

## 行動を決める神経回路で起こる情報のせめぎあいを発見 (脳で行なわれる情報処理の仕組みの解明に大きな前進)

名古屋大学 大学院理学研究科・生命理学専攻 森 郁恵 教授、大西 憲幸 (大学院生)らの研究チームは、線虫が温度に対して応答行動をとる際に、2つの相反する指令が脳内でせめぎあうことで行動を制御することを明らかにしました。この研究成果は、欧州科学雑誌「The EMBO Journal」の4月6日号に掲載されました。(日本時間平成23年4月7日付)

人間を含む多くの動物は、外界の様々な情報を感覚神経細胞で受け取り、脳に代表される複雑な神経回路で情報処理をおこなうことにより、状況に応じた適切な行動をとることができます。神経回路でおこなわれる情報処理を解明することは現代神経科学の最も重要な課題の1つです。

本研究チームは、神経回路での情報処理システムの解析に有用な実験系である線虫*C.エレガンス*<sup>注1)</sup>の温度応答行動を用いて、2つの相反する指令が脳内でせめぎあうことで行動を制御する様子を捉えることに成功しました。線虫は2種類の温度を受容する神経細胞を持ちます。まず、そのどちらもが神経伝達物質<sup>注2)</sup>であるグルタミン酸を放出し、2種類の温度を受容する神経細胞とシナプス結合している、すなわち、下流に位置する神経細胞にシグナルを伝えることを発見しました。そして、2種類の温度を受容する細胞からのグルタミン酸を介した神経シグナルは、それぞれ、低温への移動、および、高温への移動という、相反する指令を伝達していることを発見しました。さらに、神経細胞の活動を蛍光色の変化として観察できる最先端光技術を用いた実験を行った結果、これらの相反する指令のバランスが、下流に位置する神経細胞の活性を制御することにより、最終アウトプットである温度応答行動を決定することを突き止めました。

本研究によって、今までほとんど不明であった、神経回路で行なわれている情報処理の一端をはっきりと捉えることができました。今回の研究成果は、人間を含めた高等動物の脳が持つ情報処理システムを解明するための突破口になるものと考えられます。

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究(CREST)「生命システムの動作原理と基盤技術」(研究総括:中西 重忠)の研究テーマ「行動を規定する神経回路システム動態の研究」(研究代表者:森 郁恵)などのもとに行なわれました。

### <研究の背景と経緯>

人間を含む多くの動物は、感覚神経細胞で受容した外界の莫大な情報を複雑な神経回路網において処理することにより、状況に応じた適切な行動をとることができます。神経回路でおこなわれる情報処理を解明することは現代神経科学の最も重要な課題の1つです。神経回路における情報処理を理解する為には、神経回路網を形成する個々の神経細胞がどのような情報をやり取りし、どのようにして神経活動や行動を制御しているかを明らかにすることが必要不可欠です。しかし、人間を含む多くの高等動物の神経回路網は非常に複雑であるため、その解析は困難を極めていました。

本研究チームは、「高等動物の神経回路網は非常に複雑であるため、解析が困難」という難題を打開する方法として、線虫*C. エレガンス*(図1上)の温度に対する応答行動を用いた解析を進めました(図1下)。それは、線虫の温度に対する応答行動を制御している主要な神経回路が、温度を受容する神経細胞AFD、AWC、その下流に位置する神経細胞AIY、AIZ、RIAというわずか5種類の神経細胞によって構成されているため(図2)、神経回路でおこなわれる情報処理システムの解析に非常に適した実験系だと考えられたからです。

### <研究の内容>

本研究では、温度に対する応答行動に異常をもつ線虫が、神経伝達物質であるグルタミン酸を介した神経細胞間情報伝達に異常をもつことを発見しました(図1下)。そこで、グルタミン酸がどの神経細胞間でシグナルを伝達しているかを調べたところ、温度を受容する神経細胞AFDとAWCからそれらの下流に位置する神経細胞AIYへのシグナル伝達が、グルタミン酸を介しておこなわれることがわかりました(図3)。興味深いことに、AFDから放出されるグルタミン酸シグナルは線虫を低い温度へと促す指令を担い、反対にAWCから放出されるグルタミン酸シグナルは線虫を高い温度へと促す指令を担っていました(図3)。そこで、神経細胞の活動が細胞内カルシウム濃度と関連していることに着目し、カルシウム濃度変化を蛍光色の変化として観察できる最先端の光技術を用いて解析を進めたところ、AFDから放出される線虫を低い温度へと促す指令の正体が神経細胞AIYの活動を抑えるシグナルであり、反対にAWCから放出される線虫を高い温度へと促す指令の正体が神経細胞AIYの活動を抑えるシグナルであることを突き止めました(図3)。また、2種類のシグナルのバランスを人工的に変化させる実験をおこなうことにより、シグナルのバランス、神経細胞AIYの活動、線虫の行動という3つの要素に強い相関関係があることが明らかとなりました。

以上の結果は、相反する指令を担うシグナルのバランスが下流に位置する神経細胞の活性を制御することにより、最終アウトプットである行動を決定するという情報処理システムの存在を強く支持しています。

### <今後の展開>

今回の研究は、神経細胞間を流れるシグナルが持つ指令やそれらによる行動の制御システムを発見した画期的な成果です。これにより、今まで明らかになっていなかった、神経回路で行なわれている情報処理の一端をはっきりと捉えることができました。感覚情報の処理に関わる分子の多くが人間と線虫で類似していることから、人間の脳においても同様の情報処理システムが機能している可能性が考えられます。従って、本研究で得られた成果を突破口として、人間を含めた高等動物の脳が持つ情報処理システムの解明が進んでいくものと期待されます。

<参考図>

図1 線虫の温度に対する応答行動

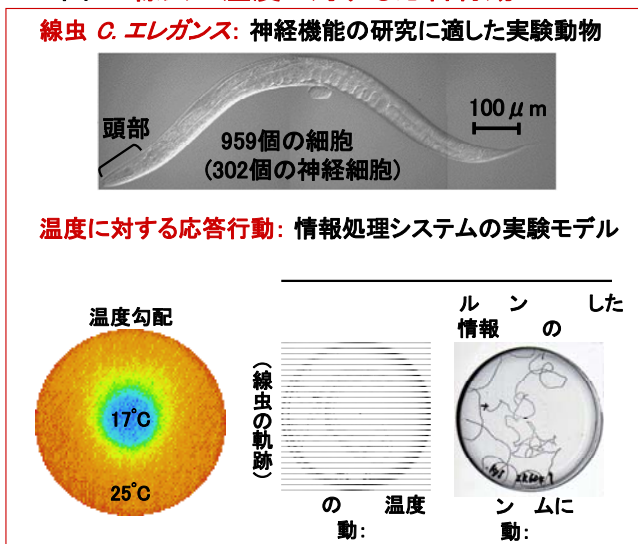


図 温度に対する応答行動する神経

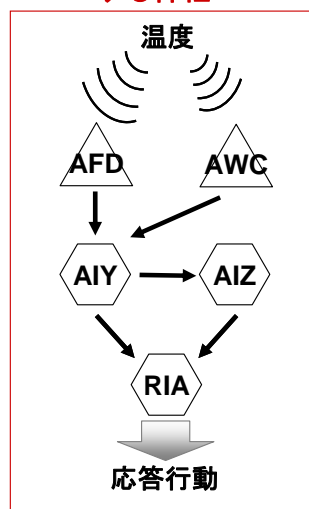
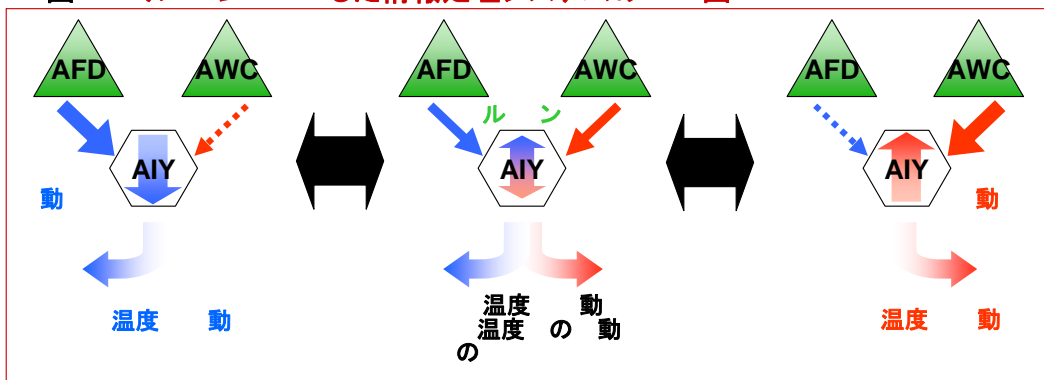


図 ルン した情報処理システムの 図



- 図 1 線虫 *C. エレガンス*は、一定の温度下で飼育された後に、温度勾配上に置かれると、飼育されていた温度に移動する（20°Cで飼育した場合には20°C付近を移動する）。しかし、グルタミン酸を介した情報伝達に異常があると、飼育されていた温度に移動できなくなってしまう。
- 図 2 線虫の温度に対する応答行動は、温度を受容する神経細胞 AFD, AWC、その下流に位置する神経細胞 AIY, AIZ, RIA によって構成されている神経回路により制御されている。
- 図 3 AFDはグルタミン酸を放出することでAIYの活動を低下させた結果、線虫を低い温度へと促す。AWCはグルタミン酸を放出することでAIYの活動を上昇させた結果、線虫を高い温度へと促す。これらのシグナルのせめぎ合いが線虫の温度に対する応答行動を決定する。

## <用語解説>

### 注1：C. エレガンス

土壌に生息する非寄生性の線虫で、正式名称はセノハブダイティス・エレガンス。古くから分子遺伝学的解析に使われており、細胞死の発見や RNA 干渉の発見により 2002 年と 2006 年のノーベル医学生理学賞の対象となる研究などが行われた。1998 年には多細胞生物で初めて全ゲノム配列の解読が終了した。ヒトの遺伝子数に匹敵する約 2 万個の遺伝子を持ち、それらの中にはヒトの遺伝子と類似のものが多く含まれる。生命現象の分子メカニズムを解析する上で有用なモデル生物である。

### 注2：神経伝達物質

神経細胞間での情報の伝達を介在する物質。今回の研究で解析をおこなったグルタミン酸以外にも、アセチルコリン、ドーパミン、セロトニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 等、多数の神経伝達物質の存在が明らかになっている。

## <掲載論文名>

"Bidirectional regulation of thermotaxis by glutamate transmissions in *Caenorhabditis elegans*."

(邦訳：線虫 *C. エレガンス*におけるグルタミン酸を介した神経伝達による温度走性の双方向性の制御)

Noriyuki Ohnishi, Atsushi Kuhara, Fumiya Nakamura, Yoshifumi Okochi and Ikue Mori