

線虫の摂食行動の制御機構の解明！ ～摂食行動は体の運動を司る筋細胞の緊張状態を反映する～

名古屋大学大学院理学研究科の高木 新 准教授と高橋 めぐみ大学院生（当時・現農林水産省）の研究チームは、線虫の体の移動運動を司る筋細胞の活動を抑えると、摂食器官の運動も停止するという新奇な現象を発見しました。

摂食行動は動物の生存・成長・繁殖に必須であり、体の生理的な状態と外部環境の両者に応じて適切に調節されています。摂食行動の調節機構解明は、生理学の重要課題であり、また、人の肥満・摂食障害治療など社会的にも意義があります。しかし高等動物の摂食行動は複雑であり、その調節機構解明は容易ではありません。

同研究チームは効率の良い実験が可能なモデル動物である線虫 *C. elegans*^{注1} を実験材料に用い、光遺伝学^{注2} と呼ばれる手法を用いて線虫の移動運動を司る体壁筋^{注3} とよばれる筋肉の活動を光によって操作しました。その結果、体壁筋の活動を抑えると移動運動が停止するだけでなく、やや遅れて線虫の摂食器官である咽頭^{注4} の運動も停止することを発見し、さらに、様々な神経系因子の突然変異体を利用することで、体壁筋が鎮静化状態にあるという情報が、神経系と内分泌系の2つの経路を介して咽頭に伝えられ、その結果、摂食運動が抑制されることを明らかにしました。

今回の研究により、線虫の体壁筋の状態と摂食運動の間に関係があることがはじめて明らかになりました。線虫の摂食運動を抑制する機構はまだ研究があまり進んでおらず、今後の解明が期待されています。本研究のような操作性に優れたモデル実験系の開発は、高等動物の摂食行動を調節する神経・内分泌機構解明にも貢献することが期待されます。

この研究は、日本学術振興会および光科学技術研究振興財団の支援のもとで行われたものであり、本研究の成果は2018年1月9日付発行の米国科学雑誌（「プロスジェネティクス」）（PLOS Genetics）電子版に掲載されました。

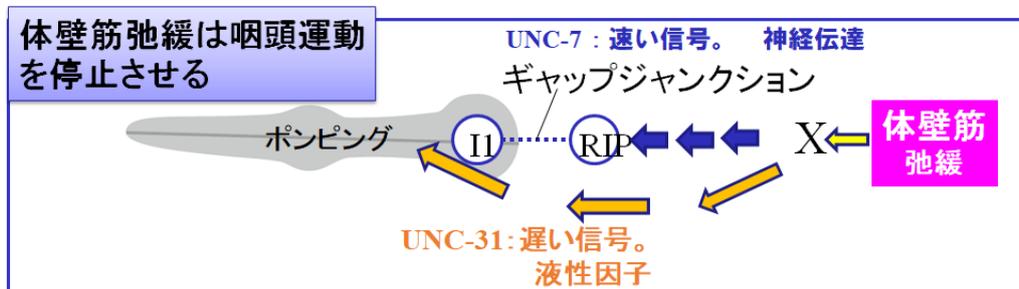
【ポイント】

- ・線虫の移動運動や姿勢調節を司る体壁筋とよばれる筋細胞を光遺伝学的に鎮静化すると、摂食器官である咽頭の運動も停止するという新奇な現象を発見。
- ・摂食行動を制御する神経系・神経内分泌系の働きを研究するためのモデルとして有用。

【研究背景と内容】

動物にとって摂食は生存・成長・繁殖に必須であり、摂食行動は動物個体の栄養状態などの体内環境と対外環境の両者に応じて適切に調節される必要がある。このため、動物には摂食行動調節に関わる神経機構と内分泌機構が存在する。人をはじめとする脊椎動物の摂食行動は、認知・咀嚼・嚥下という複数の過程を含み、関わる器官も多いため、制御様式は複雑である。一方、モデル生物である線虫 *C. elegans* では摂食行動は咽頭と呼ばれる器官の単純な運動で成り立っており、また、神経系・内分泌系も単純であるため、制御機構も研究が容易だと予想される。以上の理由から、線虫の咽頭運動は摂食運動研究のよいモデル系として、これまで研究成果が蓄積されてきた。

今回、私たちは、効率良く実験を進めることが可能な線虫 *C. elegans* の摂食を研究対象とし、光を用いて神経や筋肉の活動を調節する光遺伝学と呼ばれる手法を利用して実験を行った。具体的には、光作動性プロトンポンプ Arch^{注5}、あるいは光作動性陰イオンチャンネル ACR2^{注6} を線虫の体壁筋に特異的に発現させ、これらのタンパク質を光照射によって活性化することで、筋肉活動を随意に鎮静化することを可能にした。その結果、光を用いて体壁筋を鎮静化して活動を抑えると、移動運動が即座に停止するだけでなく、数十秒で線虫の摂食器官である咽頭の運動も停止することが分かった。また、光照射終了後、体壁筋はすぐに活動を回復するのに対し、咽頭運動は照射後も数十秒間、活動抑制が持続した。これらの実験結果から、体壁筋の弛緩状態を感知する固有受容^{注7}が抑制信号を発生させる可能性が高いと考えられる。さらに、様々な神経系因子の突然変異体を利用することで、体壁筋が鎮静化状態にあるという情報は、UNC-7/イネキシン分子が関わる神経系と UNC-31/CADPS/CAPS 分子が関わる内分泌系の2つの経路を介して咽頭に伝えられることを明らかにした。



【成果の意義】

摂食行動の調節機構の詳細を明らかにすることは、生理学の重要な研究課題であるだけでなく、人の肥満・摂食障害治療などの面から社会的にも大きな意義がある。例えば、

伝統的に健康的な食生活を送っていたといわれる日本人においても、2型糖尿病患者は700万人と言われ、その数は増加を続けている。また、ストレスによって引き起こされる過食症・拒食症などの摂食障害も現代社会の大きな問題である。本研究のような操作性に優れたモデル実験系の開発は、将来的には高等動物の摂食行動を調節する神経・内分泌機構解明にも貢献することが期待される。

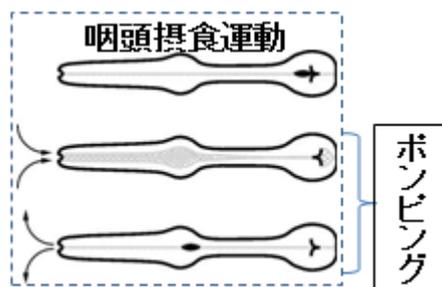
【用語説明】

1) モデル動物、線虫*C. elegans* (*Caenorhabditis elegans* シェノラブダイティス エレガンス) : 体長約1mmの自活性線虫。線虫の仲間には寄生性で動物や(回虫、ギョウ虫など)植物に害を与えるもの(ネコブセンチュウ、マツノザイセンチュウなど)もいるが、今回用いた種類*C. elegans*は土壌中に生息して細菌を餌として暮らしており、動物や植物には無害である。*C. elegans*は遺伝学・分子生物学の研究材料として優れており、発生や老化など生物に共通する基本的現象を研究するために世界中で用いられている。特にゲノムプロジェクト、細胞死、RNAiなどの分野で線虫*C. elegans*の研究が先導的役割を果たしたことが評価され、これまでに2度のノーベル生理学賞の対象となっている。

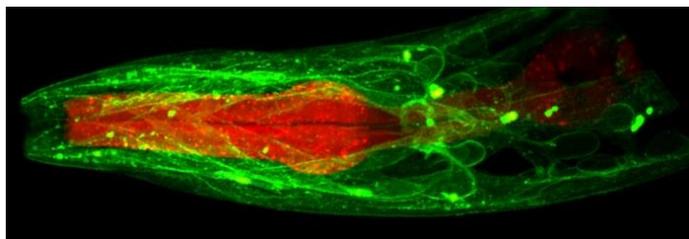
2) 光遺伝学: 光によって活性化されるタンパク質分子を遺伝子工学的手法を用いて特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術。細菌・古細菌・原生生物由来のバクテリオロドプシンに属するイオン輸送に関わる膜タンパク質を利用することが多い。特定の神経細胞や筋細胞の活動を高い時間精度で正確に操作することが可能である。

3) 体壁筋: 線虫の移動運動を制御する筋肉。線虫の体壁直下に頭部から尾部まで前後に連なって存在し、体の屈曲を司る。

4) 咽頭: 線虫の頭部に存在するヒョウタン型をした管状の器官。咽頭内では咽頭筋と呼ばれる特殊な筋が収縮と弛緩を周期的に繰り返すポンピングと呼ばれる運動によって、外界から餌である細菌を含む液を吸い込んで腸に送り込むとともに、余分な水分を吐き出す。咽頭筋自体が収縮弛緩を繰り返す能力を具備しており脊椎動物の心筋との類似性が見られる。



また咽頭内には20個の神経細胞も存在し、咽頭運動をさらに細かく調節する役割があると考えられている。



線虫頭部の蛍光写真。
咽頭(赤色)と体壁筋(緑色)

5) Arch (Arch3) : 古細菌*Halorubrum sodomense*由来のバクテリオロドプシン。緑色光により活性化されるプロトンポンプである。水素イオンを細胞外に輸送することで細胞膜を過分極させるため、神経細胞や筋細胞の活動鎮静化に利用される。

6) ACR2: 藻類 *Guillardia theta* 由来のバクテリオロドプシン。青色光により活性化される陰イオンチャネルである。塩化物イオンの細胞膜透過性を高めることで細胞膜の脱分極を抑制するため、神経細胞や筋細胞の活動鎮静化に利用される。

7) 固有受容: 動物が自分自身の体のさまざまな部分の位置や動きをモニターするために具えている感覚。脊椎動物では骨格筋組織内に筋紡錘と呼ばれる特殊な構造が存在し、筋肉の伸び具合を検知する。また、腱にはゴルジ腱器官と呼ばれる特殊な構造が存在し関節の曲がり具合を感知する。筋紡錘やゴルジ腱器官などの感覚受容器官から体の状態を伝える信号が中枢に送られ、運動や姿勢の制御に利用される。

【論文名】Optical silencing of body wall muscles induces pumping inhibition in *Caenorhabditis elegans*

DOI : 10.1371/journal.pgen.1007134