

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20115001

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Systems molecular ethology to understand the operating principle of the nervous system

研究代表者

飯野 雄一 (IINO YUICHI)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：40192471

研究成果の概要（和文）：

本研究領域は、簡単な生物あるいは単純化された実験系を用いて神経機能の基本的な原理を抽出することを目的とした。このために、イメージング技術や数理解析、工学的アプローチなど、新たな境界領域を積極的に開拓し取り込むことを目指した。これらの研究環境の構築により、領域内では極めて活発な議論と共同研究が生まれ、分子イメージングや行動のトラッキング測定、行動の数理解析などについて異なる分野の技術協力が新たな研究の潮流を生み出し、多くの研究成果に結びついた。

研究成果の概要（英文）：

This research area aimed at understanding operating principles of the nervous system by using simplified experimental systems. For this purpose we attempted to incorporate a wide range of disciplines such as imaging techniques, mathematical analyses and engineering. By creating an environment to promote such interdisciplinary interactions, new trends and findings were made through new techniques such as molecular imaging, tracking of behaving animals and mathematical analyses of behavior.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	67,600,000	20,280,000	87,880,000
2009年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
2010年度	20,000,000	6,000,000	26,000,000
2011年度	15,500,000	4,650,000	20,150,000
2012年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
総計	126,100,000	37,830,000	163,930,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・動物生理・行動

キーワード：脳・神経、神経科学、行動学、イメージング、モデル生物

1. 研究開始当初の背景

動物は多様な外界からの刺激を受容し、それらを神経回路の働きにより総合的に評価した結果、適切な応答を行うことにより生存している。さまざまな生物に見られる複雑な行動は、行動の選択、選択的注意、複数刺激

の統合、自発的行動、学習・記憶など、基本的な素過程からなっていると考えられる。神経機能や行動の原理については研究開始前10年ほどの間に多くの研究の進展が見られていたが、基本的な行動素過程を分子レベルから一神経細胞の解像度で理解する研究は

あまりなされていなかった。

2. 研究の目的

そこで本研究領域は、これら動物行動の原理を分子、細胞レベルから理解するために、解析の行いやすい無脊椎モデル生物を中心に、哺乳動物まで多種の材料を用いる研究者を一同に集めて集中的な研究推進を行うこととした。そこでの中心的な目的は、広く種を超えて保存された普遍的な原理の解明であった。

3. 研究の方法

従来の手法だけではこのようなチャレンジングな課題に対して十分な解明に至ることが難しいため、本研究領域は行動遺伝学、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、神経情報科学、数理工学などの諸分野を融合することにより新学問領域を形成し、生物個体の行動を分子の観点からできるだけ完全に理解することを目指した。

計画研究は線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュなどのモデル生物を用いた生物学の研究者、光学プローブの分子設計の研究者、数理工学の研究者、ロボット工学の研究者からなる。これらの計画研究が中心となり領域を牽引し、これにこれら以外のより広範な生物種を用いる研究者や、理論、工学などさまざまな分野の研究者を公募研究として招き、システム行動学として統合的な理解を進める一大研究分野を形成することを目的とした。

総括班は、このような多数の研究者が主体的に進める研究計画を支援し、研究者間の研究協力や情報交換を促進し、領域全体の研究の発展を円滑に推進するための、研究領域の中核として組織する極めて重要な機能体として組織した。

4. 研究成果

研究成果は多岐に亘るので、主要な項目だけ記載する。

(1) 神経回路の構築の機構

- ①ショウジョウバエの脳の記憶中枢であるキノコ体が形成される際の軸索投射制御機構を解明。
- ②ミツバチのキノコ体の大型ケニオン細胞に特異的に発現する遺伝子群の中のひとつが線虫で神経突起の剪定に働くことを見いだした。
- ③マウスの皮質体性感覚野のバレル構造の形成機構を解明。
- ④線虫の特定細胞間のシナプス形成に関わる遺伝子を発見。
- ⑤ゼブラフィッシュのグリシン伝達性シナ

プスにおける受容体の凝集機構を解明。

(2) 感覚情報処理の機構

- ①二つの相反する化学刺激が与えられた際に、応答のバイアスを決める機構を解明。
- ②温度受容神経から、プラスマイナス両方向のシナプス伝達が起きているであろうことを発見。
- ③ショウジョウバエの音受容の神経経路の神経回路地図を作成。
- ④ゼブラフィッシュの嗅覚神経経路の多数の経路を包括的に明らかにした。
- ⑤クロキンバエで、匂いが食欲を増進または減退させる神経経路を発見。

(3) 学習・記憶の機構

- ①線虫の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を解明。
- ②線虫で記憶の忘却を促進する細胞間シグナルの存在を発見。
- ③ショウジョウバエのインスリンシグナルの学習への効果を検証。
- ④NMDA受容体の性質としてよく知られるMg²⁺ブロックの意義を解明。
- ⑤ショウジョウバエの脳を単離して培養し、学習と同等の変化を起こさせる実験系を開発、シナプス伝達の長期亢進に必要な機構を同定。
- ⑥ショウジョウバエで、学習を起こさせる刺激を人為的に与える実験系を構築。
- ⑦ショウジョウバエが特定のアミノ酸に対する欠乏状態を作り出すと、そのアミノ酸に対する感度を上昇させる機構を解明。
- ⑧空腹時と満腹時とで嗅覚学習の能力が異なる機構を解明。
- ⑨マウスで異なった二つの時期に活動した神経を染め分ける技術を整備、記憶形成時と記憶想起時それぞれで活動した神経を比較、セル・アセンブリー仮説を支持する結果を取得。
- ⑩記憶プロセスに対するサーカディアンリズム（概日周期）の役割を発見。

(4) 運動制御の機構

- ①線虫の化学走性の機構について2つの行動パターンを発見。
- ②薄い濃度において誘引される誘引性匂い物質に対して、同じ匂いが濃くなるとそれを忌避する機構を解明。
- ③薄い濃度でも忌避行動を引き起こす忌避性匂い物質に対する忌避の行動機構を発見。
- ④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を解明。
- ⑤ゼブラフィッシュ胚が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

機構を解明。

⑥メダカが視覚刺激に応答して遊泳方向を変える神経機構を解明。

(5) 動物行動の統合・制御の機構

①手綱核が恐怖学習の成立や消去と密接に関わることを発見。

②マウスの恐怖反応を引き起こす匂い物質「恐怖臭」に対する生体応答を発見。

③大脳基底核の D1 受容体と D2 受容体の働きを解明。

④線虫の行動制御におけるドーパミンとオクトパミンの働きを解明。

⑤サルの学習課題における線条体の報酬情報コード機構を解明。

⑥視床下部室傍核ネスファチン細胞による摂食制御機構と日リズムとの関わりを解明。

⑦睡眠の制御機構について網様体の睡眠制御細胞を発見。

(6) 個体間相互作用に関わる行動制御

①ショウジョウバエのオスがフェロモンの受容によって求愛歌のパターンを変化させることを発見。

②オスのショウジョウバエの求愛条件付けに必要な分子と神経を同定。

③ショウジョウバエの求愛行動の種間の違いを作り出す性特異的性的二形成の形成機構についての知見を取得。

④ゼブラフィッシュのオスを誘引する性フェロモンの実体を解明。

⑤ミツバチの社会性行動において、働き蜂の分業に伴って脳で発現減少する遺伝子とその機能を同定。

⑥ニホンミツバチがオオミツバチに対し熱殺蜂球を形成する際に活動する細胞を同定。

⑦線虫の嗅覚学習における学習能が個体間相互作用により変化することを発見。

(7) イメージング技術の開発

①領域内共用設備として 4D イメージングシステムの構築整備を行い、3 次元的に配置された複数の神経細胞の活動を同時取得。

②移動する生物を顕微鏡下で捉えつつ高速にトラッキングするシステムを開発。

③高速共焦点レーザー顕微鏡にトラッキングシステムを組み入れ、自由運動中の線虫の筋肉や神経の活動を記録することに成功。

④ショウジョウバエの触覚音受容器を自在に動かしながら脳の神経活動を測定する方法を開発。

⑤ショウジョウバエの脳を単離して培養し、電気刺激を与えながらカルシウムイメージングを行う系を構築。

⑥ショウジョウバエのキノコ体細胞で 4 次元イメージングを行い約 2000 個の細胞体全体

を捉えることに成功、神経集団の活動の特性を抽出。

⑦特定の細胞種に光活性化チャネル、チャネルロドプシンやアーキロドプシンを発現するゼブラフィッシュの幼魚の光操作により生じる行動変化を観察。

(8) 神経回路操作技術の開発

①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、脳の配線図を系統的に作成、特定の神経細胞群を遺伝学的に操作することも可能とした。

②マウスにおいて、一定の時期に活動した神経細胞だけをラベルする手法を開発。

③ソングバードの脳で時期特異的かつ細胞タイプ特異的発現を実現、ソングバードのトランスジェニック個体の作出にも成功。

④サルの特定の神経路の神経だけで外来遺伝子の発現を起こす系を開発。

(9) 光学プローブの開発、改良

①蛍光カルシウムプローブ G-CaMP の特性を改良。

②赤色のカルシウムレポーター R-GECO、R-CaMP1.07 を開発。

③膜電位をモニターする FRET 型蛍光プローブ Mermaid を改良。

④JNK の活性をモニターするプローブ、 H_2O_2 の量をモニターするプローブ、cGMP のプローブを開発。

⑤MAP キナーゼ経路の Ras, MAP3K, ERK のプローブを開発、線虫の感覚神経内で活性化パターンの時間特性を解明。

(10) 数理、モデリング

①線虫の感覚神経内での化学受容と神経興奮をモデル化。線虫の頭部神経回路のモデリング。

②神経ネットワーク上の各神経（ネットワークの頂点）の重要性を決める指標を近似的に求める手法を開発。fMRI データから脳のネットワークを推定する手法を開発。

(11) 応用

①線虫の神経-筋モデルを作成、計算機上で実際の行動を再現するモデルを作成。線虫型多モジュール連結ロボットを作製。

②小型魚類の出す微弱電流を検出する機構を開発、呼吸波信号を使って水質をモニターする生物センサーシステムを開発。

③匂い物質による嗅球の活動のデータをもとに、化学物質の構造から嗅球活動を推定するシステムを構築。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線) 公募研究代表者には点線下線

〔雑誌論文〕(計 342 件)

本研究領域の計画研究代表者、公募研究代表者による 5 年間の研究成果として、英文論文数は合計 342 報 (共同研究による重複含) である。すべては記載できないので、主立った掲載雑誌のみ記載する。

Nature (IF 36.3: 東島、吉原/小早川、伊藤)、Cell (IF 32.4: 小金澤、吉原)、Science (IF 31.2: 飯野/石原、石原、齊藤、東島、中井、松尾、小早川)、Nature Neuroscience (IF 15.5: 飯野/石原/久保、東島/岡本、浅川、吉原)、Neuron (IF 14.7: 齊藤、東島/岡本)、Developmental Cell (IF 14.0: 東島)、Nature Protocols (IF 9.9: 飯野/石原、上川内/伊藤 2 報、上川内)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (IF 9.7: 飯野 2 報、齊藤 2 報、東島 4 報、東島/中井、中井、吉原、坂井)、Current Biology (IF 9.6: 飯野 2、東島、伊藤、増田/伊藤、中井、谷村 2 報)、Science Signaling (IF 7.5: 富田/飯野)、Nature Communications (IF 7.4: 飯野/石原/新貝、増田、小金澤、中井、久原、谷村)、Journal of Neuroscience (IF 7.1: 飯野 2 報、飯野/石原、多羽田、齊藤 3 報、東島/岡本/吉原、東島 3 報、小金澤、古久保 2 報、井上、木村、谷村、喜田、中村 2 報、平田、浅川、知見 2 報、小早川、吉原 4 報、岡本 2 報)、Development (IF 6.6: 多羽田 3 報、東島 2 報、戸井)、Cell Reports (IF 未定: 石原、中井)。

〔学会発表〕(計 800 件) 詳細略

〔図書〕(計 35 件)

- 1) Iino, Y. (2013) Salt Chemotaxis Learning in *Caenorhabditis Elegans* In: Invertebrate learning and memory, eds. Randolph Menzel and Paul Benjamin, Handbook of Behavioral Neuroscience (Series Editor: Joe Huston, Düsseldorf, Germany), Elsevier/Academic Press in press
- 2) Kamikouchi A., Fiala A. Monitoring neural activity with genetically-encoded Ca²⁺ indicators. In: Methods in Neuroethological Research (Eds: Ogawa H, Oka K.) Springer Japan, 2013
- 3) 平田普三 「脊椎動物の運動システムの発達」生化学 2013 年 (Vol. 85) 4 月号、p235-243 (社)日本生化学会
- 4) 和多和宏 中村桂子編 「生命誌年刊号 vol. 69-72 「遊ぶ」 新曜社、2012 年全 275 頁
- 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.

6) Furukubo-Tokunaga, K., Ludlow, Z. N., and Hirth, F. (2012). Memory circuits in *Drosophila*. in “The Memory Mechanisms in Health and Disease”, World Scientific, London, U. K., 444 Pages.

7) Kubo, T. Neuroanatomical dissection of the honeybee brain based on temporal and regional gene expression patterns. In: Honeybee neurobiology and Behavior. A Tribute to Randolph Menzel (eds. Galizia CG, Eisenhardt D and Giulfa M). Springer. (2012). 16 pages.

8) 久原 篤 「線虫の行動を EYE で感じる」 Someone リバネス出版、2012 年、全 31 頁

9) 尾崎まみこ他 「研究者が教える動物飼育第 2 巻」共立出版、2012 年、全 224 頁

10) 谷村 慎一 「化学受容の科学」東原和成編、化学同人、(2012) 分担執筆

11) Song, W.-J., Nishimura, M., Saitoh, K. (2012). Auditory cortex in guinea pigs: subfield organization and functional domains. In “Auditory Cortex: Anatomy, Functions and Disorders”, Chapter 4, ed: Mounya Elhilali, Nova Science Publishers, Inc., 73-82.

12) 前島裕子、Udval Sedbazar、矢田俊彦 「Clinical Neuroscience」、中外医学社、2012 年、全 2 頁 181-183

13) 矢田俊彦: 「からだど病気のしくみ図鑑」監修、法研、2012 年、全 55 頁 107-161

14) 井田隆徳、児島将康、加藤丈司 「ペプチド医薬の最前線」シーエムシー出版、2012 年、全 5 頁

15) 平田普三 「グリシン受容体の構造と機能」臨床神経科学 2012 年 (Vol. 30) 12 月号、p1352-1354 日本神経学会

16) 小早川高 「匂いと感覚を結ぶメカニズム」香料 256、2012 年、全 9 頁、日本香料協会

17) 和多和宏 小出剛・山元大輔 編著 「行動遺伝学入門: 動物とヒトの “こころ” の科学」裳華房、2011 年、全 217 頁

18) 尾崎まみこ他 「次世代バイオミメティクスの最前線」シーエムシー出版 (2011) 全 232 頁

19) 尾崎まみこ他 「社会性昆虫の進化生物学」海游舎、2011 年、全 477 頁

20) 前島裕子、Sedbazar Udval、岩崎有作、高野英介、矢田俊彦 「日本薬理学雑誌」、金芳堂 日本薬理学会誌出版部 2011 年、全 4 頁 162-165

21) 前島裕子、矢田俊彦 「実験医学」、羊土社、2011 年、全 2 頁 1240-1241

22) 岩里琢治 「行動遺伝学入門 動物とヒトの “こころ” の科学」裳華房 2011 年全 14 頁

23) 岩里琢治、糸原重美 「<series モデル動物利用マニュアル> 疾患モデルの作製と利用 - 脳・神経疾患」 LIFE-SCIENCE

INFORMATION CENTER、2011年、全12頁

24) 岩里琢治「<series モデル動物利用マニユアル> 疾患モデルの作製と利用ー脳・神経疾患」LIFE-SCIENCE INFORMATION CENTER、2011年、全11頁

25) 小早川高、小早川令子「匂いに対する先天的な恐怖反応を制御する嗅覚神経回路の発見」生化学みにれびゆ 83、2011年全5頁(社)日本生化学会

26) 小早川高、小早川令子「嗅覚系による情動や行動の制御メカニズム」Annual Review 神経 2011、2011年、全6頁、中外医学社

27) 吉原良浩、入来篤史、加藤忠史「脳科学の教科書」岩波ジュニア新書、2011年、全225頁、岩波書店

28) Suzuki, M., Sakashita, T., Tsuji, 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.

29) Hattori, Y., Suzuki, M., Soh, Z., Kobayashi, Y., and Tsuji, 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. Springer

30) 小早川高、小早川令子「嗅覚の分子機構」Clinical Neuroscience 28、2010年、全3頁

31) 石田 裕幸、尾崎 まみこ他「動物の多様な生き方 第2巻」共立出版(2009)全262頁 中外医学社

32) 小早川高、小早川令子「マウスの匂いに対する先天的な情動や行動を制御する神経回路の発見」Aroma Research 10(2009)全6頁フレグランスジャーナル社

33) 小早川高、小早川令子「哺乳類の匂いに対する情動を先天的に制御する神経回路の発見」医学のあゆみ 232、2009年、全7頁、医歯薬出版

34) Yoshihara, Y. Molecular genetic dissection of the zebrafish olfactory system. In "Chemosensory Systems in Mammals, Fishes, and Insects" (edited by W. Meyerhof and S. Korsching). Springer (2009). pp. 97-120, 全261頁

35) 岡本仁、遺伝子と経験が作る神経回路。現代生物科学入門、第4巻、神経生物学(浅島誠編)、岩波書店、2009、総ページ数198ページ(うち担当分67ページ)

[産業財産権]

○出願状況(計14件)

1) 「情動の計測方法」小早川高、小早川令子、曾我朋義、公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所、特許、2013年4月26日出願、出願番号：特願2013-094653、国内

2) 水質検査システムおよび魚類監視システム、辻 敏夫、曾 智、栗田雄一、宮本健太郎、特願2013-051916、2013年3月14日出願、国内

3) 「恐怖又は不安の計測システム」小早川高、小早川令子、公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所、特許、2012年11月22日出願、出願番号：特願2012-256514、国内

4) 非線形光学顕微鏡。発明者：中井淳一(埼玉大学)、大出孝博(株式会社フオブ)、出願人：埼玉大学、株式会社フオブ、特願2012-197366、出願日 H24.9.7. 国内

5) 赤色蛍光蛋白質を用いたカルシウムセンサー蛋白質。発明者：大倉正道、中井淳一、出願人：埼玉大学、特願2012-137434、出願日 H24.6.19. 国内

6) ショウジョウバエ由来生理活性ペプチド R Y a m i d e、井田隆徳、児島将康、特願2012-70356、2012年3月26日、国内

7) 「肥満・メタボリックシンドローム治療薬、及びその動物の治療方法」、矢田俊彦(届出・代表)、前島裕子、岩崎有作、自治医科大学(権利者)、特許、特願2011-271652、平成23年12月12日出願、国内

8) 「食欲調整剤、治療薬、健康食品、動物用飼料、及び食欲調整方法」、矢田俊彦(届出・代表)、栗田英治、シューカイ、自治医科大学(権利者)、特許、特願2011-177985、平成23年8月16日出願、国内

9) 「動物用忌避剤」小早川高、小早川令子、公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所・脳科学香料株式会社、特許(PCT出願)、2011年2月8日出願、出願番号：PCT/JP2011/052652、国内

10) 特定部位のアミノ酸を置換した緑色蛍光蛋白質またはそのホモログを用いたカルシウムセンサー蛋白質。発明者：大倉正道、中井淳一、出願人：埼玉大学、特願2010-232788、出願日 H22、国内

11) 特定部位のアミノ酸を置換した緑色蛍光蛋白質またはそのホモログを用いたカルシウムセンサー蛋白質。発明者：中井淳一、大倉正道、出願人：埼玉大学、特願2009-289789、出願日 H21.12.21. 国内

12) タンパク質の翻訳後修飾の検出・定量用プローブ、佐藤守俊、高橋浩治、東京大学、特許、特願2009-247098、2009年10月27日出願、国内

13) 一分子型プローブ及びその利用、金 誠培、佐藤守俊、田尾博明、産業技術総合研究所、東京大学、特許、特願2009-200413、2009

年 8 月 31 日出願、国内
14) 超高輝度で安定な人工生物発光酵素、金誠培、佐藤守俊、田尾博明、産業技術総合研究所東京大学、特許、特願 2009-101025、2009 年 4 月 16 日出願、国内

[その他]
ホームページ等
<http://www.molecular-ethology.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯野 雄一 (IINO YUICHI)
東京大学・大学院理学系研究科・教授
研究者番号：40192471

(2) 研究分担者

石原 健 (ISHIHARA TAKESHI)
九州大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号：10249948
(平成 20 年度、平成 22～23 年度)
新貝 鋺藏 (SHINGAI RYUZO)
岩手大学・工学部・教授
(平成 22～23 年度)
研究者番号：00089088
多羽田 哲也 (TABATA TETSUYA)
東京大学・分子細胞生物学研究所・教授
研究者番号：10183865
(平成 20～24 年度)
齊藤 実 (SAITOE MINORU)
公益財団法人東京都医学総合研究所・
参事研究員
研究者番号：50261839
(平成 22～24 年度)

(3) 連携研究者

石原 健 (ISHIHARA TAKESHI)
九州大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号：10249948
(平成 21 年度、平成 24 年度)
新貝 鋺藏 (SHINGAI RYUZO)
岩手大学・工学部・教授
研究者番号：00089088
(平成 20～21 年度)
齊藤 実 (SAITOE MINORU)
公益財団法人東京都医学総合研究所・
参事研究員
研究者番号：50261839
(平成 20～21 年度)

東島 眞一 (HIGASHIJIMA SHIN-ICHI)
大学共同利用機関法人自然科学研究機構・
岡崎統合バイオサイエンスセンター・
准教授
研究者番号：80270479
(平成 20～24 年度)
佐藤 守俊 (SATO MORITOSHI)
東京大学・大学院総合文化研究科・准教授
研究者番号：00323501
(平成 20～24 年度)
増田 直紀 (MASUDA NAOKI)
東京大学・大学院情報理工学系研究科・
准教授
研究者番号：40415295
(平成 20～24 年度)
辻 敏夫 (TSUJI TOSHIO)
広島大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：90179995
(平成 20～24 年度)