様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ５ 月 ２８ 日現在

機関番号：１０１０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2024
課題番号：２１Ｋ０６３７２

研究課題名（和文）ショウジョウバエ内部状態に依存したリズミックな神経活動の分子基盤の解明

研究課題名（英文）Molecular Basis of State-Dependent Neural Activity in Drosophila"

研究代表者
森本　菜央（Morimoto, Nao）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

研究者番号：３０７６２２４９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：動物が環境からの断続的な情報を保持し、内部状態を含めた他の情報と統合する機構は未解明な部分が多い。本研究では、ショウジョウバエを用いて、聴覚刺激時の脳内カルシウムイメージングを行うことで、刺激後も神経活動を持続させる神経細胞を見出した。この細胞の活動パターンが交尾経験の有無により変化したことから、この細胞が経験依存的な内部状態を表現する可能性が示唆される。さらに、阻害剤を用いた実験から、電位依存性K+チャネルがこの活動パターンを生成している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究は、動物が断続的な感覚入力をどのように記憶し、過去の経験と統合して行動に反映するかという神経基盤の一端を明らかにした。ショウジョウバエにおける経験依存的な持続神経活動の発見は、内部状態の神経表現に関する理解を深めるとともに、神経疾患における感情・記憶統合異常の解明にもつながる可能性がある。小規模モデル動物を用いた研究から得られる知見は、神経活動の普遍的な原理の解明にも寄与すると期待される。

研究成果の概要（英文）：Animals must integrate intermittent environmental cues with internal states to guide behavior, but the underlying mechanisms remain largely unclear. In this study, we performed in vivo calcium imaging in the brains of Drosophila melanogaster during auditory stimulation and identified neurons that exhibited persistent activity after the stimulus had ended. The activity patterns of these neurons were modulated by mating experience, suggesting that they may represent experience-dependent internal states. Furthermore, pharmacological experiments indicated that voltage-gated K+ channels may contribute to the generation of this persistent activity.

研究分野：神経科学

キーワード：ショウジョウバエ　チャネル　神経科学

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

動物は環境からの多くの情報を受容し、自身の内部状態と照らし合わせて、適切な行動を選択する。そのため、環境からの情報がたとえ断続的なものあっても、情報の重要度やその時の内部状態を加味して、それらを必要な期間、一時的に保存し統合するような機構が脳内に備わっていると考えられる。情報を一時的に保存する神経機構として、環境からの刺激がない状況でも自発的に活動する神経細胞群が想定される。実際に、サル前頭前皮質やげっ歯類前頭前皮質・海馬において、記憶保持期間に活動する神経細胞群が存在することが示され、サルではこれらの細胞群がワーキングメモリーの責任神経細胞であることが示唆された。この神経細胞群はげっ歯類では、リズミックな神経活動を行い、同期的に活動する。一方、動物の内部状態を反映するドパミン作動性神経細胞群もリズミックな自発活動をしており、環境からの刺激に応じて、活動の時間周波数が一時的に変化する。これは、予測や期待といった内部状態を表すと示唆される。このような、自発的でありリズミックな活動はどのようにして生成され、そしてどのくらいの期間、活動が持続されるのだろうか。神経細胞の活動パターンは、発現するチャネルの組み合わせやその細胞内分布により規定される。中でも K+チャネルは多くの種類が存在し、様々な活動パターンの生成に重要な役割を担うと考えられている。しかしながら、複雑に分岐した神経細胞内において、種々の K+チャネルの細胞内分布が神経調節物質の制御下で、細胞の活動パターンの変化にどう関与するか、変化した活動パターンはどの程度の期間持続するのか、さらには、これら一連の変化が下流の神経細胞群の応答性をどう変化させ、情報統合や行動レベルの可塑性にどう貢献するのかといった、動物の内部状態と関連した、細胞レベルでの情報保持の神経基盤は未解明な部分が多い。

ショウジョウバエは小規模モデル動物として、神経科学分野の様々な問いに対し、強力な実験系を提供してきた。特に、遺伝学的操作の容易さから神経回路の可視化・操作技術が可能であり、記憶・意思決定などの高次機能の神経基盤を分子レベルから回路レベルで解明可能である。
ショウジョウバエは求愛時に「求愛歌」によるコミュニケーションを行う。さらに、「求愛歌」刺激が、求愛行動を誘導することも知られる。また、求愛行動を定量することも可能である。

２．研究の目的

本研究では、ショウジョウバエを用いて、「求愛歌」による音刺激時の神経活動パターンを K+チャネルに着目し、動物が記憶を保持し、統合する神経基盤を明らかにすることを目的とする。特に、「刺激により誘導され、刺激終了後もしばらく持続する神経活動が断続的な情報を一時保持し、統合するための機構である」という仮説のもと、このような神経活動を可能にする K+チャネルの同定、機能の解明を行う。

３．研究の方法

これまでの研究で独自に見出した、刺激により誘導され、刺激終了後もしばらく活動を持続する神経細胞に着目し、まず、この細胞を単一細胞レベルで同定し、神経回路機構を明らかにする。さらに、遺伝学的手法により、K+チャネルの必要性の検討を行う。

４．研究成果

(1)　音刺激によりリズミックな神経活動パターンを生成する神経細胞の発見。
ショウジョウバエ求愛行動は、羽音による「求愛歌」により誘導されることが知られる。この時誘導される求愛活性は交配経験の有無などにより影響を受けることが知られる。求愛歌による音刺激時の脳内の神経細胞の活動が、交尾経験の有無により、どのように影響を受けるかを調べる目的で、ショウジョウバエ脳内カルシウムイメージングを行ったところ、交尾経験のあるショウジョウバエで、音刺激によりリズミックな神経活動を始める神経細胞を発見した。

（2）リズミックな活動の周波数は dKCNQ に依存する可能性が示された。

リズミックな活動を担う責任分子を同定するため、K+チャネル阻害剤を用いて、脳内イメージングを行ったところ、電位依存性 K+チャネルである KCNQ2 の阻害剤を投与した時、リズミックな応答が顕著になり、活動の時間周波数が増加した。

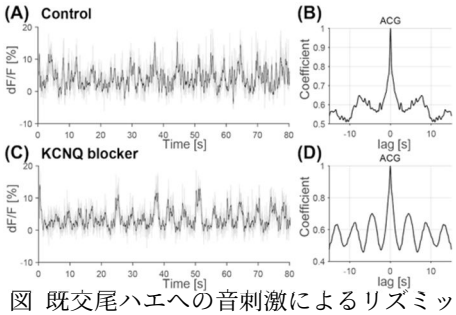

図 既交尾ハエへの音刺激によるリズミックな活動は KCNQ 遮断薬で増強した
(A, B) 既交尾ハエへ求愛歌刺激後のカルシウム応答と応答パターンの自己相関。
(C, D) KCNQ 遮断薬投与後に再び求愛歌刺激を行なった後のカルシウム応答と自己相関。リズミックな応答が顕著になり、活動の時間周波数が増加した。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔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
研究分担者	小坂田　文隆 (0sakada Fumitaka) (60455334)	名古屋大学・創薬科学研究科・准教授 (13901)	

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