

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」
平成 24 年度採択研究代表者

H27 年度
実績報告書

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理解

§ 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
 - ・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、講師)
- ② 研究項目
 - ・単一神経細胞のモデル構築
 - ・神経回路のモデル構築
 - ・神経系まるごとの測定とモデリング

(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

- ・画像情報に基づく神経活動の自動定量化技術の高度化
- ・自動アノテーション・レジストレーション法の開発
- ・単一ニューロンのカルシウムイオン時空間変化の定量化法の開発
- ・神経活動ダイナミクスの可視化

§ 2. 研究実施の概要

本研究は、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) により測定することにより、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。

すべての神経細胞の核に mCherry および YC2.60 を発現させた線虫を、マイクロ流路チップに挿入し、匂いや塩の感覚刺激を与えつつ時間経過を追って 4D イメージングを行った。線虫は生きているため測定中に頭部が変形や移動をする。そこで、取得した画像から細胞を高速にトラッキングするプログラムや、隣接した細胞を正しく分離するプログラムを開発した (文献 1、未発表結果)。

これにより、約 150 神経細胞の活動の時系列データを取得することができた。クラスター解析や、相関関数解析、グレンジャー因果性解析、Graph Laplacian を用いたグラフ (ネットワーク) 構造解析の結果、外部からの刺激を与えなくとも、多くの神経が同期した活動を示すことが観察された。ギャップ結合の変異体で同期が低下していたことから、ギャップ結合による神経結合が同期活動に重要であることが示唆された。

近赤外領域で蛍光をもつプローブを細胞特異的プロモーターにより発現させて画像取得することができるよう観察系を改良した。それを用いて神経活動時系列データを取得した結果、匂い刺激や塩刺激に応答する神経として感覚神経を含むいくつかの神経細胞が認められ、自発活動を行う神経もいくつか特定された。自動で細胞名をつける自動アノテーションのアルゴリズムの開発もを行い、正解率は未だ低いものの、自動での細胞同定が徐々にできるようになった。

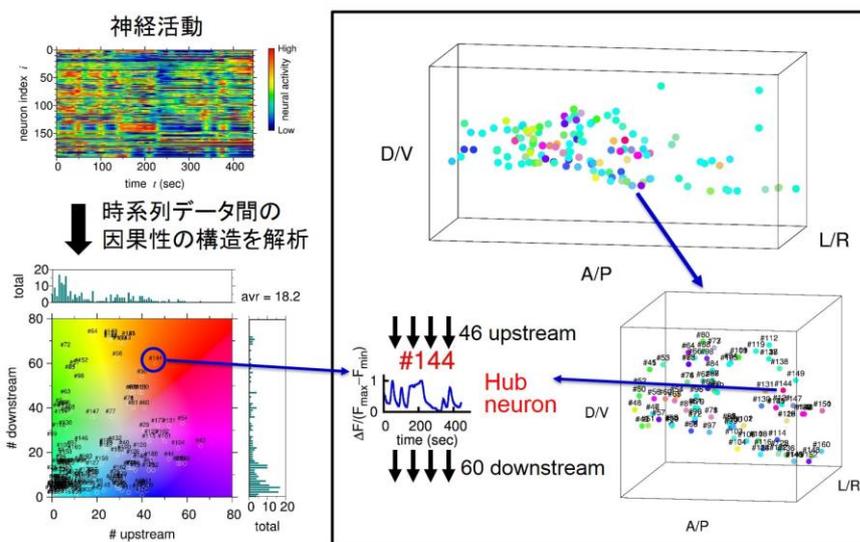


図 神経活動の時系列データからグレンジャー因果性解析を行い、因果性の構造による神経活動

データ(ニューロン)を分類(色分け)した。既知の神経ネットワーク構造上の位置づけによる色分けと神経活動データによる色分けとを今後比較していく。図中の各点に付けられた記号は神経活動データの番号。

- 1) Osamu Hirose, Shotaro Kawaguchi, Terumasa Tokunaga, Yu Toyoshima, Takayuki Teramoto, Sayuri Kuge, Takeshi Ishihara, Yuichi Iino, Ryo Yoshida, “SPF-CellTracker: Tracking multiple cells with strongly-correlated moves using a spatial particle filter”, arXiv, arXiv:1508.06464, 2015.
- 2) Kato, H. E., Inoue, K., Abe-Yoshizumi, R., Kato, Y., Ono, H., Konno, M., Hososhima, S., Ishizuka, T., Hoque, M. R., Kunitomo, H., Ito, J., Yoshizawa, S., Yamashita, K., Takemoto, M., Nishizawa, T., Taniguchi, R., Kogure, K., Maturana, A. D., Iino, Y., Yawo, H., Ishitani, R., Kandori, H. & Nureki, O. “Structural basis for Na⁺ transport mechanism by a light-driven Na⁺ pump”. *Nature* 521, 48-U347 (2015).
- 3) Manabi Fujiwara, Takahiro Hino, Ryuta Miyamoto, Hitoshi Inada, Ikue Mori, Makoto Koga, Koji Miyahara, Yasumi Ohshima, Takeshi Ishihara. “The Importance of cGMP Signaling in Sensory Cilia for Body Size Regulation in *Caenorhabditis elegans*.” *Genetics* 201, 1497-1510, 2015