

わずかなリズムの違いを聞き分ける脳のしくみを発見♪

名古屋大学大学院理学研究科付属 ニューロサイエンス研究センターの 上川内 あづさ 教授、名古屋大学大学院理学研究科の 山田 大智 大学院生（当時）らの研究チームは、ショウジョウバエが音のリズムを識別するための脳内メカニズムを新たに発見しました。

音のリズムを聞き分けることは、ヒトを含むさまざまな動物のコミュニケーションにおいて必須の能力です。ショウジョウバエは、ヒトとは全く異なる外見をしていますが、ヒトと同様に音のリズムのわずかな違いを聞き分けることができ、ヒトと共通した脳内メカニズムを備えていることが知られています。今回の研究では、ショウジョウバエの脳内の特定の神経細胞が、音のリズム検出細胞にリズムの速さに応じた「ブレーキ」をかけることで、特定のリズムの情報を効率的に抽出するシステムを構成することが発見されました。

ショウジョウバエは、動物一般に共通する神経メカニズムを多く備えているため、豊富な遺伝子操作技術により、研究を速く進めることが可能です。今回発見された脳内メカニズムは、今後、ヒトの会話や音声認識にも共通する「音のリズムを分析する脳内メカニズム」の解明に大きく貢献することが期待されます。

この研究成果は、平成 30 年 4 月 17 日付の米国科学雑誌「The Journal of Neuroscience」にて公開されました。

【ポイント】

- ショウジョウバエの配偶行動は同種の求愛歌と同じリズムの歌を聞くと活発になる
- 脳内の2種類の「抑制性神経細胞^{注1}」が速すぎるリズムの歌への応答を抑える
- これらの「抑制性神経細胞」は、リズム検出細胞にブレーキをかける

【研究背景と内容】

私たち人間も含めた多くの動物が、音を使ってコミュニケーションを取っています。私たちの言語や、鳥や虫が奏でる求愛歌などは、音を介した信号の代表的な例です。このようなコミュニケーションに使われる音の信号はそれぞれの動物種に固有な特徴を持っています。特に音のリズムは、同種と異種の求愛歌を聞き分けるための特徴として、様々な動物種で利用されています。では、私たちはどのように音のリズムを聞き分けているのでしょうか？

小さな昆虫であるショウジョウバエも、音を使ってコミュニケーションをしています。オスは片方の翅（はね）を震わせて「求愛歌」と呼ばれる美しい羽音を奏で、メスにアプローチします。この求愛歌はパルス音が連続する、という特徴を持ちますが、そのパルス間隔（=リズム）が近縁種間で少しずつ異なっています（図1）。人工的に作成した様々なリズムの求愛歌をショウジョウバエに聞かせた実験から、同種と同じリズムの歌を聞いたメスは、オスとよく交尾することがわかっています。つまり、ショウジョウバエはヒトと同様に、音のリズムを聞き分けることができるのです。私たちはこの能力に注目し、ショウジョウバエを使って、動物が音の違いを聞き分ける脳内メカニズムを解明する研究を進めてきました。



図1 ショウジョウバエの求愛歌。(A) オスがメスに求愛する際、羽を震わせて「求愛歌」を発する。(B) 近縁種の求愛歌でも、歌のリズムを刻むパルス間隔は少しずつ違う。Kamikouchi & Ishikawa (2016), *Insect Hearing*, Springer より改変のうえ記載。

ショウジョウバエは、触角で音を受容します。空気の振動である音が触角を揺らすと、触角の内部にあるジョンストンニューロン^{注2}と呼ばれる神経細胞（ニューロン^{注3}）群が興奮して、脳に情報を伝えます（図2）。ジョンストンニューロンの下流では、様々な神経細胞が音の情報を受け取り、段階的に求愛歌の情報を処理しています。この一連の神経回路は、「歌伝達経路」と呼ばれています。私たちは、この「歌伝達経路」がリズムを識別する情報処理の最初の過程を明らかにしようとしてきました。

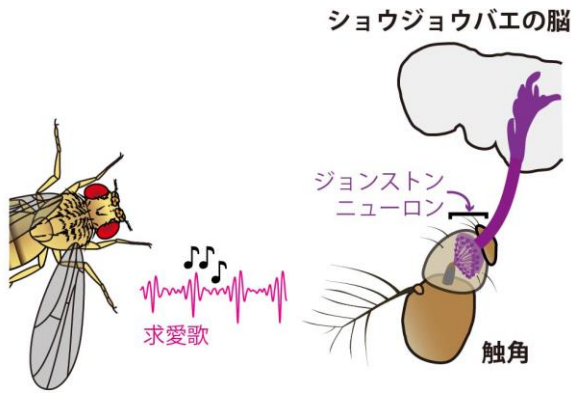


図 2 ショウジョウバエが音を受け取るしくみ。求愛歌などの音は空気の振動として伝わり、触角を揺らす。触角の揺れはジョンストンニューロンと呼ばれる神経細胞群を興奮させて、その興奮が脳へ音情報として伝わる。今回の論文より改変のうえ転載

この「歌伝達経路」の入り口には、AMMC-B1 ニューロン^{注4}と呼ばれる神経細胞群が存在します。AMMC-B1 ニューロンは、求愛歌の音情報をメスの意思決定を担う高次脳領域に伝える重要な神経細胞です。私たちは、この AMMC-B1 ニューロンに着目しました。AMMC-B1 ニューロンは、同種の求愛歌と同じリズムを持つ音にはよく反応しますが、それよりも速いリズムに対してはあまり応答しないことから、音のリズム検出細胞であると言われていました。そこで私たちはまず、AMMC-B1 ニューロンに情報を入力している JO-B ニューロン群（ジョンストンニューロンのサブグループ B）と AMMC-B1 ニューロンに関して、パルス音に対する神経応答の強さを比較しました（図 3）。すると、JO-B ニューロンは、速いリズムから遅いリズムまで、どのようなリズムの音にも同じように応答しましたが、AMMC-B1 ニューロンは、これまでの報告どおり、速いリズムの音に対してあまり応答しないことがわかりました。

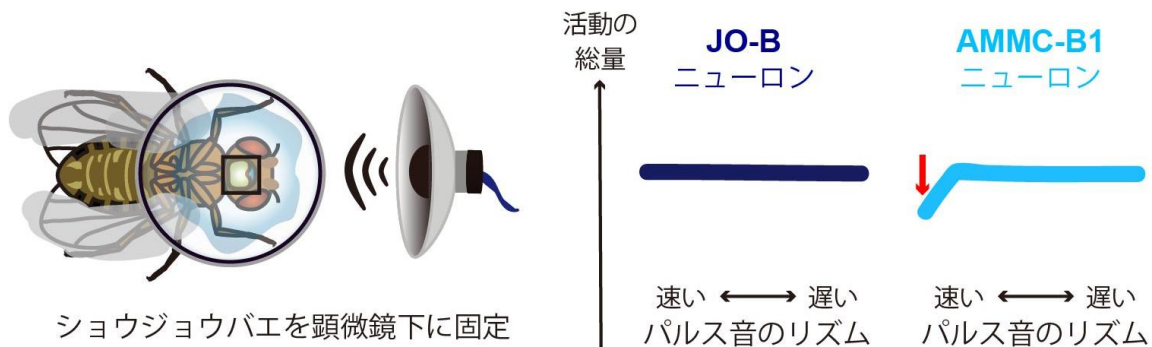


図 3 ショウジョウバエに様々なリズムのパルス音を聞かせて、それぞれのニューロンの応答性を調べた。AMMC-B1 ニューロンは速いリズムの音には応答が弱く、神経活動の総量も遅いリズムの音と比べて低下している（赤矢印）。今回の論文より改変のうえ転載

もし、JO-B ニューロンの応答が、そのまま AMMC-B1 ニューロンに伝わるのであれば、2つのニューロン群は全く同じ応答パターンを示すはずですが、実際は、JO-B ニューロンが速いリズムの音に反応するのに対して、AMMC-B1 ニューロンはあまり反応しませんでした。このことは、JO-B ニューロンから AMMC-B1 ニューロンへと情報が伝わる過程で、速いリズムの音への反応が抑えられていることを示唆しています。

多くの動物において、GABA（ギャバ）^{注5}と呼ばれる抑制性の神経伝達物質^{注6}が、様々な神経細胞の反応を抑制しています。そこで私たちは、AMMC-B1 ニューロンの反応性が GABA で制御されているのではないかと考えて、研究を進めました。まずは、分子遺伝学的な手法^{注7}を

利用した実験から、AMMC-B1 ニューロンは GABA を受け取る GABA_A 受容体^{注8} (Rdl サブユニット^{注9}) の遺伝子を発現することが示唆されました。そこで、この GABA_A 受容体の発現を抑制したところ、AMMC-B1 ニューロンは速いリズムの音にも良く応答するようになりました。この結果は、AMMC-B1 ニューロンの速いパルス音への応答性は GABA によって抑えられている、ということを示しています。

次に、私たちは、AMMC-B1 ニューロンに GABA を伝達するニューロンを探しました。その候補として、GABA を産生することが知られている 2 種類のニューロン (AMMC-LN ニューロン、AMMC-B2 ニューロン) に着目しました。まず、これらのニューロンと AMMC-B1 ニューロンとの関係を調べたところ、AMMC-LN ニューロンと AMMC-B2 ニューロンは、JO-B ニューロンから情報を受け取り、AMMC-B1 ニューロンへと情報を伝えることが分かりました。この結果は、AMMC-LN ニューロンと AMMC-B2 ニューロンが、JO-B ニューロンから AMMC-B1 ニューロンへと至る主要な神経伝達経路に対して、「フィードフォワードループ^{注10}」と呼ばれる様式の神経回路を形成することを意味しています。

そこで、このフィードフォワードループを構成する各ニューロンが、実際に AMMC-B1 ニューロンの応答を抑制するかを調べました。AMMC-LN ニューロンや AMMC-B2 ニューロンの神経伝達物質の放出を抑えたところ、速いリズムのパルス音に対する AMMC-B1 ニューロンの応答が、他のパルス音に対する応答と同じくらい強くなりました。さらに、このような実験操作をしたメスは、通常、あまり応答行動を示さない速いリズムのパルス音に対して、より強い応答行動を示すようになりました。これらの結果から、ショウジョウバエのメスにおいては、AMMC-LN ニューロンや AMMC-B2 ニューロンといった抑制性のニューロンが特定のリズムを持つ求愛歌への反応の強さを調節することで、過剰な反応が起こらないように制御していることを解明しました。ショウジョウバエのメスは、求愛してくるオスが奏でる求愛歌のリズムを厳密に聞き分けることで、求愛を受け入れるかどうかを決定していると考えられます (図 4)。

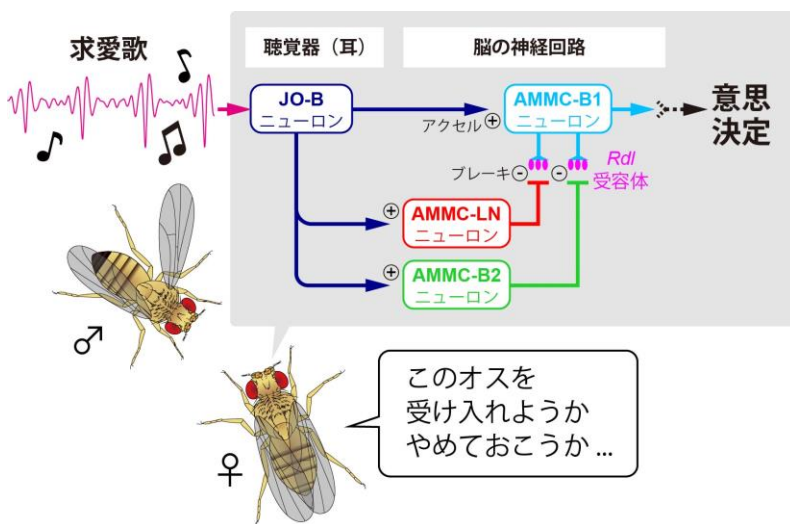


図 4 ショウジョウバエのメスが、求愛歌を奏でるオスを受け入れるかどうかを決定するために重要な脳内経路。今回の論文より改変のうえ転載

【成果の意義】

私たちは、世界で初めて、ショウジョウバエにおいて、特定のリズムを聞き分ける脳内メカニズムを解明しました。カエルやコオロギなど様々な動物のオスも、特定のリズムを持つ求愛歌を使って、同種のメスに愛を語りかけています。また、聞く側のメスも、同種の奏でる音のリズムを聞き分け、正しい交尾相手を選んでいきます。今回の私たちの研究では、遺伝子操作技

術が豊富なショウジョウバエをモデルとしたことで、わずかなリズムの違いを聞き分ける脳の仕組みを解明できました。この仕組みは、カエルやコオロギなどで想定されていた脳内メカニズムとよく似ており、音の違いを聞き分ける脳の仕組みは動物種を超えて共通性を持つことが示唆されました。

音のリズムは、人間の会話を含む様々な動物のコミュニケーションにおいて大変重要です。そのわずかな違いを聞き分ける脳の仕組みを理解するため、人間そのものの研究に加えて、実験操作がしやすい鳥やネズミなどの実験動物が使われています。しかし、脳の巨大さや実験手法の不足、世代時間の長さなどの点が、分子・神経基盤を解明する研究の進展を阻む要因となっていました。一方で、ショウジョウバエは脳が小さく調べやすいうえに、世代時間が短く、短期間に沢山の個体を使って実験ができます。また、光・熱遺伝学などの分子遺伝学的な研究ツールが良く発達しているため、単一神経細胞といった精密なレベルで、神経活動イメージングや神経活動操作、遺伝子発現操作が可能です。2017年のノーベル生理学・医学賞は、ショウジョウバエを用いた概日リズムの研究に授与されました。このように、生命現象の本質を理解するためにショウジョウバエをモデルとする、というやり方は、現在の科学研究において、とても一般的な方法です。今回、私たちはショウジョウバエを用いることで、わずかな音の違いを聞き分ける脳の仕組みを解明することができました。この発見は、わずかな音の違いを聞き分けて認識する、という私たち人間が示す音声認識の脳内機構の解明にもつながる可能性があります。

【用語説明】

注 1) 抑制性神経細胞

神経細胞のうちで、神経伝達先の細胞の興奮を抑制する細胞。

注 2) ジョンストンニューロン

昆虫において、触角の内部にある、音、重力変化、風向きの検知を担う感覚神経細胞。

注 3) ニューロン

神経細胞のこと。神経系を構成する動物に特有な細胞。

注 4) AMMC-B1 ニューロン

ショウジョウバエの脳の中にある、音の情報処理に関わる神経細胞。

注 5) GABA

γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid) というアミノ酸の一種。神経系で、主に抑制性の神経伝達物質として機能する。

注 6) 神経伝達物質

「シナプス」と呼ばれる神経細胞どうしや神経細胞とそれ以外の細胞との間で形成される接合部位で、シナプス前細胞から放出され、シナプス後細胞に情報を伝達する物質。シナプス後細胞の活動を抑制する神経伝達物質を抑制性神経伝達物質という。

注 7) 分子遺伝学的な手法

分子遺伝学を利用した実験方法を利用して、遺伝子発現パターンを自在に操作する手法。ショウジョウバエでは、特定の細胞群だけで、特定の遺伝子を発現した個体や、逆に発現を抑制した個体を作成できる。また、ニューロンの活動を制御するためのチャンネルなどを発現させることにより、人為的に特定のニューロン活動を操作することもできる。

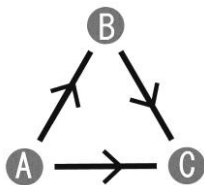
注 8) GABA_A 受容体

GABA を受け取る、細胞膜上の受容体の 1 種。GABA を受け取って活性化されることで、Cl⁻ イオンを選択的に透過させる。

注 9) Rdl サブユニット

無脊椎動物の GABA_A 受容体を構成するサブユニット。*Resistance to dieldrin* の略。

注 10) フィードフォワードループ



左図のように、要素 A は要素 C を制御するが、さらに要素 A は B も制御する。その要素 B も要素 C を制御するような回路構造。

【掲載雑誌、論文名、著者】

掲載雑誌 : The Journal of Neuroscience

論文名 : GABAergic local interneurons shape female fruit fly response to mating songs

(メスのショウジョウバエが示す求愛歌への応答性は GABA 作動性の局所介在神経細胞群によって調節される)

著者 : Daichi Yamada, Hiroshi Ishimoto, Xiaodong Li, Tsunehiko Kohashi, Yuki Ishikawa, Azusa Kamikouchi

論文公開 : 平成 30 年 4 月 17 日 (日本時間 6 時)

DOI : 10.1523/JNEUROSCI.3644-17.2018