

伊藤啓

東京大学分子細胞生物学研究所脳神経回路研究分野・准教授

感覚情報を統合する高次神経の回路構造と機能のシステム解析

§1. 研究実施の概要

脳の各所に散在する感覚中枢に送られた感覚器官からの信号が、どのように高次統合処理されて行動制御のための情報に加工されるかを理解するために、神経細胞総数が10万個程度と少なく、分子生物学的手法を活用した神経細胞のラベルと特異的遺伝子発現誘導による体系的な脳機能解析が可能なキイロショウジョウバエの脳を利用して、神経回路の組織的な構造・機能同定を行う。最初の段階として、すでに同定が進んでいる視覚・嗅覚・聴覚・味覚の各中枢から高次脳領域に投射する神経の探索と、ほとんど解析が行われていない一次体性感覚中枢の構造解明に重点を置いている。高次脳領域への投射については、特にこれまで全く解析が行われていない味覚一次中枢からの投射経路の探索を行った。体性感覚については、各種の体性感覚細胞が並ぶ脚表面を利用して、特異的な感覚細胞で発現誘導を起こすシステムのスクリーニングを開始した。また、脳全体の神経回路を効率よく同定するプロジェクトーム解析のため、神経細胞系譜単位で神経回路をラベルする実験を推し進め、理論上約100個あるとされる神経回路ユニットのうち91個の同定を終えた。

§2. 研究実施体制

(1) 伊藤グループ

① 研究分担グループ長: 伊藤啓 (東京大学分子細胞生物学研究所、准教授)

- ・視覚・嗅覚・聴覚・味覚の低次感覚中枢からの投射神経経路と機能の解析
- ・体性感覚中枢の同定と投射マップの構造機能解析
- ・脳全体の神経回路のプロジェクトーム解析
- ・行動制御神経の同定とその入力領域に投射する感覚情報の解析
- ・新規の遺伝子発現誘導システムの構築

§3. 研究実施内容

【視覚・嗅覚・聴覚・味覚の各中枢から高次脳領域に投射する神経の探索】

高次脳領域への投射については、特にこれまで全く解析が行われていない味覚一次中枢からの二次神経投射経路の探索を行った。これまで調べられてきた視覚系や嗅覚系の一次中枢と異なり、味覚一次中枢からは明瞭な投射神経の太い束が解剖学的には見いだされない。従って、経路あたりの細胞数が比較的少ない細い投射経路が複数存在する可能性が高い。我々は最近の研究で味覚一次中枢の初の詳細な感覚神経投射マップを確立し、特定の感覚細胞が投射する一次中枢内の多数の小領域(ゾーン)を同定したので、それをベースに二次神経の探索を行った。GAL4 発現誘導系統のスクリーニングの結果、これまでに (1) 甘み受容味覚細胞の軸索が終末する一次味覚中枢のゾーン PMS1-3 から伸びる神経、(2) PMS1-3 に加え苦み受容味覚神経の軸索が終末するゾーン PMS4 にも樹状突起を持ち、頸部を通じて胸部神経節に直接下降する神経、(3) Ventral paired medial (VPM) 神経クラスターと呼ばれる細胞群から味覚中枢のゾーン PMS と LS に樹状突起を形成し、脳のさまざまな領域に投射する神経群、の 3 種類を同定した。(2)は、視覚中枢や嗅覚中枢には見られない、一次感覚中枢から直接胴体へ下行する珍しい神経であり、その機能が注目される。(3)は投射形態がこれまで同定されているいくつかのモノアミン性神経と似通っており、甘みや苦みなどの報酬／罰情報を伝える神経を含んでいる可能性がある。今後詳細な投射パターンの確定や機能の探索を進めてゆく。

【一次体性感覚中枢の構造解明】

視覚・嗅覚・聴覚・味覚が特定のタイプの感覚細胞からの情報のみを受けるのに対し、体の各部分からの情報を得る体性感覚は、接触・圧覚・関節の屈曲・温度感覚などを受容する何種類もの感覚神経からの情報の総合である点に大きな特徴がある。これらの刺激を受容する各種感覚器の構造は昆虫でも哺乳類同様に詳しく同定されているが、特定の感覚器の神経をラベルする発現誘導系統はまだ得られていない。そこで、各種の体性感覚細胞が並ぶ脚表面を利用して、特異的な感覚細胞で発現誘導を起こす系統のスクリーニングを開始した。これまでのところ、1 つのタイプの感覚細胞のみをきわめて特異的にラベルする系統はまだ見つかっていないが、(1) 関節の屈曲を検知する伸展受容器神経(筋紡錘神経に相当)と脚先端部の接触検知剛毛神経をラベルする系統、(2) 接触を検知する体表面全体の剛毛神経をかなり特異的にラベルする系統、(3) 圧覚神経をかなり特異的にラベルする系統、が得られている(図 1)。今後これらの系統で可視化された神経の投射末端を解析し、脳への投射経路を明らかにしてゆく。

【脳神経回路のプロジェクトーム解析】

ショウジョウバエ脳には片半球に約 2 万個の神経があり、これらは約 100 個の神経幹細胞によって形成される。個々の幹細胞はそれぞれ脳の特定の領域に投射する神経細胞群を産生すること

が分かっており、原理的には、この 100 種類の神経細胞群とそれらが形成する神経投射を網羅的に同定すれば、脳全体の神経投射が明らかにできるはずである。このうち、従来から構造が発表されている系譜依存的細胞群は十数ユニットのみであり、我々は残りのユニットの体系的構造同定を進めてきた。今期は新たに 15 以上のユニットを同定し、これで合計 91 個のユニットの同定を終えた(図 2)。全体の 9 割以上をカバーしたことになる。

同定した神経回路群の中には、既知の感覚中枢の低次と高次の中枢間を結ぶものや、既知の感覚中枢とこれまで知られていなかった脳領域を結ぶ新規情報経路が見つかった。標本ごとに微妙に異なるサイズや向きを三次元的に正規化したレジストレーション処理を行い、各ユニットの位置関係と投射領域の重なりの詳細な解析を開始した。今後引き続き残りのユニットの同定を進めるとともに、各ユニットにおける出力シナプスの分布解析を行って情報の伝達方向を確定し、脳内の感覚情報伝達経路の全体像の体系的同定を完成させる。

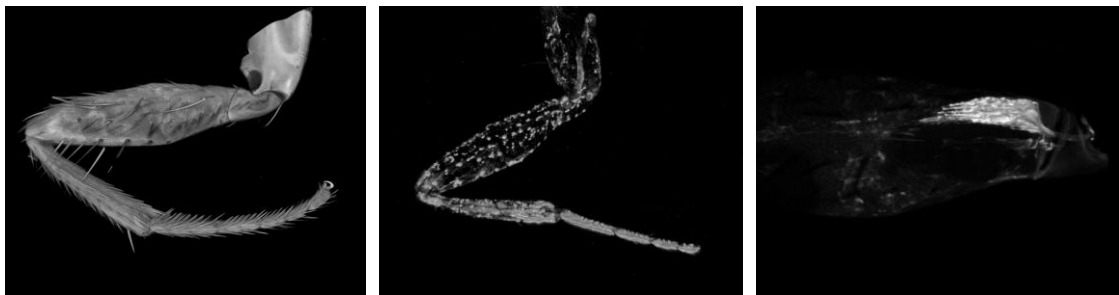


図1: 特定の体性感覚神経をラベルする発現誘導系統。左: 脚表面の三次元再構成図、中: 接触を検知する剛毛基部の細胞をラベルする系統、右: 関節の屈曲検知神経をラベルする系統(第一関節部の拡大)

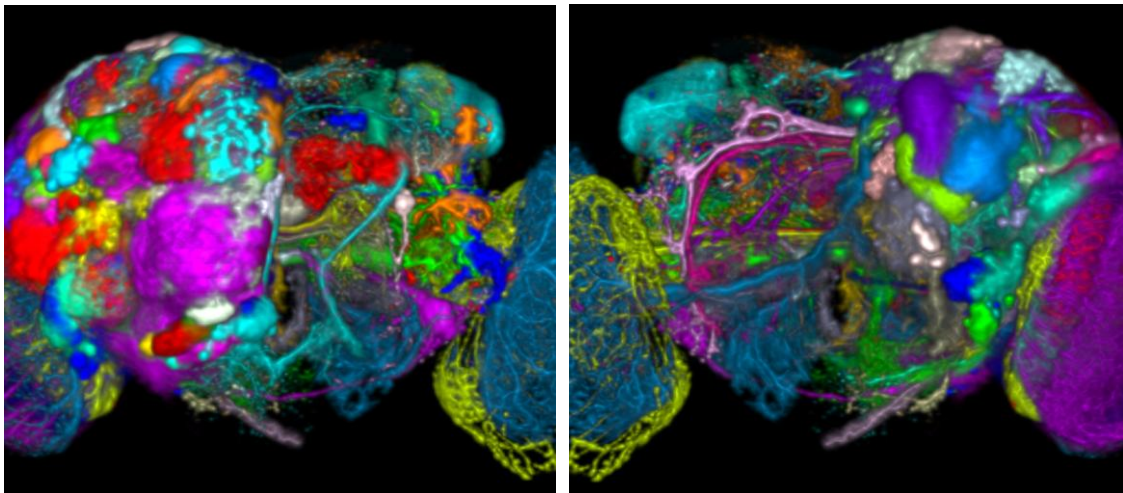


図2: 同定された細胞系譜依存的神経回路ユニットの全再構成図(左: 脳の前面から、右: 後面から)。細胞体のある側を脳の右半球に揃えて各ユニットの位置を正規化して重ね合わせた。両側性の投射を持つユニットが多数存在するため、左半球側にも広範な投射が見られる。