

令和 2 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07042

研究課題名(和文) 同一の神経回路網が相異なる運動出力を生み出すネットワーク機構の解明

研究課題名(英文) How does a single neural network generate multiple patterns of motions?

研究代表者

高坂 洋史 (Kohsaka, Hiroshi)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・講師

研究者番号：20431900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：動物は、多様な運動パターンで動くことができます。本研究では、ショウジョウバエ幼虫の運動をモデルとして用いて、一つの神経回路が多様な運動パターンを生み出すしくみを調べました。その結果、前進運動に関わる lfb-Fwd、後進運動に関わる lfb-Bwd という新しい介在神経細胞を発見しました。この発見により、中枢神経回路の中に、異なる運動を担う別々の回路が組み込まれていることが明らかになりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物は、多様な運動パターンで動くことができます。例えば、ヒトは前歩きと後ろ歩きができます。しかし、ヒトには一つの中枢神経系しかありません。一つの神経回路がどのようにして異なる運動パターンを生み出すのか、その仕組みは不明でした。本研究では、ショウジョウバエを実験モデルとして用いて、運動に関わる神経回路を詳しく調べました。その結果、異なる運動を生み出すために、それぞれの運動専用の神経細胞があることを発見しました。このことから、神経回路の中には、異なる運動パターンを生み出すためにそれぞれの専用回路が組み込まれていることが明らかになりました。

研究成果の概要(英文)：Animals are able to move in multiple locomotion patterns. In this study, we examined mechanisms how a single neural circuit generates multiple motion patterns by using the motor systems of *Drosophila* larvae as a model. We identified two novel interneurons: lfb-Fwd (which is activated in forward but not backward crawling) and lfb-Bwd (which is activated in backward but not forward crawling). These findings suggest that distinct circuit modules for distinct motor patterns are implemented in the central nervous system.

研究分野：神経科学

キーワード：運動回路 神経回路 コネクトミクス 運動制御

1. 研究開始当初の背景

動物の多様な運動は、適切な時空間パターンによって個々の筋細胞が収縮することで実現する。泳法に例えば、クロールと平泳ぎと背泳ぎでは、腕や脚の筋収縮パターンは明らかに異なる。これらの相異なる運動出力を生み出すために、運動神経細胞、およびそれらを直接・間接に神経支配する介在神経細胞は、相異なる活動パターンを示す必要がある。ところが、同一の神経回路の中に、いかにして異なる運動出力を生み出す回路が埋め込まれているのか、そのネットワーク機構は明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、神経回路が筋収縮という同一の制御対象に対して、相異なる時空間パターンの運動出力を生み出す機構を細胞レベルで明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

相異なる運動パターン生成の回路機構を明らかにするために、本研究では、ショウジョウバエ幼虫(以下「幼虫」)の運動回路をモデル系として用いた。ショウジョウバエ幼虫の体壁筋は、前後軸方向に体節構造をなす。幼虫は、尾側の体節から頭側の体節へ順に収縮させるぜん動運動によって、前進する。一方、逆に頭側の体節から尾側の体節へ順に収縮させることによって、後退する(図1)。幼虫の中樞神経系のうち、脊椎動物の脊髄に相当する腹側神経節は、体壁と同様に体節構造(神経分節)をなす。各神経分節には、運動神経細胞があり、それぞれ対応する体壁の筋細胞に神経投射をする。したがって、前進と後退に応じて中枢神経系内では、尾側から頭側に伝わる神経活動伝播(以下「前方伝播」と頭側から尾側に伝わる神経活動伝播(以下「後方伝播」)の二つの相異なる時空間活動パターンが生成される。これまでの観察により、前進運動と後退運動は決して同時に生じないことから、神経回路における前方伝播と後方伝播は、機能的に分離して使い分けられていると考えられる。

幼虫の運動回路を構成する介在神経細胞の同定が進んできている。応募者は、ぜん動運動の速度制御を担う介在神経細胞を基盤Cの助成の下、世界に先駆けて同定した(Kohsaka et al., 2014)。この介在神経細胞 PMSIs は、運動神経細胞を直接制御する抑制性の介在神経細胞であり、前方伝播と後方伝播に関わる。PMSIs が前方伝播と後方伝播という相異なる運動出力に関わることから、PMSIs の活動が神経回路によってどのように制御されているかを明らかにすることで、運動回路の動作機構がより明らかになると考えた。そこで、中枢神経系の連続切片電子顕微鏡像を計算機上で三次元再構築したデータに基づいて上流の介在神経細胞を探索し、これを足掛かりとして、相異なる時空間パターンの運動出力を生み出す機構に迫った。この探索において、コネクトミクスという手法を用いた。コネクトミクスは、神経回路のネットワークを網羅的に解析する研究方法である。神経細胞はとても小さいので、細胞と細胞がシナプスという構造を介してつながっているかどうかを光を使った顕微鏡で観察することはほとんどの場合できない。しかし電子を加速した電子線のビームを使うと、より細かい構造を撮影することができるので、細胞と細胞がシナプスを介してつながっているかを調べることができる。コネクトミクスの1つの方法では、この電子顕微鏡を使い、神経組織全体の配線や接続パターンを電子顕微鏡像を元に解析する。この研究では、ショウジョウバエ幼虫の脳神経系の丸ごと1つを50ナノメートル(1mmの2万分の1)の厚さで切っていって、全部で数千枚のスライスを作り、これを全て電子顕微鏡で撮影したデータを使った(米国ジャネリア研究所との共同研究)。この大量の画像には、脳神経系内にある膨大な数の神経細胞、およびその間のシナプスが写っており、この中から、運動を制御する細胞を探索した。

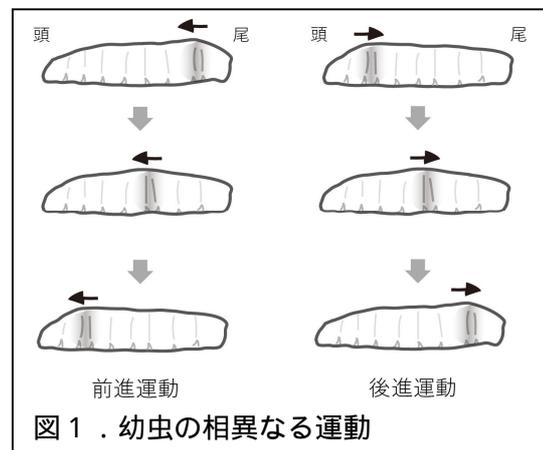


図1. 幼虫の相異なる運動

4. 研究成果

前述のコネクトミクス手法を用いて、PMSI 神経細胞の上流の神経細胞を網羅的に調べ、特定の運動でのみ活動する神経細胞を探した。その結果、Ifb-Fwd と Ifb-Bwd と名付けた2つの細胞を見つけた。遺伝子工学や光遺伝学を使った解析から Ifb-Fwd 神経細胞と Ifb-Bwd 神経細胞の興味深い特徴が明らかになった。Ifb-Fwd 神経細胞は、前進運動のときは活動したが、後進運動のときは活動しなかった。一方、Ifb-Bwd 神経細胞はこれとは反対に、後進運動のときは活動するが、前進運動のときは活動しない。このことから、Ifb-Fwd は前進運動専用で、Ifb-Bwd は後進運動専用の神経細胞であることが分かった。前進運動と後進運動では、体節が収縮する順番は反対であるが、体節の中で横長と縦長の2つの筋肉群が収縮する順番は前進運動と後進運動では同じである(図2)。そこで、この筋肉収縮パターンがどのように実現しているかを調べるために、コネクトミクスを用いて今度は、Ifb-Fwd と Ifb-Bwd の回路下流の細胞を探索した。する

と、前述の PMSI 神経細胞以外にも複数の神経細胞が、Ifb-Fwd と Ifb-Bwd の両方から神経支配されていることが分かった。そしてこれらのシェアされている神経細胞グループの機能を調べたところ、このグループの細胞は、縦長の筋肉細胞の収縮か、横長の筋肉細胞の弛緩（共に体節を長くする方向に作用する）のどちらかに関わっていることが明らかになった。

以上のことから、幼虫の前進運動と後進運動という2つの異なる運動に関して以下のような神経回路が関わっていることが明らかになった（図3）。

1. 前進運動専用の神経細胞 Ifb-Fwd と後進運動専用の神経細胞 Ifb-Bwd がある。
2. Ifb-Fwd の下流と、Ifb-Bwd の下流には同じ神経細胞があることから、異なる運動を生み出すときに、それぞれの運動の専用回路は、下流の細胞をシェアして使っている。
3. シェアされた神経細胞は、協調して体節を長くするように働く。

このように、異なる運動パターンを生み出す神経細胞が、共通の筋肉収縮パターンを生み出す神経回路をシェアすることで、より少ない細胞数で多様な運動パターンを生み出す、という巧妙な神経回路の構造が明らかになった。

個々の動物は、1つの脳神経系しか持っていないが、多様な動きをすることが可能である。恐らく進化の過程で、既にある神経回路をうまく使い回すことで、新しい運動パターンを獲得していったものと考えられる。今回得られた結果は、まさに異なる運動パターンに関わる神経細胞が、共通の神経細胞をシェアして使っていることを示していて、1つの脳神経系が複数の運動を生み出すための1つの戦略を明らかにしたものと考えられる。これらの結果は、動物の精妙な運動を司る神経回路が、どのようなしくみで動作し、またどのような過程で進化し、形成されてきたのかについて、手がかりを与えてくれると考えられる。今後は、神経回路全体の解析を進めることによって、動物が動くというありふれたことが、いかに巧妙に制御されたものであるのかを明らかにしていきたいと考えている。

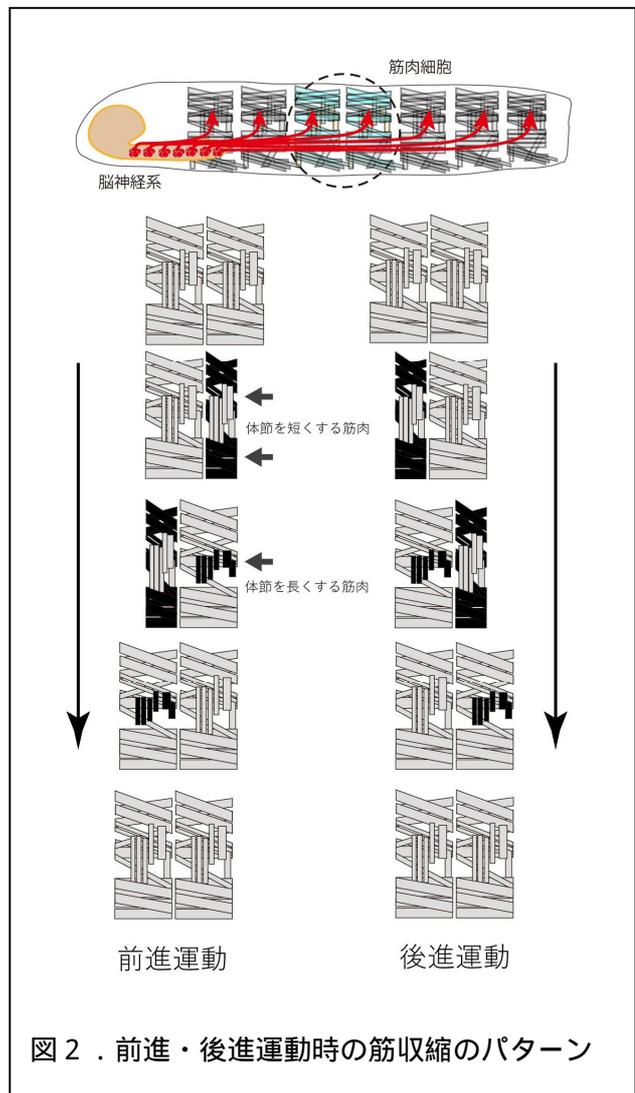


図2 . 前進・後進運動時の筋収縮のパターン

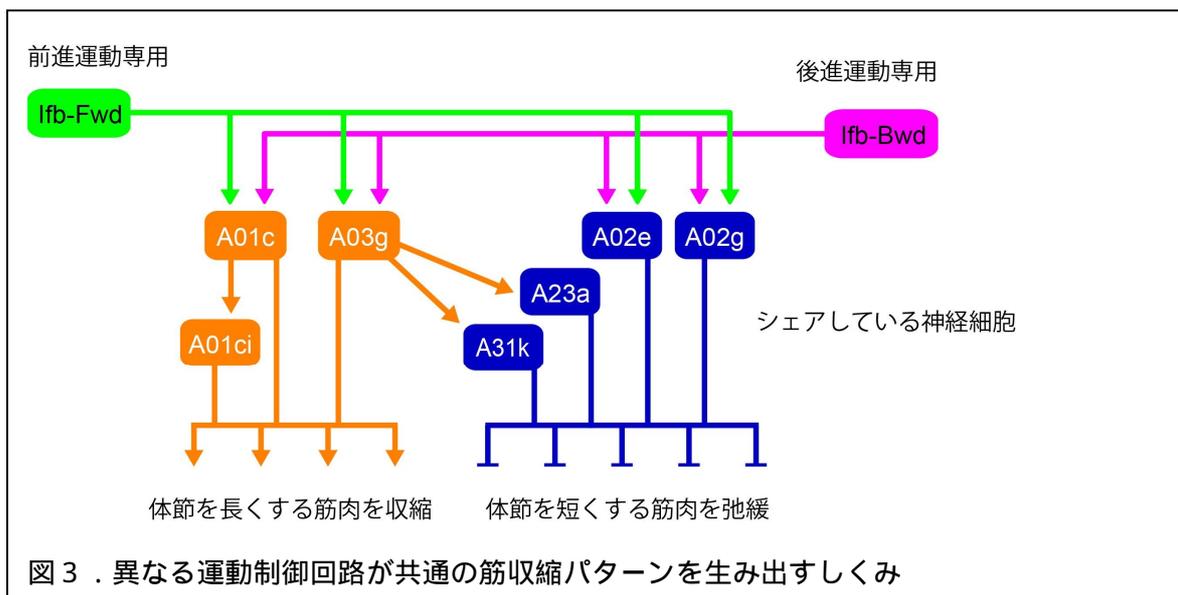


図3 . 異なる運動制御回路が共通の筋収縮パターンを生み出すしくみ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kohsaka Hiroshi, Zwart Maarten F., Fushiki Akira, Fetter Richard D., Truman James W., Cardona Albert, Nose Akinao	4. 巻 10
2. 論文標題 Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in <i>Drosophila</i> larvae	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-10695-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoon Youngteak, Park Jeonghyuk, Taniguchi Atsushi, Kohsaka Hiroshi, Nakae Ken, Nonaka Shigenori, Ishii Shin, Nose Akinao	4. 巻 33
2. 論文標題 System level analysis of motor-related neural activities in larval <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurogenetics	6. 最初と最後の頁 179 ~ 189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/01677063.2019.1605365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Park Jeonghyuk, Kondo Shu, Tanimoto Hiromu, Kohsaka Hiroshi, Nose Akinao	4. 巻 8
2. 論文標題 Data-driven analysis of motor activity implicates 5-HT2A neurons in backward locomotion of larval <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-28680-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 高坂洋史	4. 巻 35(2)
2. 論文標題 ショウジョウバエ幼虫を動かす神経回路機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 比較生理生化学	6. 最初と最後の頁 93-99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Suguru, Cocanougher Benjamin Thomas, Niki Sawako, Miyamoto Dohjin, Kohsaka Hiroshi, Kazama Hokto, Fetter Richard Doty, Truman James William, Zlatic Marta, Cardona Albert, Nose Akinao	4. 巻 96
2. 論文標題 Divergent Connectivity of Homologous Command-like Neurons Mediates Segment-Specific Touch Responses in <i>Drosophila</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1373 ~ 1387.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2017.10.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Sun X., Nose A. and Kohsaka H.
2. 発表標題 A neuromechanical model for forward locomotion of <i>Drosophila</i> larvae.
3. 学会等名 東大-浙江大合同シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohsaka H., Zwart M.F., Fushiki A., Fetter R.D., Truman J.W., Cardona A. and Nose A.
2. 発表標題 Regulation of forward and backward locomotion through intersegmental feedback circuits in <i>Drosophila</i> larvae.
3. 学会等名 The 26th European <i>Drosophila</i> research conference EDRC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukumasu K., Nose A. and Kohsaka H.
2. 発表標題 Dynamic modules underlying multiple motor patterns in <i>Drosophila</i> CNS revealed by populational synapse imaging.
3. 学会等名 第42 回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 H. Kohsaka, M.F. Zwart, A. Fushiki, R.D. Fetter, J.W. Truman, A. Cardona, and A. Nose
2 . 発表標題 A modular structure in premotor circuits for bidirectional axial locomotion
3 . 学会等名 Behavioral neurogenetics of Drosophila larva (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 H. Kohsaka
2 . 発表標題 Motor circuits in Drosophila larvae
3 . 学会等名 Developmental Neurobiology Course 2018 (招待講演)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Y. Liu, A. Nose and H. Kohsaka
2 . 発表標題 Neural activities related to axial locomotion in the terminal segments of Drosophila larval CNS
3 . 学会等名 2019 ASIA-PACIFIC DROSOPHILA NEUROBIOLOGY CONFERENCE (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 H. Kohsaka, R.K. Chhetri, W.C. Lemon, P.J. Keller and A. Nose
2 . 発表標題 Analysis of spontaneous neural activity patterns in the fly embryos
3 . 学会等名 The Joint Research Area Meeting Scientific Research on Innovative Areas. “ Artificial Intelligence and Brain Science ” and “ Adaptive Circuit Shift ”
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Liu, A. Nose and H. Kohsaka
2. 発表標題 Analysis of neural network by machine learning aided Gal4 line screening and neural activity visualization in the terminal segments of Drosophila larval CNS
3. 学会等名 第41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸松一貴、能瀬聡直、高坂洋史
2. 発表標題 運動神経回路発達における神経活動遷移のCa ²⁺ イメージングによる解析
3. 学会等名 第41 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Fukumasu, A. Nose and H. Kohsaka
2. 発表標題 Analysis of populational synapse activity in Drosophila nervous system revealed dynamic modules underlying multiple behaviors
3. 学会等名 SNSS2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suguru Takagi, Benjamin T. Cocanougher, Sawako Niki, Dohjin Miyamoto, Hiroshi Kohsaka, Hokto Kazama, Richard D. Fetter, James W. Truman, Marta Zlatic, Albert Cardona, Akinao Nose.
2. 発表標題 Divergent connectivity of homologous command-like neurons mediates segment-specific touch responses in Drosophila
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory, USA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohsaka, H.
2. 発表標題 Ca imaging and electrophysiological recording from Drosophila larvae
3. 学会等名 Developmental Neurobiology Course 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高木優, Benjamin Cocanougher, 二木佐和子, 宮本道人, 高坂洋史, 風間北斗, Richard Fetter, James Truman, Marta Zlatic, Albert Cardona, 能瀬聡直
2. 発表標題 Divergent connectivity of command-like neurons mediates segment-specific touch responses in Drosophila larvae
3. 学会等名 第17回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohsaka, H., Xiangsunze, Z., Kawasaki, T. and Nose A.
2. 発表標題 Identification and imaging of interneurons related to the motor control of Drosophila larvae
3. 学会等名 新学術領域研究「適応回路シフト」第5回領域班会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohsaka, H., Zwart, M.F., Fushiki, A., Fetter, R. D., Truman, J. W., Cardona, A. and Nose A.
2. 発表標題 Bidirectional feedback circuits regulate propagation of motor activity in opposite directions.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shoya Ohura, Hiroshi Kohsaka, Akinao Nose
2. 発表標題 Identification of interneurons that regulate backward locomotion during light-avoidance behavior in <i>Drosophila</i> larvae.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suguru Takagi, Benjamin T. Cocanougher, Sawako Niki, Dohjin Miyamoto, Hiroshi Kohsaka, Hokto Kazama, Richard D. Fetter, James W. Truman, Marta Zlatic, Albert Cardona, Akinao Nose
2. 発表標題 A segment-specific sensorimotor pathway mediates touch-triggered backward escape response in <i>Drosophila</i> larvae
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shoya Ohura, Hiroshi Kohsaka, Akinao Nose
2. 発表標題 ショウジョウバエ幼虫の光逃避行動において後退運動を制御する介在神経細胞の同定
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松尾悠司、能瀬聡直、高坂洋史
2. 発表標題 ショウジョウバエ近縁種における幼虫行動特性の比較解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

プレスリリース：前に行ったり、後ろに行ったり 1つの神経回路が異なる動きを効率よく生み出すしくみ
http://www.k.u-tokyo.ac.jp/info/entry/22_entry747/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----