

3. プレスリリース

2022年6月14日 丹羽プロジェクト

巧みな生存戦略を持つ寄生蜂の全ゲノム配列解読に成功

2022年8月8日 岩崎プロジェクト

タンパク質の構造解析を創薬につなぐ

2022年8月23日 岩崎プロジェクト

細胞膜の中ではたらく特殊なタンパク質分解酵素の構造を解明
～細菌感染症の新たな治療法の開発へ期待～

2022年10月21日 柳沢プロジェクト

表皮幹細胞を老化から守る仕組みの解明
～皮膚の抗老化因子として細胞外マトリクスに期待～

2022年12月7日 深水プロジェクト

神経幹細胞の生存を維持させるタンパク質の化学修飾
～アルギニンメチル化修飾は神経幹細胞の増殖や生存に必須～

2022年12月22日 柳沢プロジェクト

血管狭窄時の新生内膜形成に内皮間葉転換が寄与する
～血管リモデリングの仕組みを解明～

2023年2月24日 丹羽プロジェクト

腸は果糖を「味わう」ことで生殖に影響を与える
～交尾と栄養の協調メカニズムを発見～

2022年6月14日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）

巧みな生存戦略を持つ寄生蜂の全ゲノム配列解読に成功

寄生蜂とは、宿主（主に他種昆虫）の栄養やエネルギーを利用して生活するハチ目昆虫の総称です。その種数は、昆虫類約100万種の中の約20%をも占めると推定されており、地球上で最も成功した戦略を持つ動物群の一つといっても過言ではありません。寄生蜂の巧みな生存戦略を解明することは、生物の進化を理解する上でも重要です。

本研究グループは、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* を宿主とする寄生蜂ニホンアソバラコマユバチ *Asobara japonica* を用いて、寄生蜂の生存戦略を支えている分子生物学的基盤を明らかにすることを目指しており、今回、その全ゲノム配列の決定と全遺伝子予測、さらに、遺伝子ノックダウン法の開発に成功しました。

ニホンアソバラコマユバチは、キイロショウジョウバエのみならず、多くのショウジョウバエ属昆虫を宿主とすることが知られています。その中には、現在ヨーロッパを中心に果物の害虫として深刻な問題となっているオウトウショウジョウバエ *Drosophila suzukii* も含まれます。本研究成果は、ショウジョウバエの害虫種に対する農薬の開発シーズの創出にもつながると考えられます。

研究代表者

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター

島田 裕子 助教

丹羽 隆介 教授

研究の背景

寄生蜂とは、他種昆虫やクモ等の節足動物（宿主）の栄養やエネルギーを利用して生活するハチ目昆虫の総称です。寄生蜂が宿主に卵を産みつけると、孵化した個体は、宿主の体を食べて成虫へと成長します。このような独特の生活スタイルを持つ寄生蜂の種数は、現在の地球上で繁栄している昆虫類の約 20% にも及ぶと推定されており、地球上で最も成功した戦略を持つ動物群の一つといっても過言ではありません。よって、寄生蜂の巧みな生存戦略を解明することは、生物の進化を理解する上でも重要です。

中でも「内部寄生蜂」と呼ばれるタイプの寄生蜂の中には、孵化後に宿主を直ちに殺すのではなく、寄生蜂個体が十分に成長した後に、自ら都合の良いタイミングを見計らって宿主を殺す「飼い殺し型寄生者 (koinobiont)」がいます (図 1)。この寄生蜂は、宿主に麻酔をかけて産卵したり、宿主の免疫防御機構を破壊して身を守ったり、宿主の組織を分解して栄養を得たりするために、さまざまな種類の「毒」を宿主に注入します。寄生蜂のそれぞれの種は、宿主の種類に応じて進化させてきた多種多様な毒成分を有していますが、寄生蜂は体サイズが小さく飼育が困難であるため、これらの毒成分の大部分は未同定です。

本研究チームは、遺伝学的解析に優れたキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* (以下、ショウジョウバエ) を宿主とする飼い殺し型寄生者のニホンアソバラコマユバチ *Asobara japonica* を用いて、寄生蜂の生存戦略、とりわけ、寄生蜂が宿主に注入する毒成分の同定と、その毒が宿主に作用するメカニズムについて、分子レベル・細胞レベルでの解明を目指しています (図 2)。しかしながら、ニホンアソバラコマユバチは、従来、分子生物学的研究の対象として注目されておらず、ゲノム情報が全くありませんでした。また、毒を産生する遺伝子の役割を調べるためには、特定の遺伝子の機能を寄生蜂体内で低下 (ノックダウン) させる実験手法の開発も必要でした。そこで今回、ニホンアソバラコマユバチの全ゲノム配列の決定と全遺伝子予測^{注1)}、遺伝子ノックダウン手法の開発を行いました。

研究内容と成果

全ゲノム配列を決定するためには良質なゲノム DNA が大量に必要です。対象生物のサイズが小さい場合には、多数の個体からゲノム DNA を抽出する必要がありますが、突然変異や個体差があり、配列を一元的に決めることができない、という問題が生じます。そこで本研究では、ハチの単為生殖系統 (雌のみで繁殖する) を利用し、たった 1 匹の寄生蜂から 200 匹のクローン個体を増殖させることで、極めて均質なゲノム DNA を大量に採取しました (図 3)。これにより、ゲノムサイズ 322 Mbp、ヘテロ接合性^{注2)} 0.132% という均質性に優れたゲノムの構築に成功しました。また、このゲノム配列と転写産物情報をもとに、12,508 遺伝子の位置と構造を予測しました。この中には、既知のハチ目昆虫の遺伝子の 95.4% が含まれおり、現在までに公開されている各種寄生蜂のゲノム情報と比べても非常に高い完成度であると評価できます。

並行して、二本鎖 RNA 干渉法 (RNAi 法)^{注3)} を用いて、ニホンアソバラコマユバチ個体の中で特定の遺伝子の機能を抑制する方法を検討しました。まず、昆虫の体色を決めるメラニン色素の合成に関与する遺伝子 *ebony* に注目し、ニホンアソバラコマユバチのゲノム中に存在する *ebony* 遺伝子の配列を元に二本鎖 RNA を人工的に合成し、これを寄生蜂の幼虫に注入しました。その結果、羽化した個体表面の黄色みが減少して、黒色が濃いニホンアソバラコマユバチを得ることに成功しました (図 4)。このように、RNAi 法により効率的にノックダウンできることを見いだしました。またその際、寄生に関連する毒遺伝子候補の発現が約 90% 抑えられることも分かりました。

今後の展開

本研究成果により、寄生蜂ニホンアソバラコマユバチの生存戦略を遺伝子レベルで研究するための重要な基盤が整備されました。これまでの研究から、ニホンアソバラコマユバチが宿主に麻酔をかけたり、宿主の組織に細胞死を誘導したりする際に、さまざまな種類の毒を用いていることが実験的に示唆されています。今後、ニホンアソバラコマユバチのゲノム情報や RNAi 法を駆使することで、寄生蜂の毒遺伝子の機能を解析することにより、毒成分の実体と寄生の分子機構が解明できると期待されます。

また、ニホンアソバラコマユバチは、キイロショウジョウバエのみならず、ほとんどのショウジョウバエ属昆虫を宿主とすることが知られています。その中には、現在ヨーロッパを中心に果物の害虫として深刻な問題となっているオウトウショウジョウバエ *Drosophila suzukii* も含まれており、本研究成果は、ショウジョウバエの害虫種に対する農薬の開発シーズの創出にもつながると考えられます。

参考図

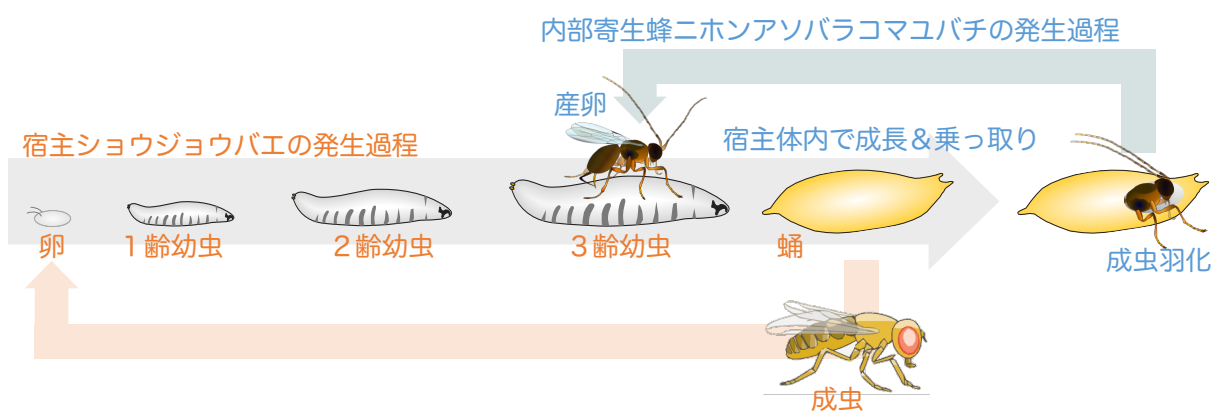


図1：内部寄生蜂ニホンアソバラコマユバチと宿主ショウジョウバエの生活環

ニホンアソバラコマユバチはショウジョウバエの幼虫に産卵する。寄生蜂の幼虫は、宿主幼虫体内で成長し、宿主が蛹化した後で殺して食べ、蛹殻から羽化する。



図2：内部寄生蜂ニホンアソバラコマユバチの産卵

寄生蜂が宿主であるショウジョウバエ幼虫の上に乗って、茶色の産卵管を突き立てている。寄生蜂は、毒成分を注入して宿主幼虫を麻酔した後に、産卵する。

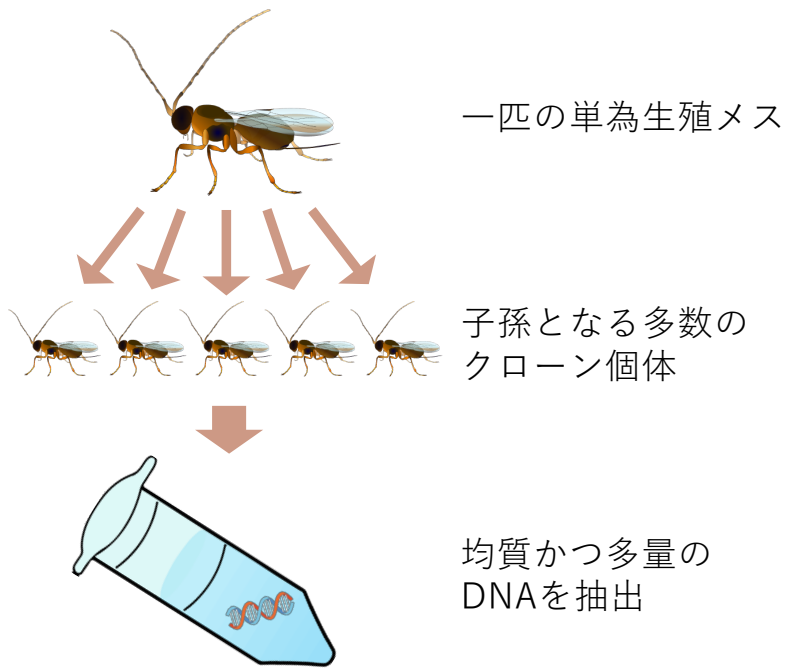


図3：内部寄生バチからのゲノム DNA 採取方法

ニホンアソバラコマユバチの単為生殖系統のメス 1 匹から 200 匹のクローン個体を増殖させることで、均質かつ多量の DNA を抽出した。

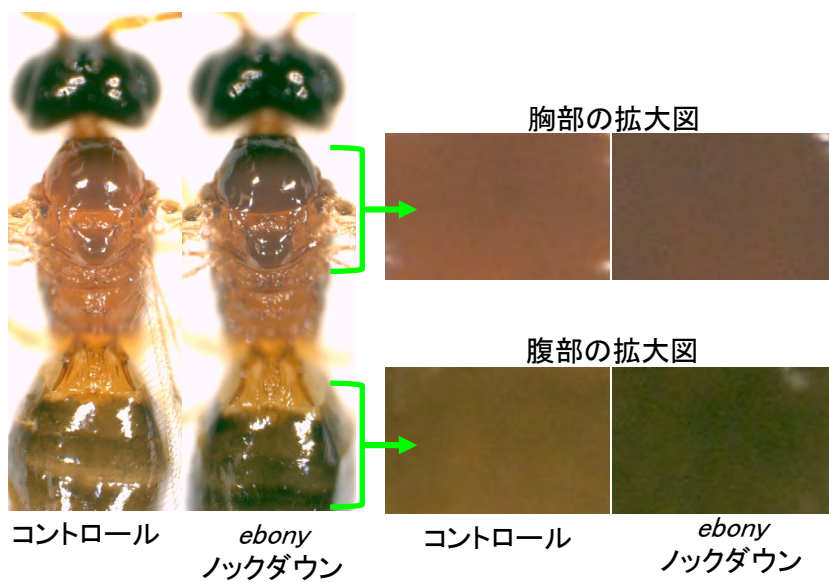


図4：寄生蜂 *ebony* 遺伝子ノックダウンによる体色変化

体色の黄色みを司る遺伝子である *ebony* をノックダウンした個体は、コントロール (*ebony* が正常に機能している個体) と比べて、やや濃い体色になった。

用語解説

注1) 全遺伝子予測

ゲノムを構成する DNA 配列を決めた後に、その配列の中でどの領域が遺伝子をコードしているのかを予測すること。ゲノム上には、遺伝子の発現を制御する領域やゲノム構造を保つための領域など、さまざまな役割の領域があるので、DNA 配列のモチーフや転写された RNA 配列をもとにして、遺伝子領域を予測する必要がある。

注2) ヘテロ接合性

ゲノム上の個々の DNA 配列が異なること。ゲノムを2セットずつ持つ二倍体生物では、2本の染色体が同一の DNA 配列であるとは限らないため、ゲノム解析の際に1つの場所が1つの塩基に決定されないことがある。また、1匹以上の生物集団から DNA を抽出した場合には、個体ごとに DNA 配列が異なる可能性がある。ヘテロ接合性が低いことは、ゲノム DNA 配列が一元的に決定されたことを意味する。

注3) 二本鎖 RNA 干渉法 (RNAi 法)

機能を低下させたい遺伝子と同一の塩基配列を有する二本鎖 RNA を細胞・組織に導入することによって、その遺伝子の機能が特異的に抑制される現象を利用した遺伝子機能解析法。

研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究 (C)「内部寄生蜂が宿主シヨウジヨウバエ幼虫に誘導する組織特異的細胞死シグナル経路の解析」(研究費番号 18K05670、研究期間:2018~2020 年度)、特別研究員奨励費「寄生蜂の飼育型寄生を司る組織選択的アポトーシス誘導因子の同定と作用機序の解明」(研究費番号 21J10894、研究期間:2021~2022 年度)、JST さきがけ「生体における微粒子の機能と制御 (微粒子)」領域 (グラント番号 JPMJPR19H6、研究期間:2019~2022 年度)、文部科学省科学研究費助成事業学術変革領域研究「学術研究支援基盤形成」先進ゲノム解析研究推進プラットフォームの支援により実施されました。

掲載論文

【題名】 Whole-genome sequencing analysis and protocol for RNA interference of the endoparasitoid wasp *Asobara japonica*

(内部寄生蜂ニホンアソバラコマユバチの全ゲノム配列解析と RNA 干渉法プロトコル)

【著者名】 Kamiyama, Takumi (上山 拓己、筑波大学 生命環境科学研究科 博士課程(当時))、Shimada-Niwa, Yuko (島田-丹羽 裕子、筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 助教)、Tanaka, Hiroyuki (田中 裕之、東京工業大学 生命理工学院 研究員)、Katayama, Minami (片山 南美、筑波大学 生命環境科学研究科 修士課程(当時))、Kuwabara, Takayoshi (桑原 嵩佳、筑波大学 生命環境学群 生物学類(当時))、Mori, Hitoha (森 一葉、筑波大学 理工情報生命学術院・生命地球科学研究群 生物学学位プログラム 修士課程)、Kunihisa, Akari (國久 茜里、筑波大学 生命環境学群 生物学類(当時))、Itoh, Takehiko (伊藤 武彦、東京工業大学 生命理工学院 教授)、Toyoda, Atsushi (豊田 敦、国立遺伝学研究所 特任教授)、Niwa, Ryusuke (丹羽 隆介、筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授)

【掲載誌】 DNA Research

【掲載日】 2022 年 6 月 10 日

【DOI】 10.1093/dnares/dsac019

問合わせ先

【研究に関すること】

島田 裕子（しまだ ゆうこ）

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 助教

URL: <https://sites.google.com/view/yukoshimada/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp

【JST事業に関する連絡先】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子（やすだ むつこ）

TEL : 03-3512-3526 FAX : 03-3222-2064

E-mail : presto@jst.go.jp



生存ダイナミクス研究センター
岩崎 憲治(いわさき けんじ)教授

生存ダイナミクス研究センター 岩崎 憲治(いわさき けんじ)教授

1992年京都大学理学部卒。1994年に京都大学大学院修士課程を修了した後、大阪大学柳田敏雄研に所属し、松下電器中央研究所に学生身分として入所。このときに初めてクライオ電子顕微鏡というものに触る。1998年に博士号を取得し、アメリカ国立衛生研究所にポスドクとして勤めた後、理化学研究所、大阪大学などを経て、2018年10月より現職。これまでに8台の大型電子顕微鏡の導入に携わってきた。モットーは、「人のやっていないことをやる」。

クライオ電子顕微鏡で探る生体分子のカタチ

私たちの体を作っているタンパク質。それぞれが持つ機能が複雑に絡み合っ生命活動が営まれています。それらを構成しているのは、わずか20種類のアミノ酸です。タンパク質の多様な機能は、それらの並び方や空間構造に応じて生み出されており、これに不具合が生じると病気を引き起こしたりします。

最先端のクライオ電子顕微鏡を駆使して、これまで見ることでできなかったタンパク質の構造を立体的に解析し、その機能の仕組みに迫ります。

解析が難しい生体分子

物質の細かい構造を観察するには、顕微鏡を使うのが一般的です。光学顕微鏡では、試料の表面に可視光を当てて像を拡大しますが、光の代わりに電子線を使い、より高倍率で観察できるのが電子顕微鏡です。電子が周囲の気体分子に邪魔されないようにするために、電子顕微鏡の内部は真空になっています。ところがこれが、生体分子にとっては厄介。分子内に含まれる水分は、真空中ではどんどん蒸発してしまい、試料が変質してしまいます。かといって、水分を凍らせても、電子は氷の結晶中でぶつかり合い、試料にまで到達できません。そのため長い間、タンパク質などの生体分子を電子顕微鏡で観察することはできない、とされてきました。



そこで使われるのがX線を使った構造解析です。結晶にX線を当て、その散乱から構造を求めますが、ここで使う試料は結晶でなくてはなりません。タンパク質も結晶化させることはできますが容易ではなく、観察用の試料を作る段階で高いハードルがあります。

そんなわけで、生体分子の構造解析は、生命現象の理解や創薬につながる大きなニーズがありながら、決め手となる解析手法がなかなか見つからないという、もどかしい状況が続いていました。

可能性を拓いたクライオ電子顕微鏡

そんな中で登場したのがクライオ電子顕微鏡です。「クライオ」は「冷やす、低温」という意味。基本的な構造は従来の電子顕微鏡のままですが、その名の通り、装置内が液体窒素で冷やされています。この冷えた装置に、液体に近い状態のまま凍らせた試料を挿入します。試料を冷却していることで電子線による試料の損傷も抑えられます。これによって、電子顕微鏡による生体分子の構造解析の可能性が一気に拓けました。

一見、単純そうに思われるアイデアですが、この技術は2017年にノーベル化学賞を受賞しています。生体分子の構造解析は、それほど重要な課題だったのです。とりわけ画期的だったのは、カメラと解析技術の進展です。今どきの構造解析は、装置そのものの性能だけでは不十分で、精密な画像を撮影できるカメラと、そのデータを処理して立体的な画像を構築するためのアルゴリズムがなければ成立しません。動画撮影による膨大なデータを扱うことのできるクラウド技術やパワフルなコンピュータも不可欠です。これらの技術がちょうどよいタイミングで開発され、組み合わせられて、クライオ電子顕微鏡は力を発揮できるようになりました。

コロナウイルスのスパイク部分の構造解析にも、クライオ電子顕微鏡が活躍しています。スパイクの先端部分の構造は、感染の前後で変化します。感染前の状態に固定化する抗体医薬ができれば、有効な対策になります。発生間もない時期に、こういった構造解析がタイムリーにできたのは、クライオ電子顕微鏡の優れた性能と扱いやすさによるところが大きいのです。

希少疾患の治療薬を探す

現在注力しているのは、滑膜肉腫という希少ながんの治療薬開発です。きっかけは、家族がこの病気に罹患したことでした。告知された時、即座に主治医に共同研究を申し入れ、遺伝子を提供してもらい、その解析から始めました。二つのタンパク質が融合することが原因となっていることは分かっているのですが、発症までのメカニズムはまだ謎です。この奇妙な融合タンパク質が本来の正常なタンパク質を追い出すことが、がん発症の引き金になるのではないかとされており、構造解析によって、その一端を捉えることに成功しました。ここで決定的な役割を果たしたのも、クライオ電子顕微鏡を使った精密な解析です。王道の医学的な研究ではなく、自分が得意な構造解析からアプローチすることで、病気に対する知見が多角的になるはず。それが功を奏し、もう少しで治療の手がかりが見つかりそうなところまでできています。

こういった希少疾患の研究は、大手の製薬会社などではなかなか手をつけることができませんから、アカデミアでこそ取り組むべきことです。かなりチャレンジングなテーマですが、筑波大には、連携協力がしやすい環境があるのが、何よりの強み。いろいろな人の力も借りながら、比較的短期間で、想像以上の成果が得られているという手応えがあります。

不人気な分野が一躍最先端に

大学院生の頃はウイルスの研究をしていましたが、周りの研究者たちの実験スピードの速さに驚かされました。勝ち目がないと思い、少し分野を変えようと、相談した先生に勧められたのが電子顕微鏡の研究でした。何も分からない状態から、とにかく取り掛かってみました。何年もかけてデータを集めて一つの構造を導き出す、そんな地道な研究でしたが、この分野を専門にしている人は少なく、自分にもチャンスがありそうに思えました。

とはいえ、当時の構造解析の主流はやはりX線。分解能もいまひとつで、目立った技術革新もなかった電子顕微鏡は不人気で、研究に見切りをつけて、X線の分野へ移行する人もいたほどです。しかし、クライオ電子顕微鏡と出会って、光が見えてきました。

クライオ電子顕微鏡は、普通の電子顕微鏡とは異なり、国内でもごく限られた研究機関にしか設置されていません。その一つが筑波大です。2台を導入し、企業も含めて他機関の研究者も使えるように運用体制を整えて、この3月から利用を開始しました。すでに、数ヶ月先まで予約が埋まっており、思うように自分の研究に使えないこともしばしば。しかし、それだけ期待の大きな装置だということがかがわれます。ただ、自動化が進んでいるものの、質の高い解析結果を提供するためには、システムや試料についての専門的な知識とスキルを持ったオペレーターの力が重要で、そのための人材育成も急務です。


使えるものは何でも使って

研究の基本方針は「見たいものを見るためには何でも使う」。目的とする構造解析のためには、クライオ電子顕微鏡だけではなく、全国にあるさまざまな分析装置を利用します。だからこそ、筑波大の装置も、多くの研究者に使ってもらいたいと考えています。創薬の研究は、途中で頓挫してしまうものも少なくありませんが、社会全体にとって必要な研究です。臨床で使える薬剤の完成に向けて、最後まできちんとやり遂げる、その姿勢が崩れることはありません。

筑波大学生存ダイナミクス研究センター 岩崎プロジェクト(構造ダイナミクス)



定まった構造を形成しないタンパク質は数多く存在し、しかもそれらは病気の原因となることが多いが、構造が特定できなければその働きを予測することは困難である。希少疾患である滑膜肉腫の原因となるタンパク質もその一つで、このような難敵を相手に、さまざまな構造解析の手法を駆使して、このタンパク質ががんを引き起こすメカニズムの解明とそれに対する創薬に挑む。ライフサイエンスは、ビッグサイエンス。他分野の専門家とも積極的に協働して研究を進めている。

(研究室URL: https://r.goope.jp/tsukuiwaken/free/introduction_lab )

2022年8月23日
横浜市立大学
京都大学
東京大学
理化学研究所
大阪大学
筑波大学
東北大学

細胞膜の中ではたらく特殊なタンパク質分解酵素の 構造を解明 ～細菌感染症の新たな治療法の開発へ期待～

横浜市立大学大学院生命医科学研究科の禾 晃和准教授と京都大学医生物学研究所の秋山 芳展教授、檜作 洋平助教のグループは、東京大学大学院理学系研究科、理化学研究所、大阪大学蛋白質研究所、筑波大学生存ダイナミクス研究センター、東北大学医学系研究科との共同研究で、細胞膜の中ではたらく特殊なタンパク質分解酵素 RseP と阻害剤の複合体構造を明らかにしました。

今回の研究により、RseP が基質となるタンパク質を切断する仕組みの理解が深まっただけでなく、RseP が基質を取り込むためのゲートを持つ可能性が示されました。今後、立体構造に基づいてこのゲートの働きを詳しく調べていくことで、RseP を特異的に阻害することが可能になり、細菌感染症などの新たな治療法の開発にもつながることが期待されます。

本研究成果は、「Science Advances」に掲載されます。(日本時間 2022 年 8 月 25 日 (木) 午前 3 時)

研究成果のポイント

- 細胞膜の中ではたらく特殊なタンパク質分解酵素 (RseP) と阻害剤の複合体構造を解明した。
- RseP が基質となる膜タンパク質を取り込むためのゲートをもつ可能性が示された。
- RseP がタンパク質を膜内部で切断する機構の解明にくわえ、細菌感染症治療法の開発などへの貢献も期待される。

研究背景

細胞膜に存在するタンパク質の機能の制御や分解・除去を行う仕組みの一つに「膜内タンパク質切断」があります。この膜内タンパク質切断は、細胞膜の中ではたらく特殊なタンパク質分解酵素 (膜内切断プロテアーゼ) によって行われています。膜内切断プロテアーゼは、ヒトなどの高等生物からバクテリアまでさまざまな生物に存在し、コレステロールの代謝をはじめとして生命の維持に必要な現象に数多く関わっています。膜内切断プロテアーゼ

Press Release

のうち、大腸菌に存在する RseP は、ストレスに対する応答や鉄の代謝を制御するシグナルを伝える役割に加えて、膜に蓄積する不要なペプチドを除去する役割を担っており、大腸菌の生育に必須なタンパク質です。RseP については、長年、その機能を調べる研究が行われてきましたが、立体構造が明らかになっていなかったため、細胞膜の内部で基質となる膜タンパク質を切断する詳しい仕組みは分かっていませんでした。

研究内容

RseP は変性しやすく精製が困難なタンパク質であるため、長年構造解析が進んでいませんでしたが、本研究では、独自に開発した抗体アフィニティー精製システム (PA タグシステム)^{*1} を利用することで、高純度で切断活性を保った RseP を精製することに成功しました。そして、基質と類似した構造をもち、阻害剤としてはたらくことが報告されていた化合物 Batimastat を添加することで良質の結晶を作りました。また、本研究では、海洋性細菌 *Kangiella koreensis* 由来の RseP のホモログタンパク質 (*KkRseP*) についても Batimastat を添加して結晶を作り、これら 2 つのタンパク質の立体構造を X 線結晶解析^{*2} によって決定しました。RseP や *KkRseP* の結晶は、膜タンパク質特有の微小結晶であったことから、大型放射光施設 SPring-8 の理研ターゲットタンパクビームライン BL32XU^{*3} を利用して高精度な X 線回折データを取得しました。

今回の構造解析では、RseP や *KkRseP* の全体構造が明らかになっただけでなく、基質となる膜タンパク質が RseP にどのように結合するのかについても重要な手がかりが得られました。ペプチドと類似した化合物である Batimastat は、引き伸ばされた状態で RseP の膜内領域にある β -シートと相互作用していました。また、RseP やホモログタンパク質が共通しているアスパラギン残基 (大腸菌 RseP では 394 番目のアスパラギン残基) が Batimastat を留め金のように固定していることも分かりました。このアスパラギン残基を変異させることで基質の切断効率が大きく低下したことから、基質となる膜タンパク質も RseP の β -シートによって引き伸ばされ、アスパラギン残基によって固定された状態で切断される可能性が高いことが分かりました。

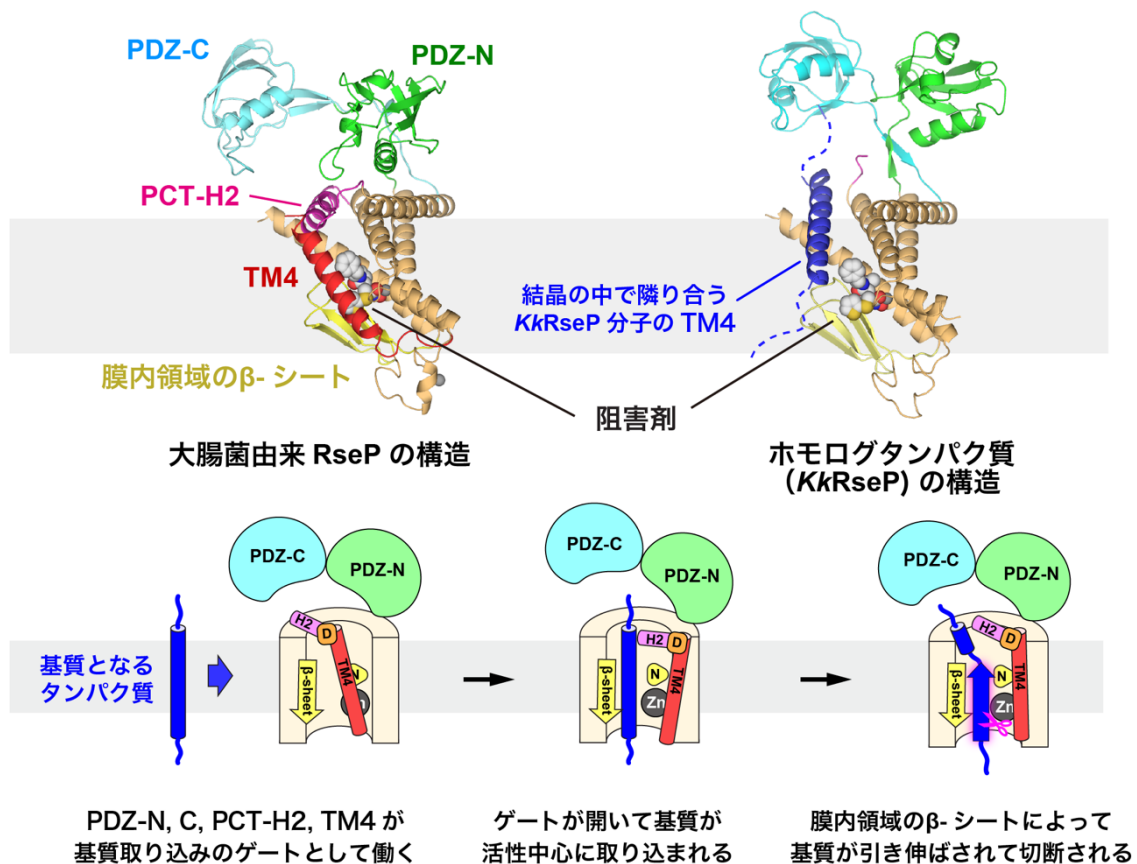
さらに、RseP と *KkRseP* の構造を比較したところ、RseP は基質を取り込む際にダイナミックに構造が変化する可能性があることも分かりました。RseP では、ペリプラズム側の膜外ドメイン (PDZ-N と PDZ-C)、膜表面に存在する α -ヘリックス (PCT-H2)、そして、4 本目の膜貫通ヘリックス (TM4) が、膜内部に位置する活性中心を覆い隠すような配置をとっていました。その一方で、*KkRseP* では、PDZ-N、C ドメインや PCT-H2、TM4 の配置が大きく変化し、活性中心が露出していました。興味深いことに、結晶内で隣り合う別の *KkRseP* 分子の TM4 が、基質のように振る舞って、活性中心の近くに入り込んでいることも分かりました。

本研究では、これらの構造情報に基づいて、化学修飾実験^{*4} を系統的に行い、PCT-H2 や PDZ-N、C ドメインに可動性があることを確かめました。さらに、RseP の分子内に架橋を導入して PDZ-N や PCT-H2 の配置を固定すると、基質の切断効率が低下することも明らか

Press Release

にしました。これらの結果は、PDZ-N、C ドメインや PCT-H2、TM4 が、基質を活性中心に取り込むために開閉し、ゲートとして働く可能性が高いことを示しています。また、PCT-H2 の変異によって基質の取り込みに異常が起きた RseP 変異体の中には、PDZ-C ドメインの配置が変化するものがあることも電子顕微鏡解析から示されました。この結果は、ゲートを構成するドメイン同士の相互作用によって基質の取り込みが制御されることを支持するものです。さらに、このゲートが開閉する際には、PCT-H2 と TM4 が 446 番目のアスパラギン酸残基を介して静電的に相互作用して一緒に動くことも推定されました。実際に、このアスパラギン酸残基の変異により活性が大きく低下することも示され、PCT-H2 と TM4 の相互作用が重要であることが確かめられました。

アルツハイマー病やがんに関わる膜内切断プロテアーゼである γ -セクレターゼにも、ゲートを介して基質となる膜タンパク質を取り込む仕組みや膜の中で基質を引き伸ばして固定する仕組みがあることが分かっています。今回の RseP や KkRseP と阻害剤の複合体の構造解析によって、アミノ酸配列や切断反応の触媒機構が異なる RseP と γ -セクレターゼが、非常によく似た仕組みで基質の取り込みや切断を制御していることが示されました。



(図) 大腸菌由来 RseP と海洋性細菌由来のホモログタンパク質 (KkRseP) の X 線結晶構造解析から推定される基質の取り込みと切断のモデル。

Press Release

RseP と KkRseP の構造では、PDZ-N、C ドメイン、PCT-H2、TM4 の配置が大きく異なり、KkRseP では結晶の中で隣り合う別の KkRseP 分子の TM4 が、活性中心の近くに入り込んでいる。RseP が基質となる膜タンパク質を活性中心へと取り込む際にも、PDZ-N、C ドメインや PCT-H2、TM4 をゲートのように開閉すると考えられる。また、このゲートの開閉の際には、TM4 と PCT-H2 を繋ぐアスパラギン酸残基 (D) が重要な役割を担うと考えられる。亜鉛イオン (Zn) が結合する活性中心に取り込まれた基質は、膜内領域にある β -シートに引き伸ばされ、RseP やホモログタンパク質が共通して持っているアスパラギン残基 (N) によって固定されて、切断されると推定される。

今後の展開

RseP のホモログタンパク質は、人を含めさまざまな生物に存在しており、アミノ酸配列の比較から、それらホモログタンパク質の多くが基質を取り込むためのゲートを持つと推定されます。その一方で、機械学習による構造予測に基づいて比較すると、ゲートと推定される領域の構造は進化的に遠い生物では大きく異なっていることも示唆されています。したがって、今後、ゲートを介した基質の取り込みの仕組みを詳しく調べていくことで、RseP やホモログタンパク質の機能を特異的に阻害することが可能になると期待されます。特に、結核菌やコレラ菌などの病原菌がもつ RseP のホモログタンパク質は、細菌感染症に関与することも報告されていることから、病原菌のホモログタンパク質に特異的に作用する阻害剤は、新規の感染症治療薬として応用できる可能性があります。さらには、今後、ゲートに着目して、 γ -セクレターゼなど、他の膜内切断プロテアーゼの働きを調べていくことで、アルツハイマー病やがんなど、さまざまな病気の発症機構の理解や新たな治療法の開発につながることも期待されます。

研究費

本研究は、科研費、AMED 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 (PDIS)、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)、AMED 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS Phase II)、住友財団、アステラス病態代謝研究会、発酵研究所の支援を受けて実施されました。

論文情報

タイトル： Mechanistic insights into intramembrane proteolysis by *E. coli* site-2 protease homolog RseP

著者： Imaizumi Y, Takanuki K, Miyake T, Takemoto M, Hirata K, Hirose M, Oi R, Kobayashi T, Miyoshi K, Aruga R, Yokoyama T, Katagiri S, Matsuura H, Iwasaki K, Kato T, Kaneko MK, Kato Y, Tajiri M, Akashi S, Nureki O, Hizukuri Y, Akiyama Y, Nogi T.

掲載雑誌： Science Advances

DOI： 10.1126/sciadv.abp9011

Press Release

研究体制

横浜市立大学 大学院生命医科学研究科

准教授 禾 晃和

教授 明石 知子

京都大学 医生物学研究所

教授 秋山 芳展

助教 檜作 洋平

東京大学 大学院理学系研究科

教授 濡木 理

理化学研究所 放射光科学研究センター

専任技師 平田 邦生

大阪大学 蛋白質研究所

教授 加藤 貴之

特任研究員（常勤） 廣瀬 未果

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター

教授 岩崎 憲治

東北大学 大学院医学系研究科

教授 加藤 幸成

用語説明

*1 抗体アフィニティー精製システム（PA タグシステム）：

ヒト由来ポドプラニンの部分配列である PA タグとラット由来のモノクローナル NZ-1 抗体を利用した精製システム。12 アミノ酸残基からなる PA タグを融合したタンパク質を、NZ-1 抗体との非常に高い親和性を利用して高純度に精製する。PA タグはループ状の構造で NZ-1 抗体と結合する特性があることから、目的のタンパク質の末端に融合するだけでなく、ループ領域などに挿入することも可能である。

*2 X 線結晶解析：

結晶化した物質に X 線を照射して回折パターンを解析し、立体構造を決定する研究手法。電子密度マップに基づいて分子モデルを構築することで、原子間の結合距離や結合角に関する精密な情報が得られる。タンパク質のような巨大な分子やその複合体にも適用可能な研究手法である。

*3 大型放射光施設 SPring-8 の理研ターゲットタンパクビームライン BL32XU：

大型放射光施設 SPring-8 に設置された生体高分子 X 線結晶構造解析用ビームラインの一つ。10 μm 以下の微小結晶からの X 線回折データの収集を可能にするために、高フラックスの X 線ビームを 1 μm 以下に集光できるように設計されている。2010 年にユーザー利用が開

Press Release

始されて以降、受容体やトランスポーターなど、数多くの膜タンパク質の結晶構造が決定されてきた。

*4 化学修飾実験：

タンパク質の特定の官能基を試薬により化学的に修飾することで、その機能を変化させたり、構造情報を読み取る実験手法。本研究では、側鎖にSH基をもつシステイン残基を特定の位置に導入したRseP変異体を系統的に作製し、生きた細胞中で発現させ、サイズや性質の異なるSH基修飾試薬によりシステイン残基が修飾される度合いを調べることで、細胞膜に組み込まれた状態のRsePにおける各ドメインの配置を推測した。

<お問い合わせ先>

横浜市立大学 広報課長 上村一太郎

Tel : 045-787-2414 koho@yokohama-cu.ac.jp

京都大学 総務部広報課 国際広報室

Tel : 075-753-5729 comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

東京大学 大学院理学系研究科・理学部 広報室

Tel : 03-5841-8856 kouhou.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

ex-press@riken.jp

大阪大学 蛋白質研究所 広報室

Tel : 06-6879-4317 kouhou@protein.osaka-u.ac.jp

筑波大学 広報局

Tel : 029-853-2040 kohositu@un.tsukuba.ac.jp

東北大学 大学院医学系研究科・医学部 広報室

Tel : 022-717-8032 press@pr.med.tohoku.ac.jp

令和4年10月21日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学

国立大学法人 筑波大学

表皮幹細胞を老化から守る仕組みの解明

～皮膚の抗老化因子として細胞外マトリクスに期待～

(ポイント)

- 加齢に伴い、表皮幹細胞の性質が損なわれ、分裂の早い表皮幹細胞が徐々に減少していくことを発見しました。
- 細胞外マトリクスである **fibulin-7** は、表皮幹細胞を長期的に維持し、皮膚再生能力を制御するために必要なタンパク質であることを明らかにしました。
- 表皮幹細胞の微小環境は、老化に関連した炎症への反応や創傷治癒の障害から幹細胞を保護する役目を果たすことが分かりました。

(概要説明)

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS) の佐田亜衣子特任准教授、筑波大学生存ダイナミクス研究センターの柳沢裕美教授らの研究グループは、細胞外マトリクス **fibulin-7** が、表皮幹細胞周囲の微小環境を構築することで、皮膚の老化を防ぐ鍵になる因子の一つであることを解明しました。本研究成果は、老化した表皮幹細胞や環境因子を標的とした皮膚の老化予防・制御法の創出へとつながることが期待されます。

皮膚は、外的・内的ストレスを常に受けながらも、柔軟に応答し、組織を回復する力を持つレジリエンスの高い臓器の一つですが、加齢とともに徐々にその能力を喪失していきます。佐田らは、先行研究において、表皮幹細胞には、分裂の早い集団、遅い集団のそれぞれが存在することを発見し、表皮幹細胞に分裂不均一性があることを提唱してきました。本研究では、2つの表皮幹細胞の集団バランスを担う環境因子として細胞外マトリクスである **fibulin-7** が重要であることを見出しました。

本研究の成果は、EMBO Reports 誌に 2022 年 10 月 24 日 19 時 (日本時間) にオンライン公開されます。

※本研究は、日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-PRIME: JP21gm6110016)、文部科学省科学研究費助成事業 (20H03266、20K22659、17H05631、16H06660) 等の支援を受けて実施しました。

[背景]

私たち生物の体の最も表層に位置する皮膚は、外界とのインターフェイスとしてはたらく、刺激や異物の侵入から体内を保護する役割を果たします。皮膚のバリア機能は加齢とともに低下し、刺激に弱くなり、乾燥や炎症が起こりやすくなります。皮膚は、高い再生能を持つ臓器の一つですが、創傷治癒能力は加齢とともに低下します。皮膚は、加齢の影響が外観にも現れやすいことから、一般的にも老化に強い関心が持たれています。

このような皮膚の再生・回復力（レジリエンス^{注1)}）を支える中心的役割を果たすのが組織幹細胞^{注2)}です。組織幹細胞は、生涯にわたって自己複製と分化細胞の産生を行う細胞で、組織の恒常的なターンオーバーや損傷修復にはたらくします。一方、加齢に伴い組織幹細胞の機能が低下する現象はステムセルエイジング^{注3)}として知られ、皮膚、造血、筋肉、神経幹細胞などを中心として関連報告が増えています。

従来 of 幹細胞モデルでは、組織幹細胞は分裂頻度を低くすることで、分裂に伴うストレスや老化を回避していると考えられてきました。そうした中で、佐田らはこれまでに、マウス表皮では分裂頻度の低い細胞だけでなく、活発に分裂する細胞も幹細胞としてはたらくことを見出しました。しかし、表皮幹細胞の分裂頻度の違いにより老化のスピードが異なるのか、どのような因子がその制御に関わるのかは不明でした。

[研究の内容と成果]

本研究では、以下に示すとおり、ライフコースを通じた長期的な細胞系譜解析^{注4)}やトランスクリプトーム解析^{注5)}を行い、加齢に伴う表皮幹細胞動態の変化に関わる分子メカニズムの一端を解明しました。

1. 老化プロセスにおける表皮幹細胞の運命を追跡

始めに、マウスの平均寿命である2年間にわたる細胞系譜解析を行ったところ、加齢とともに分裂頻度の高い表皮幹細胞が徐々に失われることを発見しました。若齢皮膚においては、分裂頻度の異なる表皮幹細胞の亜集団は高度に区画化し、互いの領域への移動はほぼ起こりませんが、高齢皮膚では境界をまたぐクローンが観察されました。このような幹細胞レベルでの変化と一致して、分裂頻度の異なる表皮幹細胞集団が作り出す組織の領域化パターンが乱れていることが分かりました。さらにRNAシーケンス解析によって、分裂頻度の異なる表皮幹細胞集団に特有の分子変化を見出しました。若齢の表皮幹細胞では抑制されている表皮分化や毛包形成に関わる遺伝子群の発現が、高齢の表皮幹細胞では増強されていることから、老化した表皮幹細胞では未分化状態の維持や細胞に固有のアイデンティティが損なわれている可能性が示唆されました。

2. 表皮幹細胞の老化を制御する細胞外マトリクス fibulin-7 の同定

次に、加齢に伴い発現が変化する遺伝子群の中から皮膚における機能が未知であった細胞外マトリクス^{注6)} fibulin-7 に着目しました。Fibulin-7 を欠損したマウスでは、分裂頻度の高い表皮幹細胞クローンの減少が促進するとともに、創傷治癒が遅延するなど、老化皮膚様の表現型を示すことが分かりました。Fibulin-7 が長期的に表皮幹細胞

を維持する仕組みを理解するため、fibulin-7 欠損マウスの皮膚から単離した表皮幹細胞を用いて、RNA シークエンスを実施しました。その結果、fibulin-7 欠損マウスでは、抗原提示、サイトカイン産生など炎症関連遺伝子群の発現が上昇していました。以前の報告で、皮膚の炎症反応の一部として、表皮幹細胞の性質を規定する遺伝子群の発現異常が報告されていました。これらのマーカー遺伝子を解析すると、高齢マウスで見られる特徴的な分子変化である表皮分化マーカーの増強などが、fibulin-7 欠損マウスでは1歳齢の段階で既に現れていました。つまり fibulin-7 欠損マウスでは、分子レベルでも表皮幹細胞の老化表現型が加速している可能性が示唆されました。

3. Fibulin-7 は細胞外マトリクスタンパク質と結合し、表皮幹細胞の微小環境を制御する

Fibulin-7の生化学的な機能を明らかにするために、fibulin-7と結合するタンパク質をアフィニティークロマトグラフィーと質量分析により同定したところ、基底膜構造タンパク質、増殖調整因子、マトリセルラータンパク質、マトリクス分解酵素が含まれていました。Fibulin-7は基底膜構造タンパク質である Collagen IV などと相互作用を示し、fibulin-7 欠損マウスでは基底膜の不規則な肥厚パターンや発現異常が生じていました。これらの結果から、fibulin-7 は細胞外マトリクスタンパク質との物理的な相互作用を通じて、表皮幹細胞の微小環境を維持していることが分かりました。

最後に、表皮幹細胞の培養細胞を用い、fibulin-7 を過剰発現させ、表皮幹細胞に保護的な作用を及ぼす可能性について検討しました。Fibulin-7 を過剰発現した表皮幹細胞は未分化かつ低分裂状態で維持されること、増殖と分化の制御は fibulin-7 タンパク質の異なるドメインに依存していることが示されました。さらに、老化した皮膚の微小環境を模倣するため、低血清または炎症様ストレス環境下での影響を調べたところ、fibulin-7 はいずれの条件においても、表皮幹細胞の増殖を低く維持することが明らかになりました。以上、fibulin-7 は表皮幹細胞能力を長期的に維持する「抗老化マトリクス」としてはたらく可能性が示唆されました (図)。

[展開]

本研究は、表皮幹細胞の分裂頻度と老化との関係を明らかにし、その制御因子として皮膚の抗老化に作用する細胞外マトリクス fibulin-7 やその結合タンパク質を同定しました。Fibulin-7 を介した表皮幹細胞の微小環境の制御は、皮膚の慢性炎症や創傷治癒不全、加齢性皮膚疾患の治療標的として有用な候補となる可能性があります。

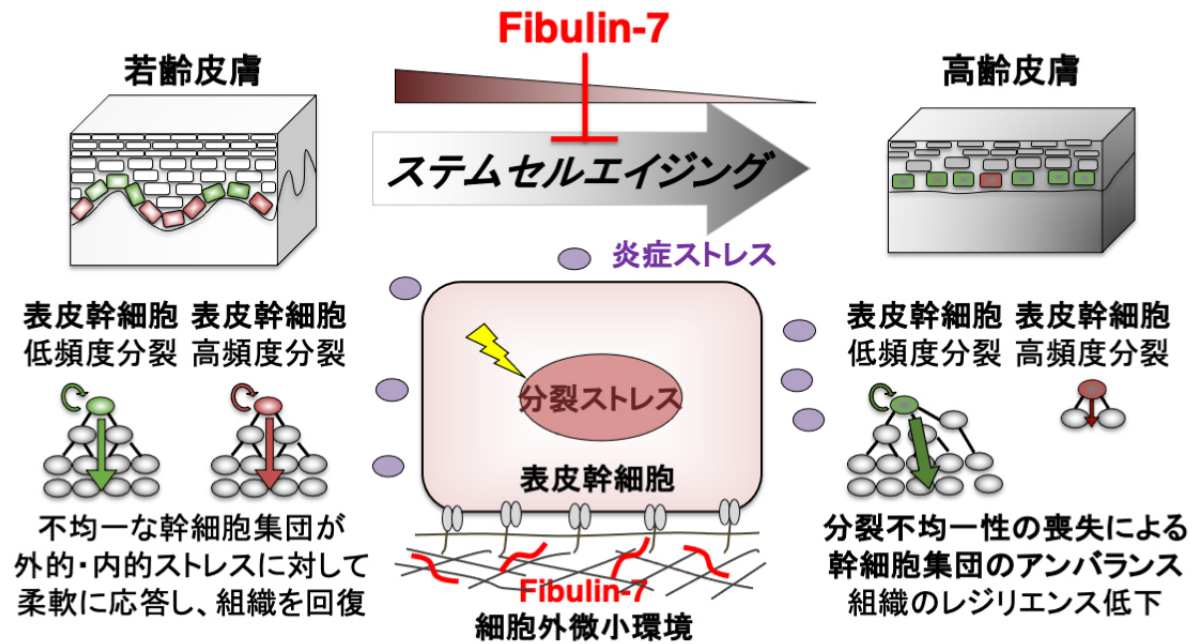


図 細胞外マトリクス fibulin-7 を介した表皮幹細胞制御
 加齢に伴い、分裂頻度の高い表皮幹細胞集団が失われ、幹細胞集団の不均衡が生じる。
 Fibulin-7 は、表皮幹細胞周囲の微小環境を構築し、外的・内的ストレスに対して表皮
 幹細胞を保護する機能を持つ。

[用語解説]

注1) レジリエンス

ストレスや危機的な状況に対して、しなやかに適応し、回復して元に戻る力。生物学におけるレジリエンスは、①DNA 損傷や酸化ストレス等の細胞レベルで起こるストレスや刺激、②組織損傷、感染、紫外線といった組織・個体レベルで晒される一過的、かつ急性の因子に対する生体反応として解釈される。

注2) 組織幹細胞

成体幹細胞とも呼ばれる。成体の臓器や組織において、自己複製能（幹細胞自身を長期的に増やす能力）と分化能（分化・成熟した細胞を産生する能力）を兼ね備えた細胞。組織の再生や損傷修復を担う。

注3) ステムセルエイジング

加齢に伴って、組織の大元の細胞である幹細胞自身が機能低下や破綻を起こし、老化の原因となっているという説。

注4) 細胞系譜解析

目的の細胞を遺伝学的に標識し、細胞運命を追跡する手法。組織幹細胞の自己複製・分化能を調べる目的で使用される。1つの細胞に由来する子孫細胞を含む集団をクローンと呼ぶ。

注5) トランスクリプトーム解析

細胞や組織内の遺伝子発現パターンを網羅的に解析する手法のこと。次世代シーケンサーを用いたRNA シークエンス解析やマイクロアレイ解析などが含まれる。

注6) 細胞外マトリクス

細胞の外に局在する高分子複合体の総称で、組織や細胞の機能制御に必須の役割を果たす。コラーゲンや糖タンパク質、プロテオグリカンなど、多様な分子から構成される。

(論文情報)

論文名 : The extracellular matrix fibulin 7 maintains epidermal stem cell heterogeneity during skin aging

(和文タイトル : 細胞外マトリクス fibulin-7は、皮膚老化における表皮幹細胞の不均一性維持にはたらく)

著者 : Erna Raja, Gopakumar Changarathil, Lalhaba Oinam, Jun Tsunozumi, Yen Xuan Ngo, Ryutaro Ishii, Takako Sasaki, Kyoko Imanaka-Yoshida, Hiromi Yanagisawa, Aiko Sada

掲載誌 : EMBO Reports

doi : 10.15252/embr.202255478

URL : <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202255478>

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS) 特任准教授
筑波大学生存ダイナミクス研究センター 客員准教授
担当 : 佐田 亜衣子 (さだ あいこ)

筑波大学生存ダイナミクス研究センター 教授
担当 : 柳沢 裕美 (やなぎさわ ひろみ)

Press Release

2022年12月7日

記者會、記者クラブ 各位

神経幹細胞の生存を維持させるタンパク質の化学修飾 アルギニンメチル化修飾は神経幹細胞の増殖や生存に必須

【本研究のポイント】

- ・アルギニンメチル化を触媒する主要酵素である PRMT1 (ピーアールエムティー1)¹⁾ の遺伝子を欠損した神経幹細胞²⁾ (脳の大元の細胞) は、増殖能が著しく低下し、細胞死が強く誘導されていました。
- ・このことから、PRMT1 によるアルギニンメチル化修飾 (=遺伝子発現や多様な細胞機能に関わる化学修飾) が神経幹細胞の増殖や生存に必須であることを解明しました。
- ・神経幹細胞は、脊髄損傷や脳梗塞に対する細胞移植治療としての応用が期待されています。本研究から、アルギニンメチル化が神経幹細胞の維持に重要な翻訳後修飾の一つであることを発見しました。

【研究概要】

岐阜大学応用生物科学部の中川寅教授、橋本美涼助教 (以上、生物化学研究室)、千葉大学大学院医学研究院の粕谷善俊准教授、筑波大学生存ダイナミクス研究センターの深水昭吉教授らのグループは、タンパク質のアルギニンメチル化修飾が脳の大元である神経幹細胞の増殖や生存に必須であることを明らかにしました。

神経幹細胞は、中枢神経系を構成するニューロンやグリア細胞を生み出す元になる細胞です。アルギニンメチル化酵素 PRMT1 は神経幹細胞で豊富に存在しますが、神経幹細胞の重要な性質の一つ、細胞増殖における機能はわかっていませんでした。そこで本研究では、神経幹細胞で特異的に PRMT1 を欠損させたマウス (PRMT1-KO) を使い、神経幹細胞培養実験による細胞の増殖能評価や脳の組織学的解析を実施しました。

その結果、野生型マウス由来の細胞に比べ、PRMT1-KO 細胞は増殖能が著しく低下すると共に、細胞死が誘導されることがわかりました (図1)。このことは、PRMT1 によるアルギニンメチル化が、神経幹細胞の生存や増殖に必須であることを示しています。一方興味深いことに、PRMT1-KO マウス胎仔脳内において、神経幹細胞は正常な増殖や分布を示すことが確認されました (図2)。この観察結果は、PRMT1-KO マウス脳内には神経幹細胞の死を阻止する恒常性維持の仕組みがあることを示唆しています。そこで、PRMT1-KO マウス脳内の栄養因子や細胞外分泌因子の発現を調べたところ、細胞外マトリックスの一つであり神経幹細胞の増殖への寄与が報告されているラミニンの構成遺伝子の一つ *Lama1* の発現が有意に増加していることがわかりました (図3)。

以上より、(1) 神経幹細胞において、PRMT1 は細胞の増殖や生存を制御することが明らかになっただけでなく、(2) PRMT1 欠損脳内では、脳の発達や恒常性維持のために、“神経幹細胞の生存を助けるような働きかけ” が起きていることが示唆されました。今後の研究では、(1) (2) の両方についてさらに追究することで、移植治療に用いる神経幹細胞の調製方法の向上といった再生医学へ貢献することが期待されます。

本研究成果は、日本時間 2022 年 11 月 10 日に *Frontiers in Neuroscience* 誌のオンライン版で発表されました。

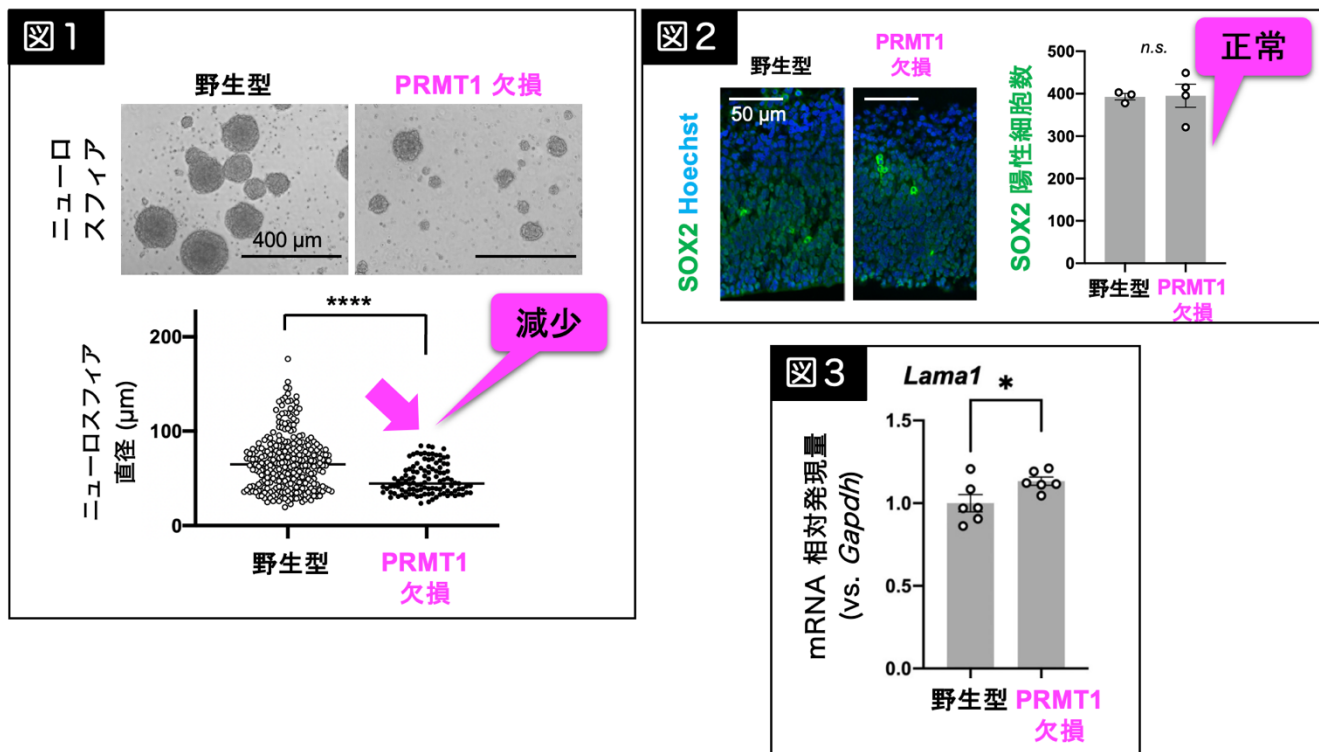


図 1. 神経幹細胞の増殖能評価（培養下）

神経幹細胞が増殖して形成される細胞塊“ニューロスフィア”³⁾の顕微鏡下観察。PRMT1欠損ではニューロスフィアの数・大きさともに減少していた。グラフはニューロスフィア直径の定量結果 (n>100, ****p<0.0001)

図 2. 神経幹細胞の分布・増殖評価（胎仔マウス脳内）

SOX2陽性で示される神経幹細胞は、PRMT1-KO脳内では正常な分布を示した（SOX2:緑色、Hoechst:青色[細胞の核を染色]）。

図 3. PRMT1-KO脳内における分泌因子の発現

神経幹細胞増殖に寄与するラミニンの構成遺伝子 *Lama1* が PRMT1-KO 脳で増加した (*p<0.05)。

【研究背景】

神経幹細胞は、胎児の脳内に豊富に存在し、脳を構成するニューロンやグリア細胞を生み出す元になる、脳の発生の主役となる細胞です。アルギニンメチル化酵素 PRMT1 は神経幹細胞で高い発現を示すことやグリア細胞の産生に必須であることが報告されていましたが、神経幹細胞の重要な性質の一つである細胞増殖における機能はわかっていませんでした。そこで本研究では、神経幹細胞で特異的に PRMT1 を欠損させたマウス (PRMT1-KO) を使い、神経幹細胞の単離培養による細胞の増殖能評価や脳の組織学的解析を実施しました。

【研究成果】

PRMT1-KO 由来神経幹細胞の単離培養では、細胞増殖が著しく低下し、同時に細胞死が誘導されていることが判明しました (図 1)。一方で、PRMT1-KO マウス脳では神経幹細胞が正常に増殖していることもわかりました (図 2)。同じ細胞なのに脳内と培養系では結果が不一致ですが、これは、細胞外環境が異なるためだと考えられます。胎仔マウス脳内には神経幹細胞以外にもニューロンなど他の細胞があり、分泌因子などを介した細胞間の生理的なコミュニケーションが存在します。そこで本研究では、神経幹細胞の増殖に寄与する分泌因子に着目したところ、細胞外マトリックスタンパク質の一つであるラミニンの構成因子が PRMT1-KO 脳で増加していることがわかりました (図 3)。これらの結果から、PRMT1-KO マウス脳内では、神経幹細胞が死にそうになっても、なんとか脳内環境を整えて脳の正常な発達を促しているのではないかと推察されました。本研究から、神経幹細胞が正常に増殖・生存するために PRMT1 によるアルギニンメチル化が必須であることが明らかになりました。

【今後の展開】

神経幹細胞は、再生医療分野で注目されており、iPS細胞から誘導した神経幹細胞を脳梗塞や脳・脊髄の損傷部位へ移植し機能的ニューロンを生み出すことで組織修復することが期待されています。本研究成果では、PRMT1が神経幹細胞の増殖や生存の維持に必須であることがわかりました。今後は、PRMT1が神経幹細胞においてアルギニンメチル化修飾を付加するターゲットタンパク質の同定などに取り組み、再生医学分野に貢献したいと考えています。

【論文情報】

雑誌名 : Frontiers in Neuroscience

論文タイトル : Regulation of neural stem cell proliferation and survival by protein arginine methyltransferase 1

著者 : Misuzu Hashimoto¹, Kaho Takeichi¹, Kazuya Murata², Aoi Kozakai¹, Atsushi Yagi¹, Kohei Ishikawa¹, Chiharu Suzuki-Nakagawa¹, Yoshitoshi Kasuya³, Akiyoshi Fukamizu², Tsutomu Nakagawa¹

所属 : ¹岐阜大学関係者、²筑波大学関係者、³千葉大学関係者

DOI: 10.3389/fnins.2022.948517

【用語解説】

1) PRMT1 (ピーアールエムティー1) :

タンパク質アルギニンメチル基転移酵素 1。アルギニン部位のメチル化は、細胞内の様々なタンパク質で見られる化学修飾の一つであり、タンパク質の局在や他のタンパク質との相互作用に影響を与えることで、細胞増殖や遺伝子発現制御といった多様な細胞機能を制御する。

2) 神経幹細胞 :

中枢神経系(脳および脊髄)を構築する大元の細胞。胎児期に活発に増殖するとともにニューロンやグリア細胞を生み出すことで脳を形作る。再生医学分野では、脳損傷などへの移植治療による組織修復が期待されている。

3) ニューロスフィア :

神経幹細胞を浮遊培養した際に形成される球状の細胞塊。神経幹細胞自体の増殖(自己複製)や細胞同士の接着によって形成される。ニューロスフィアの数やサイズを調べることにより細胞の増殖能や自己複製能を評価できる。

【研究者プロフィール】

筆頭・責任著者

Misuzu Hashimoto, 橋本美涼 :

2017.4~ 岐阜大学 応用生物科学部 応用生命科学課程 生物化学研究室 助教

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

岐阜大学 応用生物科学部 助教 橋本美涼

電話 : 058-293-2916

E-mail : hashimoto.misuzu.b9@f.gifu-u.ac.jp

Lab website: <https://www.abios.gifu-u.ac.jp/education-member/lifescience/nakagawa/>

My website: <https://sites.google.com/view/hashimotogroup/home?authuser=0>

<報道に関すること>

岐阜大学総務部総務課広報グループ

電話 : 058-293-3377

E-mail : kohositu@gifu-u.ac.jp

千葉大学広報室

電話 : 043-290-2018

E-mail : koho-press@chiba-u.jp

筑波大学広報局

電話 : 029-853-2040

E-mail : kohositu@un.tsukuba.ac.jp

2022年12月22日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立研究開発法人国立循環器病研究センター

血管狭窄時の新生内膜形成に内皮間葉転換が寄与する ～血管リモデリングの仕組みを解明～

血管の内表面（上皮）を構成する血管内皮細胞が非上皮系の間葉細胞へと分化転換するプロセス（内皮間葉転換：EndMT）は、さまざまな血管リモデリングに関与することが知られています。しかし、血管狭窄の原因となる新生内膜形成（血管の内側の層が厚くなる）における、EndMTの役割と分子制御機構はこれまで明らかにされていませんでした。本研究では、マウス頸動脈結紮（けっさつ）モデルを用いて、血流が停止した状態によって結紮部位よりも中枢側の頸動脈が狭窄するプロセスを経時観察しました。これまで考えられていた中膜が主体の閉塞ではなく、最も内層の血管内皮細胞が新生内膜形成に寄与することを見いだしました。さらに、血管内皮細胞の形質を維持したまま EndMT が生じる現象「部分的な内皮間葉転換: partial EndMT」が狭窄に関わることを明らかにしました。

この分子メカニズムを明らかにするためにヒト動脈内皮細胞を用いて、血流停止を模倣した低酸素環境が、①血球細胞マーカーである CD45 発現を伴って EndMT を誘導すること ②細胞-細胞間の接着を維持する仕組みが、partial EndMT の制御に重要であることを突き止めました。

本研究により、血管狭窄の原因となる新生内膜の由来が血管内皮細胞であること、さらに内皮細胞の EndMT が血管狭窄時の血管リモデリングに寄与することが明らかになりました。今後、partial EndMT の詳細なメカニズムを解明することにより、EndMT を標的とした、血管狭窄の新たな治療法開発につながると期待されます。

研究代表者

筑波大学生存ダイナミクス研究センター

山城 義人 准教授（現：国立循環器病研究センター 先端医療技術開発部 室長）

柳沢 裕美 教授

研究の背景

血管の内腔面を構成する血管内皮細胞が非上皮系の間葉細胞へと分化転換するプロセスである内皮間葉転換 (EndMT: Endothelial-to-Mesenchymal Transition) は、血管リモデリング^{注1)}において重要な役割を担っており、近年、血管疾患発症の原因として提唱されています。一般的な EndMT は、サイトカイン TGF- β (transforming growth factor-beta) の働きが活性化することで生じる不可逆的な変化だと解釈されていますが、可逆的な状態としての部分的内皮間葉転換 (partial EndMT) が治療介入点になりうる状態として注目され始めています。しかし、partial EndMT の分子メカニズムについては不明な点が多く、血管病態への関与も分かっていません。また、血管狭窄の原因となる新生内膜^{注2)} 肥厚機構や、新生内膜形成時の血管リモデリング機構の詳細については、さまざまな報告がされており、統一された見解がないのが現状です。

研究内容と成果

本研究グループはまず、8週齢のマウスに頸動脈結紮を施行し、血流を停止させ、結紮部より中枢側の狭窄進展部位の新生内膜形成による血管狭窄のプロセスを経時観察しました。狭窄初期の術後1週間では、血管内皮細胞に、間葉系細胞のマーカータンパク質である α -SMA と血管内皮細胞のマーカーである細胞接着分子 PECAM が共発現するとともに、血球細胞マーカーである CD45 が発現していました。狭窄が起き始める術後2~3週になると、新生内膜細胞に、 α -SMA と PECAM の両方が発現しました。また、結紮した頸動脈では、TGF- β の働きが活性化していることから、EndMT が新生内膜の形成に寄与している可能性が示されました。次に、新生内膜細胞の起源と血管内皮細胞との関連性を精査するために、血管内皮細胞系譜解析システム (VE-Cadherin (*Cdh5*)-BAC-Cre^{ERT2}-LSL-EGFP マウス) を用いて頸動脈結紮を行い、蛍光標識された血管内皮細胞が狭窄のプロセスでどこに局在するのかを解析しました。その結果、新生内膜細胞が EGFP で標識されることから、血管内皮細胞が新生内膜に寄与しており、血管狭窄の原因であることが強く示唆されました。

さらに、生体での血流停止、すなわち内皮細胞への低酸素状況による影響を調べるために、ヒト動脈内皮細胞を用いて低酸素状態を誘導すると、CD45 発現を伴う EndMT が引き起こされることが分かりました。加えて、CD45 の脱リン酸化酵素活性依存的に、細胞膜上の細胞接着分子 integrin α 11 の発現誘導と、integrin β 1 内因性阻害タンパク質である SHARPIN との複合体形成が促進されることで、血管内皮細胞同士の接着が維持され、partial EndMT の保持に重要な役割を担っていることを明らかにしました。血管内皮細胞特異的な *Hif1* α 欠損マウスでは、新生内膜形成が抑制されることから、血管狭窄の発症に低酸素応答シグナルが関与していると考えられます。

今後の展開

本研究は、血管狭窄の原因となる新生内膜の形成に関わる細胞が、血管内皮細胞由来であることを明らかにし、EndMT が血管狭窄時の血管リモデリングに寄与することを示しました (参考図)。今後、血管内皮細胞形質を維持したままの partial EndMT の詳細なメカニズムの解明により、EndMT を標的とした血管狭窄の新たな治療法開発につながると期待されます。

参考図

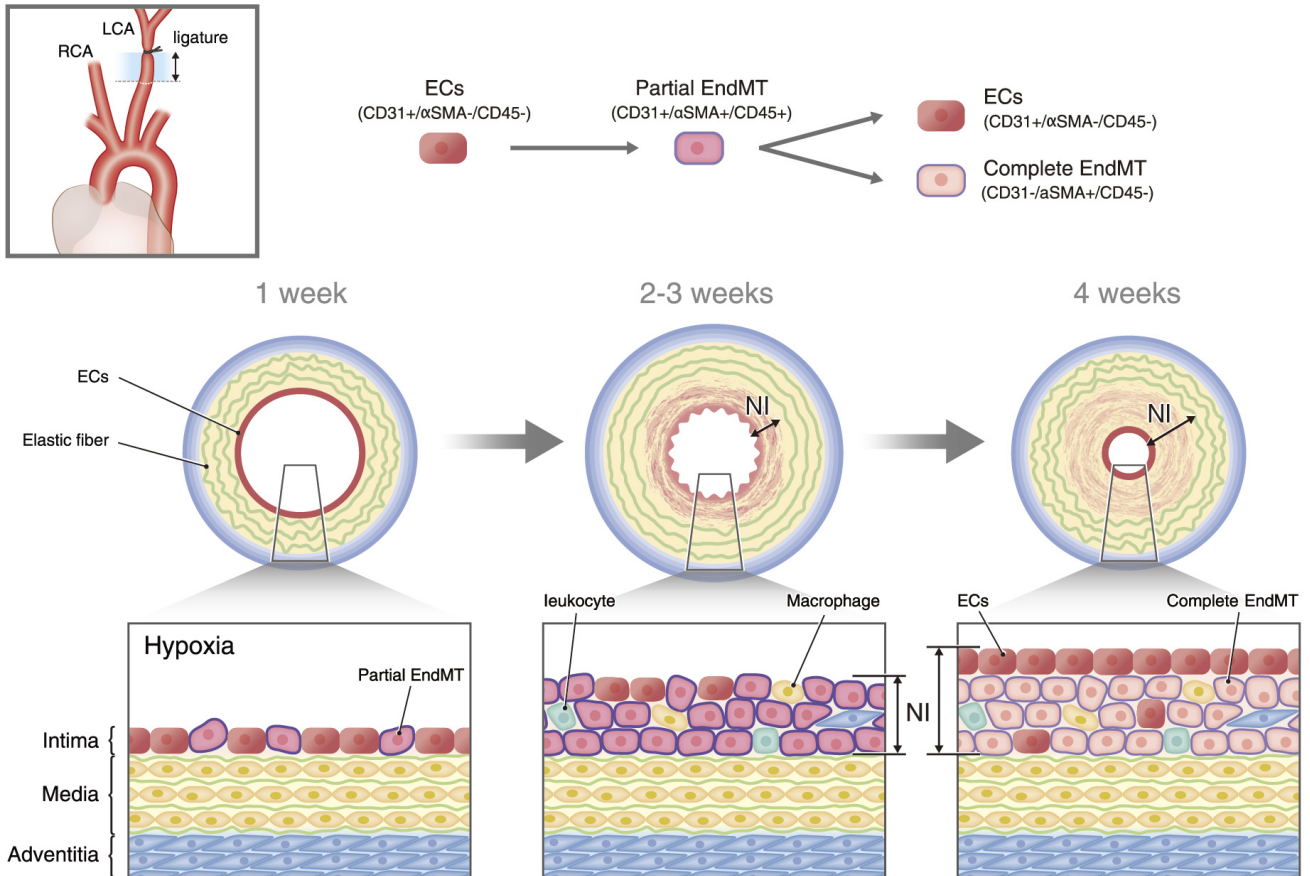


図 頸動脈結紮時における血管狭窄の原因となる新生内膜形成の概略

左上枠内：左総頸動脈（LCA）を糸で完全結紮（ligation）することにより血流を停止させる頸動脈結紮狭窄モデル。右総頸動脈（RCA）は結紮しないため、比較対象として使用する。術後、中枢（心臓）側の部位（両矢印部分：水色）を採取して解析に用いる。

上図：血管内皮細胞（ECs）、Partial EndMT と Complete EndMT で発現している分子マーカー

下図：頸動脈結紮後の狭窄の進行度合いと血管内皮細胞の関与。術後 1 週間で Intima（内膜）内の血管内皮細胞において、部分的な内皮間葉転換（partial EndMT : $CD31^+/\alpha SMA^+/CD45^+$ ）が観察され、2-3 週間で新生内膜（NI）の細胞が増殖し、4 週間程度で Complete EndMT へと進行し、新生内膜が形成される。Elastic fiber（弾性線維）、Hypoxia（低酸素）、Media（中膜）、Adventitia（外膜）、Macrophage（マクロファージ）。

用語解説

注 1) 血管リモデリング

種々の刺激に対する、血管を構成する細胞（内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞）や細胞外マトリクスの変化を伴った、血管の構造及び機能変化。

注 2) 新生内膜

血管障害後に形成される血管壁を構成する細胞層。

研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「細胞外マトリクスを介した血管リモデリング機構の解明と加齢変化の解析」、科研費・基盤研究(B)、日本応用酵素協会、武田科学振興財団、MSD 生命科学財団、先進医薬研究振興財団、かなえ医薬振興財団、ノバルティス科学振興財団、三菱自然科学財団、難病医学研究財団、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 Partial endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) mediated by HIF-induced CD45 in neointima formation upon carotid artery ligation.

（頸動脈結紮後の新生内膜は、低酸素誘導性の CD45 発現による部分的な内皮間葉転換により形成される）

【著者名】 Yoshito Yamashiro, Karina Ramirez, Kazuaki Nagayama, Naoko Hattori, Yu-Yu Liu, Shinji Matsunaga, Shuhei Tomita, Yoshiaki Kubota and Hiromi Yanagisawa

【掲載誌】 Cardiovascular Research

【掲載日】 2022 年 12 月 20 日（オンライン先行公開）

【DOI】 10.1093/cvr/cvac190

問い合わせ先

【研究に関すること】

山城 義人（やましろ よしと）

国立循環器病研究センター 先端医療技術開発部 室長

URL: <https://chura-rhythm.com>

柳沢 裕美（やなぎさわ ひろみ）

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授

URL: <https://www.saggymousehkytsukuba.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

国立研究開発法人国立循環器病研究センター

企画経営部広報企画室

TEL: 06-6170-1069 (31120)

E-mail: kouhou@ml.ncvc.go.jp

2023年2月24日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人群馬大学

学校法人久留米大学

腸は果糖を「味わう」ことで生殖に影響を与える ～交尾と栄養の協調メカニズムを発見～

卵子は次世代に生命を継承する役割を担っており、その形成過程は、個体を取り巻くさまざまな外的要因に影響されます。しかし、外環境の情報が個体の中で処理され、卵形成に影響するメカニズムはよく分かっていません。

ショウジョウバエでは、交尾によってメスの腸内分泌細胞からニューロペプチドF (NPF) というホルモンが分泌され、これが卵巣に受容されると生殖幹細胞の増殖が促されます。本研究では、この交尾依存的な NPF 分泌と生殖幹細胞の増殖には、餌に由来する糖の中でもフルクトース（果糖）が選択的に影響を与えることを解明しました。グルコース（ブドウ糖）のみを含有する餌で飼育した場合でも、「ポリオール経路」と呼ばれる代謝経路でグルコースがフルクトースに変換され、これが、腸内分泌細胞に存在する味覚受容体で感知されて NPF の分泌を促しており、グルコース摂取量が不十分だと、生殖幹細胞の増殖および造卵は活性化されませんでした。

以上の結果は、体内で作られた糖を腸が「味わう」ことで栄養状態を感知すること、これが交尾による生殖の活性化に必須であることを、あらゆる動物を通じて初めて示すものです。ポリオール経路は、動物種にかかわらず進化的に保存された代謝経路であり、フルクトースを感知する味覚受容体は、ヒトを含む哺乳動物の腸内分泌細胞にも存在しています。ヒトでは腸内分泌細胞から分泌されるホルモンが生活習慣病の発症に関与することから、今回発見したメカニズムは、ヒトの生殖や代謝の調節、さらに生活習慣病発症の理解にもつながると期待されます。

研究代表者

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター

丹羽 隆介 教授

群馬大学 生体調節研究所

西村 隆史 教授

久留米大学 分子生命科学研究所

佐野 浩子 講師

研究の背景

卵子は次世代に生命を継承する役割を担っており、その形成過程が適切に制御されることはヒトを含むあらゆる種の繁殖に重要です。多くの動物において、卵形成は、栄養状態、光の明暗周条件、温度条件などの個体を取り巻く環境の状態に大きく左右されます。しかし、これらの環境要因がどのように統合されて卵形成に影響を与えるのかについては、不明な点が多く残されています。

こうした環境応答の仕組みを含め、動物の卵形成の優れたモデル研究系として古くから用いられている動物が、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* (以下、ショウジョウバエ) です。オスと交尾をしたショウジョウバエのメスは、十分に栄養のある条件下においては1日に約40~60個の卵を産みます。この卵の総重量はメスの体重の30~50%にも匹敵し、卵生産には莫大なコストがかかっています。一方で、メスが十分な栄養を得られない状況では、生存のためにエネルギーを使うことを優先し、生殖能力を低下させます。すなわち、ショウジョウバエは、栄養がある時にこそ積極的に卵形成を促進するメカニズムを有します。また、ショウジョウバエの卵形成は、オスと交尾をした際にも大きく促進されます。交尾によって精子と卵子との受精が保証された条件でこそ卵形成を促進することは、産生した卵を効率よく用いて次世代を残すための、適応的な反応であると考えられます。

昆虫を含む多くの動物において、卵形成は、生殖細胞を生み出す大本となる生殖幹細胞^{注1)}を起点として開始されます。本研究グループではこれまでに、メス生殖幹細胞の増殖には、交尾の刺激を受けて腸に存在する腸内分泌細胞^{注2)}から分泌されるニューロペプチドF (NPF)^{注3)}が必須であることを明らかにしています。NPFは、腸から分泌されたのちに卵巣で受け取られ、このシグナルが卵巣中に存在する生殖幹細胞の増殖を促します。しかしながら、生殖幹細胞の増殖に、なぜ腸を由来とするホルモンが必要であるのか、その意義については分かっていませんでした。

腸管は栄養吸収の場であるため、NPFを産生する腸内分泌細胞(NPF⁺EEC)は、交尾の情報だけでなく、何らかの栄養の存在を感知することで生殖幹細胞の増殖に影響を与えないか、と予想されます。その場合、腸を介する意義は、交尾と栄養という異なった環境入力を統合させて、この2つの入力組み合わせさせた時にこそ生殖幹細胞の増殖を強く促すことにあると考えられます。以上の予想に基づき、今回、これら2つの外環境要因が、どのようにして協調的にEECからのNPFの分泌や生殖幹細胞の数に影響を及ぼすかを追究しました。

研究内容と成果

先行研究からは、タンパク質、脂質、そして糖を十分に含む餌で飼育したショウジョウバエのメスにおいては、オスとの交尾後に生殖幹細胞の増殖が促されることが知られています。本研究ではまず、餌のレシピをさまざまに改変することによって栄養条件の異なる餌を作り、それぞれの餌条件で飼育したメスのショウジョウバエの、交尾後の生殖幹細胞の増殖について調べました。その結果、糖を大幅に減らした餌(糖質制限餌)で飼育した場合、タンパク質などの他の栄養成分が存在していてもなお、交尾後に生じるメス生殖幹細胞の増殖が著しく阻害されることを発見しました。逆に、典型的な糖であるグルコースだけを主要な栄養素として含む餌で飼育すると、交尾後の生殖幹細胞の増殖が認められました。このことは、交尾によって促されるメスの生殖幹細胞の増殖が生じるためには、そのメスが十分な糖を摂取していることが必要条件であることを意味します。

次に、交尾後のメスのショウジョウバエについて、NPF⁺EECからのNPFの分泌と糖の関係を調べました。タンパク質、脂質、そして糖を十分に含む餌で飼育すると、オスとの交尾によって腸からのNPFの分泌が促進されますが、糖質制限餌で飼育した場合は、このような促進は観察されませんでした。一方で、グルコースのみを主要栄養素として含む餌を用いると、腸内でのNPFの分泌が観察されました。NPF

分泌は交尾後のメスの生殖幹細胞の増殖を促進することを考えると、糖の有無が腸内での NPF 分泌、さらには生殖幹細胞の増殖に影響を及ぼすことが説明できます。

以上の観察事実を踏まえると、NPF⁺EEC は、糖の存在の情報を何らかの形で受け取っていることが予想されます。細胞が糖を感知するメカニズムは複数存在しますが、本研究では、NPF を産生する腸内分泌細胞に、味を感じるのに必要な味覚受容体^{注4)}のいくつかが存在することに注目しました。一連の解析の結果、フルクトース（果糖）を特異的に感知する味覚受容体 Gr43a が NPF⁺EEC で限定的に発現すること、また、遺伝子操作によって Gr43a の機能を低下させると、交尾後の生殖幹細胞増殖が阻害されることを見いだしました。

ここで不思議な点が生じます。フルクトース受容体 Gr43a はグルコースにはほとんど反応しないことが知られているにも関わらず、先述のように、生殖幹細胞の増殖や腸内での NPF の分泌はグルコースの存在のみで促されたことです。この矛盾に対する説明として、餌のグルコースは、ショウジョウバエの体内でフルクトースに変換されることで、腸の Gr43a に受け取られるのではないかと、いう可能性が考えられます。生物には一般に、グルコースからフルクトースを生成するための代謝経路「ポリオール経路」が存在します。そこで、ポリオール経路を構成する酵素の機能を阻害したところ、餌の中にグルコースが十分量存在していたとしても、腸内での NPF の分泌および生殖幹細胞の増殖が阻害されました。さらに、血液中のフルクトースの量は、交尾前に比べて交尾後に顕著に上昇し、このフルクトースの上昇にポリオール経路が必要であることも発見しました。すなわち、フルクトースは、餌から糖（グルコース）が摂取されたことを腸内分泌細胞に伝える「栄養のシグナル」としての役割があることが分かりました（参考図）。

餌（食事）に由来する糖が腸内分泌細胞に直接作用して、ホルモンの分泌に影響を与えることはヒトを含めてよく知られています。しかし今回の研究は、摂取した糖が代謝経路を経て一度別の糖へと変換されることが、腸ホルモンの分泌に重要である事例を、あらゆる動物を通じて初めて明らかにしました。また、腸に存在する味覚受容体が腸からのホルモンの分泌に影響を与えることは、哺乳動物においては報告がありましたが、無脊椎動物においても同様のメカニズムがあることが解明されました。

今後の展開

本研究により、餌に由来するグルコースは、腸の細胞に吸収されて直接的に作用するわけではなく、フルクトースに変換されることで腸に作用する事例が示されました。今後は、ポリオール経路およびフルクトース受容体に依存した腸内での NPF の分泌メカニズムが生殖以外に及ぼす影響を解明していきます。さらには、餌から摂取する糖を直接利用するのではなく、わざわざフルクトースに変える意義も現時点では不明であり、今後、解明されなければならない課題です。

本研究で注目したポリオール経路は、動物種を問わず進化的に保存された代謝経路です。また、フルクトースを感知する味覚受容体は、ヒトを含む哺乳動物の腸内分泌細胞にも存在することが報告されています。食餌中の糖に反応した腸ホルモンを介したエネルギー代謝の制御は、ヒトの生活習慣病の発症に深く関連しており、将来的に、今回発見したものと同様のメカニズムは、栄養摂取や腸ホルモンと生殖能力との関連性だけでなく、腸ホルモンと糖尿病発症との関連性を、ライフコースを通じて解析する有益なモデルとなり得ます。

さらに、NPF の存在は他の昆虫にも広く見られることから、ポリオール経路やフルクトース受容の攪乱を用いた、農業害虫や衛生害虫の生殖を阻害する新たな技術開発につながる可能性があります。

参考図

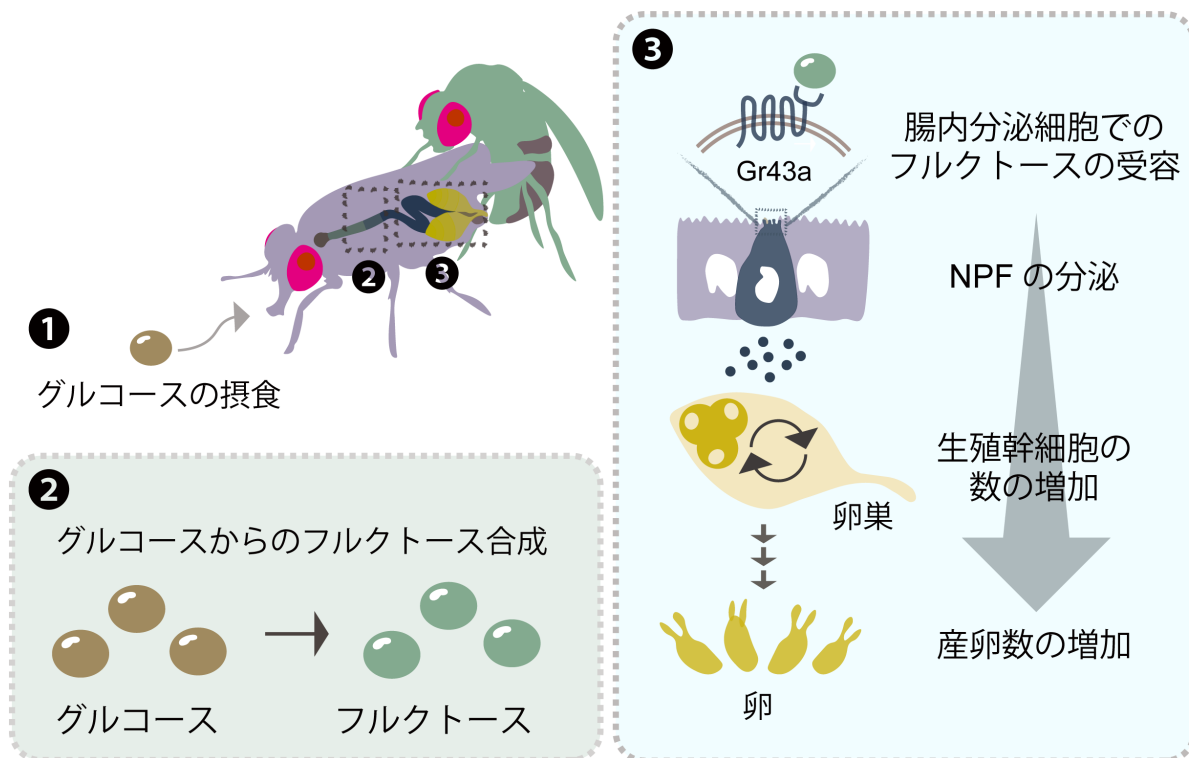


図 本研究で明らかになったメカニズムの概略図

ショウジョウバエのメスはオスと交尾をすると、餌から摂取したグルコースが、体内のポリオール経路によってフルクトースへと変換される。その結果、体内のフルクトース量が増加する。この増加したフルクトースは NPF を産生する腸内分泌細胞 (NPF⁺EEC) に存在するフルクトースの「味」を感知する受容体 Gr43a に受容される。これが刺激となって NPF⁺EEC から NPF が分泌され、卵巢に受け取られる。NPF を受容した卵巢では、卵巢内に存在する生殖幹細胞の増殖が活性化し、結果として造卵も活発になる。逆に、餌から摂取できるグルコースが不十分であると、このメカニズムがうまく働かないため、生殖幹細胞の増殖および造卵が活性化されない。

用語解説

注 1) 生殖幹細胞

配偶子、すなわち卵や精子のもととなる幹細胞。幹細胞自身と同じ細胞を生み出す自己複製の能力と、配偶子に分化する能力を併せ持つ。個体の中で生殖幹細胞が適切に維持されることが、個体が配偶子を生み出すために必須である。

注 2) 腸内分泌細胞

腸管上皮に散在するホルモンを産生・分泌する細胞。昆虫においてもヒトを含む哺乳動物においても、多様なホルモンを産生・分泌するさまざまな腸内分泌細胞が存在する。生命科学の歴史においてはじめて「ホルモン」と名付けられたのは、セクレチンという腸内分泌細胞で産生・分泌されるホルモンである。

注 3) ニューロペプチド F (Neuropeptide F; NPF)

無脊椎動物の神経伝達物質として同定されたペプチドホルモン。キイロショウジョウバエにおいては脳や腸で産生され、摂食行動や交尾行動、攻撃的行動などに関わる。脊椎動物の Neuropeptide Y の類縁分子。

注4) 味覚受容体

接触した化学物質を検出するための受容体。1999年に、味細胞に発現する受容体として初めて哺乳類から発見され、その後さまざまな動物種で味覚受容体が同定されている。現在までに、甘味、酸味、塩味、苦味、うま味の5基本味に対する主要な受容体が報告されている。また、味細胞だけでなく、腸内分泌細胞などの味細胞以外の細胞種にも味覚受容体が存在することが確認されている。

研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業 新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築」公募研究（研究期間：平成31年度～令和4年度）、学術変革領域研究(A)「多細胞生命自律性」公募研究（研究期間：令和4年度～令和5年度）、日本学術振興会科学研究費助成事業 基盤研究（A）（研究期間：令和4年度～7年度）、基盤研究（C）（研究期間：令和2年度～4年度）、特別研究員奨励費（研究期間：令和3年度～5年度）、群馬大学生体調節研究所 内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究（研究期間：令和3年度～4年度）、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域における研究開発課題「成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム」（研究期間：平成29年度～令和4年度、研究開発代表者：上村匡、研究開発分担者：丹羽隆介）の支援により実施されました。

掲載論文

【題名】 Circulating fructose regulates a germline stem cell increase via gustatory receptor-mediated gut hormone secretion in mated *Drosophila*

（ショウジョウバエにおいて循環フルクトースは、味覚受容体を介した消化管ホルモン分泌を促すことで、交尾後の生殖幹細胞の増加を制御する）

【著者名】 Ryo Hoshino（星野 涼 筑波大学大学院理工情報生命学術院生命地球科学研究群・日本学術振興会特別研究員DC1）、Hiroko Sano（佐野 浩子 久留米大学分子生命科学研究所 講師）、Yuto Yoshinari（吉成 祐人 群馬大学生体調節研究所 助教）、Takashi Nishimura（西村 隆史 群馬大学生体調節研究所 教授）、Ryusuke Niwa（丹羽 隆介 筑波大学生存ダイナミクス研究センター 教授）

【掲載誌】 Science Advances

【掲載日】 2023年2月24日

【DOI】 10.1126/sciadv.add5551

問い合わせ先

【研究に関すること】

丹羽隆介（にわ りゅうすけ）

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授

URL: <https://sites.google.com/view/niwa-lab-tsukuba/home>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

群馬大学生体調節研究所 庶務係長 富澤一未

TEL: 027-220-8822

E-mail: kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp

久留米大学総合企画部広報室

TEL: 0942-31-7510

E-mail: kikakukouhou@kurume-u.ac.jp