

論文審査の結果の要旨

氏名 酒井 奈緒子

本論文は、線虫 *C. elegans* の連合学習を制御する TOR シグナル伝達経路の機能解析の研究について述べたものである。第一章の序論では、線虫 *C. elegans* のモデル生物としての有用性、線虫の神経構造、線虫の連合学習、塩と飢餓の連合学習（味覚忌避学習）、匂いと餌の連合学習、TOR シグナル伝達経路と本研究の目的が述べられている。

第二章では、材料と方法であり、連合学習の要素である塩走性アッセイ、嗅覚可塑性アッセイや、順遺伝学、逆遺伝学的手法、RISPR-Cas9 システムを用いたゲノム編集、イメージング手法などについて詳細に述べられている。

第三章および第四章では、順遺伝学的スクリーニングを用いた AKT-1 下流分子の探索とその考察が述べられている。AKT-1 の下流分子の順遺伝学的スクリーニングを行い *age-1*、*goa-1* 変異体は *daf-18* の塩走性異常を抑圧することや、その遺伝子産物である GOA-1 は ASE 神経で機能すること、RGS タンパクも塩走性制御に関わっていることを見出した。その考察として、味覚忌避学習における GOA-1、EGL-30 の役割や、GOA-1 の機能部位、味覚忌避学習における RGS、 $G\beta$ の役割が述べられている。

第五章および第六章では、逆遺伝学の解析を用いた味覚忌避学習における TOR シグナル伝達経路の機能解析とその考察が述べられている。TOR の味覚忌避学習の関与や、S6K のホモログ *rsks-1* の変異体が飢餓後の味覚忌避学習に異常を示すこと、TORC2 経路の変異体が味覚忌避学習と匂いの連合学習で異常を示すこと、*akt-1* が味覚忌避学習において TORC2 と並行、または下流で機能すること、低塩濃度・飢餓後の塩走性制御において *pkc-2* は神経で機能すること、UNC-18 の S322 のリン酸化状態が味覚忌避学習制御に関わっていること、味覚忌避学習制御では SGK-1 は腸において TORC2 の下流で機能すること、DAF-16 と SGK-1 は味覚忌避学習において並行に機能していることが述べられている。さらに、味覚忌避学習における TORC1 と TORC2 の役割、TORC1 の神経における機能、腸における TORC2/SGK-1 経路の役割、腸における環境刺激の受容、神経における PKC-2 の役割、TORC2 シグナル伝達経路と AKT-1 の関係、AKT-1 の下流分子、線虫の神経における TOR の機能解析の展望が述べられている。

これらの新規の研究結果とその議論は、線虫をモデルとした連合学習の分子的基盤を明らかにするものであり、科学論文としてふさわしい。

なお、本論文の第 3 章は、安達健氏、富岡征大氏、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研究を立案・実行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。本論文の第 5 章は、大野速雄氏、富岡征大氏、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研究を立案・実行したもので、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。