

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02400

研究課題名(和文) 栄養状態にตอบสนองして神経細胞の成長を調節する器官間相互作用

研究課題名(英文) Interorgan communication governing neuronal cell growth under distinct nutrient conditions

研究代表者

上村 匡 (Uemura, Tadashi)

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：80213396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,200,000円

研究成果の概要(和文)：ショウジョウバエの感覚神経をモデル系として、栄養環境が樹状突起の発達に与える影響を調べたところ、未知の栄養素の不足により樹状突起の分岐数が顕著に増加する表現型を見出した。また、神経細胞内のエネルギー変換能の低下がeIF2のリン酸化を介した翻訳抑制を起こし、樹状突起の短縮に貢献していることを示した。さらに栄養環境を神経系に伝える組織の候補として脂肪体に注目し、その発生過程を可視化できる伝学的ツールを作製した。

研究成果の概要(英文)：We addressed how neuronal growth is controlled by nutritional status using Class IV dendritic arborization neurons in *Drosophila* larvae. We found that dendritic arbors of Class IV neurons became more complex when larvae were reared on a low-yeast diet, which contains lower amounts of amino acids and other ingredients, compared to a high-yeast diet. We also showed that mitochondrial dysfunction triggers dendritic loss in a manner dependent on eIF2 phosphorylation and translation inhibition.

研究分野：栄養発生生物学

キーワード：器官形成 栄養 神経細胞 樹状突起 器官間相互作用

1. 研究開始当初の背景

動物を取り巻く主な環境要因の一つは、食餌から摂取する栄養である。一時的にせよ栄養失調や飢餓は、発生速度、老化、そして子孫を残す能力などの life history traits を大きく左右する。また、主要栄養素すなわちタンパク質、糖、そして脂肪は、各々単独で影響を与えるのではなく、互いのバランスが重要であることも報告されている。発生途上の動物の体内において、栄養状態によって器官、組織、あるいは細胞レベルでどのような変化が起きるかは不明な点が多い。中でも分裂を終了した細胞の成長や分化をどのように調節しているかについては、ほとんど明らかにされていない。

2. 研究の目的

分裂終了後に、樹状突起や軸索を伸長・分岐させて表面積を劇的に増加させる神経細胞に着目した。神経細胞の成長を単一細胞の解像度で捉え、栄養環境に応じて神経細胞の成長を調節する分子機構を解明する。

3. 研究の方法

ショウジョウバエの感覚神経 dendritic arborization (da) neuron を in vivo での樹状突起形成のモデル系として用い、栄養環境を感覚神経に伝える仮想上のシグナル源を探索し、その分子機構の探求を目指す。また、栄養素のアンバランスに対する神経細胞の応答を形態および神経活動の両面から明らかにする。

4. 研究成果

ショウジョウバエ幼虫のクラス IV da neuron (以下、クラス IV 神経細胞) を用いて、発生途中での栄養条件がその樹状突起の発達に与える影響を調べた。ショウジョウバエのエサの材料として用いられる酵母の量を変化させたところ、High-yeast diet に比べて Low-yeast diet では、クラス IV 神経細胞の樹状突起の分岐数が顕著に増加した (Watanabe et al., 2017)。突起の分岐数を増加させる酵母中の栄養素は何か、どのような分子機構が働いて突起数が変化するのか、その分子機構と神経活動との調節はどのような関係にあるのか、そしてこのクラス IV 神経細胞の応答には個体にとって適応的な意義があるのかについて、検討を始めた。クラス IV 神経細胞は侵害性の熱刺激などを感知して、特徴的な忌避行動を誘発する。侵害性熱刺激に対してクラス IV 神経細胞が特徴的な発火パターンを生成することを見だし、そのメカニズムと忌避行動の惹起における意義を明らかにした (Onodera et al., 2017; Terada et al., 2016)。Low-yeast diet で発生させた個体では、クラス IV 神経細胞の発火パターンや熱刺激に対する個体の忌避行動が変化しているかどうかを調べるプラットフォームを整えた。

また、神経細胞内のエネルギー変換能の低下が、どのようにして神経細胞の形態や活動に影響するかを明らかにする目的で、クラス IV 神経細胞でのミトコンドリア機能低下に伴う樹状突起短縮化をモデルとして、ATP 代謝や細胞内シグナリングに着目してその分子機構を明らかにした。そして eIF2 のリン酸化を介した翻訳抑制が樹状突起の短縮に貢献していることを示した (Tsuyama et al., 2017)。

別のアプローチとして、栄養環境に関する情報を、神経系を含む全身の組織に伝える候補として脂肪体に注目した。脂肪体は脂肪蓄積するのみならず、栄養状態に応じて体内にエネルギー代謝産物やホルモンを供給している。脂肪組織から分泌することが報告されている複数の全身性シグナル分子について、Low-yeast diet でのクラス IV 神経細胞樹状突起の分岐数増加表現型に寄与するものがないか、それぞれの受容体遺伝子をノックダウンして探索している。

ショウジョウバエの脂肪体は、幼虫型と成虫型の2つに使い分けられている。幼虫型脂肪体の発生は詳しく調べられており、成虫が羽化して数日の間に細胞死を起こして組織から除かれる。一方、成虫型脂肪体については、その胚期や幼虫期における起源細胞や、変態期に起こると考えられる発生過程は未だによくわかっていない。本計画では、幼虫の栄養状態がどのように成虫でのクラス IV 神経細胞の発達に寄与しているかにも注目しており、成虫型脂肪体の発生を理解することは個体史レベルでの代謝の観点から重要である。成虫型脂肪体を、その発生の早期からライブイメージングできる遺伝学的ツールを確立しつつあり、これを利用してその発生過程を調べることが可能になった。

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4件)

1. Koun Onodera, Shumpei Baba, Akira Murakami, Tadashi Uemura, and Tadao Usui. Small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels induce the firing pause periods during the activation of *Drosophila* nociceptive neurons. eLife, 6:e29754 (2017), 査読有
<https://doi.org/10.7554/eLife.29754>
<http://hdl.handle.net/2433/227724>
2. Taiichi Tsuyama, Asako Tsubouchi, Tadao Usui, Hiromi Imamura, and Tadashi Uemura. Mitochondrial dysfunction induces dendritic loss via eIF2 phosphorylation. Journal of Cell Biology, 216(3): 815-834 (2017), 査読有

<https://doi.org/10.1083/jcb.201604065>
<http://hdl.handle.net/2433/227822>

3. Kaori Watanabe, Yuki Furumizo, Tadao Usui, *Yukako Hattori, and *Tadashi Uemura(*: Corresponding authors). Nutrient-dependent dendrite arborization of somatosensory neurons. *Genes to Cells*, Jan; 22(1): 105-114 (2017), 査読有
<https://doi.org/10.1111/gtc.12451>
<http://hdl.handle.net/2433/230352>
4. Shin-Ichiro Terada, Daisuke Matsubara, Koun Onodera, Masanori Matsuzaki, *Tadashi Uemura, and *Tadao Usui (*: Corresponding authors). Neuronal Processing of Noxious Thermal Stimuli Mediated by Dendritic Ca²⁺ Influx in *Drosophila* Somatosensory Neurons. *eLife*, 5:e12959 (2016), 査読有
<https://doi.org/10.7554/eLife.12959>
<http://hdl.handle.net/2433/208998>

[学会発表](計30件)

1. Yasutetsu Kanaoka. Nutrient-dependent increased dendritic arborization of somatosensory neurons in *Drosophila* larvae. CDB Symposium 2018 "Dynamic Homeostasis: from Development to Aging". Mar 26-28, 2018, Kobe.
2. Koun Onodera. The regulatory mechanism provoking the robust avoidance behavior by small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in *Drosophila* larval nociceptive neurons. the 16th International Student Seminar, Feb 28, 2018, Kyoto.
3. 上村 匡. Systemic TGF β /Activin signaling governs adaptive metabolic responses to nutrient balances of *Drosophila* species. 京都生体質量分析研究会、2018年2月3日、京都。
4. 上村 匡. 個体の成長と成熟を司る栄養応答システムの解明新学術創成研究機構。革新的統合バイオ研究コア 栄養・代謝研究ワークショップ「生体トランジスタスを司る栄養応答システムの動作基盤」, 2018年1月26日、金沢。
5. 津山泰一。FRET型ATPセンサーを用いたショウジョウバエ神経細胞におけるATPの濃度と消費速度の可視化。日本生体エネルギー研究会第43回討論会、2017年12月19日、京都。
6. 小野寺 孝興。 *Drosophila* 幼虫侵害覚ニューロンにおける small conductance Ca²⁺-依存性 K⁺チャネルを介した制御機構により忌避行動が促進される The regulatory mechanism provoking the robust avoidance behavior by small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in *Drosophila* larval nociceptive neurons. 第40回日本分子生物学会年会、2017年12月8-9日、神戸。
7. 上村 匡. 個体成長において栄養バランス変化への適応を支える全身性シグナル経路 Systemic signaling for adaptation to nutrient balances in animal growth. 第40回日本分子生物学会年会、2017年12月9日、神戸。
8. Tadashi Uemura. The molecular basis of distinct adaptive responses to nutrient balances between generalist and specialist species. The 3rd International Insect Hormone Workshop. July 9-14, 2017, Nasu.
9. Tadashi Uemura. The molecular basis of distinct adaptive responses to nutrient balances between generalist and specialist species. European Molecular Biology Laboratory Symposia "Metabolism in Time and Space: Emerging Links to Cellular and Developmental Programs", May 11, 2017, Heiderberg Germany.
10. 服部佑佳子。被食者・捕食者双方の遺伝学を用いた個体成長を支える栄養基盤の追究。第4回発生における代謝を考える会、2017年2月20日-21日、京都大学。
11. 渡辺佳織。栄養バランス変化に応じて成長する機構の解明に向けた種間比較解析。第4回発生における代謝を考える会、2017年2月20-21日、京都大学。
12. Yukako Hattori. The molecular basis of distinct responses to nutrient balances between generalist and specialist species 栄養バランス変化に適応し成長する分子機構の解明に向けて。第39回日本分子生物学会年会、2016年11月30日~2016年12月2日、パシフィコ横浜。
13. Kaori Watanabe. The molecular basis of distinct responses to nutrient balances between generalist and specialist species 栄養バランス変化に適応し成長する分子機構の解明に向けて。第39回日本分子生物学会年会、2016年11月30日~2016年12月2日、パシフィコ横浜。
14. 上村 匡. Nutri-developmental biology: 栄養バランス変化に適応して成長するシステムの追究。HiHA 第7

回 Workshop、2016年9月23日、広島大学。

15. Yukako Hattori. The molecular basis of distinct responses to nutrient balances between *Drosophila* generalist and specialist species. The 12th Japanese *Drosophila* Research Conference, Sep.11th 2016, Rikkyo University(Tokyo).
16. 服部 佑佳子. 栄養バランス変化に適応して成長する生体システムの解明に向けて。第88回遺伝学会、2016年9月7日、2016年9月7日、日本大学国際関係学部三島校舎(静岡県三島市)。
17. 上村 匡. 栄養バランス依存的な個体成長システム-種間比較マルチオミックス解析-。生物資源ゲノム解析拠点シンポジウム・研究発表会「NGS情報をどう活かすか、基礎から応用まで」、2016年9月6日、東京農業大学。
18. 上村 匡. 栄養バランス依存的な個体成長システム-種間比較マルチオミックス解析-。生物資源ゲノム解析拠点シンポジウム・研究発表会「NGS情報をどう活かすか、基礎から応用まで」、2016年9月6日、東京農業大学。
19. Tadashi Uemura. Deciphering the molecular basis of responses to nutrient balances governing animal growth. Duke-NUS Medical School Seminar. Singapore, 2016, July 15.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0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0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〕

Tsuyama et al. 2017 論文は、Journal of Cell Biology 誌によって、同誌から2017年に出版された代表的な論文として、「The Year in

Cell Biology: 2017」の10本のなかの1本として選定された。また、Journal of Cell Biology の Special Collection "Mitochondria and Autophagy" の一つに選出された。

ホームページ等

<http://www.cellpattern.lif.kyoto-u.ac.jp/>

新聞記事

2017年10月28日 京都新聞

“連続した波”刺激伝達

6. 研究組織

(1)研究代表者

上村 匡 (UEMURA, Tadashi)

京都大学・大学院生命科学研究科・教授

研究者番号：80213396

(2)研究分担者

無し

(3)連携研究者

服部 佑佳子 (HATTORI, Yukako)

京都大学・大学院生命科学研究科・助教

研究者番号：50646768

(4)研究協力者

無し