

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関



広島大学

NEWS RELEASE

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2

TEL : 082-424-3749 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

本件の報道解禁につきましては、平成 30 年 5 月 29
日(火)19 時以降にお願いいたします。

平成 30 年 5 月 29 日

切断位置に応じた再生制御機構を解明 ～特異的アミノ酸のシグナルが位置依存的再生を制御～

【本研究成果のポイント】

1. 再生可能な動物において観察される、切断位置に応じて細胞増殖が変化する「再生の位置記憶 (Positional Memory)」は、特異的アミノ酸 (ロイシン・グルタミン) シグナルを介して再生を制御している事を見出しました。
2. ロイシン・グルタミンが、アミノ酸輸送体→液胞型プロトンポンプ (V-ATPase) ※3 によるリソソーム※1 の酸性化を経て mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) ※2 を活性化させ、細胞増殖を制御していることを明らかにしました。
3. 本研究の成果は、今後の再生医療における組織・器官の大きさの制御への貢献が期待されます。

【概要】

再生可能な動物は、傷ついた組織・器官を元の状態 (大きさ・形状) に戻すことが出来ます。傷ついた組織・器官を元の状態に戻すためには、切断位置に応じて細胞増殖が精密に制御されることが重要です。すなわち、深く傷ついた場合には細胞増殖が高くなり、浅く傷ついた場合には細胞増殖が低くなります (図 1)。再生可能な動物には、組織・器官の細胞内に、このような位置の記憶 (Positional Memory) が存在すると考えられていますが、その実体や制御機構はほとんど明らかにされていませんでした。

広島大学大学院理学研究科 菊池裕教授らの研究グループは、再生可能な小型熱帯魚ゼブラフィッシュの尾ビレ再生をモデル実験系として、Positional Memory の解析を行いました。その結果、ロイシン・グルタミンが、アミノ酸輸送体→液胞型プロトンポンプ (V-ATPase) によるリソソームの酸性化を経て mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) を活性化させ、細胞増殖を制御していることを明らかにしました (図 2)。

＜発表論文＞

論文のタイトル: “Leucine/glutamine and v-ATPase/lysosomal acidification via mTORC1 activation are required for position-dependent regeneration”

掲載雑誌名: 英国科学誌 Scientific Reports (オンライン版)

著者名: Kazuya Takayama, Akihiko Muto, and Yutaka Kikuchi

DOI 番号: 10.1038/s41598-018-26664-2

報道解禁の日時: 平成 30 年 5 月 29 日(火)午後 19 時以降 (日本時間)

【背景】

哺乳類とは異なり特定の動物（魚類・両生類など）は、失われた組織・器官を元の状態に再生させる能力を持っています。元の状態に再生させるためには、組織・器官の細胞内に切断位置の記憶である Positional Memory が存在していなければなりません。しかし現在まで、「Positional Memory とは何か?」、「Positional Memory によりどの様に再生が制御されているのか?」に関しては、ほとんど明らかにされていませんでした。

私達哺乳類にとって、再生可能な動物の再生機構を解明することは、再生医療への応用において、非常に重要です。特に「Positional Memory の解明」及び「Positional Memory による再生の制御機構の解明」は、正確に再生させるために必要不可欠な基礎的情報であります。

【研究成果の内容】

菊池教授らはこれまで、Positional Memory の解明を目的に、小型熱帯魚ゼブラフィッシュの尾ビレ再生をモデル実験系として、解析を行ってきました。ゼブラフィッシュは体のほとんどの組織・器官が再生可能であり、特に尾ビレはどのような位置で切断しても元の状態に再生する事が知られており、Positional Memory の解析には優れた実験システムであります。

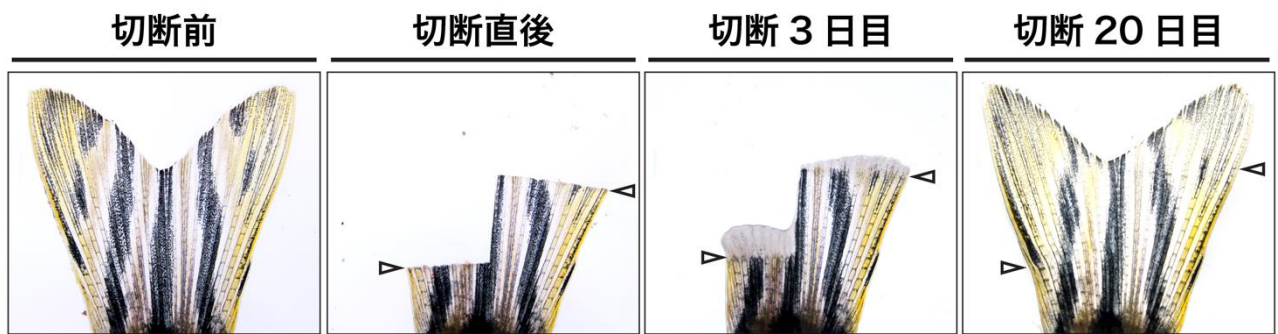
この度、再生過程の非常に早い段階（切断後 1~3 時間目）に着目し、再生研究ではあまり解析が進んでいなかったアミノ酸シグナルやリソソームの酸性化度の解析を行いました。尾ビレを切断した直後（切断後 1 時間）、尾ビレの切断部位近傍ではアミノ酸輸送体の発現が急上昇します。この上昇により、細胞内のロイシン・グルタミン量の変化が起こり、液胞型プロトンポンプを活性化させます。これが急激なリソソーム内の酸性化を促進し（切断後 3 時間程で酸性化がピークになる）、mTORC1 の活性化が起こり、細胞増殖が引き起こされます（図2）。この一連の反応は、尾ビレを深く切断するほど大きくなるので、深く切断した場合に細胞増殖が高くなります。以上のメカニズムを明らかにし、「Positional Memory による再生制御機構」の解明に至りました。

【今後の展開】

オルガノイド※4の様に試験管内で3次元的に作られる組織・器官の大きさの制御に、本研究成果の知見の活用が見込まれるなど、今後の再生医療の発展への貢献が期待されます。

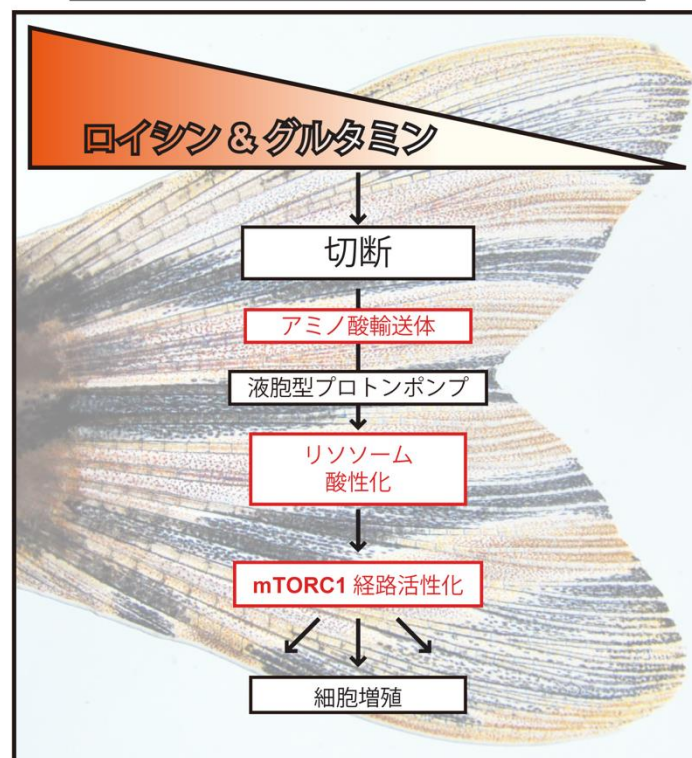
【用語の解説】

- ・※1 リソソーム：真核生物が持つ細胞小器官。
- ・※2 mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1)：細胞内シグナル伝達に関与するタンパク質キナーゼ。複合体1と2の2種類存在する。細胞増殖に機能する。
- ・※3 液胞型プロトンポンプ (V-ATPase)：ATPの加水分解エネルギーを利用して水素イオンを膜輸送するタンパク質。活性化することでリソソーム内の酸性化を促進するはたらきがある。
- ・※4 オルガノイド：3次元的に試験管内でつくられた臓器。オルガノイドは、生体内臓器と類似の構造を示すが、現時点では同じ大きさの臓器を作製する事は困難である。



(図 1)

切断位置特異的再生



(図 2)

【お問い合わせ先】

広島大学大学院理学研究科生物科学専攻発生生物学研究室
 教授 菊池 裕
 Tel : 082-424-7440 FAX : 082-424-0734
 E-mail : yutaka@hiroshima-u.ac.jp
 発信枚数 : A 4 版 3 枚 (本票含む)