

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく
最適医療実現のための技術創出」

平成 24 年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告

三浦 正幸

東京大学大学院薬学系研究科・教授

個体における組織細胞定足数制御による恒常性維持機構の解明

§1. 研究実施体制

(1)「三浦」グループ

① 研究代表者:三浦 正幸 (東京大学、教授)

② 研究項目

・個体における組織細胞定足数制御による恒常性維持機構の解明

§ 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

研究のねらい:

発生や、成体における細胞数は、組織内のみならず全身でも調節されていて、個体全体としての恒常性を保証する定足数調節機構によって維持されていると考えられる。本研究で組織細胞定足数調節機構を制御する全身性の仕組みを明らかにすることで、発生(増殖と停止)やがん(過剰増加)、変性疾患(過剰減少)などの組織細胞数が変化する生命現象に共通の生体応答を理解することを目的としている。

これまでの研究概要:

定足数調節の基本調節は組織での細胞死と増殖であり、全身性のシグナルがいかに組織での細胞死と増殖を制御するかが問題となる。我々は、遺伝学的な研究に優れたモデル動物であるショウジョウバエを用いて生体でのカスパーゼの働きを調べてきた。この研究過程で創傷後に全身性応答がおこった結果、カスパーゼが腸細胞再生系で活性化され、成虫組織の定足数調節に関わる現象を見いだした。

組織の細胞の一部に新生がん抑制遺伝子(*scribble* や *discs large*)の変異がおこった場合は、この細胞が周りの健全な細胞による細胞競合によって除去されることで、組織を健全な細胞で保とうとする。我々が同定したショウジョウバエ *TNF/eiger* による細胞死誘導経路を探ってきたが、その過程で *eiger* が細胞競合によるがんの除去に重要な働きをすることを明らかにし、そのシグナル経路に複数のエネルギー代謝酵素が関わることを明らかにした。

研究進捗状況と成果:

腸上皮で特異的にカスパーゼ活性化を抑制した個体では、腹部創傷後におこるはずの腸上皮のアポトーシスが阻害され、中腸幹細胞の増殖が停止する。このような腸上皮の再生系が破綻した個体は腹部創傷後に死に至った。致死性の原因を探っていたところ、創傷によって全身性に作用する液性致死因子が腸上皮細胞死抑制によって産生されていることが明らかになった。全身性に作用する因子を同定するために、プロテオミクスと遺伝学を組み合わせた実験を実施している。カスパーゼ活性化変異体において創傷後に増加する体液性蛋白質に注目し、それら遺伝子の RNAi によるノックダウンを行うことで致死性因子の絞り込みを行った。

細胞死と増殖という互いに相反する生命現象が巧に相互作用することで組織細胞数の恒常性が維持されている。このメカニズムの中心には組織での細胞競合と代償性増殖とがある。ショウジョウバエ成虫原基における細胞競合に関わる *eiger* シグナルの下流因子を、遺伝子発現解析を中心に行った。具体的には、*eiger* を発現した複眼成虫原器を集め、マイクロアレイによって野生型と比較した。細胞死実行シグナルや全身性に創傷を知らせる因子の候補をこの解析から収集している。

eiger による細胞競合モデル、*eiger/scribble* 二重変異による発がんモデルを用い、細胞競合の度合い、致死性を指標にした化合物のスクリーニングを行うための実験系の構築を行っている。

今後の見通し:

腸での細胞再生系破綻による致死性候補遺伝子の作用機構を遺伝学的、細胞生物学的に明らかにしていく。さらに創傷後の腸細胞再生系への作用についても詳しく解析する。

eiger によって発現誘導される遺伝子の解析から得られた遺伝子の機能解析を細胞競合への関わり、全身性応答への関わりに注目し遺伝学的に行う。

化合物のスクリーニングの系を確立し、実施する。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

1. Takeishi, Asuka; Kuranaga, Erina; Tonoki, Ayako; Misaki, Kazuyo; Yonemura, Shigenobu; Kanuka, Hiroataka; Miura, Masayuki. Homeostatic Epithelial Renewal in the Gut Is Required for Dampening a Fatal Systemic Wound Response in *Drosophila*. Cell Rep. 2013, 3(3), p. 919-930. (DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.022)