

## 論文審査の結果の要旨

氏名 永嶋宇

本論文は 2 章からなる。第 1 章では神経系が体長を制御する機構について述べられており、第 2 章では神経系が学習を制御する機構について述べられている。生物の生存には、周囲の環境に的確に適応することが重要である。多くの動物において、周囲の環境を感知する組織の 1 つとして神経系が知られているが、神経系が個体レベルでの変化を制御する機構については未解明な点が多く存在する。本論文では、神経系が形態や行動を制御する分子メカニズムの解明を目的と位置づけ、遺伝学的解析や神経系の解析に優れたモデル生物である線虫 *C. elegans* を用いることで、神経系で働く分子の解析を達成している。

第 1 章では、モノアミン神経伝達物質の 1 つであるドーパミンが体長を制御する仕組みについて述べられている。石浦研究室の先行研究により、ドーパミンを欠損した線虫(*cat-2* 変異体)は体長が大きいことが見出され、ドーパミンが体長を負に制御することが示唆されていた。ドーパミンは情動や報酬系との関係がよく知られているが、発生を制御する仕組みについてはよくわかっていなかった。本論文では、はじめに外因性ドーパミンの投与や機能回復実験により、ドーパミンと体長との関係を確かめている。さらに、体長を制御するドーパミンシグナルは、神経系で働く D2 様ドーパミン受容体によって伝達されることを示している。また、線虫の体長制御では TGF- $\beta$  経路依存の機構がよく知られている。しかし、遺伝学的解析から、TGF- $\beta$  経路とは独立にドーパミンが体長を制御する可能性を見出している。さらに、ドーパミンの下流では神経伝達物質のオクトパミン及びその受容体が働くことを示している。他にも、インスリン様シグナル伝達経路や、筋肉の発生・機能に関わる因子もドーパミンの下流で働くことを示している。ドーパミンは餌の感知によって放出されることから、ドーパミンによる体長制御は、周囲の栄養条件に応じた形態の調節を担っていると考察している。また、体長の制御に加え、本論文では *cat-2* 変異体が発生ステージの進んだ卵を産むことを見出し、ドーパミンが産卵を促進することを見出している。これまでに、内在性のドーパミンが産卵を制御する報告はなく、興味深い結果である。ドーパミンは餌の感知により放出されることから、ドーパミンによる産卵の促進も、周囲の栄養条件に応じた産卵の制御と捉えることができ、次世代の個体の生存に有利に働く機構であると考察している。

第 2 章は、線虫の神経系で働く FOXO 型転写因子 (DAF-16) が学習を制御するメカニズムについて述べられている。多くの動物は、過去に経験した不快な環境を記憶し、その後再度不快な環境に陥らないよう行動する。線虫は、飢餓と共に経験した塩 (NaCl) 濃度を記憶し、その後飢餓時の塩濃度を避ける機構を持つ (味覚忌避学習)。これまでに、塩濃度変化を感知する感覚神経 (ASER) におけるインスリン様シグナル伝達が、味覚忌避学習に必要であることが知られていた。インスリン様経路は、寿命や発生との関係がよく調べられており、インスリン様経路の下流では FOXO 型転写因子 (DAF-16) が働く。しかし寿命や発生の制御とは異なり、味覚忌避学習では DAF-16 を介さないインスリン様経路が報告されていた。これまでに、ASER 神経の DAF-16 と味覚忌避学習との関係は示唆されていたが、詳細な分子メカニズムは未解明であった。本論文では、まず、変異体の解析と機能回復実験から、ASER 神経で働く DAF-16 が学習に関与することを確認している。続いて、スプライシングによってつくられる複数の DAF-16 アイソフォームが ASER 神経で機能しうることを見出している。また、時期特異的な分解誘導実験により、ASER 神経に成虫期に発現する DAF-16 が学習に必要であることが示唆された。さらに、遺伝学的解析から、ASER 神経の軸索で働くインスリン様経路と DAF-16 は独立に働くことを見出している。これにより、単一の神経細胞内で、複数のインスリン様経路が機能することが示唆された。さらに申請者は遺伝子操作により核に強く局在する DAF-16 を発現する株を作出した。この株を用いて、ASER 神経で機能する DAF-16 の下流で働く因子を探索した結果、神経ペプチドのプロセッシングや放出に関与する因子を見つけている。DAF-16 は神経ペプチドの転写を介して、ASER 神経や介在神経の活動を制御する可能性が考えられた。

第 1 章と第 2 章を通じて、本論文の研究により神経系で機能する分子が個体レベルの形態や行動を制御する機構の一端が明らかにされている。

なお、本論文第 1 章は、大網栄太郎氏、朽名夏磨氏、石浦章一氏、周防諭氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (理学) の学位を授与できると認める。