

【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）	
<p>「1. 研究領域の目的と概要」に記載した1)～6)の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、分子・神経回路のレベルから現象を説明することを目指した。イメージング技術や数理解析を取り入れることにより、従来達成できなかった確度での理解を行うことを目指した。以下、この目標に対する達成度の自己評価を上記の課題項目別に記載する。</p> <p>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。</p> <p>複数の感覚情報の処理については、線虫では飯野班が味物質、石原班と木村班が匂い物質、久原班が温度の情報処理機構を詳細に解析した。その結果、これらの分別の大部分は感覚神経レベルで行われているが、介在神経回路においては一部共通、一部異なる神経回路で処理をしていることが明らかとなった。また、同じ物質であっても濃度によって受容する感覚神経と処理機構が異なることが、飯野班・石原班・新貝班の共同研究で明らかになった。上川内班は一つの器官により感知される力の情報が重力、気流、音など異なる感覚情報として感知される機構について調べ、神経経路の分別によりこれらがなされていることを明らかにした。吉原班、小早川班は、それぞれゼブラフィッシュ、マウスで、異なる種類の匂い物質およびフェロモンが異なる応答を引き起こす機構について、神経経路の決定、受容体の決定、神経活性の可視化などにより明らかにした。</p> <p>一方、2つの相反する化学刺激が与えられた際にどちらを優先して応答するかという感覚相互作用の問題については線虫を用い石原班で研究を行った。その結果、二つの感覚神経から入力を受ける介在神経(AIA神経)が行動選択のバイアスを決める働きをしていることがわかった。行動選択が異常になる突然変異体の分離により、AIAで働く受容体型グアニル酸シクラーゼGCY-28や受容体チロシンキナーゼSCD-2がその働きに重要であることがわかった。これらのことから、AIAニューロンで二つの感覚情報の統合が起きていると推定された。この研究成果は、高等動物における意思決定(Decision Making)の制御に関わる神経・分子メカニズムを研究する上での基盤として重要であると考えられる。</p> <p>尾崎班ではクロキンバエを用い、匂いが食欲を増進または減退させる機構、すなわち味覚と嗅覚の相互作用についての研究を行い、食欲を増進/減退させる匂いの神経投射を調べたところ、軸索分枝が味覚中枢である食道下神経節に投射し、そこで味受容神経と相互作用することを示唆する結果を得た。</p> <p>これらに見られるように、感覚情報処理についてはほぼ目標とした分子・神経回路レベルでの理解が達成されたものとする。ただし、未だ学術論文としての成果発表に至っていない内容も多く含まれる。この学問分野では、今後引き続き研究が継続されることにより、より包括的な理解が得られるものと予想される。</p> <p>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。</p> <p>神経系の情報処理の主要な出力形態は運動である。交互運動は、さまざまな動物において歩行や遊泳の基本的な機構となっている。動物が危険を回避したり食糧を確保したりするため必要十分な行動を起こすように、神経系が交互運動をどのように変化させるのかは本研究領域の一つの課題であった。</p> <p>飯野班は線虫の化学走性の機構について運動パターンの観点から解析を行った。その結果、クリノキネシスとクリノタクシスの2つの行動パターンの併用により化学物質の濃度勾配を登る行動が引き起こされることがわかった。クリノキネシスは交互運動を中断する行動、クリノタクシスは交互運動を片側に偏らせる行動を基本とする。化学物質に向かう場合、化学物質から逃げる場合のそれぞれについてこれらの行動がどう出力されるかが明らかにされた。木村班は、忌避行動を引き起こす匂い物質に対する線虫の行動を調べた。その結果、上記の2つとは異なる第3の行動機構を見いだした。この機構は非常に効率がよく、線虫は匂いから遠ざかる方向を選んで直進するという行動戦略をとっていた。</p> <p>見つかった3つの行動制御機構については、各研究グループにより、それを産み出す神経回路の研究が進められ、必須な介在神経がそれぞれ見いだされた。また、行動異常を引き起こす変異体もいくつか同定された。飯野班はさらに、光活性化プローブを用いて、交互運動と同期して神経を人為的に活性化させる</p>	

ことにより、進行方向を制御することに成功した。

ゼブラフィッシュはミリ秒単位での非常に速い逃避行動を見せる。東島班では、音・振動刺激に対してゼブラフィッシュ幼魚がどちら側に体を曲げて逃げるかの決定の機構に注目した。この反応を主に司るのは左右一対のマウスナー細胞であるが、これらの両者が発火してしまった際に、その一方を下流で阻害することにより正しく一方向に体を曲げることを保証する神経、CoLo 神経を発見した。さらに、V2a 神経と呼ばれる一群の神経を光活性化することにより遊泳運動を引き起こさせること、光不活性化することにより遊泳運動を止めることに成功した。一方、浅川班は、ゼブラフィッシュ胚を用いて機械刺激に対する逃避行動の際に体を曲げる角度を制御する機構について調べ、後脳の一部の細胞 (maf_b 細胞) の機能を阻害すると屈曲角度が増大することを見いだした。以上、運動神経の周期的な興奮による遊泳運動を司る基本的な神経に加え、これを制御する神経経路についての理解が進んだ。

このように、本項目についても当初計画したレベルでの研究が達成されたと考えられる。ただし、いずれの行動についてもさらに多くの神経が関わっていると予想され、今後継続した研究が完全な理解への到達のために必須である。

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。

この研究項目については、研究上のアプローチが難しいことがわかり、未だ十分な結果が得られていない。従って、目標を達成することはできなかった。

4) 記憶形成を支える神経回路の形成メカニズムの解明。

ショウジョウバエの脳の記憶中枢であるキノコ体は、軸索束からできた3つの軸を基本とする特徴的な形態を持ち、この構造が記憶の形成や想起に重要であることが知られている。多羽田班では、キノコ体構造が形成される機構について、軸索走行が異常になる変異体の同定を中心に研究を進め、Wnt5/PCP 制御経路と Rac/Sickie/Slingshot 経路が軸索投射を制御することを見いだした。

一方、岩里班は、マウスの皮質体性感覚野のバレル構造の形成機構について研究を行った。これはマウスのヒゲからの感覚入力に依存した回路形成が起こるモデル系であり、感覚受容とその可塑性に重要である。新生仔マウスにおいて、バレル細胞の樹状突起が NMDA 受容体依存に出生後徐々にバレル方向への方向性を獲得することがわかった。

本研究領域で特徴的であった研究活動として、神経回路の構造を決定する努力が活発になされた。伊藤班はエンハンサートラップによりショウジョウバエの一部の神経をラベルし、その形態、特に接続関係を網羅的に解析する手法を開発した。これを用いて脳の配線図を系統的に作成し、ショウジョウバエの脳機能の研究の強力な基盤を作成した。上川内班は音の感覚受容に注目して感覚受容器から高次中枢に至る複数の経路を、吉原班はゼブラフィッシュの匂い情報処理経路の構造を広範に明らかにした。これらは求愛歌や嗅覚の学習を研究する基盤として今後貴重な情報となることが間違いない。

以上に見られるように、本研究領域では神経回路形成について基盤的知見が多く得られた。形と用は表裏一体であることから想定される通り、これらの基盤をもとに各生物における研究の方向は形態形成から機能面の解析に進みつつある。

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。

学習・記憶の機構は本研究領域の主要な課題の一つと位置づけ、さまざまなモデル系での研究を行う研究者を結集させた。領域内での相互作用による研究の発展もめざましいものがあつたと総括できる。以下、主要な成果について概観する。

線虫では、飯野班により、塩の感覚受容と飢餓を連合することにより塩の忌避を引き起こす学習の機構が調べられた。これに必要な因子として哺乳類カルシニンのホモログが見つかり、さらに、この膜蛋白質がインスリン受容体の軸索輸送を介して学習を制御することが明らかとなった。一方、線虫が塩の濃度を記憶することが発見され、その記憶が感覚神経に蓄えられているらしいことが明らかになった。感覚神経から介在神経のシナプス伝達の変化が学習記憶に依存した行動変化を引き起こしているらしいことも見いだされた。

石原班では、記憶の忘却の機構の研究が進められた。嗅覚学習の忘却が早い変異体を分離して調べたところ、学習が起きている嗅覚神経とは異なる神経で働く JNK-1 MAP キナーゼ経路の働きが忘却を早める機能を持つことがわかった。この経路は、学習後の環境に依存して忘却を制御していることから、細胞間

で働く忘却促進シグナルの存在が発見されたことになる。

哺乳類では NMDA 受容体のイオンチャネル活性の Mg^{2+} によるブロックがシナプス可塑性に重要とされているが、その意義は不明であった。ショウジョウバエでも NMDA 受容体は連合学習に必要なが、齊藤^(実)班が Mg^{2+} ブロックの抑制された受容体を発現する変異体で調べたところ、連合学習はできるが長期記憶が形成されないことが見いだされた。さらに、 Mg^{2+} ブロックがないと CREB 転写因子の阻害因子が誘導され、CREB の活性化による長期記憶形成に支障を生じることが明らかになった。この成果は、NMDA 受容体の性質としてよく知られる Mg^{2+} ブロックの意義を明らかにした重要な研究となった。

谷村班は、ショウジョウバエが栄養価を認識して学習する現象を探求した。特定のアミノ酸に対する欠乏状態を作り出すと、ハエはそのアミノ酸に対する感度を上昇させ、好んで摂取するようになった。さらに、この行動のために、アミノ酸は体内のセンサーで感知されていることがわかった。一方、齊藤^(実)班は、空腹時と満腹時とで嗅覚学習の能力が異なることに気付いた。すなわち、満腹時には繰り返し学習が必要なところ、空腹時には一回の学習で長期記憶が形成されることが見いだされた。さらに、この差が起こる理由を探求した結果、満腹時には転写因子 CREB と CBP が共に働くが、空腹時には CREB に対して CRIC が働くためであることが解明された。

マウスでは、松尾班により、異なった二つの時期に活動した神経を染め分ける技術が整備され、音と電気ショックとの連合で形成される嫌悪学習の際に、記憶形成時と記憶想起時それぞれで活動した神経の比較がなされた。さらに、学習時に活動した神経を、後に人為的に活性化する実験系が構築され、人為的活性化により恐怖記憶が想起されることが認められた。これにより、特定のコンテキストで活動した一群の神経細胞が記憶の実体を担うというセル・アセンブリー仮説が支持される結果となった。一方、喜田班は記憶プロセスに対するサーカディアンリズム（概日周期）の役割を検討した。主要な時計遺伝子のひとつ、BMAL1 のドミナントネガティブ型を前脳特異的に発現するマウスを作成し、調べた結果、特定の時間帯の想起にだけ障害が起こることが明らかになった。

以上、学習記憶の機構についてはそれぞれの生物の実験系を生かした、受容体チャネルから生体リズムまでさまざまなレベルでの新規知見が得られた。いずれの研究でも共通しているのは、生物が外界から受け取ったいくつかの情報を組み合わせ、それを神経系の中に保持する機構が何かという疑問である。これについて本領域でいくつかの解答が得られたので、今後より一般化した法則としての理解が進むものと思われる。

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。

老化により記憶力が低下する現象、すなわち加齢性記憶障害については、齊藤^(実)班によりショウジョウバエを用いた解析が進められた。加齢性記憶障害が PKA 変異体で顕著に抑制されることを既に見出していたが、こうした加齢性記憶障害が可逆的か不可逆的か明確でなかった。そこで任意の時期に PKA の活性を低下させられるトランスジェニックフライを作成して調べたところ、加齢性記憶障害となったものでも PKA 活性を低下させると記憶力が顕著に改善されることを見出した。次に、主要な老化のリスクファクターとして知られている酸化ストレスと加齢性記憶障害との関わりを明らかにするため、酸化ストレスの負荷を薬理的、遺伝学的に与えて加齢性記憶障害を調べた。その結果意外なことに、ショウジョウバエで観られる加齢性記憶障害の発現は、酸化ストレスに依らないことが示唆された。

インスリンシグナルは寿命の制御に深く関わるということが知られている。インスリンシグナルが低下した変異体では老化が抑制され、寿命が長い。そこでインスリンシグナルと加齢性記憶障害との関わりを調べるため、インスリン受容体基質 Chico の抑制変異体を用いて記憶行動を調べたところ、この変異体では、若いときから記憶情報の獲得に障害が観られた。また chico 変異体では脳の発育が悪く、サイズが小さくなっているが、記憶中枢のキノコ体で chico 遺伝子を発現させるとキノコ体のサイズのみ大きくなり、且つ顕著な記憶改善も観られた。これらの結果から、内因性のインスリンシグナルによるキノコ体神経の成長が認知機能の発達に必須であることが示唆された。

以上の結果は、加齢性記憶障害が不可逆的な現象でなく、可逆的なものであることを明らかにした点で意義が大きい。また、これまで加齢性記憶障害の主要な原因と考えられていた酸化ストレスが、少なくともショウジョウバエでは主たる原因となっていないことが初めて示された。世界的にもショウジョウバエを用いた脳老化の分子神経機構の解明の報告がなされており、今後、ショウジョウバエによる脳老化の分子神経機構解明が大きく発展することが予想される。