

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：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
3. 研究開発代表者：西田 栄介（京都大学大学院生命科学研究科教授）
4. 研究開発の成果

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、(1)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、(2)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、マイクロアレイ解析により、腸上皮幹細胞特異的腸上皮幹細胞において高く発現する遺伝子を複数同定した。また、腸上皮の恒常性を制御する因子を *in vitro* で解析するためのシステムを立ち上げた。さらに、項目【Ⅰ】-(2)に関して、気管上皮組織と他組織との組織間コミュニケーションに関する新たなシグナル伝達経路を同定するため、初代気管上皮培養系を利用したスクリーニングの系を立ち上げた。項目【Ⅱ】-(1)に関しては、Src family kinase が、褐色脂肪細胞の分化および白色脂肪細胞のベージュ化を抑制することを明らかにした(Usui et al., *Genes Cells*. 21, 302-310 (2016))。さらに、白色/ベージュ脂肪細胞の遷移機構にかかわる他組織からの液性因子を同定するためにペプチドホルモンライブラリーを用いたスクリーニングの系を立ち上げた。項目【Ⅱ】-(2)に関して、個体のストレス耐性獲得に関与する組織の一つを同定した。また、親世代の環境ストレス刺激により獲得された酸化ストレス耐性上昇に関わる因子のスクリーニングを開始した。項目【Ⅲ】に関しては、遺伝子発現の変化から関連する転写因子を同定するプログラムを開発した。さらに、特定の RNA 結合タンパク質のターゲットを網羅的に同定する実験手法と解析方法の開発に着手した。