

## 自己評価報告書

平成23年 4月15日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20115002

研究課題名（和文）化学走性行動と連合学習の分子神経機構の解明

研究課題名（英文）A study on the molecular and neural mechanisms of chemotaxis and associative learning

研究代表者

飯野 雄一 (Yuichi Iino)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：40192471

研究分野：分子行動遺伝学

科研費の分科・細目：脳神経科学、神経科学一般

キーワード：脳・神経、神経科学、行動学、線虫、化学走性

## 1. 研究計画の概要

動物の行動が遺伝子産物の機能変化に依存してどう変化するかを理解するためには、神経系の動作の基本原理の根底からの理解が必要である。哺乳類を中心に、既知分子については多くの知見が蓄積されたが、新規の機能分子、特に学習などの制御機構に関わる未知の分子を発見することは容易ではない。研究代表者らは線虫 *C. elegans* の遺伝学を用い、化学走性の学習に関わるいくつかの分子経路の同定に成功している。この基盤のもと、本研究では神経科学における重要問題のうち、以下の4点に焦点を絞った問題認識と目標を設定し、これを達成する。

- (1) 連合学習の機構、特に、学習の成立機構、学習に依存した行動のスイッチ機構、記憶の持続時間を決定する機構、学習能力を制限する機構の解明
- (2) 走性行動の機構、特に単一の感覚入力から複数の情報を抽出する機構の解明
- (3) 個体間の行動の差異の分子的基盤と自発的神経活動の意義の解明
- (4) 多様な走性行動に関わる全神経回路の動作機構の解明

## 2. 研究の進捗状況

上記(1)に関してはインスリン/PI3キナーゼ経路の機能を中心に、新たな知見が多く得られつつある。塩を受容するASE感覚神経が左右それぞれに可塑性を持つ一方、それに関わる分子経路が異なることや、塩に加え匂いへの行動の可塑性もインスリン経路の働きによることなどが明らかとなった。

上記(2)に関し、領域内の東京大学（現京都大学）の大久保、東京大学の増田との共同で、線虫の行動の定量化解析を行い、新たな

統計的性質を見いだした。線虫は寒天平板上でランダムにカーブしながら運動する。このカーブ率が正規分布に従わず、long-tailの分布を示していた。このことは、カーブ率に含まれるノイズが均一ではなく、カーブ率に伴って増加すると仮定すると説明できる。動物の行動が物理的なランダムウォークと異なる性質をもつという点が注目すべき成果である。

上記(3)に関し、当初予定とは少し異なるが、個体間相互作用による行動制御という興味深い現象を発見した。線虫は匂い物質に曝され続けるとその匂いへの走性を失う。これを嗅覚可塑性または嗅覚順応と呼ぶ。この行動可塑性が線虫の個体の密度に依存することを見いだした。個体群密度情報はアスカロシドと呼ばれるフェロモンにより介在されることがわかった。さらに、フェロモンの情報を伝える分子として分泌性のペプチドSNET-1を同定した。SNET-1はASI感覚神経などいくつかの神経に発現し、その発現量はフェロモンにより負に制御される。

(4)の理解の端緒として、九州大学の石原らとの共同で、線虫が好む匂いと嫌う重金属が同時に与えられたときの行動選択の機構について知見を得た。分泌ペプチドHEN-1と新たに同定した受容体型チロシンキナーゼSCD-2(Alkのホモログ)が行動選択に働く。匂いを受容するAWA神経と重金属を受容するASH神経の両者から入力を受けるAIA介在神経でSCD-2が働き、ここにおける制御が行動選択を左右するという機構が明らかとなった。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している

(理由)

学習の分子機構、化学走性の行動機構、および両者の神経機構の解明が順調に進み、Science 誌に論文を発表するなど順調であるため。

#### 4. 今後の研究の推進方策

上記の研究をこれまでの方向性に従って進めるとともに、平成 22 年度までに設置した、自由に行動している線虫を高速で追尾しながら神経の活動をイメージングする装置を活用し、実際の行動の基盤となる神経活動を分子機構を加味しながら解析していく。

#### 5. 代表的な研究成果

(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 11 件)

1) Shinkai ら (Iino, Y.、12 人中 9 番目) (2011).

"Behavioral Choice between Conflicting Alternatives Is Regulated by a Receptor Guanylyl Cyclase, GCY-28, and a Receptor Tyrosine Kinase, SCD-2, in AIA Interneurons of *Caenorhabditis elegans*." J Neurosci 31, 3007-3015.

2) Ohkubo, J., Yoshida, K., Iino, Y., and Masuda, N. (2010).

"Long-tail behavior in locomotion of *Caenorhabditis elegans*."

J Theor Biol 267, 213-222.

3) Yamada, K., Hirotsu, T., Matsuki, M., Butcher, R. A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy, J., Kunitomo, H., and Iino, Y. (2010).

"Olfactory plasticity is regulated by pheromonal signaling in *Caenorhabditis elegans*."

Science 329, 1647-1650.

4) Hayashi, Y., Hirotsu, T., Iwata, R., Kage-Nakadai, E., Kunitomo, H., Ishihara, T., Iino, Y., and Kubo, T. (2009).

"A trophic role for Wnt-Ror kinase signaling during developmental pruning in *Caenorhabditis elegans*."

Nat Neurosci 12, 981-987.

5) Iino, Y., and Yoshida, K. (2009).

"Parallel use of two behavioral mechanisms for chemotaxis in *Caenorhabditis elegans*."

J Neurosci 29, 5370-5380.

[学会発表] (計 39 件)

1) Yamada, K., Iwata, R., Hirotsu, T., Matsuki, M., Bucher, R. A., Tomioka, M., Ishihara, T., Clardy, J., Kunitomo, H. and Iino, Y.

"Pheromonal interactions modulate behavioral plasticity in *C. elegans*"

East Asia *C. elegans* Meeting, (2010.7.14, Tokyo), 招待講演

2) Iino, Y.

"Behavioral and neural plasticity of chemosensory responses in *C. elegans*"

Drosophila conference (2009.7.7, Kakegawa), 招待講演

3) Iino, Y.

"Molecular and Cellular Mechanisms of Salt Chemotaxis Learning in *C. elegans*"

Janelia Farm Conference "Neural Circuit and Behavior II: Towards the Ultimate Model" (2009.3.10, Janelia Farm Research Campus, Virginia) 招待講演

4) Iino, Y.

"Genes and neurons underlying the behavioral plasticity in *C. elegans*"

NBRP symposium (2008.11.5, Tokyo) 招待講演

5) 飯野雄一、富岡征大、安達健、吉田和史、田川嵩展

"線虫 *C. elegans* の化学走性とその可塑性の分子神経回路"

遺伝学会第 80 回大会ワークショップ「行動を司る神経活動」(2008.9.4), 招待講演

[その他]

新学術領域ホームページ

<http://www.molecular-ethology.jp/>

研究室ホームページ

[http://molecular-ethology.biochem.s](http://molecular-ethology.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/IINO_lab_J.html)

[.u-tokyo.ac.jp/IINO\\_lab\\_J.html](http://molecular-ethology.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/IINO_lab_J.html)