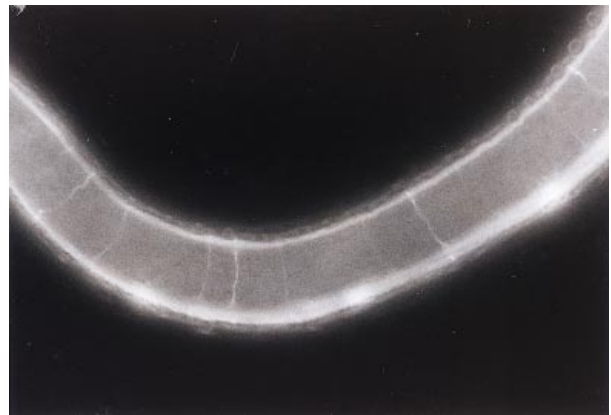
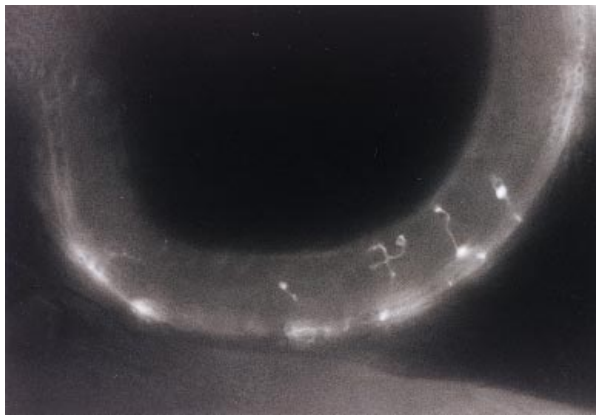


Mechanisms of behavioral pattern development and determination of body sizes and cell sizes

線虫における行動様式の発生機構及び 個体と細胞の大きさの決定機構

プロジェクトリーダー 大 島 靖 美

九州大学 大学院理学研究院 教授



線虫 *C. elegans* の移動運動欠損変異体 *unc-51* の運動神経の異常（左）と、野生型 *unc-51* 遺伝子の導入（遺伝子治療）による正常神経への回復（右）

1. 研究の目的

ヒトなどの高等動物は、非常に複雑な神経系を持ち、またそれに基づいた複雑な行動を示す。行動のパターンやそれを支える神経系がどのようにして形成されるかを明らかにするためには、より簡単な神経や行動パターンを持つモデル動物で研究を行うことも必要である。線虫 *C. elegans* は、かなり単純な神経系と行動のパターンを持っている。また、その神経細胞や神経回路が全体として明らかにされているだけでなく、突然変異株の分離やそれに基づく遺伝子のクローン化などの遺伝学的解析をするのに優れた材料である。この研究では、*C. elegans* を用いて、いくつかの行動や記憶・学習の機構、及びそれを支える神経回路の形成機構の一端を解明する。

他方、生物の大きさがどのようにして決まっているかについては、どの生物についてもよく分っていない。*C. elegans* には体の大きさや形が異常な変異体が多数知られている。この研究では、上の計画と並んで、*C. elegans* や大型の線虫を用いて、体の大きさの決定機構を理解するという「未来開拓」的研究を行う。この研究によって家畜、作物、ペット等の大型化や小型化、小人症や巨人症の治療などへの道がひらけることが期待される。



2. 研究の内容

ここでは、スペースの不足のため、3つの研究計画についてのみ記す。

(1) 線虫 *C. elegans* の温度走性を支配するニューロンと分子の解明：

C. elegans を大腸菌を餌として飼育した後、餌を除いて、温度勾配をもつ寒天平板の上に置くと、飼育温度に向かって移動し、その付近で等温線を描く。この現象は温度走性と呼ばれ、*C. elegans* において最もはっきりした可塑性を示す行動である。この温度走性の機構を解明するため、レーザーマイクロビーム照射を利用して、温度走性を支配する神経回路を明らかにし、感覚ニューロン AFD、介在ニューロン AIY、AIZ が重要であることを示した(図1)。また、温度走性に異常を示す多くの突然変異株を分離・解析し、それに基づいて、温度走性に必要な遺伝子を明らかにしてきた。tax-4 遺伝子は tax-2 遺伝子とともに環状ヌクレオチド依存性チャネル (TAX-4/TAX-2) をコードして、AFD 温度感覚ニューロンで働き、ttx-3 遺伝子は転写因子 (TTX-3) をコードし、AIY 介在ニューロンで働いている(図1)。現在、AIY において TTX-3 の支配を受ける下流の遺伝子の同定を行っている。また、温度走性に重要な他の遺伝子である ttx-2, ttx-1 遺伝子のクローン化を行っている。

今後の展開により、温度の受容体、信号伝達、記憶等を含む温度走性の機構の全体像を明らかにしたい。

(2) 線虫 *C. elegans* の神経回路形成における UNC-51 及び UNC-14 の機能：

C. elegans の移動運動に欠損または異常を示す unc 変異は約 100 種類知られているが、これらの中で、unc-14、33、44、51、73 の5つは、神経軸索の伸長・誘導や構造が異常なために移動運動ができないことが知られている(1 頁目中央の写真)。我々は、unc-51 遺伝子を初めてクローン化し、それが神経全体で発現する新しいセリン/スレオニンタンパク質リン酸化酵素 (UNC-51) をコードすることを示した。また、unc-14 遺伝子が新しいタンパク質をコードし、それが UNC-51 タンパクと結合して働くことを示した(図2)。UNC-51 及び UNC-14 は、成長円錐の形成や膜のエンドサイトシスなどに関与する何らかのタンパク質(基質)をリン酸化することにより、神経回路の形成を制御している可能性が考えられる。今後、この UNC-51/UNC-14 複合体の基質や関連因子等を解析し、神経回路形成の分子機構の一端を明らかにしたい。

(3) 個体及び細胞の大きさの決定機構：

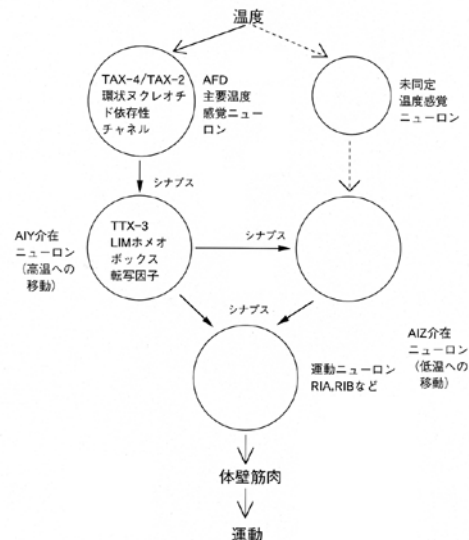
C. elegans は最大体長が約 1.5mm の小さい線虫である。今までに 10 種類以上のより小型の変異体、いくつかの細長い変異体及び多くの太短い変異体が知られている。我々の研究室では大きい変異体も得られている。また、小型の変異の原因遺伝子の野生型のものの中には、変異体の体の大きさをもとにもどす(大きくする)ものも知られており、この遺伝子を野生型に導入すればより大型化できる可能性がある。本研究では、図3に示すように、大型化する突然変異を導入すること、及び大型化する可能性のある種々の遺伝子を導入することを組合わせて、いろいろな大きさの *C. elegans* を作成する。また、体の大型化及び小型化の機構を明らかにする。

3. 研究の体制等

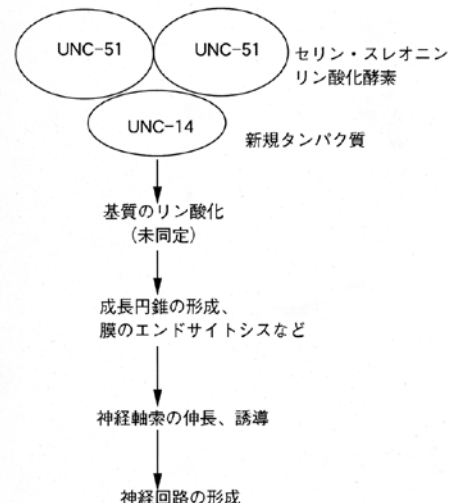
期 間：1997 年 7 月～2002 年 3 月

構 成：現在、コアメンバー 3 名、他のメンバー 3 名、ポスドク 2 名、アシスタントなどにより研究を行っている。

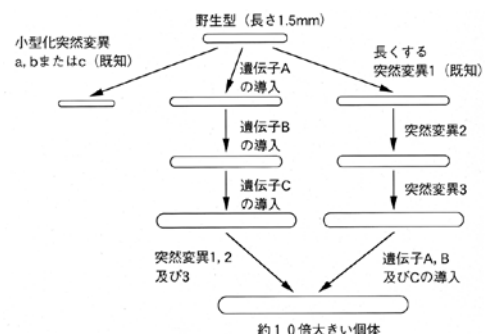
主 拠 点：九州大学理学部(分子遺伝学講座)



1. 線虫 *C. elegans* の温度走性を支配するニューロンと分子



2. 線虫 *C. elegans* の神経回路形成における UNC-51 及び UNC-14 の機能



3. 線虫 *C. elegans* の小型化及び大型化