

論文審査の結果の要旨

氏名 川崎 達平

学位申請者の川崎達平は、発達期における運動回路のダイナミクスの変化、及びそこに関わる分子機構の解明を目指し、ショウジョウバエ胚・幼虫のぜん動運動をモデル実験系として研究を行った。本論文は大きく分けて以下のように構成されている。まず始めに序として神経細胞や神経回路の仕組み、パターン化された運動を生み出す神経回路の動作原理やその発達原理についての一般的な知見、用いた実験系であるショウジョウバエのぜん動運動の有用性について紹介し、また用いた実験手法について解説している。次に研究の結果として、発達期においてショウジョウバエ胚の筋肉・神経活動のダイナミクスがどのように変化するかということに記載し、さらにその変化に回路～分子レベルでどのような原理が働いているのかということを示している。最後に結論と本研究の結果から予想されるパターン生成回路の動作・発達の原理について議論されている。

我々ヒトを含めた動物の一見複雑な行動は、パターン化された定型的な運動の組み合わせからなっている。このパターン化された運動には中枢神経系に内在的な中枢パターン生成器と呼ばれる神経回路によって生み出されていることが分かっている。ショウジョウバエを含む様々な動物を用いた実験により、このようなパターン化された運動を生み出す神経細胞について多くのことが分かってきているが、その回路の詳細な動作・発達機構といった全体像についてはまだまだ不明な点が多い。

本研究ではこの機構の解明にむけて、ショウジョウバエ胚・幼虫を用いて研究を行った。ショウジョウバエ胚・幼虫を用いた利点として、ショウジョウバエ胚・幼虫のぜん動運動は定型的であり中枢神経系内の活動パターンと対応づけて解析することが可能であるという点や、遺伝学的な操作が発達していて特定の神経細胞群について分子レベルで活動やタンパク質の発現などを操作できるという点、孵化する前の数時間という短時間でパターン化された運動の発生からその発達、そして完成までを観察できるという点などがある。本論文ではこれらの利点を活かすことで、ショウジョウバエ胚において筋肉・神経活動のダイナミクスがどのように発達していくのか、またその過程においてパターン生成回路の動作・発達にどのような機構が関わっているのかという二つの問いを軸に回路～分子レベルにおけるその原理の解明を目指した。

まず、申請者らは、胚発達後期において筋肉・神経活動のダイナミクスがどのように変化していくのかという点を明らかにした。申請者は発達期の筋肉・神経活動のダイナミクスの変化を詳細に調べるために、筋肉、運動神経細胞群、そして中枢神経系全体にカルシウム感受性の蛍光タンパク質である GCaMP を発現させて、それぞれの活動

の変化を可視化して調べた。まず申請者は筋肉活動のダイナミクスの変化を観察した。その結果、筋肉単位レベルの活動としては、先行研究より早い時期から隣り合う数体節の同種の筋肉の間を部分的に活動が伝播する様子を観察することができた。さらに申請者は、運動神経細胞群と中枢神経系全体において神経活動のダイナミクスの変化を観察した。その結果、運動神経細胞群でパターンのある活動が開始する（産卵後 17 時間後ごろ）よりも 30 分早く、中枢神経系全体ではパターンのある活動が開始する（産卵後 16.5 時間後ごろ）様子を観察することができた。以上の結果から、先行研究で示されていたよりも早い時期から一部の筋肉や介在神経細胞群でパターンのある活動が始まっていることが示唆された。

次に、申請者らは、中枢神経系に内在的なパターン生成回路の発達に電気シナプスを介した神経活動と筋肉からの感覚フィードバックの二つの要素が重要であるということを示した。まず申請者は胚期～孵化直後のショウジョウバエ幼虫において、電気シナプスを構成するタンパク質を、遺伝学的ツールを用いて慢性的に、もしくは薬剤や解剖技術を用いて一過的に阻害して、パターン生成に対する影響を調べた。その結果、感覚フィードバックがない単離脳において電気シナプスを阻害すると、内在的なパターン生成がまったく起こらないことを見出した。更に、変異体を用いて筋肉からの感覚フィードバックを慢性的に阻害すると、電気シナプスを阻害していないにも関わらず内在的なパターン生成は観察できなかった。以上の結果から、発達期の中枢神経系における内在的なパターン生成には電気シナプスを介した神経回路が必要であり、また、この電気シナプス依存的なパターン生成回路の発達には筋肉からの感覚フィードバックが必要であるということが示された。

これらの結果と先行研究に基づき、最後に、申請者は考えられる発達期の神経回路とそのダイナミクスの変化のモデルを提案している。

これまでに様々な動物種において運動神経回路の動作・発達機構に関する研究が行われているが、回路レベルにおいてどのような要素が動作・発達に関わっているのかについての研究はまだ少ない。本研究は、運動神経回路よりも早い時期に介在神経回路においてパターンのある活動が存在していることを示したという点で新規性がある。また、発達期の神経回路における電気シナプスを介した神経活動や筋肉からの感覚フィードバックの重要性は多くの動物種において示唆されているが、優れたモデル生物であるショウジョウバエの特徴を生かし厳密にその機能を証明し、更にこれら二つの要素が相補的に神経回路活動の発達に関わっているということを示したという点において、運動機能の回路レベルでの動作・発達原理を解明することに大きく寄与すると考えられる。よって、学位申請者の業績は博士（科学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判断した。なお、本論文は、二木佐和子氏、高坂洋史氏、能瀬聡直氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。