

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」

# 温度を基軸とした生命現象の統合的理解(温度生物学)

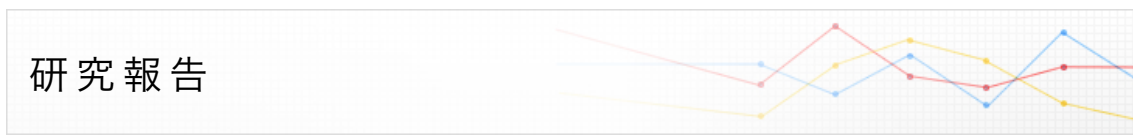
Thermal Biology

English

トップ
領域概要
研究組織・メンバー
シンポジウム・会議
研究成果
情報発信
ハンドブック(用語集)
班員専用

Contents

- 学術論文(英文)
- 学術論文(邦文)
- 特許・受賞



## 研究報告

*C. elegans* においてカリウムチャンネルKQT-2を介した低温馴化は酸素によって調節される

**【はじめに】**

温度は生体反応に直接影響を及ぼす重要な環境因子のひとつです。そのため、生物が生存していくためには、温度変化に対して適切に応答することが重要です。本研究では、シンプルな動物である線虫 *C. エレガンス*(*Caenorhabditis elegans*(*C. elegans*)) の低温馴化において、環境の酸素濃度が酸素受容ニューロンを介して、温度受容ニューロンを調節し、体の低温馴化を変化させることを紹介します。

**【研究の背景】**

*C. エレガンス*は飼育温度に応じて、低温下における耐性を変化させます。例えば、25°Cで飼育された野生株個体は、2°Cで死滅するのに対して、15°Cで飼育された個体は、2°Cで生存できる現象です(図1)(参考文献1-4)。これまでに、低温耐性の解析から、低温耐性に関わる分子と組織ネットワークが少しずつ見つかってきました。具体的には、頭部に1対ずつ存在するASJとADLと呼ばれる温度受容ニューロンが温度を受容し、ASJからインスリンが分泌され、腸がインスリンを受容することによって体内の脂肪酸構成比を変化させ、低温耐性が制御されることが見つかっています(参考文献1, 3)。腸から精子に情報が伝達され、精子が頭部の温度受容ニューロンをフィードバック制御することも見つかっています(参考文献2)。さらに、飼育温度をわずか数時間変えることで、線虫が低温耐性を獲得したり消失したりするという、低温馴化(温度馴化)が見つかっていますが(参考文献1)、低温馴化の分子メカニズムは不明でした。

**【研究内容】**

*C. エレガンス*の低温に関わる新規遺伝子を同定するために、飼育温度依存的に発現変動する遺伝子であるKCNQ型カリウムチャンネル(KQT-2)に着目しました。KQT-2が欠損した変異体線虫(*kqt-2*変異体)は、25°Cで飼育後に15°Cに3時間置き、2°Cの低温刺激を与えると野生株に比べて高い生存率を示す異常がみられました(図2)。さらに興味深いことに、この*kqt-2*変異体の低温馴化異常は大きなシャールで飼育した場合により異常が強くなることが分かりました。つまり、温度以外の別の環境因子が低温馴化に影響を与えることが示唆されました。

*kqt-2*変異体の飼育空間依存的な低温馴化に関わる細胞を、細胞特異的回復解析などから同定したところ、既知の低温耐性に関わるADL温度受容ニューロンにおけるカリウムチャンネルKQT-2の機能が、飼育空間依存的な低温馴化に必須であることが示唆されました。そこで、カルシウムイメージングにより、*kqt-2*変異体のADL温度受容ニューロンの温度変化に対する神経活動の変化を調べました。一般的にカリウムチャンネルは神経活動を抑制することが知られているため、カリウムチャンネルを欠損させた変異体では神経活動が上昇する異常が見られます。しかし、*kqt-2*変異体のADLの神経活動は低下していました。

KQT-2は、他のKQT型カリウムチャンネルと複合体を形成して、複合体チャンネルを抑制的に制御している可能性を考え、ADL温度受容ニューロンで発現している他のKQT型カリウムチャンネルであるKQT-3を調べました。その結果、*kqt-3*変異体のADL温度受容ニューロンの神経活動は野生株に比べて上昇していました。さらに、*kqt-2*変異体のADLの神経活動の低下は、*kqt-2*変異体に*kqt-3*変異を導入することで抑えられました。つまり、KQT-2がKQT-3を抑制することでADL温度受容ニューロンのチャンネルの開閉が調節され、低温馴化が制御されることが分かりました(図4)。

KQT型カリウムチャンネルが機能するADL温度受容ニューロンは、体内の酸素濃度を感知する一対の"酸素受容ニューロン"であるURXと神経回路を作っていました。そこで、URX酸素受容ニューロンの酸素受容体であるGCY-35の変異体の低温馴化を調べたところ、低温馴化が低下していました(図2)。さらに、*gcy-35*変異をカリウムチャンネル*kqt-2*変異体に導入すると、*kqt-2*変異体を示す低温馴化異常とADL温度受容ニューロンの温度刺激に対する神経活動の低下が抑圧されました(図2)。つまり、環境における"酸素濃度"と"温度情報"がADLニューロンで統合され、低温馴化が制御されていることが分かりました。

以上の結果から、温度と酸素という質的に異なる2つの感覚情報の統合に関わる神経回路が明らかになりました(図3)。この神経回路は、情報の統合や識別に関わる神経機構の解析モデルになるのではないかと考えられます。

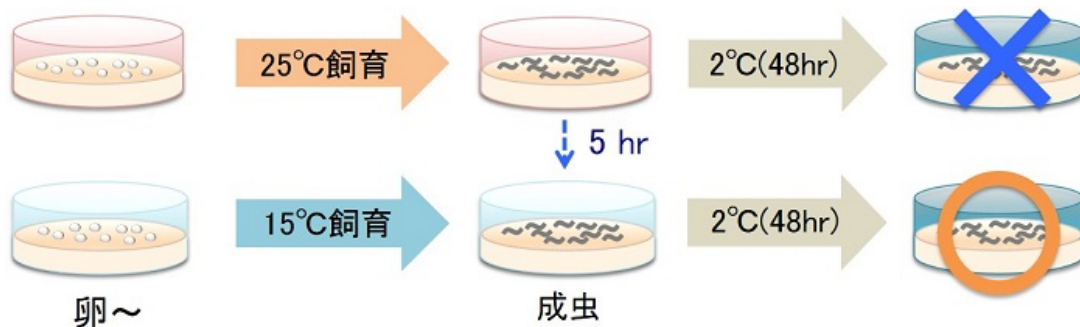


図1 *C. elegans*の低温馴化

25°Cで飼育した個体を2°Cに移すと死滅しますが、25°C飼育後わずか3時間15°Cで飼育するだけで2°Cで生存する。この表現型は低温馴化と呼ばれる。

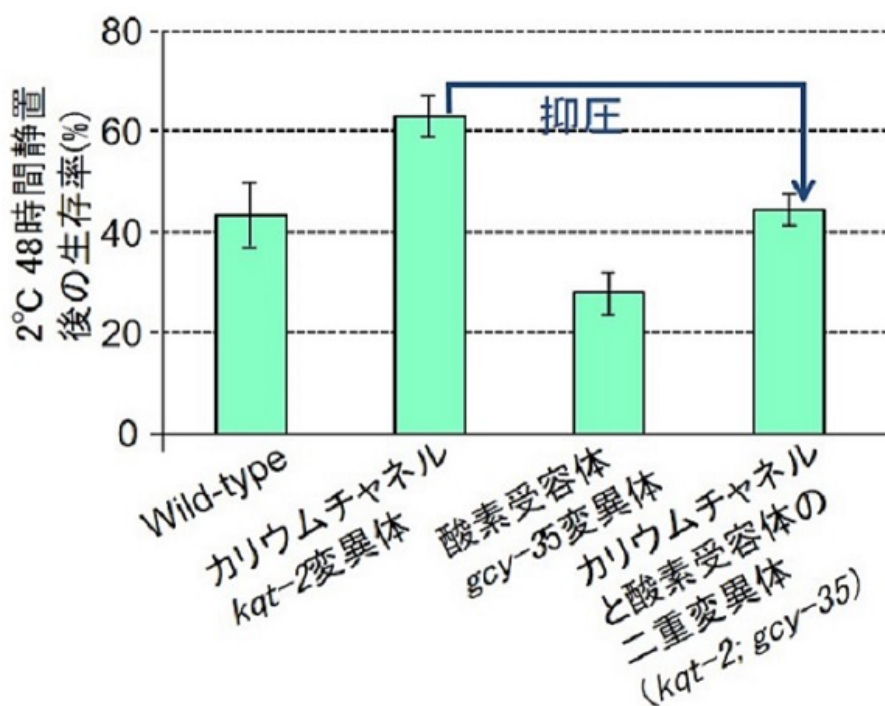


図2 カリウムチャンネル変異体と酸素受容体の変異体の低温馴化

25°C飼育後、15°Cに3時間置いた後に2°Cに48時間静置した個体の生存率。カリウムチャンネル変異体と酸素受容体変異体において低温馴化の異常がみられ、酸素受容体の変異により、カリウムチャンネル変異体の温度受容ニューロンの異常が抑圧された。

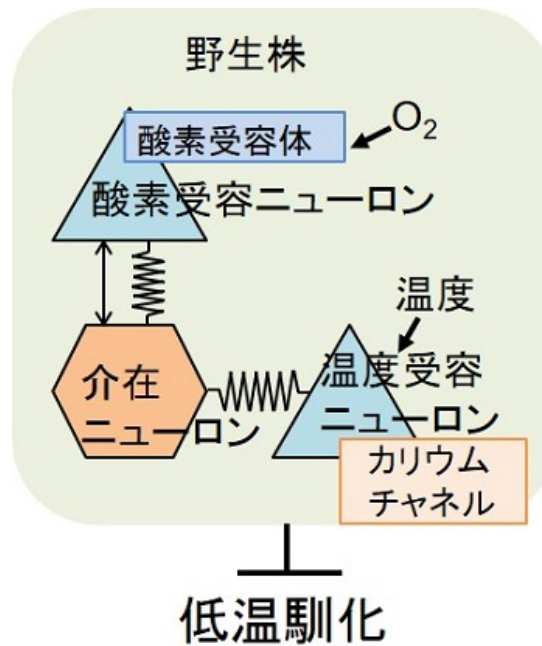


図3 温度と酸素、2つの情報の統合に関わる神経回路モデル

酸素受容ニューロンからの酸素情報が介在ニューロンを介して、ADL温度受容ニューロンの神経活動に影響を与えることによって、低温馴化を変化させる。

#### 発表論文

Okahata M., Wei A. D., Ohta A., **Kuhara A.**

Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in *Caenorhabditis elegans*  
 Science Advances, 5, eaav3631, 2019

#### 参考文献

1. Ohta, A., Ujisawa, T., Sonoda, S., Kuhara, A.

Light and pheromone-sensing neurons regulate cold habituation through insulin signaling in *C. elegans*.  
 Nature commun. 5, 4412, 1-12, 2014

2. Sonoda S., Ohta, A., Maruo, A., Ujisawa, T., Kuhara, A.

Sperm affects head sensory neuron in temperature tolerance of *Caenorhabditis elegans*.  
 Cell Reports, 16, 1, 56-65, 2016.

3. Ujisawa T., Ohta A., li T., Minakuchi Y., Toyoda A., li M., Kuhara A.

Endoribonuclease ENDU-2 regulates multiple traits including cold tolerance via cell autonomous and nonautonomous controls in *C. elegans*  
 PNAS, 115, 35, 8823-8828, 2018

4. 藤田茉優, 大西康平, 太田茜, 久原篤 低温耐性を司る組織ネットワーク

月刊「細胞」特集 低温の生物学と医学, 50(9), 8(464)-11(467), 2018