論文審査の結果の要旨

氏名　佐藤博文

本論文は、線虫 *C. elegans* をモデル生物として用い、経験依存的に行動を制御する機構を神経回路レベルで明らかにすることを目的とした研究を記載したものである。線虫 *C. elegans* は NaCl 濃度を記憶することができ、餌と共に経験した塩濃度に誘引される。本研究では、この経験依存的な塩への走性行動を対象として、細胞及び分子レベルでの解析を行っている。

本論文は全 5 章からなり、第 1 章は序論である。序論では、線虫 *C. elegans* の感覚受容と行動制御の細胞・分子メカニズムを説明し、塩への走性における既存の知見について述べている。また本論文での主要な実験手法となった神経細胞の Ca^{2+}イメージング技術にも触れている。続く第 2 章には、本論文で用いた材料と実験手法が記載されており、遺伝学的手法、行動実験、Ca^{2+}イメージングといった実験の詳細が記述されている。

本論文の第 3 章では、塩を受容する感覚神経とその下流の神経を対象とした Ca^{2+}イメージング実験の結果と考察が述べられている。この実験により、感覚神経の段階で経験依存的に神経応答が変化し、かつその制御機構は感覚神経内部に存在することを明らかにしている。また感覚神経の下流に存在する複数の介在神経でも経験依存的な神経応答を示すことを見出している。シグナル伝達経路の変異体を用いた実験からは、感覚神経からの情報がグルタミン酸作動性の神経伝達によって下流の介在神経に伝えられ、この過程は PLC-1/ホスホリパーゼ C ε を含む分子経路により制御されることが示唆されている。

第 4 章では、第 3 章で観察を行った複数の介在神経を対象とし、行動への寄与を調べた実験について記載されている。個々の神経を遺伝学的に除去した線虫株を作成し、単一神経の除去では行動戦略の一部に影響が出るが、塩への走性そのものには野生型と差が見られないことを確認している。この結果により、各神経は線虫の行動要素を制御するが、神経回路としては冗長性が存在することを示している。

第 5 章では第 3 章と第 4 章の内容を統合するものとして、自由行動中の線虫における行動と神経応答との同時測定実験について記述されている。この実験により、感覚神経が感覚入力と相関する応答を示し、その直下の介在神経以下は行動と相関する応答を示すことが明らかにされている。前章までの結果と合わせ、感覚神経から介在神経へのシグナル伝達の過程で、感覚入力が行動出力へと変換されることが示されている。

本論文により、経験塩濃度依存的に行動を調節する神経回路が明らかになり、また神経間のシグナル伝達を担う分子機構も示唆された。経験依存的な行動について、その神経機構を感覚受容から行動までつながる形で明らかにしたという点で、本研究は意義深

い発見であると評価できる。

なお、本論文の第 3 章と第 4 章は論文提出者と國友博文氏、岩田遼氏、佐藤陽介氏、大野速雄氏、山田康嗣氏、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遂行したものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

審査時点での本論文は、感覚神経の応答について、第 3 章と第 5 章の結果の整合性をとるための説明が十分ではなく、そのため審査委員会では説明の追記を要求した。また神経応答を調節する分子機構についての考察が不足しており、こちらも追記を要求した。これらを受けて論文申請者は、第 3 章に新たなデータを追加し、第 5 章の考察を改変・追記した。修正後の論文では十分な記述がなされており、審査委員会は全会一致で合格と判断した。

したがって博士（理学）の学位を授与できると認める。