

「逃げろ！」と司令を出す脳内神経回路を世界で初めて発見

—動物行動の仕組み理解への応用に期待—

【概要】

名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻の研究グループ（小田洋一教授、根木大輔ら）は、後脳分節構造に並ぶ、形の似ているニューロン（相同ニューロン）から構成される神経回路を初めて明らかにしました。私たちの後脳（延髄）には、脊髄まで軸索を伸ばして歩行、遊泳などの運動をコントロールすると考えられている網様体脊髄路ニューロン群が後脳の分節構造に従って並んでいます。これまでに歩行や遊泳に関わる脊髄内の回路は中枢パターン発生器としてよく知られていますが、そこに出力を送る脳内のニューロン回路は謎のままでした。今回研究グループは、サカナの逃避を引き起こすマウスナー（M）細胞と、後脳分節構造に並びお互いの形に似ている相同網様体脊髄路ニューロン群間のシナプス結合を調べて、逃避行動における相同網様体脊髄路ニューロン群の役割を明らかにしました。マウスナー細胞と相同ニューロンに同時に電極を刺してシナプス電位を手がかりにして調べ、M細胞から分節間相同ニューロンへの形態学的特徴を反映したシナプス結合を見出しました。M細胞の活動は後脳背側の相同ニューロンには同側で抑制性、反対側で興奮性の左右非対称な信号を与え、腹側の相同ニューロン群には両側で発火を伴う左右対称の強力な興奮性信号を送っていました。背側相同ニューロンへの左右非対称な信号は逃避の最初の屈曲に、腹側相同ニューロンへの左右対称な信号は逃避後の遊泳に関わるという分節構造の機能モチーフを明らかにしました。

【ポイント】

- キンギョ後脳の分節構造に並ぶ相同ニューロンは、お互いに形態学的特徴がよく似ている。
- 逃避行動を引き起こすM細胞が送る信号は相同ニューロンの中で良く似ていた。
- 結合様式は第4～第6分節で繰り返されていた。
- 背側相同ニューロン群と腹側相同ニューロン群はM細胞との結合様式が異なり、逃避運動において異なる機能を担っていることが示唆された。
- 後脳分節構造に並ぶ形態学的に似ているニューロンは形態だけでなく働きも似ている可能性があり、相同ニューロン同士は特定の機能を発揮するときに機能単位を構成するのだろう。

【背景】

胚発生の過程で、脳は前脳・中脳・後脳に分かれ、発生が進むとさらにそれぞれが分節化されてきます。特に後脳は前後に7～8つの分節ができ、各分節はHox遺伝子など

により個性化され、それぞれに網様体脊髄路ニューロンなどの固有のニューロンが生まれてきます。原始的なヤツメウナギからフグまで広範囲の魚類では、成魚でも網様体脊髄路ニューロンが後脳分節構造に従って整然と並んでいます。なかでもキンギョとゼブラフィッシュでは、大部分の網様体脊髄路ニューロンが一つ一つ識別可能であり、隣り合う分節には形がよく似た形態学的相同ニューロンが存在することが明らかになっていました。しかし、この分節構造に形の似たニューロンが繰り返し存在することの機能的意義は長い間わかっていませんでした。また、網様体脊髄路ニューロンは動物の行動を制御するニューロンとして知られていますが、動物行動の観点からも網様体脊髄路ニューロンは脳内でどのような回路を形成して運動出力を送っているのかも全くわかっていませんでした。

【研究の内容】

本研究では、体長約10センチのキンギョを用い、逃避行動を引き起こすM細胞と3タイプの後脳第4～第6分節に繰り返される相同網様体脊髄路ニューロン群とのシナプス結合を明らかにしました。キンギョは、最近モデル脊椎動物として注目されているゼブラフィッシュとほぼ同じ網様体脊髄路ニューロンを持っていますが、比較的大きいため局所回路を破壊せずに複数のニューロンに同時に電極を刺入し記録することが可能です。M細胞と第4～第6分節に存在する相同網様体脊髄路ニューロンに同時にガラス微小電極を刺入して、一方に電流を流して発火させたときに他方での応答を記録し結合を同定しました。

その結果、M細胞から背側に存在する発生の早い網様体脊髄路ニューロンには、M細胞と同じ側には抑制性の入力、反対側には興奮性の入力がありました。それに対して、発生の遅い腹側網様体脊髄路ニューロンには両側に発火を伴う強力な興奮性入力が記録されました。これらの入力は、第4分節から第6分節まで、細胞の形態学的特徴と関連のある入力が繰り返されていました。注目すべきことに、網様体脊髄路ニューロンのほうからM細胞への結合は一切なく、M細胞と網様体脊髄路ニューロン間の結合はM細胞からの一方向性であることを明らかにしました。このことは、M細胞の働きは他の網様体脊髄路ニューロンに有無を言わせない結合様式だと解釈できます。

さらに、結合が実際の逃避行動でどのような役割を果たすのかを推測するためにキンギョの逃避行動の時間経過と比較しました。キンギョ逃避行動は、最初にC字型に大きく屈曲するステージ1と、その後推進力を発揮し刺激から遠ざかるステージ2に分け

られます。M細胞から背側のMiD細胞への左右非対称な効果は逃避行動のステージ1に対応し、腹側MiV細胞への長期間の効果はステージ2まで続いていることが明らかになりました。このことから、後脳に早く生まれ背側に存在するMiD細胞と遅く生まれ腹側に存在するMiV細胞では逃避運動で異なる役割を担っていることが示唆されました。

【成果の意義】

これまでに動物の歩行や遊泳に関わる神経回路は魚類から哺乳類まで、脊髄内ではよく調べられていますが、脊髄に司令を出す脳内の神経回路はほとんどわかっておらず、本研究で初めて明らかにすることができました。最もシンプルな脊椎動物であるサカナを用いた本研究の結果は、サカナだけにとどまらず、我々を含めたあらゆる脊椎動物の行動を生み出す脳内神経回路の原型となるものと期待されます。

また、網様体脊髄路ニューロンは全ての脊椎動物に存在するが、哺乳類や鳥類などの他の脊椎動物では、ニューロンの数が多すぎて個々の細胞を識別できません。このキンギョを用いた実験系では一つ一つの細胞が固有の名前を持っており識別できるため、逃避行動をモデルとして運動に関わる後脳内の分節構造に展開される機能単位を細胞構成から明らかにできました。後脳背側のニューロンが逃避の屈曲に、腹側のニューロンが遊泳に関わり、分節に繰り返される相同ニューロンは似た機能を発揮する機能モチーフを形成するという考えを提唱し、これは高等哺乳類の大脳皮質の繰り返し構造であるコラム構造にも通じ、脳の働きの一般原理となるかもしれません。

【用語説明】

マウスナー(M)細胞：サカナ後脳に左右一対存在する、逃避を引き起こすニューロン。

網様体脊髄路ニューロン：中脳・後脳から脊髄まで直接軸索を伸ばし、動物の運動を制御すると考えられているニューロン。

相同ニューロン：発生時期や形態がよく似ているニューロン。

分節構造：前後軸方向に繰り返し現れる区切りを持つ構造。

MiD細胞：後脳の背側(Dorsal)に存在する網様体脊髄路ニューロン。

MiV細胞：後脳の腹側(Ventral)に存在する網様体脊髄路ニューロン。

機能単位 (機能モチーフ)：特定の機能を発揮するときに働くニューロンの一群。

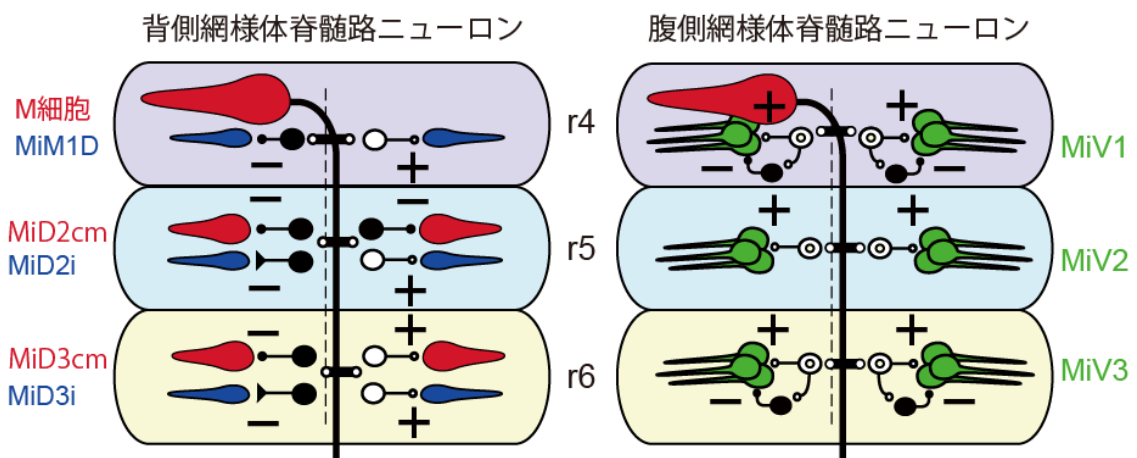
コラム構造：大脳皮質の表面に垂直に並ぶ、似た性質の情報を扱う細胞が並ぶ円柱状の構造単位。

【論文名】

Functional motifs composed of morphologically homologous neurons repeated in the hindbrain segments.

(後脳分節構造に繰り返される形態学的相同ニューロンから成る機能モチーフ)

掲載誌 ; The Journal of Neuroscience 2014, 34:3291-3302.



(図) M細胞から背側網様体脊髄路ニューロンへのシナプス結合 (左) と腹側網様体脊髄路ニューロンへのシナプス結合 (右) + : 興奮性シナプス結合、- : 抑制性シナプス結合。