OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Neural mechanism of experience-dependent sensory gain control in C. elegans
Author(s)	池尻, 洋輔
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92178
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　池尻　洋輔　）	
論文題名	Neural mechanism of experience-dependent sensory gain control in *C. elegans* （線虫 *C. elegans*における経験依存的な感覚ゲイン調節の神経メカニズム）

論文内容の要旨

動物が生存し繁殖するためには、餌の在処や敵の居場所など外部環境からの様々な強度の刺激に対して適切に応答する必要がある。環境からの刺激強度は10^{10}倍程度の幅があるが、刺激を受容する感覚神経細胞の活動幅は10^{2}倍程度と限られている。そのため感覚神経細胞では、刺激への応答性を低下させる「順応」、増加させる「鋭敏化」、応答性の傾きを変化させる「感覚ゲイン（増幅率）の調節」という活動変化を主に行っている。しかし、視覚を除く感覚系では定量的な刺激が困難なため、詳細なメカニズムや関連遺伝子については不明な点が多い。

感覚神経の活動変化のメカニズムを調べるための優れた実験系の一つとして、線虫*C. elegans*の忌避匂い学習がある。当研究室の先行研究によって、*C. elegans*が匂い物質2-ノナノンを忌避すること、また事前に1時間ノナノンを嗅がせておくことでその忌避距離が増強することが明らかになっていた (Kimura et al., 2010)。さらに、このノナノン忌避行動にASH感覚神経細胞が関与すること、ASHがノナノン濃度上昇に応答することで方向転換を引き起こすことなども明らかになっていた (Tanimoto et al., 2017)。しかし、事前刺激による忌避距離増強の際に、このASH細胞の活動が変化するかどうか、変化するならばそれがどのように忌避増強につながるのかは明らかではなかった。

本研究では、*C. elegans*のASH感覚神経細胞で経験依存的に感覚ゲインの調節が生じていることを発見し、その感覚ゲインの調節が生じるメカニズムを数理学的および遺伝学的に明らかにした。まず、経験依存的な忌避行動の増強にASHの活動変化が関与しているか明らかにするために、当研究室が開発したロボット顕微鏡OSB2を用いた定量的な匂い刺激に対するASH応答を測定した。具体的には、3、20、40 nM/sの連続した匂い濃度上昇と減少へのASH細胞の応答性を事前刺激前後で調べた。その結果、事前刺激前のASH細胞では濃度上昇率に依らず常に大きく応答したが、事前刺激後のASH細胞では、3 nM/sのわずかな濃度上昇にはほとんど応答せず、20、40 nM/sという大きな濃度上昇には大きく応答した。このことから、事前刺激によってASH細胞で応答性の傾きの変化、つまり感覚ゲインの調節が行われていることが明らかになった。

当研究室の山崎によって行われていた行動解析から、事前刺激前はわずかな濃度上昇を感じると、すぐに直進をやめ方向転換を行うが、事前刺激後はそれよりも大きな濃度上昇を感じて初めて方向転換を行うという、ASH細胞の感覚ゲインの調節と一致する結果が得られていた。このことから、事前刺激によってASH細胞で感覚ゲインの調節が生じ、不必要な方向転換が抑制されるようになることで忌避増強が実現されていると考えられた。

感覚ゲイン調節の細胞内メカニズムを推定するため、事前刺激前後それぞれのASH応答の数理モデル化を行った。その結果、ノナノンに対するASH応答は、遅い成分である匂い濃度の1階微分の漏れ積分と、速い成分である2階微分の漏れ積分によって表された。さらに、事前刺激後は速い成分が大幅に抑制され、主に遅い成分のみになることが明らかになった。この結果から、ASH応答には少なくとも2つの要素が関与し、そのうち2階微分の漏れ積分で表される要素のみが事前刺激によって抑制されることで感覚ゲインの調節が生ずることが示唆された。

さらに、これらのASH応答の要素や感覚ゲイン調節を引き起こす実体を明らかにするため変異体解析を行った。具体的には、様々な変異体のASH応答に数理モデルを当てはめることで、ASH応答のどの要素に変化が生じているのかを調べた。その結果、Gタンパクシグナル制御因子である*rgs-3*やcGMP依存性タンパク質リン酸化酵素である*egl-4*の変異体では、事前刺激前から主に1階微分の漏れ積分のみのような応答になっていた。このことから、これらが関与するGタンパクシグナルが、2階微分の漏れ積分で表される速い成分に関与していることが示唆された。

以上のように、生理学、数理学、遺伝学的な解析を統合することによって、過去の経験によって感覚神経細胞の応答性が変化する仕組みや、その変化が行動の変化を引き起こす仕組みを明らかにすることができた。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（池尻　洋輔）	
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主査　教授	志賀 向子
	副査　教授	上田 昌宏
	副査　准教授	藤本 仰一
	副査　教授（名古屋市立大学）	木村 幸太郎

論文審査の結果の要旨

動物の生存・繁殖のために、動物の感覚系は外部環境からの様々な刺激に対して適切に応答する必要がある。環境からの刺激強度は 10^{10} 倍程度の幅があるが、刺激を受容する感覚神経細胞の活動幅は 10^{2} 倍程度と限られている。これに対応するため、感覚神経細胞は、「順応」、「鋭敏化」、「感覚ゲイン（増幅率）の調節」という性質をもつ。この中で、感覚ゲインの調節の分子メカニズムはほとんどわかっていない。

本研究では、線虫 *C. elegans* を用いて、忌避行動に重要な感覚神経細胞 ASH で経験依存的に感覚ゲインの調節が生じていることを示し、その感覚ゲイン調節が生じるメカニズムを数理学的、遺伝学的に解析した。まず野生株の *C. elegans* の ASH ニューロンに、それまで予想されていなかった刺激の経験依存的な感覚ゲイン調節が生じていることを見出した。さらにその細胞内メカニズムを推定するため、忌避におい刺激を経験させる前と後それぞれの ASH 応答の数理モデル化を行い、ASH 応答の遅い応答と速い応答は、それぞれが匂い濃度の 1 階微分の漏れ積分と 2 階微分の漏れ積分によって表されることを定量的に示した。また、そのうち 2 階微分の漏れ積分で表される要素がにおい経験によって抑制されることで感覚ゲインの調節が生じると示唆する結果を得た。さらに、線虫の変異体を用いた解析から、RGS-3 や cGMP 依存性タンパク質リン酸化酵素である EGL-4 が関与する G タンパク質シグナルが、2 階微分の漏れ積分で表される成分に関与している可能性が明らかになった。

以上のように、本研究は生理学、数理モデル、遺伝学的解析、それぞれの手法だけでは明らかにならない神経細胞内の動的な情報処理メカニズムのモデルを提唱し、このモデルを構成する要素の予測から機能分子の同定に迫った。今後、これらの知見を元に、神経科学分野において、経験依存的な個体の行動に果たす感覚系神経細胞の機能動態の解明に進むことが期待される。

以上の研究成果は、神経生物学において新しい知見をもたらしたのみならず、今後この分野の発展に寄与するもので、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として充分価値あるものと認める。