

The role of an interneuron in a chemotaxis circuit of *C. elegans* is determined by EGL-4/PKG that mediates integration of sensory signals

日野, 喬央

<https://hdl.handle.net/2324/4495959>

出版情報 : 九州大学, 2021, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

| | | | |
|--------|--|--------|---------------|
| 氏名 | 日野 喬央 | | |
| 論文名 | The role of an interneuron in a chemotaxis circuit of <i>C. elegans</i> is determined by EGL-4/PKG that mediates integration of sensory signals (線虫の介在神経の化学走性回路における役割は、感覚シグナルの統合を調節する EGL-4/PKG により決定される) | | |
| 論文調査委員 | 主査 | 九州大学 | 教授 石原 健 |
| | 副査 | 九州大学 | 准教授 藤原 学 |
| | 副査 | 理化学研究所 | チームリーダー 吉原 良浩 |

論文審査の結果の要旨

複数の感覚神経からの入力を受ける介在神経は、これらの感覚神経からの情報を統合し、感覚刺激に対して適切に反応しなければならない。しかし、介在神経の適切な応答の誘起において、感覚情報がどのように統合されるのか、その仕組みには不明な点が多く残されている。本研究においては、線虫 *C. elegans* をモデルとして、介在神経細胞における情報の統合メカニズムの解明を進めている。

cGMP 依存性タンパク質リン酸化酵素 (PKG) をコードする遺伝子 *egl-4* の機能欠失型変異は、好きな匂いに対する走性を低下させることが知られていた。しかし、EGL-4 がどのように走性行動に関与しているのか、その仕組みは不明であった。本研究では、遺伝学的解析、神経活動のカルシウムイメージング解析から、*egl-4* 変異体では、嗅覚神経 AWA と AWC の匂いに対する応答はほとんど変化しないのに対して、これらの嗅覚神経からの入力を受け、行動を制御する介在神経 AIY の匂い応答特性が逆になることを明らかにした。

野生型において、介在神経 AIY は、線虫の好きな匂いであるジアセチルで刺激した時に興奮するのに対して、*egl-4* 変異体においては、AIY はジアセチル投与時には興奮せず、刺激を除去した時に興奮した。さらに、*egl-4* 変異体の AIY を遺伝学的に除去するとジアセチルに対する走性がよくなることから、*egl-4* 変異体の AIY はジアセチル走性を抑制するように働くことが示された。一方で、線虫の好きな別の匂いであるイソアミルアルコールを用いた実験から、*egl-4* 変異体の AIY はイソアミルアルコールに対しては野生型と同様の応答を示し、*egl-4* 変異体の AIY を遺伝学的に除去してもイソアミルアルコールに対する走性には影響しないことがわかった。これらの結果から、*egl-4* 変異体の AIY は、ジアセチルに対する応答が逆転することによって、ジアセチル走性を抑制するようになり、ジアセチル特異的に走性が低下したと考えられる。

さらに、ジアセチルを受容する嗅覚神経細胞は、主に AWA と AWC であることが知られている。そこで、AWA もしくは AWC を遺伝学的に除去した *egl-4* 変異体において、AIY のジアセチルに対する応答性を解析したところ、特性の逆転が観察されなくなった。このことは、AIY の匂い応答特性の逆転は AWA と AWC 嗅覚神経両方からのシグナルが存在するときのみ引き起こされることを示唆している。これらの結果から、*egl-4* 変異体では、AWA と AWC の感覚神経細胞からの匂いシグナルは不適切に統合され、AIY 介在神経の匂い応答に逆転を引き起こすことが示唆された。ま

た、細胞特異的な *egl-4* の回復実験から、EGL-4 は AWA ともう一つの感覚神経 ASI で働くことで、AIY の匂い応答特性の逆転を防ぎ、*egl-4* 変異体の走性の低下を回復させることがわかった。さらに、時期特異的な EGL-4 の回復実験から、EGL-4 は発生ではなく、神経機能の制御に働いていることが示唆された。これらのことから、感覚神経の EGL-4/PKG は嗅覚神経からのシグナルの不適切な統合を抑制し、匂い刺激に対する介在神経の応答特性を変化させることで、走性行動の神経回路における介在神経の役割を維持する、というモデルが提案されている。

本研究は、線虫をモデルとして、神経回路における情報の統合の分子機構と回路の応答異常とを結びつけた重要な解析であると認められた。以上の結果は、神経回路における情報処理の分子機構の解明に寄与するものであり、分子遺伝学・神経科学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文に値するものと認める。