

神経細胞による温度環境の認識機構を解明 —環境認識の神経回路メカニズム—

名古屋大学大学院理学研究科（研究科長：松本 邦弘）の森 郁恵（もり いくえ）教授、塚田 祐基（つかだ ゆうき）助教、京都大学大学院情報科学研究科の石井 信（いしい しん）教授らの共同研究チームは、自由行動する線虫の神経活動を計測することにより、温度変化の検知と温度環境の認識機構を同定することに成功しました。

温度変化は生物にとって生死に関わる重要な情報ですが、神経回路によってどのように検知、認識されているのか、そのメカニズムについては多くが不明です。

この研究チームは、神経回路が詳細に分かっている線虫を用いた実験解析から、温度受容神経細胞が、非常に緩やかで且つ連続的な温度変化を、離散的で明確な神経活動へと変換し、さらにその情報を変換することで行動を制御していることを明らかにしました。

また、数理・情報科学を用いたアプローチにより、神経細胞の応答モデルを構築し、任意の温度変化から得られる神経活動を再構築することに成功しました。さらに、神経活動の計測から逆に温度入力の変換を行い、自由行動する線虫が置かれている温度環境の再構築にも成功しました。これはいわば温度計を用いずに神経活動のみから温度環境を測定する手法であり、神経細胞の応答様式を定量的に同定した画期的な成果であります。

本研究により、発見された感覚神経細胞での応答メカニズムと行動制御の関係については、神経回路による環境認識の基盤となるだけでなく、マイクロロボットの制御機構など応用研究への利用にも期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「脳科学研究戦略推進プログラム」（平成 27 年度より文部科学省より移管）、文部科学省科学研究費補助金、CREST・JST「生命システムの動作原理と技術基盤」の支援を受けて行ったもので、国際科学誌「*Journal of Neuroscience*」に 2016 年 3 月 2 日 12:00pm（アメリカ東部標準時）付けで発表されました。

【ポイント】

- ・ 緩やかな温度勾配環境を神経回路が検知する仕組みを解明した
- ・ 定量的な実験手法と数理手法により、温度に対する神経活動の応答様式と、逆に神経活動から動物が認識している温度環境を精度よく推定した
- ・ 生体素子を使った温度計やマイクロロボットの動作原理などへの応用も期待される

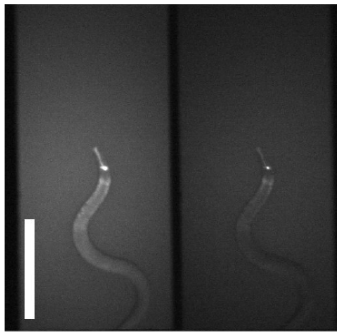
【背景】

線虫 *C. elegans* (シーエレガンス) ⁽¹⁾は、神経回路を構成する 302 個すべての神経細胞とその結合関係が電子顕微鏡レベルで解明されている唯一の動物であり、脳研究を最も詳細な解像度で行えるモデル生物です。共同研究チームは、変温動物である *C. elegans* が生存のために温度環境を探索し、目的の温度領域へと移動する温度走性行動に注目し、これを実現する神経回路基盤を研究してきました。一定の温度で餌を十分に与えられて生育した *C. elegans* は、その生育温度を記憶し、餌のない温度勾配上に置かれると記憶した温度へと移動します。この行動は、温度受容神経細胞で感知された温度情報に従って、目的の方向へ自己を誘導することで実現していると考えられますが、空間的な温度情報がどのように神経活動へと符号化されているか、また符号化された情報がどのように行動へと反映されているか、その仕組みは分かっていません。*C. elegans* の温度受容神経細胞は AFD 神経細胞⁽²⁾が同定されており、この神経細胞が温度走性行動において重要なことは、レーザーを用いた破壊実験で確かめられていました。しかしながら、温度走性行動をしているときに、環境からの温度情報がどのように AFD 神経細胞へと符号化され、またその符号化された情報が走性行動にどのように利用されているかということは謎のままでした。この問題は、動物の重要な能力である探索行動の本質であり、餌を探したり、危険から逃れたりする際に、環境をどのように認識し行動を制御しているかという神経回路機能の根本を担います。

【研究の内容】

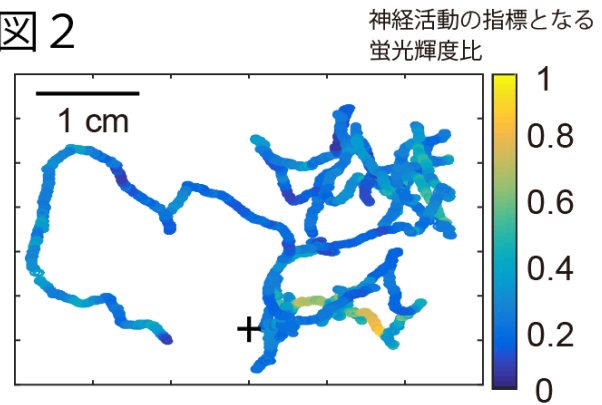
温度走性行動中の神経活動を計測するために、自由行動する *C. elegans* を自動的に追尾し、顕微鏡で計測するシステムを開発しました。このシステムは、カメラから得られた画像を自動的に処理することで *C. elegans* を乗せた電動ステージを制御し、温度勾配上を移動する *C. elegans* を顕微鏡下で長時間計測することを可能にします。さらに、神経活動の指標となる神経細胞内のカルシウム濃度を測定するために、遺伝的にコードされたカルシウム結合性蛍光分子を、標的である AFD 神経細胞に発現させ (図 1)、行動中の神経活動をカルシウムイメージング⁽³⁾により測定することも可能にしました (図 2)。この測定装置により計測された行動中の AFD 神経活動は、緩やかな温度勾配上を移動しているにもかかわらず、明確なピークを持った離散的な活動をしていたことから、*C. elegans* は自然界で形成される緩やかな温度勾配中を移動しているときでも、明確にその温度差を感じていることが予想されます。計測結果から、AFD 神経細胞は自由行動中に 0.1 度/分程度の緩やかな温度上昇に対しても応答し、温度検知能力の鋭敏性を明確に示しました。得られた定量データは、システム同定⁽⁵⁾と呼ばれる工学的な手法に沿って解析され、応答の様式が数理モデル化されました。この数理モデルにより、温度の入力に応じて示される AFD 神経細胞の活動を精度よく予測することに成功しました。AFD 神経細胞の温度に対する応答様式は、異なる飼育温度などの条件の違いには依存せず、一貫した応答特性を示すことが研究により明らかとなりました。さらに、研究グループは、温度の測定をせずに AFD 神経細胞の活動と同定した数理モデル、*C. elegans* の動いた軌跡から、*C. elegans* が探索した温度環境を再構築することに成功しました (図 3, 4)。これは、感覚神経細胞の活動と行動の履歴から、動物個体が置かれている環境空間を再構築できたことを意味します。

図 1



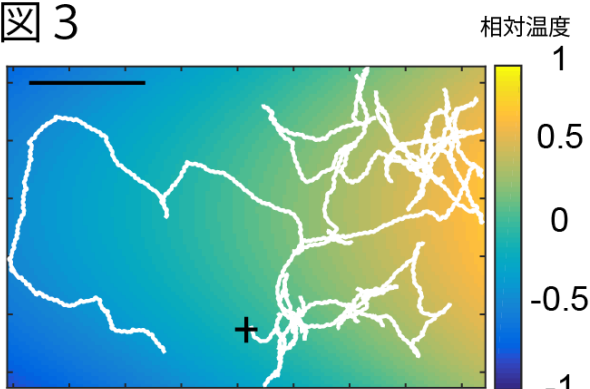
頭部の温度受容神経細胞 AFD を蛍光ラベルした C. elegans の 2 波長同時計測画像

図 2



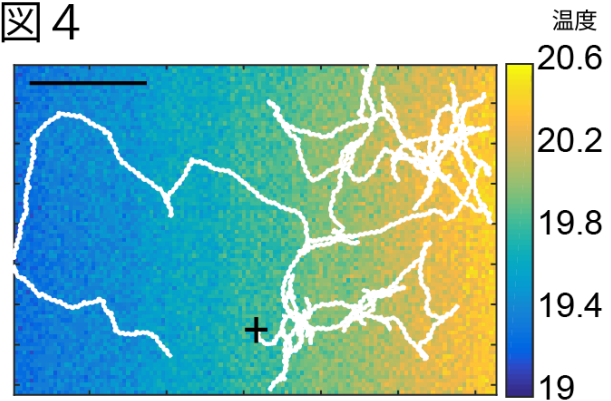
C. elegans の行動軌跡と計測した AFD 神経活動
十字で示す位置がスタート地点

図 3



C. elegans の行動軌跡と神経活動、
数理モデルから予測された温度勾配

図 4



C. elegans の行動軌跡と実際に
サーモグラフィーで計測した温度勾配

【成果の意義】

動物が神経回路を使ってどのように環境空間を認識しているか、さらに認識した環境情報に基づいて行動をどのような戦略で制御しているのか、その仕組みの基本メカニズムを解明したことにより、動物の機能として最も特徴的な「環境に従って適切な行動をする仕組み」の理解が進みました。研究成果は、記述的な測定データにとどまらず、数理モデルを構築することにより、神経活動の挙動を推定・予測可能な対象にすることができました。これらのアプローチは、今後の神経回路機能における研究の重要な基盤となり、動物の行動原理、さらには人間の意思決定を理解する上で欠かせない成果です。

これら基礎研究としての成果は、工学的な応用を考えたときには、自立的なマイクロロボットの設計や効率的な機械制御アルゴリズムの実装、人の環境認識原理に近い環境センサーの構築など、柔軟な情報処理機械の開発へつながることが期待されます。

【用語説明】

1) 線虫 *C. elegans* (シーエレガンス、学名 *Caenorhabditis elegans*) :

世界中で広く研究に利用されている実験動物。体長約 1mm で透明な体を持ち、自然界では土の中に生息。線虫の神経系で機能する多数の分子は、ヒトでも同じ働きをすることが知られている。

2) AFD 神経細胞 :

線虫 *C. elegans* の頭部に存在する温度受容細胞。線虫 *C. elegans* には 302 個の神経細胞があり、そのすべてにアルファベット 3 文字表記による名前がついており、AFD は左右一つずつ、一対存在する。*C. elegans* における温度走性行動で中心的な役割を担う感覚神経細胞である。

3) カルシウムイメージング :

細胞内のカルシウムイオン濃度変化を観測する実験手法。本研究では、カルシウムイオン濃度に応じて 2 つの波長の蛍光強度比が変化する Cameleon 分子⁽⁴⁾を用いて、AFD ニューロン内のカルシウムイオン濃度変化を測定した。

4) Cameleon 分子 :

カルシウムイオン結合部位と 2 つの蛍光分子を持ち、カルシウムイオン濃度によって 2 つの波長の蛍光強度比が変化するカルシウムセンサー分子。カルシウムイオンの結合状態に依存してシアン蛍光タンパク質 (CFP) から黄色蛍光タンパク質 (YFP) へと励起エネルギーが移動するフォスター蛍光共鳴移動(FRET)と呼ばれる原理により蛍光強度比が変化する。この分子を遺伝学的に特定の神経細胞に発現させることで、特定の神経細胞のカルシウムイオン濃度の変化を生きたまま非侵襲に計測することができる。

5) システム同定 :

入力と出力を持つシステムに対して、与えられた入力に対する出力を数学的に記述し、任意の入力に対する動的な出力の生成を予測、推定すること。モデリングとも呼ばれ、様々な工学的応用により産業に役立っている。

【論文名】

Reconstruction of spatial thermal gradient encoded in thermosensory neuron AFD in *Caenorhabditis elegans*.

Tsukada, Y., Yamao, M., Naoki, H., Shimowada, T., Ohnishi, N., Kuhara, A., Ishii, S. & Mori I.

The Journal of Neuroscience, 2 March 2016, 36(9): 2571-2581;

Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2837-15.2016