

飯野 雄一

東京大学大学院理学系研究科
教授

神経系まるごとの観測データに基づく神経回路の動作特性の解明

§1. 研究実施体制

(1)「飯野」グループ

- ① 研究代表者:飯野 雄一 (東京大学大学院理学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・特定の複数神経の測定とモデリング
 - ・神経系まるごとの測定とモデリング
 - ・神経回路の動作特性の理解

(2)「石原」グループ

- ① 主たる共同研究者:石原 健 (九州大学大学院理学研究院、教授)
- ② 研究項目
 - ・単一神経細胞全体の神経活動の測定
 - ・特定の複数神経の測定とモデリング
 - ・神経系まるごとの測定とモデリング
 - ・神経回路の動作特性の理解

(3)「岩崎」グループ

- ① 主たる共同研究者:岩崎 唯史 (茨城大学工学部、助教)
- ② 研究項目
 - ・イメージングデータを利用した単一神経細胞および神経回路のモデル構築

(4)「吉田」グループ

- ① 主たる共同研究者:吉田 亮 (統計数理研究所モデリング研究系、准教授)

② 研究項目

- ・4D イメージングシステムの画像アライメント法の開発
- ・神経細胞ネットワークの構造推定手法の開発

§2. 研究実施の概要

ヒトの脳をはじめとする動物の神経系の特徴は、多数の神経細胞がネットワークを作り、その集合体としての動作特性によりさまざまな種類の情報処理を可能としている点である。この理解のためには集合体全体の動作を観察する必要があるが、動物の神経系全体にわたっての動態観測を行い、行動を作り出す神経系の動作原理を解明した研究は皆無に近い。本研究は、全神経細胞の数が 302 個と少数であり、それらの間のシナプス結合、ギャップ結合がすべて明らかになっている線虫 *C. elegans* を用い、頭部の神経系全体の動作を 3 次元的なタイムラプスイメージング (4D イメージング) により測定し、その結果を数理的に解析し、個々の神経細胞および神経ネットワークの動作をモデル化することを通じて、神経回路の動作のしくみと行動制御の原理を解明することを目指している。このためにはさまざまな技術開発が必要であり、それらを順次進めている。本年度は以下のような研究の進展が得られた

A) 単一神経細胞の測定とモデリング

- ・4D イメージングシステムに新たな CMOS カメラを搭載するなどの整備を行い、以前より高速に画像を取得できるようになった。この環境で単一神経細胞の測定を行ったところ、神経細胞内の部位によって、感覚刺激によるカルシウム上昇の速度や持続時間が異なることが認められた。
- ・細胞形態を考慮して、非一様な細胞内イオン濃度分布と膜電位の変化を定量的かつ矛盾なく扱える新しい電界拡散モデルを構築することにより、この特性を再現することを試みた。

B) 少数の複数神経の測定とモデリング

- ・塩の受容に関わる感覚神経と、その下流に位置する介在神経のカルシウムイメージングを個々に行い、これらの特性を再現するため、様々なイオンチャネルを介しての正味の電流の膜電位特性のみに着目し、膜電位のみを状態変数とした数理モデルを構築した。
- ・線虫が以前に飼育されていた塩の濃度を記憶し、その濃度に移動する行動を示す現象の機構について研究を進めた結果、感覚神経から介在神経への情報伝達が過去の経験により制御され、介在神経の応答が変化することにより行動が変化するというモデルを構築した。この伝達の制御に感覚神経におけるホスホリパーゼ C 経路が関わることも明らかにし、論文として発表した。

C) 神経系まるごとの測定とモデリング

- ・多数の神経の活動をできるだけ広いダイナミックレンジで測定するため、蛍光プローブの改良を行った。
- ・4D イメージングで得られた画像から、核の位置を同定し、測定対象の線虫の動きに合わせてトラッキングする方法を開発した。これは勾配法によるローカルモードの探索と、バネ係数で規定される束縛をもつ最小全域木の事後確率最大化の方法を用いたものである。この手法を論文として公表した。
- ・細胞同定のための基礎データの取得のため、特定の細胞を蛍光標識した株について合計約 500

個体の共焦点画像を取得するとともに、White らの電子顕微鏡連続切片画像を再構成し、神経細胞核の位置の 3 次元アトラスを作成した。

以上の結果より、線虫の多数の神経の活動を同時測定し、これを数値化するための準備がほぼ整いつつある。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国内)

1. 徳永旭将、吉田亮、岩崎唯史, “データ同化によって線虫の神経系をまるごと読み解く～現状と課題”, シミュレーション, vol. 3, No. 4, pp.31-38, 2014

論文詳細情報(国際)

1. Hirofumi Kunitomo, Hirofumi Sato, Ryo Iwata, Yohsuke Satoh, Hayao Ohno, Koji Yamada and Yuichi Iino, “Concentration memory-dependent synaptic plasticity of a taste circuit regulates salt concentration chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*”, Nature Communications, vol. 4, article no. 2210, pp. 1-11, 2013 (DOI 10.1038/ncomms3210)
2. Terumasa Tokunaga, Osamu Hirose, Shotaro Kawaguchi, Yu Toyoshima, Takayuki Teramoto, Hisaki Ikebata, Sayuri Kuge, Takeshi Ishihara, Yuichi Iino, Ryo Yoshida, “Automated detection and tracking of many cells by using 4D live-cell imaging data”, Bioinformatics, 2014 (in press)