

Forgetting of olfactory adaptation is
coordinately and temporally regulated by
multiple signaling pathways downstream of the
TIR-1/JNK-1 pathway in *C. elegans*

北園, 智弘

<https://hdl.handle.net/2324/1928616>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 北園 智弘

論 文 名 : Forgetting of olfactory adaptation is coordinately and temporally regulated by multiple signaling pathways downstream of the TIR-1/JNK-1 pathway in *C. elegans*

(線虫 *C. elegans* における嗅覚順応の忘却は、TIR-1/JNK-1 経路の下流の複数のシグナル伝達経路によって、協調的・時間的に制御される)

区 分 : 甲

要 約

絶えず変化する環境にさらされている生物にとって、記憶の忘却は生存に重要な機構である。例えば、生物は忘却することによって、記憶が脳の許容量を超えるのを防いだり、古い記憶と新しい記憶が干渉したりすることを防いでいると考えられている。しかし、その重要性に反して、記憶の忘却の分子メカニズムはその多くが未だ不明である。

私は、忘却のメカニズムを明らかにするために、線虫 *C. elegans* における行動可塑性の1つ、誘引性匂い物質ジアセチルへの嗅覚順応を、学習の単純なモデルとして解析した。先行研究において、嗅覚順応の記憶の忘却は、p38/MAPK 経路のアダプタータンパク質 TIR-1 とその下流の因子からなる経路である、TIR-1/JNK-1 経路によって制御されていることが調べられている。匂い物質ジアセチルは AWA 感覚ニューロンによって受容されるが、この TIR-1/JNK-1 経路は別の感覚ニューロンである AWC からの神経分泌を介して、忘却を促進することも明らかにされている。しかし、この TIR-1/JNK-1 経路の下流の経路は、これまで全く分かっていなかった。

本研究では、この TIR-1/JNK-1 経路の下流の因子を同定するために、忘却が過剰に起こる *tir-1* 機能獲得型変異体(*ok1052*)のサプレッサーをスクリーニングにより探索した。本研究では、このスクリーニングにより、*maco-1*、および、*scd-2* 遺伝子に変異が生じると、*tir-1* 機能獲得型変異体の忘却過剰の表現型が抑制され、逆に嗅覚順応の記憶の維持時間が野生型よりも長くなる表現型が現れることが明らかになった。これらの遺伝子はそれぞれ、*maco-1* は膜タンパク質、*scd-2* は受容体チロシンキナーゼをコードしている。さらに、SCD-2 のリガンドである HEN-1 も、SCD-2 と遺伝学的に同一の経路で、嗅覚順応の忘却を制御していることが明らかになった。一方で、二重変異体の解析により、MACO-1 は SCD-2/HEN-1 とは、遺伝学的に異なる経路で働いていることが分かった。先行研究において、TIR-1/JNK-1 経路はジアセチルだけでなく、AWC 感覚ニューロンに受容される誘引性匂い物質イソアミルアルコールに対する嗅覚順応の忘却も制御していることが明らかにされている。この匂い物質への嗅覚順応の忘却について解析したところ、MACO-1 はこの嗅覚順応の忘却も制御しているのに対し、SCD-2/HEN-1 はジアセチルの嗅覚順応の忘却しか制御していないことが明らかになった。これは TIR-1/JNK-1 経路の下流において、それぞれのニューロンにおける嗅覚順応の忘却は、それぞれ特異的な経路によって制御されていることを示唆している。さらに、本研究ではこれ以外にも忘却に関連する変異体、および、ニューロンを発見した。

先行研究により、嗅覚順応の記憶の忘却には AWC 感覚ニューロンからの神経分泌が必要であることが明らかにされていたが、この分泌が記憶の形成、および、忘却のどの時期に必要なものかは不明であった。本研究では、ヒスタミン作動性塩素イオンチャネルを、AWC 感覚ニ

ニューロン特異的に発現させたトランスジェニック線虫を作製した。そして、この線虫に対し、様々な時期にヒスタミンを投与することによって、AWC 感覚ニューロンを、時期特異的にサイレンシングし、AWC 感覚ニューロンの活動がどの時期に必要なのかを検証した。その結果、適切な忘却には条件付け後の AWC 感覚ニューロンの神経活動が重要であることが明らかになった。

以上より、本研究は、嗅覚順応の記憶の忘却は、TIR-1/JNK-1 経路の下流において、それぞれが特定の機能を持った独立したシグナル伝達経路が、感覚ニューロンの応答を協調的、時期特異的にコントロールすることによって制御していることを示唆している。