

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	金岡泰哲
論文題目	栄養依存的な神経突起発達を調節する組織間シグナル伝達の研究		
(論文内容の要旨)			
<p>生物が成長期に直面する栄養環境は、個体の組織や細胞が形作られる過程に大きな影響を及ぼす。その中でも、神経系の発達について、神経幹細胞の分裂が栄養状態に応じて調節される仕組みは比較的盛んに研究されてきた。その一方で、分裂・分化を終えた神経細胞が、どのように体内の栄養状態を感知し、神経突起の成長を調節するかについて、分子的なメカニズムはほとんど明らかになっていない。以前の研究から、酵母含有量の少ない低栄養の餌 (low-yeast diet; LYD) においてショウジョウバエ幼虫を飼育すると、高栄養の餌 (high-yeast diet; HYD) に比べて、感覚神経細胞の一つである C4da neuron の樹状突起の分岐が盛んになる表現型 (突起数増加表現型) が見出されていた。申請者は、この表現型をモデル系とし、どの栄養素の摂取量の違いが、どのように神経細胞へ伝わるのか、また、栄養条件依存的に神経活動や個体の行動がどのように変化するのかを追究した。</p> <p>まず、突起数増加表現型の原因栄養素を明らかにするため、LYD に添加することにより、この表現型が減弱する栄養素を探索した。その結果、LYD では単一の栄養素ではなく、ビタミン・金属イオン・コレステロールが同時に不足することにより、この表現型が引き起こされることが示唆された。また、突起数増加表現型を起こすシグナリング機構を追究するために、C4da neuron 特異的な遺伝子ノックダウン実験を行った。その結果、Akt-Torシグナリングや、その上流の因子としてチロシンキナーゼ受容体 Ror が、突起数増加表現型に必要であることがわかった。さらに、Ror のリガンドとして知られる複数の Wnt 分子に着目した解析から、筋肉由来の Wingless (Wg) タンパク質がこの表現型に寄与することが示された。そこで、抗体染色法やレポーターアッセイを用いて、これらのシグナル因子の発現や活性が栄養条件依存的にどのように制御されるかを解析した。申請者の解析により、ビタミン・金属イオン・コレステロールの含有量が少ない LYD では、筋肉において <i>wg</i> 遺伝子の発現が上昇すること、そして、C4da neuron の細胞膜上に局在する Ror が筋肉由来の Wg を受容することで細胞内の Akt が活性化され、樹状突起の分岐が促進することがわかった。申請者はさらに、栄養条件依存的に筋肉において <i>wg</i> の発現量を調節するシグナル伝達経路を探索した。その結果、HYD 条件下では、脂肪体や血球由来の全身性分泌因子により、筋肉において JAK/STAT 経路が活性化されて <i>wg</i> の発現が抑制され、C4da neuron の突起数の増加が起きないことが示唆された。</p> <p>最後に、本研究に用いた栄養条件により、神経機能、そして個体の行動にどのような影響が見られるかを調べた。C4da neuron における電気生理学的な実験や幼虫の行動解析から、LYD では HYD に比べて、C4da neuron および個体における光刺激への応答性が低下することが分かった。申請者は、この低栄養依存的な応答性の鈍化が、幼虫がリスクを冒してでも食物を探索することを可能にする、適応的な意義を持つのではないかと考察した。</p> <p>以上のように、申請者は、ショウジョウバエの感覚神経細胞において、特定の栄養素群の不足に応じて、筋肉由来の組織間シグナル伝達が神経細胞の発達に作用するメカニズムを明らかにした。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

個体が成長期に晒される栄養環境は、神経系の発達に影響を及ぼす。中でも、樹状突起や軸索からなる神経突起は神経細胞がネットワークを形成し、機能するために不可欠であるが、体内の栄養状態が神経細胞へと伝わり、これらの神経突起の成長を制御する分子的なメカニズムはほとんど明らかにされていない。申請者は、この問いに答える効果的なアプローチとして、ショウジョウバエ幼虫の感覚神経細胞において、低栄養環境下で樹状突起の分岐が促進される表現型をモデル系とした解析を行った。

まず、ショウジョウバエの完全化学合成培地に含まれる栄養素群を活用し、様々な組み合わせの栄養素の添加実験を効率的に行うことで、樹状突起の成長に影響を及ぼす栄養素群がビタミン・金属イオン・コレステロールであることを明らかにした。その上で、細胞種特異的なノックダウン実験を駆使して、低栄養依存的な樹状突起発達に寄与する神経細胞内外のシグナル伝達経路を特定するとともに、その経路で働く因子の発現や活性を栄養条件間で比較した。これらの解析結果から、上記の栄養素の不足に応じて、筋肉で分泌因子 **Wingless (Wg)** が高く発現し、この因子が感覚神経細胞に作用して樹状突起の分岐が促進される、筋肉-神経細胞連関の仕組みを明らかにした。現時点では、特定した栄養素群が筋肉での **wg** の遺伝子発現をどのように調節するかは分子レベルでは明らかになっておらず、今後の重要な課題である。申請者はこの点について、栄養条件依存的に働く **wg** のエンハンサー領域や転写調節因子が存在し、それらが寄与する可能性を考察した。

また、本論文では、神経発火の記録や個体の行動アッセイから、低栄養環境下での樹状突起発達に伴い、神経細胞の光刺激への応答性および個体の光回避行動が鈍化することが明らかにされた。申請者は、この低栄養依存的な神経細胞レベル及び個体レベルでの応答性の鈍化が適応的な意義を持つのではないかと考察した。申請者が提唱したこの考察も、今後のさらに検証されるべき課題である。

本研究で解明された仕組みで働くシグナル伝達経路は広範な生物で保存されており、他の動物種においても、このような栄養依存的な筋肉-神経細胞連関による樹状突起発達のメカニズムが働く可能性が考えられる。したがって、申請者の研究で得られた知見は、様々な生物で栄養環境と神経細胞の成長を結ぶ分子メカニズムを解析する上で、基盤となることが期待できる。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、発生生物学分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい手法や概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和5年2月1日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日