

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 高 橋 め ぐ み

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

論文審査担当者

主 査 名古屋大学大学院理学研究科 准教授 理学博士 高木 新

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 Ph.D. 森 郁恵

委 員 名古屋大学大学院理学研究科 教授 博士 (薬学)

上川内 あづさ

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

摂食行動は動物が生存するために必須の一連の運動であり、動物に普遍的に存在する。哺乳類などの脊椎動物の摂食行動は神経系・内分泌系による複雑な制御を受け、また摂食行動を構成する運動自体も複雑であるため、その調節機構解明は容易ではない。申請者は、体の構造が単純な線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) の摂食運動の一つであるポンピングに注目し、その調節機構を解析した。

本研究では、光刺激依存的に活性化して発現細胞の電氣的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。この系統では光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、申請者は 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を見出した。さらに申請者は光刺激依存性陰イオンチャネルである ACR2 を利用した体壁筋鎮静化も同様のポンピング抑制効果を持つことを見出し、体壁筋弛緩が引き金となってポンピング抑制信号が発生することが示唆された。

抑制信号の伝達経路を探るために各種神経伝達異常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構成する UNC-7/innexin の機能喪失変異体 *unc-7* および有芯小胞の放出を担う UNC-31/CAPS の機能喪失変異体 *unc-31* において光照射によるポンピング抑制が、互いに異なる様式で部分的に阻害されることが見出された。さらに両遺伝子の二重変異体では光照射時の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。よってポンピング抑制には UNC-7 依存性経路と 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に機能すると考えられる。さらに、咽頭内 I1 神経細胞をレーザーで破壊された虫が、*unc-7* 変異体と類似したポンピング低下様式を示したことから、UNC-7 に依存する抑制経路が I1 神経細胞を経由することが示唆された。以上の結果から、線虫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り、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 依存性の神経伝達を介した経路と、神経ペプチドあるいは生体アミンを介した UNC-31 依存性経路の両者が関わるということが明らかになった。

線虫 *C. elegans* 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。

以上の理由により、申請者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。