

審査の結果の要旨

氏名 周 已 筠

周已筠の博士論文は、4章で構成されている。全体を通して、昆虫を用いたエネルギー恒常性の内分泌制御のメカニズムを明らかにしている。

第1章では、エネルギー恒常性に中心的なホルモンを明らかにした。これまでの先行研究をもとに Vos viewer にて作成した仮想ホルモンネットワークから、昆虫のエネルギー制御では脂質動員ホルモン (AKH : Adipokinetic hormone) が重要であることを突き詰めた。このホルモンは、脳に付属している側心体 (CC : Corpora cardiaca) で特異的に発現し、その受容体は脂肪組織である脂肪体で特異的に発現しているため、脳神経系と脂肪組織の連絡が昆虫のエネルギー恒常性に重要であることが再確認された。また、この鍵分子を探索中に、フタホシコオロギで見出されているペプチド性因子とそれらの受容体を網羅的に解析した。AKH 以外のペプチドホルモンとしては、AKH/Corazonin-related peptide (ACP) が AKH と同様体内の脂質や糖質レベルを調節していることも見出した。

第2章では、この AKH および ACP がともに発現している CC を用いて、転写物の網羅的解析を行った。CC は栄養分センサーとして機能しているとされているが、内分泌制御の中心的な組織であることも明らかにした。すなわち、CC は、多くのペプチド性ホルモンや、その受容体である GPCR が発現することで、内分泌系の主要中継点となっており、恒常性センターであることを明かにした。また、MALDI-TOF MS にて CC で発現しているペプチド性因子の量的な変動も検討した。

第3章では、ホルモンネットワークにおける局地的な内分泌ネットワークを検討するため、フタホシコオロギにおける甲殻類心臓活性ペプチド (CCAP) およびミオサプレッシン (MS) に着目しエネルギー恒常性の調節を検討した。CCAP の投与では、摂食量の抑制、体液の糖量の上昇する一方で、中枢神経系での MS の量が顕著に減少した。また、中腸前部では MS 受容体と CCAP が共発現することで、CCAP は MS の下流のシグナル因子であることが細胞レベルで可視化された。さらに、CCAP と MS は、摂食と排泄を抑制したが、CCAP と MS の混合物を投与するとそれらへの影響はなく、これらの因子が機能的に相殺的な作用を有することがみいだされた。

これらと同時に、AKH とインスリンシグナルの因子である IRS (Insulin receptor substrate) をノックダウンした場合の、糖および脂質レベルも検討した。その結果、AKH 受容体 (AKHR) と IRS は、MS が体液中の糖と脂質レベルを制御するために不可欠な因子であることが分かった。ところが、CCAP 刺激の効果は AKHR と IRS の両方に影響が認められなかった。ここでは、さらに CCAP と MS が糖の代謝を調節する機序を明らかにするため、脂肪体でのトレハロースの生合成と代謝に関与する酵素に着目したところ、MS 受容体をノックダ

ウンすることで、トレハロースリン酸シンテターゼ (TPS) の転写レベルが顕著に変わったが、CCAP 受容体のノックダウンではそのレベルの変化が認められなかった。

第4章では、トレハロースとグルコース負荷試験の効果を評価するために、中枢神経系と腸管の *ex vivo* での高濃度の糖投与、および高濃度の糖の経口投与による各ペプチドの量的な変動を検討した。その結果、トレハロース投与により、CCAP の転写レベルに変化はなかったが、グルコース投与により変動が認められた。体液中にトレハロースを、あるいは食餌中にトレハロースを同時投与することにより、中枢神経系および腸での MS の転写レベルが増加した。さらに、高濃度のトレハロースとグルコースを投与した際に、中枢神経系における神経ペプチドの量を、MALDI-TOF-MS で網羅的に測定した。CCAP と MS 以外に、allatoregulatory ペプチドの量にも変化が認められた。また、トレハロースとグルコースの投与後の中腸前部のトランスクリプトーム解析では、ペルオキシレドキシシン様タンパク質、キモトリプシンをはじめ、いくつかの未知遺伝子が異なったレベルで発現していることが分かった。

周巳筠さんの博士論文研究では、神経ペプチドに基づく脳および末梢器官間の内分泌ネットワークのプロトタイプを構築し、摂食行動および糖と脂質レベルの調節の役割について研究されている。代謝のダイナミクスは外部環境刺激により恒常的に起きているため、リアルタイムで観察することは困難と考えられ今後の課題となった。しかし、本研究での数々の発見は、昆虫のみならず生物全体のエネルギー恒常性に重要な内分泌ネットワークの研究の先駆的なアイデアにつながると考えられる。

さらに、本審査発表会では、本論文にもとづき発表を行い、本論文に関わる専門知識を有する審査員による口頭試問が行われた。周巳筠さんは、課程中の研究成果に基づき回答した。これに対し、審査員が全員一致で合格と認めた。

よって本論文は博士（生命科学）の学位論文として合格と認められると考えられる。

以上1917字