

氏名(本籍)	すずき たかひろ 鈴木孝洋(栃木県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	博甲第6134号
学位授与年月日	平成24年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	ショウジョウバエを用いた求愛活動リズムの脳神経機構の研究

主査	筑波大学教授(連携大学院)	医学博士	石田直理雄
副査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	農学博士	宮崎均
副査	筑波大学教授	農学博士	内山裕夫

論文の内容の要旨

地球の環境は1日や1年の周期で変動する。地球上で生きる多くの生物はこの変動を能動的に利用するために体内に自立振動する時計、体内時計を持っている。体内時計は様々な生命現象を時間的に制御している。しかしながら、その制御は1つの中枢時計によって行われているようなものではなく、体内のいたるところに存在する末梢時計、そして中枢時計が複雑に連携して行われていると考えられる。しかしながら、それらがどの様に連携して体内時計システムとして働いているのかはまったくわかっていない。将来的に体内時計を人工的に制御して様々な精神的、身体的疾患などの治療などに活かそうと考えた時、体内時計システム全体像を把握した上で行っていかないと、個体としての時計を理解することが難しい。よって、体内の様々な時計が連携したシステムとしての体内時計を理解することは非常に重要なことである。そのためには、体内で働いている時計の場所を特定し、その時計が関わっているフェノタイプとしてのリズム現象とを結び付けていき、そして、体内の他の時計とどの様に作用しあっているのかを調べていく必要がある。本研究ではその第1段階として、ショウジョウバエを用いて求愛活動リズム(CPリズム)をコントロールしている脳の時計ニューロンを特定する事を目的とした。

ショウジョウバエの求愛活動は毎日夕方に頻度が低下する概日リズムを描くことが知られている。しかしながら、そのリズムを制御している時計細胞は今までまったくわかっていなかった。一方で、ショウジョウバエのロコモーターアクティビティは朝方と夕方に活発に行動する概日リズムを描くことが良く知られており、また、それぞれ朝方の行動と夕方の行動をコントロールしているニューロン(Morning cells (M-cells)とEvening cells (E-cells))がGrimaらやStoleruらにより報告されている(*Nature*;2004)。そこで、M-cellsとE-cellsがCPリズムにも関わっているかどうかを調べるため、それぞれの細胞をアポトーシスさせたショウジョウバエを作成し、そのショウジョウバエのCPリズムを計測した。その結果、E-cellsをアポトーシスさせたショウジョウバエのCPリズムはアリズミックになった。従って、E-cellsはCPリズムにとって非常に重要であることが示唆された。更に、E-cellsはそれ自体がオシレータとして機能しているのか、もしくは、CPリズムシグナルの出力系の一部なのかを調べるために細胞をアポトーシスさせるのではなく細胞の時計機能を止めたショウジョウバエを作成し、CPリズムを計測した。その結果、細胞をアポトーシスさせた時

と同様に E-cells の時計機能を止めると CP リズムが消失した。従って、E-cells はそれ自体が CP リズムのオシレータとして機能していることが示唆された。

求愛活動のモチベーションをコントロールしているニューロンとして npf ニューロンが Lee らにより報告されている (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*;2006)。この npf ニューロンは E-cells と一部重なっている。npf ニューロンをアポトーシス、もしくは、時計機能を止めて CP リズムを計測した所、CP リズムには変化は見られなかった。従って、求愛活動のモチベーションをコントロールしている npf ニューロンは CP リズム形成に必要ではない事が示唆された。

今回の研究成果を元に、今後、リズム現象とそのリズムを制御している細胞の組み合わせを更に特定していき、それぞれがどの様に作用し合っているのか、それぞれがどの様に連携し合っているのかを調べていく必要がある。この様な研究にショウジョウバエは適したモデル生物であり、今後、体内時計システムの理解にショウジョウバエが多なる貢献をしていくことが期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の著者はショウジョウバエの求愛活動リズムに関する脳内神経細胞を同定する事に成功した。これまで歩行活動リズムに必要とされてきた M-cells と E-cells に注目しそれぞれの細胞群のアポトーシスによる神経破壊と遺伝子工学による時計機能破壊を行った結果、どちらの系でも E-cells が破壊されたときに求愛活動リズムが消失した。この結果は世界に先駆け、ショウジョウバエの求愛活動リズムに関する脳内神経細胞を同定した意義のある仕事であり、今後も夏に繁殖するショウジョウバエの季節時計との関連も注目され興味深い論文である。

平成 24 年 1 月 23 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。