

「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

H26 年度 実績報告書

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

体が作られる発生過程において、組織の大きさは、細胞数（組織細胞定足数）と組織細胞の大きさ制御によって適切なサイズに作られる。発生に限らず発生中のショウジョウバエ成虫原基に傷害がおこると、もとのサイズに再生する。このよう発生や再生時に過不足なく組織細胞定足数を制御する仕組みには全身性制御機構の発動が重要で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。組織細胞定足数の制御は成体においても重要である。造血系、腸上皮、皮膚といった細胞再生系では、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や増殖がおこった場合には、恒常性を維持させるために働いていた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、慢性的な疾患状態や個体死に至ると考えられる。本研究は、生体がもつ細胞集団・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、以下の項目についての研究を行っている。

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】

ショウジョウバエ表皮創傷後に腸上皮のカスパーゼが活性化されることに加え、サイトカインUpd-3の発現上昇が観察された。散発的に起こるカスパーゼ活性化に対してUpd-3の活性化は腸上皮に広範におこるため、創傷時の腸の応答を見る上で有効である。

ショウジョウバエ成虫原基にて遺伝学的な条件付き細胞除去法を用いた再生系を構築した。この新たに構築した再生実験系は細胞死誘導を行った組織とは独立に、任意の組織での遺伝子操作が可能な系である。

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定足数を見る評価系として、翅成虫原基から形成される成虫翅のサイズ測定、細胞数計測系を構築した。左右サイズの安定性を示す指標としてFluctuating Asymmetry (FA)を導入した解析を取り入れ、細胞死抑制での影響を解析している。

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】

ショウジョウバエ成虫原基の再生系や成虫の腸の定足数制御にメチオニン代謝が重要であるとの知見が得られた。

4. 【定足数制御機構のほ乳類での解析】

マウス神経管形成時は大量の細胞死が認められる特徴的な発生ステージであり、栄養や酸素供給を初めとする様々な胎児環境の変化が母体と胎盤でつながることによってもたらされる時期である。この時期に急激な代謝変化が胎児でおこっていることを見いだした。

カスパーゼ1はIL-1 β のみならずストレスを受けた細胞からの様々なunconventional secretionに関わっている。全身性の組織間シグナル伝達を理解する上で、カスパーゼ1の活性化機構、サイトカイン分泌機構の理解は重要である。カスパー

一ゼ 1 活性化を生細胞で検出する系を構築し、その活性化が all or none でおこることを明らかにした。

代表的な論文

Liu, T., Yamaguchi, Y., Shirasaki, Y., Shikada, K., Yamagishi, M., Hoshino, K., Kaisho, T., Takemoto, K., Suzuki, T., Kuranaga, E., Ohara, O., and Miura, M.: Single-cell imaging of caspase-1 dynamics reveals an all-or-none inflammasome signaling response. *Cell Rep.* 8, 974-982, 2014, doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.012.

Obata, F., Kuranaga, E., Tomioka, K., Ming, M., Takeishi, A., Chen, C-H., Soga, T., and Miura, M.: Necrosis-driven systemic immune response alters SAM metabolism through the FOXO-GNMT axis. *Cell Rep.* 7, 821-833, 2014, doi: 10.1016/j.celrep.2014.03.046.

Shiraki, N., Shiraki, Y., Tsuyama, T., Obata, F., Miura, M., Nagae, G., Aburatani, H., Kume, K., Endo, F., and Kume, S.: Methionine metabolism regulates maintenance and differentiation of human pluripotent stem cells. *Cell Metab.* 19, 780-794, 2014, doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.017.