線虫のくねり運動を微分方程式で表現して平面上を動く様子をシミュレートしています。また、首振り運動を制御する神経回路がモデル化されています (Sakata, Shingai 2004)。接触刺激を含む機械刺激への反応の神経回路は早くから詳しい研究がなされました (Wicks et al.1996; Iwasaki and Gomi 2004)。化学走性の研究としてはPierce-Shimomura et al. (1999)は誘引物質の濃度勾配のもとで濃度低下方向に進む線虫は後退して方向転換する確率が高いことを実証しました。また、そのモデルを発表しています (Ferrée, Lockery 1999, Dunn et al.2007)。

回路モデルとして魅力的な対象なのですが難点もあります。それは線虫のニューロンが小さく技術的困難の為にシナプス伝達の電気生理学的データが

非常に少ないことです。しかし、結合のデータベースと、行動実験、および最近のカルシウムイメージングの結果を用いて新しい神経回路モデルが出されてくる時期にあります。脳の働きの全体像を知りたいという欲求を多くの人が持っており、モデリングは解決に近づく一つの方法です。線虫は小規模でほとんどの構造データが有り、多数の変異体の情報を利用できる点が大型の動物には無い利点です。

最近の世界での取り組み

White et al. (1986) の欠点を補うべく Chklovskiiのグループは電子顕微鏡による連続切片データを再検討しつつ神経回路のネットワーク構造の研究を行いました (Varshney et al. 2011) (注参照)。線虫神経回路は生物以外の人にも影響を及ぼしつつあります。ランダム回路と格子状の規則的な回路との中間の回路で且つ構造が分かっているものと

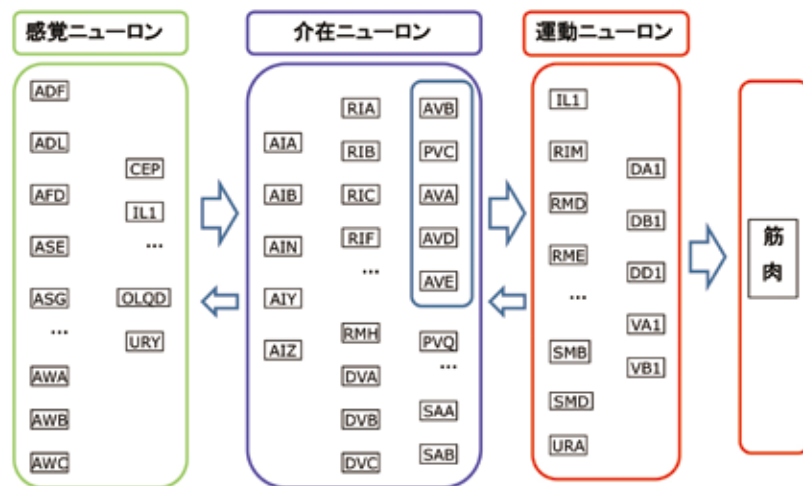


図1 シミュレーションに使われた神経回路のニューロンのクラス名
情報は図の左側の感覚ニューロンから右側の筋肉に流れることが多いが、逆向きの流れもある。各ニューロンクラスには2~6個のニューロンが属する。介在ニューロンのクラスAVB, PVC, AVA, AVD, AVEの興奮状態が前進運動か後退運動かを決定していると考えられている。シナプス結合、ギャップ結合は図に示されていない。

して線虫の神経回路はバクテリアの代謝系回路と共に自然界の例として理論的研究でしばしば取り上げられています。その様な方法は高等生物の脳にも適用されつつあるようです (Reichardt et al. 2011)。

運動・行動と神経モデルとの関連を見ましょう。移動運動、感覚刺激に対する反応、走性行動に使われる神経系は互いにオーバーラップしています。移動運動のモデルとしては、Bryden and Cohen (2008), Karbowski et al.(2008) などの研究は神経系による筋肉制御を考慮に入れる研究の流れの中に位置づけられます。既に研究された回路でも、実験の進展で改良モデルが出される可能性があります。温度走性に関するMatsuoka et al. (2008), Nakazato, Mochizuki (2009)は実験データにマッチさせた行動モデルですが回路モデルはまだ見当たりません。

誘引/忌避刺激に対する走性行動は外界刺激を感覚が感知して神経回路が行動を合目的に制御しています。走性行動研究の進展により、この部分がモデリングとして最近最もホットなもの1つです。特に飯野研究室が塩 (NaCl) の濃度勾配を感知して前進の運動方向を変化させること (Klinotaxis) を実証した論文 (Iino and Yoshida 2009) が出来て以来、この行動の統計的特徴 (Ohkubo et al. 2010) や、回路の結合パターンの種類をグループ化してモチーフとして取り扱う手法が取り入れられたモデルが発表されています (Izquierdo, Lockery 2010)。

線虫研究の流れの目指している課題

これらの研究の目指している課題としては、最新の神経回路の機能をモデルに取り入れて行動をシミュレートすることにあります。大きな流れは、神経系が行動をどのように制御しているか、より複雑なまたは高次機能の研究を進めることです。分子レベル、細胞レベルの研究は日進月歩で、特に記憶の研究は

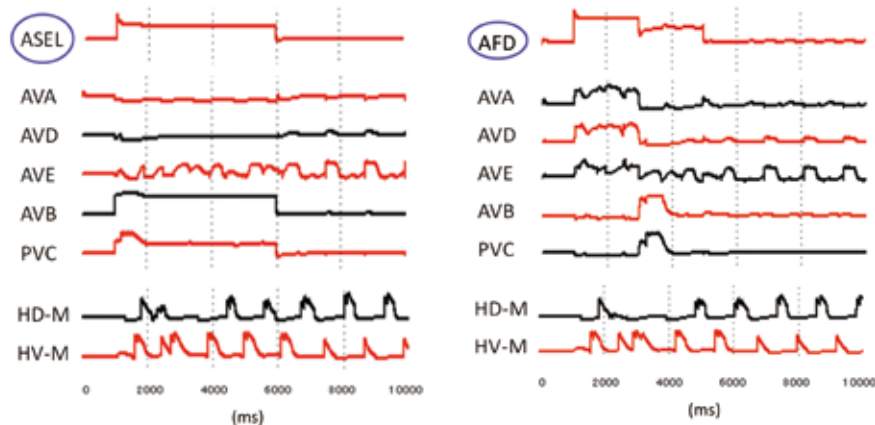


図2 感覚ニューロン(左)ASE、(右)AFDを刺激した時の前進/後退と首振り運動に与える影響
ナトリウムイオンに感受性のある感覚ニューロンASEL (ASEクラスに属するニューロン)にパルス刺激を与える。すると、介在ニューロンAVB, PVCは興奮して前進運動を引き起こし、後退を引き起こす介在ニューロンのクラスADA, AVDは抑制される。温度感覚ニューロン AFDを刺激した場合は、後退と前進を引き起こす。頭部の背側筋肉 (HD-V)と腹側筋肉 (HV-M)は交互に興奮して、移動運動に必要な首振りを起こす。

進んでいます。また、上記の刺激 - 反応系以外にも多くの現象が分っていますが、それら間違いなくモデルの対象になっていくでしょう。神経伝達物質が用いられる通常のシナプス伝達以外の、ペプチドによる神経活動の液性調節も考慮に入れる必要が出てきます。良いものができたならば線虫の神経回路モデルを作成している外国の研究者とそれぞれのモデルを相互に利用できるようになって行くでしょう。それらがひいては他の生物のモデルとの間に良い相互作用が起こると期待されます。

我々の研究を簡単に紹介します

我々の班では線虫の神経回路モデルを研究の大きな柱に設定しています。小規模な部分回路の細胞内カルシウム濃度変化の精密なモデルと、精度をある程度犠牲にした大規模な神経回路の電位変化のモデルの2つを対象にしています。ここでは後者の研究について紹介します。

目指すは実験との間で影響を及ぼしあえるような回路モデルです。神経系の働きは複雑ですから、回路だけで全ての現象を説明出来る訳ではありませんが、移動運動や化学物質に対する走性行動のような比較的単純な動きを、神経回路と筋肉のモデルでシミュレ

トできることが期待されます。研究を実施する上で最も困難なことは、線虫のニューロンが小さく技術的困難の為にシナプス伝達の電気生理学的データがほとんど無いことです。最近、細胞内カルシウム濃度測定論文公表が増えたので状況は改善されつつありますが、それでも、シナプスの興奮性または抑制性 (シナプス極性) が実験データから推測できるものは限られています。

そこで、まず公表されている論文の実験結果から推測可能なシナプス極性をモデルの中で固定します。次に推測困難なシナプスにランダムに極性を付与した回路に、感覚刺激を与えた時に前進/後退運動に直結するニューロンと筋肉との興奮状況を調べて入出力が実験に矛盾しないものを選びました。この方法の利点は、回路を選ぶ過程に要する時間が短く、新しい実験事実が出た時に回路を容易に修正できることです。神経回路 (図1) の感覚ニューロンに入力を加えた例が図2です。首振り運動と前進・後退運動をシミュレートできています。現在、2入力に対する応答、および Klinotaxis を実現する回路に焦点を合わせて研究しています。

図1は頭部のニューロン全体の約半分からなる回路です。残りの回路を作成しつつあり、302個全部のニューロンか

ら成る回路作りを進めています。また、神経伝達物質が用いられる通常のシナプス伝達以外の、ペプチドによる神経活動の液性調節も考慮する予定です。新しい実験結果を取り入れて改良を続ければ正しい回路に近づくと考えています。

注

Varshney et al. (2011)によれば、"6393 chemical synapses, 890 gap junctions, and 1410 neuromuscular junctions"が確認されているが、技術的問題ですべてを網羅していない可能性が高い。確認されているのは全体の約90%と推定されている。胴体部分のWhite et al. (1986)で未記載のnerve cordのニューロンを含めて全体が再検討の対象になっている。修正された神経結合データベースはwornatlasに公

表されると予告されているが、掲載はまだ一部だけのものである。

文献

- Bryden, Cohen (2008) *Biol Cybern* 98:339–351
 Chen, Hall, Chklovskii (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 4723–4728
 Dunn, Conery, Lockery (2007) *J Neurophysiol* 98:888–897.
 Ferrée, Lockery *J Comp Neurosci* 6, 263–277 (1999)
 Iino, Yoshida (2009) *J Neurosci*, 29:5370–5380
 Iwasaki (2006) *International Congress Series* 1291 : 125– 128
 Iwasaki, Gomi (2004) *Bull Math Biol.* 66:727-743.
 Izquierdo, Lockery (2010) *J Neurosci*, • 30:12908–12917
 Karbowski et al. (2006) *J Theor Biol* 242: 652–669
 Karbowski et al. (2008) *J Comput Neurosci* 24: 253–276
 Matsuoka, Gomi, Shingai (2008) *J Theor Biol* 250: 230–243

- Nakazato, Mochizuki (2009) *J Theor Biol.* 260:56–65.
 Niebür, Erdös (1991) *Biophys J* 60 : 1132–1146
 Ohkubo et al. (2010) *J Theor Biol* 267: 213–222
 Oshio et al. (2003) *Technical Report of CCeP, Keio Future, No.3, Keio Univ.*
 (<http://ims.dse.ibaraki.ac.jp/cccep/>)
 Pierce-Shimomura, Morse, Lockery (1999) *J. Neurosci.* 19:9557–9569
 Reichardt J, Alamino R, Saad D (2011) *PLoS ONE* 6(8): e21282.
 Sakata, Shingai (2004) *Network: Comput. Neural Syst.* 15: 199–216
 Varshney et al. (2011) *PLoS Comput Biol* 7(2): e1001066.
 White et al. (1986) *Phil. Trans R. Soc. Lons. B* 314: 1–340.



コラム

レム睡眠～毎日体験するが謎の多い現象～

理化学研究所 脳科学総合研究センター 林 悠

はじめに

私たちヒトの睡眠は一樣な生理状態ではなく、その最たる例がレム睡眠の存在だと言えます。レムとはrapid eye movementの略で、眼球の動きを伴う特徴的な睡眠フェーズとして報告されました。その後、レム睡眠中に夢を生じることが明らかとなり、大きく注目されるようになりました。レム睡眠中は感覚入力が遮断されているにも関わらず、大脳が活発に活動します。このような睡眠状態は一部の哺乳類や鳥類でしか見られず、高次な脳機能に関わると考えられます。しかしながら、なぜそのような生理状態が生まれたのか、その進化的起源

や生理的意義は依然不明です。

動物も夢を見るのか？

ネコでは様々な脳部位を破壊した際の睡眠への影響が調べられています。中でも、脳幹のある部位を破壊したネコで興味深い表現型が報告されました。このネコはレム睡眠中、通常のネコと同様に音や光の刺激には反応しません。ところが、目を大きく開き毛づくろいしたり、あるいは低い姿勢から前足を突き出しあたかも獲物を襲うかのような行動を取ったりしました。この発見が、動物も夢を見ることを強く支持する証拠となりました。また、この実験から、体が夢の通りに動いてしまうことを防ぐニューロン

の存在も明らかとなりました。

レム睡眠を生じるメカニズム

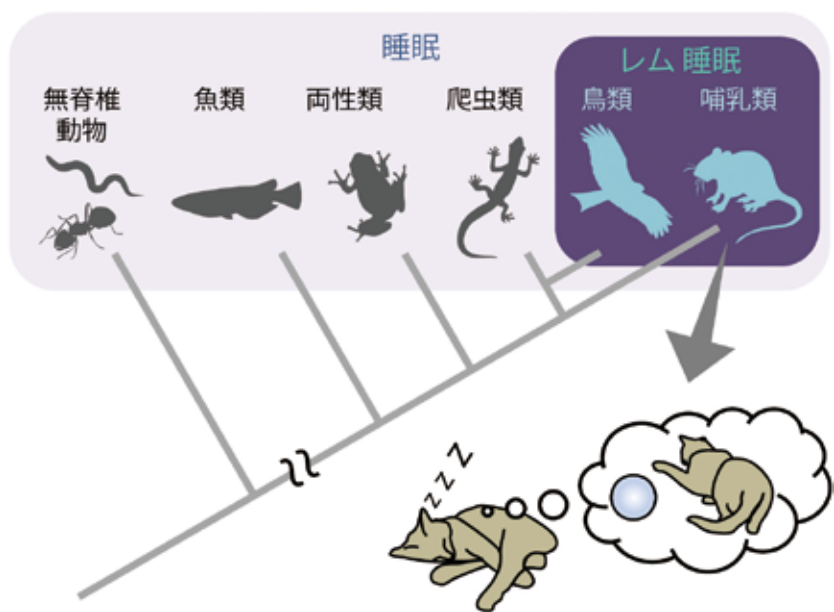
レム睡眠は進化的に新しい現象ですが、意外にもレム睡眠中枢は脳幹の橋という系統発生的に非常に古い脳部位に存在します。ネコにおいて、ここにある橋網様体と呼ばれる部位にカイニン酸やカルバコールなどの薬剤を注入すると、直ちにレム睡眠に陥ります。橋網様体は脳幹の大きな部分を占め、神経線維が網の目状に通る中に、様々なサブタイプのニューロンが散在しています。従来の手法では、どのニューロンがレム睡眠の誘発に関わるかは分かりませんでした。そこで著者らは現在、各サブタイプ



に特異的な遺伝子操作を可能とするトランスジェニックマウスを確立し、遺伝学的手法によりこの謎に挑んでいます。また、橋の発生過程の解析から、一見明確な神経核の構造を持たない網様体も、実は様々な細胞系譜に由来する細胞群の集まりであることが分かってきました。こうしたアプローチから、レム睡眠が生じた進化的なプロセスに関するヒントも得られると期待しています。

レム睡眠の生理的意義

突然ですが、私たちは息を止めると苦しくなります。そこで「呼吸の生理的意義は苦しめないことにある」と言われて納得できる人はいないと思います。呼吸にはATP生成のための酸素供給という重要な役割があり、苦しむのは呼吸を途絶えさせないために用意された仕掛けです。過去の睡眠の役割に関する研究に注目すると、睡眠を阻害した結果ストレスが増加し、記憶学習や運動の成績が下がったという報告が数えきれない程あります。しかしこれは、本質的な生理的意義(先の例で言うエネルギー生成)を表しているのか、それとも単に眠たい(先の例で言う苦しい)結果なのか疑問が残ります。近年、こうした疑問に応えるべく、強制覚醒に依らな



い新たなアプローチがいくつか報告されました。睡眠中にシナプスの性質がどのように変化するか、や、睡眠中に人為的に記憶の再活性化を行うとその後の記憶保持にどう影響するか、などです。その結果、記憶学習へのノンレム睡眠の関与が支持された一方で、レム睡眠との関連は認められず、その役割が一層の謎となってしまいました。今後レム睡眠の役割を考えていく上では、レム睡眠が胎児や新生児で非常に多く、その後の発達期に急減するという性質に目を向ける必要があるかもしれません。先

述のトランスジェニックマウスを用いてレム睡眠中枢の操作が可能となれば、レム睡眠欲求を根本的に抑えることで、様々な成長段階でレム睡眠の生理的役割を明らかにしたいと考えています。



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動を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、倒立光学系に透過型マクロ観察系も設置しており、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。405nmレーザー、低色収差対物レンズ、シリコン浸対物レンズも追加されました。

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:

ステージ固定型正立顕微鏡(オリンパス)

共焦点部分:

レーザー4波長

(405nm, 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)

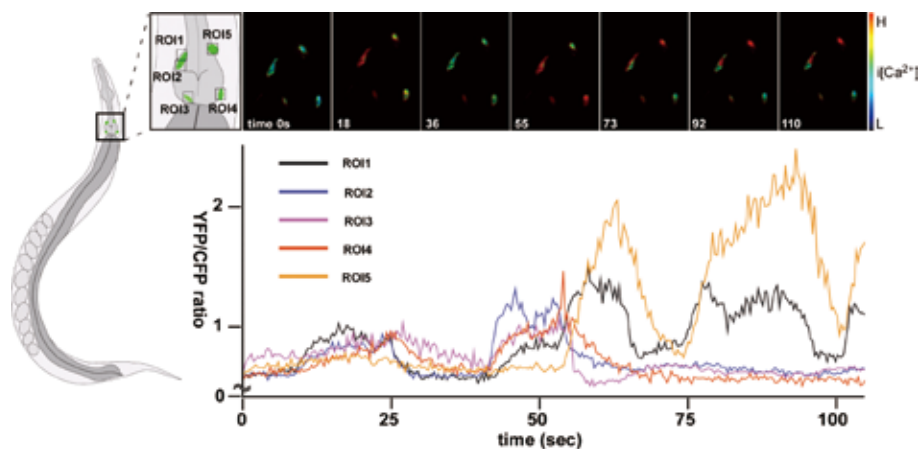


図 4Dイメージングにより解析した線虫の5個のニューロンのCa²⁺濃度変化
*odr-2*プロモーターを用いてCa²⁺感受性蛍光タンパク質YC3.60を発現させた線虫を用いた。匂い物質ジアセチルにより線虫を刺激した際の、3次的に配置される5個のニューロンのCa²⁺濃度変化を同時に解析した

(2) イメージング講習会(予定)

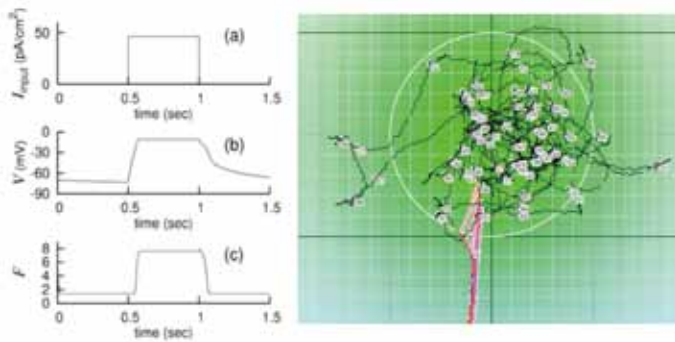
平成24年3月8-9日、顕微鏡システムの講習会の開催を予定しています。

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23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(左) (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。(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。
(右) 誘引物質濃度勾配中の線虫の軌跡。

新聞に掲載されました。

平成23年6月26日読売新聞朝刊で、CREB活性化マウスが高い記憶能力を示すことが報道された。

記憶力抜群のマウス

記憶力を高めたスマートマウス

* 東京農大で誕生

特選の遺伝子を選別して記憶力抜群の「スマート」マウスを作ると、東京農業大学の高田孝教授（分子神経科）らに成功した。認知症の治療薬開発などに役立つ期待がもたれている。

15日付の薬理科学雑誌「ネイチャー」に掲載された。記憶力は、数時間程度の短期記憶と、長ければ一生続く長期記憶がある。短期記憶は脳の神経回路が変化して長期記憶に変換される。この変換には「CREB」という遺伝子が必要で、この遺伝子の働きを高めると、長期記憶に障害が出ると高田孝教授は発見していた。

今回は遺伝子組み換え技術を使って、脳でCREBがよく働くマウスを作製した。このマウスは、1日前に食べたマウスを認識するのにかかる時間が通常のマウスの半分近くに短縮したほか、通常だと1か月程度で忘れてしまう場所も記憶している。CREBは神経の成長を促す物質を増やし、短期記憶を向上していた。

高田孝は「学習能力を高めたマウスはこれまで作られていたが、記憶力を高めたマウスは初めて。CREBを標的にして薬を開発すれば、認知症や記憶障害の治療に役立つ可能性があると話している」。

読売新聞

班会議・ワークショップ

班会議および国際シンポジウム

本年度も班会議は新大阪(チサンホテル)で、国際シンポジウムは神戸(神戸国際会議場)でと場所を変えての開催となった。当初仙台での開催予定であったが、3月11日の震災で急きょ開催場所の変更となった。今年は多くの学会・研究班で同様の苦心をしたと聞く。さて班会議は例年通り、口頭発表で議論し切れなかったものがあれば、続くポスター発表で納得できるまで夜を通しての討論が行われ、得られるものが多かった。続く国際シンポジウムは「報酬系・罰系とモノアミンシグナル伝達」の表題で包括脳夏のワークショップの一環として開催した。中村加枝、木村幸太郎、周防諭、池本聡、小早川高、坂井貴臣、Tim Tullyの各氏を領域内外から招き、モノアミンシグナル伝達経路による行動の可塑的变化や遺伝子の発現制御を中心に、サルから線虫に至るモデル動物の特徴を生かした分子行動学の成果が発表された。シンポジウム後もあちこちで演者を捕まえての活発な議論が戦わされた大変有意義なシンポジウムであった。来年度の班会議は公開班会議と合わせて7月24日-26日、仙台で予定されている。



班会議風景

REPORT

第2回イメージングワークショップ&イメージングデモンストレーション

平成24年1月20日-21日に新学術領域「分子行動学」と埼玉大学脳科学融合研究センターの共催による第2回イメージングワークショップ&イメージングデモンストレーションが開催されました。当初平成23年3月15日-16日に予定していましたが、東日本大震災のためしばらく延期となっていました。参加者は、1日目のワークショップが51人、2日目のデモンストレーションが30人でした。北は岩手大学、南は沖縄大学院大学から参加いただきました。企業展示もニコンインステック、オリンパス、福島工業、オプトライン、テクニプラストジャパン、ホークビジョンの6社にご協力いただき、装置展示等をしていただきました。1日目のワークショップでは、中井淳一(埼玉大学)、武藤彩(遺伝学研究所)、佐々木拓哉(生理学研究所)、及川義朗(ニコンインステック)、橋本浩一(東北大学)が演者として、イメージングおよびその周辺の話題を取り上げた話がありました。また、2日目のデモンストレーションでは蛍光タンパクを発現する線虫の蛍光実体顕微鏡による観察、レーザー顕微鏡によるラット脳の深部蛍光観察や行動中の線虫の自動追尾と蛍光カルシウムイメージング、線虫の行動解析方法のデモンストレーションを行いました。また、培養細胞を用いた蛍光カルシウムプローブG-CaMPの測定、ゼブラフィッシュ飼育実験装置の見学を行いました。参加者は自己の研究への応用について活発に質問されているように見受けられました。

安藤恵子、中井淳一／埼玉大学脳科学融合研究センター



未来館イベント

「分子行動学」を広く一般市民にも親しんで頂くために、2011年8月6日～7日に東京・お台場の日本科学未来館にてアウトリーチ活動を行いました。日本科学未来館は先端の科学技術を分かりやすく、かつ楽しく伝えるために2001年に設立された大がかりな施設で、毛利衛元宇宙飛行士を現在の館長としています。

このイベントは「未来館友の会イベント」として日本科学未来館主催、本領域共催の形で「泳ぐ!飛ぶ!くねる!～遺伝子からよみとく行動～」というタイトルで開催されました。下記のように8月6日(土)には班員によるトークを、8月7日(日)には本領域の4研究室によるワークショップを行いました。ワークショップは線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュを用い、それぞれ10名～20名の事前予約をした小学4年生以上の参加者に簡単な実験をしてもらいました。そのほか、2日間にわたってこれら3つの生物の展示、実演を行い、科学未来館への来場者が自由に観覧できるように致しました。

夏休みということもあり、小さな子供から熟年層、外国人まで、多くの来場者で賑わい、それぞれの視点で楽しみ、感動してもらえました。事前準備から当日にかけて何から何までお世話になりました日本科学未来館科学コミュニケーターの松山桃世様、細川聡子様、展示用の顕微鏡をご貸与頂きましたオリンパス株式会社に深く感謝申し上げます。

8月6日(土) トーク

- ①飯野雄一「目指せ、新天地!開拓精神を生み出すしくみ」
- ②多羽田哲也「記憶を作る細胞を見るin ショウジョウバエ」
- ③東島真一「ゼブラフィッシュの素早い逃避運動」



8月7日(日) ワークショップ

- ①「線虫が好きな匂いや味を探してみよう!」
(東京大学、飯野雄一班員の研究室メンバーによる)
- ②「ショウジョウバエに記憶テストをしてみよう!」
(東京大学、多羽田哲也班員の研究室メンバーによる)
- ③「ゼブラフィッシュの素早い動きをとらえてみよう!」
(岡崎統合バイオサイエンスセンター、東島真一班員、国立遺伝学研究所、平田普三班員の研究室メンバーによる)



若手研究者海外派遣報告

18th International *C. elegans* Meeting アメリカ・カリフォルニア大学ロサンゼルス校

川添 有哉
大阪大学大学院理学研究科
生物科学専攻修士一年

出張先 : 18th International *C. elegans* Meeting
アメリカ・カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA)

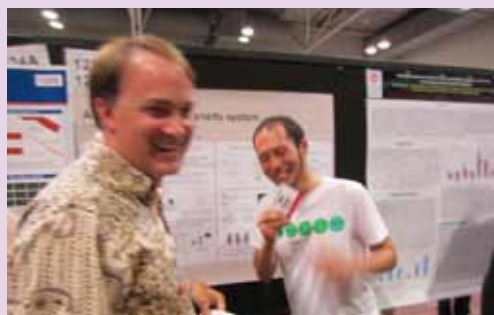
このたび若手研究者海外派遣プログラムの助成を頂き、アメリカ・カリフォルニア州のUCLAにおいて開催された18th International *C. elegans* Meetingに参加させていただいた。この学会は*C. elegans*に関する最大の国際学会で、開催期間は五日間、参加者は二千人も迫るものである。私は*C. elegans*を対象とした新しいoptogeneticsの系を立ち上げることを目標としており、今回の学会ではこれまでの結果を発表しフィードバックを得ること、またこの分野における新たな知見を得ることを主な目的として参加した。

今回の口頭発表やワークショップで得られた各改変チャンネルロドプシンの特性や光学セットアップについて、また実際の*C. elegans*に対する応用例についての情報は非常に有意義なものだった。しかし私にとって何より印象深かったのはポスターセッションに参加したことだ。私のポスターを見に来られた方々から得られた質問やアドバイスは多岐にわたり、またそれぞれの意見は非常に貴重また本質的なものだった。また、興味を持った他のポスターへと質問に伺ってもやはり丁寧な回答を頂けた。私の拙い英語にも皆様丁寧に耳を傾けていただけたのだと嬉しく思った。時にはご自身のなされた工夫について非常に具体的な、熱のこもったお話をしていただけることもあり、本当に充実した時間だったと感じている。ただ、やはり言葉のために議論がなかなか先に進まないシーンなどもあり、また口頭発表においても議論を追いきれないことがしばしばあった。このことから、今後彼らと渡り合っていくためにも英語能力の向上が絶対に必要だと痛感した次第である。

様々な国内外の研究者と長い時間を共にすることで、彼らの研究に対する真摯な姿勢やそのバイタリティを目の当たりにすることができた。これは今後の研究生活に向け、大変意義のある経験となった。今回の若手研究者海外派遣プログラムからのご支援に際し、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石澤和子様には大変お世話になった。この場を借りて、心からの感謝を申し上げたいと思う。



UCLA Royce Hall



発表会場にて

若手研究者海外派遣報告

アイオワ大学

佐藤 翔馬
首都大学東京・理工学研究科
生命科学専攻・博士前期課程2年

出張先 : アイオワ大学 (University of Iowa)
出張期間 : 2011/09/01~09/10

若手研究者海外派遣プログラムの助成により、アメリカ合衆国・アイオワ州に位置するアイオワ大学の北本年弘博士のもとへ訪問させて頂いた。北本博士はショウジョウバエを

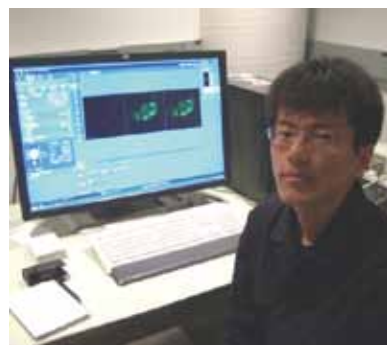
用いた行動を制御する神経系に関する研究を行っており、当研究室の坂井貴臣博士はかつてその研究室に所属していた。そのため現在も共同研究を行っており、今回は実験技術の習得と現在行っている研究のディスカッションを目的として訪問した。

実験技術としてはハエ摘出脳の抗体染色法と、*in situ*ハイブリダイゼーション法を教わった。これらの実験法は今後当研究室

で実際に活用するため、基礎的な事柄から必要な道具や試薬、細かい注意点など数々の助言をいただいた。また北本研究室で行っているイメージングやトラッキングの方法についても聞くことができ、今後の研究に有益な情報を得ることができた。さらに同大学のChun-Fang Wu研究室との合同Meetingにおいて、自身の研究発表を行った。研究発表では拙い英語であったが、大学院生や研究員の方たちと活発な議論を行うことができ、様々な助言を得られた。この経験を通じて英会話の重要性を再認識できた。

今回の訪問は10日という短い期間であったが、普段経験することのできない海外の研究室のシステムや雰囲気、現地の人々の生活などを知ることができ、そして何より英語力の必要性を

痛感する機会を得られたため非常に有意義な渡航となった。最後に今渡航のサポートをして頂いた、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」の代表である飯野雄一教授、および事務担当の石澤和子様には深く感謝いたします。



顕微鏡部屋にて(本人)

若手研究者海外派遣報告

14th Neurobiology of Drosophila meeting コールド・スプリング・ハーバー研究所

橋 真一郎

京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット
江島グループ 特定研究員

出張先: 14th Neurobiology of Drosophila meeting
アメリカ合衆国ニューヨーク州
コールド・スプリング・ハーバー研究所

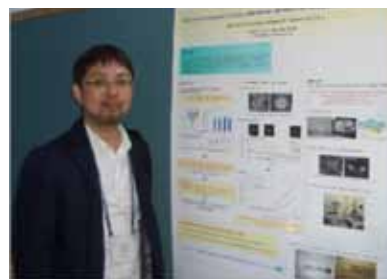
この度、若手研究者海外派遣プログラムの助成により、Neurobiology of Drosophila meetingに参加させて頂きました。マンハッタンから電車と車を利用して1時間程で辿り着く、meetingの開催場所であるコールド・スプリング・ハーバー研究所は、周りを森に囲まれ、敷地内にある内湾にヨットが佇むとても閑静な場所にあります。また同研究所は生物学における著名な研究者が多数在籍していたことでも知られています。講演会場には、所長を務められたワトソン博士らがノーベル賞を受賞するきっかけとなった発見であるDNA二重らせん構造を模したオブジェが置かれており、初めてこの場所を訪れた私にはとても感慨深いものがありました。

このmeetingには、その名が示しているように、ショウジョウバエを対象に神経科学に関する研究を行っている研究者が一堂に会します。そして5日間、連日朝9時から夜10時過ぎまで発表を聴き、宿泊先との間をシャトルバスで送迎してもらうという合宿のような形で行われます。今回のmeetingには469名の参加者があり、81題の口頭発表と279題のポスター発表が行われました。このmeetingは論文発表に至っていないような最新データを発表し、互いにどのようなことを行っているのか情報交換する場と考えられているようで、発表内容はそのような意向を反映した現在進行中のものばかりでしたが、どれも論文として発表する寸前まで進んでいるような充実した内容でした。口頭発表終了後の質疑応答は座長がタイムアップで打ち切るまで続き、ポスター発表では発表会場全般にわたり、設定された時間を超えて議論が続いているような盛況ぶりで、同じ分野

の研究者が一堂に会する利点が良く現れているように思いました。また、このmeetingは私がこれまでに参加した学会の中で最も高い熱気を帯びており、この研究分野の勢いを感じました。

私自身は8ヶ月前に現所属グループに加わるまで、ショウジョウバエを扱ったことも神経科学分野に携わったこともありませんでした。そのため、まだこの研究分野の潮流を掴みきれず、得ている実験データもあまりないという、防寒具を備えずに吹雪の中に飛び込むような状態で今回のmeetingに臨みました。その結果、発表者の発表内容を追いきれなかったり、自身のポスター発表の際に実験結果が示す生物学的意義をうまく説明できなかつたりと、凍えるような手痛い思いをしました。しかしながら、私のポスター発表にも時間いっぱいまで多くの方が訪れてくれ、多くの質問や助言をくださいました。他機関の研究者の方々から色々な話をいただけたことは、まだ走り始めたばかりの自身の研究の方向性を確認・修正する上でとても意味のあるものでした。また、このようなタイミングでこの研究分野の雰囲気を直接体験できたことも、新規参加者である私にとってはとても有意義なことでした。

今回のmeetingにおける数々の貴重な体験は、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の飯野雄一教授、ならびに領域事務担当の石澤和子様のご支援によって得られたものです。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



若手研究者海外派遣報告

第41回北米神経科学会研究会

小林 雅比古

北海道大学大学院生命科学 生命システム科学
修士課程2年

出張先：第41回北米神経科学会研究会

(41th annual meeting of the Society for Neuroscience; SfN2011)

In Washington, DC at the Walter E. Washington convention Center

新学術領域若手研究者海外派遣プログラムの助成により、この度2011年11月12日～16日までの5日間、アメリカ・ワシントンDCにて開催された第41回北米神経科学会(41th annual meeting of the Society for Neuroscience; SfN2011)に参加させていただきました。当会議は神経科学分野における最大規模の研究会であり、世界中から3万人以上の研究者が参加し、脳・神経系に関する学術的議論及び交流を深める場となっています。5日間にわたり、連日3,000題以上のポスターが午前、午後と入れ替わり、それと並行して数十もの公演、シンポジウム、ワークショップが開かれました。限られた時間の中で情報を得るために、参加者はみな事前にどの発表を聞くか予定を組む必要があるほど、この研究会には神経科学分野に関するあらゆる情報が集まります。また発表や公演以外の場所では研究者同士の白熱した議論がなされていたり、得た情報をフィードバックするためにPCにまとめていたり、参加者の熱意と真剣さがひしひしと伝わってきました。

私は14日の午前8時から正午まで、「Epigenetic gene expression dynamics induced by singing regulate a critical period of vocal learning」という題目でポスター発表を行いました。内容は鳴禽類ソングバードの音声発声学習とエピジェネティクス動態の関係性を検証することを目的とし、発声学習の臨界期間における遺伝子発現の変化に関わるエピジェネティクス制御の存在を示唆したものです。

去年開かれた同会議にも参加し、ポスター発表を行いました。開催規模の大きさ、英語での発表討論ということもあり、発表の直前まで緊張していました。それでも最初の説明以降は比較的落ち着いて発表することができました。また、午前10時を過ぎたころから会場全体に人が溢れ、私のポスターにも多くの

参加者が聴きにきてくださり、たくさんの方から質問や意見を頂くことができました。

行動とエピジェネティクスという異なる分野を扱う我々の研究において、その両者が一同に介する本研究会への参加は非常に有意義なものとなりました。数々の討論を行うことで、我々の研究の独創性、有用性を再認識できたと共に、補完すべき必要なデータに関する意見を頂いたことで研究の今後の方向性をより明確することが出来ました。このような討論は非常に多様な分野の研究者が集まる本研究会への参加でしか得られない稀有な機会であると思います。しかし、参加のための費用として決して少額とは言えず、若手研究者海外派遣プログラムにサポートしていただき今回のような機会を得ることが出来たことに、本当に感謝致しております。第一線で活躍する人々の真剣さを肌で感じられたこと、またそういう人々と同じ土俵で発表することが出来たことは、得がたい経験と大きな自信を与えてくれました。

最後になりましたが、SfN2011に参加するにあたり援助を頂きました、本領域研究若手研究者海外派遣プログラムでお世話になりました先生方、及び領域事務の石澤様に心よりお礼を申し上げます。ありがとうございました。



ポスター発表(矢印:本人)



出張先: Sungkyunkwan University (成均館大学校)
Jae-Young Kwon研究室 訪問
KAIST (韓国科学技術院) Walton Jones研究室 訪問
KAIST (韓国科学技術院)
Mini-Symposium on Drosophila Sensory Biology 参加
GIST (光州科学技術院) Young-Joon Kim 研究室 訪問

若手研究者海外派遣プログラムの支援を頂き、2012年1月31日から2月4日までの五日間韓国に行ってきました。私たちの韓国入りと時を同じくして記録的な寒波が到来し、寒風吹きすさぶ韓国出張となりました。目的はKAISTでのDrosophila Sensory Biologyのミニシンポジウムに参加することと3つの研究室を訪問し、ショウジョウバエ研究者と交流することでした。ソウルから大田、そして光州と韓国を縦断して移動しました。時折吹雪のような雪に見舞われ、凍結した道に何度も足をとられました。福岡ではなかなかお目にかかれぬ極寒の世界でした。

はじめにSungkyunkwan UniversityのJae-Young Kwonの研究室を訪問しました。彼はショウジョウバエの嗅覚と味覚の研究で有名なYale大学のJohn Carlson研究室でポストドクターとして研究をしていた方で、最近ではショウジョウバエの苦味受容体の発現パターンを網羅的に調べ、幼虫、成虫ですべての味覚受容体の発現パターンを明らかにしています。立ち上げてまだ4年しか経っていないという研究室をJae-Young Kwonが案内してくれました。また彼の研究室の学生たちと交流しました。英語でお互いの研究テーマを紹介しあひ議論できたのはよい経験でした。

次に訪問したのはKAISTのWalton Jones研究室です。KAISTまでは韓国高速鉄道を利用してソウルから約1時間かかりました。彼はショウジョウバエの嗅覚の研究で有名なRockefeller大学のLeslie Vosshall研究室で、二酸化炭素受容体の同定の研究で学位をとった後、縁あって韓国のKAISTでPIの職に就いた方です。KAISTは人材育成と科学発展の促進を目的に設立されたエリート教育機関で、世界的にもトップクラスの大学です。講義は英語で行われているので、すべての学生がネイティブ並みの英語を駆



ソウルのホテルから朝の冬景色、目の前に大きな教会がそびえ立っていた。

使できるのは当然のことであり、また一研究者として自立的に行動する態度が身につけていました。彼らとの交流はとても刺激的でした。シンポジウムでは、韓国内のみならずスウェーデンや日本のsensory biologistsの最新の研究報告を聞くことができました。ショウジョウバエの求愛行動、味覚、嗅覚などに関する研究内容でした。全部の講演内容をこの記事にまとめることはできませんが、Young-Joon Kim (GIST)の研究を紹介します。ショウジョウバエでは交尾後にメスの行動が変化します。これはオスの精液中のsex peptideがトリガーとなって起こります。その受容体 (SPR) はメスのuterusに局在するpickpocket-positive (ppk+) neuronで発現していることがわかっています。しかし脳がSP-SPRシグナルをどのようにpost-mating behavioural (PMR) changesとして伝えているのかはまだ明らかになっていません。彼らはPMRの鍵となる交尾/再交尾行動を制御する中枢ニューロンを同定するためにGAL4 linesをスクリーニングしました。その結果、myoinhibitory peptide (Mip)がSPRのリガンドであることがわかったと報告していました。ショウジョウバエの最新のsensory biologyの成果に触れることができた貴重なシンポジウムでした。

最後に訪ねたのはGISTのYoung-Joon Kim 研究室です。GISTはKAISTがある大田よりもさらに南の光州に位置しており、大田から韓国高速鉄道で約2時間かけて移動しました。彼は、ウィーンのBarry Dickson研でポストドクターとしてsex peptide受容体に関する研究をしたのち、GISTに赴任しました。GISTもKAISTと同様のビジョンをもったエリート教育機関です。研究セミナーでは学生たちも英語で活発に質問し議論が白熱しました。

4泊5日の韓国滞在は、韓国の学生たちの活発さに圧倒された出張となりました。韓国は、色々な面で既に日本を追い越しているのではないかと感じたほどでした。このように海外研究者らとの有意義な交流をもつ機会をくださった新学術領域「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に心から感謝いたします。また、出張スケジュールの事務手続きを速やかに進めてくださった領域事務の石澤和子さんにも感謝いたします。ありがとうございました。



KAIST Mini-Symposiumの様子。スウェーデンのMattias Aleniusの発表風景。

参考研究室一覧

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 柳蔵	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
齊藤 実	東京都医学総合研究所	学習記憶とその障害の遺伝子経路解明と動態解析
東島 真一	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院	生物行動のシステム工学的解釈とバイオメトリック・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
小金澤 雅之	東北大学・大学院生命科学研究所	ショウジョウバエ求愛行動をモデルとした行動進化の神経基盤の解明
橋本 浩一	東北大学・大学院情報科学研究科	神経活動評価のための顕微鏡オートフォーカスと蛍光画像解析
安藤 恵子	埼玉大学・脳科学融合研究センター	線虫の出力系回路における神経活動の可視化と解析
周防 諭	東京大学・大学院総合文化研究科	<i>C.elegans</i> におけるCREB依存的なアセチルコリンシグナル制御の解析
富田 太郎	東京大学・医科学研究所	感覚神経MAPK制御のリアルタイムな可視化による線虫の環境応答行動の研究
久原 篤	甲南大学・理工学部	線虫の神経回路の光操作から探る感覚と記憶に関わる神経の暗号
井上 謙一	京都大学・霊長類研究所	霊長類における神経路選択的な機能分子制御技術の開発
松尾 直毅	京都大学・次世代研究者育成センター	記憶情報の読み出し制御を担う神経回路の同定と解析
江島 亜樹	京都大学・生命科学系 キャリアパス形成ユニット	ショウジョウバエ求愛行動を環境適応的に制御する嗅覚系神経分子機構
木村 幸太郎	大阪大学・大学院理学研究科	線虫 <i>C.elegans</i> の匂い応答行動を制御する神経ネットワークの統合的機能解析
筒井 秀和	大阪大学・大学院医学系研究科	細胞膜電位の時空間制御と同時計測
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摂食行動における意志決定の行動遺伝学的解析
坂井 貴臣	首都大学東京・大学院理工学研究科	行動・イメージング解析による長期記憶プロセスの分子・細胞基盤の解明
矢田 俊彦	自治医科大学・医学部	摂食行動を創出する新規分子と神経回路の解明
喜田 聡	東京農業大学・応用生物科学部	記憶想起の分子制御基盤解明と記憶想起障害を示すモデルマウス開発の試み
上川内 あづさ	名古屋大学大学院理学研究科	聴覚情報処理を担う機能モジュールの体系的な同定と解析
中村 加枝	関西医科大学・医学部	嫌悪刺激回避行動の学習機構
平田 普三	国立遺伝学研究所・新分野創造センター	ロコモーション発達過程におけるグリシン作動性シナプスの形成
浅川 和秀	国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系	後脳を介した感覚運動制御系の構築メカニズムの解明
知見 聡美	生理学研究所・統合生理研究系	遺伝子改変マウスの神経活動を覚醒下で記録し、 大脳基底核の運動制御機構を解明する
小早川 高	大阪バイオサイエンス研究所・ 神経機能学部門	先天的な「冷たい恐怖」と後天的な「温かい恐怖」を制御する 神経メカニズムの解明
吉原 良浩	理化学研究所・シナプス分子機構研究チーム	ゼブラフィッシュ嗅覚行動を司る神経回路メカニズムの分子遺伝学的解明
林 悠	理化学研究所・行動遺伝学技術開発チーム	レム睡眠における大脳賦活の意義とメカニズム



業績一覧

飯野 雄一

【原著論文】

- Iwata, R., Oda, S., Kunitomo, H., and [Iino, Y.](#) (2011). Roles for class IIA phosphatidylinositol transfer protein in neurotransmission and behavioral plasticity at the sensory neuron synapses of *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci U S A 108, 7589-7594.
- Oda, S., Tomioka, M., and [Iino, Y.](#) (2011). Neuronal plasticity regulated by the insulin-like signaling pathway underlies salt chemotaxis learning in *Caenorhabditis elegans*. J Neurophysiol 106, 301-308.
- Aoki, R., Yagami, T., Sasakura, H., Ogura, K.I., Kajihara, Y., Ibi, M., Miyamae, T., Nakamura, F., Asakura, T., Kanai, Y., Misu, Y., [Iino, Y.](#), Ezcurra M., Schafer W.R., Mori I., Goshima Y. (2011). A Seven-Transmembrane Receptor That Mediates Avoidance Response to Dihydrocaffeic Acid, a Water-Soluble Repellent in *Caenorhabditis elegans*. J Neurosci 31, 16603-16610.
- Yoshida, K., Hirotsu, T., Tagawa, T., Oda, S., Wakabayashi, T., [Iino, Y.](#), Ishihara, T. Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*. Nature Communications (in press).

【学会発表】

- [Iino, Y.](#) (2011) Sensing Salt: Plasticity in Sensory Systems and Behavioral Response. 18th International *C. elegans* Meeting 133 (Invited plenary talk)

石原 健

【原著論文】

- Zhao, Y., Araki, S., Wu, J., Teramoto, T., Chang, Y.F., Nakano, M., Abdelfattah, A.S., Fujiwara, M., [Ishihara, T.](#), Nagai, T., and Campbell, R.E. (2011). An expanded palette of genetically encoded Ca²⁺ indicators. Science. 333, 1888-91.

【学会発表】

- [Ishihara, T.](#) (2011) Molecular and neural mechanisms for behavioral choice between two conflicting alternatives in *C. elegans*. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics.
- Fujiwara, M., Sato, N., Maruyama, S., Akamine, T., and [Ishihara, T.](#) (2011) Chemotaxis behavior is regulated by germline in *C. elegans*. 18th International *C. elegans* Meeting. 617c
- Inoue, A., and Ishihara, T. (2011) The P38/JNK MAP kinase pathway regulates forgetting in *Caenorhabditis elegans*. 18th International *C. elegans* Meeting. 138
- 石原健, 新海陽一, 山本悠太, 寺本孝行 (2011) 線虫 *C. elegans* の行動選択に関わる感覚情報の統合を制御するメカニズム 日本神経科学大会 シンポジウム「化学感覚の情報処理の分子神経機構」 S4-G-13

新貝 紳蔵

【学会発表】

- Iwasaki, Y., Kuramochi, M., Sakata, K., Oda, S., Iino, Y., and [Shingai, R.](#) (2011) Neuronal modeling toward quantitative understanding of nervous system of *C. elegans*. 18th International *C. elegans* Conference, Los Angeles, USA, 545C.
- 岩崎唯史, 坂田和実, 小田茂和, 飯野雄一, 新貝紳蔵 (2011) Quantitative neural model of *C. elegans* and its application to a neural circuit for chemotaxis. 第49回日本生物物理学会, 兵庫県立大学, Oral Session 3F0948.
- [Shingai, R.](#), Takahashi, H., [Iwasaki, Y.](#), Ogurusu, T. (2011) C. エレガンスのモデル神経回路における周期的興奮 (Periodic excitation in a model neural network of *C. elegans*). 第34回日本神経科学大会 Oral Session O3-H-1-1
- 坂田和実, 山田雅史, 岩崎唯史, 秋田申樹, 若林篤光, 新貝紳蔵, 小栗栖太郎 (2011) 非対称性を取り入れた線虫感覚神経系のコンピュータシミュレーション. 第34回日本神経科学大会 P4-u06
- [Shingai, R.](#), Takahashi, H., [Iwasaki, Y.](#) (2011) Neural circuit model for head swing and forward/backward movement of *C. elegans*. Neuroscience 2011 (Washington DC) 623.12.
- Usuyama, M., [Shingai, R.](#), Ichinose, M. (2011) Intracellular response model of an olfactory neuron in *C. elegans*. Neuroscience 2011 (Washington DC) 624.03.
- 高橋 亮介, 一條宏, 大場祐介, 若林篤光, 小栗栖太郎, 新貝紳蔵 (2011) 線虫における塩感覚ニューロンASEの機能欠損変異体の匂い感受性. 第34回日本分子生物学会 1P-0925.

多羽田 哲也

【原著論文】

- Hasegawa*, E., Kitada*, Y., Kaido, M., Takayama, R., Awasaki, T., [Tabata, T.](#) and Sato, M. Concentric zones, cell migration and neuronal circuits in the *Drosophila* visual center. Development, 138, 983-993, 2011. * equal contribution.

齊藤 実

【原著論文】

- Naganos, S., Horiuchi, J., and [Saitoe, M.](#) Mutations in the *Drosophila* insulin receptor substrate, CHICO, impair olfactory associative learning. *Neurosci Res* (in press).
- Hirano, Y., Kuriyama, Y., [Miyashita, T.](#), Horiuchi, J., and [Saitoe, M.](#) Reactive oxygen species are not involved in the onset of age-related memory impairment in *Drosophila*. *Genes, Brain and Behavior* 11, 79-86 (2012).
- [Saitoe, M.](#), Saeki, S., Hirano, Y., and Horiuchi, J. Age-related memory impairment in *Drosophila*. *Encyclopedia of Behavior Genetics*. (in press).

【学会発表】

- 上野耕平, 齊藤 実 in vivo imaging analysis of neural plasticity in mushroom body neurons. 「Visualization and optic control of neural circuit underlying behavior」第34回日本分子生物学会年会ワークショップ(横浜 2011.12.13)
- 平野恭敬, 齊藤 実 Maintenance of long-term memory requires persistent regulation of gene expression. 第34回日本分子生物学会年会(横浜 2011.12.13)
- Hirano, Y., and [Saitoe, M.](#) (2011). Maintenance of long-term memory requires persistent regulation of gene expression. in *Neurobiology of Drosophila*. (Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA 2011. 10.4).
- Ueno, K., Naganos, S., and [Saitoe, M.](#) (2011). Learning-related synaptic plasticity in the *Drosophila* mushroom bodies require correlated activation of NMDA, acetylcholine and dopamine D1 receptors. in *Neurobiology of Drosophila*. (Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA 2011. 10.6).
- [Saitoe, M.](#) (2011). Regulation of *Drosophila* age-related memory impairment by glial cells. in *Learning and Memory: A Synthesis of Flies and Honeybees* Janelia Farm HHMI Conference. (Janelia Farm Research Campus, VA, USA 2011.5.16).

東島 真一

【原著論文】

- Satou, C., Kimura, Y., and [Higashijima, S.](#) Generation of multiple classes of V0 neurons in zebrafish spinal cord: progenitor heterogeneity and temporal control of neuronal diversity. *J. Neuroscience* (in press).
- Muto, A., Ohkura, M., Kotani, T., [Higashijima, S.](#), Nakai, J., and Kawakami, K. (2011). Genetic visualization with an improved GCaMP reveals spatiotemporal activation of the spinal motor neurons in zebrafish. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 108, 5425-5430.
- Wibowo, I., Pinto-Teixeira, F., Satou, C., [Higashijima, S.](#), and Lopez-Schier, H. (2011). Compartmentalized Notch signaling sustains epithelial/mirror symmetry. Development 138, 1143-1152.
- Kinkhabwala, A., Riley, 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】

- Kano, F., Arai, T., Matsuto, M., Hayashi, H., [Sato, M.](#), and Murata, M. (2011). Hydrogen peroxide depletes phosphatidylinositol-3-phosphate from endosomes in a p38 MAPK-dependent manner and perturbs endocytosis. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.* 1813, 784-801.
- Oya, M., Suzuki, H., Watanabe, Y., [Sato, M.](#), and Tsuboi, T. (2011). Amino acid taste receptor regulates insulin secretion in pancreatic β -cell line MIN6 cells. *Genes Cells* 16, 608-616.
- Kim, S. B., Suzuki, H., [Sato, M.](#), and Tao, H. (2011). Superluminescent Variants of Marine Luciferases for Bioassays. *Anal. Chem.* 83, 8732-8740.

増田 直紀

【原著論文】

- H. Kori, Y. Kawamura, [N. Masuda](#), (2012) Structure of cell networks critically determines oscillation regularity. *Journal of Theoretical Biology*, 297, 61-72.
- [Ohkubo, J.](#) (2011). Nonparametric model reconstruction for stochastic differential equation from discretely observed time-series data. *Physical Review E*, 84, 066702.
- [Ohkubo, J.](#) (2011). Approximation scheme based on effective interactions for stochastic gene regulation. *Physical Review E* 83, 041915.

辻 敏夫

【原著論文】

- Hattori, Y., [Suzuki, M.](#), Soh, Z., Kobayashi, Y., and [Tsuiji, T.](#) (2012). Theoretical and evolutionary parameter tuning of neural oscillators with a double-chain structure for generating rhythmic signals, *Neural. Comp.* 24, 635-675.

【学会発表】

- 滝口 昇, 曾 智, 辻 敏夫 (2011). マウスにおい識別モデルを用いた微生物培養の特徴抽出, 化学工学会第43回秋季大会, P10090.
- Soh, Z., [Tsuiji, T.](#), [Takiguchi, N.](#), and Ohtake, H. (2011). On-Center/Off-Surround Neural Network Model For Olfactory Attention, 3rd International Joint Conference on Computational Intelligence (IJCCI 2011) Proceedings, 183-189.
- [Suzuki, M.](#), Sakashita, T., Hattori, Y., [Tsuiji, T.](#), and Kobayashi, Y. (2011). Effects of ionizing radiation on pharyngeal pumping in *Caenorhabditis elegans*, 18th International *C. elegans* Meeting Full Abstracts, 158-159.
- Hattori, Y., [Suzuki, M.](#), Soh, Z., Kobayashi, Y., and [Tsuiji, T.](#) (2012). An electrophysiological model of the pharyngeal muscle in *Caenorhabditis elegans*, The 17th International Symposium on Artificial Life and Robotics, GS5-2.

【総説】

- 坂下 哲哉, 鈴木 芳代 (2011). 線虫 *C. elegans* における運動と学習を指標とした放射線影響解析, 放射線生物研究, 46, 30-46.
- 滝口 昇 (2011). 嗅覚識別と選択的注意, 生物工学会誌, 89. (印刷中)



和多 和宏

【原著論文】

- Chen, C.-C., Wada, K., Erich D. Jarvis, ED. (2011). Radioactive in-situ hybridization in avian embryonic tissues JoVE. (Accepted)

【総説】

- 堀田悠人, 和多和宏 (2011)。「聴覚入力による音声パターン学習・維持の神経機構」**実験医学** 29, 544-550.
- 森千鶴, 和多和宏 (2011)。「ヒト以外の動物にことばはあるか:ヒトの言語とソングバードの鳴り」**JOHNS** 27, 1161-1168.

【学会発表】

- 和多和宏 (2011)。「音声発声学習臨界期における時間適応性発現制御機構とエビジェネティクス動態」**日本動物学会** S6-4

小金澤 雅之

【原著論文】

- Kohatsu, S., Koganezawa, M., and Yamamoto, D. (2011) Female contact activates male-specific interneurons that trigger stereotypic courtship behavior in a *Drosophila* male. **Neuron** 69, 498-508.
- Watanabe, K., Toba, G., Koganezawa, M., and Yamamoto D. (2011) Gr39a, a highly diversified gustatory receptor in *Drosophila*, has a role in sexual behavior. **Behav. Genet.** 41, 746-753.
- Goto, J., Mikawa, Y., Koganezawa, M., Ito, H., and Yamamoto, D. (2011) Sexually dimorphic shaping of interneuron dendrites involves the Hunchback transcription factor. **J. Neurosci.** 31, 5454-5459.

【学会発表】

- Koganezawa, M. (2011) The neural circuitry contributing to male courtship behavior of *Drosophila*. **International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry 2011, Symposium S33: Understanding Higher-Order Processing of Sensory Information Using Insects as a Model.**
- Sakurai, A., Koganezawa, M. and Yamamoto, D. (2011) Subsets of brain neurons required for fully acquiring sexual receptivity in females as determined by behavioral MARCM for *spinster* gene functions. **Cold Spring Harbor meeting: NEUROBIOLOGY OF DROSOPHILA**. Poster 237.

橋本 浩一

【原著論文】

- 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. Vol.47, No.1, pp. 31-39.
- Obara, T., Igarashi, Y., and Hashimoto, K. (2011). Fast and adaptive auto-focusing algorithm for microscopic cell observation. **IEEE Int. Conf. Intelligent Robots and Systems**, pp.7-12.
- Maru, M., Chen, M., and Hashimoto, K. (2011) Visual Servo Microscope for Locking on Single Neuron of a Worm. 2011 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (IEEE-ROBIO 2011), Thailand, Dec 7-11, 2011.
- Zang, C., Hashimoto, K. and Moon, J.J. (2011). A visual tracking strategy using Computer Graphics and Edge, 2011 IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics (IEEE-ROBIO 2011), Thailand, Dec 7-11, 2011.
- Zang, C., and Hashimoto, K. (2011). Camera Localization by CAD Model Matching, 2011 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII 2011), Kyoto, Japan, Dec. 20-22, 2011.

安藤 恵子

【学会発表】

- 宇佐美篤, 安藤恵子, 大倉正道, 池谷裕二, 中井淳一, 松木則夫: 蛍光Ca²⁺センサータンパク質G-CaMP4による神経活動の可視化
第11回東京大学生命科学シンポジウム2011.6.4., 東京大学, ポスター発表
- Keiko Gengyo-Ando, Atsushi Usami, Yuko Kagawa-Nagamura, Yuka Yoshida, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya and Junichi Nakai: High-resolution in vivo Ca²⁺ imaging of neuromuscular system in *Caenorhabditis elegans*.
18th International *Celegans* Meeting, poster, 1189B (2011.6.22-26, UCLA)
- 宇佐美篤, 安藤恵子, 池谷裕二, 中井淳一, 松木則夫: in vivo Ca²⁺ imagingを用いた線虫運動出力系の調節機構の解明
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2011.講演, 2011.8.31
- 宇佐美篤, 安藤恵子, 大倉正道, 松木則夫, 池谷裕二, 中井淳一: Dynamic neuromuscular regulation in freely crawling *C. elegans*: high-resolution and large-scale in vivo Ca²⁺ imaging自由運動下での線虫神経筋活動のカルシウムイメージング
第34回日本神経科学大会, 2011.9.14-17, 横浜, ポスター発表
- Keiko Gengyo-Ando, Atsushi Usami, Yuko Kagawa-Nagamura, Yuka Yoshida, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya and Junichi Nakai: Functional analysis of neuromuscular circuit using high-resolution in vivo Ca²⁺ imaging in *Celegans*.
第34回日本分子生物学学会年会, Workshop. 1W4-I Visualization and optic control of neural circuit, 2011.12.13-16, 横浜.

周防 諭

【原著論文】

- 周防諭, 石浦 章一 (2011) Dopamine and octopamine regulate acetylcholine signaling in *C. elegans*. **日本分子生物学学会年会** 1T12pll-9(1P-0552)
- 大綱 栄太郎, 周防諭, 石浦 章一 (2011) Dopamine regulates the body length through two dopamine receptors in *C. elegans*. **日本分子生物学学会年会** 1P-0551
- 吉田 碧, 周防諭, 石浦 章一 (2011) *C. elegans*における2種のGq共役型オクトアミン受容体を必要とする飢餓依存的なシグナル伝達の解析 **日本分子生物学学会年会** 1P-0553
- Yonemura, Y., Futai, E., Yagishita, S., Suo, S., Tomita, T., Iwatsubo, T., and Ishiura, S. (2011). Comparison of Presenilin 1 and Presenilin 2 γ -Secretase Activities Using a Yeast Reconstitution System. **J. Biol. Chem.** in press
- Ohsawa, N., Koebis, M., Suo, S., Nishino, I., and Ishiura, S. (2011). Alternative splicing of PDLIM3/ALP, for α -actinin-associated LIM protein 3, is aberrant in persons with myotonic dystrophy. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 409, 64-69.

富田 太一郎

【学会発表】

- 富田太一郎 (2011)。「線虫の環境応答行動における情報伝達の可視化」第82回日本動物学会シンポジウム S6-1
- 富田太一郎, 斎藤春雄 (2011)。「*in vivo* MAPKリン酸化シグナルの可視化による線虫の感覚応答解析」第34回分子生物学学会年会 1T16a-4,1P-0554

久原 篤

【原著論文】

- Kuhara, A., Ohnishi N., Shimowada T., and Mori, I.(2011). Neural coding in a single sensory neuron controlling opposite seeking behaviors in *Caenorhabditis elegans*. **Nature commun.** 2: 355 doi: 10.1038/ncomms1352
- Miyara, A., Ohta, A., Okochi, Y., Tsukada, Y., Kuhara, A., and Mori, I.(2011). Novel and conserved protein TTX-8/Macolin is required for diverse neuronal functions in *C. elegans*. **PLoS Genetics**, 7(5): e1001384
- Ohnishi N., Kuhara, A., Nakamura, F., Okochi, Y., and Mori, I.(2011). Bidirectional regulation of thermotaxis by glutamate transmissions in *Caenorhabditis elegans*. **The EMBO Journal**, Vol. 30, 1376-1388, 2011

【総説】

- 久原 篤 "神経活動の光操作とイメージングによる神経伝達の暗号解読" 日本遺伝学会第83回大会 Bestペーパー賞, **Genes & Genetic Systems, GSI communications**, in press

【学会発表】

- Kuhara, A., Ohnishi N., Shimowada T., and Mori, I.(2011). Neural coding in neural circuit controlling seeking sensory-behavior.
第49回日本生物物理学会年会 シンポジウム 1YE0930 (日本生物物理学会 奨励賞 受賞講演)

井上 謙一

【原著論文】

- Kato, S., Kuramochi, M., Takasumi, K., Kobayashi, K., Inoue, K., Takahara, D., Hitoshi, S., Ikenaka, K., Shimada, T., Takada, M., Kobayashi, K. (in press) Neuron-specific gene transfer through retrograde transport of lentiviral vector pseudotyped with a novel type of fusion envelope glycoprotein. **Hum Gene Ther.**
- Hiraoka, M., Inoue, K., Kawano, H., Takada, M. (in press) Localization of papillofoveal bundles in primates. **The Anatomical Record.**
- Ninomiya, T., Sawamura, H., Inoue, K., Takada, M. (2011) Differential architecture of multisynaptic geniculocortical pathways to V4 and MT. **Cereb Cortex**. 12, 2797-808.

【書籍】

- Kato, S., Kuramochi, M., Kobayashi, K., Inoue, K., Takada, M., Kobayashi, K. (2011) Highly efficient retrograde gene transfer for genetic treatment of neurological diseases. **In Tech, Viral Gene Therapy**. 371-380.

松尾 直毅

【総説】

- 松尾直毅 (2011). 記憶の獲得と想起: 記憶痕跡の解明に向けたアプローチ. **細胞工学** 30, 470-474

【学会発表】

- 松尾直毅 (2011)。「遺伝子改変マウスを用いた記憶痕跡の探究」第82回日本動物学会シンポジウム S6-5
- 松尾直毅 (2011)。「記憶痕跡の探究」自然科学研究機構シンポジウム「脳神経情報の階層的探究」



江島 亜樹

【原著論文】

- Slawson, J.B., Kuklin, E.A., [Ejima, A.](#), Mukherjee, K., Ostrovsky, L., Griffith, L.C. (2011). Central regulation of locomotor behavior of *Drosophila melanogaster* depends on a CASK isoform containing CaMK-like and L27 domains. *Genetics* 187, 171-184

【総説】

- [Ejima, A.](#), Griffith, L.C. (2011). Assay for courtship suppression in *Drosophila*. *Cold Spring Harbor Protocols*: doi: 10.1101/pdb.prot5575.

【学会発表】

- Mochizuki, M., [Ejima, A.](#) (2011). Context Dependent Odor-guided Behavioral Responses in *Drosophila*. 1st Asia-Pacific *Drosophila* Research Conference. 台湾
- [江島亜樹](#) (2011). 「求愛行動を制御する嗅覚系フェロモン応答経路におけるシグナルバランス」Animal2011: 日本動物心理学会・日本動物行動学会・応用動物行動学会/日本家畜管理学会合同学会
- Tachibana, S-I, Tanaka, N.K., [Ejima, A.](#) (2011). Physiological analysis on the mechanism of background-noise canceling in olfactory pheromone pathways. CSHL conference "Neurobiology of *Drosophila*". 米国

木村 幸太郎

【原著論文】

- [Kimura, K.D.](#), Riddle DL, Ruvkun G. The *C. elegans* DAF-2 insulin-like receptor is abundantly expressed in the nervous system and regulated by nutritional status. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology (in press)*
- Kobayashi Y, [Kimura, K.D.](#), Katsura I. (2011) Ultradian rhythm in the intestine of *Caenorhabditis elegans* is controlled by the C-terminal region of the FLR-1 ion channel and the hydrophobic domain of the FLR-4 protein kinase. *Genes to Cells* 16, 565-575

【総説】

- [木村幸太郎](#) (2011) 線虫の忌避匂い学習にはドーパミンが必要 *Aroma Research* 45, 50-51

【学会発表】

- [Kotaro Kimura](#) (2011) Repulsive odor learning regulated by dopamine signaling in worms 包括脳ワークショップ・シンポジウム「報酬系・罰系とモノアミンシグナル伝達」(神戸)
- [Kotaro Kimura](#) (2011) An integrative and quantitative analysis of dopamine-dependent odor avoidance behavior of the nematode *C. elegans*. 第8回国際比較生理生化学会議(名古屋)

筒井 秀和

【学会発表】

- Tian Q, Oberhofer M, Ruppenthal S, Scholz A, Buschmann V, [Tsutsui, H.](#), Miyawaki A, Zeug A, Lipp P, Kaestner L. (2011) Optical Action Potential Screening on Adult Ventricular Myocytes as an Alternative QT-screen. *Cell Physiol Biochem*. 27, 281-290.

【総説】

- [筒井秀和](#)・東島真一・宮脇敦史・岡村康司 (2011) セラフフィッシュ心臓の膜電位動態を可視化する. *日本薬理学会誌* 138,234-238

谷村 禎一

【原著論文】

- Fujita, M. and [Tanimura, T.](#) (2011). *Drosophila* evaluates and learns the nutritional value of sugars. *Curr. Biol.* 21, 751-755.
- Itoh, T.Q., [Tanimura, T.](#) and Matsumoto, A. (2011). A membrane-bound transporter controls the circadian transcription of clock genes in *Drosophila*. *Genes Cells* 16, 1159-1167.
- Ryuda, M., Tsuzuki, S., Matsumoto, H., Oda, O., [Tanimura, T.](#) and Hayakawa, Y. (2011). Identification of a novel gene, Anorexia, regulating feeding activity via insulin signaling in *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Chem.* 286, 38417-38426.
- Ozaki, K., Ryuda, M., Yamada, M., Utoguchi, A., Ishimoto, H., Calas, D., Marion-Poll, F., [Tanimura, T.](#) and Yoshikawa, Y. (2011). A gustatory receptor involved in host-plant recognition for oviposition of the butterfly, *Papilio xuthus*. *Nature Commun.* 2, 542.

坂井 貴臣

【原著論文】

- [坂井貴臣](#) (2011). ショウジョウバエメスの性行動の神経遺伝学的研究 比較生理生化学 28, 225-230.
- 佐藤翔馬, [坂井貴臣](#) (2011). The mushroom bodies and pars intercerebralis in the adult brain are involved in painless-dependent long-term courtship memory in *Drosophila*. 第34回日本神経科学大会 P2-q03
- 小林潤, [坂井貴臣](#) (2011). Expression of the *painless* gene in specific brain regions is involved in female specific sexual behavior in *Drosophila*. 第34回日本神経科学大会 P2-m05

矢田 俊彦

【原著論文】

- Kohno D., Sone H., Tanaka S., Kurita H., Gantulga D., [Yada, T.](#) (2011) AMP-activated protein kinase activates neuropeptide Y neurons in the hypothalamic arcuate nucleus to increase food intake in rats. *Neuroscience Letters* 499:194-198.
- Eiki J., [Yada, T.](#) (2011) Dynamics of plasma active GLP-1 versus insulin and glucose concentrations during GLP-1 infusion in rat model of postprandial hyperglycemia. *Endocr. J.* 58:691-698.
- Dezaki K., Boldbaatar D., Sone H., Dyachok O., Tengholm A., Gylfe E., Kurashina T., Yoshida M., Kakei M., [Yada, T.](#) (2011) Ghrelin attenuates cAMP-PKA signaling to evoke insulinostatic cascade in islet β -cells. *Diabetes* 60:2315-2324, 2011.
- Fujitsuka N., Asakawa A., Uezono Y., Minami K., Yamaguchi T., Nijijima A., [Yada, T.](#), Maejima Y., Sedbazar U., Sakai T., Hattori T., Kase Y., Inui A. (2011) Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Translational Psychiatry* 1:e23.
- Maejima Y., Kohno D., Iwasaki Y., [Yada, T.](#) (2011) Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging (Albany NY)*. Nov 8. [Epub ahead of print]

喜田 聡

【原著論文】

- Suzuki, A., Fukushima, H., Takuya Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L-J, Zhao, M-G, Hui Xu, H., Shang, Y., Endoh, K., Iwamoto, Mamiya, N., Okano, E., Hasegawa, H., Mercaldo, V., Yue Zhang, Y., Maeda, R., Ohta, M., Josselyn, S.A., Zhuo, M., and [Kida, S.](#) (2011) Up-regulation of CREB-mediated transcription enhances both short- and long-term memory. *J. Neurosci.* 31, 8786-8802.
- Hosoda, H., Miyao, T., Uchida, S., Sakai, S., S. and [Kida, S.](#) (2011) Development of tightly regulated tetracycline-dependent transcriptional activator and repressor co-expression system for the strong induction of transgene expression. *Cytotechnology*. 63, 211-6.

【総説】

- 喜田 聡 (2011). 想起後の記憶制御のダイナミズム細胞工学. 30, 475-81.

【学会発表】

- [KIDA, S.](#) (2011) Distinct regulations of reconsolidation and extinction phases of fear memory at the behavioral and molecular levels. International Summer Conference of Neurons and Brain Diseases, Aug, 3-5 Toyama, Japan
- [KIDA, S.](#) (2011) Enhancement fear memory after retrieval. Fifth Annual Canadian Neuroscience Meeting, May 29-June 1 Quebec, Canada

上川内 あづさ

【原著論文】

- [上川内あづさ](#) (2011) 「分子遺伝学で探るショウジョウバエの聴覚と重力感覚の神経回路」生化学 83(5), 399-402.
- [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 29(4), 538-543.

【学会発表】

- [Kamikouchi, A.](#), Seki H, Mizuno H, Miyakawa H, Ito K, Morimoto T (2011). The auditory map in the fly brain. Gender Equality Committee symposium: Trends in Neuroscience. 第34回日本神経科学大会, S2-J-1-2.
- [Kamikouchi, A.](#), Seki H, Mizuno H, Miyakawa H, Ito K, Morimoto T (2011). The gravity- and sound-sensing systems in the fruit fly. Comparative mechanobiology from monad to human. 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry, 532-3.

中村 加枝

【原著論文】

- Okada, K., [Nakamura, K.](#), and Kobayashi, Y. (2011) A neural correlate of predicted and actual reward value information in monkey pedunclopontine tegmental and dorsal raphe nucleus during saccade tasks. *Neural Plasticity* 2011 1-21
- Cools, R., [Nakamura, K.](#), Daw, N.D. (2011) Serotonin and dopamine: Unifying affective, motivational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology* 36,98-113

【学会発表】

- 11th International Conference on Cognitive Neuroscience, Palma, Mallorca, Spain
- [Nakamura, K.](#) (2011) "Appetitive and aversive coding in the primate dorsal raphe nucleus" in the symposium "Serotonin, motivation and action in learning and decision-making"
- Society for neuroscience meeting 2011
- Hayashi K, Nakao K, Matsuzaki, R, Okada K-I, Kobayashi, Y, [Nakamura, K.](#) Neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus encodes positive and negative value
- Society for neuroscience meeting 2011

Noritake, A, Nakamura, K.
Comparison of neuronal signals for reward value in appetitive and aversive contexts in the primate lateral hypothalamus

平田 普三

【原著論文】

- Hirata, H., Wen, H., Kawakami, Y., Naganawa, Y., Ogino, K., Yamada, K., Saint-Amant, L., Low, S. E., Cui, W. W., Zhou, W., Sprague, S. M., Asakawa, K., Muto, A., Kawakami, K., and Kuwada, J. Y. (2012) Connexin39.9 is necessary for coordinated activation of slow-twitch muscle and normal behavior in zebrafish. *J. Biol. Chem.* 287, 1080-1089.
- Ogino, K., Ramsden, S. L., Keib, N., Schwarz, G., Harvey, R. J., and Hirata, H. (2011) Duplicated gephyrin genes showing distinct tissue distribution and alternative splicing patterns mediate Moco biosynthesis, glycine receptor clustering and escape behavior in zebrafish. *J. Biol. Chem.* 286, 806-817.
- Naganawa, Y., and Hirata, H. (2011) Developmental transition of touch response from slow muscle-mediated coilings to fast muscle-mediated burst swimming in zebrafish. *Dev. Biol.* 355, 194-204.
- Low, S. E., Amburgey, K., Horstick, E., Linsley, J., Sprague, S. M., Cui, W. W., Zhou, W., Hirata, H., Saint-Amant, L., and Kuwada, J. Y. (2011) TRPM7 is required within zebrafish sensory neurons for the activation of touch-evoked escape behaviors. *J. Neurosci.* 31, 11633-11644.

【総説】

- Hirata, H., Takahashi, M., Yamada, K., and Ogino, K. (2011) The biological role of the glycinergic synapse in early zebrafish motility. *Neurosci. Res.* 71, 1-11.

浅川 和秀

【原著論文】

- Asakawa, K., Higashijima, S.I., and Kawakami, K. (2012). An *mnr2b/hxb9b* enhancer trap line that labels spinal and abducens motor neurons in zebrafish. *Dev Dyn.* 241, 327-332
- Hirata, H., Wen, H., Kawakami, Y., Naganawa, Y., Ogino, K., Yamada, K., Saint-Amant, L., Low, S.E., Cui, W.W., Zhou, W., Sprague, S. M., Asakawa, K., Muto, A., Kawakami, K., Kuwada, J. Y. (2012). Connexin39.9 is necessary for coordinated activation of slow-twitch muscle and normal behavior in zebrafish. *J Biol Chem.* 287, 1080-1089
- Kishimoto, N., Alfaro-Cervello, C., Shimizu, K., Asakawa, K., Urasaki, A., Nonaka, S., Kawakami, K., Garcia-Verdugo, J.M., and Sawamoto, K. (2011). Migration of neuronal precursors from the telencephalic ventricular zone into the olfactory bulb in adult zebrafish. *J Comp Neurol* 519, 3549-3565.
- Pujol-Martí, J., Zecca, A., Baudoin, J.P., Faucherre, A., Asakawa, K., Kawakami, K., Lopez-Schier, H. (2012). Neuronal birth order identifies a dimorphic sensorineural map. *J Neurosci.* in press

【学会発表】

- Asakawa, K., Abe, G., Kawakami, K. (2011). Genetic dissection of the hindbrain by the Gal4-UAS system in zebrafish. *Neuroscience* 2011, 335.02/B43

知見 聡美

【原著論文】

- Nambu, A., Chiken, S., Shashidharan P, Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Kita H, Itakura T. (2011) Reduced pallidal output causes dystonia. *Front. Syst.Neurosci.* in press.

【学会発表】

- Chiken, S., Ohta C, Sato A, Sasaoka T, Katsuki M, Kurokawa M, Nambu A. (2011) Dopamine D1 receptor modulates neurotransmission through the basal ganglia. *International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry* P085.
- 知見聡美, 一瀬千穂, 一瀬宏, 近藤直, 南部篤 (2011) ドーパ反応性ジストニアモデルマウスにおける大脳基底核ニューロンの活動 日本神経科学学会 P2-h10.
- 佐野裕美, 知見聡美, 小林和人, 南部篤 (2011) 線条体-淡蒼球投射ニューロンは淡蒼球外節および黒質網様部の応答パターンを介して運動を制御する 日本神経科学学会 P2-h8.
- 知見聡美, 南部篤 (2011) 淡蒼球脳深部刺激療法的作用機序の検討 中部日本生理学会 P-9.

小早川 高

【原著論文】

- Yokoyama, T. K., Mochimaru, D., Murata, K., Manabe, H., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Sakano, H., Mori, K., and Yamaguchi, M. (2011). Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period. *Neuron.* 71(5), 883-897.

【学会発表】

- 小早川高 (2011) Odor-evoked innate and learned fear responses are controlled by distinct neuronal mechanisms. 包括脳ネットワーク・夏のワークショップ
- 小早川高, 伊早坂智子, 小早川令子 (2011) Neuronal mechanisms controlling innate and learned fear responses. 第34回日本神経科学大会. S4-G-1-1.
- 小早川高, 伊早坂智子, 小早川令子 (2011) 先天的と後天的な恐怖によって誘発される不動行動は異なる神経回路によって制御される. 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. SY1-1.
- 小早川高 (2011). 匂いに対する恐怖反応のメタボロミクス解析. 第31回キャビラリー電気泳動シンポジウム. O-29.

吉原 良浩

【原著論文】

- 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* 1, 5.
- Matsumoto, I., Ohmoto, M., Narukawa, M., Yoshihara, Y., and Abe, K. (2011). Skn-1a (Pou2f3) specifies taste receptor cell lineage. *Nat. Neurosci.* 14, 685-687.
- Langhauser, M., Ustinova, J., Rivera-Milla, E., Ivannikov, D., Seidl, C., Slomka, C., Finne, J., Yoshihara, Y., Bastmeyer, M., and Bentrop, J. (2011) Ncam1a and Ncam1b – two carriers of polysialic acid with different functions in the developing zebrafish nervous system. *Glycobiology* (in press)

【総説】

- 小出哲也, 吉原良浩 (2011). ゼブラフィッシュ嗅覚系の神経行動学. *科学と生物* 49, 601-609.

【学会発表】

- Yoshihara, Y. (2011). Molecular genetic dissection of olfactory neural circuitry in zebrafish. *International Institute for Advanced Studies (IIAS) Research Conference 2011 on "Frontiers in Neuroscience: From Brain to Mind"*. Kyoto, Japan.

林 悠

【学会発表】

- 安田光佑, 林悠, 田中三佳, 系原重美 (2011) 高次脳機能や睡眠制御における視床非特殊核の関与の遺伝学的検証 第34回日本分子生物学学会年会 1P-0545



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.3

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/>

