

「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 26 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

西田 栄介

京都大学大学院生命科学研究科  
教授

組織・個体・次世代の恒常性を制御するシグナル伝達システムの解明

## § 1. 研究実施体制

(1)「西田」グループ

① 研究代表者:西田 栄介 (京都大学大学院生命科学研究科、教授)

② 研究項目

【Ⅰ】組織・器官の形成と恒常性維持を制御する細胞間・組織間シグナル伝達システムの  
解明

(1) 腸上皮の恒常性ならびに腸による他組織恒常性の維持機構

(2) 気管上皮組織の恒常性維持機構

【Ⅱ】環境ストレスに対する個体レベルでの適応機構を制御する組織間シグナル伝達シ  
ステムの解明

(1) 熱産生恒常性の基盤となる組織間シグナル伝達システムの解明

(2) 環境因子によるストレス耐性獲得に関わる組織間コミュニケーションと次世代への継  
承機構

(2)「山本」グループ

① 主たる共同研究者:山本 拓也 (京都大学 iPS 細胞研究所、特定拠点助教)

② 研究項目

【Ⅲ】シグナルネットワークシステム構成因子の同定法の開発

## § 2. 研究実施の概要

本研究は、細胞間・組織間コミュニケーションをシグナル伝達機構の協調的な作用という観点から解析し、生体応答機構を『シグナル伝達システム』として捉え、環境因子の変化によっても一定に保たれる仕組み、並びに、環境因子の変化に適応する生体の仕組みを明らかにすることを目指している。すなわち、【Ⅰ】組織・器官の形成と恒常性維持を制御する細胞間・組織間シグナル伝達システムの解明と【Ⅱ】環境ストレスに対する個体レベルでの適応機構を制御する組織間シグナル伝達システムの解明を目標とする。研究項目【Ⅰ】に関しては、環境因子の変化により影響を受けやすい二つの上皮組織に焦点を当て、(1)腸上皮恒常性ならびに腸による他組織恒常性の維持機構、(2)気管上皮組織の恒常性維持機構、の解明を目指す。研究項目【Ⅱ】に関しては、第一に、ベージュ/褐色脂肪組織に焦点を当て、熱産生恒常性の維持の基盤となる組織間シグナル伝達システムの解明を目指す。第二に、線虫を用いて、個体のストレス耐性獲得に関わる組織間コミュニケーションと次世代への継承機構の解明を目指す。さらに、全研究項目と関連して、恒常性を制御する因子を効率よく同定し、シグナル伝達経路の新規相互作用や作用機序を予測するために、【Ⅲ】シグナルネットワークシステム構成因子の同定法の開発を目指す。

本年度は、項目【Ⅰ】-(1)に関して、*in vivo* の腸上皮恒常性維持機構を研究するためのアプローチとして独自に開発した、マウス腸上皮組織へ遺伝子を導入する方法 (iGT: intestine-specific Gene Transfer) を用いて、Hippo 経路が幹細胞・前駆細胞の増殖と分化細胞の一種である杯細胞への分化の双方を制御していることを明らかにした(Imajo et al., Nat. Cell Biol. 1, 7-19 (2015).)。さらに、項目【Ⅰ】-(2)に関して、気管上皮組織の多繊毛細胞分化において、Mab2113 が Notch シグナル経路の下流で重要な役割を果たしていることを明らかにした(Takahashi et al., Nat. Commun. 6, 6017 (2015).)。項目【Ⅱ】に関しては、これまでに我々が得ている予備的な結果の詳細な解析を進めるとともに、次年度以降に行う実験系のセットアップと予備実験を主体に行った。項目【Ⅲ】に関しては、シグナル伝達経路の重要な構成因子のひとつである転写因子に着目し、遺伝子発現データからどのような転写因子が関与しているのかを予測するプログラムの改良を行った。