

ショウジョウバエのステロイドホルモン生合成を調節する新規神経細胞の同定と機能解析

井村英輔 (筑波大学 生物学類)

指導教員：丹羽隆介 (筑波大学 生命環境系)

背景・目的

多細胞生物の一生は受精卵として始まり、生殖能力を持つ成体へと発育を遂げた後、死を迎えることで終わる。時間軸に沿った成長過程における最も重要なステップの1つは、子を残すことができない未熟な段階（子供）から子を残すことができる成熟した段階（大人）への変化である。こうした成熟過程の代表例として、ヒトでは思春期が、また昆虫では変態が挙げられる。そして、ヒトと昆虫のいずれの例においても、子供から大人へ移行する発育段階の変遷にはステロイドホルモンが重要な役割を果たす。私は、昆虫の変態を促すために必要なステロイドホルモン「エクジステロイド」の役割に関心を持ち、その生合成を調節する神経系の解明を目指して研究を行ってきた。

私の研究材料は、モデル生物の1つであるキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*; 以下、ショウジョウバエ) である。ショウジョウバエは完全変態昆虫であり、幼虫期に2回の脱皮を行った後、体が十分なサイズに到達すると蛹、そして成虫へと変態する。ショウジョウバエの成長の過程で、血リンパ中のエクジステロイド濃度が時間的に適切に変動することで、脱皮と変態のタイミングが決定される。このエクジステロイド濃度の時間的な上昇と下降は、主には内分泌器官「前胸腺」でのエクジステロイド生合成の活発化の度合いによって調節されている[1]。前胸腺でのエクジステロイド生合成活性は、昆虫を取り巻く様々な外環境（餌、光、温度など）によって変化する。そして、こうした環境による変動は、前胸腺へとシグナルを伝達する神経系によって制御されていると考えられている。

先行研究によって、ショウジョウバエの脳から前胸腺に投射し、光あるいは栄養条件に応答してエクジステロイド生合成を促進させる2種類の神経細胞が同定されている[2,3,4]。一方で、個体を取り巻く複雑な外環境の変化に応じたエクジステロイド生合成の調節が、既知の2種類の神経細胞だけでは担うとは考えがたい。また、生体内でのエクジステロイド濃度の変動を考えれば、エクジステロイド生合成の制御に対して抑制的に作用する神経細胞も存在すると予想される。しかし、ショウジョウバエにおいてはそのような抑制的な神経はまだ見出されていない。これらの理由から、私はこれまで未発見の前胸腺に投射する神経細胞が存在すると仮説を立てた。そこで私は本研究で、前胸腺に投射しエクジステロイド生合成を制御する新規神経細胞・経路を発掘し、エクジステロイド生合成制御の新たな神経メカニズムを明らかにすることを目指した。

方法

前胸腺に投射する新規神経細胞を発見する上で、数万個もある神経細胞の中から何の情報もなしに新規神経細胞を見つけ出すのは難しい。そのため、まず初めにアメリカのハワードヒューズ医学研究所 Janelia Farm によって公開されているショウジョウバエ脳のイメージングデータベース[5]を活用し、ウェブサイト上で

閲覧できる約10000系統の脳神経細胞の解剖学的画像データを私自身の視点から精査し、脳から前胸腺に向かって投射する可能性のある神経細胞の候補を絞った。次に、候補の神経細胞を可視化するためのトランスジェニックシステムをアメリカの Bloomington *Drosophila* Stock Center から入手し、神経細胞の形態と前胸腺への投射を共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM700) を用いて詳細に記載した。

結果・考察

私は、Janelia Farm の画像データベースの情報を精査し、神経細胞可視化のための *GALA* トランスジェニック系統群の中から、前胸腺に投射する神経細胞をマーキングしている可能性のある79系統を選別した。その後、これらの *GALA* 系統を *UAS-GFP* 系統と交配させ、GFP ラベルされた神経細胞群の形態を詳細に観察した。この一連の研究の過程で私は、前胸腺に投射するこれまで未記載の新規神経細胞を複数発見することに成功した。さらに私は、未完成ながらもこれらの新規神経細胞の細胞体の同定と投射パターンを明らかにした。この結果は、私の当初の予測どおり、前胸腺でのエクジステロイド生合成は3種類以上の神経経路によって制御されることを示唆する。

一方、現段階ではこれらの新規神経細胞の解剖学のおよび機能的な特徴づけで多くの未解明の部分が残されている。最も重要な未解明の点として、新規神経細胞が発生過程のどのような局面で発火するのか、エクジステロイド生合成過程のどの触媒段階を制御しているのか、そしてそれは正か負のいずれの調節に関与するのかを挙げられる。こうした問題に対してさらに深く迫ることができるならば、本研究はエクジステロイド生合成を支配する新たな神経基盤の理解、さらには外環境に対して柔軟に適応する動物の発生メカニズムの理解に貢献すると考える。

参考文献

- [1] 丹羽 (2011) エクジステロイド生合成の調節機構、『脱皮と変態の生物学：昆虫と甲殻類のホルモン作用の謎を追う』（園部、長澤編）pp. 55-76
- [2] Siegmund and Korge (2001) Innervation of the ring gland of *Drosophila melanogaster*, *Journal of Comparative Neurology* 431, 481-491
- [3] McBrayer et al. (2007) Prothoracicotropic hormone regulates developmental timing and body size in *Drosophila*, *Developmental Cell* 13, 857-871
- [4] Shimada-Niwa and Niwa (2014) Serotonergic neurons respond to nutrients and regulate the timing of steroid hormone biosynthesis in *Drosophila*, *Nature Communications*, 5, 5778.
- [5] Li et al. (2014) A GAL4 driver resource for developmental and behavioral studies on the larval CNS of *Drosophila*, *Cell Reports* 8, 897-908