

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05377

研究課題名(和文) 寿命制御における細胞極性制御経路の役割

研究課題名(英文) Role of cell polarity control pathway in lifespan control

研究代表者

平田 大(Hirata, Dai)

新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号：30243603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではチェックポイント機構と機能関連する酵母の細胞極性制御経路について、発酵条件下で新たに発動する寿命制御への関与の可能性を検証した。その結果、アルコール発酵が2つのphase、すなわち、酵母が増殖しながら発酵する前期(phase 1)、成長が停止し発酵を継続する後期(phase 2)で構成される事を見出した。さらに、Spindle Assembly Checkpointに必須な出芽酵母Bub1やDNA Integrity Checkpointに必須な分裂酵母Cds1がphase 2での寿命制御への関与が低いこと、分裂酵母Bub1はphase 2での寿命制御に部分的に関与する事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義は、従来、不明であった、環境適応時に新たに発動する寿命制御機構、特に、アルコール発酵という新たな環境適応条件下での寿命制御機構について、その研究の糸口を提示した点である。一方、社会的意義については、今後の研究の進展により、新たな寿命制御因子が同定できれば、当該因子を標的とする生理活性物質等の探索により、健康長寿法への展開の可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the possibility that the yeast cell polarity control pathway, which is functionally related to the checkpoint mechanism, may be involved in lifespan control that is newly activated during environmental adaptation (under alcohol fermentation conditions). As a result, we found that the fermentation process consists of two phases. These are the early phase (phase 1), in which yeast grows and alcohol fermentation begins, and the latter phase (phase 2), in which growth stops and the fermentation continues. Further, it was found that Bub1 of budding yeast, an essential molecule for the spindle assembly checkpoint, and Cds1 of fission yeast, an essential molecule for the DNA integrity checkpoint, are unlikely to be involved in lifespan control under high ethanol conditions (phase 2). On the other hand, it was suggested that fission yeast Bub1 may be partially involved in lifespan control in phase 2.

研究分野：応用生物化学(酵母遺伝学)

キーワード：酵母 チェックポイント機構 寿命制御 細胞極性 環境適応 アルコール発酵

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

全ての細胞は固有の形態を有し、それは細胞の機能と密接に関係している。細胞極性制御は、細胞形態を決定する重要な機構で、細胞の分化・発生や機能発現に必須である。また、チェックポイント機構は、生命維持に重大な異常が生じた際、その異常を解消するまで自身の増殖を停止させる、遺伝情報の完全性の維持に必須である。癌細胞や老化細胞が細胞極性の異常や遺伝情報の不安定性を示すことから、両機構（細胞極性制御・チェックポイント機構）と細胞の癌化・老化との関連性を示唆する報告はあるものの、両機構が寿命を制御する直接の決定因子かは不明である。それゆえ、両機構の寿命制御における役割を解明することは、生物学的老化の理解のみならず、ヒトの老化を理解し健康寿命を延伸するために極めて重要である。

一方、老化過程は複雑なプロセスであり、その謎が遺伝子レベルで理解されつつある。近年、真核モデル生物（酵母、線虫、ハエ、マウス等）を用いた老化・寿命研究が活発に展開され、多くの寿命制御経路・因子が同定され、生物間の老化の基本的な仕組みの共通点（進化的保存性）が明らかになった。しかしながら、寿命制御機構は不明な点が多く、加えて、環境変化に適応し新たに発動する寿命制御機構は謎に包まれている。

### 2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、本研究では申請者が酵母において発見した細胞極性制御経路の寿命制御への関与の可能性を検証することを目的とした。具体的には、2つの細胞極性制御経路、1) DNA複製 Checkpoint Kinase (Cds1) が Calcineurin (CN) を介し細胞極性を制御する CCT 経路 (Cds1-CN-TIPs)、2) 細胞質分裂後の細胞極性の確立/維持に必須な細胞極性ネットワーク MOR 経路 (MOR: Morphogenesis Orb6 network) について、環境適応時（発酵条件）に新たに発動する寿命制御への関与の可能性を検証した。

### 3. 研究の方法

3-1) アルコール発酵過程（環境適応時）での酵母の細胞動態を詳細に解析し、アルコール発酵と細胞増殖の関係を解析する。

3-2) アルコール発酵過程の細胞増殖と寿命制御における細胞極性経路関連分子（チェックポイント関連分子を含む）の関与の可能性を検証する。

### 4. 研究成果

4-1) アルコール発酵過程の増殖あるいは生存に関連する protein kinase の探索

(公表論文1 : DOI: 10.1093/bbb/zbae044 )

環境適応時（アルコール発酵）で新たに発動する寿命制御を解明するため、アルコール発酵過程での酵母の細胞数を解析した結果、2つの phase で構成されることを見出した。それらは、酵母が増殖しながら発酵する前期 (phase 1)、成長が停止し発酵を継続する後期 (phase 2) である。解析の結果、Spindle Assembly Checkpoint の必須分子である出芽酵母の Bub1 や DNA Integrity Checkpoint の必須分子である分裂酵母の Cds1 は高エタノール条件下 (phase 2) での寿命制御への関与の可能性が低いこと、一方、分裂酵母の Bub1 は phase 2 での寿命制御に部分的に関与する可能性が示唆された。

4-2) 細胞増殖過程での細胞極性制御経路による細胞質微小管の制御

(公表論文2 : DOI: 10.1098/rsob.230440 )

細胞極性制御経路は細胞増殖過程での細胞質微小管の制御に重要であるが、その詳細は不明な点が多い。細胞周期中の微小管の組織化と再組織化は、微小管組織化中心 (MTOC) の数、分布、および活性の制御によって達成される。分裂酵母では、Mto1/2 複合体が細胞質 MTOC の活性と分布を決定し、有糸分裂が始まると細胞質微小管の核形成が停止する。Mto1/2 複合体の不活化は、Mto2 の過剰リン酸化によって引き起こされるが、Mto2 をリン酸化するプロテインキナーゼは不明であった。本論文では、分裂酵母の細胞極性ネットワーク MOR 経路が、Mto2 リン酸化を通じて細胞質 MTOC を負に制御し、適切な微小管の組織化を制御していることを示した。以上より、MOR 経路による細胞増殖過程での細胞質微小管の制御機構を解明した。

4-3) 分裂酵母のコエンザイム Q の生合成酵素の同定

(公表論文3 : DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104797 )

コエンザイム Q (CoQ) は、好気性生物の電子伝達系（好気条件下での細胞増殖）に必須な成分である。本論文では、分裂酵母のコエンザイム Q の生合成に関する新たな酵素を同定した。今後、アルコール発酵過程での細胞増殖と寿命制御における本成分の役割の解明が重要である。

4-4) 清酒酵母への標的突然変異導入の表現型と系統との関係

(公表論文4 : DOI: 10.3390/microorganisms11051274 )

標的突然変異導入は、形質的特性（表現型）を生み出す重要な方法であるが、同じ標的変異が

異なる遺伝的背景に導入された場合、同様の表現型が現れるかは不明である。本論文では、アルコール発酵に使用される、異なる系統の複数の清酒酵母に、同じ4種類の変異を標的突然変異導入し、作出酵母により醸造される清酒の成分（表現型）を解析した。その結果、それらの清酒成分は全く同一ではなく、株の系統により異なることが判明した。以上より、標的突然変異導入の表現型は、株の系統による多様性が生まれ、育種戦略に有効であることが示唆された。また、今後、アルコール発酵過程での細胞増殖と寿命制御における研究対象分子の機能を解明する上で、標的突然変異導入は重要な方法となる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ushiyama Yuto, Nishida Ikuhisa, Tomiyama Saki, Tanaka Hitomi, Kume Kazunori, Hirata Dai	4. 巻 -
2. 論文標題 Search for protein kinase(s) related to cell growth or viability maintenance in the presence of ethanol in budding and fission yeasts	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbae044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kume Kazunori, Nishikawa Kenji, Furuyama Rikuto, Fujimoto Takahiro, Koyano Takayuki, Matsuyama Makoto, Mizunuma Masaki, Hirata Dai	4. 巻 14
2. 論文標題 The fission yeast NDR kinase Orb6 and its signalling pathway MOR regulate cytoplasmic microtubule organization during the cell cycle	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsob.230440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishida Ikuhisa, Ohmori Yuki, Yanai Ryota, Nishihara Shogo, Matsuo Yasuhiro, Kaino Tomohiro, Hirata Dai, Kawamukai Makoto	4. 巻 299
2. 論文標題 Identification of novel coenzyme Q10 biosynthetic proteins Coq11 and Coq12 in Schizosaccharomyces pombe	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 104797 ~ 104797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Klinkaewboonwong Norapat, Ohnuki Shinsuke, Chadani Tomoya, Nishida Ikuhisa, Ushiyama Yuto, Tomiyama Saki, Isogai Atsuko, Goshima Tetsuya, Ghanegolmohammadi Farzan, Nishi Tomoyuki, Kitamoto Katsuhiko, Akao Takeshi, Hirata Dai, Ohya Yoshikazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Targeted Mutations Produce Divergent Characteristics in Pedigreed Sake Yeast Strains	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1274 ~ 1274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms11051274	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------