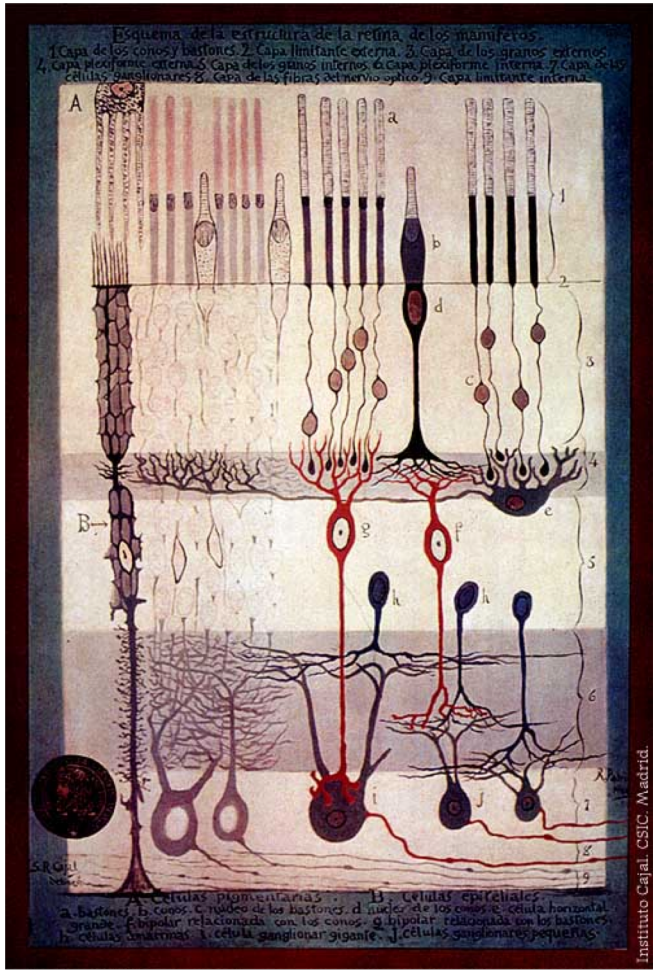
2019年 7月2日　高等研究院初年次教育プログラム 「学問の面白さを知る」

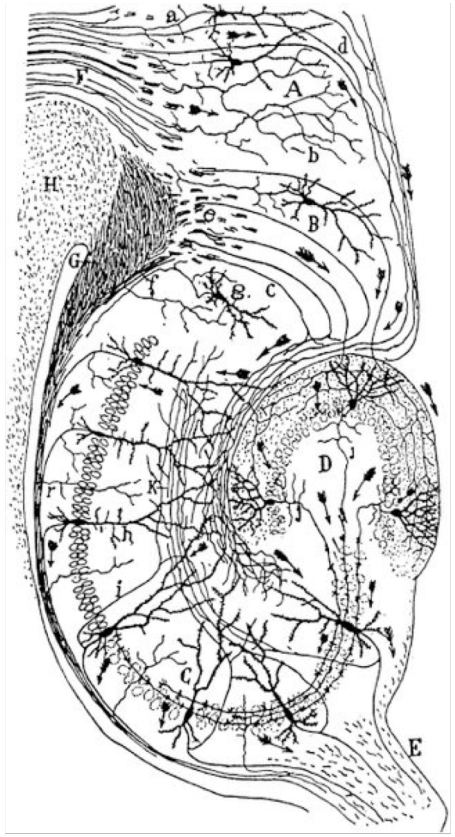
小さな生き物に秘められた
脳の大きな謎

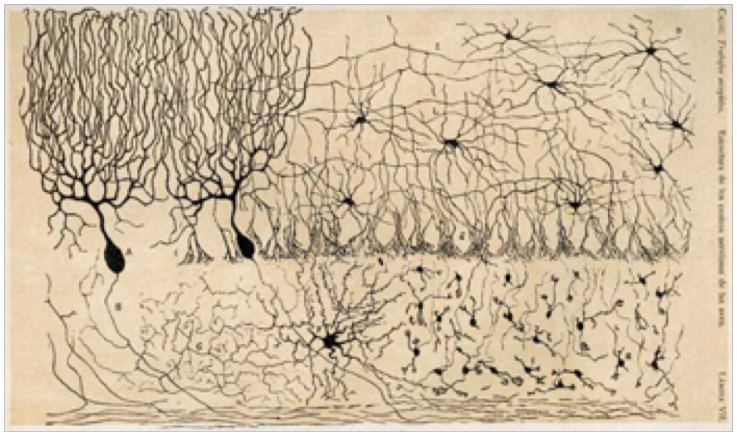
名古屋大学　大学院理学研究科
ニューロサイエンス研究センター
分子神経生物学グループ
森　郁恵

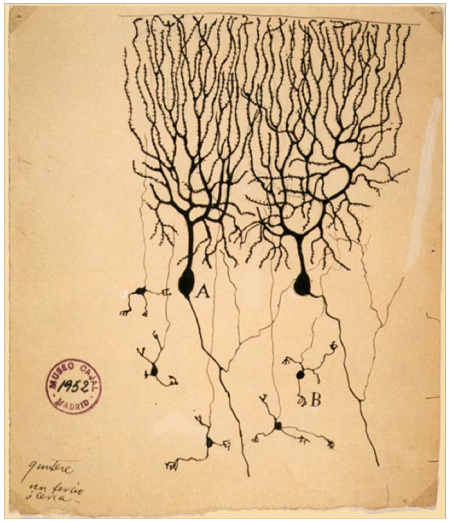
神経回路はこころのいとなみをつくりだす

カハール（Santiago Ramon y Cajal: 1852-1934）
詳細な神経のスケッチから「ニューロン説」提唱
（1904年ノーベル生理学医学賞受賞）









https://ja.wikipedia.org/wiki/サンティアゴ・ラモン・イ・カハール

神経細胞同士がシナプスで結合することによって、
情報をやり取りをしている

脳の神経回路では、
どのように情報処理が行われ、

意識、記憶、学習、意思決定、情動、運動
が作り出されるのか？

情報処理の破綻は、
精神疾患、自閉症、認知症などを発症させる
神経科学における最重要課題の１つ

脳　：　神経細細の複雑な回路ネットワーク

脳の「構造」と「機能」を解読する

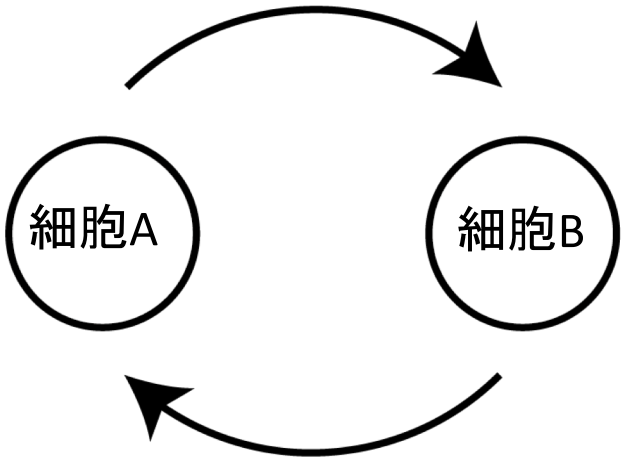
脳の構造を決める

・神経細胞の結合様式を解明
・神経細胞の接合地図を作る

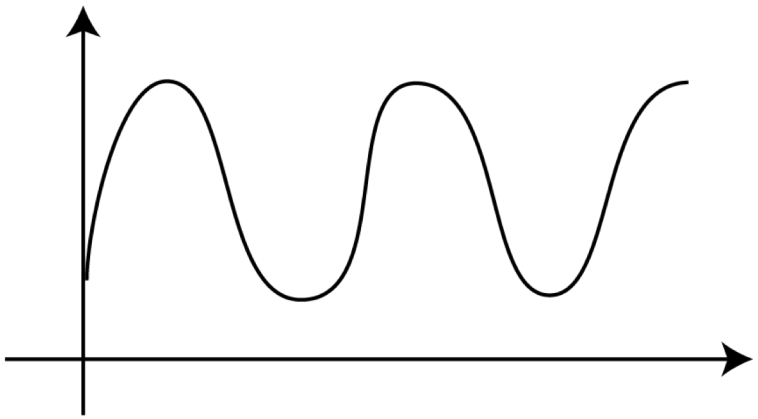
脳の機能を知る

・神経細胞間の制御関係を解明
・脳全体の機能を明らかにする

構造



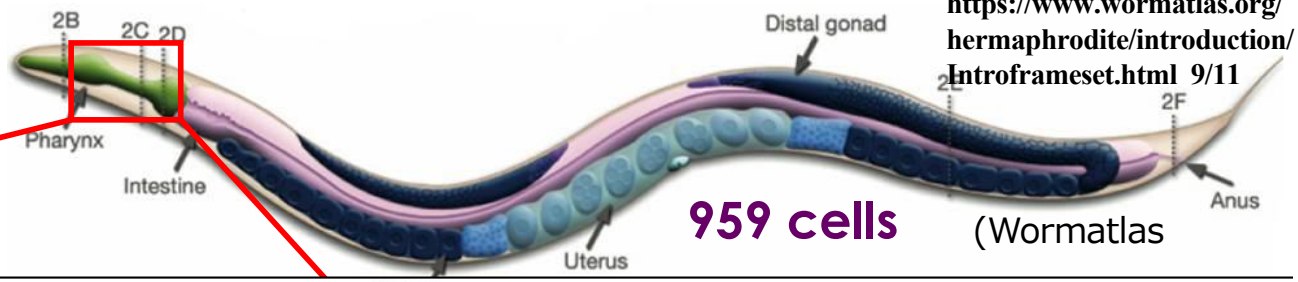
機能



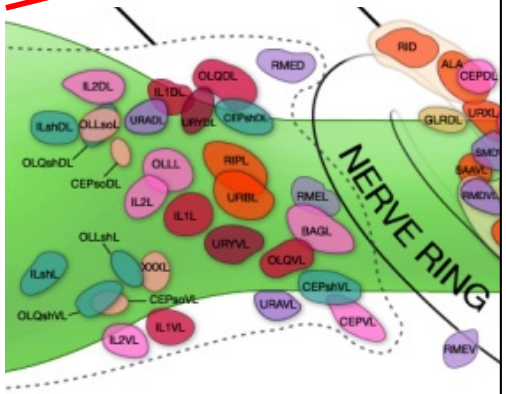
線虫*C. elegans*の脳神経系

WORMLAS INTRODUCTION TO C. elegans ANATOMY
https://www.wormatlas.org/hermaphrodite/introduction/Introframeset.html 9/11

東京大学理学部飯野研究室
http://molecular-ethology.bs.s.u-tokyo.ac.jp/labHP/J/JResearch/JResearch11_wholebrain.html
9/11アクセス

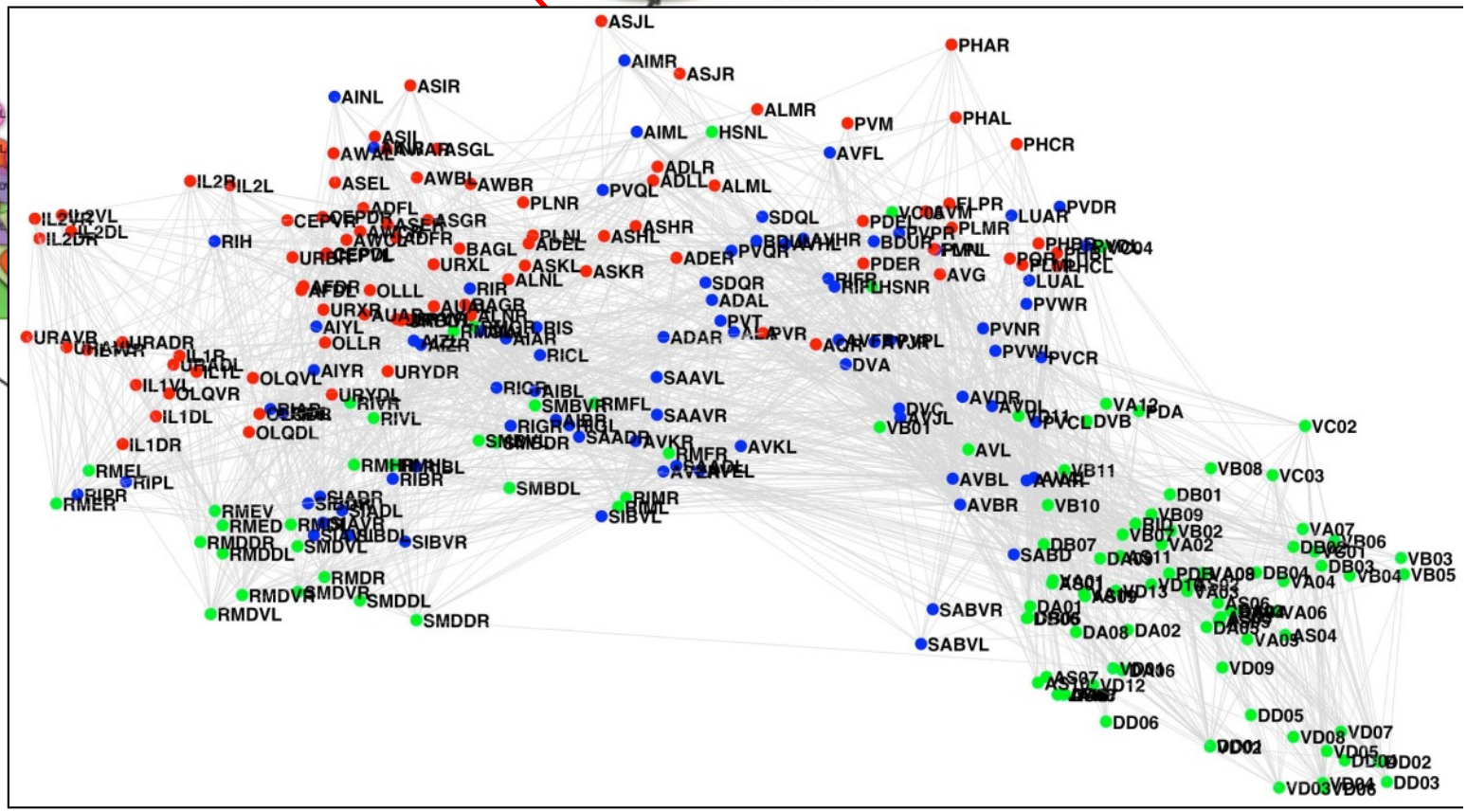


959 cells (Wormatlas



302 neurons with names

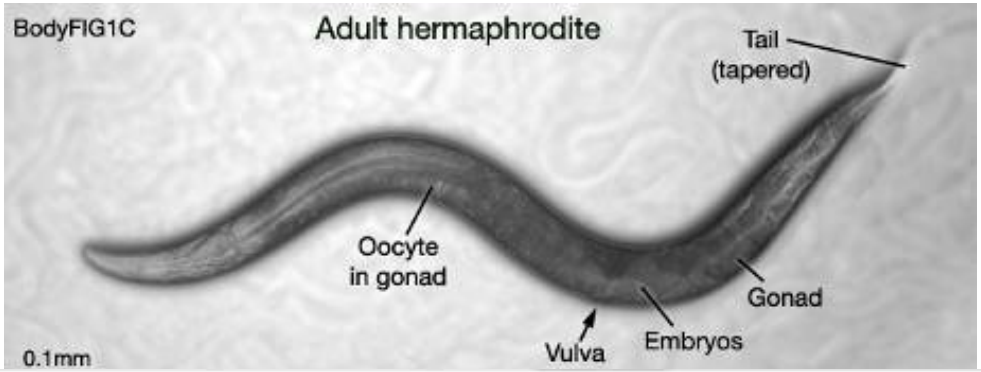
Connectome is already known



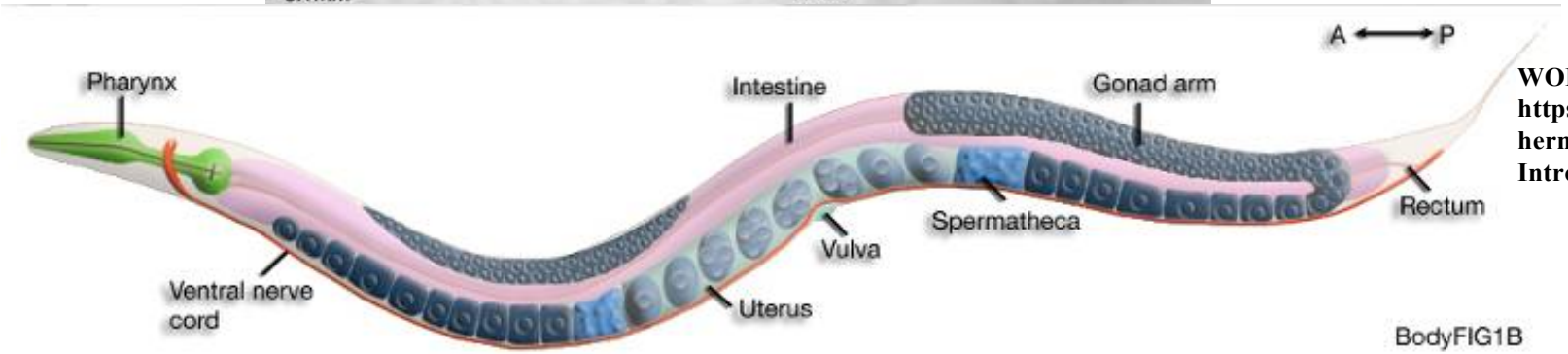
(White et al., *Philos. trans. R. Soc. London Ser. B Biol. Sci.*, 1986, p1-340)

The regulation of behavior by neural circuits can be described in a single-cell resolution

線虫*C. elegans*：脳神経回路の分子・細胞レベルでの研究に適している



WORMLAS
https://www.wormatlas.org/hermaphrodite/introduction/Introframeset.html 9/11



WORMLAS
https://www.wormatlas.org/hermaphrodite/introduction/Introframeset.html 9/11

- 体長約1mmの非寄生性線虫
- 透明
- ～1000個の細胞
- 302個の神経細胞（ニューロン）
- ～18000個の遺伝子

シンプルで解析しやすい
生きたまま体内の細胞を観察できる

⟺ ヒトは1000億個
ヒトは20000～30000個

ヒトと同じ遺伝子を多く持ち、
医学の発展にも役立つ

小さな生物の研究から大きな発見

分子生物学の創始者の１人であるSydney Brenner は1960年代に
線虫C. elegansをモデル生物として選んだ

C. elegansをモデルとした研究の論文が発表されたのは、1973年（PNAS：化学走性）

ノーベル生理学医学賞

＊２００２年受賞：線虫研究者３人
「細胞の中には、死ぬために生まれてくるものもある」
線虫からヒトまで同じ仕組み（生き物の形作りのからくり）

＊２００６年受賞：線虫研究者２人
「二本鎖RNAによる干渉の発見と応用」
線虫からヒトまで同じ仕組み（遺伝子の調節のからくり）

ノーベル化学賞

＊２００８年受賞：線虫研究者１人（他２人）
「GFPの発見と応用」
細胞やタンパク質の標識と医学への応用

線虫において最初に発見された生命現象は多数ある
microRNAの発見など

Sydney Brenner:
線虫研究の創始者

2002年 ノーベル医学・生理学賞

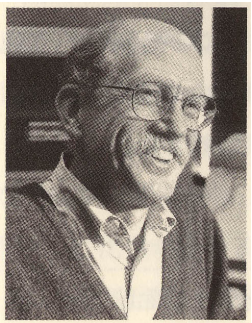
森研究室の学生と
香川弘昭先生とともに

MRC-LMB
アンバー変異
フグ ゲノム
沖縄科学技術大学院大学
（OIST）

2001年9月
日本遺伝学会
お茶の水女子大学

John Sulston:　2002年 ノーベル生理学医学賞

ブレナーLabの博士研究員
サンガーセンター元所長(イギリス)
ヒトゲノム計画(with Robert Waterston：指導教官)



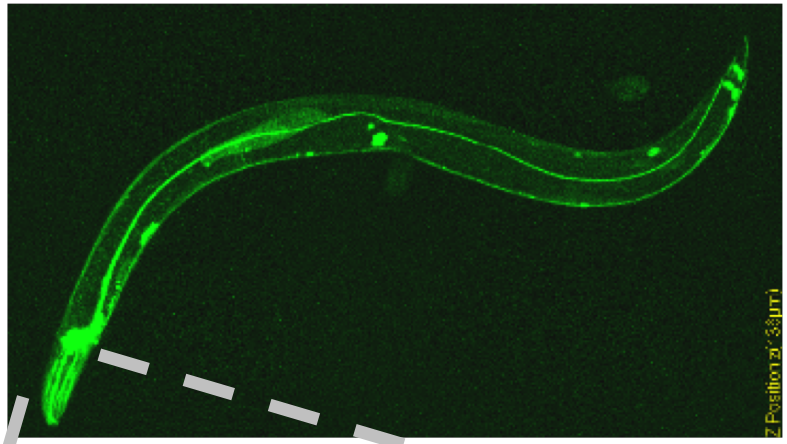
https://www.the-scientist.com/news/60-members-elected-to-nas-55896 2019/9/24

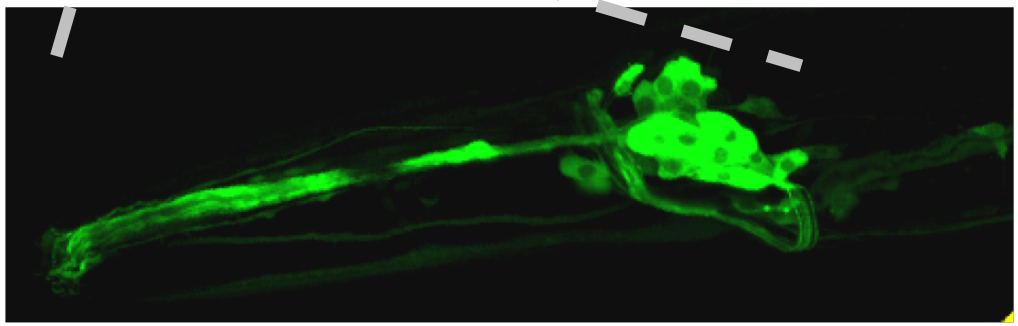
1998年12月
分子生物学会
パシフィコ横浜

GFP シンポジウム　2019 March 17-18

オワンクラゲ
をデザインした
ネクタイ

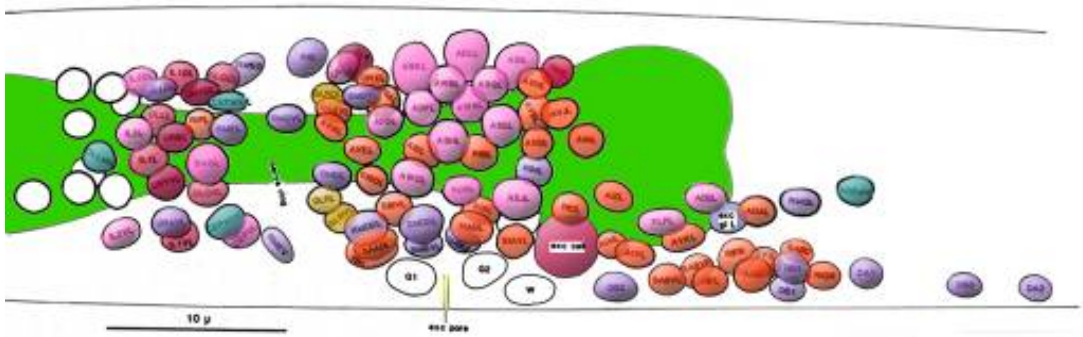
線虫*C. elegans*の神経系は３０２個の神経細胞から構成されている



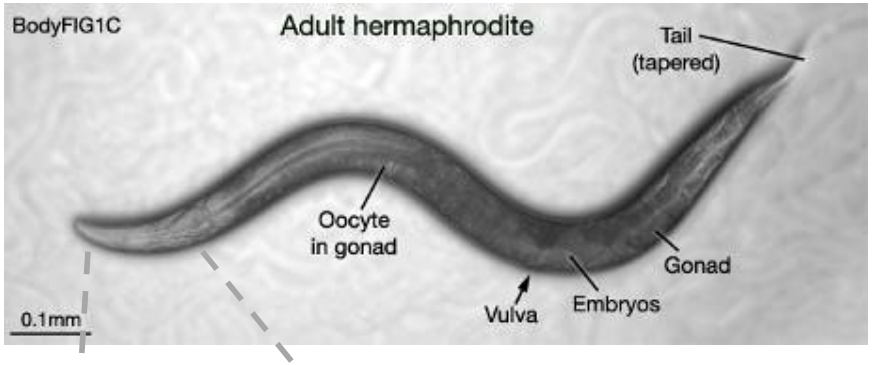


体が透明なため、生きたまま内部まで観察できる。
クラゲ蛍光タンパク（GFP）を始めとした様々な蛍光タンパクを導入

全ての神経細胞が同定されており、1つ1つの神経細胞を明確に解析できる。

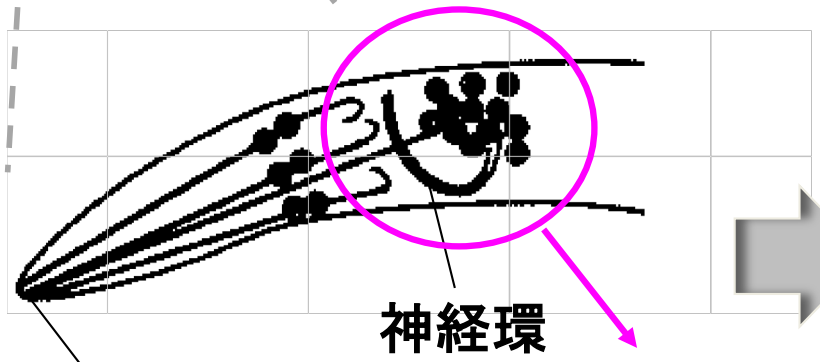


線虫は さまざまな刺激を受容して応答する



感覚 - 入力

温度
味
匂い
接触



神経環

線虫の脳

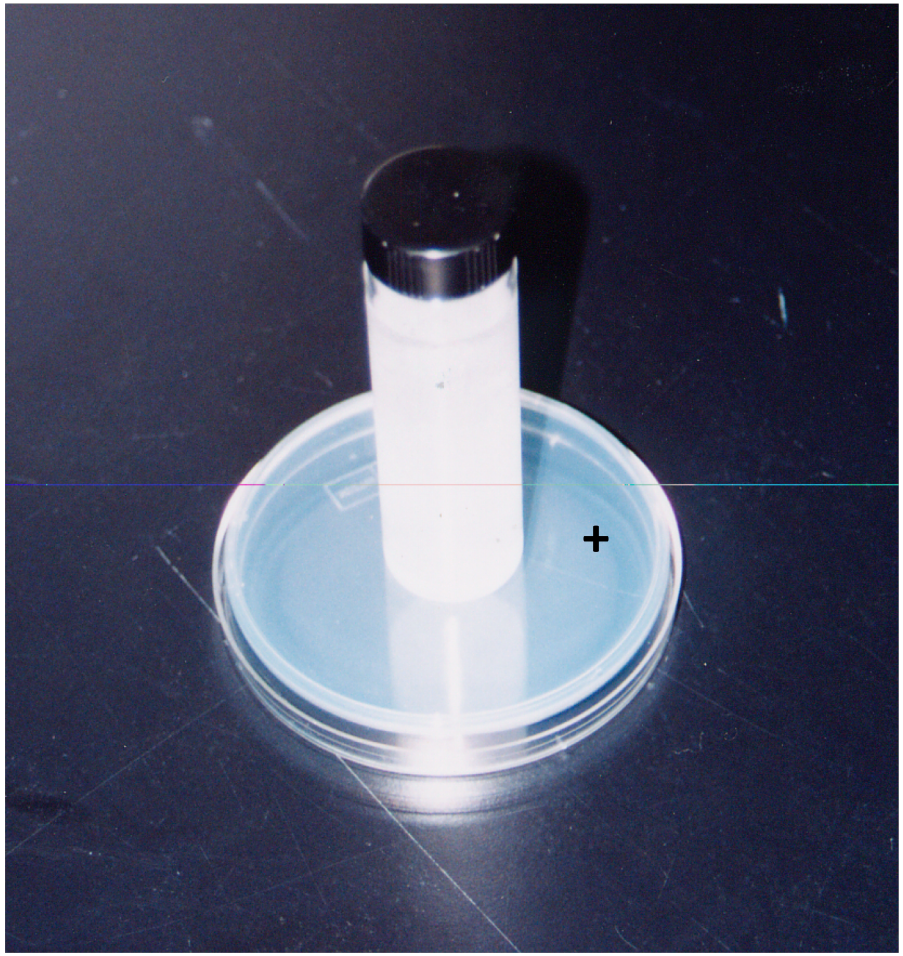
感覚末端
感覚器官

行動 - 出力

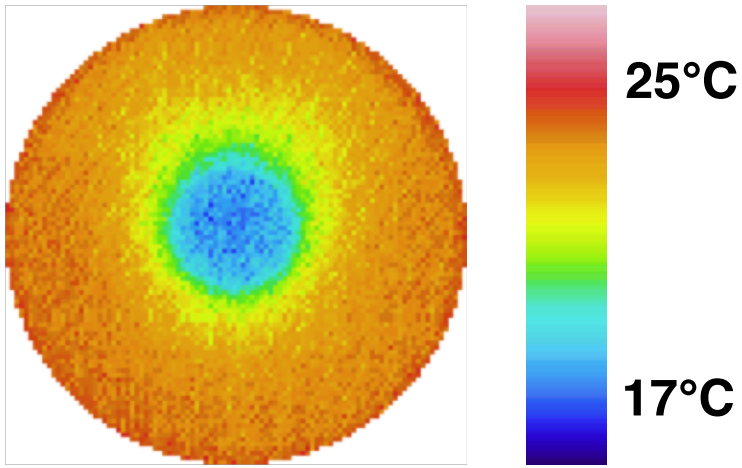
反射

走性

温度走性行動テスト（放射状温度勾配）



温度走性テスト
[Hedgecock and Russell, 1975]

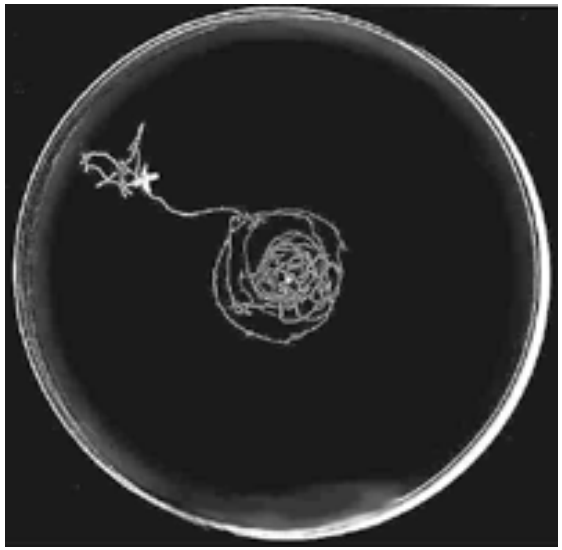


Thermography TVS-610

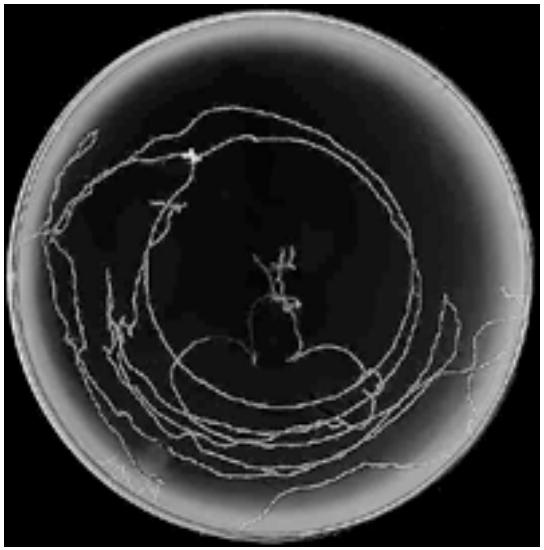
線虫*C. elegans*は過去の飼育温度を記憶できる

餌（大腸菌）を十分与えて飼育
温度勾配のある寒天培地上に置き
１時間程度、自由に行動させた時の線虫が移動した軌跡

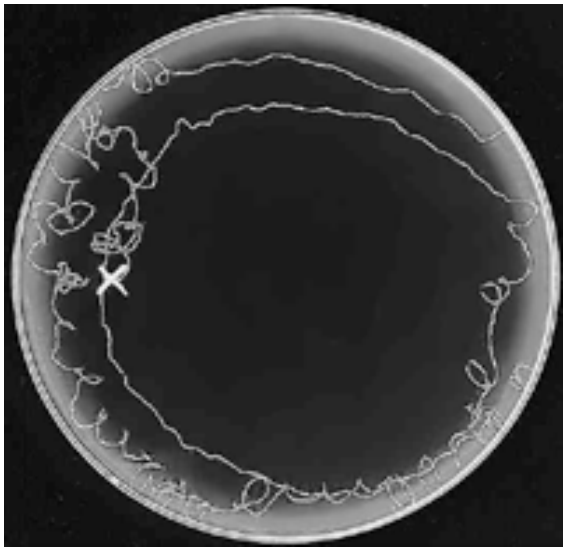
15℃で飼育後



20℃で飼育後



25℃で飼育後

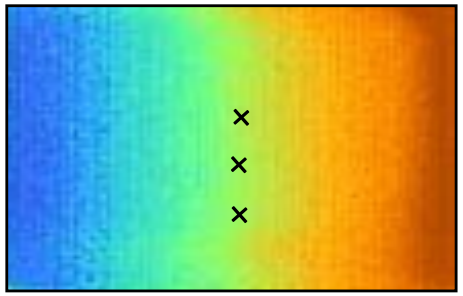


温度勾配上で過去の飼育温度に移動する

温度走性行動テスト（直線状温度勾配）

- 特定の温度で飼育
- 餌(大腸菌)は豊富

→ 3-4hrs →

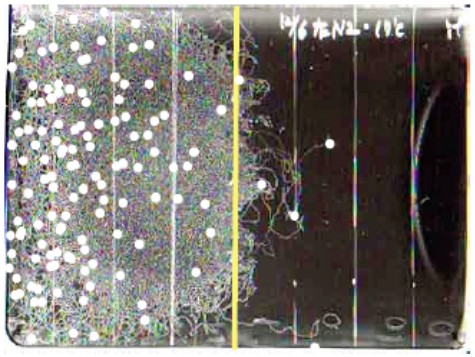


13cm
(温度勾配率~0.45°C/cm)

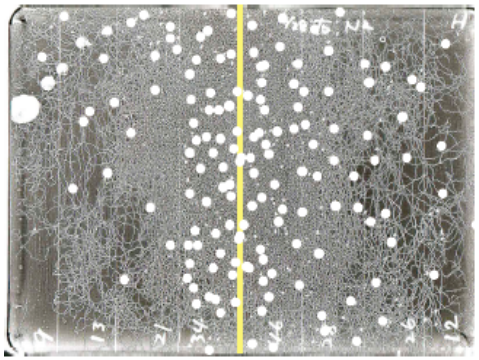
→ 30-60min → 餌を食べて飼育されていた温度へ移動する

飼育されていた温度域周辺へ移動した線虫個体

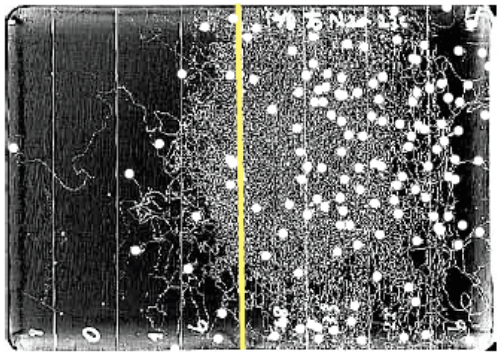
17°C飼育後



20°C飼育後



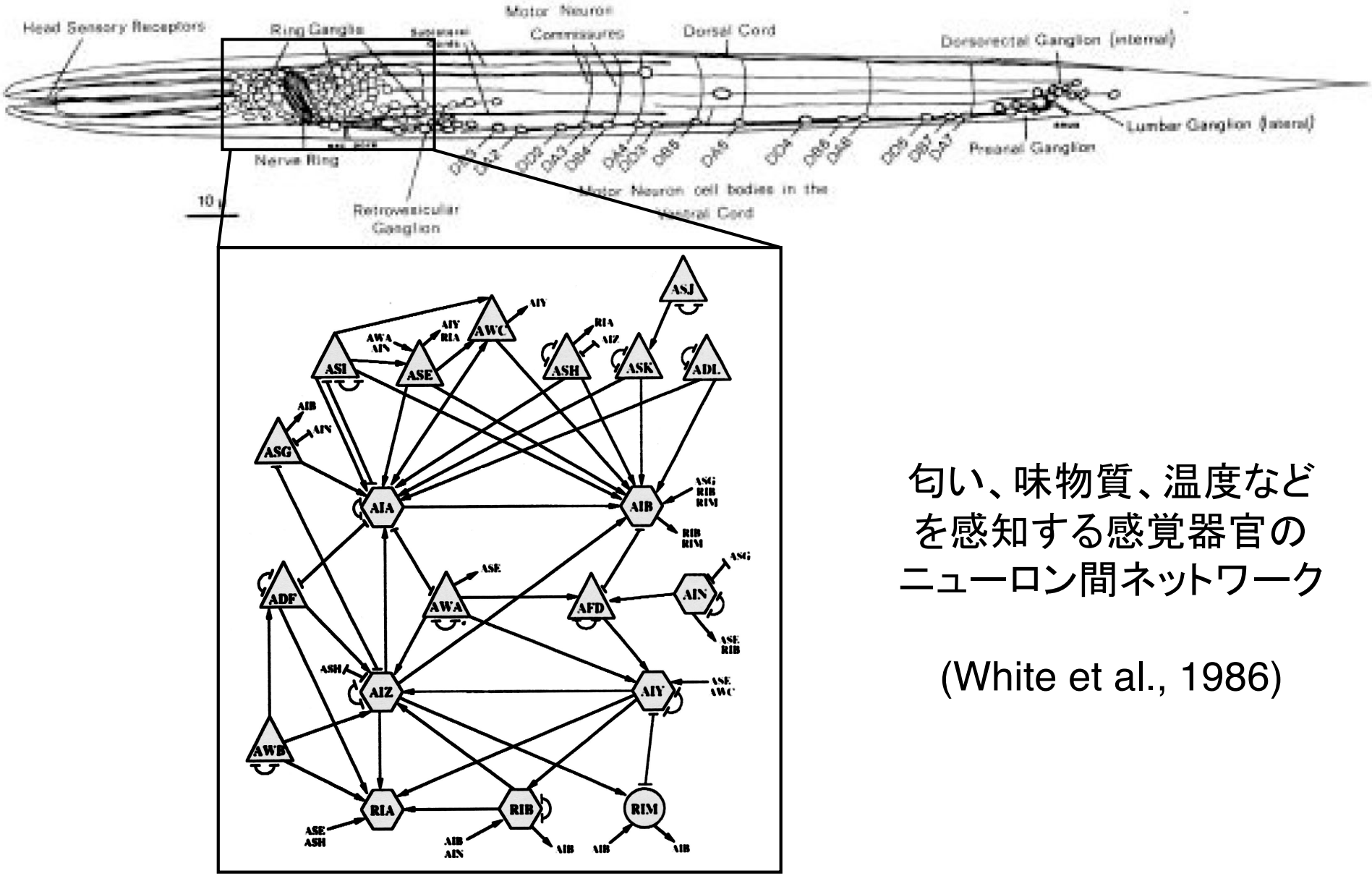
23°C飼育後



[Hedgecock and Russell, *PNAS*, 1975]
[Itoh, Inada et al., *J. Neurosci. Meth,* 2006]

温度走性：過去の飼育温度によって、好みの温度が可逆的に変化することがわかる行動

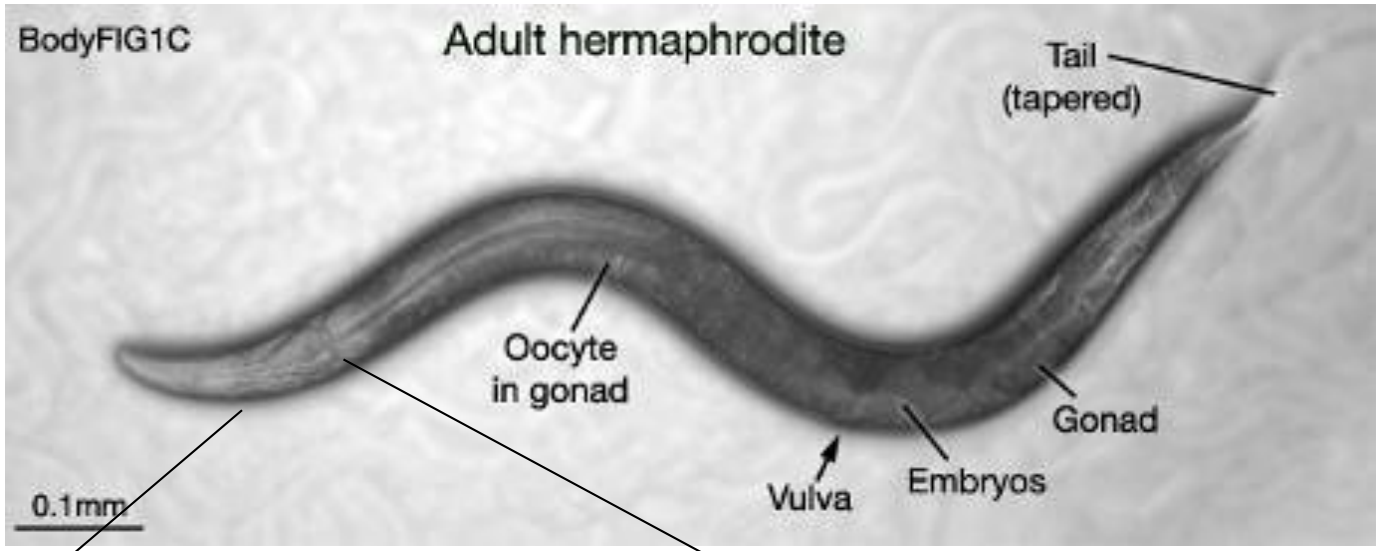
線虫では全てのニューロン（302個）のシナプス結合が分かっている

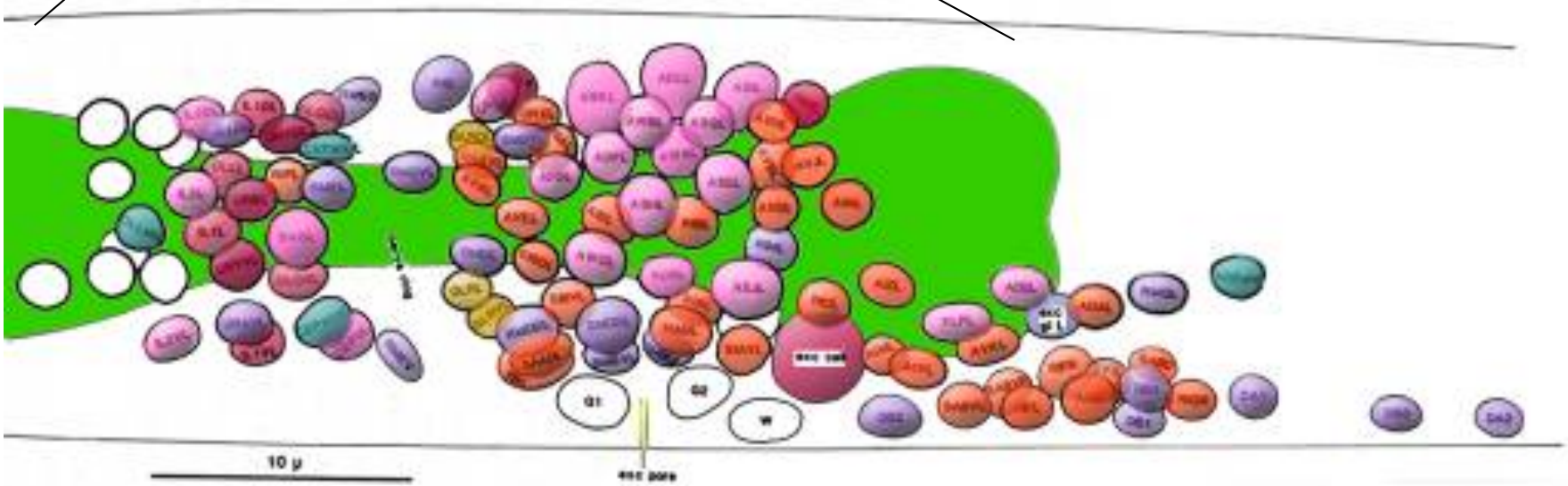


匂い、味物質、温度などを感知する感覚器官のニューロン間ネットワーク

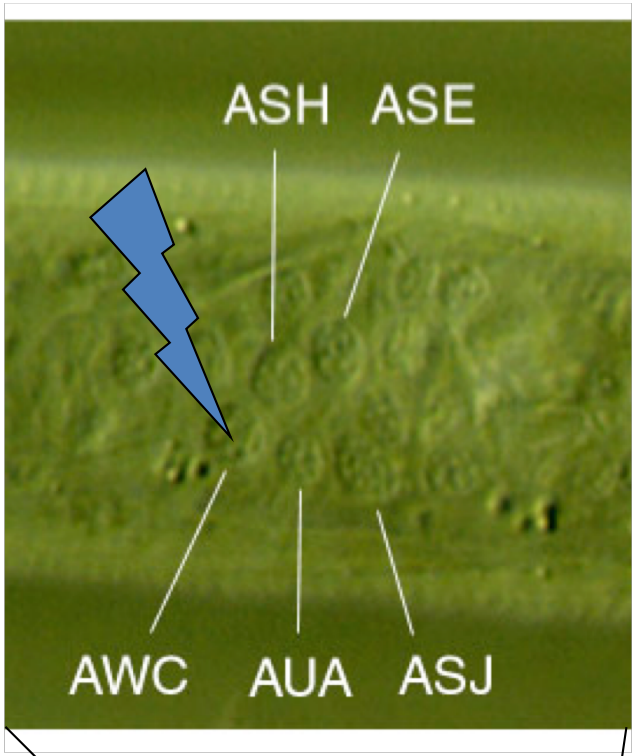
(White et al., 1986)

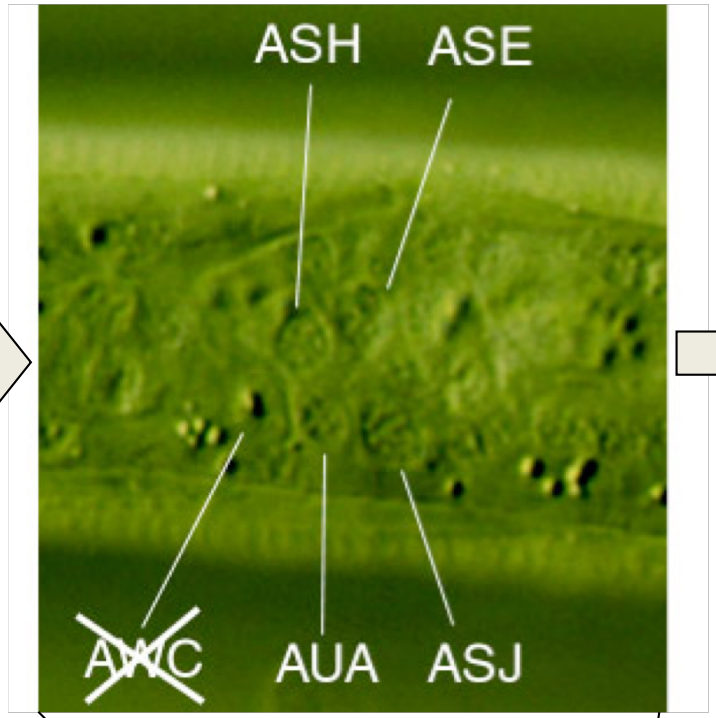
レーザー照射による細胞破壊実験





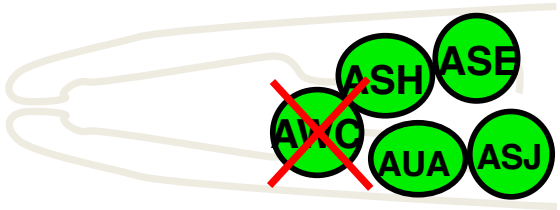
レーザー破壊後、温度走性行動に異常があるか？





温度走性行動に
変化が見られるか
観察

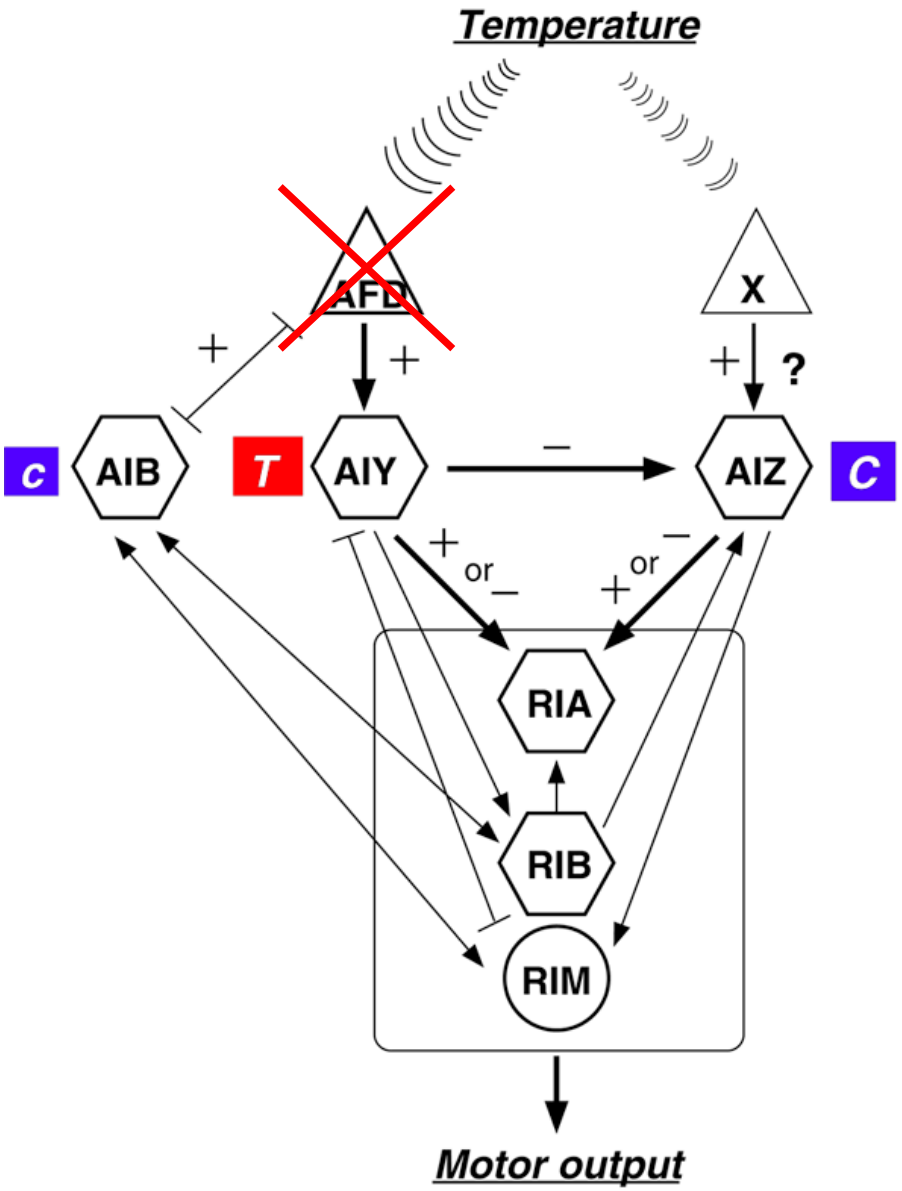
頭部



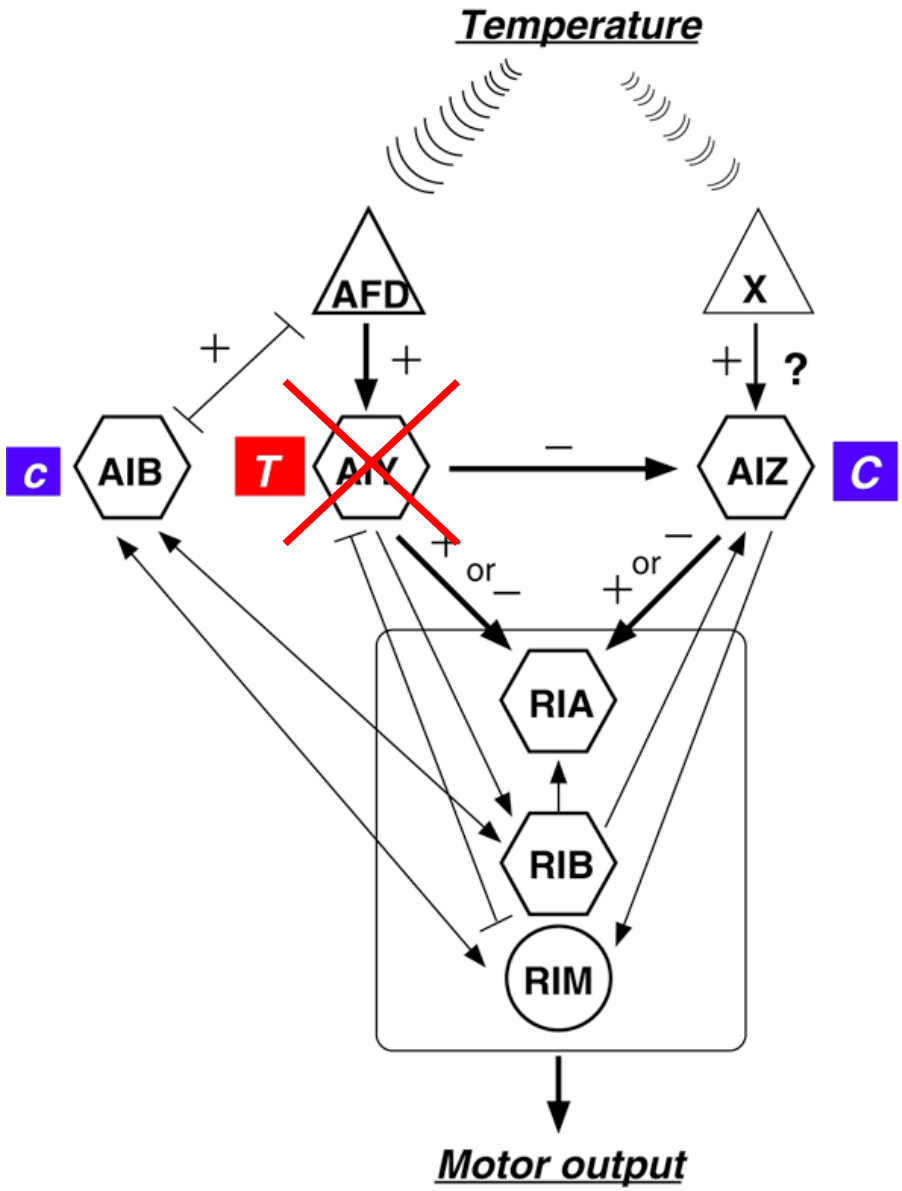
温度無走性

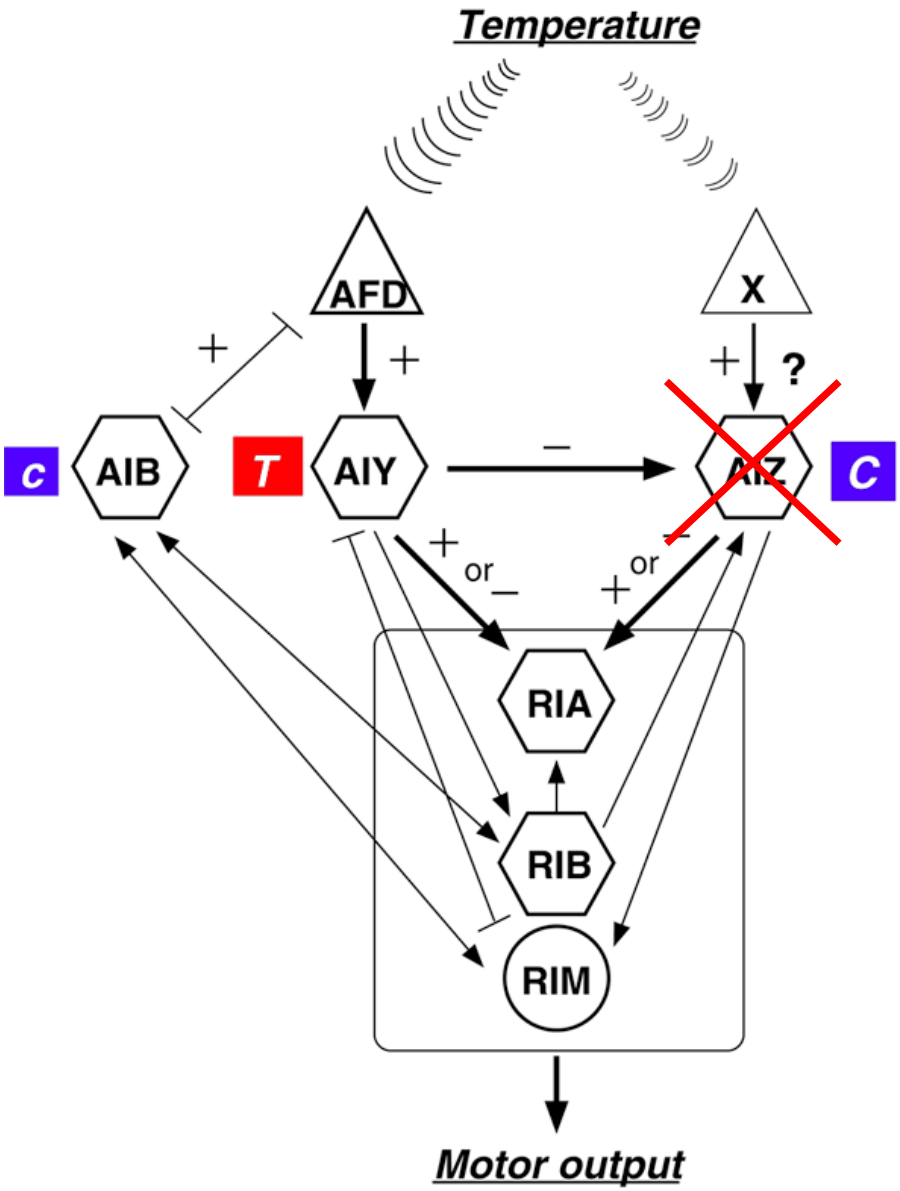
温度無走性/好冷性

好冷性



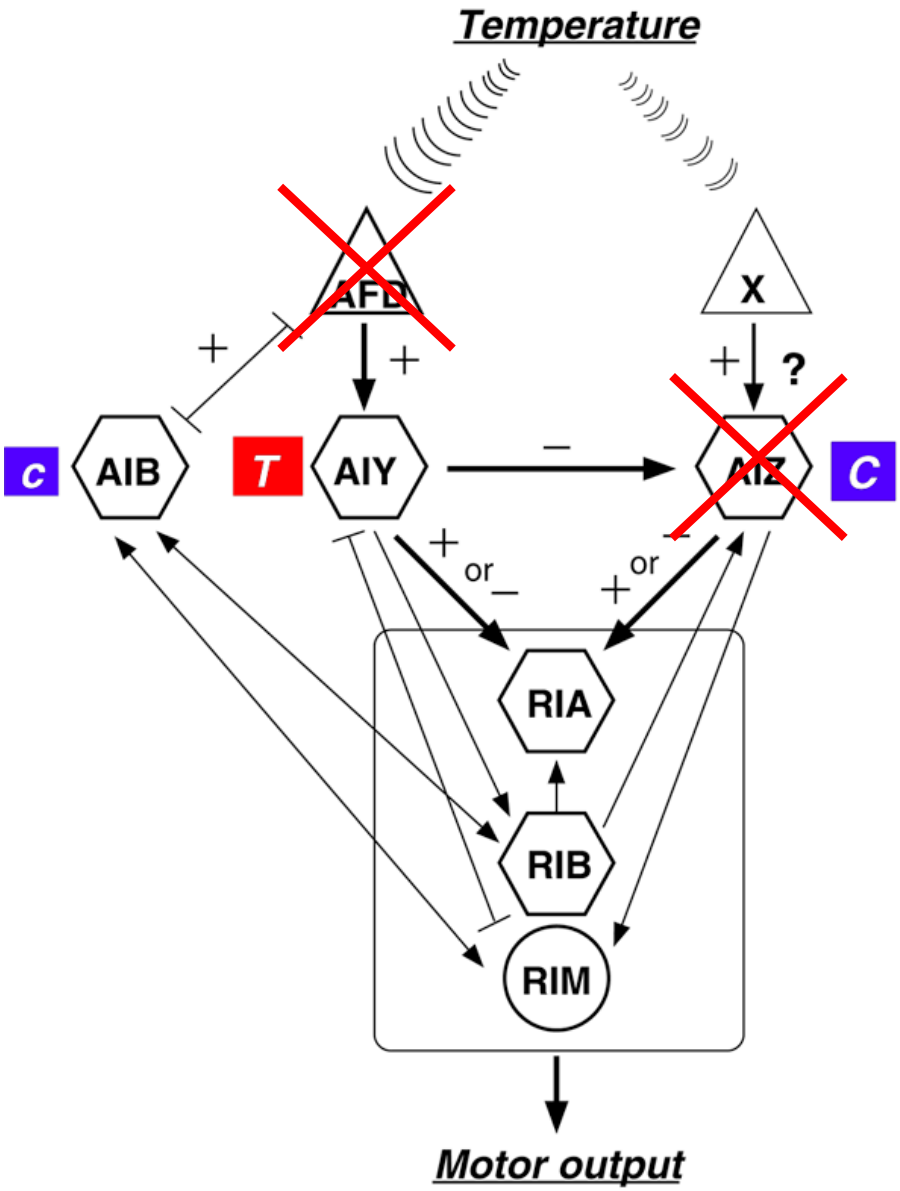
好冷性


Temperature
AFD
X
+
+
+
?
c
AIB
T
AIY
−
AIZ
C
+
or
−
+
or
−
RIA
RIB
RIM
Motor output

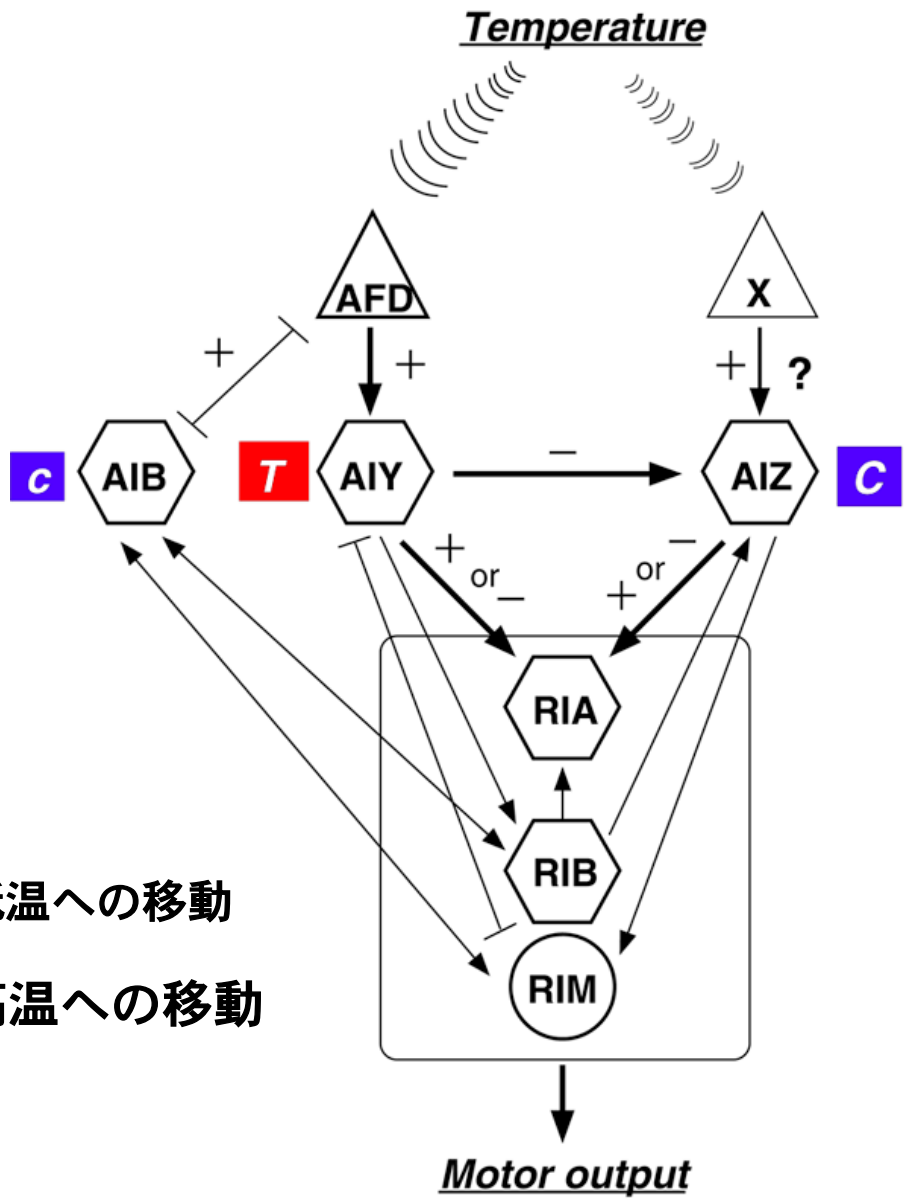

Temperature
AFD
X
+
+
+
?
C
AIB
T
AIY
−
AIZ
C
+ or −
+ or −
RIA
RIB
RIM
Motor output

好熱性

温度無走性


Temperature
AFD
X
+
+
+
?
c
AIB
T
AIY
−
AIZ
C
+ or −
+ or −
RIA
RIB
RIM
Motor output

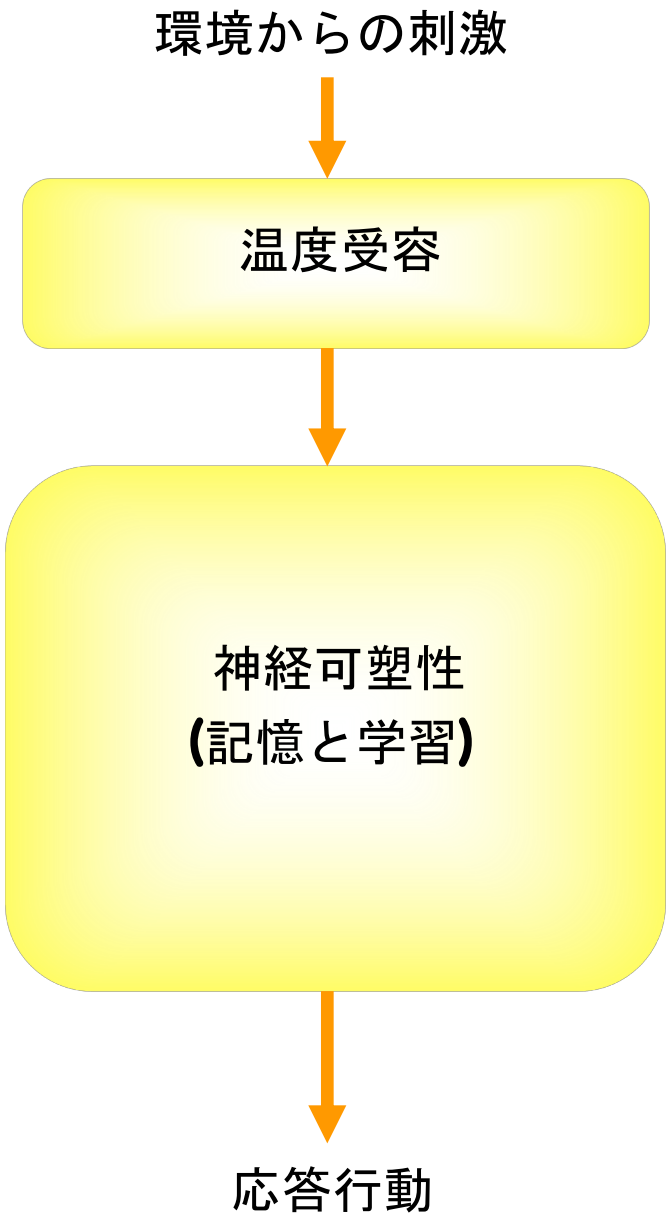
レーザー照射による細胞殺傷実験の結果から
提唱された温度走性の神経回路モデル(1995年に発表)



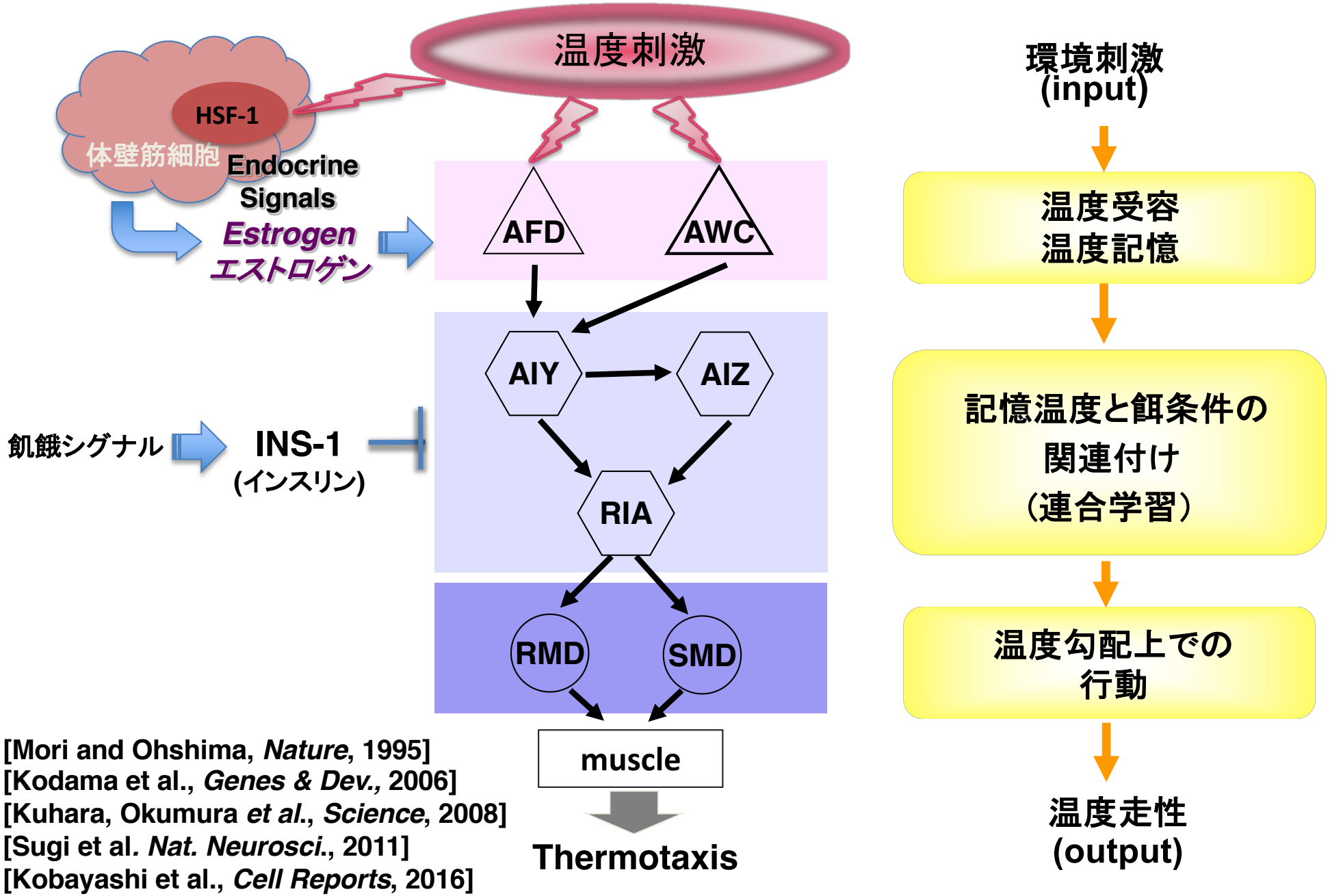
C -低温への移動

T -高温への移動

[Mori and Ohshma, Nature, 1995]

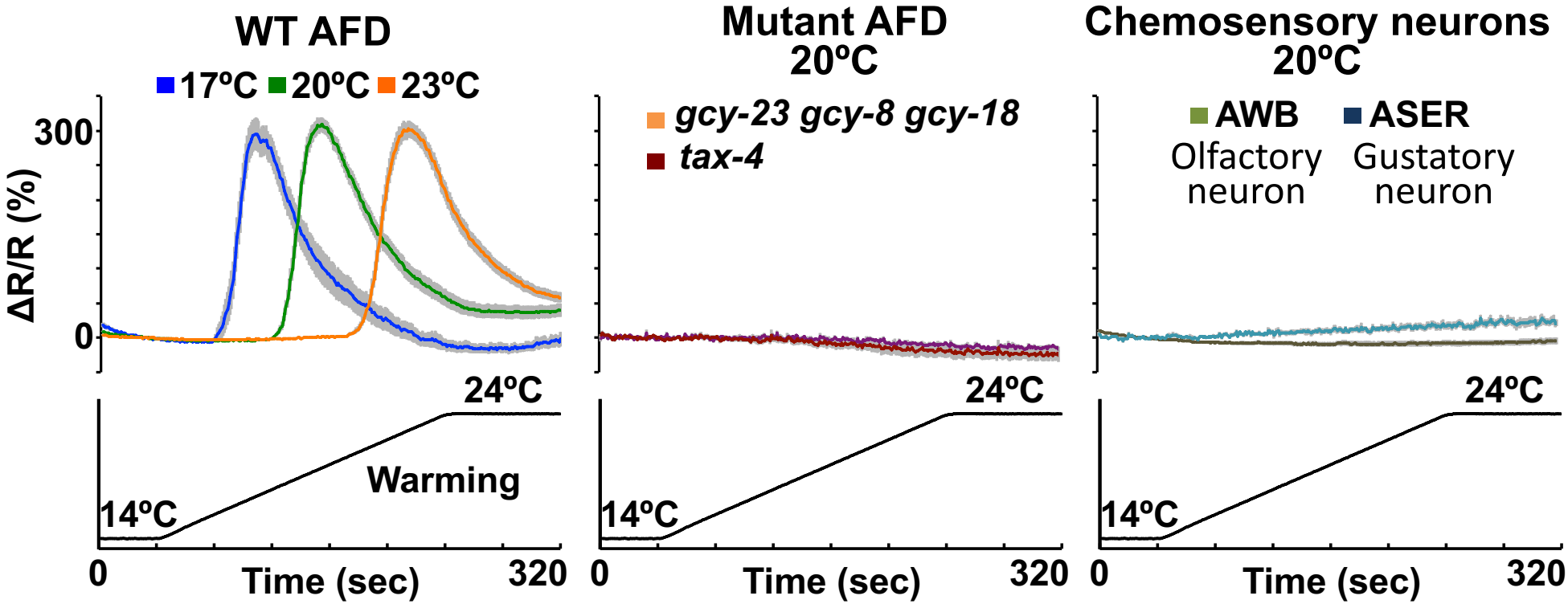


温度走性神経回路 – モデル提唱から20年を経て

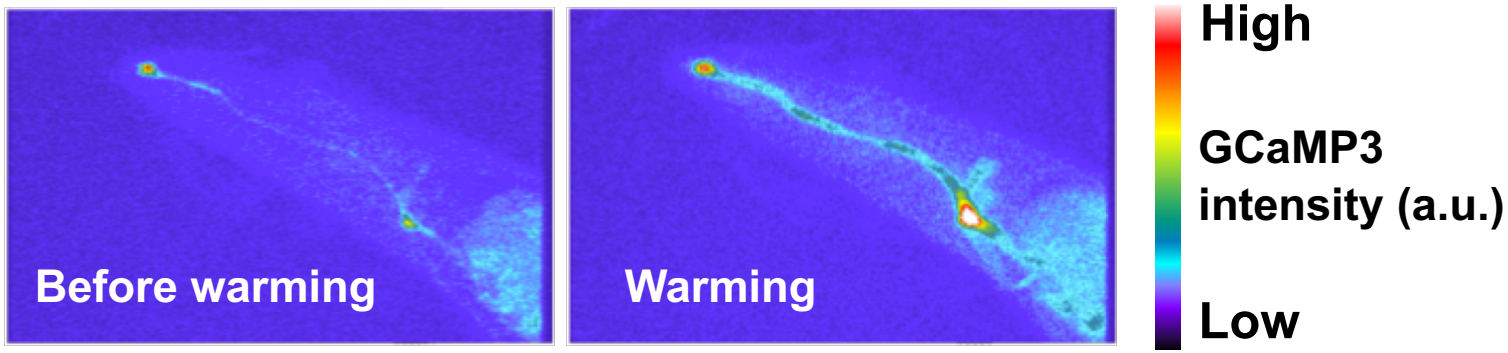


[Mori and Ohshima, *Nature*, 1995]
[Kodama et al., *Genes & Dev.*, 2006]
[Kuhara, Okumura *et al.*, *Science*, 2008]
[Sugi et al. *Nat. Neurosci.*, 2011]
[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

AFD neuron responds to a threshold temperature that was set by cultivation temperature

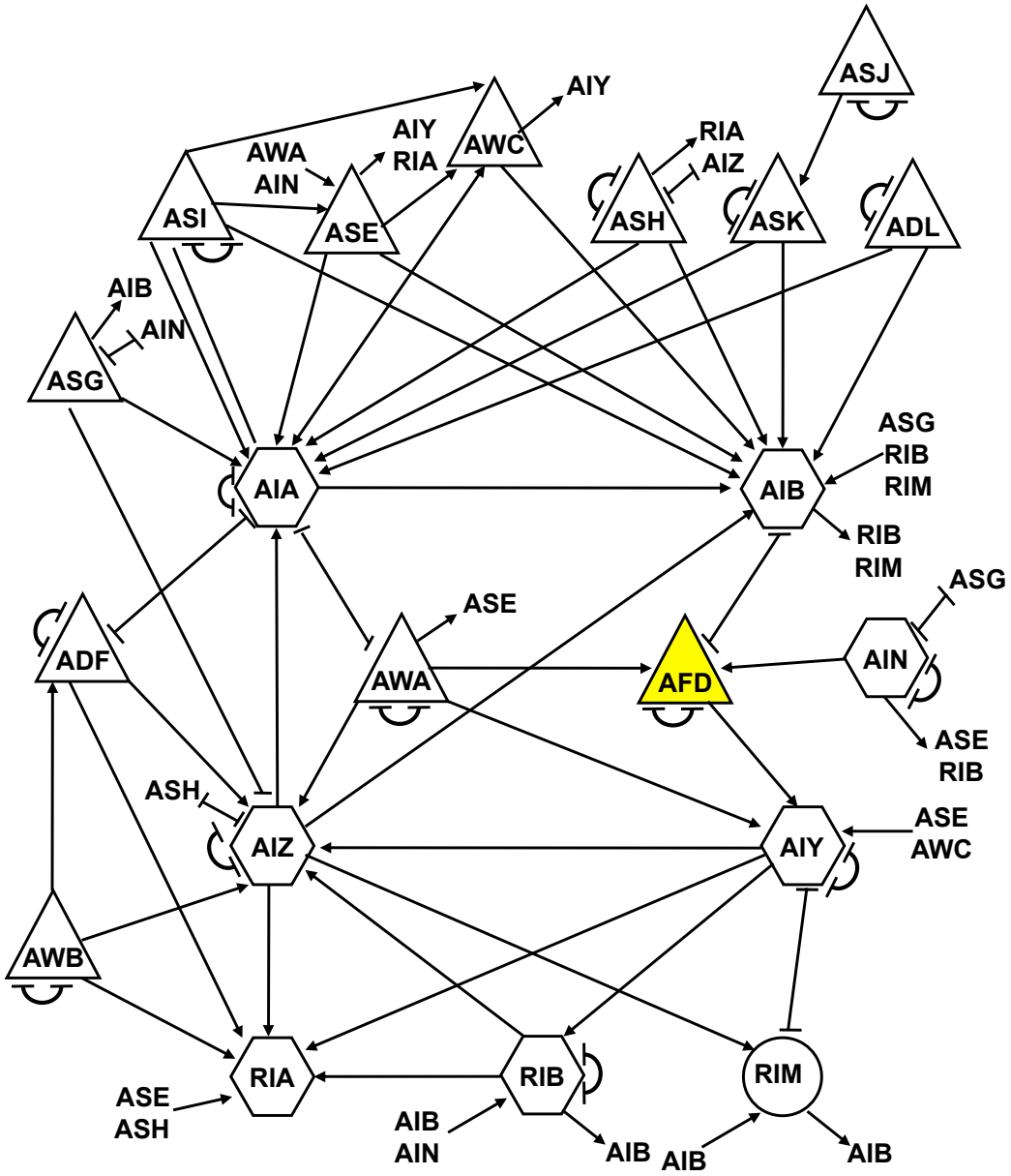


Ca^{2+} imaging of AFD
(gcy-8p::GCaMP3)



[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

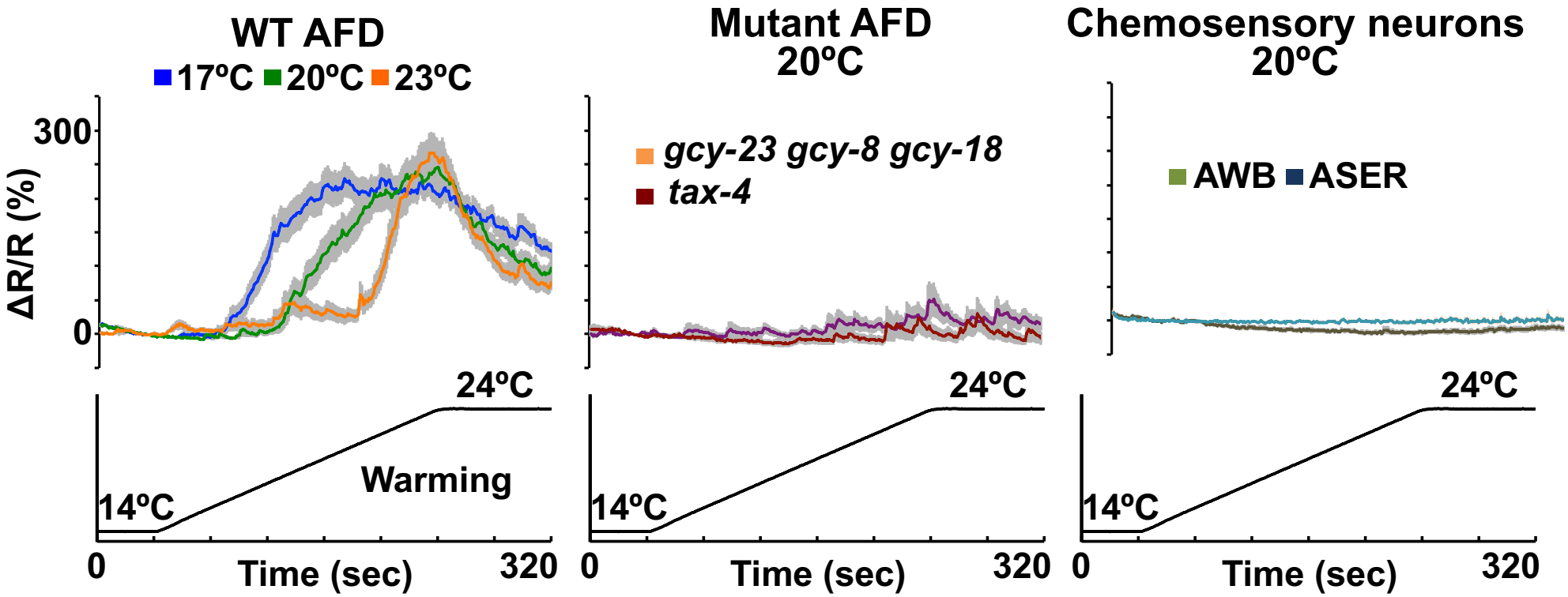
AFD neurons are a part of neural circuits



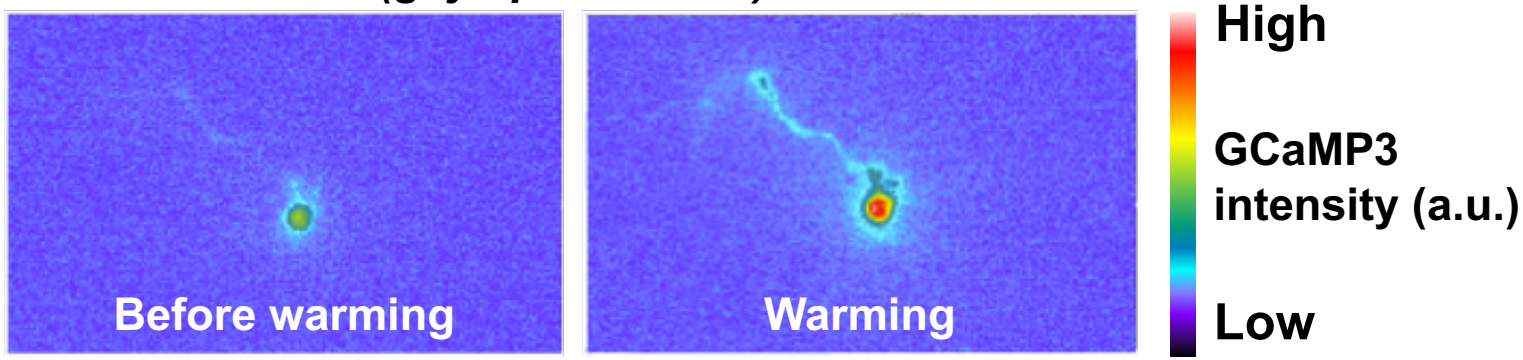
Can an isolated AFD neuron remember temperature?

Cultured AFD neurons

Cultured AFD neurons remember the temperature



Ca^{2+} imaging of AFD
(gcy-8p::GCaMP3)



[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

Cultured AFD cells enabled to reform a new thermal memory

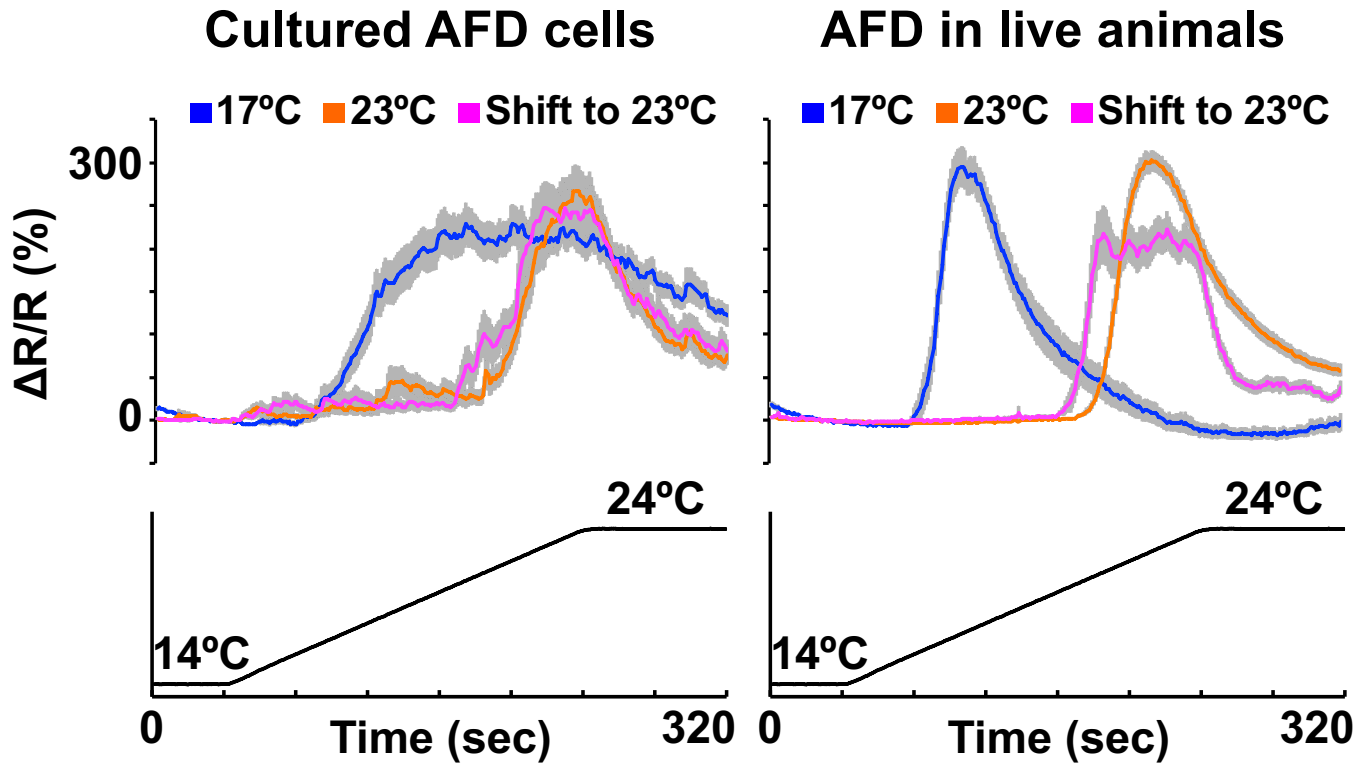
Culture at 17ºC

↓ Shift

Culture at 23ºC

↓ 6 hours

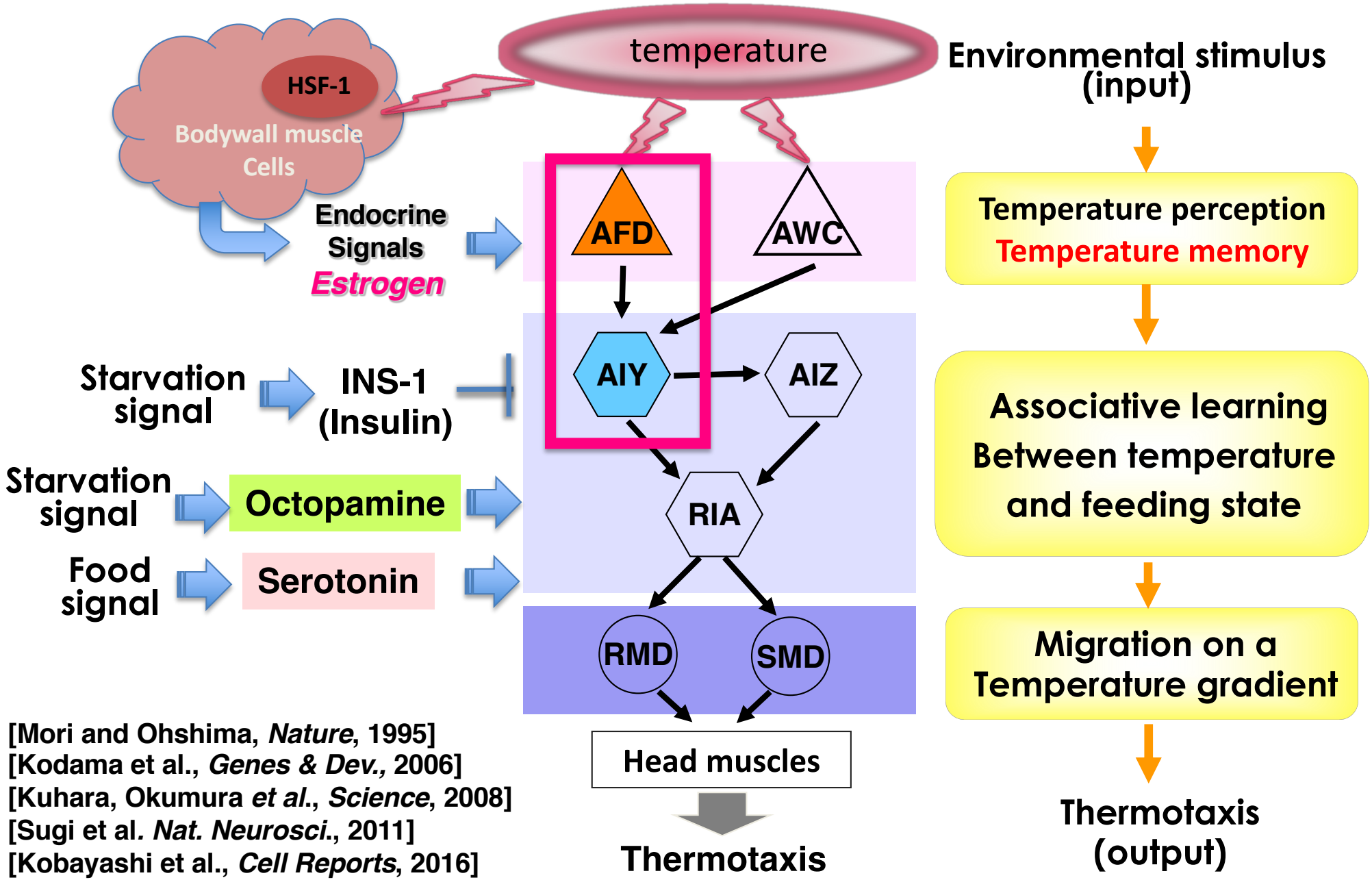
Ca^{2+} imaging



Memory formation is an innate property of AFD neuron

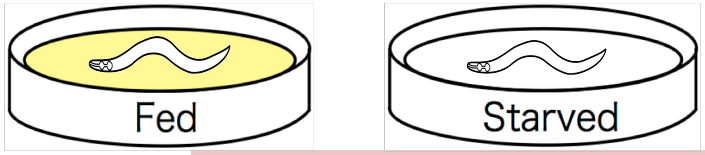
[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

Monoamines (octopamine, Serotonin) regulate dynamics of the circuit

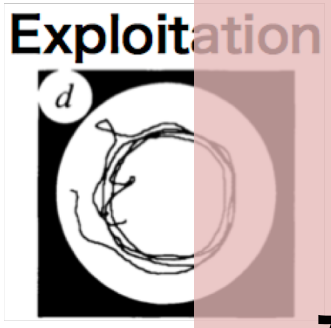


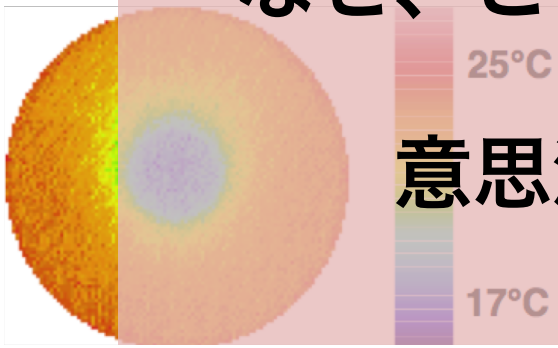
[Mori and Ohshima, *Nature*, 1995]
[Kodama et al., *Genes & Dev.*, 2006]
[Kuhara, Okumura *et al.*, *Science*, 2008]
[Sugi et al. *Nat. Neurosci.*, 2011]
[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

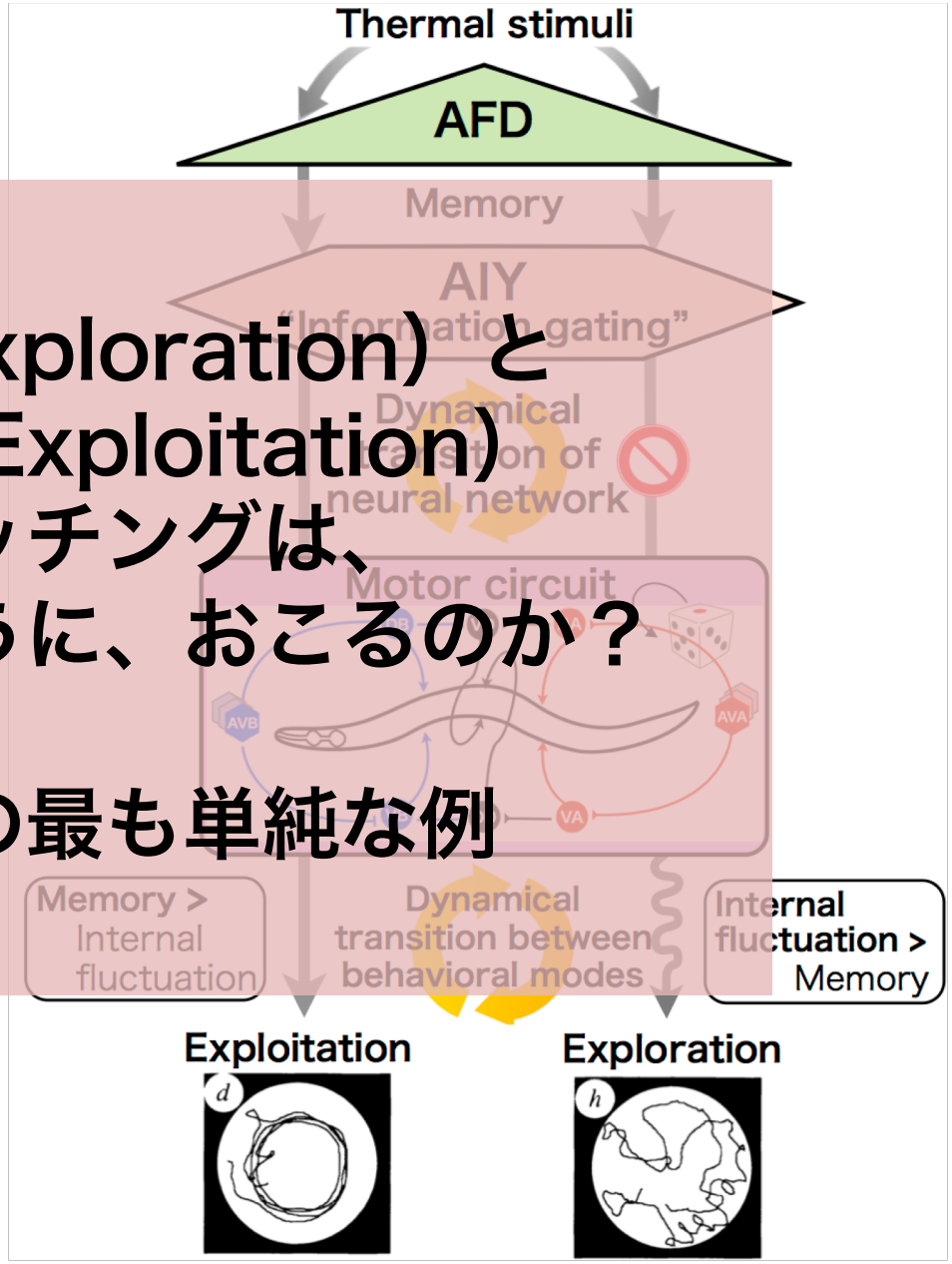
AIY acts as a natural input-pass filter for gating information from AFD



or Fed + Octopamine





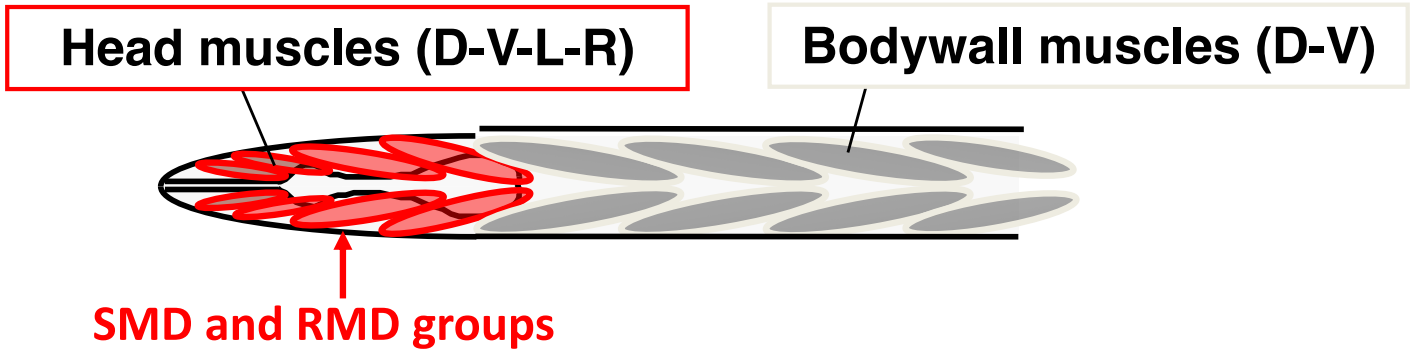


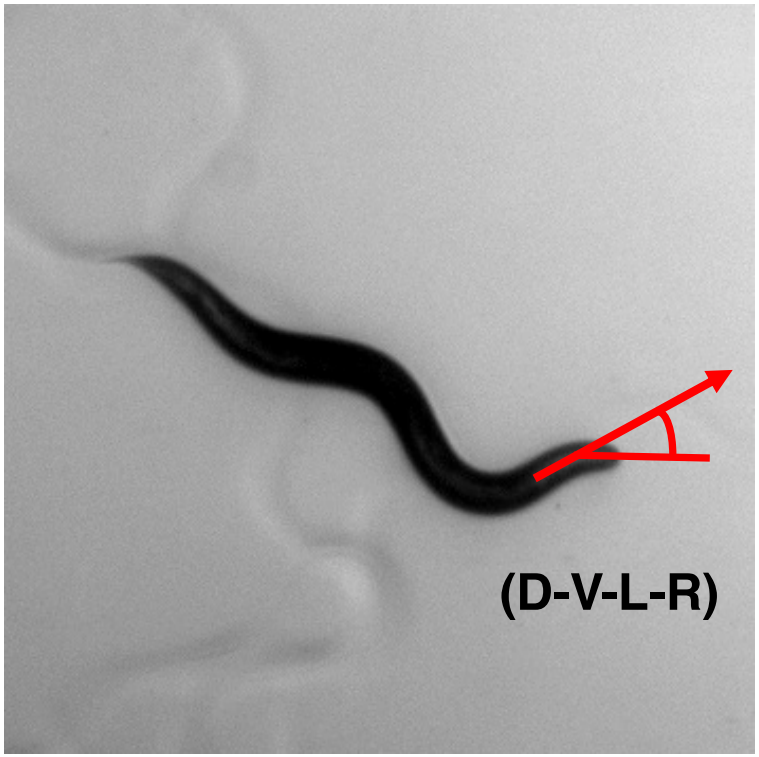
探索行動(Exploration) と
搾取行動（Exploitation）
のスイッチングは、
なぜ、どのように、おこるのか？

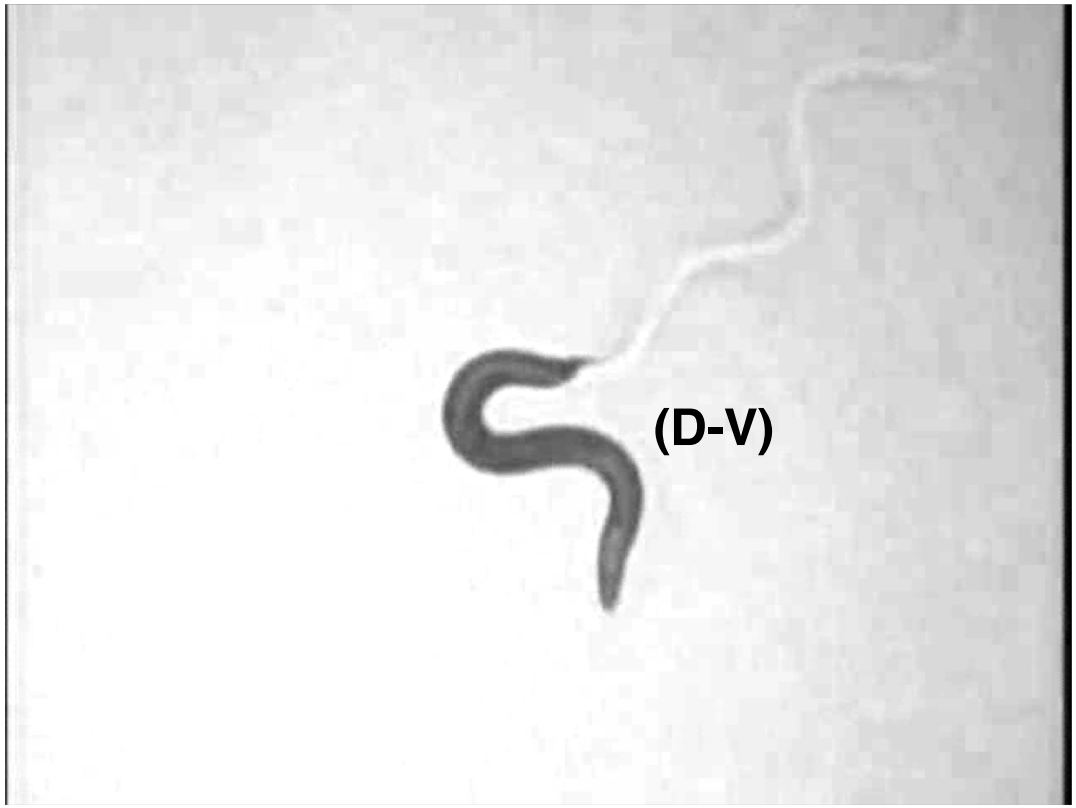
意思決定の最も単純な例

Information filtering causes transition between exploration & exploitation

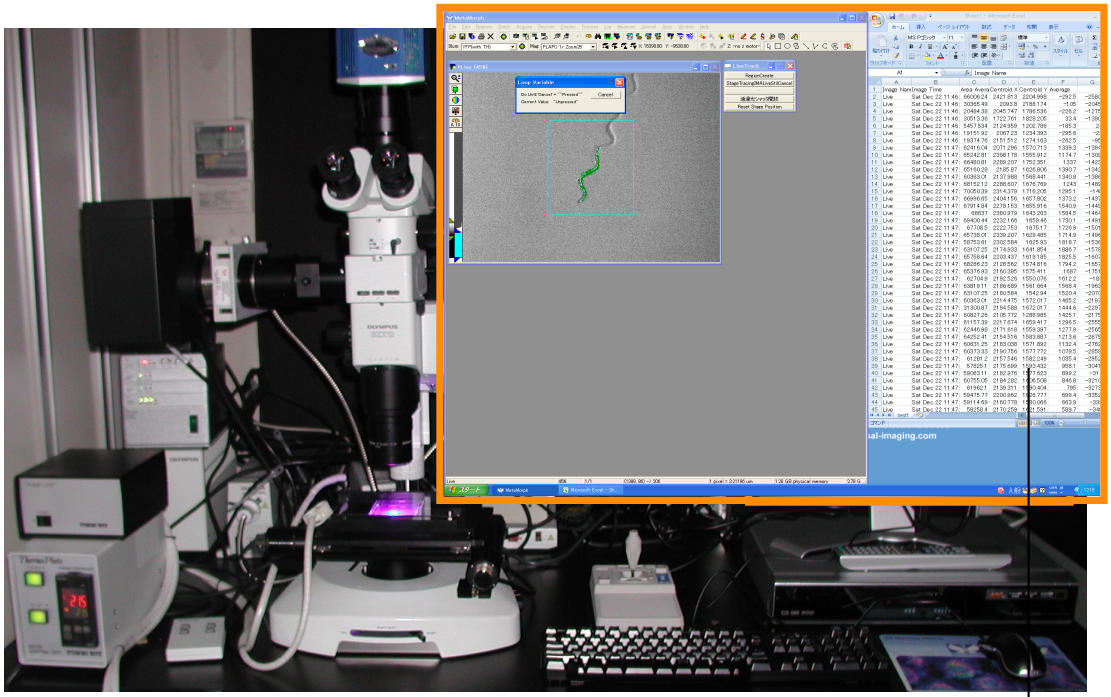
SMD and RMD moterneurons regulate head muscles





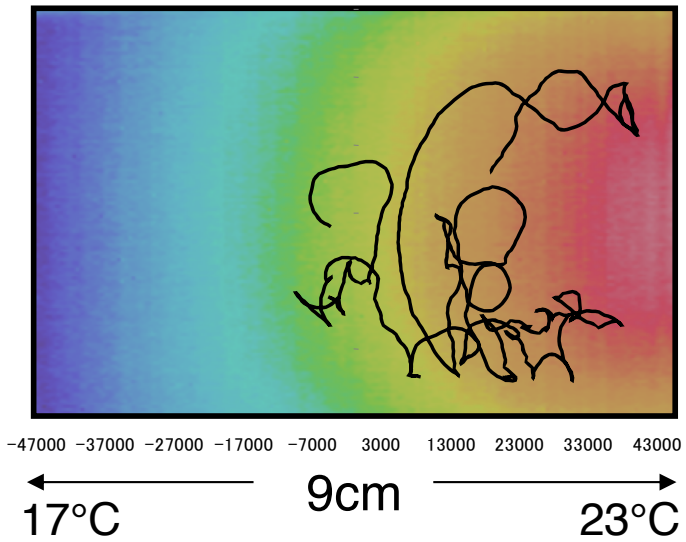


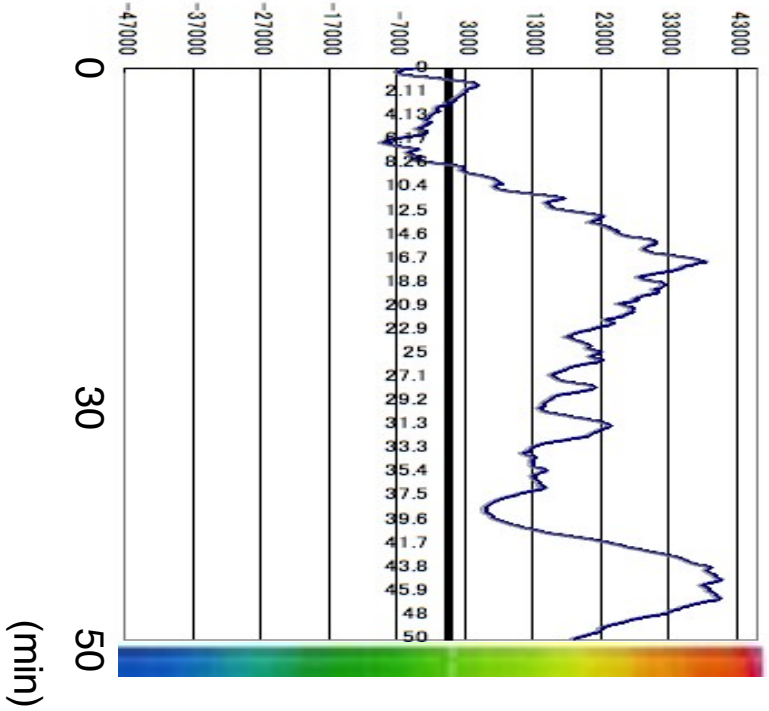
Auto-tracking of an animal during thermotaxis

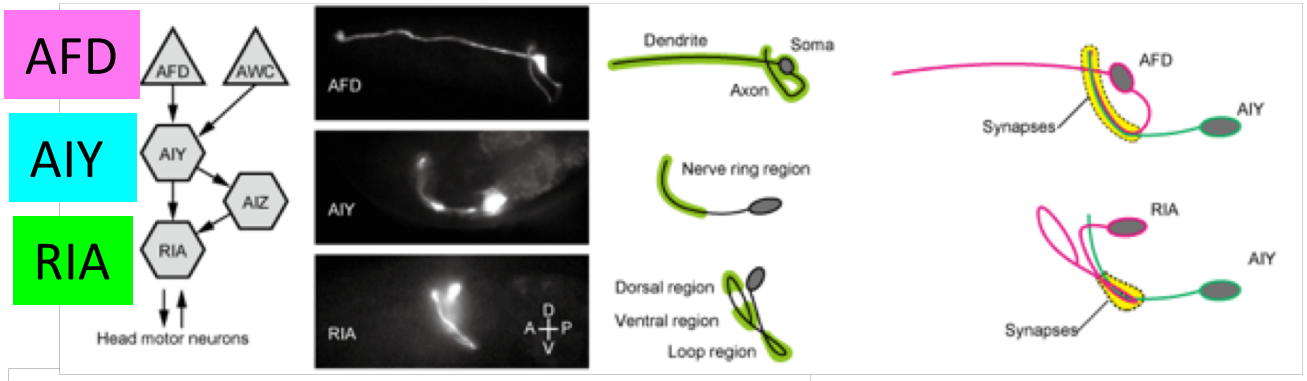


Time &
Position

track of an animal

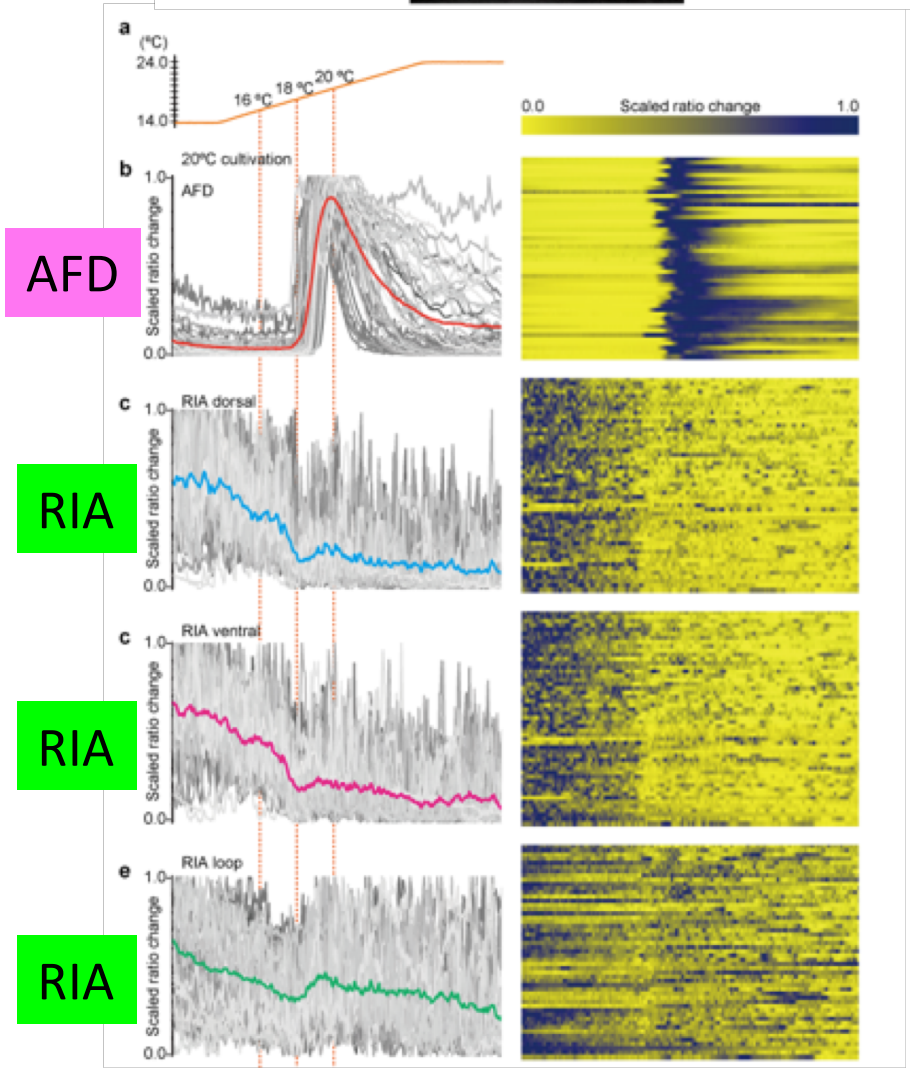


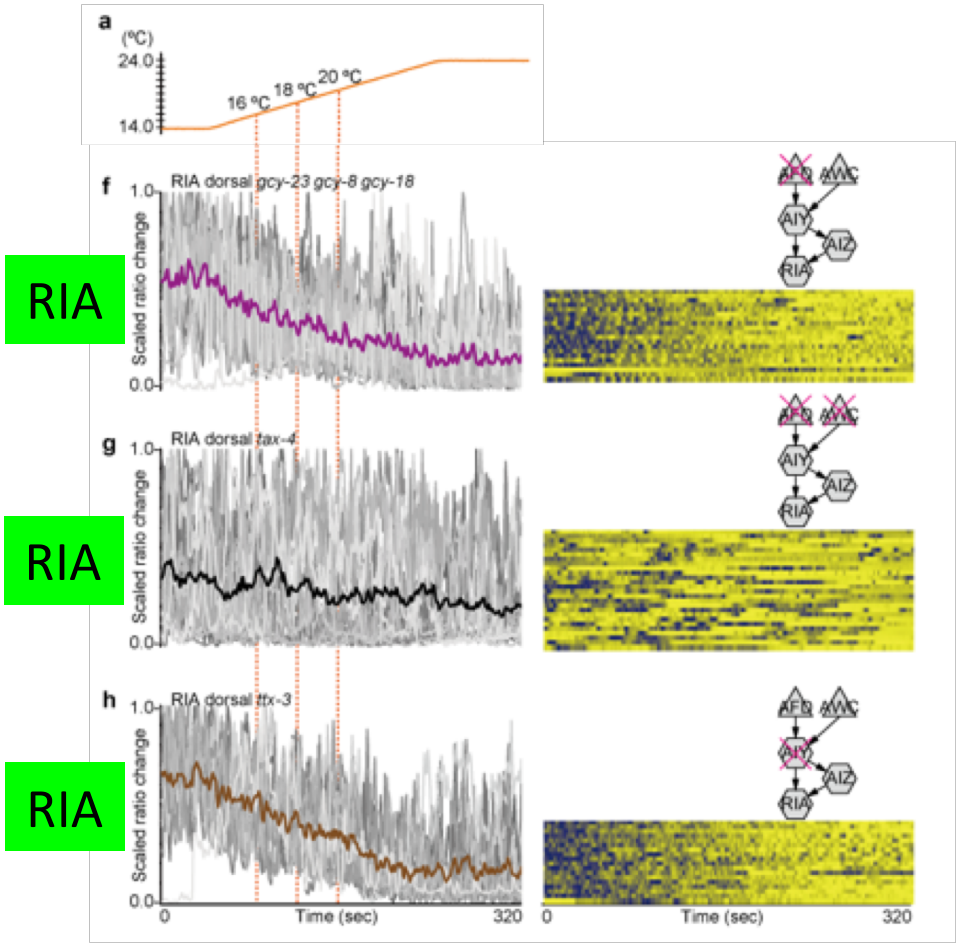




AFD → AIY

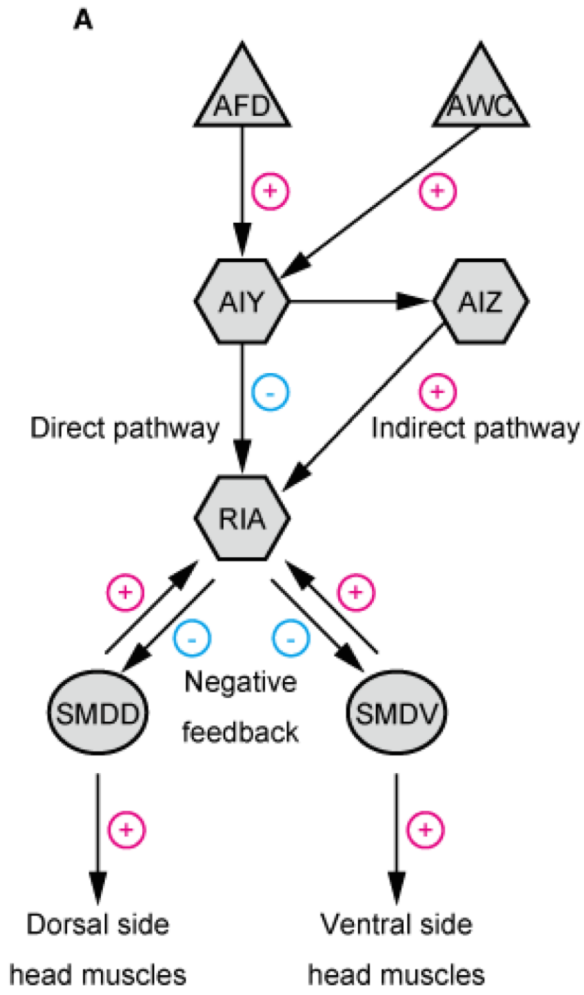
AIY → RIA

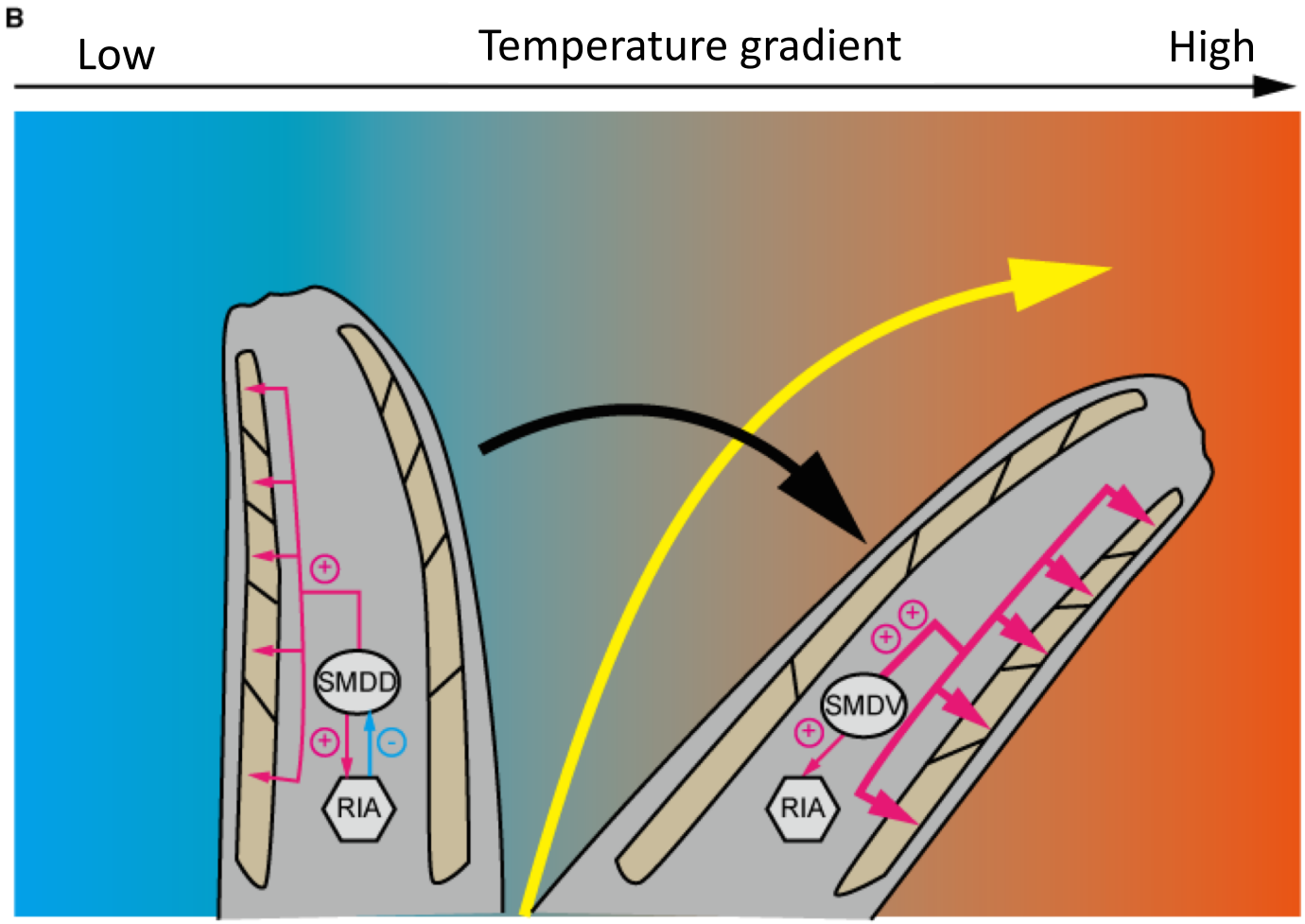




[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

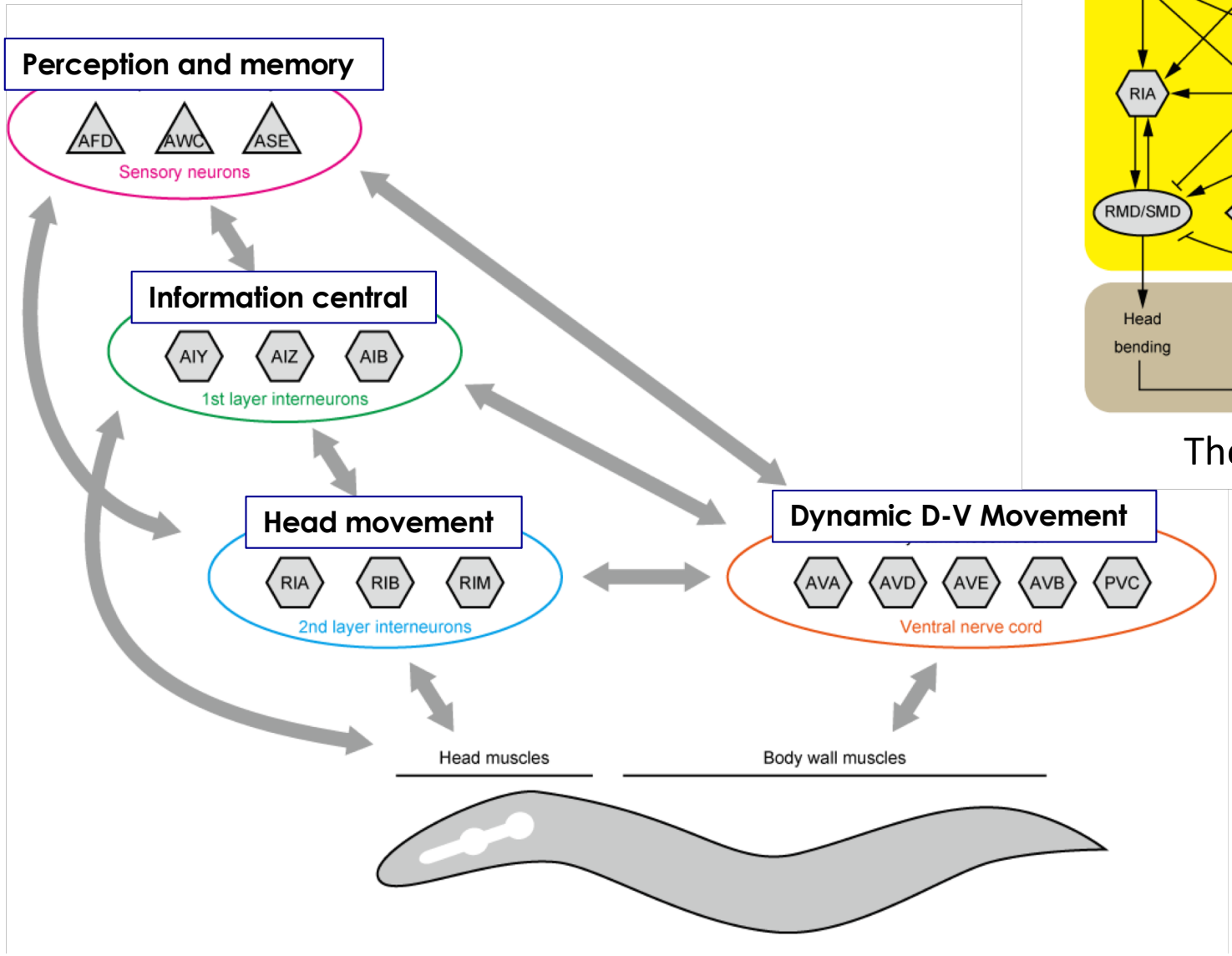
Our current Model I :
Thermal memory in AFD regulates stochastic activity of downstream neuron RIA to change head bending, thereby regulating Isothermal tracking

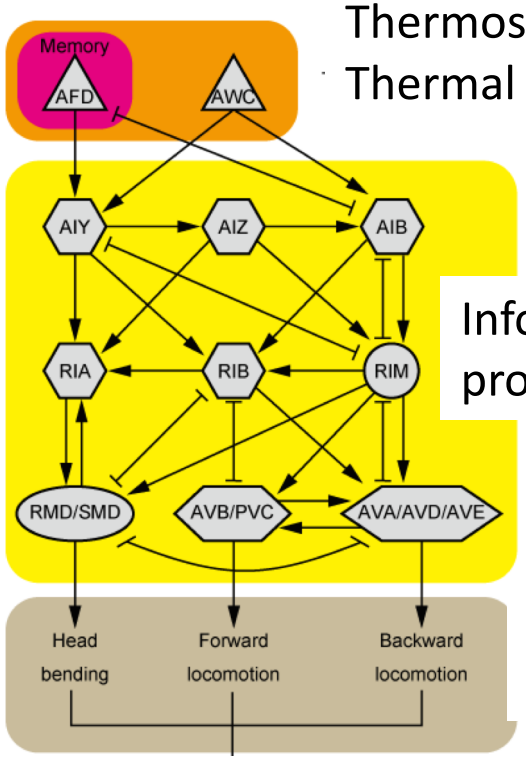




Calcium Imaging of RIA and head movement was reported by other group [Hendricks et al., Nature, 2012]

Our model II:
Activity states of head neurons regulate activity states of command neurons that further regulate D-V motor-circuits



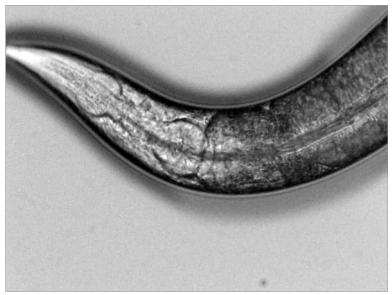


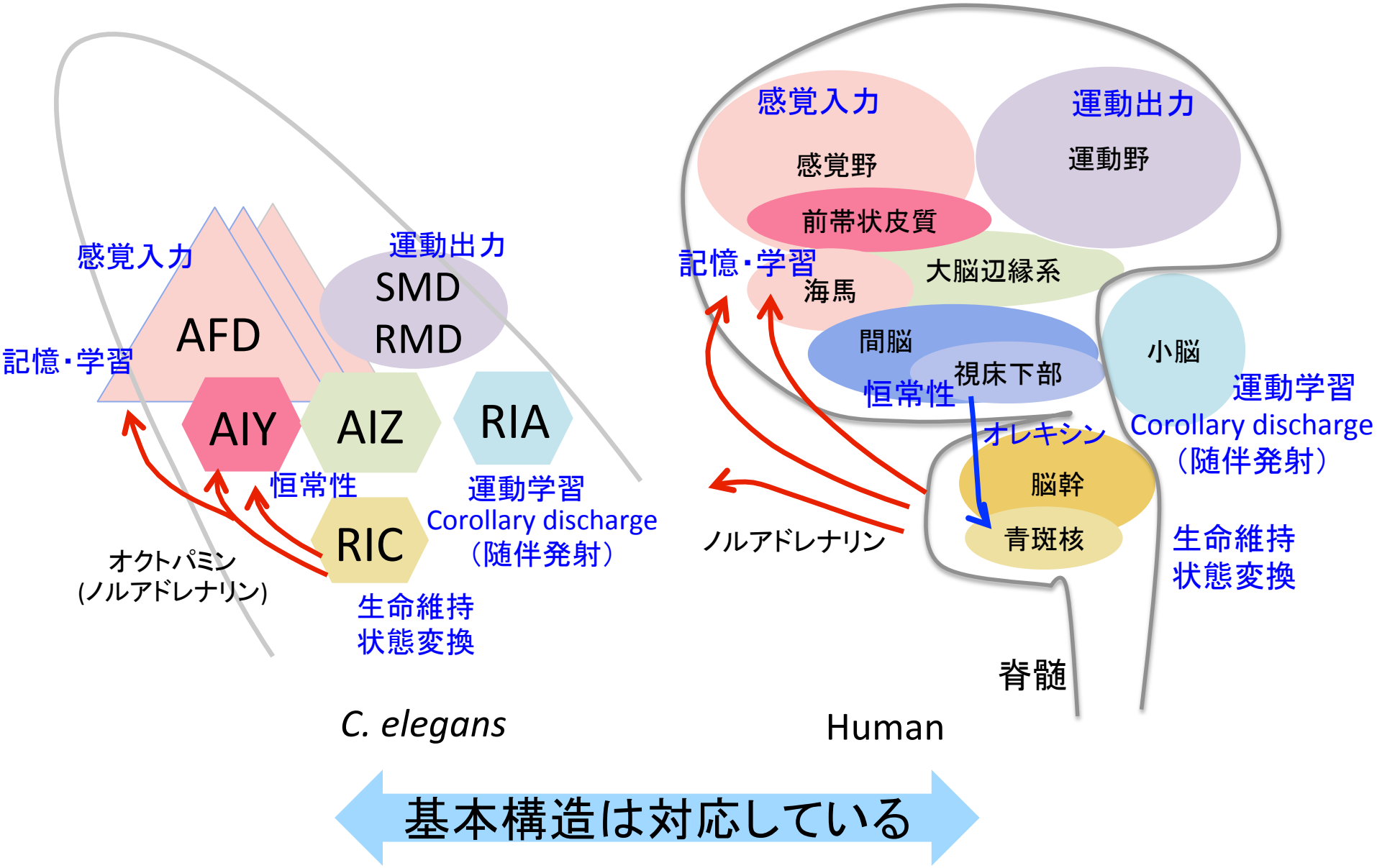
Thermosensation
Thermal memory

Information processing

Motor output

Thermotaxis





基本構造は対応している

理学研究科附属
ニューロサイエンス研究センターの創設
(April 1, 2017)

小動物をモデルとして
脳の柔軟性を解き明かす
-国際的研究ネットワークの構築-

名古屋大学

ニューロサイエンス研究センター

Nagoya Research Center for Brain & Neural Circuits (WPI-next)

Group of Nutritional Neuroscience

大学院理学研究科

Mathematical Physics Nonlinearity (R lab)

Megmilk Snow Bland Co., Ltd.

未来は、ミルクの中にある。
雪印メグミルク

http://www.meg-snow.com/ 2019/9/24

Bioscience and Biotechnology Center

Graduate School of

Pharmaceutical Sciences

Information Science

Medicine

名古屋大学

ニューロサイエンス研究センター

Nagoya Research Center for Brain & Neural Circuits (WPI-next)

Group of Nutritional Neuroscience

大学院理学研究科

Mathematical Physics Nonlinearity (R lab)

Megmilk Snow Bland Co., Ltd.

未来は、ミルクの中にある。
雪印メグミルク

http://www.meg-snow.com/2019/9/24

Bioscience and Biotechnology Center

Graduate School of

Pharmaceutical Sciences

Information Science

Medicine

名古屋大学に「脳神経回路研究拠点」を設置（2013年）

草の根的に発生し、研究室の壁を超えた拠点

（小規模回路モデル動物を扱う神経科学研究室が集中）

名古屋大学：我が国で唯一無二の世界レベル人材資源を持つ

線虫：温度学習回路

森　郁恵

理学研究科　教授

2006年 猿橋賞

2007年 井上学術賞

2013年 時実利彦記念賞（女性初）、木原賞

2016年　中日文化賞

2017年　紫綬褒章

ショウジョウバエ：聴覚回路

上川内あづさ

理学研究科　教授

2010年　科学技術分野文部科学大臣顕彰
若手科学者賞

2012年　日本神経科学学会奨励賞（女性初）

ほ乳類：グリア細胞、1分子イメージング

坂内博子

理学研究科　特任講師

2008年 日本生物物理学会
若手奨励賞

2013年 日本神経科学学会奨励賞（女性二人目）

ゼブラフィッシュ：聴覚回路

小田洋一

理学研究科　教授

ゼブラフィッシュ：小脳回路、イメージング

日比正彦

生物機能開発利用研究センター　教授

世界をリードする国際的拠点へ！！

国内外の動向

国内外の動向

脳活動のマッピング
神経回路の全細胞の全活動を記録・解析

写真／アフロ

米国：オバマ大統領　（National Institute of Health)

The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative

欧州：The Human Brain Project

日本　文部科学省：　「革新的技術による霊長類の神経回路機能全容解明」

Human Brain Project

文部科学省 MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS, SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

https://www.ucsf.edu/news/2013/04/104826/president-obama-unveils-brain-mapping-project　2019/9/24

研究体制

脳科学の新パラダイム“局所ドメイン”に基づく脳動作原理の解明

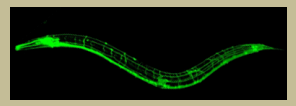
線虫：温度学習回路
森　郁恵　（研究代表者）

理学研究科　教授

ショウジョウバエ：聴覚回路
上川内あづさ

理学研究科　教授

線虫：摂食行動制御
YOU Young-Jai（国際公募）



理学研究科　特任准教授

電気魚：コミュニケーション回路
小橋　常彦

理学研究科　特任講師

線虫：行動数理モデル
Leon Avery（海外招聘）

$$da(t) = -\delta\alpha dt + \delta v dW_2(t)$$

テキサス大学　教授

- 異なるモデル動物
- 実験と数理モデルの融合
- 実験ツールの共同開発
- ほ乳類への理論拡張

理学研究科協力研究グループ

久本　直毅	日比　正彦	木下　専
准教授	教授	教授
線虫	ゼブラフィッシュ	マウス

国際連携

- Harvard Medical School
- Janelia Research Campus
- カリフォルニア大学
- ソーク研究所
- ミシガン大学
- フライブルグ大学

学外連携

- 理研BSI
- 生理学研究所
- 豊橋技術科学大学
- 東京大学
- 京都大学
- 岡山大学

学内連携

統合イメージングサイエンス研究拠点
小田　洋一　理学研究科　名誉教授

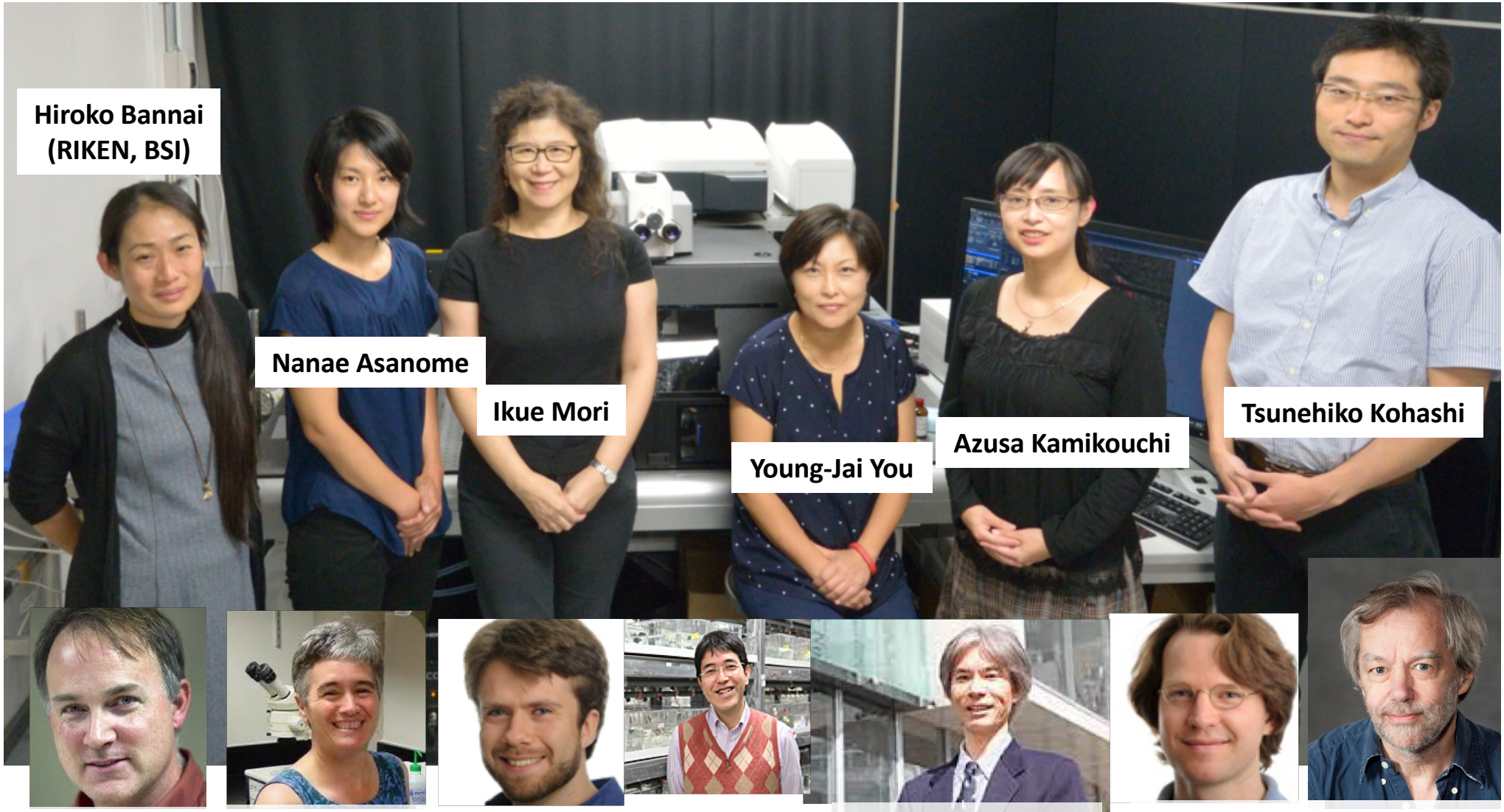
神経変性疾患線虫モデル
祖父江 元　医学系研究科　特任教授

有機化学合成
伊丹　健一郎
理学研究科　教授　WPI 拠点長

数理モデル
鈴木　泰博
情報科学研究科　准教授

Nagoya Research Center for Brain & Neural circuits

文部科学省 MINISTRY OF EDUCATION, CULTURE, SPORTS, SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

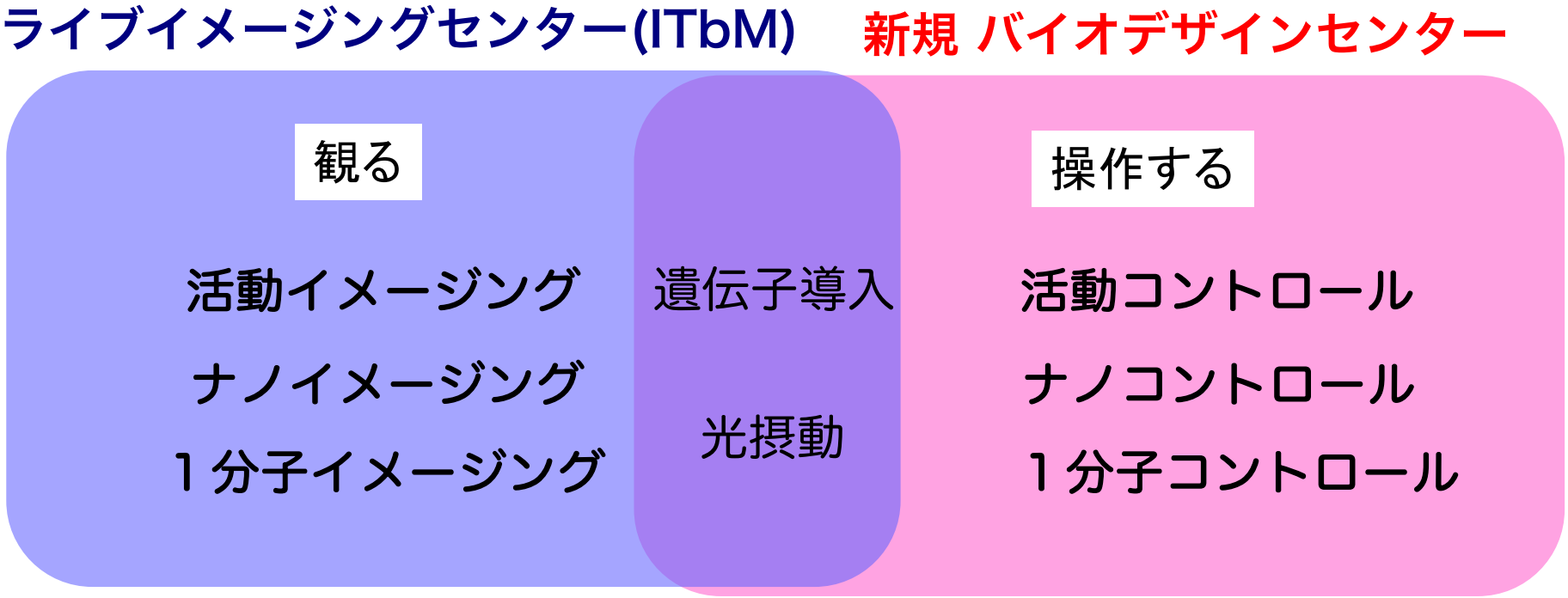


https://www.simonsfoundation.org/team/misha-b-ahrens/ 2019/9/24

世界拠点化に向けて　–研究施設–

新規「バイオデザインセンター」を設立

既存の「ITbMライブイメージングセンター」を相補
全学の施設として共有



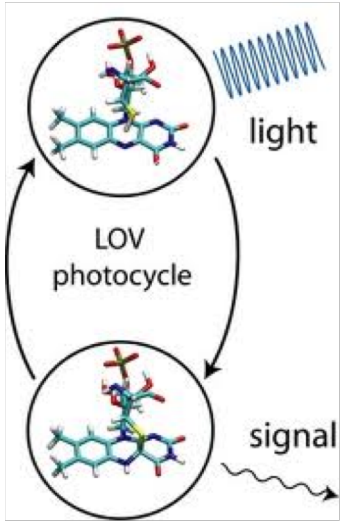
脳回路動作原理の解明へ

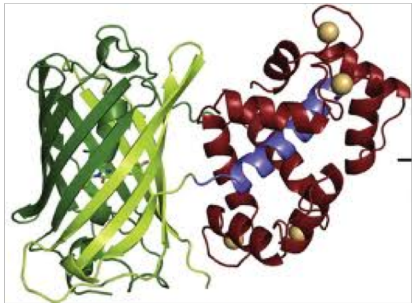
世界拠点化に向けて　–学内連携–

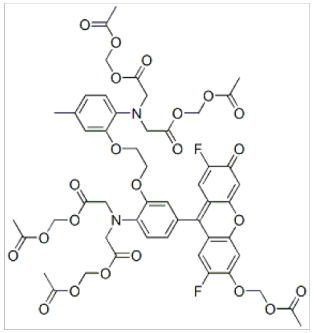
名古屋大学：世界最先端の未公開データをぶつけあえる環境

最先端の脳研究に新規技術開発は必要不可欠

イノベーションが起こりやすい環境が整備されている







伊丹　健一郎拠点長

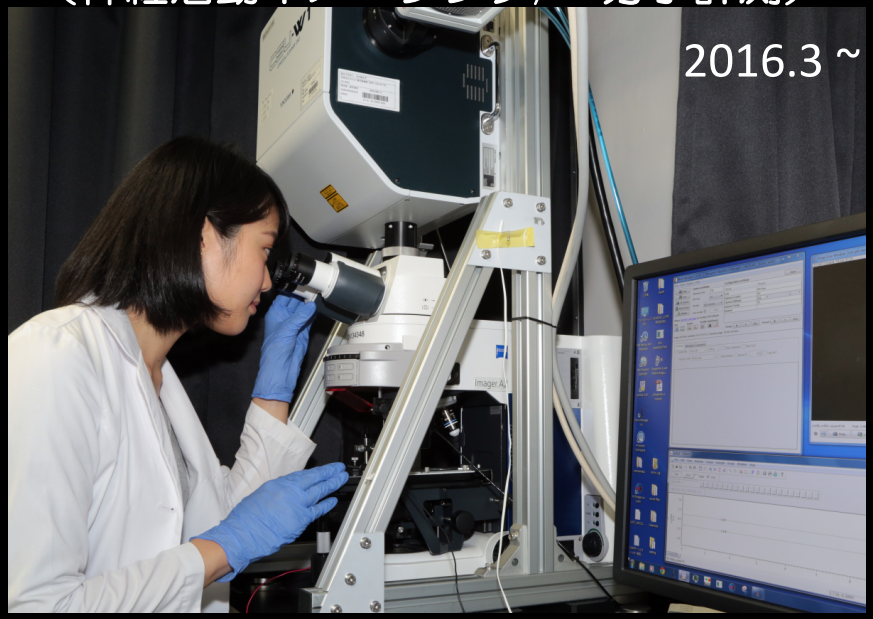
http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/ja/members/k-itami/

Bio-design Center

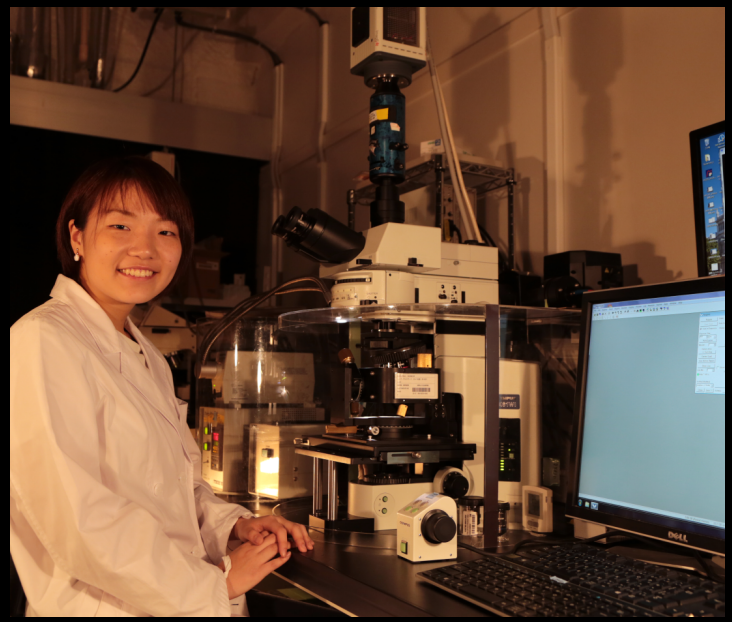
サブ・細胞レベルの分解能で
脳機能を解き明かす

多光子レーザー顕微鏡
（生体内深層イメージング/
サブ・マイクロメートル微小神経操作）

高速・高感度レーザー顕微鏡
（神経活動イメージング/一分子計測）



自動行動追跡システム



学内協力体制

神経科学合同研究会

(2013年より4回目)

第４回(2016.10.07)

理・医・創薬研究科から8研究室62名が参加

名古屋大学神経回路国際シンポジウム

第1回

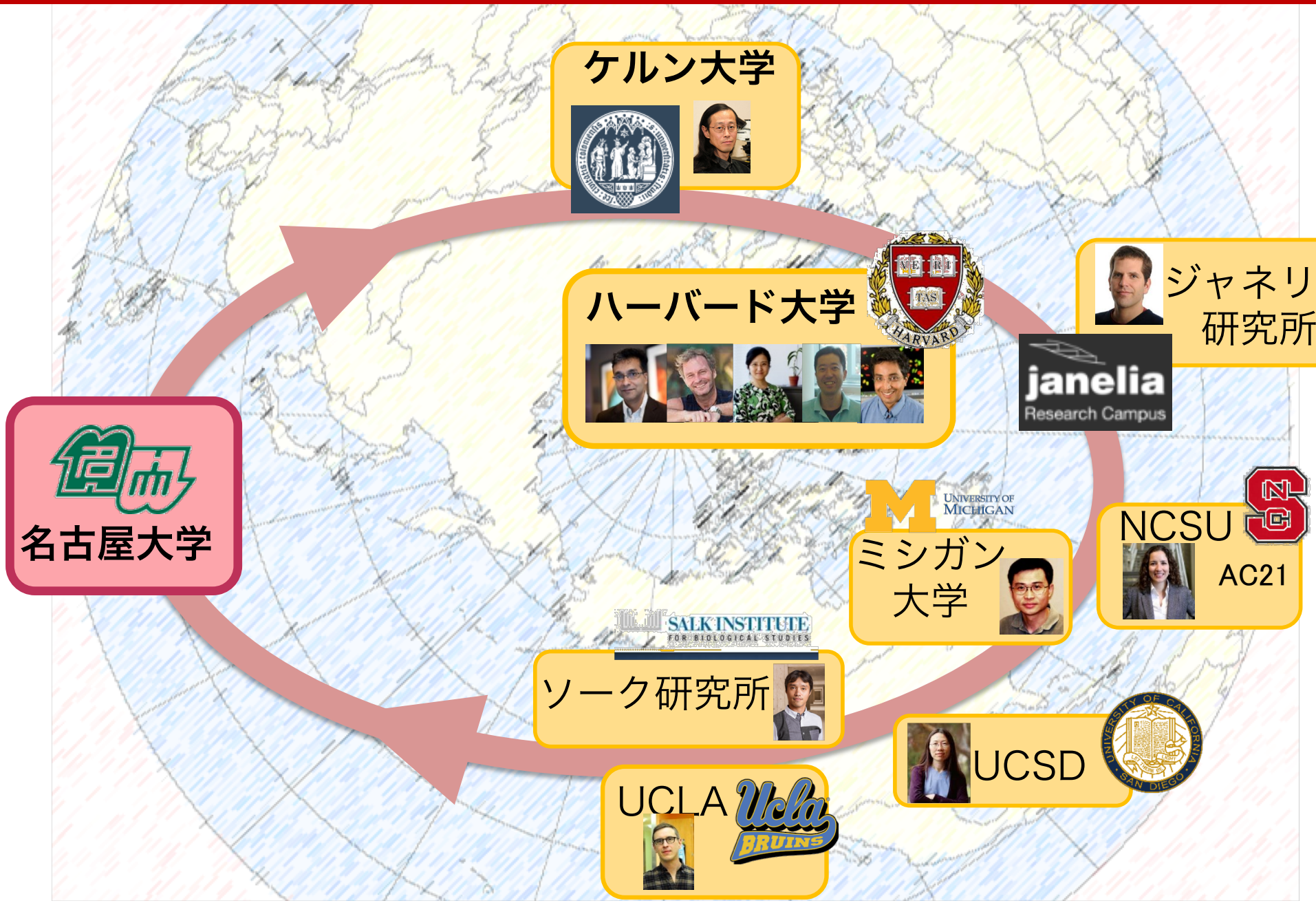
第2回

第3回

Prof. Martin Chalfie

第3回国際シンポジウム
Plenary Lecture
July 30, 2016
2008年ノーベル化学賞
(GFPの発見と応用)

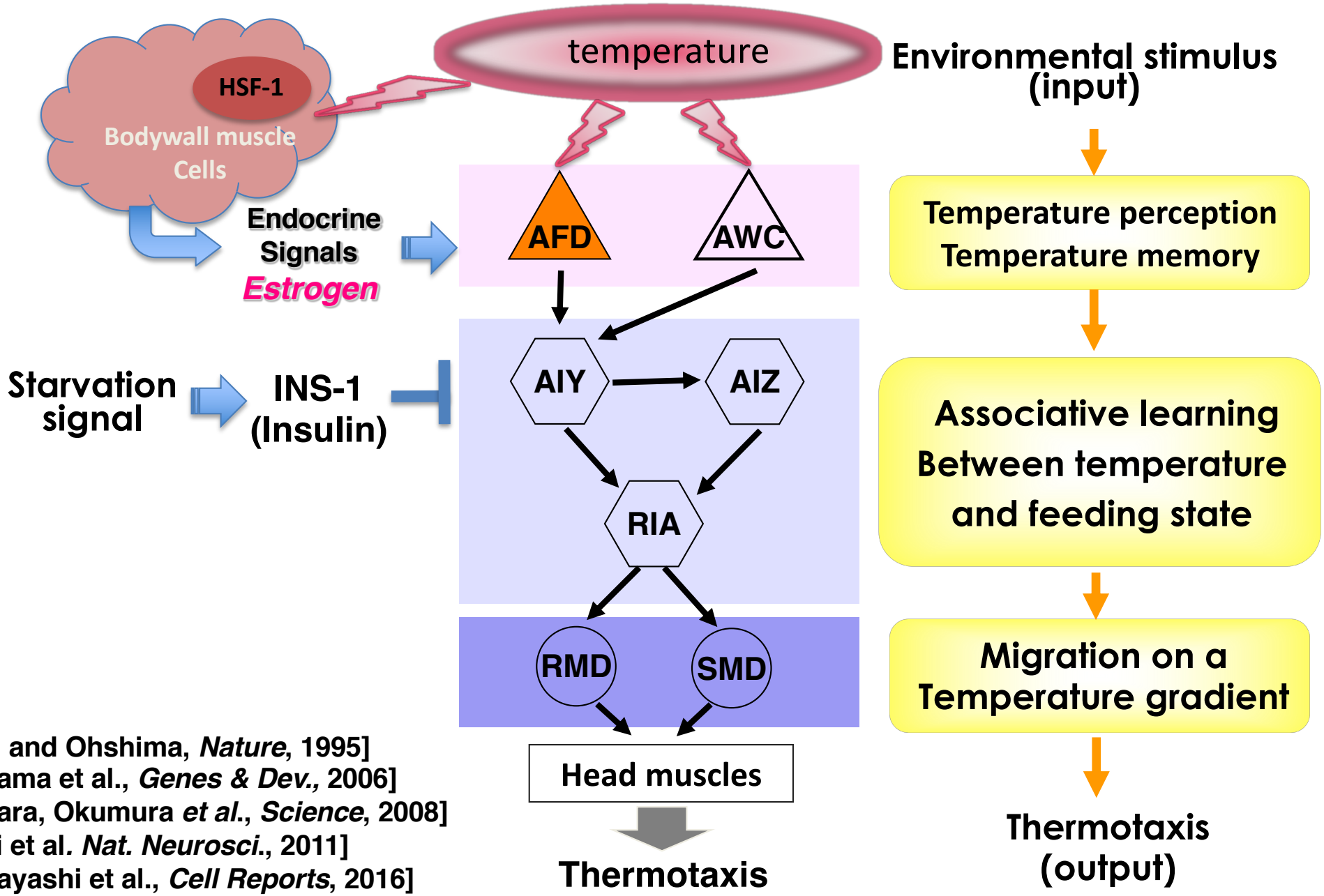
拡張した国際共同研究ネットワーク



Bob Waterston (supervisor）
Don Moerman (senior postdoc)
in Washington University School of Medicine

録画は香川弘昭岡山大学名誉教授による (Spring 2017)

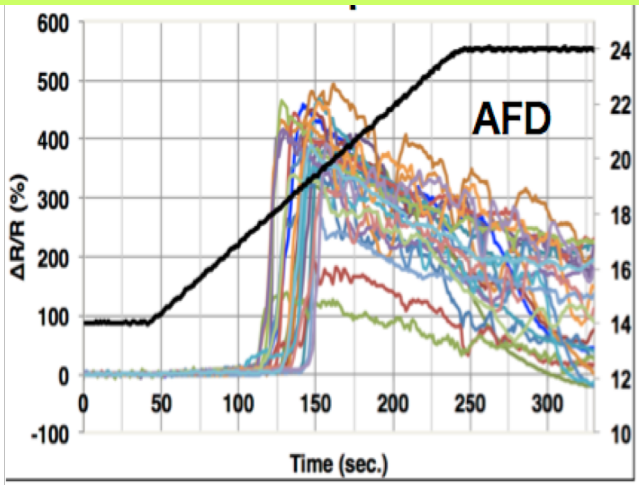
AFD thermosensory neuron forms, stores and resets the temperature memory



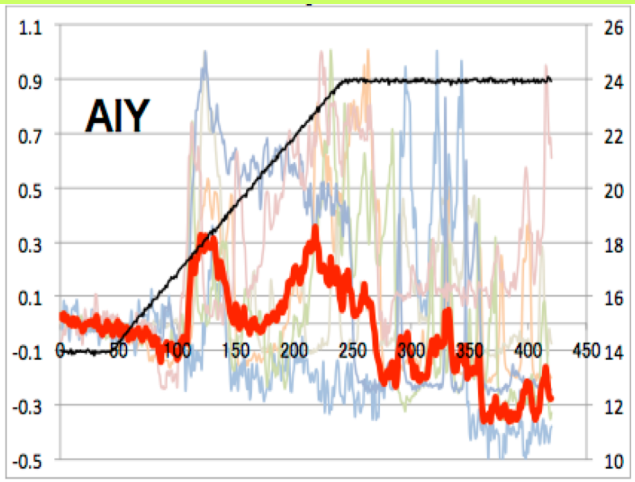
[Mori and Ohshima, *Nature*, 1995]
[Kodama et al., *Genes & Dev.*, 2006]
[Kuhara, Okumura *et al.*, *Science*, 2008]
[Sugi et al. *Nat. Neurosci.*, 2011]
[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

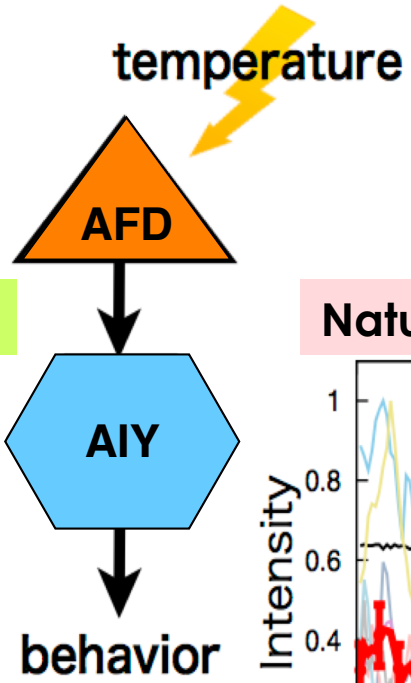
Naturally fluctuated temperature input to AFD leads to deterministic response of AIY

Unnatural constant temperature

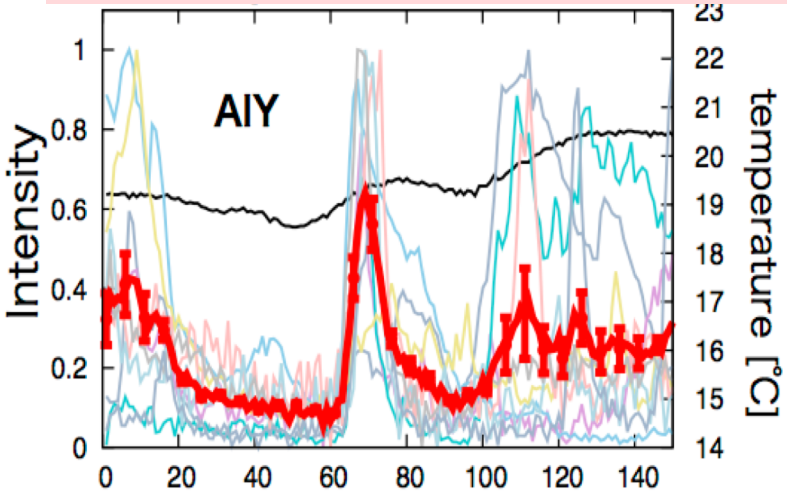


Unnatural constant temperature



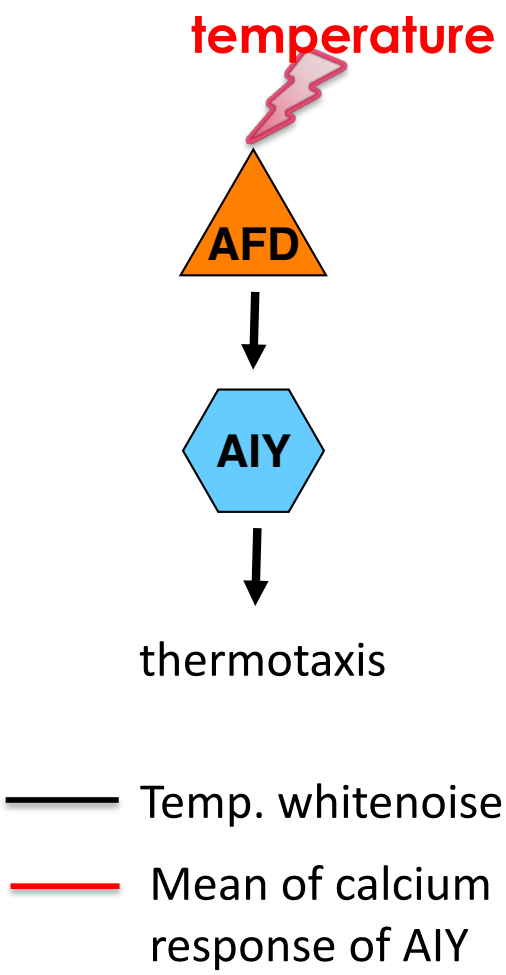


Naturally fluctuated temperature

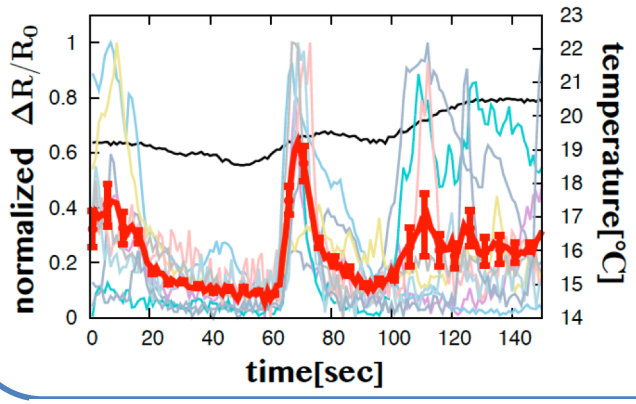


[H. J. Matsuyama]

Octopamine treatment mimcked AIY activity and behavior of starved animals



Well-fed, Octopamine-untreated

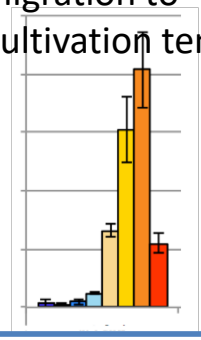


AIY activity

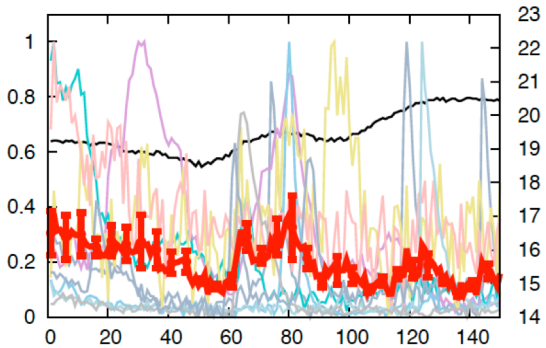
More deterministic response

Thermotaxis

Migration to Cultivation temp.



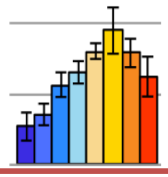
Starved, Octopamine-untreated



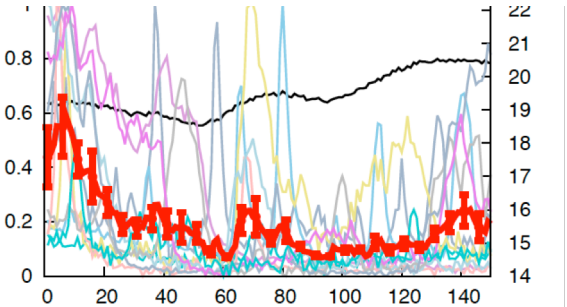
AIY activity

Low averaged response

Dispersion from Cultivation temp



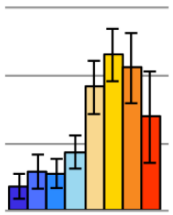
Well-fed, Octopamine-treated



AIY activity

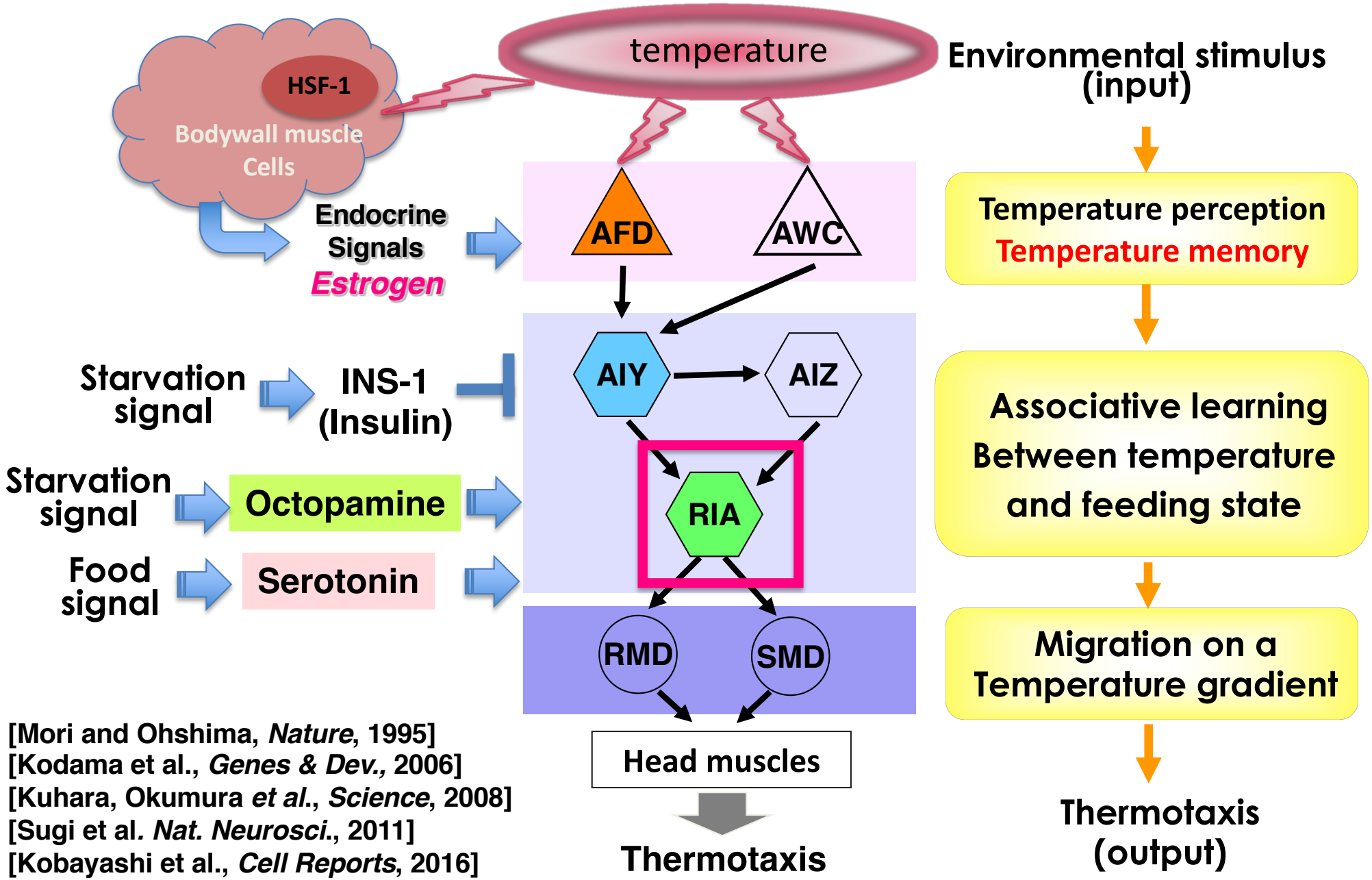
Low averaged response

Dispersion from Cultivation temp



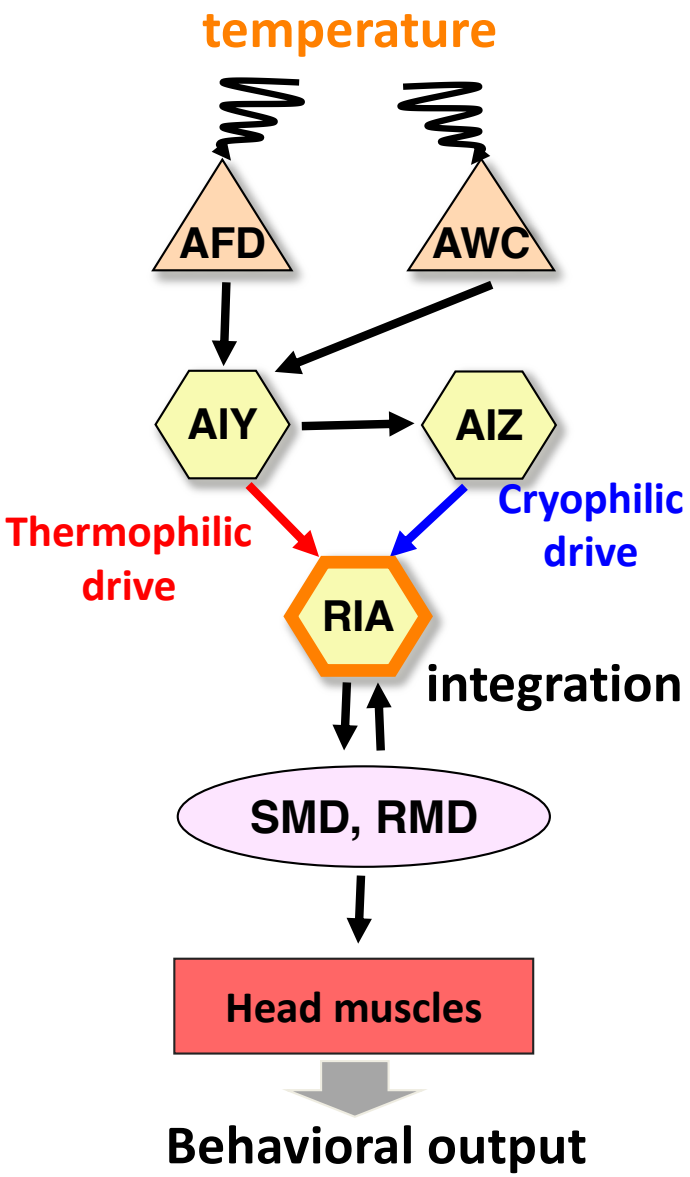
[H. J. Matsuyama]

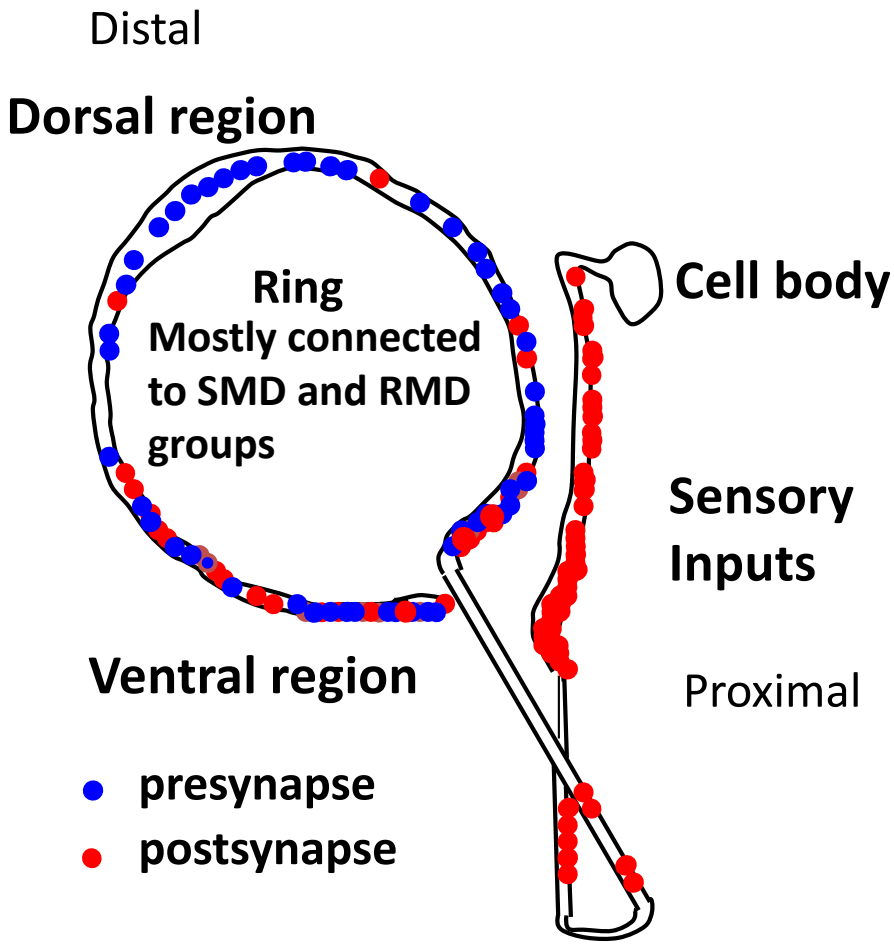
How are information flows integrated in RIA?



[Mori and Ohshima, *Nature*, 1995]
[Kodama et al., *Genes & Dev.*, 2006]
[Kuhara, Okumura *et al.*, *Science*, 2008]
[Sugi et al. *Nat. Neurosci.*, 2011]
[Kobayashi et al., *Cell Reports*, 2016]

RIA interneuron

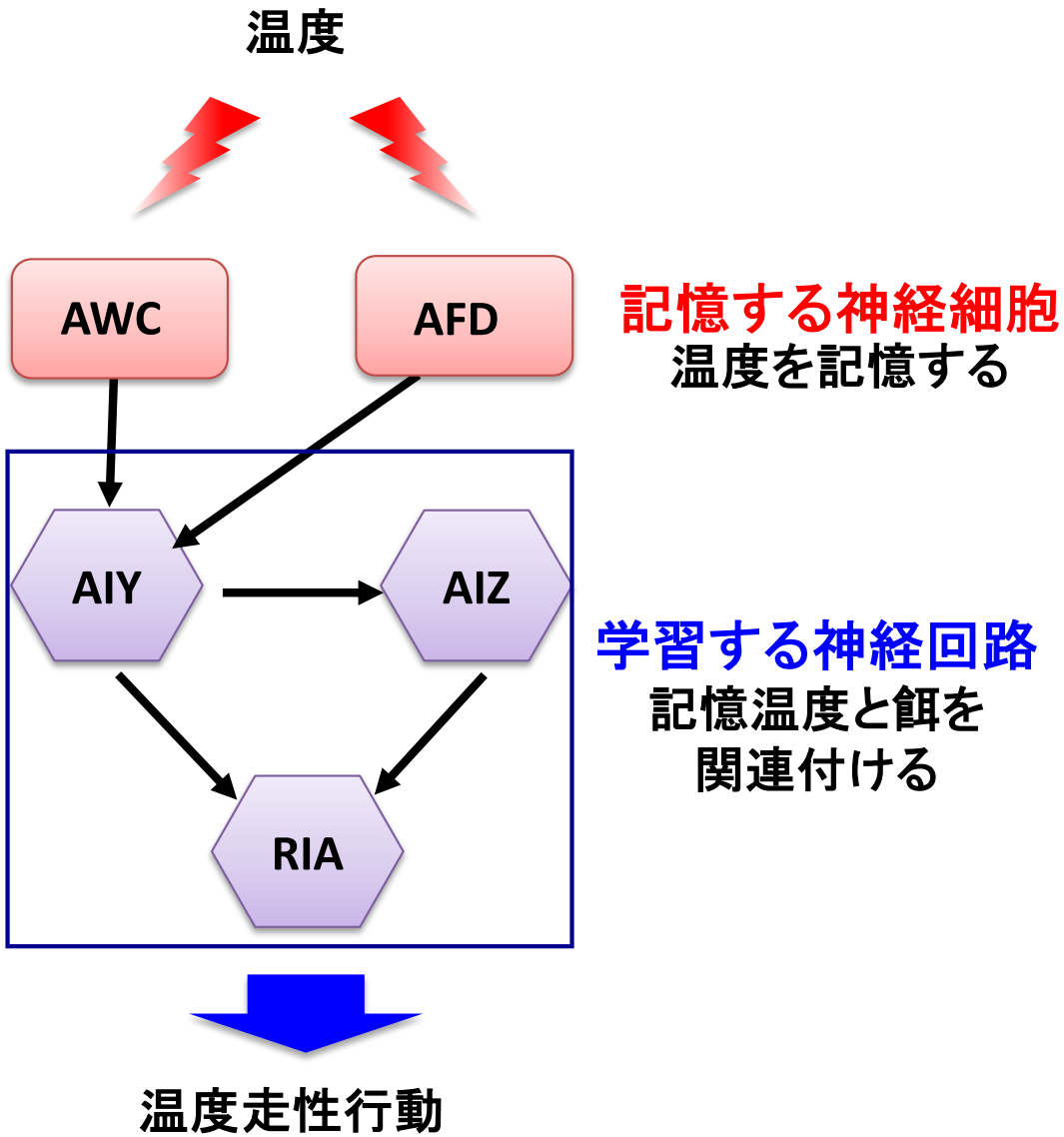


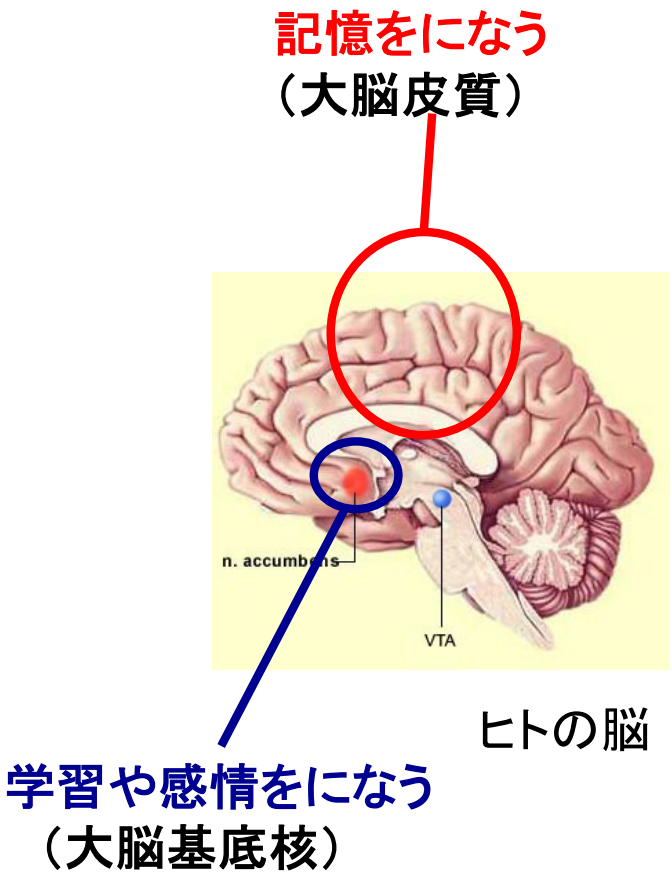


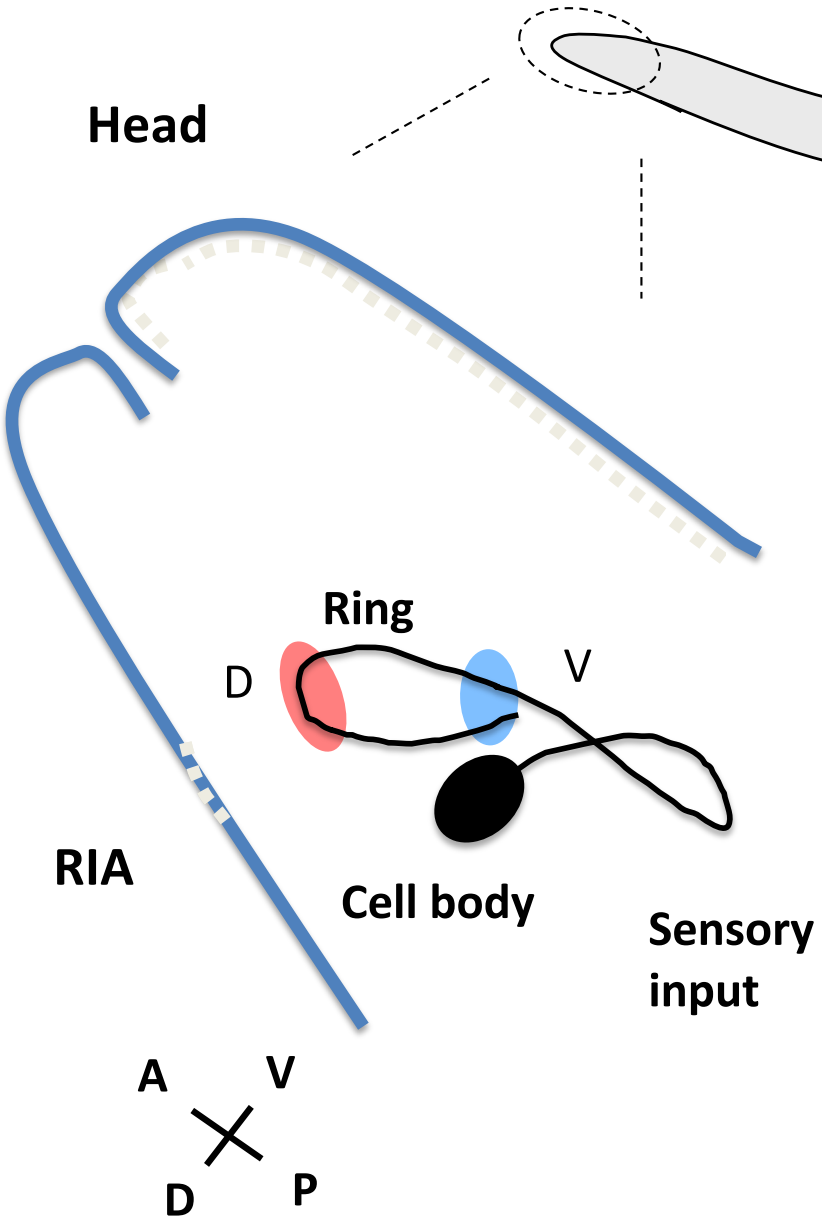
Modified from (White et al., 1986)

[Tanizawa et al., Gene Dev., 2006]

単純な神経回路の研究から
脳のはたらきの根本原理を明らかにする





Mori and Ohshima, *Nature* (1995)
Kuhara, Okumura *et al.*, *Science* (2008)

Responses of RIA are stochastic without temperature stimuli