

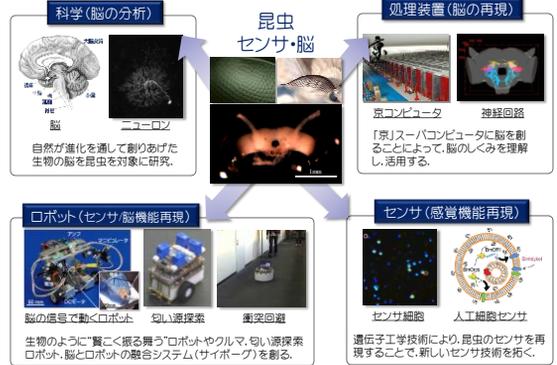
# 昆虫とロボットの融合で探る脳科学

～センサ・脳を創り、理解し、活用する～

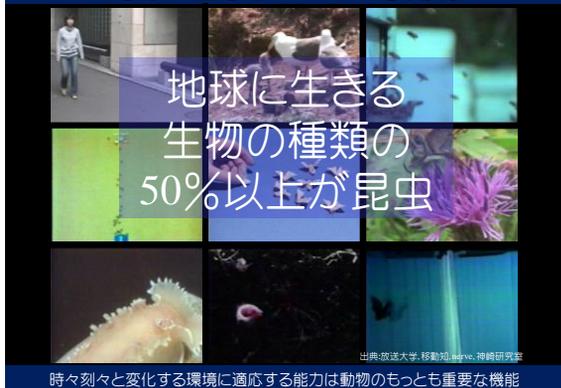


**神崎 亮平**  
 東京大学 先端科学技術研究センター  
 Research Center for Advanced Science and Technology

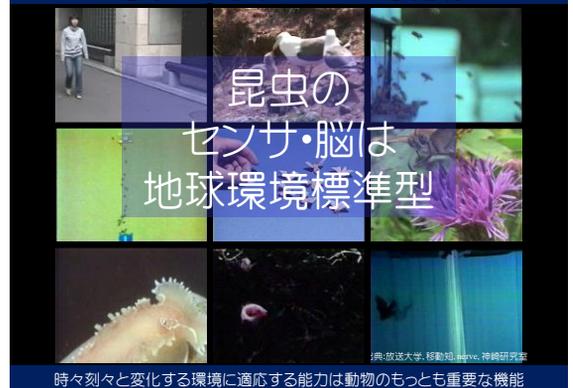
## 昆虫科学が拓く新しい科学と技術



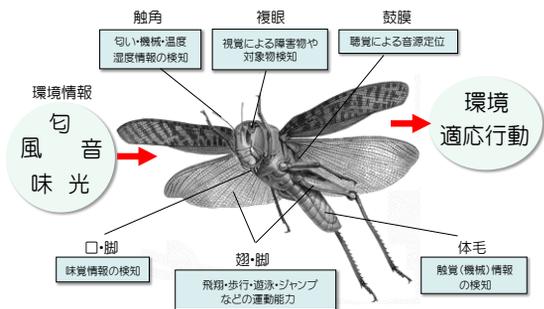
## 地球に生きるさまざまな動物



## 地球に生きるさまざまな動物

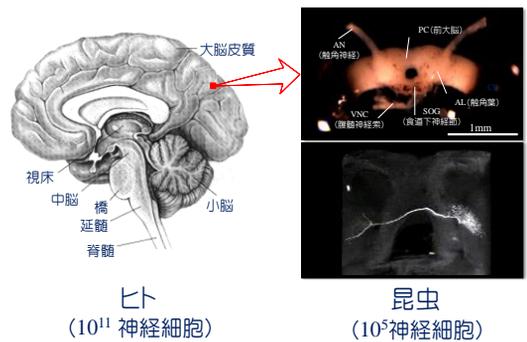


## 時々刻々と変化する環境下で瞬時に行動する



生物の50%以上の種を占める昆虫は、自然環境下でおこるさまざまな問題を解決する手立て(センサ・脳処理・行動)を進化を通して獲得してきた。

## 昆虫の脳(環境情報処理/行動制御装置)



脳をつくる神経細胞(ニューロン)の形やほたらきは昆虫・哺乳類をとおして共通。

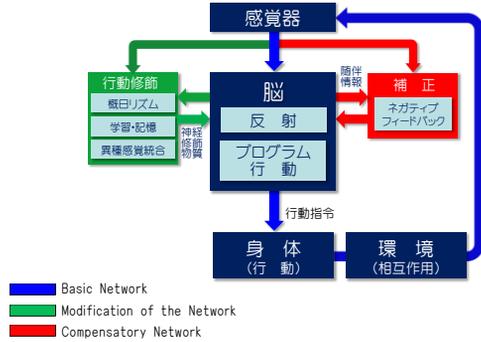
## 昆虫のセンサ・脳の基本的な特徴

### 少数ニューロンにより構成される

1. センサによる特徴抽出 (脳神経細胞数:センサ数=1:1)  
(ヒト:センサの数は脳神経細胞の0.1%以下)
2. 脳による処理ステップ(階層)が少数
3. 記憶系は必要最小限  
(運動プログラムの修飾, 微調整)
4. 行動パターンの変容や切り替えは, 運動プログラムの修飾やプログラム間の切り替え

単純, 速い, 経済的  
エコな環境適応システム

## 昆虫の適応行動のしくみ

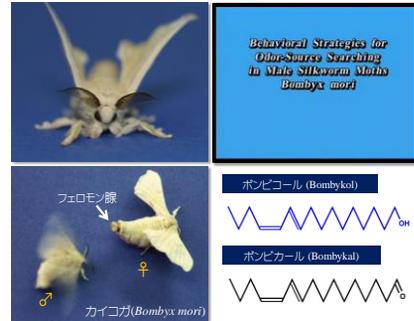


## Topics

1. 行動モデルとしてのカイコガの匂い源探索行動  
・昆虫操縦型ロボットによる適応性の評価
2. 匂い源探索行動の神経機構とその活用  
・サイボグ昆虫と匂い源探索ロボットによる神経機構の検証  
・神経回路の京コンピュータでの再現  
・行動を解する神経回路の制御
3. 匂いセンサの構築と活用  
・嗅覚受容体を用いた匂いセンサ構築



## モデル:カイコガの匂い源探索行動

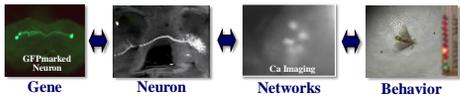


## Advantages of the Silkworm as a Model System

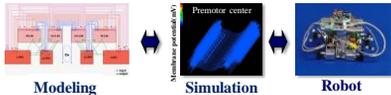
### 1. Access to Whole Brain Network from Sensory Input to Motor Output



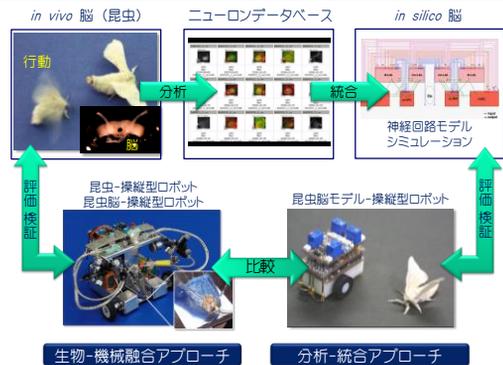
### 2. Analyses at Various Levels (Multiscale Analyses)



### 3. Synthesis (Integration)

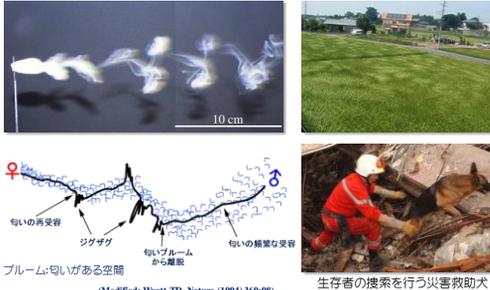


## 昆虫脳研究アプローチ:脳を創り,理解し,活用する



## 匂い源探索は難問

匂いの空間分布



(Modified: Wyatt TD, Nature (1994) 369:98)

生存者の捜索を行う災害救助犬 (ウィキペディア)

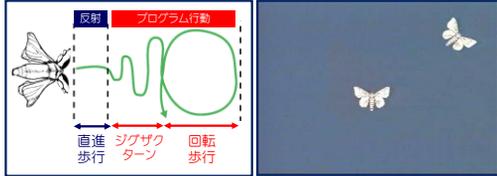
匂い源からでた匂いは、絶えず間なく複雑に分布する。匂いを探すようなロボットはない。匂いセンサもないのが現状。

## 匂い源定位の行動戦略

「ファール昆虫記」以来のなぞ

匂い源探索の行動戦略

1. 匂いによって起動するプログラム化された行動
2. プログラムは匂いを受けるたびにリセットされる



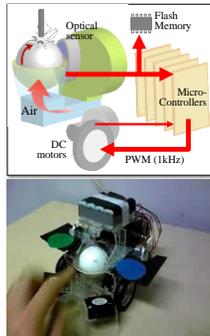
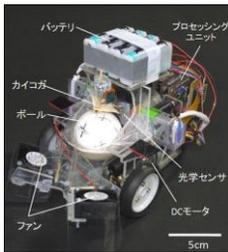
Kamzaki, Sugi, Shibuya (1992) Zool Sci 9: 515  
Kamzaki (1998) J Comp Physiol A 182: 267  
Takasaki et al. (2012) J Comp Physiol A 198: 295

NHK教育高校生物、高校生物教科書

環境下で時々刻々と変化する匂いの分布状態に依存して、プログラム化された歩行パターンのセットとリセットを繰り返すことにより、匂い源を探索する。

## 昆虫の匂い源探索機能を搭載したロボットの能力

昆虫-操縦型ロボット



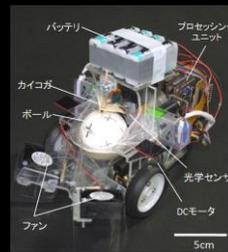
Emoto et al. (2007) Journal of Robotics and Mechatronics 19: 436

Ando et al. (2013) Bioinspiration & Biomimetics 8: 016008 (14pp)

昆虫-操縦型ロボットは、光学センサが検出した信号に対して93%以上の精度で移動できる。

## 昆虫の匂い源探索機能を搭載したロボットの能力

昆虫-操縦型ロボット



カイコガ(パイロット) 昆虫-操縦型ロボット



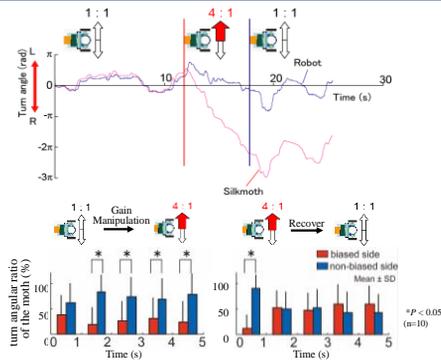
フェロモンの匂い源に定位する  
カイコガ(左)と昆虫-操縦型ロボット(右)

Emoto et al. (2007) Journal of Robotics and Mechatronics 19: 436

Ando et al. (2013) Bioinspiration & Biomimetics 8: 016008 (14pp)

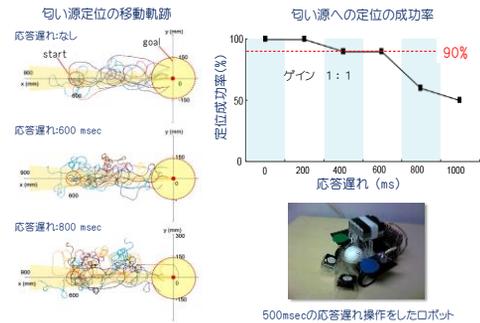
昆虫-操縦型ロボットは、匂い源探索を適切に再現できる。

## 非対称ゲイン操作に対するカイコガとロボットの応答時間変化



カイコガは視覚情報により、瞬時に(<1秒)で匂い源探索行動を補正する。

## 応答遅れの匂い源探索行動への影響



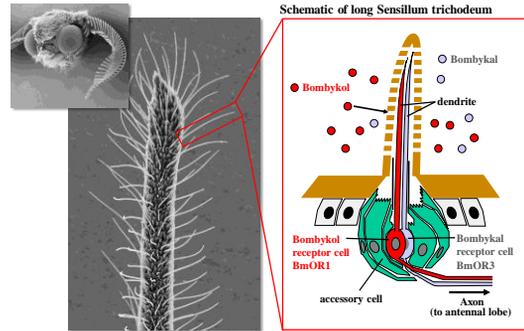
600msec以下の応答遅れではカイコガの匂い源定位成功率は90%以上、プログラム化された匂い源探索行動は時間遅れに対して頑強。

## Topics

1. 行動モデルとしてのカイコガの匂い源探索行動
  - ・昆虫操縦型ロボットによる適応性の評価
2. 匂い源探索行動の神経機構とその活用
  - ・サイボーグ昆虫と匂い源探索ロボットによる神経機構の検証
  - ・神経回路の京コンピュータでの再現
  - ・行動を解する神経回路の制御
3. 匂いセンサの構築と活用
  - ・嗅覚受容体を用いた匂いセンサ構築

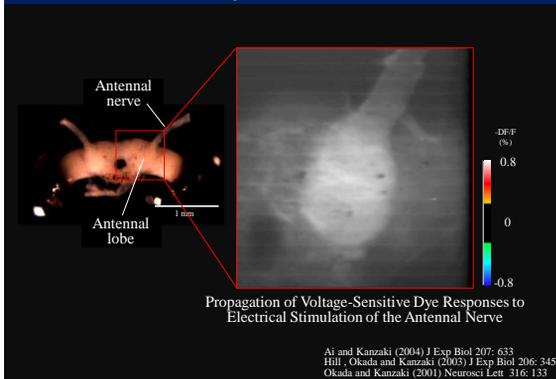


## フェロモンを受容する嗅覚受容細胞

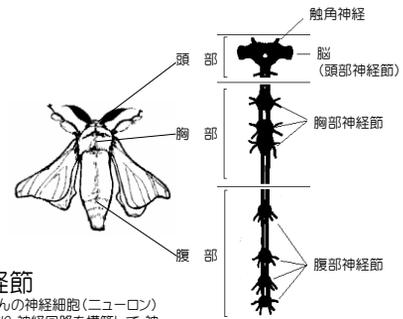


Each long sensillum trichodeum contains two pheromone receptor cells; one for bombykol and the other for bombykal.

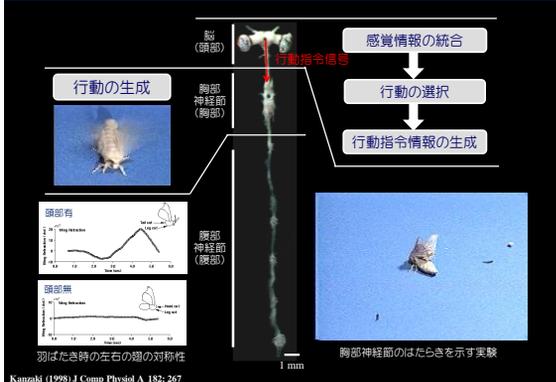
## Olfactory Information is Transmitted to the First Olfactory Center, the Antennal Lobe



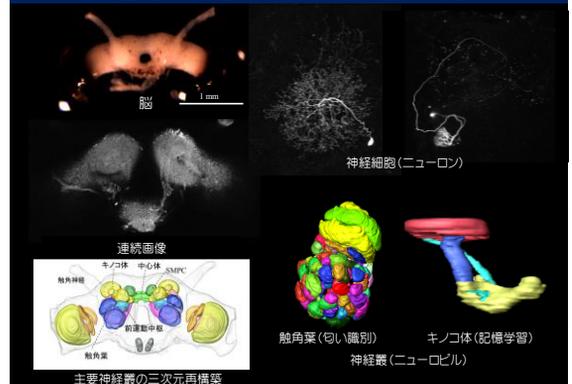
## 昆虫の行動をおこす脳神経系



## 昆虫脳:分散脳システム



## 脳をつくる神経回路の調べ方



## 脳をつくる神経回路の調べ方

昆虫脳 (1 mm)      近赤外微分干渉顕微鏡ビデオ映像 (IR-CCD (C2741))  
 電気生理学      イメージング (HRCV & EMCCD (C9100))  
 単一ニューロンの分析      複数ニューロンの分析      局所領域の分析

## カイコガ脳構成ニューロンの網羅的データベース化

ニューロンデータベース      神経形態

無脊椎動物脳プラットフォーム

<http://invbrain.neuroinf.jp/>

ぜひ、ご覧ください！

コンテンツ

- 形態学 : 単一神経細胞、細胞体群
- 生理学 : 嗅覚、視覚、機械感覚応答など
- イメージング : 膜電位感受性色素、Ca感受性色素
- 免疫組織化学 : GABA, 5HT, FMRF, tyramine, histamine 他

Invertebrate Brain Platform  
 Benso et al. (2007) *Neurocomputing* 70: 2122  
 Kazana et al. (2008) *Neural Networks* 21(8): 1047

## 脳内のフェロモン情報経路

Namiki et al. (2014) *Nature Communications* 5:5919

## 匂い源探索を指令する神経信号

脳から胸部運動系に下降するFlip-Flop (Flip-Flop) 信号

フェロモン源の探索を指令するニューロンの信号 (行動指令信号) でロボットを動かせば、ロボットは匂い源を探索する？

## 匂い源探索行動を指令するニューロン

脳から胸部神経節に匂い源探索の指令を伝えるニューロン

Namiki et al. (2014) *Nature Commu.* 5:5919  
 Wada and Kanazaki (2005) *J Comp Neurol* 484:168  
 Mishima and Kanazaki (1999) *J Comp Physiol A* 184: 143  
 Kanazaki, Ikeda, Shibuya (1994) *J Comp Physiol A* 175:1

## 昆虫脳-操縦型ロボットの匂い源定位

**神経活動-行動変換ルール**  

$$v_o \propto n_{spikes\_right} + n_{spikes\_left}$$

$$\theta \propto n_{spikes\_right} - n_{spikes\_left}$$

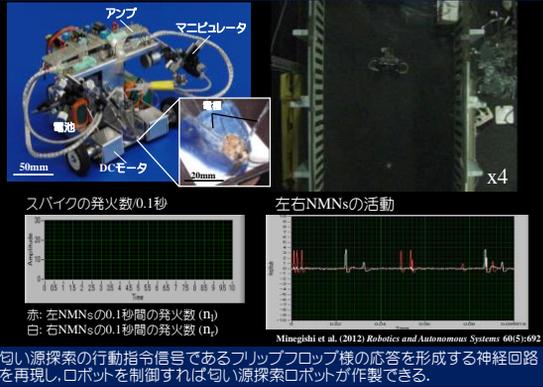
$$n_{spikes}: 0.1秒ごとの神経活動数$$

$$v_o: 前進速度$$

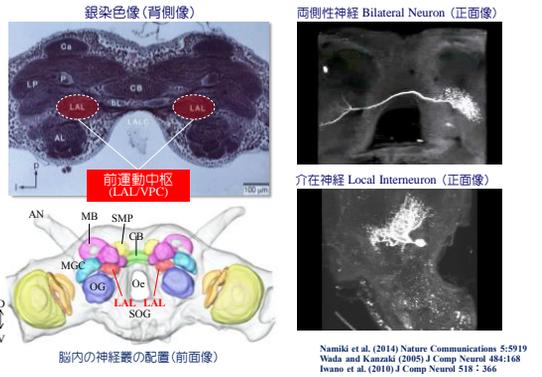
$$\theta: 角速度$$

前進速度  $v_o$  は  $n_{spikes\_right} + n_{spikes\_left}$  に比例する。  
 角速度  $\theta$  は、 $n_{spikes\_right} - n_{spikes\_left}$  に比例する。

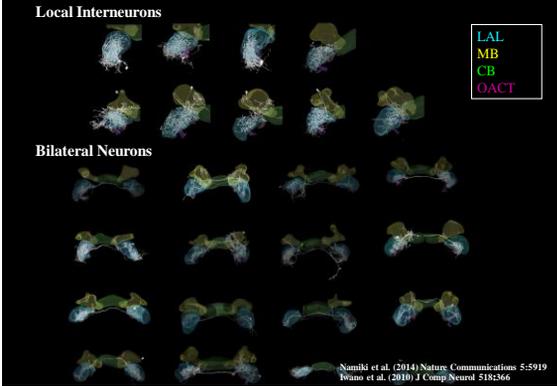
# 昆虫脳-操縦型ロボットの匂い源定位



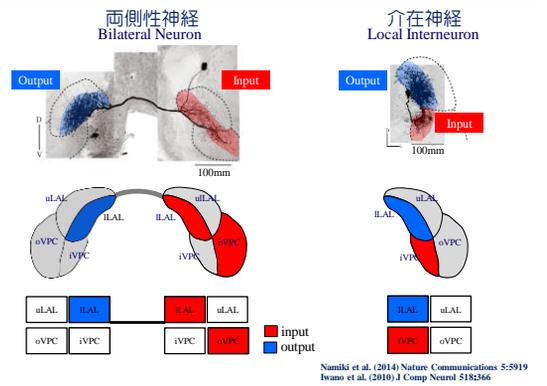
# フリップフロップ応答を形成する神経回路



# 前運動中枢を構成するニューロンの網羅的分析



# 前運動中枢を構成するニューロンの網羅的分析



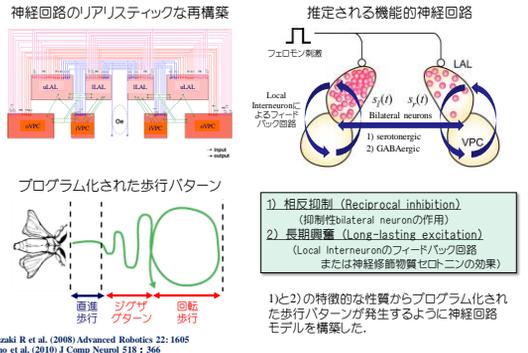
# フリップフロップ応答を形成する神経回路の構築

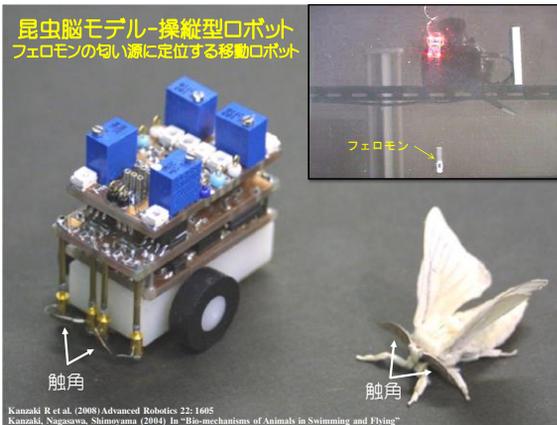
両側性神経 Bilateral Neuron			介在神経 Local Interneuron		
Code	Responses	Morphology	Code	Responses	Morphology
1	LLR	BE	12	BE	BE
2	LLR	BE	13	BE	BE
3	BB-LLR	BE	14	BE	BE
4	LLR	BE	15	BE	BE
5	BB-LLR	BE	16	NON	NON
6	LLR	BE	17	NON	NON
7	BE	BE	18	BE	BE
8	BE	BE	19	BE	BE
9	BE	BE	20	Spataneous	BE
10	NON	BE	21	LLI	BE
11	NON	BE	22	LLI	BE

output input

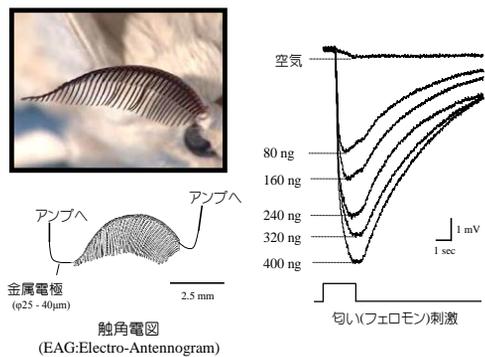
Iwano et al. (2010) *J Comp Neurol* 518:366

# 匂い源定位を指令する「フリップフロップ応答」を形成する前運動中枢の神経回路の推定





**触角を嗅覚センサとする**



**フェロモンの感度や行動パターンは時々刻々と変化する**

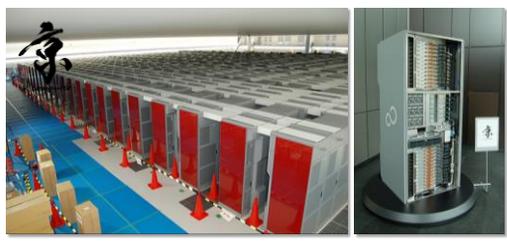


**Topics**

1. 行動モデルとしてのカイコガの匂い源探索行動
  - ・昆虫操縦型ロボットによる適応性の評価
2. 匂い源探索行動の神経機構とその活用
  - ・サイボーク昆虫と匂い源探索ロボットによる神経機構の検証
  - ・**神経回路の京コンピュータでの再現**
  - ・行動を解発する神経回路の制御
3. 匂いセンサの構築と活用
  - ・嗅覚受容体を用いた匂いセンサ構築



**「京コンピュータ」に昆虫の脳をつくる**



**脳のシミュレーションに必要な計算量**

項目	ヒトの全脳 (理論値)	カイコガ全脳 (理論値)	カイコガ嗅覚・運動系 (実測値)
細胞数	10 <sup>11</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>
必要計算量 (FLOPS)	10 <sup>21</sup>	10 <sup>16</sup>	10 <sup>15</sup>

計算科学研究ロードマップ白書  
<http://open-supercomputer.org/wp-content/uploads/2012/03/science-roadmap.pdf>

京  
K computer

10<sup>21</sup> = 1,000,000,000,000,000,000,000  
 10<sup>16</sup> = 1,000,000,000,000,000  
 京 兆 億 万 一

FLOPS (フロップス, Floating-point Operations Per Second)  
 コンピュータの性能をあらわす。1秒間に浮動小数点数演算が何回できるかを表す値。

# 「京コンピュータ」に昆虫の脳をつくる

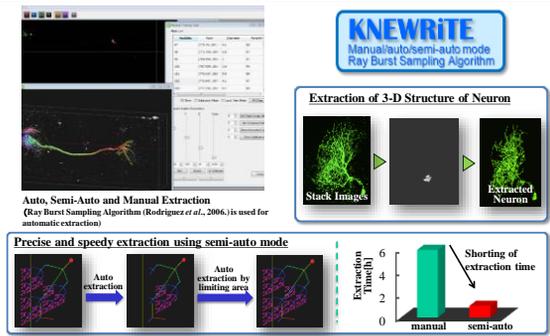
昆虫嗅覚系全脳シミュレーター (Insect Olfactory System SIMulator)



次世代生命体統合シミュレーションソフトウェア研究開発



# ニューロン形状の抽出プログラムの開発



公開サイト: SIGEN: <https://invbrain.neuroinf.jp/modules/newb2/detail.php?id=68>  
KNEWRiTE: <https://github.com/sc-brain/knewrite>

Beno et al. (2012) Computational Intelligence and Neuroscience

# ニューロンのシミュレーションモデル

### 1. Cable equation

Voltage propagation of a neuron as an equivalent circuit

Cylinder approximation

### 2. Hodgkin-Huxley type equation

Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> channel models in each compartment.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_Kn^4(V - E_K) + I$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n$$

V: Membrane potential, C<sub>m</sub>: Membrane capacitance  
g<sub>L</sub>, g<sub>Na</sub>, g<sub>K</sub>: Na, K leak conductance  
E<sub>L</sub>, E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>: Na, K leak equilibrium potential  
m, h: activation/inactivation gate probability of Na channel  
n: activation gate probability of K channel, α, β: transition speed of gate

### 3. Synapses

When a compartment including pre-synapse detects voltage exceeding threshold, it transmits a spike information using MPI.

### Simulation of a single cell activity

# カイコガの脳のシミュレーション

行動指令中枢の神経活動の「京」によるシミュレーション

行動指令ニューロン      行動指令中枢を構成するニューロン

No. of Mapped Neurons      12ニューロン2を

第2回HPCI(京)利用研究課題優秀成果賞 (2015)  
神経細胞シミュレータ「NEURON」(www.neuron.yale.edu)をベースに、SIMD化やMPI/OpenMP Hybrid化対応など京向けの高速化を施した「NEURON\_K+」を構築した。

# Topics

- 行動モデルとしてのカイコガの匂い源探索行動
  - 昆虫操縦型ロボットによる適応性の評価
- 匂い源探索行動の神経機構とその活用
  - サイborg昆虫と匂い源探索ロボットによる神経機構の検証
  - 神経回路の京コンピュータでの再現
  - 行動を解する神経回路の制御
- 匂いセンサの構築と活用
  - 嗅覚受容体を用いた匂いセンサ構築



# カイコガ嗅覚系の光による制御

### Channelrhodopsin-2(ChR2) Expression

Cell Activated by Light Pulses

activation of the target cells

out      in

light-activated non-specific cation channel

Expression of ChR2 in the antennae of male moths bearing both BmOR1-GAL4 and UAS-ChR2

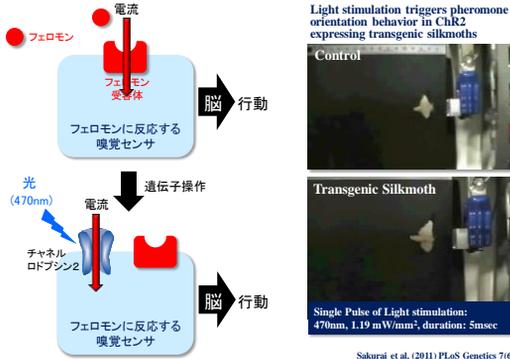
### Manipulation of Pheromone Receptor Neuron

Switching on and off the activity of the pheromone receptor cell with high time resolution, at the level of individual spikes

Axon terminal of ChR2 expressing bombykol receptor neurons in the antennal lobe

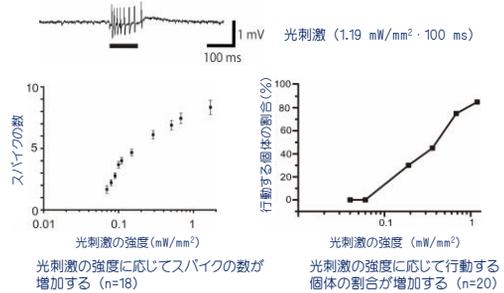
Tsubchi et al. (2013) PNAS 110(38):15455

## カイコが嗅覚系の光による制御



Sakurai et al. (2011) PLoS Genetics 7(6):1  
Tabuchi et al. (2013) PNAS 110(38):15455

## チャンネルロドプシンを発現させたフェロモン受容細胞の応答



Tabuchi et al. (2018) PNAS 115(38):9465-69

光により、嗅覚受容細胞の活動をスパイクレベルで正確にコントロールできる(嗅覚研究のパラダイムシフト)

## 昆虫脳研究アプローチ:脳を創り、理解し、活用する



生物-機械融合アプローチ

分析-統合アプローチ

## Topics

1. 行動モデルとしてのカイコガの匂い源探索行動
  - ・昆虫操縦型ロボットによる適応性の評価
2. 匂い源探索行動の神経機構とその活用
  - ・サイボーグ昆虫と匂い源探索ロボットによる神経機構の検証
  - ・神経回路の京コンピュータでの再現
  - ・行動を解発する神経回路の制御
3. 匂いセンサの構築と活用
  - ・嗅覚受容体を用いた匂いセンサ構築



## 匂いを切り口とした安全・安心・快適社会の構築



- 地雷探知犬
- 爆発物探知犬
- 麻薬探知犬
- 銃器探知犬
- 検査探知犬
- DVD探知犬
- ガン探知犬
- ショア探知犬
- トコジラミ探知犬
- 災害救助犬
- 警察犬
- 警備犬

### 覚せい剤密輸最悪ベース=インド急増、大口化も一成田空港

時事通信 11月22日(金)18時32分配信

東京新聞成田支社は22日、2013年に成田空港で検発した覚せい剤の押収量が過去最悪のベースで増え、最多だった10年を上回る勢いと明らかにした。インドからの密輸が増え、旅客1人が持ち込むとするとする量も増えているのが特徴。

2013. 6. 12

2013年6月号特集◎節足動物による感染症・皮膚炎 Vol.4

### 【トコジラミ】殺虫剤抵抗性を獲得し蔓延

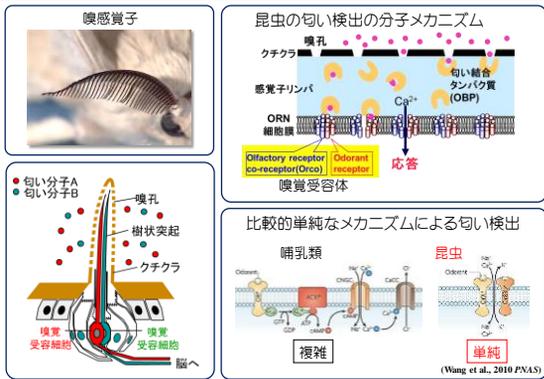
原因不明の虫刺傷の「犯人」か、アタマジラミも沖縄で流行

小取穂穂子=日経メディカル

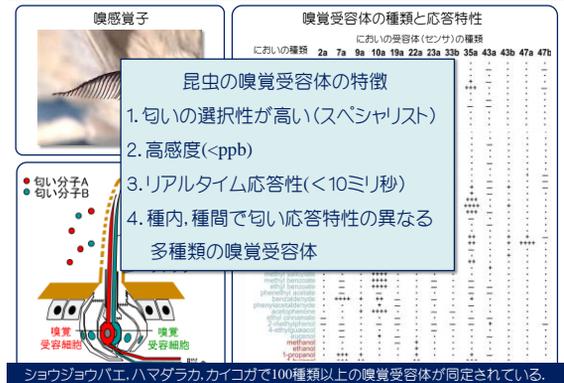
## 犬に並ぶ昆虫の嗅覚能力

<p>ハマダラカ</p> <p>Photo by Wikipedia</p>	<p>ヒトの汗、臭臭等</p> <p>インドール、2-メチルフェノール、3-メチルフェノール</p>	<p>オオタバココマユバ</p> <p>Photo by Joseph Laffont, University of Georgia, Reprinted</p>	<p>爆発物等</p> <p>2,4-ジニトロトルエン、3,4-ジニトロトルエン、シクロヘキサノン、メチルベンゾエート、フレスリジン</p>
<p>ショウジョウバエ</p> <p>Photo by Keith Kanesh CC-BY-SA, Wikipedia</p>	<p>腐敗臭、爆発物、麻薬、カビ臭等</p> <p>アンモニア、アミン、シクロヘキサノン、無水酢酸</p>	<p>ミツバチ</p> <p>Photo from Wikipedia</p>	<p>爆発物等</p> <p>2,4-ジニトロトルエン (50-80ppb)</p>
<p>モンシロムシ</p> <p>Photo by E van Hult CC-BY-SA, Wikipedia</p>	<p>腐敗臭等</p> <p>メタンチオール、メチルチオアセテート、ジメチルスルフィド、ジメチルトリスルフィド(臭の匂い)</p>	<p>タバコスズメガ</p> <p>Photo by Shiro Hamada CC-BY-SA, Wikipedia</p>	<p>爆発物等</p> <p>シクロヘキサノン、2-ヘキサノン</p>
<p>トコジラミ</p> <p>Photo by Jan Havelock CC-BY-SA, Wikipedia</p>	<p>腐敗臭、臭臭等</p> <p>アンモニア、インドール、ジメチルトリメチルスルフィド(臭の匂い)</p>	<p>ナガヒラタタムシ</p> <p>Photo by Wikipedia CC-BY-SA, Wikipedia</p>	<p>火災等</p> <p>2-メトキシフェノール (サブppb)</p>

## 背景:昆虫の匂い受容の分子メカニズム



## 異なる匂いに応答する多種類の匂いセンサ



## 昆虫嗅覚受容体を利用した匂いセンサ

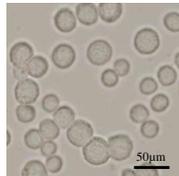
### 「センサ昆虫」 (警察昆虫)

昆虫の触角の嗅覚センサを目的とする匂いに反応するように遺伝子改変することで、昆虫自体をセンサ(センサ昆虫)にする。

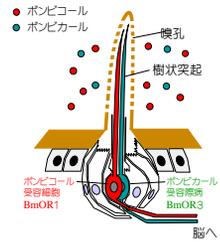


### 「センサ細胞」

昆虫の培養細胞(Sf21)や人工細胞に目的の匂いに反応する嗅覚受容体遺伝子を導入することで細胞をセンサ(センサ細胞)にする。



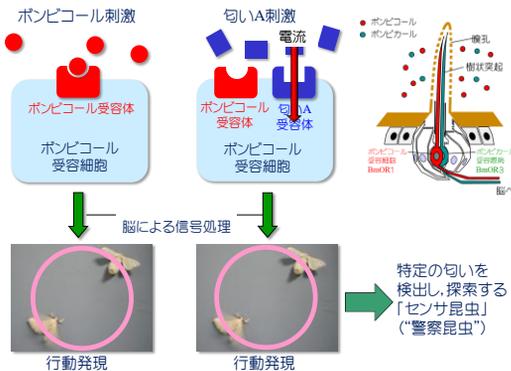
## センサ昆虫:特定の匂いを検出する警察昆虫



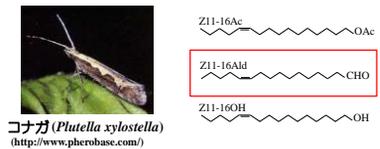
### 重要な特徴

フェロモン受容細胞(BmOR)は、カイコガのフェロモン(ボンピコール)にしか反応せず、この受容細胞が反応するとカイコガはその匂いを探索する。

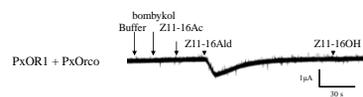
## センサ昆虫:特定の匂いを検出する警察昆虫



## コナガフェロモン受容体PxOR1

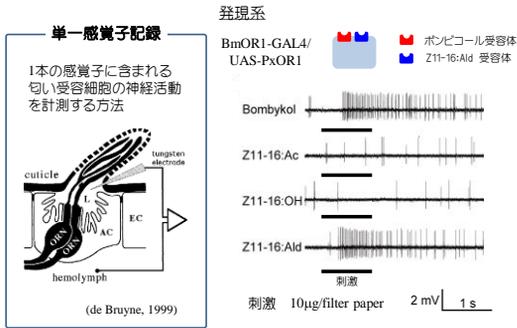


PxOR1はZ11-16Aldに対する特異的応答



(Mitsuno et al., *Eur. J. Neurosci.*, 2008)

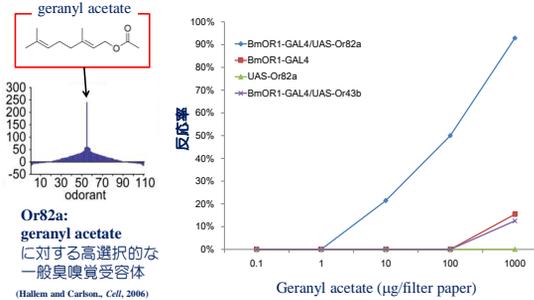
## PxOR1発現ポンピコール受容細胞の Z11-16:Ald に対する電気的応答



## センサ昆虫:特定の匂いを検出する警察昆虫



## シロウジョウバエ一般臭受容体Or82aを用いた選択性の改変



一般臭の嗅覚受容体を用いて行動発現の選択性を改変できる！  
→現在、他の匂い物質の受容体発現カイコを作成中

## センサ昆虫の利用法

センサカイコガの使用イメージ



## 昆虫嗅覚受容体を利用した匂いセンサ

「センサ昆虫」  
(警察昆虫)

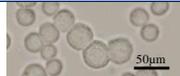
昆虫の触角の嗅覚センサを目的とする匂いに反応するように遺伝子改変することで、昆虫自体をセンサ(センサ昆虫)にする



カイコガ(*Bombyx mori*)

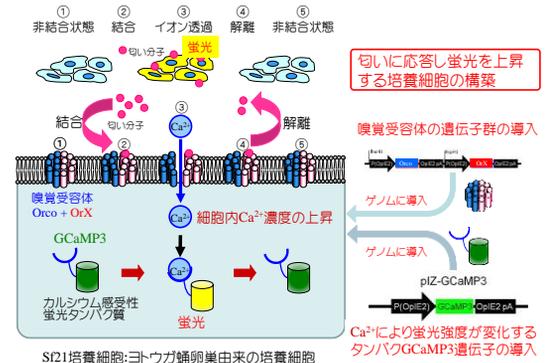
「センサ細胞」

- *Spodoptera frugiperda*細胞
- ヨトウガ蛹卵巣由来の培養細胞
- 19-28℃(室温)で培養可能
- CO<sub>2</sub>が不必要
- 分裂回数に制限がない
- 凍結保存による長期利用が可能

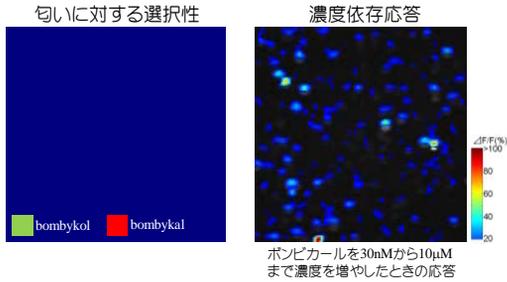


昆虫培養細胞(Sf21細胞)

## 匂いに応答し蛍光強度が変化するSf21細胞の構築



## センサ細胞:匂いに応答し蛍光強度が変化



ボンピカル受容体を発現したSf21細胞は高感度(10ppb)で匂いを検出する。

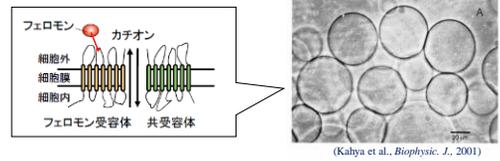
Mistum et al. (2015) *Sensors and Bioelectronics* 65: 287-294

## 人工膜を利用した匂いセンサ開発

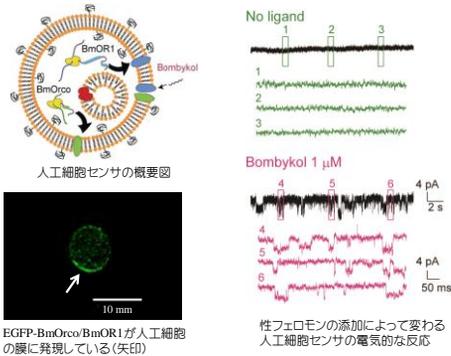
昆虫フェロモン受容体を袋状脂質二分子膜(ベシクル,人工膜)に導入し,脂質膜の存在下で,受容体を合成する。

### 合成の条件

無細胞タンパク質合成反応の成分(リボソーム,ミクロソーム膜など)を全て十分量内包できる**ジャイアントベシクル**(粒径1 μm以上; GV)の利用



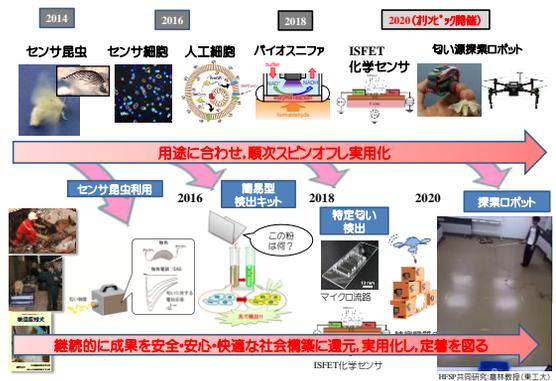
## 昆虫フェロモン受容体が機能発現する人工細胞センサ



豊田太郎准教授(東大院総合文化研究科)との共同研究

Hamada et al (2014) *Chem. Commun.*, 2014, 50, 2958

## 展望:昆虫機能を再現した匂いセンサ・探索ロボット



## 昆虫科学が拓く生物機能再現の世界

### 受容(検知センサ)

嗅覚受容体(センサ)のデータベース化

嗅覚受容体をもつセンサ細胞構築

人工細胞センサ

### 識別・探索(脳機能)

嗅覚処理をおこなう昆虫脳

神経回路モデル

匂いの識別・匂い源探索をおこなう昆虫の脳機能を単一神経細胞からスーパーコンピュータ「京」に構築

### 応用(匂い識別・匂い探索)

特定の匂いを探索する「センサ昆虫」

「センサ細胞」用チップの開発

昆虫の匂い源探索アルゴリズムを搭載した匂い源探索ロボットの構築

## 第2刷 好評発売中!

<https://www.iwanami.co.jp/>

岩波科学ライブラリー

サイボーグ昆虫、フェロモンを追う

神崎亮平

SCIENCE サイボーグ昆虫、フェロモンを追う

神崎亮平

脳を理解する近道、それがサイボーグだ! ヒトの脳は、その複雑さからいって、今もなお謎の多い存在である。その謎を解くために、サイボーグ昆虫の脳を模倣し、その機能を再現しようとする。その結果、サイボーグ昆虫の脳は、人間の脳よりも、むしろ単純で、しかも、その機能を再現することに成功した。その結果、サイボーグ昆虫の脳は、人間の脳よりも、むしろ単純で、しかも、その機能を再現することに成功した。

