

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25115007

研究課題名(和文) ショウジョウバエ聴覚馴化システムをモデルとした記憶ダイナミズムの共通原理の解明

研究課題名(英文) Neural mechanism underlying the auditory memory in fruit flies

研究代表者

上川内 あづさ (Kamikouchi, Azusa)

名古屋大学・理学研究科・教授

研究者番号：00525264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 69,600,000円

研究成果の概要(和文)：私たちはショウジョウバエをモデルとして、求愛歌の情報がどのように受け手の脳内に「記憶」として経時的に蓄積され、最終的な適応的行動発現を促すのか、という課題に挑んだ。まずは、求愛歌情報を処理する神経回路構造を理解するため、一次聴覚中枢に投射する神経細胞群を網羅的に同定し、投射様式を解明した。次に、求愛歌の聞き分け機構として、リズム選別を担う「フィードフォワードループ」と呼ばれる様式の神経回路を同定した。さらに、幼少期の聴覚経験がGABAを介して歌識別能力と性行動を成熟させることを見出した。以上、本研究により、求愛歌の情報処理と記憶を担う神経回路機構の新たな側面を発見した。

研究成果の概要(英文)：Many animals use the courtship sound in their mating behaviors. The courtship sound emitted by the sender gradually affects the receiver's mating drive, which finally leads to its rejection of acceptance. We studied how the courtship sound is accumulated in the receiver's brain and evokes an appropriate mating decision. Firstly, we mapped the auditory neural circuits in the fly brain by identifying interneurons that project to the primary auditory center. Secondly, we identified the feed-forward circuit that tunes the selectivity for a species-specific rhythm in the courtship sound. Finally, we found that an experience of hearing the conspecific song as a young adult sharpens the song preference and mate selection as a breeding adult. Together, we revealed a mechanism underlying the information processing and memory formation of the courtship sound in the fruit-fly brain.

研究分野：神経科学

キーワード：聴覚学習 神経回路機構

1. 研究開始当初の背景

哺乳類から虫に至るまで、実に多様な動物が種に固有の音パターンを持つ「求愛歌」を発して求愛する。求愛歌の受け手側となる個体は徐々に状態が変化し、拒絶あるいは相手の受け入れ、といった行動発現に至る。このような個体間交信音は、どのような神経回路上にどのようなダイナミズムを持って受け手の脳内に「記憶」として経時的に蓄積され、最終的な適応的行動発現を促すのだろうか。このような聴覚情報記憶形成の軌跡としての神経回路や、そのダイナミズムを担う神経分子機構は、研究開始当初には解明されていなかった。

求愛行動は、モデル生物であるキイロショウジョウバエで古くから研究されてきた。キイロショウジョウバエの脳はわずか10万個の神経細胞しかないにも関わらず、(1)Population codingで情報を伝える、(2)感覚情報はそれぞれ固有の感覚中枢を起点とする階層的脳領域で段階的に処理される、(3)処理された感覚情報は高次領域で統合、記憶へと変換される、というように私たちの脳と同様の動作原理で機能する。さらにキイロショウジョウバエは、(4)種に固有の求愛歌(羽音)を聴き分けて配偶行動を上昇させる、といった精緻な聴覚情報処理システムとそれを受けた行動調節機構を持ち、かつ、(5)神経回路機能や活動を単一細胞レベルで自在に可視化・操作できる、といった実験的利便性も持つ。ゆえにキイロショウジョウバエは「聴覚情報記憶のダイナミズム」を神経回路や機能分子のレベルで解明して一般原理を抽出するための優れたモデル動物である。本研究者はこれまで、キイロショウジョウバエでは単一細胞レベルでの精密な聴覚神経回路地図を整備してきた。これにより、これまで困難であった聴覚記憶形成の時空間的ダイナミクスの解析を分子神経レベルで行うことが可能となった。

2. 研究の目的

キイロショウジョウバエをモデルに用いて、聴覚情報が、記憶を介して求愛行動を制御・修飾する脳内の神経機構を解明する。様々な神経細胞や機能分子の応答可視化ツールや制御ツールを駆使することで、聴覚情報記憶形成の軌跡としての神経回路や、そのダイナミズムを担う神経分子機構を解明する。さらに本研究で得られた成果を、本領域内の他の「記憶」システムで得られる知見と比較し、「記憶が獲得され行動制御システムに統合される神経ダイナミクス」過程、すなわち「記憶動性」を制御する動作原理を抽出する。

3. 研究の方法

ショウジョウバエが示す、聴覚に依存した行動可塑性を実験モデルとして用いる。カルシウムイメージングや分子動態イメージング、熱遺伝学などを用いた特異的な神経集団の

活動操作、精緻な行動解析をそれぞれ組み合わせることで、聴覚情報がどのように記憶として個体内部に蓄積するのかを明らかにする。その後は、聴覚記憶を担う脳領域、ならびに関与する神経細胞を同定する。同定した神経細胞の特性や形成する回路構造を決定し、記憶に応じた特性変化を解明する。以上の結果を基にして、目的分子や神経細胞の活性を制御できる遺伝学ツールを利用し、同定した時空間的ダイナミクスを人為的に操作し、聴覚記憶行動や応答性ダイナミクスを担う決定要因を突き止める。

4. 研究成果

(1) ショウジョウバエが示す求愛歌への応答性は GABA 作動性の局所介在神経細胞群によって調節される

私たちの言語や、鳥や虫が奏でる求愛歌など、多くの動物は、それぞれの動物種に固有な音を使ってコミュニケーションを行う。中でも音のリズムは、同種と異種の求愛歌を聞き分けるための特徴として、様々な動物種で利用される。では、動物はどのようにして、異なる音のリズムを聞き分けるのだろうか？この仕組みを理解することは、経験に依存した音の聞き分け学習を担う神経回路基盤を解明する上では欠かせない。そこで私たちはキイロショウジョウバエをモデルとした。キイロショウジョウバエのオスは片方の翅(はね)を震わせて「求愛歌」と呼ばれる美しい羽音を奏で、メスにアプローチする。この求愛歌はパルス音が連続する、という特徴を持ち、そのパルス間隔(=リズム)は近縁種間で少しずつ異なっている。そこで、この求愛歌のリズム情報を脳内で伝える神経細胞群の応答性を解析した結果、ショウジョウバエの脳内の特定の神経細胞が、音のリズム検出細胞にリズムの速さに応じた「ブレーキ」をかけることで、特定のリズムの情報を効率的に抽出するシステムを構成することを発見した。このブレーキは、求愛歌情報を伝える神経経路に対して「フィードフォワードループ」と呼ばれる様式の神経回路を形成することで、求愛を受け入れるかどうかを、適切に判断する、という重要な機能を担う。ショウジョウバエは、動物一般に共通する神経メカニズムを多く備えているため、豊富な遺伝子操作技術により、研究を速く進めることができる。この研究で同定された脳内メカニズムは、今後、私たちの会話や音声認識にも共通する「音のリズムを分析する脳内メカニズム」の解明に大きく貢献することが期待される。

(2) 聴覚経験がショウジョウバエの歌識別と性行動を成熟させる

動物は、外部環境を感覚情報として記憶し、適応的行動を発現する。中でも幼少期に経験した音の記憶は、人間の言語発達や鳥のさえずり発達など、動物のコミュニケーション能

力の発達には欠かせない。この音の記憶システムを理解するため、私たちは、ショウジョウバエをモデルとした研究を進め、ショウジョウバエも聴覚に依存した行動可塑性を示すことを発見した (Yoon et al., 2013)。さらに本計画研究にて解析を進めた結果、若い時期に同種の求愛歌と同じリズムを持つ人工音を聞かせることにより、オス、メス共に同種の求愛歌への応答行動がより選択的になる、という現象を、世界で初めて発見した (図 1)。



図 1 キイロショウジョウバエの歌聞き分け学習。若い時期に歌を聞く経験をしない場合、成熟時に自分の種と異なる求愛歌でも受け入れるが、自分の種の歌を聞いて育った場合は、異なる求愛歌は拒絶するようになる

また、この歌聞き分け学習は、抑制性神経伝達物質 GABA を介して、脳内の配偶行動を制御する「pC1 ニューロン」と呼ばれる神経細胞の GABA_A 受容体に作用することで確立することが示された (図 2)。以上の結果により、キイロショウジョウバエが示す歌学習を制御する神経機構が、鳴禽の持つ神経機構と類似していることが示され、歌学習や、それを複雑化した現象だと考えられている言語学習のメカニズム解明のためにキイロショウジョウバエをモデルとする、という新たな研究戦略が創設できた。

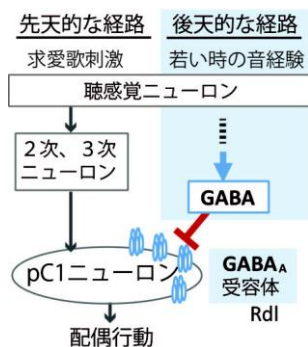


図 2 ショウジョウバエの歌学習メカニズム。若い時に求愛歌を聞いた経験は、後天的な脳内経路を発達させ、GABA を介して pC1 ニューロン群の性質を調節する。

(3) ショウジョウバエの一次聴覚中枢に投射する神経細胞群が形成する神経回路構造 哺乳類から昆虫に至るまで、多様な動物が種に固有の時間パターンを持つ「求愛歌」音を発して求愛する。このようなコミュニケーション音は、受け手の脳内に聴覚の「記憶」として蓄積され、最終的な適応的な行動発現を促す。私たちは、聴覚情報記憶を担う神経機構を理解するために、聴覚情報を処理する神経回路の同定を進めた。分子遺伝学的方法を

用いることで、二次聴覚神経細胞を網羅的に同定した。さらにそれらの投射パターンを体系的に解析してその神経回路構造を抽出することで、単一細胞レベルの神経回路地図を作成した。その結果、哺乳類と同様に、ショウジョウバエにおいても音情報は脳内で並列分散処理されることが示唆された。

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)

[雑誌論文] (計 7 件) 全て査読あり

- ① GABAergic local interneurons shape female fruit fly response to mating songs. Yamada D, Ishimoto H, Li X, Kohashi T, Ishikawa Y, Kamikouchi A. *The Journal of neuroscience* 38 (18): 4329-4347, 2018 年
- ② Auditory experience controls the maturation of song discrimination and sexual response in *Drosophila*. Li X, Ishimoto H, Kamikouchi A. *eLife* 7: e34348, 2018 年
- ③ Anatomic and physiologic heterogeneity of subgroup-A auditory sensory neurons in fruit flies. Ishikawa Y, Okamoto N, Nakamura M, Kim H, Kamikouchi A. *Frontiers in Neural Circuits* doi.org/10.3389/fncir.2017.000 2017 年
- ④ Organization of projection neurons and local neurons of the primary auditory center in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. Matsuo E, Seki H, Asai T, Morimoto T, Miyakawa H, Ito K, Kamikouchi A. *The Journal of comparative neurology* 524(6): 1099-1164, 2016 年
- ⑤ The Nutrient-Responsive Hormone CCHamide-2 Controls Growth by Regulating Insulin-like Peptides in the Brain of *Drosophila melanogaster*. Sano H, Nakamura A, Texada MJ, Truman JW, Ishimoto H, Kamikouchi A. Nibu Y, Kume K, Ida T, Kojima M. *PLoS genetics* 11(5), 2015 年
- ⑥ Identification of novel vibration- and deflection-sensitive neuronal

subgroups in Johnston's organ of the fruit fly. Matsuo E, Yamada D, Ishikawa Y, Asai T, Ishimoto H, Kamikouchi A. *Frontiers in Physiology* 5: 179, 2014 年

- ⑦ Selectivity and plasticity in a sound-evoked male-male interaction in *Drosophila*. Yoon J, Matsuo E, Yamada D, Mizuno H, Morimoto T, Miyakawa H, Kinoshita S, Ishimoto H, Kamikouchi A. *PloS one* 8(9) 2013 年

[学会発表] (計 50 件)

- ① 上川内あづさ. ショウジョウバエ聴覚系の神経解剖学. 第 123 回日本解剖学会総会・日本学術総会. 日本医科大学. 2018 年
- ② Auditory neural circuits in the fly brain. Kamikouchi A. From sender to receiver: physics and sensory ecology of hearing in insects and vertebrates. The Royal Society, UK. 2017 年
- ③ Neural mechanisms underlying the auditory information processing in the fruit fly. Ishikawa Y, Yamada D, NOKamoto N, Nakamura M, Kim H, Kamikouchi A. 日本比較生理生化学会第 39 回大会. 福岡大学. 2017 年
- ④ 求愛歌受容を担うショウジョウバエの聴覚システム. 上川内あづさ. 第 89 回日本遺伝学会. 岡山大学. 2017 年
- ⑤ Neuropeptide F negatively regulates stability of courtship-associated memory in *Drosophila*. Hiroshi Ishimoto, Maho Ohara, Yusuke Makino, Chiaki Iida, Kamikouchi A. The 3rd International Insect Hormone (21st Ecdysone) Workshop. 栃木県那須ホテルエピナール那須. 2017 年
- ⑥ Experience-dependent tuning of the auditory behavior in *Drosophila*. Li X, Kamikouchi A. The 4th Asia-Pacific *Drosophila* Research Conference. 大阪大学. 2017 年

他 44 件。

[図書] (計 5 件)

- ① Auditory transduction. Eberl DF, Albert JT, Kamikouchi A (2016). *In: Insect Hearing (Springer Handbook of Auditory Research)*. Springer ISBN:3319288881

- ② Hearing in *Drosophila*. Kamikouchi A, Ishikawa Y (2016). *In: Insect Hearing (Springer Handbook of Auditory Research)*. Springer. ISBN:3319288881

- ③ 研究者が教える動物実験 第 1 巻—感覚一. 石元広志、上川内あづさ／松尾恵倫子、上川内あづさ (2015 年). 共立出版. ISBN:978-4-320-05772-2

- ④ 動物行動の分子生物学 (新・生命科学シリーズ). 久保 健雄, 上川内あづさ, 竹内 秀明, 奥山 輝大 (2014 年). 裳華房. ISBN:4785358580

- ⑤ Kamikouchi A, Fiala A (2013). Monitoring neural activity with genetically-encoded Ca²⁺ indicators. *In: Methods in Neuroethological Research*. Springer. ISBN 978-4-431-54331-2

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<https://researchmap.jp/kamikouchi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上川内 あづさ (KAMIKOUCHI Azusa)
名古屋大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号: 00525264

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()

(4) 研究協力者

なし ()