

# 生体の神経計算における確率性： 線虫 *C. elegans* の温度感覚システムからの考察

松山 裕典<sup>1</sup>, 加納 周<sup>2</sup>, 中野 俊詩<sup>2</sup>, 森 郁恵<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> 名古屋大学 大学院理学研究科 附属ニューロサイエンス研究センター,  
<sup>2</sup> 名古屋大学 大学院理学研究科 理学専攻 生命理学領域, <sup>3</sup> 北京脳科学研究所

## 概要

脳は、感覚入力を知覚や行動に変換するある種のマシンと捉えられる。しかしながら、決定論的なロジックで作動するコンピュータとは異なり、生物の脳は確率性を内包している。脳における確率的計算の神経基盤を明らかにすることは、脳とコンピュータの相違点を浮き彫りにし、生体の神経計算に特有のロジックを理解する手がかりとなる。線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) は、わずか 302 個のニューロンからなる神経系を持ち、シナプスを介したニューロン間のワイヤリングが明らかにされている有用な実験動物である。こうした well-defined な神経系をモデルとすることで、生物における神経計算の原型を、シングルニューロンからシステムレベルに至るまで包括的に理解できることが期待される。本講演では、我々がこれまでに線虫 *C. elegans* の神経系において見出した生体計算メカニズムを紹介する。まず、線虫の温度に対する知覚が、感覚受容と運動制御の間を仲介する介在ニューロンの活動にコードされており、その活動パターンが学習を通じて変化することで、「温度に対する好き嫌いの反転」に関与することを報告する。次に、温度感覚を処理する神経回路において、あるニューロンが「ノイズ生成因子」として機能することを報告する。最後に、自発的な神経活動の機能を明らかにするための現在進行中の研究を紹介する。自発的な神経活動は、感覚情報のプロセッシングにある種の変動性をもたらし、生体計算における確率性の主要な原因となりうる。我々は現在、内因性の自発神経活動と外部感覚入力とのクロストークを明らかにするため、自発的な神経活動オシレーションが外部の感覚入力摂動によってどのように変化するかを計測する実験を行っている。

## Stochasticity in Neural Computation: Insights from the *C. elegans* Thermosensory System

Hironori J. Matsuyama<sup>1</sup>, Amane Kano<sup>2</sup>, Shunji Nakano<sup>2</sup>, Ikue Mori<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Neuroscience Institute, Graduate School of Science, Nagoya University, Nagoya, Japan

<sup>2</sup> Department of Biological Science, Graduate School of Science, Nagoya University, Nagoya, Japan

<sup>3</sup> Chinese Institute for Brain Research, Beijing, China

## Abstract

The animal brain can be regarded as a type of machine that converts sensory inputs into perceptual or behavioral outputs. However, unlike computers operating on deterministic logic, animal brains exhibit stochasticity. Identifying the neural basis of the stochasticity provides insights into the principles underlying biological computation. The nematode *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) is an ideal model system for comprehensively investigating fundamental forms of biological computation at multiple levels, ranging from the single-cell to the systems level, due to its well-defined nervous system comprising 302 identifiable neurons with fully mapped synaptic wiring. In this presentation, we will introduce the computational

mechanisms we have identified in the *C. elegans* nervous system: First, we will report that temperature perception in *C. elegans* is encoded in the activity patterns of interneurons, which bridge sensory reception and motor control. The activity patterns of these interneurons change through learning and are involved in the reversal of temperature preference. Second, we will report that specific neurons function as noise generators in the temperature-processing circuitry. Finally, we will highlight our ongoing research on the role of endogenous spontaneous neural activity. Spontaneous neural activity is thought to introduce variability into sensory processing, potentially serving as a major source of neural stochasticity. To examine the crosstalk between the intrinsic spontaneous activity and external sensory input, we are currently investigating how the spontaneous neural oscillations are altered in response to external sensory perturbations.

## 1 線虫 *C. elegans* のシステム神経科学 2 連合学習を支える神経ダイナミクス

生物の知覚、記憶、情動、行動、意識は、脳内の化学的あるいは電気的な信号によって生み出されている。脳の動作原理を理解するためには、情報の符号化と通信に特化した細胞である神経細胞（ニューロン）の機能から、それらが構成するネットワークのダイナミクスまでを包括的に理解することが求められる。しかしながら、神経系の構造の複雑さゆえに、高度に統合された情報処理の全貌を理解する「システム神経科学」の実践には一般に困難が伴う。

こうした課題に対し、線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) は有用なモデルを提供する。*C. elegans* は、土壤中で細菌を主食として生息する線形動物の一種で、体長 1mm の透明な体を持つ。主に、雌雄同体による自家受精で繁殖し、さらに稀に生じるオスと雌雄同体の間でも交配が可能である。こうした性質から遺伝学との相性がきわめて良く、1963 年に生物学者 Sydney Brenner によって発生生物学と神経科学のモデル動物として採用されたことで知られる。

*C. elegans* は、わずか 302 個のニューロンから構成される小さな神経系を持ちながら、温度・匂い・味・機械刺激・光をはじめとするさまざまな感覚モダリティを受容することができる。神経系を構成するすべてのニューロンには固有の識別名が付けられ、区別することが可能である。さらに、それら 302 個のニューロンのセットには個体差がなく、シナプスを介したニューロン間の接続ダイアグラムが電子顕微鏡切片的解析から明らかにされているという強力な解剖学的基盤を有している [1, 2]。 *C. elegans* の stereotyped で well-defined な神経系は、生物がもつ知性のプロトタイプとその神経基盤をシステムレベルで理解するための有望な概念実証 (proof of concept) モデルである。

生物は、同一の感覚刺激に対しても、それに紐づけられた経験に応じて、その刺激に対する嗜好性（好き嫌い）を変化させることができる。連合学習とよばれるこの神経機能は、線虫 *C. elegans* においてもその原型を見出すことができる。線虫は、温度とエサを関連づけて学習することができ、学習によって形成される温度への誘引行動は温度走性 (thermotaxis) と呼ばれている [3, 4]。

たとえば、20°C で豊富なエサを与えられて飼育された線虫 (well-fed animals) を、エサのない温度勾配上に置くと、それらの線虫は飼育温度である 20°C に向けて移動し、20°C 付近の等温線を運動し続ける行動 (isothermal tracking) を示す。一方、同じ温度で飢餓を経験した線虫 (starved animals) では、飼育温度への誘引行動は消失し [5, 6, 7, 8]、飼育温度を回避する行動がみられる。すなわち線虫は、過去の摂食経験に依存して、温度に対する好き嫌いを反転させていると考えられる。

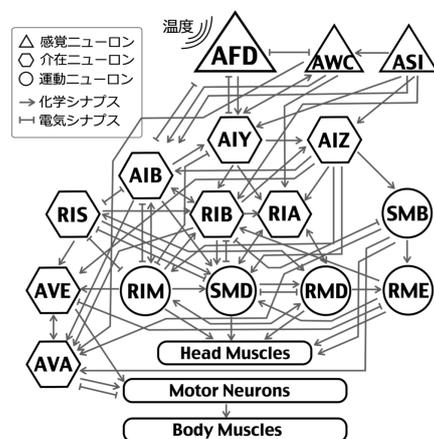


図 1: 温度感覚を処理する神経回路

先行研究により、温度走性行動を制御する神経回路 [4, 9, 10] (図 1) と、エサと温度の連合学習に関与する遺伝子/分子メカニズムが提案されている [5, 6, 7, 8, 11]。しかしながら、温度の嗜好性の反転がどのような神経ダイナミクスでコードされているかは明らかにされていなかった。

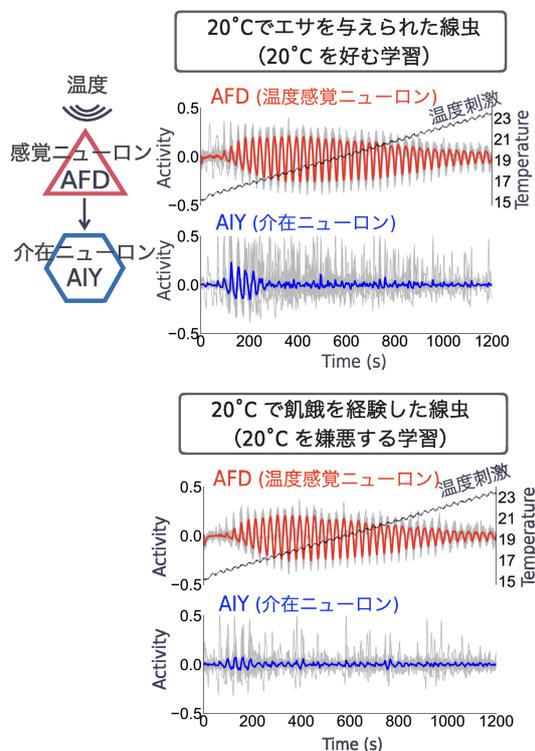


図 2: 線虫の「温度の好き嫌い」は、温度感覚ニューロン (AFD) と下流の介在ニューロン (AIY) の神経活動パターンによってエンコードされている。

我々は、温度を受容する感覚ニューロン AFD とその下流で直接シナプス入力を受ける介在ニューロン AIY の間の情報伝達に着目し、それらの神経活動を同時に計測する実験を行った。一般に、ニューロンが興奮性の入力を受けると、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇することから、カルシウムイオンの濃度変化を捉えることで神経活動の状態を知ることができる。我々は、カルシウムイオンの存在下で構造変化を起こして蛍光を発するタンパク質 (カルシウムプローブ) を用いて、その蛍光輝度の変化を捉えることにより神経活動の計測を行った (カルシウムイメージング)。温度感覚ニューロン AFD と介在ニューロン AIY に、それぞれ赤色カルシウムプローブ (R-CaMP2) と緑色カルシウムプローブ (GCaMP3) を遺伝学的に発現させた個体を用い、それらの個体に温度変化刺激を与えながらカルシウムイメージングを行った。その結果、20°C を好むような学習条件 (well-fed animals: 20°C でエサを与えた

条件) では、AFD と AIY の同期的な活動パターンがみられた (図 2 上)。一方、20°C を嫌悪する学習条件 (starved animals: 20°C で飢餓を経験させた条件) では、AFD と AIY の同期性が著しく減弱することがわかった (図 2 下)。すなわち、線虫の神経系においては、エサと温度の連合学習による温度の嗜好性の反転が、温度感覚ニューロン AFD と介在ニューロン AIY の通信パターンでエンコードされていることが示唆された [12, 13]。

### 3 ノイズを生成するニューロン

神経系は、外部環境からの入力を処理し、適切な応答を生み出すために組織化されたシステムであるとされるが、その内部ではしばしば不規則な応答パターンが観察される。こうした神経ノイズは、神経系の制御を不安定化させる要因になりうるが、一方で、神経系のノイズやゆらぎが適応的な情報処理や応答を生み出す上で積極的な役割を持つ可能性を検討することは、脳を理解するための重要な試みである。

我々は、線虫 *C. elegans* において、温度/嗅覚ニューロンとして機能する AWC ニューロンが、温度感覚の情報処理において、ある種の「ノイズ生成因子」としてはたらいっていることを示唆する結果を得た [14]。線虫の温度感覚を処理する神経回路 (図 1) には、2つの異なる温度感覚ニューロン AFD と AWC が共存し、それら2つの感覚ニューロンは共に下流の介在ニューロン AIY に接続している (図 3 左端の回路図)。興味深いことに、AFD と AWC はともに温度感覚ニューロンという属性でありながら、異なる応答特性を示すことが知られている。先行研究によると、AFD は温度変化に対してロバストな応答規則を示す [15, 16, 17, 18, 19]。一方で AWC は、温度に確率的に反応することが報告されている [20, 8]。我々は、温度に対して確率的な応答パターンを示す AWC が、温度感覚の情報処理においてどのような機能を持つのかを検討するため、AWC を遺伝学的に欠落させる実験を行った。具体的には、細胞死を誘導するタンパク質分解酵素 (カスパーゼ) を AWC に発現させることで [10]、発生の過程で AWC を欠落させた線虫システムを作出し、これを用いて神経回路のカルシウムイメージングを行った。

その結果、AWC が欠落した線虫では、温度感覚ニューロン AFD から介在ニューロン AIY への情報伝達の効率が上昇 (同期的な活動が上昇) することが明らかとなった (図 3)。すなわち、AWC は、神経回路内において温度情報の伝達にノイズをもたらす因子として機能している可能性が示唆された。

さらに線虫の蛇行運動パターンの解析から、AWCは線虫が「好ましい温度刺激」を感知した際の蛇行運動のばらつきを増加させる機能をもつ一方、AFDは逆に蛇行運動のばらつきを減少させる機能を持つこともわかった。以上の結果は、線虫の神経系が、ゆらぎを増大させる AWC ニューロンと、逆にゆらぎを減弱させる AFD ニューロンの両者を温度の情報処理回路に共存させ、そのバランスによって「好ましい温度」に対する応答を制御していることを示唆している。

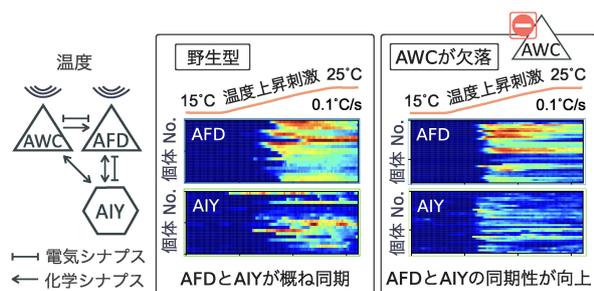


図 3: 温度感覚ニューロン AWC を欠落させると、温度感覚ニューロン AFD から下流の介在ニューロン AIY への情報伝達（同期性）が上昇する。

#### 4 自発的神経活動の機能解明にむけて

本講演の最後のセクションでは、自発神経活動の機能解明に向けた我々の試みを紹介する。脳は、外部からの感覚入力とは独立に自発的な神経活動を示すことが知られているが、その機能は十分に理解されていない。我々の実験では、線虫 *C. elegans* の温度情報を処理する神経回路（図 1）において、主要な温度感覚ニューロンである AFD が活動しない状況でも、下流の介在ニューロン (RIA) と運動ニューロン (SMD) において自発的な神経活動のオシレーションが計測された。これらの自発活動ニューロン群では、細胞体<sup>1</sup>と神経突起<sup>2</sup>で異なる振動パターンが観察された (RIA では先行報告がある [21, 22])。こうした内因性の神経リズムが、外部からの感覚入力とどのように相互作用しているかを明らかにするため、我々は現在、光遺伝学（光による神経活動の操作）とカルシウムイメージングを組み合わせた実験系を立ち上げ、内因性の神経リズムをモニターしながら感覚入力摂動を与える実験を行っている。

#### 参考文献

[1] White *et al.*, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. **314**(1165):1-340 (1986).

[2] Cook *et al.*, Nature **571**: 63-71 (2019).  
 [3] Hedgecock & Russell, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **72**(10):4061-4065 (1975).  
 [4] Mori & Ohshima, Nature **376**:344-348 (1995).  
 [5] Mohri *et al.*, Genetics **169**(3):1437-1450 (2005).  
 [6] Kodama *et al.*, Genes Dev. **20**(21):2955-2960 (2006).  
 [7] Nishio *et al.*, Genes Cells **17**(5):365-86 (2012).  
 [8] Takeishi *et al.*, eLife **9**:e61167 (2020).  
 [9] Kuhara *et al.*, Science **320**(5877):803-807 (2008).  
 [10] Ikeda *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **117**(11):6178-6188 (2020).  
 [11] Nakano *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **117**(3):1638-1647 (2020).  
 [12] Matsuyama & Mori, eNeuro **7**(3):ENEURO.0414-19.2020 (2020).  
 [13] Aoki *et al.*, PLoS Genetics **18**(6):e1010219 (2022).  
 [14] Kano *et al.*, Neurosci. Res. **188**:10-27 (2023).  
 [15] Kimura *et al.*, Curr. Biol. **14**(14):1291-5 (2004).  
 [16] Kobayashi *et al.*, Cell Rep. **14**(1):11-21 (2016).  
 [17] Takeishi *et al.*, Neuron **90**(2):235-44 (2016).  
 [18] Yu *et al.*, Neuron **84**(5):919-926 (2014).  
 [19] Tsukada *et al.*, J. Neurosci. **36**(9):2571-2581 (2016).  
 [20] Biron *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **105**(31):11002-11007 (2008).  
 [21] Hendricks *et al.*, Nature **487**(7405):99-103 (2012).  
 [22] Ouellette *et al.*, eNeuro **5**(6):ENEURO.0121-18.2018

<sup>1</sup>細胞核などの細胞小器官が集中する細胞の本体

<sup>2</sup>他のニューロンとの入出力のために細胞体から伸びた突起構造