

自己評価報告書

平成23年3月31日現在

機関番号：17102

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：20115003

研究課題名（和文） 神経回路における感覚情報処理の制御機構の解明

研究課題名（英文） Regulatory mechanisms for the sensory processing in the neuronal circuit.

研究代表者

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

研究分野：行動遺伝学

科研費の分科・細目：

キーワード：情報処理、中枢神経、線虫、イメージング

1. 研究計画の概要

線虫 *C. elegans* をモデルとした行動遺伝学的解析と神経活動のライブイメージングを組み合わせるにより神経回路における情報処理機構を解明する。

(1) 感覚情報の統合と連合学習の制御を担うシグナル伝達系を同定し、それが働く神経回路を明らかにする。

(2) 記憶の保持に着目して、記憶の保持時間を制御するメカニズムを明らかにする。

(3) 高速共焦点顕微鏡システムを用いて、4D 観察による線虫の中枢神経系全体でのイメージングシステムを構築し、情報処理の可視化を行う。

2. 研究の進捗状況

(1) 最も単純な情報処理過程の一つである、感覚情報の統合について、研究をすすめた。我々が単離した変異体の原因遺伝子の同定により、膜貫通型グアニル酸シクラーゼ GCY-28 が感覚情報の統合を制御していることが明らかになっていた。本研究では、分子遺伝学的解析によって、この GCY-28 が一対の介在ニューロン AIA で働いていることを明らかにした。そこで、機能的な AIA ニューロンを持たない線虫を解析したところ、感覚応答には異常はないが、情報の統合に異常を示した。これらのことは、この AIA ニューロンが情報の統合を制御していることを示している。

(2) 単純な学習と考えられる嗅覚順応と連合学習の一つと考えられる塩走性学習とを用いて、記憶の保持時間が長い変異体を同定し、解析している。この変異体の原因遺伝子の遺伝学的解析によって、一対の感覚ニューロン

からのシグナルが、嗅覚順応の記憶の保持時間を制御していることが明らかになった。

(3) 線虫の中枢神経系全体の神経活動を測定するためのイメージングシステムの開発とそれを用いた解析を進めた。対物レンズを高速移動することによって、2台の EMCCD カメラで1秒間に約30フレームの画像を、画面全体に渡って0.5ピクセル以下のずれで取得し、3次元の立体像を再構築することに成功した。さらに、EMCCD カメラによる取得画像の高精度なノイズ除去法の開発、立体画像を FRET 解析するためのソフトウェアの開発などを行った。この結果、Ca²⁺感受性 FRET プローブを発現させた線虫を用いて、4D の FRET 解析に成功した。このシステムを用いて、複数の神経細胞に FRET プローブを発現させた線虫を観察したところ、それぞれのニューロンが独立に活動する様子が観察することができた。このシステムを用いることによって、中枢神経系全体の可視化が行えるものと考えている。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

感覚情報の統合に関して、実際に情報処理に働いているニューロンを単一細胞にまで絞り込むことができるなど新しい知見を得た。記憶の保持に関しても、記憶の忘却を制御する神経細胞を同定するなど成功している。また、高速共焦点顕微鏡システムを用いて、新たに開発した画像処理アルゴリズムなどと組み合わせて、中枢神経全体の神経活動を可視化することに成功している。これらの成果は、これまでに全く得られていなかった研究成果であると考えられる。これらのことよ

り、当初の計画どおりおおむね順調に伸展していると考えている。

4. 今後の研究の推進方策

(1)AIA ニューロン介在がどのように情報の統合を制御しているかを明らかにするため、AIA ニューロンの神経活動のイメージングを行い、感覚応答に依存してどのように制御されているかを明らかにする。さらに、AIA ニューロンが下流のニューロンをどのように制御しているかを遺伝学的に解析する。

(2)記憶の保持時間を制御しているシグナル経路が何時働いて記憶の忘却を制御しているのかを遺伝学的に解析する。

(3)高速共焦点顕微鏡システムを用いて、複数のニューロン活動のイメージングを行い、情報処理を可視化する。さらに、中枢神経系全体の神経活動を可視化し、神経間の活動の相関関係を解析することによって、神経ネットワーク全体としての挙動を明らかにしていく。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 6 件)

1. 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*. Shinkai Y, Yamamoto Y, Fujiwara M, Tabata T, Murayama T, Hirotsu T, Ikeda DD, Tsunozaki M, Iino Y, Bargmann CI, Katsura I, Ishihara T. *Journal of Neuroscience*, 査読有, 31, 3007-15 (2011).

2. A novel zf-MYND protein, CHB-3, mediates guanylyl cyclase localization to sensory cilia and controls body size of *Caenorhabditis elegans*. Fujiwara M, Teramoto T, Ishihara T, Ohshima Y, McIntire SL. *PLoS Genetics*, 査読有, 6, e1001211 (2010).

3. Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*. Yamada K, Hirotsu T, Matsuki M, Butcher RA, Tomioka M, Ishihara T, Clardy J, Kunitomo H, Iino Y. *Science*, 査読有, 329, 1647-50 (2010).

4. A trophic role for Wnt-Ror kinase

signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*.

Hayashi Y, Hirotsu T, Iwata R, Kage-Nakadai E, Kunitomo H, Ishihara T, Iino Y, Kubo T. *Nature Neuroscience*, 査読有, 12, 981-7 (2009).

5. ADBP-1 regulates an ADAR RNA-editing enzyme to antagonize RNAi-mediated gene silencing in *C. elegans*. Ohta, H., Fujiwara, M., Ohshima, Y. and Ishihara, T. *Genetics*, 査読有, 180, 785-796 (2008)

[学会発表] (計 30 件)

①寺本 孝行 石原 健
Four-dimensional in vivo Ca^{2+} imaging of the *C. elegans* neural network
第 16 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム

2010 年 12 月 1 日 シェラトン都ホテル東京

②Takeshi Ishihara
Molecular and neural mechanisms of behavioral choice in *C. elegans*
Systems Molecular Ethology and Beyond 2010 年 11 月 10 日 東京大学理学部 1 号館 小柴ホール

③Akitoshi Inoue, Takeshi Ishihara
The P38/JNK MAP kinase pathway regulates forgetting in *Caenorhabditis elegans*
NEURONAL DEVELOPMENT, SYNAPTIC FUNCTION & BEHAVIOR *C.elegans* Topic Meeting

2010 年 6 月 26 日 - 7 月 2 日 Madison, USA

④石原 健
「線虫の神経回路における感覚情報の統合と記憶の忘却のメカニズム」
日本分子生物学会第 10 回春季シンポジウム
2010 年 6 月 7-9 日 松島

⑤Yoichi Shinkai, Takeshi Ishihara
Molecular analysis of the integration of two sensory signals in *C. elegans*
17th International *C.elegans* Meeting
2009 年 6 月 24 日 - 28 日 Los Angeles U.S.A.

[その他]

アウトリーチ活動
2009 サイエンスカフェ
2010.01, Qcafe 2009 脳シリーズ 第 2 話講師