

独立行政法人科学技術振興機構
バイオインフォマティクス推進センター事業
追跡評価用資料
(追跡調査報告書)

創造的な生物・情報知識融合型の研究開発
(平成 13 年度採択課題)

「ショウジョウバエ脳神経回路の徹底解析にもとづく感覚
情報処理モデルの構築」

(平成 13 年 10 月～平成 16 年 9 月

継続 平成 16 年 10 月～平成 18 年 9 月)

代表研究者 伊藤 啓

(東京大学分子細胞生物学研究所 准教授)

目次

目次	1
はじめに	2
1. 課題の研究成果	3
1.1. 研究開発終了時の成果概要	3
1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準および分野における課題の位置 づけ	4
1.3. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性	5
1.4. 研究開発の達成度	5
2. その後の研究の発展状況	6
2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組まれた課題に関連した研究の継続状況や 発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）	7
2.2. BIRD 終了後に出た新たな研究成果	7
2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ	8
3. 研究開発成果の波及効果	9
3.1. ライフサイエンス分野へ及ぼした影響（インパクト）	9
3.2. 後のバイオインフォマティクス研究への影響や効果	9
3.3. 想定していなかった分野の発展に与えた影響や貢献	10
3.4. 大学や公的研究機関等で応用に向けて継承あるいは発展した例	10
3.5. 企業等において応用・実用化に取り組んでいる事例、あるいは研究の成果に興味 を持っている企業の有無	10
3.6. その他、社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性	11
4. データベース・ソフトウェア等の利用状況	11
4.1. 構築されたデータベースや開発された技術等の活用状況	11
4.2. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visitor 数 ...	11
4.3. データベースや公開サイトへの被リンクサイト数あるいは相互リンクサイト	11
4.4. 第三者による研究成果（データベース等を含む）の活用事例	11
5. 人材育成	12
5.1. 研究人材の養成における貢献（人材のキャリアアップ、活動状況等）	12
5.2. 研究開発に参加した研究者のバイオインフォマティクス分野の学会、国際会議等 での座長、オーガナイザー経験	12
6. その他	13
6.1. 代表研究者からのコメント	13
6.1.1. 研究開発段階で苦労したこと、その困難をどう克服したか	13
6.1.2. BIRD があったおかげで可能であったこと	13
6.2. 有識者コメント	14

はじめに

科学技術振興機構では平成13年度にバイオインフォマティクス推進センター（JST-BIRD）を設置し、統括（勝木元也 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 名誉教授）の指導のもと、バイオインフォマティクスの研究開発を支援し、またこれに携わる人材の育成活動を推進することで、バイオインフォマティクスの発展及びそれを基盤とした21世紀の新しい生物科学の創造を目指している。

JST-BIRD では多様な生物研究より発生した情報源（データベース、実験、文献）に由来するデータを収集、整理（解析）し、知識発見、知識表現の方法論、技術の研究開発や 多様なデータが発生する際の実験デザインから情報科学的観点を取り入れ、データ収集から蓄積、解析にいたるデータベース化の基盤となる情報処理技術に焦点をあてた研究開発を行うため、「創造的な生物・情報知識融合型の研究開発（平成13年採択課題）」として4課題を採択した。これら研究開発課題は平成16年9月に終了した（一部の課題は平成18年9月まで延長）が、構築されたデータベースの機能、開発された技術等、活用状況、波及効果を検証するため追跡調査を実施した。

1. 課題の研究成果

1.1. 研究開発終了時の成果概要

【脳のマップシステムの確立】

GAL4 エンハンサートラップ法と自ら開発した細胞の位置情報把握技術を応用して、グリア細胞による仕切り構造と同定可能なランドマークによる脳構造とを指標にして、脳本体を 16 の小領域に分割するマップ法を定義した。これにより、様々な神経の投射部位を統一的方法で記録できるようになり、回路構造の比較が容易になった。

【感覚系の情報経路解析】

自ら開発した技術を駆使して、視覚系、嗅覚系、臭覚系、聴覚系、味覚系に分けて、各感覚細胞と投射神経の分布、高次領域との関係を詳細に解析した。このうち、視覚系については最も解析が進み、2 次感覚野が 6 領域に存在し、各領域ごとに出力シナプスの分布、接線型投射神経とコラム型投射神経の分布、連絡している視葉領域が大きく異なっていることなどがわかっている。

【神経回路形成過程の解析】

全蛹期にわたって、脳の外形、神経回路部の形態変化、神経束の構造変化を追跡した。

主要な形態変化は、最初の 24 時間に起きる。中心複合体については、幼虫脳に前駆構造が発見され、それを中心に回路が形成される過程を明らかにした。また、哺乳類と異なり、ショウジョウバエの脳では成体での神経細胞の新生はないことがわかった。

【神経回路のデータベース化】

脳細胞を球として取り扱い、上下の重なり合い、クラスター、非特異的なノイズなどの影響を省いて細胞の位置情報を得る方法を開発した。また、神経線維の投射領域をベクトルの集合として数値化することにより、脳細胞と神経の係合いを個々に把握できるようにした。

【成果プログラムおよびデータベース】

<GAL4 エンハンサートラップ系統脳画像データベース>

それぞれのエンハンサートラップ系統で GFP を発現させ、成虫脳を共焦点顕微鏡で断層撮影した画像の集合。データ整備の済んだものから逐次公開準備中。

<脳画像の定量的比較とクラスター解析ソフト>

画像の各画素の明度差をベクトルで表わし、ベクトル間の距離によって画像の類似度を定量的に評価するソフト。これにより、同じ領域に共存する神経を調べられる。希望者に提供中。

<細胞の位置と数の定量データ抽出ソフト>

連続断層撮影像から、そこに含まれる細胞数と座標を EVE 法(Excluded Volume Embedding) によって検出するソフト。これにより、密集した組織の中でも細胞の数や密度を定量的に測定できる。公開に向けてグラフィックユーザーインターフェースを備えた最終版を開発中。

1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準および分野における課題の位置づけ

脳研究においては、ボトムアップ型とトップダウン型という 2 つのアプローチがよく提唱される。神経解剖学や神経生理学によって単一細胞レベルから神経回路の構造と機能を調べてゆくボトムアップ的手法に対し、神経回路の実体をいったん離れ、回路が持つべき構造や果たすべき機能をコンピューターシミュレーションなどによって情報科学的に推理するのが、トップダウン的手法である。脳研究の進展にともなって両手法は徐々に融合することが期待されてきた。しかし両手法が本格的に始まってすでに数十年、融合の兆しはなかなか見えない。

このような乖離の原因の一つは、ボトムアップ型手法で現在利用可能な技術や獲得された知識と、トップダウン型手法で関心が持たれている研究対象とに、差がありすぎる点にある。現在の生物学では、技術的限界から複雑な脳の神経回路をすべて明らかにすることはできない。解析が進んでいるのは、小脳や海馬、視覚野など明解な繰り返し構造を持つ領域だけであり、より複雑な、一見無秩序に見えるほど線維が絡み合った脳領域の回路構造は、ほとんど分かっていない。また、回路の動作原理を理解するためには入出力信号の性質に関する知識が本来は欠かせない。しかし離れた脳領域間を結ぶ長い投射線維の形態を克明に調べることは非常に難しく、ある脳領域に他のどの脳領域からどういう情報が入力され、出力が他のどこでどう処理されるのかを正確に知ることは、現状では事実上ほとんど不可能である。

このように脳回路に関するボトムアップ型研究の成果は未だに極めて断片的で、一部の脳領域のみに偏っているにもかかわらず、トップダウン型研究では認知・学習など、多数の脳領域の複雑な協調処理が不可欠な極めて高度な脳機能の解析に、むしろ大きな関心が持たれている。情報科学的解析のベースになる十分な回路情報をボトムアップ型研究が提供できないため、トップダウン型研究は、仮定を重ねた高度にモデル的なものにならざるを得ない。

結果として、両手法の研究者の相互の連携自体が、現状では円滑とはいえない。生物科学者は、神経回路や神経機能のデータをトップダウン型研究に利用しやすい形で提供する努力を十分行なっているとは言えず、情報科学者は、ボトムアップ型研究の最新の研究成果を積極的に取り入れて脳回路シミュレーションに反映させる努力を十分行なっている

とは言にくい。

そこで本研究では、ボトムアップ型アプローチとトップダウン型アプローチを強力に連携させるため、脳全体を解析しやすいショウジョウバエを対象にして、低次の脳機能について、そこに関与する神経回路をコンピューター内に再現し、実験データと比較検証が可能な形で神経ネットワークの動作モデルを構築することを試みた。

1.3. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性

ボトムアップ型アプローチとトップダウン型アプローチを強力に連携させるため、以下の基本方針にもとづくプロジェクトを計画した。

- 1: 現在の生物科学の技術では複雑膨大な高等生物の脳全体を体系的に解析できない以上、発想を変えて、現状でも脳全体を解析できる程度にシンプルな脳システムを対象に用いる。
- 2: 従来のように神経細胞を解剖学的、生理学的に解析するだけでなく、細胞体の位置、線維の投射パターン、伝達物質と受容体、発現している主な遺伝子、他の細胞との接続状況などを総合的に記録したデータベースを構築する。これに基づいて、概念図レベルでなく実際の神経接続状況をなるべく忠実に反映した回路図を生成し、情報科学的解析やシミュレーションに利用しやすい形で提供する。
- 3: 従来のように高度にモデル化（抽象化）した仮想回路でなく、こうして明らかになった現実の神経回路に密着したトップダウン型解析を行なう。
- 4: 解析にあたっては、魅力的だが解析が難しい高度な脳機能にいきなり挑むのではなく、地味だが神経回路の動作を本質的に理解するための基本となるような、比較的低次の脳機能を十分に理解することを目標とする。現実の回路図をもとに、入力に対してどの細胞がどのように動作するかを考え、回路の振る舞いをシミュレーションする。さらに特定の細胞を選択的に除去・機能阻害したり、特定の伝達物質の機能を薬理的に阻害した場合にどのような回路動作の異常が生じるかを予測し、個体の行動実験や神経細胞活性の光学計測などによって実験的に検証する。このような「回路解析→回路動作予測→実験による検証」という総合的アプローチが現時点で可能なレベルの、基本的な脳機能の解析を優先する。

1.4. 研究開発の達成度

本研究では長期的には脳全体の神経回路の全貌解明をめざしているが、時間的制約から、期間内に確実に成果を挙げることができる目標として、5年間の本研究期間では脳の感覚情報処理の部分に絞って解析を行なった。取り上げた視覚・嗅覚・聴覚・味覚の4つの情報処理系について、予定どおり従来知られていなかった低次から高次中枢への情報経路を、かなり網羅的に解明することができた。ただし、視覚と嗅覚についてはそれぞれ脳本体の高次中枢まで経路解析を進めたが、両者の情報経路が重複するのは vlpr 領域しか見つからず、

しかもその中で両者の投射終末の位置は重なっていなかった。異種の感覚情報が統合される神経回路を解明するには、vlpr を初めとした脳本体の領域を、今後さらに解析してゆく必要がある。

また、キノコ体と中心複合体は高次統合機能の中枢と目されているので、これらの領域から逆に各感覚情報の低次中枢に伸びる経路も探索したが、そのような直接的結合を見つけることはできなかった。本研究の中で、学習実験によって中心複合体が視覚情報を処理していることは確実になり、また、プロジェクトの 5 年目に入ってようやく、視覚高次中枢の 1 つである optu と中心複合体を結ぶ経路が 1 つ見つかった。このような経路をさらに体系的に探索し、情報の統合過程を明らかにしてゆきたいと代表研究者らは考えている。

本研究の大きな目的の一つであった、情報科学のアプローチを生物科学の研究に具体的に応用する点に関しては、脳画像の定量的比較アルゴリズムの開発と、細胞の位置と数の定量データ抽出技術の開発という 2 つの成果をあげることができた。これは、BIRD の支援なくしては実現できなかったものであり、意義は非常に大きい。

一方、当初計画では単に細胞体の位置だけでなく、投射する神経線維の構造も定量化することを目的としていたが、この点に関しては実現することができなかった。脳神経のラベルには種々の要因によるノイズが多い。細胞体の位置に関しては、球以外の形態を無視することによって、これらのノイズを効果的に無視することができた。しかし神経線維は、場所によって棒状、枝状、塊状など様々な形態をとり、ノイズとの効果的な分離が非常に困難であった。染色法の改善と、検知アルゴリズムの改良あるいは抜本的な発想転換を組み合わせ、今後さらに努力してゆきたいと代表研究者らは考えている。

本研究においては、「比較的低次の脳機能について、そこに関与する神経回路をコンピュータ内に再現し、実験データと比較検証が可能な形で神経ネットワークの動作のモデルを構築する」ことを目的にしていた。嗅覚系については特に多方面の解析を進めることができ、低次中枢内部の神経回路構造と、そこから高次中枢に伸びる投射神経の構造とは、ほぼ完全に理解できた。これを利用して神経回路モデルを組み上げているところであるが、イメージング解析の遅れとあわせ、組み立てた神経回路モデルの動作を実験結果と対照することは本プロジェクトの期間内には実現できなかった。プロジェクトの 5 年目に入ってから、触角葉の局所神経という限られた神経だけではあるが、イメージング解析がうまく動くようになった。視覚系についてはいまだシグナルを検出できない状況が続いていたが、これまで協働してきたドイツの研究室とヒューマンフロンティアサイエンスプログラムの枠で、3 年間の共同研究プロジェクトを立ち上げることができ、この中でシグナルの検出がある程度成功しつつある。これをベースにネットワークモデルとの対照とを実現させたいと代表研究者らは考えている。

2. その後の研究の発展状況

2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組まれた課題に関連した研究の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）

本研究の成果は取りまとめに長い時間を要するものが多く、BIRD 終了後もほとんどの研究を継続・発展させている。視覚系に関しては、一連のシリーズの論文の後半の準備を進めており、1 本が revise 中、1 本がもうすぐ投稿予定である。嗅覚系に関しては、今年 2 本の論文を発表し、残りの 1 本を執筆中である。味覚系に関しては、最初の論文をもうすぐ投稿予定である。聴覚系に関しては、上述のように重力・聴覚・風検知における機能分担を解析した論文が現在 in press になっている。4 次神経までの解析が完了した嗅覚系を除いて、視覚・味覚・聴覚神経については、さらに高次の神経を同定すべく画像データベースのスクリーニングを開始している。

さらに、従来は GAL4 エンハンサートラップを使った 1 種類の神経ラベルしかなかったため、異なる種類の細胞を染め分けて投射の相関を解析することができなかった。そこで大腸菌の LexA システムを用いたエンハンサートラップシステムの作成を新たに開始し、現在までに 300 系統を樹立して、画像データベースの作成を進めている。これによって、低次神経と高次神経、投射神経と局所神経などを染め分けて解析できるようになった。また、これまで蓄積したデータをもとにショウジョウバエ脳のアトラスを出版すべく、出版社と相談を進めている。

同定した神経の機能解析については、行動実験と生理学実験の双方について、当研究室自身で行うとともに関連分野の研究者との共同研究を進めている。これまでに、イメージングと電気生理学実験を用いた触角葉局所介在神経の機能解析や、行動実験とイメージングを組み合わせた聴覚系の機能解析を完成させ、キノコ体などの高次領域や味覚神経の機能解析を現在進めている。共同研究は主に米国・ドイツなど海外の研究者と行っているが、国内の共同研究についても順調に進捗しているようである。

2.2. BIRD 終了後に出た新たな研究成果

BIRD 研究の研究成果の直接の発展

Kamikouchi, A., Inagaki, H. K., Effertz, T., Fiala, A., Hendrich, O., Gopfert, M. C. and Ito, K. The neural basis of *Drosophila* gravity sensing and hearing. **Nature** (Article), in press.

Okada, R., Awasaki, T. and Ito, K. GABA-mediated neural connections in the *Drosophila* antennal lobe. **J Comp Neurol**, in press.

Kato, K., Awasaki, T. and Ito, K. Neuronal programmed cell death induces glial cell division in the adult *Drosophila* brain. **Development**, 136, 51-9, 2009.

Awasaki, T., Lai, S. L., Ito, K. and Lee, T. Organization and post-embryonic development of glial cells in the adult central brain of *Drosophila*. **J Neurosci**, 28, 13742-13753, 2008.

Tanaka, N. K., Tanimoto, H., and Ito, K. Neuronal assemblies of the *Drosophila* mushroom body. **J Comp Neurol**, 508, 711-755, 2008.

- Ito, K. and Awasaki, T.** Clonal unit architecture of the adult fly brain. in “Brain development in *Drosophila melanogaster*” G. Technau ed., Landes Bioscience/Springer, Austin, USA, pp.137-158, 2008.
- Lai, S. L., Awasaki, T., Ito, K. and Lee, T.** Clonal analysis of *Drosophila* antennal lobe neurons: diverse neuronal architectures in the lateral neuroblast lineage. **Development** 135, 2883-2893, 2008.

BIRD 研究で同定した神経回路の機能を他の研究者と共同で解析した成果

- Yorozu, S., Wong, A., Fischer, B. J., Dankert, H., Kernan, M. J., Kamikouchi, A., Ito, K., *Anderson, D.J.** Distinct sensory representations of wind and courtship song in the *Drosophila* brain. **Nature** (Letter), in press
- Silbering, A. F., Okada, R., Ito, K. and Galizia, C. G.** Odor information processing in the *Drosophila* antennal lobe: Anything goes? **J Neurosci**, 28, 13075-87, 2008.
- Das, A., Sen, S., Lichtneckert, R., Okada, R., Ito, K., Rodrigues, V. and Reichert, H.** *Drosophila* olfactory local interneurons and projection neurons derive from a common neuroblast lineage specified by the empty spiracles gene. **Neural Development**, 3, 33, 2008.
- Busch, S., Selcho, M., Ito, K. and Tanimoto, H.** A map of octopaminergic neurons in the *Drosophila* brain and subesophageal ganglion. **J Comp Neurol**, 513, 643-667.
- Sachse, S., Rueckert, E., Keller, A., Okada, R., Tanaka, N. K., Ito, K. and Vossahl, L. B.** Activity-dependent plasticity in an olfactory circuit. **Neuron** 56, 838-50, 2007.
- Thum, A. S., Jenett, A., Ito, K., Heisenberg, M. and Tanimoto, H.** Multiple memory traces for olfactory reward learning in *Drosophila*. **J Neurosci** 27, 11132-8, 2007.
- Rister, J., Pauls, D., Schnell, B., Ting, C.-Y., Lee, C.-H., Sinakevitch, I., Morante, J., Strausfeld, N. J., Ito, K. and Heisenberg, M.** Dissection of the peripheral motion channel in the visual system of *Drosophila melanogaster*. **Neuron** 56, 155-170, 2007.

現状調査票データ（論文リスト）参照

2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ

本研究と類似の研究はほとんどが海外で行われており、日本ではほとんど行われていない。そのため、研究成果の評価も海外のものが基本である。本研究は、他の研究者が全く実施していない、未解析の神経回路構造を体系的に解明して基本的マップを提供する点が独特であり、この研究をもとに従来存在しなかった全く新しい研究分野が発展する点に特徴がある。たとえば本研究で発見した触角葉の局所介在神経の同定によって、それまで感覚神経と投射神経しか解析されていなかった嗅覚情報処理において、異なるタイプの局所介在神経が独特な機能を果たすことが明らかになり、2007 年以降現在までに、代表研究者らの研究室での研究に加え、共同研究で 3 本の論文が発表されている。また、同様にこれ

まで詳しい知見が全くなかった触角の機械感覚神経系の構造を解明したことにより、聴覚のみならず重力や風検知の神経機構の解析がはじめて可能になり、代表研究者らの論文に加えて共同研究者も論文の準備を進めている。このように、既存の研究分野の発展でなく新たな研究分野の創成を可能にしたことが評価され、ここ数年は海外の学会の plenary lecture の依頼を毎年受けている。

また、一連の研究によってショウジョウバエ脳の神経回路構造の権威としての評価が定まり、他の研究者が発見した神経について、「この神経は何という神経か？」と意見を求められることも多い。このような評価を背景にして、それまで昆虫や研究者ごとに異なる名称がばらばらに使われていたショウジョウバエを含む昆虫の各部の脳構造について、統一した名称と定義を定めるコンソーシアムが 2007 年に設立されたのに際して、代表研究者は座長として 2 年間にわたる議論を進め、もうすぐ最終案が確定して報告書を発表する予定である。

3. 研究開発成果の波及効果

3.1. ライフサイエンス分野へ及ぼした影響（インパクト）

ショウジョウバエの脳に関する詳細な神経回路構造情報を得ることができた。この結果はトップダウン型脳解析を目指す多くの情報科学者にとって大変役に立つ。すでに、世界の多数の研究室と共同研究が行われ、神経回路についての機能的な解析や回路形成メカニズムの解明が進んでいる。

生物科学者と情報科学者が一つのチームに所属し、常日頃コミュニケーションがとれる体制を組むことで両者の強力な連携をはかることにより、統合的な成果を上げることが出来た。徹底して、複数の感覚神経回路を総合的に解析した例は世界的にもなく、その意義は大きい。今後は、神経回路という構造のみのデータに生物学的機能データを加えると、一層有意義になるのではないかと考えられる。

3.2. 後のバイオインフォマティクス研究への影響や効果

現在、昆虫の脳をベースに回路の同定と機能の分担、情報学者によるシミュレーション実験を組み合わせた学際的な研究が、主にアメリカで盛んになりつつある。特にハワードヒューズ財団が設立したジェネリア・ファーム研究所では、これら異分野の研究者をひとつの施設に集めてショウジョウバエの脳に的を絞って濃密な共同研究を行っている。これは本研究がめざしたものをはるかに大規模に実施しているものであり、本研究の成果を取り入れて盛んに研究を発展させてくれている。ドイツでも、ニューロクラスターと称してモデル生物の研究室と情報系の研究室を集めて神経科学の拠点を作る試みがいくつかの大学で進められている。一方、同種の取り組みが日本ではあまり実現できておらず、ウェッ

トな研究と画像情報処理とニューロインフォマティクスを組み合わせた研究がほとんど進んでいないのが大変残念である。他の BIRD 研究者と共同して学会等でシンポジウムも行ったが、この分野の研究者が多くないために、一定のムーブメントを惹き起こすには至らなかった。

3.3. 想定していなかった分野の発展に与えた影響や貢献

本研究は昆虫の感覚情報処理システムを解析した研究だが、その中でも視覚系の情報処理モデルとして、さまざまな波長の色光に対するハエの行動を解析するための測定機器とソフトウェアによる解析システムをセットアップした。このシステムを応用して、さまざまな波長の色光に対するヒトの反応を被験者実験によって測定した結果、ヒトが持つ 3 種類の光受容細胞の 1 つを欠く場合の色知覚特性を従来よりも高い精度でシミュレーションする計算式を開発することができた。これはショウジョウバエの研究とは違ってヒトの知覚に直接関連する分野であるため、後述のように応用面で大きな発展を示した。

3.4. 大学や公的研究機関等で応用に向けて継承あるいは発展した例

ショウジョウバエの感覚情報系の研究成果については、現時点で特に応用に向けて継承・発展している例はない。特許を申請した細胞の位置と数の計測システムは、スタンダードアローンのソフトとして提供している。

3.5. 企業等において応用・実用化に取り組んでいる事例、あるいは研究の成果に興味を持っている企業の有無

ショウジョウバエの感覚情報系の研究成果については、上記の通り現段階で企業レベルで応用できる段階には達しておらず、応用・実用化に取り組んでいる例はない。ヒトの色知覚系に関しては、開発した計算式を電機メーカーとソフトウェアメーカーにライセンスし、いわゆる色弱の人が見分けられない配色をチェックするための機能として、前者の高画質液晶モニター全製品と後者の画像編集ソフトの最新版に標準搭載されている。基礎神経科学の研究を計算機でシミュレーションして応用に結びつけたという点では、この研究がもっともニューロインフォマティクスの研究開発という趣旨に合致したものかも知れない。また、これら基礎研究の成果を実社会に還元するアウトリーチ活動に対し、2008 年度のグッドデザイン賞を受賞した。

3.6. その他、社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性

特許「画像からの対象物検出方法」を国際出願した（WO2005057496）。顕微鏡、CT,MRIなどの画像処理に関する解析ソフトの大多数は欧米品である。その点で、本特許を海外出願できたのは有意義である。今後はシステム全体をパッケージ化し、既存の画像処理ソフトと連携させる作業が必要になる。

本研究の成果は、いずれ、ヒトなどへの応用を待って、今後の展開が期待される。

4. データベース・ソフトウェア等の利用状況

4.1. 構築されたデータベースや開発された技術等の活用状況

本研究の成果をもとに、ショウジョウバエの既知の神経数百種類の画像と投射情報を網羅したデータベースを構築している。プラットフォームは2年前に完成し、これまでに350種類の神経について基礎的情報の入力を終了している。しかし学術成果公開促進費やJSTの生物多様性データベース事業など、一般公募がある既存のデータベース整備関係のグラントでは今回作成しているようなデータベースは支援対象になっていないため、作業にテクニシャンを雇用するための予算を獲得できず、具体的な画像のコンテンツを作成する作業が長い間滞ってしまっている。そのため一般公開に最低限必要なレベルにまで至っていない。

特許を申請した細胞の位置と数の検出アルゴリズムは、バックグラウンドノイズが高い標本にも適用可能な改良版を作成し、グラフィックインターフェースを備えたスタンドアローンソフトとして、関心のある研究者に提供している。

4.2. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visitor 数

データベースが一般公開に至っていないので資料がない。

4.3. データベースや公開サイトへの被リンクサイト数あるいは相互リンクサイト

データベースが一般公開に至っていないので資料がない。

4.4. 第三者による研究成果（データベース等を含む）の活用事例

本研究で同定した多数の神経回路の機能解析や発生過程の解析が、現在アメリカ・ドイツ・イギリス・フランス・スイス・インド・中国の多くの大学や研究所で進められている。すでに論文になっている嗅覚局所介在神経や聴覚神経に加えて、嗅覚投射神経やキノコ体神経、キノコ体高次神経などの嗅覚系高次神経や、視覚投射神経、低次視覚中枢の視覚神経、さまざまなタイプのグリア細胞の研究が進行中である。

5. 人材育成

5.1. 研究人材の養成における貢献（人材のキャリアアップ、活動状況等）

本研究で活躍したポスドクのうち、1名は東京大学の他のラボでの ERATO ポスドクを経て現在は東京大学の助教に、1名はドイツでのポスドクを経て東京薬科大学の助教に就任している。他に2名が海外（イギリス・ドイツ）でポスドクを行い、1名はそのままイギリスで、もう1名は日本に戻ってポスドクを続けている。もう1名は引き続き当研究室で研究を続けている。また別の1名は投資ファンド会社に就職したのち、現在はコンサルタント会社を自身で設立して社長として活動している。

本研究室の助教であった者は、アメリカで Research associate professor として活動している。BIRD 関連の研究で学位を取得した2人の学生は、どちらもアメリカでポスドクを行っている。BIRD 研究に携わった4人の学部・修士の学生のうち、2名は当研究室で博士課程に在籍中、2名はドイツとアメリカの大学院に進学している。

以上のように、この分野の研究のほとんどが海外で行われていることを反映して、出身者のほとんどが海外に活躍の場を見出している。日本で十分な活躍の場を提供できないのが非常に残念である。

フルタイムのテクニシャンとして雇用した3名の女性は全員が出産し、そのうち1名は産休後に当研究室に復帰している。

その他、現状調査票データ（参加研究者の活動状況）参照

（現状調査票データ（参加研究者の活動状況）は個人情報が含まれるため非公開）

5.2. 研究開発に参加した研究者のバイオインフォマティクス分野の学会、国際会議等での座長、オーガナイザー経験

Insect Brain Nomenclature Meeting (米・ワシントン:2008.05.10-11)

Janelia Farm コンファレンス “Functional Anatomy of the Arthropod Central Complex & Motor System” (米・ワシントン:2008.05.11-14)

両会議の主催

6. その他

6.1. 代表研究者からのコメント

6.1.1. 研究開発段階で苦労したこと、その困難をどう克服したか

本研究では大量のショウジョウバエ系統によって特異的にラベルされる膨大な種類の神経細胞を、どのようにシステムティックに分類同定するかが鍵となった。すでによく知られている脳部位や神経であれば、既知の情報をもとに足りない部分を補ってゆけば済むが、本研究はこれまでまったく解析されていない領域の神経細胞を同定することが主眼であったため、まず脳の領域を記述する方法を作るところから始める必要があった。そのために、脳の内部を体系的に区分して命名する方法を確立し、以後の研究で利用した。このシステムはその後、ショウジョウバエを含む昆虫全体の脳構造記述システムを作るコンソーシアムの議論のベースに発展している。

また、4000 にのぼるショウジョウバエ系統の、どの系統でどのような細胞がラベルされているかを効率よく調べるには、通常の発想であればまずそれぞれの系統でラベルされている細胞をリストアップしてデータベース化し、キーワード検索できるようにすればよいと考える。しかし今回の研究では、それぞれの系統でラベルされている細胞がどのような種類のものであるか自体が、全く情報が無い未知のものであるため、このようなリストを作ることは不可能であった。結局、視覚系・嗅覚系・聴覚系など情報の経路ごとにポストドクや学生の「エキスパート」を養成し、彼らが各系統の共焦点顕微鏡画像データベースを自分が担当する脳領域のみに着目して丹念に何回も見返すことによって、初めてある情報経路の神経をシステムティックにリストアップすることが可能になった。この過程では、最初に画像データベースをスクリーニングして見つかった神経を詳しく解析したのち、1年ほど研究を進めたところで再び画像データベースを見直すと、目が肥えたために最初は見過ごしてしまっていた神経が新たに見つかって来るということが多かった。このような作業を繰り返したために、膨大な時間が必要であった。この種のタスクは現状ではコンピューターに頼ることは不可能であり、原始的な方法に頼らざるを得なかったが、将来のハイスループット化に向けてはこの作業を支援するツールの開発が重要な課題である。

6.1.2. BIRD があったおかげで可能であったこと

本研究の大きな目的の一つであった、情報科学のアプローチを生物科学の研究に具体的に応用する点に関しては、脳画像の定量的比較アルゴリズムの開発と、細胞の位置と数の定量データ抽出技術の開発という2つの成果をあげることができた。これは、BIRDの支援なくしては実現できなかったものであり、意義は非常に大きい。

6.2. 有識者コメント

(有識者 1)

本課題ではハエの脳神経回路についての網羅的な同定が行われている。インフォマティクスは、画像処理による神経回路の同定の支援で活用され、またデータベースの構築が行われている。画像処理については、推進担当者が開発を行っているが、画像処理の情報研究所と組むことでより効率的かつ精度の高い方法が構築されるのではないかと期待される。得られた情報が非常に重要なものであり、個別には重要な成果があがっており国際的な評価も高い。また、終了後も本課題に基づく研究が着実に進展している。その意味では本課題は成功であったといえよう。しかし、終了後もデータベースがまだ構築されておらずデータが公開されていない点や、目的にあげられていたシミュレーション研究がなされていない点などが惜しまれる。

(有識者 2)

本研究は、GFP（クラゲ由来の蛍光タンパク）などを用いることにより、ショウジョウバエの中樞神経系（微小脳）の神経回路を可視化して、その構造と視覚・嗅覚・味覚・聴覚などの各神経系のシステムとの対応関係を探る試みである。この分野の先駆的な研究は主に海外で行われていたこともあり、国内ではこの分野の研究者の層が厚いとは言えない状況にあると思われる。その中で、本研究は手法開発の面での独自性も高く、世界的に通用する数少ない研究の1つと思われる。本研究で得られた画像データなどは将来的にも大変貴重なものと思われるが、今のところ有意義（かつ広く一般に公開可能）な形でデータベース作成等ができておらず、今後に大きな課題を残している。情報系（バイオインフォマティクス系）の優秀な研究者との研究協力体制を充実させて、大量画像データの収集・分析・データベース化等の自動化を図ることが、本研究および関連分野の今後の更なる発展には大変重要と思われる。

<表注記>

- 「代表研究者」欄…著者に代表研究者が含まれている論文に「○」を表記。
- 「報告書への記載」欄…実施報告書に、BIRD期間中の成果として記載のある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- 「BIRD credit」欄…論文中にBIRDでの取り組みであることを示すクレジットのある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- Document type、被引用件数の「-」は、データなしを表す。

No	Title	Author	Journal	Volume	ISUUE	Start Page	End Page	Published Year	代表研究者	報告書への記載	BIRD credit	Document Type (Scopus)	Document Type (WOS)	被引用件数 (Scopus)	被引用件数 (WOS)	備考
1	An Enhanced Mutant of Red Fluorescent Protein DsRed for Double Labeling and Developmental Timer of Neural Fiber Bundle Formation	Verkhusha V.V., Otsuna H., Awasaki T., Oda H., Tsukita S., Ito K.	Journal of Biological Chemistry	276	32	29621	29624	2001	○			Article	Article	47	47	
2	Mushroom bodies are not required for courtship behavior by normal and sexually mosaic Drosophila	Kido A., Ito K.	Journal of Neurobiology	52	4	302	311	2002	○	あり		Article	Article	21	21	
3	GETDB, a database compiling expression patterns and molecular locations of a collection of Gal4 enhancer traps	Hayashi S., Ito K., Sado Y., Taniguchi M., Akimoto A., Takeuchi H., Aigaki T., Matsuzaki F., Nakagoshi H., Tanimura T., Ueda R., Uemura T., Yoshihara M., Goto S.	Genesis	34	1-2	58	61	2002	○	あり		Article	Article	48	47	
4	Embryonic and larval development of the Drosophila mushroom bodies: Concentric layer subdivisions and the role of fasciclin II	Kurusu M., Awasaki T., Masuda-Nakagawa L.M., Kawauchi H., Ito K., Furukubo-Tokunaga K.Katsuo	Development	129	2	409	419	2002	○	あり		Review	Article	37	38	
5	Cautionary observations on preparing and interpreting brain images using molecular biology-based staining techniques	Ito K., Okada R., Tanaka N.K., Awasaki T.	Microscopy Research and Technique	62	2	170	186	2003	○	あり	あり	Review	Article	8	7	
6	Engulfing action of glial cells is required for programmed axon pruning during Drosophila metamorphosis	Awasaki T., Ito K.	Current Biology	14	8	668	677	2004	○	あり	あり	Article	Article	42	41	
7	Integration of chemosensory pathways in the Drosophila second-order olfactory centers	Tanaka N.K., Awasaki T., Shimada T., Ito K.	Current Biology	14	6	449	457	2004	○	あり	あり	Article	Article	46	48	
8	Developmental origin of wiring specificity in the olfactory system of Drosophila	Jefferis G.S.X.E., Vyas R.M., Berdnik D., Ramaekers A., Stocker R.F., Tanaka N.K., Ito K., Luo L.	Development	131	1	117	130	2004	○	あり		Review	Article	49	45	
9	DPP signaling controls development of the lamina glia required for retinal axon targeting in the visual system of Drosophila	Yoshida S., Soustelle L., Giangrande A., Umetsu D., Murakami S., Yasugi T., Awasaki T., Ito K., Sato M., Tabata T.	Development	132	20	4587	4598	2005	○			Article	Article	11	11	
10	Analysis of the distribution of the brain cells of the fruit fly by an automatic cell counting algorithm	Shimada T., Kato K., Kamikouchi A., Ito K.	Physica A: Statistical Mechanics and its Applications	350	1	144	149	2005	○		あり	Conference Paper	Article	0	0	
11	Developmentally programmed remodeling of the Drosophila olfactory circuit	Marin E.C., Watts R.J., Tanaka N.K., Ito K., Luo L.	Development	132	4	725	737	2005	○	あり		Article	Article	31	31	
12	Comprehensive classification of the auditory sensory projections in the brain of the fruit fly Drosophila melanogaster	Kamikouchi A., Shimada T., Ito K.	Journal of Comparative Neurology	499	3	317	356	2006	○	あり	あり	Article	Article	7	9	
13	Roles for Drosophila mushroom body neurons in olfactory learning and memory	Akalal D.-B.G., Wilson C.F., Zong L., Tanaka N.K., Ito K., Davis R.L.	Learning and Memory	13	5	659	668	2006	○			Article	Article	10	9	
14	Systematic analysis of the visual projection neurons of Drosophila melanogaster. I. Lobula-specific pathways	Otsuna H., Ito K.	Journal of Comparative Neurology	497	6	928	958	2006	○	あり	あり	Article	Article	5	6	
15	Essential Role of the Apoptotic Cell Engulfment Genes draper and ced-6 in Programmed Axon Pruning during Drosophila Metamorphosis	Awasaki T., Tatsumi R., Takahashi K., Arai K., Nakanishi Y., Ueda R., Ito K.	Neuron	50	6	855	867	2006	○	あり	あり	Article	Article	21	21	
16	Distinct memory traces for two visual features in the Drosophila brain	Liu G., Seiler H., Wen A., Zars T., Ito K., Wolf R., Heisenberg M., Liu L.	Nature	439	7076	551	556	2006	○	あり		Article	Article	37	34	
17	Activity-Dependent Plasticity in an Olfactory Circuit	Sachse S., Rueckert E., Keller A., Okada R., Tanaka N.K., Ito K., VossHall LeslieB.	Neuron	56	5	838	850	2007	○			Article	Article	0	0	
18	Multiple memory traces for olfactory reward learning in Drosophila	Thum A.S., Jenett A., Ito K., Heisenberg M., Tanimoto H.	Journal of Neuroscience	27	41	11132	11138	2007	○			Article	Article	3	2	
19	Dissection of the Peripheral Motion Channel in the Visual System of Drosophila melanogaster	Rister J., Pauls D., Schnell B., Ting C.-Y., Lee C.-H., Sinakevitch I., Morante J., Strausfeld N.J., Ito K., Heisenberg M.	Neuron	56	1	155	170	2007	○			Article	Article	5	3	
20	Neuronal assemblies of the Drosophila mushroom body	Tanaka N.K., Tanimoto H., Ito K.	Journal of Comparative Neurology	508	5	711	755	2008	○		あり	Article	Review	0	0	
21	Clonal unit architecture of the adult fly brain	Ito, K; Awasaki, T	BRAIN DEVELOPMENT IN DROSOPHILA MELANOGRASER	628		137	158	2008	○			-	Article	-	0	

現状調査票データ（データベース・公開サイトへの被リンクサイト）

リンクサイト件数は2008年7月現在

No	データベース名称	公開／未公開の別	公開URL	被リンク検索対象URL	内部リンク件数	外部リンク件数	リンク件数合計	Googleリンクサイト検索結果
1	GAL4エンハンサートラップ系 統データベース	未公開 （少数の研究グループにハード ディスクの形で提供）	—	—	—	—	—	未公開のため検索結果なし
2	脳画像の定量的比較とクラス ター解析ソフト	未公開 （希望者にソースコードを提供）	—	—	—	—	—	未公開のため検索結果なし
3	細胞の位置と数の定量データ 抽出ソフト	公開予定 （調査時点では未公開）	—	—	—	—	—	未公開のため検索結果なし