



理研白眉研究チームリーダー 武石 明佳 (Ph. D.)

## (0) 研究分野

分科会:生物

キーワード:神経、温度、嗅覚、線虫、行動

## (1) 研究背景と研究目標

自然界において、私たちを含む全ての生き物は環境刺激に晒されている。生存の可能性を上げ、質の高い生活を維持するためには、それらの刺激から周囲の環境を正確に感知し、個体の経験や知識、状況を鑑みて最適な行動を選択する必要がある。当研究室では、生き物がどのように感覚情報を脳内で処理し、アウトプットとして行動を生み出すのかについて、神経・分子メカニズムの解析を行っている。神経構造がシンプルで体が透明な線虫において、行動と神経活動を同時に観察することにより、感覚刺激情報の伝達や統合、行動の制御に関与する神経回路を同定する。また、神経伝達物質に着目したcandidateスクリーニングや、遺伝子変異原を用いた網羅的スクリーニングを行動実験で行うことにより、感覚情報処理に関与する分子を同定する。遺伝学的手法を用いて単一神経細胞の活性化や遺伝子発現レベルを人為的に変化させる実験を行うことにより、単一神経・単一分子レベルで感覚情報の処理メカニズムを明らかにすることを目指している。

## (2) 2020年度成果と今後の研究計画

### (A) 匂いと温度刺激に同時に晒させた線虫における感覚統合メカニズムの解明

環境因子の中でも、温度と匂いの情報は線虫にとって特に重要である。線虫は餌の感知や危険物質を回避するために嗅覚が発達しており、匂いなどの化学物質や餌に対する走行性がみられる(匂い走行性)。また、土壌に生息する変温動物であるため、体温が環境温度に依存し、生存や体内の生化学反応に大きく影響するため、温度に非常に敏感である。生存適正温度内(12-26°C)において誘引温度は飼育温度に依存し、温度勾配下では飼育温度領域に向かって移動する(温度走行性)。本研究では、感覚情報処理のモデルシステムとして、線虫を温度刺激と匂い刺激に同時に晒し、情報の統合や行動を選択する神経メカニズムを解析している。

2020年度は、誘引匂い物質イソアミルアルコール (IAA) と温度刺激に同時に晒された線虫の行動実験(統合行動実験)を行った。具体的には、20°Cで飼育した線虫を適正飼育温度内(12-26°C)の様々な温度勾配条件下において、誘引匂い物質IAAに対する匂い走行性を調べる行動実験を行なった。飼育温度よりも高温の温度勾配下(22-26°C)で、飼育温度とIAAが逆の方向にある条件では、線虫が温度刺激を優先することがわかった。さらに、均一な温度条件で匂いに対する走行性を検証した。その結果、飼育温度付近(21.5°C)では匂い走行性を示すが、23°Cでは匂いに対する走行性が認められなかった(図)。これより、匂いと温度情報の統合において、線虫が精密に感覚情報のバランスをとり、優先する情報をスイッチングすることが示唆され、高温条件では匂い刺激の情報が抑制される可能性が強く示唆された。

一方、自由に行動する線虫の行動と神経活動を同時に記録することが可能な顕微鏡設備のセットアップをほぼ完成させた(NIKON社の特注ダイクロフィルタースセットの納品待ち)。

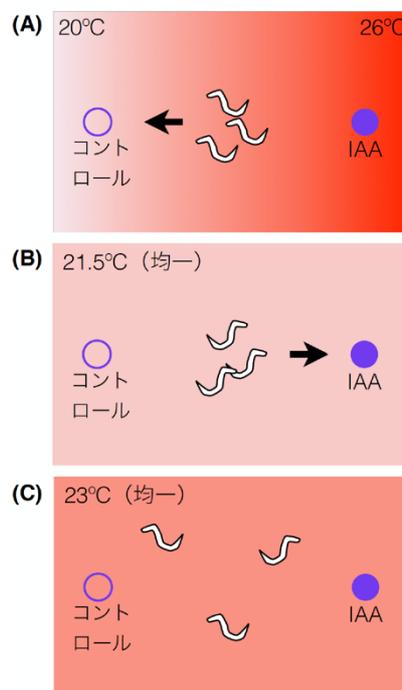


図 20°Cで飼育した線虫における統合行動実験の結果

**A:** 飼育温度より高温の温度勾配下では、匂いよりも温度情報が優先される  
**B:** 21.5°Cの均一な温度条件下では、IAAの方向に移動する  
**C:** 23°Cの均一な温度条件下ではランダムな方向に移動する。

**今後の計画** 1) 行動実験と同じ温度・匂い条件で、自由に行動する線虫において、各神経における神経活動の計測を行う。神経活動の計測（カルシウムイメージング）には遺伝子コード型カルシウムセンサーGCaMP6を用い、IAAや温度感知に関与することが知られる神経細胞に着目して実験を進める。2) 神経伝達物質等の変異体において、行動実験やカルシウムイメージング実験を行う。3) 順遺伝学的スクリーニングにより、温度と匂い情報の統合に関与する分子を同定する。

#### (B) 高温耐性を獲得するメカニズムの解明(本部長裁量経費で開始した研究テーマ)

温度環境の感知は生物の生存にとって必須であり、外界環境に適応するよう、その感知機構を進化させてきた。線虫は種数において、世界中で最も反映した動物門の一つであり、生活環境に依存した至適温度を持つ。例えば、寄生線虫は宿主の体内温度が至適温度であり、*C. elegans*などの自由生活線虫の至適温度は生活圏に依存する。そこで、環境適応のメカニズムのモデルとして、環境温度が変化した時に、線虫がいかに至適温度を決定し、温度耐性を獲得するのかを、*C. elegans*における遺伝学的な解析で明らかにする。

2020年度は、ほとんどの線虫が死滅する高温限界温度（26度）を探索し、生き延びることができた極僅かな匹数の野生型線虫を10世代以上の間、連続して高温限界温度で培養した。その結果、高温限界温度においても繁殖状態の良好な、高温適応状態の線虫系統を得ることに成功した。

**今後の計画** 1) 高温適応状態の線虫において、どのようなゲノム編集・エピゲノム変化が生じたかを次世代シーケンスなどの手法を用いて解析する。2) シーケンスの結果から、高温耐性に影響を与える遺伝子の候補を同定し、遺伝学的操作により、高温耐性への関与を検証する。3) *C. elegans*以外の線虫種において2)の候補遺伝子の相同遺伝子を探索し、発現量と至適温度の相関を調べる。また、関研究室（本部長裁量経費のプロジェクトにおけるパートナー）が同様の実験をシロイヌナズナで行っており、結果を比較することにより、種を超えた共通の温度耐性獲得機構を明らかにする。

#### (3) 研究室メンバー

(理研白眉研究チームリーダー)

武石明佳

(研究員(CBS所属))

青木祐樹

(2020年度)

(テクニカルスタッフ(CBS所属))

島昌美、Kristina Galatsis

(研究系パートタイマー(CBS所属))

矢作和子

#### (4) 発表論文等

1. Yeon, J., **Takeishi, A.**, Sengupta, P. Chronic vs acute manipulations reveal degeneracy in a thermosensory neuron network. *microPublication Biology*, 10.17912/micropub.biology.000355., 2021
2. **Takeishi, A.**, Yeon, J., Harris, N., Yang, W., Sengupta, P. Feeding state functionally reconfigures a sensory circuit to drive thermosensory behavioral plasticity. *eLife*, 61167. PMID: PMC7644224, 2020
3. **Takeishi, A.**, Takagaki N, Kuhara A., Temperature signaling underlying thermotaxis and cold tolerance in *Caenorhabditis elegans*, *Journal of Neurogenetics*, pp351-362, 2020.
4. **Takeishi, A.**, Yeon, J., Harris, Sengupta, P. Neuronal mechanisms that drive starvation-dependent thermotaxis plasticity in *C. elegans*, 線虫の飢餓依存的な温度走行性を制御する神経メカニズムの解明. The 43th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (Dec., 2020, Zoom)

Supplementary

Lab members



Laboratory Homepage

<https://cbs.riken.jp/jp/faculty/a.takeishi/>  
<https://cbs.riken.jp/en/faculty/a.takeishi/>