論文審査の結果の要旨

氏名　　岩田　遼

神経系は感覚情報を受容して行動を生み出し、過去の経験に依存してその活動を変化させる。本論文は、線虫 *C. elegans* をモデル動物として用い、行動可塑性を生み出す神経系の仕組みに関する新たな知見を得るための研究を記載したものである。線虫 *C. elegans* では、経験に応じて塩に対する誘引行動が忌避行動に切り換わる（塩走性学習）。本論文では、この行動可塑性に関して分子遺伝学を駆使した遺伝子および細胞レベルでの研究を行い、感覚神経のシナプス部位が、塩走性学習における重要な制御部位であることを明らかにしている。

全５章からなる本論文のうち第１章は序論であり、線虫 *C. elegans* の化学走性行動について、感覚入力が行動へと出力される仕組みが述べられている。特に塩走性学習に関与する分子、神経回路、さらには行動のメカニズムが幅広く記述されている。次に第２章では、本論文で用いられた実験手法として遺伝学的手法からカルシウムイメージング技術に至るまで多くの方法論が説明されており、論文提出者の幅広い知識が技術的な側面にまで深く及ぶことが読み取れる。

本論文の第３章では、塩走性学習に関与する遺伝子が順遺伝学的手法により多数同定されている。行動変異体スクリーニングと、獲得された各々の変異体が持つ変異の同定について順次述べられており、膨大な探求活動によりイノシトールリン脂質シグナルに関与する遺伝子 *pitp-1* 及び *plc-1* が、塩走性学習の新たな制御因子として同定されたことが記載されている。

第４章では *pitp-1* 遺伝子の解析について述べられている。*pitp-1* は動物界で高度に保存されたクラス IIA ホスファチジルイノシトール輸送タンパク質（PITP）ファミリーに属する遺伝子である。本論文では *pitp-1* は塩走性学習の必須因子として同定され、ジアシルグリセロール（DAG）経路と PIP_3 経路の上流因子として、感覚神経のプレシナプス部位で働くという仮説が提唱された。塩走性学習における DAG と PIP_3 の関与は以前から知られていたが、本論文において２つの経路がプレシナプス部位で機能する可能性が間接的に示唆された事は、この分野における大きな進展である。クラス IIA PITP ファミリーでは、ショウジョウバエの RdgB について光受容における機能が古くから知られている。ショウジョウバエの視神経細胞では RdgB は光シグナル伝達経路上で機能すると考えられてきた。これに対して本論文では、PITP-1 が味覚神経のプレシナプス部位に局在し、味覚神経からのシナプス伝達を制御することが示唆された。プレシナプスにおけるクラス IIA PITP の機能はこれまで知られていなかったもので、あらゆる生

物種を通じて新しい知見である。

第５章では *plc-1* 遺伝子の解析について述べられている。*plc-1* は、哺乳類の PLC イプシロンに相同な線虫遺伝子である。線虫では *plc-1* が産卵行動に必須であることは以前より知られていたが、本論文では既知の *plc-1* アイソフォームが 5'端側にさらに 5kb 伸びた構造を持つアイソフォーム *plc-1(L)*を新たに同定した。このアイソフォームは感覚神経特異的に発現しており、その変異体は塩走性行動に異常を示すことが観察された。詳細な行動解析の結果、*plc-1* 変異体は塩濃度嗜好性に異常を示すことが明らかになった。これまで線虫の塩走性行動における DAG 経路の重要性は認識されていたものの、実際の DAG 産生に関わる PLC 遺伝子の同定は本論文が最初である。したがって第５章の内容は、DAG 産生の制御機構を今後解き明かすための基盤として大きな意義を持つ。

以上、本論文は *pitp-1* と *plc-1* を同定し、線虫の行動可塑性におけるイノシトールリン脂質シグナル伝達経路の重要性を明らかにしたものである。本審査委員会では、この２つの遺伝子の解析において、遺伝学的手法とカルシウムイメージングを縦横に駆使することで、感覚神経のプレシナプス部位が行動可塑性の重要な制御部位であるという示唆を与えた一連の研究成果は極めて意義深いものであると評価した。

なお、本論文第４章は、小田茂和氏・國友博文氏・飯野雄一氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。第４章の内容からなる論文は、権威ある米科学誌 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)に投稿され受理されている。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。