

氏名・本籍	山崎（岡畑） 美咲（大阪府）
学位の種類	博士（理学）
報告番号	甲第 112 号
学位授与の日付	令和 2 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	<i>C. elegans</i> における酸素濃度依存的な低温馴化に関わる神経回路
審査委員	(主査) 教授 久原 篤 (副査) 教授 日下部 岳広 (副査) 教授 渡辺 洋平

論文内容の要旨

温度は生物が常に感知する環境情報であり、生物は温度変化に馴化や適応することで生存・繁殖してきた。本研究では、動物の温度馴化の基本原理の理解のために、線虫 *Caenorhabditis elegans* の低温馴化を指標に解析をおこなった。低温馴化に関わる新規分子としてカリウムチャンネル KQT-2 を同定した。KQT-2 は、ヒトにおいて心臓病やてんかん等に関わる KCNQ 型カリウムチャンネルのホモログであり、そのノックアウト線虫である *kqt-2* 変異体では野生株よりも低温に早く馴化する異常が見られた。興味深いことに、直径 3.5 cm の寒天培地で飼育した場合よりも、直径 6 cm の寒天培地で飼育した際に *kqt-2* 変異体の低温馴化異常が強くなった。GFP レポーターを用いた解析から、*kqt-2* 遺伝子は頭部の ASK と ADL 感覚ニューロンと腸で発現しており、*kqt-2* 変異体の ADL 感覚ニューロンで特異的に *kqt-2* 遺伝子を発現させることによって *kqt-2* 変異体の低温馴化異常が回復した。これまでに、ADL は温度受容ニューロンであることが知られていたため、カルシウムイメージング法を用いて *kqt-2* 変異体の ADL の温度応答性を測定したところ、*kqt-2* 変異体では異常が見られた。神経回路上において、ADL は酸素受容ニューロン URX の下流に位置することが報告されている。そこで、低温馴化および ADL の温度応答性における酸素情報の関連性を調べるために、ADL で機能しているカリウムチャンネル KQT-2 の変異体に URX で機能する酸素受容体 GCY-35 の機能欠損変異を導入し、*gcy-35; kqt-2* 二重変異体の低温馴化および ADL の温度応答性を測定した。その結果、*kqt-2* 変異体のこれらの異常は *gcy-35* 変異によって抑圧された。つまり、URX 酸素受容ニューロンの下流で ADL 温度受容ニューロンが働き、酸素濃度依存的な温度情報伝達がおこなわれている可能性が考えられた。*kqt-2* 変異体の低温馴化異常に酸素濃度が関

わる可能性を考え、*kqt-2* 変異体を飼育する際の酸素濃度を変化させた。その結果、酸素濃度の低下に応じて *kqt-2* 変異体の低温馴化の低下が見られた。さらに、直径 6 cm と直径 3.5 cm の各々の寒天培地上の酸素濃度を測定したところ、直径 6 cm の寒天培地の方が直径 3.5 cm の寒天培地よりも約 5 % 高い酸素濃度を示した。以上の結果から、ADL 感覚ニューロンにおいてカリウムチャンネル KQT-2 は、URX 酸素受容ニューロンからの酸素情報依存的に温度情報伝達を調節し、低温馴化を変化させていることが示唆された。この神経回路は、温度と酸素という質的に異なる複数の感覚情報の統合の解析モデルとなりえると考えられる。

審査結果の要旨

山崎(岡畑)美咲氏の研究は、線虫 *C. elegans* における低温馴化が、どのような遺伝子や細胞で制御されているかを同定することを目的として行われた。神経活動を光技術で可視化するカルシウムイメージング解析から、環境の酸素濃度が頭部の酸素受容ニューロンで受容され、その情報が温度受容ニューロン(ADL)に伝達されることで、ADL の温度応答性が変化し、低温馴化が調節されることが示唆された。ADL において、温度情報は 3 種類の TRP チャンネルによって伝達され、そのひとつは TRP チャンネルの陽イオン透過性を抑制的に制御していることが示唆された。さらに、ADL において KCNQ 型 K⁺チャンネルが ADL の神経活動を正に制御していることが示唆された。本研究から酸素と温度の 2 つの質的に異なる感覚情報の統合に関わる神経回路と分子が同定された。

本研究の成果は、「第 91 回日本遺伝学会年会(2019 年、福井)」におけるプレナリワークショップなどで発表されている。また、成果の一部は、*Science Advances* 誌を含む、権威ある査読付の国際学術誌(副論文 2 編)に受理・掲載されている。それらの成果によりロレアル・ユネスコ女性科学者 日本奨励賞、時実利彦記念 神経科学優秀博士研究賞、日本遺伝学会 Best ペーパー賞や日本比較生理生化学会 原富之賞などを受賞し、令和元年度の日本学術振興会 育志賞の受賞者に決定している。2020 年 1 月 30 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。

以上により下記審査委員は本論文提出者(山崎(岡畑)美咲)が、博士後期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。