

## 【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



### 研究課題名 寿命と発生を制御するシグナル伝達ネットワーク

京都大学・大学院生命科学研究所・教授

にしだ えいすけ  
西田 栄介

研究課題番号: 26221101 研究者番号: 60143369

研究分野: 機能生物化学

キーワード: 細胞情報伝達機構

#### 【研究の背景・目的】

線虫 (*C.elegans*) は、分子遺伝学的アプローチが容易に使い、哺乳類に比べてライフサイクルが極端に短いため、寿命研究の非常に優れたモデル生物である。我々は以前の研究で、常に食餌を行うがその量を調節する「カロリー制限 (Calorie Restriction)」よりも、食餌を与える状態と与えない状態とを繰り返す「断続的飢餓 (Intermittent Fasting)」の方が、線虫の寿命延長に対して効果的であることを発見し、飢餓により活性化されるシグナル伝達経路と転写因子、及びその下流で寿命を制御する遺伝子群を解明してきた (Honjoh et al., *Nature* 457, 726-730. 2009; Uno et al., *Cell Rep.* 3, 79-91. 2013)。本研究ではこれらの成果をさらに発展させ、飢餓ストレスなどの外因性ストレスによる寿命延長において機能するシグナル伝達ネットワークの解明を目指す。特にエピジェネティクス制御、生体内低分子化合物による制御などに着目して解析を行なう。

また、発生過程を制御するシグナル伝達ネットワークを解明することも目標とする。我々はこれまで、アフリカツメガエル初期胚の背腹軸決定に、ERK MAP キナーゼシグナル伝達経路の活性化時間の制御が必須であることを示した (Hanafusa et al., *Nature Cell Biol.* 11, 106-109, 2009)。また ERK シグナル伝達経路の持続的活性化によって発現誘導される遺伝子として以前同定していたプロテインキナーゼ SGK1 が、多段階から成る細胞間シグナル伝達経路を経て初期胚外胚葉細胞の生存を促進することを見出した (Endo et al., *Sci. Signal.* 4, ra2, 2011)。我々は引き続きアフリカツメガエル胚における ERK 経路の機能解析を進め、特に神経や表皮などの外胚葉において ERK シグナル伝達経路により転写制御を受ける遺伝子群に着目して解析を行なう。ERK 以外の MAP キナーゼおよび関連シグナル伝達経路の発生過程における機能解析も行なう。また、発生および再生を制御する外因性因子 (栄養、機械的ストレスなど) を同定し、その下流で機能するシグナル伝達ネットワークについて、エピジェネティック経路も含めて総合的に解析する。

#### 【研究の方法】

寿命や発生を制御するシグナル伝達ネットワークについて、線虫並びにアフリカツメガエルをモデル系として解析する。具体的には、マイクロアレイや次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子発現及びエピジェネティクス解析、バイオインフォマティクスによる *in silico* 転写因子予測 (Sunadome et al., *Dev. Cell* 20, 192-205. 2011; Uno et al., *Cell Rep.* 3, 79-91. 2013)、変異体や RNAi 法による体系的スクリーニング、モルフォリノによるノックダウン実験、ケミカルバイオロジー的手法などにより研究を進める。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、寿命および発生を制御する新規シグナル伝達ネットワークを同定し、栄養やストレスなどの外因性因子と寿命および発生の密接な関係性を解明するとともに、関連するエピジェネティック経路についても明らかにするものであり、寿命および発生を制御する分子機構の包括的理解に迫るものである。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Uno, M., Honjoh, S., Matsuda, M., Hoshikawa, H., Kishimoto, S., Yamamoto, T., Ebisuya, M., Yamamoto, T., Matsumoto, K., and Nishida, E. A fasting-responsive signaling pathway that extends life span in *C. elegans*. *Cell Rep.* 3, 79-91 (2013).
- Endo, T., Kusakabe, M., Sunadome, K., Yamamoto, T., and Nishida, E. The kinase SGK1 in the endoderm and mesoderm promotes ectodermal survival by down-regulating components of the death-inducing signaling complex. *Sci. Signal.* 4, ra2. (2011).

#### 【研究期間と研究経費】

平成 26 年度 - 30 年度  
150,000 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/signal/>