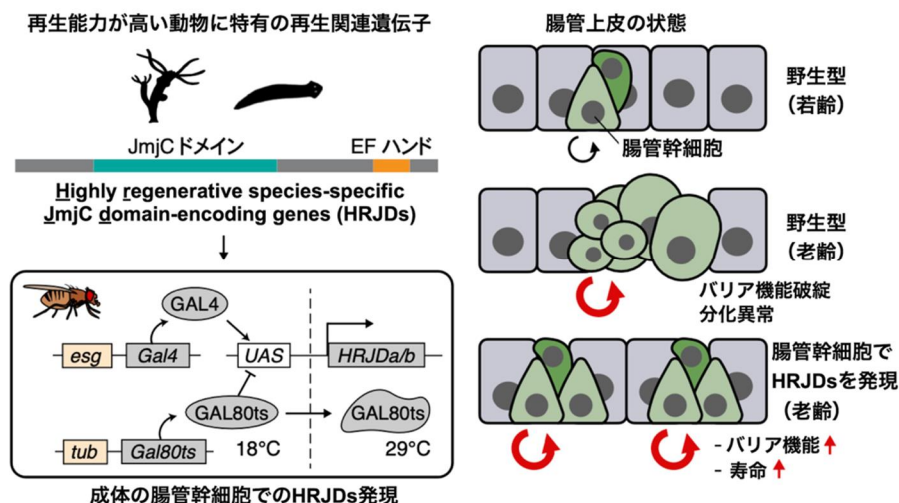


進化の過程で失われた再生関連遺伝子に秘められた力 ——再生能力が高い動物に特有の遺伝子による加齢表現型の抑制——

発表のポイント

- ◆再生能力が高い動物に特有な遺伝子 HRJD をショウジョウバエの腸管幹細胞において異所発現することで、腸管の加齢表現型を抑制し、寿命の延伸につながることを見出しました。
- ◆加齢腸管の腸管幹細胞において、HRJD 遺伝子は幹細胞分裂を亢進し分化異常を抑制することで、腸上皮細胞のターンオーバーを促進することが示唆されました。
- ◆進化の過程で失われた再生関連遺伝子の機能を詳細に解析することで、幹細胞機能の若返りを促す新たな抗老化戦略の基盤となることが期待されます。



ショウジョウバエ腸管幹細胞へのHRJD異所発現による加齢表現型の抑制と寿命延伸の模式図

概要

東京大学大学院薬学研究科の長井広樹博士研究員、三浦正幸教授、中嶋悠一朗准教授らによる研究グループは、東北大学と共同で、再生能力の高い動物に特有の遺伝子 Highly regenerative species-specific JmjC domain-encoding genes (以下 HRJDs) (注1) をショウジョウバエ成体の腸管幹細胞に異所発現することで、加齢に伴う表現型の抑制と寿命の延伸が可能であることを明らかにしました。プラナリアやヒドラといった全身レベルの再生が可能な動物では、HRJDsのような再生関連遺伝子の存在によって、幹細胞機能が長期的に維持される可能性が考えられます。一方、再生能力の低い哺乳類や昆虫などは、こうした遺伝子を進化の過程で失っているわけですが、これら遺伝子を再獲得することで再生や加齢のプロセスが変化するかは不明でした。本研究では、HRJDsをモデル動物であるショウジョウバエに異所発現し、その影響を検証しました。HRJDsの発現によって、損傷後の組織再生は低下していたものの、加齢に伴う腸管バリア機能の破綻が抑制され、寿命の延伸が確認されました。また、HRJDsを発現する加齢個体の腸管幹細胞において、JAK-STATシグナル(注2)が活性化することで、分裂能が亢進し、かつ、分化能が正常に維持され、腸管恒常性の維持に寄与していることが示唆されま

した。再生能力が高い動物に特有の遺伝子機能を解析することで、幹細胞機能の若返りや健康寿命の延伸に向けた新たな仕組みの理解につながる可能性が期待されます。

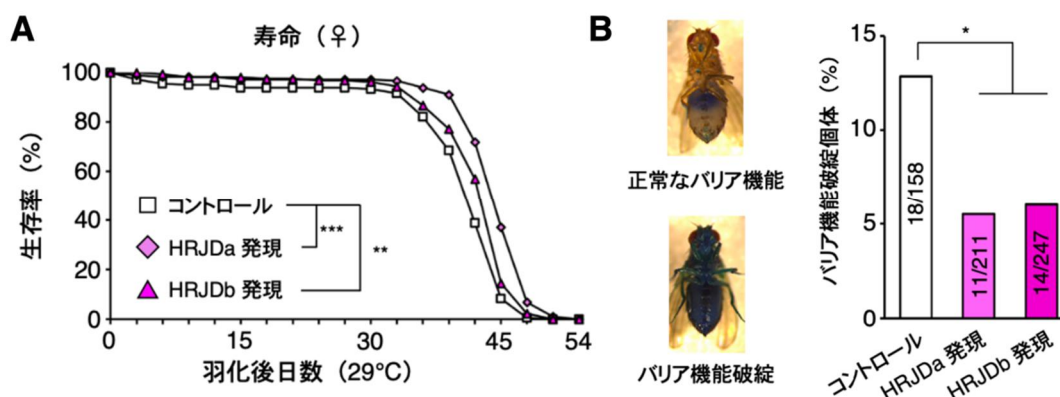


図 1：腸管幹細胞での HRJD 発現で誘導される寿命の延伸と腸管バリア機能破綻の抑制

腸管幹細胞での HRJDs 発現は、(A) 通常飼育下における個体寿命が延伸するとともに、(B) 老齢個体で見られる腸管バリア機能の破綻を抑制する。

発表内容

動物の再生能力はグループや種ごとに大きく異なります。再生能力の高さで有名なプラナリアやヒドラなどは小さな断片からも全身の再生が可能ですが、哺乳類や昆虫などの多くは特定の器官や組織の一部が再生可能な程度にとどまります。また、こうした限定的な再生能力を示す動物においては、加齢に伴って再生能力が低下する傾向にあります。一方、全身レベルの再生が可能な動物は、成体においても存在する多能性幹細胞や細胞の分化可塑性（注3）を備えることで、不死性ともいえる長期的な個体維持能力を示すと考えられています。

近年では、再生能力が高い動物に特有の遺伝子についての研究も進められています。中でも、有櫛動物や海綿動物、刺胞動物といった原始後生動物（注4）は、総じて再生能力が高いことを考えますと、初期に出現した動物は高い再生能力を備えていたものの、進化の過程で再生関連遺伝子を失ってしまった可能性が考えられます。そうした再生能力が高い動物に特有かつ共通する遺伝子として、インフォマティクス解析から同定されたのが HRJDs と呼ばれる機能未知の遺伝子群です。HRJDs はプラナリアにおいては再生プロセスに影響することが示唆されていますが、再生能力が低い、本来 HRJDs を持っていない動物が HRJDs を発現した場合にどのような影響がみられるのかは不明でした。

本研究では、遺伝学ツールが豊富なショウジョウバエを、再生能力が低い動物モデルとして使用し、プラナリアの HRJDs 遺伝子（HRJDa および HRJDb）を異所発現する実験系を導入しました。幼虫の翅成虫原基と成体の中腸という、それぞれ発生期と成体期において再生能力を示す上皮組織に HRJDs を発現して損傷を与えたところ、組織再生がむしろ阻害されることが明らかとなりました。一方、成体の腸管幹細胞において HRJDs を発現したところ、加齢個体においても腸管のバリア機能が維持され、寿命の延伸が観察されました（図1）。特に、加齢腸管の腸上皮細胞においてもジャンクションタンパク質の細胞間結合部位への局在が維持され、ストレス応答に伴う JNK 活性の亢進が減弱していたことから、加齢に伴う腸管恒常性の破綻が抑制されていることが示唆されました。さらに、HRJDs を発現する腸管幹細胞は、加齢腸管において増殖能が亢進しつつも、分化能の異常が抑制された状態であることを見出しました（図2）。分子レベルでは、HRJDs を発現する加齢個体での腸管幹細胞において、JAK-STAT 経路が活性

化していることから、腸管幹細胞の分裂と分化を活性化することで腸上皮細胞のターンオーバーを促進していることが示唆されました（図2）。

これまでに報告されたショウジョウバエ加齢腸管の表現型は、分裂活性を抑制することで減弱できることを考えますと、HRJD 遺伝子で誘導される加齢腸管の幹細胞状態は新規形質であることが示唆されます。一方、HRJD 遺伝子は JmjC ドメインを持っていることから、ヒストン脱メチル化酵素として働くことが予想されますが、その詳細な分子機構は未解明です。また、実際に再生能力が高い動物において、HRJDs が単独で機能するのか、他の遺伝子と協調して働くのかも不明です。本研究で確立した HRJDs 発現ショウジョウバエは、未知の幹細胞機能を付与する仕組みを理解する上でも有用な研究プラットフォームになることが期待されます。

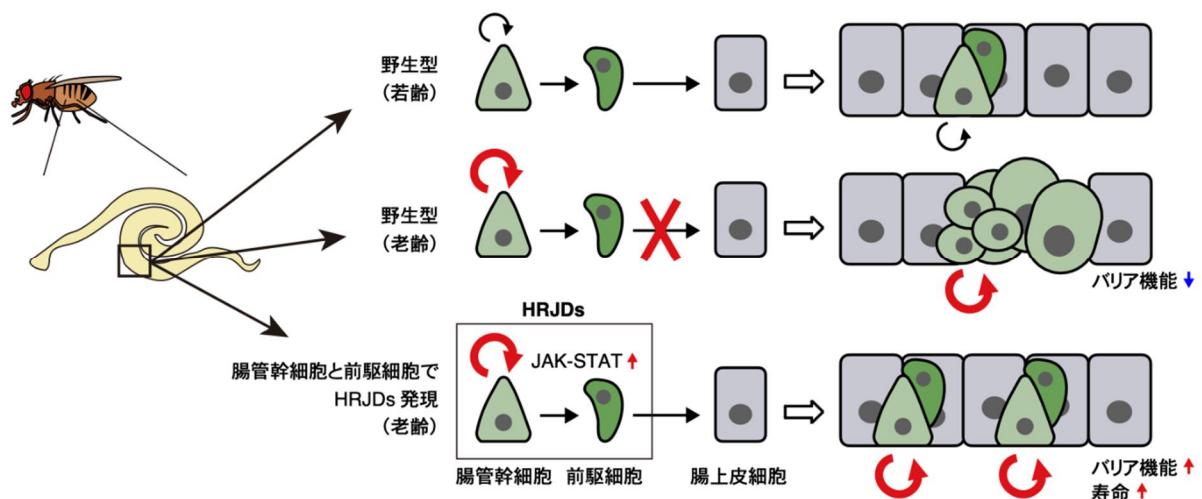


図2：HRJD 遺伝子で誘導される腸管幹細胞の変化と腸管恒常性への影響

野生型のショウジョウバエでは、加齢に伴って腸管幹細胞の過増殖と分化異常が起り、バリア機能が損なわれる。一方、HRJDs を腸管幹細胞で発現することで、老齢個体において分裂活性がさらに亢進するものの、分化異常が抑制されることでバリア機能が維持され、寿命の延伸につながる。腸管幹細胞系列における JAK-STAT シグナルの活性化が、高い分裂活性と分化能をもたらしていると考えられる。

発表者・研究者等情報

東京大学 大学院薬学系研究科・薬学部

長井 広樹 研究当時：東京大学特別研究員/日本学術振興会特別研究員 PD

現：Institute of Science and Technology Austria 博士研究員

安立 雄哉 修士課程

中杉 天耀 修士課程

滝川 英麻 研究当時：学部生

宇井 淳一郎 修士課程

三浦 正幸 教授

中嶋 悠一郎 准教授

東北大学 大学院生命科学研究所

牧野 能士 教授

論文情報

雑誌名 : BMC Biology

題名 : Highly regenerative species-specific genes improve age-associated features in the adult *Drosophila* midgut

著者名 : Hiroki Nagai, Yuya Adachi, Tenki Nakasugi, Ema Takigawa, Junichiro Ui, Takashi Makino, Masayuki Miura, and Yu-ichiro Nakajima*

DOI: 10.1186/s12915-024-01956-4

URL: <https://doi.org/10.1186/s12915-024-01956-4>

研究助成

本研究は、日本学術振興会・特別研究員奨励費「栄養応答型の新規脱分化現象に基づく腸管適応成長と分化可塑性の新機軸（課題番号：22J01430、長井広樹）」、科研費・基盤研究（A）「個体ごとの表現型を決める非細胞死カスパーゼ活性化機構の解明（課題番号：21H04774、三浦正幸）」、学術変革領域研究(A)「無脊椎動物免疫センサーTollによる自己免疫応答の分子機構と生理機能（課題番号：23H04766、三浦正幸）」、基盤研究（A）「個体差を生み出す表現度制御の分子基盤解明（課題番号：24H00567、三浦正幸）」、新学術領域研究「ショウジョウバエを用いた細胞ダイバシティの個体レベルでの解析と検証（課題番号：17H06332、中嶋悠一郎）」、基盤研究（B）「栄養依存的な腸管上皮の脱分化機構の分子基盤と生理的意義の解明（課題番号：22H02762、中嶋悠一郎）」、学術変革領域研究(A)「原始後生動物における個体再編成を制御する力学-化学クロストークの解明（課題番号：23H04696、中嶋悠一郎）」、挑戦的研究（萌芽）「宿主脳の神経新生を誘導する腫瘍-宿主間相互作用の分子基盤解明（課題番号：23K18134、中嶋悠一郎）」、AMED-Aging（課題番号：JP21gm5010001、三浦正幸）、AMED-PRIME（課題番号：JP22gm6110025、中嶋悠一郎）、東京大学薬学系研究科・Ban 平井（大越）貞子基金（長井広樹）の支援により実施されました。

用語解説

（注1）HRJDs

Highly regenerative species-specific JmjC domain-encoding genes の略称。HRJDs は全身レベルの再生が可能な非左右相称性の動物であるクシクラゲ（有櫛動物）、カイメン（海綿動物）、プラコゾア（平板動物）、ヒドラやイソギンチャク、クラゲ（刺胞動物）に保存された遺伝子グループの1つです。HRJDs は左右相称動物でもプラナリア、ホヤ、ヒトデなど、全身レベルの再生が可能な動物に見つかっていますが、特定の器官や一部の組織しか再生できない哺乳類や昆虫などには存在しません。JmjC ドメインを共通の特徴とすることから、その呼び名がついています。（Cao et al., *Genome Biol Evol* 11(2) :552-564, 2019 を参照）

（注2）JAK-STAT シグナル

シグナル伝達経路の1つ。ショウジョウバエでは、IL-6 様サイトカインである Upd (Upd1, Upd2, Upd3) を受容体 Domeless で受容します。その結果、細胞内では転写因子 Stat92E が活性化し、その標的遺伝子の発現を誘導します。JAK-STAT シグナルは生物種を越えて広く保存され、細胞増殖、分化、炎症反応などの様々な細胞応答を制御しています。

（注3）分化可塑性

生体内組織の様々な分化細胞（例：腸管上皮における腸上皮細胞と分泌性細胞）は、組織幹細胞（例：腸管幹細胞）によって産生されます。定常時において、組織幹細胞から分化した細胞は他の細胞種に変化することはないと考えられています。しかし、損傷などで組織から幹細胞が失われると、分化細胞が再び幹細胞へと戻る（脱分化）、あるいは、ある分化細胞が別の分化細胞へと運命転換する（分化転換）可塑性を示すことで組織再生を可能とします。脱分化や分化転換を含む「細胞の分化可塑性」は、再生能力が高い動物に限らず、哺乳類においても腸管、肝臓、膵臓、脳など多くの器官で損傷時や病態下に起こりうることで報告されています。

（注4）原始後生動物

現存するほとんどの動物は、脊椎動物や節足動物といった左右相称動物に分類されます。非左右相称な現生動物のうち、進化の初期に分岐したといわれる有櫛動物、海綿動物、平板動物、そして刺胞動物は原始後生動物（原始動物）とも呼ばれ、いずれも動物の形態や行動、共生などの進化や神経系の起源などを理解する上で有用な動物です。また原始後生動物には、無性生殖で増殖して明確な寿命を示さない（いわゆる不死性を示す）ものも多く、全身レベルの再生が可能な高い再生能力を示す動物種も存在します。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

准教授 中嶋 悠一朗（なかじま ゆういちろう）

Tel : 03-5841-4863 E-mail : nakaji97@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp