

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06912

研究課題名（和文）逃避行動最適化の1神経細胞における神経応答のシナプス解剖学的解析

研究課題名（英文）Synaptic analysis in a single neuron of neural responses involved in optimizing avoidance behavior.

研究代表者

堀 沙耶香（Hori, Sayaka）

奈良女子大学・自然科学系・准教授

研究者番号：20470122

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：動物は、状況や環境に応じた適切な行動を選びます。中でも、痛みや体の怪我をもたらす「侵害刺激」と呼ばれる刺激では、そのダメージの強さに応じてとるべき行動を使い分ける必要があります。この研究では、線虫とヒトで共通する転写因子のunc-130遺伝子が機能を失うと、強い侵害刺激でも弱い刺激かのような逃げ方に変わることを報告しました。この変異体の行動異常は、逃げ方を決めるニューロンの神経活動に影響するイオンチャネルnca-2（Novel Channel type/putative Nematode CALcium channel）の発現低下が原因であることを突き止め、成果を論文として発表しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同じ「侵害刺激」であってもその強さがどのように1つの神経の中で処理・区別されるかを、シナプスを構成する遺伝子を元に理解することに貢献しました。このような、動物が刺激に応じて最適な行動をとるしくみは、長年、心理学の分野で研究されてきましたが、近年は経済学や工学の分野などの社会応用に近い分野でも研究されるようになってきました。本研究で得られた成果は、いろいろな分野に貢献することが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Animals select appropriate behaviors according to their situation and environment. Among these, in response to "noxious stimuli," which cause pain or body injury, it is necessary to choose behaviors based on the severity of the damage. Our study reports that when the unc-130 gene, a transcription factor common to both *C. elegans* and humans, loses its function, the animals respond to strong noxious stimuli as if they were weak stimuli. It was determined that the abnormal behavior in these mutants is caused by decreased expression of the ion channel nca-2 (Novel Channel type/putative Nematode CALcium channel), which affects the neural activity of neurons responsible for determining avoidance behavior. These findings were published in a research paper.

研究分野：行動神経学

キーワード：行動 *C. elegans* 行動最適化 シナプス 逃避行動 侵害刺激

1. 研究開始当初の背景

「行動最適化」とは、中枢神経が外部情報を評価し、最適な行動を取るのに必要な生命機能である。中でも、組織損傷を伴う侵害刺激の強度に応じた行動最適化は重要で、失敗は生命の危機に直結する。多くの動物は、刺激強度に応じて、反射や後退、Uターン等の多様な回避手段を選択する（図1）。高等生物では、行動最適化に関わる末梢神経での電気生理学的解析や、必要な脳領域が特定されつつある。また、小型魚類では、マウスナー細胞が逃避方向を決定することや、電気生理学的知見が報告されている。しかし、「中枢性の1細胞内で、刺激強度をシナプス入力からどのように符号化し、出力するか？」は重要な課題であるが、理解は不十分であった。

申請者はこれまでに、線虫 *C. elegans* の逃避行動の最適化を評価する独自の解析系を確立し、神経系転写因子210種類を解析した。その候補の1つ、*atonal/ATO1* ホモログの *lin-32* 変異体は、強い侵害刺激からの逃避であるUターン行動のみが低下し、中枢のAIB神経の全てのシナプス発生に必須であることを報告した（引用文献①）。

しかし、別の候補因子 *fkh-9* と *unc-130*（ヒト *FOXG1*、*FOXG4* オルソログ）変異体もUターンのみ低下したが、*lin-32* とは異なり、AIB神経のシナプス伝達に必要な *eat-4*（小胞グルタミン酸トランスポーター *VGLUT1*）と、情報の入出力に必要な電気シナプス *inx-1*（イネキシン1）は正常だった（図2）。一方で、入力側の化学シナプス *glr-1*（AMPA型グルタミン酸受容体1）は発現が低下した。感覚神経の応答は正常であり、中枢性の部分的なシナプス不全が最適化異常の原因と考えられた。

本研究では、*unc-130* と *fkh-9* が制御する最適な逃避行動を決定する1神経・1シナプスレベルでの情報の符号化、および出力機構の解明が期待された。

2. 研究の目的

目的の概要：行動最適化の中枢1細胞における全シナプス構成と、各々の作用機序を明らかにする。

具体的な目的：「行動最適化」とは、動物が環境や状況に応じて、最も適した行動を取ることである。中でも、身体への損傷リスクが高い有害刺激は命の危機に直結し、強さによって行動を変えることが重要である。本研究は、この重要な生存戦略の「逃げる行動の最適化」が、脳（中枢）の1つの神経の中で、どのように処理されるかを知ることが目的とする。

3. 研究の方法

線虫 *C. elegans* の行動最適化の中枢神経（AIB神経）におけるプレ・ポストの化学・電気シナプスを記載し、各々の発現制御機構と、神経応答への作用を解析した。具体的には、以下を順に明らかにし、学術論文にまとめる。

(1) *unc-130* 変異体のAIB神経では、どのニューロンの入力に対するポストシナプス異常があるかを、シナプス構成因子、および、機能因子について、遺伝子発現レベル、変異体の行動レベルで調べた。

(2) *unc-130* と *lin-32* の遺伝子制御機構の共通性の有無、差異を明らかにした。

(3) AIB神経のプレ・ポストシナプス、化学・電気シナプスの形成機構と、それぞれのシナプスが神経応答を符号化するモデルを作成し、学術論文に投稿した。

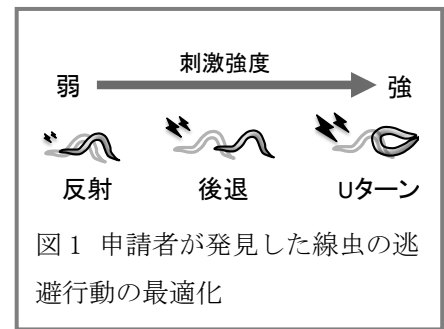


図1 申請者が発見した線虫の逃避行動の最適化

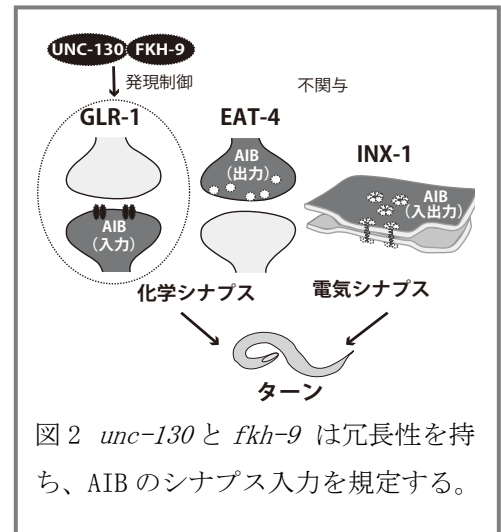


図2 *unc-130* と *fkh-9* は冗長性を持ち、AIBのシナプス入力を規定する。

4. 研究成果

研究の主な成果：

(1) ヒトにも似た遺伝子が存在する *unc-130* 遺伝子が機能を失うと、強い刺激でも弱い刺激かのような行動に変わる（感覚鈍麻）ことを報告した。*unc-130* 変異体では、鼻先を金属片で叩く強い侵害刺激では、野生株と同等のターン率を示すことを明らかにした。これは、単なる運動異常ではなく、刺激応答（特に低から中程度）選択的な異常であることを支持する。

(2) *unc-130* 変異体では、ターン行動の中枢神経である AIB 神経を含む複数の神経で情報出力に関わると期待されるカチオンチャネル *nca-2* (*Novel Channel type/putative Nematode Calcium channel*) の発現が低下しており、AIB 神経選択的な *NCA-2* の発現により、行動選択がレスキューされることを示した。一方で、電気シナプス構成因子の *inx-1*、一般的なシナプス小胞形成、分泌に関わる遺伝子群の発現を解析したが、軒並み影響が見られなかった。

(3) 感覚鈍麻型の行動最適化異常をきたす *lin-32* 変異体では、*inx-1* の発現が低下していることから、*unc-130* と *lin-32* の発現制御遺伝子の違い、および逃避行動最適化が複雑なシナプス機序で行われていることが明らかになった。

(4) *unc-130* と同時に解析する予定だった *fkh-9* 遺伝子に関しては、行動表現型が見られた遺伝子変異体が染色体リアレンジメント株だったことが判明した。新たに、*fkh-9* のみを機能欠損した変異株を作成したところ、行動最適化異常は再現されず、以前の結果は染色体リアレンジメントによる表現型であったと判断された。そのため、*fkh-9* 遺伝子についての解析は中断することにした。

得られた成果の国内外における位置づけとインパクト：

(1) AIB 神経のプレシナプスとポストシナプス、化学シナプス、あるいは電気シナプスの形成機構と、それぞれのシナプスが神経応答を符号化するモデル図を作成し、学術論文、および紀要に投稿・掲載された（引用文献②）。

(2) 小動物モデルでは、感覚刺激の「種類」の違いによる行動選択の、脳領野レベルでのネットワークは明らかになりつつある。しかし、本研究が目的とする、単一刺激の「強度」が、どのように中枢神経で符号化されるかを「単一神経レベル」の「全シナプス」で解析した例はない。1つの神経細胞中の全てのプレ・ポストシナプス、および化学・電気シナプスの各機能と発現制御機構を調べ、情報の入出力の全体像の理解に貢献した。

今後の展望：

行動最適化は、長年、ヒトの心理学分野で研究されてきたが、近年は分野横断型の神経経済学（ニューロエコノミクス）も確立し、産学官連携の面でも重要な研究領域となった。シナプス機序についての情報を提供し、当該分野に貢献することが期待される。

<引用文献>

- ① Sayaka Hori, Shigekazu Oda, Yuji Suehiro, Yuichi Iino, Shohei Mitani, OFF-responses of interneurons optimize avoidance behaviors depending on stimulus strength via electrical synapses, *PLoS Genetics* 14(6), 2018, e1007477. 10.1371/journal.pgen./1007477
- ② Sayaka Hori, Shohei Mitani, The transcription factor *unc-130/FOXD3/4* contributes to the biphasic calcium response required to optimize avoidance behavior, *Scientific reports* 12(1), 2022, 1907-1907. 10.1038/s41598-022-05942-0

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hori Sayaka, Mitani Shohei	4. 巻 12
2. 論文標題 The transcription factor unc-130/FOXO3/4 contributes to the biphasic calcium response required to optimize avoidance behavior	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1907
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-05942-0	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀沙耶香
2. 発表標題 逃避行動最適化の性差を生み出す原型シナプス回路モデルの構築
3. 学会等名 第93回日本動物学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀沙耶香
2. 発表標題 Platform of worm-life balance improves human work-life balance
3. 学会等名 第93回日本動物学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀沙耶香, 三谷昌平
2. 発表標題 線虫の逃避行動を最適化する シナプスと神経応答の分子基盤の解析
3. 学会等名 日本動物学会 第91回大会
4. 発表年 2020年

1．発表者名 堀沙耶香
2．発表標題 Forkhead box transcription factors determine pre-synaptic specificity and synaptic transmission efficiency of a strength-dependent sensory processing circuit
3．学会等名 第41回日本神経科学大会
4．発表年 2019年

1．発表者名 堀沙耶香
2．発表標題 逃避行動様式の決定に関する分子遺伝学的研究
3．学会等名 女性医師・研究者支援シンポジウム（招待講演）
4．発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--------	---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------