

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26291069

研究課題名(和文) 個体間コミュニケーションによる行動変容の分子神経機構の解明

研究課題名(英文) Molecular neural mechanisms for behavioral modulation by inter-individual communication

研究代表者

飯野 雄一 (IINO, YUICHI)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・教授

研究者番号：40192471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、線虫*C. elegans*が個体間相互作用により嗅覚学習を変化させることや、異性の存在と塩の存在を組み合わせることで学習することにより行動を変化させること、その過程にはいずれもフェロモンが係わることを明らかにしていた。本研究では個体間相互作用による行動制御の機構をさらに明らかにするため、異性学習におけるインスリン経路の役割とフェロモン制御遺伝子発現にTGFベータ経路が関わることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：To identify molecular mechanisms for inter-individual communication, we looked at the role of insulin pathway in the sexual learning. Also, we identified the role of TGF beta pathway in pheromone-dependent gene expression.

研究分野：神経科学

キーワード：異性間相互作用 個体群密度 嗅覚可塑性 線虫*C. elegans* フェロモン インスリンシグナル伝達経路 塩走性学習

1. 研究開始当初の背景

線虫 *C. elegans* の個体間コミュニケーションの分子生物学は、2005 年にフェロモンの化学的実体が最初に解明されて以来、急速に進展し、我々は、耐性幼虫形成という、形態を変化させ餌の枯渇に耐える戦略以外に、個体群密度に依存して徐々に行動を変化させる機構があることを発見していた。線虫 *C. elegans* が個体間相互作用により嗅覚学習を変化させることや、異性の存在と塩の存在を組み合わせる学習することにより行動を変化させること、その過程にはいずれもフェロモンが係わることを明らかにしていた。

2. 研究の目的

線虫の個体間相互作用による行動の制御について、

- A) オスが餌よりも異性を優先させるしくみは何か。
 - B) 種の違いによってフェロモンに対する応答はどう異なるか。
 - C) 性によってフェロモンに対する応答が異なるしくみは何か。
 - D) 他個体との相互作用により学習能が変化するしくみは何か。
- を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

突然変異体の分離、解析と遺伝子の改変、遺伝子導入、行動アッセイを主たる方法とした。

4. 研究成果

A) 線虫 *C. elegans* の雌雄同体もオスも、NaCl と餌を同時に経験した後は NaCl に誘引され、NaCl と飢餓を同時に経験すると NaCl を忌避するようになるが、異性がいる状態でオスが NaCl と飢餓を経験すると NaCl に誘引されるようになる。一方、インスリン/PI3 キナーゼ経路は雌雄同体においては飢餓による誘引から忌避への行動変化に必要な不可欠である。そこで、オスでもインスリン/PI3 キナーゼ経路がこの行動変化に必要なかを調べた。その結果、オスでもインスリン *ins-1* の欠失変異体やインスリン受容体 *daf-2* の機能低下変異体では飢餓と NaCl を経験後の NaCl 忌避が起こらないことがわかった。さらに詳しく調べるため、塩濃度を変化させて調べたところ、高塩濃度経験による異性学習にはインスリン経路が必要であったが、低塩濃度経験による学習では、経路上の分子により異なる結果が出た。

B) 線虫 *C. elegans* は同種他個体からのフェロモンにより体内ペプチド SNET-1 の発現が負に制御され、これにより、個体群密度が高い状態では嗅覚可塑性が上昇する。通常の実験室株はイギリス由来であるが、南太平洋のマデーラ諸島で分離された *C. elegans* 株は SNET-1 の発現の負の制御がほとんど見ら

れないことを発見した。さらに、この変異をマッピングしたところ、TGF 経路の遺伝子付近に遺伝子重複があることがみつかった。しかし、*daf-14* のゲノム領域を導入することにより SNET-1 の発現制御が回復しなかったため、*daf-14* がストレイン差の原因であるかは明確にならなかった。

C) SNET-1 の作用標的を明らかにするため、SNET-1 の蛋白質が過剰になっていると推定されている *nep-2* 変異体のサブレッサー変異を分離し、マッピングを行い、原因遺伝子をほぼ同定することができた。これは 7 回膜貫通型受容体の制御に関わる遺伝子であった。

D) *snet-1::gfp* の発現が変化する変異体を既存の変異体から探したところ、TGF 経路の複数の変異体がこれに異常を持つことがわかり、TGF 経路の *daf-1* と *daf-14* について機能部位を明らかにするため、多数の細胞特異的プロモーターを用いたレスキュー実験を行った。しかし、いくつかの組織のいずれかで発現させてもレスキューが起こるといった結果が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

1. Hayao Ohno, Morikatsu Yoshida, Takahiro Sato, Johji Kato, Mikiya Miyazato, Masayasu Kojima, Takanori Ida, Yuichi Iino, Luqin-like RYamide peptides regulate food-evoked responses in *C. elegans*. *eLife*, 査読有, 6, 2017, e28877, DOI:10.7554/eLife.28877
2. Sakai Naoko, Ohno Hayao, Tomioaka Masahiro, Iino Yuichi, The intestinal TORC2 signaling pathway contributes to associative learning in *Caenorhabditis elegans*. *PLOS ONE*, 査読, 12, 2017, e0177900, DOI: 10.1371/journal.pone.0177900
3. Lifang Wang, Hirofumi Sato, Yohsuke Satoh, Masahiro Tomioaka, Hirofumi Kunitomo and Yuichi Iino, A Gustatory Neural Circuit of *Caenorhabditis elegans* Generates Memory-Dependent Behaviors in Na(+) Chemotaxis. *J Neurosci*, 査読有, 37, 2017, 2097-2111, DOI:10.1523/JNEUROSCI.1774-16.2017
4. Toyoshima, Y., Tokunaga, T., Hirose, O., Kanamori, M., Teramoto, T., Jang, M.S., Kuge, S., Ishihara, T., Yoshida, R., and Iino, Y., Accurate Automatic Detection of Densely Distributed Cell Nuclei in 3D Space. *Plos Computational Biology*, 査読有, 12, 2016, e1004970, DOI:10.1371/journal.pcbi.1004970
5. Tomioaka, M., Naito, Y., Kuroyanagi, H.,

- and Iino, Y., Splicing factors control *C. elegans* behavioural learning in a single neuron by producing DAF-2c receptor. *Nat Commun*, 査読有, 7, 2016, 11645, DOI: 10.1038/ncomms11645
6. Endo, M., Hattori, M., Toriyabe, H., Ohno, H., Kamiguchi, H., Iino, Y., and Ozawa, T., Optogenetic activation of axon guidance receptors controls direction of neurite outgrowth. *Sci Rep*, 査読有, 6, 2016, 23976, DOI:10.1038/srep23976.
 7. 飯野雄一, 個体間相互作用による線虫の匂いや味の嗜好性の変化, エコロジカルボラタイルズ 生態系を紡ぐアロマ, 査読無, 2015, 99-109
 8. Yamazoe-Umemoto, A., Fujita, K., Iino, Y., Iwasaki, Y., and Kimura, K.D., Modulation of different behavioral components by neuropeptide and dopamine signalings in non-associative odor learning of *Caenorhabditis elegans*., *Neuroscience Research*, 査読有, 99, 2015, 22-23, DOI:10.1016/j.neures.2015.05.009
 9. Kato, H.E., Inoue, K., Abe-Yoshizumi, R., Kato, Y., Ono, H., Konno, M., Hososhima, S., Ishizuka, T., Hoque, M.R., Kunitomo, H., Ito, J., Yoshizawa, S., Yamashita, K., Takemoto, M., Nishizawa, T., Taniguchi, R., Kogure, K., Maturana, A.D.; Iino, Y., Yawo, H., Ishitani, R., Kandori, H., Nureki, O., Structural basis for Na⁺ transport mechanism by a light-driven Na⁺ pump., *Nature*, 査読有, 512, 2015, 48-U347, DOI:10.1038/nature14322
 10. Hamakawa, M., Uozumi, T., Ueda, N., Iino, Y., and Hirotsu, T., A role for Ras in inhibiting circular foraging behavior as revealed by a new method for time and cell-specific RNAi., *Bmc Biology*, 査読有, 13, 2015, DOI:10.1186/s12915-015-0114-8
 11. Hayao Ohno, Shinya Kato, Yasuki Naito, Hirofumi Kunitomo, Masahiro Tomioka and Yuichi Iino, Role of synaptic phosphatidylinositol 3-kinase in a behavioral learning response in *C. elegans*. *Science*, 査読有, 34, 2014, 15631-7, DOI: 10.1126/science.1250709
 12. 酒井奈緒子・飯野雄一, 異性のいる環境が忘れられない?-線虫の異性学習-, *Aroma Research*, 査読無, 15, 2014, 142-143
- and Iino, Y., Splicing factors control *C. elegans* behavioural learning in a single neuron by producing DAF-2c receptor. *ConBio2017*(第40回日本分子生物学会年会), 2017
2. Yuichi Iino, Takashi Nagasima, Hirofumi Sato, Jang Moon-Sun, Suzu Oe, Yu Toyoshima, Masahiro Tomioka, Hirofumi Kunitomo, Stephen Wu, Ryo Yoshida, Yuishi Iwasaki, Takeshi Ishihara, How taste preference is modulated in the nematode. The 16th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception (YRUF2017/AISCRIB2017), 2017
 3. N. Sakai, H. Ohno, M. Tomioka, Y. Iino, The Analysis of function of TORC2 Signaling Pathway in Associative Learning in *Caenorhabditis elegans*., 21st International *C. elegans* Meeting, 2017
 4. Risshun Chin, Yutaro Ueoka, Chihiro Uchiyama, Keita Katae, Masahiro Tomioka, Yuichi Iino, Neural mechanisms for sugar chemotaxis learning in *Caenorhabditis elegans*. 21st International *C. elegans* Meeting, 2017
 5. Hayao Ohno, Morikatsu Yoshida, Takahiro Sato, Johji Kato, Mikiya Miyazato, Masayasu Kojima, Takanori Ida & Yuichi Iino, CeRYamides, members of the conserved RYamide peptide family, mediate food responses after fasting in *C. elegans*., 16th TMIMS International Symposium, 2017
 6. TORIYABE Hiroshi, YAMADA Koji, SAWAMURA Yoshiyuki, IINO Yuichi, Identification of genes involved in the pheromone signaling that regulates olfactory plasticity. 第39回日本分子生物学会年会, 2016
 7. Yuichi Iino, Molecules and the neural circuit for switching the chemosensory behavior in *C. elegans*. NSF-AMED Workshop: Comparative Principles of Brain Architecture and Functions, 2016
 8. Naoko Sakai, Hayao Ohno, Masahiro Tomioka, Yuichi Iino, The evolutionarily conserved target of rapamycin (TOR) protein kinase regulates salt preference in the nematode, *C. elegans*. 第22回国際動物学会議・日本動物学会第87回大会合同大会, 2016
 9. Mai Goyashiki, Masahiro Tomioka, Yuichi Iino, Search for insulin-like peptides that transmit food information in starvation learning in *Caenorhabditis elegans*. 第22回国際動物学会議・日本動物学会第87回大会合同

[学会発表](計 18 件)

1. 陳立峻、上岡雄太郎、内山千紘、片江圭太、富岡征大、飯野雄一, 線虫

- 大会,2016
10. Naoko Sakai, Hayao Ohno, Masahiro Tomioka, and Yuichi Iino, TORC1 and TORC2, evolutionarily conserved signaling complexes, oppositely regulate taste associative learning. CeNeuro2016 (C. elegans Topic Meeting: NEURONAL DEVELOPMENT, SYNAPTIC FUNCTION & BEHAVIOR),2016
 11. 飯野 雄一, 餌と個体間コミュニケーションによる線虫の行動決定の機構, 第46回日本神経精神薬理学会年会,2016
 12. Lifang WANG, Hirofumi Sato, Yohsuke Sato, Masahiro Tomioka, Hirofumi Kunitomo, Yuichi Iino, A neural circuit for memory-dependent Na+ chemotaxis dissected in Caenorhabditis elegans. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016),2016
 13. Yuichi Iino, Decoding chemical gradient by a simple neural circuit. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016),2016
 14. TORIYABE Hiroshi, YAMADA Koji, SAWAMURA Yoshiyuki, IINO Yuichi, Identification of genes involved in the pheromone signaling that regulates olfactory plasticity. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第86回日本生化学会大会 合同大会),2015
 15. 土屋純一、山田康嗣、飯野雄一, C. elegans の嗅覚可塑性には signal-induced proliferation-associated protein ホモログ SIPA-1 が必要である. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会 合同大会),2015
 16. 大橋 智彦、酒井 奈緒子、大野 速雄、岩田 遼、飯野 雄一, 線虫 C. elegans のオスが異性の存在に依存して行う連合学習機構の解析. BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会),2015
 17. Yuichi Iino, Molecular and Neural Circuit Mechanisms for Experience-Dependent Modulation of Chemotaxis. Gordon Research Conference "Modulation of Neural Circuits & Behavior",2015
 18. Toriyabe Hiroshi, Yamada Koji, Sawamura Yoshiyuki, Iino Yuichi, Identification of genes involved in the pheromone signaling that regulates olfactory plasticity in C. elegans. 11th International Congress of Neuroethology and 36th Annual Meeting of The Japanese Society for Comparative Physiology and Biochemistry, 2014

〔図書〕(計 1 件)

1. 山田康嗣、酒井奈緒子、飯野雄一, フレグランスジャーナル, 生きものたちをつなぐ「かおり」(第2章 3.個体間の相互作用による線虫の匂いや味の嗜好性の変化), 2016, 214(うち 11)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

飯野 雄一 (IINO, Yuichi)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号: 40192471

(3)連携研究者

國友 博文 (KUNITOMO, Hirofumi)

東京大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号: 20302812

富岡 征大 (TOMIOKA, Masahiro)

東京大学・大学院理学系研究科・助教

研究者番号: 40466800

豊島 有 (TOYOSHIMA, Yu)

東京大学・大学院理学系研究科・助教

研究者番号: 10632341

(4)研究協力者

土屋 純一 (TSUCHIYA, Jun-ichi)

東京大学・大学院理学系研究科・大学院生

鳥谷部 啓 (TORIYABE, Hiroshi)

東京大学・大学院理学系研究科・大学院生

柳 秀一 (YANAGI, Shuichi)

東京大学・大学院理学系研究科・大学院生