

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分  
平成29年3月23日現在

寿命と発生を制御するシグナル伝達ネットワーク

Signal transduction networks regulating life-span and development

課題番号：26221101

西田 栄介 (Nishida Eisuke)

京都大学・大学院生命科学研究所・教授



研究の概要

本研究では、主に線虫並びにアフリカツメガエルをモデル系として用い、寿命と発生を制御するシグナル伝達ネットワークを解明することを目的とする。特に栄養やストレスなどの外因性因子との関係性、およびエピジェネティクス経路に着目して研究を進める。

研究分野：機能生物化学

キーワード：細胞情報伝達機構

1. 研究開始当初の背景

我々は、寿命研究のモデル生物である線虫 *C. elegans* を用い、飢餓ストレスによる寿命延長を発見し、その制御のシグナル伝達経路を解明してきた。また、発生研究のモデル生物であるアフリカツメガエルを用い、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、そして 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。

2. 研究の目的

本研究では、寿命と発生を制御するシグナル伝達ネットワークの解明を目的とする。特に、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経路およびエピジェネティクス経路の解明、栄養シグナル伝達経路による初期発生制御機構の同定、並びに ERK シグナル伝達経路により転写抑制される機能未知分子 MAB21-L3 や新規 MAP キナーゼ ERK7 が構成するシグナル伝達ネットワークによる表皮分化制御機構の解明などを具体的な目標とする。

3. 研究の方法

寿命・発生を制御するシグナル伝達経路について、主に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。必要に応じて哺乳

類も使用する。具体的な手段としては、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プロモーター解析、変異体や RNAi 法による体系的スクリーニング、モルフォリンによるノックダウン実験、ケミカルバイオロジー的手法等を用いる

4. これまでの成果

寿命を制御するシグナル伝達経路については、親世代が飢餓ストレスにより獲得した長寿などの獲得形質が、非ストレス存在下で発生した子世代以降に継承されるという現象を見出した (Kishimoto et al., *Nature Commun.* 8, 14021 (2017).)。さらにその継承に関わる因子として、転写因子 DAF-16、HSF-1、SKN-1 とヒストン H3K4 メチル化酵素複合体を同定し、これらの因子が生殖細胞と体細胞組織で組織間ネットワークを形成することによって獲得形質が継承されることを見出し、獲得形質がエピジェネティック変化として記憶されてから子孫においてその記憶が実行されるまでの一連のメカニズムを明らかにした。また、食餌制限による寿命延長に関わる分子の探索を行ない、コレステロールが通常摂食時の寿命には影響を及ぼさないが食餌制限による寿命延長に必要であることを明らかにした。その分子メカニズムとして、少なくとも部分的にはコレステロール結合分子 NSBP-1 を介して、食餌制限による DAF-16 の核内移行と寿命延長を制御していることを明らかにした。 (Ihara et

al., *Exp. Gerontol.* 87, 40-47 (2017)).

発生を制御するシグナル伝達経路については、第一に、MAB21ファミリーに属する機能未知分子 MAB21-L3 がアフリカツメガエル初期胚表皮の多繊毛細胞とイオノサイトに特異的に発現しており、両方の細胞分化に必須であること、そして多繊毛細胞分化のマスター転写因子 Foxj1 並びにイオノサイト分化のマスター転写因子 Foxi1 の上流、Notch シグナル伝達経路の下流で機能することを発見した (Takahashi et al., *Nature Commun.* 6, 6017 (2015).)。この成果は、多繊毛細胞分化とイオノサイト分化の両者を Notch シグナル伝達経路とリンクする分子機構を同定したものである。第二に、機能未知 MAP キナーゼ分子 ERK7 がアフリカツメガエル初期胚において運動性繊毛をもつ部位 (神経管、表皮の多繊毛細胞など) に特異的に発現すること、繊毛細胞分化のマスター転写因子 Foxj1 の下流で ERK7 の発現が誘導されること、ERK7 のノックダウン胚では基底小体の正常な移動に必要なアクチンメッシュワークが形成されず繊毛の数や長さが激減すること、さらに ERK7 が Wnt 経路因子 Dishevelled と協調してアクチン制御因子 CapZIP をリン酸化することでアクチンメッシュワークの形成を制御することを見出した。この成果は、繊毛細胞分化のマスター転写因子の活性化から基底小体の移動に至るまでの過程で機能する一連のシグナル経路を明らかにしたものである。第三に、哺乳類腸上皮において、Hippo 経路が幹細胞・前駆細胞の増殖と杯細胞への分化の双方を制御すること、そしてそのメカニズムとして、幹細胞・前駆細胞の増殖においては転写因子 TEAD、杯細胞への分化においては転写因子 KLF4 が、それぞれ Hippo 経路のエフェクター YAP/TAZ のパートナーとして働くことを明らかにした (Imajo et al., *Nature Cell Biol.* 17, 7-19 (2015).)。

## 5. 今後の計画

寿命に関する獲得形質の継承の分子機構、寿命制御関連因子が構成するシグナル伝達経路およびエピジェネティクス経路、発生過程を制御する栄養シグナル伝達経路、繊毛細胞分化などの表皮分化を制御するシグナル伝達経路、発生・再生過程における組織間シグナル伝達経路などを解明する。

## 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

Kishimoto S, Uno M, Okabe E, Nono M, Nishida E. Environmental stresses induce transgenerationally inheritable survival

advantages via germline-to-soma communication in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Commun.* 8, 14031 (2017).

Ihara A, Uno M, Miyatake K, Honjoh S, Nishida E. Cholesterol regulates DAF-16 nuclear localization and fasting-induced longevity in *C. elegans*. *Exp. Gerontol.* 87, 40-47 (2017).

Takahashi C, Kusakabe M, Suzuki T, Miyatake K, Nishida E. *mab21-13* regulates cell fate specification of multiciliate cells and ionocytes. *Nature Commun.* 6, 6017 (2015).

Imajo M, Ebisuya M, Nishida E. Dual role of YAP and TAZ in renewal of the intestinal epithelium. *Nature Cell Biol.* 17, 7-19 (2015).

等

受賞

日本学士院賞 (2016 年度)

ホームページ等

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