

論文審査の結果の要旨

氏名 歌代 奈和

本論文はおもに5章からなる。第1章はイントロダクションであり、感覚ニューロンの自発発火 (spontaneous activity) とその生理的意義、およびショウジョウバエ幼虫の嗅覚神経系に関するこれまでの知見が記載されている。第2章は、本研究において主として用いられる材料や手法について詳細に記載されている。

第3章は、ショウジョウバエ幼虫をモデルとして、嗅覚ニューロンの活動履歴 (prior activity) が嗅覚情報処理と行動制御にあたえる影響について解析を行った結果について記載されている。まず、ショウジョウバエ幼虫の嗅覚ニューロンにおいて、外部から嗅覚刺激を与えなくとも感覚ニューロンが特定のパターンで活動していることを示し、この活動 (本論分では、spontaneous activity を含むニューロンの活動履歴を総称して prior activity と定義している) は嗅覚受容体 (OR 複合体) の「構造的ゆらぎ」により生み出されている可能性を見出した。次に、嗅覚受容体の構成因子である Orco を欠損した変異体 (Orco 欠失変異体) に着目し、Orco 欠失変異体では嗅覚ニューロンの prior activity がほぼ完全に消失しているが、嗅覚ニューロンの膜電位は変化していないことから、prior activity と嗅覚行動との関係を明らかにするために有用なツールとなる可能性を示した。さらに、光遺伝学的手法をもちいて自由行動下のショウジョウバエ幼虫の嗅覚ニューロンを特異的に刺激する実験系を構築し、その手法を用いて、嗅覚ニューロンの prior activity が嗅覚依存的な行動制御に明確な影響にあたえることを示した。

続いて、prior activity が嗅覚行動制御にあたえる影響について解析を行った。まず、カルシウムイメージング法をもちいて嗅覚ニューロンの活動をモニターしたところ、光遺伝学的手法により嗅覚ニューロンを活動させる条件下においては、Orco 欠失変異体の嗅覚ニューロンは、野生体の嗅覚ニューロンよりも強く発火していたが、その活動パターンが両者で異なることを明らかにした。さらに、嗅覚二次ニューロンについても同様の解析を行い、感覚ニューロンにおいて生み出された活動パターンの差異が、二次ニューロンにおいても継続してリレーされることを示した。これらの結果から、prior activity は嗅覚一次ニューロンにおける嗅覚情報処理の制御に関わることを示唆している。

第3章の最後のパートでは、特定ニューロンの **prior activity** を操作するための新規ツール開発を試みている。**Orco** を含む嗅覚受容体の「構造ゆらぎ」が嗅覚ニューロンの **prior activity**、とくに自発発火 (**spontaneous activity**) の実体であるという発見にヒントを得て、嗅覚受容体を特定ニューロンに強制発現させることにより **prior activity** を人工的に操作できるのではないかと考えている。実際に複数の人工嗅覚受容体を作成し、それらをショウジョウバエ幼虫の嗅覚系に強制発現させて、それに伴う嗅覚ニューロンの発火パターンと行動パターンの変化を解析している。たとえば、通常の嗅覚受容体は異なる遺伝子から生み出されたタンパク質が会合するヘテロ二量体であるが、その2遺伝子を融合させるタンパク質を構築して、嗅覚二次ニューロンに発現させると、発火パターンと行動パターンに大きな影響が見られることを示した。

第4章では、**prior activity** がショウジョウバエ幼虫の嗅覚行動に与える仕組みについて考察し、さらには、これまでに為された脊椎動物における自発発火と神経回路制御研究との関係を考察している。

これらの論文の各章で示された研究成果は、感覚ニューロンの発火履歴 (**prior activity**) が動物の感覚情報処理と嗅覚行動にあたる影響について、遺伝学、行動生理学、イメージングなど複数の方法論を組み合わせることにより詳細な検討を与えたものであり、自発発火をふくむ感覚ニューロンの発火履歴が嗅覚依存的な行動制御に関わることを個体レベルにおいて明確に示したものである。したがって、論文提出者の研究成果は博士 (理学) の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文第3章の一部データ (Figure 10 の RNA-seq) は、米国ワシントン大学の **Claire Williams** 氏と **Jay Parrish** 博士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。

したがって、博士 (理学) の学位を授与できると認める。