

【特別推進研究】  
生物系



研究課題名 健康長寿のための普遍的代謝調節経路の包括的・発展的研究

かどわき たかし  
門脇 孝  
東京大学・医学部附属病院・教授

研究課題番号：26000012 研究者番号：30185889

研究分野：代謝学

キーワード：糖尿病、細胞内シグナル伝達、生体分子医学、健康長寿、アディポネクチン

【研究の背景・目的】

地球上の全ての生物の進化は、飢餓や低栄養に対する適応の歴史であり、人類も含め、生物の寿命はこれら環境因子によって規定されてきた。実際、低栄養やそれに伴う免疫力の低下、感染症がヒトの死亡原因の主因を占めていたことは記憶に新しい。ところが20世紀後半より、人類はこれまでの歴史上経験したことがない過栄養の時代を迎え、その過栄養が生活習慣病などの疾患を引き起こし、寿命短縮の原因になっている。このような短期間の劇的な栄養・環境の変化によってもたらされる問題を抜本的に解決するためには、様々な栄養・環境状態における生物の普遍的な生命現象の根源を俯瞰的に解明し、その破綻のメカニズムを理解することが不可欠である。本課題では、健康長寿のための普遍的代謝経路の解明とその実現への方法論の確立を目的とする。

【研究の方法】

様々な種類・程度の栄養環境下における生物学的反応やその調節機構をメタボローム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析などの手法を駆使して明らかにする（栄養シグナルの解明）。この情報から栄養状態などの環境によって規定される老化や寿命として表現される個体としての生物学的反応を、各臓器の反応の違いと臓器間での協調の結果として俯瞰的に理解することを試みる（長寿シグナルの解明）。さらに、ごく最近、抗糖尿病ホルモンであるアディポネクチン/アディポネクチン受容体（AdipoR）シグナルが新規の寿命決定に深く関わることを明らかにし（図1）、その活性化低分子化合物 AdipoRon の取得にも成功した。栄養状態などの環境を変化させ、臓器別の生物学的反応を解析し、発生工学的的手法や AdipoR 活性化低分子化合物をツールとし、アディポネクチン/AdipoR シグナルを臓器特異的に遮断・増強することで、アディポネクチンや既知の長寿遺伝子以外の新たな健康長寿経路を明らかにする。さらに AdipoR 活性化低分子化合物の取得により、臨床応用に向けた“構造活性相関”、AdipoR の構造決定（発表準備中）により、“構造機能相関”の本格的解析を推進し、最終的に、健康長寿のための普遍的代謝経路を明らかにし、健康長寿薬としての AdipoR 活性化薬の臨床研究へのステージに進みうる科学的エビデンスを構築する。

カロリー制限、運動、アディポネクチンは寿命鍵分子を正に制御する

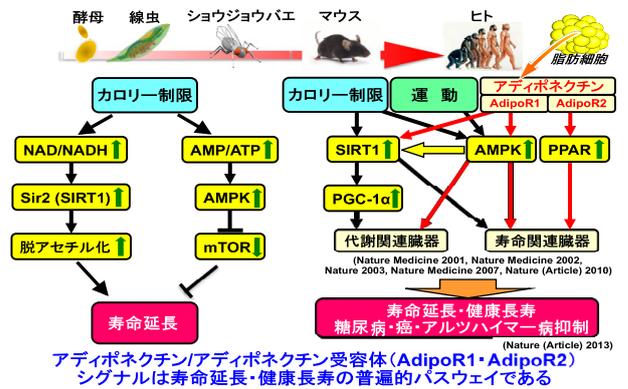


図1

【期待される成果と意義】

本研究推進による普遍的代謝制御機構の解明によって、「最も良い食事は何か」「健康長寿を実現するためにはどうすればよいか」の問いに科学的根拠に基づいた答えを出すことが出来る。また、GPCRとは全く異なる AdipoR の多様性・普遍性の解明から新たな学問領域形成の可能性が期待され、生化学・分子生物学・構造生物学・代謝学・糖尿病学などを融合した分野の垣根を越えた「統合生命科学領域」の構築に貢献しうる。さらに、AdipoR 活性化低分子化合物のヒトへの最適化のエビデンスが得られることより、臨床研究、創薬が実現すると、糖尿病・生活習慣病治療、さらには健康長寿の実現に大きく寄与する。それは、生活習慣病の克服、さらには活力ある高齢化社会、先制医療の実現をもたらす包括的研究として意義が高いものと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, (13 authors) & Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 503, 493-499 (2013)
- Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, (22 authors) & Kadowaki T. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1α and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. *Nature* 464, 1313-1319 (2010)

【研究期間と研究経費】

平成26年度－30年度 394,800千円

【ホームページ等】

<http://dm301k.umin.jp>

## 【特別推進研究】

### 生物系

#### 研究課題名 脊椎動物の季節感知システムの設計原理の解明とその応用



名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授

よしむら たかし  
吉村 崇

研究課題番号：26000013 研究者番号：40291413

研究分野：農学

キーワード：生理学、畜産学、ゲノム、合成化学

#### 【研究の背景・目的】

日照時間（日長）や温度など、生物をとりまく環境は季節に応じて変化する。生物は毎年繰り返されるこの季節変化に適応するために、外的環境の変化を感知し、成長、繁殖、渡り、冬眠などの生理機能や行動を制御している。なかでも成長、代謝、繁殖は動物の生産性に直結していることから、この仕組みの解明は生物学の発展とともに、食料生産の向上のために重要である。また、ヒトの気分や代謝、体重にも季節変化が見られるため、ヒトの冬季うつ病などの克服にも貢献すると期待されている。人類は動物が季節に適応する能力に魅了されてきたが、その仕組みは謎に包まれていた。研究代表者はウズラ、ハムスター、サクラマスなど、特徴的な季節応答を示す動物を用いて、脊椎動物が春を感じる脳内情報伝達経路を明らかにしてきた（図1）。しかし、動物が様々な臓器を使って季節に適応する「臓器間ネットワーク」の作動原理や、概日時計を使って日長を測定する「臨界日長」あるいは温度の変化に適応する「温周性」の設計原理はいかなる生物においても未解明である。本研究では、これら生物学に残された謎を解明することを目的とする。また、その成果に立脚して、季節適応を制御する革新的機能分子を創出することで、動物の生産性の向上を図り、ヒトの季節性疾患の克服に貢献することを目的とする。

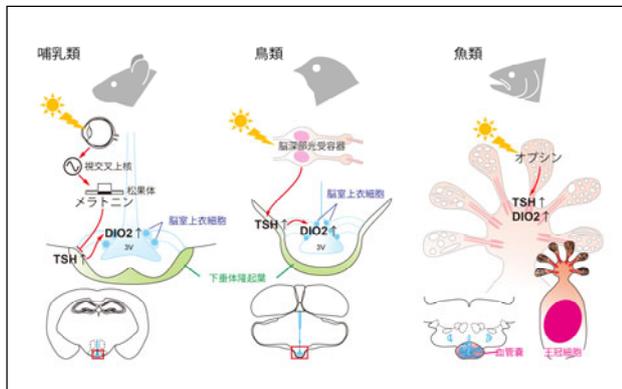


図1 脊椎動物が春を感じる情報伝達経路

#### 【研究の方法】

研究代表者の研究の最大の特徴は、解きたい謎を

解明するのに最も適したモデル動物に着目して解明する点にある。今日、個別の臓器に焦点をあてた研究から生体を一つの恒常性維持機構としてとらえて理解することが期待されている。本研究ではまず、ウズラとマウスを用いて季節適応を司る臓器間ネットワークの作動原理を明らかにする。また、動物がどのように日照時間や温度の季節変化を感知して適応しているのかは明らかにされていないため、生息する緯度によって異なる季節適応機構を示すことが知られているメダカをモデル動物として、トランスクリプトーム解析、ゲノムワイド関連解析を行い、季節感知の設計原理を解明する。さらに、これらの実験で得られた研究成果に基づき、計算化学者と合成化学者ととともに、革新的機能分子を開発し、脊椎動物の季節適応を制御する。

#### 【期待される成果と意義】

動物が季節の変化を感知して適応する仕組みは、アリストテレス以来、2300年来の謎である。本研究で、この謎を解明することができれば、生物学に大きなインパクトを与える。また世界屈指の分子合成力を推進力として、革新的機能分子を開発することができれば、動物の生産性の向上に貢献するとともに、冬季うつ病などの季節性疾患の克服など、ヒトの健康の増進にも貢献するため、農業、医療に大きな波及効果を及ぼすことが期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakao N, et al., Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* 452, 317-322 (2008)
- Nakane Y, et al., A mammalian neural tissue opsin (Opsin 5) is a deep brain photoreceptor in birds. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 15264-15268 (2010)
- Nakane Y, et al., The saccus vasculosus of fish is a sensor of seasonal changes in day length. *Nature Communications* 4, 2108 (2013)

#### 【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度 294,800千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~aphysiol/takashiy@agr.nagoya-u.ac.jp>

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 プロテアソーム：動作原理の解明と生理病態学研究

東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・所長 たなか けいじ  
田中 啓二

研究課題番号：26000014 研究者番号：10108871

研究分野：生物系・生物学・生物科学・細胞生物学

キーワード：タンパク質分解

【研究の背景・目的】

生体を構成する主要成分であり生命活動を支える機能素子である全てのタンパク質は、数分～数ヶ月と千差万別の寿命をもって代謝回転している。真核生物の代表的なタンパク質分解装置であるプロテアソームは多様な生体反応を迅速に順序立って不可逆的に進める手段として様々な生命現象に不可欠な役割を果たしている。我々はプロテアソームの発見以来現在に至るまで四半世紀以上に亘り、本酵素複合体の構造と機能の解明に向けて包括的に研究し世界を先導してきた。本研究はプロテアソームの基盤機構の解明から生理病態学への統合を目指す。と同時に本酵素と連携するユビキチンやオートファジーについても、独自の視点からガンや神経変性疾患などの様々な疾病の発症機構の解明に挑戦し、生命活動の動作原理の核心に迫ると共に高齢化社会の健康を守るための重要な生体監視システムとしての役割の解明を目指す。

【研究の方法】

本研究は生化学、細胞生物学、分子生物学、構造生物学、遺伝学、免疫学を基盤とした最先端技術を多面的に活用して推進する。

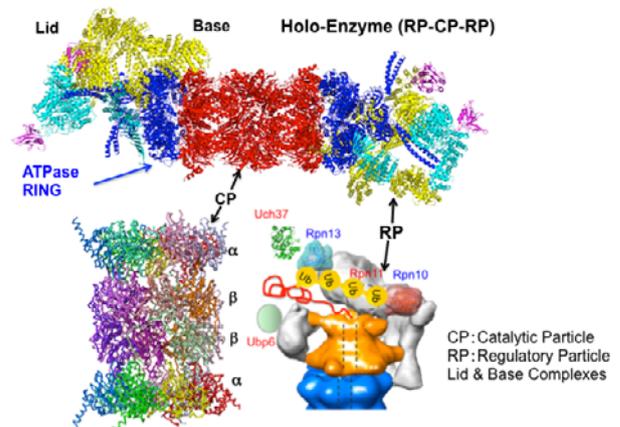
【期待される成果と意義】

**課題1：「プロテアソームの動作原理と形成（分子集合）機構の解明」** プロテアソームは触媒機能を司るCPの両端に調節機能を担うRPが会合した生命科学史上他に類を見ない巨大で複雑な酵素複合体である（右上図）。本研究では動作原理と時空間的制御の解明に取り組み、本酵素の作動機構と動態変動を分子レベルで解明する。また我々が提唱してきた「シャペロン依存性の巨大分子集合機構」という概念を普遍化する。これらの成果は、細胞内に存在する他の超分子複合体の研究への波及効果が強く期待される。

**課題2：「神経変性疾患の発症機構に迫る」** 我々は若年期に発症する家族性パーキンソン病（PD）の原因遺伝子であるPINK1（タンパク質リン酸化酵素）とParkin（ユビキチン連結酵素）が膜電位を失った異常ミトコンドリアを不良品として処分する役割を担っていること、そしてこの品質管理機構が破綻するとニューロン死を経てPDが発症するというスキームを提唱した。本研究ではそのPINK1とParkin活性制御機構を明らかにする。本研究は、孤発性のPDのみならず他の神経変性疾患の発症機構解明にも大きく貢

献することが期待できる。

Molecular Organization of The Proteasome



**課題3：「胸腺プロテアソームの解析から免疫学の基本原理に迫る」** 適応（獲得）免疫の最大のテーマは「自己と非自己の識別」である。その核心は、クローン選択説で予言され、遺伝子再構成機構で実証された無数のTCRを持つTリンパ球のレパトア形成に集約できる。我々が発見した胸腺プロテアソームは、胸腺におけるCD8<sup>+</sup>T細胞のレパトア形成、とくに正の選択（positive selection：有用なT細胞の生存）に必須であることが判明したが、この「正の選択」を誘導する抗原ペプチドが同定できると、非自己識別機構の解明という免疫学における最大の謎に迫ることができ、新しい免疫学の創成に挑むことができる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Koyano, F., Okatsu, K. et al., Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. Nature 510,162-166 (2014)
- Murata, S., Sasaki, K. et al., Regulation of CD8<sup>+</sup> T cell development by thymus-specific proteasomes. Science 316, 1349-1353 (2007)

【研究期間と研究経費】

平成26年度－30年度 312,800千円

【ホームページ等】

<http://www.igakuken.or.jp/pro-meta/>