

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2016

課題番号：26711007

研究課題名(和文) 栄養シグナルによる成長と代謝制御の解析

研究課題名(英文) Regulation of body growth and metabolism through nutritional signal

研究代表者

西村 隆史(Nishimura, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・チームリーダー

研究者番号：90568099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、栄養状態の変化に応じた成長と代謝調節の制御機構を理解することである。多細胞生物の発育過程は、栄養状態といった外部環境の変化に応じて、柔軟に個体成長を調節できる。申請者は、モデル生物ショウジョウバエを用いて、栄養シグナルに応じたインスリン様ペプチドの機能調節機構を解析することで、生物個体に備わっている恒常性維持機構の理解を目指した。本研究の成果により、栄養状態に応じたインスリン様ペプチドの発現調節機構を詳細に明らかにした。さらに、この発現調節は、最適下限の栄養条件下において個体成長を維持する上で重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Insulin/insulin-like growth factor (IGF) signaling plays an important role in the regulation of biological processes such as growth, metabolism, reproduction and longevity, and is known to be widely conserved across species. In mammals, major players of this pathway are insulin and IGF, which have distinct roles in metabolism and growth, respectively, whereas in the *Drosophila* fruit fly, there are eight insulin-like peptides (Dilps) that fulfill these roles. The function and regulation of these endocrine hormones must be capable of readily adapting to environmental changes, particularly to nutrient availability. Our work revealed a complex signaling relay and positive feedback mechanism at work to control the expression of dilp5 in the insulin-producing cells of the fly brain. These results provide a molecular framework that explains how the production of an endocrine hormone in a specific tissue is coordinated with environmental conditions.

研究分野：遺伝生理学

キーワード：インスリン インスリン様成長因子 成長制御 代謝調節 ショウジョウバエ

1. 研究開始当初の背景

我々ヒトの小児期を含め、多細胞生物の発育過程は、栄養状態といった外部環境の変化に応じて、柔軟に個体成長を調節できる。この適応能力により、成長と栄養貯蔵を始めとする代謝調節のバランスが取られ、適切な大きさと機能形態を持つ組織・器官及び個体へと発育していく。この成長と代謝の両方を制御する重要な内分泌ホルモンの一つが、進化的に保存されたインスリン様ペプチドである。哺乳類では、代謝調節を主とするインスリンと組織成長を制御するインスリン様成長因子(IGF)に機能的な分化が起こっている。一方、ショウジョウバエを初めとする無脊椎動物では、より原始的なインスリン様ペプチドとして、代謝と成長の両方を調節する生理機能を持つ。哺乳類を含め、このインスリン様ペプチドの生理機能は、栄養状態により厳密に制御されている。実際に、インスリン様ペプチドの機能破綻は、体サイズの異常のみならず、貯蔵栄養源(血糖値や貯蔵脂肪量)の代謝異常を引き起こす。哺乳類を含め多くの生物種において、栄養状態に応じて変化するインスリン様ペプチドの発現・分泌・作用の違いは多く報告されており、インスリン受容体を介した下流シグナルの理解も進んでいる。一方で、栄養応答という上流シグナルによるインスリン様ペプチドの機能制御機構の分子的理解は遅れている。

また、外部環境の変化に応じた個体成長の恒常的な適応能力は、インスリン様ペプチドが果たす成長と代謝の両側面の制御機構に大きく依存している。しかしながら、インスリン様ペプチドの生理作用である「成長」と「代謝」の制御は、表現型としての記述は個別に行われている一方で、その相互関係の理解はほとんどされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、栄養状態の変化に応じた

成長と代謝調節の制御機構を理解することである。遺伝学的な解析に優れたモデル生物キイロショウジョウバエを用いて、栄養シグナルに応じたインスリン様ペプチドの機能調節機構を解析する。また、インスリンシグナルがどのように成長と代謝のバランス調節を行っているのかを理解する目的で、糖代謝の生理機能に着目する。本研究により生物個体に備わっている恒常性を維持する分子基盤の理解を目指す。

3. 研究の方法

本研究提案は、栄養状態に応じた個体成長と代謝調節のシグナル伝達という生体が持つ普遍的な分子基盤を理解するために、細胞生物学・生化学的手法、遺伝学的手法、および代謝内分泌学的手法を組み合わせ、多角的な研究を行う。

具体的には、次の2つの研究を実施した。

(1) 栄養依存的に産生されるインスリン様ペプチドの発現制御機構。(2) ショウジョウバエ遺伝学的解析による血糖代謝の生理的重要性。

4. 研究成果

(1) 栄養依存的に産生されるインスリン様ペプチドの発現制御機構

脳インスリン産生細胞(IPC)で発現するインスリン様ペプチド(Dilp)のうち、Dilp5は栄養摂取に応じて発現誘導される。よって、栄養依存的なDilp5遺伝子発現の制御機構を解明することで、個体がどのように栄養状態を認識して成長や代謝を調節しているのか、理解することが出来ると考えた。そこで、以前申請者らは、Dilp5の遺伝子発現を調節する転写因子を探索し、DacとEyの二つの転写因子を同定した(岡本ら、PNAS, 2012)。

本申請課題では、栄養依存的に発現するdilp5の制御機構を追求した。栄養状態に応

答して局在と機能が制御されている転写因子 Foxo が、Ey と直接結合することで dilp5 の発現を負に制御することを見いだした。さらに、Foxo の制御因子を探索し、上流シグナルとしてチロシンリン酸化酵素型受容体 Alk を見いだした。

次に、インスリン産生細胞 (IPC) に働きかけるリガンド Jeb を産生分泌している神経細胞種を同定する目的で、Gal4 系統のスクリーニングを行った。その結果、アセチルコリン陽性細胞で Jeb を発現抑制すると、Jeb の発現と共に dilp5 の発現が低下することが明らかになった。さらに、一部のアセチルコリン産生細胞は、dilp5 発現細胞の周囲にあり、Jeb を発現していることが免疫染色実験により確認された。次に、アセチルコリン陽性細胞で産生される Jeb の発現・分泌を制御する因子を探索した。その結果、グリア細胞で産生される Dilp6 がアセチルコリン陽性細胞に作用し、Jeb を介した dilp5 の発現制御に関わることを明らかにした。さらに、栄養シグナルに応じてインスリン産生細胞で発現し体液中に分泌された Dilp5 がグリア細胞に働きかけ、Dilp6 の発現を誘導し、自身の発現を正に制御するフィードバック機構が存在することを明らかにした。

次に、dilp5 欠損変異体の表現型を詳細に解析した。その結果、dilp5 欠損変異体は貧栄養条件下においてインスリンシグナルが低下し、成長阻害と発育遅延を引き起こすことを明らかにした。これらの結果より、栄養状態に応じた dilp5 の発現調節は、最適下限の栄養条件下において個体成長を維持する上で重要な役割を果たしていることが明らかになった (岡本ら、Dev Cell, 2015)。

(2) ショウジョウバエ遺伝学的解析による血糖代謝の生理的重要性

インスリンシグナルがどのように「成長」と「代謝」のバランス調節を行っているのか

を理解する目的で、糖代謝の生理機能に着目した。哺乳類インスリンによる血糖値調節と同様に、ショウジョウバエ Dilp もしくはインスリンシグナルの異常により、体液中の糖分であるトレハロース濃度が上昇することが知られている。そこで、成長におけるトレハロース代謝調節の重要性を明らかにする目的で、トレハロースを欠損する変異体を作成した。その結果、血糖であるトレハロースを欠損しても、通常餌で飼育する限り、成長に大きな影響を及ぼさないことが明らかになった。一方で、餌中の糖分や蛋白源を減らすと、致死性や顕著な成長阻害が観察された。これらの結果は、インスリンシグナルによるトレハロース代謝調節は、栄養環境変化への適応に重要な役割を果たしていることが明らかになった (松田ら、JBC, 2015)。

さらに、トレハロース分解酵素の変異体を作成した。詳細に変異体の解析を行った結果、トレハロース代謝が体液量の水分調節と乾燥耐性に重要な役割を果たすことを見いだした (吉田ら、Sci Rep, 2016)。また、トレハロース分解酵素の変異体は、栄養環境の変化に対して適応能が極端に低下していることを見いだした。具体的には、糖分の減少のみならず、蛋白源の低下に対しても幼虫期の致死性を示した。また、蛋白源の低下に対する適応能の低下は、トレハロース分解酵素の変異体で生じる高血糖そのものが主要な原因であることが判明した (八杉ら、Sci Rep, 2017)。

本研究成果により、組織あるいは細胞間の相互作用を介して、生体が環境の変化に応じて恒常性を維持する仕組みの一端が明らかになった。さらに、インスリンシグナルの作用点の一つである血糖代謝の調節が、栄養環境変化に対する適応に重要な役割を果たすことを明らかにした。

進化的に保存されたインスリン様ペプチ

ドは、最も良く研究されている内分泌ホルモンであり、代謝疾患や成長疾患との関わりが深い。今後は、環境変化に応じたインスリン様ペプチドの機能制御機構をさらに包括的に理解することにより、栄養外部環境に応じた個体成長と代謝調節のシグナル伝達の理解が深まるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

- ① Yasugi T, Yamada T, [Nishimura T.](#) Adaptation to dietary conditions by trehalose metabolism in *Drosophila*. *Sci Rep* (2017). 7 : 1619. 査読有 DOI:10.1038/s41598-017-01754-9.
- ② Yoshida M, Matsuda H, Kubo H, [Nishimura T.](#) Molecular characterization of Tps1 and Treh genes in *Drosophila* and their role in body water homeostasis. *Sci Rep* (2016). 6 : 30582. 査読有 DOI:10.1038/srep30582
- ③ Yasugi T, [Nishimura T.](#) Temporal regulation of the generation of neuronal diversity in *Drosophila*. *Dev Growth Differ* (2015). 58 : 73-87. 査読有 DOI: 10.1111/dgd.12245.
- ④ Okamoto N, [Nishimura T.](#) Signaling from glia and cholinergic neurons controls nutrient-dependent production of an insulin-like peptide for *Drosophila* body growth. *Dev Cell* (2015). 35 : 295-310. 査読有 DOI:10.1016/j.devcel.2015.10.003.
- ⑤ Matsuda H, Yamada T, Yoshida M,

[Nishimura T.](#)

Flies without trehalose.

J Biol Chem. (2015). 290 : 1244-1255. 査読有 DOI:10.1074/jbc.M114.619411.

[学会発表] (計10件)

- ① [西村隆史](#): ショウジョウバエ発育進行と栄養環境への適応における糖代謝の重要性 第39回日本分子生物学会年会 (2016年11月30日~12月2日)、パシフィコ横浜・神奈川県横浜市
- ② [西村隆史](#): 成長制御ホルモンが栄養依存的に産生される仕組み Pfizer Endocrinology Forum 2016 (2016年9月24日~25日)、虎ノ門ヒルズ、東京都港区
- ③ [西村隆史](#): ショウジョウバエにおける血糖トレハロースの生理的役割 第19回トレハロースシンポジウム (2015年11月6日)、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター・東京都千代田区
- ④ 岡本直樹、[西村隆史](#): Regulatory mechanisms of the nutrient-dependent expression of a *Drosophila* insulin-like peptide gene. 2nd International Insect Hormone Workshop (2015年07月13日~17日)、クレタ・ギリシャ
- ⑤ 岡本直樹、[西村隆史](#): A secreted decoy of InR antagonizes insulin signaling to restrict body growth in *Drosophila*. 2nd International Insect Hormone Workshop (2015年07月13日~17日)、クレタ・ギリシャ
- ⑥ 山田貴佑記、[西村隆史](#): Flies without trehalose and glycogen. 第48回日本発生生物学会 (2015年6月3日~5日)、つくば国際会議場・茨城県つくば市
- ⑦ 吉田美貴、松田寛子、[西村隆史](#): 糖代謝が

成長過程における恒常性に与える影響.

第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11 月 26 日~30 日)、パシフィコ横浜・神奈川県横浜市

⑧ 西村隆史: Flies without trehalose.

第 11 回日本ショウジョウバエ研究会 (2014 年 6 月 5 日~7 日)、金沢歌劇座・石川県金沢市

⑨ 岡本直樹、西村隆史: Regulatory

mechanisms of the nutrient-dependent expression of a *Drosophila* insulin-like peptide gene.

第 11 回日本ショウジョウバエ研究会 (2014 年 6 月 5 日~7 日)、金沢歌劇座・石川県金沢市

⑩ 岡本直樹、西村隆史: Regulatory

mechanisms of the nutrient-dependent expression of a *Drosophila* insulin-like peptide gene.

第 47 回日本発生生物学会 (2014 年 5 月 28 日~30 日)、ウインク愛知・愛知県名古屋市

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.cdb.riken.jp/gcs/>

理研 CDB-科学ニュース

ショウジョウバエが低血糖になると?

(2014 年 12 月 22 日)

http://www.cdb.riken.jp/news/2014/researches/1222_5563.html

栄養状態に応じた成長制御ホルモンの発現制御機構の解明 (2015 年 11 月 26 日)

http://www.cdb.riken.jp/news/2015/researches/1126_9088.html

トレハロースが体内の恒常性維持に重要なはたらき (2016 年 8 月 24 日)

http://www.cdb.riken.jp/news/2016/researches/0824_11496.html

栄養不足環境を生き抜く鍵はトレハロースにあり (2017 年 5 月 17 日)

http://www.cdb.riken.jp/news/2017/researches/0517_13407.html

理化学研究所_報道発表資料

成長制御ホルモンが栄養依存的に産生される仕組みを解明 (2015 年 11 月 12 日)

http://www.riken.jp/pr/press/2015/20151112_2/

ライフサイエンス新着論文レビュー

ショウジョウバエの幼虫においてインスリン様ペプチドが栄養に依存して産生される分子機構 (2015 年 11 月 17 日)

<http://first.lifesciencedb.jp/archives/11895>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 隆史 (NISHIMURA, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・多細胞システム形成研究センター・チームリーダー
研究者番号: 90568099