

東京大学大学院新領域創成科学研究科

複雑理工学専攻

2020 年度

修士論文

ショウジョウバエ幼虫の行動選択を制御する  
コマンドニューロン軸索形態と機能の相関に関する研究

2020 年 2 月 19 日提出

指導教員 能瀬 聡直 教授

47196103 森瀬 周

キーワード：神経科学

外界からの刺激に対して適切な行動を取れるよう行動戦略を適応させることは動物の生存にとって極めて重要である。そのような反応を実装する神経回路には、外界からの刺激を受容する感覚ニューロンからの入力を分別し、適切な行動を取るよう然るべき出力を運動ニューロンに送る機能が備わっている。しかし、そのような回路がどのようにして個体発生や進化の過程で形作られるのかに関する理解は限られている。本研究では、遺伝学的技術が豊富なショウジョウバエの幼虫をモデル動物として活用し、この問題に取り組んだ。ショウジョウバエ幼虫は、頭部を触られると後退し、尾部を触られると前進するというような反応を一般に示す。また、その体は、頭側から尾側にかけて胸部に T1、T2、T3 体節、腹部に A1, A2, ..., A8/9 体節を持つ繰り返し構造を持つ。更に、中枢神経系には脊椎動物における脊髄にあたる腹部神経節（VNC）という領域が存在し、体節に対応した神経分節が存在している。

一般に神経回路は正確で複雑なニューロン同士の配線により形成されており、この配線を形作る軸索誘導やシナプス形成のメカニズムについて多くの研究がなされている。しかし、軸索誘導によって形成されたネットワークの形状と機能の相関は未だ明らかになっていない。また、進化の過程で適応的な行動を実現するような特定の神経配線が形成される過程についても理解されていないことが多い。一方、外界刺激を特定の反応に結びつける回路において、少数のコマンドニューロンと呼ばれる介在ニューロンが中心的な役割を担っていることも多くの動物種で明らかになっている。コマンドニューロンの神経配線の変化は行動の変化に直結する可能性が高いので、その神経配線の仕組みを探ることで、軸索誘導等の神経配線の発生メカニズムを回路の機能に結びつけることができると考えられる。そこで、本研究では、ショウジョウバエ幼虫において前進・後退運動の選択を制御するコマンドニューロンに着目し、その配線機構と機能との相関を探った。

ショウジョウバエ幼虫において、触覚刺激に対する反応を司るコマンドニューロンである Wave ニューロンは VNC の各節に 1 対ずつ存在し、節ごとにその軸索の形状が異なる。また、尾部に近いものを刺激すると前進を、頭部に近いものを刺激すると後退を惹起するというように、体節特異的な機能を持つこのように Wave ニューロンは体節特異的な軸索配線を介して異なる行動誘導を司ると考えられることから、回路の配線と機能を結びつけるのに特に適していると考えられた。そこで当研究室の先行研究において、Wave ニューロンの軸索誘導に関わる分子の探索が行われ、*Drosophila* Wnt4 (DWnt4) と、その受容体 *Drosophila* Frizzled 2,4 (DFz2, 4) が同定された。このうち、DFz2, 4 の欠失が及ぼす軸索の形状への影響については個々の細胞レベルで評価されていたが、DWnt4 の欠失が及ぼす影響については部分的にしか調べられていなかったため、この 2 つの受容体がそれぞれどのようなリガンドと結合することで機能を果たしているのかが不明であった。そこで、DWnt4 の欠失を導入した幼虫の中枢神経系を用いて、一細胞形態解析を行い、受容体と同様の表現型を確認した。このことから、DFz2, 4 は DWnt4 を介して Wave ニューロンの軸索誘導を行うことが示された。

また、Wave ニューロンの配線の変化がその行動制御における機能にどのような影響を及ぼすのかを調べるため、頭部への触覚刺激に対して幼虫が後退運動をする過程に着目した研究を行った。このため Wave ニューロンを特異的に胚発生の時期から DFz2 の機能を欠失させた幼虫と正常の幼虫において、頭部を Von Frey フィラメントで刺激し、したがって頭側の Wave ニューロンを活性化した際の反応を評価・定量し行動戦略が変わっているか調べた。その結果、DFz2 の欠失によって、反応の頻度自体は変化しない一方で、後退運動が減少し方向転換が増加するという行動戦略の変化が確認された。以上の結果は、コマンドニューロンの軸索配線の変化が行動制御という神経回路の機能の変化に直接つながることを示唆するものである。

今後は、Wave ニューロン全体ではなく、一部のみを無傷の状態では活性化できるような遺伝的ツール等を用いてより高い精度で軸索誘導異常が行動へ及ぼす影響について調べ、神経回路の機能と行動の相関についての理解を深め、ひいては進化における行動戦略の適応的な変化の過程についての知見を得たい。