

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者： 三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科）
4. 研究開発の成果

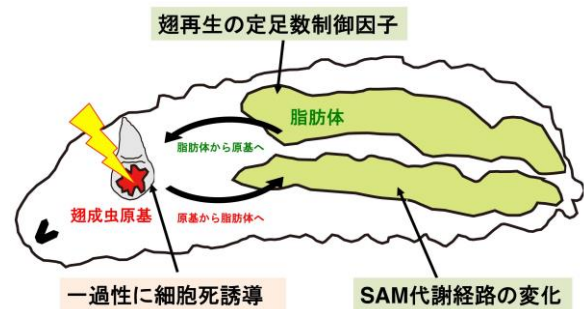
【細胞傷害によって引き起こされる全身性の組織細胞定足数調節機構の解明】

1-1) 組織傷害による細胞再生系賦活化による定足数制御

表皮創傷によって誘導される腸上皮の応答として、サイトカインUpd3の発現が良い指標となることが判った。現在腸の細胞再生系への寄与を解析している。

1-2) 傷害部位の組織細胞定足数制御と傷害による全身性応答

ショウジョウバエ翅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。温度感受性のジフテリア毒素(DT-A^{ts})を翅成虫原基の将来翅になる部分で発現させ、飼育温度を 29℃から 18℃に変えることによって一過性に翅になる上皮細胞を傷害する。その後、飼育温度を 29℃に戻し発生を続けると組織細胞定足数制御が発動し、組織傷害を誘導しなかった個体と同じサイズの翅が形成される実験系が構築された。組織傷害によって脂肪体での SAM 代謝が変化することがわかり、脂肪体での SAM 代謝酵素を遺伝学的に操作すると翅の再生が阻害された。脂肪体での SAM 代謝酵素の操作は正常発生での翅形成には何ら影響を与えないことから、翅成虫原基の傷害から再生にいたる組織間応答に特異的に SAM 代謝に関わることが考えられる（論文投稿中）。組織傷害から何らかのシグナルが脂肪体に伝わり SAM 代謝を変化させ、その下流で翅成虫原基の再生を制御する仕組みの存在が明らかになった。



【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】

正常発生で作られる翅サイズを安定化する機構にカスパーゼが働くことがわかった。

【ケミカルジェネティクスによる定足数調節機構の解明】

ショウジョウバエの解析で脂肪体 SAM 代謝が様々な部位の組織傷害に反応して変動することが明らかになった。予期せぬ展開として、SAM 代謝促進が食事制限による寿命延長の鍵となる可能性がでてきており、寿命研究にも新たな方向性をもたらすと期待している。

【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、神経系以外にも様々な組織構築が急激に進行する特徴的な発生ステージである。この時期は大量の細胞死が広範に認められるため、細胞死による全身性の組織細胞定足数制御という観点から注目している。我々はこの時期に急激なエネルギー代謝変化が胎児でおこることを見いだした。