

ニューロンにおける DNA 倍数化の分子機構の解析

Analysis of DNA polyploidization in neuron

福岡女子大学 松尾亮太

ナメクジやアメフラシなどの軟体動物腹足類では、脳に巨大なニューロンが多数存在し、それらのゲノム DNA は大幅に増幅していることが知られている。人々にとって身近な動物であるナメクジも、腹足類の一種であり、成体であっても体は大きくなり続ける。ナメクジでは、体の成長に伴って、核ゲノム DNA が増幅され、同時にニューロンのサイズも大きくなることが知られている (Yamagishi et al., 2011)。さらに、DNA の増幅は、特定のゲノム部位の局所的な増幅ではなくゲノム全体の倍数化であり、ニューロンによっては 11~12 回の倍数化を繰り返すことで 10,000 倍体以上に相当するゲノムを持つ場合もある (Yamagishi et al., 2012)。つまり、エサを十分に与えられて体が大きくなると、脳のニューロンは DNA を繰り返し倍増させることで転写産物を増やし、体腔容積の増大に応じたニューロホルモンの増産や神経投射領域の拡大に対応していると考えられる。しかしながら、(1) ニューロンが何を感じて DNA 増幅を起こすのか、(2) ゲノム DNA が一様に増幅される場合、転写産物量も相似拡大的に一様に増えるのか、といった点が依然として不明である。そこで本研究では、ニューロンにおける DNA 倍数化に関して未解明である以下の 2 点について取り組んだ。

1. 体液中に含まれる、栄養状態を反映する因子によって直接的にニューロンで DNA 増幅が引き起こされるのか、あるいは末梢器官への神経投射を介して何らかの逆行性シグナルを受けることによって引き起こされるのか、「脳まるごと移植」技術を用いて明らかにする。
2. ゲノム DNA が増幅したニューロンにおいて転写されている mRNA の中で、体の成長に伴って他と比べて著しく増えているようなものや、反対に増加しないものは無いのか、トランスクリプトーム解析等を利用して明らかにする。

1.では、個体から摘出した脳を、他の個体 (ホストナメクジ) の体腔内に移植し、ホストナメクジにエサを十分に与えて成長させる。もし、個体の栄養状態を反映する何らかの因子に直接反応することで、ニューロンでの DNA 増幅が引き起こされるのであれば、同じ体液の影響下にある移植脳でも、ホストの脳と同様に DNA 増幅の頻度が上昇することが予想される。一方、末梢臓器等への神経投射を介して得られる何らかの逆行性シグナルによって DNA 増幅が引き起こされるのであれば、神経支配を欠く移植脳では、DNA 増幅の頻度がホストナメクジの栄養状態や成長と無関係であることが予想される。結果は、移植脳における DNA 増幅の頻度はホストの栄養状態とは無関係であることが分かった。また、別に行った神経切断実験により、末梢臓器への神経支配を断られると、ニューロンでの DNA 増幅頻度が著しく低下することも示した。従って、ニューロンにおける DNA 増幅には、投射先の臓器等からの何らかの逆行性シグナルが必要であることが示唆された (Matsuo et al., 2013)。

2.においては先ず、NUF peptide と LYP peptide という、ともにニューロペプチドをコードし、完全に同じニューロン群で発現する 2 つの遺伝子に着目した。エサを十分に与えて成長を促進させ、DNA 倍数化を起こさせた場合、NUF peptide mRNA は発現増加を示すが、他方の LYP peptide mRNA は発現量のわずかな低下を示した。これは、増幅した同じ鋳型 DNA から転写される 2 つの遺伝子が、転写時、あるいは転写後のレベルで異なる調節を受けていることを意味している。さらに、現在は、ナメクジの脳において最も巨大な運動ニューロンである visceral giant cell (VGC) に着目している。DNA 増幅を促進させた VGC における全 mRNA の発現プロファイルが、絶食により DNA 増幅を抑制した VGC のものとどのように異なるかを調べている。DNA 倍数化により、果たして全転写産物が同じ割合で一斉に増えるのかどうか、より網羅的な解析を進めている。