

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 行動を規定する神経回路システム動態の研究

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

森 郁恵 (名古屋大学大学院理学研究科 教授)

3. 研究実施概要

H18 年度に、カルシウムイメージング法による神経活動の測定手法、多点同時イメージング法、線虫行動の自動追尾システム、光遺伝学(オプトジェネティクス)の技術などの開発を手掛けた。H20 年度に入り、それらの開発機器やシステムを活用して研究成果が得られるようになり、H21 年度は多点同時イメージングシステムを用いて、温度走性神経回路における複数のニューロンの活動を同時に測定することにより、神経回路の動態をとらえることに成功した。そして、温度情報伝達や温度学習に関わる様々な分子の変異体に関してカルシウムイメージングによるニューロンの活動を計測し、温度走性回路の動態がどのように変化しているかをとらえることに成功し、神経回路動態に関する画期的概念を提示することができた。

また、温度記憶の形成過程におけるマイクロレイ解析から、ヒートショックファクター1(HSF-1)が、温度走性に関わることを見出した。さらに、分子遺伝学とカルシウムイメージングによる解析によって、HSF-1 が個体全体の体細胞において生存可能な飼育温度を感知することによって、多くの下流遺伝子が転写され、温度走性行動を生み出す神経回路における温度受容ニューロン AFD を細胞非自律的に制御することを明らかにした。さらに、HSF-1 による全身性温度受容メカニズムの下流で、エストロゲンシグナルが、AFD の記憶を制御することを見出した。

温度勾配上での多数の *C. elegans* 個体の行動をコンピューター内に取り込む装置を作製し、多数個体の行動の軌跡をコンピューター内で解析し再現するプログラムを基礎生物学研究所望月敦史研究グループと共同で開発し、コンピューターでの温度走性行動のパラメーターの抽出を行った。また、温度走性時の線虫を自動追尾し、行動中の線虫の拡大画像を記録するシステムを構築し、さらに、動画データを解析することにより個体の行動系列を数値化し、行動パターンを抽出するプログラムを作成した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

線虫をモデル動物とし温度、記憶、学習行動に関して分子・遺伝学レベルから細胞・個体レベルに渡る多面的な解析を進め優れた成果を上げている。自ら開発した線虫行動の自動追尾システムや、イメージング、光遺伝学の技術を駆使し、温度走性に関わる分子の同定、温度受容細胞の強制的な活動制御によるネットワークへの影響の観察、といった重要な進展を示した。さらに、温度走行行動を定量的に解析し、その行動軌跡を *biased random walk* モデルに基づいて解析し、興味ある結果を得ている。

このような技術の開発、制御解析に加え、数理学者との共同研究を精力的に進め、実験手法や解析手段を試行錯誤しながら適切な方向に展開させ、その間の成果を積極的に発表している点は、評価したい。

Nature 関連誌、Science などを含む7報の原著論文を国際誌に質の高いものが発表されている。招待講演(国内会議 8 件、国際会議 9 件)や学会発表(国内会議 28 件、国際会議 6 件)、ポスター発表(国内会議 27 件、国際会議 27 件)など積極的に成果を発表している。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

線虫というモデル系を用い記憶のメカニズムの解析を進め、科学的、技術的に大きなインパクトを与える成果を挙げている。記憶のメカニズム解析としてモデルとなる系の解析法を確立し、今後、脳機能を知る上でも大きなインパクトを与えることが十分期待出来る。広い意味でのシステム脳科学の基盤学術であり、社会への貢献は期待できる。

研究目的に向けた独創的な実験/装置の開発により、インパクトのある成果を挙げている姿勢は大いに評価したい。特にオリンパス社と共同で開発した、高いレベルの明るさ・高解像を実現したマクロズーム顕微鏡をベースとした光刺激システム、および、それを達成するためのステージ固定式正立顕微鏡として、同社から紹介されている。今後の活用の広がり期待できる。

GCOE 国際シンポジウム(2009年11月 名古屋大)で海外より線虫神経科学研究者4名を招聘し、招待講演および「Systems Biology International Symposium ”Frontiers in Genes, Neural Circuits and Behavior”」というタイトルの GCOE シンポジウムを主宰したことから、国際的に、この分野の第一人者であることがうかがえる。

4-3. 総合評価

研究期間の前半は、装置開発などの準備段階であったが、後半よく研究のまとめを行い、論文発表にもつなげたことは十分評価でき、神経科学の基盤研究として、高く評価する。

多細胞同時イメージング、広範囲で正確な温度勾配作成装置、線虫個体を識別し追尾する顕微鏡システムなどを独自に開発したことによって、それを用いて神経活動と行動、温度・飢餓との関連を的確に解析することが可能となり、評価の高い研究成果を出し続けている。今後、温度と飢餓によって制御される運動の神経細胞ネットワークの個々の神経細胞の機能についての解析を独創的に進めることができるものと期待される。

条件付けされた温度記憶の形成メカニズム、維持メカニズムを明らかにするという意味では、温度記憶に携わるニューロンの単離培養系の確立は重要なステップであると考えられることから、その方向での発展も期待したい。