

Behavioral forgetting of olfactory learning is mediated by interneuron-regulated network plasticity and multiple signaling in *Caenorhabditis elegans*

ジャミン ティオ ホイ ミン

<https://hdl.handle.net/2324/6787432>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (理学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名	JAMINE TEO HOOI MIN		
論 文 名	<b>Behavioral forgetting of olfactory learning is mediated by interneuron-regulated network plasticity and multiple signaling in <i>Caenorhabditis elegans</i></b> (線虫において、嗅覚学習の忘却行動は、介在ニューロンの神経回路可塑性と複数のシグナル経路に担われている)		
論文調査委員	主 査	九州大学 教授	石原 健
	副 査	九州大学 教授	Johan Lauwereyns
	副 査	九州大学 准教授	藤原 学

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、線虫の嗅覚学習をモデルとして、能動的な記憶の忘却の神経回路メカニズムを解明することを目的として、神経機能や神経伝達物質の働きを解析したものである。記憶の忘却は、主に心理学的な解析から、主に受動的に起こるものであると考えられてきたが、この10年ほどで、能動的な忘却の仕組みがあることが明らかになってきた。線虫は、誘引性匂い物質に対する化学走性を示す。餌がない環境でその誘引性匂い物質に曝す(条件付け)すると、その物質に対する嗅覚順応が起きて応答が低下する。このような応答変化は、餌がある環境では起きないので、一種の連合学習とみなせる。この条件付けのあとに、餌がある条件で飼育すると、匂い物質に対する応答が回復する。この回復を、学習後の記憶の忘却と考える研究を進めた。この忘却モデルを使って、これまでに、AWC 感覚神経細胞が、AWA 感覚神経細胞の記憶痕跡を細胞非自律的に消去することによって忘却を促進することが明らかになっている。

まず、匂い物質を受容する感覚神経の下流にある一次介在神経の忘却への働きを、介在神経細胞を細胞死させた線虫株を用いて解析したところ、AIB や AIY 介在神経細胞の除去は影響がなかったが、AIA 介在神経細胞を除去すると記憶の忘却が起きにくかった。そこで、AIA 介在神経を過分極させて活動しないようにした線虫の行動を解析したところ、同様に記憶の忘却が起きなかったことから、忘却には、AIA 介在神経細胞が活動することが重要であることが明らかになった。つぎに、これまでに知られている AWC 神経細胞の忘却経路との関係を遺伝学的に解析したところ、AIA 神経は AWC の経路の下流で働いていることがわかった。さらに、AIA 介在神経細胞を除去した線虫株における、AWA 感覚神経細胞の記憶痕跡の有無を、カルシウムイメージングにより解析した。その結果、AIA 介在神経を除去した線虫においても、野生型線虫と同様に、条件付け前には匂い物質に反応し、条件付け直後には反応が失われ、餌の上で飼育すると反応が回復していた。このことは、AIA 介在神経を除去した線虫においては、餌の上での回復後には記憶は保持されていないにもかかわらず、行動測定では、記憶を忘却していない表現型を示していることがわかった。条件付け後には化学走性に AIA 神経細胞が必要であるが、条件付け前には必要でないことがわかった。さらに、AIA 神経のカルシウムイメージングを行ったところ、条件付け前には匂い物質に反応しカルシウム

イオン濃度が上昇するが、条件付け直後には応答しなくなり、4 時間餌の上での飼育後には応答が回復することが分かった。このことは、AIA 介在神経は、条件付け前には、匂い物質への応答行動に必須ではないが、条件付け後には必須となっていることを示している。したがって、条件付け前と条件付け後では、匂い物質への応答行動への神経回路の可塑性があり、それが忘却関わっていることを示唆している。

記憶の忘却にはどのような神経伝達に関与しているかについても解析を行った。グルタミン酸は、中枢神経における化学シナプス伝達で重要な役割を果たしている。そこで、グルタミン酸神経伝達に必要なグルタミン酸トランスポーターの変異体の忘却への影響を解析したところ、グルタミン酸神経伝達が、忘却の適切な制御に必要なことがわかった。さらに、神経ペプチドが及ぼす影響についても解析を進めた。神経ペプチドのプロセッシング酵素の一つ EGL-21 の変異体について、忘却の行動を解析した。その結果、神経ペプチドが適切な忘却の制御に関わっている可能性を示唆する結果を得た。

本研究の結果は、能動的な記憶の忘却に神経回路の可塑性が関わっていることを示唆するとともに、忘却の制御に関わる神経伝達物質を明らかにする重要な知見をもたらした。

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。