

TARA

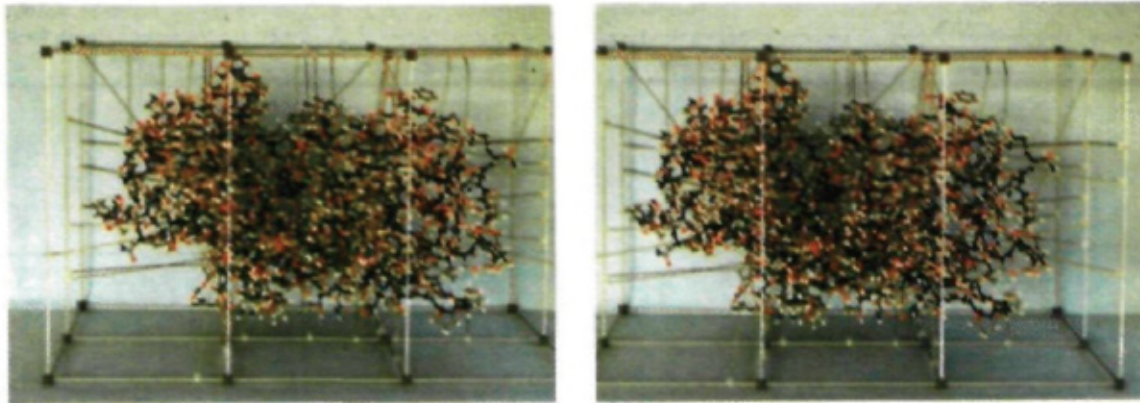
NEWSLETTER

No.6

April 2021

Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA)

University of Tsukuba



手作りのヒトレニン三次元構造模型

Hypertension 7, 3-12 (1985)

CONTENTS

- ◆ 追悼 初代センター長・村上和雄先生……2
- ◆ 活動報告
 - 論文プレスリリース……………5
 - 学会等受賞報告 ……………11
 - TARAプロジェクトの募集……12

<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp>

初代TARAセンター長・村上和雄先生の思い出

村上和雄先生（筑波大学名誉教授）は筑波大学の発展に心血を注がれ、教育・研究に尽力されてきましたが、去る4月13日（2021年）に85歳の生涯を閉じられました。村上研の卒業生の一人として、村上先生の思い出を綴らせていただきます。

村上和雄先生は、京都大学大学院修了後、1964年にアメリカに渡りオレゴン医科大学で研究に取り組みました。帰国後は母校の助手となりますが、大学紛争が激しくなり、1969年に再び渡米されました。当時、日本とアメリカの給料の格差は10倍ほどだったそうで、国土の広さだけでなく、人と物の豊かさ、ゆとりとフロンティアスピリットがあったと、折に触れてお話されていました。

再渡米では、村上先生の人生が大きく変わる転機となり、血圧調節に重要な役割を果たすレニン-アンジオテンシン系の研究がスタートしました。村上先生は、腎臓に潜む『高血圧』の黒幕酵素・レニンの精製に没頭し、精力的に取り組みました。微量と考えられていた腎臓レニンを単離する「鍵」は、当時開発された画期的な方法「タンパク質・おとり精製技術」アフィニティークロマトグラフィーにありました。この技術をいち早く研究に取り入れ、レニンの純品が精製できたのが35才の時であり、若き研究者の「足が大きく震えた」瞬間でした。

ドクター「3万5千頭」

40才で帰国後、村上先生は新構想大学・筑波大学に赴任され、「筑波大学を国際A級大学にする」夢が膨らみました。しかし、雨が降ると舗装などされていない構内は泥でぬかるみ、実験室も無く、「呆然とした。」と仰ってました。

しかし、村上先生は、世界が注目している最難関課題の一つ、「レニンは脳にあるのか？」を解明しようと決意します。来る日も来る日も村上先生の奥様と学生たちとウシの脳下垂体の皮を剥き、その材料からレニンを精製しようとしたのです。腎臓のレニンも微量なら、脳のレニンはさらに微量です。気が付くと、3万5千頭分の脳下垂体をサンプルにしていました。

アメリカでの成功体験をもとに、「タンパク質・おとり精製技術」アフィニティークロマトグラフィーを駆使し、脳下垂体から微量なレニンの精製に成功しました。まさに離れ業でした。手に入れた微量な脳レニンを全量使い、“天然が作り出す最高の試薬”である抗体の作製を試みました。微量なレニンにも高感度に反応する抗体は、脳下垂体の組織切片を美しく染色しました。国際学会に招かれ、脳レニンの存在を証明したことを講演したところ、「ドクター3万5千頭」というニックネームが付き、それをとても嬉しそうに語ってくださったことを今でも覚えています。

「やりきる力」と「リーダーシップ」

若い学生、大学院生や研究者にとって、もっとも重要な感覚は達成感と成功体験です。目標を達成していくためには、強い意志「やりきる力」が必要です。これは競争力の醸成にもつながります。村上先生は、研究室のメンバーに最後まで成し遂げることを望んでいました。中途半端は何も残らず、たとえ競争に負けても、“やりきる”ことで、失うことより得るのがあるかと教えてくださいました。



故 村上和雄先生

微量タンパク・レニンの精製の次に取り組んだのは、レニン遺伝子の構造決定です。遺伝子工学を駆使するこの研究では、1980年代に再びアメリカ、フランス、ドイツの有力な研究室と競争になりました。マウスレニンの構造を決定する第一ラウンドの競争では、やりきりましたが、先を越されてしまいました。しかし、この悔しさは研究室を奮起させました。

第二ラウンドとなるヒトレニンの構造解析では、製薬会社を始め、多くの国際的な研究グループが一番乗りを目指していました。やりきった第一ラウンドが大きな糧となり、世界に先駆けてヒトレニンの構造を決定し、一番乗りを果たしました。成功の秘訣であった研究室の「やりきる力」は、村上先生のリーダーシップによって引き出され、研究室に成功体験がもたらされました。その後、発生工学を利用した高血圧モデル動物「つくば高血圧マウス」「つくば低血圧マウス」や「妊娠高血圧マウス」の研究へと発展していきました。このように、村上先生は常に先端技術を研究に取り入れ、新しい結果を生み出すことによって、若手研究者を育成されてきました。国際的なご活躍に対して、マックスプランク研究賞、つくば賞、日本学士院賞など多数の権威ある賞を受賞し、2011年4月には瑞宝中綬章を受章されました。

Something Great

村上先生がご自身の著書で「バイオテクノロジーの応用は21世紀から」と述べておられるように、2010年以降、合成生物学や構成生物学という研究分野が発展しています。生命には何かとてつもないスケールの存在があり、村上先生は、これをSomething Greatと呼んでおられました。ご定年後はSomething Greatを追究し、ドライ・ラマとの対談などを精力的に行ってこられただけでなく、多くの共同研究者を得て『笑いと祈り』の研究を分子レベルで展開されてきました。

学生として、大学院生として、社会人として村上研究室で学び、成長し、社会で、海外で、多くの卒業生が活躍しています。素晴らしい勉学・研究の環境を与えてくださいました村上和雄先生のご冥福を、心よりお祈りいたします。

生存ダイナミクス研究センター
(第5代 先端学際領域研究センター長)
深水昭吉

追悼 村上和雄先生

村上和雄先生の訃報にふれ、感謝の気持ちをきちんとお伝えできぬうちに先生が他界されたことに悔恨の思いがめぐり仕方がありませんでした。私の個人的な思い出話になってしまいますがお許しください。

村上先生は米国で血圧調節酵素レニンの精製という大きな研究をなしとげられた後、新進気鋭の研究者として筑波大学に赴任され、研究室を立ち上げられました。村上研究室は毎年定員を上回る卒研希望者がおり、村上先生も選抜に大変ご苦労なさっていたことと思います。当時、村上先生は前任教授の食品生化学を受けもち、同時に先生ご自身のレニンの研究を大きく発展されつつありました。チーズ生産に用いられる凝乳酵素「レンニン」と昇圧酵素「レニン」の名前が似ていることを楽しそうにお話されていたことが思い出されます。同じ酵素とは言え、二つの研究グループを束ねることは簡単ではなかったはずですが、先生のお人柄、バイタリティーで見事に二つを融合し、主宰されました。

こういった背景から村上研からは生命科学分野、製薬・化学企業ばかりでなく、食品会社などで活躍する多くの人材が巣立ちました。当時、奥様と二人三脚で研究室を切り盛りされていたこともあり、研究室はとても家庭的な雰囲気に包まれていました。テニスと一緒にしたり、毎年山中湖に夏のセミナーに出かけたりと楽しい思い出が沢山あります。先生は普段はとても明るくユーモアもあり、兄のような存在でもありましたが、当然ながら研究にはとても厳しく、学生たちの気持ちが緩んでいる時には叱咤激励をいただきました。学生たちは村上先生の研究への真摯な思い、強い情熱を感じ取り、「研究とは何か」を学んでいったように思います。こうした村上先生の情熱とリーダーシップが脳下垂体レニンの精製やレニン遺伝子のクローニングといった大きな研究を成功へと導いたのでしょう。

また、村上先生は高血圧に関係する医学系学会の中心メンバーとして活躍しておられたため、多くの医学部との共同研究も行っていました。大らかなお人柄もあって東北大、慈恵医大、阪大、九大など医学部の教室から、トレーニングを兼ねた共同研究のために若手医師を受け入れていました。当時大学院生だった私はそういった方々と一緒に実験をすることも多く、公私共に親しくおつきあいさせていただき、研究以外の多くのことも学ぶ機会をいただきました。こうした「村上ファミリー」とも呼ぶべき方々との思い出は私の人生にとっても大きな財産となっております。

村上先生は折に触れ、米国での研究生活や研究への思いを熱く学生に語っていただきました。いつしか「頂を目指す村上研」、「世界へ羽ばたく村上研」という標語が出来上がり、研究室に掲示されるようになりました。そして私も自然と海外留学へと思いを馳せるようになりました。村上先生が海外出張から帰国される際に、成田空港まで車で迎えに上がったこともありました。車の中で村上先生からいろいろなお話を聞くのが楽しみでした。当時講師でいらした広瀬茂久先生（その後東工大教授）に紹介していただいた一冊の本がきっかけとなり、米国のソーク研究所で、Roger Guillemin教授の研究室に留学したいと思い始めました。

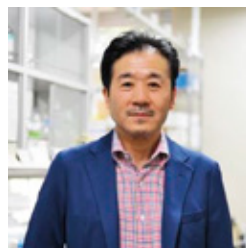


1985年にソーク研究所Guillemin研究室を訪ねられた村上先生

運良く同研究室の助教授が来日する際に、村上先生から私の留学について打診していただけることになりました。幸い留学は実現したのですが、後から村上先生に「ずいぶん無謀な挑戦だと思ったよ」と言われたのを覚えています。また、村上先生は留学先のサンディエゴを2回ほど訪ねてくださいました（写真）。ラ・ホーヤの海岸やプールサイドでいろいろなお話しをしたのが印象に残っています。

私は4年間の留学を経て、専門を発生生物学へと変えることを決意して帰国することになりました。そうはいつてもその分野で実績のない私を受けて入れてくれる場所もなく、考えあぐねておりました。その時、村上先生が手を差し伸べてくださいました。筑波大の村上研究室で新しい研究を始める機会を与えてくださったばかりでなく、学生を配属してくださるなど、今の私には到底できない厚い支援をいただきました。当時の村上先生のお力添えなしでは、私の発生生物学研究はあり得ません。あの時、先生はどのような思いで私の背中を押してくださったのか、私は私の学生にその一片でもしてあげることができたのか、いろいろな思いがめぐるばかりです。

不肖の弟子ではありますが、村上先生のご指導、村上研究室のおかげで、素晴らしい師、先輩、後輩、共同研究者に巡り会うことができ、ここまで研究を続けてきました。村上先生のような師になりたいと思ひ背中を追い続けたつもりですが、それも叶わず来年定年を迎えます。村上先生、本当にありがとうございました。心よりご冥福をお祈りいたします。



基礎生物学研究所
上野直人

筆者

私にとっての村上和雄先生と村上研

東北大学第2内科（吉永 馨教授）に入局して、半年経ったころ、直接の指導医である阿部圭志先生（後に教授）から「不活性型レニン測定ができるようにしたい、そのためには、筑波大の村上和雄先生の教室に行く必要がある。」と言われました。後で分かったことですが、先輩二人が取り組んだものの中途半端に終わったテーマでした。

1981（昭和56）年4月、筑波大学のある桜村に着いた時には名前の通り桜の花が満開でした。関東平野に筑波山が凛として聳え立っていました。

不活性型レニンを測定するには、レニンを濃度として測定する必要があります。そのためには十分な基質が必要です。ヒトのレニンは、羊のアンジオテンジノーゲンと良く反応します。村上先生は羊を4頭と3頭、2回に分け計7頭買ってくれました。実験を指導してくれたのが広瀬茂久先生（講師、その後、東京工業大学教授）、直接手ほどきしてくれたのが大学院生だった上野直人君（現、基礎生物学研究所教授）でした。上野君が農家から軽トラを借りてきて羊を飼っている施設から羊をもらい受けてきました。大学の動物実験センターに搬入するときに1頭が逃げ出しそうになり、みんなで必死に捕まえました。

村上研には若い人が多く、実験の間にはバレーボール、テニス、バドミントンなどをして楽しみました。生活費は柏の精神病院で週末当直のアルバイトをして稼ぎ、稼いでくると若い人を引き連れて“茜”というお好み焼き屋で飲み会をしていました。宮崎均君（現、筑波大学大学院生命環境科学研究科教授）が一番生ビールを飲みました。広瀬先生、上野君はじめ研究室有志で蔵王にスキー旅行に行ったこともありました。村上先生は来られませんが、奥様は同行され一冬に数日しかない快晴のもと蔵王の樹氷のすばらしさを体験することができました。1年かけて、不活性型レニンが測定できるようになり、東北大に戻りました。

筑波での1年間での仕事が、学位論文になりました。阿部先生からは留学を勧められましたが、筑波での経験から、自然科学の本質に迫ることができるのは、きっちりとサイエンスをやった理学部、工学部、農学部の間人ではないか、と思うようになっていました。留学をお断りし、1985（昭和60）年、山形県立中央病院に赴任し再び臨床医としての道を歩みました。曲がりなりにもサイエンスの世界に触れたことは、臨床医としてかけがえのない経験でした。

村上先生は不思議な先生でした。当時研究室はヒトレニンのクローニングでパスツール研究所のコポールらと熾烈な競争をしていました。私の研究テーマには、村上先生はあまり興味を示されませんでした。「お医者さんがいると、自分たちのやっている研究にどんな意義があるのか教えてくれる。」と語っておられましたが、医者はお客さま扱いで、私はそれが不満で村上先生に教室員と同じように扱って欲しいとごねた時があります。教室員には人間関係で問題がないわけではありませんでしたが、教室員は臆せず言いたいことを言っていました。村上先生には何でもぶつけられる雰囲気がありました。ごみ焼却炉ではなくごみ昇華炉みたいな人だと感じました。



山形県立中央病院50周年記念の会で講演される村上先生（2013年）

研究室の懇親会、ご一緒した研究会などで、先生と親しくお話しする機会がありました。山形に帰った後も先生の薫陶は受け続けました。

村上先生ご夫妻には子どもさんがおられませんが、「子どもがいないことを一度も不幸だと思ったことはない。筑波の学生を皆子どもだと思っている。先祖を遡って行けば同じ先祖にたどり着く。人間はみな繋がっているんだ。」

輪廻転生を疑わない人で、「この世でやり残したことは、次に生まれてきた時にまた頑張ればいい。」「この世で体験した不条理もいつかその意味が分かるかもしれない。」就職するゼミの学生には「仕事とはもともと辛いものだ。辛いことをするからお金がもらえるんだ。もし仕事楽しくて仕方ないなら、こんなに幸せなことはない」この教えは現在、産業医として仕事で悩んでいる人と面談するときに使わせてもらっています。

村上先生には他の人には話せないことも何故か不思議に自然と話せたのです。私が院長になった2013（平成25）年の山形県立中央病院50周年記念の会には、「笑いや祈りが遺伝子をオンにする」と題し特別講演をして頂き職員一同元気をもらいました。先生の著書で私が最も面白かったのは、「人は何のために祈るのか」です。祈りは可能な範囲の中での最善に導く。何人かの患者さんにこの本を紹介し（差し上げて）療養の助けとなりました。

村上先生との邂逅は私にとり生きていく縁となるものです。先生、自称直弟子の私の生き様も見守っててください。感謝！

後藤敏和
公益財団法人やまがた健康推進機構理事山形検診センター所長、山形県立中央病院名誉院長



村上先生ご夫妻と筆者（右）（1982年）

細菌は菌糸の「高速道路」を移動し「通行料」を払う ～細菌と糸状菌の知られざる共生関係を発見～

細菌と糸状菌はいずれも、自然界に広く存在する主要な微生物で、互いに作用して、それぞれの特徴的な機能を発揮していることが明らかになってきています。また、菌糸ネットワークが、細菌の増殖と移動に重要であることも分かってきました。そこで本研究では、細菌と糸状菌のモデル生物である *Bacillus subtilis* (枯草菌) と *Aspergillus nidulans* を共培養し、これらの相互作用を解析しました。その結果、寒天培地上で、細菌が自身の鞭毛を使って糸状菌の菌糸上を秒速 30 マイクロメートルという速度で素早く移動する様子が観察されました。また、糸状菌の菌糸ネットワークの生長を利用して細菌がその生存空間を拡大している様子を、タイムラプス撮影により可視化しました。細菌は、菌糸を高速道路のように利用して、より速くより遠くへ移動することができます。

一方、菌糸の先端まで移動した細菌から、糸状菌にビタミン B1(チアミン)が供給され、菌糸の生長を促進していることが分かりました。すなわち、細菌は菌糸の「高速道路」を移動し、糸状菌は「通行料」としてチアミンを受け取り、互いにメリットを得ています。このことは、空間的相互作用と代謝的相互作用の組み合わせにより、細菌と糸状菌が共同体として生存空間を拡大するという、これまで知られていなかった相利共生の仕組みを示しています。

細菌と糸状菌の相互作用を理解することは、これら微生物が関わるバイオマス分解、動物植物への感染、植物共生と植物生育促進、発酵食品の生産などの制御につながると考えられます。

参考図

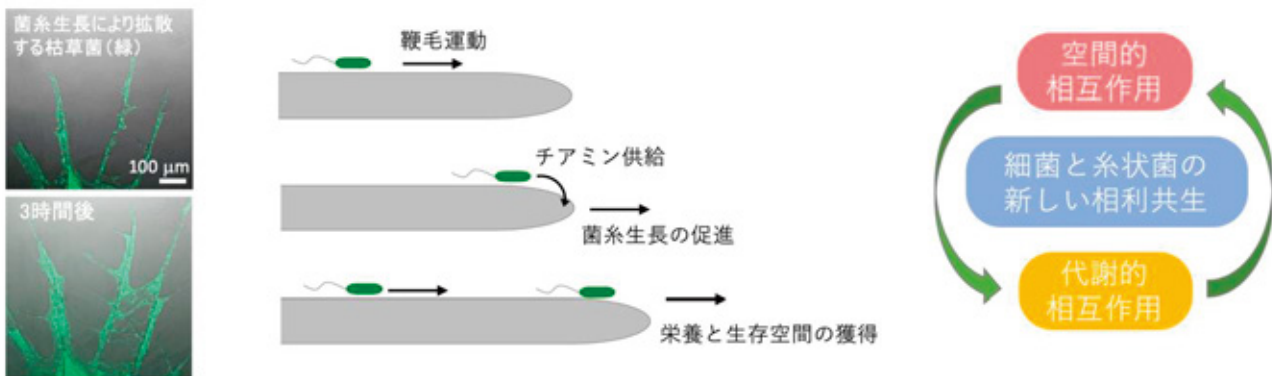


図 空間的・代謝的相互作用による細菌と糸状菌の相利共生の仕組み

用語解説

1) *Bacillus subtilis* (枯草菌)

土壌中や空気中、植物体に普遍的に存在する細菌です。納豆の製造に用いられる納豆菌は、枯草菌の一種です。

2) *Aspergillus nidulans* (アスペルギルス ニドゥランス)

古くから遺伝学の研究対象とされ、分子生物学的手法が整備された糸状菌のモデル生物です。この糸状菌は、産業上重要なコウジカビなどの近縁種です。

3) (細菌) 鞭毛

細菌の表面に見られる繊維で、遊泳に必要な推進力を生み出します。細菌鞭毛は、フラジェリンというタンパク質が重合して伸びた繊維できています。

4) ビタミン B1 (チアミン)

水溶性ビタミンに分類される生理活性物質、栄養素の一つです。ヒトでは、糖質および分岐脂肪酸の代謝に用いられ、不足すると脚気や神経炎などの症状を生じます。微生物を含むほぼ全ての生物にとって必要な微量栄養素で、保存されたエネルギー代謝の中核の反応の補酵素として機能します。

5) 相利共生

異なる生物種が同所的に生存することで、互いに利益を得ることができる共生関係のことです。

【題名】

Fungal mycelia and bacterial thiamine establish a mutualistic growth mechanism

(糸状菌の菌糸と細菌のチアミンがもたらす相利共生的生長機構)

Life Sci. Alliance 3, e202000878 (2020)

交尾刺激にตอบสนองして卵子を作り出す過程を調節する 新しい神経伝達メカニズムを発見

あらゆる生物の体は、各々の役割に特化した細胞の集まりでできています。それらの細胞を生み出す元となるものが幹細胞であり、その働きは、幹細胞が局在する場所から伝達されるシグナルによって制御されています。ところが近年の研究により、そのシグナルが、ホルモンや神経伝達物質といった外部からのシグナルによって調節されることが明らかになってきました。ホルモンや神経伝達物質による幹細胞の制御は、傷害やストレスに対する応答、発生過程で見られ、需要に応じた幹細胞の増殖を可能にしています。

モデル動物であるキイロショウジョウバエにおいては、生殖幹細胞は交尾後に増加します。従って、交尾が生殖幹細胞の増殖を引き起こす外部シグナルであると考えられます。

本研究では、キイロショウジョウバエの卵子の元となる生殖幹細胞が交尾刺激にตอบสนองして増殖するプロセスが、卵巣へと伸びる神経によって調節されていることを明らかにしました。この神経はオクトパミンと呼ばれる神経伝達物質を産生・放出し、卵巣に存在するオクトパミン受容体に受け取られることが、交尾に伴う生殖幹細胞の増殖に必須であることを解明しました。

本研究は、動物の生殖を支える生殖幹細胞の調節に、卵巣へと伸びる神経による直接的な支配が関わることを示した初めての成果です。オクトパミンは哺乳動物のノルアドレナリンに相当し、進化的に幅広く保存された神経伝達物質であると考えられていることから、今回の成果は動物に共通した神経による幹細胞の制御メカニズムの解明に貢献することが期待されます。

参考図

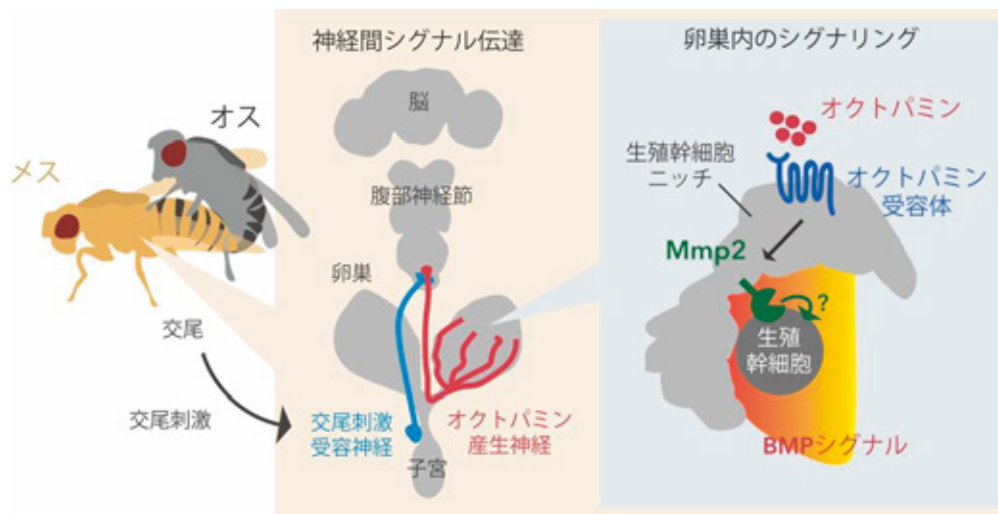


図 交尾により引き起こされる生殖幹細胞の増殖を促すシグナル伝達経路

雌キイロショウジョウバエでは、交尾後に中枢神経系（腹部神経節）から卵巣へと伸びるオクトパミン産生神経が活性化することが分かりました（図左）。さらに、その神経から放出されたオクトパミンが生殖幹細胞ニッチにおいてオクトパミン受容体に受け取られると、Mmp2 が何らかの働きを行い、これによって生殖幹細胞ニッチから産生される BMP シグナルが増強されて、生殖幹細胞の増殖を促すことが明らかになりました（図右）。

【題名】

Neuronal octopamine signaling regulates mating-induced germline stem cell increase in female *Drosophila melanogaster*

(神経由来のオクトパミンシグナリングが雌ショウジョウバエにおいて交尾依存的な生殖幹細胞の増加を引き起こす)

eLife 20, e57101 (2020)

「DIAMonDS」でハエの一生を記録する — ショウジョウバエの個体別活動測定システムを開発 —

理化学研究所（理研）開拓研究本部眞貝細胞記憶研究室の成者鉉協力研究員（研究当時）、山形大学の姜時友助教、松村泰志博士研究員（研究当時）、筑波大学の丹羽隆介教授、島田裕子助教の共同研究グループは、ショウジョウバエの一生で起る蛹化・羽化・死亡のタイミングを、個体別に自動で大量に測定できる新しいシステムを開発しました。

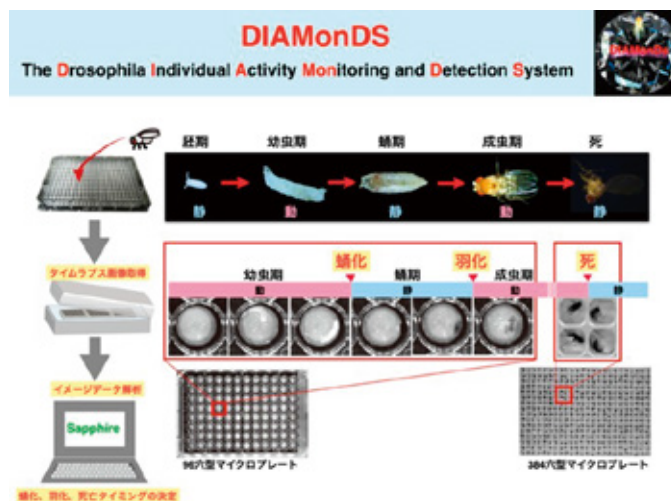
本研究成果は、モデル生物であるショウジョウバエを用いたさまざまな研究の進展だけでなく、毒性実験や創薬など医学・農学分野への応用に貢献すると期待できます。

生物の各成長段階の期間の長さは、個体内外のさまざまな要因の影響を受け、その結果として決まります。そのため、各成長段階の転換時点を詳細に測定できれば、遺伝子や環境因子、複合的な相互作用の解析など、さまざまな研究に利用できます。今回、共同研究グループは、ショウジョウバエの蛹化・羽化・死亡のタイミングを個体別に測定するシステム

「*Drosophila* Individual Activity Monitoring and Detection System ; DIAMonDS (ダイヤモンド)」を開発しました。

DIAMonDS は市販の比較的安価な商品で構築され、独自に開発したソフトウェア Sapphire (サファイア) を導入したことで、低コストかつ高精度に測定できるという利点があります。

本研究は、オンライン科学雑誌『eLife』（2020年11月10日付：日本時間11月10日）に掲載されました。



ショウジョウバエの個体別活動測定システム「DIAMonDS」の概要

まず、ショウジョウバエをマイクロプレートの穴に1個体ずつ入れ、それをスキャナーにセットし、連続スキャンによりタイムラプス画像を取得する。そして、得られたタイムラプス画像を独自に開発した画像データ解析ソフト Sapphire で解析し、ショウジョウバエの蛹化、羽化、死亡のタイミングを自動検出する。蛹化、羽化の測定には96穴型マイクロプレート、死亡の測定には96穴型と384穴型マイクロプレートが使用できる。

【題名】

The *Drosophila* Individual Activity Monitoring and Detection System (DIAMonDS)
eLife 20, e58630 (2020)

始原生殖細胞では性染色体上の遺伝子発現に性差がある ～性が決まる仕組みの解明へ～

ショウジョウバエは、ヒトと同じように、X染色体を一本だけ持てばオス(XY)に、二本持つとメス(XX)になります。従って、X染色体上に存在する遺伝子の総数は、メスはオスの2倍となります。オスの体を作る体細胞では、Male-specific lethal (MSL)複合体と呼ばれる分子群の働きにより、X染色体上の遺伝子の発現量をメスの2倍とすることで、X染色体上の遺伝子の発現量をオスとメスで等しくします。この機構は遺伝子量補償と呼ばれています。しかし、生殖細胞のもとになる始原生殖細胞でも、体細胞と同様に遺伝子量補償が働いているのかは、明らかになっていませんでした。

本研究では、ショウジョウバエの胚(卵)からオスとメスの始原生殖細胞をそれぞれ採取し、そこで発現している遺伝子を、RNAシーケンシング法により網羅的に同定しました。また、MSL複合体の遺伝子を強制的に発現させる実験を行いました。これらの結果から、ショウジョウバエにおいて、オスの始原生殖細胞でMSL複合体が形成されず、遺伝子量補償が、始原生殖細胞では働かないことを発見しました。X染色体上には、始原生殖細胞のメス化に関わる遺伝子が複数存在しています。オスの始原生殖細胞では、遺伝子量補償が働かないために、メス化に関わる遺伝子の発現量が、メスの半分になり、そのためにメス化が抑制されると考えられます。本研究成果は、生殖細胞の性を決める仕組みの解明に貢献すると期待できます。

参考図

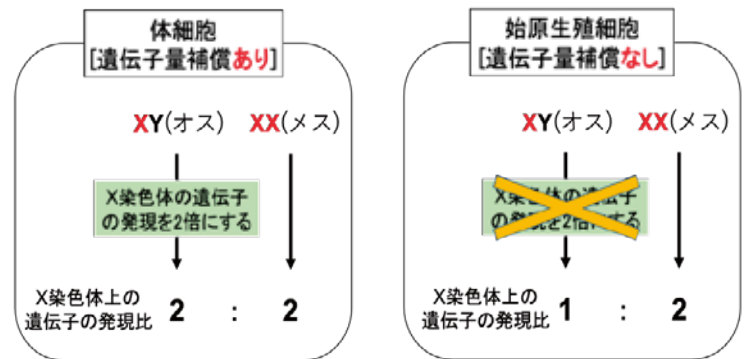


図 遺伝子量補償の有無による X 染色体上の遺伝子発現の変化

【研究内容と成果】

本研究では、ショウジョウバエの胚(卵)から、セルソーターという装置を用いて、オスとメスの始原生殖細胞をそれぞれ採取し、それらの始原生殖細胞中で発現している遺伝子を、RNAシーケンシング法により網羅的に同定しました。このデータから、①始原生殖細胞における X 染色体上の遺伝子の発現量は、オスに比べメスで2倍高いこと、②オスの始原生殖細胞において、MSL複合体を構成する複数の因子の発現が非常に低いこと、を見だしました。さらに、MSL複合体の遺伝子を強制的に発現させる実験により、③オスの始原生殖細胞において、MSL複合体の構成因子を強制的に発現させると、X染色体上の遺伝子の発現が上昇すること、が分かりました。

以上のことから、オスの始原生殖細胞では、MSL複合体が形成されないため、体細胞では機能する遺伝子量補償が働かないということが明らかになりました(参考図)。

【今後の展開】

ショウジョウバエの X 染色体上には、始原生殖細胞のメス化に関わる遺伝子が複数存在することが分っています。オスの始原生殖細胞では、遺伝子量補償が働かないことで、メス化に関わる遺伝子の発現量がメスの半分になり、始原生殖細胞のメス化が抑えられると考えられます。今後、これを確かめるために、X染色体上にある遺伝子の発現量を上昇させた場合に、オス始原生殖細胞がメス化するのかを調べる予定です。本研究成果は、あらゆる生物種において未だ十分に分かっていない、生殖細胞の性を決める機構の解明につながると期待できます。

【題名】

Absence of X-chromosome dosage compensation in the primordial germ cells of *Drosophila* embryos

(ショウジョウバエ始原生殖細胞における X 染色体遺伝子量補償の欠如)

Sci. Rep. 11, 4890 (2021)

微生物が多様な膜小胞を作る仕組みを解明

微生物は、細胞膜と同じ成分からなる多様な小胞(膜小胞)を細胞外に放出することが知られており、近年、それらの膜小胞が、医療やバイオテクノロジーをはじめとする様々な分野に応用できる可能性を秘めていることが明らかになっています。しかし、膜小胞の多様性が生じる仕組みについては、いまだに多くの謎が残されています。特に、病原性の高い結核菌などが含まれる「ミコール酸含有細菌」と呼ばれる菌群が作る膜小胞は、病原性に関わる重要な機能を持つことが報告されていますが、それらの膜小胞ができる仕組みは未解明のままでした。

本研究では、ミコール酸含有細菌が、自らの置かれた状況に応じて、様々な組成の膜小胞を作り分ける仕組みを明らかにしました。ミコール酸含有細菌の中でも無毒株として知られるコリネ菌に、いくつかの異なるストレスを与えたところ、①DNAの複製が阻害された時、②細胞壁の合成が阻害された時、③細胞膜の合成に必須なビオチン(ビタミンの一種)が少なくなった時、の三つの場合に膜小胞が放出されることが明らかになりました。それぞれの場合で、作られる膜小胞の構造や化学的な組成は異なっており、かつ微生物由来の膜小胞としては非常にユニークな特徴(入れ子構造や鎖状構造)を有していました。また、同様の仕組みは、コリネ菌以外のミコール酸含有細菌にも保存されていることが分かりました。

このような、微生物が膜小胞を作り分ける仕組みに関する知見は、膜小胞由来の安全なワクチン開発などにも役立つことが期待されます。

参考図

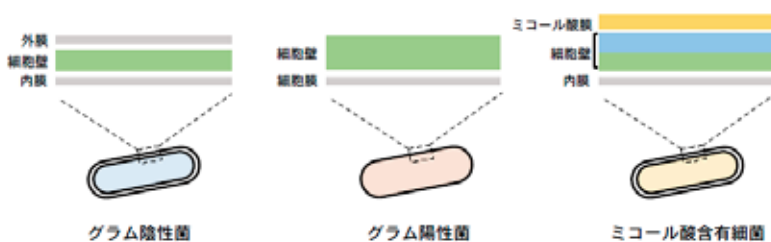


図1 代表的な微生物の細胞表層の構造

大腸菌などのグラム陰性菌の細胞には、内膜と外膜があり、その間に薄い細胞壁を有している。枯草菌などのグラム陽性菌は、細胞膜の外側に厚い細胞壁を有している。ミコール酸含有細菌は、グラム陽性菌と同様に厚い細胞壁を有し、さらにその外側にミコール酸を主成分とする外膜構造がある。

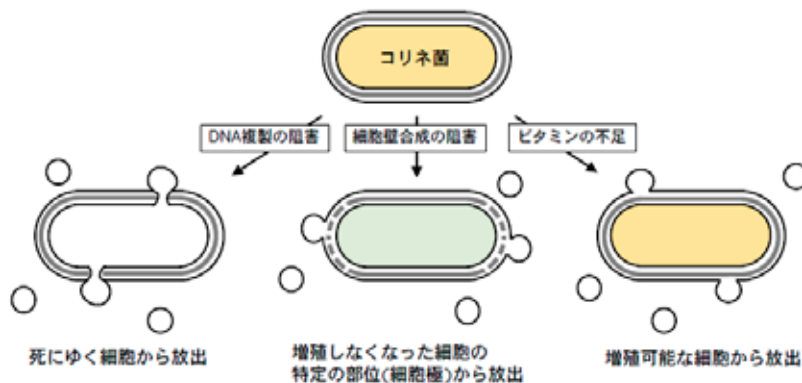


図2 コリネ菌が有する三つの膜小胞放出経路

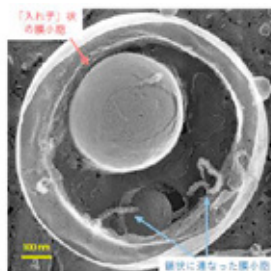


図3 コリネ菌が作る膜小胞のユニークな構造

多くの細菌の膜小胞は一層の膜によって形成されるが、コリネ菌の場合は、膜小胞の内側に、さらに小さな膜小胞と鎖状に連なった膜小胞を有する、複雑な膜構造が観察された。この膜小胞構造は、急速凍結レプリカ電子顕微鏡法という特殊な電子顕微鏡技術を用いることにより、初めて明らかになった。

【題名】

Mycolic acid-containing bacteria trigger distinct types of membrane vesicles through different routes.

(ミコール酸含有細菌は異なる経路で性質の異なる膜小胞を形成する)

iScience 24, 102015 (2021)

老いた脳の修復力を回復させるメカニズムを発見

【研究成果のポイント】

- ☆ 加齢により衰えた、脳の神経回路の修復力を回復させるメカニズムを発見しました。
- ☆ APJ 受容体※1 の活性化により 脳内の組織幹細胞、オリゴデンドロサイトの発達が促進されることを明らかにしました。
- ☆ APJ 受容体の活性化による神経回路の修復促進が、多発性硬化症などの疾患に対する治療に有効である可能性が示されました。

国立精神・神経医療研究センター（NCNP）神経研究所の村松里衣子部長（神経薬理研究部）らの研究グループは、大阪大学大学院医学系研究科の山下俊英教授、筑波大学生存ダイナミクス研究センター深水昭吉教授らと共同で、加齢に伴って低下した脳の修復力が、APJ受容体※1の働きによって回復することを明らかにしました。（図1）

様々な脳脊髄疾患で、脳や脊髄の神経回路が傷つきますが、傷ついた神経回路はしばしば自然に修復します。ところが加齢に伴い、神経回路は修復しにくくなります。その原因の一つに、神経回路そのものの修復能力の劣化が指摘されていますが、その分子メカニズムは十分解明されていませんでした。

今回、研究グループは、アペリン※2 (Apelin) と APJ受容体の働きによって、脳や脊髄の神経回路を構成する髄鞘※3 という構造が修復することを発見しました。髄鞘の脱落は、指定難病の多発性硬化症※4 などの病変に認められる特徴であり、健常な高齢者の脳でも観察される変化で、病態や老化による神経機能との関連が指摘されています。本研究成果から、APJ受容体の活性化が高齢者の脳機能の向上や多発性硬化症などの疾患の治療に有効である可能性が考えられます。

用語の説明

1) APJ 受容体

脳や血管内皮細胞など全身に広く発現する受容体。APJ受容体の内因性のリガンドの一つとして、アペリンが報告されている。

2) アペリン

様々な臓器から産生される生理活性ペプチド。これまでに、心血管機能や筋機能との関連が知られている。

3) 髄鞘

神経活動の伝達に関わる構造物。脳や脊髄の様々な疾患の病変で、髄鞘の脱落が観察される。髄鞘が脱落した部位が担っていた神経機能が障害されるため、髄鞘の脱落が関わる疾患の症状の悪化と関連すると認識されている。

4) 多発性硬化症

希少疾患で、難病指定されている。免疫系の異常により髄鞘が傷つくと考えられている。現時点で、髄鞘を修復させる治療薬はない。

【題名】

Age-dependent decline in remyelination capacity is mediated by apelin-APJ signaling
Nature Aging 1, 284-294 (2021)

参考図

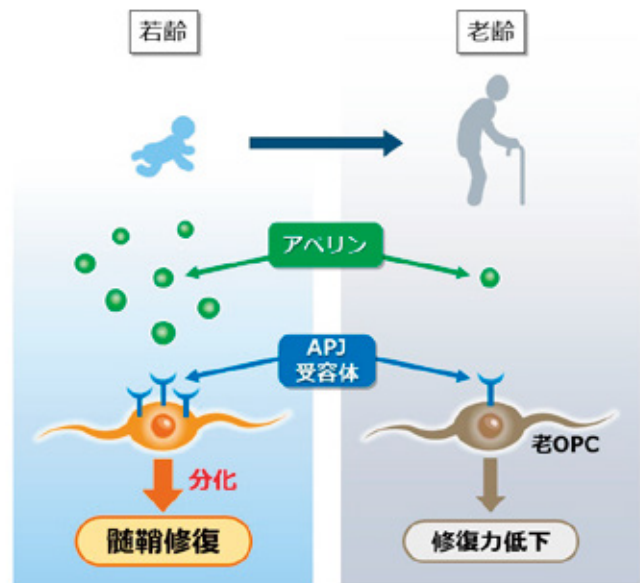


図 1. 老化による髄鞘修復力低下のメカニズム

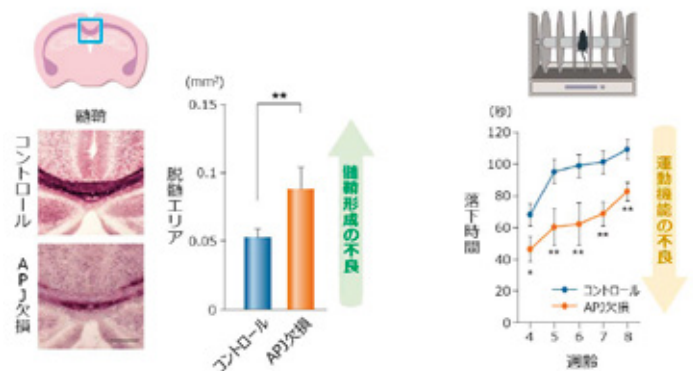


図 2. APJ需要体欠損マウスでの髄鞘形成と運動機能の不良

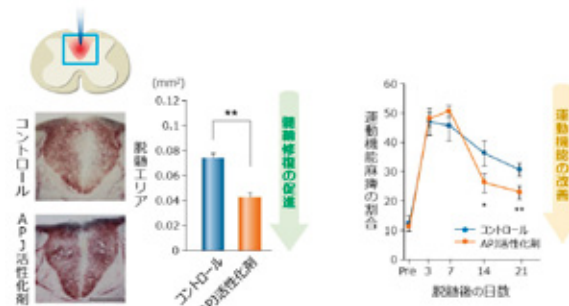


図 3. APJ活性化剤による老齢脱髄マウスでの髄鞘修復・運動機能の改善効果

学会賞等受賞報告

◆深水研究室

- ・深水研究室から発表された原著論文が、2020年（第28回）9月の日本生化学会JB論文賞を受賞しました。



◆渋谷研究室

- ・飯島綾菜氏（HBP1年）が2020年11月14日に第8回筑波大学-東京理科大学合同リトリートベストポスター賞を受賞しました。
- ・渋谷和子准教授が2020年11月24日に令和2年度筑波大学医学医療系優秀教員賞を受賞しました。
- ・小田ちぐさ助教が2021年1月22日にTIDE Women's Awardを受賞しました。
- ・奥村元紀氏（生命システム医学専攻4年）が2021年3月2日に第29回東京免疫フォーラム研究奨励賞を受賞しました。
- ・奥村元紀氏（生命システム医学専攻4年）が2021年3月25日に人間総合科学研究科長賞および医学優秀論文賞を受賞しました。
- ・渋谷和子准教授が2021年4月8日に令和2年度Best teacher's awardを受賞しました。

◆柳沢研究室

- ・山城義人助教が2020年11月に日本血管生物医学会若手の会優秀プレゼンテーション賞を受賞しました。
- ・山城義人助教が2020年11月にMSD生命科学財団第9回万有医学奨励賞最優秀賞を受賞しました。

◆小林研究室

- ・小園康広氏（生物学類4年）が2021年3月に2020年度生物学類長表彰を受賞しました。



◆岩崎研究室

- ・岩崎憲治教授が2021年2月に令和2年度Best Faculty Member 2020を受賞しました。



◆丹羽研究室

・吉成祐人氏（生物科学専攻博士後期課程3年）が2021年3月に筑波大学生命環境科学研究科長賞を受賞しました。

・稲葉和恵氏（生物科学専攻博士後期課程3年）が2021年3月に筑波大学生物科学専攻長賞を受賞しました。

・Qingyin Qian氏（生物学類4年）が2021年3月に筑波大学副総代賞を受賞しました。

◆野村研究室

・平山智弘氏他7名が2021年3月に日本農芸化学会2021年度大会トピックス賞を受賞しました。

・張譯云氏他4名が2021年3月に日本農芸化学会2021年度大会トピックス賞を受賞しました。

・永沢亮氏（生物科学専攻博士後期課程3年）が2021年3月に筑波大学大学院学長賞を受賞しました。

・高橋晃平氏（生物資源科学専攻修士課程2年）が筑波大学生物資源科学専攻論文優秀賞を受賞しました。

・伊藤菜々子氏（生物資源科学専攻修士課程2年）が筑波大学生物資源科学専攻論文優秀賞を受賞しました。

・平山智弘氏（生物資源科学専攻修士課程2年）が筑波大学生物資源科学専攻論文優秀賞を受賞しました。

・田伏羲彦氏（生物資源科学専攻修士課程2年）が筑波大学生物資源科学専攻論文優秀賞を受賞しました。

・上原礼佳氏（生物資源学類4年）が筑波大学生物資源学類卒業研究優秀賞を受賞しました。

令和3年度TARAプロジェクトの募集

当センターでは、センターを拠点とする共同研究体制をさらに充実させる為、新たなTARAプロジェクトの枠組みとして「公募型研究プロジェクト」を整備し、本年度も研究課題の公募を行っております。

詳細は、当センターホームページでご確認ください。<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp/>

TARA NEWSLETTER No.6

【発行者】 筑波大学生存ダイナミクス研究センター

【連絡先】 〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1
TEL.029-853-6082 FAX.029-853-6074
E-mail : tara@tara.tsukuba.ac.jp

<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp>