

別紙 4

報告
採 号

※ 甲 第 号

主 論 文 の 要 旨

論文題目 光遺伝学的手法による体壁筋弛緩が誘導する線虫のポンピング抑制の神経機構の解明

氏 名 高 橋 め ぐ み

論 文 内 容 の 要 旨

摂食行動は動物の生存に必須の一連の運動であり、下等動物から高等動物に至るまで普遍的に具わっている。動物の神経系・内分泌系は、生体内の恒常性維持のため、絶えず個体内の栄養状態・代謝状態を監視し、それらの情報を統合し摂食行動を制御する。哺乳類などの脊椎動物では、摂食行動を構成する運動自体が複雑であることから、摂食運動の調節機構を解明することは容易ではない。申請者は、体の構造が比較的単純な線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) を用い、その摂食運動の一つである咽頭のポンピングに注目して、摂食運動の調節機構解明を目指した。

本研究では、*C. elegans* 個体の姿勢・運動状態が摂食運動に与える影響を調べることを目標とし、虫の移動運動を司る体壁筋を人工的に弛緩させた時のポンピング頻度の変化を解析した。このために、光刺激依存的に活性化し、発現細胞の電気的な活動を抑制する働きをもつプロトンポンプ Arch を体壁筋に発現誘導した *C. elegans* 系統を用いた。この系統の個体では、光を照射時に体壁筋が弛緩し、移動運動の停止および体長の伸長が誘導される。このとき、Arch が発現していない咽頭においてポンピングが抑制されるという、予想外の現象が見出された。この所見から個体の姿勢や運動性に依存してポンピングを抑制する機構の存在が示唆された。

このポンピング抑制現象における神経系・内分泌系の関与を調べるため、各種神経伝達関連変異体をスクリーニングしたところ、ギャップジャンクションを形成するタンパク質である UNC-7/innexin の機能欠損変異体 *unc-7* および有芯小胞の放出を担う UNC-31/CAPS の機能欠損変異体 *unc-31* において、光照射によるポンピング抑制が、互いに異なる時間経過で部分的に阻害された。両遺伝子の二重変異体では光照射によるポンピング抑制は著しく低下し、個々の変異による抑制阻害より強い効果がみられた。これらの結果より、体壁筋弛緩により誘導されるポンピング抑制には、速い信号を伝える UNC-7 依存性経路と遅い信号を伝える UNC-31 依存性経路が存在し、これらの経路は少なくとも一部で並行して機能することが明らかになった。また、高強度光照射下では、*unc-7;unc-31* 二重変異体においてもポンピングがほぼ野生型と同程度抑制されたことから、Arch が高度に活性化された場合には UNC-7 および UNC-31 から独立した第三の抑制経路が機能することも明らかとなった。

UNC-7 依存性経路についてさらに詳細に調べるため、I1 神経細胞の焼却実験を行った。ポンピング制御に直接関わりと考えられる咽頭内神経系は咽頭外神経系からほぼ独立しており、両者の接続は咽頭内の I1 神経細胞と咽頭外神経細胞 RIP 間の電気シナプスのみである。また UNC-7 の I1 神経細胞における発現することが報告されている。I1 神経細胞をレーザーで破壊した個体での光照射によるポンピング抑制は、*unc-7* 変異体と類似した様式で阻害された。UNC-7 に依存する抑制経路は I1 神経細胞を経由する可能性が高い。

以上、本研究によって、*C. elegans* における体壁筋弛緩には咽頭ポンピングを抑制する効果があること、抑制シグナルの伝達には咽頭内神経 I1 神経細胞を経由する UNC-7 依存性抑制経路と、神経ペプチドあるいは生体アミンを介してシグナルを伝える UNC-31 依存性抑制経路が存在することが明らかとなった。線虫という比較的単純な動物においても、摂食運動が神経系による速い制御と液性因子による遅い制御を同時に受けることが示されたことは興味深い。*C. elegans* における体壁筋弛緩によるポンピング抑制現象は、摂食運動制御機構を研究するための有用なモデル実験系になることが期待される。