

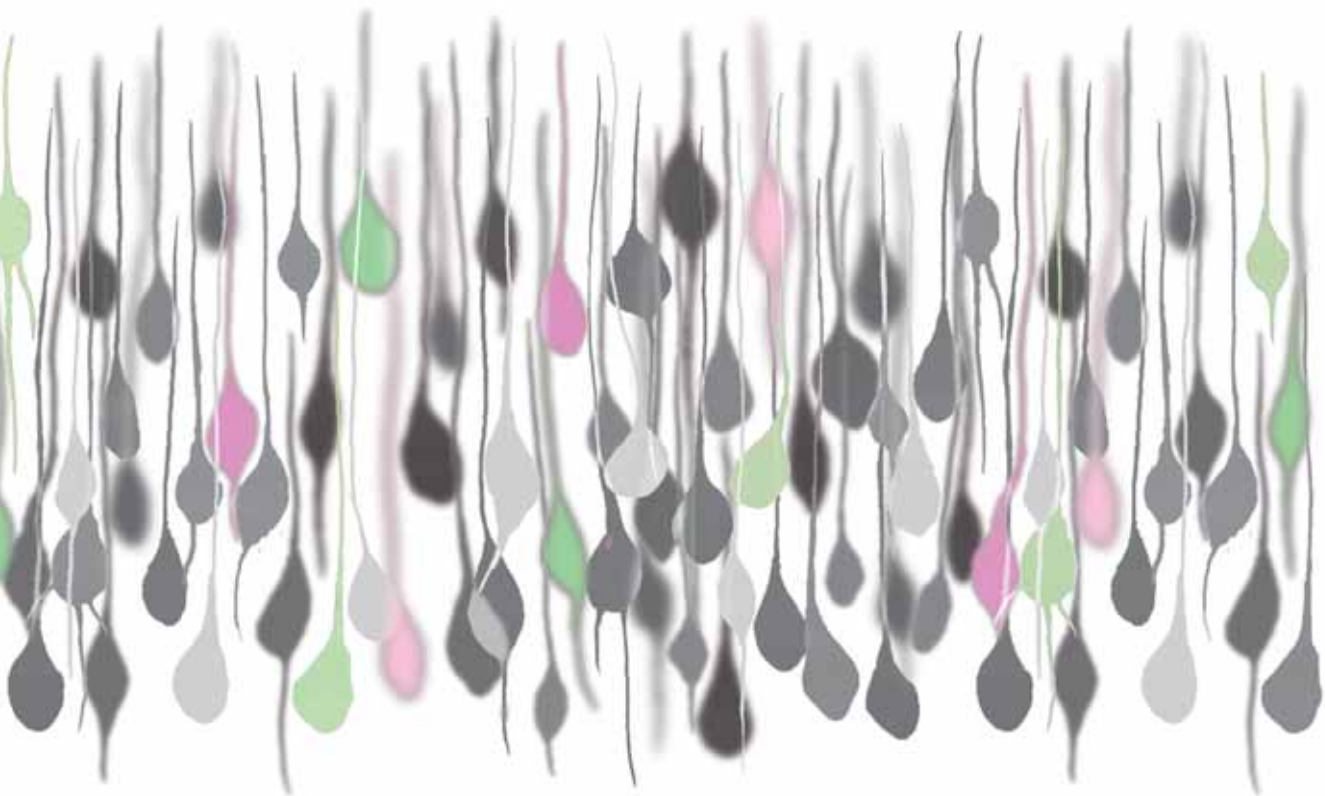
文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

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.4



Vol. **4**  
March 2013

# CONTENTS

## 座談会

### 01 | 領域終了を迎えて

飯野 雄一／多羽田 哲也／齊藤 実／上川内 あづさ／吉原 良浩

## 共同研究

### 06 | 匂いの濃度に依存した嗜好性の 変化を制御する神経回路メカニズム

吉田 和史

## 研究成果

### 08 | 線虫匂い感覚ニューロンの細胞内情報処理モデル

新貝 柳蔵

### 10 | NMDA受容体におけるMg<sup>2+</sup>ブロックは長期記憶に関連する CREBに依存性の遺伝子の発現誘導に必須である

宮下 知之／齊藤 実

### 12 | ショウジョウバエ単離脳におけるキノコ体の可塑的变化

上野 耕平／齊藤 実

### 14 | ショウジョウバエにおいて軽度の空腹状態は長期記憶形成を促進する

平野 恭敬／齊藤 実

### 16 | 脊髄ドメイン内における、神経細胞の多様性を生み出す機構

東島 真一

### 17 | 相関係数だけからは見えないもの

増田 直紀

### 19 | 音声発声学習をする鳥類の脳内歌神経回路に特異的に発現誘導される 遺伝子dusp1の同定:「行動の進化」の神経分子基盤の理解を目指して

和多 和宏

### 21 | 線虫の環境応答シグナルの*in vivo*イメージング解析

富田 太一郎

### 23 | ショウジョウバエはメスまでの距離感によって求愛の歌い分けをする ～匂いによって「空気を読む」オス～

江島 亜樹

### 25 | 運動のやる気は脳基底核線条体細胞による並列回路で計算される

中村 加枝

### 27 | 転写調節因子Tbr2は匂い情報の興奮 - 抑制バランスを適正化する

水口 留美子／吉原 良浩

## 研究室紹介

### 29 | 京都大学

#### 白眉センター

松尾 直毅

### 31 | 首都大学東京理工学研究科生命科学専攻

#### 細胞遺伝学研究室

坂井 貴臣

## 支援班

### 33 | イメージング支援

### 34 | 数理支援

## 領域の活動

### 35 | 班会議・ワークショップ

### 38 | アウトリーチ

### 40 | 若手研究者海外派遣報告

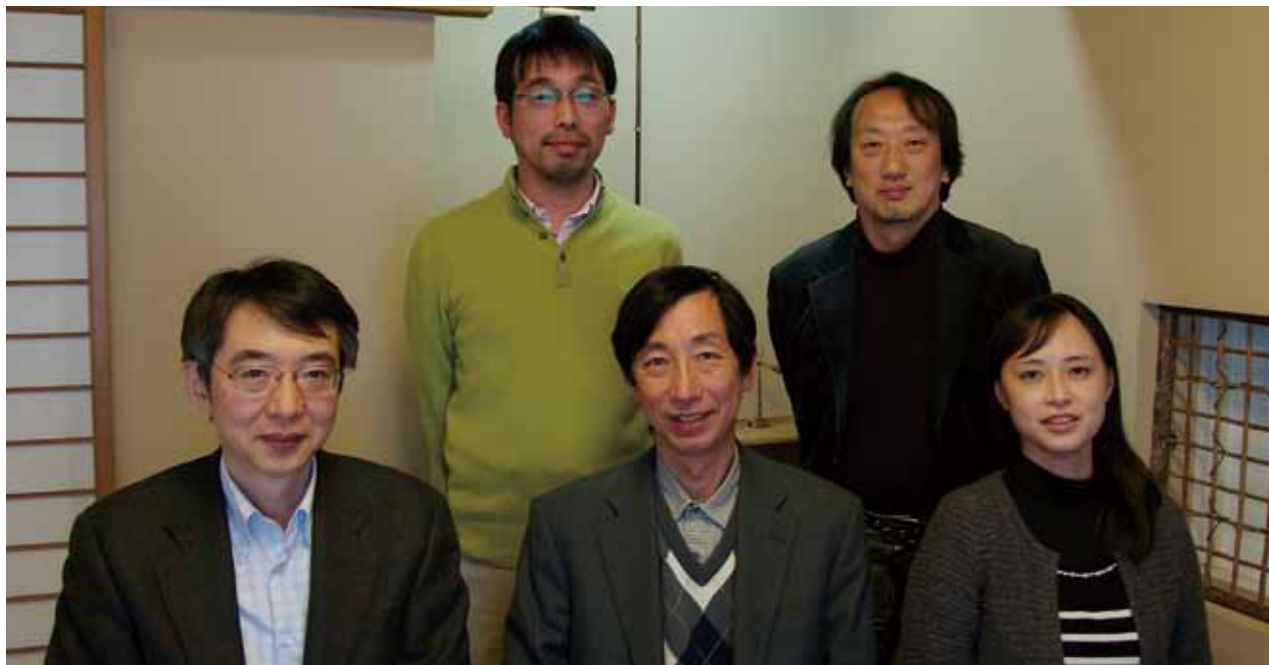
### 44 | 参画研究室一覧

### 46 | 業績一覧



## 領域終了を迎えて

飯野 雄一／多羽田 哲也／齊藤 実／上川内 あづさ／吉原 良浩



前列左から多羽田、飯野、上川内。後列左から齊藤、吉原。

## 5年間を振り返って

**多羽田** まず最初に領域代表の飯野先生にこの五年間を振り返っていただきましょう。

**飯野** もう最後ですね。私が代表を務めさせていただいて、どうなるのかと非常に不安もありましたが、個人的な感想から言うととても楽しかったですね。皆さんの間の交流を活発にすることを心掛けていましたが、何もなくてもすごく活発な方々にたくさん入っていただきましたので、討論も、共同研究とか情報交換も活発で、この点は私がこれまで入っていた領域の中で一番よかったと思います。

もちろん研究内容についても、皆さんいつもすごく面白い話をされていて、そういう意味で非常に楽しかったです。分野間の交流ということに関して、私がそういうことを考えて、工学系とか数理系とか、あるいはイメージング系の人とかいろいろな方に入っていただいたんですが、それもかなり有機的につながっていたかなと思います。

皆さんそれぞれ研究が素晴らしいので研究成果もたくさん出ましたし、まだこれから論文が出るというネタも結構たくさんあると思います。外のいろいろな方に成果が上がりましたねと

言われることが多くて、一番うれしかったのは、先日新学術3領域で合同シンポジウムをやったときに、他領域の代表の先生から「随分進みましたね」と言われて、改めて班員の皆さんに感謝したいと思っております。

具体的に個々の研究内容についてどういうふうに進んできたかということ、これからどういう展望があるかということ、今日はフリーに皆さんとお話しさせていただければと思います。

**多羽田** もちろん代表が飯野先生ということもあって、高次神経機能というのが一つの柱でも、線虫とかショウジョウバエのような、小さな系が結構集まっていたというのは、大きな特徴だったように思います。それは公募も含めて、こういう分野の発展にも寄与したんじゃないかなと思います。

**飯野** そうですね。さっき言った活気があったというのは、多分、若いというか中堅の元気な方がたくさん入って下さったおかげだったかなという気もしますね。

**多羽田** 無脊椎動物を材料にした研究というのは、認知されるのに多少難しいところがあるような気がするんですけど、もちろん脊椎動物の研究者の方々との交流という意味でも役割を果たせたんじゃないでしょうか。

**吉原** 私は公募班員で4年間参加させていただきました。私



の研究室では脊椎動物、マウスとゼブラフィッシュを使っていますが、この研究班では線虫やショウジョウバエからサルに至るまで多岐にわたる生物種をモデル動物として研究する人たちが集まっていました。最初はどうなることかと思っていたのですが、入ってみると非常に楽しい。動物種の垣根は全くありませんでした。やはり行動というアウトプットを中心に据えて、それを誘起する感覚インプット、神経回路を解明しようという共通の目的意識を持っていたからでしょう。

**上川内** 私は大学にポジションを取って初めて取った科研費がこれと、あと若手Bでした。なので、こうやって領域を組んで皆さんが議論をしながら自分の研究を進めていくということ自体も初めての経験だったんですけど、それは非常に刺激的でした。私はショウジョウバエをやっていますので、なかなか他の生物の神経回路の話をしつくり聞く機会が少なく、貴重な体験をさせて頂きました。線虫とショウジョウバエは結構近いように見られがちですけど、これまでは、実際に線虫の神経回路の話聞いてもちょっと難しくて分からないというところがあったんですけど、この領域で線虫を使った研究の進展をリアルタイムでずっと聞いているうちに雰囲気はだんだん分かってきて、問題意識とかも自分なりに理解できるようになってきたというのがすごく大きかったと思っています。

私の研究に対しても、線虫の人からも逆にびっくりするような質問をされたり、あとはもちろん哺乳類の方、サルの方とか、トリの方とかからも思ってもいないようなことを聞かれたりするのがすごく刺激的で、領域会議は本当に毎回楽しませていただいていた。

終わってしまうのが残念ですけど。

**齊藤** ずっと続くといいんですけど

**上川内** そうですね。

**飯野** そういう意味では、5年って長いようで短いですね、本当にね。

**多羽田** 短いです。

**上川内** 何か「さきがけ」でやっているような、お互いのその後の研究展開を報告しあう同窓会みたいなことを支援していただけたら、そういうのがあったらいいですけどね。

**飯野** そうですね。何かできるか考えてみます。

**吉原** これを基礎にして次のステップへみんなと一緒に進めればよいですね。

**上川内** そうですね。

**飯野** やっぱこの領域を組んで、いろいろな新しい芽が出たと思うんですね。これまでの研究を進展させられた方もいらっしゃるし、新しい方向性が出た部分もあるので、それをこのまま終わってしまうのはあまりにももったいないかなと私は思います。

## イメージングプロローブの進歩

**多羽田** 領域がスタートしてまもなくのときも、この同じ場所で座談会をやりましたね。思い起こすとあつという間でしかけど、いろいろ進んできますよね。例えばイメージングなんかでも。

**飯野** だいぶ違いますよね。見えなかったものが見えるようになってきているのは事実ですし、顕微鏡自体も進んでいるしね。

**吉原** 公募班員の中井(淳一)さんらが開発したGCaMPがどんどん改良されて、どの生物種でも非常に有効に使われていますね。また、東北大学の橋本(浩一)さんが開発された自由行動下の線虫のトラッキングシステムの開発も強力でしたね。さらに、この5年間で大きく変わったのは、オプトジェネティクス技術の進歩でしょうか。5年前はチャンネルロドプシンやハロロドプシンの論文が初めて発表された頃でしたが、今ではどんな生物種でもそれらを発現させて神経活動を操作できるようになってきましたね。ツールの開発、発展という点で、よい時期の5年間だったと思います。

**多羽田** 前の座談会のときは、まだ例えばGCaMPみたいなものが1色しかないという、確かそんな話をしたような記憶が。

**飯野** そうですね。そういう話をしていましたよね。

**多羽田** ついに2色がだんだん使えるようになってきました。

**飯野** 石原(健)さんと総括班のアドバイザーの永井(健治)さんと新しい赤いやつを開発されましたし、あと中井さんも作っているし。

**吉原** 緑の方も、GCaMPのナンバーの進み方を見ると進歩が分かるというか、アメリカで今GCaMP8ぐらいまで出ているらしいですが。

**多羽田** もっといろいろな、シグナルとか、あるいはチャンネルそのものの働きを直接見られるもの等、要望は尽きないところでしょうけど。



**飯野** 公募の富田(太郎)さんが自分でつくったMAPキナーゼのプローブで神経細胞での活性を見ていて、面白い論文が最近出ましたよね。感覚刺激を周期的に与えたときに、すごく速い周期だと応答がなくて、中ぐらいの周期を与えるとすごく応答する。それはカルシウムの動態とその下流でのMAPキナーゼの動態というのをちゃんと考えると説明できるんですけど。佐藤(守俊)さんのいろいろな分子の動態をみるプローブも結構使っています。

**多羽田** 顕微鏡も進んでいますけど、顕微鏡の場合は高価だというのがあって。

**飯野** 顕微鏡はそれぞれ予算が追いつかないですよ。

**上川内** だから、技術支援みたいなので共通で一つ買っていたらとすごく有り難いですよね。やっぱりあまりお金が使えない駆け出しの時期にそういう頼れる先があるのは有り難いですね。

**飯野** そうですね。この領域でつくった4Dイメージングシステムはなかなか最初は動かすのが大変だったけど、一人ずつ持てるようなものではないので、ちょこちょこ見せてもらったり使わせてもらったりしています。

**多羽田** 生理学のセットアップが必要だと、汎用でというのも難しい。それから、固定したサンプルを見るのと違って、パラダイムを再現できるかどうかがあって、セットアップごと引越す必要がある。

**飯野** そういう意味では、技術開発という部分も大事で、例えば4Dイメージングシステムにつけた一部の機能はオリンパスさんと一緒に作って製品化されつつあるようですし、こういうものは、できるだけ個々の研究者が手に入れやすいような形の使いやすいものを市場に出していくためにも、こういう領域で少し予算をつぎ込んでやるのはいいと思います。

## 雑音と地獄耳

**飯野** さっきちょっと隣の部屋からの雑音を気にしてましたけど、雑音を聞き分ける、雑音から信号を聞き分けるシステムはどうなっているんだろう。

**上川内** 分からないですよ。だから注目するとその音がよく聞こえるというのとか、地獄耳とかありますよね(笑)。

**多羽田** 地獄耳。

**飯野** 地獄耳の原理が次のテーマ(笑)。

**上川内** 意識ということは、やはり線虫とかショウジョウバエでなかなか研究しづらいところだから、そういう意味では地獄耳というのなかなかアプローチが難しいですね。

**飯野** そうね。シグナル抽出機構は今まさにやられているところだけど、聞かないと思って聞かないというコントロールはかなり難しいと思う。でも、そういうのも記憶のパラダイムで何度

も聞かせていたら、そいつが聞きやすくなるとか、そういうのはないんですか。

**吉原** 視覚が重要じゃないかなと思います。視覚との連合によってその人の声を抽出しているような感じが。その人の顔を見れば、口の動きを見ながらその声だけを抽出することは非常に簡単ですよ。

**飯野** そうすることね、そうか。視覚との連合。いろいろな感覚モダリティのインタラクション。大事なテーマですね。

**吉原** 多分味覚と嗅覚がやりやすいと思います。

**飯野** 味覚と嗅覚ね、そうですね。

**吉原** 今こうしておいしいごちそうをいただいているんですが、もし嗅覚がなかったら全然おいしくないんですよ、ただの甘味とか旨味になってしまうので。嗅覚と味覚の連合するところはマウスでは分かっています。

**飯野** ただ、そのクオリティーがどうつくられるかですよ。クオリティーというか、両方連合したときに、よりクオリティーが高いものだと思うということね。

**上川内** ええ。食感も大事ですよ。食感と味というのも関係ありますよね。

**吉原** はい。

**飯野** そういうモダリティのインタラクションという意味では、この班で石原さんが線虫を使ってやられたのが先駆的な仕事かなと思います。銅イオンから逃げるというのと、好きな匂いに寄っていくというのの二者択一を迫られたときにどう処理するかという問題です。二つの入力合わさる神経というのが同定されて、そこで働くレセプターチロシナーゼとグアニル酸シクラーゼのミュータントにおいて、選択のバイアスが変ってしまうという、かなりきれいな仕事になったと思います。そういうアプローチを今後いろいろな生き物に広げていくためのヒントになるかなと思いますね。

あの系は今のところメモリに依存していないですが、今後学





習をさせていくと、今おっしゃっていたみたいなの二つの条件を合わせて判断をしていくことができるような実験系になっていくんじゃないかなと思いますね。

### NMDA受容体・お相撲さんの学習

**飯野** 齊藤さんのこのあいだのNeuronの論文ですけど、NMDA受容体に依存した学習の時に転写誘導される遺伝子をいくつか調べられていましたよね。homerとか、activinとかstaufenとか。ああいうのは哺乳類と完ぺきに同じなんですよ。つまりメカニズム的なところはショウジョウバエと哺乳類とはかなり保存されていますね。

**齊藤** そうですね。

**飯野** NMDA受容体のマグネシウムブロックの意義も哺乳類でも同じと考えるんですか。

**齊藤** そうじゃないかと思っているんですけどね。ただ、哺乳類の場合は、マグネシウムブロックサイトをいじっちゃうと、どうしてもカルシウム透過性も下がっちゃうんですよ。

**飯野** それ下がっちゃうんだ。

**齊藤** ええ。なので、哺乳類ではどうしても結局きちんと調べられないんです。ハエの場合はカルシウム透過性がなぜか下がらなかったんです。なので、マグネシウムブロックだけをたまたま抑えることができたんです。

**飯野** つまりブロックがかかってない状態でもカルシウムが減っちゃうと、これは元も子もないわけだ。

**齊藤** そうです。カルシウムが下がっちゃえば、それだけで記録ができなくなっちゃう。

**飯野** それは当然ですよ。そうすると、哺乳類のNMDA受容体レセプターを、ハエのNMDALレセプターで置き換えるとかは

駄目なのかな。

**齊藤** 哺乳類の2Bのマグネシウムブロックサイトに変異を入れて、ハエの変異2Aをノックインするのならできるかもしれない。

**飯野** 哺乳類をハエに入れるとか、哺乳類を線虫に入れるとかあるけど、逆はあまりないですよ。それはセンセーショナルになるんじゃないの(笑)。人のブレーンをハエのブレーンにするみたいなの。賢くなったらもつといいな。

**齊藤** もっとショッキングですよ。

**多羽田** 下等なものを入れるという発想がないんじゃないでしょうか。

**飯野** 普通は思い付かないけど。それで賢くなったりしたら。

**多羽田** 面目がつぶれてしまう。

**飯野** 人の面目がつぶれるからね、面白いんじゃないの。

**齊藤** でも、何を見るかによるんじゃないんですか。何に対して賢くなるかということもあるから。たとえば人間の頭の中に犬のNMDALレセプターを入れたら、匂い学習はやたらによくできるようになるかもしれない。

**飯野** それはちょっと(笑)。

それで、空腹の学習に対する効果の論文はまだ出てないでしたっけ。

**齊藤** あれは25日に出ます。

**飯野** あれはScience1に出るんだっけ。

**齊藤** そうですね。

**上川内** バック・ツー・バックで出るんですか。

**齊藤** そうそう。Thomas Preatのところと多分バック・ツー・バックになる。

**齊藤** 彼のは過度に空腹にしちゃうと、もう長期記憶を作らなくなっちゃうという話で、多分その細胞メカニズムを明らかにしたという内容。我々のは主旨が全然違って、中度の空腹だと記憶がよくなりますという話。だから、朝ご飯を食べたほうがいいのか、



食べないほうがいいのかよく分からない。どっちがいいのか。

**上川内** 食べ過ぎると駄目なんですよ。

**齊藤** 食べ過ぎるのは駄目。

**多羽田** われわれはそのメモリを強化してもしょうがないような気がする。

**齊藤** でも、お相撲さんなんかは、ご飯を食べないで練習するじゃないですか。

**多羽田** あれはメモリと関係ない。

**齊藤** もちろん成長ホルモンのことなんだけど、技を結構覚えるというのはすごいね。(笑)

**多羽田** そうなのか、ちゃんことアソシエーションしているわけ。

**齊藤** その後にたつぷりちゃんと食べるでしょう。

**吉原** これからはどんなことが面白いですかね。

**飯野** やっぱ空腹で練習するとお相撲さんの技の学習がどうやって上がるかというのは、一般的に考えて面白いサブジェクトだし、さっきの話のようにショウジョウバエとか線虫もコントリビュートできると思うんですけど、生き物を通してすごく共通性が高い部分だから、そういうところにフォーカスしていくといいんじゃないですかね。

## 嗅覚は原始的?

**多羽田** 私は講義のときにラマチャンドランさんの話を出すんです。どこまであいう還元主義でいけるのかという、人のいわゆる高次の機能というのが、要素まで分解していったら、モデル生物で解けるものなのか。私は発生出身なのでその発展に鑑みると、解けそうな気がするんです。

**飯野** 確かに人だけにあるメカニズムってそんなになさそうですね。脳は特別という可能性もあるけど。

**多羽田** 吉原さんが言われたように、匂いみたいな、共通のメカニズムを進化上見ていくと分かるんですけど、でもそれは古い脳で行われていることであって大脳皮質は違うという議論になるんでしょうか。

**吉原** どうでしょう。最近、レイチェル・ウィルソンのところから、右と左の匂いの時間差を、antennal lobe (触覚葉) で既に計算しているという論文が発表されました。おそらくマウスでも魚でも、違った神経回路レベルですが時間差を計算していて共通メカニズムがありますね。今言われた、嗅覚というのは一番原始的なシステムだと思います。化学感覚という意味では、単細胞生物でも好きな化学物質に寄って行って、嫌いな化学物質から逃げます。嗅脳は古い脳ですけども、哺乳類では嗅覚の情報は嗅球から嗅内皮質を介して海馬へ入っていくし、梨状皮質から大脳新皮質へと、味覚など他の感覚との連合領域に神経連絡しています。



**飯野** その匂いが好ましいか好ましくないか、寄っていくか逃げるかというシステムは、作りつけられた部分もあって、それにプラスアルファで経験に依存して変わる部分があるという基本的な原理はどんな生き物でも同じような気がしますね。

小早川(高)さんがやられているような絶対に怖い匂いと、学習レベルのことができる匂いというのが多分あると思うので、匂いみたいなことをいろいろな生き物でやっていると、共通な原理というののもっともって分かってくるんじゃないのかな。それはもちろん匂いだけじゃなくても、音でも、あるいは味覚でも、光でもそうだと思う。

あと面白いのは、さっきちょっと話題になった、1匹にいるときといっぱいいるときで行動が違うというのは、人の社会性なんかとどうつながるかは別として、今まであまり注目されてこなかった部分だけど、最近フェロモンのコミュニケーションということが結構やられている。我々もこの班で、個体間相互作用で行動可塑性が変わるということを見つけてScienceに論文が出せました。

そういう多次元な方向に広がっていくと、面白くことがいっぱいあるかなという気がしますね。

**上川内** 行動実験って結構ぶれが多いから、条件をきっちりそろえて、1個だけ変数を動かしてというふうにはやっているんですけど、実はそういうふうには多次元で動かすと、きっと全然違う結果になっちゃったりするんでしょうし、だからやっぱりそういう複雑なデータをこれからどう見ていくか、さっき言ったデータの抽出の話もそうですけど、そういうところはまだまだ考えないといけないところかなと思います。

**飯野** 腹が減っているというだけでも学習が大きく変わるわけだからね。それに加えてほかの人がいるかどうかで変わるかですね。面白いことはいっぱいあると思う。

## 共同研究

## 匂いの濃度に依存した嗜好性の変化を制御する神経回路メカニズム

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 吉田 和史

**動**物は外界からの刺激に対して特定の応答を示します。しかし、その応答は刺激の強度に依存して変化することが知られており、嗅覚系では、匂いの濃度に依存して嗜好性が変化します。例えば、匂い物質インドールは、低濃度ではジャスミンのような花の香りがしますが、高濃度では糞便臭がします。この現象は経験的には知られていますが、高等生物の神経系は複雑であるため、その仕組みの大部分が明らかになっていません。そこで、今回、私の属する東京大学飯野雄一教授の研究室と、九州大学石原健教授および広津崇亮助教、岩手大学若林篤光助教らとの共同研究により、線虫*C. elegans*を用いて、匂いの濃度によって嗜好性が変化する仕組みの解明に取り組みました。

線虫の神経系は302個の神経細胞からなり、それらの間の神経接続が明らかにされています。また、線虫は、多種多様な匂い物質に対して誘引行動もしく

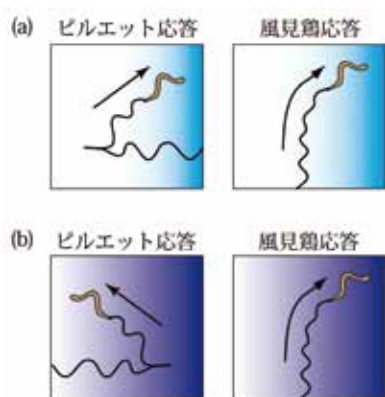


図2 匂いに対する走性行動の際の2つの機構  
低濃度(a)と高濃度(b)の匂い物質の勾配上におけるピルエット応答と風見鶏応答。



図1 線虫は匂いの濃度によって行動を変化させる

くは忌避行動という化学走性を示し、その行動を詳細に解析する系が確立されています。これらの点から、線虫は行動を指標にして嗅覚の神経回路メカニズムを解析するのに最適なモデル生物であると言えます。

## 匂いの濃度に依存した嗜好性の変化を制御する行動メカニズム

線虫はイソアミルアルコールなどいくつかの匂い物質に対して誘引行動を示すことが知られていました<sup>[1]</sup>。今回、私たちは、これらの線虫が誘引行動を示す匂い物質の濃度を高くすると、忌避行動を示すようになることを見出しました(図1)。これは、高等生物と同様に、線虫も匂い物質の濃度に依存して嗜好性が変化することを意味しています。

私たちは、どのような行動メカニズムによって匂いの濃度に依存した行動の変化が起きているのかについて調べました。低濃度の匂いへの誘引行動はピルエット機構と風見鶏機構という2つの機構によって達成されていることが知られています<sup>[2][3]</sup>。ピルエット機構は、匂い物質の濃度が低下したときに、急激な方向転換を行う頻度を上げることにより進行方向を修正するという戦略です(図2a左)。風見鶏機構は、匂い物質の濃度の高い方にカーブするバイアスをかけ

るという戦略です(図2a右)。そこで、高濃度の匂い物質に対する忌避行動の際、これら2つの機構がどのように作用しているかマルチワームトラッカーを用いて調べました(図3)。その結果、ピルエット機構では、高濃度の匂い物質の方を向いたときに方向転換を行う頻度が高くなっていました(図2b左)。一方、風見鶏機構では、忌避行動を弱めるような、高濃度の匂い物質に向かうようなカーブ行動がみられました(図2b右)。コンピュータシミュレーションにより、今回観察された風見鶏応答はピルエット応答よりも行動への寄与が小さく、高濃度の匂い物質に対する忌避行動は主にピルエット応答によって調節されていることが示されました(図4)。

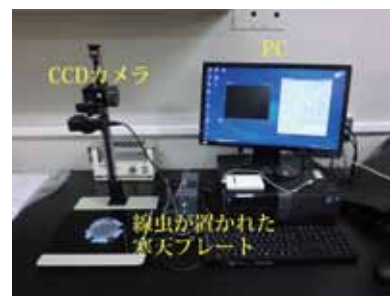


図3 マルチワームトラッカーを用いた行動解析システム  
複数の線虫が置かれた寒天プレートの画像をCCDカメラで取得し、プレートの画像から線虫の重心座標を抽出、記録する。得られた数値データを行動解析に用いる。



## 匂いの濃度に依存した嗜好性の変化を制御する神経回路メカニズム

次に、匂いの濃度に依存した嗜好性の変化にどのような神経細胞が関与しているかについて調べました。低濃度のイソアミルアルコールへの誘引行動には感覚ニューロンAWCが必要であることが知られています<sup>[1]</sup>。私たちは、神経破壊実験や分子遺伝学的な解析により、高濃度イソアミルアルコールに対する忌避行動には、忌避物質を受容する感覚ニューロンASHが特に重要であることを明らかにしました。そこで、Ca<sup>2+</sup>イメージングにより、これらの感覚ニューロンのイソアミルアルコールに対する応答が濃度によって変化するかを観察しました。すると、感覚ニューロンAWCは低濃度のイソアミルアルコールには応答するが、高濃度では応答しなくなることがわかりました。神経伝達物質の放出が阻害された変異体では、AWCニューロンが高濃度のイソアミルアルコールに応答を示したことから、他のニューロンからの抑制によりAWCニューロンは高濃度のイソアミルアルコールに応答しなくなると考えられます。一方、感覚ニューロンASHは低濃度イソアミルアルコールに応答せず、高濃度イソアミルアルコールにのみ応答することが明らかとなりました。これらのこ

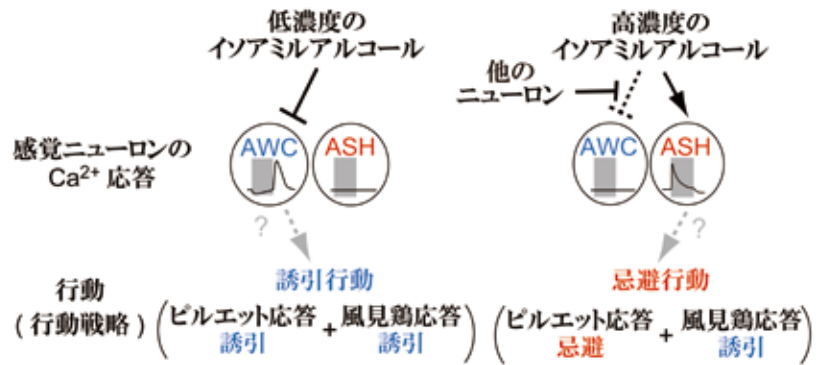


図4 匂いの濃度に依存した行動変化を制御する神経回路モデル  
匂いの濃度情報が主に感覚ニューロンにおける応答の差異を生み出すことで行動が切り替わると考えられる。また、匂いの濃度によって主にピルエット機構の傾向が切り替わることで行動が切り替わることが示された。

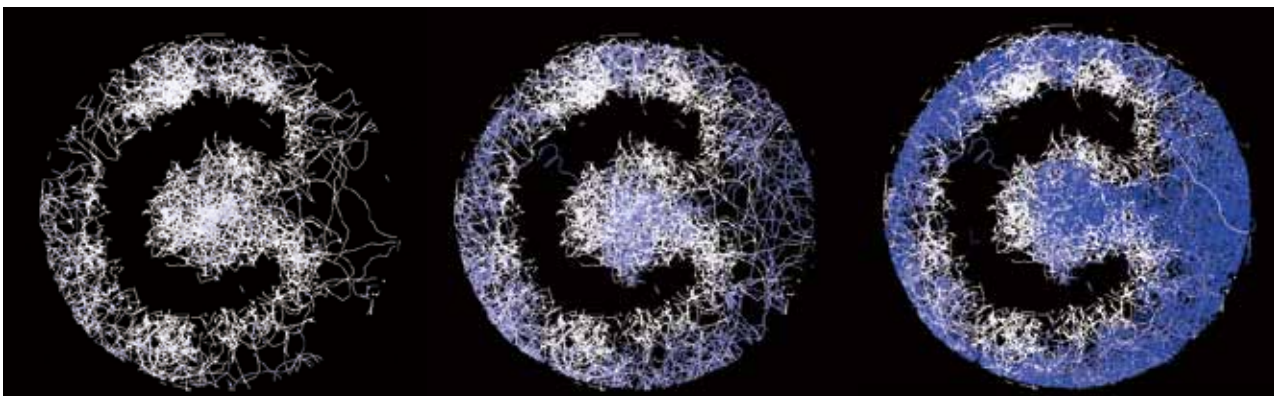
とから、匂い物質の濃度の違いにより起こる誘引行動と忌避行動には、それぞれ異なる感覚ニューロンが必要であることが示され、匂いの濃度情報が感覚ニューロンにおける応答の差異を生み出すことで行動が切り替えられていると考えられます<sup>[4]</sup>(図4)。

本研究により、匂いの濃度情報の処理の仕組みの一端が明らかとなりました。本研究で明らかになった、高濃度の匂い刺激に対して、忌避行動に重要な感覚ニューロンは応答し、誘引行動に重要な感覚ニューロンの応答がみられなくなることは、匂いの濃度が変化したときに行動を誘引から忌避へと切り替える非常に合理的なメカニズムであると言えます。今後、匂いの濃度情報が感覚ニューロンより下流の神経回路にど

のように伝達され、行動が出力されているのかを明らかにしていきたいと考えています。

### 参考文献

1. Bargmann, C., Hartwig, E. & Horvitz, H. *Cell* 74, 515-527 (1993).
2. Iino, Y. & Yoshida, K. *J Neurosci* 29, 5370-5380 (2009).
3. Pierce-Shimomura, J., Morse, T. & Lockery, S. *J Neurosci* 19, 9557-9569 (1999).
4. Yoshida, K. et al. *Nat Commun* 3, 739, doi:ncomms1750 (2012).



## 研究成果

線虫匂い感覚ニューロンの  
細胞内情報処理モデル

岩手大学・工学部 新貝 鉦蔵

## 1. 研究の背景と目的

線虫 *C. elegans* は多種類の刺激に反応します。遺伝学的方法など線虫に適した方法が用いられて、神経細胞の反応に関わる分子の種類が多数知られています。しかし、電気生理学的または生化学的データはげっ歯類などに比べて少なく、これらの分子が細胞内でどのような反応系列で神経活動を生じさせているかについては推定の域を出ていないことが多いのです。そこでモデル化により問題点を整理する事は意味があります。最近、線虫の小さな神経細胞でも、細胞内カルシウムイオン濃度 ( $[Ca^{2+}]$ ) の変化を、カルシウム結合性蛍光蛋白質を細胞に発現させてその蛍光変化で測定した結果が多く報告されています。本研究ではモデルの作成に必要な情報量が比較的多い、嗅覚神経細胞AWCを対象にしました。線虫には臭い(匂い)の感覚神経細胞はAWA、AWB、AWCの3種類あることが知られています。AWCは誘因性の匂い刺激に反応します。匂い刺激を与えた時およびそれを除去した時に、細胞内の情報伝達を担う物質がどのように連鎖反応を起こして  $[Ca^{2+}]$  変化になるかを、いくつかの仮定をして  $[Ca^{2+}]$  の変化を再現するモデルをコンピュータ上に作成しました。

## 2. 方法

次の方針でモデルを作成しました。

- 1) Bargmann研究室のChalasanani等(2007)の、匂い刺激に対するAWC神経細胞の  $[Ca^{2+}]$  変化の実験結果を再現するような、出来るだけ簡単な

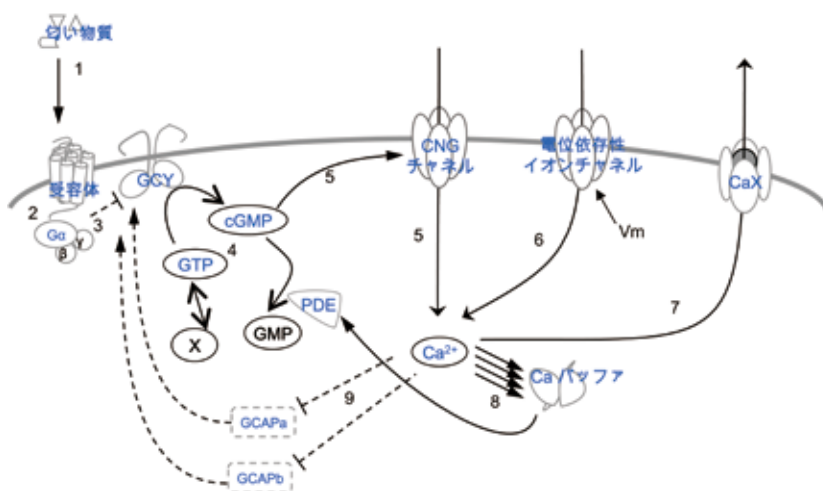


図1 AWC神経細胞内の信号伝達経路(仮説)  
矢印は促進または上昇を表し、T印は抑制を表します。

- 細胞内情報処理モデルにする。
  - 2) AWCに関して既に知られている実験事実をできるだけモデルに取り入れる。AWCでは実験が報告されていないがモデル構成に必要な分子については、少なくとも線虫にその分子が存在しているものを使う。
  - 3) 線虫で実験報告がないがモデル構成に必要な分子については、脊椎動物の分子で線虫に相同性の高い遺伝子がある場合に、線虫にも脊椎動物と同様の機能があると仮定する。
- 参考にしたのは、カエル (frog) の嗅覚神経細胞モデル (Dougherty等 2005) と脊椎動物網膜の視細胞モデルです。カエル嗅覚神経細胞ではサイクリックAMPが情報伝達分子であり匂い刺激で神経細胞が興奮しますが、線虫AWCではサイクリックGMP (cGMP) が使われて匂い刺激で細胞が抑制される点が違ってきます。視細胞では、光刺激で活性化されたG-蛋白質(トランスデューシン)があ

る種のサイクリックGMP分解酵素 (PDE) を直接に活性化することによりcGMP濃度を下げますが、相同性検索をすると線虫にはこの種のPDEと高い相同性を持つ分子が見つかりませんでした。そこで、AWC神経細胞で考え得る単純な機序として、匂い刺激で活性化されたG-蛋白質が、cGMPを合成するグアニル酸シクラーゼ (GCY) を直接に阻害することを仮定しました (図1)。

また、Chalasanani等 (2007年) の「匂い刺激期間が長ければ匂い刺激の直後に生じる  $[Ca^{2+}]$  上昇が大きくなる」という結果に合わせるために、匂い刺激期間中に低下した  $[Ca^{2+}]$  が活性化グアニル酸シクラーゼ (GCY) 量を刺激期間に比例して増やす作用をするが、G-蛋白質がGCYを抑制してcGMP合成を阻害している、と仮定しました。匂い刺激が終了すると阻害が解けてcGMP合成が開始してcGMP感受性イオンチャネル (CNGチャネル) から  $Ca^{2+}$  イオン流入して  $[Ca^{2+}]$  が

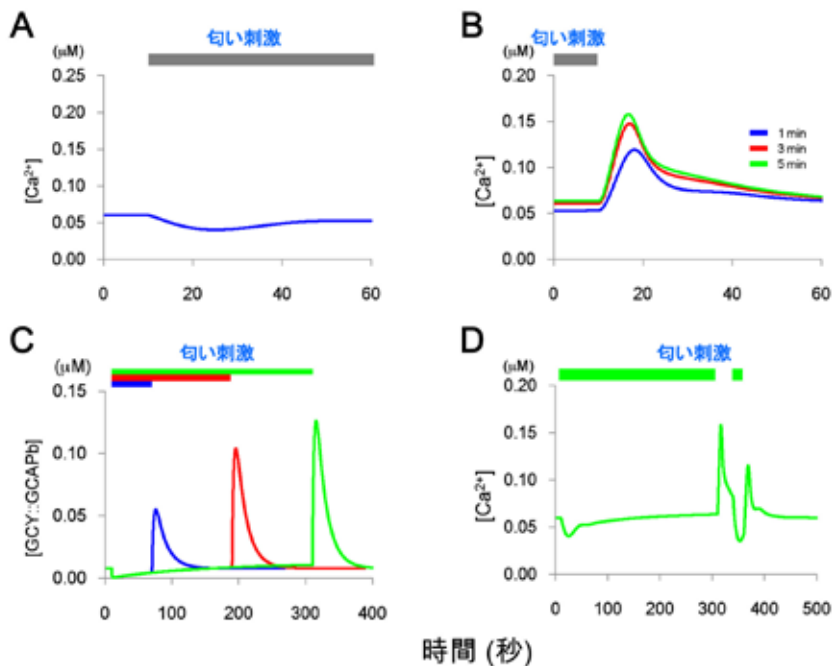


図2 分子濃度の時間変化  
 (A) 匂い刺激中にカルシウム濃度 $[Ca^{2+}]$ は減少します。(B) 刺激期間が1、3、5分の場合、刺激が長いほど刺激終了後の濃度乗上昇は大きい。(C) 匂い刺激を長くするとGCYとGCAPbの複合体の濃度が増えますが、匂い刺激中は抑制されています。刺激が終わると活性化してcGMPを作ります。(D) 5分間の1回目刺激が終了した後、30秒してから2回目の20秒間の刺激を与えると、刺激期間中やはり $[Ca^{2+}]$ は減少します。

上昇するとします。

COPACYという化学反応を計算するプログラムを使って各過程を微分方程式で書きました。但し、イオンチャンネルとイオン交換体の働きは、他に比べて速度が速いと仮定して分子濃度や電位を変数とする分数式を通して $[Ca^{2+}]$ 濃度変化を計算しています。シミュレーションを始めた頃には実験結果に良く合うような方程式のパラメータセットをなかなか見付けられませんでした。COPACYの新版で遺伝的アルゴリズムの使用が可能になり、必要条件を満たすものを以前よりも容易に見付けることができました。

### 3. 結果

図1は、匂い刺激によるAWC神経細胞のカルシウム濃度に関する反応モデルの模式図です。矢印は促進または上昇を表し、T印は抑制を表します。

情報伝達の反応方程式の係数を適切に決めると、匂い刺激の刺激期間の長さや2回目の刺激に対して、実験データを再現するようにモデルの $[Ca^{2+}]$ 変化させることができました(図2)。

このモデルを使って情報伝達回路のどの要素がノイズに対して敏感なのかを調べたところ、cGMP分解酵素や $Ca^{2+}$ イオンの排出に関わる要素が敏感であ

ることが推定されました(図3)。

### 4. 結論と今後の方針

線虫の嗅覚感覚神経細胞AWCの細胞内カルシウム濃度変化を再現するモデルを提案しました。これまで線虫神経細胞の細胞内情報処理モデルは有りませんでしたので、本モデルは先駆的な意味を持っていると考えています。単純なモデルですが多くの仮定を設けているので、今後は新しい実験事実を取り入れてモデルを修正していく必要があると考えています。変異体を用いて調べることが可能な部分は、実験をして確かめたいと希望しています。

#### 参考文献

Chalasan SH, et al. (2007). Dissecting a circuit for olfactory behaviour in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 450: 63–70.  
 Dougherty DP et al. (2005) Computational model of the cAMP mediated sensory response and calcium-dependent adaptation in vertebrate olfactory receptor neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 10230: 10415–10420.

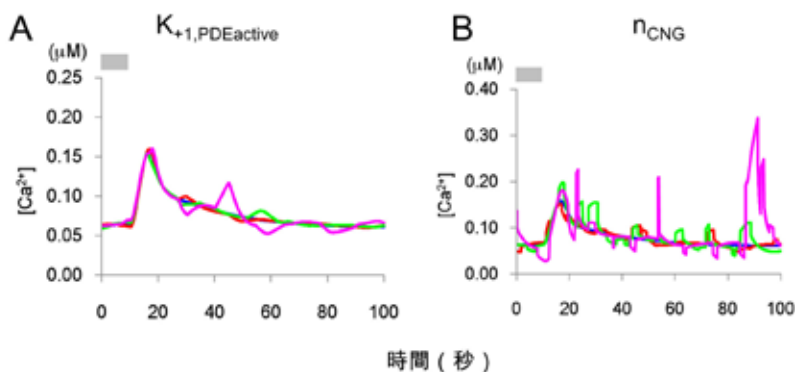


図3 ノイズに対する反応  
 細胞内の反応を記述する式のどの係数にノイズを加えると $[Ca^{2+}]$ に大きな影響を与えるかを調べました。(A) サイクリックGMP分解酵素(PDE)と(B)カルシウムを通過させるイオンチャンネル(この例ではCNGチャンネル)に関する係数がノイズの影響を受けやすい。



## 研究成果

NMDA受容体における $Mg^{2+}$ ブロックは長期記憶に関連するCREBに依存性の遺伝子の発現誘導に必須である

東京都医学総合研究所 学習記憶プロジェクト 宮下 知之／齊藤 実

## はじめに

イオン透過型グルタミン酸受容体のひとつNMDA受容体は、高い $Ca^{2+}$ 透過性をもち、学習記憶の基盤であるシナプスの可塑性に重要なシグナルの起点であると考えられている。しかしシナプス後細胞が興奮していない状態ではイオン透過孔が $Mg^{2+}$ により塞がれて $Ca^{2+}$ は流入できない<sup>[1][2]</sup>。ところがAMPA受容体などのイオン透過型受容体の活性化などによりシナプス後細胞が脱分極の状態になると $Mg^{2+}$ は外れ $Ca^{2+}$ が透過できるようになる。このように、NMDA受容体は $Mg^{2+}$ ブロックを介してシナプス前細胞の活動とシナプス後細胞の活動の同期性と非同期性を判別できるため、パブロフの古典的条件付けに代表されるような連合学習を分子レベルで説明するのに都合が良いと考えられてきた(図1)。ショウジョウバエにおいてもNMDA受容体

は連合学習の成立と長期記憶の形成に必要な<sup>[3]</sup>。筆者らはショウジョウバエを用い、 $Mg^{2+}$ ブロックは連合学習の成立に関与しているのか?なぜ非同期性の $Ca^{2+}$ 流入を抑制する必要があるのか?など、これまで明らかにされてこなかった $Mg^{2+}$ ブロックの生理的役割を調べた<sup>[4]</sup>。

1.  $Mg^{2+}$ ブロックを欠損したトランスジェニックショウジョウバエ

$Mg^{2+}$ ブロックはNMDA受容体のサブユニットの第2膜貫通領域のいわゆる“ $Mg^{2+}$ ブロック部位”にあるアスパラギン残基に依存している<sup>[5][6]</sup>。このアスパラギン残基をグルタミン残基に置換すると $Mg^{2+}$ ブロックは消失する<sup>[5][7]</sup>。

ショウジョウバエNR1サブユニットの $Mg^{2+}$ ブロック部位にあるアスパラギン残基をグルタミン残基に置換した変異体を神経系において発現するトランスジェニック(Tg)ショウジョウバエを作製した。

神経細胞の初代培養系を確立し、このTgバエで発現するNMDA受容体の電気生理学的な性質を調べたところ、 $Mg^{2+}$ ブロックの顕著な欠損が観察された。哺乳類においてはNR1サブユニットの $Mg^{2+}$ ブロック部位に変異を導入すると $Mg^{2+}$ ブロックの消失だけでなく $Ca^{2+}$ 透過性も減少する。しかし興味深いことに、このTgバエの発現する変異NMDA受容体では $Mg^{2+}$ ブロックの消失に相関した $Ca^{2+}$ 透過性の顕著な減少は観察されなかった。

2.  $Mg^{2+}$ ブロック変異Tgバエでは長期記憶の形成が特異的に阻害される

作製されたTgバエは $Mg^{2+}$ ブロックを特異的に欠損した変異NMDA受容体を発現していることがわかった。そこで、この $Mg^{2+}$ ブロック変異Tgバエを用いて $Mg^{2+}$ ブロックの生理的役割を、匂い条件付け連合学習課題により調べた。

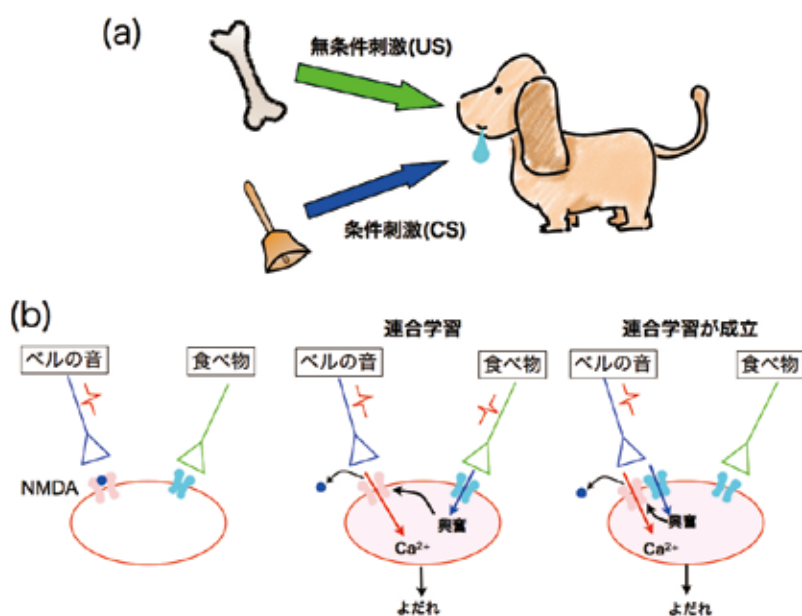


図1 パブロフの古典的条件付けと $Mg^{2+}$ ブロックをもとにした連合学習のモデル  
(a) 食べ物(無条件刺激)とベルの音(条件刺激)を用いたパブロフの古典的条件付け。  
(b) 条件付けの $Mg^{2+}$ ブロックモデル:条件付け前は $Mg^{2+}$ ブロックがあるため、音情報のみではシナプス後神経は興奮しない。連合学習時は食べ物情報によるシナプス後細胞の興奮により $Mg^{2+}$ ブロックが外れているため、音情報の入力によりNMDA受容体から $Ca^{2+}$ が流入し、 $Ca^{2+}$ シグナル伝達系が活性化される。その結果、非NMDA型受容体が音情報の後シナプス部位に挿入され、音情報のみでシナプス後細胞が興奮し、よだれが出るようになる。

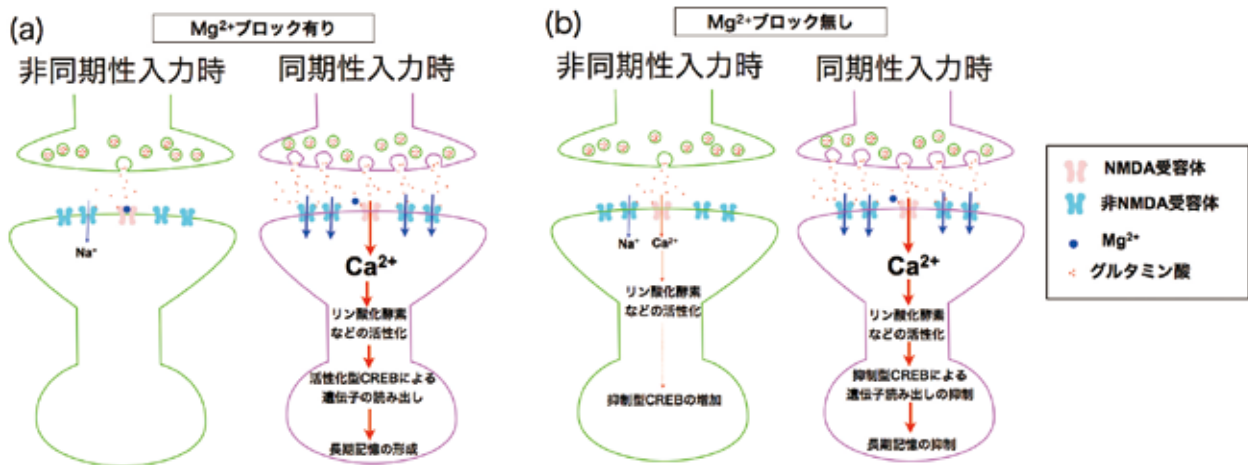


図2 非同期性の入力と同期性の入力におけるCa<sup>2+</sup>の流入の違い  
 (a) Mg<sup>2+</sup>ブロックがある場合。非同期性入力時(学習していないとき)のCa<sup>2+</sup>流入はMg<sup>2+</sup>ブロックにより抑制されるが、同期性入力時(学習時)はMg<sup>2+</sup>ブロックが外れるためCa<sup>2+</sup>流入が起こり、長期記憶関連遺伝子の発現をCREB依存性に誘導する。  
 (b) Mg<sup>2+</sup>ブロックの無い場合。非同期性入力時(学習していないとき)にCa<sup>2+</sup>流入が起こるため抑制型CREBの発現が増加される。同期性入力時(学習時)のCa<sup>2+</sup>流入は正常に起こるが、抑制型CREBの過剰発現により、CREB依存性に起こる長期記憶関連遺伝子の発現誘導が抑制される。

NMDA受容体のNR1サブユニットの発現が抑制されたNR1変異体では学習、短期記憶、長期記憶が障害される。一方Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでは、学習や短期記憶は正常だったが、長期記憶形成が阻害されていた。

Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでは内因性のNMDA受容体NR1サブユニットが残存しているため正常な連合学習が成立した可能性がある。しかし、NR1変異体の学習は、Mg<sup>2+</sup>ブロックを欠失した変異NR1サブユニットの発現により回復したことから、連合学習の成立にはMg<sup>2+</sup>ブロックは関与していないことが示唆された。

### 3. Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでは長期記憶関連遺伝子の発現が阻害されている。

長期記憶の形成には長期記憶学習に応じた遺伝子発現が必要である。そこで、staufen遺伝子、homer遺伝子、activin遺伝子といった長期記憶あるいは後期長期増強の形成に必要な遺伝子の発現を長期記憶学習後調べたところ、野生型ショウジョウバエでみられるこれら遺伝子の発現上昇は、NR1変異体のみならず、Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでも

顕著に抑制されていた。

長期記憶に関連する多くの遺伝子の発現には転写因子CREBの活性が重要な役割をはたしている<sup>[8]</sup>。staufen遺伝子、homer遺伝子、activin遺伝子の発現上昇もCREBに依存性であることがわかった。以上の結果から、Mg<sup>2+</sup>ブロックは長期記憶学習に応じて長期記憶関連遺伝子がCREB依存性に発現誘導されるために必要な機構であることがわかった。

### 4. Mg<sup>2+</sup>ブロックは学習を行っていないときの抑制型CREBの発現上昇を抑制する

転写因子CREBには転写活性型と抑制型があり、学習を行っていない定常状態で抑制型CREBの発現が過剰に存在すると、Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエ同様、長期記憶の形成が特異的に抑制される<sup>[8]</sup>。そこで、抑制型CREBの発現を調べたところ、Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでは対照系統に比べ4倍近くも発現が上昇していた。さらに野生型ショウジョウバエの脳をMg<sup>2+</sup>の非存在において培養しても抑制型CREBの発現が上昇し、この発現上昇はNMDA受容体の阻害剤により抑制された。

Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエで発現する抑制型CREBのタンパク量は長期記憶の形成を抑制するのに十分なことから、Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでは定常状態でNMDA受容体を介したCa<sup>2+</sup>流入の抑制不全が起こり、その結果、抑制型CREBの発現が上昇して長期記憶の形成が阻害されることが示唆された。

### おわりに

Mg<sup>2+</sup>ブロックは、NMDA受容体がHebb型一致検出器(coincidence detector)としての機能を持つ分子基盤である。この特質は、NMDA受容体依存性に誘導されるシナプス後細胞由来の長期増強や、連合学習のシナプスの機序を説明するのにきわめて都合のよいものであった。しかし、今回の結果は、Mg<sup>2+</sup>ブロックは連合学習の成立ではなく、長期記憶を成立させるために必要であることを強く示唆した。

筆者らの結果は、NMDA受容体を介したCa<sup>2+</sup>流入が、学習していないとき(非同期性)に起こるか、連合学習時(同期性)に起こるかで全く異なる役割をもつことを示した(図2)。非同期性の、おそらく、自発的な開口放出などによるCa<sup>2+</sup>

流入は、なんらかの機構により抑制型 CREBの発現を上昇させ、長期記憶に関連する遺伝子の発現誘導を阻害する。一方、同期性のCa<sup>2+</sup>流入は連合学習や CREBの活性化に必要なリン酸化酵素の活性を上昇させ、長期記憶関連遺伝子の発現をCREB依存性に誘導する。Mg<sup>2+</sup>ブロック変異Tgバエでは同期性の入力 は正常だが、非同期性のCa<sup>2+</sup>流入は抑制不全である。一方、NR1変異体では同期性のCa<sup>2+</sup>流入は阻害されるが、非同期性のCa<sup>2+</sup>流入は正常に抑制される。非同期性のCa<sup>2+</sup>流入により抑制型CREBの発現を増加させるのは何か?この機構の 解明が今後の重要な課題である。

参考文献

1. Mayer, M. L., Westbrook, G. L. & Guthrie, P. B.: Voltage-dependent block by Mg<sup>2+</sup> of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature*, 309, 261-263 (1984)
2. Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P. et al.: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature*, 307, 462-465 (1984)
3. Xia, S., Miyashita, T., Fu, T. F. et al.: NMDA receptors mediate olfactory learning and memory in *Drosophila*. *Curr. Biol.*, 15, 603-615 (2005)
4. Miyashita, T., Oda, Y., Horiuchi, J. et al.: Mg<sup>2+</sup> block of *Drosophila* NMDA receptors is required for long-term memory formation and CREB-dependent gene expression. *Neuron*, 74(5), 887-898 (2012)
5. Burnashev, N., Schoepfer, R., Monyer, H. et al.: Control by asparagine residues of calcium permeability and magnesium blockade in the NMDA receptor. *Science*, 257, 1415-1419 (1992)
6. Mori, H., Masaki, H., Yamakura, T. et al.: Identification by mutagenesis of a Mg<sup>2+</sup>-block site of the NMDA receptor channel. *Nature*, 358, 673-675 (1992)
7. Single, F. N., Rozov, A., Burnashev, N. et al.: Dysfunctions in mice by NMDA receptor point mutations NR1(N598Q) and NR1(N598R). *J. Neurosci.*, 20, 2558-2566 (2000)
8. Yin, J. C., Wallach, J. S., Del Vecchio, M. et al.: Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. *Cell*, 79, 49-58 (1994)



研究成果

# ショウジョウバエ単離脳におけるキノコ体の可塑的变化

東京都医学総合研究所 上野 耕平 / 齊藤 実

はじめに

匂いと電気ショックを組み合わせさせたショウジョウバエの匂い嫌悪学習は、典型的な古典的条件付けである (Quinn et al., 1974)。遺伝学を組み合わせた詳細な研究から、この条件付けにはキノコ体と呼ばれる数千個のニューロンからなる一対の神経集団が重要な働きをしていることが明らかにされてきた (図1)。さらに、近年のイメージング解析により、匂い嫌悪学習をしたバエでは、その匂いに対するキノコ体神経のCa<sup>2+</sup>応答が増強していることがわかった (Wang et al., 2008)。すなわち、この匂いに対するキノコ体応答の可塑的变化が記憶痕跡の一つと考えられるが、そのシナプス機序は不明であった。我々はキノ

コ体神経活動の可塑的变化の分子細胞学的な実体を明らかにすべく、*in vitro*においてキノコ体の可塑的变化をシナプ

スレベルで解析できる系を開発することにした(Ueno et al., 2012)。

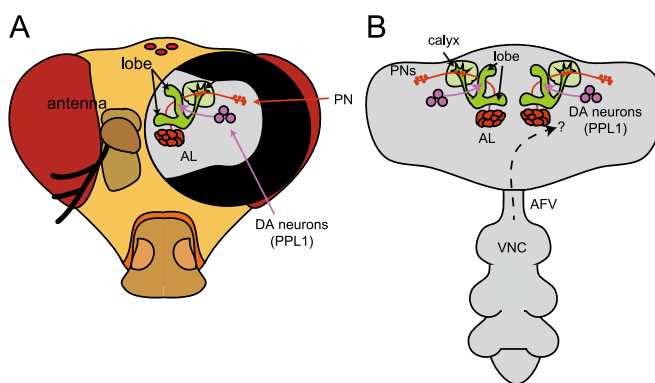


図1 バエ中枢神経系の模式図  
匂い受容器であるantennaから受容細胞がantennal lobe (AL)へと情報を送り、ALからprojection neurons (PNs)によってキノコ体(緑部分)のcalyxへと情報が伝達される。興奮したキノコ体はさらにlobeと呼ばれるneuropileへと情報が伝達される。電気ショックなどにより興奮したventral nerve code (VNC)はascending fiberによって脳へと情報を伝える。現在では、匂い嫌悪学習時の電気ショック情報は最終的にPPL1と呼ばれるドパミン作動性ニューロンクラスタによってキノコ体へと伝えられると考えられている。

## 1. 取り出した脳での記憶の形成?

*in vitro*での解析が神経活動の可塑的变化の理解に有効であることは、ほ乳類の海馬スライスやアメフラシの培養した感覚・運動ニューロンといった*in vitro*実験系が学習記憶研究に多大な貢献をしてきたことから明らかである。具体的には、*in vivo*と違い神経への刺激を実験者が自由にコントロールできることや、薬理的な解析が容易なこと、さらにはイメージング解析の大きな障害となる標本の「動き」が全く無いことにある。

ハエの中枢神経系を単離すると、匂いの一次中枢である触覚葉 (antennal lobe, AL) と電気ショックを脳に伝える体性感覚中枢の腹髄神経節 (ventral nerve cord, VNC) が露出する (図1B)。そこでALと、脳-VNC間を繋ぐ繊維 (ascending fibers of VNC, AFV) を各々ガラス電極で刺激することで、単離した脳にあたかも匂いと電気ショックが与えられているかのような刺激を与えられるのではないかと考えた。

キノコ体にCa<sup>2+</sup>感受性蛍光タンパクG-CaMPを発現させたハエ脳でALを刺激すると、生きたハエで見られるように、キノコ体のローブと呼ばれる部位で強いCa<sup>2+</sup>応答が観察された (図2左)。AL刺激に対応したCa<sup>2+</sup>応答はニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChRs) ブロッカーを投与すると消失することからAL-キノコ体間のシナプス伝達はnAChRsによることが分かった。次に、ALとAFVを同時に刺激すると強いCa<sup>2+</sup>応答が観察され (図2中)、その後再びALだけを刺激すると、同時刺激する前に比べてCa<sup>2+</sup>応答が増加していることが観察された (図2右)。

このCa<sup>2+</sup>応答の増加には (1) 連合性: ALとAFVの同時刺激により誘導されるがALだけを強く刺激する、もしくはALとAFVを別々に刺激する方法では誘導されない、(2) 入力特異性: AL刺激

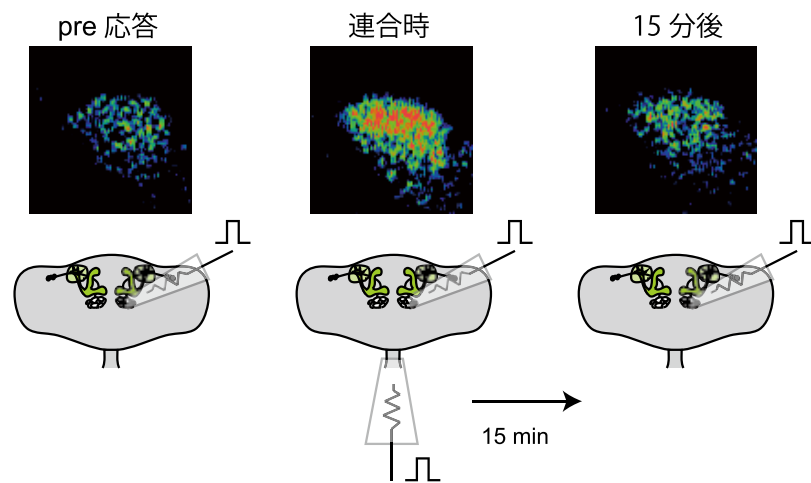


図2 単離脳キノコ体における可塑的变化  
 蛍光写真はそれぞれの刺激直後におけるlobeでのCa<sup>2+</sup>応答を疑似カラーで示し、模式図は刺激の方法を示している。単離した脳のALをガラス電極で刺激するとキノコ体のlobeでCa<sup>2+</sup>応答が観察される (pre 応答)。ALと同時にAFVも刺激すると強いCa<sup>2+</sup>応答が観察され (連合時)、その15分後に再びALだけを刺激すると、以前よりも強い応答性が観察される (15分後)。

に対するCa<sup>2+</sup>応答性は増強するが、AFV刺激に対するCa<sup>2+</sup>応答性は増強しない、(3) 保持特性: 増強は、2時間以上保持されるが、繰り返しALを刺激すると消失するといった、匂い嫌悪学習による記憶と類似した生理学的特徴がみられた。またこの増強はAL-MB間のシナプス伝達の亢進に依るものであり、こうした特徴からハエの匂い嫌悪学習の細胞学的モデルであると考え、これを海馬のLTP、アメフラシのLTFに倣って、long-term enhancement (LTE) と呼んでいる。

## 2. LTEのシナプス機構

匂い嫌悪学習において重要な働きをされると考えられている神経伝達物質受容体が1型ドーパミン受容体 (D1R、ハエ遺伝子名 *DopR*) とNMDA型グルタミン酸受容体 (NR、ハエ遺伝子名 *dNR*) である。我々はこれらの受容体がLTE形成においてどのような機能をするのかを解析した。これまでの行動実験解析から、D1Rが電気ショックをキノコ体に伝えるのではないかと考えられている。しかしD1Rを欠損した変異体ではAFV刺激に対するキノコ体のCa<sup>2+</sup>応答は正常であった。一方、NRの阻害剤を投与するとAFV刺激に対するキノコ体のCa<sup>2+</sup>応答は顕著に阻害された。では、LTE形成そのものにNRとD1Rは必要なのだら

うか。ALとAFVの同時刺激時にそれぞれの受容体に対する阻害剤を投与すると、NRの阻害剤、D1Rの阻害剤いずれもLTE形成を阻害した。D1R変異体でも同様にLTE形成が阻害されていた。こうした結果からALとAFVを同時刺激することがLTE形成に必須であることと併せて、nAChR、NRおよびD1Rが活性化されることがLTE形成に必要なことが明らかとなった (図3)。

## 今後の展開

これまで、ハエの学習記憶研究は行動学もしくは分子遺伝学的解析による知見が主であり、その間にある細胞生

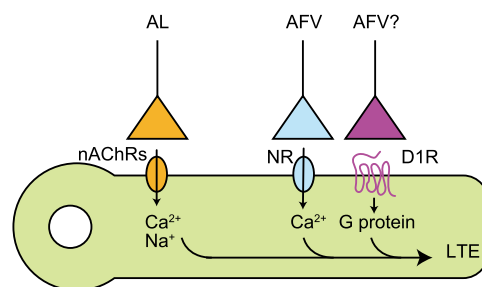


図3 予想されるLTE形成機構  
 今回の研究により推定されるキノコ体ニューロン (緑部分) での可塑的变化の分子経路。AL刺激によりnAChRsが活性化し、陽イオンが流入する。AFV刺激ではNRが活性化し、Ca<sup>2+</sup>が流入する。AFV刺激は同時にD1Rも活性化すると考えられ、D1RはGタンパクを介して細胞内情報伝達経路を活性化する。これらの3つの反応により、LTEが形成される。

物学的な知見が不十分であった。単離脳で観察されるAL-キノコ体間のLTEは、匂い嫌悪学習のシナプス基盤であり細胞モデルとして、行動と遺伝子を繋ぐ解析系になると期待される。

単離脳LTEの解析から、今回は電気ショック情報に応じたキノコ体のCa<sup>2+</sup>応答がD1Rでなく、NRによって伝達されることが示唆された。実際AFV刺激によりドーパミン神経の活性化やドーパミン放出が起こるのかは未だ不明である。D1RがGタンパク共役型受容体であることを鑑みると、D1RがCa<sup>2+</sup>応答とは異なる

形でキノコ体に電気ショック情報を伝達している可能性もある。しかしいずれにせよ今回の結果からnAChR, NR, D1Rによるシグナリングがどのような相互作用を介してLTEを形成するのか?どのような分子がこの3つの受容体の活性化を検知するのか?といった大きな課題が見えてきた。現在我々はイメージング解析技術をさらに発展・駆使して、これらの課題に挑戦中である。

#### 参考文献

Quinn, W.G., Harris, W.A., and Benzer, S. (1974). Conditioned behavior in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 71, 708-712.

Ueno, K., Naganos, S., Hirano, Y., Horiuchi, J., and Saitoe, M. (2012). Long-term enhancement of synaptic transmission between antennal lobe and mushroom body in cultured *Drosophila* brain. *J Physiol* 591, 287-302.

Wang, Y., Mamiya, A., Chiang, A.S., and Zhong, Y. (2008). Imaging of an early memory trace in the *Drosophila* mushroom body. *J Neurosci* 28, 4368-4376.



## 研究成果

# ショウジョウバエにおいて軽度の空腹状態は長期記憶形成を促進する

東京都医学総合研究所 平野 恭敬/齊藤 実

**動**物は経験した事柄を記憶することで、生存に有利な行動をとることができる。記憶は、1時間程度持続する短期記憶から、1日以上持続する長期記憶に固定化される<sup>[1]</sup>。この過程にはcAMP応答性転写因子であるCREBによる新規遺伝子発現が重要な役割を果たしている。このような長期記憶のメカニズムは、線虫、ショウジョウバエから哺乳類まで共通している<sup>[2]</sup>。これまでの研究から記憶のメカニズムが明らかにされつつあるが、日常生活を困難にさせるような先天的記憶障害や、アルツハイマー病や老化に起因する後天的記憶障害を効果的に改善する方法は、いまだ確立されていないのが現状だ。今回我々は、ショウジョウバエをモデル生物として用い、軽度の空腹状態が長期記憶形成を促進することを見出した<sup>[3]</sup>。

### 空腹による長期記憶形成の促進

我々は、過去のショウジョウバエの長期記憶研究について、次のような謎に着目した。ハエに匂いと電気ショックを同時

に与えると(嫌悪学習)、その匂いから逃げるようになる。嫌悪の記憶が長期記憶に固定化されるためには、1回だけの学習では不十分で、15分間隔で復習させる必要がある<sup>[4]</sup>。一方、ハエに匂いと砂

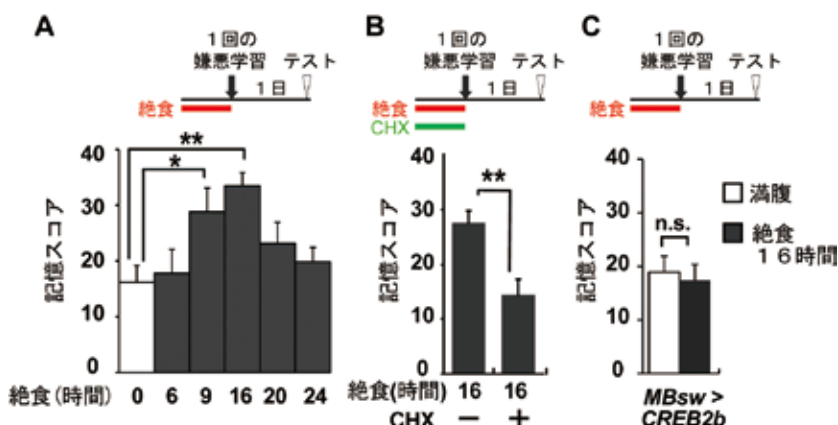


図1 軽度の空腹状態は長期記憶形成を促進する

(A) 9時間から16時間の絶食は、1回の嫌悪学習後の1日記憶を促進した。(B) タンパク合成阻害剤(シクロヘキシミド; CHX)の摂取は、絶食による記憶促進を阻害した。(C) ハエの記憶中枢であるキノコ体(MB; mushroom body)での、抑制型CREBアイソフォームCREB2bの発現は、絶食による記憶促進を阻害した。MBswはMBで遺伝子発現誘導するGAL4ドライバーである。



糖水と同時に与えると、ハエはその匂いが好きになる(報酬記憶)。不思議なことに、報酬記憶は1回の学習でも長期記憶になることがわかってきた<sup>[5]</sup>。報酬の長期記憶が1回の学習でも作られる原因として、嫌悪と報酬の神経回路の違いや神経伝達物質の違いが考えられる。しかし特筆すべき違いは、報酬学習前には、効率的に砂糖水を飲ませるため、ハエを空腹状態にすることだ。我々は、この空腹状態こそが1回だけの学習でも長期記憶が形成される要因なのではないかと考えた。

もし空腹状態が長期記憶を作るために重要なら、空腹状態にしたハエに嫌悪学習をさせれば、1回の学習でも長期記憶ができるだろう。ハエを9時間から16時間絶食させたのちに1回だけ嫌悪学習させると、1日後の記憶が促進されることを発見した(図1A)。この記憶促進はタンパク合成阻害剤、およびCREB阻害により抑制されたことから、長期記憶であることが分かった(図1B、C)。

### CBP依存性とCRTC依存性の長期記憶形成機構

CREBはその結合タンパクであるCBP、またはCRTCというタンパクと結合することで活性化する<sup>[6]</sup>。そこで、CBPとCRTCをノックダウンしたところ、空腹時の1回の学習による長期記憶にはCRTCが重要であること、その一方、満腹時の複数回の学習による長期記憶にはCBPが重要であることを見出した(図2A、B)。

過去の代謝組織における研究から、CRTCは満腹時にはリン酸化されることで細胞質に分画されるが、空腹時には脱リン酸化されることで核に移行し、CREBを活性化させることが分かっていた<sup>[6]</sup>。この知見と同様、記憶中枢の神経細胞において、CRTCは絶食により細胞核に移行する事がわかった(図2C)。ではCRTCを核移行させれば記憶が促進されるのか?これを確かめるため、強制的に核に移行するCRTCのリン酸化サイ

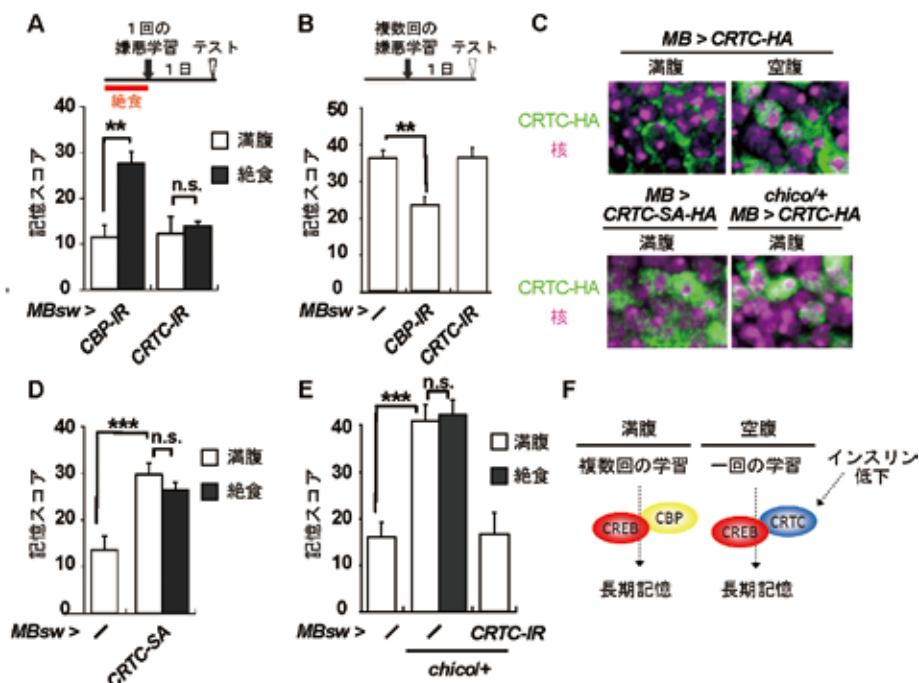


図2 CBP依存性とCRTC依存性の長期記憶形成機構

(A) 絶食による記憶促進は、MBでのCRTCノックダウン(CRTC-IR)により阻害された。(B) 複数回の学習による長期記憶は、MBでのCBPノックダウンにより阻害された。(C) MBで発現させた、HAタグをもつCRTC(CRTC-HA)は、空腹時のみ核に移行した(上)。リン酸化サイト置換変異タンパクのCRTC-SA-HAは絶食なしでも核に局在した(下左)。インスリン経路に必須であるchico遺伝子の変異体では絶食なしでもCRTCが核に局在した(下右)。(D) MBでCRTC-SAを発現させると絶食なしでも1日記憶が促進された。(E) chico変異は絶食なしでも1日記憶が促進され、その記憶促進はMBでのCRTCノックダウンにより阻害された。(F) 複数回の学習におけるCREB/CBP依存性な長期記憶とは異なり、絶食はインスリン低下を介したCREB/CRTC経路の活性化により長期記憶形成を促進する。

ト置換変異タンパク(CRTC-SA; 図2C)<sup>[7]</sup>を発現させたところ、絶食なしでも1日記憶が促進された。従って、空腹による長期記憶の促進には、CRTCの活性化が必要十分であることがわかった(図2D)。空腹時には血糖値が低下し、その結果、インスリンの分泌が低下する。これまでの代謝組織における研究で、CRTCはインスリン低下により活性化することが示唆されていた<sup>[6]</sup>。実際インスリン活性を遺伝的に低下させると、満腹状態でも1回の学習でCRTC依存的に長期記憶が形成された(図2E)。

以上より、軽度の空腹状態はインスリン活性を低下させることでCRTCを活性化し、その結果1回の学習でも長期記憶形成を可能にすることが分かった(図2F)。この発見が記憶障害の改善において重要な一歩となることを期待している。過度の空腹により飢餓状態に陥ると、嫌悪性長期記憶は形成されない(図1A)<sup>[8]</sup>。従って空腹状態の調節が重要で

あるが、CRTCの活性化を人為的に制御できるようにできれば、空腹状態とは関係なく記憶が改善できるだろう。今後、脳内CRTCの活性化メカニズムを詳細に解析し、CRTC活性化の薬理操作の確立を強く期待する。

#### 参考文献

1. McGaugh JL: *Science* (2000) 14: 248-251.
2. Lonze, B. E, et al: *Neuron* (2002) 35; 605-623.
3. Hirano Y, et al: *Science* (2013) 339: 443-446.
4. Tully T, et al: *Cell* (1994)79: 35-47.
5. Krashes M. J, et al: *J Neurosci* (2008) 28, 3103-3013.
6. Altarejos J. Y, et al: *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2011)12: 141-151.
7. Wang B, et al., *Cell Metab.* (2008) 7: 434-444
8. Plačajs et al: *Science* (2013) 339: 440-442.



研究成果

# 脊髄ドメイン内における、 神経細胞の多様性を生み出す機構

岡崎統合バイオサイエンスセンター 東島 真一

生物行動は、多様な神経細胞が作り出す複雑な回路網によって作り出されています。しかしながら、各部位にどのような種類の神経細胞が存在しているのかということ体系的に明らかにすることが困難であるため、その多様性がどのような法則に基づいて作り出されるのかということに関しては、ほとんどわかっていません。我々はゼブラフィッシュの脊髄をモデルとし、脊髄に存在する神経細胞の種類、そしてそれが作り出される仕組みに興味をもって研究を進めています。

脊髄においては、まず、脊髄の発生期に背腹軸に沿って進化的に保存された転写因子がドメイン状に発現し、各ドメインからそれぞれ特徴的な神経細胞が誕生します(図1)。さらに、近年の研究

により、各ドメインから複数のサブタイプの神経細胞が誕生することが示唆されてきましたが、その詳細はよくわかっていませんでした。そこで、我々はドメイン内の多様性がどのように作られているのかを明らかにすることを目的とし、dbx1という転写因子を発現するp0ドメインから誕生する神経細胞のサブタイプがどのような法則に基づいて誕生するのかを調べました。

まず、我々は、p0ドメインから誕生する神経細胞を蛍光たんぱく質を用いて可視化し、ドメイン内のサブタイプの全貌を明らかにしました。その結果、3種類のグルタミン酸作動性の興奮性細胞と2種類の抑制性細胞(グリシン作動性とGABA作動性の神経細胞)が誕生する事が明らかになりました(図2)。次に、その

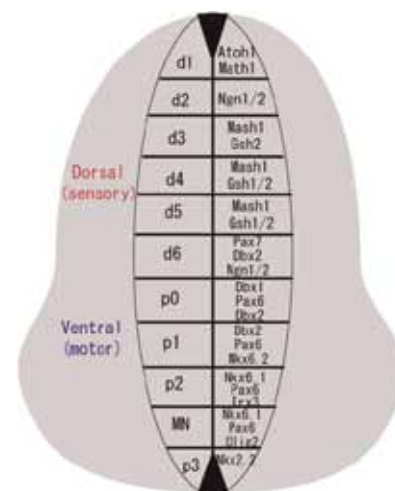


図1

多様性がどのような法則に基づいて作り出されるのかを明らかにするために、ひとつの神経前駆体細胞が生み出す神経細胞の全貌を明らかにするために、長期タイムラプスイメージングを行い、興奮性細胞と抑制性細胞は異なる前駆体細胞から誕生することを明らかにしました(図3)。さらに、3種類の興奮性細胞のうち、1種類は特別な前駆体細胞から分裂を伴わず、他の細胞の分化するタイミングに先駆けて分化し、残りの2種類の興奮性細胞は同じ前駆体細胞が時間とともに異なる2種類の興奮性細胞を生み出すことを明らかにしました。このように、p0ドメイン内の神経細胞の多様性は、複数のメカニズムが複雑にからみあって多様性を作り出されていることが明らかになりました(図3)。

我々は、以前、p2ドメインから誕生するV2a(興奮性細胞)とV2b(抑制性細胞)が、神経前駆体細胞の非対称分裂により作られることを明らかにしました。一

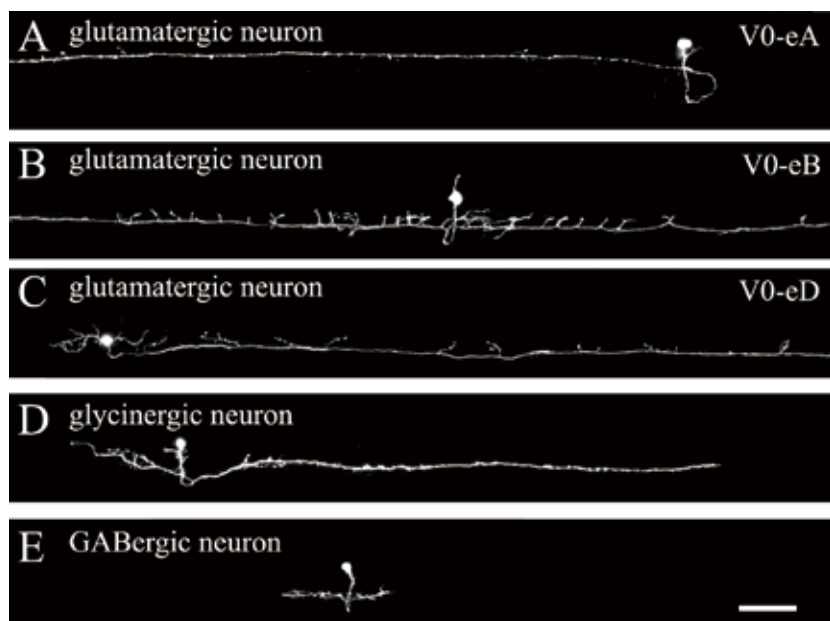


図2

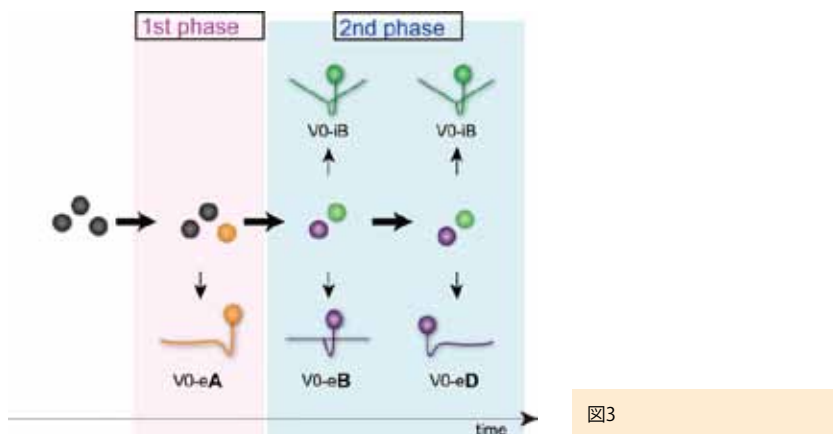


図3

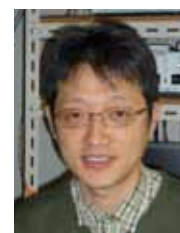
方で、本研究では、p0ドメインから誕生する興奮性細胞と抑制性細胞は異なる神経前駆体細胞から誕生することが明らかになり、ドメイン内の多様性がドメ

インごとに異なるメカニズムで生み出されることが明らかになりました。今後は、p0, p2以外のドメインについても、多様性が作り出されるメカニズムを明

らかにしていくことで、複雑な脊髄神経回路網を構築する細胞の多様性が生み出される全貌が明らかにされるものと考えています。

掲載論文

Satou, C., Kimura, Y., and Higashijima, S. (2012). Generation of multiple classes of V0 neurons in zebrafish spinal cord: progenitor heterogeneity and temporal control of neuronal diversity. *J. Neuroscience* 32, 1771-1783



研究成果

# 相関係数だけからは見えないもの

東京大学大学院 情報理工学系研究科 増田 直紀

はじめに

線虫などのモデル動物において、より多くのニューロンの活動が、行動下で同時計測されることが急速に可能になりつつある。すると、そのような多点同時計測の時系列データをどのように解析すべきか、という問題が生じる。線虫を例にとりて考えてみよう。今までの実験研究では、線虫のニューラル・ネットワークといっても、ニューロン数個からなる部分ネットワークに着目して、そのローカルな神経回路のダイアグラムと、その中にあるニューロンの活動を、刺激や行動、あるいは学習と結びつけることが主であったと思われる。シナプスで直接結合しているニューロン対の活動の相関や因果関係を詳しく調べたり、ある

ニューロンの上流にある2ニューロンの関与が考えられるならば、その2ニューロンからの入力のシナジーや競合を調べたりする、ということであると思われる。

しかし、ニューロン100個からの同時計測データが利用可能であったらどうだろうか。ニューロン対ごとにデータ解析をしてもよいが、そのような作業を全てのペアについて個別に行っても、その総体として大きな神経ネットワークの機能を理解することは案外難しいかもしれない。個別に、というところがミソである。多数のニューロンやシナプスが、同時に、あるいは逐次的に活性状態にあるかもしれない、それをニューロン対、あるいはシナプスごとに切り離して解析すると、本質を見失う場合があるかもしれない。

脳の機能的結合

スケールを転じて、ヒトの全脳的な空間スケールの脳ネットワークを考える。全部のニューロンを考えることは難しいと思われるので(Blue Brain Projectのような試みもあるけれども)、粗視化して考えることにしよう。例えば、ブロードマンの領野分類や、それをさらに分割したような脳領野の命名法を用いて、脳ネットワークを定義する。ネットワークのリンクは、領野間の結びつきがあることを表す。このような脳ネットワークの構造から情報を引き出す試みは、2000年頃から盛んになっている。

このとき、2領野間の結合の有無やその強さはどのようにして決定するのだろうか。解剖に基づいて決定することはあ

る。もちろん、1つの研究チームが全ての結合の有無を解剖学的に決定することはできないから、そのような研究はメタ研究として行われた。ただ、メタ研究をもってしても、全ての結合の有無が調べられたわけではない。線虫のニューラル・ネットワークの構造が完全にわかっていることは、事情が異なる。

より簡便で広く用いられている手法は、機能的結合の利用である。全脳レベルの活動は、fMRIなどの脳画像計測として行われることが普通である。この研究領域で、機能的結合とは(Bold signalの0.01-0.1 Hz内という低周波領域の)活動相関のことを表す(電気生理で提唱されている機能的結合とは同じ定義ではない)。すなわち、ある2領域(ROI=region of interest)での活動の時間相関が強ければ、その2点はシナプスや解剖学的結合とまでは言わないが機能的に結びついていると見なす。現在の脳画像解析には、電気生理やカルシウムイメージングのような時間解像度はないので、信号の流れのような因果関係をミリ秒単位で特定することは難しい(ただし、そのような数的手法を適用して秒単位の因果関係を取り出そうとする研究は存在する)。なので、因果関係でなく相関関係で見るとは許容するでしょう。

しかし、それでもなお、機能的結合には難点がある。それは、機能的結合による解析がROI対を個別に取り扱っていることと関係する。活動の相関を測る作業を、ROI対を取り替えて行い、その総体として脳ネットワークを定義している。これは、線虫の喩えを用いて上で述べた意味において、脳ネットワークの総体的な活動を把握するために適切な手法であるかどうかかわからない。また、相関係数の性質上、ROI AとBが直接結合して相関していて、BとCもそうであれば、AとCは直接結合していなくてもある程度相関してしまう、という擬相関の問題がある。

### 最大エントロピー法による 脳ネットワークの推定

そこで、我々は、機能的結合を用いずに脳ネットワークを直接推定することにした<sup>[1]</sup>。推定手法は、我々が新しく考案したわけではなく、電気生理のデータに対して成功をおさめている最大エントロピー法を直接用いた。モデルの詳細には立ち入らないが、統計物理学でイジング・モデルと呼ばれ、統計学や情報幾何学では対数線形モデルと呼ばれるモデルである(ここで、モデルとは数理モデルのことを指す)。各時刻での計測データ(スナップショット)について、ある閾値で切って各ROIの状態を活動または非活動のどちらかに2値化することは、本手法の特徴の1つである。ROIがN個あれば、各スナップショットは2のN乗個ある可能な状態のうちの1つとなる。スナップショットが2のN乗個のそれぞれの状態をとる確率は、実験データとモデルでなるべく近くなるように、統計的手法でモデルのパラメータ値を決める。

データは、被験者が特に何もしていないとき、2種類の全脳レベルのネットワークに属する脳領域から得られるfMRI信号(default mode networkとfrontoparietal network.特に前者は、被験者が何もしていない時に活性化されている脳ネットワークとされている)を用いた。最大エントロピー法により推定されたモデルは、データをよく説明することがわかった。さらに、解剖学的結合をもとにしたネットワークと、本手法により推定されたネットワークを照合したところ、その当てはまり度合いは、機能的結合や他の手法から推定されたネットワーク構造よりも高かった。したがって、最大エントロピー法は、擬相関やペアを個別に推定してしまうこと、といった機能的結合の弱点を克服しつつ、実データを説明する力も持つことが期待される。

### 本研究成果の適用限界と今後

一方、最大エントロピー法には、fMRI

の基準に照らすとかなり多いデータが必要である、という難点もある。本研究では、N=11または12のネットワークを推定するために、6人の被験者のデータをプールする必要があり、また1人の被験者から計測した時間も長めだった(スナップショット間の相関を避けるように、スナップショットを約9秒ごとにとったことも一因だ)。また、データが十分にあったとしても、数理的な理由で、パラメータの決定作業にはかなりの計算時間がかかる。これらの限界を克服すべく解析手法の改良は、ここ3年程度でもかなり発展しているので、今後の応用可能性が見込まれる<sup>[2]</sup>。

また、本領域が主要ターゲットとするモデル動物(特に線虫)では、ニューロン間の信号伝達の因果関係が見える時間解像度での多点同時計測が、可能になりつつある。その点、fMRIが対象とするヒト脳と異なる。したがって、因果関係を考慮しない元の最大エントロピー法ではなく、因果関係を考慮した最大エントロピー法や、同目的の他の数的手法が望ましいかもしれない。最大エントロピー法について言えば、そのような方向にも解析技術は発展しつつある<sup>[2]</sup>。

謝辞:本原稿にコメントして頂いた渡部喬光氏(東大)に御礼申し上げる。

#### 参考文献

1. T. Watanabe, S. Hirose, H. Wada, Y. Imai, T. Machida, I. Shirouzu, S. Konishi, Y. Miyashita, N. Masuda. A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nature Communications*, 4, 1370 (2013).
2. 増田直紀. ネットワーク構造の統計的な推定手法について. *統計数理*, in press (2013).



# 音声発声学習をする鳥類の脳内歌神経回路に特異的に発現誘導される遺伝子dusp1の同定:「行動の進化」の神経分子基盤の理解を目指して

北海道大学 和多 和宏

## 背景

音声発声学習は、ヒトの言語学習や鳴禽類ソングバードの囀り学習といった非常に限られた動物(ヒト・クジラ類・コウモリ類・ゾウ類・オウム類・ハチドリ類・鳴禽類ソングバード)のみで確認されている珍しい学習形態といえます。進化的な観点から音声発声学習能を見ると、各々の動物種が独立してそのような学習形質を獲得してきたことが推測されています。つまり、音声発声学習能の収斂進化がほ乳類の4系統・鳥類の3系統で起こったと考えられます(図1A赤:発声学習能をもつ鳥類)。しかし、音声発声学習・生成を司る脳内の神経システムは、鳥類のオウム/インコ類・ハチドリ類・鳴禽類ソングバードの3系統で驚くほどよく似た回路構成(神経核の数・その脳内位置・投射接続関係・機能など)をしていることが近年明らかになってきました(図1B黄色及び赤色)(Jarvis and Mello, 2000; Jarvis et al., 2000)。進化的に独立して獲得されたと考えられる音声発声学習能が、鳥類3系統の脳内では非常に類似した神経回路(“歌神経回路またはソングシステム”と呼ばれている)が作動することで実現されているということは、「行動の進化」を神経科学的に研究するよいモデルになります。

## たまたま見つけた遺伝子が。。。

我々はこれまでに鳴禽類ソングバードを音声発声学習の動物モデルとして用い、音声発声学習・学習臨界期制御の神経分子基盤を明らかにしようと研究を進めてきました。その研究アプ

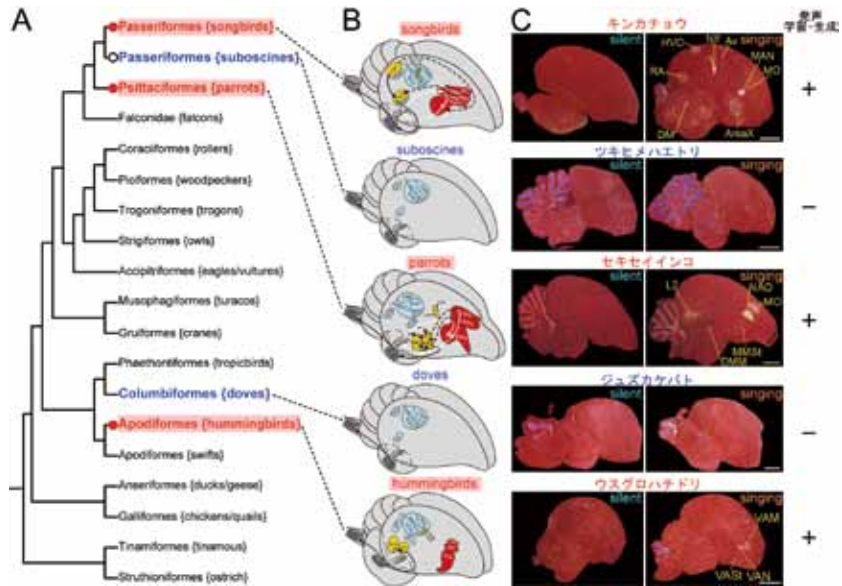


図1 鳥類の進化系統樹とdusp1脳内発現誘導パターン

A: 鳥類の進化系統樹

B: 発声学習能の有無によって異なる脳内神経回路。発声学習能をもつソングバード、オウム・インコ、ハチドリは歌神経回路として運動経路(黄色)と迂回経路(赤色)をもつ。水色で示した聴覚野は発声学習能の有無によらず存在する。

C: 発声学習能をもつ3種(赤字)、もたない2種(青字)での発声行動によって発現誘導されるdusp1の脳内パターン。dusp1は発声学習能をもつ3種の歌神経核特異的に発現誘導される、発声学習能をもたない種では発声によって発現誘導されない。

ローチの一つとして、発声行動によって脳内で発現誘導される遺伝子群の同定とその脳内分子機能の解明にフォーカスした研究を行ってきました(Wada et al., 2006)。これまでに、100種以上の遺伝子群が、小鳥が囀(さえず)ることによって脳内の神経回路で発現誘導されていることが明らかになっています。これらの遺伝子群には、転写因子群をはじめ、アクチン及び、アクチン結合タンパク質といった細胞骨格・アンカータンパク質や、神経伝達物質・そのシナプス間隙への放出に関わる遺伝子群、シャペロン及びその結合タンパク質、免疫関連物質などといった多様な遺伝子も含

まれています。そして、これらの遺伝子の多くがノックアウトマウスを用いた研究により、学習・記憶形成に障害を示すことが報告されています。このような発声行動によって脳内に発現誘導される遺伝子群の一つにdusp1が見つかりました。Dusp1 (dual specificity protein phosphatase1) は神経細胞のみならず様々な細胞種においてシグナルカスケードの中心的役割を担うMAPキナーゼの活性化フォームであるそのセリン/スレオニン脱リン酸化酵素群の一つです。ほ乳類神経細胞でも神経興奮依存的にこのdusp1が発現誘導されることが知られています。しかし、今回の我々

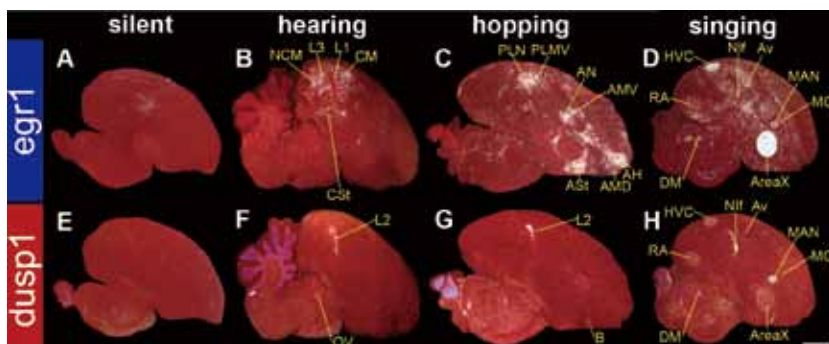


図2 ソングバードにおけるdusp1発現誘導パターン

A-D:神経興奮の分子マーカーであるegr1遺伝子は、サイレント状態(A)と比べ、聴覚刺激(B)、ホッピング(C)によっても脳内関連部位に発現誘導されると共に、発声行動(D)によって歌神経回路(HVC, MAN, Area Xなど)と共にその周辺部位でも発現誘導される。

E-H:dusp1はサイレント状態(E)に対して、聴覚刺激(F)、ホッピング(G)時の音刺激に対して聴覚野(L2)で発現誘導が観察される。また発声行動(H)では聴覚野に加えて歌神経回路のみにしか発現誘導が起こらない。

の研究で、ソングバード脳内ではこれまでに報告がないような非常にユニークな脳内発現制御を受けることを示すデータを得ることができました。

### ソングバードdusp1は歌神経回路と聴覚系回路にしか発現誘導されない。

前述しましたように発声行動によって100種以上の遺伝子群が脳内で発現誘導されます。しかし、これまでに鳴禽類ソングバード脳サンプルを用いて実験的に検証されてきた遺伝子の全てが音声発声学習・生成を司る脳内の神経回路である歌神経回路のみならず、脳内の様々な場所で発現しています。つまり歌神経回路を構成する神経核だけで発現するような(ヒトで言えば言語野のみで発現するような)遺伝子は見つかりませんでした。実際、神経興奮の分子マーカーであるegr1遺伝子は、発声行動による神経興奮だけでなく、羽ばたきやホッピングといった行動によっても神経興奮が起こる様々な脳部位で発現誘導されます(図2上: egr1)。しかし、dusp1そうではなかったのです。我々も驚いたことにdusp1は発声行動が生成されるときにのみ歌神経回路と聴覚系回路だけに特異的に発現誘導されることが分りました(図2下: dusp1)(Horita et al.,

2012)。その他の運動や薬剤を使った強制的な神経興奮では脳内で発現誘導されません。このような発声行動依存性と歌神経回路特異性を兼ね備えた発現制御を受ける遺伝子はこれまで発見されていませんでした。

### 発声学習能の獲得という収斂進化をしたインコ、ハチドリ脳でも。

さらに、ソングバードと進化系統樹上独立して発声学習能を獲得したと考えられている2系統、オウム/インコ類budgerigar、ハミングバード類sombre hummingbird(ウスグロハチドリ)においても同様に、歌神経回路を構成する神経核に特異的に、発声行動によってdusp1が発現誘導されることを検証しました。これはdusp1が鳴禽類ソングバードと同じようにオウム/インコ類・ハチドリ類においても発声行動によって各々の歌神経核に発現誘導されているならば、発声学習・生成の収斂進化とdusp1の脳内発現制御が何らかの強い関連性をもつことを示すことができると考えられたからです。その結果は、オウム/インコ類・ハチドリ類でも鳴禽類ソングバードと同じように発声行動依存性と歌神経回路特異性を兼ね備えた発現制御を受けていることが分かりました。この結

果を受け、発声学習能をもたない近縁種(ツキヒメハエトリ、ジュズカケバト)でも、彼らがつ発声(地鳴きcalling)によってdusp1の発現誘導が起こるのか検証しましたが、発声学習能をもたない近縁種では発声行動によってdusp1の脳内発現誘導は確認できませんでした(図1C青字)。これらの結果は、進化的に独立して獲得されたと考えられる音声発声学習能とそれを司る神経回路で、dusp1遺伝子の発現も脳部位特異的かつ発声行動特異的に制御されるように収斂してきたことを意味します。

## 2つのWhy?

なぜ鳥類のみならず様々な生物種に存在するdusp1が、音声発声学習能をもつ鳥類3系(ソングバード、オウム/インコ、ハチドリ)で脳部位特異的かつ発声行動特異的に発現制御されることになったのでしょうか?この問いに答えるには2つの研究の方向性があると考えます。

一つ目の研究方向性としてはこのような特徴的な脳内発現制御を可能にしているゲノム制御領域の同定です。今回の我々の研究では、発声学習能をもつ10種、それをもたない7種の計17種のゲノム上のdusp1遺伝子の上流の配列を調べました。その結果、開始コドン上流のゲノム領域に、発声学習能をもつソングバードやオウム特異的に2-50塩基の繰り返し配列が多く挿入されていることが分ってきました。発声学習能をもたない近縁種であるsuboscine(亜鳴禽類)にはそのような繰り返し配列は存在しません。このゲノム領域が実際にdusp1の脳内の発現制御にどれだけ寄与しているか今のところはっきりしたことは言えませんが、今後詳細に発現制御領域を同定していくことで行動とゲノムの進化を結びつけていく研究につながっていくと考えています。

なぜdusp1が音声発声学習能をもつ鳥類で脳部位特異的かつ発声行動特異的に発現制御されているのか?に対し

ての2つ目の研究方向性として、その脳内分子機能を明らかにする必要があります。なぜdusp1が発声行動によって歌神経核に発現誘導されないといけないのか?発声学習・生成を実現するためには脳内の歌神経回路を構成する神経細胞群は、一日に数千回、総時間で1~2時間にもおよぶ頻繁な発声行動をミリ秒単位の複雑な神経興奮パターンによって作りだしています。このような発声学習・生成に特徴的な長時間にわたる持続的かつ複雑な神経発火を可能とする神経分子基盤の一つの因子としてdusp1が必要だったのではないかと考える考えです。これを実際に検証するためには、本新学術領域研究でのメインの研究内容であるソングバードを用いた脳内遺伝子改変技術によるdusp1の脳部位、時期特異的なノックダウン実験が

重要になってくると考えています。以上の今回の研究から、今後、「行動の進化」・「神経回路進化」・「ゲノム進化」を結び付けていく研究として、音声発声学習能をもつソングバードは動物モデルとしてユニークな潜在性をもっているとの思いをさらに強くもつようになっています。

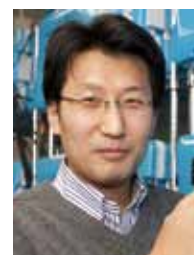
本研究は、慶応義塾大学岡浩太郎博士、米国デューク大学Erich Jarvis博士、ロックフェラー大学Wan-chun Liu博士との共同研究です。

#### 参考文献

1. Horita, H., Kobayashi, M., Liu, W.C., Oka, K., Jarvis, E.D., and Wada, K. (2012). Specialized Motor-Driven dusp1 Expression in the Song Systems of Multiple Lineages of Vocal Learning Birds. *PLoS one* 7, e42173.
2. Jarvis, E.D., and Mello, C.V. (2000).

Molecular mapping of brain areas involved in parrot vocal communication. *The Journal of comparative neurology* 419, 1-31.

3. Jarvis, E.D., Ribeiro, S., da Silva, M.L., Ventura, D., Vielliard, J., and Mello, C.V. (2000). Behaviourally driven gene expression reveals song nuclei in hummingbird brain. *Nature* 406, 628-632.
4. Wada, K., Howard, J.T., McConnell, P., Whitney, O., Lints, T., Rivas, M.V., Horita, H., Patterson, M.A., White, S.A., Scharff, C., et al. (2006). A molecular neuroethological approach for identifying and characterizing a cascade of behaviorally regulated genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 15212-15217.



## 研究成果

# 線虫の環境応答シグナルの *in vivo* イメージング解析

東京大学医科学研究所 分子細胞情報分野 富田 太一郎

**動**物は環境変化を察知して、これにうまく適応する事により生存を維持します。外界の環境の情報は動物の体を構成する細胞の内部に伝えられて、そこで機能分子を活性化させることによって、環境変化に適応するための行動制御や生体機能調節が行われます。従来、遺伝学的あるいは生化学的な解析から、どのような分子が環境応答に関与するかは明らかになってきていますが、その一方で、動物体内において環境変化の情報がどのような形で伝達されているのかは不明でした。本研究では代表的な環境応答のシグナル分子のMAP

キナーゼ(MAPK)に着目し、線虫C.エレガンスの感覚神経をモデルに用いて「生きた動物体内のキナーゼ活性を非侵襲的にイメージングする」手法の開発を行い、この問題に取り組みました。

MAPK分子は増殖因子など細胞外からの刺激によって活性化され、細胞の増殖や分化を誘導するキナーゼとして有名ですが、神経系では学習・記憶などの高次機能への関与が注目されています。外界からの情報はMAPKKK-MAPKK-MAPKのキナーゼ・カスケードを介したリン酸化のシグナルとして伝えられま

す。このMAPKリン酸化カスケードは酵母から線虫、哺乳類に至る真核生物種に高度に保存されており、いずれの生物種においても環境応答に中心的な役割を担います。そこで、MAPKリン酸化を生きた個体内で可視化するため、MAPKによってリン酸化反応が起きるとシグナルを生じるFRET型プローブを新規に作成しました<sup>[1][2]</sup>。これを用いると、生きた動物個体の特定の1細胞の中で生じているMAPK活性化反応を顕微鏡下でリアルタイムに観察することができます。今回、この可視化手法を線虫のASER感覚神経に適用し、環境刺激の変化に応じ



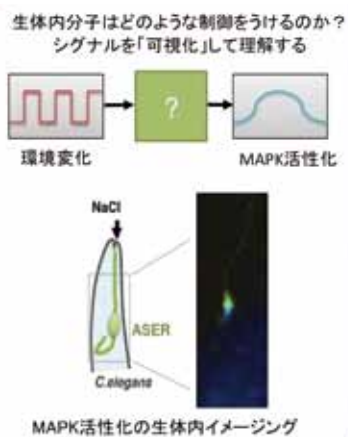


図1: 環境変化(塩濃度)をinput、塩濃度を感知するASER神経のMAPK活性をoutputとみなして、MAPK活性化に至る情報伝達経路のシステム特性を解析した。(文献[1]Fig.1より改変)

たMAPK活性化の動態を観察しました。予想通り、外界の環境(この場合は塩濃度)が突然変化すると、ASER中でMAPKが一過的に活性化されることがわかりました。しかし、自然界においては、線虫は常に不規則に変動する塩濃度環境で生育しています。このような変化に対して、どのようなMAPK応答をするかは、今までの知識では全く予測することができません。そこで私たちは、複雑な電気回路などの特性を解析するときに使われるシステム工学の手法を使って、このシグナル伝達経路の応答特性を調べました(図1)。具体的には、塩濃度の変化(0 Mと50 mM)を様々な振動数やデューティ比(刺激のかかっている時間の割合)で周期的に与え、MAPKの活性化を経時的に観察しました。その結果、効率よくMAPK活性化が起きるためには、環境変化からの刺激が多

くても少なすぎてもだめで、適切な頻度で繰り返し刺激が来た場合に特に能率よく、また、持続的に反応が進むということを見いだしました(図2)。変異株を用いた実験とコンピュータシミュレーションを組み合わせた解析の結果、細胞内カルシウムが情報のフィルターとして機能していて、刺激が頻繁すぎるときや少なすぎるとき、また刺激が変動しない場合にはMAPK活性化を生じさせないようにしていることを突き止め、これをASERのカルシウムイメージングによって実験的にも確認することができました(図3)。

以上の結果から、線虫ASER感覚神経においては、MAPK活性の強さや持続時間は単純に環境刺激の持続時間あるいは刺激頻度によって決まるのではなく、特定の時間的パターンによって決定されていることがわかりました。MAPK活性が神経の長期増強や記憶に重要であることを考えると、MAPK分子が環境変化の全てに反応するのではなく、特定のパターンの環境変化が生じた場合にのみ反応するというのは非常に合理的であると考えられます。今回の研究で明らかになった時間的パターンに依存した刺激応答制御が実際の動物の行動にどのような形で反映されるのかを解明することが次の重要な課題です。

本研究は、東京大学大学院理学系研究科 飯野雄一教授、小田茂和研究員(現 イギリスMRC研究員)、ならびに名古屋大学環境医学研究所 武川陸寛教授(現 東京大学医科学研究所教授)との共同研究です。

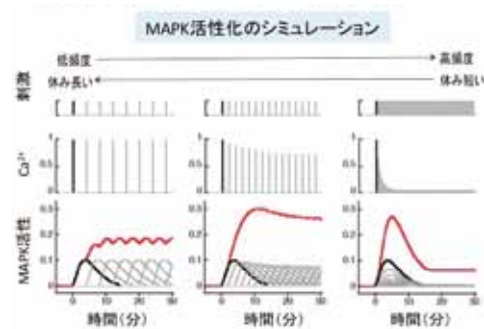


図3: 環境変化の時間パターンによるMAPK動態の制御メカニズム  
MAPK動態制御のコンピュータシミュレーション。  
繰り返し刺激によるカルシウムシグナルおよびMAPK活性化をシミュレートした。刺激のバースごとにカルシウムシグナル(中段)が生じて、頻度依存的に下流のMAPKの蓄積が生じる(下段、赤色)。しかし高頻度の刺激の場合、刺激ごとにカルシウムシグナルの抑制が生じ(中段、右)、下流のMAPK活性は持続しない(下段、右)。図中に各刺激パルス1回分に相当するMAPK活性をオーバーレイした(下段、黒およびグレー線)(文献[1] Fig.5より改変)。

参考文献

1. Tomida, T., Oda, S., Takekawa, M., Iino, Y., and Saito, H. "The Temporal Pattern of Stimulation Determines the Extent and Duration of MAPK Activation in a *Caenorhabditis elegans* Sensory Neuron." *Science Signaling* 5, ra76 (2012) 紹介記事: Editor's Choice in "Science" Ray, B.L. "Testing the Signal." *Science* 338 (6105), 307 (2012)
2. Tomida, T., Takekawa, M., O'Grady, P., and Saito, H. "Stimulus-specific distinctions in spatial and temporal dynamics of stress-activated protein kinase kinase kinases revealed by a fluorescence resonance energy transfer biosensor." *Molecular and Cellular Biology* 22, 6117-6127 (2009)

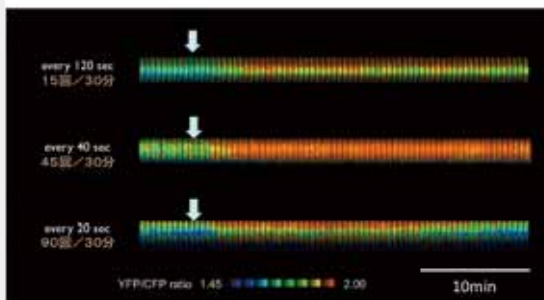


図2: ASER神経MAPK活性化のFRETイメージング  
繰り返し塩刺激を50%デューティ比(刺激のかかっている時間とかかかっていない時間が同じ)で線虫に与え、刺激頻度を変化させた際のASER-MAPK FRETイメージの時系列画像。低頻度刺激(上段)、あるいは、高頻度の刺激(下段)よりも中程度の刺激頻度(中段)でMAPK活性は強く持続した。図中MAPK活性の強さを疑似色で示す(赤=MAPK強い、青=弱い)。





# ショウジョウバエはメスまでの距離感によって求愛の歌い分けをする ～匂いによって「空気を読む」オス～

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

## 概要

有性生殖を行う多くの動物にとって配偶者選択は重要な問題です。オスは、メスに気に入られるために、あらゆる感覚を駆使して情報収集を行い、アプローチを調整します。

モデル動物のひとつであるショウジョウバエでは、その豊富な遺伝ツールを用いた研究により、オスが嗅覚を使って相手のフェロモンを識別し、求愛を開始するかどうかの行動決定を行う事が分かってきましたが(江島2009)、求愛開始後のパフォーマンスの「質」がどのように維持・制御されているのかという点についてはほとんど注目されてきませんでした。

本研究では、オスが、匂いによってその時々メスの性的受容性を感知し、それに応じて求愛歌のパターンを変化させる事を見いだしました。また、この柔軟なオスの求愛アプローチが、メスの最終判断に重要な役割を果たす事が明らかになりました(Trott et al. 2012)。

## 背景

ショウジョウバエオスは、同種のメスに出会うと、歩き回るメスを追いかけてながら、羽をふるわせて求愛歌を奏でます。メスは、この歌を気に入れば徐々に歩くスピードを落とし、オスの求愛を受け入れ交尾に至りますが、歌がヘタだったり、パターンの異なる別種のものだった場合は、メスは求愛されても交尾をしようとしません。また、歌うためのオスの羽を切り取ってしまうと、交尾成功率は著しく低下しますが、この時、録音した

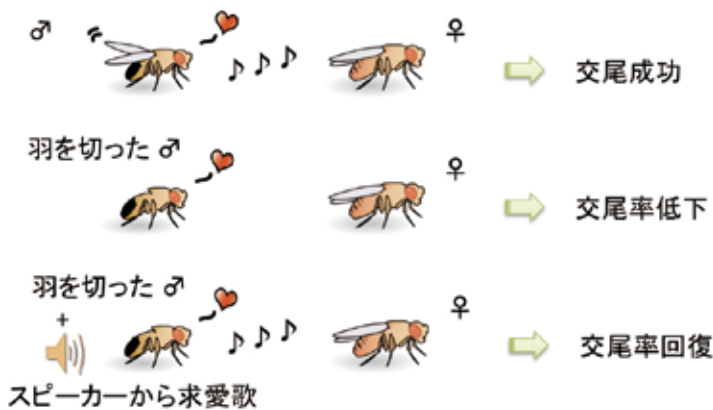


図1 メスは、オスが羽をふるわせて奏でる求愛歌を聞いて、交尾受け入れの判断を行う。羽を切除し歌えなくなったオスの交尾成功率は著しく低下するが、スピーカーから録音した求愛歌をながす事でメスの交尾受容性は回復する。

求愛歌をスピーカーからながすと、メスは羽を切られたオスとも交尾をするようになります(図1、Bennet-Clark et al. 1967, Schilcher 1976, Kyriacou & Hall 1984, Crossley 1995)。

求愛歌には、振幅の大きい「パルス・ソング (pulse song)」と、ハミングのようなささやきの「サイン・ソング (sine song)」という大きく分けて二つのパ

ターンがある事が知られています(図2)。しかし、オスがこの二つをどのように歌い分けしているのか、その制御機構については一切分かっていませんでした。

## メスの活動性に応じた歌い分け

本研究では、オスの求愛歌プロフィールとメスの活動性の同時記録アッセイを行い、オスがいつ、どのようにパルス・

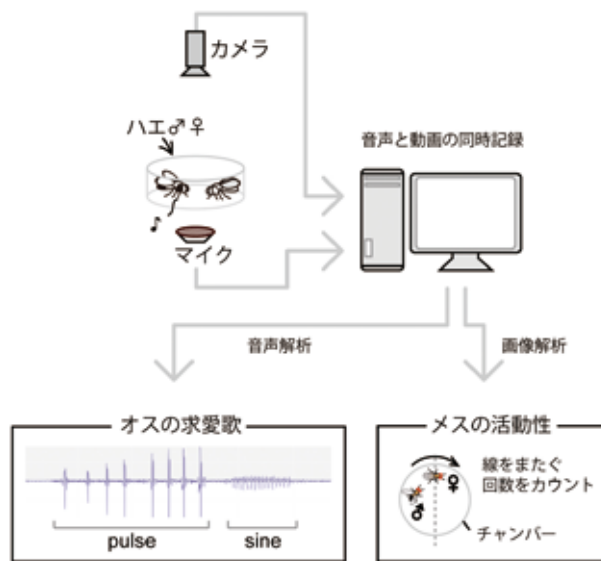


図2 オスの求愛歌プロフィールとメスの活動性を同時記録する実験セットアップ。オスの求愛歌はパルス・ソング (pulse song) とサイン・ソング (sine song) に分けられる。メスの活動性はチャンバー中心線をまたいだ回数をカウントして計測する。

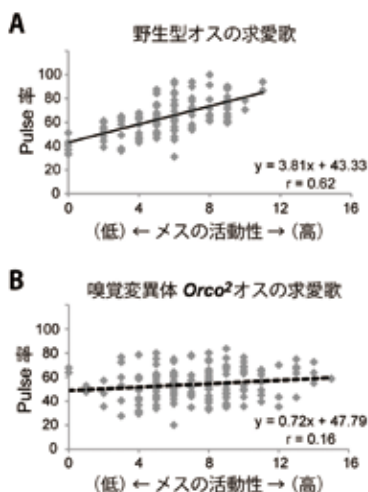


図3 オスの求愛歌プロフィール。全体の歌のうちパルス・ソングの割合 (Pulse率) を示している。A) 野生型オスはメスの活動性が高い時にはパルス・ソングが多く、活動性の低いときにはサイン・ソングを主に歌うようになる。B) *Orco2* 変異体オスはメスの活動性に関わらず一定の割合の歌を歌っているのが分かる。

ソングとサイン・ソングを奏でているのか調べました (図2, Trott et al. 2012)。求愛歌プロフィールは、全体の歌のうちのパルスソングの割合 (Pulse率) として表し、メスの活動性は、チャンバーの中心線をまたいだ回数として30秒ごとのデータをプロットしたところ (図3A)、メスの活動性が高い時には主にパルス・ソングを、低い時にはサイン・ソングが多く歌われる事が分かりました。

それぞれの歌の開始時間を0として前後3秒間における二個体間の距離を計測したところ (図4)、パルス・ソング (青線) は距離が離れる時に歌われ、サイン・ソング (赤線) は距離が小さくなる時に歌われていました。つまり、オスは

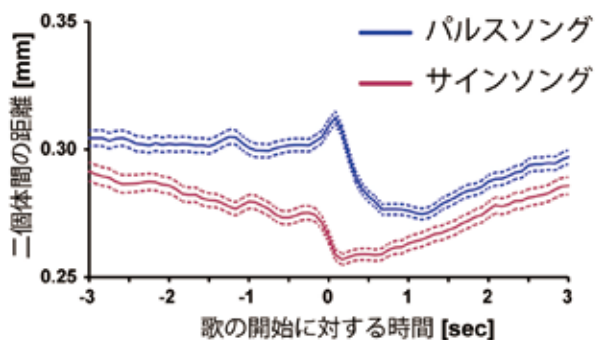


図4 歌の開始と二個体間の距離。パルス・ソング (青線) は距離が離れる時に歌われ、サイン・ソング (赤線) は距離が小さくなる時に歌われる。

「性的受容性が低く逃げて行くメス」には音の大きいパルス・ソング、「性的受容性が高まり活動性を低下させた近くのメス」にはささやきサイン・ソングという柔軟な歌い分けをしている事が初めて明らかになりました。

### 匂いによって推定されるメスまでの距離

では、オスはどのようにメスの動きを知るのでしょうか? 野生型オスは、暗闇条件下でも図3Aのような活動性に応じた歌い分けができる事から、視覚は必須でない事が示唆されます。次に、私たちは、嗅覚の関与を調べるために、嗅覚変異体 *Orco2* のオスを野生型メスとペアリングし、求愛プロフィールと活動性の同時記録を行ったところ、嗅覚変異体オスはメスの活動状態に関わらずいつも同じパターンの歌を奏でる事が分かりました (図3B)。

また、求愛意欲を測定する別のアッセイにより、この嗅覚変異体 *Orco2* のオスは、フェロモンを正しく識別できない事が確認されました。以上の事から、オスは、フェロモンによってメスまでの距離もしくはメスの活動性を推定し、相手メスの性的受容性に応じて求愛パターンを変化させている事が示唆されました。

### 空気の読めないオスは嫌われる

次に、このメスの反応に応じたオスの歌プロフィール制御が、メスの交尾受容の決定に影響を及ぼすのかどうか、これらのオスを野生型メスとペアリングした

時の交尾成功率を測定しました。嗅覚変異体 *Orco2* のオスは野生型オスに比べて交尾成功までの時間が長く、30分間の観察時間内の交尾成功数も有為に少なくなりました。羽を切除した「歌えない」野生型オスと変異体オスの場合は、両者の交尾成功率の差が見られなくなる事から、メスの選択性は歌の質の違いを反映していると考えられます。つまり、メスの性的受容性に応じて求愛歌プロフィールを変化させるというオスの柔軟な求愛アプローチが、メスを「その気」にさせる役割を果たしていると考えられます。

ハエの世界では、空気を読まずいつも同じ歌を奏でるオスは嫌われてしまうようです。

### 参考文献

1. 江島亜樹 (2009) ショウジョウバエのフェロモンの受容及び神経系における情報処理. 分子昆虫学ポストゲノムの昆虫研究 (共立出版) 238-245.
2. Trott AR, Donelson NC, Griffith LC, Ejima A. (2012) Song Choice is Modulated by Female Movement in *Drosophila* Males. PLoS ONE 7(9): e46025. doi:10.1371/journal.pone.0046025.
3. Bennet-Clark H. C., Ewing AW (1967) Stimuli provided by Courtship of Male *Drosophila melanogaster*. Nature 215: 669-671.
4. Schilcher F (1976) The function of pulse song and sine song in the courtship of *Drosophila melanogaster*. Animal Behaviour 24: 622-625.
5. Kyriacou CP, Hall JC. (1984) Learning and memory mutations impair acoustic priming of mating behaviour in *Drosophila*. Nature 308: 62-65.
6. Crossley SA, Bennet-Clark HC, Evert HT (1995) Courtship song components affect male and female *Drosophila* differently. Animal Behaviour 50: 827-839.



# 運動のやる気は大脳基底核線条体細胞による並列回路で計算される

関西医科大学 医学部第二生理学講座 中村 加枝

## 研究の背景と経緯

「大脳基底核」は脳の中心にある最大の神経核（神経細胞、ニューロンの集まり）です。この大脳基底核はパーキンソン病の発症に関与する領域ということもあり、運動の発現の制御機構の一部として知られています。同時に、大脳基底核は脳内で生成される化学物質であるドーパミンの投射を強く受けています。ドーパミンは餌などの報酬を得た時に分泌されることから、大脳基底核は報酬の情報を運動や意思決定の変化に反映するメカニズムの一部と考えられています。しかし、報酬の情報と言っても様々な内容があります。経験や知識から、行動を起こす前からこちらのほうが多く報酬を得られるはずだという報酬の予測、一回一回の行動に伴って得られた報酬の価値の情報もあれば、さらに以前どれだけ情報を得たかという過去の情報などがあり、私たちはこの様々な時間スケールの報酬情報を必要に応じて別々に処理されている可能性があります。それぞれの脳領域においてこの異なる種類の報酬の情報が別々に計算されているかどうかはわかっていませんでした。

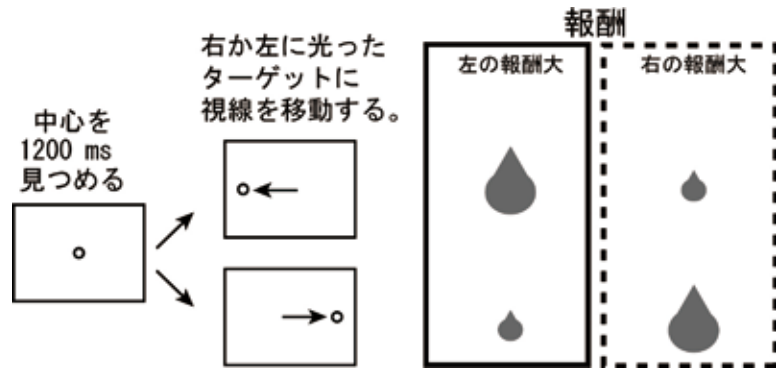


図1 眼球運動課題。  
中心の中止点を見つめていると、左か右にターゲットが呈示される。その方向に視線を向けるとジュースの報酬が与えられる。  
続けて16-24試行 例えば右が報酬が多い（左は少ない）というスケジュールにすると、その間は動物は右のほうにより多くのジュースを期待する。

大脳基底核は複数の核の集合体であり、その一部である線条体という核は大脳皮質すべてから莫大な情報を得て、様々な計算をして行動を実行する領域に送り出します。これまでの研究から異なる大脳皮質からの入力線条体の中でも異なる領域に投射がある傾向にあることなどから、異なる報酬の情報も異なる細胞によって計算されている可能性があります。そこで、動物が行動課題を行っている際の神経活動を記録しました。

## 研究の内容

図1のように、サルは「視線を移動することによる報酬を獲得する」課題を行います。初めに中心の白い点を注視していると、その白い点が右や左に移動するので、その方向（ターゲット）に視線を移動します。すると、ジュースの報酬がもらえます。ここで、例えば右のターゲットの試行では常に多くのジュースが、左では常に少ない量のジュースが与えられるとします。この左右のターゲットと報酬の大小の関係は、一定の試行回数

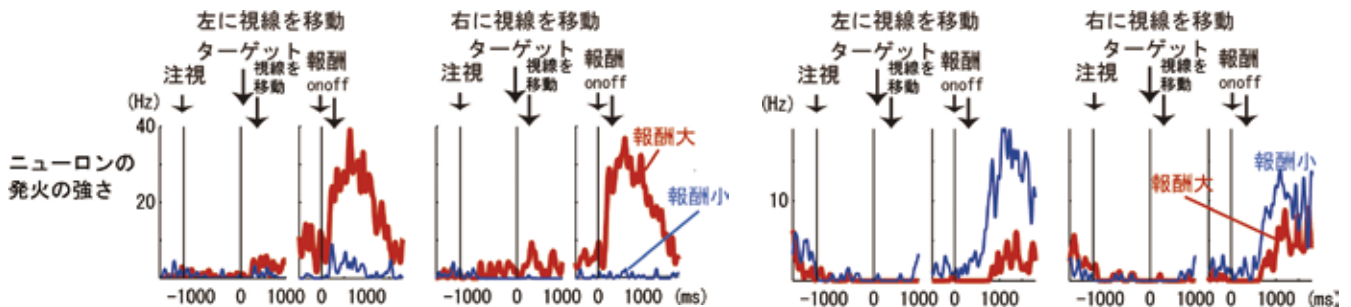


図2 今得られたが報酬が多い、という試行ごとの報酬をコードするニューロンの例。

図3 今得られたが報酬が少ない、という試行ごとの報酬をコードするニューロンの例。

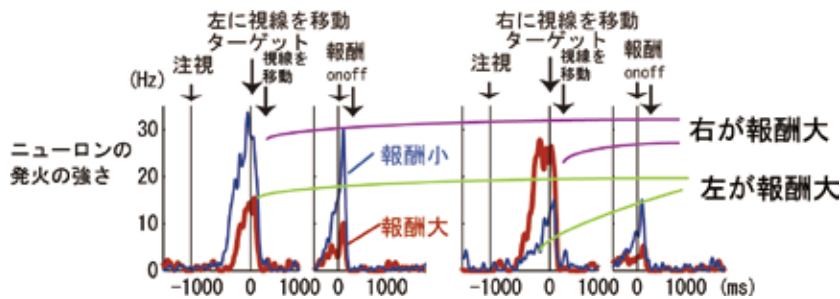
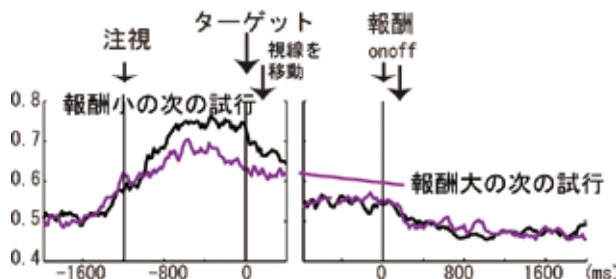


図4 今どちらが報酬が多いか、というコンテキストをコードするニューロンの例。

図5 過去の報酬をコードするニューロンの発火



後に交代します(すなわち左で多くの  
ジュースが得られる)。

この課題を行っているサルの大脳基底核線条体の背外側から腹内側まで広範囲に、神経細胞一個一個の発火を記録しました。

その結果、線条体腹内側の細胞は報酬が多く与えられる時点で強く発火し、少ない時はあまり発火しない傾向がありました。これは、一回一回の試行の報酬の情報です(図3)。一方、背外側の細胞は例えば「右のほうが報酬が多い」という報酬の予測に特異的に反応していました。つまり、一回一回の報酬の量ではなく、状況またはコンテキストに特異的

な発火でした(図2)。さらに、線条体細胞の中には前の試行で得た報酬の量、さらには2試行以上前の報酬の量まで記憶しているものもありました(図5)。今回の結果で重要なことは、線条体では、これらの情報は同一の細胞ではなく別々の細胞で処理されることによって、異なる種類の報酬情報の並列処理が行われていることを示唆したことです(図6)。

### 今後の展開

私たちが意思決定をする際、様々な種類の報酬の情報を必要に応じて使い分けています。これは少なくとも線条体における並列処理によって実現できてい

る可能性があります。今回明らかになった異なる細胞による情報処理には異なる物質的基盤があることが予想されます。例えば、線条体は様々な神経伝達物質(ドパミン、セロトニンなど)が投射しており、細胞によって伝達物質の受容体や作用機序が異なるのかもしれませんが。今後これらの点を明らかにし、異なる機能の細胞を何らかの形でタグ付けできれば、細胞レベルの情報処理に対する個別の治療なども行えるようになる可能性があります。例えば、薬物に異常な執着を持ってしまう依存症などの治療に際して、異常な執着の原因となっている報酬の情報を処理する経路だけ特異的に治療を行い、その他の報酬情報処理経路たとえば「やる気」などに関わる経路には影響を与えないようにする必要があります。本研究はこのような治療法の基礎になることが期待されます。また、これらの情報の統合も必要ですが、それがどこで行われているのかも明らかにしていく必要があります。

### 参考文献

Differential Reward Coding in the Subdivisions of the Primate Caudate during an Oculomotor Task.  
Nakamura K, Santos GS, Matsuzaki R, Nakahara H (2012) J Neurosci 32:15963-15982.

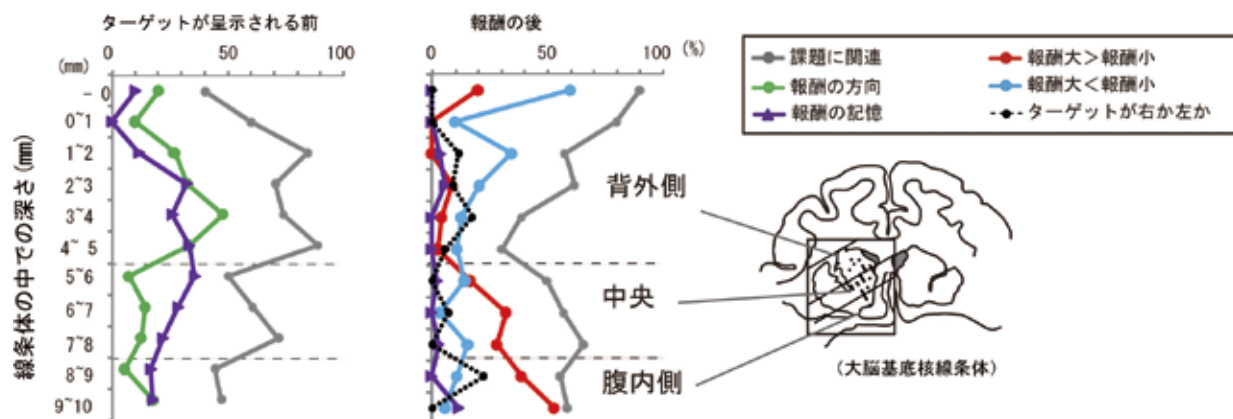


図6 異なる報酬情報をコードする細胞の割合

# 転写調節因子Tbr2は匂い情報の興奮 — 抑制バランスを適正化する

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター シナプス分子機構研究チーム 水口 留美子／吉原 良浩

## 背景

嗅覚は、動物の摂食行動、繁殖行動、社会行動など、さまざまな生命活動に不可欠です。匂い分子は、鼻の粘膜（嗅上皮）に存在する嗅細胞で受容され、そのシグナルは嗅細胞の軸索を介して嗅覚の一次中枢である嗅球に伝えられます。嗅球の出力ニューロン（僧帽・房飾細胞）は、嗅細胞から匂いの情報を受け取り、それを脳の高次嗅覚中枢（嗅皮質など）に伝達します。嗅球には、出力ニューロンの他にも種々の抑制性・興奮性の介在ニューロンが存在し、局所的な神経回路を形成して出力ニューロンの活動を制御しています（図2左）。嗅球内での出力ニューロンや介在ニューロンは、匂い情報の興奮—抑制バランスを調節し、匂いを検出する感受性の制御や、匂いの正しい識別に重要な役割を担っています。嗅球内で機能的な神経回路が形成されるには、出力ニューロンと介在ニューロンがお互いを正しく認識し、シナプスを形成してネットワークを構築することが必要です。しかしこれまで、嗅球内の局所的神経回路形成を制御する分子メカニズムは、ほとんど明らかにされていませんでした。

### Tbr2は出力ニューロンの正常な分化に必要

私たちは、嗅球出力ニューロンに発現するT-box転写調節因子Tbr2に着目し、その遺伝子欠損マウスを用いて嗅球におけるTbr2の生理機能を解明することを試みました。しかし、Tbr2遺伝子は個体の初期発生に必須な働きをする

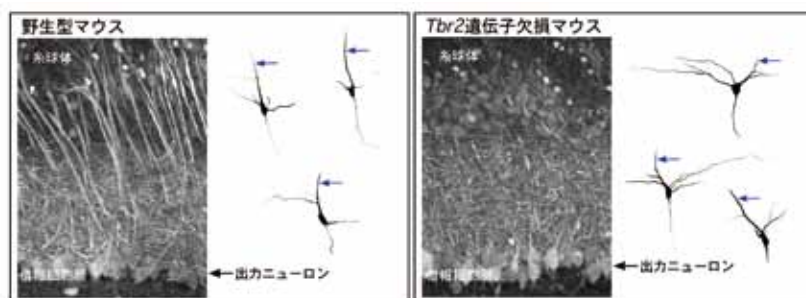


図1 野生型マウスとTbr2遺伝子欠損マウスの出力ニューロン（僧帽細胞）の樹状突起の形態  
野生型マウス：主樹状突起（青矢印）が糸球体に向かって真っすぐに伸び、副樹状突起は僧帽細胞層に対して平行に伸びる。  
Tbr2遺伝子欠損マウス：主樹状突起がランダムな方向に伸長し、副樹状突起はさまざまな方向に枝分かれする。

ため、全身で欠損させるとマウスは胎生致死となってしまいます。そこで、私たちはCre/loxPシステムを用いて、嗅球の出力ニューロンだけでTbr2遺伝子を欠損するコンディショナル遺伝子欠損マウスを作製しました。このマウスは成体になるまで生存可能で、嗅球の形態にも大きな異常は観察されませんでした。しかし、出力ニューロンを調べると、さまざまな遺伝子発現の変化が起こっていました。例えば、Tbr2と同じT-box転写調節因子ファミリーに属するTbr1の発現が上昇し、Tbx21の発現が低下していました。また、シナプス前部での神経伝達物質の取り込みや貯蔵を行う小胞性グルタミン酸トランスポーター（VGluT）のタイプが変化していました。

さらに、Tbr2遺伝子欠損マウスの出力ニューロンは、樹状突起の形態にも異常を示しました。野生型マウスでは、出力ニューロンの主樹状突起は糸球体に向かって真っすぐ垂直に伸びますが、Tbr2遺伝子欠損マウスでは折れ曲がり、ランダムな方向に伸びました。また、主樹状突起から枝分かれする副樹状突起

の形態にも違いがありました。野生型マウスの副樹状突起は僧帽細胞層に対して平行に伸びますが、Tbr2遺伝子欠損マウスではばらばらな方向に枝分かれしていました（図1）。これらの結果から、Tbr2は出力ニューロンの正常な分子発現と形態形成に重要な役割を持つことが分かりました。

### Tbr2は嗅球内の神経回路の形成に必要

出力ニューロンは、嗅球内で種々の介在ニューロンと樹状突起間シナプスを形成し、抑制性・興奮性の入力を受けています（図2左）。Tbr2遺伝子欠損マウスの出力ニューロンは、樹状突起に形態異常を示すことから、介在ニューロンとのシナプス形成にも異常が生じているのではないかと予測しました。

まず私たちは、嗅球内のさまざまな介在ニューロンの数や形態について調べました。すると、GABA作動性の抑制介在ニューロン的一种であるパルブアルブミン陽性介在ニューロンの数が半分以上に減少しており、それらの樹状突

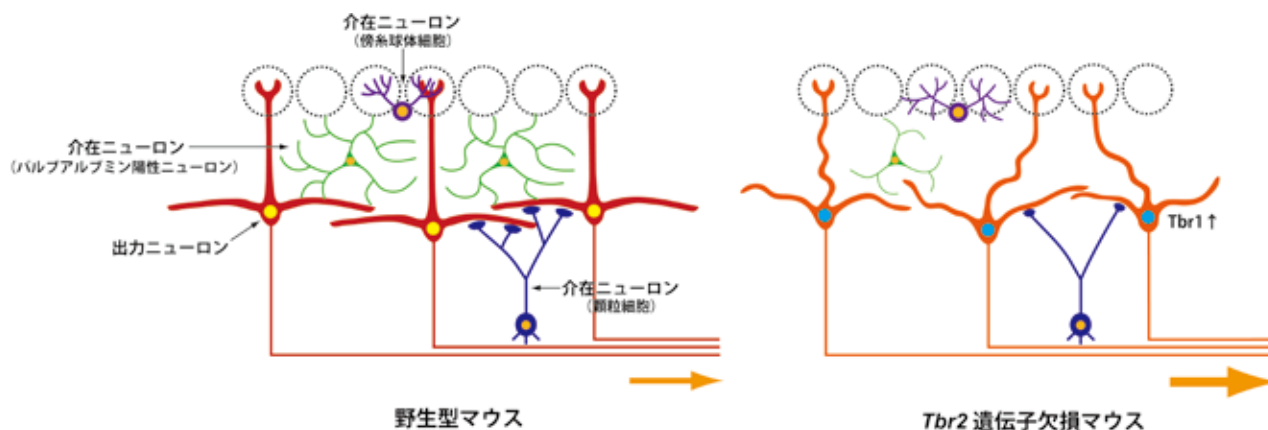


図2 *Tbr2*遺伝子欠損による嗅球内神経回路の異常

*Tbr2*遺伝子欠損マウスの嗅球では、出力ニューロンにおける遺伝子発現とともに樹状突起の形態が変化する。また、さまざまな介在ニューロンの発達にも異常が生じ、出力ニューロンと正しくシナプス結合できなくなる。その結果、出力ニューロンへの抑制性シグナルが減少し、出力ニューロンが過剰に活性化する。

起は発達不全でした。また、一部の顆粒細胞や傍系球体細胞の樹状突起の分化にも異常が生じていることが分かりました。これらのことから、*Tbr2*は出力ニューロンの分化だけでなく、周囲に存在する介在ニューロンの発達や分化にも影響を及ぼしていることが明らかになりました(図2右)。

次に私たちは、シナプスに局在する分子群を指標として、出力ニューロンと抑制性介在ニューロンの樹状突起間シナプスの数を調べました。その結果、*Tbr2*遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスに比べて出力ニューロンの樹状突起が受ける抑制性シナプスの数が約半分に減少していました。このことから *Tbr2*は、嗅球内で出力ニューロンと抑制性介在ニューロンからなる局所的な神経回路の形成に、重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。

### ***Tbr2*は匂い情報の興奮-抑制バランスを調節**

*Tbr2*遺伝子欠損マウスは、嗅球内での匂い情報の処理がうまくできないため、匂いを感じる機能にも異常をきたしている可能性が考えられました。

そこで私たちは、*Tbr2*遺伝子欠損マウスにさまざまな種類の匂いを嗅がせ、転写調節因子NFκBのリン酸化を指標と

して、嗅球内で活性化されるニューロンの数を野生型マウスと比較しました。その結果、*Tbr2*遺伝子欠損マウスでは、同じ匂いを嗅がせた野生型マウスに比べて、活性化される出力ニューロンの数が約2倍に増えていました。一方、匂いにより活性化される傍系球体細胞の数は約6割に減少しました。以上のことから、*Tbr2*遺伝子欠損マウスでは、僧帽・房飾細胞と介在ニューロンの樹状突起間シナプスが形成できなくなることで、活性化した介在ニューロンの数が減少し、その結果、本来出力ニューロンが受けるはずの抑制性シグナルが低下して、出力ニューロンの活性が上昇し、匂い刺激に対して過剰に反応していると考えられました。つまり、*Tbr2*は嗅球内の局所的な神経回路形成を正しく形成・維持することによって、匂い情報の興奮-抑制バランスを調節していると考えられます。

### **今後の期待**

嗅球内の神経回路は、外界からの匂い情報を適切に処理して高次嗅覚中枢に伝えることにより、匂いに対する感受性の調節や匂いの識別などに重要な役割を果たします。また、嗅球の介在ニューロンは成体でも常に産生され、新しく神経回路に取り込まれて、嗅覚機能の恒常性維持や可塑的变化にも機能

すると考えられています。従って、嗅球ニューロンの分化や神経形成回路の形成に重要な役割を果たす *Tbr2*遺伝子の異常は、嗅覚機能の障害の原因にもなると考えられます。

*Tbr2*遺伝子欠損マウスは、嗅覚障害の病態メカニズムを研究する手がかりになるだけでなく、動物の匂いに基づいた行動の分子基盤を解明する上でも、非常に興味深いモデル動物になると期待できます。

### **参考文献**

Rumiko Mizuguchi, Hiromi Naritsuka, Kensaku Mori, Chai-An Mao, William H. Klein, and Yoshihiro Yoshihara  
 “*Tbr2* Deficiency in Mitral and Tufted Cells Disrupt Excitatory-Inhibitory Balance of Neural Circuitry in the Mouse Olfactory Bulb”  
*The Journal of Neuroscience*, June 27 2012  
 32(26): 8831-8844



## 京大白眉の集い

最近、異分野融合を謳うセンターが各大学に設置されていますが、私が所属する白眉センターは群を抜いてユニークな存在でしょう。まず、その分野は自然科学、応用科学の枠に留まらず、人文科学、社会科学の総ての分野に渡っています。選考も型破りで、書類選考の後、京大の各部長・理事と外部有識者から構成される伯楽会議メンバーとの45分間の面接（パワーポイントによる研究説明は無し）、そして総長との面接を経て20名弱の白眉研究者（終身称号らしいです）が採用されます。特に総長面接で、着席するなり「人類の将来についてどう考えるか？」と英語で質問された瞬間の衝撃は生涯忘れることはないでしょう。現在4期生まで採用されていますが、隔週で実施しているセミナー、さらには合宿、シンポジウム、酒の席などで議論を交わし互いの知的好奇心を満たし、その情熱や世界観を発信しています。ここでは例えば生命科学者が天文学者や宗教学者、言語学者らと“心”について語り、考えるというようなことが行われている非日常的な空間となっています。

ただ、このあまりにも多様過ぎる集団が力所に集まり各自の研究を行うことは困難ですので、実際の研究活動はそれぞれが関連する部局に居候先を見つけて行っています。私の場合幸いにも、医学研究科の長田重一先生が長を務めておられる生命科学系キャリアパス形成ユニットの場所をお借りすることができて2010年4月より研究室を運営しています。キャリアパス形成ユニットは

本領域の班員である江島先生も所属されていますが、10名のテニュアトラック助教がそれぞれ独立グループを形成して研究を行っています。ここには多くの共通機器が設置されており、駆け出しの若手PIには恵まれた環境が整備されています。

## 遺伝子改変マウスを用いた記憶の研究

さて、私は学部生時に“記憶”という目に見えない実体の曖昧なものが心理学ではなく自然科学として研究できる可能性があることを知って以来、自らの手で研究してみたいと思うようになりました。しかし当時は具体的にどのような研究をするべきか方針が定まらぬまま大学院では主に分子・細胞生物学を学びましたが、培養細胞や脳スライスではなく、動物個体を使った研究を行う必要があるとは考えていました。特に遺伝

子改変動物を用いた研究は、それを開発・適用することにより従来の手法では解明できない問題を飛躍的に進展させることができる可能性と醍醐味を感じていました。モデル動物としてはゼブラフィッシュとマウスの二種で迷いましたが、やはり私たちヒトと同じ哺乳類の脳を理解したいという想いでマウスに決め、Eric Kandel研で本領域代表の飯野先生と同僚であったMark Mayford博士の研究室に留学いたしました。留学後は南カリフォルニアのリラックスした雰囲気の中で数ヶ月間、新しいマウスのアイデアとそれを実現する為の分子的な仕掛けを考える日々を過ごしておりましたが、ある日、時間的に異なる2点での神経活動の履歴を脳内で可視化するアイデアを思いつきMarkに話したところ、私の拙い英語の説明を聞いたMarkはオフィスを飛び出し、実験室にいた他のポスドク達に「Naokiがこんな面白いマ



図1 行動実験室にて、筆者とマウス。

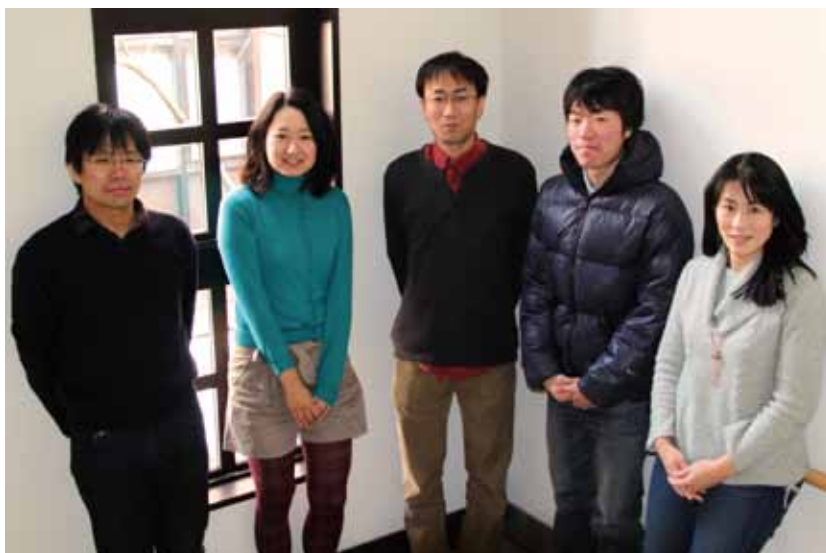


図2 研究室メンバー。中央が筆者。

ウスを考えた!」と嬉しそうに説明し出したことは今でも記憶に残っています。実際にマウスを作製し始めてみると思惑通りの発現を示すものが容易には得られませんでした。完成すれば必ず面白いマウスになると信じて試行錯誤を繰り返し、幸いにも何とか研究に使えるマウスを得ることが出来ました<sup>[1][2]</sup>。

このとき作製したマウスの子孫は日本に連れて来られ、記憶というものが脳内でいったいどのように表現されていて、想起の際に具現化されるのか?という研究室のテーマである素朴な疑問を解き明かすために働いてくれています。現在は独自の遺伝子改変マウスを軸にして行動解析、分子生物学、イメージングなどの手法を用いて、分子・シナプス・細胞・回路の各階層での記憶痕跡の可視化と操作を行う研究を進めています<sup>[3]-[5]</sup>、今やスタンダードとなりつつある光活動操作、in vivo電気生理、ウイルス発現系などの手法も新たに取り入れて記憶の動作原理の全体像を明らかに

することを目指しています。マウスを用いた研究は3K(きつい、くさい、金かかる)ですが、多くの方のご支援とマウスたちの命を無駄にはせず、新しいマウスのアイデアを思いついた時の留学時の興奮を何度も味わえるように、他のモデル生物にはない持ち味を活かした研究を展開できればと考えています。

### 研究室の仲間

白眉センターからはポスドクなどを雇用する研究費は支給されないため私1人から始めた研究室ですが、おかげさまで3年目になりようやくポスドク、研究員、学部生がそれぞれ1名ずつとパートタイムスタッフおよび500匹ほどのマウスを抱える所帯に育ってきました。来年度からは新たに2名が加わってくれる予定で、いよいよ研究体制が整いつつある一方で任期という時限爆弾が迫りつつあるという期限付き教員の厳しい現実もあります。なかなか成果が出ないと不安と焦りが高まり、もっと短期で成

果が出やすい研究に変更した方が良いのではないかと葛藤も生じますが、発見できた時には心から面白いと思えるような概念を産み出す重要問題に取り組み続けることができる研究室に発展させていくことができればと願っています。小規模とはいえPIという立場になってしまい、全ての実験を自分の手でを行い自分の研究のことだけを朝から晩まで考えていれば良かった時とは同じようにいかず、もどかしさを感じる毎日ですが、何よりも大切な研究室メンバーの自主的な意欲と頑張りにより期待して、何とかそれをうまく引き出して共に成長できるよう模索しています。

残念ながら「分子行動学」領域は今年度で終了してしまいますが、ここで得られた人とのつながりは財産であり、継続するものです。特に公募班では若手を数多く採用して頂いたおかげで、私としては同世代の方達と交流でき、その存在が励みになっています。この場を借りて皆様方にお礼申し上げます。

### 参考文献

1. Matsuo N, Reijmers L, Mayford M (2008) *Science* 319, 1104-1107.
2. Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, Mayford M (2007) *Science* 317, 1230-1233.
3. Takahashi N, Kitamura K, Matsuo N, Mayford M, Kano M, Matsuki N, Ikegaya Y (2012) *Science* 335, 353-356.
4. 松尾直毅 (2011) *細胞工学* 30, 470-474.
5. 松尾直毅 (2013) *生体の科学* 64, 36-40.





# 首都大学東京理工学研究科生命科学専攻 細胞遺伝学研究室

首都大学東京理工学研究科 坂井 貴臣

首都大学東京は開学して7年程度の新しい大学です。私の学生時代の友人などは「首都大学東京」というよりもむしろ「昔の都立大」と言った方が分かりやすいようです。都立の4つの大学(東京都立大学・東京都立科学技術大学・東京都立保健科学大学・東京都立短期大学)の再編・統合により、2005年4月に開学されたのが首都大学東京です(「〇〇大学」などのように最後が大学で終わらない名称の大学としては日本初)。私の所属する理工学研究科生命科学専攻は東京都立大学のあった東京都八王子市の南大沢キャンパスにあります。

首都大学東京におけるショウジョウバエ研究の歴史は非常に長く、1931年の旧制府立高等学校時代までさかのぼります。1949年の東京都立大学の開学、および2005年の都立四大学再編を経てその伝統は現在の首都大学東京に引き継がれています。細胞遺伝学研究室では、遺伝学の実験材料として名高いキロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)を利用し、様々な生命現象にかかわる遺伝子の機能解析を行っています。現在の細胞遺伝学研究室では3名の教職員がそれぞれ独自の研究テーマに取り組んでいます。相垣敏郎教授は「老化」や「ゲノム構造と機能」などを、また朝野維起助教は「外骨格マトリクス形成」に注目した研究を進めています。私は2006年4月から細胞遺伝学研究室の准教授としてショウジョウバエ研究に従事する機会に恵まれ、「本能行動や学習行動」に注目した研究を開始しました。本稿では私が現在取り組んでいる研究内容や研究体制などを紹介させていただきます。

## ショウジョウバエ神経遺伝学

私が学生時代から20年以上興味を持ち続けている生命現象は動物の行動です。多くの動物では種特異的で定型な行動が見られます。また、経験により新しい行動パターンを獲得する、いわゆる「学習行動」も多くの動物種で見られる現象です。本新学術領域(分子行動)では、本能行動や学習行動が脳によってどのように制御されているのか、そのメカニズムをとにかく知りたい研究者達が多数集まっているわけですが、もちろん私もその1人です。利用する実験動物により研究アプローチは様々ですが、私の場合、ショウジョウバエ遺伝学でおなじみの「順遺伝学」から研究をスタートさせる場合が多いです。6年前に私が目標としていた研究アプローチは以下の通りです(図1):(1)まず、行動に異常を示す突然変異体を見つけて遺伝子を同定

し、(2) レポーター遺伝子や抗体を用いて、その遺伝子や遺伝子産物の発現している脳神経細胞を同定し、(3) 同定した細胞の神経活動を阻害もしくは活性化することにより行動にどのような影響が見られるのか明らかにし、(4) イメージング技術を利用して、同定した遺伝子の生理機能を推定します。これら一連の解析から「分子・脳神経細胞・行動」の連関を解明する研究アプローチを正確に表現するならば「行動の脳制御機構の分子神経遺伝学的アプローチ」などになるのですが、私は簡略化して単に『神経遺伝学』と呼ぶことにしています。私たちはもともと行動解析を得意としていますが、本学に赴任した当初は(2)や(4)の解析手法を確立できていませんでした。本新学術領域のサポートのおかげで現在では(2)や(4)の技術を利用できるようになり、目標としていた「神経遺伝学」の研究環境が整いつつあります。

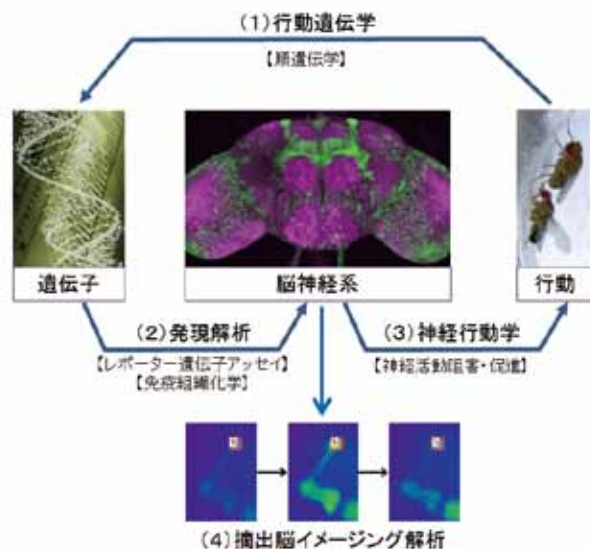


図1 ショウジョウバエの神経遺伝学的アプローチ

## お好みの行動を1つ お選びください

自分が興味を持つ現象や行動を選ぶことで、おのずとそれが学生たちの研究テーマになります。容易に定量化でき、かつ、再現性の良い行動アッセイを確立できるかどうかは鍵となります。以下に示す、様々な興味深い行動に注目して研究を進めています。

### ♂の求愛の記憶:

♂は「♀と交尾できない」という経験を繰り返すと、その後かなり長期間♀に対する求愛活性が低下します(求愛条件付と呼ばれています)。この求愛抑制現象は記憶の獲得に依存しています。私達はこの方法により長期間持続する記憶(長期記憶)を測定する実験系を確立し、「長期記憶」を獲得するために必要な遺伝子とそれらが機能する神経細胞を同定してきました。遺伝子により関与する神経細胞が異なっていることが分かりつつあります。

### 長期記憶における睡眠の役割:

「睡眠による記憶固定化」は学習後の睡眠によって長期間持続する記憶として定着する現象ですが、そのメカニズムはまだよく分かっていません。私たちは、睡眠による記憶固定化にかかわる遺伝子の探索を進めています。

### ♀の性行動:

♂は♀の性フェロモンを受容して求愛を開始します。通常、♀は♂の求愛を何度も拒絶します。それにもめげず頑張って求愛した♂のみが♀に受け入れられます。私たちは、野生型よりも早く♂と交尾してしまう変異体や形質転換体を見つけています。それらの遺伝子の機能解析から、交尾成功の鍵を握る♀の性行動の脳制御機構の解明を目指しています。

### ♀の行動(性)選択:

求愛中に♂が発する求愛歌は♀を性的に興奮させる効果があります。求愛歌を歌う♂と歌わない♂の両方が1匹の♀に求愛すると、♀は求愛歌を歌う♂と



図2 2012年度のラボメンバー

交尾します。したがって、♀はどちらの♂が求愛歌を歌っているのかを認識し、交配相手を選ぶことができます。最近、私たちは交配相手を選ぶことができない変異体を見つめました。この遺伝子の機能解析を通して、♀の性選択の脳制御機構の解明を目指しています。

### 侵害熱刺激反応:

熱刺激は動物にとって痛みのような不快な感覚であり、このような感覚は哺乳類にもショウジョウバエにも存在します。ショウジョウバエは熱いプレートの上を歩くとジャンプします(ジャンプレスポンス)。このジャンプレスポンスを利用して、侵害熱刺激反応にかかわる情報伝達経路の同定を目指しています。

## 学生との研究生活

現在、5名の学生(博士後期1名、博士前期(いわゆる修士)2名、卒業研究生2名)と研究補助者2名が力を合わせて神経遺伝学的研究を進めています(図2)。多くの行動にはサーカディアンリズムがあるため、毎日規則正しく同じ時間帯に行動測定を行わなければ美しいデータを取得することができません。私たちの朝は遅くとも9時から始まります。仕事をしていると朝9時出勤というのは当たり前のことですが、学部4年生(卒研生)にとって4月当初は相当きついようです。し

かしながら、日を追うごとに徐々に慣れてきて、大学院に進学するころには遠方から電車を乗り継いで通学する学生も当たり前のように朝から実験を行うようになります。学生達の研究に対する興味や責任感が日々高まる様子を見ているのは教員冥利につきます。学生達の目覚ましい成長に負けたくないよう、私もショウジョウバエ神経遺伝学の発展に貢献していきたいと思っています。一般のヒトでも「神経遺伝学」と聞けば、細々した内容を説明せずとも研究のストラテジーがパツと思ひ浮かぶ、そういう時代が来てほしいと願っています。

## 参考ウェブサイト

1. ショウジョウバエ神経遺伝学を紹介するブログ  
<http://neurogenet.exblog.jp/>
2. 首都大学東京 教員紹介  
<http://www.tmu.ac.jp/stafflist/data/sa/489.html>
2. 首都大学東京のショウジョウバエ  
<http://www.biol.se.tmu.ac.jp/fly/index.html>



## 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きました。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、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しました。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った。

イメージング支援班について、以下のような活動を行った。

### (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システムを構築し、班員の利用が可能なものとして九州大学に設置した。

### (2) イメージングに関わるワークショップ・講習会

平成22年8月17-19日 イメージングワークショップ(九州大学)

顕微鏡システムの講習会を併せて開催した。

班内外からの講演者9名を含めて、30人以上の参加者があった。

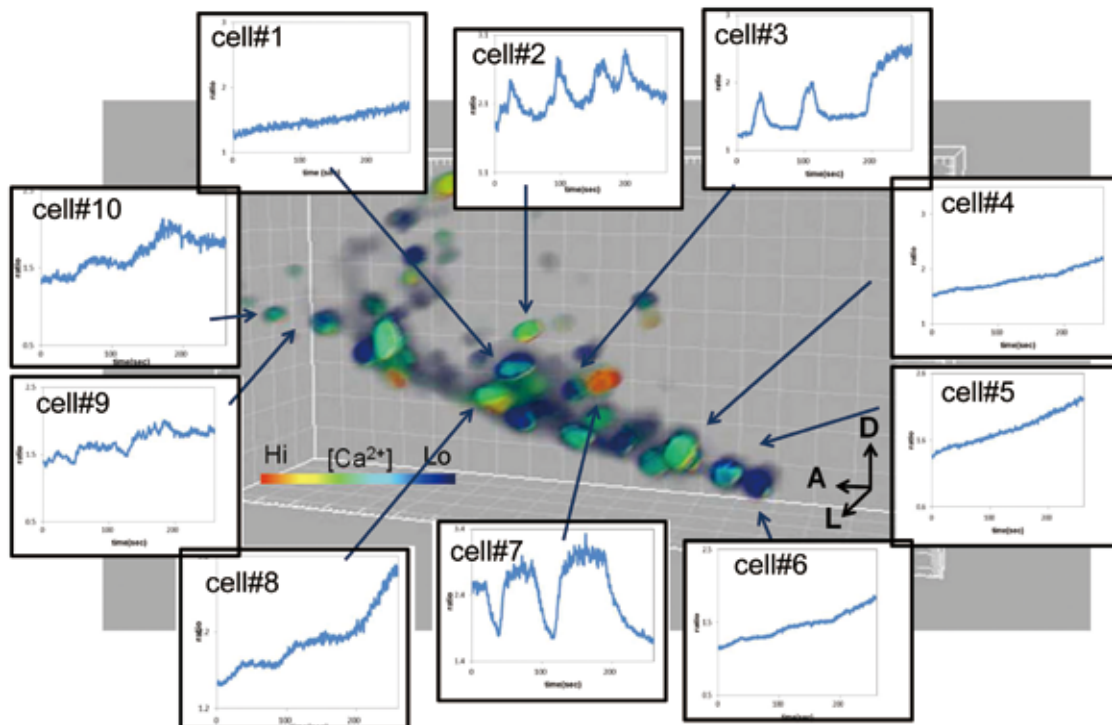
平成24年1月20-21日 イメージングワークショップ(埼玉大学)

イメージングデモンストレーションを併せて開催した。

班内外からの講演者5名を含めて、50人以上の参加者があった。

平成24年3月8-9日 顕微鏡システム講習会(九州大学)

5名の参加者があった。



図線虫における多数のニューロンの神経活動の同時イメージング

## 支援班

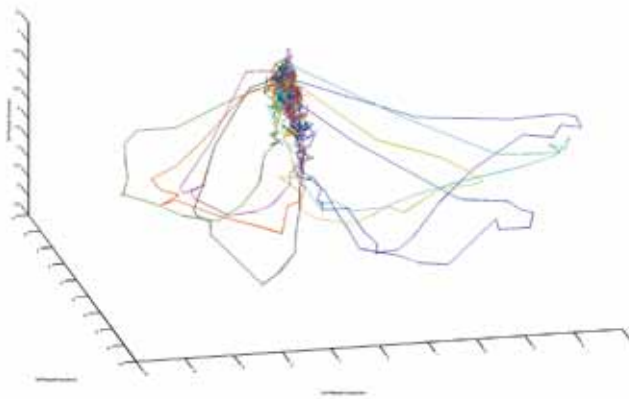
## 数理支援

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ている。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る。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うことにした。

- (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う。
- (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。

これまでの活動をまとめると次のようになる。平成22-23年度において、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等の拡散に関する計2件の支援を行った。

平成24年度では、数理支援班と計画班員辻敏夫（広島大学・工学研究科）がオーガナイザーとなって開催した「システム分子行動学数理シンポジウム」（本号の別項に報告を掲載）における討論の中で、神経系の情報処理や行動の解析方法などについて公募班員との研究交流があった。また、増田は多羽田と、記憶形成に伴う脳神経活動の解析の共同研究を行った。特にカルシウムイメージングの主成分分析をすすめている。さらに岩崎が公募班員1名に対する支援を継続している。



ショウジョウバエの3次嗅覚神経系の匂い応答をGCaMPを用いたCaイメージングによって記録した。異なった匂いに対する応答を主成分分析により解析した。

## メディアで多数紹介されました。

研究成果(p14-15)で紹介した論文が、2013年1月25日の読売新聞夕刊に掲載されました。その他、日本経済新聞、毎日新聞、時事通信、日刊工業新聞(1月25日)、NHKおはよう日本(2月1日)、科学新聞(2月8日)等で報道されました。

読売新聞(夕刊)平成25年1月25日付

### 記憶力 空腹でアップ

空腹になると脳内のたんぱく質の一種が活発に働き、記憶力が向上する仕組みがあることを、ショウジョウバエを使った実験で発見したと、東京都市学総合研究所のチームが発表した。25日付の米科学誌サイエンスに論文が掲載された。研究チームは、同様の仕組みによる記憶力の向上は、人でも起きている可能性があると考えている。

同研究所の平野恭敬主任研究員らは、絶食させたハエと満腹のハエに特定の匂いをかかせて電気ショックを与え、その1日後に、嫌な記憶に結びつけたこの匂いを避けるかどうかを調べた。その結果、9〜16時間の絶食後にショックを与えた場合は、満腹時と比べ、匂いを避ける割合が約2倍高かった。ハエの脳内の神経細胞を観察したところ、空腹になると「CR1」と呼ばれるたんぱく質が活発化して記憶に関係する別のたんぱく質と結合し、この働きが高まることがわかった。実験シーソンのさなか、人での効果が気になると、平野さんは「CR1は人にもあるため、適度な空腹で記憶力が改善することは十分考えられる。ただし、記憶力向上には、さまざまな要因がある。空腹での勉強だけに頼るのはお勧めできない」と話している。

都医学研 ハエで実験

## 班会議

本年度の班会議は7月24日～26日3日間の日程で行った。24日～25日は仙台市メルパルク SENDAIにて開催、26日は包括脳ネットワーク夏のワークショップ(仙台国際センター)での公開班会議として開催した。



班会議風景

## REPORT

### 光操作研究会

2012年9月27, 28日に、岡崎コンファレンスセンターにおいて、第4回光操作研究会(動作原理の理解と行動制御への応用)が行われた。昨年度の第3回光操作研究会に続いて、本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。この分野へ興味をもつ神経科学者は増え続けており、それを反映して、本年度も総参加人数は200名を超える盛況な会となった。17の講演があり、本領域からは、飯野雄一先生が「オプトジェネティクスを用いた線虫の行動制御」の講演を行った。過去の光操作研究会に比べて、補綴動物へオプトジェネティクスを適用した演題が多く、非常に一般的なツールとなってきていると感じさせた。また、X線結晶解析による構造が解かれたこともあって、チャンネルの動作原理に迫っていく研究が進んでいると感じさせた。今後、さらによりツールが開発され続けていくものと期待される。光操作技術に関しては、研究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



## 班会議・ワークショップ

# 平成24年度 新学術領域研究 3領域合同国際シンポジウム

例年、班会議と連続させて海外演者を招いたワークショップを開催してきたが、本年度は関連新学術領域研究 3 領域共催で INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ORGANIZATION AND FUNCTION OF THE NERVOUS SYSTEMと題して、国内外より著名な研究者を招聘して11月27日～28日の2日間にわたり、東京大学理学部小柴ホールにて合同国際シンポジウムを開催した。

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究

「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」代表 山森哲雄（基礎生物学研究所 教授）

「メソスコピック神経回路から探る脳の情報処理基盤」代表 能瀬聡直（東京大学 教授）

「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」代表 飯野雄一（東京大学 教授）



## REPORT

### 「システム分子行動学」数理シンポジウムの報告

本領域主催の「システム分子行動学」数理シンポジウムが2012年5月11～12日の2日間、東京大学工学部6号館3階セミナー室を会場に開催され、第一線の研究者の皆様の講演と活発な討論がありました。下記の趣旨にあるように、本領域が目指す「行動の基本原則を分子・細胞レベルから行動までをシステムとして理解」に至る研究の中で、数理的研究の役割を考えその発展を目指して催されました。参加人数は53名でした。

1日目の「回路」セッションでは、細胞内の化学反応を確率的情報処理と捉える研究（小林先生）、線虫の部分神経回路における細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度とCa<sup>2+</sup>インジケータの蛍光強度を求める研究（岩崎先生）、ショウジョウバエ脳の回路の解明に関する研究（伊藤先

生）の3件の講演がありました。「行動」セッションでは線虫の温度走性データと温度感覚ニューロンのCa<sup>2+</sup>濃度変化を結合させる研究（塚田先生）、温度走性軌道のデータ解析に基づく数理モデルの研究（中里先生）、コオロギの闘争行動と脳内のオクトパミン濃度との関係から環境変化で攻撃性が変化するシステムモデルを構築する研究（青沼先生）の計3件の講演がありました。いずれも実験と密接に結びついた理論、または数理モデル構築が近い将来に期待される実験に関する講演で、どれも刺激的な特色のある内容でした。初日最後に黒田先生の特別講演がありました。主にシナプス伝達のモデルに関するもので、他の講演にはなかった神経系の重要課題をご自身の研究をもとにまとめていた



# INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ORGANIZATION AND FUNCTION OF THE NERVOUS SYSTEM

Dates : November 27 (Tue) - 28 (Wed), 2012

Venue : Koshiba Hall, The University of Tokyo

## PROGRAM

### November 27, 2012

#### Session 1

##### "Molecular Ethology and Operating Principles of the Nervous System"

Chair: Minoru Saitoe (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

##### Odor-evoked innate and learned fear responses are mediated by distinct neuronal mechanism

Ko Kobayakawa (Osaka Bioscience Institute)

##### Unravelling the neuronal mechanism of the spinal locomotor network-what we learn from hopping mice-

Hiroshi Nishimaru (University of Tsukuba)

##### Temporal-spatial regulation of singing-induced genes and epigenetic dynamics in the critical period for vocal learning in songbirds

Kazuhiro Wada (Hokkaido University)

Chair: Yuichi Iino (The University of Tokyo)

##### Acceleration of forgetting by neuronal communication in *C. elegans*

Takeshi Ishihara (Kyushu University)

##### Sensory transduction in *C. elegans*: What can't a worm sense?

Shawn Xu (University of Michigan)

Chair: Tetsuya Tabata (The University of Tokyo)

##### Anatomical and functional organization of the *Drosophila* auditory system

Azusa Kamikouchi (Nagoya University)

##### Long-term enhancement in the mushroom body in cultured *Drosophila* brain-cellular substrate for olfactory learning

Minoru Saitoe (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

##### Bending the not so simple mind of the fruit fly

Scott Waddell (University of Oxford)

### November 28, 2012

#### Session 2

##### "Optogenetics and Neural Imaging"

Chair: Ikue Mori (Nagoya University)

##### Functional analysis of locomotor circuits in the spinal cord and brainstem in zebrafish

Shin-ichi Higashijima (Okazaki Institute for Integrative Bioscience)

##### Neural circuits characterizing the posterior parietal cortex in mice

Katsuei Shibuki (Niigata University)

##### Structure and structure-based variant design of channelrhodopsin

Osamu Nureki (The University of Tokyo)

#### Session 3

##### "Neural Progenitor and Stem Cells, and Synapse Formation"

Chair: Takuya Shimazaki (Keio University)

##### Regulation of neural stem cell fate in the developing mouse neocortex

Yukiko Gotoh (The University of Tokyo)

##### Human stem cell models of cerebral cortex development and disease

Frederick J Livesey (Gurdon Institute and Department of Biochemistry, University of Cambridge)

##### Migrating transient neurons: organizing activity in patterning of the cerebral cortex

Alessandra Pierani (Institut Jacques-Monod)

##### Spatial and temporal roles of the homeobox gene *Gsx2* in the specification of telencephalic cell fates

Kenneth J. Campbell (University of Cincinnati College of Medicine)

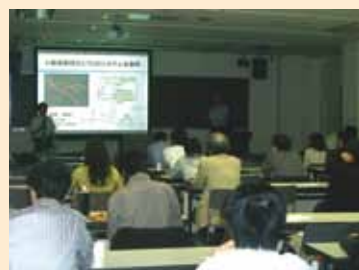
##### Synapse formation in the brain

Masayoshi Mishina (Ritsumeikan University)



だき、本シンポジウムにふさわしい内容でした。特別講演後は、講演会場を懇親会場にして懇談で盛り上がりました。

2日目はネットワークに関するユーモアあふれるチュートリアル(増田先生)の後、「実験と数理のインタラクション:線虫を対象にして」という線虫を対象を絞ったセッションを持ちまし



た。臭い物質に対する忌避行動の特色を示した研究(木村先生)、神経・筋の結合を考慮した筋運動のリズム生成モデル(鈴木先生)、介在神経での情報統合モデル(中林先生)、

そして締め括りに相応しい線虫の動きのシミュレータプラットフォームの提案(曾先生)の4件の発表がありました。2日目も内容の濃い発表に対して多数の出席者の熱気あふれる討論がありました。2日間を通して、「分子行動学」において数理的解析やモデル化が実験と互いに刺激しあうとの認識を共有することが少しでも前進したのではないかと感じられました。下記にプログラムを載せます。もしも講演に関するご質問があればプログラム末尾にあるオーガナイザーにご連絡いただければ、出来るだけの事をしたいと存じます。

最後に、ご多忙にも関わらず講演を引き受けてくださった方々、とくに本領域外から講演をお引き受けいただいた先生方に深く感謝いたします。

新貝鋤蔵/岩手大学・工学部

## アウトリーチ

## 仙台第一高等学校でのアウトリーチ活動(講義実習)

新貝 鈞蔵

2012年11月19日(月)9時に実体顕微鏡6台と線虫を積んで5名が岩手大学を車で出発。ひる頃に仙台第一高等学校(以下、仙台一高)に到着した。校庭でラグビーの練習をしているのが目に入り、元気で良いなあというのが第一印象。駐車スペースをやっと見つけると、小松原幸弘先生が出てこられて、初対面の挨拶をした。メールでやり取りした印象通りの気さくな先生でした。アシスタントの人達は実験準備を開始し、私はまずは校長先生に挨拶をさせていただいた。加藤順一校長は背が高く立派な体格の方である。「いろいろな方向に進む生徒達なので、広くいろいろな分野の講義を聴く機会を持ってもらいたいと考えている」という意味の事を言われた。一般に高校のカリキュラムはきっちり計画されているので、我々のような飛び入りの講義実習は、生物の先生と校長のご理解がなければ中々許可していただけない。謝意を述べて、理科の職員室に移って、お茶を頂きながら小松原先生としばし雑談をした。先生は今年度から仙台一高に来られたが、前任校で夏休みに生徒数名と共に英国の研究室を訪問して向こうの高校生と共同実験をするプロジェクトに採用されて研究を行った話をされた。日本の高校生は良く働き良い実験結果を出したが、まとめと討論の英語表現の所で負けて成果を取られてしまうのが残念だったという話をされた。同様な話は良く聞きますね。ビターが旨かった、これも同意、パブとビターは私にも良い思い出です。仙台一高は以前は男子高校でしたが3年前に男女共学になったとのこと。

13時40分に講義を開始。受講した生徒さんは2年生37名。与えられた時間は2時間なので20分で講義を済ませて実験に移った。研究員の一 條 宏君が実験上の手順と注意を上手に説明した。こういう事に向いている様です。今回は、①線虫の高浸透圧忌避と②塩と飢餓の連合記憶の2つの実習を用意した。時間が限られるために両者を並行して開始した。生徒さんが眼を輝かせたり喜んでいる様子を見るのは嬉しい。日頃学生・院生から元気をもらっていますが、高校生はもう一つ若く純真(当たり前ですが)、笑顔が輝いている。心身ともに健康な若者たちという印象です。制限時間までに実験は終わらず、アガープレート上の線虫の行動結果を放課後に興味のある人が集計することをお願いして、終了した。また来てください、という温かいお言葉を小松原先生にいただいて帰途についた。

後日、加藤校長から実習中に廊下から覗いてみたが生徒が楽しそうなので中には入らなかった、とのメールを頂いた。小松原先生からは集計するとおおむね目的とした実験結果を得ていたと、数値をメールで知らせていただいた。最後になりますが、昨年度この計画をした時に窓口になっていただいた渡辺知子先生(化学担当)の仲介があって今回の講義実習は実現した。講義開始前にご挨拶を頂いた。感謝いたします。塩と飢餓の連合記憶実習は、以前若林篤光さんが行った実習内容を参考にさせていただいた。また、アシスタントの一 條 君、阿部さん(技術員)、西野さん(松浦研D1)、高橋君(小栗栖研M2)にも感謝します。

## 新聞に掲載されました。

共同研究(p6-7)で紹介した論文が、2013年3月14日の西日本新聞に掲載されました。その他、日経産業新聞(3月27日)にも掲載されました。

西日本新聞 平成24年3月14日付

におい好き嫌い 濃度で変化  
異なる感覚神経 反応  
九大グループ 仕組みを解明

研究グループは長約1ヶ月、哺乳類と同じ構造の嗅覚を持つとされる線形動物センチュウを実験に使用。開閉に反応する神経細胞の反応を、好みに応じて異なる神経「AWC」と、嗅いんに反応する神経「A/S」を同時にセンチュウに、におい濃度の異なるアミノ酸を混ぜて与え、それぞれ反応するかを調べた。

その結果、AWCは嗅いにおいに対する反応のASDは嗅いにおいに対する反応一時的に濃度によって異なる神経細胞が異なる、好味も悪味も変わることを明らかにした。ただし、生物におい濃度によって濃度の好みも異なる可能性があり、一種の好いにおいが好まれるとはいえないという。

広津助教たちは「以下がにおいを情報処理する仕組みが分かれば、においの好みを客観的に評価する手法が確立できる」と説明。研究結果を論文や書籍の関与に活用できる可能性を示した。



## 東京都医学研でのアウトリーチ活動(講義実習) 「ショウジョウバエを用いた学習記憶の研究」

実施代表者 運動・感覚システム研究分野 参事研究員／齊藤 実

アウトリーチ活動の援助を受けて「ショウジョウバエを用いた学習記憶の研究」という題で7月30日から8月3日にかけて、東京都医学総合研究所の夏のセミナーの基礎・技術コースを開催しました。コースはショウジョウバエを用いた学習記憶研究に関連した技術の取得を目的としたもので、研究概要の講義と実習を、東京都医学研・運動感覚システム研究分野・学習記憶プロジェクトのスタッフ(宮下知之、上野耕平、松野元美、平野恭敬、長野慎太郎)の協力を得て行いました。参加者は学部4年生から大学の助教まで、将来の研究者の卵と若手研究者を集めてのコースとなりました。

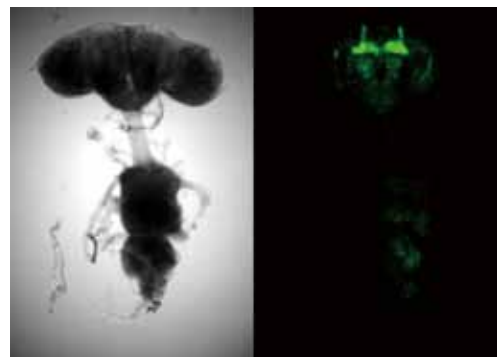
研究の概要の講義では、記憶情報の獲得から長期記憶へと統合・安定化される各過程が、どのように遺伝学的に分類されてきたか、またショウジョウバエでどこまで記憶の分子機構や神経機構が明らかにされてきたかについて、最近の知見も含めた紹介を行いました。また実習で匂い条件付けによる記憶行動の定量的解析とイメージング解析を行いました。行動解析ではまずティーチングマシーンという装置を使った、匂いと電気ショックによる匂い条件付けの初歩的な手技を覚えてもらい、そこで形成される短期記憶や麻酔耐性記憶の変異体を用いた解析を行い、さらに長期記憶を形成するための繰り返し学習を行うロボットの操作などについても学んでもらいました。匂い条件付けでは2種類の匂いを使い、一方はショックと連合させ(危険な匂い)、他方はショック無し(安全な匂い)で呈示します。ショウジョウバエが匂いを覚えることを文献では知っていますが、実際に目にするのはかなりのインパクトがあるようで、匂い記憶のテストで殆どのハエが安全な匂いに逃げていくことが驚きのようでした。

一方イメージング解析ではハエの脳を頭から取り出して、匂い呈示の代わりにガラス電極で匂い中枢である触覚葉を刺激し、電気ショックの代わりに体性感覚情報を脳に運ぶ上行性繊維束を刺激した時のキノコ体Ca<sup>2+</sup>応答を観察しました。さらに二つの部位を同時に刺激すると、その後2時間以上にわたって触覚葉の刺激対するCa<sup>2+</sup>応答が大きくなる長期伝達亢進(Long-term enhancement)を観察しました。生理の実験はいかに解析試料を傷つけずに作るかがポイントであり、参加者は小さいハエの脳を細いピンセットで実体顕微鏡下に取り出すのに四苦八苦していました。当初取り出された脳は襤褸雑巾のように無残な出来栄でしたが、いくつも作っていくうちにきれいな、解析に供し得る試料も作れるようになってきました。

最初は慣れない実験で思うような結果が出ませんが、日を重ねるごとに装置の扱いにも慣れ、再現性の高い結果が出るようになりました。5日間のタイトな日程でスケジュール調整も大変でしたが、例年通り参加者は非常に高い興味と熱意をもって取り組んでいました。セミナーの中日には持ち寄りワインパーティーも行い、酒の勢いもあってか、ざっくばらんな質問や交流もあり、幸いにして参加者にも大変好評なセミナーであったようでした。実習の準備に費やす時間やその間研究室の活動が停止してしまうという現実がありますが、こうした地道な活動から学習記憶の分子機構の研究を志向する研究者が増えてくれればと思います。



イメージングのため実体顕微鏡下で脳をハエの頭から取り出しているところ(アロハシャツの上野とその後ろ長野が見守っている)



巧く取れるとキノコ体でCa<sup>2+</sup>プローブGCaMPの蛍光が見られる(上野作)。

## 若手研究者海外派遣報告

# 第42回北米神経科学研究会

早瀬 晋

北海道大学生命科学院  
生命システム科学 修士1年

出張先 : 第42回北米神経科学研究会

(42nd annual meeting of the Society for Neuroscience:SfN2012)

In New Orleans, at the Ernest N. Morial Convention Center

今回私は新学術領域若手研究者海外派遣プログラムからの助成を頂き、アメリカ・ニューオリンズで行われる北米神経科学研究会に参加、ポスター発表をさせて頂きました。本年度の発表ポスターは16000枚以上。5日間巨大なコンベンションセンターを貸し切って行われるこの会議は、神経科学分野において世界最大規模の研究集会と言えます。現在私はソングバードの音声発声学習における学習臨界期の神経分子基盤を明らかにする事を目的として研究しており、本大会における題目は「Continual vocal behavior influences induction of motor-driven genes in songbird vocal areas」。内容は学習臨界期中と臨界期後の囀りに対する、脳内神経活動依存的な遺伝子発現誘導率の違いを検証したものでした。

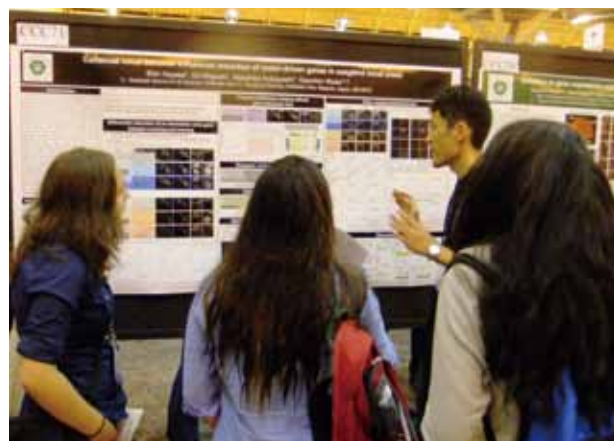
会議前の数日では各分野のサテライトミーティングが行われ、私はその中の一つであるNeural and Genetic Basis of Vocal Communicationに参加するため一日早く会場入りしました。そこで論文の著者欄でしか見たことのない研究者達がそこかしこに歩いているのを見て、私は最初の衝撃を受けました。日本におけるソングバードの研究者は依然少数であり、普段チェックしている論文の著者に会える機会はそうそうありません。そのような中初の国際会議、それも音声発声行動に関わる研究者が集まるミーティングというわけです。「論文を書いているのはこの人達なのだ」恥ずかしい事ですが、何度もその必要性を説かれながらも私はこれまで論文を読む時に著者欄というものを殆ど活用できていませんでした。紙面の無機質な名前や所属を何度読み返してもわからない人々の表情や声、考えを聞いて私は初めて「この人は過去にどのような研究をしてきたのだろう、この分野はどのように育ってきたのだろう」という、いわば基礎の基礎にたどり着くことができました。そういった意味で、修士1年という早い段階でこのようなチャンスをいただけたのは本当にありがたい事であると強く思います。

メインの5日間が始まり神経科学という一つの分野に強い

興味を抱く人ばかりが人種・国籍を問わず数万人も集まると、ニューオリンズ中心部の雰囲気は一変しました。カフェを覗いても路上でさえも、三歩歩けば脳・神経を話題に議論をしている人々に出くわします。会場では著名な教授が学生に混じってポスターを眺めている。これらの光景も、数日にわたって行われる国際学会ならではのものです。

ソングバード研究者の方々に対して発表するのは緊張すると同時に、すばらしい体験でした。自分が面白いと思う所で共感して頂けるだけでなく、その方の着目している現象や脳部位によって同じデータでも受け取り方が全く異なり、考えもなかったアイデアや見落としていたポイントが浮かび上がってきました。同じ分野の研究者だけでなく神経科学一般の研究者が興味を持っている事を知ることで、自分が神経科学分野の中でどのような役割を背負う事ができるかを強く考えさせられました。最先端の技術や研究が集まる学会で、現在の神経科学研究の全体像をおぼろげながら意識できた事も良い体験でした。

今回の経験を通して私は、これまで書いてきたような、口で言われただけでは得難い教訓・実感を得られました。人によって初めての国際学会の受け取り方というのは千差万別であるとは思いますが、しかし今後も何らかの形でこのような支援が存続し、私が経験したような貴重な体験を得られる人がまた生まれれば、それは本当にすばらしい事だと思います。最後になりますが、今回旅費をご支援して下さいました本領域研究若手研究者海外派遣プログラムの先生方、領域事務としていつも迅速な対応して下さいました岩原様に心より感謝申し上げます。



# EMBO Conference Series: *C. elegans* Neurobiology

服部 佑哉

広島大学大学院工学研究科 システムサイバネティクス専攻  
辻研究室 博士課程後期3年

出張先: The European Molecular Biology Laboratory  
Advanced Training Centre  
(ドイツ連邦共和国ハイデルベルク)

渡航期間: 2012年6月13日~6月19日

**新**学術領域研究「分子行動学」若手研究者海外派遣プログラム  
の助成を受けて、ドイツ・ハイデルベルクにおいて2012年6月14日~6月17日に開催されたEMBO Conference Series: *C. elegans* Neurobiologyに参加させていただきました。この国際会議は、2年に一度開催されている線虫の神経科学分野のトピックミーティングで、今回の参加者は270名でした。会期中、9件の招待講演、53件の一般講演、及び144件のポスター発表がありました。会場となったThe European Molecular Biology Laboratory Advanced Training Centre (EMBL ATC)は、DNAの二重螺旋構造をモチーフとした斬新な構造の建築で、外観は二重のスロープが螺旋状に巻き付いた形をしています。建物内部には、DNA二重螺旋構造を模した2つの緩やかな螺旋状のスロープ(廊下)が最上階まで続き、その周りがポスターブースとなっていました。また、半地下には講演会場のホールがありました。

私は、線虫の咀嚼・嚥下を担う咽頭のポンピング運動の動作メカニズムを数理モデルによるシミュレーションを通して細胞レベルから探る研究を進めています。本国際会議には、自身の研究に関するディスカッションと主に咽頭ポンピング運動に関する情報の収集を目的として参加しました。私の発表は、「Simulation of cell activities in pharyngeal pumping in *Caenorhabditis elegans*」と題したポスター発表で、線虫の実構造に基づいてモデル化した咽頭筋の数理モデルの詳細と、野生型線虫及び運動リズムに異常のある突然変異体の咽頭筋細胞活動シミュレーションの結果について報告しました(ポスター番号:103)。参加者は実験研究者が中心で、シミュレーション等の理論分野の研究者はごくわずかであったため、数理モデルの詳細やシミュレーション結果をうまく伝えることができるか心配

でしたが、ポスターを見に来てくださった方々と質疑応答を繰り返すことで、研究内容を理解していただくことができ安堵しました。国際会議でのポスター発表は今回が初めてで緊張してただけに、咽頭ポンピング運動に関する実験研究を手がける研究者から、「Fantastic!」と声をかけていただけたことは、非常に嬉しく、研究の有用性が認められたような達成感がありました。

自身の研究発表に加え、他の研究者の講演やポスター発表を数多く聴くことで、今後のシミュレーション・実験の参考となる線虫の神経・運動系に関する新しい知見を得ることができました。私の研究対象である咽頭ポンピング運動に関する研究は、この数年で急速に進展している印象を持ちました。特に、20個ある咽頭の神経細胞のうち、機能不明であった細胞の役割を新たに同定した研究や、マイクロ流体デバイスを利用して咽頭筋電位の計測を飛躍的に簡便化・効率化した研究は、とても興味深いものでした。さらに、咽頭筋電位計測の第一人者であるLeon Avery博士にお会いし、私の咽頭筋モデルとこれを用いた筋細胞活動シミュレーションに関する研究についても紹介することもできました。私のシミュレーションでは、Avery博士の咽頭筋電位の実測データを利用させていただいていることもあり、直接お話してきたばかりか、ポスターを見ていただけたことは、今回最大の喜びでした。

本国際会議に参加することで、論文では分からない実験の詳細など、多くの有益な情報を得ることができたほか、同年代の研究者の発表から刺激を受けることができ、非常に有意義な4日間となりました。次回は、英語力を磨いて、より活発にディスカッションできればと思います。今回、ポスター発表の時間には、ドイツの数種類のビールを飲むことができたのですが、私はアルコールが苦手なため、ビールを飲みながらのディスカッションができず、それだけが残念でした。

最後になりましたが、国際会議への参加に際して、領域代表の飯野雄一先生ならびに領域事務の岩原様には、大変お世話になりました。ご協力いただきました皆様に心から御礼申し上げます。



EMBL ATC



EMBL ATC正面入口にて



ポスター発表中(中央が本人)

## 若手研究者海外派遣報告

# 5<sup>th</sup> East Asia Worm Meeting

谷本 悠生

大阪大学大学院理学研究科  
生物科学専攻 博士前期課程一年

出張先: 5<sup>th</sup> East Asia Worm Meeting  
Chien Tang Youth Activity Center, Taipei

このたび、新学術領域若手研究者海外派遣プログラムの助成を頂き、2012年6月27日から同6月30日までの4日間、台北市にて開催された 5th East Asia C. elegans Meeting に参加させていただきました。このEast Asia C. elegans Meetingは、200名超の東アジアを初めとする世界各国のC. elegans研究者が参加し、著名な研究者から大学院生までの参加者全員が一つの会場に集まって活発なプレゼンテーション・ディスカッションを行うことが特徴の学会です。

私はこのような貴重な場で、口頭発表を行う機会をいただくことができました。発表内容は、私がこれまで進めてきたプロジェクト「C. elegansに自在に匂い刺激を吹き付け、応答行動の追跡と神経活動イメージングを行う統合型トラッキングシステムの確立」についてでした。私にとっては初めての国際学会参加かつ英語での口頭発表であったことに加え、発表日時が最終日の最後の発表であったこともあり、会期中は常に緊張し通しました。ですが、会期中毎晩深夜まで、練習や質問の想定を重ねた甲斐

があり、本番では発表内容を正しく伝えることには成功し、発表後は多くの方からの好評をいただくことができました。

しかしながら、プレゼンテーションにおける英語の適切な発音・イントネーションや、海外の研究者との英語でのコミュニケーション等、英語力に関する部分で様々な課題が残りました。今学会の参加により、今後研究活動を進めていく上での英語力の重要性を痛感し、今後は日々の英語トレーニングを通して徐々に改善していきたいと考えています。

また、C. elegans研究者を対象とした学会であったため、私の研究内容と近い研究をなさっている方の参加も複数あり、それら方々の発表を聞き、その後に直接議論させていただいたこと通して、自身の研究を進める上での重要な刺激や助言を受けることができました。以上のように、私の初めての国際学会参加は非常に有意義で収穫の多いものとなりました。

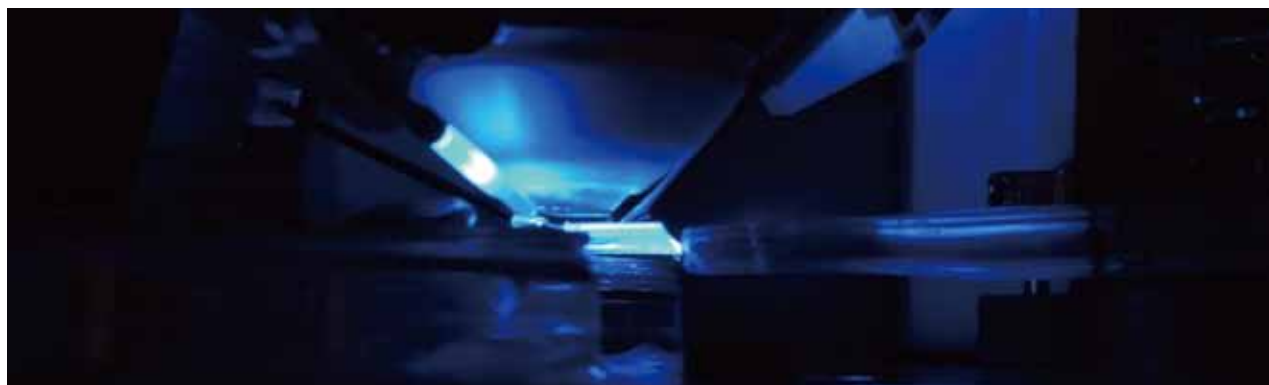
今回の新学術領域若手研究者海外派遣プログラムからのご支援に際しまして、新学術領域『神経系の動作原理を明らかにするためのシステム分子行動学』の研究代表者であられる飯野雄一先生、ならびに領域事務の岩原由加子様、ご前任の石澤和子様には大変お世話になりました。この場を借りて、心からの感謝を申し上げます。



学会会場  
(Chien Tang Youth Activity Center)



6/30 口頭発表の様子



# Neurofly meeting 2012 フランス国立農業研究所訪問

井下 強  
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

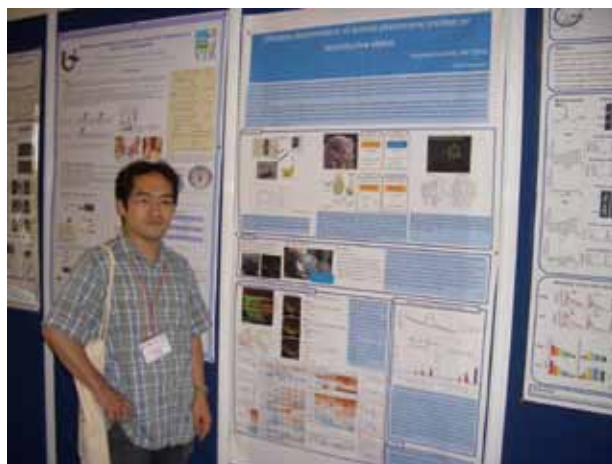
出張先: Neurofly meeting 2012、フランス国立農業研究所訪問  
イタリア・パドヴァ・Centro Congressi Padova、フランス・  
ヴェルサイユ・国立農業研究所・Frederic Marion-Poll研  
究室訪問

この度、若手研究者海外派遣プログラムの助成により、  
Neurofly meetingへの参加とフランス国立農業研究所で  
の研究室訪問をさせていただきました。

今回のNeurofly meetingは、世界最古の植物園や解剖室を有  
する静かで穏やかな伝統ある学術都市パドヴァで開催され、5  
日間にわたり51名の話者による講演、口頭発表と239題のポス  
ター発表が行われました。いずれの口頭発表も、最新の結果や  
現在進行中の研究内容を含んだ興味深い発表で、質疑応答や  
議論も熱を帯びたものでした。そのため、設定時間を超えてし  
まうことも度々ありましたが、休憩時間などが長めにとられてお  
り個別の議論も活発に行われていました。ポスター発表の場  
でも、聴衆の多さから目的のポスターに近づくことも難しいほど  
でした。私自身のポスター発表にも関連する分野の研究者に訪れ  
ていただき、有意義な議論ができ、気づいていなかった視点も  
生まれ、今後の研究の進展に役立つ時間でした。

学会後には、フランスに移動し、ヴェルサイユ宮殿の敷地の  
一角に作られた国立農業研究所で、昆虫の化学感覚の電気生  
理学的研究を行っているFrederic Marion-Pollの研究室を訪問  
させていただきました。何台もの様々な電気生理記録用機器が

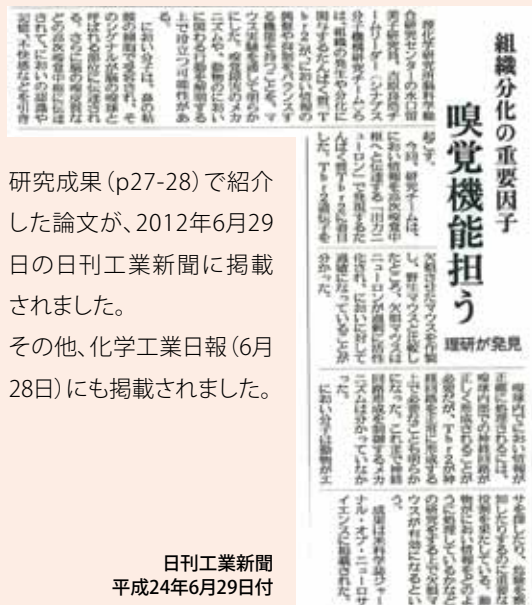
あり、ハエやガの味覚、嗅覚応答の記録を行っている研究室で、  
実際の実験手法について、試料の準備から記録取得・解析まで、  
電気生理学的手法の全般について詳細に説明していただくこと  
ができました。また、新しく始めた昆虫食に関する研究について  
も紹介して頂き、非常に興味深く有意義な訪問となりました。  
今回の meeting と研究室訪問における数々の貴重な体験は、  
新学術領域研究「神経系の動作原理を明らかにするためのシス  
テム分子行動学」の研究代表者である東京大学大学院理学系  
研究科の飯野雄一教授、ならびに領域事務担当の石澤和子様  
のご支援によって得られたものです。この場をお借りして厚く御  
礼申し上げます。



## 新聞に 掲載されました。

業績一覧 (p49) で紹介した論  
文が、2012年3月25日の日本経  
済新聞に掲載されました。

日本経済新聞 平成24年3月25日付  
利用許諾番号30025956



研究成果 (p27-28) で紹介  
した論文が、2012年6月29  
日の日刊工業新聞に掲載  
されました。  
その他、化学工業日報 (6月  
28日) にも掲載されました。

日刊工業新聞  
平成24年6月29日付



## 参考文献一覧

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 眞一	岡崎統合バイオサイエンスセンター	ゼブラフィッシュを用いた、脊椎動物脊髄運動系神経回路の動作原理の解明
佐藤 守俊	東京大学大学院総合文化研究科	モデル小動物イメージングのための新しい遺伝子コード型プローブの開発
増田 直紀	東京大学大学院情報理工学系研究科	移動運動と学習記憶の確率モデルによる数理解析
辻 敏夫	広島大学大学院工学研究院	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 (平成21年度~22年度)		
研究代表者	所属	研究課題名
和多 和宏	北海道大学・大学院理学研究院	ソングバードを用いた時空間制御を与える遺伝子発現系の開発と行動実験への応用
橋本 浩一	東北大学・大学院情報科学研究科	運動する生物のロバスト追跡と蛍光画像解析
古久保- 徳永 克男	筑波大学・大学院生命環境科学研究科	ショウジョウバエをモデルとする報酬記憶の分子行動学
中井 淳一	埼玉大学・脳科学融合研究センター	ゼブラフィッシュの覚醒・睡眠の分子機構に関する研究
小早川 高	大阪バイオサイエンス研究所	哺乳類の匂いに対する多様な情動を制御する神経回路の解明
久保 健雄	東京大学・大学院理学系研究科	ミツバチの視覚情報処理を支える脳のモジュール構造の分子的構築の解析
富田 太郎	東京大学・医科学研究所	MAPKリン酸化シグナルのイメージングによる線虫の環境応答行動の研究
伊藤 啓	東京大学・分子細胞生物学研究所	ショウジョウバエの脳から胸腹部神経節へ投射する行動制御神経のシステム解析
木村 幸太郎	大阪大学・大学院理学研究科	線虫C.elegans行動制御・解析システムの開発
筒井 秀和	大阪大学・医学部	膜電位の高精細in vivoマッピングに向けた基盤技術開発
尾崎 まみこ	神戸大学・大学院理学研究科	生得的および経験的な食嗜好の形成・個体行動・神経・分子の視点から
谷村 禎一	九州大学・大学院理学研究院	ショウジョウバエのアミノ酸味覚受容と摂食行動可塑性の行動分子遺伝学
齋藤 和也	熊本大学・教育学部	ゼブラフィッシュ摘出脳脊髄標本を利用した眼球運動とロコモーションの統合機構の解明
坂井 貴臣	首都大学東京・大学院理工学研究科	ショウジョウバエの長期記憶にかかわる脳内経路と動作原理の解明
上川内 あづさ	東京薬科大学・生命科学部	ショウジョウバエの聴覚行動を制御する神経回路基盤の解明
松尾 直毅	京都大学・白眉センター	記憶の形成と想起に関する神経回路の可視化と解析
中村 加枝	関西医科大学・医学部	快と不快による行動決定の学習機構
児島 将康 <sup>※2</sup>	久留米大学・分子生命科学研究所	モデル生物の行動を制御する未知の神経ペプチド探索と機能解析
岩里 琢治 <sup>※1</sup>	国立遺伝学研究所・形質遺伝研究部門	野生型および変異マウスにおけるバレル回路形成素過程の解析
吉原 良浩	理化学研究所・脳科学総合研究センター	「好き・嫌い・記憶」を制御するゼブラフィッシュ嗅覚神経系のシステム分子行動学
岡本 仁	理化学研究所・脳科学総合研究センター	ゼブラフィッシュの手綱核による恐怖行動制御
戸井 基道	産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門	シナプス接続とシナプス小胞放出の可視化による機能的神経回路網の解明

※1 平成22年6月22日付けで辞退

※2 平成22年8月30日付けで辞退



公募研究(平成23年度~24年度)

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科	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・白眉センター	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 <sup>※3</sup>	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化の意義とメカニズム

※3 平成24年6月28日付けで辞退



## 研究業績一覧(原著論文)

## &lt;計画研究&gt;

## 飯野 雄一

- 1) Kano, T., Brockie, P.J., Sassa, T., Fujimoto, H., Kawahara, Y., [Iino, Y.](#), Mellem, J.E., Madsen, D.M., Hosono, R., and Maricq, A.V. (2008). Memory in *Caenorhabditis elegans* Is Mediated by NMDA-Type Ionotropic Glutamate Receptors. *Curr. Biol.* 18, 1010-1015.
- 2) Ikeda, D.D., Duan, Y., Matsuki, M., Kunitomo, H., Hutter, H., Hedgecock, E.M., and [Iino, Y.](#) (2008). CASY-1, an ortholog of calyntenins/alcadeins, is essential for learning in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 5260-5265.
- 3) Hayashi, Y., Hirotsu, T., Iwata, R., Kage-Nakadai, E., Kunitomo, H., Ishihara, T., [Iino, Y.](#), and Kubo, T. (2009). A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Neurosci.* 12, 981-987.
- 4) [Iino, Y.](#) and Yoshida, K. (2009). Parallel use of two behavioral mechanisms for chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*. *J. Neurosci.* 29, 5370-5380.
- 5) Ortiz, C.O., Faumont, S., Takayama, J., Ahmed, H.K., Goldsmith, A.D., Pocock, R., McCormick, K.E., Kunitomo, H., [Iino, Y.](#), Lockery, S., and Hobert, O. (2009). Lateralized gustatory behavior of *C. elegans* is controlled by specific receptor-type guanylyl cyclases. *Curr. Biol.* 19, 996-1004.
- 6) Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Kunitomo, H., and [Iino, Y.](#) (2009). GPC-1, a G Protein [gamma]-Subunit, Regulates Olfactory Adaptation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 181, 1347-1357.
- 7) Takayama, J., Faumont, S., Kunitomo, H., Lockery, S.R., and [Iino, Y.](#) (2010). Single-cell transcriptional analysis of taste sensory neuron pair in *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Res.* 38, 131-142.
- 8) Adachi, T., Kunitomo, H., Tomioka, M., Ohno, H., Okochi, Y., Mori, I., and [Iino, Y.](#) (2010). Reversal of Salt Preference Is Directed by the Insulin/PI3K and Gq/PLC Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 186, 1309-1319.
- 9) Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher, R.A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy, J., Kunitomo, H., and [Iino, Y.](#) (2010). Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 329, 1647-1650.
- 10) Ohkubo, J., Yoshida, K., [Iino, Y.](#) and Masuda, N. (2010). Long-tail behavior in locomotion of *Caenorhabditis elegans*. *J. Theor. Biol.* 267, 213-222.
- 11) Lin, C.H., Tomioka, M., Pereira, S., Sellings, L., [Iino, Y.](#) and van der Kooy, D. (2010). Insulin signaling plays a dual role in *Caenorhabditis elegans* memory acquisition and memory retrieval. *J. Neurosci.* 30, 8001-8011.
- 12) Aoki, R., Yagami, T., Sasakura, H., Ogura, K.I., Kajihara, Y., Ibi, M., Miyamae, T., Nakamura, F., Asakura, T., Kanai, Y., et al. (2011). A Seven-Transmembrane Receptor That Mediates Avoidance Response to Dihydrocaffeic Acid, a Water-Soluble Repellent in *Caenorhabditis elegans*. *J. Neurosci.* 31, 16603-16610.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Shinkai, Y., Yamamoto, Y., Fujiwara, M., Tabata, T., Murayama, T., Hirotsu, T., Ikeda, D.D., Tsunozaki, M., [Iino, Y.](#), Bargmann, C.I., Katsura, I., and Ishihara, T. (2011). Behavioral Choice between Conflicting Alternatives Is Regulated by a Receptor Guanylyl Cyclase, GCY-28, and a Receptor Tyrosine Kinase, SCD-2, in AIA Interneurons of *Caenorhabditis elegans*. *J. Neurosci.* 31, 3007-3015.
- 16) Uozumi, T., Hirotsu, T., Yoshida, K., Yamada, R., Suzuki, A., Taniguchi, G., [Iino, Y.](#), and Ishihara, T. (2012). Temporally-regulated quick activation and inactivation of Ras is important for olfactory behaviour. *Sci. Rep.* 2, 500.
- 17) Tomida, T., Oda, S., Takekawa, M., [Iino, Y.](#) and Saito, H. (2012). The temporal pattern of stimulation determines the extent and duration of MAPK activation in *Caenorhabditis elegans* sensory neuron. *Sci. Signal.* 5, ra76.
- 18) Yoshida, K., Hirotsu, T., Tagawa, T., Oda, S., Wakabayashi, T., [Iino, Y.](#) and Ishihara, T. (2012). Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*. *Nat. Commun.* 3, 739.
- 19) Yamada, K., Tsuchiya, J., and [Iino, Y.](#) (2012). Mutations in the *pqe-1* Gene Enhance Transgene Expression in *Caenorhabditis elegans*. *G3 (Bethesda)* 2, 741-751.

## 石原 健

- 1) Oishi, A., Gengyo-Ando, K., Mitani, S., Mohri-Shiomi, A., Kimura, K.D., [Ishihara, T.](#), and Katsura, I. (2009) FLR-2, the glycoprotein hormone alpha subunit, is involved in the neural control of intestinal functions in *Caenorhabditis elegans*. *Genes to Cells.* 14, 1141-54.
- 2) Hayashi, Y., Hirotsu, T., Iwata, R., Kage-Nakadai, E., Kunitomo, H., [Ishihara, T.](#), [Iino, Y.](#), and Kubo, T. (2009) A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Neuroscience.* 12, 981-987
- 3) Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher, R.A., Tomioka, M., [Ishihara, T.](#), Clardy, J., Kunitomo, H., and [Iino, Y.](#) (2010) Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 329, 1647-50
- 4) Fujiwara, M., Teramoto, T., [Ishihara, T.](#), Ohshima Y., and McIntire, S. L. (2010) A novel zf-MYND protein, CHB-3, mediates guanylyl cyclase localization to sensory cilia and controls body size of *C. elegans*. *PLoS Genetics*, 6, e1001211.
- 5) Shinkai, Y., Yamamoto, Y., Fujiwara, M., Tabata, T., Murayama, T., Hirotsu, T., Ikeda, D., Tsunozaki, M., [Iino, Y.](#), Bargmann, C., Katsura, I., and [Ishihara, T.](#) (2011) Behavioral choice between conflicting alternatives is regulated by a receptor guanylyl cyclase GCY-28 and a receptor tyrosine kinase SCD-2 in AIA interneurons of *C. elegans*. *J. Neuroscience* 31, 3007-3015.
- 6) 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 Ca<sup>2+</sup> indicators. *Science*. 333, 1888-91
- 7) 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* 3, 739
- 8) Uozumi, T., Hirotsu, T., Yoshida, K., Yamada, R., Suzuki, A., Taniguchi, G., [Iino, Y.](#), and [Ishihara, T.](#) (2012) Temporally-regulated quick activation and inactivation of Ras is important for olfactory behaviour. *Sci Rep.* 2, 500.
- 9) Sasaki, O., Yoshizumi, T., Kuboyama, M., [Ishihara, T.](#), Suzuki, E., Kawabata, S., and Koshiba, T. (2013) A structural perspective of the MAVS-regulatory mechanism on the mitochondrial outer membrane using bioluminescence resonance energy transfer. *Mol. Cell Res.* in press
- 10) Inoue, A., Sawatari, E., Hisamoto, N., Kitazono, T., Teramoto, T., Fujiwara, M., Matsumoto, K., and [Ishihara, T.](#) (2013) Forgetting in *C. elegans* is accelerated by neuronal communication via the TIR-1/JNK-1 pathway. *Cell Repors* in press

## 新貝 柳蔵

- 1) Adachi, R., [Wakabayashi, T.](#), Oda, N., [Shingai, R.](#) (2008). Modulation of *Caenorhabditis elegans* chemotaxis by cultivation and assay temperatures. *Neuroscience Research* 60, 300-306
- 2) Matsuoka, T., Gomi, S., [Shingai, R.](#) (2008). Simulation of *C. elegans* thermotactic behavior in a linear thermal gradient using a simple phenomenological motility model. *Journal of Theoretical Biology* 250, 230-243.
- 3) Adachi, R., Osada, H., [Shingai, R.](#) (2008). Phase-dependent preference of thermosensation and chemosensation during simultaneous presentation assay in *Caenorhabditis elegans*. *BMC Neurosci.* 9, 106.
- 4) [Wakabayashi, T.](#), Kimura, Y., Ohba, Y., Adachi, R., Satoh, Y., [Shingai, R.](#) (2009). In vivo calcium imaging of OFF-responding ASK neurons in *C. elegans*. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subject* 1790, 765-769.
- 5) Kuramochi, M., [Iwasaki, Y.](#) (2010). Quantitative modeling of neuronal dynamics in *C. elegans*. *Lecture Notes in Computer Science (Springer-Verlag)* 6443, 17 - 24.
- 6) Hoki, Y., Sasano, Y., Sato, M., Sakamoto, H., Sakata, K., [Shingai, R.](#), Taneida, A., Oka, S., Himeno, H., Muto, A., Fujiwara, T., Ushida, C. (2010). A small nucleolar RNA functions in rRNA processing in *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acid Research* 38, 5909-5918.
- 7) Sillapakong, P., Yamamoto, H., Mangetsu, M., Noda, S., Kondo, H., Kofujita, H., Miura, M., Naganuma, A., Tatsumi, M., [Wakabayashi, T.](#), Suzuki, K. (2011) *Morus alba* leaf extract increases lifespan in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Insect Biotechnology and Sericulture* 80, 89-92
- 8) Yoshida, K., Hirotsu, T., Tagawa, T., Oda, S., [Wakabayashi, T.](#), [Iino, Y.](#), Ishihara, T. (2012). Odor concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*. *Nature Communications* 3, 739.
- 9) Usuyama, M., Ushida, C., [Shingai, R.](#) (2012). A model of the intracellular response of an olfactory neuron in *Caenorhabditis elegans* to odor stimulation. *PLoS ONE* 7(8),

## 多羽田 哲也

- 1) Murakami, S., Dan, C., Zagaeski, B., Maeyama, Y., Kunes, S. and [Tabata, T.](#) (2010). Optimizing *Drosophila* Olfactory Learning with a Semi-automated Training Device. *J. Neurosci Methods* 188, 195-204.
- 2) Yasugi, T., Sugie, A., Umetsu, D. and [Tabata, T.](#) (2010). Coordinated sequential action of EGFR and Notch signaling pathways regulates proneural wave progression in the *Drosophila* optic lobe. *Development* 137, 3193-3203.
- 3) Sugie, A., Umetsu, D., Yasugi, T., Fischbach, K.F. and [Tabata, T.](#) (2010). Recognition of pre- and postsynaptic neurons via nehrin/NEPH1 homologs is a basis for the formation of the *Drosophila* retinotopic map. *Development* 137, 3303-3313.
- 4) Hasegawa\*, E., Kitada\*, Y., Kaido, M., Takayama, R., Awasaki, T., [Tabata, T.](#) and Sato, M. (2011). Concentric zones, cell migration and neuronal circuits in the *Drosophila* visual center. *Development* 138, 983-993. \* equal contribution.
- 5) Kawamori, H., Tai, M., Sato, M., Yasugi, T., [Tabata, T.](#) (2011). The Fat/Hippo pathway regulates the progress of neural differentiation signaling in the *Drosophila* optic lobe. *Dev. Growth Diff.* 35, 653-667.
- 6) Shimizu, K., Sato, M. and [Tabata, T.](#) (2011). The Wnt5/Planar cell polarity pathway regulates axonal development of the *Drosophila* mushroom body neuron. *J. Neurosci.* 31, 4944-4954.

## 齊藤 実

- 1) Horiuchi, J., Yamazaki, D., Naganos, S., Aigaki, T., and [Saitoe, M.](#) (2008). PKA inhibits a consolidated form of memory in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 20976-20981.
- 2) Matsuno, M., Horiuchi, J., Tully, T., and [Saitoe, M.](#) (2009). The *Drosophila* CAM Klinglein is required for long-term memory formation and is regulated by Notch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 310-315.
- 3) Yamazaki, D., Horiuchi, J., and [Saitoe, M.](#) (2010). Genetic dissection of age-related memory impairment in *Drosophila*. *Hiroaki Med. J.* 61, 526-533.
- 4) Tamura, T., Horiuchi, D., Chen, Y.C., Sone, M., [Miyashita, T.](#), [Saitoe, M.](#), Yoshimura, N., Chiang, A.S., and Okazawa, H. (2010). *Drosophila* PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. *J. Neurosci.* 30, 14091-14101.
- 5) Yamazaki, D., Horiuchi, J., [Miyashita, T.](#), and [Saitoe, M.](#) (2010). Acute inhibition of PKA activity at old ages ameliorates age-related memory impairment in *Drosophila*. *J. Neurosci.* 30, 15573-15577.
- 6) Hirano, Y., Kuriyama, Y., [Miyashita, T.](#), Horiuchi, J., and [Saitoe, M.](#) (2012). Reactive oxygen species are not involved in the onset of age-related memory impairment in *Drosophila*. *Genes, Brain and Behavior* 11, 79-86.
- 7) Naganos, S., Horiuchi, J., and [Saitoe, M.](#) (2012). Mutations in the *Drosophila* insulin receptor substrate, CHICO, impair olfactory associative learning. *Neurosci. Res.* 73, 49-55.
- 8) [Miyashita, T.](#), Oda, Y., Horiuchi, J., Yin, J.C., Morimoto, T., and [Saitoe, M.](#) (2012). Mg<sup>2+</sup> block of *Drosophila* NMDA receptors is required for long-term memory formation and CREB-dependent gene expression. *Neuron* 74, 887-898.
- 9) Hirano Y, Masuda T, Naganos S, Matsuno M, Ueno K, [Miyashita, T.](#), Horiuchi J, [Saitoe, M.](#) (2013). Fasting Launches CRIC to Facilitate Long-term Memory Formation in *Drosophila*. *Science* 339, 443-446.
- 10) Kamimura K, Ueno K, Nakagawa J, Hamada R, [Saitoe, M.](#), Maeda N (2013). Perlecan regulates bidirectional Wnt signaling at the *Drosophila* neuromuscular junction. *J Cell Biol* 200, 219-233.
- 11) Ueno K, Naganos S, Hirano Y, Horiuchi J, [Saitoe, M.](#) (2013). Long-term enhancement of synaptic transmission between antennal lobe and mushroom body in cultured *Drosophila* brain. *J Physiol* 591, 287-302.

## 東島 真一

- 1) Kimura, Y., Satou, C., and [Higashijima, S.](#) (2008). V2a and V2b neurons are generated by the final divisions of pair-producing progenitors in the zebrafish spinal cord. *Development* 135, 3001-3005.
- 2) Vitorino, M., Jusf, P.R., Maurus, D., Kimura, Y., [Higashijima, S.](#), and Harris, W.A. (2009). Vsx2 in the zebrafish retina: restricted lineages through depression. *Neural Development* 4, 14.





- 3) Miyasaka, N., Morimoto, K., Tsubokawa, T., Higashijima, S., Okamoto, H., and Yoshihara, Y. (2009). From the Olfactory Bulb to Higher Brain Centers: Genetic Visualization of Secondary Olfactory Pathways in Zebrafish. *J. Neuroscience* 29, 4756-4767.
- 4) Bae, Y., Kani, S., Shimizu, T., Tanabe, K., Nojima, H., Kimura, Y., Higashijima, S., and Hibi, M. (2009). Anatomy of zebrafish cerebellum and screen for mutations affecting its development. *Developmental Biology* 300, 406-426.
- 5) Satou, C., Kimura, Y., Kohashi, T., Horikawa, K., Takeda, H., Oda, Y., and Higashijima, S. (2009). Functional role of a specialized class of spinal commissural inhibitory neurons during fast escapes in zebrafish. *J. Neuroscience* 29, 6780-6793.
- 6) Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., Ilimura, T., Fukami, K., Kitaguchi, T., Kawakami, K., Okamoto, H., Higashijima, S., and Miyawaki, A. (2009). Illuminating Cell-Cycle Progression in the Developing Zebrafish Embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 106, 20812-20817.
- 7) Wada, H., Ghysen, A., Satou, C., Higashijima, S., Kawakami, K., Hamaguchi, S., and Sakaizumi, M. (2010). Dermal morphogenesis controls lateral line patterning during postembryonic development of teleost fish. *Developmental Biology* 340, 583-594.
- 8) Kani, S., Bae, Y.-K., Shimizu, T., Tanabe, K., Satou, C., Parsons, M., Scott, E., Baier, H., Higashijima, S., and Hibi, M. (2010). Proneural gene-linked neurogenesis in zebrafish cerebellum. *Developmental Biology* 343, 1-17.
- 9) Tsutsui, H., Higashijima, S., Miyawaki, A., and Okamura, Y. (2010). Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart. *J. Physiology* 588, 2017-2021.
- 10) Nakamura, S., Kobayashi, K., Nishimura, T., Higashijima, S., and Tanaka, M. (2010). Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka. *Science* 328, 1561-1563.
- 11) Agetsuma, M., Aizawa, H., Aoki, T., Nakayama, R., Takahoko, M., Goto, M., Sassa, T., Amo, R., Shiraki, T., Kawakami, K., Hosoya, T., Higashijima, S., and Okamoto, H. (2010). The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nature Neuroscience* 13, 1354-1356.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Asakawa, K., Higashijima, S., and Kawakami, K. (2012). An *mnr2b/hxb9lb* enhancer trap line that labels spinal and abducens motor neurons in zebrafish. *Developmental Dynamics* 241, 327-332.
- 17) Satou, C., Kimura, Y., and Higashijima, S. (2012). Generation of multiple classes of V0 neurons in zebrafish spinal cord: progenitor heterogeneity and temporal control of neuronal diversity. *J. Neuroscience* 32, 1771-1783.
- 18) Behra, M., Gallardo, V.E., Bradsher, J., Torrado, A., Elkhouloun, A., Idol, J., Sheehy, J., Zonies, S., Xu, L., Shaw, K.M., Satou, C., Higashijima, S., Weinstein, B., and Burgess, S.M. (2012). Transcriptional signature of accessory cells in the lateral line, using the *Tnk1bp1:EGFP* transgenic zebrafish line. *BMC Dev. Biol.* 12, 6.
- 19) Eklöf-Ljunggren, E., Haupt, S., Ausborn, J., Dehnsich, L., Uhlen, P., S. Higashijima, S., and El Manira, A. (2012). Origin of excitation underlying locomotion in the spinal circuit of zebrafish. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 109, 5511-5516.
- 20) Jusuf, P.R., Albardi, S., Paolini, A., Currie, P., Argenton, F., Higashijima, S., Harris, W.A., and Poggi, L. (2012). Biasing amacrine subtypes in the *Atoh7* lineage through expression of *Barhl2*. *J. Neuroscience* 32, 13929-13944.

#### 佐藤 守俊

- 1) Nakajima, T., Sato, M., Akaza, N., and Umezawa, Y. (2008). Cell-Based Fluorescent Indicator to Visualize Brain-Derived Neurotrophic Factor Secreted from Living Neurons. *ACS Chem. Biol.* 3, 352-358.
- 2) Suzuki, H., Sato, M., and Umezawa, Y. (2008). Accurate Targeting of Activated Macrophages Based on Synergistic Activation of Functional Molecules Uptake by Scavenger Receptor and Matrix Metalloproteinase. *ACS Chem. Biol.* 3, 471-479.
- 3) Kim, S. B., Sato, M., and Tao, H. (2008). Circularly Permuted Bioluminescent Probes for Illuminating Ligand-Activated Protein Dynamics. *Bioconjugate Chem.* 19, 2480-2486.
- 4) Kim, S. B., Sato, M., and Tao, H. (2009). A Split Gaussia Luciferase-Based Bioluminescence Template for Tracing Protein Dynamics in Living Cells. *Anal. Chem.* 81, 67-74.
- 5) Kim, S. B., Sato, M., and Tao, H. (2009). Genetically Encoded Bioluminescent Indicators for Stress Hormones. *Anal. Chem.* 81, 3760-3768.
- 6) Kim, S. B., Sato, M., and Tao, H. (2009). Molecular Tension-Indexed Bioluminescent Probes for Determining Protein-Protein Interactions. *Bioconjugate Chem.* 20, 2324-2330.
- 7) Suzuki, H., and Sato, M. (2010). Genetically Encoded Fluorescent Indicators to Visualize Protein Phosphorylation by c-Jun NH2-Terminal Kinase (JNK) in Living Cells. *Supramol. Chem.* 22, 434-439.
- 8) Jang, K., Sato, K., Tanaka, Y., Yan, X., Sato, M., Nakajima, T., Mawatari, K., Konno, T., Ishihara, K., and Kitamori, T. (2010). An Efficient Surface Modification Using 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine to Control Cell Attachment via Photochemical Reaction in a Microchannel. *Lab Chip* 10, 1937-1945.
- 9) Kano, F., Arai, T., Matsuo, 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.
- 10) Oya, M., Suzuki, H., Watanabe, Y., Sato, M., and Tsuboi, T. (2011). Amino Acid Taste Receptor Regulates Insulin Ecretion in Pancreatic  $\beta$ -cell Line MIN6 Cells. *Genes Cells* 16, 608-616.
- 11) 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

- 1) Ohkubo, J. (2008). The stochastic pump current and the non-adiabatic geometrical phase. *Journal of Statistical Mechanics* P02011.
- 2) Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2009). Impact of hierarchical modular structure on ranking of individual nodes in directed networks. *New Journal of Physics* 11, 113002.
- 3) Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2009). Analysis of relative influence of nodes in directed networks. *Physical Review E* 80, 046114 (2009).
- 4) Ohkubo, J. (2009). Posterior probability and fluctuation theorem in stochastic processes. *Journal of the Physical Society of Japan* 78, 123001.
- 5) Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2010). Collective fluctuations in networks of noisy components. *New Journal of Physics* 12, 093007.
- 6) Iwagami, A., and Masuda, N. (2010). Upstream reciprocity in heterogeneous networks. *Journal of Theoretical Biology* 265, 297-305.
- 7) Watanabe, T., and Masuda, N. (2010). Enhancing the spectral gap of networks by node removal. *Physical Review E* 82, 046102.
- 8) Ohkubo, J., Yoshida, K., Iino, Y., and Masuda, N. (2010). Long-tail behavior in locomotion of *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Theoretical Biology* 267, 213-222 (2010).
- 9) Ohkubo, J., and Eggel, T. (2010). Direct numerical method for counting statistics in stochastic processes. *Journal of Statistical Mechanics* P06013.
- 10) Masuda, N. (2011). Clustering in large networks does not promote upstream reciprocity. *PLoS ONE* 6, e25190.
- 11) Ohkubo, J. (2011). Nonparametric model reconstruction for stochastic differential equation from discretely observed time-series data. *Physical Review E* 84, 077802.
- 12) Ohkubo, J. (2011). Approximation scheme based on effective interactions for stochastic gene regulation. *Physical Review E* 83, 041915.
- 13) T. Takaguchi, N. Sato, K. Yano, N. Masuda. Importance of individual events in temporal networks. *New Journal of Physics*, 14, 093003 (2012).
- 14) Ueno, T., Masuda, N., Kume, S., and Kume, K. (2012). Dopamine modulates the rest period length without perturbation of its power law distribution in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE* 7, e32007.
- 15) Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2012). Structure of cell networks critically determines oscillation regularity. *Journal of Theoretical Biology* 297, 61-72.
- 16) Ohkubo, J. (2012). Counting statistics for genetic switches based on effective-interaction approximation. *Journal of Chemical Physics* 137, 125102.
- 17) Ohkubo, J. (2012). One-parameter extension of the Doi-Peliti formalism and its relation with orthogonal polynomials. *Physical Review E* 86, 042102.
- 18) Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Konishi, S., Miyashita, Y., and Masuda, N. (2013). A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nature Communications*, 4, 1370.

#### 辻 敏夫

- 1) Suzuki, M., Sakashita, T., Yanase, S., Kikuchi, M., Ohba, H., Higashitani, A., Hamada, N., Funayama, T., Fukamoto, K., Tsujii, T., and Kobayashi, Y. (2009). Effects of ionizing radiation on locomotory behavior and mechanosensation in *Caenorhabditis elegans*. *J. Radiat. Res.* 50, 119-125.
- 2) Tsujii, T., Suzuki, M., Takiguchi, N., and Ohtake, H. (2010). Biomimetic control based on a model of chemotaxis in *Escherichia coli*. *Artif. Life*, 16, 155-177.
- 3) Terawaki, M., Hirano, A., Soh, Z., and Tsujii, T. (2010). Unconstrained and noninvasive measurement of bioelectric signals from small fish. *Artif. Life Robotics*, 14, 342-347.
- 4) Soh, Z., Tsujii, T., Takiguchi, N., and Ohtake, H. (2010). Neuro-based olfactory model for artificial organoleptic tests. *Artif. Life Robotics*, 14, 474-479.
- 5) Suzuki, M., Sakashita, T., Tsujii, T., and Kobayashi, Y. (2010). Computational Inferences on Alteration of Neurotransmission in Chemotaxis Learning in *Caenorhabditis elegans*. In: Diamantaras, K., Duch, W., and Iliadis, L.S. (Eds.), *Artificial Neural Networks - ICANN 2010*, Lecture Notes in Computer Science, 6352, 291-300.
- 6) Hattori, Y., Suzuki, M., Soh, Z., Kobayashi, Y., and Tsujii, T. (2010). A Novel Tuning Method for Neural Oscillators with a Ladder-like Structure based on Oscillation Analysis. In: Diamantaras, K., Duch, W., and Iliadis, L.S. (Eds.), *Artificial Neural Networks - ICANN 2010*, Lecture Notes in Computer Science, 6352, 401-410.
- 7) 滝口 昇 (2010). 生物由来制御アルゴリズムの工学的応用に関する研究. *生物工学会誌*, 88, 108-113.
- 8) Soh, Z., Tsujii, T., Takiguchi, N., and Ohtake, H. (2011). An artificial neural network approach for glomerular activity pattern prediction using the graph kernel method and the Gaussian mixture functions. *Chem. Sens.* 413-424.
- 9) Soh, Z., Tsujii, T., Takiguchi, N., and Ohtake, H. (2011). On-Center/Off-Surround Neural Network Model For Olfactory Attention, 3rd International Joint Conference on Computational Intelligence, 183-189.
- 10) 寺脇 充, 曾 智, 平野 旭, 辻 敏夫 (2011). 小型魚類の生体電気信号を利用したバイオアッセイシステムの提案. *計測自動制御学会論文集*, 47, 119-125.
- 11) Hattori, Y., Suzuki, M., Soh, Z., Kobayashi, Y., and Tsujii, T. (2012). Theoretical and evolutionary parameter tuning of neural oscillators with a double-chain structure for generating rhythmic signals. *Neural. Comp.* 24, 635-675.
- 12) Hattori, Y., Suzuki, M., Soh, Z., Kobayashi, Y., and Tsujii, T. (2012). Modeling of the pharyngeal muscle in *Caenorhabditis elegans* based on FitzHugh-Nagumo equations. *Artif. Life Robotics*, 17, 173-179.
- 13) 来山 茂央, 曾 智, 平野 旭, 辻 敏夫, 滝口 昇, 大竹 久夫 (2012). 呼吸波計測に基づく小型魚類遊泳行動の非接触・非拘束計測. *計測自動制御学会論文集*, 48, 151-158.
- 14) Hattori, Y., Suzuki, M., Soh, Z., Kobayashi, Y., and Tsujii, T. (2012). An electrophysiological model of the pharyngeal muscle in *Caenorhabditis elegans*. The 17th International Symposium on Artificial Life and Robotics, 690-695.

#### <公募研究>

#### 和多 和宏

- 1) Liu, W.C., Wada, K., and Nottebohm, F. (2009). Variable food begging calls are harbingers of vocal learning. *PLoS one* 4, e5929.
- 2) Horita, H., Wada, K., Rivas, M.V., Hara, E., and Jarvis, E.D. (2010). The *dusp1* immediate early gene is regulated by natural stimuli predominantly in sensory input neurons. *The Journal of comparative neurology* 518, 2873-2901.



- 3) Kubikova, L., [Wada, K.](#), and Jarvis, E.D. (2010). Dopamine receptors in a songbird brain. The Journal of comparative neurology 518, 741-769.
- 4) Chen, C.C., [Wada, K.](#), and Jarvis, E.D. (2012). Radioactive in situ hybridization for detecting diverse gene expression patterns in tissue. Journal of visualized experiments : JoVE.
- 5) Horita, H., Kobayashi, M., Liu, W.C., Oka, K., Jarvis, E.D., and [Wada, K.](#) (2012). Specialized Motor-Driven *dusp1* Expression in the Song Systems of Multiple Lineages of Vocal Learning Birds. PLoS one 7, e42173.

## 橋本 浩一

- 1) Fei, X., Igarashi, Y., Shinkai, M., Ishikawa, M., and [Hashimoto, K.](#) (2009) A Parallel Computation of the Region-Based Level Set Method for Boundary Detection with Moving Objects, Journal of Robotics and Mechatronics, 21, 698-708.
- 2) Fei, X. and [Hashimoto, K.](#) (2010). An Object-Tracking Algorithm Based on Particle Filtering with Region-Based Level Set Method. IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2908-2913.
- 3) Maru, M., Igarashi, Y., Arai, S., and [Hashimoto, K.](#) (2010). Fluorescent microscope system to track a particular region. 2010 IEEE/SICE International Symposium on System Integration (SII). 347-352.
- 4) Arai, S., Iwatani, Y., and [Hashimoto, K.](#) (2011). Fast Sensor Scheduling for Spatially Distributed Sensors. IEEE Transactions on Automatic Control, 56(8), 1900-1905.
- 5) 小原健, 五十嵐康伸, 橋本浩一. (2011). 細胞の個性差に適応する高速オートフォーカス顕微鏡. 計測自動制御学会論文集. 47(1), 31-39.
- 6) 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, 7-12.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Arai, S., Iwatani, Y., and [Hashimoto, K.](#) (2011) A condition for better estimation using asynchronous sampling than synchronous sampling. SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration, 4(3), 249-253.
- 11) Iwatani, Y., Arai, S., and [Hashimoto, K.](#) (2011) Stability of switched stochastic systems in discrete-time. SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration, 3(5), 368-371.
- 12) Satoh, Y., Maru, M., [Hashimoto, K.](#), Iino, Y. (2011). Construction of a system for movement-dependent optical stimulation in *C. elegans*. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan.
- 13) Fei, X., Teramoto, T., Ishihara, T. and [Hashimoto, K.](#) (2012). Estimating Deformation of Neurons in Fluorescent Images, Interdisciplinary Information Sciences, 18(2), 113-122.
- 14) Tsukada, Y., Chen, M., Yokoyama, G., [Hashimoto, K.](#), Mori, I. (2012). High-speed tracking system for neurite fluorescence imaging during freely moving *C. elegans*. EMBL Conference C.elegans Neurobiology, Heidelberg, Germany, June 14-17.
- 15) Yokoyama, G., Tsukada, Y., Chen, M., [Hashimoto, K.](#), Mori, I. (2012). Neurite fluorescence imaging of freely moving individual *C. elegans* animals with high-speed tracking and autofocus system. 5th East Asia C elegans, Taipei, Taiwan, June 27-30.
- 16) [Hashimoto, K.](#) and Fei, X. (2012). Exploration of Brain Function through Behavior, Neural Activity Observation, and Optogenetic Manipulation. Invited Talk, International Symposium Optomechatronic Technologies (ISOT), October 29-31.

## 小早川 高

- 1) Imai, T., Yamazaki, T., Kobayakawa, R., [Kobayakawa, K.](#), Abe, T., Suzuki, M., Sakano, H. (2009). Pre-target axon sorting establishes the neural map topography. Science (Article) 325, 585-590.
- 2) Matsumoto, H., [Kobayakawa, K.](#), Kobayakawa, R., Tashiro, T., Mori, K., Sakano, H., and Mori, K. (2010). Spatial arrangement of glomerular molecular-feature clusters in the odorant-receptor-class domains of the mouse olfactory bulb. J. Neurophysiol. 103, 3490-3500.
- 3) 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.
- 4) Igarashi, K. M., Iseki, N., An, M., Yamaguchi, Y., Nagayama, S., [Kobayakawa, K.](#), Kobayakawa, R., Tanifuji, M., Sakano, H., Chen, W. R., and Mori, K. (2012). Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex. J. Neuroscience. 32(23), 7970-7985.

## 木村 幸太郎

- 1) Oishi, A., Gengyo-Ando, K., Mitani, S., Mohri-Shiomi, A., [Kimura, K.D.](#), Ishihara, T., and Katsura, I. (2009). FLR-2, the glycoprotein hormone alpha subunit, is involved in the neural control of intestinal functions in *Caenorhabditis elegans*. Genes Cells 14, 1141-1154.
- 2) [Kimura, K.D.](#), Fujita, K., and Katsura, I. (2010). Enhancement of odor avoidance regulated by dopamine signaling in *Caenorhabditis elegans*. J. Neurosci. 30, 16365-16375.
- 3) [Kimura, K.D.](#), Riddle, D.L., and Ruvkun, G. (2011). The *C. elegans* DAF-2 insulin-like receptor is abundantly expressed in the nervous system and regulated by nutritional status. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 76, 113-120.
- 4) Kobayashi, Y., [Kimura, K.D.](#), and 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 Cells 16, 565-575.
- 5) Nishio, N., Mohri-Shiomi, A., Nishida, Y., Hiramatsu, N., Kodama-Namba, E., [Kimura, K.D.](#), Kuhara, A., and Mori, I. (2012). A novel and conserved protein AHO-3 is required for thermotactic plasticity associated with feeding states in *Caenorhabditis elegans*. Genes Cells 17, 365-386.
- 6) Kawazoe, Y., Yawo, H., and [Kimura, K.D.](#) A simple optogenetic system for behavioral analysis of freely moving small animals. Neurosci. Res. in press

## 筒井 秀和

- 1) Shimozono, S., [Tsutsui, H.](#), and Miyawaki, A. (2009). Diffusion of large molecules into assembling nuclei revealed using an optical highlighting technique. Biophys J 97, 1288-1294.
- 2) [Tsutsui, H.](#), Shimizu, H., Mizuno, H., Nukina, N., Furuta, T., and Miyawaki, A. (2009). The E1 mechanism in photo-induced beta-elimination reactions for green-to-red conversion of fluorescent proteins. Chem Biol 16, 1140-1147.
- 3) [Tsutsui, H.](#), Higashijima, S., Miyawaki, A., and Okamura, Y. (2010). Visualizing voltage dynamics in zebrafish heart. J Physiol 588, 2017-2021.
- 4) Tian, Q., Oberhofer, M., Ruppenthal, S., Scholz, A., Buschmann, V., [Tsutsui, H.](#), Miyawaki, A., Zeug, A., Lipp, P., and Kaestner, L. (2011). Optical action potential screening on adult ventricular myocytes as an alternative QT-screen. Cell Physiol Biochem 27, 281-290.

## 谷村 禎一

- 1) Fuchikawa, T., Sanada, S., Nishio, R., Matsumoto, A., Matsuyama, T., Yamagishi, M., Tomioka, K., [Tanimura, T.](#), and Miyatake T. (2009). The clock gene cryptochrome of *Bactrocera cucurbitae* (Diptera: Tephritidae) in strains with different mating times. Heredity 104, 387-392.
- 2) Fujita, M., and [Tanimura, T.](#) (2011). *Drosophila* evaluates and learns the nutritional value of sugars. Curr. Biol. 21, 751-755.
- 3) Itoh, T.O., [Tanimura, T.](#), and Matsumoto, A. (2011). bHLH-ORANGE family genes regulate the expression of E-box clock genes in *Drosophila*. Appl. Entomol. Zool., 46, 391-397.
- 4) Itoh, T.O., [Tanimura, T.](#), and Matsumoto, A. (2011). A membrane-bound transporter controls the circadian transcription of clock genes in *Drosophila*. Genes to Cells 16, 1159-1167.
- 5) 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.
- 6) Ozaki K, Ryuda M, Yamada A, Utoguchi A, Ishimoto H, Calas D, Marion-Poll F, [Tanimura, T.](#), and Yoshikawa H. (2011). A gustatory receptor involved in host-plant recognition for oviposition of the butterfly, *Papilio xuthus*. Nature Commun. 2:542.
- 7) Toshima, N., and [Tanimura, T.](#) (2012). Taste preference for amino acids is dependent on internal nutritional state in *Drosophila melanogaster*. J. Exp. Biol. 215, 2827-32.
- 8) Matsuda, T., Kanki, T., [Tanimura, T.](#), Kang, D., and Matsuura, E.T. (2013). Effects of overexpression of mitochondrial transcription factor A on lifespan and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*. Biochem. Biophys. Res. Commun. (in press).
- 9) Ryuda, M., Calas-List, D., Yamada, Y., Marion-Poll, F., Yoshikawa, H., [Tanimura, T.](#), and Ozaki, K. (2013). Gustatory sensing mechanism coding for multiple oviposition stimulants in the swallowtail butterfly, *Papilio xuthus*. J. Neurosci. (in press).

## 富田 太一郎

- 1) [Tomida, T.](#), Takekawa, M., O'Grady, P., Saito, H. (2009). Stimulus-specific distinctions in spatial and temporal dynamics of stress-activated protein kinase kinases revealed by a fluorescence resonance energy transfer biosensor. Mol. Cell. Biol. 22, 6117-6127.
- 2) [Tomida, T.](#), Oda, S., Takekawa, M., Iino, Y., Saito, H. (2012) The temporal pattern of stimulation determines the extent and duration of MAPK activation in a *Caenorhabditis elegans* sensory neuron. Sci. Signal. 5, ra76.

## 坂井 貴臣

- 1) [Sakai, T.](#), Kasuya, J., Kitamoto, T. and Aigaki, T. (2009). The *Drosophila* TRPA channel, Painless, regulates sexual receptivity in virgin females. Genes, Brain and Behavior 8, 546-557.
- 2) Ishimoto, H., [Sakai, T.](#), and \*Kitamoto, T. (2009). Ecdysone signaling regulates courtship long-term memory formation in adult *Drosophila melanogaster*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 6376-6381.
- 3) [Sakai, T.](#) and Aigaki, T. (2010). Overexpression of a repressor isoform of CreB-17A lengthens courtship break in the fruit fly *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae). Applied Entomology and Zoology 45, 533-539.
- 4) [Sakai, T.](#) and Aigaki, T. (2010). The *Drosophila* calcineurin regulator, Sarah, is involved in male courtship. NeuroReport 21, 985-988.
- 5) 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.
- 6) [Sakai, T.](#), Inami, S., Sato, S., Kitamoto, T. (2012). Fan-shaped body neurons are involved in period-dependent regulation of long-term courtship memory in *Drosophila*. Learning & Memory 19, 571-574.
- 7) [Sakai, T.](#), Sato, S., Ishimoto, H., \*Kitamoto, T. (2013). Significance of the centrally expressed TRP channel Painless in *Drosophila* courtship memory. Learning & Memory 20: 34-40.

## 上川内 あづさ

- 1) Inagaki, H.K., [Kamikouchi, A.](#), Ito, K. (2010). Methods for quantifying simple gravity sensing in *Drosophila melanogaster*. Nat. Protoc. 5, 20-25.
- 2) Inagaki HK, [Kamikouchi, A.](#), Ito K. (2010). Protocol for quantifying sound-sensing ability of *Drosophila melanogaster*. Nat. Protoc. 5, 26-30.
- 3) [Kamikouchi, A.](#), Albert, J.T. and Göpfert, M.C. (2010). Mechanical feedback amplification in *Drosophila* hearing is independent of synaptic transmission. Eur. J. Neurosci. 31, 697-703.
- 4) [Kamikouchi, A.](#), Wiek, R., Efferzt, T., Göpfert, M.C., and Fiala, A. (2010). Transcuticular optical imaging of stimulus-evoked neural activities in the *Drosophila* PNS. Nat. Protoc. 5, 1229-1235.

## 松尾 直毅

- 1) [Matsuo, N.](#), Yamasaki, N., Ohira, K., Takao, K., Toyama, K., Eguchi, M., Yamaguchi, S., and Miyakawa, T. (2009). Neural activity changes underlying the working memory deficit in alpha-CaMKII heterozygous knockout mice. Front. Behav. Neurosci. 3:20.



- 2) Tanda, K, Nishi, A, Matsuo, N, Nakanishi, K, Yamasaki, N, Sugimoto, T, Toyama, K, Takao, K, and Miyakawa, T. (2009). Abnormal social behavior, hyperactivity, impaired remote spatial memory, and increased D1-mediated dopaminergic signaling in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *Mol. Brain* 2(1):19.
- 3) Matsuo, N, Tanda, K, Nakanishi, K, Yamasaki, N, Toyama, K, Takao, K, Takeshima, H, and Miyakawa, T. (2009). Comprehensive behavioral phenotyping of ryanodine receptor type3 (RyR3) knockout mice: Decreased social contact duration in two social interaction tests. *Front. Behav. Neurosci.* 3:3.
- 4) Matsuo, N, Takao, K, Nakanishi, K, Yamasaki, N, Tanda, K, and Miyakawa, T. (2010). Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains. *Front. Behav. Neurosci.* 4:29.
- 5) Takahashi, N, Kitamura, K, Matsuo, N, Mayford, M, Kano, M, Matsuki, N, and Ikegaya, Y. (2012). Locally synchronized synaptic inputs. *Science* 335, 353-356.

#### 中村 加枝

- 1) Bromberg-Martin, E.S., Hikosaka, O, Nakamura, K (2010) Coding of task reward value in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci.* 30(18):6262-6272
- 2) Yoshizawa, K., Nakao, K., Habiro, M., Hayashi, K., Kuwata, M., Uehara, N., Takashi, Y., Nakamura, K, Tsubura, A. (2010) Cerebromalacia with epilepsy and cortical blindness in a laboratory Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *Toxicologic Pathology* 38(7):1058-1063
- 3) Cools, R., Nakamura, K, Daw, N.D. (2011) Serotonin and dopamine: Unifying affective, motivational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology* 36,98-113
- 4) Okada, K., Nakamura, K, and Kobayashi, Y. (2011) A neural correlate of predicted and actual reward value information in monkey pedunculopontine tegmental and dorsal raphe nucleus during saccade tasks. *Neural Plasticity* 1-21
- 5) Nakamura, K, Santos, G, Matsuzaki, R., and Nakahara, H. (2012) Differential reward coding in the subdivisions of the primate caudate during an oculomotor task. *J Neurosci.* 32 (45):1518-1512

#### 吉原 良浩

- 1) Koide, T., Miyasaka, N., Morimoto, K., Asakawa, K., Urasaki, A., Kawakami, K., and Yoshihara, Y. (2009). Olfactory neural circuitry for attraction to amino acids revealed by transposon-mediated gene trap approach in zebrafish. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 9884-9889.
- 2) Miyasaka, N., Morimoto, K., Tsubokawa, T., Higashijima, S., Okamoto, H., and Yoshihara, Y. (2009). From the olfactory bulb to higher brain centers: genetic visualization of secondary olfactory pathways in zebrafish. *J. Neurosci.* 29, 4756-4767.
- 3) Yoshihara, Y, De Roo, M., and Muller, D. (2009). Dendritic spine formation and stabilization. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 146-153.
- 4) Takeuchi, H., Inokuchi, K., Aoki, M., Suto, F., Tsuboi, A., Matsuda, I., Suzuki, M., Aiba, A., Serizawa, S., Yoshihara, Y, Fujisawa, H., and Sakano, H. (2010). Sequential arrival and graded secretion of Sema3F by olfactory neuron axons specify map topography at the bulb. *Cell* 141, 1056-1067.
- 5) Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., Yoshihara, Y, Kikusui, T., and Touhara, K. (2010). A male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual behaviour via a select vomeronasal receptor. *Nature* 466, 118-122.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Langhauser, M., Ustinova, J., Rivera-Milla, E., Ivannikov, D., Seidl, C., Slomka, C., Finne, J., Yoshihara, Y, Bastmeyer, M., and Bantrop, J. (2012). Ncam1a and Ncam1b – two carriers of polysialic acid with different functions in the developing zebrafish nervous system. *Glycobiology* 22, 196-209.
- 9) Yoshihara, S., Takahashi, H., Nishimura, N., Naritsuka, H., Shira, T., Hirai, H., Yoshihara, Y, Mori, K., Stern, P., and Tsuboi, A. (2012). 5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32, 2217-2226
- 10) Mizuguchi, R., Naritsuka, H., Mori, K., Mao, C.A., Klein, W.H., and Yoshihara, Y. (2012). Tbr2 deficiency in mitral and tufted cells disrupts excitatory-inhibitory balance of neural circuitry in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32, 8831-8844.
- 11) Mori, Y., Matsui, T., Furutani, Y., Yoshihara, Y, and Fukuda, M. (2012). Small GTPase Rab17 regulates the dendritic morphogenesis and postsynaptic development of hippocampal neurons. *J. Biol. Chem.* 287, 8963-8973.
- 12) Furutani, Y., Kawasaki, M., Matsuno, H., Mitsui, S., Mori, K., and Yoshihara, Y. (2012). Vitronectin induces phosphorylation of ezrin/radixin/moesin actin-binding proteins through binding to its novel neuronal receptor telencephalin. *J. Biol. Chem.* 287, 39041-39049.
- 13) Walling, S.G., Brown, R.A.M., Miyasaka, N., Yoshihara, Y, and Harley, C.W. (2012). Selective wheat germ agglutinin (WGA) uptake in the hippocampus from the locus coeruleus of dopamine-b-hydroxylase-WGA transgenic mice. *Front. Behav. Neurosci.* 6, 23.
- 14) Miyasaka, N., Wanner, A.A., Li, J., Mack-Bucher, J., Genoud, C., Yoshihara, Y, and Friedrich, R.W. (2013). Functional development of the olfactory system in zebrafish. *Mech. Dev.* (in press).
- 15) Tachikawa, S.K., Yoshihara, Y, and Kuroda, K.O. (2013). Behavioral transition from attack to parenting in male mice: a crucial role of the vomeronasal system. *J. Neurosci.* (in press).

#### 小金澤 雅之

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Ito, H., Sato, K., Koganezawa, M, Ote, M., Matsumoto, K., Hama, C., Yamamoto, D. (2012) Fruitless recruits two antagonistic chromatin factors to establish single-neuron sexual dimorphism. *Cell* 149, 1327-1338
- 5) Kohatsu, S., Koganezawa, M, Yamamoto, D. (2012) *In vivo* optical recording of brain interneuron activities from a *Drosophila* male on a treadmill. In: *Genetically Encoded Functional Indicators, J.-R. Martin Ed.*, Humana Press Springer: New York, 103-112.

#### 安藤 恵子

- 1) Kage-Nakadai, E., Kobuna, H., Funatsu, O., Otori, M., Gengyo-Ando, K, Yoshina, S., Hori, S., and Mitani, S. (2012). Single/low-copy integration of transgenes in *Caenorhabditis elegans* using an ultraviolet trimethylsilylalenolene method. *Bmc Biotechnol.* 12, 1.
- 2) Ohkura, M., Sasaki, T., Sadakari, J., Gengyo-Ando, K, Kagawa-Nagamura, Y., Kobayashi, C., Ikegaya, Y., and Nakai, J. (2012). Genetically encoded green fluorescent Ca<sup>2+</sup> indicators with improved detectability for neuronal Ca<sup>2+</sup> signals. *PLoS One* 7, e51286.
- 3) C. elegans deletion mutant consortium. (2012). Large-Scale Screening for Targeted Knockouts in the *Caenorhabditis elegans* Genome. G3 (Bethesda); 2:1415-1425.
- 4) Tada, M., Gengyo-Ando, K, Kobayashi, T., Fukuyama, M., Mitani, S., Kontani, K., Katada, T. (2012). Neuronally expressed Ras-family GTPase Di-Ras modulates synaptic activity in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Cell.* 17, 9, 778-789.
- 5) Matsunaga, YI, Gengyo-Ando, K, Mitani, S., Iwasaki, T., Kawano, T. (2012). Physiological function, expression pattern, and transcriptional regulation of a *Caenorhabditis elegans* insulin-like peptide, INS-18. *Biochem Biophys Res Commun.* 423, 3, 478-483.
- 6) 中井淳一, 永村ゆう子, 大倉正道, 清宮はるな, 藤田孝, 松永祐, 長谷川登志夫, 安藤恵子. (2012) 香りの評価法の検討—バイオアッセイを用いた香り評価の試み. *Aroma Res* 13, 126-131.

#### 久原 篤

- 1) 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
- 2) Miyara, A., Ohta, A., Okochi, Y., Tsukada, Y., Kuhara, A, and Mori, I.(2011). Novel and conserved protein TTX-8/Macoinin is required for diverse neuronal functions in *C. elegans*. *PLoS Genetics*, 7(5): e1001384
- 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, 2011
- 4) Kimata T., Tanizawa Y., Can Y., Ikeda S., Kuhara, A, Mori I. "Phosphatidylinositol signaling regulated by myo-inositol monophosphate is essential for synaptic polarity in *Caenorhabditis elegans*" *Genetics*, 191, 2, 509-521, 2012
- 5) Nishio, N., Mohri-Shiomi, A., Nishida, Y., Hiramatsu, N., Kodama, E., Kimura, K., Kuhara, A, Mori, I. "A Novel and Conserved Protein AHO-3 Is Required for Thermotactic Plasticity Associated with Feeding States in *Caenorhabditis elegans*" *Genes to Cells*, 17(5):365-386, 2012

#### 井上 謙一

- 1) Kato, S., Kuramochi, M., Takasumi, K., Kobayashi, K., Inoue, K, Takahara, D., Hitoshi, S., Ikenaka, K., Shimada, T., Takada, M., Kobayashi, K. (2011). Neuron-specific gene transfer through retrograde transport of lentiviral vector pseudotyped with a novel type of fusion envelope glycoprotein. *Hum. Gene Ther.* 22, 1511-23.
- 2) Hiraoka, M., Inoue, K, Ninomiya, T., Takada, M. (2012). Ischaemia in the Zinn-Haller circle and glaucomatous optic neuropathy in macaque monkeys. *Br. J. Ophthalmol.* 96, 597-603.
- 3) Ninomiya, T., Sawamura, H., Inoue, K, Takada, M. (2012). Segregated pathways carrying frontally-derived top-down signals to visual areas MT and V4 in macaques. *J. Neurosci.* 32, 6851-8.
- 4) Inoue, K, Koketsu, D., Kato, S., Kobayashi, K., Nambu, A., Takada, M. (2012). Immunotoxin-Mediated Tract Targeting in the Primate Brain: Selective Elimination of the Cortico-Subthalamic "Hyperdirect" Pathway. *PLoS ONE*. 7, e39149.
- 5) Takahara, D., Inoue, K, Hirata, Y., Miyachi, S., Nambu, A., Takada, M., Hoshi, E. (2012). Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaques - anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. *Eur. J. Neurosci.* 36, 3365-75.
- 6) Hirata, Y., Miyachi, S., Inoue, K, Ninomiya, T., Takahara, D., Hoshi, E., Takada, M. Dorsal Area 46 Is a Major Target of Disynaptic Projections From the Medial Temporal Lobe. *Cereb. Cortex.* (in press)

#### 江島 亜樹

- 1) Slawson, J.B., Kuklin, E.A., Fijima, 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.
- 2) Trott AR, Donelson NC, Griffith LC, Fijima, A. (2012) Song Choice is Modulated by Female Movement in *Drosophila* Males. *PLoS ONE* 7(9): e46025. doi:10.1371/journal.pone.0046025
- 3) Tanaka NK, Suzuki E, Dye L, Fijima, A, and Stopfer M. (2012) Dye-Fills Reveal Additional Olfactory Tracts in the Protocerebrum of Wild-Type *Drosophila*. *Journal of Comparative Neurology*. 520, 4131-4140

#### 矢田 俊彦

- 1) Cao, Y., Nakata, M., Okamoto, S., Takano, E., Yada, T, Minokoshi, Y., Hirata, Y., Nakajima, K., Iskandar, K., Hayashi, Y., Oki, M., Zhang, C., Tateya, S., Inoue, H., Sundén, Y., Sawa, H., Ogawa, W., Barsh, G.S., Hosoda, H., Kangawa, K., Itoh, H., Noda, T., Kasuga, M., and Nakaie, J. (2011). PDK1-Foxo1 in agouti-related peptide neurons regulates energy homeostasis by modulating food intake and energy expenditure. *PLoS ONE* 6, 1-14.
- 2) Kohno, D., Sone, H., Tanaka, S., Kurita, H., Gantulga, D., and 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.
- 3) Maejima, Y., Kohno, D., Iwasaki, Y., and Yada, T. (2011). Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging (Albany NY)* 3, 1092-1097.
- 4) Maejima, Y., Iwasaki, Y., Yamahara, Y., Kodaira, M., Sedbazar, U., and Yada, T. (2011). Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass. *Aging (Albany NY)* 3, 1169-1177.
- 5) Gantulga, D., Maejima, Y., Nakata, M., and Yada, T. (2012). Glucose and insulin induce Ca<sup>2+</sup> signaling in nesfatin-1 neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420, 811-815.

## 喜田 聡

- Zhang, Y., Fukushima, H. and Kida, S. (2011) Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory. *Mol. Brain*, 4, 4.
- Kim, R., Moki, R. and Kida, S. (2011) Molecular mechanisms for the destabilization and restabilization of reactivated spatial memory in the Morris water maze. *Mol. Brain*, 4, 9.
- Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Fujimoto, M., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobar, T., Abe, N., Higuchi, F., Shibata, T., Hasegawa, S., Kida, S., Nakai, A. and Watanabe, Y. (2011) Impaired hippocampal spinogenesis and neurogenesis and altered affective behavior in mice lacking heat shock factor 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 1681-6.
- Hosoda, H., Miyao, T., Uchida, S., Sakai, 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.
- Suzuki, A., Fukushima, H., Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L.-J., Zhao, M.-G., Hui Xu, H., Shang, Y., Endoh, K., Iwamoto, Mamiya, N., Okano, E., Hasegawa, H., Mercado, Y., 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., Tamura, H., Kida, S. and Nagaoka, I. (2011) Transcriptional regulation of mouse TREM-1 gene in RAW264.7 macrophage-like cells. *Life Sci.* 89, 115-22.
- Kitamura T, Okubo-Suzuki R, Takashima N, Murayama A, Hino T, Nishizono H, Kida S, and Inokuchi K. (2012) Hippocampal function is not required for the precision of remote place memory. *Mol. Brain*, 5, 5.
- Tomoto, M., Takeda, Y., Uchida, S., Mitsuda, K., Enomoto, H., Saito, K., Choi, T., Watabe, A.M., Kobayashi, S., Masushige, S., Manabe, T. and Kida, S. (2012) Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity. *Mol. Brain*, 5, 8.
- Wang, H., Morishita, Y., Miura, D., Naranjo, J.R., Kida, S. and Zhuo, M. (2012) Roles of CREB in the regulation of FMRP by group I metabotropic glutamate receptors in cingulate cortex. *Mol Brain*, 5, 27.
- Kida, S. A functional role for CREB as a positive regulator of memory formation and LTP. *Experimental Neurobiology*, in press

## 平田 普三

- 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.
- 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.
- Yamanaka, I., Miki, M., Asakawa, K., Kawakami, K., Oda, Y., and Hirata, H. Glycinergic transmission and postsynaptic activation of CaMKII are required for glycine receptor clustering *in vivo*. *Genes to Cells* (in press).
- 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.
- 平田普三. グリシン受容体の構造と機能. *Clinical Neuroscience* 2012年 (Vol. 30) 12月号, p1352-1354.
- 平田普三. 脊椎動物の運動システムの発達. *生化学* In press.

## 浅川 和秀

- 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.
- 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). Connexin 39.9 protein is necessary for coordinated activation of slow-twitch muscle and normal behavior in zebrafish. *J Biol Chem* 287, 1080-1089.
- Pujol-Marti, J., Zecca, A., Baudoin, J.P., Faucherre, A., Asakawa, K., Kawakami, K., and Lopez-Schier, H. (2012). Neuronal birth order identifies a dimorphic sensorimotor map. *J Neurosci* 32, 2976-2987.
- Asakawa, K., Higashijima, S., and Kawakami, K. (2012). An *mnr2b/hlx9b* enhancer trap line that labels spinal and abducens motor neurons in zebrafish. *Dev Dyn* 241, 327-332.
- Yamanaka, I., Miki, M., Asakawa, K., Kawakami, K., Oda, Y., and Hirata, H. (2013). Glycinergic transmission and postsynaptic activation of CaMKII are required for glycine receptor clustering *in vivo*. *Genes to Cells*, in press

## 知見 聡美

- Nambu, A., Chiken, S., Shashidharan, P., Nishibayashi, H., Ogura, M., Kakishita, K., Tanaka, S., Tachibana, Y., Kita, H. and Itakura, T. (2011). Reduced pallidal output causes dystonia. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 89, 1-6.
- Chiken, S. and Nambu, A. (2013). High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J. Neurosci.* (in press).

## 林 悠

- Hayashi, Y., Hirotsu, T., Iwata, R., Kage-Nakadai, E., Kunitomo, H., Ishihara, T., Iino, Y., Kubo, T. (2009). A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Neurosci.* 12, 981-7.

## 古久 保一徳永 克男

- Furukubo-Tokunaga, K. (2009). Modeling schizophrenia in flies. *Prog Brain Res* 179, 107-115.
- Furukubo-Tokunaga, K., Adachi, Y., Kurusu, M., and Walldorf, U. (2009). Brain patterning defects caused by mutations of the twin of eyeless gene in *Drosophila melanogaster*. *Fly* (Austin) 3, 263-269.
- Honjo, K., and Furukubo-Tokunaga, K. (2009). Distinctive neuronal networks and biochemical pathways for appetitive and aversive memory in *Drosophila* larvae. *J Neurosci* 29, 852-862.
- Waikar, Y.P., Toda, H., Mochizuki, H., Furukubo-Tokunaga, K., Tomoda, T., and Diantonio, A. (2009). Unc-51 controls active zone density and protein composition by downregulating ERK signaling. *J Neurosci* 29, 517-528.
- Kurusu, M., Maruyama, Y., Adachi, Y., Okabe, M., Suzuki, E., and Furukubo-Tokunaga, K. (2009). A conserved nuclear receptor, Tailless, is required for efficient proliferation and prolonged maintenance of mushroom body progenitors in the *Drosophila* brain. *Dev Biol* 326, 224-236.
- Ando, M., Totani, Y., Walldorf, U., and Furukubo-Tokunaga, K. (2011). TALE-class homeodomain transcription factors, homothorax and extradenticle, control dendritic and axonal targeting of olfactory projection neurons in the *Drosophila* brain. *Dev Biol* 358, 122-136.
- Mochizuki, H., Toda, H., Ando, M., Kurusu, M., Tomoda, T., and Furukubo-Tokunaga, K. (2011). Unc-51/ATG1 controls axonal and dendritic development via kinesin-mediated vesicle transport in the *Drosophila* brain. *PLoS ONE* 6, e19632.

## 中井 淳一

- Hoogland, T.M., Kuhn, B., Göbel, W., Huang, W., Nakai, J., Helmchen, F., Flint, H., Wang, S. S.-H. (2009) Radially expanding transglial calcium waves in the intact cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 3496-3501.
- Sudo, Y., Matsuo, K., Tetsuo, T., Tsutsumi, S., Ohkura, M., Nakai, J., Uezono, Y. (2010) Derived (mutated)-types of TRPV6 channels elicit greater Ca<sup>2+</sup> influx into the cells than ancestral-types of TRPV6: Evidence from *Xenopus* oocytes and mammalian cell expression system. *J Pharmacol Sci* 114, 281-291.
- Shindo, A., Hara, Y., Yamamoto, T.S., Ohkura, M., Nakai, J., Ueno, N. (2010) Tissue-tissue interaction-triggered calcium elevation is required for cell polarization during *Xenopus* gastrulation. *PLoS One* 5, e8897.
- Muto, A., Ohkura, M., Kotani, T., Higashijima, S.-I., Nakai, J., Kawakami, K. (2011) Genetic visualization with an improved GCaMP calcium indicator reveals spatiotemporal activation of the spinal motor neurons in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci USA* 108, 5425-5430.
- Ohkura, M., Sasaki, T., Sadakura, J., Gengyo-Ando, K., Kagawa-Nagamura, K., Kobayashi, C., Ikegaya, Y., Nakai, J. (2012) Genetically Encoded Green Fluorescent Ca<sup>2+</sup> Indicators with Improved Detectability for Neuronal Ca<sup>2+</sup> Signals. *PLoS One* 7, e51286.
- Yoshida, S., Shiratori, H., Kuo, I.Y., Kawasumi, A., Shinohara, K., Nonaka, S., Asai, Y., Sasaki, G., Belo, J.A., Sasaki, H., Nakai, J., Dworniczak, B., Ehrlich, B.E., Pennekamp, P., Hamada, H. (2012) Cilia at the Node of Mouse Embryos Sense Fluid Flow for Left-Right Determination via Pkd2. *Science* 338, 226-231.
- Tanaka, K.F., Matsui, K., Sasaki, T., Sano, H., Sugio, S., Fan, K., Hen, R., Nakai, J., Yanagawa, Y., Hasuwa, H., Okabe, M., Deisseroth, K., Ikenaka, K., Yamanaka, A. (2012) Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep* 2, 397-406.
- Ohkura, M., Sasaki, T., Kobayashi, C., Ikegaya, Y., Nakai, J. (2012) An improved genetically encoded red fluorescent Ca<sup>2+</sup> indicator for detecting optically evoked action potentials. *PLoS One* 7, e39933.
- Iguchi, M., Kato, M., Nakai, J., Takeda, T., Matsumoto-Ida, M., Kita, T., Kimura, T., Akao, M. (2012) Direct monitoring of mitochondrial calcium levels in cultured cardiac myocytes using a novel fluorescent indicator protein, GCaMP2-mt. *Int J Cardiol* 158, 225-234.
- Kawabata, I., Kashiwagi, Y., Obashi, K., Ohkura, M., Nakai, J., Wynshaw-Boris, A., Yanagawa, Y., Okabe, S. (2012) LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites. *Nat Commun* 3, 722.
- 中井淳一, 永村ゆう子, 大倉正道, 清宮はるな, 藤田孝, 松永祐, 長谷川啓志夫, 安藤恵子. (2012) 香りの評価法の検討—バイオアッセイを用いた香り評価の試み. *Aroma Res* 13, 126-131.

## 久保 健雄

- Hayashi, Y. †, Hirotsu, T., Iwata, R., Kage-Nakadai, E., Kunitomo, H., Ishihara, T., Iino Y., and Kubo, T. (2009) A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Neurosci.* 12, 981-987. † : corresponding author.
- Tadano, H., Yamazaki, Y., Takeuchi, H. †, and Kubo, T. (2009) Differential expression associated with age-dependent division of labor and neural subtype-specific expression of a novel non-coding RNA, Nb-1, in the honeybee (*Apis mellifera* L.) worker brain. *Insect Mol Biol.* 18(6), 715-726. † : corresponding author.
- Fujiyuki, T. †, Matsuzaka, E., Nakaoka, T., Takeuchi, H., Wakamoto, A., Ohka, S., Sekimizu, K., Nomoto, A., and Kubo, T. (2009) Distribution of Kakugo virus and its effects on the gene expression profile in the brain of the worker honeybee *Apis mellifera* L. *J. Insect Biol.* 83(22), 11560-11568. † : corresponding author.
- Kiya, T. †, and Kubo, T. (2010) Analysis of GABAergic and non-GABAergic neuron activity in the optic lobes of the forager and re-orienting worker honeybee (*Apis mellifera* L.). *PLoS ONE* 5(11), e8833. † : corresponding author.
- Hori, S.\* †, Kaneko K\*, Saito, T., Takeuchi, H., and Kubo, T. (2010) Expression of two microRNAs, ame-mir-276 and -1000, in the adult honeybee (*Apis mellifera*) brain. *Apidologie* 42, 89-102. † : corresponding author, \*: equal contribution.
- Watanabe, T. †, Takeuchi, H. and Kubo, T. † (2010) Structural diversity and evolution of the N-terminal isoform-specific region of ecdysone receptor-A and -B1 isoforms in insects. *BMC Evol. Biol.* 10, 40. † : corresponding authors.
- Kaneko, K., Hori, S.\*, Morimoto, M. M.\*, Nakaoka, T., Paul, R. K., Fujiyuki, T., Shirai, K., Wakamoto, K., Tsuboko, S., Takeuchi, H., and Kubo, T. (2010) In situ hybridization analysis of the expression of *futsch*, *tau*, and *MESK2* homologues in the brain of the European honeybee (*Apis mellifera* L.). *PLoS ONE* 5(2), e9213. \*: equal contribution.
- Yamazaki, Y., Kiuchi, M., Takeuchi, H. and Kubo, T. (2011) Ecysteroid biosynthesis in workers of the European honeybee (*Apis mellifera* L.). *Insect Biochem. Mol. Biol.* 41, 283-293.
- Kiya, T. † and Kubo, T. (2011) Dance type and flight parameters are associated with different mushroom body neural activities in worker honeybee brains. *PLoS ONE* 6(4), e19301. † : corresponding author.



- 10) Ugajin, A, Kiyu, T., Kunieda, T., Ono, M., Yoshida, T., and Kubo, T. (2012) Detection of neural activity in the brains of Japanese honeybee workers during the formation of a "hot defensive bee ball" *PLoS ONE* **7**(3), e32902.
- 11) Uno, Y., Fujiyuki, T., Morioka, M., and Kubo, T. (2012) Mushroom body-preferential expression of proteins/genes involved in endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-transport in the worker honeybee (*Apis mellifera* L.) brain. *Insect Mol.Biol.* in press.

#### 伊藤 啓

- 1) Inagaki, H. K., Kamikouchi, A., and Ito, K. (2010). Protocol for quantifying sound-sensing ability of *Drosophila melanogaster*. *Nat Protoc* **5**, 26-30.
- 2) Inagaki, H. K., Kamikouchi, A., and Ito, K. (2010). Methods for quantifying simple gravity sensing in *Drosophila melanogaster*. *Nat Protoc* **5**, 20-25.
- 3) Schnell, B., Joesch, M., Foerstner, F., Raghu, S. V., Otsuna, H., Ito, K., Borst, A., and Reiff, D. F. (2010). Processing of Horizontal Optic Flow in Three Visual Interneurons of the *Drosophila* Brain. *J Neurophysiol.* (Epub ahead of print)
- 4) Ito, K. (2010). Organizational considerations for the steady development of digital brain atlases. *Front Syst Neurosci*, **4**:26
- 5) Larkin, A., Karak, S., Priya, R., Das, A., Ayyub, C., Ito, K., Rodrigues, V., and Ramaswami, M. (2010). Central synaptic mechanisms underlie short-term olfactory habituation in *Drosophila* larvae. *Learn Mem* **17**, 645-653.
- 6) Miyazaki, T., and Ito, K. (2010). Neural architecture of the primary gustatory center of *Drosophila melanogaster* visualized with GAL4 and LexA enhancer-trap systems. *J Comp Neurol* **518**, 4147-4181.
- 7) Masuda-Nakagawa, L. M., Awasaki, T., Ito, K., and O'Kane, C. J. (2010). Targeting expression to projection neurons that innervate specific mushroom body calyx and antennal lobe glomeruli in larval *Drosophila*. *Gene Expr Patterns* **10**, 328-337.
- 8) Aso, Y., Swanowicz, I., Bracker, L., Ito, K., Kitamoto, T., and Tanimoto, H. (2010). Specific dopaminergic neurons for the formation of labile aversive memory. *Curr Biol* **20**, 1445-1451.
- 9) Shinomiya, K., Matsuda, K., Oishi, T., Otsuna, H., and Ito, K. (2011). Flybrain neuron database: a comprehensive database system of the *Drosophila* brain neurons. *J Comp Neurol* **519**, 807-833.

#### 尾崎 まみこ

- 1) Qiyang, Q., Sato, H., Murata, Y., Nakamura, A., Ozaki, M., and Nakamura, T. (2009). Contribution of the inositol 1,4,5-trisphosphate transduction cascade to the detection of "bitter" compounds in the blowflies. *Comp. Biochem. Physiol.* **135**, 309-316.
- 2) Fujikawa, K., Takahashi, A., Nishimura, A., Ozaki, M., Itoh, M. and Toshiyuki, T. (2009). Characteristics of genes up-regulated and down-regulated after 24 h starvation in the head of *Drosophila*. *Gene* **446**, 11-17.
- 3) Ozaki, M., and Nakamura, T. (2009). Chemosensory regulation of feeding in the blowfly: Several studies after The Hungry Fly. In *Insect Taste* (Ed. by P. Neuland) pp.77-101, Taylor and Francis Group, Milton Park Abingdon, UK.
- 4) Ozaki, M. and Wada-Katsumata, A. (2010). Perception and olfaction of cuticular compounds. In *Insect Hydrocarbons: Biology, Biochemistry and Chemical Ecology* (Eds. By Gray J. Bloomquist and Anne Genevieve Bagnères) pp.205-221, Cambridge University Press.
- 5) 前田徹, 平口鉄太郎, 岩崎雅行, 森岡律, 尾崎まみこ (2010). クロキンバエにおける摂食促進に関わる副嗅覚情報受容部位の解析. *日本味と匂い学会誌* **3**, 459-47.

#### 齋藤 和也

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

#### 児島 将康

- 1) Takahashi T, Ida T, Sato T, Nakashima Y, Nakamura Y, Tsuji A, Kojima M.(2009) Production of n-octanoyl-modified ghrelin in cultured cells requires prohormone processing protease and ghrelin O-acyltransferase, as well as n-octanoic acid. *J Biochem.* **146**,675-82.
- 2) Ohgusu H, Shirouzu K, Nakamura Y, Nakashima Y, Ida T, Sato T, Kojima M.(2009) Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) has a preference for n-hexanoyl-CoA over n-octanoyl-CoA as an acyl donor. *Biochem Biophys Res Commun.* **386**,153-8.
- 3) Hiejima H, Nishi Y, Hosoda H, Yoh J, Mifune H, Satou M, Sugimoto H, Chiba S, Kawahara Y, Tanaka E, Yoshimatsu H, Uchimura N, Kangawa K, Kojima M.(2009) Regional distribution and the dynamics of n-decanoyl ghrelin, another acyl-form of ghrelin, upon fasting in rodents. *Regul Pept.* **156**,47-56.
- 4) Kojima M. Kangawa K.(2010) Ghrelin: From Gene to Physiological Function. *Results Probl Cell Differ.* **50**, 185-205.
- 5) Ida, T., Miyazato, M., Lin, X.Z., Kaiya, H., Sato, T., Nakahara, K., Murakami, N., Kangawa, K., Kojima, M. (2010). Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci.* **42**:99-105.
- 6) Sato, T., Nakashima, Y., Nakamura, Y., Ida, T., Kojima, M. (2010). Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. *J Mol Neurosci.* **43**:193-9.
- 7) Kojima, M., Kangawa, K. (2010). Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci.* **1200**:140-8.

#### 岩里 琢治

- 1) Takeuchi, S., Yamaki, N., Iwasato, T., Negishi, M., Katoh, H. (2009) Beta2-chimaerin binds to EphA receptors and regulates cell migration. *FEBS Lett.* **583**(8), 1237-1242.
- 2) Singer, P., Yee, B.K., Feldon, J., Iwasato, T., Itohara, S., Grampp, T., Prenosil, G., Benke, D., Mohler, H., Boison, D. (2009) Altered mnemonic functions and resistance to NMETHYL-D-Aspartate receptor antagonism by forebrain conditional knockout of glycine transporter 1. *Neuroscience.* **161**(2), 635-654.
- 3) Tanabe, Y., Hirano, A., Iwasato, T., Itohara, S., Araki, K., Yamaguchi, T., Aizawa, Y., Takahashi, H., Kakita, A., Nawa, H. (2010) Molecular characterization and gene disruption of a novel zincfinger protein, HIT-4, expressed in rodent brain. *J Neurochem.* **112**(4), 1035-1044.
- 4) Dhande, O.S., Bhatt, S., Anishchenko, A., Elstrott, J., Iwasato, T., Swindell, E.C., Xu, H.P., Jamrich, M., Itohara, S., Feller, M.B., Crair, M.C., (2011) Role of adenylate cyclase 1 in retinofugal map development. *J Comp Neurol.* Epub ahead.
- 5) Yamashita, H., Chen, S., Komagata, S., Hishida, R., Iwasato, T., Itohara, S., Yagi, T., Endo, N., Shibata, M., Shibuki K. (2012) Restoration of contralateral representation in the mouse somatosensory cortex after crossing nerve transfer. *PLoS One.* **7**(4), e35676

#### 岡本 仁

- 1) Carreira-Barbosa, F., Kajita, M., Morel, V., Wada, H., Okamoto, H., Martínez Arias, A., Fujita, Y., Wilson, S.W., and Tada, M.(2009). Flamingo regulates epiboly and convergence/extension movements through cell cohesive and signalling functions during zebrafish gastrulation. *Development.* **136**, 383-392.
- 2) Miyasaka, N., Morimoto, K., Tsubokawa, T., Higashijima, S., Okamoto, H., and Yoshihara, Y.(2009). From the olfactory bulb to higher brain centers: genetic visualization of secondary olfactory pathways in zebrafish. *J Neurosci.* **29**, 4756-4767.
- 3) Ohata, S., Kinoshita, S., Aoki, R., Tanaka, H., Wada, H., Tsuruoka-Kinoshita, S., Tsuboi, T., Watabe, S., and Okamoto, H. (2009). Neuroepithelial cells require fucosylated glycans to guide the migration of vagus motor neuron progenitors in the developing zebrafish hindbrain *Development.* **136**(10), 1653-1663.
- 4) Wada, H., and Okamoto, H. (2009). Roles of planar cell polarity pathway genes for neural migration and differentiation. *Dev Growth Differ.* **51**, 233-240. Review.
- 5) Wada, H., and Okamoto, H. (2009). Roles of noncanonical Wnt/PCP pathway genes in neuronal migration and neurulation in zebrafish. *Zebrafish.* **6**, 3-8. Review.
- 6) Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., Iimura, T., Fukami, K., Kitaguchi, T., Kawakami, K., Okamoto, H., Higashijima, S.I., and Miyawaki, A. (2009). Illuminating cell-cycle progression in the developing zebrafish embryo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **106**(49), 20812-7.
- 7) Amo, R., Aizawa, H., Takahoko, M., Kobayashi, M., Takahoko, R., Aoki, T., and Okamoto, H. (2010). Identification of the zebrafish ventral habenula as a homologue of the mammalian lateral habenula. *J Neuroscience.* **30**, 1566-1574.
- 8) Ito, Y., Tanaka, H., Okamoto, H., and Ohshima, T. (2010). Characterization of neural stem cells and their progeny in the adult zebrafish optic tectum. *Dev Biol.* **342**, 26-38.
- 9) Okamoto, H. and Ishioka, A. (2010). Zebrafish research in Japan and the National BioResource Project. *Exp Anim.* **59**, 9-12.
- 10) Palmesino, E., Rouso, D.L., Kao, T.J., Klar, A., Laufer, E., Uemura, O., Okamoto, H., Novitsch, B.G., and Kania, A. (2010). Foxp1 and Ihx1 coordinate motor neuron migration with axon trajectory choice by gating Reelin signalling. *PLoS Biol.* **2010 Aug** **10**(8):e1000446.
- 11) Agetsuma, M., Aizawa, H., Aoki, T., Nakayama, R., Takahoko, M., Goto, M., Sassa, T., Amo, R., Shiraki, T., Kawakami, K., Hosoya, T., Higashijima, S., and Okamoto, H. (2010). The habenula is crucial for experience-dependent modification of fear responses in zebrafish. *Nat Neurosci.* **13**, 1354-1356.

#### 戸井 基道

- 1) Yamashita, M., Iwasaki, K., and Doi, M. (2009). The non-neuronal syntaxin SYN-1 regulates defecation behavior and neural activity in *C. elegans* through interaction with the Munc13-like protein AEX-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **16**, 404-408.
- 2) Matsuda, M., Ng, C.-S., Doi, M., Kopp, A. and Tobari, Y.-N. (2009). Evolution in the *Drosophila* ananassae species subgroup. *Fly.* **3**, 1-13.



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.4

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/>

