

氏名	天久 朝恒		
学位の種類	博士( 理学 )		
学位記番号	博甲 第	8558	号
学位授与年月日	平成 30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	Studies on the Neuroendocrine System that Controls the Mating-Induced Germline Stem Cell Proliferation  (交尾依存的な生殖幹細胞増殖を制御する神経内分泌機構の追究)		
主査	筑波大学准教授	博士( 理学 )	丹羽 隆介
副査	筑波大学准教授	博士( 理学 )	徳永 幸彦
副査	筑波大学教授	理学博士	沼田 治
副査	筑波大学教授	理学博士	小林 悟

## 論 文 の 要 旨

本論文で著者は、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* を材料として、メス生殖幹細胞 (Germline stem cell; GSC) の増殖調節に関わる神経・内分泌システムについての新知見を報告している。

ヒトを含むあらゆる動物において、卵は次世代に生命を継承する役割を担っており、その形成過程が適切に制御されることは生物種の繁栄に必須である。卵が安定的に供給されるためには、卵の大本となるメス GSC の分裂と維持の制御が鍵である。従来の研究では、GSC の性質を維持するために、周囲の細胞が様々なシグナルを出す微小 (ミクロ) 環境であるニッチの重要性が注目されてきた。一方多くの動物で、卵形成過程は栄養条件や季節変化などの個体を取りまくマクロな環境変化に応じて柔軟かつ適応的に調節される例が知られている。著者は、卵形成におけるこうしたマクロな環境への応答は、何らかのメカニズムを通じて GSC およびニッチというミクロなレベルへと反映されるはずと仮説を立てて本研究を実施している。

第1章において著者は、オスとの交尾に依存してメス GSC の増殖が促進されること、そしてこの増殖促進には交尾刺激を伝達する神経経路、およびその神経経路の下流で活性化される卵巣内ステロイドホルモンが重要であることを明らかにしている。著者はまず、交尾が GSC へ与える影響を評価するために、交尾前後のメス GSC の数と細胞分裂の頻度を調べ、交尾後メスでは GSC 増殖が活発化されることを発見した。また著者は、交尾依存的な GSC 増殖には、昆虫の主要なステロイドホルモンであるエクジステロイドの卵巣内での生合成と、その後続く卵巣内での核内受容体を介したシグナリングが重要である

ことを示した。さらに著者は、エクジステロイド依存的な GSC 増殖は、交尾後メスの行動変化を引き起こす Sex Peptide (SP) シグナル経路によって制御されていることを証明し、オスの精液中に含まれる SP がメス神経で発現する性ペプチド受容体 (SPR) に受容されることが GSC 増殖にとって必要かつ十分であることを明らかにした。これらの結果から著者は、交尾後の GSC 増殖は、神経での SP シグナル経路、および卵巣でのエクジステロイドシグナル経路によって制御されることを提唱している。

第2章において著者は、交尾依存的な GSC の増殖には、腸に由来のペプチドホルモンが重要であることを報告している。第1章の成果から著者は、交尾の情報が卵巣へと伝えられるためには、神経で機能する SP シグナル経路の下流で、神経と卵巣をつなぐ何らかのメカニズムが存在すると想定した。この可能性を検討するために著者は、トランスジェニック二重鎖干渉法を用いた半網羅的なスクリーニングを実施した。著者は、交尾後 GSC 増殖に関与する有力な候補遺伝子を複数見出したが、本論文では特にニューロペプチド F (Neuropeptide F; NPF) に焦点を当てて解析している。過去の研究から、NPF は神経および腸で発現することが分かっている。著者は、GSC 増殖を制御においては、神経か腸か、いずれで発現する NPF が関与するかを検討する目的で、組織特異的に NPF の機能を阻害した実験を実施した。その結果著者は、神経ではなく、腸で発現する NPF が GSC 制御に必須であることを明らかにした。次いで、生理学的アプローチを用いることで著者は、オスから伝わる SP および SP を受容する SPR 神経を介したシグナリングの下流で、腸内分泌細胞に存在する NPF が交尾依存的に体液中に放出されることを示した。また著者は、人工的に合成した NPF ペプチドを用いた未交尾メスへのインジェクション実験により、体液中 NPF レベルの上昇は GSC 増殖に対して十分であることを明らかにした。さらに著者は、腸由来の NPF は、GSC の細胞分裂 M 期と S 期を促進することにより交尾後の GSC 増殖を制御することを示した。最後に著者は、腸由来の NPF は、卵巣で発現する NPF 受容体に受け取られることで、メス生殖幹細胞のニッチングシグナルである BMP シグナル経路のレベルを調節することを示唆する成果を得た。

以上の結果に基づいて著者は、GSC の分裂制御に神経、腸、そして卵巣という異なる器官の間で交わされるコミュニケーションが重要であることを提唱している。

## 審 査 の 要 旨

GSC 研究の優れたモデルとして長らく用いられているキイロショウジョウバエのメスの生殖は、交尾により劇的に変化することは古くから知られていた。交尾後メスは、自身の体重の約 40%に相当する約 60 個もの卵を 1 日に産むようになる。すべての成熟卵は GSC の分化によって供給されることを考えると、交尾刺激は GSC 分裂を促すことは容易に予想されるが、しかしこの仮説はこれまで一切検討されてこなかった。著者の研究は、この盲点とも言える素朴な疑問に切り込み、そこに関与する神経・内分泌メカニズムを解明することで、シンプルだが根幹的な発見を成し遂げたと評価できる。

さらに、著者の研究は、行動（交尾）から神経、神経から内分泌系、そして内分泌系から幹細胞へと、マクロからミクロへと至る階層横断的なメカニズムの存在を解明した点でも意義深い。特に、生殖機能に腸からのシグナリングが関与することを示した成果は、今回の著者の発見の中でも特に独創性が高い。動物の発生や生理における器官間相互作用の解明は近年大きな注目を集めている進展著しい分野であり、今回の著者の研究成果は、キイロショウジョウバエ研究者に限らず分野を超えたインパクトを持つと評価できる。

平成30年1月29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。