

別紙 4

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 セロトニン-Rho シグナル伝達経路による
線虫 *C. elegans* の神経軸索再生制御

氏 名 アラム タニムル

論 文 内 容 の 要 旨

多くの無脊椎動物の神経や哺乳動物の末梢神経は、損傷を受けた神経軸索を再生する能力を持つ。近年、線虫 *Caenorhabditis elegans* (以下 *C. elegans*) が、神経軸索再生のモデルとして有用であることが明らかとなっている。線虫において軸索再生に関わる因子として同定されたもののいくつかは、哺乳動物においても軸索再生に関与することが報告されている。このことは、軸索再生制御機構が種を越えて保存されていることを示唆している。しかし、その分子メカニズムの詳細については、未だ不明の部分が多い。本研究では、*C. elegans* のセロトニン (5-HT) 合成酵素 *tph-1* 遺伝子に着目し、その軸索再生における機能について解析した。その結果、軸索切断を受けた非セロトニン産生性神経において、低酸素誘導因子 HIF-1 が *tph-1* の遺伝子発現を誘導することにより、軸索再生を促進する 5-HT が異所的に産生されることを見出した。さらに、5-HT はセロトニン受容体のひとつである SER-7 を介して、自己分泌的に軸索再生を制御することも明らかになった。

SER-7 から始まるシグナルは、 $G\alpha_{12}$ の線虫ホモログである GPA-12 と、Rho グアニンヌクレオチド交換因子 (RhoGEF) の線虫ホモログである RHGF-1 を介して低分子量 G タンパク質 RhoA の線虫ホモログである RHO-1 を活性化することで軸索再生を制御していた。さらに RHO-1 はジアシルグリセロールの分解酵素である DGK-1 を活性化することで軸索再生を制御していた。さらに RHO-1 はジアシルグリセロールの分解酵素である

DGK-1 を活性化することで軸索再生を制御していた。さらに RHO-1 はジアシルグリセロールの分解酵素である DGK-1 を抑制することで、ジアシルグリセロール (DAG) の量を増加させ軸索再生を促進していた。*gpa-12* 変異体の再生率低下の表現型は、*dgk-1* 変異および RhoGAP p190 の線虫ホモログ *rga-5* の欠損変異によって抑圧された。しかし、*ser-7* 変異体の再生率低下についてはそれらの変異により有意な抑圧が見られなかった、このことから、SER-7 の下流には上述の GPA-1 - RhoA 経路以外にもうひとつ別の経路が存在し、それも軸索再生に必要なのではないかと考え、その因子を探索した。その結果、SER-7 経路の下流にはサイクリック AMP (cAMP) 経路も存在していることを見出した。さらに、*ser-7* 変異体の再生率低下は、cAMP 経路と GPA-1 - RhoA 経路の両方を同時に活性化することにより抑圧された。以上の結果から、切断神経で HIF-1 依存的に産生された 5-HT のシグナルは、RhoA 経路と cAMP 経路の両方を活性化することで軸索再生を制御することが明らかとなった。