

## 論文内容の要旨

### 論文題目

線虫 *C. elegans* の感覚行動可塑性を制御するイノシトールリン脂質シグナルの遺伝学的解析  
(Genetic analysis of inositol lipid signaling involved in chemotaxis plasticity of *C. elegans*)

氏名 岩田 遼

線虫は塩 (NaCl) を感受し、塩の方向へ向かう行動 (誘引行動) を示すが、飢餓条件下で塩に曝された後には塩から逃げる行動 (忌避行動) に切り換わる (以下、塩走性学習と呼ぶ)。この切り換えは可逆的に起こり、塩を感じる単一の味覚神経 ASER において、2つのイノシトールリン脂質シグナル経路が働くことにより制御される。すなわち、DAG (ジアシルグリセロール) シグナルによって誘引行動が促進される一方、PIP<sub>3</sub> (ホスファチジルイノシトール 3 リン酸) シグナルは忌避行動を引き起こすために必要である。

本研究では、誘引と忌避が調節される仕組みを理解するために順遺伝学的解析を行い、塩走性学習の制御に関与する新奇の遺伝子を探索した。その結果、味覚神経のシナプスにおいて DAG の産生を制御する遺伝子として、*pitp-1* と *plc-1* を同定した。

*pitp-1* は、イノシトールリン脂質シグナルの原料となるホスファチジルイノシトール、またはホスファチジルコリンを膜間輸送するクラス IIA ホスファチジルイノシトール輸送タンパク質をコードする。*pitp-1* 変異体では、条件によらず常に塩への弱い誘引行動が観察され、塩への走性にほとんど可塑性がみられない。これらの行動を制御するために、PITP-1 は主に味覚神経 ASER で機能するが、ASER 神経は塩濃度変化に対して正常にカルシウム応答を示す。さらに、PITP-1 は ASER においてプレシナプス部位に局在すること、および *dgk-1* 変異によって DAG シグナルを活性化すると塩誘引行動異常が抑圧されたことから、PITP-1 は

DAG 産生を助けることでシナプス伝達を制御する可能性が考えられる。

*plc-1* は、DAG の産生に直接関わるホスホリパーゼ  $C\epsilon$  をコードする遺伝子である。私は塩走性の制御に関わる 10kb の巨大アイソフォーム *plc-1(L)* を新たに発見した。*plc-1* 変異体は塩濃度に関する嗜好性に異常を示した。スクリーニングから得られたミスセンス変異体は野生型よりも高い塩濃度を好むが、一連の欠失変異体はすべて野生型よりも低い塩濃度を好む。*plc-1(L)* は味覚神経 ASE に加え、温度感覚神経や酸素感覚神経などの感覚神経に発現する。また、PLC-1 の Venus 融合タンパク質は感覚神経の軸索に局在しており、感覚神経のシナプス部位が嗜好性の調節場所である可能性が示唆された。