研究テーマ ショウジョウバエを用いた行動リズム変異体の探索

所属 理学部

助教 森岡 絵里
https://researchmap.jp/80756122

研究分野	時間生物学、生理学、神経科学
キーワード	ショウジョウバエ、体内時計、概日時計、歩行活動リズム

研究室URL：

研究の背景および目的

約24時間の体内時計は、時計遺伝子の転写翻訳フィードバックループにより制御されている（2017年ノーベル医学生理学賞研究）が、この分子振動がどのような細胞生理メカニズムを介して個体レベルの行動リズムを形成しているのかは不明な点が多い。時計遺伝子が初めて同定された生物であるショウジョウバエは、任意の細胞・組織で任意の遺伝子を簡単にノックダウンでき、一度に100以上の個体の行動リズムを自動記録できる。これを利用して、行動リズムに影響を及ぼす遺伝子をスクリーニングしている。

■主な研究内容

哺乳類の体内時計中枢は脳内の視交叉上核と呼ばれる神経核であるが、ショウジョウバエの体内時計中枢も脳内に存在し、わずか十数個の中枢時計ニューロンであることが知られている。この中枢時計ニューロン特異的に、細胞内イオン濃度調節にかかわるイオン輸送体に対するRNAiを発現させ、行動リズム（歩行活動リズム）を記録した。その結果、ミトコンドリア内膜に存在するカチオン交換輸送体（LETM1）のノックダウンにより、行動リズムの周期が長くなることを見出した。このLETM1ノックダウンが時計遺伝子振動や細胞内イオン濃度リズムにどのような影響を及ぼすかについて、ショウジョウバエだけでなく、ラットの時計中枢ニューロンやモデル細胞を用いて詳細に調べることにより、LETM1が時計遺伝子振動や細胞内イオン濃度リズム形成に不可欠であることを明らかにした。

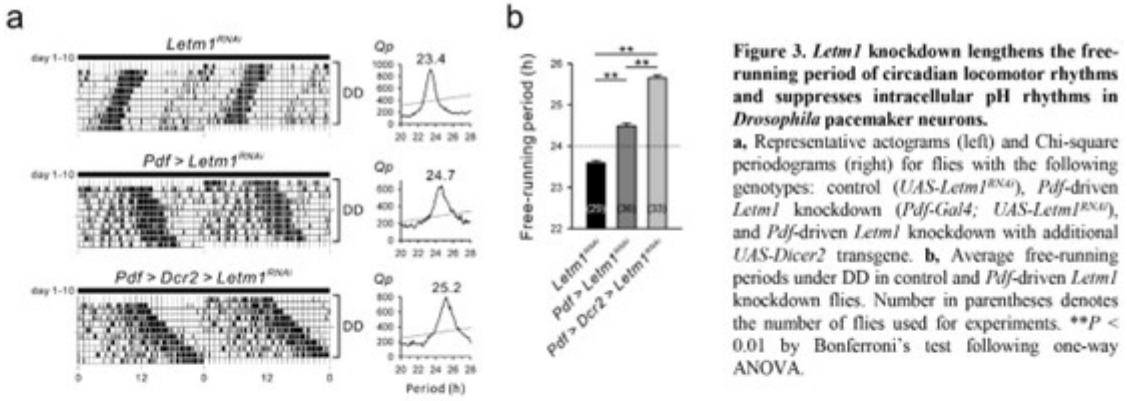

Figure 3. *Letm1* knockdown lengthens the free-running period of circadian locomotor rhythms and suppresses intracellular pH rhythms in *Drosophila* pacemaker neurons.
a, Representative actograms (left) and Chi-square periodograms (right) for flies with the following genotypes: control (*UAS-Letm1*^{RNAi}), *Pdf*-driven *Letm1* knockdown (*Pdf-Gal4; UAS-Letm1*^{RNAi}), and *Pdf*-driven *Letm1* knockdown with additional *UAS-Dicer2* transgene. **b,** Average free-running periods under DD in control and *Pdf*-driven *Letm1* knockdown flies. Number in parentheses denotes the number of flies used for experiments. $^{**}P < 0.01$ by Bonferroni's test following one-way ANOVA.

出典：Morioka E, Kasuga Y, Kanda Y, Moritama S, Koizumi H, Yoshikawa T, Miura N, Ikeda M, Higashida H, Holmes TC and Ikeda M. (2022) Mitochondrial LETM1 drives ionic and molecular clock rhythms in circadian pacemaker neurons. *Cell Reports* 39: 110787. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110787.

期待される効果・応用分野

ショウジョウバエのスクリーニングで見つかった遺伝子をきっかけとして、哺乳類でも体内時計に影響を及ぼすかどうかを検証することにより、生物種を越えたメカニズムの発見に至る可能性があります。
ヒトの病気の原因遺伝子の70-80%は、ショウジョウバエにも存在すると言われています。動物倫理の対象外であるショウジョウバエは、哺乳動物モデルの代替実験材料として有用な手段になりえます。

■共同研究・特許など