

論文題目

Integration of excitatory and inhibitory synaptic inputs in the *Drosophila* mushroom body
(ショウジョウバエのキノコ体における興奮性・抑制性シナプス入力統合)

動物の脳は様々なタイプの細胞から構成されている。脳回路が機能を生み出す際に、異なるタイプの細胞は異なる役割を担っていると考えられている。しかし脳には非常に多くのタイプの細胞が存在するため、それぞれがどのような役割を果たしているのかを、そのメカニズムまでも含めて説明することは困難である。そのため、各細胞タイプの役割の詳細やタイプごとの違いを生み出す神経基盤についてはよく分かっていなかった。そこで本学位論文では、哺乳類と同様に多様なタイプの細胞を持ち、かつ特定のタイプの細胞を遺伝学的に標識・操作しやすいショウジョウバエ成虫の脳を対象として、この課題に取り組んだ。

本学位論文ではショウジョウバエ成虫の脳内にある神経回路のうち、匂いの情報処理をつかさどるキノコ体と呼ばれる回路に着目した。キノコ体の主要な細胞は三つのタイプに分類される。これらのタイプの細胞は、触覚葉という嗅覚一次中枢から嗅覚情報を興奮性の信号として受け取る。触覚葉は約 50 個の糸球体という球状構造で構成されており、それぞれの糸球体は異なる匂い情報を伝達する経路として見なすことができる。

まず、糸球体から送られてくる情報がキノコ体の細胞でどのように統合されるのかを調べた (図 1A)。50 個の糸球体は密接しているため、各糸球体を個別かつ網羅的に刺激することはこれまで技術的に難しいと考えられていたが、本学位論文では光遺伝学と二光子励起法を組み合わせることで個別の糸球体を刺激し、刺激に対するキノコ体の細胞の応答を調べることに成功した。その結果、三つのどのタイプの細胞でも二つの糸球体からの入力が忠実に足し算されることが分かった。

興奮性の入力は神経細胞の膜電位を押し上げ、神経細胞の発火を促す。細胞の興奮度は単位時間当たりの発火の回数である発火頻度で定量化される。三つのタイプの細胞において膜電位と発火頻度の関係を調べたところ、同一膜電位において、ある一つの細胞タイプが、他の二つよりも発火しやすい (興奮性が高い) ことが分かった。一方で、この興奮性の高いタイプの細胞は、キノコ体の細胞群の活動を抑制する細胞と機能的に強く結合し、この抑制細胞を介してより強力に自己への抑制性フィードバックをかけることも分かった。

これらのデータから、本学位論文では二つの仮説を立てた。一つ目は、この興奮性の高い細胞タイプは、匂い刺激に対して最も早く応答するであろうというもの。二つ目は、この細胞タイプはより低い濃度の匂い刺激にも応答するというものである。本学位論文ではこれらの仮説を検証するために、二光子励起レーザー顕微鏡を用いたカルシウムイメージングで各

細胞タイプの匂い応答を調べた。その結果、これら二つの仮説が正しいことが確認された。

興奮性の高い細胞タイプはより低い濃度の匂い刺激にも応答するので、この細胞タイプがあることで、キノコ体はより広範囲の濃度を弁別できる可能性がある。そこで、カルシウムイメージングで得られた匂い応答を解析することで、各細胞タイプの匂いの濃度を弁別する能力を評価した。その結果、最も興奮性の高い細胞タイプの応答を用いた場合、最も正確に匂い濃度を弁別できることが分かった。さらに、キノコ体への抑制性入力を薬理的に阻害すると、この弁別能力が著しく下がることも分かった。このことは、興奮性の高い細胞タイプがあることで実際に広範囲の濃度を弁別できること、またこの弁別能力にはキノコ体への抑制性フィードバックが重要な役割を果たしていることを示している。

脳の高次領域には異なるタイプの細胞が多数存在するが、本研究によって、嗅覚回路におけるその情報処理上の意義が明らかになった。また、各細胞タイプ固有の機能が生み出される神経回路のメカニズムの一端が解明された。今後、匂いの情報処理に優れた性質を持つ細胞タイプの解析を進めることで、ヒトを含むあらゆる動物が持つ、匂いの素早い検出や匂いの濃さを認識する能力の神経基盤の理解につながると期待できる。一方、本研究で扱ったキノコ体は、昆虫の記憶・学習に重要な脳領域であることが分かっている。そのため、匂い情報が脳内に記憶される仕組みをより深く理解することにもつながると考えられる。

これらの成果により、本論文は東京大学大学院総合文化研究科博士（学術）の学位請求論文として合格であると、審査委員が全員一致で判定した。