

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26440188

研究課題名(和文) ショウジョウバエのミトコンドリア動態を監査する新規細胞周期チェックポイント機構

研究課題名(英文) Genetic Identification of a novel cell cycle checkpoint that monitors damages in mitochondrial dynamics

研究代表者

井上 喜博 (Inoue, Yoshihiro)

京都工芸繊維大学・応用生物学系・准教授

研究者番号：90201938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリア(Mito)は細胞内で融合と分裂を繰り返す。これはMito内の異常部分の除去、Mito間で不足因子の交換、補填に必要である。ショウジョウバエ雄の減数分裂前細胞でMitoDNAの損傷修復を強く阻害すると、分裂開始因子であるサイクリンBの核と細胞質間の移行が変化して、CDK1の活性化がおこらず、減数分裂の開始が阻害されることをみいだした。このようなミトコンドリアの異常を感知して細胞周期を停止させる機構は体細胞には認められなかった。異常な精子が産生されるのを妨げるための生殖系列細胞特異的な機構と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mitochondria are dynamic organelles that engage in repeated cycles of fusion and fission. It serves to intermix the contents among mitochondria and to maintain a quality of a mitochondria population in a cell. In this study, we showed that the meiotic entry of a primary spermatocyte is inhibited when sever damages in mitochondrial DNA occurred. Activation of CDK1 failed to be observed in the arrested cells. The nuclear to cytoplasm transport of cyclin B was perturbed in the cells. We revealed that there is a checkpoint mechanism that monitors a condition of mitochondria and arrests the meiotic cell cycle in the presence of their abnormalities, such as mitochondrial DNA damage. To avoid production of abnormal sperm, such a specific checkpoint mechanism has been possibly provided in germline cells but not in somatic cells in *Drosophila*.

研究分野：発生遺伝学

キーワード：ショウジョウバエ ミトコンドリア 細胞周期 ダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

細胞内のミトコンドリアは融合と分裂を繰り返していることが明らかになってきた。ミトコンドリアの観察には従来は電子顕微鏡が用いられてきたが、立体構造の推測が難しく、その構造変化もわからなかった。最近になってミトコンドリアが連結した構造が発見され、この細胞内小器官が融合、分裂を繰り返していることが明らかにされた。ミトコンドリアの構造や動態に関する研究の大半は、培養細胞を使った研究であり、発生現象と関連付けた研究は極めて少ない。ショウジョウバエの精細胞にはミトコンドリアの巨大凝集体 (NK) が作られるが、その形成過程には不明な点が多い。ミトコンドリアの融合、分裂因子については神経変性症や心臓疾患との関連を調べた研究がほとんどである。一方、我々はショウジョウバエ雄の減数分裂においてミトコンドリアを均等分配する機構が存在することを始めて発見し、それに関与する遺伝子も同定してきた。本研究は、これまで取り組んできた染色体やオルガネラの分配に関する実績をベースに、新たに開発したライブイメージング法を駆使して、ミトコンドリアの構造変化に取り組む研究である。従来の培養細胞研究から発展させて、精巢内の生殖系列細胞の発生を追って、ミトコンドリアの構造変化とその制御機構、ミトコンドリアの状態により細胞周期の進行が影響される機構までを明らかにする研究である。この研究計画はこれまでの国内外の研究とは重複のない、ユニークな研究である。我々はショウジョウバエ雄の減数分裂における染色体やオルガネラの伝達について研究を行ってきた。雄減数分裂ではミトコンドリアが微小管上を均等分配されることをみだし、ミトコンドリア分配に必要な RNA 結合タンパク質を明らかにした。予備実験により、**ショウジョウバエ**の精巢内ではミトコンドリアが連なったネットワーク構造や断片化されたミトコンドリアが観察される。したがって減数分裂前の精母細胞では、ミトコンドリアのダイナミックな構造変化が予想された。

2. 研究の目的

本研究では独自に開発したライブ観察法や免疫染色法により、精巢内に存在する精原細胞の有糸分裂、精母細胞の細胞成長、減数分裂、精細胞の分化の過程でミトコンドリアの構造を詳しく観察し、精子形成の進行にもなう、それらの変化を明らかにすることを第1の目的とした。さらにそれらの構造変化に必要な制御因子を同定することを第2の目的とした。一般的に、このミトコンドリアのダイナミクスは、ミトコンドリアの分裂を促進して内部の損傷箇所を除いたり、ミトコンドリア間の融合を促して損傷分子、不足分子を交換、補填したりする意味があると考えられている。ミトコンドリアの動的性質を阻害した精巢内では、減数分裂細胞が見られな

いという予備的結果を得ていた。そこでこの精巢内では減数分裂の開始が阻害されていることを証明することを試みた。ミトコンドリアに異常があったり、それを修復するためのダイナミクスが阻害されたりすると減数分裂が開始できないなら、これらの細胞にはミトコンドリアの状態を監査して減数分裂の開始を決めるチェックポイント機構が存在することが予想された。そこでその存在を証明し、制御機構を解明することをめざした。このような研究は国内外で例がなく、細胞内小器官の状態を確認して細胞分裂を開始する新しい細胞周期調節機構を明らかにできると考えた。ミトコンドリアの構造や動態に関する研究の殆どが培養細胞を用いたものであったが、本研究ではショウジョウバエ精巢内の生殖系列細胞に注目して、この細胞内小器官の動態を観察し、精子形成における役割を明らかにする点が特色であった。さらにその動的性質の重要性だけでなく、その動態を監査する細胞周期チェックポイントが存在することを示し、その制御機構までを明らかにしようとする点も独創的な点であった。本研究により、細胞質内にある細胞小器官の状態が細胞分裂の進行に直接影響を与えることがあるということを証明できる。この調節機構には、同じ量のミトコンドリアを持った精子の産生を保證するという生物学的意義があるのではないかと推定した。本研究により、一定品質の配偶子を大量に生産できる機構の一端が明らかにできると期待された。

3. 研究の方法

1) 精巢内の精原細胞の有糸分裂、精母細胞の成長期、雄減数分裂および分裂終了後の精細胞におけるミトコンドリアの構造変化の観察：ショウジョウバエ雄の生殖系列細胞 (精原細胞から減数分裂終了後の精細胞に至るまで) の各発生段階の細胞において、ミトコンドリアを免疫染色法により標識し、それらの構造を超解像度顕微鏡 (N-SIM)、共焦点顕微鏡により詳しく観察する。精母細胞の成長に伴い、ミトコンドリアが長く連なったネットワークを形成する様子を明らかにする。減数分裂期のミトコンドリアの立体構造、分裂終了後に構築されるミトコンドリア巨大凝集体の構造も観察する。さらに精巢内の細胞を長時間ライブ観察できる *ex vivo* 実験系を用いて、精母細胞中でミトコンドリアを標識できる GFP 蛍光タンパク質を発現させ、その動態をライブ観察する。

2) ミトコンドリア動態を制御する因子の同定。上記のように明らかにしたミトコンドリアの動態 (ネットワーク形成、分配) を担う遺伝子を同定する。ミトコンドリアの融合、分裂に関連する酵母や哺乳類の遺伝子と相同なショウジョウバエ遺伝子について、精巢特異的にノックダウンして、ミトコンドリアの凝集、ネットワーク形成、分配、巨大凝集

体構築等に必要な遺伝子を同定する。

3) 減数分裂前にミトコンドリアの動態を監査して、異常があれば細胞周期を停止させるフィードバック機構の存在証明。ミトコンドリアの融合(opa1-like)、分裂(Drp1)を担う遺伝子をロックダウンすると、ダイナミクスのバランスが乱れ、ミトコンドリアの断片化または融合が進む。ミトコンドリアの融合・分裂に必要な遺伝子群をロックダウンして、どちらか、あるいはその両方が減数分裂の開始に必要な、調査する。一方、ミトコンドリアのATP合成阻害剤オリゴマイシンを添加した場合には細胞周期は停止しないか調査する。さらにATP合成酵素のサブユニットを精母細胞特異的にロックダウンして、ATP合成を阻害しただけでは減数分裂開始は阻害されないか検討する。

4) ミトコンドリアDNAの損傷が減数分裂の開始に与える影響の調査。ミトコンドリアのダイナミクスは、異常な部分を切り離したり、ミトコンドリア間で不足分子を補填したりする意味がある。そこでミトコンドリアDNAの複製および損傷修復に必要なDNAポリメラーゼgammaを精母細胞でロックダウンして、ミトコンドリアに強く損傷を与える。その時に、それらのダイナミクスと減数分裂開始への影響を調べる。

5) チェックポイント機構の標的遺伝子の同定と制御機構の解明。ミトコンドリアの動態(融合、分裂を繰り返す)を阻害したときに細胞周期が停止する時期を正確に特定する。このため、核内のクロマチン構造、成長期のマーカーであるSa、サイクリンA、Bの発現を調べて、停止時期を特定する。さらにロックダウン細胞でG2/M期移行に必要なCdk1キナーゼが活性化しているか、特異抗体による免疫染色法で調べる。Cdk1の活性化には抑制的なリン酸基を除く脱リン酸化酵素Twineの発現とサイクリンBの発現とが必須である。サイクリンB、Twineの転写、翻訳を免疫染色法、*in situ*ハイブリダイゼーションにより調べる。さらに遺伝子強制発現系Gal4/UASシステムを用いて構成的活性型Cdk1あるいはサイクリンBを発現させる。これらの強制発現により減数分裂が進行されれば、Cdk1の活性化がこのフィードバック機構の標的であることが証明できる。この時、ミトコンドリア動態に異常がある状態で強制的に減数分裂を開始させると、ミトコンドリアの分配異常、ミトコンドリアが少なく運動能が低下した精子の産生、雄妊性の低下が観察されるか調査する。それらの結果に基づき、本研究で明らかにするミトコンドリア動態のチェックポイント機構が持つ生物学的意義を推定する。

4. 研究成果

ショウジョウバエの精巣内に存在する細胞内のミトコンドリアを免疫染色法で染色し、超解像度顕微鏡N-SIMを用いて観察した。

最初に精子幹細胞が分裂して作られる精原細胞では、有糸分裂時に培養細胞と同様にミトコンドリアの断片化が観察された。これに対して精原細胞から分化した精母細胞はDNA合成期のあと減数分裂の直前までに細胞成長を遂げる。この成長期の中にミトコンドリアが連なったネットワークが形成されることがわかった。それが断片化することなく減数分裂期に移行する。これは培養細胞などで見られる変化と逆の構造変化が観察される。これらのミトコンドリアは分裂中期に微小管に依存して赤道面に集約し、分裂後期にセントラルスピンドル微小管構造の上に配列、分裂終期に細胞質へ拡散した。その結果、娘細胞にミトコンドリアが均等に分配された。減数分裂終了後の精細胞ではミトコンドリアの巨大凝集体が構築された。ミトコンドリアダイナミクスの意義を推定する目的でその融合を担Marf遺伝子あるいはOpa1-like遺伝子をロックダウンすると、減数分裂前のネットワーク形成が阻害された。一方、分裂に必要なDrp1遺伝子をロックダウンしても、この構造の構築が異常になった。さらにどちらをロックダウンした精巣でも減数分裂細胞がほとんど観察できなかった。精母細胞の細胞周期が減数分裂前に停止していることがわかった。ミトコンドリアのATP合成阻害剤オリゴマイシンで細胞を処理したり、ミトコンドリア電子伝達系の構成因子をロックダウンしたりして、ATP合成を阻害しただけでは細胞周期は停止しなかった。以上の結果から、ミトコンドリアの動態を監査して細胞周期を調節するチェックポイント機構が存在する可能性が示された。これらのロックダウン細胞は、このあと減数分裂を一度もおこなわずに精細胞に分化した。正常な精細胞ではミトコンドリアが1箇所に集合したミトコンドリアの巨大凝集体が作られる。融合に必要なMarfあるいはOpa1-like遺伝子、分裂に必要なDrp1あるいはendoB遺伝子をロックダウンすると、いずれの場合も、ミトコンドリアの集約が阻害され、巨大凝集体の構築も抑制された。したがってこれらの細胞においては、ミトコンドリアの集約、伝達、再集合にもミトコンドリアのダイナミクス因子が必要であることがわかった。

哺乳類の培養細胞では分裂期直前にミトコンドリア分裂因子がCdk1により活性化され、ミトコンドリアが断片化される。この断片化を阻害すると細胞周期が停止する。一方、ショウジョウバエの精子形成過程でも上記のように構造がダイナミックに変化した。以上の結果から、ミトコンドリアの動態を監査して細胞周期進行を制御する機構の存在が推定された。減数分裂の開始には、1)サイクリンBの発現誘導、2)Cdk1のCAKによるリン酸化、3)Cdk1のT14Y15がTweによる脱リン酸化が必要である。この減数分裂の開始阻害の原因を次に検討した。まずCAKによるCdk1のリン酸化は、分裂開始が抑制されたロック

ダウン細胞でも検出された。次に Cdk1 の T14Y15 をアミノ酸置換した構成的活性型変異体を発現させた。この変異体でも分裂の開始阻害は解除されず、Cdk1 の活性化が問題ではないと考えられた。最後にサイクリン B を強制発現させたところ、減数分裂へ移行する細胞が見られた。一方、サイクリン A の強制発現では効果は認められなかった。

ミトコンドリアのダイナミクスはそれらの損傷修復と密接に関連している。ミトコンドリア内の損傷部分があると、分裂を盛んにして切り離し、オートファジーで除く。ミトコンドリア間で損傷したタンパク質、脂質そして DNA を交換のうえ補填する。そこでミトコンドリア DNA の合成修復に必要な DNA ポリメラーゼ g の触媒あるいは調節サブユニットを夫々ノックダウンした。これらの操作で同 DNA のコピー数が減少していることを定量 PCR で確認した。どちらの場合も減数分裂開始が同じように阻害された。これが阻害された場合は異常な精子が産生されないように減数分裂を開始させない、細胞周期チェックポイント機構が働いていると考えられた。正常な精母細胞では、サイクリン B が分裂期前にいったん細胞質内に蓄積された後、核内に移行した。ところがノックダウン細胞では核膜の崩壊前に早期に核内に以降していることがわかった。つまり不活性な CDK1-サイクリン B が核に蓄積されていた。ミトコンドリアの損傷修復に必要なダイナミクスが阻害された場合は、異常な精子が産生されるのを妨げるために、減数分裂開始因子であるサイクリン B の核細胞質間の運搬制御に影響を与えて、CDK1 の活性化を阻害し、減数分裂を開始させない機構がある。すなわち新規の細胞周期チェックポイント機構が働いていると考えられる。ショウジョウバエ体内の成虫原基で同じように DNA ポリメラーゼ g をノックダウンしても細胞周期の進行には影響が見られなかった。したかつて、ミトコンドリアの異常を感知して細胞周期の進行を阻害するチェックポイント機構は生殖系列細胞に特異的に備わっている可能性が考えられた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 28 件)

Ueda, M., Sato, T., Ohkawa Y., Inoue, Y.H. (2018) Identification of miR-305, a microRNA that promotes aging, and its target mRNAs in *Drosophila*. *Genes Cells* 23, 80-93. DOI: 10.1111/gtc.12555 査読有

Tanabe, K., Okazaki, R., Kaiduka, K., Inoue, Y.H. (2017) A time-lapse observation of chromosomes, cytoskeletons and cell organelles during male meiotic divisions in *Drosophila*. *bio-protoc.* 7, 1-15. DOI:10.21769/BioProtoc.2225 査読有

Morishita, K., Suong, D. N. A., Yoshida, H. and Yamaguchi M. (2017) The *Drosophila* DOCK family protein Sponge is required for

development of the air sac primordium. *Exp. Cell Res.* 95-102

doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.044. 査読有
Piccolo, L. L. and Yamaguchi M. (2017) RNAi of arcRNA hsr affects sub-cellular localization of *Drosophila* FUS to drive neurodegeneration. *Exp. Neurol.* 292, 125-134 doi: 10.1016/j.expneurol.2017.03.011. 査読有

Nakamura, A., Tanaka, R., Morishita, K., Yoshida, H., Higuchi, Y., Takashima, H. and Yamaguchi, M. (2017) Neuron-specific knockdown of the *Drosophila* fat induces reduction of life span, deficient locomotive ability, shortening of motoneuron terminal branches and defects in axonal targeting. *Genes Cells* 22, 662-669 doi: 10.1111/gtc.12500. 査読有

Ozasa, F., Morishita, K., Suong, D.N.A., Miyata, S., Yoshida, H. Yamaguchi, M. (2017) *Drosophila* DOCK family protein Zizimin involves in pigment cell differentiation in pupal retinae. *Cell Struct. Funct.* 42, 117-129. <http://doi.org/10.1247/csf.17014> 査読有

Shimaji, K., Tanaka, R., Maeda, T., Ozaki, M., Yoshida, H., Ohkawa, Y., Sato, T., Suyama, M. and Yamaguchi, M. (2017) Histone methyltransferase G9a is a key regulator of the starvation-induced behaviors in *Drosophila melanogaster*. *Sci. Rep.* 7, 14763 doi: 10.1038/s41598-017-15344-2, 査読有

Piccolo, L. L., Jantrapirom, S., Nagai, Y. and Yamaguchi M. (2017) FUS toxicity is rescued by the modulation of lncRNA hsr expression in *Drosophila melanogaster*. *Sci. Rep.* 7, 15660. doi: 10.1038/s41598-017-15944-y. 査読有

Suong, D. N. A., Shimaji, K., Pyo, J.-H., Park, J.-S., Yoshida, H., Yoo, M. and Yamaguchi, M. (2018) Overexpression of dJmj differentially affects intestinal stem cells and differentiated enterocytes. *Cellular Signalling* 42, 194-210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cel.2018.01.010> 査読有

Jantrapirom, S., Piccolo, L. L., Yoshida, H. and Yamaguchi M. (2018) A new *Drosophila* model of Ubiquilin knockdown shows the effect of impaired proteostasis on locomotive and learning abilities. *Exp. Cell Res.* 362, 461-471. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.12.010. 査読有

Goto, M., Toda, N., Shimaji, K., Suong, D. N. A., Vo, N., Kimura, H., Yoshida, H., Inoue, Y. H. and Yamaguchi, M. (2016) Polycomb-dependent nucleolus localization of Jumonji/Jarid2 during

Drosophila. spermatogenesis. Spermatogenesis 6, e1232023 doi.org/10.1080/21565562.2016.1232023 査読有

Hayashi, D., Tanabe, K., Katsube, K., Inoue, Y. H. B-type nuclear lamin and the nuclear pore complex Nup107-160 influence a formation of the spindle envelope required for cytokinesis in Drosophila male. Biol Open, 0, 1-11, doi:10.1242/bio.017566 査読有

Oka, S., Hirai, J., Yasukawa, T., Nakahara, Y., and Inoue, Y. H. (2015) A correlation of reactive oxygen species accumulation by depletion of superoxide dismutases with age-dependent impairment in the nervous system and muscles of Drosophila adults. Biogerontol. 16, 485-501. Doi:10.1007/s10522-015-9570-3. 査読有

Yasukawa, T., Nakahara, Y., Hirai J., and Inoue, Y. H. (2015) Drosophila Ogg1 is required to suppress 8-oxo-guanine accumulation following oxidative stress. 90, 11-20, doi:10.1266/ggs.90.11. 査読有

Yasukawa, T. and Inoue, Y. H. (2015) Development of teaching materials for the comprehensive understanding of Mendelian inheritance and the future understanding of genetic independence, linkage and recombination by using Drosophila melanogaster. Jpn. J. Biol. Educ.55, 74-83, 査読有

Huu, N. T., Yoshida, H. and Yamaguchi M. (2015) Overexpression of tumor suppressor protein OSCP1/NOR1 induces ER stress and apoptosis during development of Drosophila melanogaster. American J. Cancer Res.,5, 11718-1729. PMID: 26175940 査読有

Shimaji K., Konishi, T., Tanaka, S., Yoshida, H., Kato, Y., Ohkawa, Y., Sato, T., Suyama, M., Kimura, H. and Yamaguchi, M. (2015) Genome-wide identification of target genes of histone methyltransferase dG9a during Drosophila embryogenesis. Genes to Cells 20, 902-914, doi:10.1111/gtc.12281. 査読有

Huu, N. T., Yoshida, H. and Yamaguchi M. (2015) Tumor suppressor gene OSCP1/NOR1 regulates apoptosis, proliferation, differentiation, and ROS generation during eye development of Drosophila melanogaster. FEBS J. 282, 4727-4746. Doi: 10.1111/febs.13528. 査読有

Kyotani, A., Azuma, Y., Yamamoto, I., Yoshida, H., Mizuta, I., Mizuno, T., Nakagawa, M., Tokuda, T., and Yamaguchi, M. (2015) Knockdown of the Drosophila FIG4 induces deficient locomotive behavior,

shortening of motor neuron, axonal targeting aberration, reduction of life span and defects in eye development. Exp. Neurol.277, 86-9510.1016/j.expneurol.2015.12.011. 査読有

Kitazawa, D., Matsuo, T., Kaizuka, K., Miyachi, C., Hayashi, D., and Inoue, Y. H. (2014) Orbit/CLASP is required for myosin accumulation at the cleavage furrow in Drosophila male meiosis. PLoS One 9, e9366910.1371/journal.pone.0093669. 査読有

②Nguyen, T. B., Ida, H., Shimamura, M., Kitazawa, D., Akao, S., Yoshida, H., Inoue, Y. H., Yamaguchi, M. (2014) Role of SCOX in determination of Drosophila melanogaster lifespan. American J. Cancer Res. 4, 325-336. 査読有

②Yanai, H., Yoshioka, Y., Yoshida, H., Nakao, Y., Plessis, A. and Yamaguchi, M. (2014) Drosophila myeloid leukemia factor acts with DREF to activate the JNK signaling pathway. Oncogenesis 3. e98. 10.1038/oncsis.2014.13. 査読有

③Sahashi, R., Crevel G., Pasko, J., Suyari, O., Nagai, R., Saura, M. M., Yamaguchi, M. and Cotterill, S. J. Cell Sci. 127, 3066-307. Doi:10.1242/jcs.144501. 査読有

④Thuy An, P. N., Yamaguchi, M., Bamba, T. and Fukusaki, E. (2014) PLoS One 9, e99519. Doi:10.1371/journal.pone.0099519. 2014. 査読有

⑤Shimamura, M., Kyotani, A., Azuma, Y., Yoshida, H., Nguyen, T. B., Mizuta, I., Yoshida, T., Mizuno, T., Nakagawa, M., Tokuda, T. and Yamaguchi, M. Genetic link between Cabeza, a Drosophila homologue of Fused in Sarcoma (FUS), and the EGFR signaling pathway. Exp. Cell. Res 32, 36-4510.1016/j.yexcr.2014.06.004., 2014. 査読有

⑥Huu, N. T., Yoshida, H., Umegawachi, T., Miyata, S. and Yamaguchi, M. (2014) Structural characterization and subcellular localization of Drosophila organic solute carrier partner 1.BMC Biochemistry10.1186/1471-2091-15-11, 2014. 査読有

⑦Vo, N., Horii, T., Yanai, H., Yoshida, H. and Yamaguchi, M. (2014) The Hippo pathway as a target of the Drosophila DRE/DREF transcriptional regulatory pathway. Sci. Rep. 10. 7196, Doi: 1038/srep07196. 2014. 査読有

⑧Suong, D. N. A., Thao, D. T. P., Yamaguchi, M. and Thuoc, T. L. (2014) Protein Peptide Lett. 21, 624-630, 10.2174/0929866521666140403125959 査読有

〔学会発表〕計37件

発表者名：井上喜博

発表演題：ショウジョウバエ雄減数分裂細胞をモデル系にした細胞分裂に伴う細胞内構造の動的変化とその制御機構 学会等名：2017年度国立遺伝学研究所研究会（招待講演）（国内学会）発表年：2017

発表者名：Zheng, Y., Yoshihiro H. Inoue and Sato, K.

発表演題：Presence of monoamines in water extract of *Chlorella*. 学会等名：The 10th International Conference and Exhibition on Functional Foods, Nutraceuticals and Dietary Supplements（国際学会）

発表年：2017

発表者名：織田 舞、井上 喜博 発表演題：ミトコンドリアのDNA損傷を修復する酵素およびダイナミクス因子の低下は減数分裂の開始を阻害する学会等名：（国内学会）2017年度生命科学系学会合同年次大会、第40回日本分子生物学会年会（国内学会）発表年：2017

発表者名：Mai Oda, Tatsuru Matsuo, Yoshihiro H. Inoue 発表演題：Testis-specific depletion of mitochondrial DNA polymerase gamma inhibited meiotic initiation in *Drosophila* spermatogenesis. 学会等名：Vetnum-KIT international seminar（国際学会）発表年：2017

発表者名：織田舞、井上喜博 発表演題：ショウジョウバエ成虫の間接飛翔筋および精細胞におけるミトコンドリアDNAの損傷修復機能低下による影響 学会等名：第39回日本分子生物学会年会（国内学会）発表年：2016

発表者名：Yoshihiro H. Inoue, Awane, R., Komatsu, K., Araki, M. 発表演題：A *Drosophila* leukemia model and suppression of the tumor phenotype by innate immune system 学会等名：Seminar on Asia Insect and Biomedical Research 2016（国際学会）発表年：2016

発表者名：Yukiko Hinami, Yoshihiro H. Inoue

発表演題：A targeted accumulation of ER stress in *Drosophila* insulin-producing cells and a type I diabetes-like phenotype 学会等名：第68回日本細胞生物学会大会（国内学会）発表年：2016

発表者名：平井惇、井上 喜博 発表演題：活性酸素種の蓄積が促進されたショウジョウバエ成虫の間接飛翔筋内に見られるミトコンドリア形態と遺伝子発現の老化にともなう変化 学会等名：第38回日本分子生物学会年会（国内学会）発表年：2015

他29件

〔図書〕（計 1件）

Inoue, Y.H., Katsube, H., Hinami Y. 出版社：Elsevier Nature 書名：Drosophila Models for Human Diseases 発行年：2018年 総ページ数：20ページ

〔産業財産権〕

出願状況（計 1件）

名称：寿命延長剤、抗老化剤、化粧品及び飲食品組成物

発明者：井上喜博、佐藤健司、松田修、岸田綱雄

権利者：同上 種類：特許 番号：特願2017-149768

出願年月日：2017年 国内外の別：国内

取得状況（計 0件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者 井上喜博（INOUE, Yoshihiro H.）

京都市芸繊維大学応用生物学系 / 昆虫先端研究推進拠点准教授 研究者番号：90201938

(2) 研究分担者

山口政光（YAMAGUCHI, Masamitsu）

京都市芸繊維大学応用生物学系教授 研究者番号：00182460