

学位論文審査の結果の要旨

Summary of Doctoral Dissertation Examination

氏 名/Name	小野 真弘
審査委員 Examining Committee	Chief Examiner 河野 強 (signature) 主 査 (署名)
	Assistant Examiner 岩崎 崇 (signature) 副 査 (署名)
	Assistant Examiner 塩月 孝博 (signature) 副 査 (署名)
	Assistant Examiner 藪田 行哲 (signature) 副 査 (署名)
	Assistant Examiner 佐竹 炎 (signature) 副 査 (署名)
題 目 Title	短鎖神経ペプチドと受容体を基軸とした線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> の休眠制御機構の解明 (The elucidation of the molecular mechanism underlying larval diapause in the nematode <i>Caenorhabditis elegans</i> through short-chain neuropeptides and their receptors)
審査結果の要旨 (2,000字以内) /Summary of Doctoral Dissertation Examination (Within 1200 words)	
<p>モデル生物・線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> は生育環境の悪化（個体密度の上昇・エサの枯渇・高温）に応答して、2齢幼虫時に生育を一時的に中止して休眠幼虫となる。頭部感覚神経で環境因子を受容・統合し、下流のホルモンシグナル（TGF-β様シグナルおよびインスリン様シグナルを制御を介して、幼虫生育/休眠を決定づける。しかし、環境因子の変化を受容した後、どのように下流のホルモンシグナルへ情報伝達し、制御するのかが明らかにされていなかった。そこで被審査者は、短鎖神経ペプチド FLP (FMRFamide-Like Peptide)が環境応答因子として下流のホルモンシグナルを制御するという予測の下、休眠制御に関わる FLP および FLP 受容体の探索と機能解析を行った。</p> <p>1. 休眠制御 <i>flp</i> 遺伝子の探索と <i>flp-6</i> の機能解析 遺伝子破壊線虫を用いたスクリーニングで選抜した <i>flp-6</i>（最も顕著な休眠率上昇）の解析を行った。詳細な分子遺伝学的解析の結果、以下のことが明らかとなった。①<i>flp-6</i> は休眠抑制遺伝子である。②FLP-6 は休眠誘導フェロモン濃度の上昇（個体密度の上昇）に応答する。③FLP-6 はインスリン様分子（DAF-28 および INS-35）の分泌促進を介して幼虫休眠を抑制する。④FLP-6 は DAF-28 の産生を制御する。以上、FLP-6 はフェロモン応答因子として、異なるインスリン様ペプチドである DAF-28 および INS-35 を産生レベルで促進することにより幼虫休眠を抑制することが示された。1種のペプチドが産生細胞の異なる2種のインスリン様分子を制御するという、極めて興味深い知見が得られた。</p> <p>2. 休眠制御 <i>npr</i> 遺伝子の探索と <i>npr-15</i> の機能解析 FLP-6 受容体の同定を目的として、<i>npr</i> (neuropeptide receptor) 遺伝子破壊線虫を用いたスクリーニングを行った。唯一 <i>npr-15</i> 遺伝子破壊株が <i>flp-6</i> 遺伝子破壊株と同様に顕著な休眠率上昇を示したことから、詳細な分子遺伝学的解析を行った。その結果、以下のことが明らかとなった。①<i>npr-15</i> は休眠制御遺伝子である。②NPR-15 は TGF-β 様シグナルのリガンド分子（DAF-7）の分泌を促進を介して幼虫休眠を抑制する。③NPR-15 は DAF-7 の転写を制御する。④NPR-15 は G タンパク α サブユニット（GPA-4）と共役して DAF-7 シグナルを制御する。以上、NPR-15 は GPA-4 と共役し、DAF-7 を転写レベルで促進することで幼虫休眠を抑制することが示された。GPCR が TGF-β を制御するとい</p>	

う、世界初を知見が得られた。

3. FLP-6 受容体の探索

FLP-6 の受容体同定のために、NPR 以外の神経ペプチド受容体に着目した研究展開を図った。*C. elegans* はペプチド受容体と目される GPCR 群として、NPR 以外にも FRPR (FMRFamide Peptide Receptor)を有する。そこで、*frpr* 遺伝子破壊線虫に対するスクリーニングを行なったが、*flp-6* 破壊線虫と同様に休眠率上昇を示す遺伝子破壊線虫を見出すことはでなかった。これは、FRPR 群にも FLP-6 受容体は存在しないことを示す。一方、Chai らは、筆者と同様に休眠率変動に着目して GPCR 破壊線虫の探索を行い、NPR ならびに FRPR 以外の NMUR-2、NTR-1、PDFR-1、TKR-2 が幼虫休眠に関与する可能性を示した。そこで筆者は、これらのうち、休眠制御において重要な役割を果たす ASI 細胞、ASJ 細胞ならびに腸のいずれかで発現すると報告されている NMUR-2、NTR-1、PDFR-1 に着目した。これらの遺伝子破壊線虫の休眠率を測定したところ、唯一 *ntr-1* 遺伝子破壊株のみが、*flp-6* 遺伝子破壊株と同様に顕著な休眠率上昇を示した。今後は NTR-1 が FLP-6 であるという予測（期待）の下、NTR-1 の機能解析を進めていく予定である。

以上のように、本研究では線虫 *C. elegans* の幼虫休眠制御に短鎖神経ペプチド FLP (FMRFamide-Like Peptide)ならびにペプチド受容体 NPR (Neuro-Peptide Receptor) が関与することなどが示された。これらの新知見を含む研究成果は、寄生性線虫の新たな防除法（新規抗線虫剤の創出）の開発に寄与することが期待される。よって、本論文は、学位論文として十分な価値を有すると判断された。