

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 個体における細胞ストレス応答代謝産物の遺伝生物学的解明

2. 研究代表者： 三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

3. 研究概要

人間の体は個体発生から成長・老化過程まで栄養飢餓、感染や傷害といった様々なストレスにさらされている。本研究は、カスパーゼの活性化をストレス応答の中心に据え、その生体反応を指標にすることによって、細胞がストレスによって放出する代謝産物の実態と、カスパーゼ活性化細胞が産生する代謝産物を遺伝生化学的に解明し、生体における細胞ストレス応答・恒常性の維持機構をこれまでにない視点から解明する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究では、カスパーゼ活性化因子 *dapaf-1* の機能変異変異体ショウジョウバエが創傷刺激に対して脆弱であることを見出し、その分子メカニズムの解明に取り組んできた。その結果、創傷後に腸で特異的カスパーゼ活性化が起こり、腸でのカスパーゼ活性化抑制系では傷害刺激に高感受性を示すこと、体液の移入実験から *dapaf-1* の機能欠損変異体の創傷後の脆弱性には体液中の液性因子が関わることなどを明らかにした。また、野生型および変異体の体液のプロテオーム解析により、創傷ストレス刺激後に自然免疫系の蛋白質発現が上昇すること、メタボローム解析により、ストレスに応じて増加するメタボライトを明らかにした。カスパーゼの解析に加え、加齢に伴いプロテアソーム活性が低下することが神経変性のリスクを高めることも明らかにしている。ショウジョウバエでの解析に加え、マウスでの研究も行われ、老化脳においてカスパーゼ9が活性化すること、カスパーゼ9や *dapaf-1* ノックアウトマウスを用いて、カスパーゼ9が嗅神経細胞軸索の投射や成熟を制御することなどを明らかにした。研究は順調に進捗し、質の高い論文発表もなされている。

4-2. 今後の研究に向けて

ショウジョウバエで見出した知見を基盤として、今後はマウスの研究に展開することにより進化的に保存されたストレス応答の機構が解明されることが期待できる。カスパーゼの活性化不全を示すモデル動物は、慢性炎症時の生体応答を明らかにする上でも重要であり、慢性炎症が根底にある癌、糖尿病、神経変性などの医学分野への応用も期待できる。今回同定したメタボライトが慢性炎症のマーカーになるかどうかにも興味ある今後の課題である。

4-3. 総合的評価

カスパーゼは単にアポトーシスを実行するのみでなくプロテアソーム、リソソーム、カルパインのように細胞内プロテアーゼとしての多面的な役割を担っており、最近その普遍的な意義の解明が急速に進んでいる。本研究では細胞ストレス応答におけるカスパーゼの役割の解明を目指している。ストレス応答に関わるカスパーゼ活性化の分子メカニズムの解明に向けて研究は順調に進展していると判断できる。ショウジョウバエの体液の移入実験から液性因子の関与が明らかになり、プロテオーム解析とメタボローム解析により自然免疫系のタンパク質の発現上昇や特定のメタボライトの増加などが判明した。メタボローム解析が進展したことにより、本 CREST の目標にも一層沿ったものになってきている。