

光遺伝学・熱遺伝学を用いた ショウジョウバエ連合学習パラダイムの開発

SATテクノロジー・ショーケース2014

■ はじめに

現代の神経科学は、知覚、情動、学習、記憶、論理的思考など、幅広い精神作用すべてが、一つの器官「脳」の生物学的機能により営まれていることを、分子・細胞・神経回路・個体レベルで明らかにしてきた。ヒトの脳は、1000億を超える神経細胞から構成されており、それらの間のシナプス結合の多様性は、天文学的な数にのぼる。ショウジョウバエの脳は、数十万の神経細胞から構成され、哺乳類の脳と比べるとはるかに単純であるにもかかわらず、学習、記憶、パターン認識をはじめ、多くの高度な神経活動が存在する。本研究では、最先端の技術を組み合わせることで、自由行動下のショウジョウバエ脳内の特定の神経細胞を活性化し、嗅覚連合記憶の形成に成功した。また、生物種を超えて保存された高次行動「学習・記憶」のメカニズムを神経回路レベルで解明する新たな手法を開発した。

■ 活動内容

学習・記憶といった高次行動がいかなる神経回路に基づき制御されているか解明することは、現代神経科学における重要な課題である。光遺伝学(オプトジェネティクス)は、分子遺伝学的手法により、光で特定のニューロンの活動を操作可能にした革新的技術である。光遺伝学では、青色光に反応するイオンチャネル(ChR2)を、熱遺伝学では、温度依存性イオンチャネル(dTrpA1)を特定のニューロンで発現させることで、可逆的に標的ニューロンを興奮させることができる。

本研究では、上記の両技術を駆使した行動実験系の開発を行い、ショウジョウバエの学習に関わる神経回路基盤を明らかにすることを目的とする。ショウジョウバエ幼虫の脳における神経回路は、成虫のものに比べ、その数的規模の小ささと重複性の少なさから、学習・記憶行動を裏打ちする機能的神経回路を探るうえで有効である。嗅覚連合学習においては、報酬記憶の形成にはオクトパミン神経(OA)の出力が必要で、そのシグナルはキノコ体で嗅覚情報と統合されて記憶が定着する。また、嗅覚受容体(Or)の全容が明らかとなり、各々がどの匂いに反応するかが分かっている。

従って、餌刺激の代わりにOAニューロンを興奮させ、匂い刺激の代わりにOrニューロンを興奮させることで、光や熱といった物理的な刺激のみで記憶を定着させることができると期待される(図1)。上記2種類の神経を光及び熱刺激で操作可能にしたショウジョウバエ幼虫を作製し、新たな学習パラダイムの開発を行った。

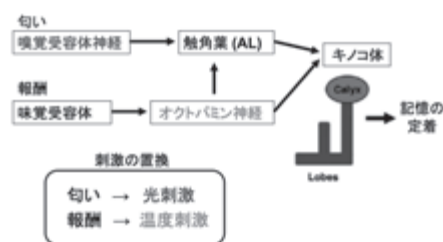


図1: 嗅覚連合学習の神経回路と新たな学習パラダイムの構築

作製した幼虫において、光刺激および熱刺激の両方を同時に経験させた場合でのみ、有意に青色光に寄る行動を示した結果などから、生きた個体を用いて光や熱といった物理的な刺激のみで連合記憶が形成されたことが示された。また、上記2種類の神経回路の活性化が記憶の形成に十分であることが明らかとなった。本実験パラダイムは、従来の行動実験系を飛躍的に改良するもので、匂い物質や餌などが一切いらず、直接的な回路の活性化により、条件付けに要する時間を大幅に短縮した点などから、学習記憶機能に障害をもたらすと推測されるリスク遺伝子等の行動学的解析や、薬剤投与による表現系のレスキュー実験など、効率的なドラッグスクリーニング等への応用も期待される。

■ 関連情報 (業績等)

1) "Distinguished Presentation Prize"
Takato Honda and Katsuo Furukubo-Tokunaga. (2013)
"Optogenetic and Thermogenetic Activation of The Memory Circuits in *Drosophila* Larvae", *International Workshop on Patent and Science (IWP)*, 5-6 Sep. 2013, Tsukuba, Japan

2) Takato Honda and Katsuo Furukubo-Tokunaga. (2013)
"Induction of Associative Olfactory Memory by Targeted Activation of the Memory Circuits in *Drosophila* Larvae", *Society for Neuroscience (Neuroscience 2013)*, 9-13 Nov. 2013, San Diego, California, USA.

代表発表者 本多 隆利 (ほんだ たかと)
所 属 筑波大学 グローバル教育院
ヒューマンバイオロジー学位プログラム
文部科学省 / 日本学術振興会
博士課程教育リーディングプログラム
問合せ先 〒305-8572 つくば天王台 1-1-1
筑波大学 生命環境科学研究科
古久保・徳永研究室 (TEL : 029-853-6644)

■ キーワード: (1) 神経科学
(2) 学習・記憶
(3) 光遺伝学 オプトジェネティクス
(4) 行動実験
(5) 創薬スクリーニング