HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	線虫C. elegansの低温耐性・馴化における全身周回性の神経回路による腸の脂肪蓄積の制御
Author(s)	山城, 芹奈; 寺西, 宏顕; 本村, 晴佳; 太田, 茜; 久原, 篤
Citation	低温科学, 81, 19-26
Issue Date	2023-03-20
DOI	10.14943/lowtemsci.81.19
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89122
Type	bulletin (article)
Note	第一章：変温動物
File Information	03_p019-026_LT81.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

低温科学 81 （2023） 19-26
doi: 10.14943/lowtemsci. 81. 19

線虫 *C. elegans* の低温耐性・馴化における全身周回性の神経回路による腸の脂肪蓄積の制御

山城　芹奈[1)]，寺西　宏顕[2)]，本村　晴佳[3)]，太田　茜[4)]，久原　篤[5)]

2022 年 9 月 26 日受付，2023 年 1 月 10 日受理

動物の寒冷適応戦略の解析モデルとして使われている線虫 *C. elegans* の低温応答・低温耐性に関する最新の研究を紹介する．*C. elegans* は，そのエレガントな姿に引けを取らないほど古典的な遺伝学に力強い長所があり，それに加えて，最新の全脳イメージングや，個体が持つ 302 個の全ての神経細胞の単一ニューロン トランスクリプトームデータベースなど，最先端の学術ソースを兼ね備える究極のモデル動物である．本稿では，*C. elegans* が示す低温耐性と温度馴化における，温度受容から低温耐性までの分子と組織のネットワーク機構に関する最新の知見を概説する．シンプルな動物の低温耐性から次々と見つかってきた，予期せぬ分子と組織を介した低温耐性の制御機構には，分野外の読者も興味を惹かれるであろう．

Regulation of intestinal fat accumulation by whole-body circular neural circuits during cold tolerance and acclimation in nematode *C. elegans*

Serina Yamashiro[1], Hiroaki Teranishi[2], Haruka Motomura[3], Akane Ohta[4] and Atsushi Kuhara[5]

As a model for analyzing cold tolerance and acclimation strategies in animals, we introduce the latest research on cold response and cold tolerance in the nematode *C. elegans*. *C. elegans* is one of the ultimate model animals, combining the classic strengths of powerful genetics that are second to none in its elegant appearance, with the latest scientific resources, including whole brain imaging and a transcriptome database of all 302 single neurons in the animal. This paper outlines the recent study of the molecular and tissue networks underlying the cold tolerance and temperature acclimation of *C. elegans*. Even those the person outside the field will be fascinated by the unexpected molecular and tissue-mediated regulatory mechanisms of cold tolerance that have been discovered in a simple model.

キーワード：線虫，低温耐性，温度馴化，神経回路
C. elegans, cold tolerance, temperature acclimation, neural circuit

連絡先
久原　篤，太田　茜
甲南大学理工学部生物学科
〒658-8501　兵庫県神戸市東灘区岡本 8-9-1
Tel. 078-435-2539
e-mail：atsushi_kuhara@me.com（久原），o_akaneiro@me.com（太田）
１－３）甲南大学大学院自然科学研究科，統合ニューロバイオロジー研究所
Graduate School of Natural Science, Konan University; Institute for Integrative Neurobiology. 1-3: These authors are equally contributed
４）統合ニューロバイオロジー研究所，甲南大学理工学部生物学科
Institute for Integrative Neurobiology; Faculty of Science and Engineering, Konan University
５）甲南大学大学院自然科学研究科，統合ニューロバイオロジー研究所，甲南大学理工学部生物学科，PRIME, AMED
Graduate School of Natural Science, Konan University; Institute for Integrative Neurobiology; Faculty of Science and Engineering, Konan University; PRIME, AMED

1．はじめに

環境情報の中でも温度は常に存在するため，温度に対する応答や記憶，そして耐性の分子機構の解明は現代社会の重要な課題である．動物は環境中の温度に対して様々な応答をすることで，時々刻々と変化する温度環境で生存や繁栄することができる．一方で，動物の温度への応答や耐性の分子や組織のメカニズムには未知の点が残されている．本稿では，シンプルな実験動物である線虫 *C. elegans* をモデル実験系とした，低温耐性や温度馴化に関わる分子と組織のネットワークについて，最新の知見をもとに概説する．

2．線虫 *C. elegans* とその神経系

線虫 *C. elegans* は，個体，細胞ネットワーク，個々の細胞，遺伝子（分子）という 4 つの階層レベルにおいて，生命理学の基本原理の解析に適したモデル動物である．*C. elegans* は，体長が約 1 mm の土壌中に生育する非寄生性の線虫で，20℃で約 3.5 日間で卵から成虫になるため生活環は短い．多くの個体が雌雄同体で自家受精により増殖するため，子のゲノムは親のクローンであることが多く，野生株に限らず変異体の系統維持も容易である．さらに，0.1％の頻度で自然に出現する雄を利用して雌雄同体と交配することが可能であり，雄の発生確率もヒートショックなどにより高めることができる．1960 年代から遺伝学解析の実験材料として用いられてきたため，変異体系統のストックバンクも充実しており，遺伝学的解析に適している（Brenner, 1974）．遺伝子導入には，特別なベクターを必要とせず，成虫の生殖巣に特定の遺伝子の ORF を含む PCR フラグメントを注入するだけで，その遺伝子が発現するトランスジェニック系統を確立することができる．多くの場合は，およそ 1 週間あれば，遺伝子導入からトランスジェニック系統の確立までを行うことが可能である．

C. elegans の体は透明で，雌雄同体は 959 個の体細胞で構成されている．それらの体細胞のうち，302 個が神経細胞（ニューロン）である．*C. elegans* の全身を頭部から尾部までを約 3 万枚の切片にし，電子顕微鏡で写真を撮影し，コンピューター内で再構築することで，全神経細胞間の約 7000 個の化学シナプス及びギャップ結合が明らかにされている（White et al., 1986）．*C. elegans* の神経細胞は雌雄同体では 302 個，雄では 385 個であり，雌雄同体が持っているニューロンのほとんどを雄も持っている．一方で，各神経細胞のシナプスやギャップ結合の接続数やパターンを調べると雄と雌雄同体で，最大で約 30％の違いがある（Cook et al., 2019）．これが雌雄同体と雄の神経情報処理の違いを生んでいる．

C. elegans のゲノムサイズはモデル動物の中でも特に小さい約 100 Mb であり，1998 年に全塩基配列が決定されている（*C. elegans* Sequencing Consortium, 1998）．ゲノム解析の結果から，全遺伝子の約 36％がヒトの遺伝子と類似した遺伝子であったため，線虫の遺伝学的解析から見つかってきた遺伝子をヒトの遺伝子解析に対応付け解析が行われることも多い．特に，線虫からヒトまで高度に保存されているが機能が未知の遺伝子なども線虫の表現型を指標に見つかってきているため，発展が期待されている（Miyara et al., 2011; Nishio et al., 2012）．雌雄同体の成虫がもつ 302 個のニューロンで特異的に発現している遺伝子のプロモーター DNA 配列に，緑色蛍光タンパク質 GFP を融合し，線虫に導入することで，特定の細胞がマークされた系統が多数作成されている．最近では，特定の細胞で蛍光タンパク質を発現させるプロモーターを多数組み合わせて，4 色の蛍光タンパク質を発現させ，302 個の神経細胞ひとつひとつをマルチカラーと位置で同定できる遺伝子導入系統が作成され，NeuroPAL（ニューロパル）系統と呼ばれている（Yemini et al., 2021）．この NeuroPAL 系統では，GFP 以外の蛍光タンパク質で全細胞を色分けしていることから，発現細胞が不明な遺伝子の GFP 融合タンパク質を NeuroPAL の系統に発現させることで，GFP とマルチカラーで色づけられた神経細胞のパターンの重なりから，目的の遺伝子がどの細胞で発現しているかを容易に同定することができようになった．光遺伝学による神経活動の測定や操作も透明な体をもつ *C. elegans* において，極めて有用なツールである（Kuhara et al., 2011）．

NeuroPAL 系統から細胞を分離させ，それらの色分けを指標にセルソーターで仕分けることで *C. elegans* の 302 個のニューロンの大部分を個別に単離することに成功している（Taylor et al., 2021）．それらの個々のニューロン群から単離された mRNA を使い 1 細胞トランスクリプトーム解析が行われ，302 の神経細胞のほぼすべてについて，各単一ニューロンで発現する遺伝子の発現レベルが定量化され，CenGEN（C. elegans Neuronal Gene Expression Network）と呼ばれるデータベースが作製された（Taylor et al., 2021）．CenGEN は，インターネット上の WEB アプリケーションとして公開されているため（https://cengen.shinyapps.io/CengenApp/），調べたい遺伝子が発現する神経細胞のリストと，特定の神経細胞での遺伝子発現量のリストを容易に入手することが可能

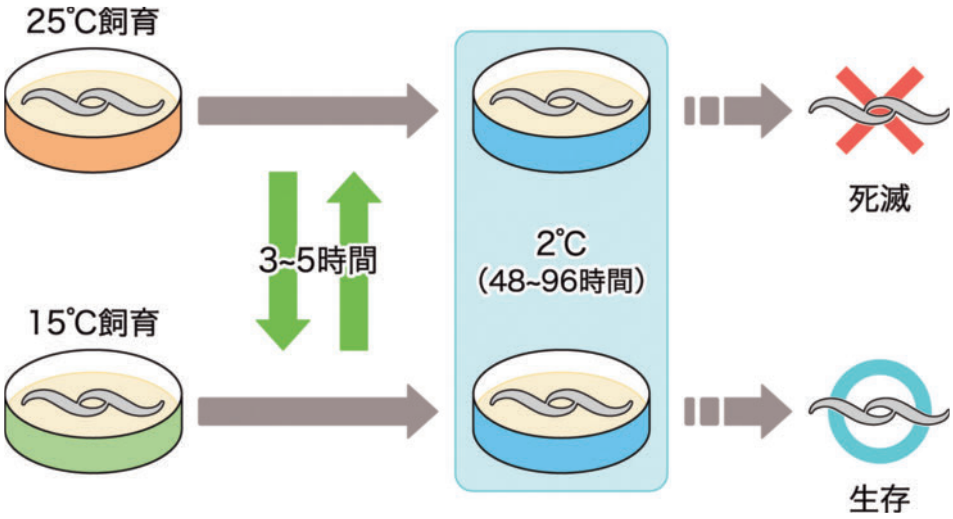

図 1：線虫 *C. elegans* の低温耐性・温度馴化
線虫 *C. elegans* の低温耐性と温度馴化現象．低温耐性とは 25℃で飼育された野生株はその後 2℃に置かれると死滅するが，15℃で飼育された個体は 2℃に置かれても生存できる現象である．温度馴化とは 15℃で飼育された個体は 3～5 時間 25℃に置かれた後，2℃に置かれると死滅するようになる．逆に 25℃で飼育された個体は 3～5 時間 15℃に置かれた後，2℃に置かれても生存できるようになる現象である．

となっている．

3．*C. elegans* の低温耐性

生物の低温耐性とは一般的に，通常の生育温度より低温の環境でも生存できる性質のことを指す．生物の低温環境に対する耐性（低温耐性）の研究は，古くから植物や昆虫で行われてきた．植物にも昆虫にも共通してみられる低温に対する耐性機構に，生体膜の不飽和脂肪酸含有量が多いこと（村上らの稿参照）や，細胞内にアミノ酸などの凍結しにくい物質をもつことなどがあげられる（泉，宇高の稿参照）．*C. elegans* の環境の温度変化への応答として温度走性や，高温環境や低温環境に対する耐性がある（Kuhara and Ohta, 2018; Ohnishi et al., 2019; Ohta and Kuhara, 2013; Okahata et al., 2022; Takeishi et al., 2020）．そのうち，温度走性と高温耐性である耐性幼虫（ダワー）の研究は 1970 年代から研究が行われており，長い歴史がある．*C. elegans* の生育温度は約 13～27℃で，それよりも高温になると大部分の個体がダワー耐性幼虫になる．耐性幼虫では体は細く，活動が鈍くなりエネルギー状態も低くなる．その一方で，*C. elegans* の低温耐性と温度馴化の主要な研究は 2010 年代以降のものであり，比較的新しい研究分野である（Okahata et al., 2022; Takeishi et al., 2020）．*C. elegans* の低温耐性とは，例えば，15℃で飼育した個体は 2℃で 48 時間の低温にも耐えられるが，25℃で飼育した個体は低温に耐えられず，死滅してしまう現象である（図 1）（Ohta et al., 2014; Ujisawa et al., 2014）．さらに，25℃で飼育した個体を 3～5 時間 15℃に置くことで，2℃で生存できるようになる低温馴化現象が見つかってきた（Okahata et al., 2016; Okahata et al., 2019）．逆に，15℃で飼育した個体を 3～5 時間 25℃に置くことで，2℃で死滅する温度馴化現象も見つかった（Motomura et al., 2022）．

これまでに *C. elegans* の低温耐性が，神経系を含む複数の組織による共同的な制御によって成立していることが少しずつ分かってきている．低温耐性において，環境の温度情報は少なくとも頭部の 3 対の温度受容ニューロンである ASJ，ADL と ASG で受容される（図 2）（Kage-Nakadai et al., 2016; Ohta et al., 2014; Takagaki et al., 2020; Ujisawa et al., 2018）．これらの温度受容ニューロンは，頭部の咽頭筋付近に細胞体があり，細胞体から頭部方向に樹状突起が伸長し，その先端には感覚繊毛構造をもつ．ASJ，ADL と ASG は温度受容ニューロンであるが，元々は，ASJ は光と化学物質を受容する感覚ニューロンとして，ADL と ASG は化学受容ニューロンとして知られていた．

温度受容ニューロン ASJ における温度受容体は未同定であるが，ASJ で受容された温度情報は，ASJ の感覚繊毛に局在している 3 種類の三量体 G タンパク質 α サブユニット（GPA-3，GPA-13，GOA-1）を介して伝達され，それらが cGMP 合成酵素であるグアニリル酸シクラーゼ ODR-1 を活性化し，ASJ 内の cGMP 濃度が上昇

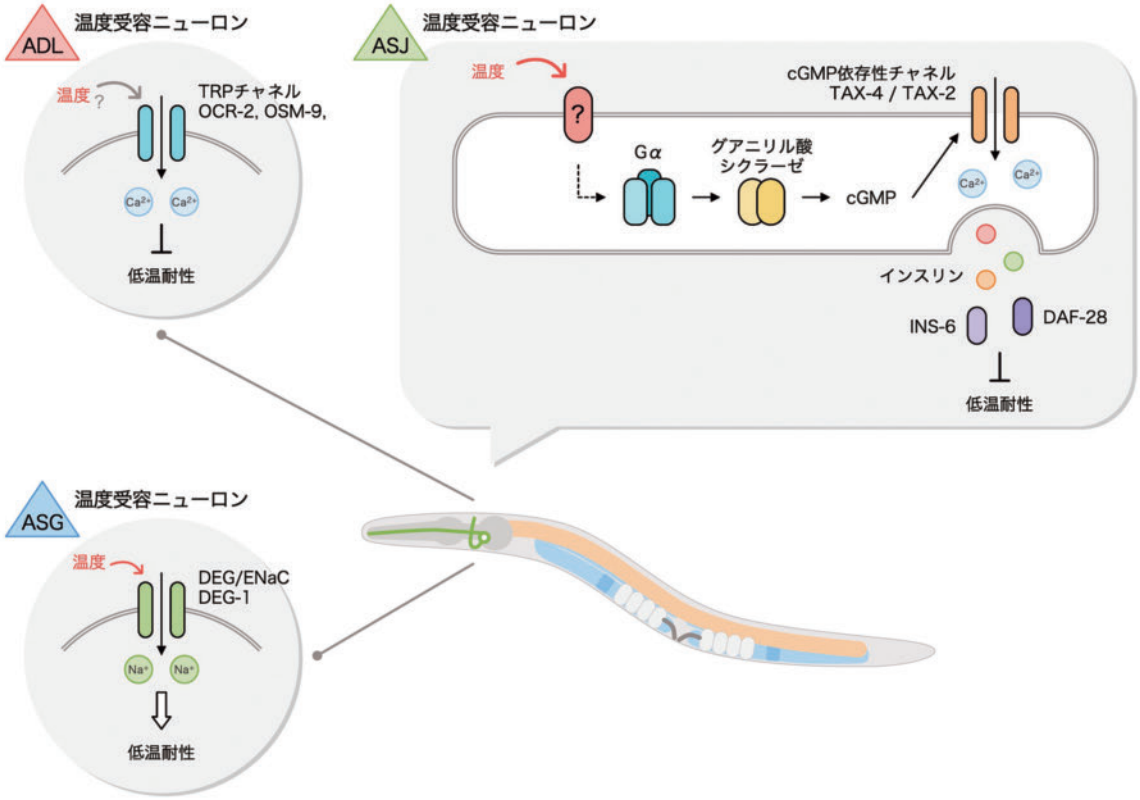

図 2：低温耐性に関わる温度受容ニューロン
頭部に存在する 3 対の温度受容ニューロン ASJ，ADL そして ASG が低温耐性に関わる．ASJ では，未同定の温度受容体で受容された温度情報が三量体 G タンパク質 α サブユニット（Gα）を通して伝達され，グアニリル酸シクラーゼを活性化することで，cGMP 依存性チャネル（TAX-4/TAX-2）を開口させる．これにより ASJ が活性化され，ASJ のシナプスからインスリンが分泌されることで低温耐性を負に制御する．ADL では，温度感受性 TPR チャネルである OSM-9 と OCR-2 が温度受容体として機能し，低温耐性を負に制御する．ASG ではメカノ受容体 DEG/ENaC である DEG-1 が温度受容体として働き，低温耐性を正に制御する．

すると cGMP 依存性チャネル TAX-4/TAX-2 を開口させることで，細胞内に陽イオンを流入させ，ASJ が活性化する（Ohta et al., 2014; Ujisawa et al., 2016）．ASJ の活動依存的に，ASJ のシナプスからインスリン様タンパク質（DAF-28 と INS-6）が分泌される．これらのインスリン様タンパク質は，腸や神経系にあるインスリン受容体 DAF-2 によって受容されることで，低温耐性を負に制御する（Ohta et al., 2014）．また，インスリン経路の下流において，腸からステロイドホルモンを介して精子関連細胞へ情報が送られ，精子が何らかの機構を介して温度受容ニューロン ASJ の神経活動を負にフィードバック制御していることが見つかっている（Sonoda et al., 2016）．ADL 温度受容ニューロンでは，温度感受性 TRP チャネルである OSM-9 と OCR-2 が温度受容体として機能する（Ohnishi et al., 2020; Okahata et al., 2019; Ujisawa et al., 2018）．一方で，OSM-9/OCR-2 の温度受容能は従来知られている温度感受性 TRP チャネルの約 1/10 しかないため，他の温度受容体の存在も考えられている（Ohnishi et al., 2020）．ASG 温度受容ニューロンでは，DEG/ENaC タイプのメカノ受容体である DEG-1 が温度を受容し，低温耐性を正に制御している（Takagaki et al., 2020）．さらに，ヒトの DEG/ENaC である MDEG1 も温度を受容していたため，線虫の研究からヒトの新たな温度受容体が見つかってきた（Takagaki et al., 2020）．

4．温度馴化を促進する全身周回性の神経回路の同定

これまでの低温耐性を指標とした解析から温度受容ニューロンにおける新規の温度受容機構が次々と見つかってきたが，その一方で，温度受容ニューロンで受け取られた温度情報が，どのような下流の神経ネットワークに影響を与え，それがどの組織を制御することで低温耐性および温度馴化の獲得や欠失が起こるのかに関しては未知の点が残されていた．そこで，ここからは，温度

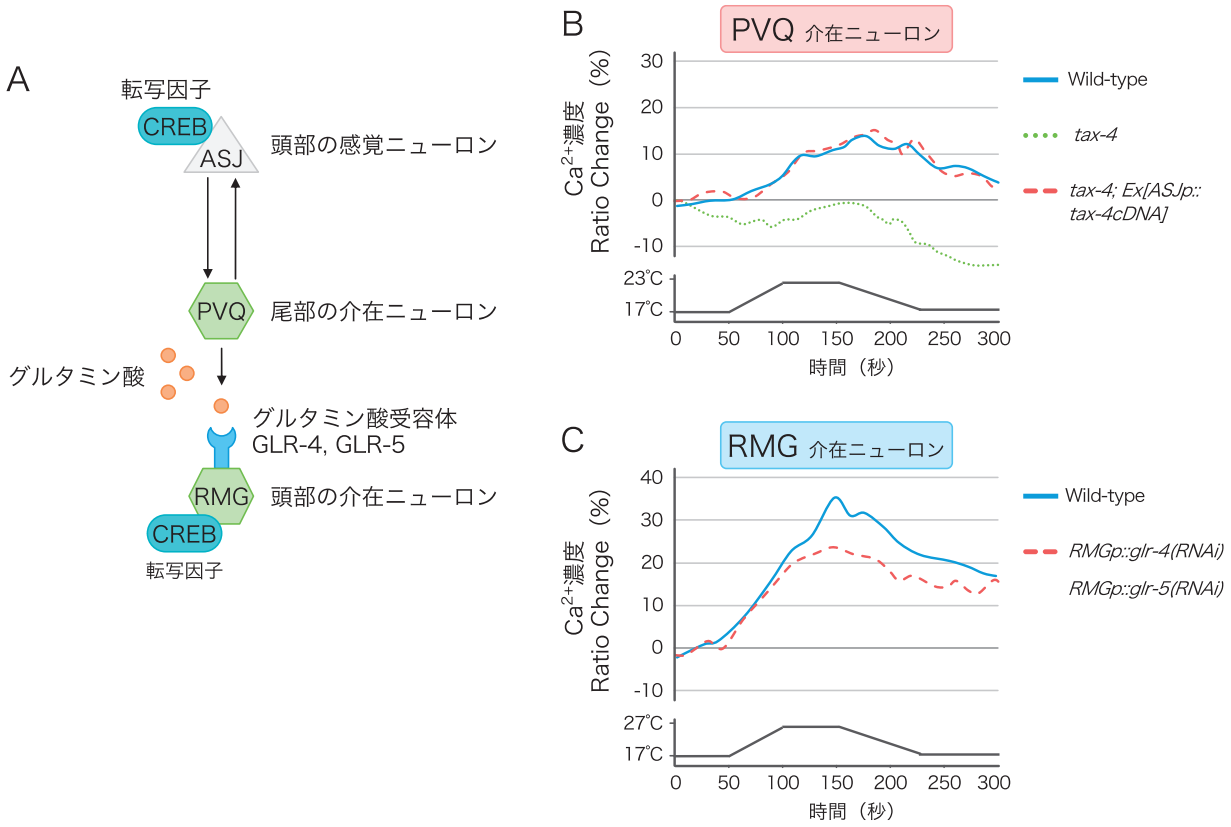

図 3：温度馴化促進の神経回路と神経活動の測定
（A）温度馴化を促進する神経回路の模式図．転写因子 CREB が ASJ 温度受容ニューロンと RMG 介在ニューロンで機能し，温度馴化の制御に関わる．ASJ 温度受容ニューロンから，PVQ 介在ニューロンを介して RMG 介在ニューロンに温度情報が伝達される．PVQ 介在ニューロンから RMG 介在ニューロンへの情報伝達はグルタミン酸によって行われる．（B）PVQ 介在ニューロンの神経活動の測定結果．*tax-4* 変異体の PVQ の神経活動は顕著に低下するが，ASJ 感覚ニューロンに *tax-4* cDNA を特異的に導入した系統（*tax-4;Ex[trx-1p::tax-4 cDNA]*）では，神経活動が野生株の PVQ と同じレベルに回復する．実験には 23℃で飼育した系統を使用した．カルシウムインジケーターにはイエローカメレオン（ycx2.60）を用いた．個体数 ≥11．（Motomura et al., 2022）（C）RMG 介在ニューロンの神経活動の測定結果．RMG のグルタミン酸受容体（GLR-4，GLR-5）をノックダウンした系統の RMG は高温時の神経活動が野生株よりも低下していた．実験には 15℃で飼育した系統を使用した．カルシウムインジケーターにはイエローカメレオン（yc3.60）を用いた．個体数 ≥18（Motomura et al., 2022）．

馴化に関する新規の神経回路と，その回路が腸の脂肪の貯蔵・動員を調整することで低温耐性と温度馴化が変化することを示した最新の論文を概説する（Motomura et al., 2022）．

低温耐性と温度馴化に神経系が関わることから，*C. elegans* からヒトまで広く保存され，記憶・学習に関わる転写因子である CREB（cAMP response element binding protein）が低温耐性と温度馴化に関わるかを調べた．CREB の機能が欠損した *crh-1* 変異体では，低温耐性は正常であったが，温度馴化が遅れていた．15℃で飼育した *crh-1* 変異体を 3 時間 25℃においても，生存率は約 50％に留まり，生存率が 0％に近づくには 18 時間要した．つまり，CREB の異常により温度馴化が遅れていた．*crh-1* 変異体の温度馴化の遅延が，どの組織における *crh-1* 遺伝子の異常によってもたらされているかを解析した．具体的には，特定の細胞でのみ遺伝子発現を誘導する様々なプロモーターを用いて，*crh-1* 変異体の特定の細胞に *crh-1* 遺伝子を発現させ，温度馴化遅延が回復するか検討した．その結果，頭部の ASJ 温度受容ニューロンと RMG 介在ニューロンで同時に *crh-1* 遺伝子を発現させた *crh-1* 変異体において正常な温度馴化が見られた．しかし，*crh-1* 変異体の ASJ もしくは RMG のどちらかに *crh-1* 遺伝子を発現させた系統では，温度馴化遅延は回復しなかった．これらのことから，野生株において，ASJ 温度受容ニューロンと RMG 介在ニューロンにおける CREB の機能が温度馴化に必須であることが分かった（図 3A）（Motomura et al., 2022）．

遺伝子によってコードされるカルシウムインジケーターを使い，ASJ 温度受容ニューロンの温度応答性をカルシウムイメージングで測定したところ，CREB は過去の飼育温度に依存して ASJ の温度感受性を変化させていた．ASJ 温度受容ニューロンと RMG 介在ニューロン

は共に頭部に存在するが，ASJ と RMG はシナプスやギャップ結合で直接繋がっていないため，神経回路レベルでの解析を進めるためには，ASJ と RMG の間を仲介するニューロンを探し出す必要があった．ASJ とも RMG とも接続しているニューロンを線虫の神経回路データベースから絞り込み，それらのニューロンにシナプス伝達を過活性化させることができるプロテインキナーゼ C（TTX-4/PKC-1）の構成的活性化遺伝子を導入した．その結果，尾部にある PVQ 介在ニューロンが過活性化している変異体において，温度馴化に異常が見られた．さらに，尾部の PVQ 介在ニューロンは，線虫全体を温度刺激した際に神経活動が上昇した．この尾部 PVQ の温度応答は，頭部の温度受容ニューロン ASJ の温度受容情報伝達に必須の cGMP 依存性チャネル TAX-4 の変異体で低下していたことから，頭部の ASJ 温度受容ニューロンが尾部の PVQ 介在ニューロンを活性化することが示唆された（図 3B）（Motomura et al., 2022）．

次に尾部の PVQ 介在ニューロンと頭部の RMG 介在ニューロンの関係を調べた．PVQ 介在ニューロンは神経伝達物質であるグルタミン酸を産生するニューロンである．PVQ のシナプス小胞にグルタミン酸を取り込む小胞性グルタミン酸輸送体 EAT-4 の機能が低下する変異体では，温度馴化が異常であった．同様に，頭部 RMG 介在ニューロンで発現するグルタミン酸受容体 GLR-4 と GLR-5 の変異体においても温度馴化の異常が見られた．さらに，RMG 介在ニューロンにおいて GLR-4 と GLR-5 の発現を抑制したところ，高温下で野生株よりも温度刺激時の RMG の神経活動が低下していた（図 3C）．これらのことから，尾部の PVQ 介在ニューロンはグルタミン酸を介して頭部の RMG 介在ニューロンに温度情報を伝達していることが分かった．つまり，頭部の ASJ 温度受容ニューロンが温度を受容すると，その情報は尾部の PVQ 介在ニューロンを介して，頭部の RMG 介在ニューロンに伝達されることが示唆された（図 3A）（Motomura et al., 2022）．

5．飼育温度によって変化する腸の脂質含量

RMG 介在ニューロンの下流でどのような生理的変化が引き起こされ，個体の温度馴化に繋がっているのかが次のクエスチョンであった．近年，線虫の寿命や摂食に関する腸の代謝の仕組みとして，神経ペプチド FLP-7 と腸にある神経ペプチド受容体 NPR-22 が，腸内のトリグリセリドリパーゼ ATGL-1 を活性化し，腸内の脂肪を分解することが報告されていた（Palamiuc et al., 2017）．そこで，それらの変異体の温度馴化を解析したところ，*flp-7* 変異体と *npr-22* 変異体において *crh-1* 変異体と同様の温度馴化の遅延が見られた（Motomura et al., 2022）．

頭部の RMG 介在ニューロンの下流でこの神経ペプチド FLP-7 の分泌が行われているかを調べるために，*flp-7* 変異体の RMG 特異的にグルタミン酸受容体 GLR-4 と GLR-5 を機能低下させる解析が行われた．この系統では，野生株の RMG 介在ニューロンで GLR-4 と GLR-5 を機能低下させた変異体と同様の温度馴化異常を示したことから，神経ペプチド FLP-7 は RMG 介在ニューロンの下流で分泌されていると考えられた（Motomura et al., 2022）．

神経ペプチド FLP-7 とその受容体 NPR-22 が温度馴化に関与していたことから，NPR-22 の下流で活性化するトリグリセリドリパーゼ ATGL-1 の解析を進めた．ATGL-1 は，脂肪滴の表面に存在する．脂肪滴に保持されているトリアシルグリセロールをジアシルグリセロールと遊離脂肪酸に分解するリパーゼである．ATGL-1 は腸で発現しており，*atgl-1* 遺伝子は 15℃飼育時よりも 25℃飼育時の方が高レベルで発現していた．ATGL-1 は脂肪を分解する活性を持つため，Oil Red O 染色と呼ばれる中性脂肪を赤色に染める色素を用いて，飼育温度の違いによる腸の脂肪量の変化を測定した．その結果，野生株では 15℃飼育時よりも 25℃飼育時の方が腸の中性脂肪の量が少なかった．これは 25℃飼育時に ATGL-1 の発現が増加し，腸の中性脂肪が分解されたためであろう（Motomura et al., 2022）．

本稿で紹介した最近の研究成果から，温度受容ニューロンを始点に，高温飼育下で頭部→尾部→頭部と全身を周回する神経回路が腸に働きかけ，脂肪量を減少させることが，線虫における飼育温度に依存した低温耐性の変化に重要であると示唆された（図 4）．

6．おわりに

本稿では，線虫 *C. elegans* の低温耐性と温度馴化について，過去の知見と最新の研究を紹介した．特に最新の全身周回性の神経回路による脳腸連関が低温耐性に関わるという発見は，低温生物学に限らず脳腸連関の研究分野においても重要な知見になるであろう．一方で，分子機構に関してはまだ多くのクエスチョンが残されている．例えば，頭部の ASJ 温度受容ニューロンと RMG 介在ニューロンにおける転写因子 CREB の標的遺伝子に

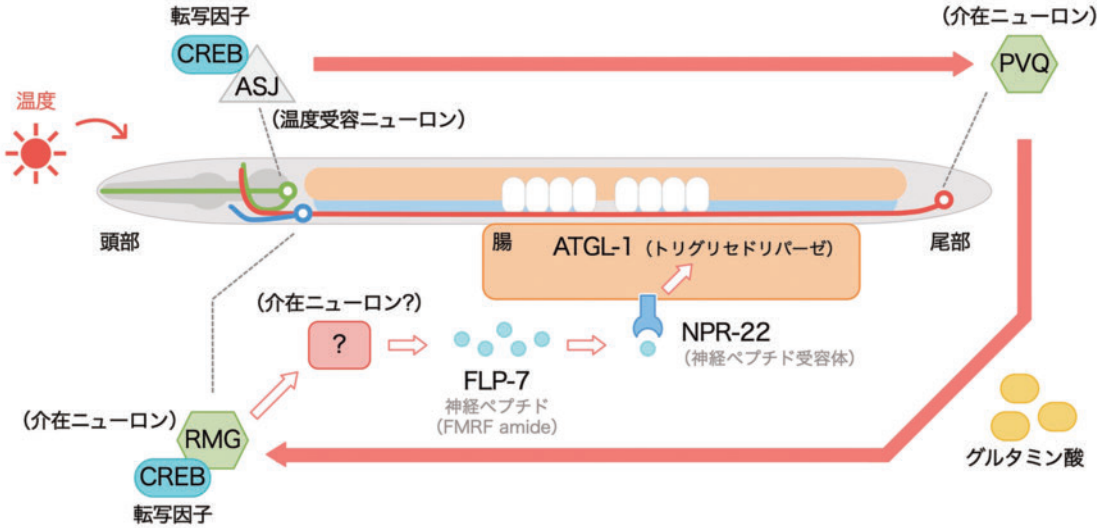

図 4：温度馴化を制御する飼育温度依存的な脳腸連関の神経回路モデル
ASJ 感覚ニューロンが温度を受容すると，PVQ 介在ニューロンからグルタミン酸を介して RMG 介在ニューロンへと情報が伝達される．温度情報を受け取った RMG は神経ペプチド FLP-7 の分泌を促し，それが腸にある受容体 NPR-22 で受容される．NPR-22 は腸のトリグリセリドリパーゼ ATGL-1 を活性化し，腸の脂肪分解が促進される（Motomura et al., 2022）.

関しては，未知であるため，次世代 DNA シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析が突破口を開く可能性がある．神経ペプチド FLP-7 の分泌細胞は不明のままであることから，どのような細胞であるか，そしてその生理的機能についても興味が湧く．さらに，温度受容ニューロン ASJ と ADL における温度受容体の同定にも大いに興味が湧く．線虫からヒトまで保存された生体調節機構は多数存在するため，今後の本研究分野の発展に期待する．

7．謝辞

本稿で紹介した研究は，甲南学園平生太郎基金科学研究奨励助成，木下記念事業団，内藤記念科学財団，武田科学振興財団，鈴木謙三記念医科学応用記念財団，G7 財団 PRIME AMED（マルチセンシング領域），日本学術振興会 KAKENHI（22H05512; 21H02534; 21K19279; 21K06275; 21J20026），持田記念医学薬学振興財団，光科学技術研究振興財団，島津科学技術振興財団，旭硝子財団，ブレインサイエンス振興財団の支援により行われた．

参考文献

Brenner, S. (1974) The genetics of Caenorhabditis elegans. *Genetics*, **77** (1), 71–94.

C. elegans Sequencing Consortium (1998) Genome sequence of the nematode C. elegans: a platform for investigating biology. *Science*, **282** (5396), 2012–2018.

Cook, S. J., T. A. Jarrell, C. A. Brittin, Y. Wang, A. E. Bloniarz, M. A. Yakovlev, K. C. Q. Nguyen, L. T. H. Tang, E. A. Bayer, J. S. Duerr, H. E. Bülow, O. Hobert, D. H. Hall and S. W. Emmons (2019) Whole-animal connectomes of both Caenorhabditis elegans sexes. *Nature*, **571** (7763), 63–71.

Kage-Nakadai, E., A. Ohta, T. Ujisawa, S. Sun, Y. Nishikawa, A. Kuhara and S. Mitani (2016) Caenorhabditis elegans homologue of Prox1/Prospero is expressed in the glia and is required for sensory behavior and cold tolerance. *Genes Cells*, **21** (9), 936–948.

Kuhara, A., N. Ohnishi, T. Shimowada and I. Mori (2011) Neural coding in a single sensory neuron controlling opposite seeking behaviours in Caenorhabditis elegans. *Nature communications*, **2**, 355.

Kuhara, A. and A. Ohta (2018) Temperature response in cold tolerance of C. elegans. *Impact*, **2018** (7), 44–46.

Miyara, A., A. Ohta, Y. Okochi, Y. Tsukada, A. Kuhara and I. Mori (2011) Novel and conserved protein macoilin is required for diverse neuronal functions in Caenorhabditis elegans. *PLoS Genetics*, **7** (5), e1001384.

Motomura, H., M. Ioroi, K. Murakami, A. Kuhara and A. Ohta (2022) Head-tail-head neural wiring underlies gut fat storage in Caenorhabditis elegans temperature acclimation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **119** (32), e2203121119.

Nishio, N., A. Mohri-Shiomi, Y. Nishida, N. Hiramatsu, E. Kodama-Namba, K. D. Kimura, A. Kuhara and I. Mori (2012) A novel and conserved protein AHO-3 is required for thermotactic plasticity associated with feeding states in Caenorhabditis elegans. *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms*, **17** (5), 365–386.

Ohnishi, K., S. Saito, T. Miura, A. Ohta, M. Tominaga, T. Sokabe and A. Kuhara (2020) OSM-9 and OCR-2 TRPV channels are accessorial warm receptors in Caenorhabditis elegans temperature acclimatisation. *Sci Rep*, **10** (1), 18566.

Ohnishi, K., N. Takagaki, M. Okahata, M. Fujita, A. Ohta and A. Kuhara (2019) Molecular and Cellular Network Systems Underlying Cold Tolerance of Caenorhabditis elegans. *Cryobiology and Cryotechnology*, **64** (2), 53–59.

Ohta, A. and A. Kuhara (2013) Molecular mechanism for trimeric G protein-coupled thermosensation and synaptic regulation in the temperature response circuit of Caenorhabditis elegans. *Neuroscience research*, **76** (3), 119–124.

Ohta, A., T. Ujisawa, S. Sonoda and A. Kuhara (2014) Light and pheromone-sensing neurons regulates cold habituation through insulin signalling in Caenorhabditis elegans. *Nat Commun*, **5**, 4412.

Okahata, M., H. Motomura, A. Ohta and A. Kuhara (2022) Molecular physiology regulating cold tolerance and acclimation of Caenorhabditis elegans. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, **98** (3), 126–139.

Okahata, M., A. Ohta, H. Mizutani, Y. Minakuchi, A. Toyoda and A. Kuhara (2016) Natural variations of cold tolerance and temperature acclimation in Caenorhabditis elegans. *J Comp Physiol B*, **186** (8), 985–998.

Okahata, M., A. D. Wei, A. Ohta and A. Kuhara (2019) Cold acclimation via the KQT-2 potassium channel is modulated by oxygen in Caenorhabditis elegans. *Sci Adv*, **5** (2), eaav3631.

Palamiuc, L., T. Noble, E. Witham, H. Ratanpal, M. Vaughan and S. Srinivasan (2017) A tachykinin-like neuroendocrine signalling axis couples central serotonin action and nutrient sensing with peripheral lipid metabolism. *Nat Commun*, **8**, 14237.

Sonoda, S., A. Ohta, A. Maruo, T. Ujisawa and A. Kuhara (2016) Sperm Affects Head Sensory Neuron in Temperature Tolerance of Caenorhabditis elegans. *Cell Rep*, **16** (1), 56–65.

Takagaki, N., A. Ohta, K. Ohnishi, A. Kawanabe, Y. Minakuchi, A. Toyoda, Y. Fujiwara and A. Kuhara (2020) The mechanoreceptor DEG-1 regulates cold tolerance in Caenorhabditis elegans. *EMBO Rep*, e48671.

Takeishi, A., N. Takagaki and A. Kuhara (2020) Temperature signaling underlying thermotaxis and cold tolerance in Caenorhabditis elegans. *J Neurogenet*, 1–12.

Taylor, S. R., G. Santpere, A. Weinreb, A. Barrett, M. B. Reilly, C. Xu, E. Varol, P. Oikonomou, L. Glenwinkel, R. McWhirter, A. Poff, M. Basavaraju, I. Rafi, E. Yemini, S. J. Cook, A. Abrams, B. Vidal, C. Cros, S. Tavazoie, N. Sestan, M. Hammarlund, O. Hobert and D. M. Miller, 3rd (2021) Molecular topography of an entire nervous system. *Cell*, **184** (16), 4329–4347 e4323.

Ujisawa, T., A. Ohta, T. Ii, Y. Minakuchi, A. Toyoda, M. Ii and A. Kuhara (2018) Endoribonuclease ENDU-2 regulates multiple traits including cold tolerance via cell autonomous and nonautonomous controls in Caenorhabditis elegans. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

Ujisawa, T., A. Ohta, O. M., S. S. and A. Kuhara (2014) Cold tolerance assay for studying cultivation-temperature-dependent cold habituation in C. elegans. *Protocol Exchange*.

Ujisawa, T., A. Ohta, M. Uda-Yagi and A. Kuhara (2016) Diverse Regulation of Temperature Sensation by Trimeric G-Protein Signaling in Caenorhabditis elegans. *PLoS One*, **11** (10), e0165518.

White, J. G., E. Southgate, J. N. Thomson and S. Brenner (1986) The structure of the nervous system of the nematode Caenorhabditis elegans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **314** (1165), 1–340.

Yemini, E., A. Lin, A. Nejatbakhsh, E. Varol, R. Sun, G. E. Mena, A. D. T. Samuel, L. Paninski, V. Venkatachalam and O. Hobert (2021) NeuroPAL: A Multicolor Atlas for Whole-Brain Neuronal Identification in C. elegans. *Cell*, **184** (1), 272–288 e211 .