

平成 21 年 4 月 14 日現在

研究種目： 基盤研究（B）

研究期間： 2006～2008

課題番号： 18360396

研究課題名（和文）

定型的探餌・回避行動を誘発する化学感覚統合系のアルゴリズム解読と応用に関する研究

研究課題名（英文）

Algorithm analysis of chemosensory transduction that controls the behavioral state of living organisms and its application to engineering system design

研究代表者

大竹 久夫（OHTAKE HISAO）

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号： 10127483

研究成果の概要：

終脳が嗅覚中枢として発達した魚類(金魚)と統合中枢である大脳をもつ哺乳動物(マウスとラット)を実験生物に用いて、電気生理学、光学計測技術および計算機シミュレーション技術等を駆使して、高等生物における化学感覚の受容と統合から定型的な行動が実行されるアルゴリズムを解析した。化学感覚の受容と定型的行動の指令と制御に関わるアルゴリズムを、自動制御可能な人工物の定型的行動と比較することにより、新しい人工物の設計原理を考察した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,900,000	2,670,000	11,570,000
2007年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	15,500,000	4,650,000	20,150,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・生物機能・バイオプロセス

キーワード：化学感覚、アルゴリズム、定型的行動、脳

1. 研究開始当初の背景

定型的行動とは、遺伝的に定められた固定的な活動パターンを最小単位として組み立てられた生物の画一的な振る舞い(遺伝的協調)のことである。例えば、大腸菌やゾウリムシの走化性、線虫の誘引および回避行動や雄カイコガの定位行動などは、代表的な定型的行動である。一般に、生物が餌を探索したり危険を回避したりするためにとる行動は、複数の定型的行動の組合せから成り立っており、その開始行動の多くは味覚や嗅覚によ

り代表される化学感覚によって誘起される。生物における化学感覚の受容と統合から定型的行動の指令と実行に至る方法と手順は、基本的には遺伝的にプログラムされたアルゴリズムの組合せであると言ってよい。しかし、生物はこれをただ単に画一的に実行するのではなく、試行錯誤と学習を経て柔軟かつ可塑的に遂行することができる。一方、多くの工作機械や乗り物など自動制御可能な人工物の振る舞いもまた定型的行動であると看做すことができる。生物と人工物の定型的

行動のアルゴリズムを相互に比較すれば、新たな人工物設計の原理が発見されるのではないかとの期待があった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生物の定型的探餌・回避行動を誘発する化学感覚の受容と統合から定型的行動の指令と実行に至るアルゴリズムを解明し、自動制御可能な人工物における状態計測と運転制御のアルゴリズムと比較することにより、新しい人工物の設計原理を発見しようとするものである。具体的には、終脳が嗅覚中枢として発達した魚類(金魚)と統合中枢である大脳をもつ哺乳動物(マウスとラット)を実験生物に用い、電気生理学、光学計測技術および計算機シミュレーション技術等を駆使して、高等生物における化学感覚の受容と統合から定型的行動の指令と制御に関わるアルゴリズムを解明し、さらには自動制御可能な人工物の定型的行動と比較することにより、新しい人工物の設計原理を発見することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 金魚 (*Carassius auratus*) の嗅細胞から嗅覚一次中枢である嗅球への投射を、カルシウムイメージング技法を用いて光学計測する技術を確認する。
- (2) 金魚に匂い学習を行わせ、学習が金魚の嗅覚一次中枢内への投射パターンをどのように変化させるかを、糸球体レベルで明らかにする。
- (3) 金魚の嗅球全体を電位依存性色素により染色し、嗅球全域を対象とする神経細胞の集団的活動の時空間的変動を光学計測する技術を確認する。
- (4) これらの実験結果から、金魚の嗅細胞による匂い物質の受容から嗅覚一次中枢への投射と嗅球から終脳本体への出力に至る情報処理のアルゴリズムを考察する。
- (5) ラット大脳の海馬 CA1 領域に微小電極を挿入し、海馬記憶増進プロセスの媒体であると考えられている波を検出し、ラット頭部に固定した発信機により無線送信するとともに、ラットの探餌行動を赤外線ビーム装置を用いて自動計測する技術を確認する。
- (6) 海馬 CA1 領域に微小電極を挿入固定したラットに、イソアミル酢酸などの香気物質に対する匂い学習を行わせ、学習の成立過程における波パワースペクトルの変化を調べる。
- (7) ラット海馬 波の無線計測と探餌行動解析の結果に基づき、ラットの匂い情報を手掛かりとする探餌行動とその学習時における海馬の役割について考察する。

(8) Y字型迷路システムを用いて、マウスに複合臭である酒類の匂い学習を行わせる技術を確認する。

(9) 特定の酒類に対する匂い学習を行わせたマウスに、他の酒類との匂い識別が可能であるかを調べ、マウスの複合臭学習における匂い情報の識別パターンを説明できるアルゴリズムを組立てる。

(10) 計算機プログラム ANN(Artificial Neural Network)を用いて、マウスによる複合臭識別アルゴリズムのシミュレーションを行い、既存の ANN アルゴリズムでは再現できない課題を抽出し、マウスの複合臭識別アルゴリズムにヒントを得た新しい推論技法を考案する。

4. 研究成果

(1) 金魚 (*Carassius auratus*) の嗅細胞から嗅覚一次中枢である嗅球への投射を、カルシウムイメージング技法を用いて光学計測す

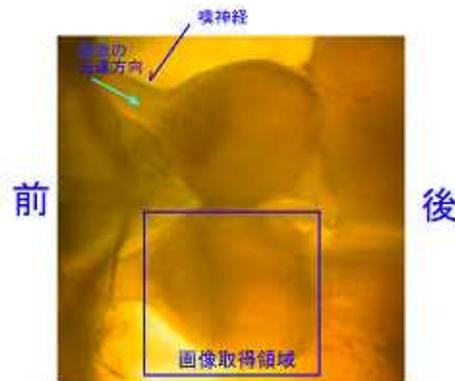


図1 金魚の嗅球の顕微鏡像

る技術を開発した。この技術を用いて、金魚の嗅覚一次中枢内への投射パターンが、匂い物質によりどのように変化させるかを観察することができた。また、金魚の嗅球全体を電位依存性色素により染色し、嗅球全域を対象とする神経細胞の集団的活動の時空間的変動を光学計測する技術を開発した。この技術を用いることにより、金魚の嗅細胞による匂い物質受容から嗅覚一次中枢への投射と嗅球から終脳本体への出力に至る信号の流れが観察された。

(2) 20種類のアミノ酸の混合液を匂い刺激として用い、金魚の鼻腔に各アミノ酸を刺激として測定開始約5秒後に与えた。その結果、金魚嗅球の腹側側部において顕著な蛍光強度変化が見られた(図2)。この蛍光強度変化は、局所的に複数の領域に別れて観察された。今回の実験においては、アミノ酸の混合液を匂い刺激に用いているため、複数の糸球体が

応答し、その結果複数の反応領域が確認されたものと思われる。

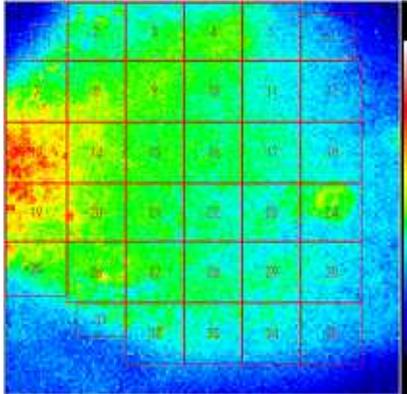


図2 嗅球の計算領域の設定

ゼブラフィッシュの場合も、アミノ酸に応答する糸球体が腹側の側部に存在することが報告されており、本研究手法によって嗅覚応答によるデータを正しく取得できたと考えられた。

(3) ラット大脳の海馬 CA1 領域に微小電極を挿入し、海馬記憶増進プロセスの媒体であると考えられている波を検出した。この電気信号をラット頭部に固定した発信機により無線送信するとともに、ラットの探餌行動を赤外線ビーム装置を用いて自動計測する技術の開発に取り組んだ。ラット海馬波の無線計測と探餌行動の関係を解析したところ、

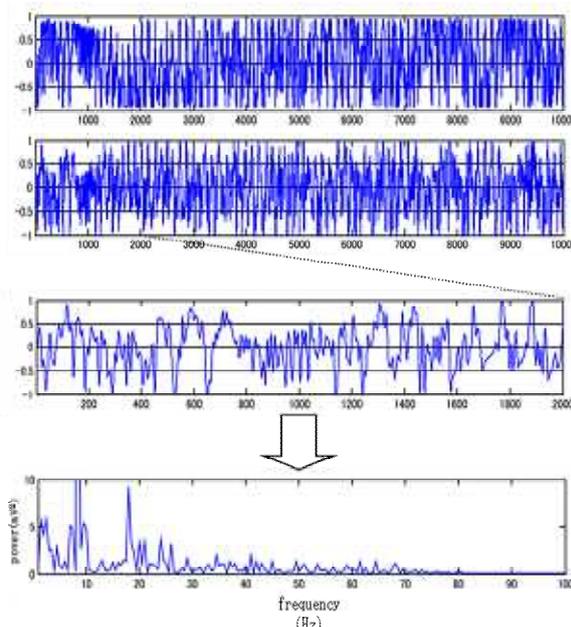


図2 ラット海馬における波



図4 Y-maze Assay に用いた装置

ら、ラットの匂い情報を手掛かりとする探餌行動において、ラットの慣れ親しんだ環境と新規な環境では海馬波のパワースペクトルに違いが表れることがわかった。

(4) Y字型迷路システムを用いて、マウスに複合臭である酒類の匂い学習を行わせる技術の開発に取り組んだ。また、計算機プログラム ANN(Artificial Neural Network)を用いて、マウスによる複合臭識別アルゴリズムのシミュレーションを行うためのプログラムの開発についても検討した。今後は、既存の ANN アルゴリズムでは再現できない課題を抽出し、マウスの複合臭識別アルゴリズムにヒントを得た新しい推論技法を考案したいと考えている。

5. 主な発表論文等

1. Takiguchi, N., Okuhara, K., Kuroda, A., Kato, J. and Ohtake, H. Performance of mice in discrimination for liquor odors: Behavioral evidence for olfactory attention. *Chem. Senses*, 33: 283-290 (2008).
2. Soh, Z., Tsuji, T., Suzuki, M., Takiguchi, N. and Ohtake, H. A Neural Network Model of the Olfactory System of Mice: Computer Simulation of the Attention Behavior of mice for some components in an odor. *Artificial Life and*

Robotics, 12: 75-80, 2008 (2008).

3. Ohya, T., Hayashi, T., Kiyama, E., Nishii, H., Miki, H., Kobayashi, K., Honda, K., Omasa, T. and Ohtake, H.
Improved production of recombinant human antithrombin III in Chinese hamster ovary cells by ATF4 overexpression. *Biotechnol. Bioeng.* 100: 317-324 (2008).

4. Hirano, A., Tsuji, T., Takiguchi, N., and Ohtake, H.
Biomimetic control of mobile robots based on the chemotactic response model of *Paramecium*. *Trans. JSME.* 73: 2757-2764 (2007).

5. Yamashita, S. Sato, M., Honda, K., Samejima, Y., Omasa, T., Kato, J., and Ohtake, H.
Utilization of hydrophobic bacterium *Rhodococcus opacus* Strain B-4 as whole-cell biocatalyst in anhydrous organic solvents. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 74: 761-767 (2007).

6. Ishida, T., Ikeda, T., Takiguchi, N., Kuroda, A., Ohtake, H., Kato, J.
Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by N-acyl cyclopentylamides. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73: 3183-3188 (2007).

7. H.-E. Kim, M. Shitashiro, A. Kurda, N. Takiguchi, H. Ohtake, J. Kato
Identification and characterization of the chemotactic transducer in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 for positive chemotaxis to trichloroethylene. *J. Bacteriol.*, 188: 6700-6702 (2006).

8. Hirano, A., Tsuji, T., Takiguchi, N., and Ohtake, H.
Simulation for chemotactic response of *Paramecium* using virtual *Paramecium*. *Trans. SICE*, 42: 1252-1259 (2006).

9. N. Izawa, M. Kishimoto, K. Konishi, T. Omasa, S. Shioya, H. Ohtake.
Recognition of Culture State Using Two-dimensional Gel Electrophoresis with an Artificial Neural Network. *Proteomics*, 6: 3730-3738 (2006).

10. H. Kurata, H. El-Samad, R. Iwasaki, H. Ohtake, J. C. Doyle, I. Grigороva, C. A. Gross, M. Khammash
Module-Based Analysis of Robustness Tradeoffs in the Heat Shock Response System. *PLoS Comput. Biol.*, 2: 663-675 (2006).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大竹 久夫 (OHTAKE HISAO)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 10127483

(2) 研究分担者
大政 健史 (OMASA KENJI)
大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号 00252586

本田 孝祐 (HONDA KHOSUKE)
大阪大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号 90403162

(3) 連携研究者