

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82636

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15846

研究課題名（和文）環境適応的な食性の変化による休眠制御機構の解明

研究課題名（英文）Diet-dependent change in the mechanism of reproductive dormancy for acclimation to environmental stresses

研究代表者

原 佑介（Hara, Yusuke）

国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所 神戸フロンティア研究センター・主任研究員

研究者番号：20749064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：キイロショウジョウバエの成虫雌が示す温度依存的な脂質嗜好性の変化が、本種の卵巣休眠とそれを制御する脳内中枢ニューロン、IPCの機能にどのような変化をもたらすのかを解析した。不飽和脂肪酸を多く含む餌で飼育した成虫雌では、卵巣発育が抑制された。また、この条件で飼育した成虫雌のIPCでは、通常の餌での飼育時に観察される興奮性の寒冷応答が抑制された。この抑制には特定の脂肪酸が関与していた。また、不飽和脂肪酸摂取時にIPCにおいて発現変動する遺伝子が複数同定された。これらの結果から、脂質嗜好性の変化はIPCの電気的特性と遺伝子発現を劇的に変化させ、生殖機能の制御に作用するものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、餌として食べた脂肪酸が、特定の中枢ニューロン（IPC）をターゲットとすることで、内分泌ネットワークと神経ネットワークの機能を一気に切り替え、個体丸ごとの代謝と行動の適応的变化とを惹き起こすという、ホメオスタシス制御の新しいフレームワークが見えてきた。IPCは哺乳類の膵細胞や視床下部ニューロンとの機能的類似性が示唆されていることから、本成果は我々ヒトを含む多様な生物の適応機構を模索する上でも重要な知的基盤となり得る。

研究成果の概要（英文）：We analyzed how temperature-dependent changes in dietary lipid preference observed in adult female *Drosophila melanogaster* modulate reproductive state and the function of IPCs, a neuroendocrine center of dormancy in this species. Ovarian development was suppressed in adult females reared on a diet enriched with unsaturated fatty acids. Feeding of unsaturated fatty acids also suppressed the excitatory cold response of IPCs which was observed in females reared on a normal diet. A specific fatty acid was involved in this suppression. In addition, several differentially expressed genes were identified in IPCs between flies fed on saturated fatty acid and unsaturated fatty acid-enriched diets. These results suggest that changes in dietary lipid preference dramatically alter the electrical properties and gene expression of IPCs to regulate reproductive function.

研究分野：神経生理学

キーワード：脂肪酸 インスリン 生殖 休眠 順化 ショウジョウバエ

1. 研究開始当初の背景

キイロショウジョウバエの成虫雌は室温では飽和脂肪酸を多く含む餌を好むが、低温では不飽和脂肪酸を多く含む餌を好んで食べることが知られている (Brankatschk et al., 2018)。不飽和脂肪酸の摂取は、生体膜の流動性を向上させ、低温耐性を個体に賦与することが知られている。このような環境の温度変化に伴う膜脂質の適応的調節は恒流動性適応と呼ばれ、生物の低温環境への適応に重要である。一方、低温環境への適応に重要なもう一つの戦略は休眠である。我々は過去の研究において、本種の休眠を制御する細胞として脳内インスリン産生細胞 (IPC) を同定した (Ojima et al., 2018)。興味深いことに、この IPC にはリポタンパク質の一つである LTP が特異的に蓄積することが知られている (Brankatschk et al., 2014)。このことは、IPC への選択的な脂質輸送が行われていることを示唆している。これらの事実を総合的に考慮すると、温度依存的な脂質選好性の変化は、IPC への脂質輸送を通じてその膜特性に直接作用し、それを通じて休眠の適否に関与する可能性が考えられる。この可能性を検証すべく、本研究提案を行った。

2. 研究の目的

「食が脳の機能をどのように変化させ、個体の行動や生理に作用するのか」という普遍的な問いに対し、一細胞レベルの解像度で具体的回答を得ることが本研究の目的である。本研究が注目する IPC は、休眠という生物に普遍の環境適応戦略を司る細胞である。休眠は食性と共に個体の適応度を直接規定する。休眠や食性を制御する内的機構の変化は、個体の至適生育条件を変え、生息地の移動を導き、最終的には種分化さえも引き起こす原動力となりうる。したがって、食性と休眠機構の関係を探ることは、適応進化の理解にもつながる可能性がある。この関係を紐解く上で、我々が過去数年に渡り研究してきたキイロショウジョウバエの休眠制御ニューロン、IPC は好個の研究対象である。本研究では下述の方法により、IPC の機能に対する食性 (脂質選好性) の作用を調べ、「食・脳・休眠」の三者関係の解明を図った。

3. 研究の方法

- (1) 飽和脂肪酸を多く含む餌 (Yeast food) で飼育した成虫雌と不飽和脂肪酸を多く含む餌 (Plant food) で飼育した成虫雌の卵巣の発育状態を比較し、食餌中の脂肪酸が卵巣発育に与える影響を調べる。
- (2) Yeast food と Plant food のそれぞれで飼育した成虫雌の IPC の電気的特性をパッチクランプ法により比較解析し、食餌中の脂肪酸が IPC の膜特性に与える影響を調べる。
- (3) Patch-seq により、Yeast food と Plant food のそれぞれで飼育した成虫雌の IPC における遺伝子発現を比較解析し、食餌中の脂肪酸が IPC の遺伝子発現に与える影響を調べる。
- (4) 脂肪酸組成のみが異なる合成培地で飼育した成虫雌の IPC の電気的特性をパッチクランプ法により比較解析し、IPC の膜特性に対する個別の脂肪酸の作用を調べる。
- (5) IPC の温度応答の分子機構を電気生理学的手法により解析する。

4. 研究成果

Yeast food と Plant food のそれぞれで飼育した成虫雌の卵巣発育状態を比較したところ、Plant food で飼育した成虫雌において卵巣発育が著しく抑制されることが明らかとなった (Hara and Yamamoto, 2022)。続いて、IPC の電気的特性を解析した。研究代表者が行った過去の研究から、IPC は寒冷刺激に対して興奮性の応答を示すことが明らかとなっていた (原と山元、未発表)。しかし、Plant food で飼育した成虫雌においては、その寒冷応答が顕著に抑制されることが明らかとなった。このことは、不飽和脂肪酸を多く摂取した成虫雌では、低温下における IPC の活動が低下することを示唆しており、この IPC の活動低下が卵巣発育の抑制に寄与するものと考えられる。

続いて、兵庫県立大学の郷康広教授との共同研究により、Yeast food と Plant food のそれぞれで飼育した成虫雌の IPC の Patch-seq を行い、両者の遺伝子発現プロファイルを比較した。その結果、数十の発現変動遺伝子が同定された。その中には、卵巣発育制御に重要な機能を持つことが知られ、且つ、従来 IPC では発現しないと考えられてきた遺伝子も含まれていた。これらの発現変動遺伝子は、上述の食餌依存的な IPC の電気的特性の変化や卵巣発育制御に関与している可能性がある。

続いて、脂肪酸組成のみが異なる合成培地を用いて、Plant food と同様に IPC の温度応答を抑制する効果を持つ脂肪酸の特定を図った。その結果、ある特定の脂肪酸を摂取した成虫雌において特異的に IPC の寒冷応答が抑制されることが明らかとなった。

これらの成果に加え、IPC の温度応答を担う分子機構に関しても研究成果が得られた。上述の通り、IPC の寒冷応答は不飽和脂肪酸の摂取により抑制されることから、その応答は環境適応的

な生殖機能の制御に重要な意味を持つと考えられる。しかし、その分子機構については過去に部分的に解析が行われたままの状態、不明な点が多く残されていた。そこで、IPC の温度応答の機序について電気生理学的解析を行ったところ、Cl⁻チャンネルがその応答に関与する可能性が示唆された。この知見を元に、上記の Patch-seq のデータからその担体となるチャンネル遺伝子を探索し、候補遺伝子について薬理学的手法と遺伝学的手法を用いた機能阻害実験を行った結果、温度応答に関与すると考えられる単一の Cl⁻チャンネルを特定することに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hara Yusuke, Yamamoto Daisuke	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Food and Temperature on <i>Drosophila melanogaster</i> Reproductive Dormancy as Revealed by Quantification of a GFP-Tagged Yolk Protein in the Ovary	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2021.803144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 原佑介, 佐藤耕世, 郷康広, 山元大輔
2. 発表標題 Dietary fatty acids modulate the physiological function of brain insulin-producing cells for acclimatization to environmental stresses
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原佑介, 佐藤耕世, 郷康広, 山元大輔
2. 発表標題 Diet-dependent electrical and transcriptional changes in brain insulin-producing cells for adaptation to environmental stresses
3. 学会等名 第15回 日本ショウジョウバエ研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原佑介, 田中良弥, 古波津創, 佐藤耕世, 山元大輔
2. 発表標題 Brain-insulin neurons modulate proboscis motor activity for generating species-specific courtship behavior in <i>Drosophila subobscura</i>
3. 学会等名 Neuro2022（第45回日本神経科学大会）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原佑介
2. 発表標題 環境ストレス応答を担う脳内神経ペプチド産生細胞の機能的連関
3. 学会等名 ACT-X 「生命と科学」領域 第3回領域会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原佑介, 佐藤耕世, 郷康広, 山元大輔
2. 発表標題 Diet-dependent electrical and transcriptional changes detected in brain insulin-producing cells and their possible involvements in organismal stress responses
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Hara, Daisuke Yamamoto
2. 発表標題 Multimodal Gustatory receptor 28b coordinates transcription with electrical activities in brain insulin neurons for cold acclimation
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原佑介
2. 発表標題 環境ストレス応答を担う脳内神経ペプチド産生細胞の機能的連関
3. 学会等名 ACT-X 「生命と科学」領域 第2回領域会議
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------