

研究種目：基盤研究（B）  
研究期間：2006～2009  
課題番号：18370004  
研究課題名（和文） 線虫の神経回路における情報処理機構—多面的なアプローチによる分子遺伝学的研究—  
研究課題名（英文） Mechanisms of Sensory Processing in *C. elegans* Neuronal Circuits.  
研究代表者 石原 健（ISHIHARA TAKESHI）  
九州大学・大学院理学研究院・教授  
研究者番号：10249948

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：行動遺伝学・学習・神経回路・情報処理・線虫

### 1. 研究計画の概要

線虫 *C. elegans* をモデルとした行動遺伝学的解析により神経回路における情報処理機構を解明する。

- (1) 感覚情報の統合と連合学習の制御を担うシグナル伝達系を同定し、それが働く神経回路を明らかにする。
- (2) 記憶の保持に着目して、記憶の保持時間を制御するメカニズムを明らかにする。
- (3) 嗅覚順応における Ras-MAPK 経路の働きを、介在ニューロンの働きや MAPK が制御する下流因子に着目して明らかにする。
- (4) 体内環境に基づき神経機能を制御するメカニズムを明らかにする。

### 2. 研究の進捗状況

(1) 感覚情報の統合の行動測定系により単離した変異体について、原因遺伝子が膜貫通型グアニル酸シクラーゼ GCY-28 をコードしていることを明らかにした。この変異体は、連合学習の一つと考えられる塩走性学習にも異常を示す。GCY-28 は、これまでに情報の統合や連合学習を制御することを明らかにした受容体チロシンキナーゼ SCD-2 とは異なる経路で働いていることを遺伝学的にした。さらに、GCY-28 の選択的スプライシングにより生ずる4つのサブタイプのうち、Dサブタイプが感覚情報の統合を単一の介在ニューロンで制御していることを遺伝学的に明らかにした。

(2) 単純な学習と考えられる嗅覚順応と連合学習の一つと考えられる塩走性学習とを用いて、記憶の保持時間が長い変異体を同定した。これらの変異体は、相補性検定により同一遺伝子の変異であることが明らかになっ

た。この変異体では、異なる感覚ニューロンにおける嗅覚順応や介在ニューロンを介した早期嗅覚順応などの記憶も長く保持されることから、異なるメカニズムで形成される記憶の保持を同一の分子が制御していることが明らかになった。CB4858 株の SNP を用いたマッピングにより、この変異体の原因遺伝子が、を約 200kb の領域にあることを明らかにした。

(3) 早期嗅覚順応は、異なる感覚ニューロンで受容される匂い物質間の嗅覚順応であり、介在ニューロンにおける Ras-MAPK 経路の働きが必須である。MAP キナーゼの下流因子を探索し、イオンチャネル型グルタミン酸受容体を制御していることが示唆された。

(4) 動物は、様々な体内環境に基づき、感覚応答を変化させていることが知られている。我々は、生殖細胞がない変異体を用いて、生殖細胞が嗅覚応答を変化させていることを明らかにした。

### 3. 現在までの達成度

② おおむね順調に伸展している。

(理由)

感覚情報の統合と連合学習の制御のメカニズムに関して、新たなシグナル経路や情報処理を担う神経回路を決定するなど新しい知見を得た。記憶の保持に関しても、これまで全く未知の記憶の忘却に関わる変異体を単離し、原因遺伝子に迫りつつある。また、嗅覚順応における Ras-MAP キナーゼの下流因子の同定に成功している。さらに、生殖細胞と感覚応答に関わる全く新しい現象を明らかにできた。これらのことより、当初の計画どおりおおむね順調に伸展していると考え

ている。

#### 4. 今後の研究の推進方策

(1) 感覚情報の統合と連合学習を制御する GCY-28 について、連合学習を制御するニューロンを遺伝学的に決定する。さらに、GCY-28 の下流因子の候補遺伝子の変異体を解析し、情報処理に関わる分子機構を明らかにする。さらに、情報処理において働くニューロンにおいて、Ca<sup>2+</sup>イメージングを行い、情報処理の可視化を試みる。

(2) 記憶の保持時間が長い変異体について、マッピングした領域内から、原因遺伝子を同定する。その遺伝子について、GFP 融合遺伝子を作成して発現するニューロンを推定するとともに、変異体において様々なニューロンにおいてその遺伝子の表現型回復活性を調べることにより、機能しているニューロンを遺伝学的に推定する。

(3) 嗅覚順応を制御する Ras-MAPK シグナルやその下流で働くイオンチャネルの機能を明らかにするため、介在ニューロンでの Ras シグナルや Ca<sup>2+</sup>濃度変化を可視化する。

(4) 生殖細胞による感覚応答の制御に異常を示す変異体を単離することによって、個体の体内環境による感覚応答制御に関わる遺伝学的研究を展開する。

#### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 6 件)

1. ADBP-1 regulates an ADAR RNA-editing enzyme to antagonize RNAi-mediated gene silencing in *C. elegans*. Ohta, H., Fujiwara, M., Ohshima, Y. and Ishihara, T. *Genetics*, 査読有, 180, 785-796 (2008)
2. Left-right olfactory asymmetry results from antagonistic functions of voltage-activated calcium channels and the Raw repeat protein OLRN-1 in *C. elegans*. Bauer Huang, SL., Saheki, Y., Vanhoven, MK., Torayama, I., Ishihara, T., Katsura, I, van der Linden, A., Sengupta, P. and Bargmann, CI. *Neural Development*, 査読有, 2, 24 (PMID17986337) (2007. 11)
3. A Genome-wide Survey and Systematic RNAi-based Characterization of Helicase-like Genes in *Caenorhabditis elegans* Eki, T., Ishihara, T., Katsura, I. & Hanaoka, F. *DNA Research*, 査読有, 14, 183-199 (2007)
4. *Caenorhabditis elegans* integrates the signals of butanone and food to enhance chemotaxis to butanone.

Torayama, I., Ishihara, T. and Katsura, I. *Journal, 査読有, of Neuroscience*, 27, 741-750 (2007).

5. IFT-81 and IFT74 are required for intraflagellar transport in *C. elegans*.

Kobayashi, T., Gengyo-Ando, K., Ishihara, T., Katsura, I. and Mitani, S. *Genes To Cells*, 査読有, 12, 593-602 (2007).

[学会発表] (計 3 2 件)

1. 石原 健、線虫における感覚情報処理の分子機構 Molecular mechanisms of sensory processing in *C. elegans* 第 31 回日本神経科学大会 東京 2008.7/9-7/11
2. Shinkai, Y., Tsunozaki, M., Bargmann, C. and Ishihara, T. Molecular Mechanisms Of The Integration Of Two Sensory Signals In *C. elegans*. NEWRONAL DEVELOPMENT, SYNAPTIC FUNCTION & BEHAVIOR *C. elegans* Topic Meeting #2, Madison, U. S. A. 2008. 6/29-7/2
3. 新海陽一、石原 健 Molecular mechanisms regulating the sensory integration process in *C. elegans* 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 横浜 2007 年 12 月 11-15 日
4. Inoue, A. and Ishihara, T. Genetic analyses of mechanism for memory erasing in *Caenorhabditis elegans*. 16th International *C. elegans* meeting Los Angeles, U. S. A., 2007. 6/27-7/1
5. Shinkai, Y. and Ishihara, T. Genetic analysis of the sensory integration process in the neuronal circuit. 16th International *C. elegans* meeting Los Angeles, U. S. A. 2007. 6/27-7/1

[図書] (計 2 件)

1. 線虫 *C. elegans* の行動可塑性 石原 健 羊土社「脳機能研究の新展開」実験医学増刊 (2006) 130-136
2. 線虫 *C. elegans* における連合学習のメカニズム 石原 健 共立出版 蛋白質核酸酵素増刊「神経の分化, 回路形成, 機能発現」(2007) 587-593