

氏名（本籍）	吉成 祐人		
学位の種類	博 士（理学）		
学位記番号	博 甲 第 9838 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 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	Neurotransmitter- and Gut-derived Hormone-dependent Regulation of Reproduction and Energy Homeostasis in the Fruit Fly <i>Drosophila melanogaster</i> (神経伝達物質および消化管ホルモンによる生殖とエネルギー代謝の制御に関する研究)		
主査	筑波大学教授	博士（理学）	丹羽 隆介
副査	筑波大学教授	博士（理学）	中田 和人
副査	筑波大学教授	理学博士	小林 悟
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	澤村 京一

論 文 の 要 旨

本論文において著者は、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* を研究対象として、メス生殖幹細胞増殖に関わる神経伝達物質の同定と機能、および個体の脂質代謝調節に関わる消化管ホルモンの機能について報告している。

生物は常に自身を取り囲む外環境の変化に晒されながら生活している。その外環境の変化に応じて、生物は自身の生理状態を適切に調節することで恒常性を保つ。著者は、個体がどのような神経系あるいは内分泌系を介して、外環境状態を反映させた自身の生理状態を変化させるのかに関心を持ち、以下の研究を実施している。

本論文の第 1 章において著者は、メスキイロショウジョウバエにおける交尾依存的な生殖幹細胞増殖に、モノアミン神経伝達物質であるオクトパミンが重要な役割を果たすことを記載している。先行研究において、メスキイロショウジョウバエの交尾後に、卵をつくる元となる生殖幹細胞が増加することが報告されている。しかしながら、交尾刺激を卵巣へと伝達する神経内分泌系は明らかにされていなかった。そこで著者は、交尾の情報を卵巣において受容し、生殖幹細胞の増殖を促す分子を明らかにするため、卵巣内の生殖幹細胞ニッチにおいて機能する膜受容体分子を遺伝学的に探索している。その結果、著者は、オクトパミン受容体 *Oamb* が生殖幹細胞ニッチにおいて、交尾後の生殖幹細胞増加のために機能することを発見している。次に著者は、生殖幹細胞ニッチに作用するオクトパミンがどの神経細胞から放出されるのかを検討し、腹部神経節から卵巣へと投射するオクトパミン産生神経に着目している。著者は、卵巣投射オクトパミン産生神経の活性化状態を未交尾メスと交尾後メスとで比較したところ、交尾後に卵巣投射オクトパミン産生神経が強く活性化されることを見出している。また著者は、卵巣投射オクトパミン産生神経を強制的に活性化することで、生殖幹細胞の増加を未交尾メスにおいても誘導できることを発見している。続いて著者は、生殖幹細胞ニッチにおいてオクトパ

ミン受容体の下流で働く分子として、Matrix metalloproteinase 2 (Mmp2) を特定している。Mmp2 は、コラーゲンなどの細胞外基質を切断あるいは修飾するタンパク質である。著者は、Mmp2 の機能を生殖幹細胞ニッチにおいて阻害したところ、交尾後の生殖幹細胞の増殖が起きなくなるを見出している。さらに著者は、オクトパミン-Oamb-Mmp2 シグナル伝達が、生殖幹細胞ニッチから生殖幹細胞へと伝達されるニッチシグナル Decapentaplegic の増強を介して生殖幹細胞を増加させることを明らかにしている。以上の結果から著者は、メスショウジョウバエにおいては、卵巣に直接投射する神経系によって生殖幹細胞が直接的に制御される、と結論づけている。

本論文の第2章において著者は、ショウジョウバエの腸内分泌細胞から放出されるペプチドホルモン Neuropeptide F (腸 NPF) の生殖幹細胞への影響を報告している。まず著者は、腸 NPF の分泌と産生が、個体の摂食状態によって調節されることを見出している。この発見を受けて著者は、腸 NPF の分泌を調節する栄養素を探索したところ、糖の摂食によって NPF の分泌が促されることを明らかにしている。さらに著者は、この糖依存的な腸 NPF の分泌には、腸内分泌細胞で発現する糖輸送体 Sugar transporter 1 が関与することを示している。続いて著者は、腸 NPF の個体の栄養・代謝への影響を調べている。著者は、腸 NPF 欠損個体では、コントロール個体と比較して脂肪量と血糖値のいずれもが減少していることを記載している。これらの結果から著者は、腸 NPF が栄養依存的に調節され、個体の代謝状態を調節していると結論づけている。さらに著者は、腸 NPF が標的とする組織を特定するために、NPF 受容体の発現パターンを精査している。著者は、ショウジョウバエにおいてグルカゴン様作用を持つ神経ペプチド Adipokinetic hormone (AKH) を産生する内分泌器官 (AKH-producing cell; APC) や、インスリン様神経ペプチド Drosophila Insulin-like peptide (DILP) を産生する器官 (Insulin-producing cell; IPC) において、NPF 受容体の発現を見出している。そこで著者は、これらの内分泌細胞特異的に NPF 受容体の機能を阻害した個体の表現型を観察したところ、腸 NPF 欠損個体と同様の脂肪減少と血糖値の減少を確認している。さらに著者は、APC における NPF 受容体の機能阻害によって AKH の分泌が促された一方で、IPC における NPF 受容体の機能阻害は DILP の発現と分泌が抑制されることを発見している。これらの結果から著者は、APC と IPC それぞれの分泌細胞において、NPF 受容体は NPF を受け取ることで AKH と DILP の産生・放出を調節し、末梢組織における糖と脂質の代謝を制御していると提唱している。

審 査 の 要 旨

本論文は、ショウジョウバエのメス生殖幹細胞の増殖制御における神経系および神経伝達物質の機能の解明と、エネルギー代謝調節における消化管ホルモンの役割を追究したものである。前半の研究は、生殖幹細胞の増殖が神経系の直接的な支配を受けて制御されていることを、あらゆる動物を通じてはじめて報告したものである。また後半の研究は、消化管ホルモンの下流でインスリンおよびインスリン拮抗ホルモンが調節され、それによって糖と脂質の代謝が調節されることを、無脊椎動物ではじめて報告したものである。いずれの成果も動物学的な意義は極めて大きく、研究の先駆性と独創性は高く評価できる。また、著者が本研究で着目したオクトパミンと NPF は、それぞれ哺乳類においてノルアドレナリンと Neuropeptide Y の類縁分子であり、今後哺乳動物にも保存されたメカニズムの解明にも寄与することが期待される。

令和3年1月26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（理学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。