

論文審査の結果の要旨

氏名 小田 茂和

本論文の主要部分は、以下の内容から成る。

序論では、動物の学習と記憶の生物の生存における意義と、その機構に関してこれまでに得られた知見を述べることから始まっている。次に、シンプルなモデル生物である土壌線虫 *C. elegans* の特徴や、研究に用いる上でのメリットに言及している。さらに、線虫も様々な記憶と学習を示すことを述べている。最後に、線虫は生体内イメージングに非常に適しているモデル生物であることを述べ、本研究で用いられているインディケータの構造と特性について説明している。本論文は、塩走性学習（一定時間餌がない状態で NaCl に曝されると、線虫が誘引物質である NaCl に誘引されなくなる行動可塑性）に着目し、その行動可塑性の制御に重要な神経可塑性を特定することを目的とした。

結果では、最初に線虫のニューロンの活動を可視化するため、PDMS チップを用いた生体内イメージング技術、特に Ca^{2+} イメージングとシナプス放出のイメージングの技術の導入を行った。次に、このイメージング技術を用いて塩走性学習の前後でのニューロンの活動の変化を捉えた。様々なニューロンで測定を行ったが、特に ASER 感覚ニューロンと AIB 介在ニューロンで顕著な変化が見られたと記載されている。ASER 感覚ニューロンでは学習後、感覚入力に対する Ca^{2+} 応答が上昇する一方で、シナプス放出が低下するという、一見逆の興味深い変化が観察された。

分子遺伝学的解析から、インスリン様シグナル伝達が塩走性学習を制御することが既にわかっている。そこで、論文提出者が上記の神経可塑性もインスリン様シグナル伝達により制御されるかを調べたところ、二つの変化がいずれもインスリン様シグナル伝達経路に制御されるこ

とがわかった。

一方、ASER の下流の介在ニューロン AIB の Ca^{2+} 応答は塩走性学習により著しく低下した。ASER を特異的に活性化させる手法を用いた解析により、ASER から AIB への神経活動の伝達が行われていることが確認された。このことから、著しい AIB の応答の低下の原因の一つは、ASER からのシナプス放出の低下であることが示唆された。

以上の結果は、これまで行動レベルでしか観察されていなかった学習による変化を実際の神経活動の変化として捉え、神経回路上で変化の起こっている場所を特定した最初の例であり、学問的な新規性と意義は大きい。

討論では、学習後に ASER 感覚ニューロンでみられた 2 つの現象 (Ca^{2+} 応答の上昇とシナプス放出の低下) がインスリン様シグナル伝達の下流で独立に制御されている可能性を、参考論文を引用しつつ示している。塩走性学習では飢餓と NaCl の 2 つの情報が統合されていると考えられているが、それらが統合する場の一つが ASER 感覚ニューロンであることが提案されている。さらに、AIB や AIA を含めた下流の介在ニューロンが並列的に機能している可能性にも言及している。

線虫の学習行動の解析とそれに関わる遺伝子の同定はかなり進んでいるが、学習行動において神経回路がどのような可塑性を示すのかはほとんどわかっていなかった。本論文では、塩走性学習に着目してその行動可塑性の制御に重要な神経可塑性を明らかにしており、得られた成果は意義深いものである。

なお、本論文は飯野雄一教授と富岡征大助教との共同研究であるが、この論文における全ての実験データ取得とその解析は論文提出者が行っており、論文提出者の寄与は十分であると判断する。本論文の内容は *Journal of Neurophysiology* に受理されており印刷中である。

従って、博士 (理学) の学位を授与できると認める。