

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K07503

研究課題名(和文) 線虫の性的成熟に伴う感覚情報処理回路の変化とその分子的制御機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of changes in sensory information processing circuits and their molecular control mechanisms during sexual maturation in *C. elegans*.

研究代表者

藤原 学 (Fujiwara, Manabi)

九州大学・理学研究院・准教授

研究者番号：70359933

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：線虫 *C. elegans* では、大人になる過程で体内で生殖細胞が増殖することによって、餌の匂いへ寄っていく能力(走性)が高まります。これまでに、嗅覚神経の下流のAIB神経が、生殖細胞の増殖に伴って匂い応答性を変化させることで行動変化を制御していることが分かっていました。今回、グアニル酸シクラーゼGCY-28という分子がAIB神経の応答性の変化に関わっていることが明らかになりました。GCY-28はAIA神経というAIB神経と結合する別の神経で働いていました。その他に、ASI神経というフェロモンなどを感覚する神経もAIB神経の応答性の変化に関わっていることを明らかにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、動物の行動が体内状況(internal state)でどのように変化するのか、またどのような仕組みでそれが制御されているのかを明らかにするものです。生殖細胞の増殖、つまり性的な成熟が起きたときに、動物は次世代の繁栄のためにこれまでとは違う行動パターンをとると考えられ、この変化は生物の生存戦略として重要なものだと思います。そのような行動変化を生じさせる神経回路の仕組みを調べることで、行動を成長や環境に合わせて適切にコントロールする神経系の仕組みを明らかにできると考えています。

研究成果の概要(英文)：In the nematode *C. elegans*, the proliferation of germ cells during the growth to adults causes the increase of the ability of worms to approach an odor of food (chemotaxis). Previously we have shown that the AIB neuron, which is a downstream interneuron of the olfactory neuron, changes its responsiveness to the odorant stimuli according to the proliferation of germ cells, and thus regulates the behavioral change. In this study, it was revealed that the guanylate cyclase GCY-28 is involved in the regulation of odor responsiveness of the AIB neuron, and that GCY-28 works in the AIA neuron, which connects to AIB neuron. In addition, it was revealed that the ASI chemosensory neuron, which senses pheromones and other substances, is also involved in changes in the responsiveness of AIB neuron.

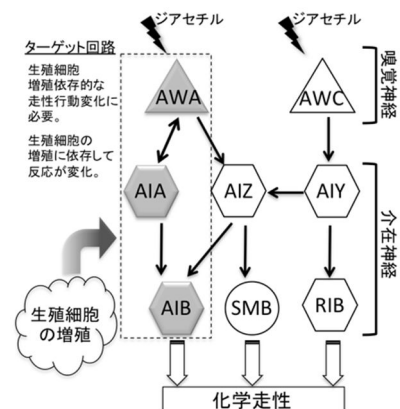
研究分野：分子遺伝学

キーワード：線虫 匂い 性的成熟 神経回路 グアニル酸シクラーゼ

1. 研究開始当初の背景

線虫 *C. elegans* は 302 個の神経細胞からなる完全に構造が同定された神経回路を持ち、この回路を使って走性行動を含む様々な行動を示す。私たちはこのような線虫の単純な神経回路を利用して回路での情報処理の仕組みを解析することで、動物の行動が過去の経験や周りの環境に応じてどうやって柔軟で適切に変化するのか、その仕組みを解き明かすことができると考えている。これ以前の私たちの研究から、線虫では成長に伴って生殖細胞が増殖すると、嗅覚回路を構成する AIB 神経の匂い応答性が変化し、その結果、餌の匂いに対する走性行動が亢進することが明らかになっていった。

線虫の嗅覚回路と、嗅覚行動変化に関わる部分回路



2. 研究の目的

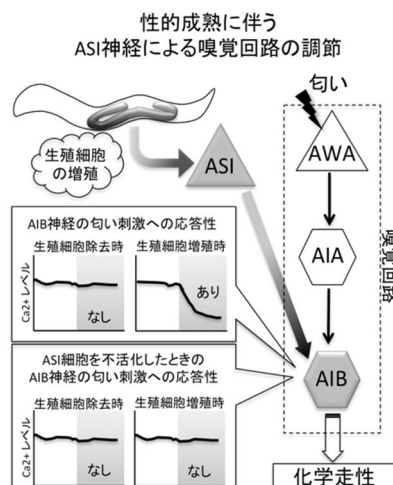
動物の行動が体内状況 (internal state) でどのように変化するか、またどのような仕組みでそれが制御されているのかは分かっていないことが多い。生殖細胞の増殖、つまり性的な成熟が起きたときに、動物は次世代の繁栄のためにこれまでとは違う行動パターンをとると考えられ、この変化は生物の生存戦略として重要なものだと思われる。本研究課題では、生殖細胞の増殖が線虫の体内にどのような変化を引き起こし、それが神経系にどのような影響を与えて回路の応答性が変化するか、またその過程でどのような分子が働くのか、を明らかにすることをめざした。

3. 研究の方法

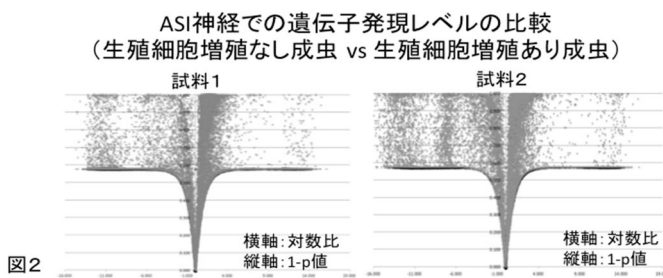
この制御に関わる可能性のある遺伝子の変異体および制御に関わる可能性のある神経細胞の除去株を作製して、生殖細胞の有無での匂い走性行動の変化を測定した。また、嗅覚回路を構成する神経細胞、および嗅覚回路を調整する可能性が示された外部の神経細胞についてカルシウムプローブを用いた神経活動イメージング解析を行った。さらに、走性変化の制御に関わる神経細胞から mRNA を調整して、生殖細胞の有無による遺伝子発現変化を明らかにするためトランスクリプトーム解析を行った。

4. 研究成果

2017 年度の本研究の開始以降、神経活動イメージングと行動測定、またトランスクリプトーム解析も組み合わせることで次のことを明らかにすることができた。まず、回路の再編に関わる分子としてグアニル酸シラーゼ GCY-28 を同定した。GCY-28 の変異体では、性的成熟に伴う匂いへの行動変化が正常に起きないことが分かった。この変異体の AIB 神経の匂い応答を測定したところ、生殖細胞の増殖が起きていない個体でも生殖細胞の増殖した個体同様に匂い刺激時に応答が見られることが分かった。さらに、GCY-28 は AIA 介在神経で発現することが必要で、AIA の軸索上のギャップ結合部位に局在していることが明らかになった。これらの結果から、GCY-28 は AIA 神経のギャップ結合の



働きを制御しており、それによって生殖細胞増殖に応じた神経活動の調節を行っていることが示唆された。また、さらに解析を続けたところ、AIA 介在神経とギャップ結合で結ばれている ASI 神経が、これらの制御に重要な役割を果たしていることが明らかになった。AIA と ASI 神経間のギャップ結合を阻害したり、ASI の神経活動を阻害すると、性的成熟に伴う匂いへの行動変化が正常に起きない。またこのとき、AIB 神経の匂い応答も異常になっていることが示された。これらの結果から、ASI と AIA 神経によって構成されるマイクロサーキットの働きによって、AIB 神経の匂い応答性が制御される機構が明らかになった。ASI 神経はフェロモンや餌を感覚する神経であることから、生殖細胞の増殖という体内の変化とともに、体外の環境変化にも呼応して、個体の匂いに対する感受性の度合いを制御する機構として働いている可能性がある。さらに、ASI 感覚神経のシングルセル RNAseq を行い、生殖細胞の増殖依存的に発現レベルが変化する遺伝子を同定することができた(図 2)。これらの中には、上記の機構で重要な役割を果たす



分子が含まれると考えられる。今後の解析によって、嗅覚回路の外部の神経細胞がどのように嗅覚回路での情報処理を変化させ、生物にとって重要な行動の変化をひき起こしているのかを分子レベルと回路レベルから明らかにできると期待している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahiro Hino, Shota Hirai, Takeshi Ishihara, Manabi Fujiwara	4. 巻 26
2. 論文標題 EGL-4/PKG regulates the role of an interneuron in a chemotaxis circuit of <i>C. elegans</i> through mediating integration of sensory signals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 411 - 425
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.12849	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kimura Y, Tsutsumi K, Konno A, Ikegami K, Hameed S, Kaneko T, Kaplan OI, Teramoto T, Fujiwara M, Ishihara T, Blacque OE, Setou M.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Environmental responsiveness of tubulin glutamylation in sensory cilia is regulated by the p38 MAPK pathway.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8392
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-26694-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kitazono T, Hara-Kuge S, Matsuda O, Inoue A, Fujiwara M, Ishihara T	4. 巻 37(42)
2. 論文標題 Multiple Signaling Pathways Coordinately Regulate Forgetting of Olfactory Adaptation through Control of Sensory Responses in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurosci	6. 最初と最後の頁 10240-10251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.0031-17.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 JH Teo, I Kurokawa, Y Onishi, N Sato, T Kitazono, T Tokunaga, M Fujiwara, T Ishihara.	4. 巻 29;9(4)
2. 論文標題 Behavioral Forgetting of Olfactory Learning Is Mediated by Interneuron-Regulated Network Plasticity in <i>Caenorhabditis elegans</i> .	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 84
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/ENEURO.0084-22.2022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Manabi Fujiwara
2. 発表標題 Multiple task processing in a simple brain of <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manabi Fujiwara
2. 発表標題 Guanylyl cyclase GCY-28 and ASI sensory neurons regulate the germline-dependent chemotaxis
3. 学会等名 International <i>C. elegans</i> Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabi Fujiwara
2. 発表標題 Optogenetic analysis of food and pheromone sensing circuit
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabi Fujiwara, Hiroshi Wada, Takeshi Ishihara
2. 発表標題 Gonadal maturation changes chemotaxis behavior and neural processing in the olfactory circuit through the function of a guanylyl cyclase, GCY-28 in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 The 8th Asia Pacific <i>C. elegans</i> Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原 学
2. 発表標題 脳と体、体と脳
3. 学会等名 線虫研究の未来を創る会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabi Fujiwara, Hiroshi Wada, Takeshi Ishihara
2. 発表標題 Gonadal maturation changes chemotaxis to a food-associated odorant and neural processing in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 分子生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabi Fujiwara
2. 発表標題 Gonadal maturation changes chemotaxis behavior and neural processing in the olfactory circuit of <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Manabi Fujiwara
2. 発表標題 Gonadal maturation changes chemotaxis behavior and neural processing in the olfactory circuit of <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 International <i>C. elegans</i> meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------