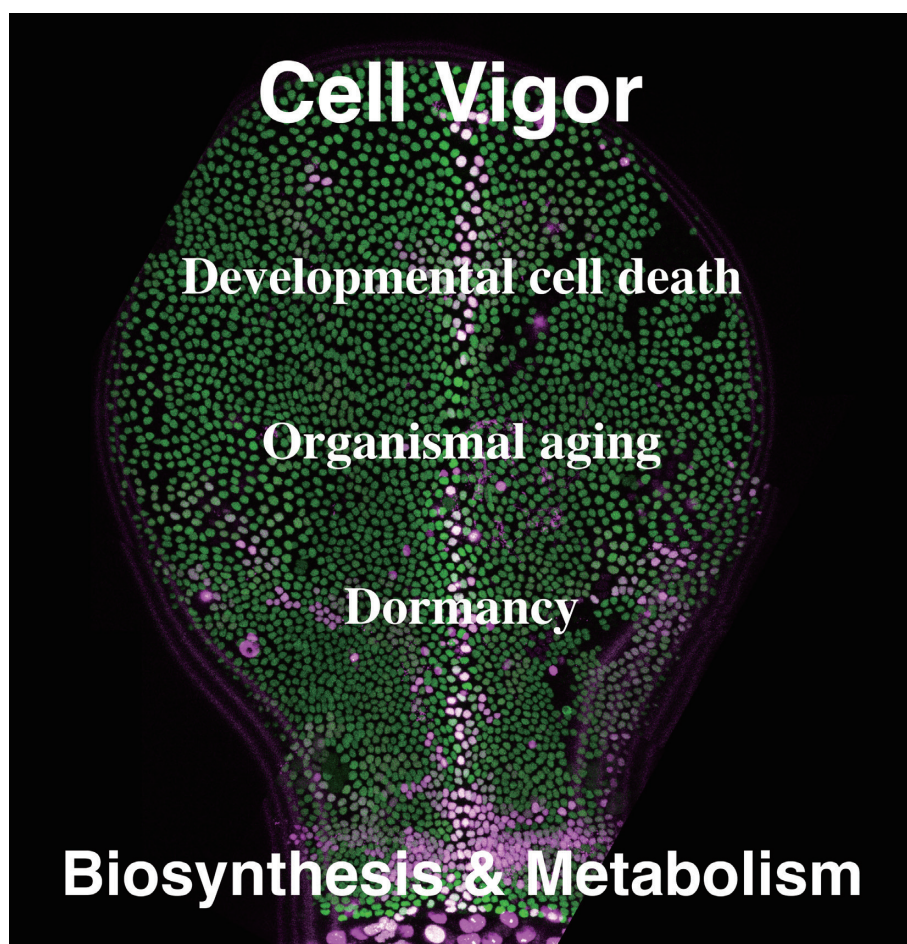


細胞の活力を決める生合成・代謝を探る

多細胞生物は受精卵から細胞分裂を繰り返し体づくりを行います。卵割で増えた細胞はその位置によって性質を変えていきます。体のパターンを作るシグナル分子の産生と消去は発生の時間的制約の中で“ここぞ”というタイミングで行われなくてはなりません。シグナル分子を作る細胞がプログラム細胞死で速やかに除去されることでこの切り替えを可能にしています。また、発生では細胞分化に失敗する細胞も多数出現しますが、そのような細胞は速やかに生体から除去されます。せっかく作った細胞を失う仕組みが、体を作っていく創造的なプロセスの中に巧みに組み込まれているのです。発生が完了すると、体は急速に成長し性的成熟を迎えて子孫を残せるようになります。しかし、この状態が長く続くわけではありません。生物は最大寿命を超えて生きることはいけません。生物は環境や傷害に巧みに応じて生命を維持しますが、その生物応答に発生や成長を一次的に止める休眠現象も知られています。私たちは細胞死や老化、休眠といった細胞活力を低下させる仕組み解明することで、生物個体が持つ活力制御の理解を深めたいと考えています。



Staff

所長

三浦 正幸

ショウジョウバエ変態期の胸部閉鎖時における正中線でのカスパーゼ活性化

ショウジョウバエ変態期における胸部閉鎖では左右の上皮が融合する正中線でカスパーゼの活性化を伴う細胞脱落が起きます。この細胞脱落は閉鎖速度の調節に関わっています。

メチオニン/SAM代謝による細胞活力制御

必須アミノ酸の一つであるメチオニンはタンパク質の合成に加え、メチオニンを代謝する経路（メチオニンサイクル）によって生体制御に重要な代謝産物の産生に使われる。なかでも最初の代謝産物であるSアデノシルメチオニン(SAM)は殆ど全てのメチル化反応におけるメチル基供与体として重要である。ショウジョウバエの翅は幼虫期の未分化な上皮性組織である翅成虫原基に由来するが、翅成虫原基の一部を遺伝学的に傷害しても正常発生で形成される翅と同じ形態の翅が作られる。SAM代謝に注目して解析をした結果、翅成虫原基傷害後に脂肪体でのSAMレベルの低下、SAHレベルの上昇によるメチル化指標の

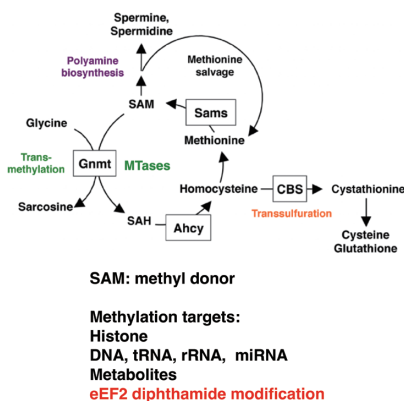


図 1. メチオニン /SAM 代謝経路

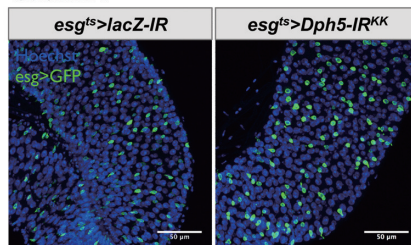
低下が起こる。SAM代謝をする主要なメチル基転移酵素はGNMT(glycine N-methyltransferase)であり、GNMTの機能低下は再生不全に陥る。腸は成虫でも組織再生が可能な組織であるが、腸上皮傷害や飢餓ストレスの回復にはSAM代謝の亢進が必要である。また、SAMは老化時に上昇し、SAM代謝を亢進させる操作によって寿命延長が可能である。SAM代謝による細胞活力制御を研究する。

翻訳伸長因子eEF2だけに見られるジフタミド修飾による細胞活力制御

ショウジョウバエ腸上皮傷害や飢餓ストレスからの回復時には腸幹細胞の増殖が起こる。この再生現象にSAMは必須の代謝産物である。SAMを利用するメチル基転移酵素を遺伝学的にスクリーニングした結果、翻訳伸長因子eEF2だけに見られるジフタミド修飾酵素Dph5が得られた。ジフタミド修飾は7~8種類の酵素を用い、5つのSAMを利用する複雑な化学修飾であり、翻訳伸長因子eEF2にだけ起こることが知られている。この化学修飾の生理機能は不明な点が多く、腸幹細胞の増殖時における翻訳には必須な働きをするが、翻訳への働きが不明な細胞も多く知られている。ジフタ

ミド修飾は真核生物全てに保存されていることから、未だ知られていない重要な生理機能を有すると考えられる。さまざまな生物における、発生、細胞死、細胞ストレス、老化、休眠におけるジフタミド修飾の役割を明らかにする。

栄養飢餓時



栄養摂取再開時

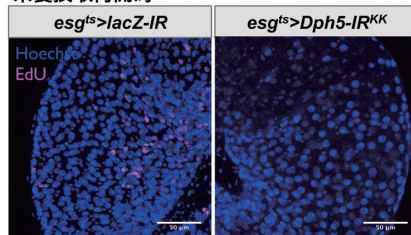


図 2. 腸幹細胞・腸芽細胞でジフタミド修飾に必要なメチル基転移酵素 Dph5 をロックダウンすると腸幹細胞の再増殖が阻害される

参考文献:

- Obata, F., and Miura, M. (2024). Regulatory mechanisms of aging through the nutritional and metabolic control of amino acid signaling in model organisms. *Annu. Rev. Genet.* 58, 19-41.
- Kosakamoto, H., Obata, F., Kuraishi, J., Aikawa, H., Okada, R., Johnstone, J.N., Onuma, T., Piper, M.D.W., and Miura, M. (2023). Early-adult methionine restriction reduces methionine sulfoxide and extends lifespan in *Drosophila*. *Nat. Commun.* 14, 7832.
- Tsuda-Sakurai, K., and Miura, M. (2019). The hidden nature of protein translational control by diphthamide – the secrets under the leather. *J. Biochem.* 165, 1-8.
- Obata, F., Tsuda-Sakurai, K., Yamazaki, T., Nishio, R., Nishimura, K., Kimura, M., Funakoshi, M., and Miura, M. (2018). Nutritional control of stem cell division through S-adenosylmethionine in *Drosophila* intestine. *Dev. Cell* 44, 741-751.
- Kashio, S., Obata, F., Zhang, L., Katsuyama, T., Chihara, T., and Miura, M. (2016). Tissue non-autonomous effects of fat body methionine metabolism on imaginal disc repair in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 1835-1840.
- Obata, F., and Miura, M. (2015). Enhancing S-adenosylmethionine catabolism extends *Drosophila* lifespan. *Nat. Commun.* 6, 8332.
- Obata, F., Kuranaga, E., Tomioka, K., Ming, M., Takeishi, A., Chen, C-H., Soga, T., and Miura, M. (2014). Necrosis-driven systemic immune response alters SAM metabolism through the FOXO-GNMT axis. *Cell Rep.* 7, 821-833.

所長
三浦 正幸

