

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学I)



研究課題名 発生頑強性を規定する細胞死シグナルの解明

東京大学・大学院薬学系研究科・教授 みうら まさゆき
三浦 正幸

研究分野: 発生遺伝学

キーワード: 発生、頑強性、カスパーゼ、ストレス、遺伝生化学、イメージング

【研究の背景・目的】

発生過程は、全能性を有する細胞が時間軸に沿って細胞分裂とともに刻々と変化し、特殊化しつつ、あるパターンを作っていくという実にダイナミックなプロセスである。そして同時に、様々な環境におかれた場合においても正常に発生は進行する驚くべき頑強な生命現象である。体外で発生する受精卵は、直接外界と接することによって、温度変化をはじめとする環境変化を受けるにもかかわらず正常に発生する。子宮の中で発生するほ乳類は、胎児をとりまく環境ということでは体外で発生する動物よりも保護されているように見えるが、母体の状態(摂取する栄養やストレス)によってその胎児環境は変動する。それにもかかわらず正しく個体発生を完了する。発生の安定性を保持する本質とは、胚の内外で生じるストレス刺激へダイナミックに応答することにあると考えられるが、本研究では、ショウジョウバエ遺伝学、生体イメージング、遺伝生化学を駆使して、発生の頑強性に関わる細胞死シグナル分子の同定を行い、その知見をふまえ、マウスの発生における細胞死シグナルを用いた発生頑強性の研究を進める。

【研究の方法】

ショウジョウバエ外感覚器における外感覚器前駆体細胞(SOP)形成の揺らぎと、マウス神経発生における細胞死シグナルの動態解析、及び、ショウジョウバエ成虫原基の発生・再生能の安定性に関するカスパーゼの役割を中心に、遺伝生化学、生体イメージングを用いて解析を進める。

【期待される成果と意義】

この研究によって、発生が内的外的なストレス環境に対して頑強であることの分子機構を提示する。本研究の成果は、発生生物学の根源的な疑問に迫ることとともに、先天性奇形の発生機序、診断、治療、さらには生物の再生現象の理解に関しても非常に有益な知見をもたらすと確信する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Nakajima, Y-I, Kuranaga, E., Sugimura, K., Miyawaki, A., and Miura, M.: Non-autonomous apoptosis is triggered by local cell cycle progression during epithelial replacement in *Drosophila*. *Mol. Cell Biol.*, 31 2499-2512, 2011
Koto, A., Kuranaga, E., and Miura, M.: Apoptosis ensures spacing pattern formation of *Drosophila* sensory organs. *Current Biol.* 21, 278-287, 2011
Ohsawa, S., Hamada, S., Kuida, K., Yoshida, H., Igaki, T., and Miura, M.: Maturation of the olfactory sensory neurons by Apaf-1/caspase-9-mediated caspase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107, 13366-13371, 2010
Kondo, S., Senoo-Matsuda, N., Hiromi, Y., and Miura, M.: Dronc coordinates cell death and compensatory proliferation. *Mol. Cell Biol.* 26, 7258-7268, 2006.
Kuranaga, E., Kanuka, H., Tonoki, A., Takemoto, K., Tomioka, T., Kobayashi, M., Hayashi, S., and Miura, M.: *Drosophila* IKK-related kinase regulates nonapoptotic function of caspases via degradation of IAPs. *Cell* 126, 583-596, 2006
Kanuka, H., Kuranaga, E., Takemoto, K., Hiratou, T., Okano, H., and Miura, M.: *Drosophila* caspase transduces Shaggy/GSK-3b kinase activity in neural precursor development. *EMBO J.* 24, 3793-3806, 2005

【研究期間と研究経費】

平成23年度-27年度
165,200千円

【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~genetics/index.html>