



平成 29 年 11 月 7 日

線虫を食べる線虫の捕食行動を制御する セロトニン神経回路を解明

【本研究成果のポイント】

- ・同じ遺伝子型でも環境に応じて異なる 2 つの形態をとる線虫において神経機能を解析する手法を確立しました。
- ・神経伝達物質であるセロトニンが線虫の捕食行動の際に必要な歯と筋肉の動きの協調性に必要であることを明らかにしました。
- ・セロトニンを合成している一部の神経細胞が捕食行動の制御過程に重要であることを解明しました。

【概要】

広島大学大学院理学研究科生物科学専攻の奥村美紗子助教、マックスプランク研究所(ドイツ)の Ralf J Sommer 教授らの研究グループは、線虫を食べる線虫 *Pristionchus pacificus* の捕食行動を制御するセロトニン神経回路機構を解明しました。

線形動物(線虫)の一種である *Pristionchus pacificus* (*P. pacificus*)は 2 つの口の形のパターンが存在し、その形態によって摂食行動の違いがみられます。一方の個体は、歯を動かすことによって他の線虫に対する捕食行動を示しますが、もう一方の個体は捕食行動をすることはありません。このような行動の違いがどのように制御されているかを明らかにするために、今回の研究ではゲノム編集技術を用いて変異体を作成し、さらに遺伝学的な細胞除去法を用いることで、*P. pacificus* において神経機能の解析を行う方法の確立を行いました。実際にこれらの方法を用いて捕食行動がどのように制御されているかを解析し、神経伝達物質であるセロトニンやセロトニンを産生する神経細胞が歯や筋肉の動きの同調を制御しており、効率的な捕食行動に必要であることを明らかにしました。

本研究成果は、アメリカ遺伝学会学会誌「G3: Genes, Genomes, Genetics」オンライン版に 2017 年 11 月 1 日に掲載されました。

＜発表論文＞

論文タイトル

Serotonin drives predatory feeding behavior via synchronous feeding rhythms in the nematode *Pristionchus pacificus*

著者

Misako Okumura^{1,2}, Martin Wilecki¹, Ralf J Sommer¹

1. Max-Planck Institute for Developmental Biology, Department for Evolutionary Biology

2. 広島大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 細胞生物学専攻

【背景】

「氏か育ちか」と古くから議論されるように、動物が卵から大人へと成長していく発生過程では、親から受け継ぐ遺伝子だけでなく、温度や栄養状態など様々な環境からの影響をも受けています。環境に依存して体の形などが変化することを「**表現型可塑性**」と呼び、特に、同じ遺伝子型をもっていても、環境に応答して不連続的に異なる形態をもつことを「**表現型多型**」といいます。例えば糞虫のオスは発生過程の栄養状態によって大きな角のある個体と角のない個体が存在し、中間の長さの角をもつ個体は存在しません。角のあるオスは大きな角を使ってメスのいる巣穴を他のオスから守っていますが、角のないオスは別の穴を掘ることによってメスのいる巣穴に到達し交配します。このように表現型多型を示す多くの動物において、形態の違いに伴った行動の違いも知られていますが、形態によって異なる行動がどのように制御されているのかはわかっていませんでした。それは表現型多型を示す多くの動物において、神経の機能を解析することが困難であったためです。

今回の研究では線形動物(線虫)である *Pristionchus pacificus* (*P. pacificus*)を用いました。*P. pacificus* は昆虫の体表に存在し、体長は 1 mm ほどしかありません。体を構成する細胞は約千個、そのうち神経細胞は数百個ほどと推定されており、容易に細胞レベルの解析を行うことができます。興味深いことに *P. pacificus* は口の形が 2 パターン存在し、成長過程での環境に応じてどちらか一方をとることが知られています(図 1)。大きな歯を 2 本もち、口の幅が広い「**幅広型**」は、歯を動かし咽頭筋肉を収縮させること(ポンピング)によって、他の線虫を捕食することができます。一方、歯を 1 本しかもち、口の幅が狭い「**狭小型**」は他の線虫を捕食することはありません。どちらの口のパターンでもバクテリアを餌に簡単に飼育することができます。この *P. pacificus* において神経機能を解析するために、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術¹を用いて神経機能に関わる遺伝子に特異的な変異体²を作成し、遺伝学的細胞除去法を確立する必要がありました。

さらに異なる口の形によっておこる行動の違いが神経系によってどのように制御されているか解明するためには、線虫の捕食行動がどのように制御されているかを明らかにすることが不可欠です。そのために、今回の研究ではどの神経細胞が捕食行動に関与しているかを明らかにするために、神経伝達物質³であるセロトニンに着目しました。セロトニンは線虫だけでなく、昆虫や哺乳類など多くの種において、摂食行動に関与しています。ヒトにおいても、セロトニンに関わる遺伝子の機能に異常が生じると、過食や拒食などの影響が出ることが知られています。セロトニンは *P. pacificus* の捕食行動に必要なものであるのか、またその場合どのように捕食行動の制御に関与しているのか明らかにすることを目指しました。

【研究成果の内容】

セロトニンが捕食行動の制御に必要なかを調べるために、セロトニン合成に必要な酵素(*tph-1*, *bas-1*)の変異体を CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて作成し、捕食行動を観察しました。野生型と比較して 2 つの変異体では他の線虫に対する捕食行動の頻度が減少しました。さらに捕食行動の際にみられる歯の動きと咽頭筋肉の収縮(ポンピング)をハイスピードカメラを用いて観察しました。野生型では、歯の動きとポンピングが 1:1 の割合で協調して起こりますが、セロトニン合成酵素の変異体で

は、歯の動きが減少し、また歯の動きとポンピングの協調性にも異常が生じていました。捕食行動の際にどの神経細胞が重要であるかを明らかにするために、遺伝学的に細胞を除去する方法を確立しました。セロトニンを産生する神経細胞の一部を除去したところ、セロトニン合成酵素の変異体と同様に捕食行動の減少や歯の動きとポンピングの協調性に異常がみられました。これらの結果から、効率的な捕食行動にはセロトニン神経回路による制御が必要であることを見出しました(図2)。

【今後の展開】

動物が成長していく過程では、親から受け継ぐ遺伝子と育つ環境の両方の影響を受けています。*P. pacificus* では2種類の口のパターンが存在しますが、環境によってその種類が決定し、口の形に応じて他の線虫を捕食するか、しないかが決まっています。今回の研究ではこの *P. pacificus* を用いて、神経回路の機能を解析する方法の確立を行い、幅広型線虫の捕食行動を制御する仕組みの一端を明らかにしました。これらの成果は、今後口のパターンの違いによる行動の違いがどのように制御されているのか、幅広型・狭小型線虫での神経回路の違いを明らかにし、成長過程においてそのような神経回路の違いがどのように形成されているのかを理解していく基盤となると期待しています。

線虫は陸上や水中、動植物など地球上のありとあらゆるところに存在し、その個体数や種の多様性において最も繁栄した動物門の一つです。今回の研究で着目した神経伝達物質であるセロトニンは、バクテリアを食べる他種の線虫でも、捕食性の *P. pacificus* でも共通して摂食行動に関与しています。*P. pacificus* と他の線虫種を比較することで神経回路の共通する部分や異なる部分を明らかにし、数百個ほどの神経細胞で構成される線虫のシンプルな神経系が、多様な行動をどのように制御してきたか、また進化してきたかを解明したいと考えています。

【参考資料】

用語解説

¹ **ゲノム編集技術**: CRISPR/Cas9 法など、特異的な DNA 配列を認識し、2 本鎖 DNA を切断することによって、標的遺伝子を改変する技術。

² **変異体**: 放射線や化学物質などによる DNA や染色体の損傷によって、DNA 配列に変化をもつ個体。

³ **神経伝達物質**: 神経細胞で作られ、神経細胞の情報伝達を担う低分子。線虫ではセロトニン、ドーパミン、アセチルコリンなどが神経伝達物質として働いている。

図 1

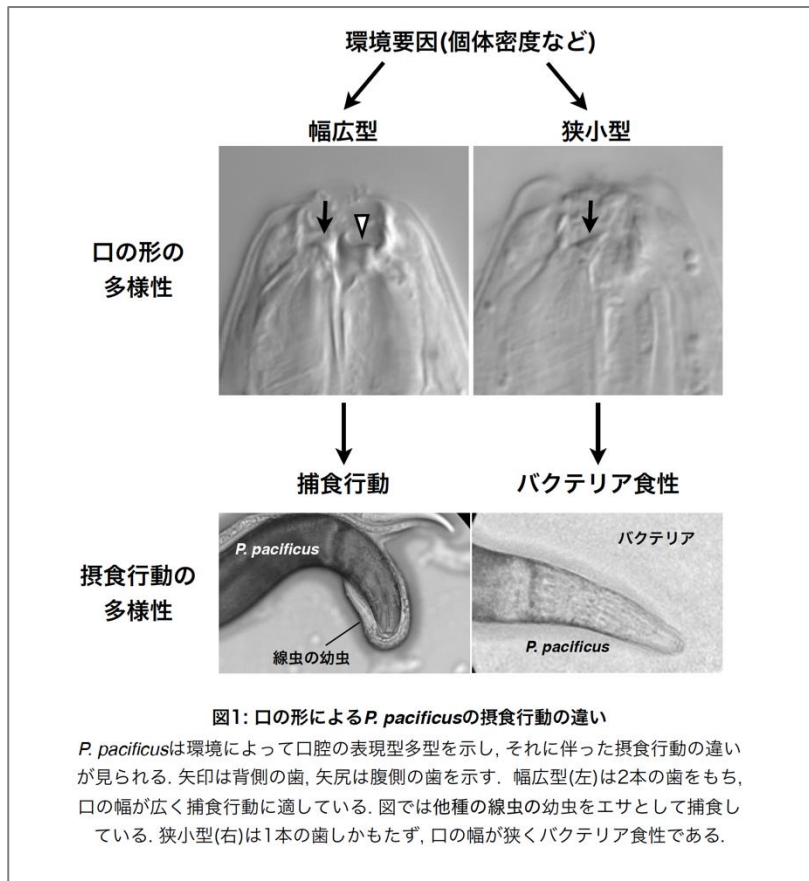
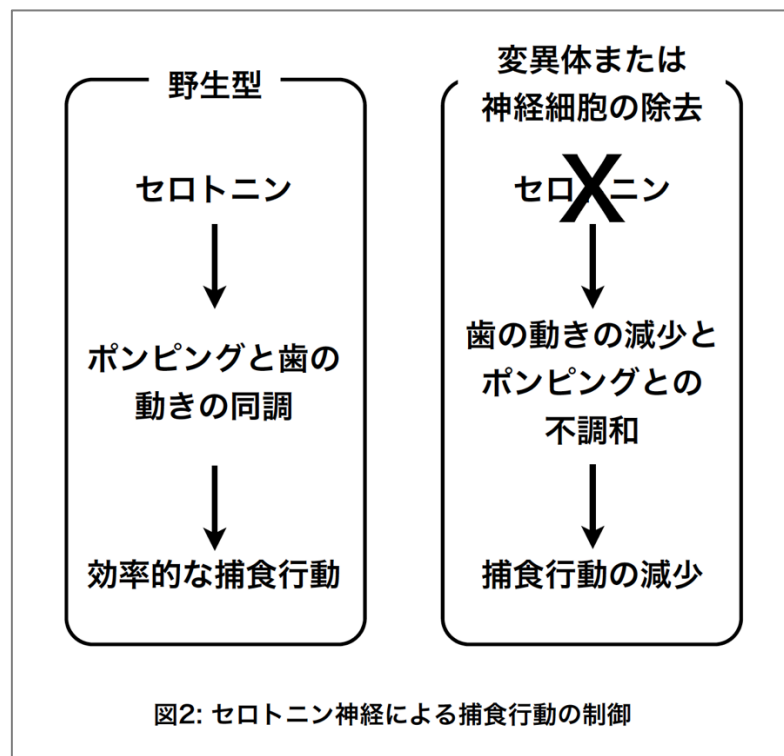


図 2



【お問い合わせ先】

大学院理学研究科 生物科学専攻 細胞生物学研究室
助教 奥村美紗子
Tel : 082-424-7445
E-mail : okumuram@hiroshima-u.ac.jp
発信枚数 : A 4 版 4 枚 (本票含む)