

【領域番号】 3004

【領域略称名】 分子行動学

【領域代表者（所属）】 飯野雄一（東京大学・大学院理学系研究科・教授）

### 行動研究の意義と問題点

動物は、生育に必要な環境を探して移動し、環境の変化を感知してそれに応答し、個体間の相互作用や生殖活動を行い、また時には無目的に見える行動も行う。これらの行動は究極的には動物の生存と種の維持に極めて重大な影響を持つため、進化の過程を経て洗練された動作原理が存在するはずである。生命の最も高次な機能発現ともいえる「行動」の基本原理の解明は、生命の理解のための1つの柱であり、我々人間の精神活動を理解する上でも基本的な知的基盤となる。

複雑に見える動物の行動の多くは基本的な素過程からなっている。例えば、ある局面で2つの行動が可能になるときに、動物はどちらかの行動を選ぶ行動選択を行う。複数の情報が同時に与えられたときには、いずれか一方の刺激に優先して応答する、あるいはそれらの情報を統合して行動を決定する。これらの情報処理が神経系のどのような性質に依存しているのかは生命科学における重要な問題となっている。また、学習・記憶は動物に基本的に備わっている能力であるが、記憶がどのような形で保持されているか、なぜ訓練を繰り返さずとも長期の記憶がおきやすいのか、なぜ時間が経つと忘れるのかなど、未解明な本質的な問題が多く存在する。このような基本的行動の機構を分子レベルから理解することが現在の神経科学において重要な課題である。

しかしながら、このような動物行動に関する基本的な問題を分子レベルから解明しようとする際には、神経系の複雑さと、研究のために取り得るアプローチの制限が障害となる。例えば哺乳類の脳は1千億個以上もの神経細胞からなる複雑さをもつ。さらに組織が不透明であるために、神経細胞の活動や分子の動態のリアルタイム観察に有効なイメージング技術の適用範囲が限られていた。そのため、当該学問分野における画期的な進展を図るために、生体において特定の行動や学習の鍵となる神経細胞とシナプスを同定し、重要な分子の働きを1細胞レベルで解析できる実験系が必要であると考えられた。さらに、生物個体の中で、分子メカニズムが行動にどのようなプロセスで反映するかをトータルに理解することが必要と考えられた。

### 分子から神経回路、さらに行動までを見渡せるモデル生物による行動原理の理解

そこで、本研究領域では分子から行動までを見渡せるモデル生物を中心的に用い、行動選択、学習記憶など動物の基本的な行動の原理を分子レベルから解明することを目的とした。例えば、線虫 *C.エレガンス* は神経細胞が302個しかなく個体の全神経、さらにはそれらの間のシナプスが全て同定されている。この基盤の上に行動を指標として突然変異体を分離することによって、行動に関わる新規遺伝子を発見することができ、理論的解析も有効である。ショウジョウバエは哺乳類と同様にコンパートメント化された脳を持つが、哺乳類に比べ格段に神経細胞が少ない。強力な遺伝学の基盤があり、神経回路網の同定が急速に進みつつある。学習記憶はもとより、性行動、攻撃行動、意思決定など多彩な行動の分子遺伝学的な解析が進行している。脊椎動物であるゼブラフィッシュは高等動物とよく似た体制をもつが、小型で透明なため神経系を俯瞰することができ、分子遺伝学的操作が容易である。これらモデル生物を中心として用い、それぞれの生物の利点を生かした研究を行うとともに、それぞれの欠点を他の生物で補う横断的な研究領域を形成し、相互協力のもとに研究を推進する。これらの利点を生かし、本研究領域では主に以下のような神経機能・行動に注目して研究を進めることとした。

- 1) 複数の感覚情報を処理して意味を抽出する機構と1つの感覚にのみ選択的に応答する機構。行動選択の機構と選択にバイアスを与える分子の検索。
- 2) 運動制御回路の働き。特に神経活動の振動により作り出される交互運動の生成機構と、その強度やパターンを変化させる機構。
- 3) 感覚入力に依存しない自発的行動の意義。神経の自発的活動と外部からの入力とがどう相互作用して行動が起こるかの理解。
- 4) 記憶形成を支える神経回路の形成メカニズムの解明。
- 5) 学習記憶行動に必要な、記憶情報の統合・保持・消失に特異的に関わる分子経路の遺伝学的・解剖学的

同定と活性化動態の解析。

6) 老化により記憶力を低下させる特異的制御経路の解明。

### 新学問領域「システム分子行動学」の提唱—システムとして総合的な理解を目指す

上記いずれの課題についても、その行動に関わる遺伝子を同定し、丸ごとの生物を用いて行動を分子・細胞レベルから説明することを目指した。しかし分子から行動までは距離があり、このような完全な理解を得るためには従来の方法論では不十分であった。そこで本研究領域では行動遺伝学、神経行動学、分子生物学、電気生理学、分子可視化技術、定量化技術、情報神経科学、数理工学などの諸分野を融合することにより「システム分子行動学」と称する新学問領域を形成することとした。各階層における解析技術を組み合わせ、それぞれを専門とする研究者が協力することにより、これまで困難であった課題に取り組む計画である。

具体的な研究推進の例として、以下のような計画を立てた。

線虫の移動運動や複数の化学刺激に対する走性行動を、実験系の研究者が顕微鏡下で測定し、理論系の研究者が行動パターンを数式化する。さらに理論系の研究者が全てのシナプスを組み込んだ神経回路モデルを構築し、実験家が遺伝子の変異体や細胞破壊を用いてこれを検証する。

また、ゼブラフィッシュにおいては、分子マーカーを用いて神経の種別と機能を明らかにし、これに電気生理学、遺伝子操作、理論的解析を組み合わせることで交互運動に関わる神経回路の動作を明らかにする。学習・記憶については線虫で学習不能の変異体を分離し、そこから遺伝子を同定する。

一方ショウジョウバエではエンハンサートラップの手法で遺伝子と回路を同定する。同定された遺伝子については種間での機能比較を行う。多くの遺伝子の機能が種を超えて保存されていることが知られているので、本領域での研究から記憶の保持や消失に関わる新規遺伝子がみつければ、哺乳類まで保存された分子機構が明らかになる可能性が高いと考えられた。

個体の多数の神経細胞や機能分子の活動状態を観測するためには光学的イメージング技術が有効である。しかし生物個体の神経系は3次元の拡がりをもつ対象であり新たな手法の開発が必要であった。そこで、分子遺伝学の専門家と光学プローブの作成や光学的測定に関する専門家が協力し合うことによりこれを達成し、神経回路解析の武器とすることを目指した。

最後に、これらの分析的研究から得られた知見をもとに、同じ行動を再現するロボットを作成する一方、光刺激で神経興奮を起こさせるタンパク質を線虫およびゼブラフィッシュの特定の神経に発現させ、光により自在に行動を制御することを計画した。さらに、感覚応答機構の研究で得られた知見をセンサー開発などの工学的応用に結びつけることを目指した。

本研究の準備段階でみつかった分子（経路）のうち、インスリン経路（飯野）、CASY-1（飯野）、PKA/CREB 経路（齊藤、多羽田）、NMDA 受容体（齊藤）などは、モデル生物で解析中の神経機能がヒトでも保存されていることが示唆あるいは実証されていた。本研究で新たに明らかになる分子機構も、種を超えて保存されている可能性が期待された。したがって、本研究領域で、基本的な分子機能と学習記憶その他の行動との関係の理解を得ることにより、ヒトの学習能の向上や、複雑化、高齢化する社会において火急の課題となっている神経疾患、精神疾患の理解にも直接的に繋がると予想された。本研究領域における研究協力をもとに、新たな手法を用いて先に記載した重要な問題点について取り組むことにより、従来なし得なかった先端的な研究成果が得られると見込まれ、その成果はヒトをも含むより複雑な脳機能の解明に寄与するものであると考えられた。また、本研究領域では若手育成にも力を入れたので、本領域の活動が我が国における当該分野の多大な発展に寄与することが期待された。