

論文審査の結果の要旨

氏名 伏木 彬

学位申請者の伏木彬は、運動を制御する神経回路の形成過程やその動作原理の解明を目指し、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、大きく分けて四章からなる。第一章では、導入として定型的な運動を駆動する神経回路の仕組み、またショウジョウバエのぜん動運動の系を用いることの有用性について議論されている。第二章では、運動回路の発達時期における感覚入力の働きに関する研究成果が述べられ、第三章では中枢神経回路内の抑制性の介在神経細胞に着目した機能解析の結果が記述されている。最後の第四章に結論が付されている。

動物が示すリズムカルな運動やパターン化した定型的な行動の発現には、中枢パターン生成器と呼ばれる神経回路が重要な働きをしている。中枢パターン生成器の構成は無脊椎動物をはじめ多く記述されており、特にザリガニの逃避行動において司令ニューロンをはじめとした各種の神経細胞が同定されている。しかし、その回路の機能的な発達及び制御機構についてはいまだ不明な点が多い。

この問題に対し、本研究では以下の利点を有するショウジョウバエ胚・幼虫を用いた研究を進めている。第一に、幼虫のぜん動運動は定型的で規則性があり、それを制御する中枢神経系は比較的少数の神経細胞群で構成されている。したがって、脊椎動物のような複雑なシステムを持つ生物とは異なり、行動を引き起こす原因とその結果といった因果関係を明確に示すことが可能である。第二に、遺伝学的な操作が発達しており、特定の細胞群を対象とした活動の操作及び可視化が可能である。第三に、発生学的な知見が深く、遺伝学的な操作と合わせて特定の時期でのみ神経細胞の活動を操作することが可能である。本論文では、このような特色を生かして、ぜん動運動の発達過程において感覚入力はどのような役割を果たすのか（第二章）、抑制性の介在神経細胞がどのように運動を制御しているのか（第三章）という二つの問題を提起し、それぞれについて実験結果に基づく考察を展開している。

まず、第二章において、申請者らは、ぜん動運動の発達時期における感覚神経細胞の働きについて明らかにしている。ショウジョウバエの体表面には感覚神経細胞が三種類あり、申請者はその中でも運動制御において詳細が明らかにされていなかった chordotonal neurons (chos) の役割を調べた。まず、運動回路が成熟した時期（三齢幼虫期）における chos の活動を抑制したところ、ぜん動運動が遅くなった。次に、運動回路の発達期（胚発生後期）における chos の活動を一時的に抑制したところ、ぜん動運動が遅くなり、また、その影響が三齢幼虫期においても残存することが分かった。更に、抑制する時間を細分化する実験を行ったところ、chos の神経活動を抑えた時期によってぜん

ん動運動に与える影響が異なることが明らかになった。以上の結果は、運動を司る神経回路の発達過程において感覚入力に応じた可塑的な変化が起きること、また、この可塑的变化に感受性期が存在することを明確に示している。

第三章において申請者らは、腹部神経節内の GABA 作動性神経細胞を新規に同定し、そのぜん動運動における機能を明らかにした。まず申請者は、GABA 陽性の神経細胞の探索を行い、運動に関与する候補細胞として、GDLs (GABAergic dorsolateral neurons) と名付けた神経細胞を同定した。この細胞は、各体節に存在する局所ニューロンで、ぜん動運動時に、運動神経細胞とほぼ同じタイミングで、体節間を伝わる波状の活動を示した。また、この細胞を強制的に活性化すると、幼虫の腹部の筋肉の麻痺を伴いながら運動が停止した。逆に、一時的にこの細胞の活動を阻害すると、ぜん動運動の速度が速くなった。以上の結果は、この細胞群が抑制的な作用を通じてぜん動運動の速度を制御することを強く示唆している。申請者らは、次に、この運動制御における機能的な回路を明らかにするため、GDLs 細胞と運動神経細胞、他の介在神経細胞とのつながりを調べた。その結果、運動神経細胞との直接的なシナプス結合は観察されず、先行研究により同定されていた PMSIs 細胞(*per-positive median segmental interneurons*、運動神経細胞に直接結合する抑制性の介在神経細胞)とシナプスを結んでいることが明らかになった。申請者は、この結果に基づき、GDLs 細胞を介したぜん動運動制御の回路構造に関するモデルを提案している。

これまでに神経回路の発達に関する研究及び制御機構については様々な動物種で多角的に進められているが、運動回路の形成期における感覚受容の必要性また介在神経細胞間の機能的な神経回路構造を実証した例は他にあまり見られない。本研究は、運動を司る神経回路が発達する過程において、感覚受容を介して自らの活動パターンを反映させることにより、「動的に」回路の性質を調節すること、を実証した数少ない例のひとつと言える。また、ショウジョウバエ幼虫において複数の介在神経細胞を介した運動制御の回路構造を初めて明らかにした。定型的な運動を制御する神経回路の基本構造は種間で多くが共通していると考えられており、本研究成果は種を超えて運動機能発達・制御のメカニズムの解明に寄与することが期待される。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、高坂洋史氏、高須悦子氏、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。