

論文審査の結果の要旨

氏名 高木 優

本論文は、全 5 章からなる。第 1 章は全体の序論であり、体部位依存的な行動選択に関する先行研究をまとめたものである。動物は外界からの感覚入力処理し、適切な行動選択を行い運動出力する。動物の体は大きさを持つため、動物は感覚入力を受けた体部位の位置を識別しなければならない。このような体部位依存的な行動選択を実現する神経回路メカニズムはほとんど不明であった。本論文では、ショウジョウバエ幼虫をモデルとして用いることで機能・構造・発生のそれぞれのレベルでの解析が可能であると論じている。ショウジョウバエ幼虫は頭部に機械刺激を受けると後退運動によって逃避する一方、尾部に刺激を受けると前進運動によって逃避する。以降の章ではこの逃避戦略をモデルとして、体部位依存的な行動選択を担う中枢神経系のニューロンの同定と、その回路機構の解明を目標とすると述べている。

第 2 章は研究で用いられた既存の方法論の概説であり、ショウジョウバエにおける遺伝子発現誘導システムの説明や、それを用いて特定のニューロンの活動を可視化・記録・操作できることなどが論じられている。

第 3 章ではショウジョウバエの腹部神経節において新規に同定したニューロンの機能解析およびその周辺回路のマッピングを行なっている。新規に同定した Wave ニューロンは腹部神経節の各神経分節に 2 個ずつ存在するニューロンである。少数の細胞を対象としたオプトジェネティクスによって、頭部分節に存在する Wave ニューロンは後退運動を惹起する一方で、尾部分節の Wave ニューロンは前進運動を惹起することを明らかにした。また、モザイク解析を用いた一細胞レベルの形態解析によって、頭部分節の Wave ニューロンは軸索・樹状突起を頭部方向に伸長している一方、尾部分節の Wave ニューロンは軸索・樹状突起を頭部だけでなく尾部方向にも伸長していることを明らかにした。つまり、Wave ニューロンは分節によって異なる行動を誘発し、形態も異なることを見出した。また、コネクトーム解析を用いて 1 頭部分節 (A1) の Wave ニューロンの上流・下流の回路構造を明らかにした。Wave ニューロンは触覚刺激を受容することが知られている一次感覚ニューロンの下流に存在することがわかった。また、Wave ニューロンを基点として感覚ニューロンから運動ニューロンをつなぐ神経経路を同定した。考察では、Wave ニューロンが神経分節によって異なる機能を有するのは、

分節によって異なる形態形成が行われた結果として異なる回路に組み込まれた結果である可能性を提示している。

第 4 章では Wave ニューロンの形態形成の発生過程を解析している。また RNA 干渉法を用いた細胞特異的な遺伝子ノックダウンによって、Wave ニューロンの尾部の分節特異的な形態形成に関わる分子を同定した。この遺伝子のノックダウンによって分節特異的な形態形成を阻害した状態でオプトジェネティクスによる活動亢進を行うと、本来惹起されていた前進運動が惹起されづらくなった。考察では、一細胞レベルで正常な形態形成が行動選択に必要であることをはじめて示したと主張している。また、Wave ニューロンの発生過程の観察によって、過去に知られていた胚期のパイオニアニューロンと同じものであることを主張しており、その存在が節足動物に広く保存されていると議論している。脊索動物の脊髄に存在するニューロンとの発生的・機能的特徴の類似点や、形態形成の分子メカニズムの保存性を議論しており、本研究で明らかになった神経回路の動物界における一般性を主張している。

第 5 章は結論であり、本研究のまとめと意義について述べられている。本論文ではオプトジェネティクスやコネクティクスなどの先端的な技術を駆使して Wave ニューロンの行動に対する寄与の解析を行ったが、今後、このような神経回路の機能を発生と関連付けて解析することで、ニューロンの形態と機能の関係について新たな知見を得ることができる可能性を論じている。また本論文では、Wave ニューロンの分節特異的な機能が、分節特異的な形態形成メカニズムに下支えされている可能性を示した。脳神経系におけるユニットの繰り返し構造はショウジョウバエに限らず普遍的であり、一般にユニット特異的な分子メカニズムがユニット機能の差別化を生んでいる可能性を提示している。

第 1 章の内容は *Neuroscience Research* 誌に、第 3 章の内容は *Neuron* 誌にそれぞれ出版されており、第 4 章の内容は投稿準備中である。第 1 章の内容は能瀬聡直教授との共著、第 3 章の内容は Benjamin Cocanougher 氏、二木佐和子氏、宮本道人氏、高坂洋史講師、風間北斗博士、Richard Fetter 博士、James Truman 博士、Marta Zlatić 博士、Albert Cardona 博士、能瀬聡直教授との共著、第 4 章の内容は能瀬聡直教授との共同研究であるが、いずれも論文提出者が主体となって実験および解析を行い、筆頭著者として執筆したものであり、その寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。