

「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

H25 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 (東京大学大学院薬学系研究科、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. 研究実施の概要

動物発生過程の組織構築では、組織を構成する細胞数(組織細胞定足数)が決められ、細胞の大きさ制御とともに適切な組織サイズに作られる。正常発生に加え、組織再生時にも組織細胞定足数は厳密な制御を受ける。発生中の幼虫に存在するショウジョウバエ成虫原基(成虫上皮組織の基になる細胞集団)は、組織傷害に対して再生可能な組織であり、遺伝学的な研究に適した動物における再生モデルとして有名である。発生や再生時に過不足なく組織細胞定足数が決まる仕組みには、その基盤に組織細胞定足数を感知して制御する全身性の仕組みがあると考えられるがその分子機構は明らかになっていない。さらに成体においても、増殖可能な組織や細胞再生系では、健常時あるいは生理的に寛容なストレス刺激に応答して、細胞死がおこるとともに代償性に細胞が増殖し、必要な細胞を補充させることで定足数の維持を行っていると考えられる。しかし、許容範囲を超えた細胞死、増殖がおこった場合には、恒常性を維持させるための組織細胞定足数制御が十分に機能せず、全身性の生体反応が起きて慢性的な疾患状態や場合によっては個体死に陥ると考えられる。本研究は、生体がおもつ細胞集団・社会の形成や恒常性維持機構を組織細胞定足数の調節という観点から明らかにすることを目標にしている。この目標を達成するために、以下の項目に関して研究を進めている。

1. 【細胞傷害によって引きおこされる全身性の組織細胞定足数調節機構の解明】

ショウジョウバエ成虫腹部表皮創傷後に腸上皮でカスパーゼが活性化され、腸幹細胞の活性化により定足数が保たれる。表皮創傷から腸上皮でのカスパーゼ活性化に至るシグナル経路を明らかにするための遺伝学的スクリーニング法を検討した。幼虫翅成虫原基に創傷を加えた場合においては、創傷部位とは離れた組織で応答する遺伝子が同定されてきた。さらに組織間相互作用に関わる遺伝子のスクリーニングを行うために、遺伝学的な条件付き細胞除去法を用いた成虫原基再生系を構築した。

2. 【組織形成時の細胞定足数調節機構とその破綻による全身性応答】

発生中のショウジョウバエ組織の細胞数を定量的に計測する系の構築を行った。

3. 【ケミカルジェネティクスによる定足数調節機構の解明】

ショウジョウバエ細胞死変異体では、内因性因子による自然免疫の恒常的活性化が進化的に保存された Toll 経路を介しておこることを明らかにした。さらに、体液のメタボローム解析からメチオニンサイクルの代謝が細胞死不全や、組織傷害に応じて変化することを見いだした。

4. 【定足数制御機構のほ乳類での解析】

アポトーシス欠損マウスにおける細胞死が、脳発生初期のシグナルセンター領域のサイズ制御に関わることが明らかになってきた。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Nonomura, Keiko; Yamaguchi, Yoshifumi; Hamachi, Misato; Koike, Masato; Uchiyama, Yasuo; Nakazato, Kenichi; Mochizuki, Atsushi; Sakaue-Sawano, Asako; Miyawaki, Atsushi; Yoshida, Hiroki; Kuida, Keisuke; Miura, Masayuki. Local apoptosis modulates early mammalian brain development through the elimination of morphogen-producing cells. *Dev. Cell* 2013, 27(6), 621-634. (DOI: 10.1016/j.devcel.2013.11.015)
2. Ming, Ming; Obata, Fumiaki; Kuranaga, Erina; Miura, Masayuki. Persephone/Spätzle pathogen sensors mediate the activation of Toll receptor signaling in response to endogenous danger signals in apoptosis-deficient *Drosophila*. *J. Biol. Chem.* 2014, 289(11), 7558-7568. (DOI: 10.1074/jbc.M113.543884)