

血中代謝産物を介した組織修復の遠隔制御
～トリプトファン-キヌレニン代謝による治癒力のリモートコントロール～

1. 発表者：

樫尾 宗志朗（東京大学大学院薬学系研究科 助教）

三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆組織修復において、傷ついていない離れた組織からのシグナルが修復能力を左右することをショウジョウバエを用いて明らかにしました。
- ◆傷害部位と離れた器官である脂肪体のトリプトファン-キヌレニン代謝が傷害によって変化し、血中の下流代謝産物であるキヌレン酸が修復に寄与することを明らかにしました。
- ◆脂肪体内で代謝される S-アデノシルメチオニン産生を阻害すると、トリプトファン-キヌレニン代謝の阻害と同様に血中のキヌレン酸量が減少することから、修復期における代謝経路同士のつながりも明らかになりました。

3. 発表概要：

組織修復は生体が損傷した際の重要な防御応答の一つであり、個体の生存に不可欠なメカニズムです。多細胞生物は多様な臓器連関（組織間相互作用、組織同士のやり取り）によってその健全性が維持されていますが、組織修復の過程においても他の組織からのサポートが重要である可能性が示唆されてきました。しかしながら、組織修復を支える体内環境因子の分子実体や、その普遍性についての理解は依然として立ち遅れています。本研究では、遺伝学的な解析手法に優れたショウジョウバエ幼虫を組織修復のモデルとし、代謝産物測定技術を駆使することで組織修復を支える体内環境制御メカニズムの解明に取り組みました。

東京大学 大学院薬学系研究科の樫尾 宗志朗 助教と三浦 正幸 教授はショウジョウバエ幼虫の上皮組織（成虫原基、注1）の修復過程において、脂肪体（注2）におけるトリプトファン（アミノ酸の一種）の代謝が成虫原基の修復に重要であることを発見しました。脂肪体でのみトリプトファン-キヌレニン（注3）代謝経路を人為的に抑制することで、遠隔的に組織修復が阻害されること、さらに体液中のキヌレン酸量を回復させることで修復能力の回復も見られました。

トリプトファン-キヌレニン代謝経路はショウジョウバエからヒトまで共通していることから、本研究成果によって明らかになった遠隔組織による組織修復制御機構の、健康増進・医療への応用が期待されます。

4. 発表内容：

<研究の背景>

損傷した組織の修復は生体の恒常性維持に重要であり、このメカニズムが破綻すると予後の悪化、ひいては個体の死を招きます。近年の分子生物学の発展によって傷害を受けた組織がどのように修復されていくのか、その分子機構が明らかになってきました。しかしながら、これまでの研究では、傷害を受けた組織そのものに着目したものがほとんどで、修復中の組織に対して周囲の組織がどのように働きかけをして、その修復をサポートしているかはあまり研究されてきませんでした。

ショウジョウバエ幼虫には成虫原基と呼ばれる、成虫の器官の元となる上皮組織が存在しており、成虫原基は古くから再生能力を持つことが知られていました。ショウジョウバエは局所的かつ一過的な遺伝子操作を簡便に行える優れた実験系が発達しています。さらに近年、個体内において、複数の組織で同時にかつ独立して遺伝子操作を行う技術が発達してきました。本研究グループは以前の研究において、成虫原基への一過的な組織傷害の誘導を行いつつ、そこからの修復過程をサポートする遺伝子を「離れた組織」で解析する実験系を構築しました(注4)。この系を用い、脂肪体においてアミノ酸の一種であるメチオニン代謝の適切な調節が成虫原基における組織修復に必須であることが示されましたが、実際にどのような因子が修復に寄与するかは不明でした。

<研究の内容>

本研究グループは、修復初期の体液(昆虫には血管がないため体液が脊椎動物の血液に相当する)メタボローム解析(注5)によって、修復時における体液中の代謝産物組成の変化を追ったところ、血中のトリプトファン量が傷害を受けた個体で高いことが判明しました。トリプトファンは哺乳類においては肝臓でその多くがキヌレニンに代謝されているため、ショウジョウバエにおいて肝臓と同様の働きをする脂肪体という組織の働きに着目しました。その結果、成虫原基の修復時に脂肪体で活発に起こっているトリプトファン-キヌレニン代謝経路が変化し、脂肪体でのみ人為的にトリプトファン-キヌレニン代謝を阻害したところ、遠隔的に成虫原基の修復が阻害されることが判明しました。特に、トリプトファン-キヌレニン代謝の最下流の代謝産物であるキヌレン酸の産生が修復に必要とされたことから、トリプトファン-キヌレニン代謝を阻害して修復できなくなった個体にキヌレン酸を餌に混ぜて経口投与したところ、修復能力の回復が見られました。

さらに、本研究グループが以前報告したメチオニン代謝との関係を調べるため、脂肪体内でS-アデノシルメチオニン(注6)産生を阻害したところ、トリプトファン-キヌレニン代謝の阻害と同様に血中のキヌレン酸量が減少し再生阻害が引き起こされました。以上の結果から、修復期におけるメチオニン代謝とトリプトファン代謝同士のつながりも明らかになりました(図1)。

<今後の展開>

本研究によって、脂肪体のトリプトファン-キヌレニン代謝が血中のキヌレン酸を介して遠隔的に修復に寄与することが明らかになりました。今後の課題として、脂肪体が組織損傷を

どう感知して、どのようにメチオニン代謝やトリプトファン代謝を変化させるのかといった、傷害組織と脂肪体のコミュニケーションを介在する因子を明らかにする必要があります。さらに、これらの代謝経路はショウジョウバエからヒトまで広く共通することから、似たような修復制御機構が存在する可能性があります。興味深いことに、マウスの心臓が虚血によるダメージを負った際に、キヌレン酸投与によってそのダメージが緩和されることが報告されています。今後、本研究成果を応用した、新たな治療法の開発が期待されます。例えば、肝臓や脂肪組織のトリプトファン-キヌレニン代謝を調節することやキヌレン酸の投与によって、他の組織の損傷からの回復や術後の予後を改善できる可能性が考えられます。

本研究は、主に文部科学省科学研究費基盤研究(S)「細胞死を起点とした細胞外コミュニケーションの発動と生理機能(16H06385)」によって行われました。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療 実現のための技術創出」研究開発領域(※)における研究開発課題「個体における組織細胞 定足数制御による恒常性維持機構の解明(JP17gm0610004)」(研究開発代表者:三浦正幸)、「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」における分担研究開発課題「老化臨界期を決める体内機構(JP20gm5010001)」からの支援を受けて行われました。

(※)当該開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)より移管されたものです。

5. 発表雑誌

雑誌名: *iScience* (2020)

論文タイトル: Kynurenine metabolism in the fat body non-autonomously regulates imaginal disc repair in *Drosophila*

著者名: Soshiro Kashio and Masayuki Miura

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101738>

6. 注意事項:

日本時間 2020 年 11 月 7 日(土)午前 1 時(米国東部時間:2020 年 11 月 6 日(金)午前 11 時)以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先:

東京大学大学院薬学系研究科遺伝学教室

教授 三浦 正幸 (みうら まさゆき)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5841-4860

E-mail: miura@mol.f.u-tokyo.ac.jp

8. 用語解説:

(注1) 成虫原基：完全変態を行う幼虫に存在する組織。変態を経て成虫の器官に変化する。原基本体を作る一層の上皮組織と扁平上皮の囲芽膜からなる袋状の組織であり、再生能力を持つことが知られている。成虫のどの器官になるかは予め決定されている。

(注2) 脂肪体：脊椎動物の肝臓と白色脂肪組織と同様の機能を持つ昆虫の器官。アミノ酸や脂質、糖質の代謝に関与する組織であり、細菌感染に対する防御機構にも関わっている。

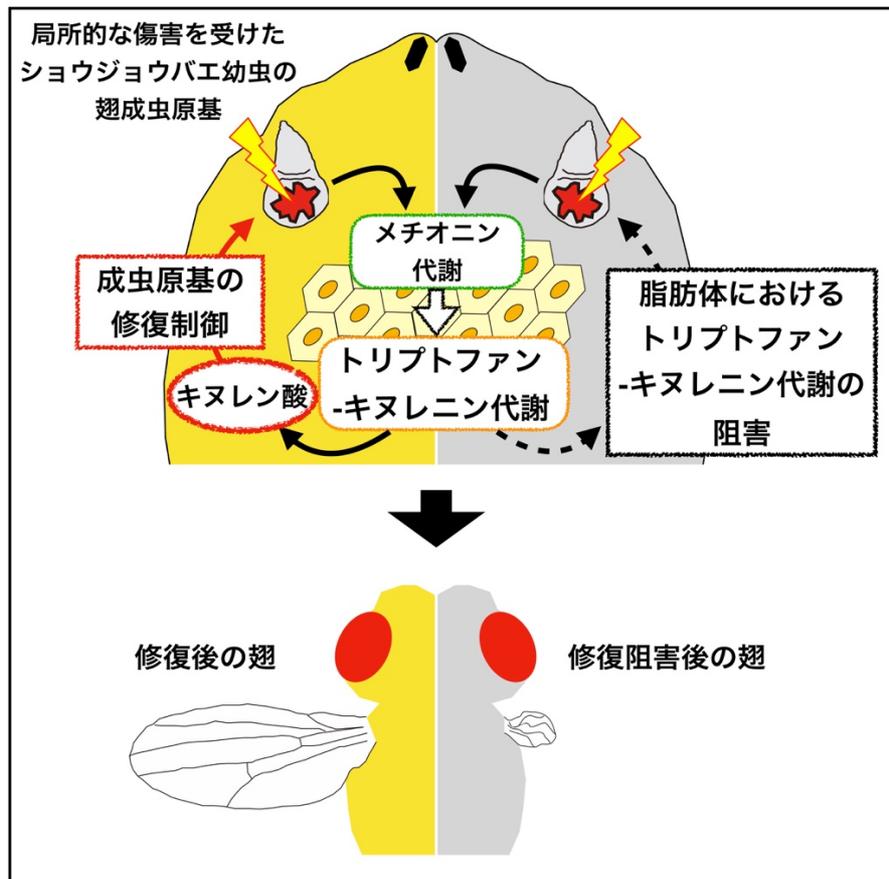
(注3) キヌレニン：必須アミノ酸であるトリプトファンから生合成されるアミノ酸の1種。キヌレニンやその下流の代謝産物は免疫や神経活性などに影響を与える。

(注4) Kashio, S., Obata, F., Zhang, L., Katsuyama, T., Chihara, T., and Miura, M. (2016). Tissue nonautonomous effects of fat body methionine metabolism on imaginal disc repair in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *113*, 1835–1840.
<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20160202-2/index.html>

(注5) メタボローム解析：アミノ酸などの細胞の働きによって生じる低分子（代謝産物）を網羅的に測定し解析する手法。

(注6) S-アデノシルメチオニン：必須アミノ酸であるメチオニンの代謝によって合成されて、ポリアミンやシステインの原料となる。活性型メチオニンとも呼ばれ、DNAやRNAなどの核酸や脂質、種々のタンパク質のメチル化修飾に必要。

9. 添付資料:



ショウジョウバエ幼虫には左右の翅成虫原基（成虫の翅になる上皮組織）が存在しており、再生能力を有する。翅成虫原基の修復時に、傷害を受けていない離れた組織である脂肪体（脊椎動物の肝臓と白色脂肪組織と同様の機能を持つ昆虫の器官）において、メチオニン代謝とトリプトファン-キヌレニン代謝が応答する。その結果産生される血中のキヌレン酸が翅成虫原基の修復を遠隔的に制御する。正常な状態では幼虫期に傷害を受けても翅成虫原基は再生し、成虫は正常な形態の翅を示すが、脂肪体においてメチオニン代謝やトリプトファン-キヌレニン代謝を阻害することで翅成虫原基は修復できなくなり、成虫も修復不全の異常な翅を示す。