

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26830049

研究課題名(和文) 感覚受容器におけるグリアニューロン相互作用の分子メカニズムに関する研究

研究課題名(英文) Molecular mechanisms governing glia-neuron interaction in the sensory system

研究代表者

中台 枝里子(鹿毛枝里子)(KAGE-NAKADAI, Eriko)

大阪市立大学・大学院生活科学研究科・准教授

研究者番号：40453790

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、視覚や嗅覚などの感覚受容器においてグリア細胞がニューロンの発生や再生において不可欠の役割を果たすことが明らかとなってきたが、その分子メカニズムについては未解決の課題が多い。シンプルなニューロングリア回路をもつ線虫をモデル動物として用い、グリアマーカーの発現を制御する遺伝子として、ショウジョウバエprospero/哺乳類prox1の線虫ホモログであるpros-1を同定した。我々はPROS-1が転写因子としてグリア細胞で機能し、隣接する感覚受容ニューロンの機能に関与することを示した。さらに、当初予期していなかったが、PROS-1が線虫の低温耐性に関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Glial cells control many aspects of the nervous system, including the regulation of survival, differentiation and interconnection of neurons, in both vertebrates and invertebrates. The *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) amphid sensory organ is a simple model for analyzing glia or neuron-glia interactions. To better characterize glial development and function, we carried out RNA interference screening for transcription factors that regulate the expression of an amphid sheath glial cell marker and identified pros-1, which encodes a homeodomain transcription factor homologous to *Drosophila* prospero/mammalian Prox1, as a positive regulator. We demonstrated that the *C. elegans* PROS-1 is a transcriptional regulator in the glia but is involved not only in sensory behavior but also in sensory-mediated physiological tolerance.

研究分野：神経科学

キーワード：グリア細胞 線虫

### 1. 研究開始当初の背景

グリア細胞は、ニューロンとともに神経系を構成する必須な細胞である。近年、視覚や嗅覚などの感覚受容器においてグリア細胞がニューロンの発生や再生において不可欠の役割を果たすことが明らかとなってきたが、その分子メカニズムについては未解決の課題が多い。線虫 *C. elegans* は302個の神経細胞と56個のグリア細胞からなるシンプルな神経系をもつ。線虫の嗅覚や味覚受容を担う頭部感覚器には amphid sheath glia と呼ばれるグリア細胞が1対(2個)存在し、12対(24個)の感覚受容ニューロンの神経突起を取り巻いている。幼虫期に amphid sheath glia をレーザー照射により除去すると、感覚受容ニューロンの形態、機能が異常になることが報告されていることから(Taulant et al, Science, 2008)、グリア細胞の存在は感覚受容ニューロンの形態発生の制御に必須であることがわかる。しかしながら、グリア細胞が支持構造として重要であるのか、なんらかの分子を介したグリア細胞-ニューロン相互作用が必要であるのかは明らかではなかった。

### 2. 研究の目的

本研究は、シンプルなニューロン-グリア回路をもつ線虫をモデル動物として用い、浸透圧受容および調節におけるグリア細胞機能を担う分子実体を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

申請者はこれまでに、転写因子をコードする *pros-1* のグリア細胞における機能が感覚ニューロンの正常な形態、機能に重要であることを見出してきた。以上の成果を踏まえ、本研究では、1) *pros-1* コンディショナルノックアウト線虫を作製、2) *pros-1* 下流遺伝子のスクリーニングによるグリア細胞からニューロンへのシグナル候補分子の同定、3) 逆遺伝学的手法によるニューロンにおいてシグナルを受容する分子の同定、を行った。

### 4. 研究成果

グリアマーカーの発現を制御する遺伝子の探索を行い、ショウジョウバエ *prospero*/哺乳類 *prox1* の線虫ホモログである *pros-1* を同定した。*Prospero* はショウジョウバエにおいてグリア細胞発生に必須な転写因子であるが、線虫においては *pros-1* ノックダウンによる顕著なグリア発生異常はみられなかった。一方で、隣接する感覚受容ニューロンの機能への影響があるか検証した結果、高浸透圧受容による忌避行動や匂い物質への化学走性が顕著に低下することを見出した。*pros-1* はグリア細胞選択的に発現し、感覚受容ニューロンには発現しないことも確認した。これらの結果は、グリア細胞が感覚受容ニューロンの機能に必須な役割を果たすこ

とを示唆する。またグリア細胞そのものの形態に異常はみとめられないことから、グリア細胞は単なる支持構造としてではなく、何らかのシグナル分子(膜タンパク質や分泌因子など)を介して感覚受容ニューロンの機能を制御する可能性が高いことが判明した。次にグリア細胞から感覚受容ニューロンへの作用を担う分子を明らかにするため、*pros-1* 下流遺伝子の探索、同定を行った。その結果、*fig-1* 遺伝子(哺乳類膜結合型ムチン MUC17 ホモログをコード)を同定した。さらに、当初予期していなかったが、*pros-1* が線虫の低温耐性に関与することを明らかにした。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1. Nakatani, Y., Yaguchi, Y., Komura, T., Nakadai, M., Terao, K., Kage-Nakadai, E., Nishikawa, Y. Sesamin extends lifespan through pathways related to dietary restriction in *Caenorhabditis elegans*. *European Journal of Nutrition* **57**, 1137-1146, (2018) 査読有
2. Omori, Y., Miake, K., Nakamura, H., Kage-Nakadai, E., Nishikawa, Y. Influence of lactic acid and post-treatment recovery time on the heat resistance of *Listeria monocytogenes*. *International Journal of Food Microbiology* **257**, 10-18, (2017) 査読有
3. Wang, L., Nakamura, H., Kage-Nakadai, E., Hara-Kudo, Y., Nishikawa, Y. Prevalence, antimicrobial resistance and multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis profiles of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from different retail foods. *International Journal of Food Microbiology* **249**, 44-52, (2017) 査読有
4. Wang, L., Nakamura, H., Kage-Nakadai, E., Hara-Kudo, Y., Nishikawa, Y. Comparison by multi-locus variable-number tandem repeat analysis and antimicrobial resistance among atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from foods and human and animal faecal specimens. *Journal of Applied Microbiology* **122**, 268-278, (2016) 査読有
5. Gengyo-Ando, K., Kage-Nakadai, E., Yoshina, S., Ohtori, M., Kagawa-Nagamura, Y., Nakai, J., Mitani, S. Distinct roles of the two VPS33 proteins in the endolysosomal system

- in *Caenorhabditis elegans*. *Traffic* **17**, 1197-1213, (2016) 査読有
6. Kage-Nakadai, E., Ohta, A., Ujisawa, T., Sun, S., Nishikawa, Y., Kuhara, A., Mitani, S. *Caenorhabditis elegans* homologue of Prox1/Prospero is expressed in the glia and is required for sensory behavior and cold tolerance. *Genes to Cells* **21**, 936-948, (2016) 査読有
  7. Imae, R., Dejima, K., Kage-Nakadai, E., Arai, H., Mitani, S. Endomembrane-associated RSD-3 is important for RNAi induced by extracellular silencing RNA in both somatic and germ cells of *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports*. **6**, 28198, (2016) doi: 10.1038/srep28198. 査読有
  8. Miyasaka, T., Xie, C., Yoshimura, S., Shinzaki, Y., Yoshina, S., Kage-Nakadai, E., Mitani, S., Ihara, Y. Curcumin improves tau-induced neuronal dysfunction of nematodes. *Neurobiology and Aging* **39**, 69-81, (2016) 査読有
  9. Yoshina, S., Suehiro, Y., Kage-Nakadai, E., Mitani, S. Locus-specific integration of extrachromosomal transgenes in *C. elegans* with the CRISPR/Cas9 system. *Biochemistry and Biophysics Reports* **5**, 70-76, (2016) 査読有
  10. Uehara, T., Kage-Nakadai, E., Yoshina, S., Imae, R. and Mitani, S. The tumor suppressor BCL7B functions in the Wnt signaling pathway. *PLoS Genetics* **11**, e1004921, (2015) doi: 10.1371/journal.pgen.1004921. 査読有
  11. Kage-Nakadai, E., Imae, R., Suehiro, Y., Yoshina, S., Hori, S., and Mitani, S. A conditional knockout toolkit for *Caenorhabditis elegans* based on the Cre/loxP recombination. *PLoS One* **9**, e114680, (2014) doi: 10.1371/journal.pone.0114680. 査読有
  12. Kage-Nakadai, E., Imae, R., Yoshina, S., Mitani, S. Methods for single/low-copy integration by ultraviolet and trimethylpsoralen treatment in *Caenorhabditis elegans*. *Methods* **68**, 397-402, (2014) 査読有

〔学会発表〕(計 22 件)

1. Kage-Nakadai, E., Nishikawa, Y. Host responses to probiotic bacteria in *C. elegans*. Osaka, Japan, March 24, 2016, 第 89 回日本細菌学会学術総会内国際シンポジウム (国内学会, 招待講演)
2. Kage-Nakadai, E., Sun, S., Nishikawa,

- Y., Mitani, S. A *Caenorhabditis elegans* homologue of Prox1/Prospero functions in the glia and is required for the development of sensory neurons. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸, 2015 年 7 月 30 日 (国内学会、一般口演)
3. Kage-Nakadai, E. Approaches to sensory processing mechanisms using *Caenorhabditis elegans* models. The 2014 OCARINA Annual International Meeting, Osaka, Japan, March 4, 2015 (国際会議, 招待講演)
4. Kage-Nakadai, E., Imae, R., Funatsu, O., Hori, S., Suehiro, Y., Yoshina, S., Mitani, S. A conditional knockout system based on the combination of UV/TMP single-copy integration methods and deletion mutant strains in *C. elegans*. 6th Asia-Pacific *C. elegans* Meeting, Nara, Japan, July 14-17, 2014, (国際会議, 一般口演)

〔図書〕(計 2 件)

1. 西川禎一, 中臺枝里子, 小村智美. 第 9 章「線虫の腸内細菌」大野博司編、「共生微生物」化学同人 2016 年 ISBN: 978-4-7598-1728-7
2. Kage-Nakadai, E., Mitani, S. *Developmental Genetics of Caenorhabditis elegans*. In: Reference Module in Life Sciences. Elsevier, 2016. ISBN: 978-0-12-809633-8

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 出願年月日:  
 国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:  
 発明者:  
 権利者:  
 種類:  
 番号:  
 取得年月日:  
 国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織  
 (1) 研究代表者

中台 枝里子 ( 鹿毛 枝里子 )  
( KAGE-NAKADAI, Eriko )  
大阪市立大学・大学院生活科学研究科・准  
教授  
研究者番号 : 40453790

(2)研究分担者  
( )

研究者番号 :

(3)連携研究者  
( )

研究者番号 :

(4)研究協力者  
( )