

## 3-2 ハエに学び人知を超えたマイクロブレイン型システムの創出へ

### 3-2 *The Circuit Mechanism Underlying Quick and Elaborate Sensorimotor Control in the Fly: A Microbrain Mimetic Approach toward a Novel Algorithm for IoT Technology and Robotics*

古波津 創 佐藤耕世 原 佑介 山元大輔

KOHATSU Soh, SATO Kosei, HARA Yusuke, and YAMAMOTO Daisuke

ヒトなどの大型の脊椎動物とは異なる方向に進化を遂げた「昆虫」の小さな脳には、限定リソース(少ない計算資源と感覚入力)で外界の情報を高速に処理し、多彩な適応的行動を生み出すのに十分な仕組みが備わっている。その効率的な情報処理のアルゴリズムは、IoTに適したセンサー技術や、ドローン等の移動体の制御技術への応用が見込まれる。ここでは、モデル生物ショウジョウバエの脳の作動原理解明に向けた、当グループにおける取組を紹介する。

Increasing demands for faster and less costly communication technologies prompt us to seek a novel algorithm for information processing, which is potentially applicable to mobile edge computing and autonomous robot; this will minimize the quantity of data to be transferred to the central processor and time for data exchange, allowing the system to respond immediately to incoming signals by making decisions and generating outputs real-time at or near input sites. To this end, we focus on information processing and motor control by the fly “microbrain” circuit, as it is specialized for quick reactions to external stimuli to escape from predators for survival and to chase potential mates for reproduction. Indeed, the microbrain circuit has evolved mechanisms, operating near the periphery, for abstracting stimulus features and for immediate selection of a motor program that is best-tuned for the stimulus thus identified. With the aid of custom-made paradigms for behavioral assays, neural activity recordings and neural activation/inactivation, we now show that handful subsets of interneurons in the fly microbrain are dedicated to the induction of a specific motor act such as unilateral locomotion or clockwise/anti-clockwise circling to court a potential mate. Exhaustive identification of such interneuron groups for elicitation of select motions in response to specific sensory cues will pave the way for the understanding of how the fly neural circuit accomplishes quick and elaborate sensory processing and decision-making to produce an appropriate motor act.

#### 1 はじめに

ヒトの脳神経系を構成するニューロンの総数はいまだ定かではないものの1,000億を超えるとされているのに対して、キイロショウジョウバエの脳を構成するニューロンは25万個程度にすぎない。このようにただ1個のLSIに含まれる素子と同等な数のニューロンを用いて、ハエは体の内外に張り巡らされたセンサー(受容器)から得た多様な情報を処理し、数ある行動レパートリーからその場にふさわしい運動プログラムを選択して実行する。この優れたコストパフォーマンスを示すハエの神経系から、その情報処理のアルゴリズムを取り出すことができれば、軽量の計算で環境と相

互作用することが可能なロボットやIoT機器に応用するセンサー情報処理技術への発展が見込める。こうした観点から、私たちはハエの行動を制御するマイクロブレインの作動原理を明らかにする研究を進めている。本稿では、この目的に向けて現在私たちが注力しているプロジェクト、すなわちハエの神経回路機能解析の技術基盤としての「アクトーム」の構築について紹介する。

#### 2 生物界初の全脳コネクトームの誕生

キイロショウジョウバエは20世紀に入ってすぐ、Thomas Hunt Morgan (1933年ノーベル医学・生理学

賞受賞)が遺伝研究の材料として生物学の世界に持ち込んで以来、約120年間モデル生物の頂点に君臨し、遺伝子の操作を自由自在に行えるシステムとして今日に至っている。一個一個の脳のニューロンを色分けして染め出し、それらを個別に活性化したり不活性化したりする、しかも別のハエ個体を使って同一のニューロン(一個体が持つ25万個のニューロンのうちの、各個体にそれぞれ一個しかない相同のニューロン)を毎回間違いなく識別し操作することができる生物は、世界にキイロショウジョウバエしかないと言って過言ではない。それが可能なのはひとえに極限まで洗練された遺伝子操作技術がこの特別なハエのために開発されてきたからであり、その多彩な技術を用いて生み出された膨大な“生きたハエ資産”(遺伝子改変ハエ系統)が存在しているためである[1]。この研究材料としての優位性を象徴するように、キイロショウジョウバエでは、脳内全ての神経接続を記載してマップにするというコネクトーム計画が脳を持つ他のモデル生物に大きく先行しており、今年になって脳の主要部分を網羅した第一弾のデータが公開された[2](公式な論文は未発表)。コネクトームの完成とはすなわち、作動原理はさておいて配線図だけは仕上がったということであり、少なくともニューロンのネットワーク構造という点では、ハエの脳はもはやブラックボックスでなくなったことを意味する。これは例えるなら分子生物学における全ゲノム情報の解読に相当する偉業で、脳の作動原理の理解に向かう里程標の中で画期的な出来事である。

3 コネクトームから“アクトーム”へ

しかし、ここで注意しなければならないのは、全脳コネクトームはあくまでも脳の配線図であり、それ自体として、脳の働き(機能)については何も語らないことである。あえて挑戦的な表現をとるなら、それは「絵に描いた餅」、あるいは「仏作って魂入れず」の状態にある、ということだ。これでは、ハエのちっぽけな脳(最大幅にして300 μm程度)が、巧妙かつ合目的な行動を瞬時に作り出す仕組みを知ることはできない。この秘密を暴くためには、個々のニューロンがハエの行動を作り出すうえで担っている具体的な役割をコネクトーム上に書き込み、回路の階層を追って、実際に感覚入力から運動出力が生成される情報変換の有様をつぶさに追っていくことが必須となる。このプロセスを経ることによって、コネクトームへの機能的ひも付けが実現される。こうして得られる機能的マップ、これを私たちはアクトーム(actome: action + connectome)と呼ぶことを提唱する(図1)。私たちの至近目標は、特定の行動に関するアクトームの構築である。これは言わば、コネクトームに命を吹き込む作業であり、画竜点睛を施すものである。これを行うことで、特定の行動に関わる神経回路を構成する全ニューロンを特定し、そこでなされる情報処理のアルゴリズムを探ることがようやく可能となる。

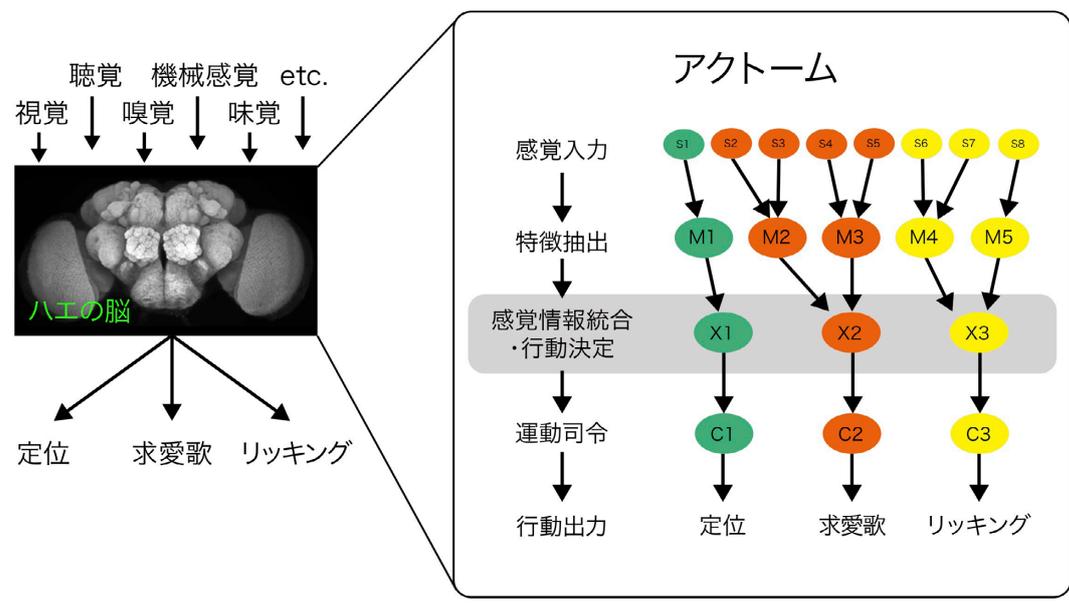


図1 アクトームの概要。行動を生み出す神経ネットワークの構造を単一ニューロン解像度で既述し、ハエの脳における効率的な情報処理アルゴリズムの抽出に利用する。

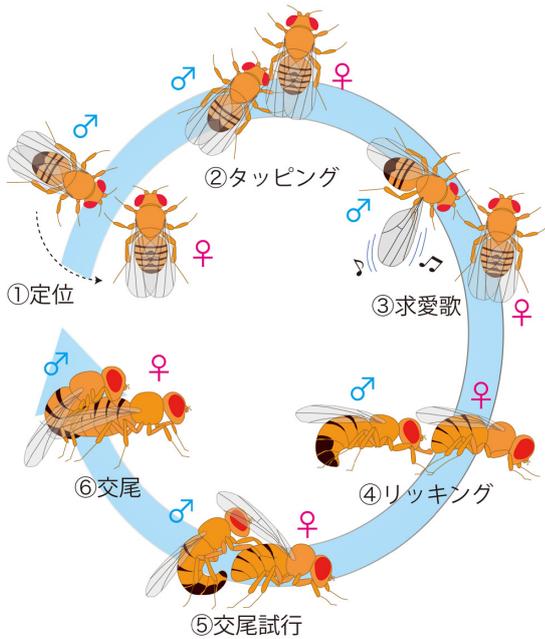


図2 キイロショウジョウバエの求愛行動

#### 4 求愛、そこには全てがある

アクトーム第一号を作成する標的として白羽の矢が立ったのは、雄が雌に対して求愛するときを示す一連の行動である(図2)。言うまでもなく求愛行動は子孫を残すために欠かせない。そのため、30億年にわたる進化の過程で雄は求愛に最大限の投資をし、結果、雄の求愛は精緻に制御された多彩な行動の集積となった。そこに見られる行動の制御には、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、機械感覚といった感覚情報の処理と統合、そしてその結果に基づく運動信号の出力に至る様々なタスクが含まれており、ハエの脳が備える情報処理機能が凝縮されている。

ハエの雄の脳内で実際に求愛行動のための情報処理を担っているのは、*fruitless* (フルートレス) という遺伝子が発現するニューロンで構成される神経回路である。この遺伝子は私たちが世界で最初にクローニングに成功した遺伝子で、脳内の約2,000個のニューロンで発現し、ニューロンに雄特異的な機能を賦与することで、脳に性差を生み出す働きをする [3]-[8]。このフルートレス遺伝子を遺伝子工学的に改造することによって、求愛行動の回路を構成するニューロンだけを特異的に操作するための画期的なツールの数々が誕生した。このフルートレス発現ニューロン群の中で、私たちが“P1”と命名したニューロンは、雄の脳にだけ存在する高次ニューロンで、求愛開始の意志決定中枢として機能する(図3左)[9]-[11]。遺伝子操作を利用してこの20個のニューロンを人為的に興奮させると、相手となる雌がいない状況下であっても雄は求愛行動を開

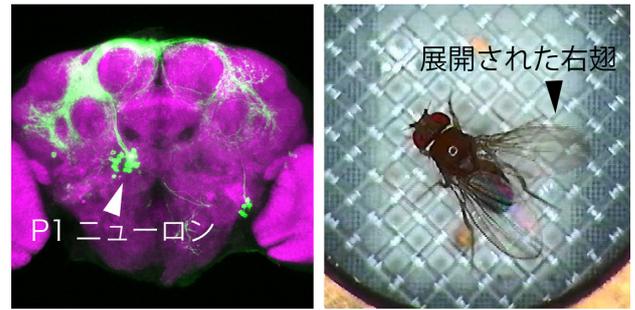


図3 緑色蛍光タンパク質を用いて雄の脳内で可視化された求愛開始の意志決定中枢、P1ニューロン(左写真)。温度感受性の陽イオンチャンネルdTrpA1によってP1ニューロンを人為的に活性化された雄が、右の翅をはばたかせて求愛歌を歌う様子(右写真、小金澤雅之博士提供の動画に基づく)。

始する(図3右)[10]。その後の研究から、P1ニューロンが雄の求愛を開始させる元締めであるのみならず、攻撃行動や睡眠などの中枢と拮抗しながらハエの本能行動の選択を支配する最高次意志決定部位の構成要素であるとの見方が有力になっている [12]-[17]。このP1ニューロンを中心とする求愛回路と他の本能行動の中枢とがどのように相互作用するのか、さらにその結果として特定の行動が択一的に生じる背景にはいかなる仕組みがあるのか、アクトームの構築によってこれらの疑問に答えることにより、例えば状況に応じて複数の行動レパートリーを破綻なく切り替え、自律的・適応的に振る舞うことができるロボットの実現に寄与する知見が得られると私たちは考えている。

#### 5 求愛行動のアクトームが見えてきた

現在、私たちが力を入れているのは、求愛行動の特定の動作を引き起こす視覚情報処理ニューロンの網羅的な同定である(図4)。求愛時、雄は目の前を走り回る雌を素早く追跡し、決して衝突することなく特定の方向に定位するが、この動きは例えば、前進や後ずさり、方向転換といった、単純で定型的な「動作モジュール」の組合せから構成されている。これまでに私たちは、遺伝子工学的な手法を用いて脳内の数個のニューロンだけを強制的に活動させ、それにより生じる行動を解析する方法を用いて、特定の動作モジュールの引き金として機能する2つのニューロン集団(動作制御ニューロン)を見いだした。そのうちの一つである、我々が方向転換ニューロンと名付けたグループは脳の左右半球に対をなして存在するが、その左右どちらか一方を活性化すると、雄は活性化したニューロンが左右どちらの側にあるかに応じて、時計回りか逆に反時計回りか、いずれか一方に方向転換を続ける。強制活性化によって生じる動作は極めて明瞭であるため、これらのニューロンは方向転換を引き起こす運動プログ

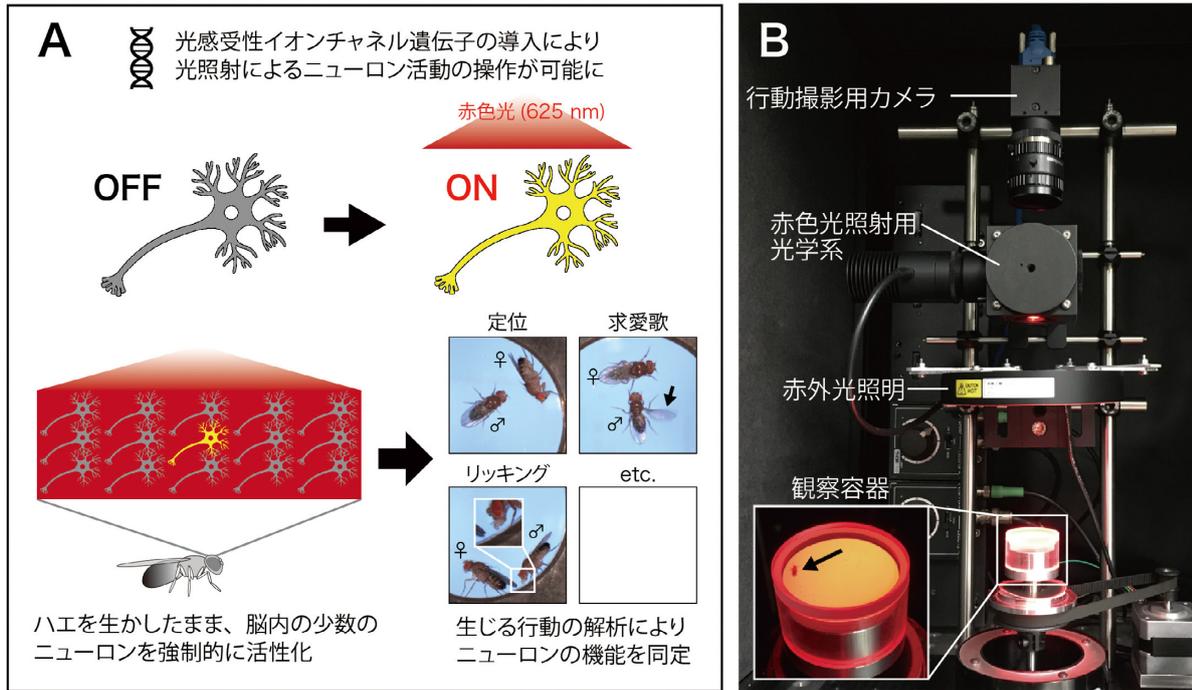


図4 行動のスイッチとなるニューロンの同定。(A) 実験方法の概略。(B) 実験装置。挿入図中の矢印は実験個体を示す。

ラムのオン/オフを決めるスイッチとして働くことが推測される。一方、同定した2つのニューロン集団に信号を送り込むニューロンの探索からは、視覚系のニューロン、中でも視覚系の特徴抽出フィルターとしてはたらく脳領域からの出力を伝達するニューロンが有力な候補として見つかった。こうして、私たちが見つけた動作制御ニューロンを中心とした神経回路が、視覚情報を運動出力に変換するインターフェースとして機能しているという構図が浮かび上がってきた。今後、コネクトームデータを利用してこの神経回路の構造を単一ニューロンレベルで明らかにする一方、神経活動のライブ計測により回路の応答様式の解析を進め、視覚が関わる求愛回路のアクトーム構築を進める予定である。これにより、雄の脳が網膜への入力像からどのような特徴量を取り出し、少数ニューロンでの効率的な追跡と衝突回避を実現しているのかを明らかにできると考えている。

## 6 今後の展望

アクトームの構築は、今後、ニューロンネットワークの作動原理を理解するための最も有効な手段の一つになると期待される。個体が示す個々の動作と高次ニューロンとを1対1で対応付け、そこを起点に回路全体の動作原理を探るアプローチは、ニューロン機能の冗長性が低いショウジョウバエにおいて特に高い有効性を持つ。なぜハエが敏速に、しかも極度に不規則な(不規則に見える)運動を実行しながら、衝突や転倒、

落下を免れて私たちの攻撃を逃れることができるのか、その一方で、洗練された愛の儀式の全工程を、しくじることなしに演じとおすことができるのか、その謎の背後にあるアルゴリズム解明の鍵は、このアプローチが与えてくれるはずだ。そのロジックを知的工学システムへと応用し、決してぶつからない自動運転、墜落や衝突なしのドローン制御、その他もろもろの工学的技術の開発へとつなげていきたいと私たちは考えている。

### 【参考文献】

- 1 K. J. T. Venken, J. H. Simpson, and H. J. Bellen, "Genetic manipulation of genes and cells in the nervous system of the fruit fly," *Neuron*, vol.72, pp.202-230, 2011.
- 2 C. S. Xu, M. Januszewski, Z. Lu, S. Takemura, K. J. Hayworth, G. Huang, et al., "A Connectome of the Adult Drosophila Central Brain," *Biorxiv* [Preprint], 2020.
- 3 H. Ito, K. Fujitani, K. Usui, K. Shimizu-Nishikawa, S. Tanaka, and D. Yamamoto, "Sexual orientation in Drosophila is altered by the satori mutation in the sex-determination gene fruitless that encodes a zinc finger protein with a BTB domain," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol.93, pp.9687-9692, 1996.
- 4 K. Usui-Aoki, H. Ito, K. Ui-Tei, K. Takahashi, T. Lukacsovich, W. Awano, et al., (2000). "Formation of the male-specific muscle in female Drosophila by ectopic fruitless expression," *Nat. Cell Biol.*, vol.2, pp.500-506, 2000.
- 5 K. Kimura, M. Ote, T. Tazawa, T., and D. Yamamoto. "Fruitless specifies sexually dimorphic neural circuitry in the Drosophila brain," *Nature*, vol.438, pp.229-233, 2005.
- 6 H. Ito, K. Sato, M. Koganezawa, M. Ote, K. Matsumoto, C. Hama, and D. Yamamoto. "Fruitless recruits two antagonistic chromatin factors to establish single-neuron sexual dimorphism," *Cell*, vol.149, pp.1327-1338, 2012.
- 7 D. Yamamoto and M. Koganezawa, "Genes and circuits of courtship behaviour in Drosophila males," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol.14, pp.681-692, 2013.

- 8 K. Sato, H. Ito, A. Yokoyama, G. Toba, and D. Yamamoto, "Partial proteasomal degradation of Lola triggers the male-to-female switch of a dimorphic courtship circuit," *Nat. Commun.*, vol.10, 2019.
- 9 K. Kimura, T. Hachiya, M. Koganezawa, T. Tazawa, and D. Yamamoto, "Fruitless and Doublesex coordinate to generate male-specific neurons that can initiate courtship," *Neuron*, vol.59, pp.759–769, 2008.
- 10 S. Kohatsu, M. Koganezawa, and D. Yamamoto, "Female contact activates male-specific interneurons that trigger stereotypic courtship behavior in *Drosophila*," *Neuron*, vol.69, pp.498–508, 2011.
- 11 A. C. von Philipsborn, T. Liu, J. Y. Yu, C. Masser, S. S. Bidaye, and B. J. Dickson, "Neuronal control of *Drosophila* courtship song," *Neuron*, vol.69, pp.509–522, 2011.
- 12 H. K. Inagaki, Y. Jung, E. D. Hoopfer, A. M. Wong, N. Mishra, J. Y. Lin, et al., "Optogenetic control of *Drosophila* using a red-shifted channelrhodopsin reveals experience-dependent influences on courtship," *Nat. Methods*, vol.11, pp.325–332, 2014.
- 13 S. Kohatsu and D. Yamamoto, "Visually induced initiation of *Drosophila* innate courtship-like following pursuit is mediated by central excitatory state," *Nat. Commun.*, vol.6, pp.1–9, 2015.
- 14 E. D. Hoopfer, Y. Jung, H. K. Inagaki, G. M. Rubin, and D. J. Anderson, "P1 interneurons promote a persistent internal state that enhances intermale aggression in *Drosophila*," *Elife*, vol.4, pp.1–27, 2015.
- 15 M. Koganezawa, K. Kimura, and D. Yamamoto, "The neural circuitry that functions as a switch for courtship versus aggression in *Drosophila* males," *Curr. Biol.*, vol.26, pp.1395–1403, 2016.
- 16 D. Chen, D. Sitaraman, N. Chen, X. Jin, H. Caihong, J. Chen, et al., "Genetic and neuronal mechanisms governing the sex-specific interaction between sleep and sexual behaviors in *Drosophila*," *Nat. Commun.*, vol.8, pp.1–13, 2017.
- 17 Y. Jung, A. Kennedy, H. Chiu, F. Mohammad, A. Claridge-Chang, and D. J. Anderson, "Neurons that function within an integrator to promote a persistent behavioral state in *Drosophila*," *Neuron*, vol.105, pp.1–12, 2020.



**山元大輔** (やまもと だいすけ)

未来 ICT 研究所  
フロンティア創造総合研究室  
上席研究員  
理学博士  
行動遺伝学

**古波津 創** (こはつ そう)

未来 ICT 研究所  
フロンティア創造総合研究室  
研究員  
博士 (情報科学)  
神経行動学

**佐藤耕世** (さとう こうせい)

未来 ICT 研究所  
フロンティア創造総合研究室  
研究員  
博士 (生命科学)  
分子生物学

**原 佑介** (はら ゆうすけ)

未来 ICT 研究所  
フロンティア創造総合研究室  
研究員  
博士 (農学)  
神経生理学