

領域略称名：分子行動学
領域番号：3004

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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」

(領域設定期間)

平成20年度～平成24年度

平成25年 6月

領域代表者 東京大学・大学院理学系研究科・教授・飯野雄一

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	1
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	3
3. 研究領域の設定目的の達成度	6
4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	9
5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	10
6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	11
7. 総括班評価者による評価	12
8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	21

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

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。生命の最も高次の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て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次元の広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。

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本研究領域は以下のメンバーから構成された。

総括班

役割	氏名	所属
領域代表 領域総括・領域事務	飯野 雄一	東京大学大学院理学系研究科・教授
支援班長 イメージング支援	石原 健	九州大学大学院理学研究院・教授
研究連絡担当 数理解析	新貝 柳蔵	岩手大学工学部・教授
広報担当	多羽田 哲也	東京大学分子細胞生物学研究所・教授
領域推進方法の策定	齊藤 実	公益財団法人東京都医学総合研究所・参事研究員
領域推進方法の策定	東島 眞一	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター・准教授
イメージング支援	佐藤 守俊	東京大学大学院総合文化研究科・准教授
数理解析	増田 直紀	東京大学大学院情報理工学系研究科・准教授
領域推進方法の策定	辻 敏夫	広島大学大学院工学研究院・教授
イメージング支援	永井 健治	大阪大学産業科学研究所・教授
評価委員	森 憲作	東京大学大学院医学系研究科・教授
評価委員	合原 一幸	東京大学生産技術研究所・教授
評価委員	森 郁恵	名古屋大学大学院理学研究科・教授
評価委員	宮脇 敦史	理化学研究所脳科学総合研究センター・チームリーダー
評価委員	桂 勲	国立遺伝学研究所・所長

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	公益財団法人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	自然科学研究機構 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ミメティック・センサ・システムの提案

公募研究

研究代表者	所属	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 (H21~24)
小金澤 雅之	東北大学大学院生命科学系研究科	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 (H23-24)
橋本 浩一	東北大学・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 (H21-22) 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 (H23-24)
古久保 徳永 克男	筑波大学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 (H21-22)
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 (H21-22)
安藤 恵子	埼玉大学研究機構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 (H23-24)
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 (H23-24)
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 (H21-22)
富田 太一郎	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 (H21-24)
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 (H21-22)
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 (H23-24)
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 (H23-24)

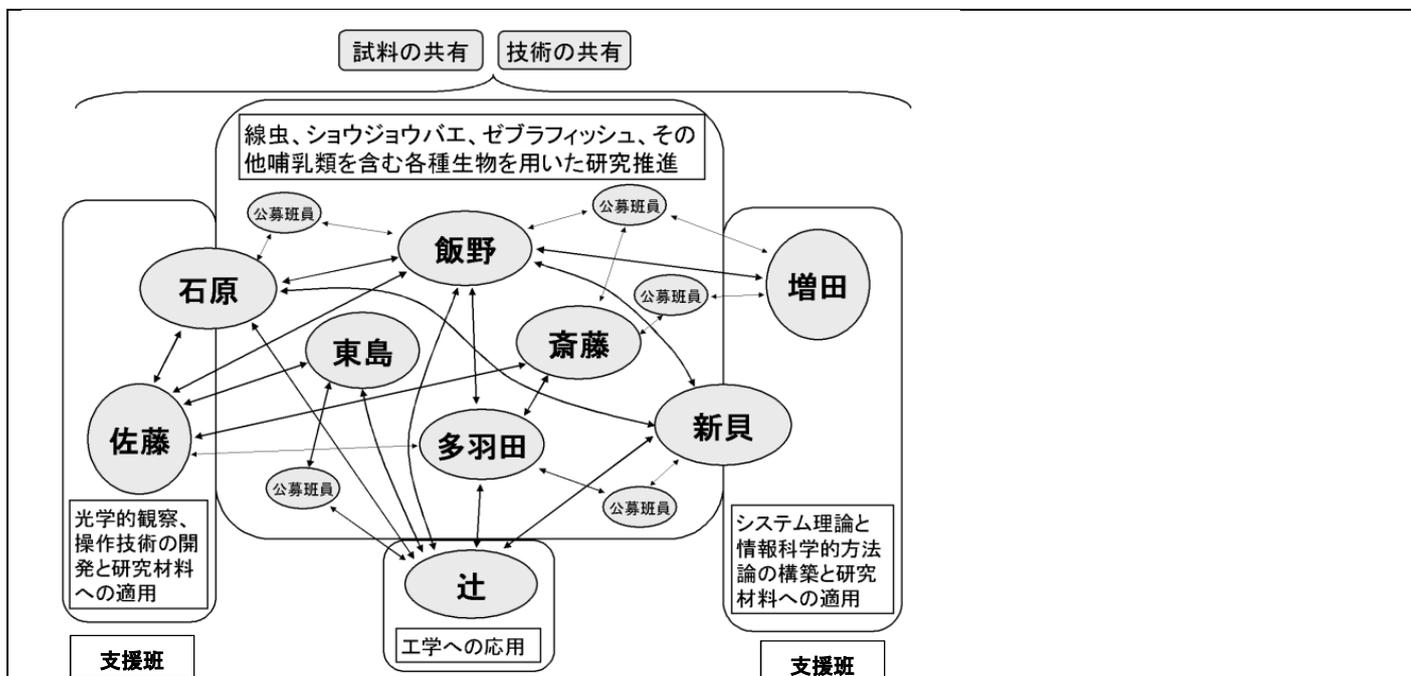
研究代表者	所属	課題名
松尾 直毅	京都大学 白眉センター	記憶の形成と想起に關与する神経回路の可視化と解析(H21-22) 記憶情報の読み出し制御を担う神経回路の同定と解析(H23-24)
江島 亜樹	京都大学 生命科学系キャリアパス形成ユニット	ショウジョウバエ求愛行動を環境適応的に制御する嗅覚系神経分子機構(H23-24)
木村 幸太郎	大阪大学大学院理学研究科	線虫 <i>C. elegans</i> 行動制御・解析システムの開発(H21-22) 線虫 <i>C. elegans</i> の匂い応答行動を制御する神経ネットワークの統合的機能解析(H23-24)
筒井 秀和	大阪大学大学院医学系研究科	膜電位の高精細in vivoマッピングに向けた基盤技術開発(H21-22) 細胞膜電位の時空間制御と同時計測(H23-24)
尾崎 まみこ	神戸大学大学院理学系研究科	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(H21-22)
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(H21-22) 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(H23-24)
児島 将康(*2)	久留米大学	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(H21-22)
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(H21-22)
坂井 貴臣	首都大学東京理工学研究科	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(H21-22) 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(H23-24)
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(H23-24)
喜田 聡(*3)	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(H23-24)
上川内あづさ	名古屋大学大学院理学研究科	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(H21-22) 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(H23-24)
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(H21-22) 嫌悪刺激回避行動の学習機構(H23-24)
岩里 琢治(*1)	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パレル回路形成素過程の解析(H21-22)
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(H23-24)
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(H23-24)
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(H23-24)
小早川 高	(公財)大阪バイオサイエンス研究所 神経機能学部門	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(H21-22) 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(H23-24)
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(H21-22) 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(H23-24)
岡本 仁	理化学研究所 発生遺伝子制御研究チーム	ゼブラフィッシュの手綱核による恐怖行動制御(H21-22)
林 悠	理化学研究所 脳科学総合研究センター	レム睡眠における大脳賦活の意義とメカニズム(H23-24)
戸井 基道	独立行政法人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(H21-22)

(*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

(*3) 平成 24 年 6 月 28 日付けで辞退

本研究領域の組織間の連携について、計画研究においては、次図に示すように、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュなどの研究者がそれぞれの実験動物の研究上の利点を生かした研究を推進する体制とした。それぞれの研究から得られる結果を相互に参照し、より効率的な推進に結びつける計画である(飯野、多羽田、齋藤、東島など)。一方、光学的技術の開発を主に石原、佐藤が行った。この活動については総括班にイメージング支援班を設け、共用機器を設置したほか、技術開発を行うとともに、技術が確立したあとは他の班員との共同研究の形で最先端イメージングの支援を計画班員および公募班員に対して行った。他方では情報処理、理論的解析を増田、新員を中心として行った。これは数理支援班と位置づけ、他の計画・公募班員の生物学的実験あるいは光学的実験に際しての支援を行った。これらから得られる知見を辻が工学的応用に結びつけた。この関係を基軸とし、さらに公募班員も含めた有機的、機動的な相互作用から領域の研究が発展することを期待した。



公募研究が研究内容の上で果たす役割としては以下を想定していたが、実際に下記のように有効な研究組織体が構成された。

すなわち、公募研究では計画研究でカバーできなかった神経機能および生物材料の研究を強力に推進する班員を採択することとした。神経機能に関しては、例えば行動の概日リズム、薬物依存と耐性、性行動などに関する研究などを想定した。実際には、ショウジョウバエの性行動の研究者（坂井、江島、小金澤、上川内）、ラット・マウスの概日リズムの研究者（矢田、喜田）、睡眠の研究者（中井、林）などが参加した。

また、計画研究は体制が簡単で分子から行動までの包括的解析に適した無脊椎動物と小型脊椎動物のうち、いわゆるモデル生物と呼ばれる遺伝学の実験系が確立している動物を主に用いたが、行動の多様性を鑑みるに、これ以外の非典型モデル生物の研究も重要と考えた。特に、実験系の開発に関わる研究提案を重視した。実際には、クロキンバエの研究（尾崎）、ミツバチの研究（久保）、ソングバードの研究（和多）、サルの実験系開発の研究者（井上）が参加した。

さらに、無脊椎動物や小型脊椎動物の研究から得られる知見を、より高等な脊椎動物と関連づける研究も重要と考えた。例えばげっ歯類などの哺乳動物の優れた研究者を公募研究で採択できるよう公募要領に記載した。哺乳類においては、特に局所回路の研究者は計画研究における研究と密接な関係を持つことが期待され、重視した。マウス・ラットの研究者は松尾、矢田、喜田、岩里、知見、小早川、林の7名、サルの研究者は井上、中村の2名、鳥類の研究者は和多の1名、計10名がこれに該当した。

毎年の班会議においては、若い研究者が遠慮なく突っ込んだ議論に参加できるように、自由な雰囲気作りに留意した。また、口頭発表とポスター発表の双方を各班員が行う形式とし、深夜まで会場にて議論を行えるよう会場設定を工夫した。これらのお膳立ての結果、研究の進め方や問題設定などに関する極めて活発な議論と班員間の交流が行われた。また、班会議以外にもトピック毎のワークショップ、研究会、講習会を随時開催し、技術面を中心に情報交換の機会とした。これらの活動を通じて、本領域では共同研究が極めて活発に行われる結果となった。共同研究の事例数は以下の通りである。

<共同研究件数>

論文発表済み：石原班／飯野班4件、東島班／中井班1件、増田班／飯野班1件、増田班／伊藤班1件、橋本班／石原班1件、富田班／飯野班1件、久保班／飯野班／石原班1件、平田班／浅川班1件、吉原班／東島班／岡本班1件、岡本班／東島班1件、吉原班／浅川班1件、浅川班／東島班1件、児島班／尾崎班1件。学会発表済み：飯野班／橋本班1件、新貝班／飯野班1件、坂井班／齋藤班1件、木村班／飯野班1件、木村班／新貝班1件、木村班／橋本班1件、木村班／中井班1件、吉原班／中井班1件、安藤班／橋本班／中井班1件。

未発表：多羽田班／橋本班1件、新貝班／辻班1件、新貝班／安藤班／中井班1件、佐藤班／飯野班1件、辻班／飯野班1件、辻班／東島班1件、辻班／浅川班1件、浅川／東島1件、平田班／東島班1件、和多班／井上班1件、木村班／中井班／安藤班1件、谷村班／江島班1件、岩里班／林班、小早川班／吉原班1件。

3. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目毎の状況も記述してください。

「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。

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。

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。

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、2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2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。

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。

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。

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。

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。

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。

みつかった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 (mafb 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だが、齊藤(美)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^(美)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 CRTC 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^(美)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。

4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究推進上、特に問題が生じることはなかったが、中間評価にあたり、総括班評価委員および科学研究費補助金評価委員会より、主に以下の点について改善を検討するよう提言を頂戴した。

- 1) 異なる生物の研究成果をどう関連づけるかの工夫が必要。例えばドーパミン系など共通の神経機構についての解析などをしてはどうか。
- 2) 実験班と数理・工学班の連携など、領域内共同研究をさらに緊密にさせる必要があるのではないか。

1) については、総括班において議論を重ね、いくつかの施策を実行した。まず、中間評価を頂いた平成 22 年の秋に開催した班会議でのプログラム構成を工夫した。すなわち、異なる生物の関連テーマの研究発表を各セッションにまとめ、各セッションの最後に総合討論の時間を設けた。この時間に複数の研究を横断した議論を行うこととした。この試みは成功で、公募班員も交えた非常に活発な議論がなされることとなった。以降、研究期間終了までこの形式で班会議を行った。

また、平成 23 年度には、包括脳夏のワークショップの場で「報酬系・罰系とモノアミンシグナル伝達」と題したシンポジウムを行い、いくつかのモデル生物を材料としたモノアミン系についての研究発表を行い、議論を深めた。

こういった流れを作った結果、ドーパミンなどモノアミン系についての集中的な研究が進められた。線虫では、飯野班が塩走性の学習におけるドーパミン、セロトニン、オクトパミンの関与を調べ (Kano ら 2008; 研究継続中)、周防班が運動制御に関わるドーパミンとオクトパミンの関与を詳細に明らかにした (Suo ら 2012 学会発表)。木村班は、嗅覚忌避行動の可塑性におけるドーパミンの作用を詳細に明らかにした (Kimura ら 2010; 投稿中)。ショウジョウバエでは、齊藤班が単離脳を用いて嗅覚連合学習におけるドーパミンの役割を明確にした (Ueno ら 2013; 研究継続中)。古久保・徳永班は連合学習を引き起こす報酬刺激をオクトパミン神経の人為的活性化で置き換えることに成功した (Honda ら 2012 学会発表)。知見班はマウス大脳基底核に入力するドーパミン経路について、D1 受容体と D2 受容体の遺伝子改変マウスにより機能を特定した。中村班はサルの大脳基底核における報酬情報のコーディング機構を報酬課題により調べ細胞ごとの情報分別の実態を明らかにした (Nakamura ら 2012)。これらの結果についての生物間の比較については、未だ研究継続中の課題が多く一概には結論づけられないが、モノアミン系は、線虫、ショウジョウバエですら、従来考えられていた以上に多様な機能を持つことが示唆される結果となり、今後、より精緻な解析を続けた上で比較を行う必要があると考えられた。

2) についても、総括班の議論を経て、いくつかの追加措置を講じた。それまでも本領域では共同研究が盛んであったが、目に見える成果には未だ至っていない状態が多かった。そこで、再度班員全員に呼びかけ研究協力を推奨するとともに、研究交流旅費を創設し、班員間の研究打ち合わせを促進する予算措置を講じた。また、ミニワークショップ支援を創設し、特定のトピックに長じた班員を中心に情報交換の機会を設けることを推奨した。総括班も積極的にこれに加わり、主にイメージングや光操作について何件かのミニワークショップの開催がなされた。

実際の研究内容としては、飯野班と増田班の共同研究により線虫の行動の統計数理的解析結果を発表した (Ohkubo ら 2010)。また、橋本班による新規開発の画像処理法を基盤としたトラッキング技術を線虫に適用し、飯野班、木村班、中井班、安藤班との共同研究により自由運動中の線虫の追尾と神経・筋肉活動イメージング、光刺激の研究を推進した (Maru ら 2011、Satoh ら 2012、Tanimura ら 2012、いずれも学会発表)。トラッキング技術はゼブラフィッシュにも適用中である。また、研究期間の後半においては、期間前半に開発が進んだイメージング技術により取得された、多数の神経の神経活動同時イメージングの結果を解析するための数理技術が重要となった。このため、石原班と橋本班、多羽田班と増田班など、実データをもとにした実験と数理の研究協力とそれによる技術開発が進んだ (Fei ら 2012; 研究継続中)。神経回路の数理モデリングも進められたが、これは主に全神経回路が既知である線虫を用いて進めた。新貝班はもともと班内で実験と数理の両者を行っており、単独で数理モデルを作成するとともに、飯野班、木村班と共同で実験データに基づく数理モデルの作成を行った (Shingai ら 2011、Iwasaki ら 2012、学会発表; 論文投稿中)。さらに、飯野班で明らかにした線虫の行動メカニズムを元に、辻班で線虫型ロボットの開発を行い、実際に目的地に達する行動を行わせることができた。

2012 年春には、数理を主体とした公開シンポジウムを本領域主催で開催し、実験と数理の融合について成果を発表すると共に、議論を深めた。

5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

（研究代表者）

上川内 あづさ が 2011 年 9 月、東京薬科大学生命科学部・助教から名古屋大学大学院理学研究科・教授に昇任。

久原 篤 が 2013 年 4 月、甲南大学理工学部・講師から同・准教授に昇任。

木村幸太郎が 2013 年 4 月、大阪大学大学院理学研究科・特任准教授から同・准教授に職位変更。

江島 亜樹 が 2013 年 4 月、京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット・特定助教より東京大学・特任講師／ERATO グループリーダーに昇任。

林 悠 が 2013 年 4 月、理化学研究所脳科学総合研究センター・研究員から筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・独立助教に昇任。

（研究分担者、連携研究者、研究協力者）

東京大学物性研究所・助教 → 京都大学大学院情報学研究科・講師

東北大学・助教 → 弘前大学・准教授

京都大学・客員研究員 → 北海道大学・特任助教

京都大学・研究員 → 大阪市立大学・特任助教

京都大学・研究員 → 順天堂大学・研究員

自治医科大学・博士課程学生 → モンゴル保健科学大学・講師

広島大学大学院先端物質科学研究科・助教 → 金沢大学理工研究域自然システム学系・准教授

理化学研究所・研究員 → 理化学研究所・副チームリーダー

日本学術振興会・特別研究員(PD, 広島大学大学院工学研究院) → (独) 日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・任期付研究員 → 同・研究員

（本領域研究課題で雇用された研究員等）

東京大学情報理工学研究科・特任研究員 → 横浜市立大学医学研究科・特任助教 → 同・特任准教授

東北大学大学院工学研究科・研究員 → 東北大学大学院工学研究科・助教（プロジェクト特任）

岩手大学工学部・研究員 → 岩手医科大学医学部・助教（内定）

岩手大学工学部・研究員 → 茨城大学工学部・CREST ポスドク研究員

神戸大学大学院理学系研究科・研究員 → 川崎医療短期大学・准教授

九州大学理学研究院・学術研究員 → 九州大学基幹教育院・助教

九州大学理学研究院・学術研究員（特任助教） → 九州大学理学研究院・学術研究員（特任助教）（CREST）

岡崎統合バイオサイエンスセンター・研究員 → スイス留学（研究員）

（その他研究室メンバー）

東京都医学総合研究所運動・感覚システム研究分野・主任研究員 → 京都大学大学院医学研究科・特定准教授

6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班において、領域内で共有する設備として、4D イメージングシステムを九州大学において購入し、そのセットアップを行った。4D イメージングシステムは、ニポウ式共焦点装置・対物レンズのピエゾ素子による高速移動・2波長分光した画像の高感度カメラによる同時取得を組合せ、3次元に配置された神経細胞を同時に2波長で測定することを目的とした装置である。このシステムについては、線虫での観察を第1の目的として開発し、そこに領域内の要望に応じて、改変を加えていくこととしていた。2009年3月に装置が九州大学に納品(64,680,000円)された後、石原らにより2台のカメラの位置の微調整装置・生きている対象の動きを補正するための細胞のトラッキング・3次的に配置された対象のFRET解析法などを約1年間かけて開発し、線虫において複数の神経細胞の活動を同時に測定することなど当初の計画に沿ったシステムとして運用することが可能になった。これに基づき、2010年8月に九州大学において、第1回イメージングワークショップ（領域内外9名が講演・30名以上の参加）を行うとともに、それに合わせて4Dイメージングシステムの使用講習会（23名が参加）を開催した。また、領域内班会議においてこの装置を含めたイメージング支援についての説明、ポスター発表などを行った。そこでの班員の要望に基づき、蛍光イメージングと同時の高速カメラによる明視野観察が可能なシステムを導入した。2012年1月に埼玉大学において第2回イメージングワークショップ（領域内外5名が講演・50名以上の参加）を開催した。また同年3月に九州大学において4Dイメージングシステムの第2回使用講習会（5名が参加）を開催した。

このイメージングシステムを用いて、石原班（九州大学）において、行動選択に関わる神経回路の活動の可視化、数十個の神経活動の同時測定を進めた。これにより、介在ニューロン間の活動の相関関係が明らかになったほか、中枢神経系において同期活動が観察されることがわかった（Teramotoら）。また、飯野班（東京大学）は化学走性に関わる感覚ニューロンと介在ニューロンの同時イメージングおよび多数の感覚神経の同時イメージングを行い、これまでに注目していた神経以外の感覚神経の応答をとらえた。一方で、一つの神経細胞でカルシウムレポーターを発現している場合でも、それを組み合わせると同時に発現しなくなる、神経細胞によってベースとなるカルシウムイオン濃度が大きく異なるなど、研究を開始する以前には想定していなかった問題も起こった。これを解決するためにレポーターの組合せを変える、レポーターを最適化するなどが必要であった。

計画班で購入した設備についてはほとんどが各計画研究の中で使われたが、岩手大学工学部（新貝班）で購入した「蛍光画像解析システム」「蛍光実体顕微鏡」は同学応用化学生命工学科で広く利用に供されている。また、飯野班（東京大学）で購入した「FRET イメージング顕微鏡」は富田班との共同研究に頻用され、「イメージングトラッキングシステム」は橋本班との共同研究として設置した。

7. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

平成 22 年の中間評価に際し、総括班評価委員のうちお二人より評価意見を頂いた。下記にそのまま転記する。

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」

総括班評価者： 森 憲作（東京大学、大学院医学系研究科）

本研究領域の目的は、「外界からの感覚情報や学習経験に基づいて適切な行動を引き起こす神経系の機能を、分子-シナプス-神経細胞-神経回路-個体行動などの様々なレベルから統合的に理解する」ことにあり、人間の精神活動を理解する上で極めて重要な研究課題である。本領域では、各レベルでのアプローチを可能にする線虫から霊長類に至るまでの様々なモデル動物を研究材料にする研究者が、お互いに連携して研究を進めており、神経科学、行動遺伝学、神経行動学、分子可視化技術、数理学、工学などの諸分野を融合し、「行動を構成する基本的素過程」の理解を目指す新しい学問領域の創成を試みている。発足以来まだ短い研究期間にもかかわらず、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウス等をモデル動物とした研究が、すでに大きく進展しており、このままこれらの研究が進めば神経科学を飛躍的に発展させる成果に結びつくと期待される。異なる分野の研究者間の共同研究や技術協力も、多数活発におこなわれており、本研究領域の研究推進に大きく寄与している。工学や数理モデルグループと実験グループとの共同研究はまだ少なめだが、本研究領域が発展するにつれより活発になると思われる。以上のように、本研究領域は全体として順調に進展しており、各グループがこのまま本研究に専念することができれば我が国の脳神経系研究の飛躍的發展に大きく貢献すると思われる。

総括班評価者： 桂 勲（国立遺伝学研究所名誉教授）

昨年の 11 月 18 日（水）-20 日（金）に開催された本領域の班会議およびワークショップに参加し、今回の中間評価ヒアリング用に領域代表者が作成した資料、およびこの資料作成のために全班員から送られた報告書を読みました。これらを総合して考え、以下のような意見を持ちました。

（1）班員の多くは、高いレベルの研究を行い成果を上げている。また、その研究内容は、本新学術領域研究の趣旨に沿ったものである。今後もこのレベル以上の研究を継続して欲しい。この新学術領域研究によるさまざまな支援を利用して、今後、全員が立派な成果を出すことを期待する。

（2）数理学や工学の専門家やプローブを開発する研究者とモデル生物の研究者との共同研究、および異なるモデル生物の研究者間の情報交換が研究の推進に役立っている。班員からさらなる研究交流の促進を望む声があるので、何らかの手段を考えられてはいかがだろうか。

（3）本新学術領域研究で、4D イメージング装置は重要な役割を果たすと考えられる。納入後に欠陥が見つかったが、その対応もでき、画像解析ソフトの整備も進んでいる。本年 8 月のワークショップが成果を上げ、近い将来に何人かの班員が画期的なデータを出すことを期待する。

（4）数理支援班は、データ解析に関して何人かの班員の役に立つことができた。公募班員への呼びかけは適切である。シミュレーションが役に立つためには、現在の現象の説明にとどまらず新しい発見の引き金となることを目標にすべきだろう。

（5）海外渡航援助と班会議での発表の他に、若手育成のアイディアはないだろうか。

（6）評価委員全員をうまく利用する方法を考えられてはいかがだろうか。

（7）現段階では、変異・遺伝子操作・細胞破壊・神経信号操作などで分子-神経細胞-シナプス-神経回路-個体というレベルを通しての因果関係をつかみ、行動をリアルタイムで定量的に解析し解釈することが重要であり、それを遂行することでさまざまな発見が期待できる。しかし、最終目標とする「行動の基本原理の解明」には、それに加えて別の何かが必要ではないだろうか。

8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目毎または計画研究毎に整理する】

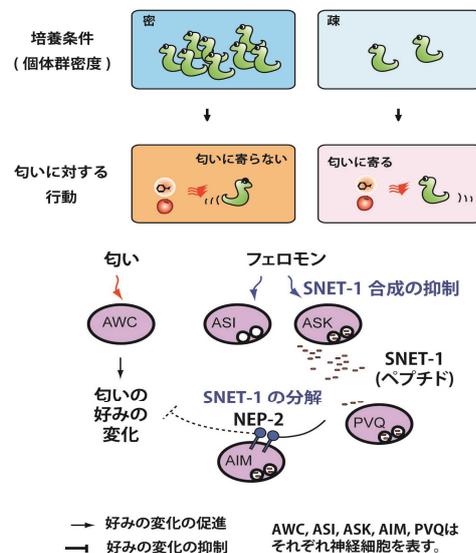
（3 ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【計画研究】

（飯野班）

線虫の化学走性が二つの行動メカニズムによりなされることを発見し (Iino ら 2009)、さらに、この行動の正負両方向への作用の組み合わせにより匂いの濃度に応じた誘引と忌避の変化がなされることを発見した (Yoshida ら 2012、石原班・新貝班との共同研究)。また、線虫の匂いへの化学走性の可塑性が集団中の個体群の密度によって変化し、これがフェロモンとそれを伝える体内ペプチドにより制御されることを発見した (Yamada ら 2010、石原班との共同研究、右図)。一方、塩への化学走性の学習による変化の機構を調べ、これが感覚神経内のインスリン経路と Gq/PLC/DAG 経路の相互作用により生じる神経回路の動作変化によることを明らかにした (Adachi ら 2010、Oda ら 2011)。

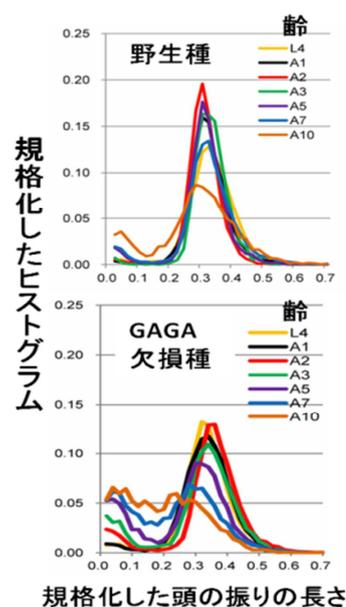


（石原班）

線虫において、分子遺伝学とイメージングにより、感覚情報処理機構を明らかにしてきた。二つの感覚刺激を同時に受容したときに、どちらに対する応答を優先するかという行動選択を、一対の介在神経における受容体型グアニル酸シクラーゼと受容体型チロシンキナーゼが担っていることを明らかにした (Shinkai ら 2011、飯野班との共同研究)。記憶の忘却が、TIR-1/JNK-1 経路により忘却促進シグナルが環境に依存して分泌されることによって能動的に制御されていることを明らかにした (Inoue ら 2013)。嗅覚神経細胞の *in vivo* イメージングにより、RAS タンパク質が匂い刺激によって数秒のみ活性化すること、この短い活性化が匂い物質に対する化学走性の制御に重要であることを明らかにした (Uozumi ら 2012、飯野班との共同研究)。神経活動を測定するために緑色だけでなく赤色の蛍光タンパク質カルシウムセンサーを開発した (Zhao ら 2012)。対物レンズを画像取得と同期して高速で移動させる共焦点顕微鏡システムを開発した。これを用いて、線虫の中樞神経系を観察し、複数のニューロンが同期して活動していることを発見した (Teramoto ら 2012 学会発表)。

（新貝班）

線虫の神経系と行動に関して次の成果を得た。1) 塩と誘引性匂いの2つの感覚情報の相互作用が行動に表れることを見出した (一條ら 学会発表 2011)。2) 酸への忌避行動において、後退とターンの行動選択機構を発見した (Wakabayashi ら 学会発表 2012)。3) 頭の振りの周期性と不規則性の評価方法を提案し、変異種間の差異と加齢に伴う変化を見出した (Shingai ら 2013 右図)。4) 嗅覚感覚細胞内の情報伝達モデルを作成して、細胞内 Ca^{2+} イオン濃度 ($[Ca^{2+}]$) 変化の実験事実を再現させた (Usuyama ら 2012)。5) 塩感覚神経細胞モデルを構築し、 $[Ca^{2+}]$ や蛍光プローブ濃度の時間変化を推定した (Kuramochi ら 2010、Iwasaki ら 学会発表 2011、飯野班との共同研究)。6) 種々の外部刺激に対して、前進/後退且つ首振りをするように神経回路モデルを構築した (Shingai ら 学会発表 2011)。



（多羽田班）

ショウジョウバエの匂い記憶形成において中心的な役割を担っている mushroom body (MB) の形成機構と、そこにおける記憶形成の分子メカニズムを明らかにすることを試みた。様々な平面内細胞極性 (Planar Cell Polarity: PCP) 遺伝子の変異がキノコ体の軸索形成に必要であり、それらの間に遺伝学的相互作用がみられることから PCP 経路がキノコ体軸索形成に必要であることを提唱した。さらに、Wnt5 と PCP 制御因子の間に遺伝学的相互作用が見られたことから、Wnt5 を PCP

経路のリガンドであると提唱した (Shimizu ら 2011)。ショウジョウバエの匂い罰学習を効率良く行なうために半自動学習装置の開発を行なった。これにより電気ショックのパルスと匂い提示のパルスを同期することによって効率良く学習させることを見出した (Murakami ら 2010)。KCs に Ca^{2+} リポーター-GCaMP を発現させたショウジョウバエを開頭して 2 光子顕微鏡下におき、匂い刺激および電気ショックの罰刺激を与えイメージングを行った。主成分分析により学習前後で異なる応答パターン (記憶痕跡) を示すことを見いだした (廣井ら 2012)。

(齊藤班)

学習記憶の分子神経機構について以下の結果を得た。1) NMDA 受容体の Mg^{2+} ブロックは長期記憶形成に特異的に必要であり、定常状態での抑制型 CREB の発現を抑える (Miyashita ら 2012)。2) 細胞接着因子 Klinglein (Klg) の発現が長期記憶学習により Notch 依存性に増加することが長期記憶形成に必須である (Matsuno ら 2009)。3) PKA には記憶形成だけでなく、記憶統合を抑制する機能も持っている (Horiuchi ら 2008)。4) 長期記憶形成は空腹により CRTC 依存性に亢進する (Hirano ら 2013)。

また学習記憶障害に関連して以下の結果を得た。5) PKA 活性を急性に阻害することで加齢性記憶障害が改善する (Yamazaki ら 2010)。6) ショウジョウバエでは酸化ストレス非依存性に加齢性記憶障害が起こる (Hirano ら 2012)。7) 発育不全を起こすインスリンシグナル変異により学習障害が起こる (Naganos ら 2012)。7) 単離培養脳のキノコ体で連合記憶と相関する長期シナプス伝達亢進を見出した (Ueno ら 2013)。

(東島班)

ゼブラフィッシュ脊髄・脳幹の運動系神経回路について、以下の結果を得た。1) エンハンサートラップ法を用い、脊髄にきわめて少数存在する非常に特殊化した交差型抑制性介在ニューロン (CoLo ニューロン) の逃避運動における機能解析を行った。その結果、CoLo ニューロンは逃避運動に特化して活動する細胞で、逃避の方向性の決定にきわめて重要な役割を果たしていることを明らかにした (Satou ら 2009)。2) 脊髄の p0 と呼ばれる領域の神経母細胞からの細胞系譜の全貌をライブイメージングにより明らかにし、(i) 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、(ii) 前駆体細胞は時間とともに異なる種類の神経細胞を生み出すことが明らかにした (Satou ら 2012)。3) 後脳 Chx10 陽性細胞に、光遺伝学的手法を適用してこれらの神経細胞の活動を光により操作した結果、これら神経細胞は脊髄遊泳系神経回路全般を駆動するのに必至な役割をもつことを明らかにした (kimura ら 2013)。

(佐藤班)

細胞内の分子過程の可視化計測や光操作を実現する技術開発に関して、以下の主要な成果を得た。1) 細胞のストレス応答を制御するセリン・スレオニンキナーゼ (JNK) の活性を可視化する蛍光プローブ (JuCKY) を開発し、当該蛍光プローブが、ERK や p38 など、基質選択性が酷似している関連のキナーゼには全く応答せず、JNK の活性化に対してのみシャープな蛍光応答を与えることを示した (Suzuki ら 2010)。2) 海洋生物のガウシア由来のルシフェラーゼの活性中心近傍に集中的にアミノ酸変異を施して高輝度変異体を開発すると共に、当該変異体を用いてマウス生体内でのガン細胞の転移を極めて高感度に可視化できることを示した (Kim ら 2011)。3) 植物由来の光受容体に対してプロテインエンジニアリングを施し、タンパク質間相互作用を自由自在に光操作できる光スイッチタンパク質を開発した (2013 学会発表)。4) 3) で開発した光スイッチタンパク質を用いて、脂質リン酸化酵素、タンパク質リン酸化酵素、低分子量 GTP 結合タンパク質、三量体 GTP 結合タンパク質等の光操作を実現する分子プローブを開発した (2013 学会発表)。

(増田班)

飯野班で測定された線虫の移動行動のデータ解析を行った。その結果、単位時間で曲がる大きさの分布は、べき分布であることがわかった。さらに数理モデルを用いて、人間の運動などで報告されているように、移動するために生成される力が力の大きさに比例した大きさのノイズを伴う可能性を示した (Ohkubo ら 2010、共同研究)。ネットワークのノードの重要性を定める指標 (中心性) を 2 種類定義し、線虫のニューラル・ネットワークに適用した (Masuda ら 2009)。生体における振動現象の振動周期の精確性 (概日リズムなど) を定量化すべく、結合位相振動子系の理論解析を行った。その結果、素子のネットワーク構造の関数として精確性の程度を定量化した (Masuda ら 2010)。最大エントロピー法を fMRI 信号に用いて、脳ネットワークを推定した。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提案手法の方が高いことが明らかになった (Watanabe ら 2013)。伊藤班が神経幹細胞の子孫集団をラベルする方法で解明したショウジョウバエの神経回路データについてネットワーク解析を行い、脳領域のネットワークはグループ内部では連絡の密度が高いようないくつかのグループに分かれていることを明らかにした (Ito ら 2013、共同研究)。

(辻班)

システム工学的解釈に基づく生物行動モデルの構築、および生物の情報処理メカニズムに基づく新たなセンサシステムの開発に取り組んだ。まず、線虫の神経回路モデルと全身運動を再現可能な身体動力学モデルを構築し、飯野班が見出した風見鶏機構が NaCl に対する化学走性に不可欠なメカニズムであることを計算科学の立場から確認するとともに、多モジュール連結ロボットによる線虫の探索行動の再現に取り組んだ (Soh ら 2012 学会発表)。そして、線虫の運動ニューロンの神経回路を神経振動子としてモデル化することにより、全身運動のリズム生成・制御を工学的に再現することに成功した (Hattori ら 2012)。また、ラットの糸球体層に誘起される神経活動パターンを予測可能な人工神経回路モデルを構築し (Soh ら 2011)、その神経活動パターンから人間の匂い感覚を予測できる可能性を見出した (斎藤ら 2011 学会発表)。さらに、小型魚類の呼吸にともなう生じる微弱な生体電気信号 (呼吸波) に着目し、ゼブラフィッシュを生体センサとして利用した水質監視用バイオアッセイシステムを構築するとともに、迅速かつ正確な水質汚染の検知に成功した (Soh ら 2013)。

【公募研究】

公募研究においては様々な研究がくり広げられ、多くの研究成果が得られているが、ここでは公募研究が特に力を発揮した個体間相互作用による行動制御の機構について簡単にまとめる。

まず、個体間の相互作用でよく知られている関係として、求愛行動など雌雄間でのコミュニケーションが上げられる。江島班は、ショウジョウバエのオスは、フェロモンの受容によってメスまでの距離また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歌パターンを変化させることを見いだした。さらに、このように求愛歌のパターンを変化させることが交尾の成功率を上げるのに有効であることが示された (Trott ら 2012)。坂井班は、オスのショウジョウバエが求愛に失敗すると、それ以降求愛行動を行わなくなるという求愛条件付けの機構について研究を進めた。求愛条件付けに必要な神経として新たに Fan-shaped neuron およびインスリン分泌細胞を同定し、必須因子として時計蛋白質 Per や TRP チャネル Painless を同定した (Sakai ら 2012; Sakai ら 2013)。

小金澤班はショウジョウバエの求愛行動の種間の違いに注目した。標準種 *D. melanogaster* とは異なる求愛行動を示す *D. subobscura* から、神経系の雌雄差形成に重要な *fruitless* 遺伝子のプロモーター領域を取得し、このプロモーターが働く *D. melanogaster* の神経細胞を活性化したところ、*D. subobscura* に特徴的な求愛行動が誘起された。この結果から、*D. melanogaster* の神経系が本来 *D. subobscura* の性行動をも作り出さうように構築されているという驚くべき事実が明らかとなり、種特異的な性的二形成の形成機構についての洞察が得られた (小金澤ら 2012、学会発表)。

吉原班は、ゼブラフィッシュのメスから分泌されてオスを誘引する性フェロモンとして知られているプロスタグランジン F2 α (PGF2 α) の嗅覚受容体を発見し、フェロモン受容のシグナルを伝える嗅球糸球、高次嗅覚領域を同定した。また、傷ついた魚の皮膚から分泌されて周囲の魚に危険 (天敵) の存在を知らせる警報フェロモンについての解析も行い、その情報を伝える嗅覚神経回路を明らかにした (Yoshihara ら 2012、学会発表)。

雌雄間以外の個体間相互作用も動物の行動や形態を様々に変化させる。久保班は個体間相互作用の最たる例として、ミツバチの社会性行動に注目し、働き蜂の分業に伴って脳で発現減少する遺伝子を探索した。その結果、非翻訳 RNA、Nb-1 を同定した。Nb-1 は幼若ホルモンの分泌を行うオクトパミン陽性神経で発現していた。幼弱ホルモンの低下が働き蜂の分業を促す可能性が提示されており、Nb-1 が幼若ホルモンの分泌を抑制する可能性が考えられた (Tadano ら 2009)。また、ニホンミツバチは天敵のオオスズメバチが巣へ侵入すると、集団で取り囲み高熱を発生して相手を殺傷する熱殺蜂球を形成する。このときに、キノコ体の傘の外の位置に存在するケニオン細胞が興奮すること、これらの細胞は熱により活性化されることを明らかにした (Kiya ら 2012)。

このように、個体間コミュニケーションは今や新規知見が続々と得られ、注目を集める研究領域となっており、本新学術領域はこの分野を牽引する役割を果たしてきたと言えよう。

9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

☆本領域の研究成果としての英文論文数は合計 343 報（共同研究による重複含）である。すべてを記載することは不可能なので、便宜上、原則として 2011 年のインパクトファクターが 5.0 以上の論文のみ記載する。

- 1) Ikeda, D.D., Duan, Y., Matsuki, M., Kunitomo, H., Hutter, H., Hedgecock, E.M., and Iino, Y. (2008). CASY-1, an ortholog of calsynenins/alcaideins, is essential for learning in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 5260-5265. 査読有
- 2) 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. 査読有
- 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. 査読有
- 4) Iino, Y., and Yoshida, K. (2009). Parallel use of two behavioral mechanisms for chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*. J Neurosci 29, 5370-5380. 査読有
- 5) Ortiz, C.O., Faumont, S., Takayama, J., Ahmed, H.K., Goldsmith, A.D., Pocock, R., McCormick, K.E., Kunimoto, H., Iino, Y., Lockery, S., et al. (2009). Lateralized gustatory behavior of *C. elegans* is controlled by specific receptor-type guanylyl cyclases. Curr Biol 19, 996-1004. 査読有
- 6) 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. 査読有
- 7) 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. 査読有
- 8) 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. 査読有
- 9) Shinkai, Y., Yamamoto, Y., Fujiwara, M., Tabata, T., Murayama, T., Hirotsu, T., Ikeda, D.D., Tsunozaki, M., Iino, Y., Bargmann, C.I., et al. (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. 査読有
- 10) 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 a *Caenorhabditis elegans* sensory neuron. Sci Signal 5, ra76. 査読有
- 11) 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. 査読有
- 12) 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. doi: 10.1038/nn.2347. 査読有
- 13) Hirotsu, T., Hayashi, Y., Iwata, R., Kunitomo, H., Kage-Nakadai, E., Kubo, T., Ishihara, T. and Iino, Y. (2009) Behavioural assay for olfactory plasticity in *C. elegans*. Nature Protocols. 139. 査読無
- 14) Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher R.A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy J., Kunitomo, H., Iino, Y. (2010) Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. Science, 329. 1647-1650. doi 10.1126/science.1192020. 査読有
- 15) 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. doi:10.1371/journal.pgen.1001211 査読有
- 16) 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(8), 3007-3015. doi 10.1523/JNEUROSCI.4691-10.2011. 査読有
- 17) Zhao, Y., Araki, S., Wu, J., Teramoto, T., Chang, Y.F., Nakano, M., Abdelfattah AS., Fujiwara, M., Ishihara, T., Nagai, T. Campbell RE. (2011) An expanded palette of genetically encoded Ca²⁺ indicators. Science 333(6051), 1888-1891. doi 10.1126/science.1208592 査読有
- 18) Yoshida, K., Hirotsu, T., Tagawa, T., Oda, S., Wakabayashi, T., Iino, Y., Ishihara, T. (2012) Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*. Nature Communications. 3:739. doi: 10.1038/ncomms1750. 査読有
- 19) Uozumi, T., Hirotsu, T., Yoshida, K., Yamada, R., Suzuki, A., Taniguchi, G., Iino, Y., Ishihara, T. (2011) Temporally-regulated quick activation and inactivation of Ras is important for olfactory behaviour. Scientific Reports. 2:500. doi 10.1038/srep00500. 査読有
- 20) Inoue, A., Sawatari, E., Hisamoto, N., Kitazono, T., Teramoto, T., Fujiwara, M., Matsumoto, K., Ishihara, T. (2013) Forgetting in *C. elegans* is accelerated by neuronal communication via the TIR-1/JNK-1 pathway. Cell Reports. 3 (3) . 808-819. doi:10.1016/j.celrep. 査読有
- 21) Sugie, A., Umetsu, D., Yasugi, T., Fischbach, K.-F., and Tabata, T. (2010). Recognition of pre- and postsynaptic neurons via nephrin/NEPH1 homologs is a basis for the formation of the *Drosophila* retinotopic map. Development, 137, 3303-3313. 査読有
- 22) 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. 査読有
- 23) Shimizu, K., Sato, M., and Tabata, T. (2011). The Wnt5/Planar cell polarity pathway regulates axonal development of the *Drosophila* mushroom body neuron. J. Neuroscience, 31, 4944-4954. 査読有

- 24) 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. 査読有
- 25) Murakami, S., Dan, C., Zagaeski, B., Maeyama, Y., Kunes, S., and Tabata, T. (2010). Optimizing Drosophila Olfactory Learning with a Semi-automated Training Device. *Journal of Neuroscience Methods*, *188*, 195-204.
- 26) 廣井、前山、多羽田 “Cellular-resolution imaging of olfactory memory in the Drosophila Mushroom body and its efferent neurons”. 第35回日本分子生物学会年会、2012年12月12日、福岡
- 27) 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. 査読有
- 28) Matsuno, M., Horiuchi, J., Tully, T., and Saitoe, M. (2009). The Drosophila CAM Klingleon is required for long-term memory formation and is regulated by Notch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *106*, 310-315. 査読有
- 29) 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. 査読有
- 30) 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. 査読有
- 31) Tamura T, Horiuchi D, Chen, Y.C, Sone M, Miyashita T, Saitoe M, Yoshimura N, Chiang A.S, Okazawa H. (2010). *Drosophila* PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. *J Neurosci*. *30*, 14091-14101. 査読有
- 32) Miyashita, T., Oda, Y., Horiuchi, J., Yin, J.C., Morimoto, T., and Saitoe M. (2012). Mg²⁺ block of Drosophila NMDA receptors is required for long-term memory formation and CREB-dependent gene expression. *Neuron* *74*, 887-898. 査読有
- 33) 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. 査読有
- 34) Hirano, Y., Masuda, T., Naganos, S., Matsuno, M., Ueno, K., Miyashita, T., Horiuchi, J., and Saitoe M. (2013). Fasting Launches CRTC to Facilitate Long-term Memory Formation in Drosophila. *Science* *339*, 443-446. 査読有
- 35) 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. 査読有
- 36) 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. 査読有
- 37) 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. 査読有
- 38) Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., Iimura, 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. 査読有
- 39) 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. 査読有
- 40) 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. 査読有
- 41) 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. 査読有
- 42) 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. 査読有
- 43) 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. 査読有
- 44) 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. 査読有
- 45) 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. 査読有
- 46) Eklöf-Ljunggren, E., Haupt, S., Ausborn, J., Dehnisch, I., Uhlén, P., 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. 査読有
- 47) Jusuf, P.R., Albadri, 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. 査読有
- 48) Shimozono, S., Iimura T., Kitaguchi T., Higashijima, S., and Miyawaki A. (2013). Visualization of an endogenous retinoic acid gradient across embryonic development. *Nature* *496*, 363-366. 査読有
- 49) Kimura, Y., Satou, C., Fujioka, S., Shoji, W., Umeda, K., Ishizuka, T., Yawo, H., and Higashijima, S. (2013). Hindbrain V2a neurons in the excitation of spinal locomotor circuits during zebrafish swimming. *Current Biology* *23*, 843-849. 査読有
- 50) Aoki, T., Kinoshita, M., Aoki, R., Agetsuma, M., Aizawa, H., Yamazaki, M., Takahoko, M., Amo, R., Arata, A., Higashijima, S., Tsuboi, T., and Okamoto, H. (2013). Imaging of Neural Ensemble for Retrieval of a Learned Behavioral Program. *Neuron* *78*, 881-894. 査読有
- 51) Reimer, M.M., Norris, A., Ohnmacht, J., Patani, R., Zhong, Z., Dias, T.B., Kuscha, V., Scott, A.L., Chen, Y., Rozov, S., Frazer, S.L., Wyatt, C., Higashijima, S., Patton, E.E., Panula, P., Chandran, S., Becker, T., and Becker, C.G. (2013). Dopamine from the brain promotes spinal motor neuron generation during development and adult regeneration. *Developmental Cell* (印刷中). 査読有
- 52) 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. 査読有
- 53) Kim, S.B., Sato, M., and Tao, H. (2009). Genetically encoded bioluminescent indicators for stress hormones” *Anal. Chem.*, *81*, 3760-3768. 査読有
- 54) Kim, S.B., Suzuki, H., Sato, M., and Tao, H. (2011). Superluminescent variants of marine luciferases for bioassays. *Anal. Chem.*, *83*, 8732-8740. 査読有
- 55) 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. 査読有
- 56) Ito, M., Masuda, N., Shinomiya, K., Endo, K., and Ito, K. (2013). Systematic analysis of neural projections in the *Drosophila* brain as a composition of clonally associated units. *Current Biology* 23, 644-655. 査読有
- 57) 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. 査読有
- 58) Ito, H., Sato, K., Koganezawa, M., Ote, M., Matsumoto, K., Hama, C., and Yamamoto, D. (2012). Fruitless recruits two antagonistic chromatin factors to establish single-neuron sexual dimorphism. *Cell* 149, 1327-1338. 査読有
- 59) Sakurai, A., Koganezawa, M., Yasunaga, K., Emoto, K., and Yamamoto, D. (2013). Select interneuron clusters determine female sexual receptivity in *Drosophila*. *Nature Communications* 4, Article number:1825. 査読有
- 60) 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. 査読有
- 61) Wairkar, 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. 査読有
- 62) Hoogland, T.M., Kuhn, B., Göbel, W., Huang, W., Nakai, J., Helmchen, F., Flint, H., and Wang, S. S.-H. (2009) Radially expanding transglial calcium waves in the intact cerebellum. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 106, 3496-3501. 査読有
- 63) Muto, A., Ohkura, M., Kotani, T., Higashijima, S.-I., Nakai, J., and Kawakami, K. (2011) Genetic visualization with an improved GCaMP calcium indicator reveals spatiotemporal activation of the spinal motor neurons in zebrafish. *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 108, 5425-5430. 査読有
- 64) 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., and Yamanaka, A. (2012) Expanding the repertoire of optogenetically targeted cells with an enhanced gene expression system. *Cell Rep* 2, 397-406. 査読有
- 65) 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., and Hamada, H. (2012) Cilia at the Node of Mouse Embryos Sense Fluid Flow for Left-Right Determination via Pkd2. *Science* 338, 226-231. 査読有
- 66) Kawabata, I., Kashiwagi, Y., Obashi, K., Ohkura, M., Nakai, J., Wynshaw-Boris, A., Yanagawa, Y., and Okabe, S. (2012) LIS1-dependent retrograde translocation of excitatory synapses in developing interneuron dendrites. *Nat. Commun.* 3, 722. 査読有
- 67) Muto, A.*, Ohkura, M.*, Abe, G., Nakai, J. and Kawakami, K. (* equal contribution) (2013) Real-time visualization of neuronal activity during perception. *Current Biology* 23, 1-5. 査読有
- 68) 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. 査読有
- 69) 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. Virol.* 83, 11560-11568. 査読有
- 70) Inagaki, H. K., Kamikouchi, A., and Ito, K. (2010). Protocol for quantifying sound-sensing ability of *Drosophila melanogaster*. *Nat Protoc* 5, 26-30.
- 71) Inagaki, H. K., Kamikouchi, A., and Ito, K. (2010). Methods for quantifying simple gravity sensing in *Drosophila melanogaster*. *Nat Protoc* 5, 20-25.
- 72) Aso, Y., Siwanowicz, 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.
- 73) Ito, M., Masuda, N., Shinomiya, K., Endo, K., and Ito, K. (2013). Systematic analysis of neural projections reveals clonal composition of the *Drosophila* brain. *Curr. Biol.* 23, 644-655.
- 74) Flood, T., Iguchi, S., Gorczyca, M., White, B., Ito, K., and Yoshihara, M. (2013). A single pair of interneurons commands the *Drosophila* feeding motor program. *Nature*, in press.
- 75) Kuhara, A., Ohnishi N., Shimowada T., 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, 1-12. 査読有
- 76) Ohnishi N., Kuhara, A., Nakamura, F., Okochi, Y., Mori, I. (2011). "Bidirectional regulation of thermotaxis by glutamate transmissions in *Caenorhabditis elegans*" *EMBO Journal*, 30, 1376-1388. 査読有
- 77) 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, 6851-6858. 査読有
- 78) Takahashi, N., Kitamura, K., Matsuo, N., Mayford, M., Kano, M., Matsuki, N., and Ikegaya, Y. (2012). Locally synchronized synaptic inputs. *Science* 335, 353-356. 査読有
- 79) 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. 査読有
- 80) 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. 査読有
- 81) Fujita, M., and Tanimura, T. (2011). *Drosophila* evaluates and learns the nutritional value of sugars. *Curr. Biol.* 21, 751-755. 査読有
- 82) 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. 査読有
- 83) 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.* 33, 1405-1412. 査読有
- 84) Gruber, F., Knapek, S., Fujita, M., Matsuo, K., Shinzato, N., Bräcker, L., Siwanowicz, I., Tanimura, T., and Tanimoto, H. (2013). Suppression of conditioned odor approach by feeding is independent of taste and nutritional value in *Drosophila*. *Curr. Biol.* 23, 507-514. 査読有
- 85) Ishimoto, H., Sakai, T., and Kitamoto, T. (2009). Ecdysone signaling regulates courtship long-term memory formation in adult *Drosophila melanogaster*. *PNAS* 106: 6376-6381. 査読有
- 86) Suzuki, A., Fukushima, H., Takuya Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L-J., Zhao, M-G., Hui Xu, H., Shang, Y., Endoh, K., Iwamoto, Mamiya, N., Okano, E., Hasegawa, H., Mercaldo, V., Yue Zhang, Y., Maeda, R., Ohta, M., Josselyn, S.A., Zhuo, M., and Kida, S. (2011) Up-regulation of CREB-mediated transcription enhances both short- and long-term memory. *J. Neurosci.*

31, 8786-8802. 査読有

- 87) Inagaki HK, Kamikouchi A, Ito K. (2010). Methods for quantifying simple gravity sensing in *Drosophila melanogaster*. *Nat Protocols* 5, 20-25. 査読有
- 88) Inagaki HK, Kamikouchi A, Ito K. (2010). Protocol for quantifying sound-sensing ability of *Drosophila melanogaster*. *Nat Protocols* 5, 26-30. 査読有
- 89) Kamikouchi A, Wiek R, Effertz T, Göpfert MC, Fiala A. (2010). Transcuticular optical imaging of stimulus-evoked neural activities in the *Drosophila* PNS. *Nat Protocols* 5, 1229-1235. 査読有
- 90) 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 査読有
- 91) 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 査読有
- 92) 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. 査読有
- 93) Hirata, H., Nanda, I., van Riesen, A., McMichael, G., Hu, H., Hambrock, M., Papon, M.-A., Fischer, U., Marouillat, S., Ding, C., Alirol, S., Bienek, M., Preisler-Adams, S., Grimme, A., Seelow, D., Webster, R., Haan, E., MacLennan, A., Stenzel, W., Yap, T. Y., Gardner, A., Nguyen, L. S., Shaw, M., Lebrun, N., Haas, S. A., Kress, W., Haaf, T., Schellenberger, E., Chelly, J., Viot, G., Shaffer, L. G., Rosenfeld, J. A., Kramer, N., Falk, R., El-Khechen, D., Escobar, L. F., Hennekam, R., Wieacker, P., Hübner, C., Ropers, H.-H., Gecz, J., Schuelke, M., Laumonier, F., and Kalscheuer, V. M. (2013). Mutations of ZC4H2 are associated with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability and through impairment of central and peripheral synaptic plasticity. *Am. J. Hum. Genet.* 92, 681-695. 査読有
- 94) Horstick, E. J., Linsley, J. W., Dowling, J. J., Hauser, M. A., McDonald, K. K., Ashley-Koch, A., Saint-Amant, L., Satish, A., Cui, W. W., Zhou, W., Sprague, S. M., Franzini-Armstrong, C., Hirata, H., and Kuwada, J. Y. (2013). Stac3 is a novel component for excitation-contraction coupling and mutated in Native American myopathy. *Nat. Commun.* In press. 査読有
- 95) 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 sensorineural map. *J Neurosci* 32, 2976-2987. 査読有
- 96) Kishimoto, N., Asakawa, K., Madelaine, R., Blader, P., Kawakami, K., and Sawamoto, K. (2013). Interhemispheric asymmetry of olfactory input-dependent neuronal specification in the adult brain. *Nat Neurosci* 発表予定、査読有
- 97) Chiken, S., and Nambu A (2013) High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J. Neurosci.* 33: 2268-2280. 査読有
- 98) Sano, H., Chiken, S., Hikida, T., Kobayashi, K., and Nambu, A. (2013) Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J. Neurosci.* 33: 7583-7594. 査読有
- 99) 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. 査読有
- 100) 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. 査読有
- 101) 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. 査読有
- 102) 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. 査読有
- 103) 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. 査読有
- 104) Yoshihara, Y., De Roo, M., and Muller, D. (2009). Dendritic spine formation and stabilization. *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 146-153. 査読有
- 105) 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. 査読有
- 106) 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. 査読有
- 107) 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. 査読有
- 108) Yoshihara, S., Takahashi, H., Nishimura, N., Naritsuka, H., Shirao, 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 interneuron's in the mouse olfactory bulb. *J. Neurosci.* 32, 2217-2226. 査読有
- 109) 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. 査読有
- 110) Tachikawa, K.S., 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.* 33, 5120-5126. 査読有
- 111) Braubach, O.R., Miyasaka, N., Koide, T., Yoshihara, Y., Croll, R.P., and Fine, A. Experience-dependent versus experience-independent postembryonic development of distinct groups of zebrafish olfactory glomeruli. *J. Neurosci.* 33, 6905-6915. 査読有
- 112) 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 Neurosci.* 30, 1566-1574.
- 113) 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.

- 114) Aizawa H., Yanagihara S., Kobayashi M., Niisato K., Takekawa T., Harukuni R., McHugh T.J., Fukai T., Isomura Y., and Okamoto H. (2013) The synchronous activity of lateral habenular neurons is essential for regulating hippocampal theta oscillation. *J. Neurosci.* in press
- 115) Aoki T., Kinoshita M., Aoki R., Agetsuma M., Aizawa H., Yamazaki M., Takahoko M., Amo R., Arata A., Higashijima S., Tsuboi T., and Okamoto, H. (2013) Imaging of Neural Ensemble for the Retrieval of a Learned Behavioral Program. *Neuron*, in press.
- 116) 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, 981–7. 査読有
- 117) Doi, M., Minematsu, H., Kubota, Y., Nishiwaki, K., and Doi, M. VPS9-domain protein RIN-1 is a novel effector for Rac that regulates neuronal cell migration and axon pathfinding in *C. elegans*. *Development*. 査読有

☆領域ホームページ

「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」
<http://www.molecular-ethology.jp/>

☆主催シンポジウム

・国際シンポジウム「Systems Molecular Ethology and Beyond」(公開)

日時：平成 22 年 11 月 10 日(水)

場所：東京大学理学部 1 号館小柴ホール(本郷キャンパス)

招待講演者：Cori Bargmann (Rockefeller University), Yi Zhong (Cold Spring Harbor Laboratory / Tsinghua University, China), Thomas Preat (CNRS, France), 内田直滋(Harvard University, Center for Brain Science)、河西春郎(University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Japan)各氏

・新学術領域「システム分子行動学」数理シンポジウム

日時：2012 年 5 月 11 日(金)～12 日(土)

場所：東京大学 工学部 6 号館 3 階セミナー室 A, D

招待講演者：黒田真也(東大)、小林徹也(東大)、伊藤啓・伊藤正芳(東大)、塚田祐基(名大)、中里研一(理研)、青沼仁志(北大)、鈴木芳代(原子力研究開発機構)、中林潤(横浜市立大学)、曾智(広島大)

・新学術 3 領域合同国際シンポジウム

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ORGANIZATION AND FUNCTION OF THE NERVOUS SYSTEM

日時：2012 年 11 月 27 日(火)～28 日(水)

場所：東京大学理学部 1 号館 小柴ホール

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)

「メゾ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)

招待講演者：Scott Waddell (University of Oxford)、Shawn Xu (University of Michigan)、澁木克栄(新潟大学)、濡木理(東京大学)、後藤由季子(東京大学)、Frederick J. Livesey (The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute)、Alessandra Pierani (Institut Jacques Monod)、Kenneth J. Campbell (Cincinnati Children's Hospital Medical Center)、三品 昌美(立命館大学)(うち、Scott Waddell 氏および Shawn Xu 氏は本領域の支援による。)

☆公開ワークショップ

・ワークショップ「報酬系・罰系とモノアミンシグナル伝達」(包括脳ネットワーク夏のワークショップの一環)

日時：平成 23 年 8 月 22 日(月)

場所：神戸国際会議場

招待講演者：Tim Tully (DART Neuro Science LLC.)、池本聡 (National Institutes of Health, NIH)

・第 2 回イメージングワークショップ(共催)

日時：2012 年 1 月 20 日(金) 13:00～17:30、1 月 21 日(土) 9:30～12:00

場所：埼玉大学脳科学融合研究センター

招待講演者：池谷裕二(東京大学)、佐々木拓哉(生理学研究所)、武藤彩(遺伝学研究所)、川上浩一(遺伝学研究所)(うち、佐々木拓哉氏、武藤彩氏は本領域による支援)

☆一般向け、中等教育向けアウトリーチ

・出張授業・実習

平成 21 年度：盛岡市立高等学校(新貝)、岩手県立遠野高等学校(新貝)、法政大学女子高等学校(飯野)

平成 22 年度：青森県立三本木高等学校(新貝)、岩手県立水沢高等学校(新貝)

平成 24 年度：宮城県立仙台第一高等学校(新貝)

・一般向け研究紹介イベント(トーク・ワークショップ)

平成 23 年度：日本科学未来館(飯野、多羽田、東島、平田)

・基礎・技術コース

平成 24 年度：東京都医学総合研究所(齊藤)

10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域では、二つの観点で学問分野の進展に大きく資する成果が得られたと考えられる。

まず、基盤技術の開発についてである。多くの成果のうち、事例として以下を挙げる。

<イメージングプローブの開発>

(カルシウムプローブ G-CaMP)

Muto ら 2013 (中井班) の論文に関する記事が国内外の新聞、インターネットサイト (日経産業新聞、ロイター、サイエンスマガジン、サイエンティフィックアメリカン、ナショナルジオグラフィック等) に大きく取り上げられた。

(カルシウムプローブ GECO)

Zhao ら 2011 (石原班) の論文は出版後 2 年間で被引用回数が 75 回になっているほか、Current Opinion in Neurobiology 22,18-23, 2012 の総説などで取り上げられている。

(MAPK プローブ)

Tomida ら 2012 (富田班、飯野班) の論文は Science 338, 305, 2012 の Editor's Choice に取り上げられ、国内外の研究者からの問い合わせが相次いでおり、共同研究も始まっている。

<オプトジェネティクス>

Kuhara ら 2011 (久原班) の論文は Current Opinion in Neurobiology, 22, 724-734, 2012; Biology of the Cell, 105, 235-250, 2013 の総説でオプトジェネティクスの研究例として紹介された。

イメージング技術は汎用性が高く、本研究領域で開発された技術は神経科学のみならず、細胞生物学や発生学など、幅広い学問分野で適用が考えられ、その意味で波及効果は大きいと予想される。

その他、ショウジョウバエのエンハンサートラップライン (伊藤班)、ゼブラフィッシュのエンハンサートラップライン (浅川班) は世界中に提供し高い評価を得ている。また、非典型モデル生物である鳥類 (和多班) や霊長類 (井上班) などにおけるウイルスベクターを用いた遺伝子操作技術の開発は同様に広い波及効果を持つものと思われる。

第二に、神経系の動作機構の研究についてである。これも多岐にわたるので例示にとどめる。

<感覚情報処理>

Shinkai ら (石原班、飯野班) の論文は Current Opinion in Neurobiology 22, 580-591, 2012 の総説で Pioneering studies の一つとして取り上げられた。

Koide ら 2009 (吉原班) の論文は「文部科学時報」2009 年 9 月号 p.24-25 にて紹介された。

<学習記憶の機構>

Miyashita ら 2012 (齊藤班) の論文は Neuron 誌の Preview で紹介された。

Hirano ら 2013 (齊藤班) の論文は Nature Reviews Neuroscience 誌の Research Highlights として紹介された。

Ikeda ら 2008 (飯野班) の論文は Current Opinion in Neurobiology 23, 92-99, 2010; Physiological Reviews 92, 597-634, 2012; Learning and Memory 17, 191-201, 2013 の各総説で取り上げられた。

Fujita&Tanimura 2011 (谷村班) の論文は新たな研究の側面を切り開いた論文として被引用回数がすでに 28 回になっている。

<運動の機構>

Iino ら 2009 (飯野班) の論文は Current Opinion in Neurobiology 19, 634-643, 2009; Genes and Development 24, 2365-2382, 2010; PLOS ONE 5, e13914, 2010; Brain Behavior and Evolution 77, 1-2, 2011; Current Opinion in Neurobiology 22, 580-591, 2012 の各総説で取り上げられた。

これら、単純で解析のしやすいモデル系で得られた知見は、より複雑な哺乳類の神経回路の発生様式、作動様式を考える上で、大きな指針を与えるものであり、神経科学の広い分野に波及効果があるものと考えられる。

なお、国内一般向けには、本領域の研究成果に関する新聞報道の合計件数が把握している限りで 77 件となっている。