

Title	Studies of regulatory mechanisms for odor avoidance behavior in <i>Caenorhabditis elegans</i> by quantitative behavioral and genetic analyses
Author(s)	山添, 萌子
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54034
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (山添 萌子)

論文題名
 Studies of regulatory mechanisms for odor avoidance behavior
 in *Caenorhabditis elegans* by quantitative behavioral and genetic analyses
 定量的行動解析と遺伝学的解析を用いた
*Caenorhabditis elegans*の匂い忌避行動の制御機構の研究

論文内容の要旨

【背景】動物の脳・神経系は、エサや異性に接近したり敵や危険を忌避するために、刺激から得られる感覚情報に基づいて行動を制御し、また経験によってこの感覚応答行動を変化（広義の「学習」）させる。このような感覚応答行動およびその学習による変化の基本的な制御機構を明らかにするためには、シンプルな行動の定量的な解析が容易であり、遺伝学的解析に優れた線虫*Caenorhabditis elegans*がモデルとして適している。

*C. elegans*の塩（水溶性化学物質）、匂い（揮発性化学物質）、温度などの感覚刺激に対する応答行動の最も重要な制御機構として、バクテリアと同様のbiased random walkが知られている。この行動制御機構においては、*C. elegans*は刺激濃度の時間変化が好ましい場合は直進（「ラン」）を維持し、変化が好ましくない場合は頻繁な方向転換（「ピルエット」）を引き起こして、進行方向をランダムに変える。その結果、個体は目的の方向に向かう事ができるが、軌跡の方向性は低く、移動の効率は低い。

*C. elegans*の学習が行動制御機構に与える影響は、エサ（無条件刺激）と化学物質または温度（条件刺激）の連合学習で詳しく研究されている。この学習系において、biased random walk機構が調節されること、調節性神経伝達物質であるインスリンやセロトニンが関与することが報告されている。しかし、これら神経伝達物質が行動のどのような側面を制御するのかはほとんど明らかにされていない。

本研究では*C. elegans*の忌避匂い2-ノナン（以下、ノナン）に対する忌避行動とその学習による変化の行動制御機構の解析を行った。ノナン忌避行動では、（1）biased random walkによる感覚応答行動よりも効率良く正しい方向に逃げている軌跡が観察され、また（2）ノナンの事前刺激によってより遠くに逃げるという忌避増強（非連合学習）が、ドーパミン伝達依存的に引き起こされる事が知られていた。本研究では、ノナン忌避行動を対象として、*C. elegans*の新たな感覚応答行動の制御機構の解明およびそのドーパミン依存的制御機構の一端を明らかにする事を目指した。

【結果と考察】ノナン忌避行動の制御機構を明らかにするため、私はまず忌避方向の選択に関わると考えられたピルエットに関して、その持続時間や方向転換回数などの変数（行動変数）を解析した。その結果、*C. elegans*はピルエット内の方向の試行錯誤により正しい進行方向を選択するという、新規の行動制御機構を見出した。

次に、忌避距離の変化に相関が高いと考えられたランに関して、その方向や速度などの様々な行動変数の忌避匂い学習前後の変化を定量的に解析した。その結果、忌避匂い学習においては、匂い濃度の減少方向に直進している時のみ、ランの持続時間が有意に延びることを見出した。さらにこの発見を遺伝学的に解析することで、「忌避匂い学習依存的なランの持続時間の延長」には神経ペプチド伝達系が必要であることを見出した。一方で、ドーパミン伝達系の変異体では、「忌避匂い学習依存的なランの持続時間の延長」は生ずるが、ランの方向が異常になることから、ドーパミン伝達系は「忌避匂い学習依存的なランの方向の悪化の抑制」という制御を行うことが示唆された。以上のように、忌避匂い学習は2つの調節性神経伝達物質がそれぞれ行動の別の要素を制御することにより、実現していることを示した。

【まとめ】本研究では、定量的な行動変数解析により、ノナン忌避行動の2つの特徴である「進行方向の正しさ」と「忌避匂い学習による忌避増強」の原因となる行動要素や、その制御機構を見出した。さらに遺伝学的解析を組み合わせることで、忌避増強に関しては行動要素の制御を行う遺伝子も見出した。他の動物においても同様の手法により、新たな行動制御機構が解明されると期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (山 添 萌 子)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	滝澤 温彦
	副 査	教授	小倉 明彦
	副 査	名誉教授	河村 悟
	副 査	准教授	木村 幸太郎

論文審査の結果の要旨

動物の感覚応答行動およびその学習による変化の基本的な制御機構を明らかにするためには、シンプルな行動の解析が容易であり、遺伝学的解析に優れた線虫 *Caenorhabditis elegans* がモデルとして適している。*C. elegans* の塩、匂い、温度などの感覚刺激に対する応答行動の最も重要な制御機構として、バクテリアと同様の biased random walk が知られている。また、感覚刺激とエサとの連合学習において、biased random walk 機構が調節されること、調節性神経伝達物質であるインスリンやセロトニンが関与することが報告されている。しかし、これら神経伝達物質が行動のどのような側面を制御するのかはほとんど明らかにされていない。山添さんは、*C. elegans* の新たな感覚応答行動の制御機構の解明を明らかにするために、*C. elegans* の忌避匂い 2-ノナノン（以下、ノナノン）に対する忌避行動とその学習による変化の行動制御機構の解析を行った。ノナノン忌避行動では、(1) biased random walk による感覚応答行動よりも効率良く正しい方向に逃げている軌跡が観察され、また (2) ノナノンの事前刺激によってより遠くに逃げるという忌避増強（非連合学習）が引き起こされる事が知られていた。まず、ノナノン忌避行動の制御機構を明らかにするため、忌避方向の選択に関わると考えられたピルエットに関して、その持続時間や方向転換回数などの変数（行動変数）を解析した。その結果、*C. elegans* はピルエット内の方向の試行錯誤中に正しい進行方向を選択するという、新規の行動制御機構を見出した。次に、忌避距離の変化に相関が高いと考えられたランに関して、その方向や速度などの様々な行動変数の忌避匂い学習前後の変化を定量的に解析し、遺伝学的解析と組み合わせた。その結果、神経ペプチド伝達系が「忌避匂い学習依存的なランの持続時間の延長」を、ドーパミン伝達系が「忌避匂い学習依存的なランの方向の悪化の抑制」を制御することが示唆された。すなわち、忌避匂い学習は2つの調節性神経伝達物質がそれぞれ行動の別の要素を制御することにより、実現していることを示した。山添さんは、以上の定量的な行動変数解析により、ノナノン忌避行動の2つの特徴である「進行方向の正しさ」と「忌避匂い学習による忌避増強」の原因となる行動要素や、その制御機構を見出した。さらに遺伝学的解析を組み合わせることで、忌避増強に関しては行動要素の制御を行う遺伝子も見出した。他の動物においても同様の手法により、新たな行動制御機構が解明されると期待される。よって、本論文は、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。