

モデル生物を用いた栄養による腸の恒常性維持機構



生死流転

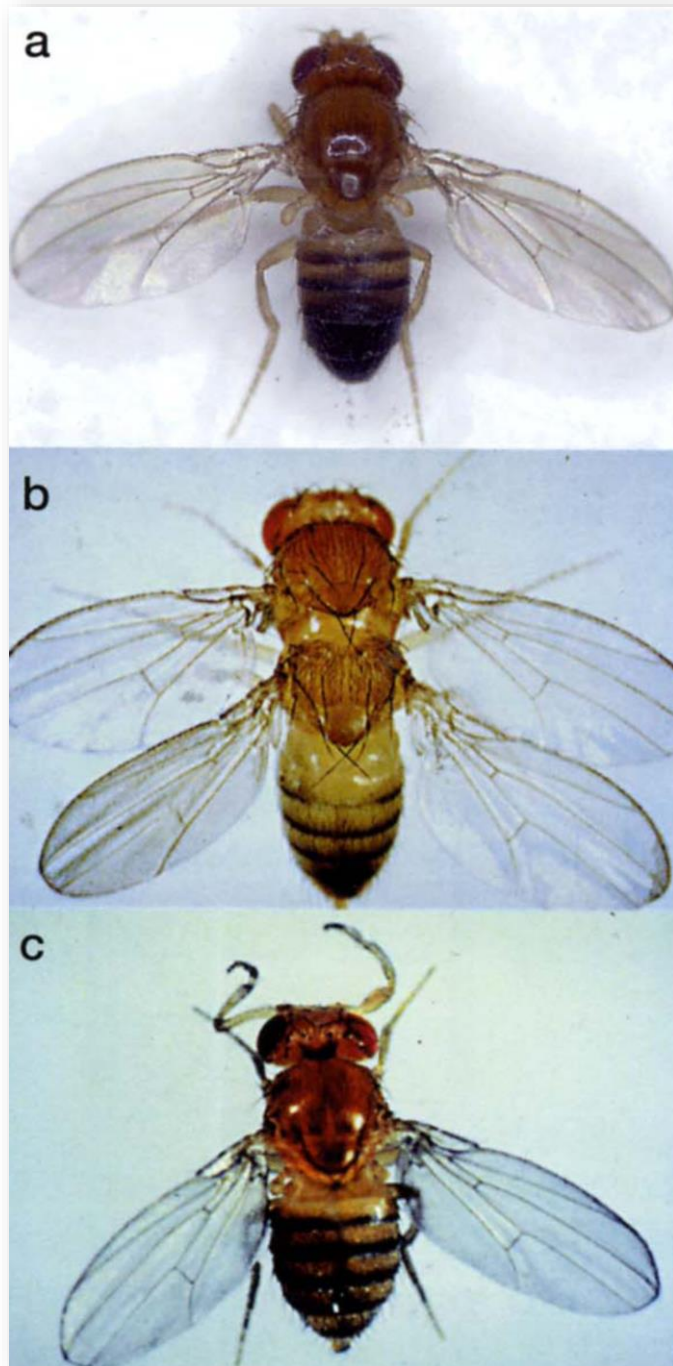
apoptosis = apo + ptosis = 離れて落ちる = 落葉

東京大学薬学部遺伝学教室
三浦 正幸

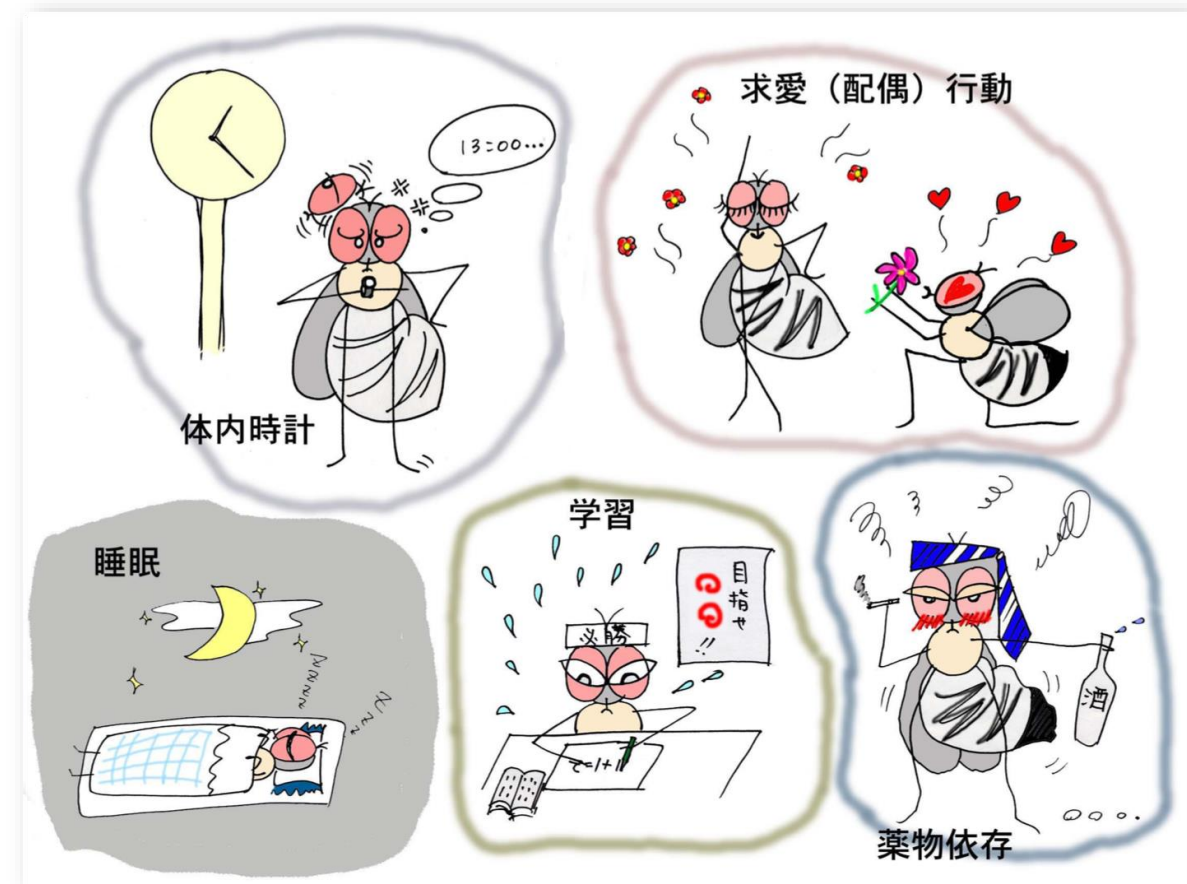
令和2年2月1日

日本学術会議講堂

三四郎池の四季
since 1629~



最近のショウジョウバエでの ノーベル生理学・医学賞



1995年 ボディプラン
体づくりの仕組みを解明

2011年 自然免疫
動物に共通した免疫機構

2017年 体内時計
行動遺伝学

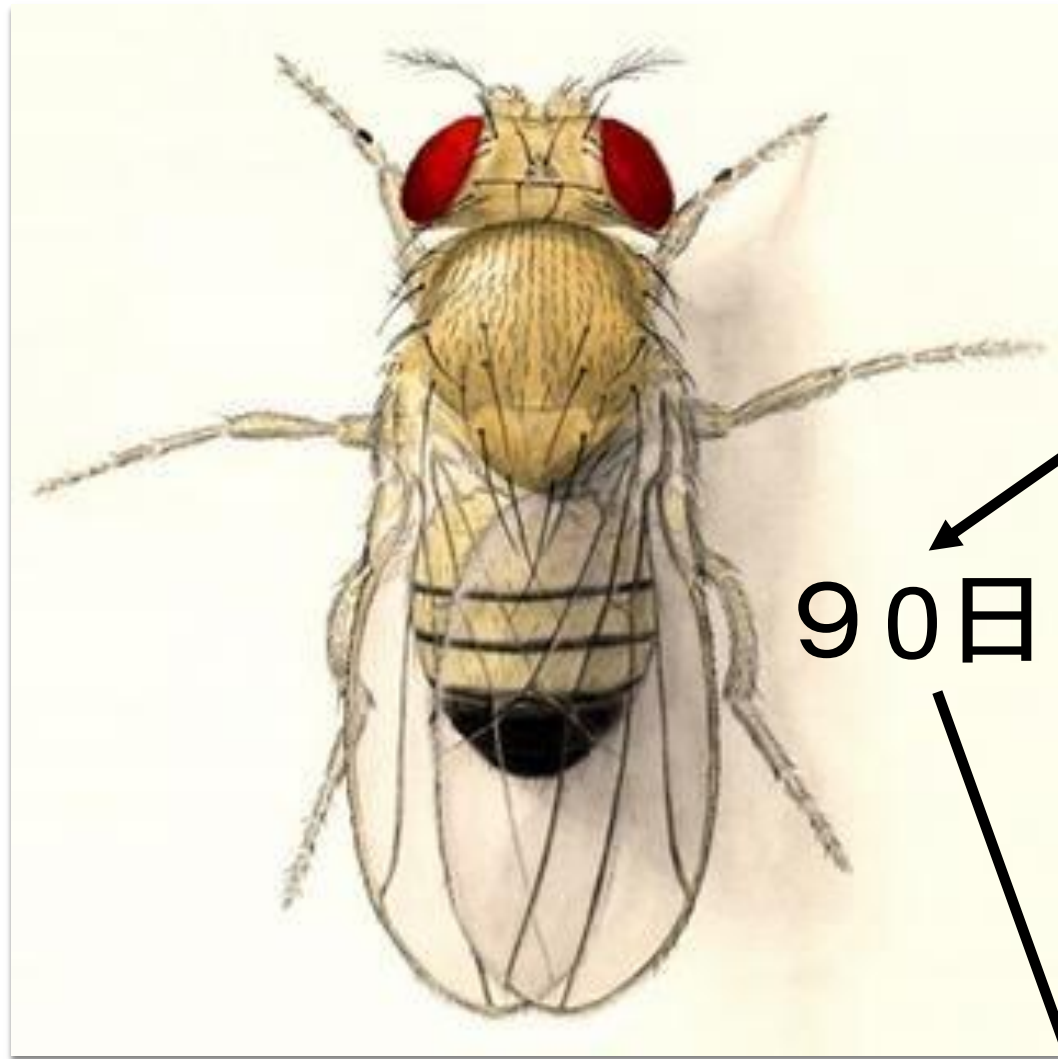
組織リモデリング

慢性炎症

環境と遺伝

現在の
重要課題
とは

ショウジョウバエを用いて発生・成長・老化を理解する

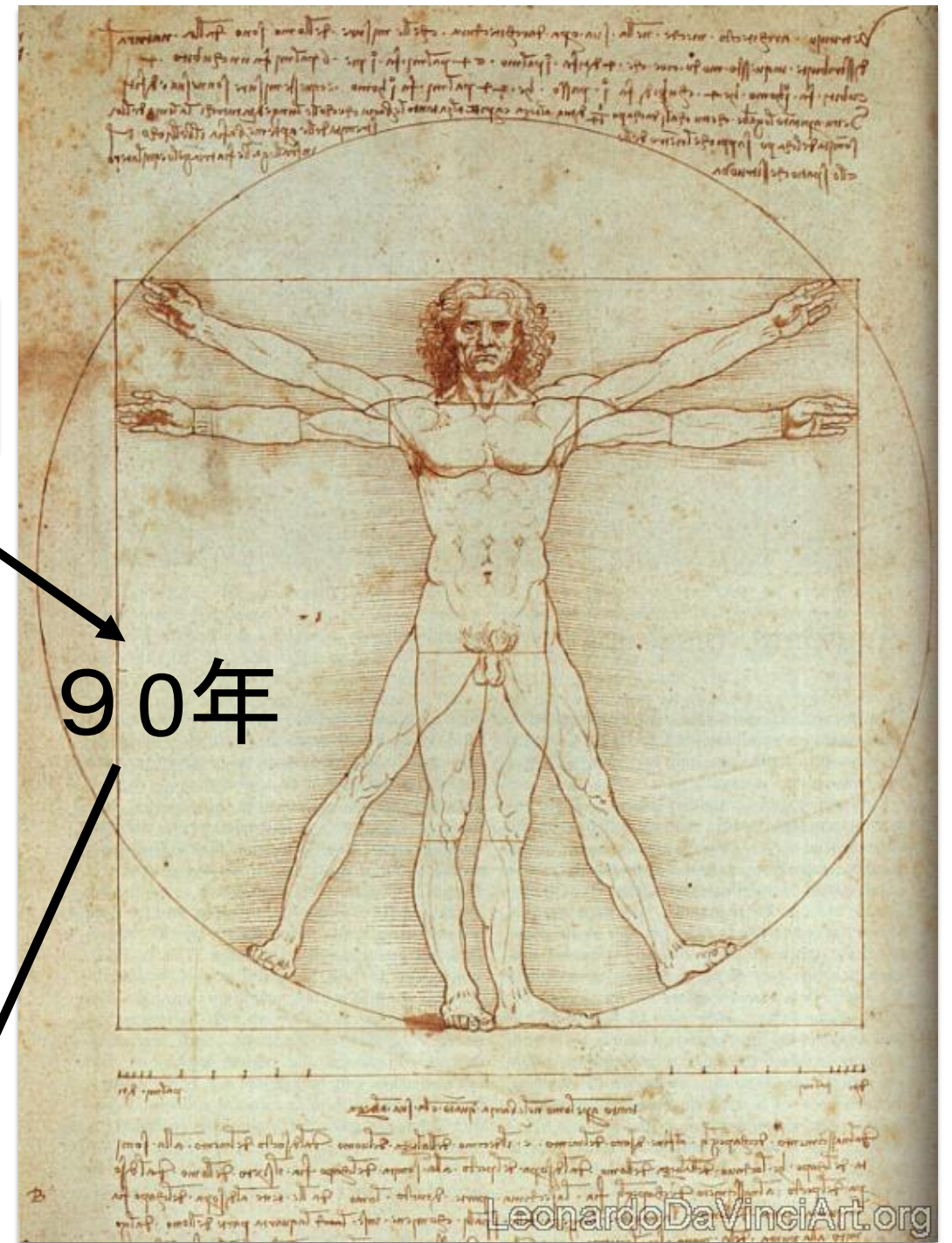


寿命

90日

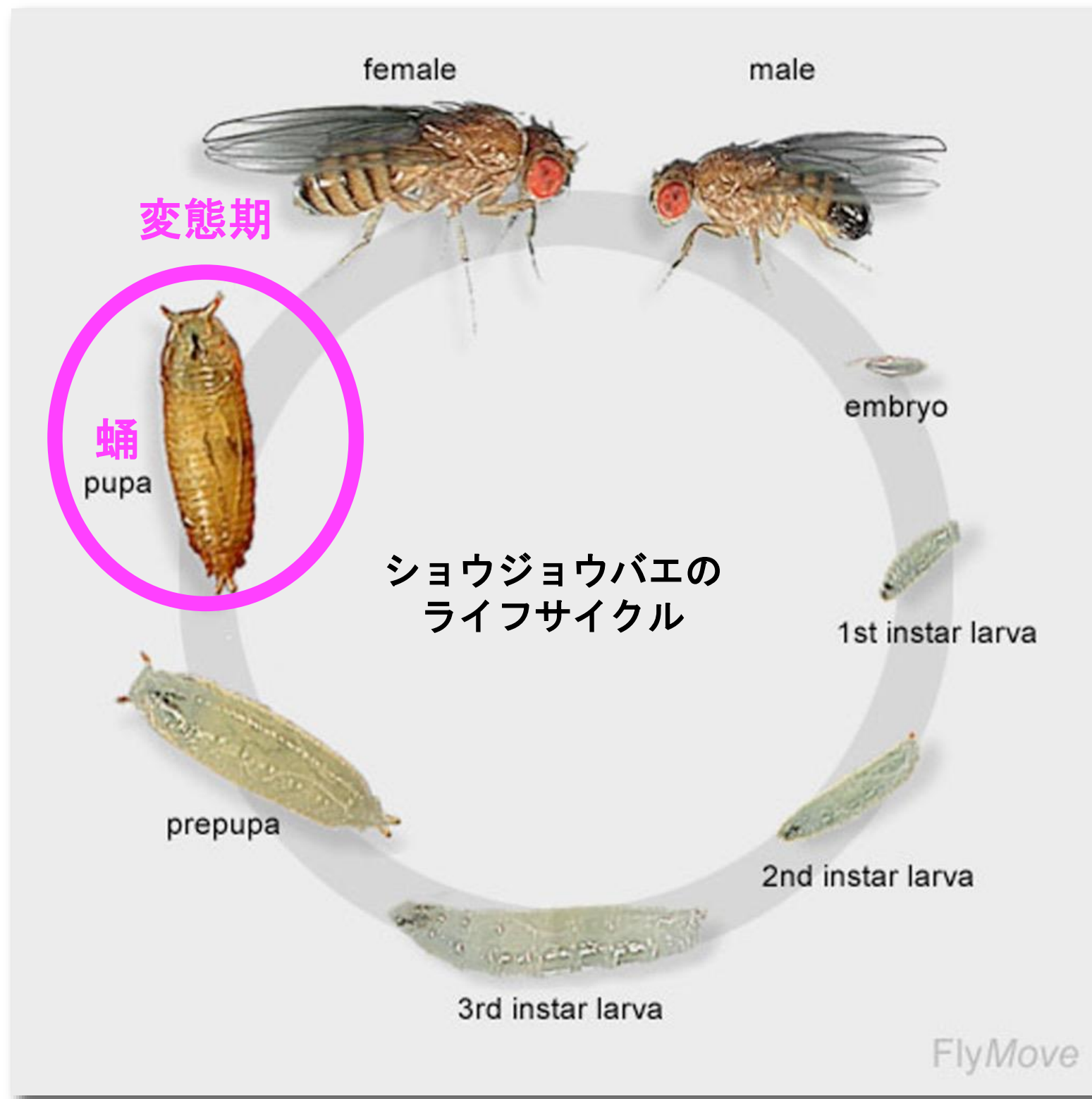
VS

90年



一生に渡って環境と遺伝子の関係が研究できる

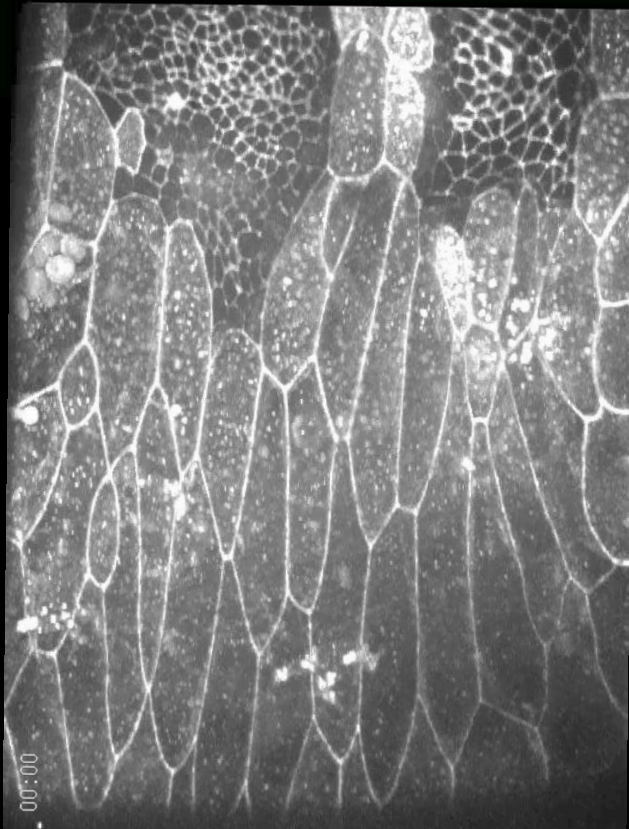
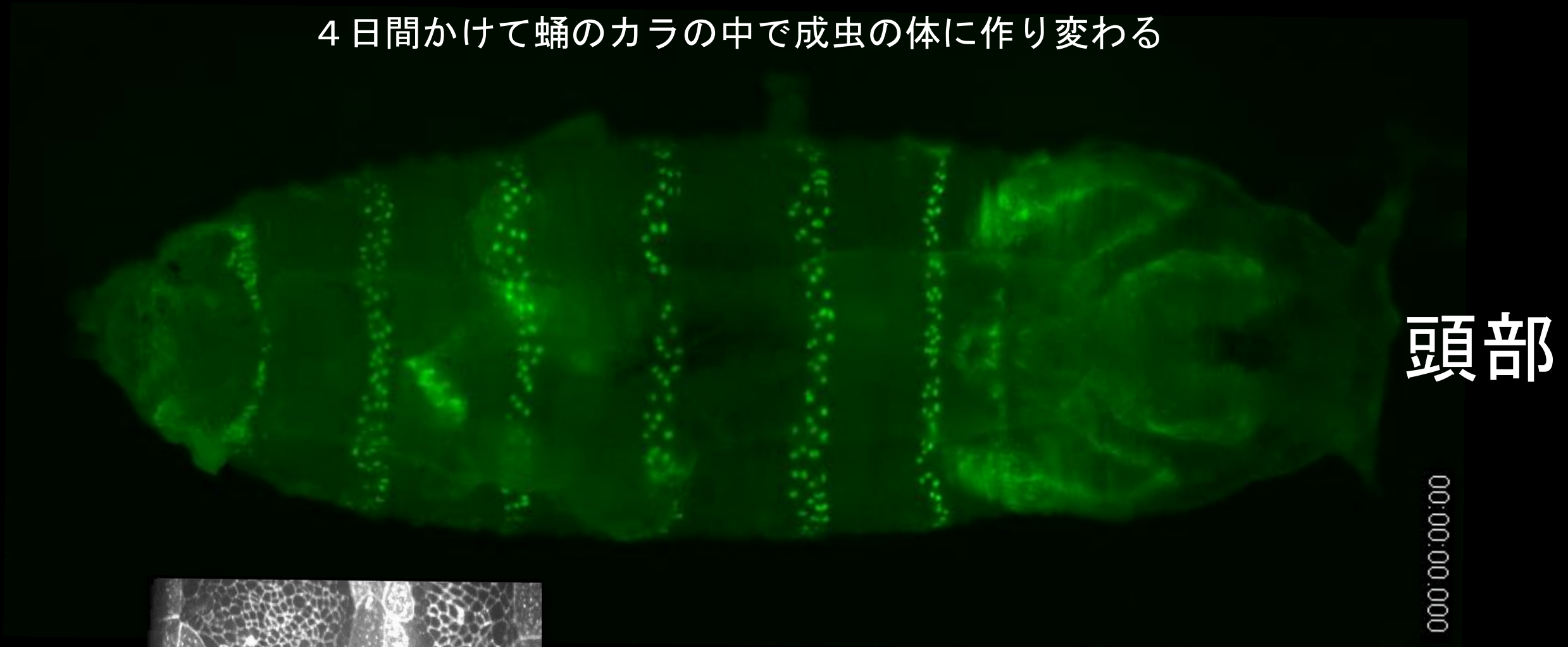
ショウジョウバエの一生



蛹期は動かないので
長時間観察できる

メタモルフォーゼ（変態）のライブイメージング観察

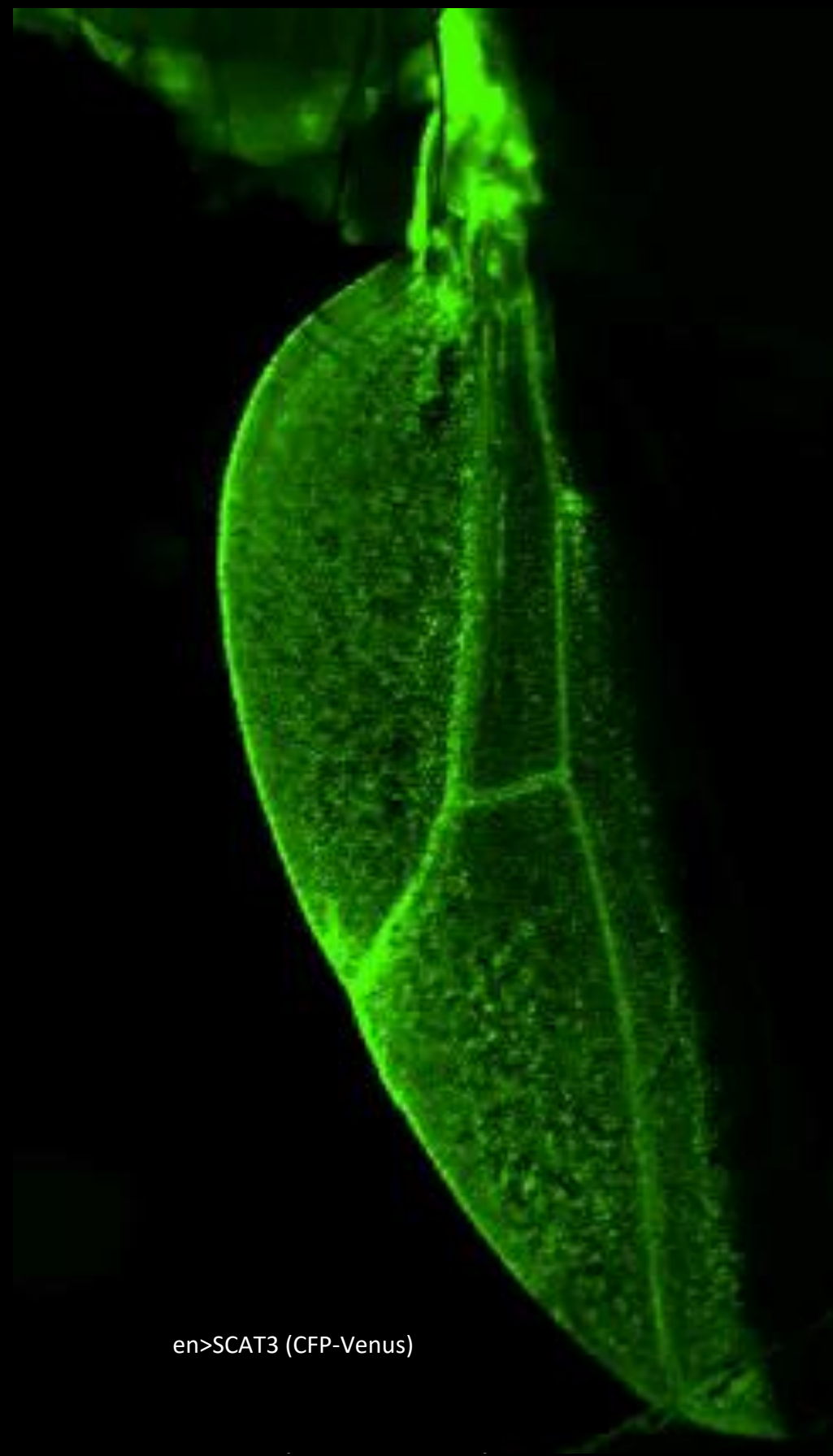
4日間かけて蛹のカラの中で成虫の体に作り変わる



幼虫上皮

組織芽細胞

(Ubi-DE-cadherin-EGFP) 18hr APF ~



en>SCAT3 (CFP-Venus)

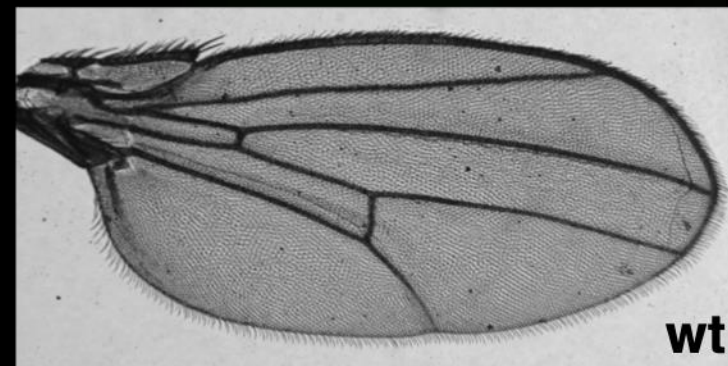
羽化して30分の、
ハネ上皮細胞アポトーシス



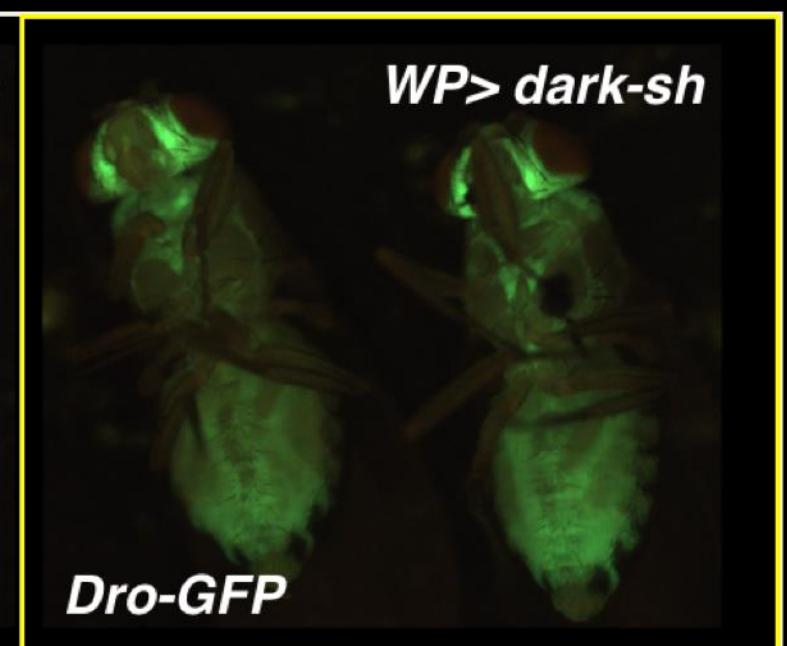
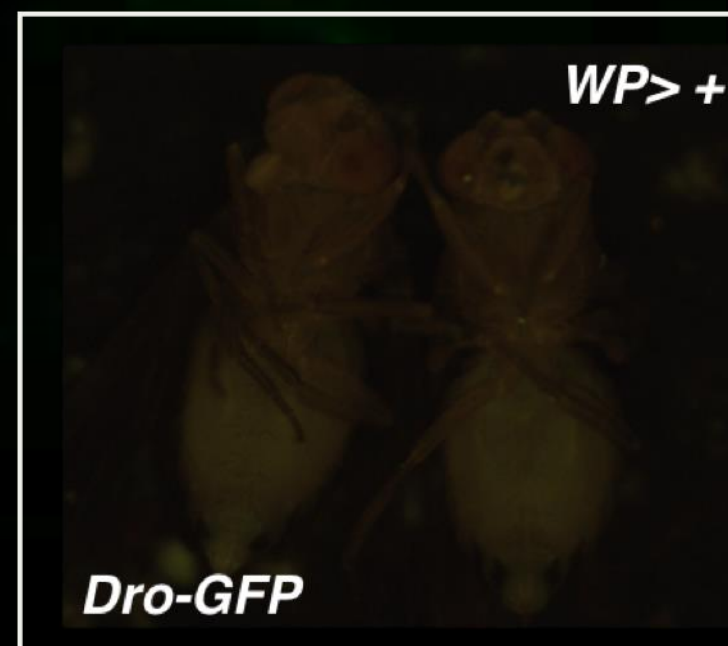
高嶋清明さん <https://www.youtube.com/watch?v=XzdRIhzKg0k>

正常にアポトーシス
がおきたハネ

アポトーシスができ
ないハネ



Immune response



Obata et al., Cell Rep. 7, 821-833, 2014

全身に炎症がおきた

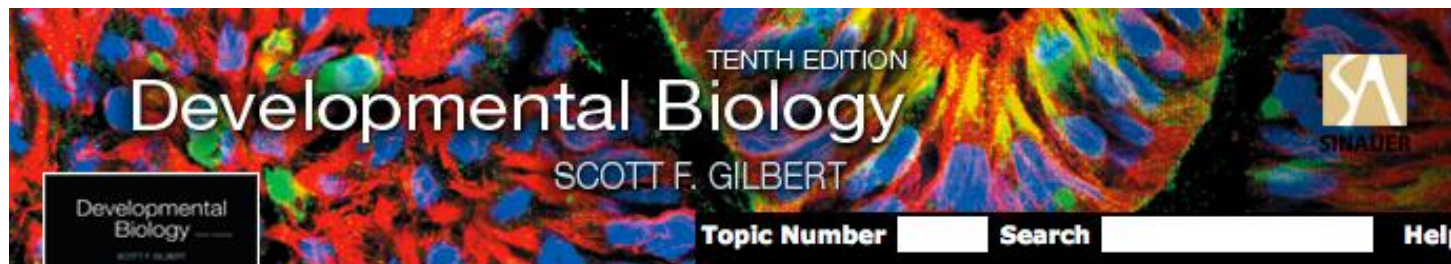
ヒトにもあるか メタモルフォーゼ

Scott Gilbert

PNAS 108, 13281-13286, 2011

Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex

Zdravko Petanjek^a, Miloš Judaš^a, Goran Šimić^a, Mladen Roko Rašin^{a,b,c}, Harry B. M. Uylings^d, Pasko Rakic^{b,c,1}, and Ivica Kostović^a



Contents for all chapters

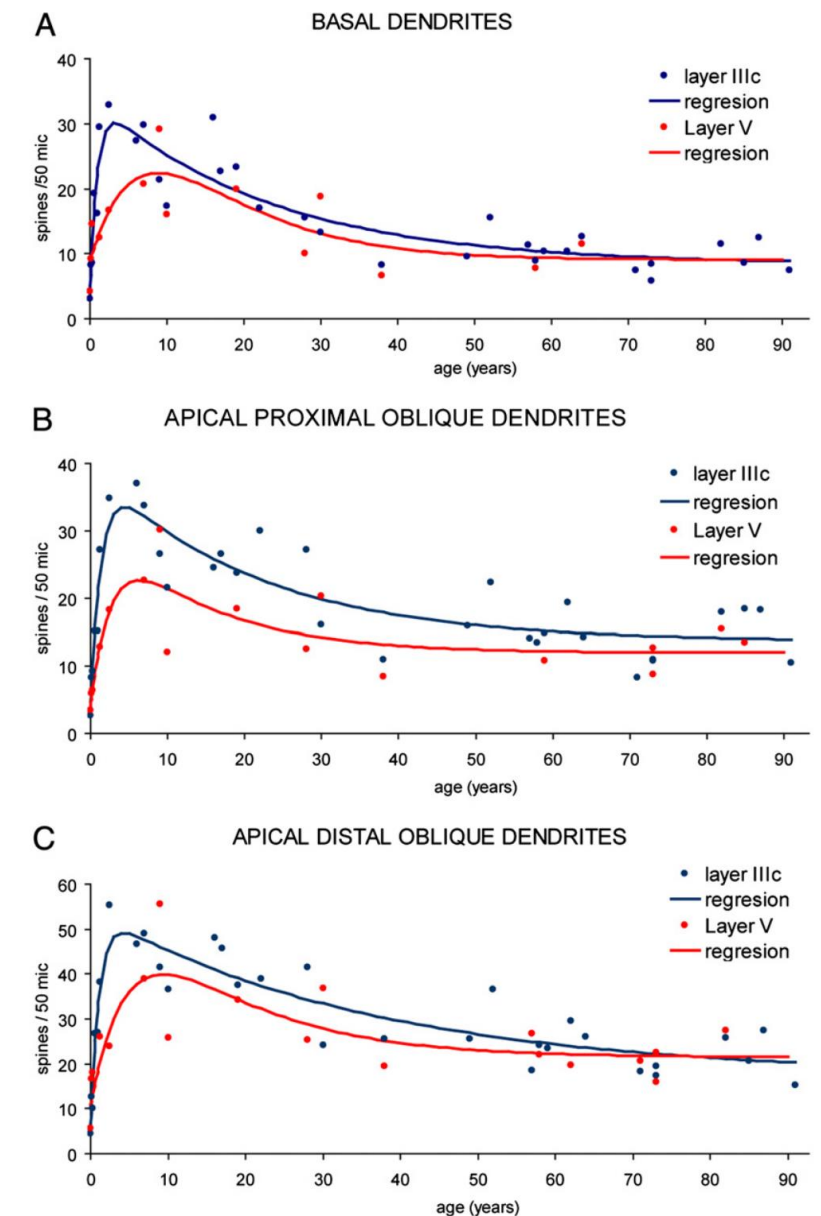
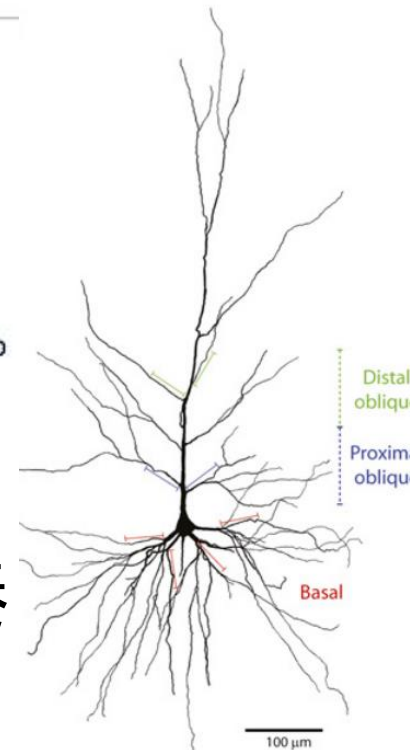
[HOME](#) :: [CHAPTER 0](#) :: [0.](#) :: DO HUMANS UNDERGO METAMORPHOSIS?

Do Humans Undergo Metamorphosis?

Here is another speculation concerning the remarkable human life cycle. Do humans undergo metamorphosis or are we direct developers?

Puberty as a variation on the theme of metamorphosis

思春期はメタモルフォーゼの変奏



ヒト前頭前皮質のシナプス棘状突起は
思春期あたりから減っていく

発生遷移期での代謝変化の進化的保存性 モデル生物を用いて代謝から発生、成長、老化を理解する

ヒト

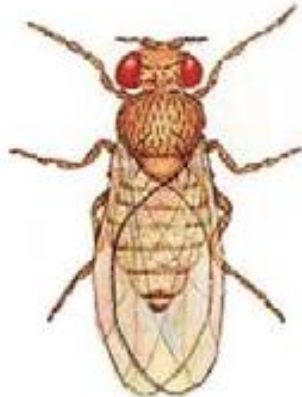
神経管閉鎖期



思春期

成長・老化

ショウジョウバエ



Gastrulation

Larval growth

Metamorphosis

Hatching

1st molt

2nd molt

pupariation

Eclosion

ファイロティピック段階
環境との相互作用
栄養摂取

解糖系とPPPの増加

体が200倍になる

20E

JH

1

3

5

7

9

days

発生遷移期

動物が発生過程で似通った形を示すステージ

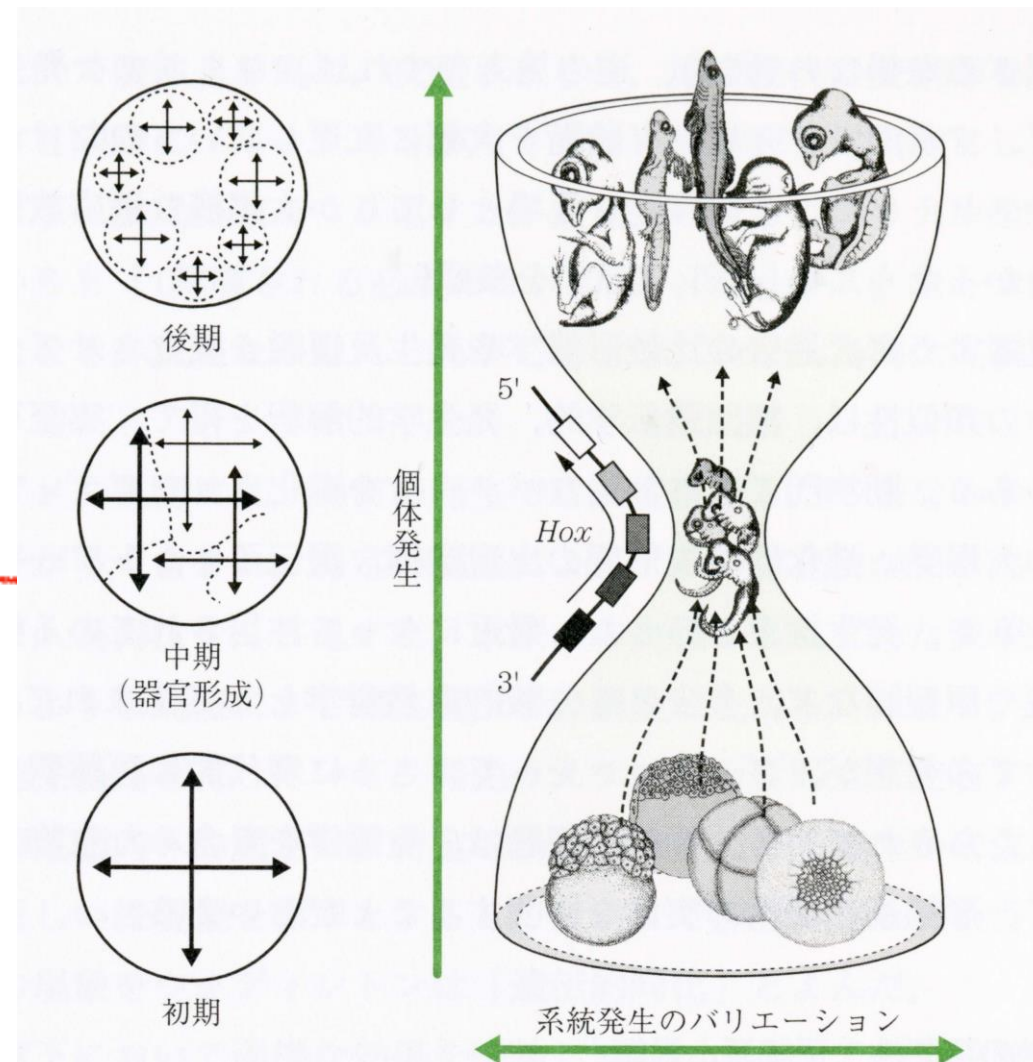
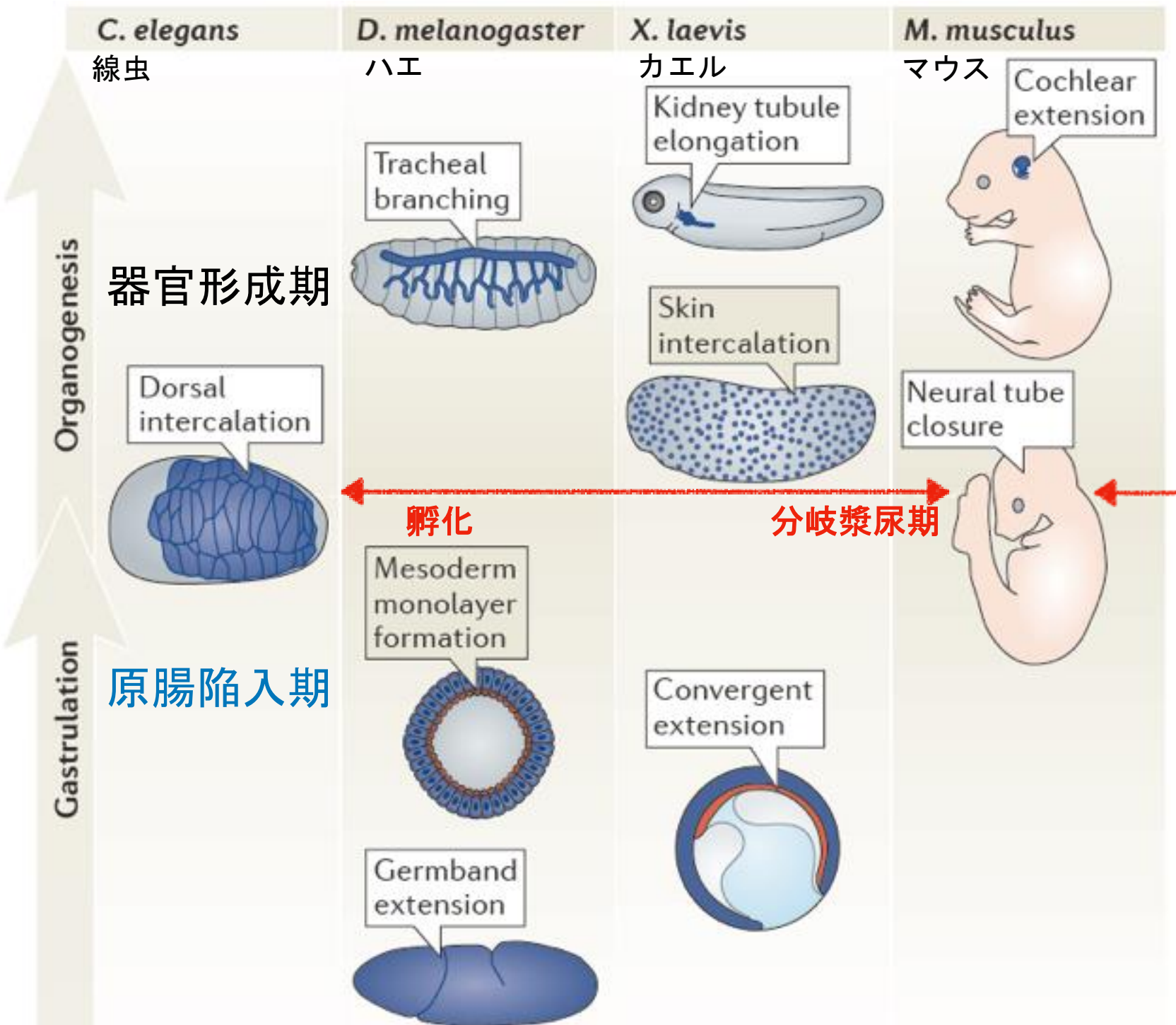


図9 ファイロタイプック段階の発生学的解釈。器官形成期には大局的な相互作用が多く生じ、胚の形を進化的に保守的にせざるを得ない。(Duboule, 1994 より改変)

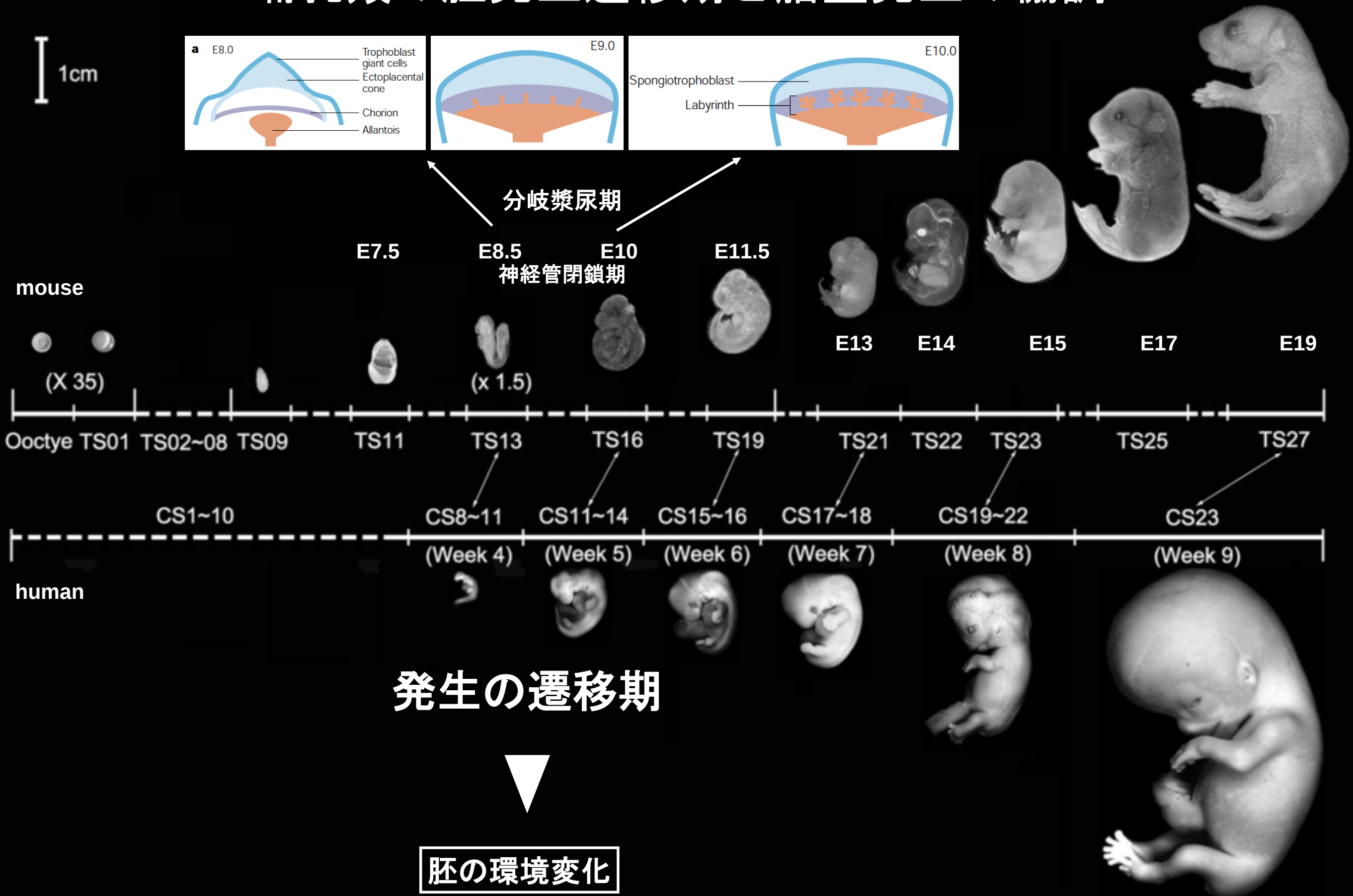
Walck-Shannon & Hardin, nature rev mol cell biol. 15, 34-48, 2014

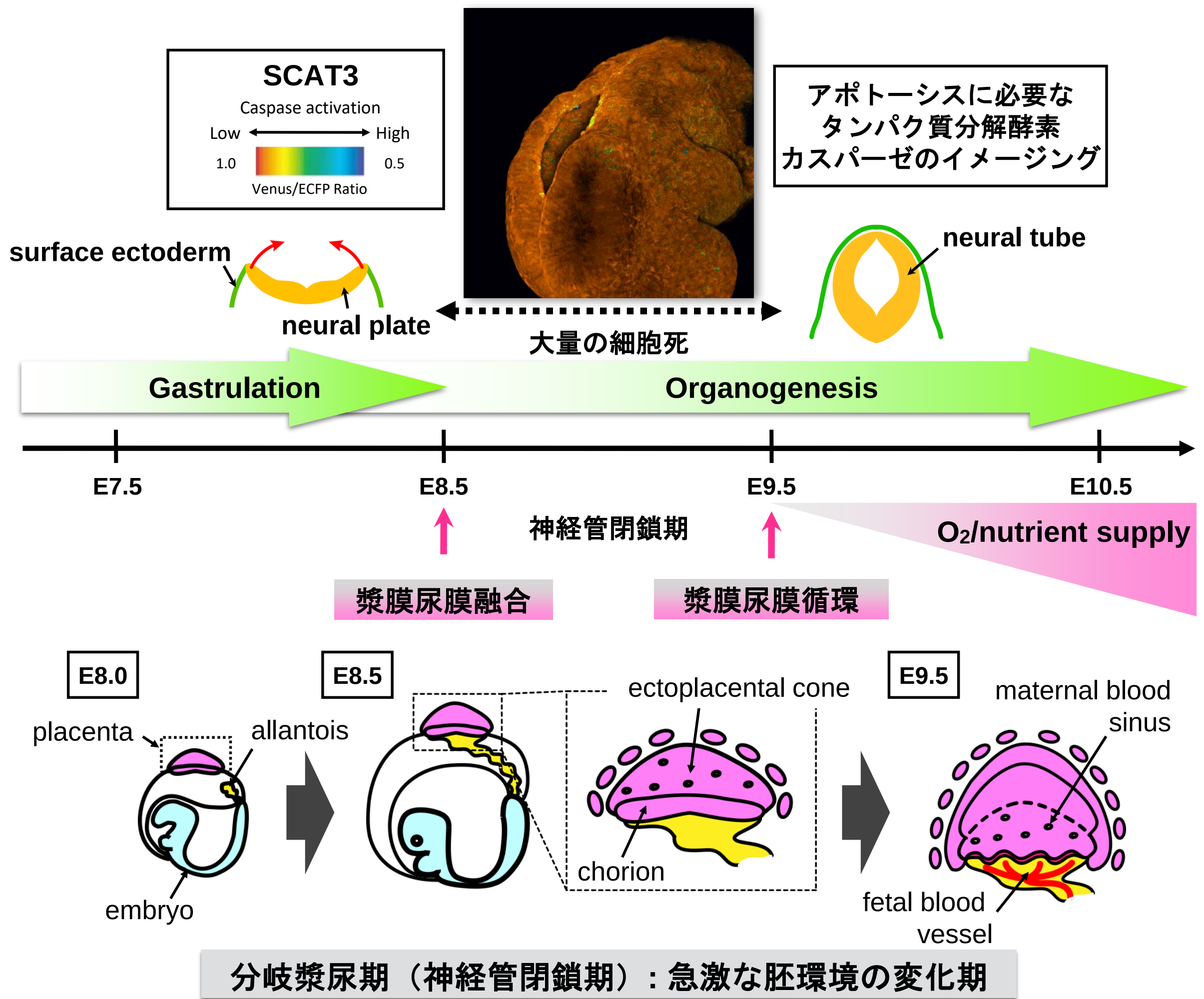
倉谷滋：発生と進化の研究史
シリーズ進化学4
岩波書店 2004年

"It is not birth, marriage, or death, but **gastrulation** which is truly the most important time in your life."

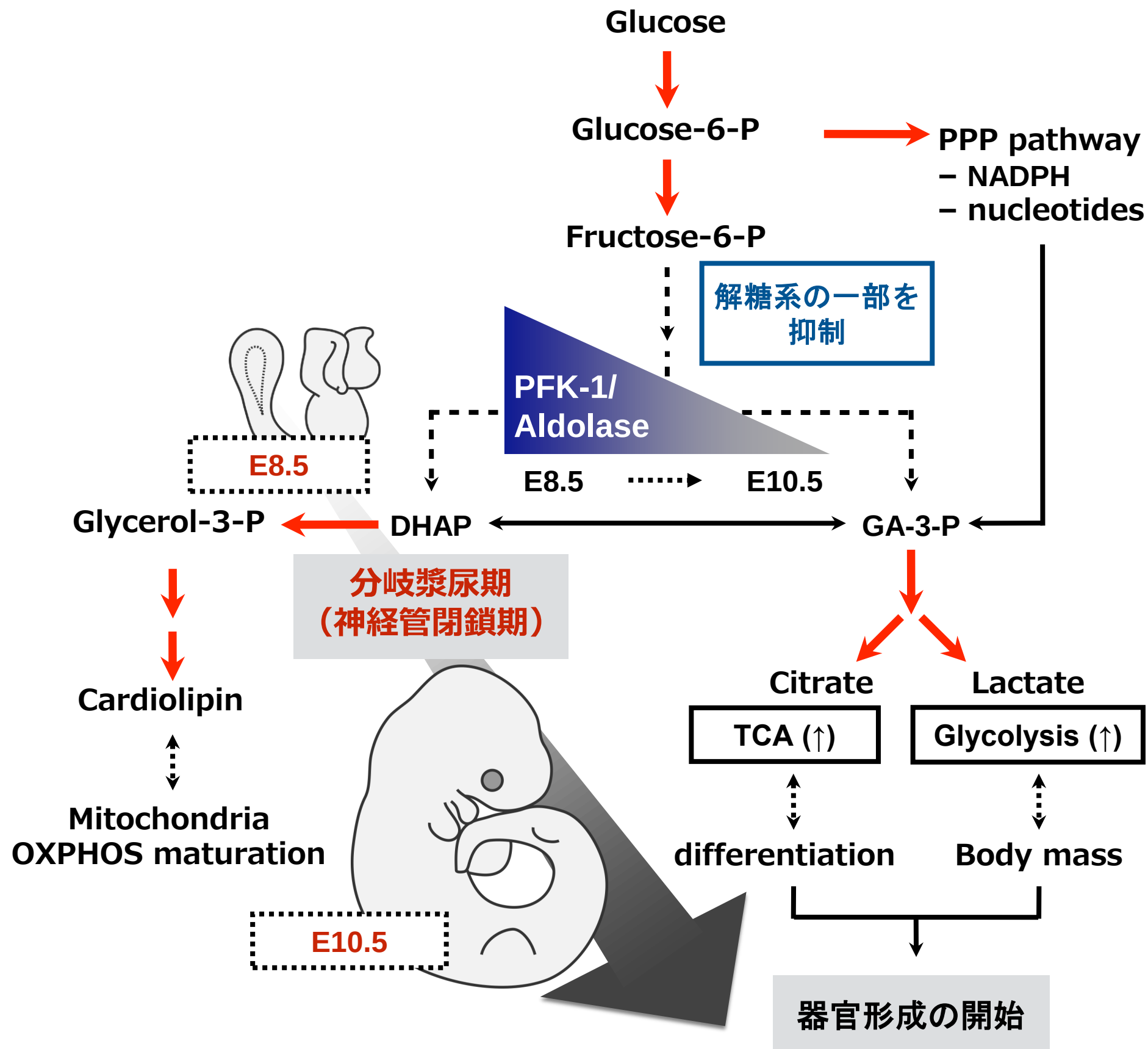
発生生物学者Lewis Wolpert

哺乳類の胚発生遷移期と胎盤発生の協調

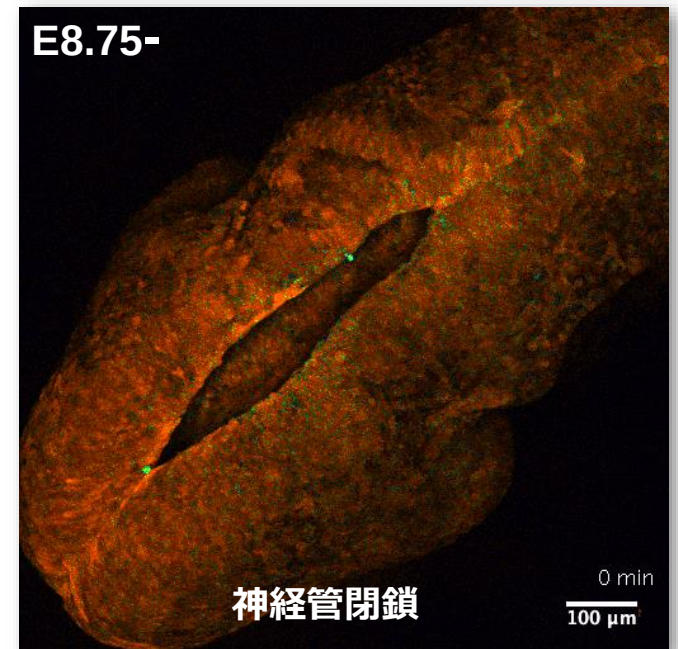




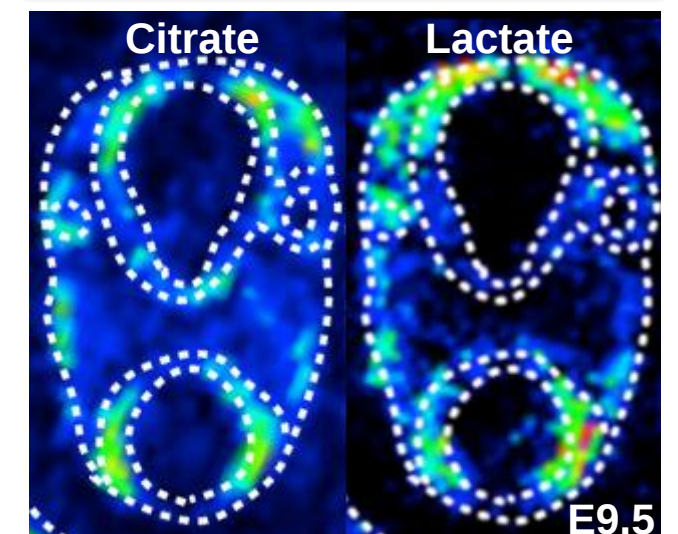
代謝スイッチが分岐漿尿期におこる



神経管閉鎖前は解糖系
その後に
代謝スイッチ



解糖系 & TCA
ともに神経管で増加



細胞死によって惹起される 成体組織の恒常性

アミノ酸代謝による組織再生制御

昨日の私、今日の私、明日の私は違う細胞

ヒト細胞数は 3.7×10^{13} cellsといわれる

(E. Bianconi et al., Ann. Human Biol. 40, 463-471, 2013)

ヒトの赤芽球: 2×10^{11} が毎日失われる

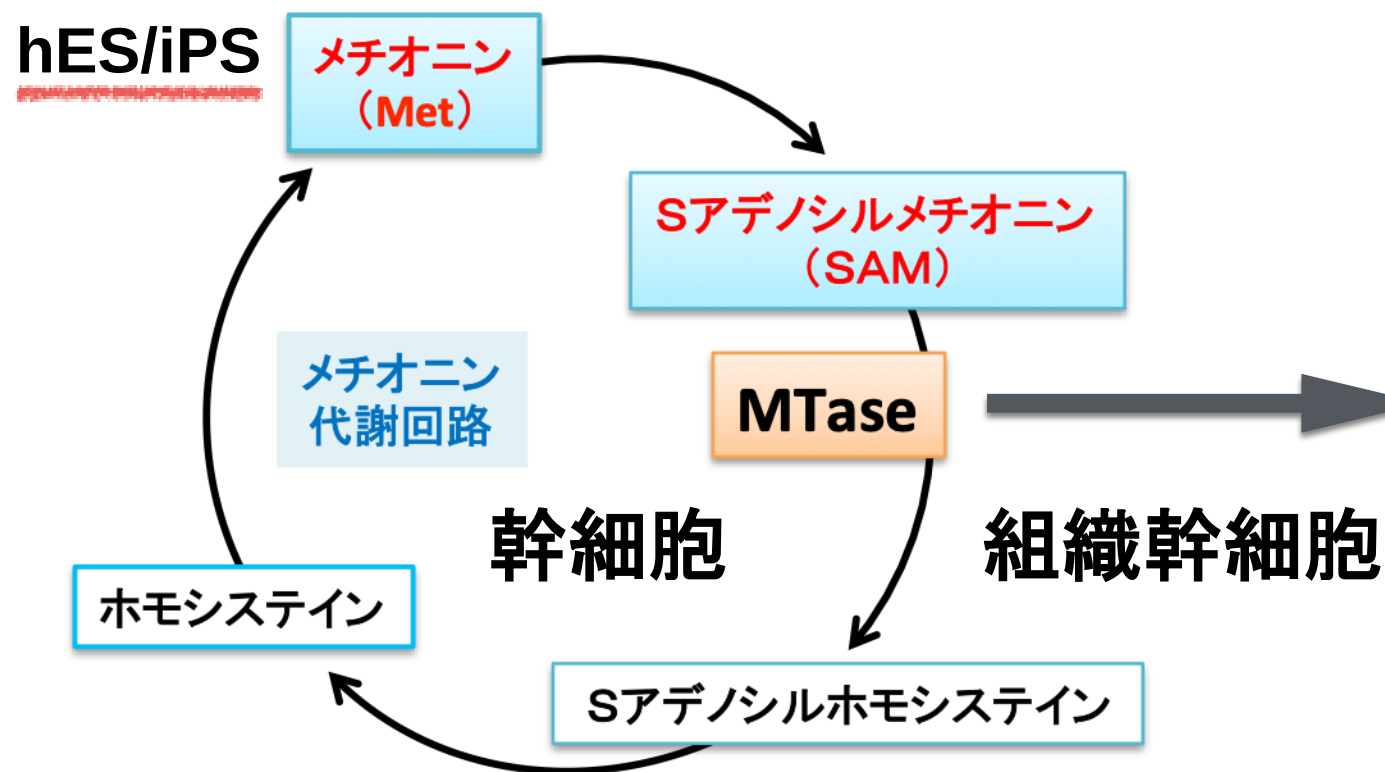
(DNAにして1g, Nagata et al., Cell 140, 619-630, 2010)

好中球も 1×10^{11} が毎日失われる。Curr Opin. Immunol. 24, 671, 2012)

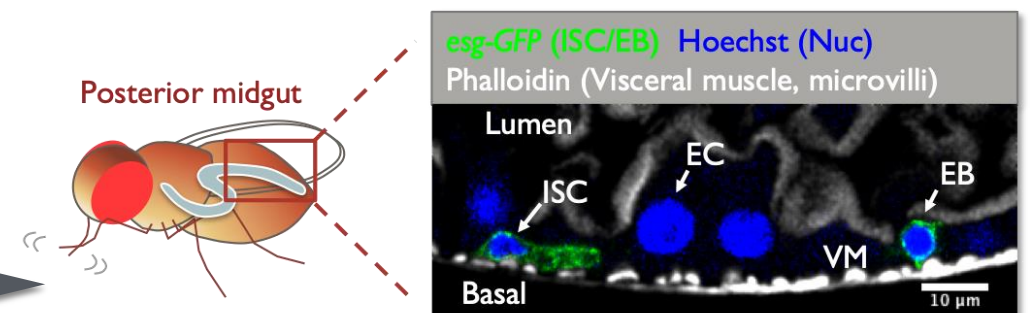
体を作る細胞の1%ほどが毎日入れ替わる

毎日リフレッシュ

腸の幹細胞(ISC)と上皮(EC)バランスの調節機構は？ SAM代謝による腸の恒常性制御

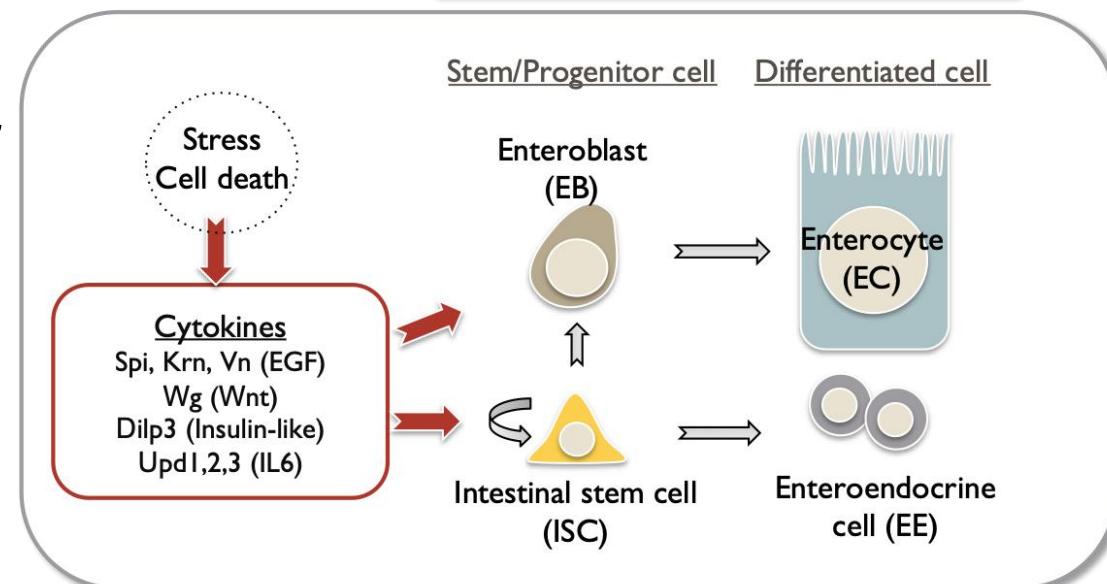


ショウジョウバエ中腸



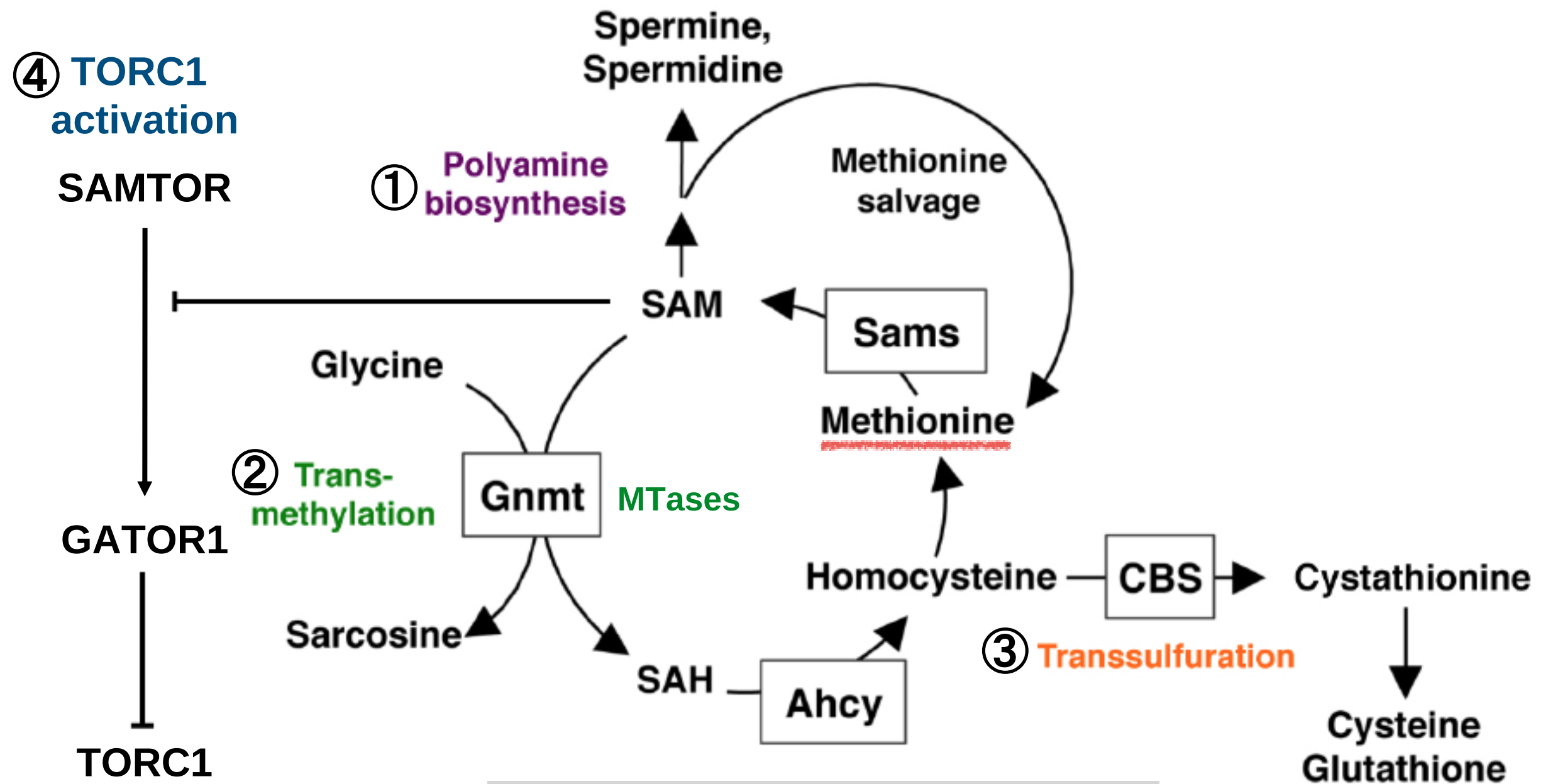
未分化能維持するためには、メチオニン代謝(SAM代謝)が亢進される必要がある。
SAM代謝を止めると、細胞はストレス応答を引き起こし、分化しやすい状態になる。

Shiraki et al. Cell Metab. 19, 780-794, 2014 (東工大・糸研究室)



1. SAM代謝による組織恒常性制御
2. 細胞特異的に生体でSAM量を操作
3. SAMの下流標的遺伝子の同定

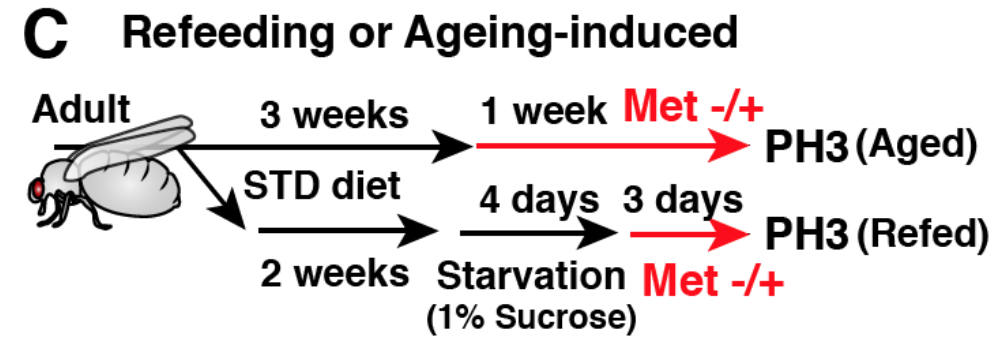
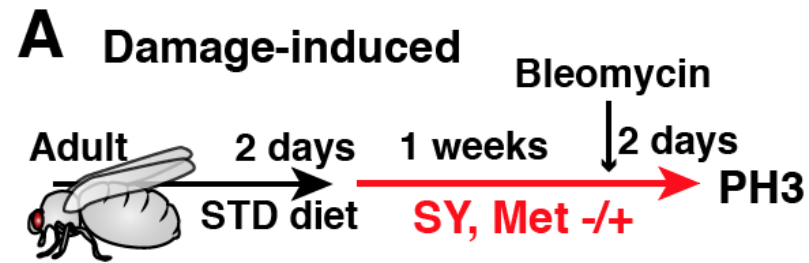
メチオニンサイクル



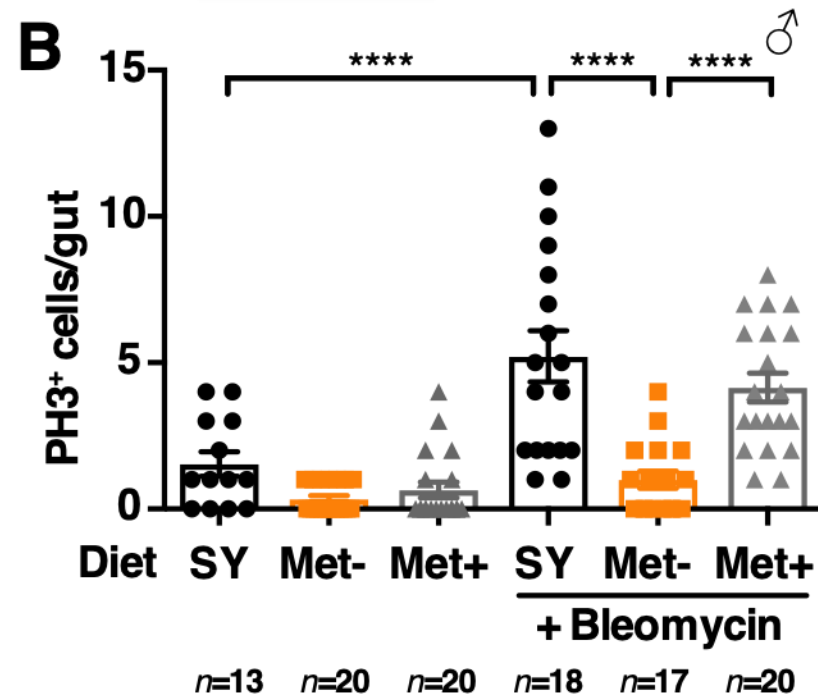
SAM

1. ポリアミン合成
2. メチル化: Protein, DNA, RNA, Lipid
3. 硫化転移
4. TORC1活性化

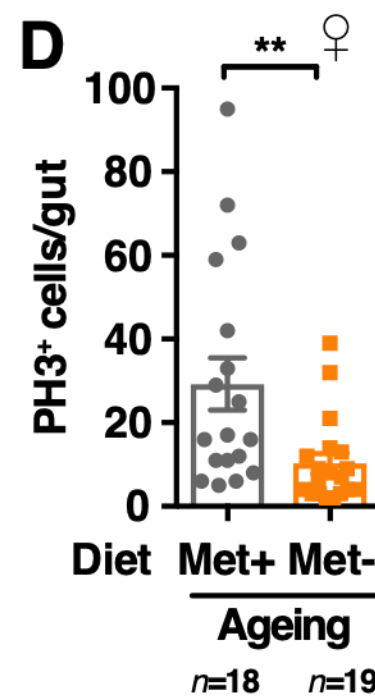
Metは上皮傷害・老化・再摂取での幹細胞増殖に必要



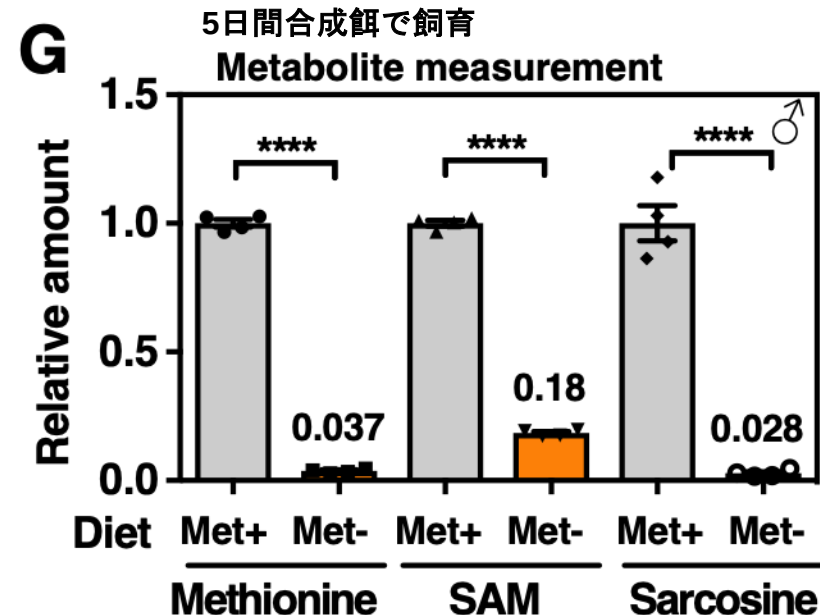
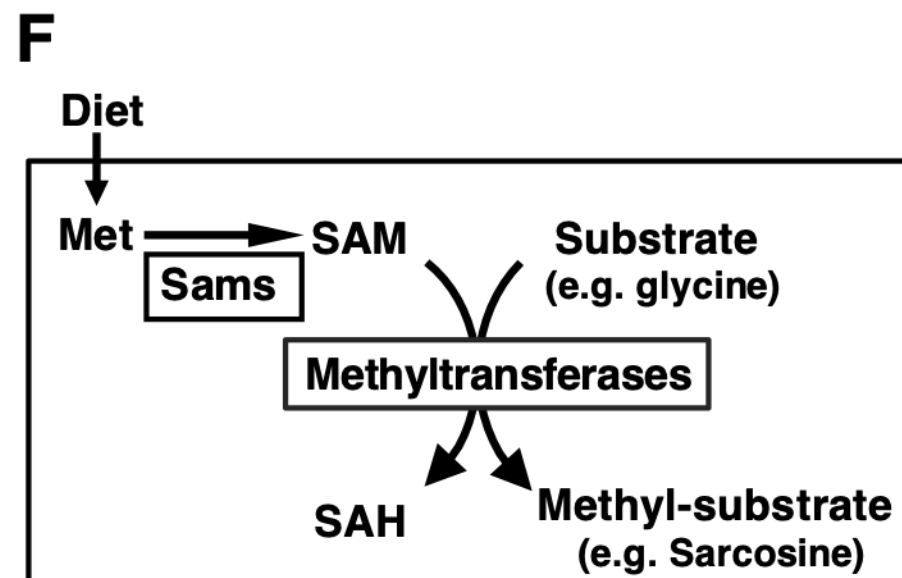
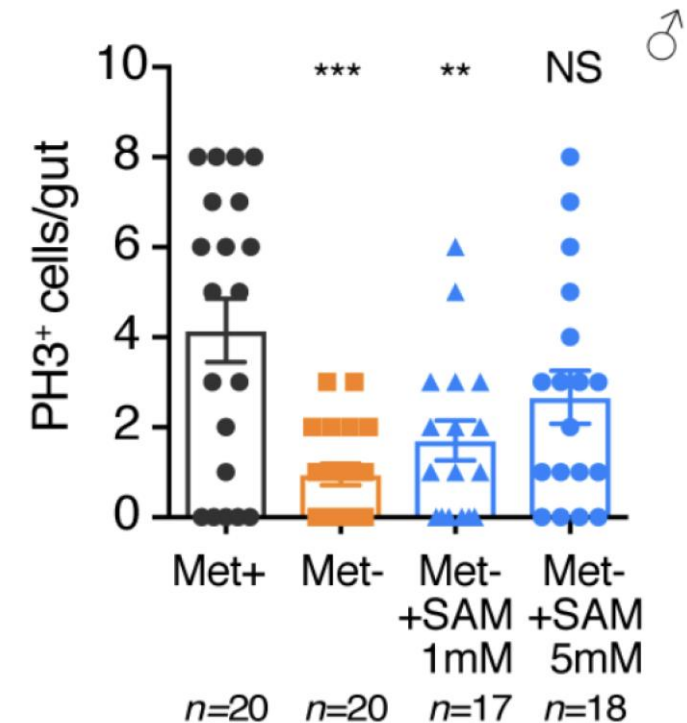
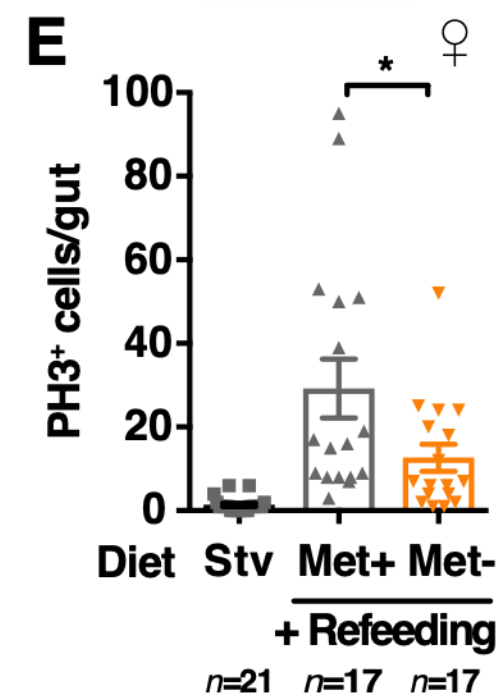
EC傷害



老化

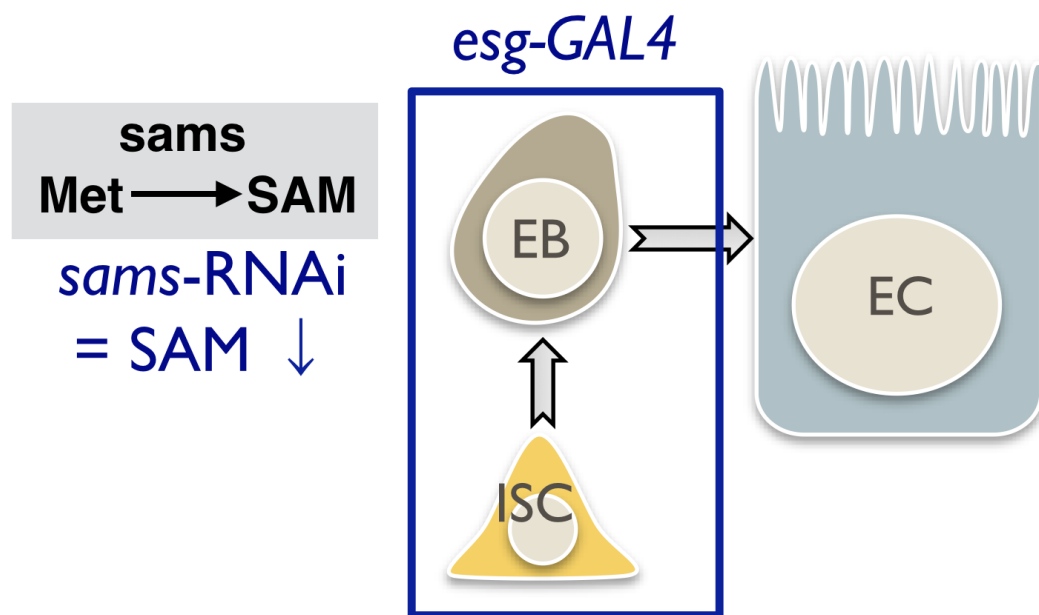


再摂取

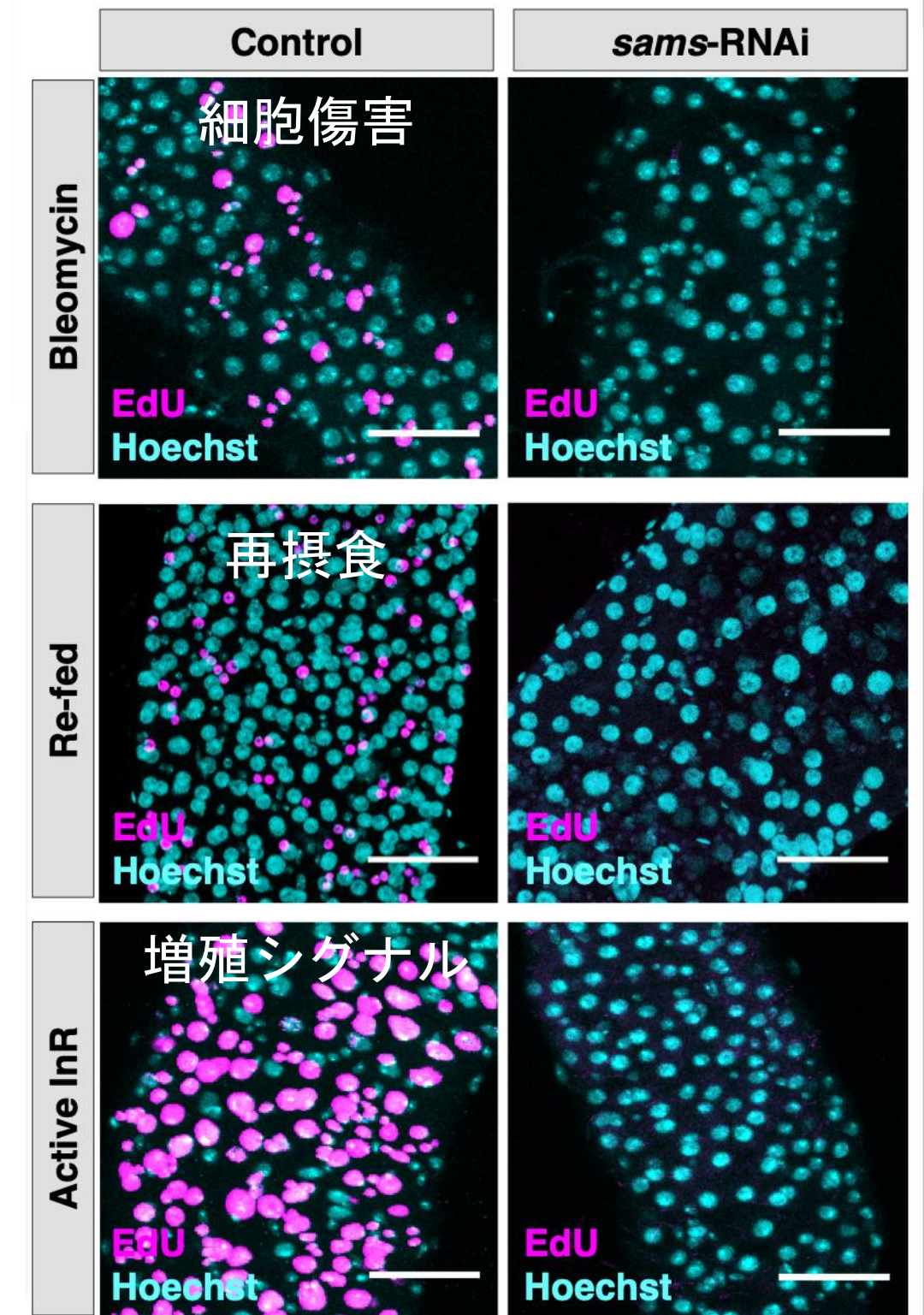
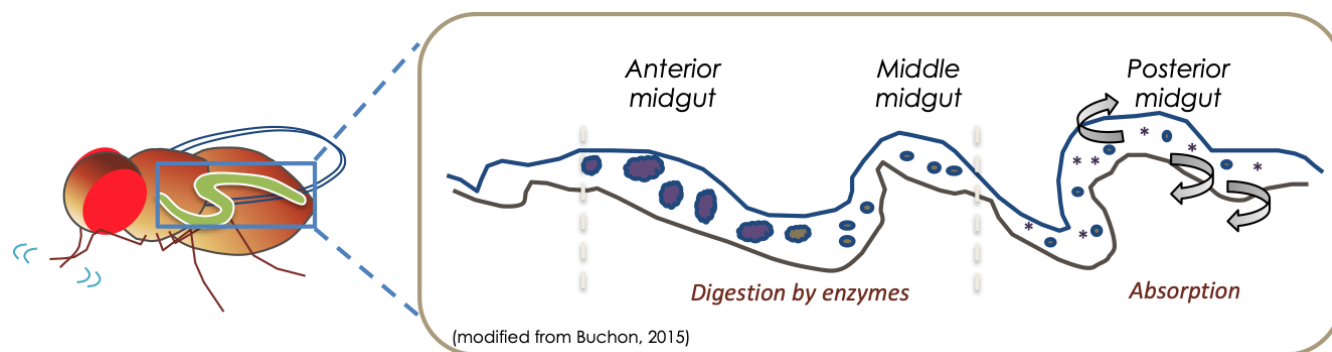
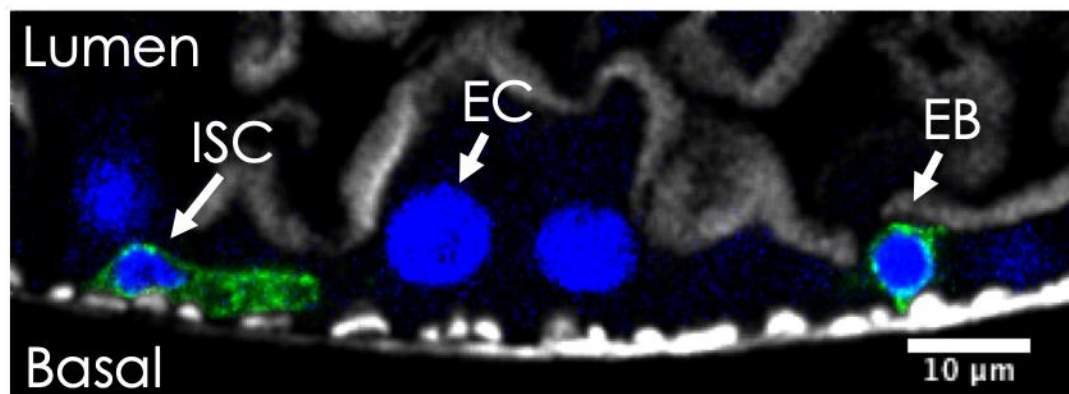


SAMの摂食による
ISC増殖の回復

腸幹細胞/腸芽細胞のSAMは幹細胞増殖に必要



SAMの合成を腸幹細胞/腸芽細胞で止める

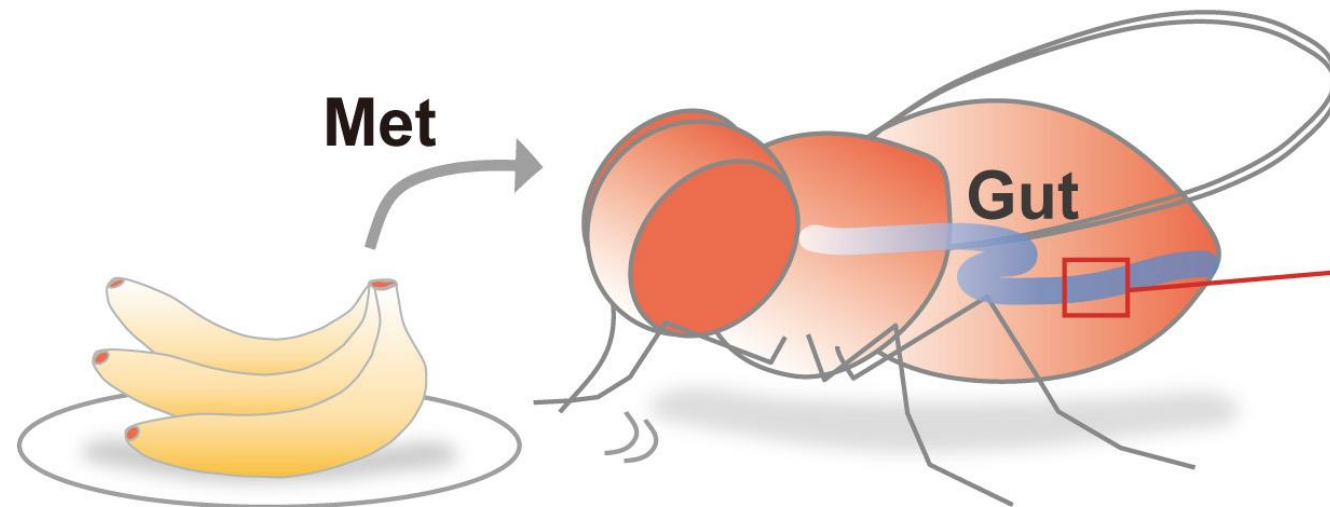


栄養素としてのMetがSAMを介して腸の恒常性を制御する

細胞再生系



栄養感知
&
幹細胞応答



Met



SAM

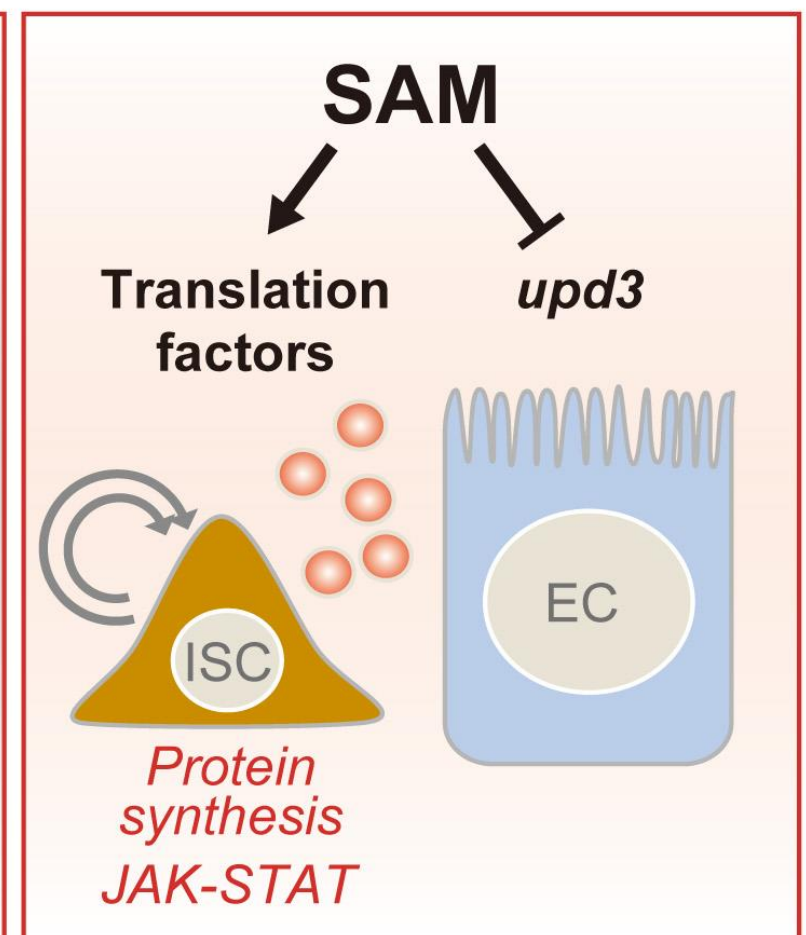
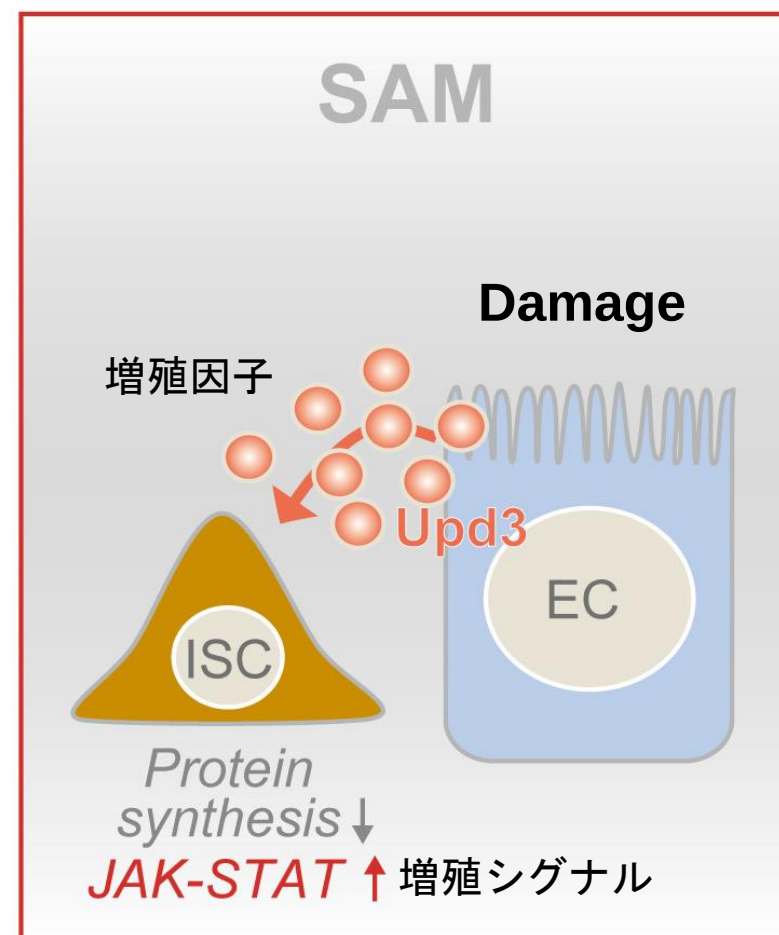
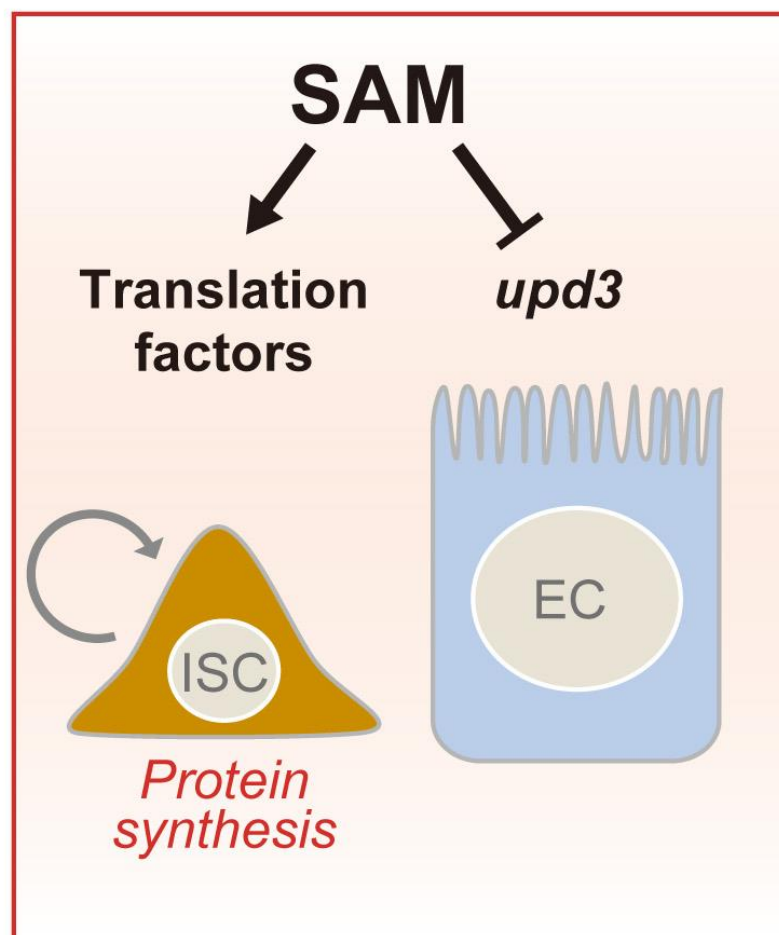


Methylation

摂食

飢餓

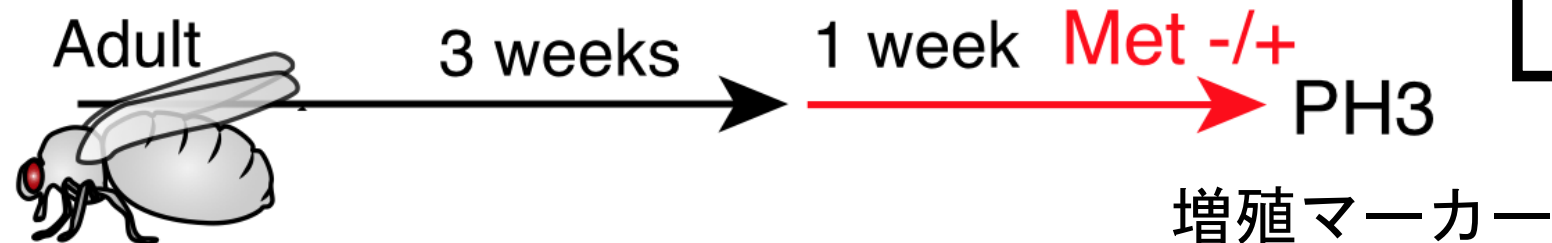
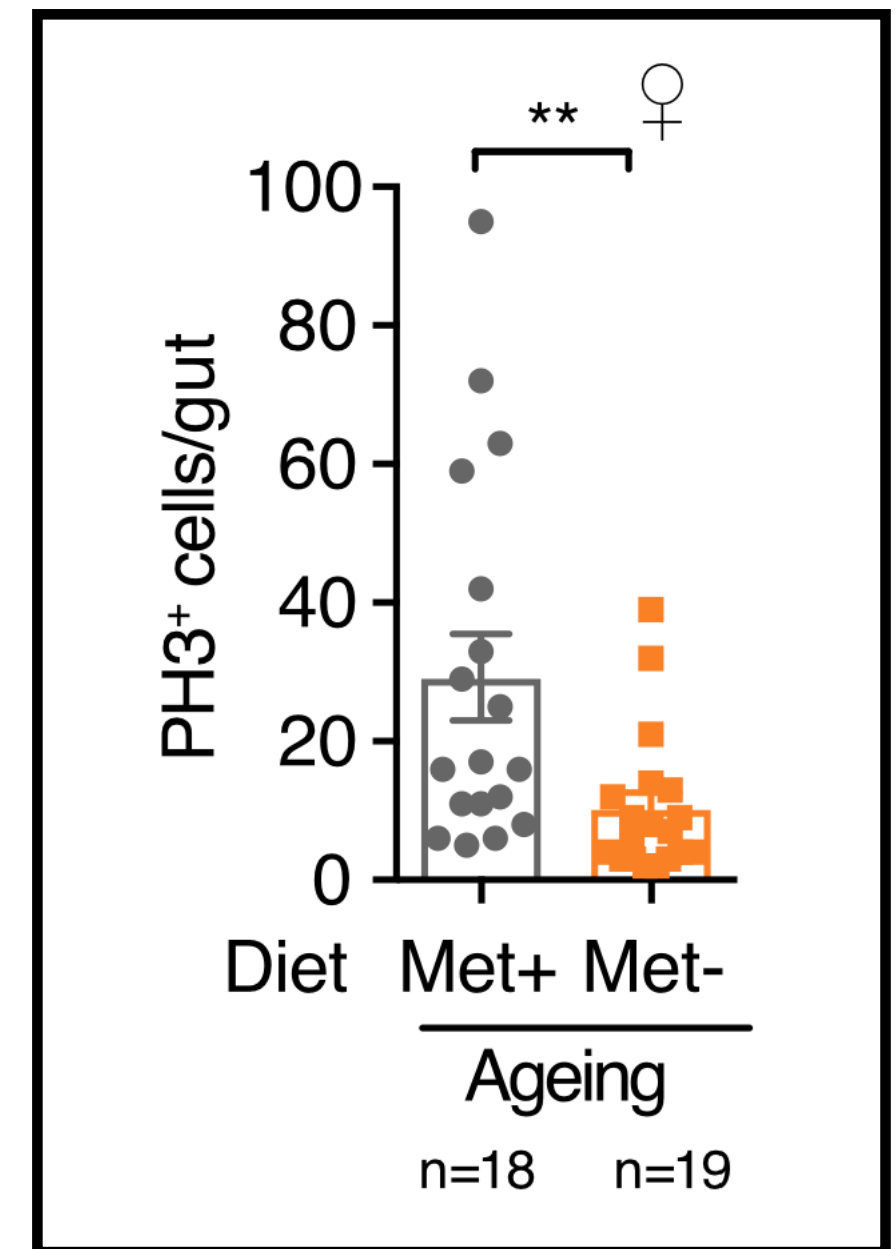
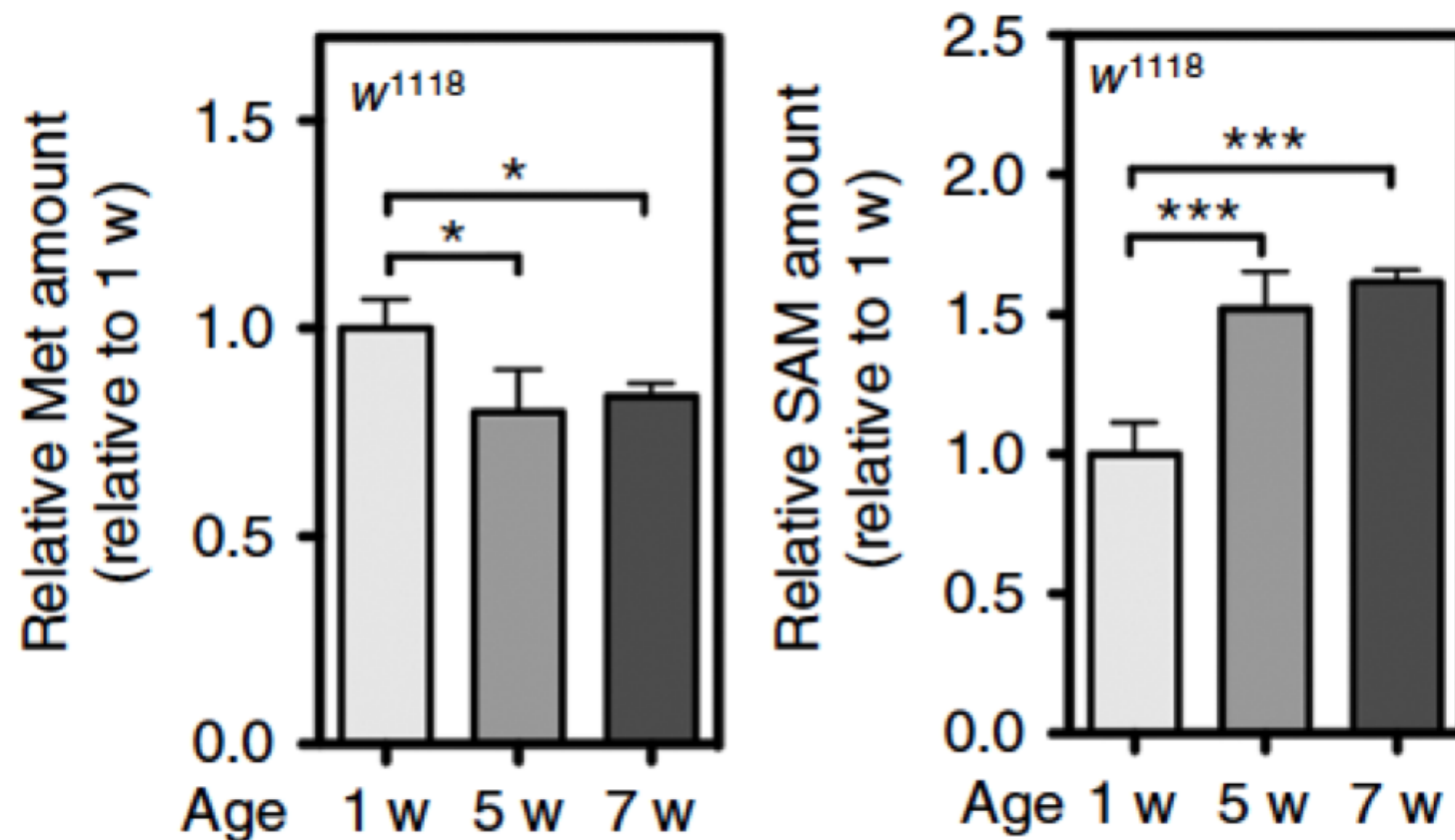
再摂食



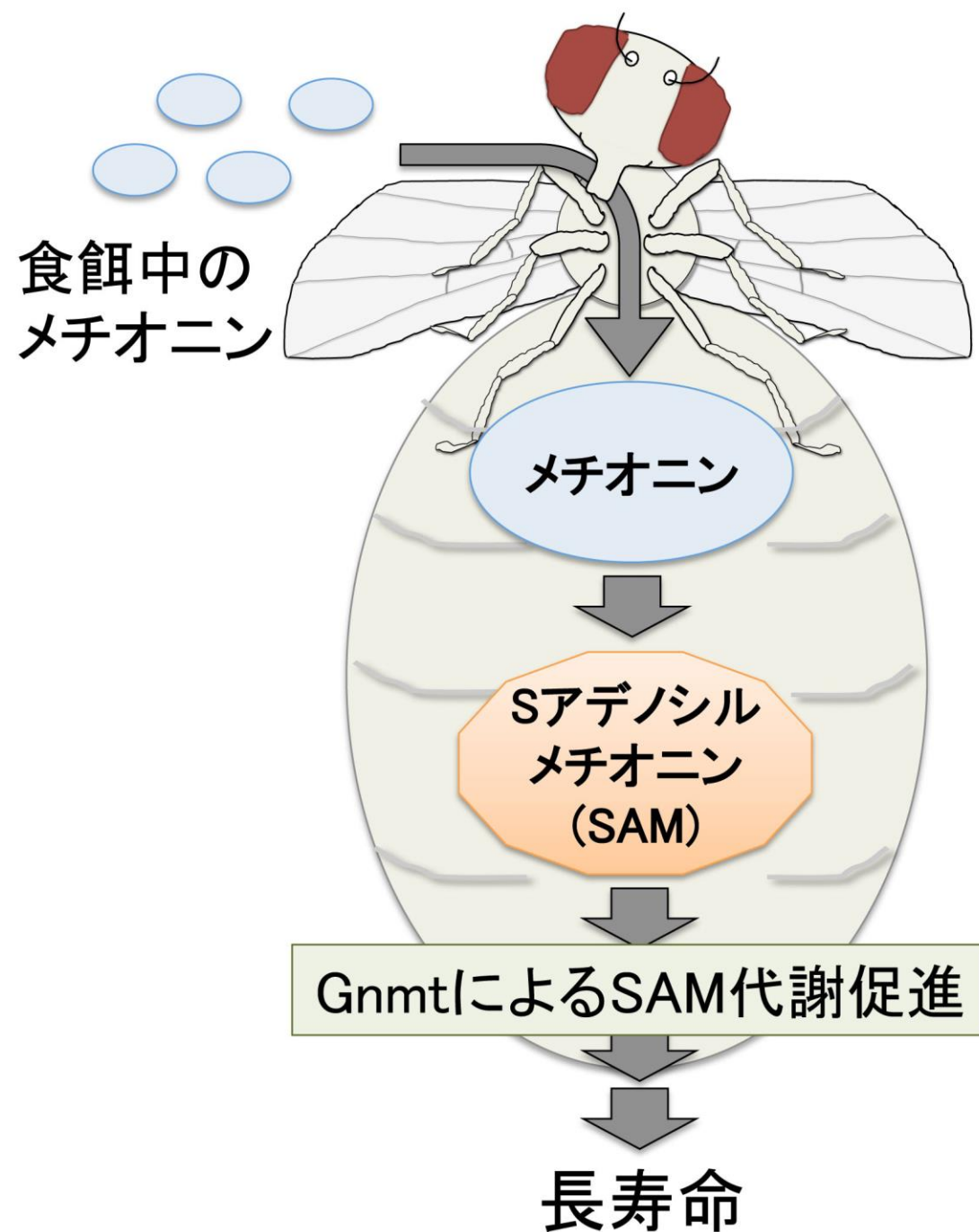
老化による腸幹細胞恒常性が破綻する → 老化で腸幹細胞の過増殖

老化によって体内SAM量が増加する

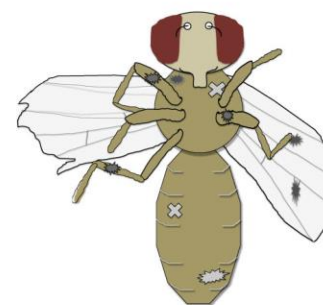
中年期のMet制限で過増殖が抑制



メチオニン代謝が身体の健康と寿命を規定する

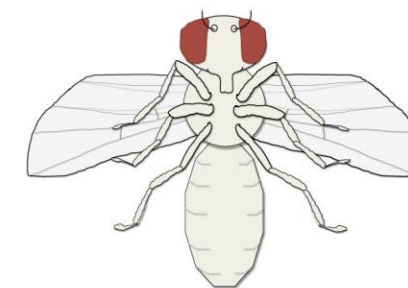


普通のハエ



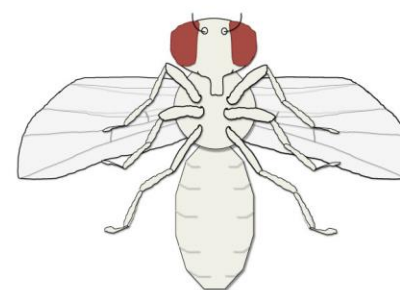
加齢でSAM増加

食餌制限ハエ



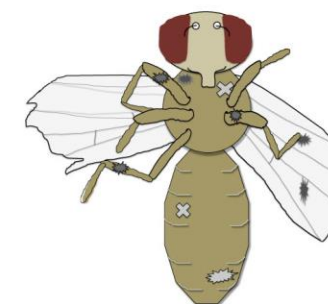
SAM代謝促進で長寿

Gnmt過剰発現ハエ



SAM代謝促進で長寿

食餌制限 Gnmt欠損ハエ



長寿効果みられず