

|         |   |
|---------|---|
| 氏名・本籍   | 園田 悟 (兵庫県)  |
| 学位の種類   | 博士 (理学)   |
| 報告番号    | 甲第 100 号  |
| 学位授与の日付 | 平成 29 年 3 月 31 日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当者   |
| 論文題目    | 線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> の低温耐性における精子から神経へのフィードバック制御 |
| 審査委員    | (主査) 准教授 久原 篤<br>(副査) 教授 日下部 岳広<br>(副査) 准教授 渡辺 洋平           |

## 論文内容の要旨

全ての生物にとって、環境温度は生存と繁殖に非常に重要な環境情報である。そのため、全ての生物には環境温度に適応するための生体メカニズムが存在する。動物の温度耐性メカニズムには多くの組織が関与するが、それらの組織間の相互作用による統合的な制御メカニズムは詳細がまだ明らかとなっていない。そこで、シンプルなモデル動物である線虫 *Caenorhabditis elegans* の低温耐性現象をモデルとして、動物の温度耐性メカニズムの解明を目指した。線虫の低温耐性とは、20°Cで飼育した個体は2°Cに置かれると死滅するのに対し、15°Cで飼育した個体は2°Cに置かれても生存することができる現象である。これまでの研究から、頭部の温度受容ニューロン ASJ が温度を受容することでインスリンを分泌し、インスリンを受容した腸や神経系が遺伝子の発現を変化させることで低温耐性を制御することが明らかとなっている。本研究では、新たに低温耐性に関与することが明らかとなった精子から温度受容ニューロン ASJ へのフィードバックが存在し、その神経活動に影響を与えることを示した。まず、腸のインスリン経路の下流で機能する遺伝子の解析から、精子が低温耐性に影響を与えることが示唆された。さらに、精子の遺伝子と他の組織の遺伝子との関係を遺伝学的解析で調べたところ、精子の遺伝子変異が温度受容ニューロン ASJ の遺伝子変異より遺伝学的に優位であるという予想外の結果が得られた。また、カルシウムイメージング解析で温度受容ニューロン ASJ の神経活動を光学的に計測した結果、精子特異的プロテインホスファターゼ PP1/GSP-4 の変異体で、温度に対する応答性が低下していた。さらに、*gsp-4* 変異体の精子特異的に *gsp-4* 遺伝子を発現させた遺伝子導入系統において、ASJ の温度応答性が回復したことから、精子が温度受容ニューロン ASJ に影響を与えることが示唆された。低温耐性において、精子、神経、そして腸という組織間の情報伝達を行う分子を同定するため

に、DNA マイクロアレイ解析で同定された飼育温度で発現変動する核内受容体 (Nuclear Hormone Receptor、NHR) の変異体の低温耐性を解析したところ、*nhr-88* と *nhr-114* 変異体で強い異常が見られた。遺伝学的解析から、既知のインスリン経路とは独立に、神経から NHR を介して腸に温度情報を送っていることが示唆された。以上の結果から、動物の温度耐性において、精子が関与すること、そして、精子が頭部温度受容ニューロンをフィードバック制御することが示唆された。

## 審査結果の要旨

園田悟氏の研究は、線虫 *C. elegans* における低温耐性を制御する組織ネットワークシステムの同定を目的として行われ、温度受容ニューロン ASJ が受け取った温度情報がインスリンとステロイドホルモンを介して腸に伝達されることを同定した。さらに、腸から精子に情報が送られた後に、精子が温度受容ニューロン ASJ の神経活動に影響を与えることが示唆された。園田悟氏の研究成果は、温度耐性において、精子から感覚神経へのフィードバックシステムが存在するという新規の概念を提唱するものである。

本研究の成果は、「日本遺伝学会第 88 回大会 (2016 年、三島)」、「第 39 回日本分子生物学会年会 (2016 年、横浜)」などで発表されている。また、成果の一部は、権威ある、査読付の国際学術誌 (副論文 1 編) に受理・掲載され、国内外において高い評価を受けている。

2017 年 1 月 27 日、甲南大学学位規程に従い公開講演を行い、本論文に関する説明と質疑応答を行った。申請者の説明は明快であり、応答内容も十分満足できるものであった。

以上により、審査委員は本論文提出者 (園田悟) が、博士課程の修了に必要な所定の単位を修得し、かつ、必要な研究指導を受け、博士論文の審査及び最終試験に合格したので、博士 (理学) の学位を授与せられるに充分なる資格をもつものであると認める。