

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 1 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22680028

研究課題名(和文) 線虫の中枢系嗅覚順応を担う神経回路機能の解明と匂い情報の処理過程の可視化

研究課題名(英文) Analysis of functions of neural circuits and processing of olfactory information in neural circuit-dependent odor adaptation in *C. elegans*

研究代表者

広津 崇亮 (HIROTSU, TAKAAKI)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70404035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：神経回路を介して成立する中枢系嗅覚順応について、線虫を用いた独自の系によって解析を行った。中枢系順応を担う神経回路の同定を行い、順応に関わる介在神経が順応成立前後で活性を変化させることを見出した。さらに、順応に必須の働きをするRasタンパク質の活性をin vivoイメージングできる系を確立し、Rasの活性ダイナミクスについて詳細な観察と制御メカニズムの解明を行った。また、匂いシグナルがインプットされる仕組みを明らかにするために、匂いと受容体との対応関係について網羅的に調べた。その結果を発展させ、同一の匂いでも濃度によって、反応する嗅覚神経だけでなく、反応する受容体も変化することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Olfactory adaptation is classified into two classes; the peripheral adaptation and the central adaptation. We analyzed the latter type of adaptation, neural circuit-dependent adaptation, in *C. elegans*. In this study, we identified neurons underlying the adaptation and found these neurons change their responses to odor stimuli when the adaptation occurs. We established the in vivo imaging system to observe the activity of Ras, which plays major roles in this adaptation, and revealed quick activation and inactivation of Ras and regulatory mechanisms of them. In addition, to understand the mechanism of input of odorant stimuli, we comprehensively identified olfactory receptors for specific odorants and demonstrated different receptors respond to the same odorant when odor concentrations are different.

研究分野：総合領域

キーワード：嗅覚 イメージング 線虫 神経回路 順応 Ras 嗅覚受容体

1. 研究開始当初の背景

嗅覚順応は、連続した匂い刺激が与えられるとその匂いに対する感受性が低下する現象であり、環境変化に対応して常に鋭敏な嗅覚システムを維持する上で重要な役割を担っている。嗅覚順応には2つのタイプが存在する。そのうち末梢系の順応は、*in vitro*系などを用いて多くの解析が行われてきた。一方、中枢の神経を含む神経回路レベルで成立する順応(中枢系順応)は、嗅覚受容野の洗練や匂いの識別にも必要であり、嗅覚システムにおける意義、重要性は広く認識されているものの、研究がほとんど進んでいない。その原因としては、神経回路レベルでの解析が必須であり、特に高等生物での解析が困難なことが挙げられる。そこで神経回路レベルでの解析に適した線虫 *C. elegans* のようなモデル生物を研究材料として解析することが有用であると考えられた。

線虫は匂い物質に対して化学走性を示すが、あらかじめ匂い刺激を与えると、その匂いに対する走性が低下するという順応現象を示す。最近我々は、線虫における神経回路を介した嗅覚順応現象(中枢系順応)を新たに発見した。そこでこの独自の系を用いて、神経回路レベルで成立する順応のメカニズムの解明をすることを旨とするにした。

この順応は末梢系の順応に比べ短時間(5分間)で成立し、嗅覚神経からシナプス入力を受けるAIY 介在神経が必須の働きをしている。興味深いことに、高等生物で神経可塑性に関わっている Ras-MAPK 経路がこの順応に中心的モジュレーターとして働いている。一方、AIY 神経だけでなく、その下流の RIF 介在神経が順応に関与することがわかってきた。RIF 神経の神経突起除去の異常は、順応の欠陥を引き起こす(Hayashi, Hirotsu, et al, *Nature Neuroscience*, 2009)。さらに、AIM 介在神経の重要性もわかってきた。これらの最近の結果は、複数の介在神経群からなる神経回路において、匂いシグナルが情報処理され、また外界からのシグナルと統合され、この中枢系順応が成立することを示唆している。よって、中枢系順応の作用機構を理解するためには、神経回路レベルでの解析が必要不可欠である。しかし、分子・細胞レベルでの解析が進んでいるのに対して、神経回路レベルでの解析は遅れているのが現状であった。

2. 研究の目的

神経回路レベルで成立する嗅覚順応の全容を理解するには、分子、細胞、神経回路の各レベルでの解析が不可欠である。そこで本研究では、これまで解析が遅れてきた神経回路レベルでの解析に特に集中して研究を推進し、中枢系順応における神経回路の機能を明らかにする。具体的には以下の重要な点を解明することを本研究の目的とした。

(1) 順応に関わる神経回路の同定および神経

回路上での嗅覚情報の処理過程の可視化

介在神経の機能を人為的に阻害してその影響を見ることで、順応に関わる神経の同定を行う。関与のわかった神経については、順応成立前後の神経応答の変化をカルシウムイメージング(Ca イメージング)により調べ、嗅覚シグナルが神経回路上を伝達、情報処理される過程を可視化する。

(2) 網羅的 RNAi 法を用いた匂いシグナルのインプットの仕組みの解明

線虫では、匂いとそれを受容する嗅覚受容体の関係がわかっておらず、匂いシグナルがどのようにインプットされるのかを理解する上で、大きな課題となっている。そこで、匂いと受容体の対応関係について明らかにする。さらに、匂いの濃度変化と反応する受容体の変化の関係についても検証を行う。

(3) *in vivo* ライブイメージングによる Ras-MAPK 経路の活性の時空間的制御の解明

FRET(蛍光エネルギー移動)を利用した Ras の活性化イメージング分子 Raichu-Ras を導入し、嗅覚神経、介在神経における Ras の活性化動態を、ライブでモニタリングする。

(4) 中枢系順応に関わる新規分子の探索および機能の解析

順応に関わる新規分子の探索を行う。特に、フェロモンシグナルや、局所翻訳との関係に注目して解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 順応に関わる神経回路の同定および神経回路上での嗅覚情報の処理過程の可視化

恒常的活性化型カリウムチャネル UNC-103(gf)を神経に発現させると、過分極を引き起こし神経活性が阻害されることが報告された(Shinkai et al, *Journal of Neuroscience*, 2011)。そこで、嗅覚神経から直接シナプス入力を受ける介在神経 AIY、AIZ、AIA、AIB に UNC-103(gf)を発現させて、機能を阻害した時の中枢系順応への影響を調べ、順応に関わる介在神経の同定を行った。それぞれの神経での特異的な発現には、AIY: *ttx-3p*、AIZ: *lin-11p*、AIA: *ins-1p*、AIB: *npr-9p* を用いた。

次に、関与が示された神経について、Ca イメージングにより神経応答を観察した。Ca イメージング用のプローブとしては、Yellow Cameleon3.6(YC3.6)を用いた。まず通常の匂い刺激を与えた時の介在神経の応答(カルシウム濃度変化)を観察した。次に、中枢系順応が成立する条件の匂い刺激を与えた後で、新たな匂い刺激を与えた時にどのような応答をするかを観察し、順応成立前後で神経応答にどのような変化が見られるかを検証した。さらに、その神経応答変化を制御する分子メカニズムについても解析を行った。

(2) 網羅的 RNAi 法を用いた匂いシグナルのインプットの仕組みの解明

先行研究により、線虫の嗅覚受容体遺伝子

(ゲノム上に約 1200 個存在。RNAi ライブラリーには 900 個弱含まれている)の網羅的 RNAi を行い、遺伝子機能破壊株の匂い物質 (11 種類)への化学走性を調べたスクリーニングが行われ、全ての匂いに対して候補遺伝子が得られた。そこでまず、これらの候補遺伝子のプロモーター領域を用いて発現解析を行い、嗅覚神経に発現していることを確かめた。

候補遺伝子のうち、高濃度ジアセチルに関わるものとして得られた *sri-14* に着目した。ジアセチルについては既に ODR-10 が受容体として働くことが報告されている (Sengupta, Cell, 1996)。そこで、*SRI-14* と ODR-10 の濃度依存性に注目して解析を進めることにした。まず、*sri-14*、*odr-10* 変異体のジアセチル濃度に対する走性を調べた。次に *SRI-14* が機能している嗅覚神経を同定し、感覚繊毛への局在を調べた。さらに、*SRI-14*、ODR-10 が機能している嗅覚神経について、Ca イメージングを用いて神経応答を観察し、低濃度、高濃度ジアセチルに対して反応するかを観察した。またこの反応が、*sri-14*、*odr-10* 変異体で低下するかを調べ、両者が濃度依存的に働くジアセチル受容体であるか検証を行った。

(3) *in vivo* ライブイメージングによる Ras-MAPK 経路の活性の時空間的制御の解明

先行研究により、匂い刺激を与えた時に、嗅覚神経 AWC において Ras タンパク質が数秒で活性化し、その後数秒で不活性化するという秒単位の活性変化を示す結果が得られていた。この素早い活性変化を制御する機構を明らかにするために、各種変異体で Ras 活性イメージングを行い、関与する上流のシグナル伝達経路の解明を行った。さらに、下流の MAPK からのフィードバックによって素早い不活性化が制御されている可能性について調べるために、嗅覚神経特異的に MAPK をノックダウンした株で Ras 活性イメージングを行った。

次に、嗅覚神経における Ras シグナルが、匂いへの走性行動 (誘引行動) にどのような役割を担っているかについて明らかにするために、風見鶏行動に注目して解析を行った。さらに Ras シグナルが、下流の神経回路の活性をどのように制御することにより行動をコントロールしているか明らかにするために、AWC 嗅覚神経からシナプス入力がある AIB 介在神経の活性を Ca イメージングにより調べた。

Ras は嗅覚応答だけでなく、中枢系順応においても重要な働きをすることがわかっている。そこで、Ras が機能する AIY 介在神経において Ras の活性を *in vivo* イメージングするために、*RaiChu-Ras* を AIY に発現させて活性変化の観察を試みた。

(4) 中枢系順応に関わる新規分子の探索およ

び機能の解析

局所翻訳との関係に特に注目し、それに関わると予想される因子の変異体で中枢系順応の表現型を観察した。さらに、他のシグナル伝達経路の関与についても解析を行った。

4. 研究成果

(1) 順応に関わる神経回路の同定および神経回路上での嗅覚情報の処理過程の可視化

誘引性匂い物質の受容には、主に AWA、AWC 嗅覚神経が働いており、それらと直接の神経結合 (シナプス結合、ギャップジャンクション) を持つ介在神経が中枢系順応に重要な働きを担っている可能性がある。そこで、介在神経 AIY、AIZ、AIA、AIB に恒常的活性化型カリウムチャネル UNC-103(gf) を発現させて神経機能を阻害し、中枢系順応の表現型を観察した。線虫の中枢系順応には 3 つのタイプが存在する。同一の匂い物質で成立する順応 同じ嗅覚神経で受容される異なる匂い物質間で成立する順応 異なる嗅覚神経で受容される匂い物質間で成立する順応。これらのタイプに分けて解析を行った結果、AIY、AIA 介在神経を阻害した時には全てのタイプの順応に著しい異常が引き起こされることが分かった。一方、AIZ、AIB 神経を阻害しても、どのタイプの順応も影響を受けないことが分かった。このことから、AIY、AIA 介在神経が中枢系順応全般に必須の働きをすることが分かった。

次に、Ca イメージングを用いて AIY、AIA 介在神経の匂い刺激に対する応答を *in vivo* 観察し、順応成立前後で神経応答に変化が現れるかを調べた。順応が成立する前の通常の匂い刺激 (ON 刺激) に対して、これらの介在神経では Ca イオン濃度の上昇が観察された。一方、5 分間の匂い刺激をあらかじめ与えた後 (順応成立後) 新たな匂い刺激を与えても、これらの神経は応答を示さないことが分かった。AIA 神経は、順応成立後 30 分のリカバリーを与えると応答が回復したことから、順応成立のための 5 分間の匂い刺激が神経に何らかの害を与えた結果、応答しなくなったわけではないと考えられる。また、嗅覚神経自体は 5 分間の匂い刺激後でも正常に反応したことから、線虫が匂いを感じられないのではなく、神経回路における情報処理過程において介在神経の反応を抑制するような制御が起こっていると予想される。以上の成果は、線虫の中枢系順応が神経回路レベルで起こっていることを可視化したものであり、順応によって匂いシグナルの伝達経路が変化することを初めて明らかにした有意義な結果である。

さらに、介在神経の応答変化を制御している分子機構についても解析を進めた。我々は特に神経ペプチドに注目した。神経ペプチドの受容体 NPR-11 の変異体は中枢系順応に異常を示した。また、神経ペプチドの放出に関わる *unc-31* を AWC 嗅覚神経特異的に機能阻

害すると、中枢系順応に影響が見られた。このことから、介在神経の活性制御には神経ペプチドが関わっている可能性が示唆された。

(2)網羅的 RNAi 法を用いた匂いシグナルのインプットの仕組みの解明

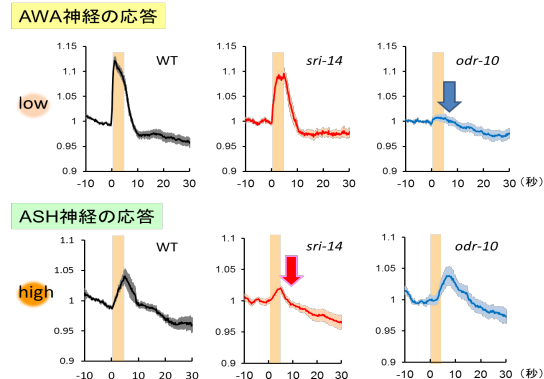
先行研究における RNAi スクリーニングにより得られた嗅覚受容体候補遺伝子のうち、強い異常を示すものから順に発現神経の同定を行った。これまでに 16 個の遺伝子について解析を終え、そのうち 15 個が嗅覚に関わる感覚神経に発現していることを確認した。さらに、候補遺伝子の 19 個については、Wormbase に発現細胞の記載があり、15 個が嗅覚に関わる感覚神経での発現が報告されている。よって、これら 30 個の候補遺伝子については、嗅覚受容体として実際に働いている可能性がある。

これらの候補遺伝子が実際に嗅覚受容体として働くことを検証する上で、我々は同一の匂い物質でも濃度によって反応する受容体に変化するかに注目した。人間では、匂いの濃度によって嗜好性が変化することが経験的に知られている。例えばインドールは、低濃度ではジャスミンの香りがするが、高濃度では糞尿臭がする。この濃度に依存した嗜好性変化については、高等生物では解析が難しいことからこれまで解析がほとんどなされていなかった。私は線虫 *C. elegans* でも、匂いの濃度によって嗜好性が変化することを発見した。そこで、線虫をモデルとして解析を進め、同一の匂い物質でも濃度によって反応する嗅覚神経が変化し、それが嗜好性変化をもたらすことを明らかにした (Yoshida, Hirotsu et al, *Nature Communications*, 2012) (東京大学との共同研究)。その成果をもとに、感覚神経レベルだけでなく、受容体レベルでどのような制御が行われているかについて解析を進めることにした。

我々は、高濃度ジアセチルに関わるものとして得られた *sri-14* に着目した。*sri-14* 変異体は低濃度ジアセチルへの誘引行動は正常だが、高濃度ジアセチルからの忌避行動に異常を示した。反対に、すでにジアセチル受容体として働くことが報告されている ODR-10 の変異体は、低濃度ジアセチルに対する走性のみ異常を示した。発現解析の結果、*sri-14* は AWC、ASH 感覚神経に発現していることが分かった (既知の *odr-10* は AWA に発現していることが報告されている)。表現型回復実験、神経特異的阻害実験から、ASH 神経における SRI-14 の働きが、高濃度ジアセチルへの反応に必要な十分であることが示唆された。さらに、SRI-14 は ASH の感覚繊毛に局在が観察された。

次に、Ca イメージングを用いて、ASH、AWA 感覚神経のジアセチルに対する応答を観察した。ASH は、高濃度ジアセチルにのみ応答を示した。この応答は、*sri-14* 変異体や、ASH 特異的 *sri-14* の機能阻害で低下した。しか

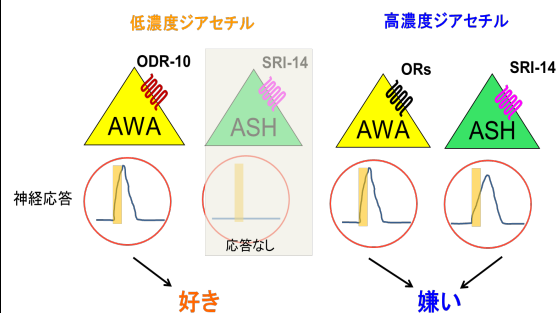
し、*odr-10* 変異体では正常であった。一方 AWA は低濃度、高濃度の両方に応答した。*sri-14* 変異体は正常な応答を示したが、*odr-10* 変異体では低濃度に対する AWA の応答が見られなかった (図 1)。



(図1)カルシウムイメージングによるAWA、ASH感覚神経のジアセチル刺激に対する応答

以上の結果は、高濃度ジアセチルは ASH にある SRI-14 が感知し、低濃度ジアセチルは AWA にある ODR-10 が感知していることを示している。さらに *sri-14* を、本来ジアセチルに対する反応がほとんど見られない AWB 嗅覚神経に異所的に発現させると、AWB が高濃度ジアセチルに対して応答を示すようになった (低濃度については変化なし)。この結果は、SRI-14 は高濃度ジアセチルの受容体として機能していることを強く示唆している (図 2)。

以上の結果は、匂いの濃度によって嗜好性が変化する仕組みを受容体レベルで解き明かしたものであり、大きなインパクトを与えている成果である。また、特定の匂い物質に対して生体内で働く受容体を同定することができることを示しており、今後さまざまな分野で活用が期待できる。



(図2)ジアセチルの濃度による嗜好性(好き嫌い)変化のモデル

(3) *in vivo* ライブイメージングによる Ras-MAPK 経路の活性の時空間的制御の解明

我々の先行研究において、嗅覚神経 AWC に Ras 活性化イメージング分子 Raichu-Ras を発現させ、匂い刺激を与えた時の Ras の活性変化をライブイメージングする実験が行われた。その結果、Ras タンパク質が匂い刺激に反応して数秒で活性化・不活性化することが観察された。本研究ではその成果をさらに発展させ、Ras の素早い活性変化の制御機構の

解析や、生物学的意義についての考察を行った。

まず、Ras が匂いの有無、あるいは匂いの濃度上昇のどちらに反応して活性化するかを明らかにするために、匂いが既に存在する状態でさらに匂い刺激を加えて、匂いの濃度を上昇させた。その結果、Ras は匂いの濃度上昇に反応して活性化することがわかった。

先行研究において、嗅覚神経内の匂いシグナル伝達経路(三量体 G タンパク質、cGMP 依存性チャネル)の下流で Ras が活性化することが示された。それに加えて本研究では、*rgef-1* 変異体やジアシルグリセロール合成経路の変異体で、Ras の活性化がほとんど観察されないことを見出した。*rgef-1* は Ras の活性化に直接関わるグアニンヌクレオチド交換因子 (Ras-GEF) をコードしており、RGEF-1 が匂いシグナル伝達経路、およびジアシルグリセロール経路の下流で Ras の活性化を制御していることが示唆された。

Ras は匂い刺激がまだ存在するにもかかわらず、瞬時に不活性化する。この不活性化が下流からのフィードバックによって能動的に制御されている可能性を確かめるために、Ras の下流の MAPK の変異体で Ras 活性イメージングを行った。すると、MAPK の変異体では活性化は正常だが、その活性が長時間維持されることが分かった。また嗅覚神経 AWC 特異的に MAPK をノックダウンしても結果は同じであった。これらの結果は、MAPK の下流からのフィードバックによって、Ras の素早い不活性化が制御されていることを意味している。以上の結果は、線虫において1つのタンパク質の活性をライブで観察した初めての結果である。また、一般に数十分かけて緩やかに活性化すると考えられてきた Ras が、秒単位で素早く活性変化するという新たな活性変化機構を有することを示したものである。本研究でその一端を明らかにした Ras の秒単位の活性変化の制御機構が、従来の活性制御機構とどのように異なるかを比較検証することで、1つのタンパク質が異なるタイムスケールで活性変化できるのはなぜなのかについて明らかにできるかもしれない。

線虫は誘引性の匂い物質に対して、濃度が上昇する方へ緩やかにカーブして寄っていく「風見鶏行動」を示す。Ras の恒常的活性化型変異体や機能低下型変異体では、この行動に著しい異常が観察された。よって Ras は匂いの濃度上昇に反応して活性化し、風見鶏行動を制御していることがわかった。

では、嗅覚神経における Ras シグナルは、下流の介在神経の活性にどのように影響を与えるのだろうか? AIB 介在神経は、AWC 嗅覚神経から直接シナプス入力を受け、嗅覚行動を制御していることが知られている。AIB 神経の Ca イメージングを行うと、匂い刺激に対して Ca イオン濃度の低下が観察される。Ras の恒常的活性化型変異体や、嗅覚神経に

Ras を過剰発現させた株では、Ca イオン濃度の変化が見られなかった。一方、Ras の機能低下型変異体や嗅覚神経特異的な Ras のノックダウン株では、AIB の活性が不安定になることが観察された。以上の結果から、嗅覚神経における Ras シグナルは、下流の介在神経の活性を制御することにより、嗅覚行動をコントロールしていると考えられる。

Ras は介在神経 AIY で中枢系順応に重要な働きをしている。AIY における Ras の活性化をライブイメージングするために、*ttx-3* プロモーターを用いて Raichu-Ras を発現させた。Raichu-Ras の発現量やイメージング方法について試行錯誤を行ったが、AIY で安定してイメージングできる実験系の確立は困難であった。今後は、Raichu-Ras プロンプの改変などを行い、系の早期確立を目指す。最近、嗅覚神経では Ras の活性化因子として RGEF-1 が働いているが、中枢系順応においては SOS-1 が機能していることを見出したことから、介在神経における Ras の活性変化は、嗅覚神経におけるものとはタイムスケールや制御機構が異なる可能性があり、興味深い点として今後の解析が待たれる。

(4) 中枢系順応に関わる新規分子の探索および機能の解析

中枢系順応に関わる新規分子の探索を行い、局所翻訳に関わると予想される翻訳制御因子の変異体、IP3 経路の変異体、mTOR 経路の変異体が中枢系順応に異常を示すことを見出した。中枢系順応は Ras-MAPK 経路だけでなく、様々なシグナル伝達経路によって制御されていることが示唆される。今後は、これらの経路の結びつきについて解析を進めて行く。

また、東京大学との共同研究により中枢系順応にフェロモンシグナルが重要な働きをしていることを見出した (Yamada, Hirotsu et al, *Science*, 2010)

(5) 線虫嗅覚のセンサーとしての利用

鋭敏な線虫の嗅覚をバイオセンサーとして利用することを発想した。本研究においては、がんの匂いを線虫が識別できる可能性について検証し、培養がん細胞の分泌物の匂いに線虫が誘引行動を示すことを発見した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

Taniguchi G, Uozumi T, Kiriyama K, Kamizaki T & *Hirotsu T. Screening of Odor-Receptor Pairs in *Caenorhabditis elegans* Reveals Different Receptors for High and Low Odor Concentrations. *Science Signaling* 7, ra39 (2014) 査読有, DOI: 10.1126/scisignal.2005136

* Corresponding author

Uozumi T, Yamada R, Suzuki A, Taniguchi G, Yoshida K, Iino Y, Ishihara T & *Hirotsu

I. In vivo imaging of Ras protein's activity in olfactory neurons. *Protocol Exchange* 2013, 11 (2013) 査読有, DOI: 10.1038/protex.2013.011

† Uozumi T, † *Hirotsu T, Yoshida K, Yamada R, Suzuki A, Taniguchi G, Iino Y & Ishihara T. Temporally-regulated quick activation and inactivation of Ras is important for olfactory behaviour. *Scientific Reports* 2, 500 (2012) 査読有, DOI: 10.1038/srep00500

† equally contribution

Yoshida K, *Hirotsu T, Tagawa T, Oda S, Wakabayashi T, Iino Y, Ishihara T. Odour concentration-dependent olfactory preference change in *C. elegans*.

Nature Communications 3, 739 (2012) 査読有, DOI: 10.1038/ncomms1750

Shinkai Y, Yamamoto Y, Fujiwara M, Tabata T, Murayama T, Hirotsu T, Ikeda D, Tsunozaki M, Iino Y, Bargmann C, Katsura I & Ishihara T. 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 *C. elegans*.

Journal of Neuroscience 31, 3007-3015 (2011) 査読有, DOI:10.1523/JNEUROSCI.4691-10.2011

Yamada K, Hirotsu T, Matsuki M, Rebecca A. Butcher, Tomioka M, Ishihara T, Jon Clardy, Kunitomo H & Iino Y. Olfactory Plasticity Is Regulated by Pheromonal Signaling in *Caenorhabditis elegans*.

Science 24, 1647-1650 (2010) 査読有, DOI: 10.1126/science.1192020

〔学会発表〕(計 32 件)

松尾拓也、広津崇亮 線虫 *C. elegans* を用いた中枢系嗅覚順応を担う神経回路の解析、日本分子生物学会、2013 年 12 月 4 日、神戸

Hirotsu T. The Ras-MAPK pathway plays multiple roles in the olfactory systems of *C. elegans*. 4th World Gene Convention, 2013 年 11 月 15 日、Haikou (中国)(招待講演)

Uozumi T, Taniguchi G, Kiriyama K, Kamizaoki T, Hirotsu T. Screening of odor-receptor pairs reveals concentration-dependent switches in olfactory receptors. Neuro2013, 2013 年 6 月 20 日、Kyoto

Hirotsu T. The Ras-MAPK pathway plays important roles in the olfactory systems of *C. elegans*. World DNA and Genome Day, 2013 年 4 月 27 日、Nanjing (中国)(招待講演)

谷口群、魚住隆行、桐山恵介、紙崎智子、佐藤則子、広津崇亮 網羅的 RNAi により明

らかにする線虫 *C. elegans* の嗅覚受容体と匂い物質の対応、日本分子生物学会、2012 年 12 月 12 日、福岡

Uozumi T, Hirotsu T, Yoshida K, Yamada R, Suzuki A, Iino Y, Ishihara T. In vivo Imaging Reveals Regulatory Mechanisms and Functions of Ras Activity in Olfactory Neurons. Neuroscience, 2012 年 9 月 20 日、Nagoya

Taniguchi G, Kiriyama K, Kamizaki T, Sato N, Hirotsu T. Systematic identification of olfactory receptors for odorants. East Asia Worm Meeting, 2012 年 6 月 28 日、Taipei (中華民国)

Uozumi T, Hirotsu T, Yoshida K, Yamada R, Suzuki A, Iino Y, Ishihara T. In vivo imaging of Ras activity in olfactory neurons suggests its transient activation is important for olfactory behavior. East Asia Worm Meeting, 2012 年 6 月 28 日、Taipei (中華民国)

広津崇亮、谷口群、桐山恵介、紙崎智子、佐藤則子、石原健 線虫 *C. elegans* における嗅覚受容体の網羅的解析、日本遺伝学会、2011 年 9 月 21 日、京都

Uozumi T, Hirotsu T, Teramoto T, Yamada R, Suzuki A, Ishihara T. Live imaging of Ras activity in olfactory systems in *C. elegans*. *C.elegansNeuro*, 2010 年 6 月 30 日、Wisconsin(USA)

〔図書〕(計 1 件)

広津崇亮 「嗅覚受容と MAP キナーゼ」*Clinical Neuroscience* (中外医学社) 31, 669-672 (2013)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

広津崇亮、園田英人 「線虫の嗅覚を用いた癌検出法」(特願 2013-255145)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.biology.kyushu-u.ac.jp/~bunsiide/hirostu_top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

広津 崇亮 (HIROTSU, TAKAAKI)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：70404035