

# 論文審査の結果の要旨

氏名 吉野次郎

本論文はおもに4章からなる。第1章はイントロダクションであり、脊椎動物の侵害受容神経回路に関する知見と、ショウジョウバエ幼虫の侵害受容感覚ニューロンである Class IV da (C4da) ニューロン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、侵害刺激を処理する神経回路の同定と機能解析を行った結果について記載されている。まず、共染色法もしくはデータベース解析法を駆使することにより、侵害受容ニューロンが外部から受け取った情報を直接出力するニューロン群 (C4da 二次ニューロン) を網羅的に検索し、1000 以上の GAL4 系統の中から、約 20 系統の C4da 二次ニューロン候補を見出した。続いて、腹部神経節において体節あたり 2 対のニューロンからなる計 14 個のニューロン群候補に着目して研究を行い、C4da ニューロンと直接シナプスをする形成することを syb-GRASP 法を用いて示した。これらのニューロン群を mCSI ニューロン (medial clusters of C4da second-order interneurons) と命名し、更なる解析を行った。カルシウム ( $Ca^{2+}$ ) イメージング法を用いて、mCSIs が C4da ニューロンの活性化に依存して発火することを示し、mCSI ニューロンは構造的・機能的に C4da 二次ニューロンであることを証明した。

続いて、ショウジョウバエ幼虫が侵害刺激を受けたときの忌避行動と mCSI ニューロンとの機能関連について研究を行った。ショウジョウバエ幼虫は、高温や紫外線など強い侵害刺激を受けると、そこから逃れるために横方向への高速回転運動を行う。光遺伝学的手法を用いて mCSI ニューロンを人為的に活性化すると高速回転運動が誘導された。逆に、mCSI ニューロンの機能を特異的に阻害した条件下において C4da ニューロンを活性化すると、通常は約 70% の個体において高速回転運動が誘導されるのに対して、mCSI 阻害個体では 30% 程度にまで抑制された。従って、mCSI ニューロンは、侵害刺激を逃避行動へと変換するために必要かつ十分な介在ニューロンであることが証明された。

第3章の最後のパートでは、mCSIニューロンの下流に位置するニューロン群の探索を行い、SNa運動ニューロンの関与を見出した。Ca<sup>2+</sup>イメージング法を用いた解析から、SNa運動ニューロンは、mCSIの活性化にともない発火することが明らかになった。さらにSNa運動ニューロンの活動を抑制すると、mCSIの活性化により誘導される高速回転運動が顕著に抑制された。従って、SNa運動ニューロンはC4da-mCSI径路の情報を筋肉へと出力する運動ニューロンであると考えられた。以上の結果により、侵害情報を忌避行動へと変換する神経回路の大枠(C4da感覚ニューロン→mCSI介在ニューロン→SNa運動ニューロン)を無脊椎動物において初めて同定した。

第4章では、ショウジョウバエ幼虫において得られた結果について、脊椎動物の神経回路との比較考察を行っている。

これらの論文の各章で示された研究成果は無脊椎動物における逃避行動の神経制御メカニズムを理解する上で大変重要な知見であり、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章の一部データは、森川麗博士(Figure 16)、長谷川恵理博士(Figure 22B)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。