



古い刺激と新しい刺激を区別する神経細胞メカニズムを解明

研究成果のポイント

- ・繰り返し呈示された気流刺激に対して、コオロギが刺激方向依存的な順応を示すことを発見。
- ・反復気流刺激は、気流応答性巨大介在ニューロンの方向感受性をシフトさせることを発見。
- ・方向感受性シフトは、細胞内で局所的に上昇するカルシウムイオンが引き起こすことを発見。

研究成果の概要

刺激特異的順応 (Stimulus-Specific Adaptation : SSA) は、繰り返される刺激に慣れたり、新しい刺激だけを検出するための神経基盤と考えられています。私たちは、コオロギに同じ方向から繰り返して気流を与えて刺激した時、別の方向からの気流には、反復刺激の気流よりも大きく反応することを発見しました。同様の刺激は、気流逃避行動を司る巨大介在ニューロンの応答を減少させ、かつ方向感受性 (どの方向により大きく反応するか) を変化させました。薬理実験とカルシウムイメージング実験の結果、巨大介在ニューロン内において、反復刺激の情報が入力する個所で集中的にカルシウム上昇が起こり、それに対する応答を特異的に減弱させることがわかりました。

論文発表の概要

研究論文名 : Direction-specific adaptation in neuronal and behavioral responses of an insect mechanosensory system (昆虫の機械感覚システムにおける神経及び行動応答の刺激方向依存的順応)
著者 : 小川宏人 (北海道大学大学院理学研究院, JST さきがけ), 岡浩太郎 (慶應義塾大学理工学部)
公表雑誌 : The Journal of Neuroscience
公表日 : 日本時間 (現地時間) 2015 年 8 月 20 日 (木) 午前 2 時 (米国東部時間 2015 年 8 月 19 日 (水) 午後 1 時) オンライン公開

研究成果の概要

(背景)

私たちは“慣れ親しんだ古い”刺激と“目新しい”刺激をどのように感じ、区別しているのでしょうか。動物にとって新しい刺激だけを検出し、それに注目することは、生存に関わる重要な課題です。繰り返される刺激に対して特異的に神経応答が弱くなる刺激特異的順応 (Stimulus-Specific Adaptation: SSA) と呼ばれる現象は動物の脳神経系に広く見られますが、それがどのような神経細胞のメカニズムによって起こるのか、また細胞レベルの SSA が動物個体の行動変化にどのように関連するのかはわかっていませんでした。私たちは、コオロギ (フタホシコオロギ, 図 1A) を用いて、この脳機能の謎に挑みました。

(研究手法)

コオロギは腹部にある尾葉 (図 1B) と呼ばれる感覚器官で周りの空気の流れを感知し、その突然の変化を捕食者の接近として捉えて、気流のやってくる方向から逃げようと運動します。私たちは、ボール状のトレッドミル上のコオロギに気流刺激を同じ方向から数秒間隔で繰り返して与えた後、さらに同じ間隔で別の方向から刺激し、刺激中の歩行運動を解析しました。また、コオロギの気流刺激で誘導される様々な行動に関与していると考えられている、気流応答性巨大介在ニューロン (Giant Interneuron: GI, 図 1C) の反復刺激とそれに続く新規刺激に対するスパイク発火応答^{注1)}を、細胞内電位記録法を用いて解析しました。神経活動の順応は、細胞内のカルシウムイオンによってコントロールされているという報告があります。そこで、GI にカルシウムイオン濃度を減少させる薬剤 (キレート剤) を注入して、その神経応答の順応に対する影響を調べました。さらに、GI をカルシウム濃度感受性蛍光色素で染色し、細胞内のカルシウム濃度変化を顕微鏡下で可視化し、その時空間パターン解析しました。

(研究成果)

コオロギは短い気流刺激に対して刺激方向と逆向きに歩行する運動を示しますが、反復刺激中はその歩行の速さが徐々に遅くなっていきました。ところが、別の方向からの刺激に対しては、歩行速度が回復し、素早い逃避行動を示しました。これは、コオロギが刺激の「方向」を手掛かりとして、繰り返された古い刺激と新しい刺激を区別していることを意味します。また GI は、反復刺激に対するスパイク発火が徐々に減少していく「順応」を示しましたが、カルシウムキレート剤を注入すると反復刺激への順応は弱くなりました。このことから、GI の細胞内のカルシウムイオン濃度の上昇が順応を誘導していることがわかりました。興味深いことに、8 種類ある GI のうち、GI 8-1 と呼ばれるニューロンは行動変化にみられたような刺激方向依存的な順応を示しましたが、別の GI 10-2 は刺激方向によらず全ての方向からの刺激に対して同じように順応しました (図 2A)。このような違いがなぜ生じるのかを明らかにするため、GI 8-1 と GI 10-2 の反復刺激中の細胞内カルシウム動態を比較しました。その結果、GI 8-1 は気流刺激に伴うカルシウム上昇が細胞内の入力個所の一部に集中したのに対して、GI 10-2 では刺激毎にカルシウム上昇が蓄積し、細胞全体に広がっていきました (図 2B)。つまり、GI 8-1 では刺激によるカルシウム上昇が活性化した入力個所に限定して起こるため、反復刺激の情報だけが伝わりにくくなるのに対し、GI 10-2 では細胞全体でカルシウム上昇が生じるため、全ての方向からの刺激に対して反応性が弱くなるのではないかと考えられます。GI 8-1 は歩行の速さや移動距離をコントロールするため、方向依存的に順応する性質を持っており、一方、GI 10-2 は気流の方向情報を伝えるニューロンと考えられていることから、反復刺激中も正確に気流の方向を伝えるために、全ての方向に対して等しく順応するような性質を持っているのではないのでしょうか。

(今後への期待)

今回の研究は、一つの神経細胞がどのようにして「古い」刺激と「新しい」刺激を区別しているのかを明らかにするだけでなく、その細胞が関与する実際に動物の行動にも現れていることを示しました。人間のような哺乳類の脳は膨大な数の神経細胞から構成されるため、一つ一つの細胞が区別するのではなく、「新しい刺激専用回路」と「古い刺激専用回路」を並列して動かしている可能性もあります。しかし、比較的少数の神経細胞からなる脳でも、細胞の役割によって細胞内メカニズムを工夫することで、同じ課題を違ったやり方で解決できることは、小さなロボットや省資源化したコンピュータを設計する上でのヒントを与えることになるかもしれません。今後は GI 8-1 や GI 10-2 などの細胞の個性がどのように形成されていくのかをさらに明らかにしていきたいと考えています。

本研究は、科学技術振興機構（JST）さきがけ研究、並びに文部科学省科学研究費補助金により実施されました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院理学研究院生物科学部門行動神経生物学分野

准教授 小川 宏人（おがわ ひろと）

TEL：011-706-3525 FAX：011-706-3525 E-mail：hogawa@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://www.sci.hokudai.ac.jp/~hogawa/index2.html>

〔用語解説〕

注1) スパイク発火応答：神経細胞（ニューロン）が刺激に反応したり、脳の中で情報を伝えたりする際に起こす、細胞膜をはさんだ電位の急激な変化を「活動電位」または「スパイク」と呼ぶ。刺激の強さなどの情報は、スパイクの頻度（Hz）で表現される場合が多い。

[参考図]

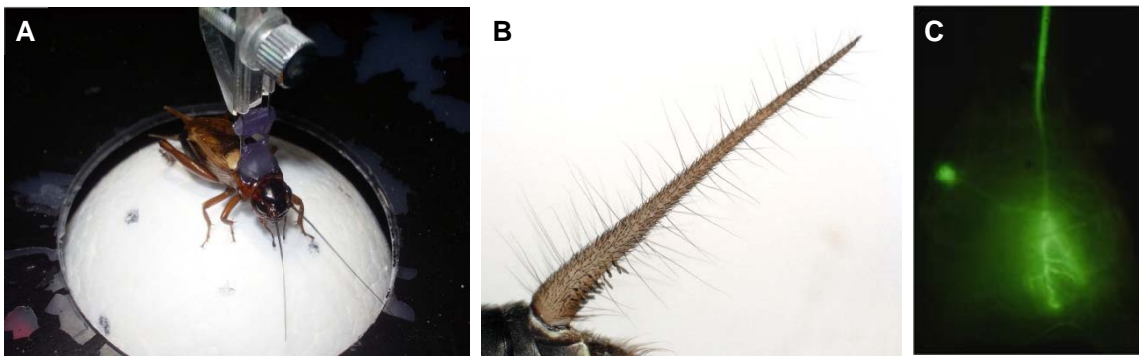


図1 A: トレッドミル上を歩くフタホシコオロギ。
B: 尾葉の拡大写真。片側につき 500~750 本くらいの機械感覚毛が生えている。
C: 蛍光色素を注入した GI 8-1。左手に丸く見えているのが細胞体（核のある部分）、上に伸びているのが神経軸索。

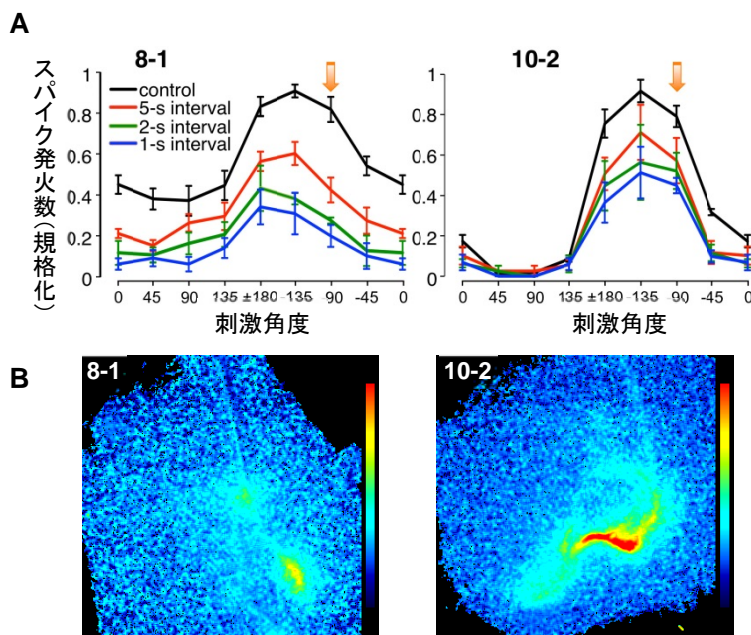


図2 A: 巨大介在ニューロンの方向感受性カーブ。-90° 方向（図中オレンジ色矢印）から5回の反復刺激を与えた後、異なる8方向から刺激したときの反応の大きさをプロットした。GI 8-1ではカーブの山が左（後方）へずれているのに対し、GI 10-2ではカーブは低くなってもカーブの山の位置は変わらない。
B: 巨大介在ニューロンの反復刺激中の細胞内カルシウム濃度上昇。5回目の刺激直後の蛍光輝度の相対変化量を疑似カラーで表示した。赤い色ほどカルシウム濃度上昇が大きいことを示す。GI 8-1（左図）では局所的に細胞内カルシウムが増大しているのに対して、GI 10-2（右図）ではより広い領域で大きなカルシウム上昇が起きている。