

# Forgetting in *C.elegans* is Accelerated by Neuronal Communication via the TIR-1/JNK-1 Pathway

井上, 明俊

<https://doi.org/10.15017/1398275>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（理学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

## 論文審査の結果の要旨

動物が環境から獲得した膨大な情報を処理するにあたり、重要な記憶が保持される一方で、不必要な記憶が忘却されることは重要である。これまで、記憶の獲得や保持に関して多くの研究が進められ様々な知見が得られてきた。一方、忘却に関する研究は少なく、その制御メカニズムは分子レベル、神経回路レベルも含めてほとんど明らかにされていない。私は、分子、神経回路、行動を結び付けて解析することができるモデル生物である線虫を用いて忘却の制御メカニズムを解析した。線虫の神経回路は 302 個の神経細胞から成り立っており、個々の神経間のつながりが全て明らかにされている。また、嗅覚順応、連合学習といった様々な行動可塑性が報告されており、これらの記憶は数十分から数時間と短く、短期記憶の忘却を解析するうえで優れたモデル系である。そこで、短期記憶が長く保持される変異体をスクリーニングすることによって、記憶の忘却を制御する新規因子や制御メカニズムを明らかにすることができると考えた。

線虫は匂い物質ジアセチルに高い走性を示すが、ジアセチル溶液に 1 時間曝されると嗅覚順応が起こりジアセチルへの走性が低下する。この記憶は、野生型の線虫においては 4 時間以内に失われる。そこで、線虫に突然変異を誘起して、4 時間経過しても記憶が元に戻らない変異体のスクリーニングを行い、嗅覚順応が野生型よりも長く保持される変異体を単離した。*qj56* 変異体はジアセチルへの走性、嗅覚順応は正常であるが、嗅覚順応が 24 時間以上保持される表現型を示した。

この変異体の原因遺伝子をポジショナルクローニングにより解析したところ、*qj56* は *tir-1* 遺伝子の欠失変異体であることが明らかになった。TIR-1 タンパク質は TIR ドメインを持つアダプタータンパク質であり、哺乳類の神経系で発現している SARM タンパク質と相同性がある。記憶の忘却に関わる TIR-1 の下流で働くシグナル経路を遺伝学的に解析したところ、TIR-1 は JNK-1 経路を介して記憶の忘却を促進することが明らかになった。遺伝学的解析から、TIR-1/JNK-1 経路は成熟した神経系において忘却を促進している事が示唆された。

匂い物質ジアセチルは AWA 感覚ニューロンで受容され  $Ca^{2+}$  応答を引き起こす。嗅覚順応が起こると、ジアセチル刺激による  $Ca^{2+}$  応答が低下する事から、ジアセチルへの嗅覚順応は AWA 感覚ニューロンの応答の変化により起こることが示唆されている。そこで、記憶の忘却時において TIR-1/JNK-1 経路が働くニューロンを同定するために遺伝学的解析を進めたところ、嗅覚順応が起きている AWA 感覚ニューロンで野生型遺伝子産物を発現させても表現型は回復しないが、AWC 感覚ニューロンに発現させることによって、忘却が遅くなる表現型が回復することが明らかになった。さらに遺伝学的に、AWC 神経の機能を改変することによって、AWC 感覚ニューロンは AWA 感覚ニューロンに対して直接、もしくは間接的に嗅覚順応を忘れさせるようなシグナルを送ることにより忘却を促進していることが示唆された。

最後に TIR-1/JNK-1 経路がより高次の学習の記憶の忘却にも関わるのかを明らかにするために、塩走性学習の忘却を解析した。塩走性学習は、飢餓状態で NaCl 溶液に曝されることで NaCl への走性が誘引から忌避に変化する現象であり、NaCl と飢餓とを関連付けて覚える連合学習と考えられる。塩走性学習の記憶の忘却について解析したところ、野生型では 30 分ほどで失われる記憶が、*tir-1* 変異体では 60 分程保持されることが明らかになった。このことは、TIR-1/JNK-1 経路は複数のニューロンにおいて塩走性学習の忘却を制御していることが示唆している。

以上の結果は、神経科学の主要な研究課題である学習や記憶に関して、忘却が神経回路を通じて能動的に制御されていることを示す重要な貢献である。

よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。