

マイクロRNAによる前駆細胞の 栄養応答性調節機構の研究

東京大学 大学院薬学系研究科 助教

福山 征光



研究の背景

幹細胞や前駆細胞は、必要に応じて分裂や分化をおこなうことで新しい細胞を産生し、成長や再生、組織恒常性の維持などの基盤となっています。近年、これらの細胞の中には個体の栄養状態に応じて分裂や分化の頻度を変えるものがあることや、それらの細胞の応答性の変化が老化の進行やがんの発症に関わる可能性が報告されています。個体の栄養状態を細胞に伝えるしくみとして、マウスなど複数の動物において、インスリン様成長因子 (IGF) や哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体1 (mTORC1) からなるシグナル伝達経路が機能していることが知られていますが、この経路に反応して前駆細胞の活動を制御する遺伝子群はほとんどわかっておらず、同定が待ち望まれていました。

研究の成果

マイクロRNAとは22塩基程度の長さの低分子量RNAで、標的の遺伝子からのタンパク質合成を抑制します。今回私たちは、迅速かつ簡便に実験が行える線虫C. エレガンス (図1) を用い、miR-235とよばれるマイクロRNAの挙動を調べました。その結果、低栄養状態の線虫ではmiR-235が盛んに生合成されており、神経や筋肉の前駆細胞が分裂や分化を開始しないように抑えていること、一方で、高栄養状態の線虫ではIGFが活性化しており、IGFのはたらきによりmiR-235の生合成が顕著に抑制されることで、miR-235の抑制から解放された神経や筋肉の前駆細胞が頻繁に分裂や分化をおこなっていることを見いだしました (図2)。以上



図1 本研究で用いられた線虫C. エレガンス
C. エレガンスという種類の線虫は、遺伝子操作が容易でライフサイエンス研究でよく用いられる。写真の線虫では、遺伝子組み換え技術により筋肉の前駆細胞 (将来分裂・分化して筋肉を生み出す細胞) が緑色の蛍光を発する (矢印)。

の知見により、個体の栄養状態に細胞が応答する機構にマイクロRNAの生合成調節が重要な役割を果たしていることが初めて明らかになりました。

今後の展望

私たちヒトもmiR-235によく似た複数のマイクロRNA群 (miR-92ファミリー) を有しており、miR-92ファミリーが幹細胞や前駆細胞の栄養応答機構に関わっている可能性があります。今後も線虫を用いて栄養応答性をもたらす新規遺伝子群の探索・同定を進め、それらの遺伝子機能を哺乳動物で検討し、哺乳動物における栄養応答機構の理解を深めたいと考えています。将来的には、老化の進行やがん細胞における栄養応答機構の変容や破綻をとらえ、新しい診断法や治療法の開発に応用することを目指しています。

関連する科研費

平成21-22年度 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「体外栄養源による配偶子幹細胞の発生進行制御機構の解明」

平成23-24年度 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「体外栄養源による配偶子幹細胞の発生進行制御機構の解明」

平成24-25年度 挑戦的萌芽研究 「栄養状態に反応するmiRNAと時計遺伝子の発現振動相互作用の解析」 (研究分担者) 研究代表者: 堅田利明 (東京大学)



図2 IGF経路とmiR-235を介した前駆細胞の栄養応答メカニズム
低栄養状態では、miR-235の発現が亢進し、前駆細胞が分裂や分化などの活動を停止した状態 (静止期状態) が維持される (左)。高栄養状態では、IGF経路が活性化し、miR-235の発現が抑制され、前駆細胞が活性化する (右)。

(記事制作協力: 日本科学未来館 科学コミュニケーター 松山 桃世)