

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	松永 洋平
審査委員	主査 河野 強 (印) 副査 山崎 良平 (印) 副査 尾添 嘉久 (印) 副査 東 政明 (印) 副査 南方 宏之 (印)
題目	線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> の休眠・寿命制御機構に関する生物有機化学的研究
審査結果の要旨 (2,000字以内)	
<p>インスリン/インスリン様成長因子-I シグナリング, IIS (insulin/insulin-like growth factor-1 signaling), 経路は幅広い動物種に保存されており、種々の生理現象を制御する重要な経路の1つである。モデル生物である線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> においても、IIS は幼虫休眠、成虫寿命を含む多様な生命現象を制御する重要な経路として広く解析されてきた。これまでシグナル伝達経路の解明を中心に研究が進展していたが、近年、受容体を介してシグナルを制御するリガンド分子であるインスリン様ペプチド, ILP (insulin-like peptide)に関する研究が進展している。しかしながら、この ILP に関する研究は緒に着いたばかりであり、それらの生理機能の関して不明な点が多い。そこで、個々の ILP の機能を詳細に解析を通じて、種々の生命現象の制御機構を解明することは極めて重要であると考えられる。本論文の主な目的は、幼虫休眠・成虫寿命を制御する ILP の同定とその生理機能を解析することにより、<i>C. elegans</i> の幼虫休眠・成虫寿命制御機構の解明に迫ることである。</p> <p>第一に、既にcDNAクローニングを終えている <i>ins-18</i> に関する詳細な解析を行った結果、①INS-18 はアンタゴニストとして機能し、幼虫休眠ならびに成虫寿命の制御に関与すること、②INS-18 特有の発現パターンとして、幼虫休眠期ならびに成虫期においてのみ腹部神経細胞における特異的な発現が認められたこと、③IIS 下流に位置する転写因子 DAF-16 の機能抑制により、頭部、尾部、腹部神経細胞における INS-18 の発現が減少したこと、などが示された。さらに、INS-18 の発現が下流の転写因子 DAF-16 によるフィードバック制御を受けるモデルが提示された。</p> <p>第二に、INS-18 と構造上の類似性が高い INS-17 に関する詳細な解析を行った結果、①INS-17 はアンタゴニストとして機能し、幼虫休眠の制御のみに関与し成虫寿命制御には関与しないこと、②INS-17 特有の発現パターンとして、幼虫休眠期においてのみ AVG 介在神経細胞における特異的な発現が認められたこと、③INS-18 と同様、INS-17 の発現が下流の転写因子 DAF-16 によるフィードバック制御</p>	

を受ける可能性、などが示された。

第三に、①INS-18, INS-17 が属する Type- $\gamma$  ILP (哺乳動物の ILP と同様の 3 対の S-S 結合を有する) に対して RNAi (機能抑制) screening を行ったところ、幼虫休眠・成虫寿命を制御する ILP として新たに INS-12 を同定したこと、②INS-12 の発現も同様に下流の転写因子 DAF-16 によるフィードバック制御を受ける可能性が示された。

第四に、①Type- $\alpha$  ILP (哺乳動物の ILP と異なる S-S 結合を有する) に対して RNAi (機能抑制) screening を行ったところ、幼虫休眠・成虫寿命を制御する ILP として新たに INS-35 を同定したこと、②はアゴニストとして機能すること、③INS-35 は特有の発現パターンを示し、幼虫休眠期においてのみ腸管内へ集積すること、④腸管内に蓄積した INS-35 は経時的に消失すること、などが示された。以上の結果を踏まえ、ペプチドホルモンによるシグナル伝達を終焉させる新たな機構が提示された。

本研究では、*C. elegans* の幼虫休眠・成虫寿命を制御する ILP として、新たに 2 種 (INS-12, INS-35) が同定され、既に cDNA クローニングを終えている INS-18, INS-17 を加えた 4 種の ILP の機能解析・発現パターン解析が行われた。アンタゴニストとして機能する INS-18, INS-17, INS-12 の発現が下流の転写因子によりフィードバック制御を受けるとの新奇な知見は極めて興味深いものである。また、アゴニストとして幼虫休眠・成虫寿命を制御する INS-35 の発現パターン変動の解析を通じて、「ペプチドホルモンを腸管内へ放出することによりシグナル伝達を終焉させる」という内分泌学の常識を覆す新知見が示された。以上の知見は「ペプチドホルモンに生命現象の制御」に一石を投じる極めて重要な知見であると考えられる。本研究の成果は SCI 雑誌と日本におけるペプチド科学分野で権威ある雑誌に掲載済みである (都合 2 報, INS-18 ならびに INS-12)。さらに、1 報が SCI 雑誌に受理されており (INS-17)、1 報は投稿準備中とのことである (INS-35)。よって、本審査会は本論文を学位論文として十分価値があるものと判断した。