

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：清木 誠

所属機関名・部局名・職名： 山口大学 大学院医学系研究科 教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

YAP メカノホメオスターシス動態のシステムバイオロジー解析

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：岡田眞里子

(研究室名：細胞システム研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

私たちは、既知のメカニズムでは説明できない重力に抗することができず体や臓器が扁平になる *hirame* メダカ変異体を網羅的変異体スクリーニングで見出した。その解析から、重力に抗した 3D 臓器構築を転写共役因子 YAP が制御することを初めて見出した(Porazinski...& Furutani-Seiki, *Nature* 2015)。3D 臓器は、構成する組織の 3D 化とそれらの正しい配置により起こり、それらは、YAP による細胞張力の制御によって起こることを明らかにした。

3D 組織では、幹細胞は細胞外基質(ECM)の硬さに応じて特定の細胞に分化するが、同じ細胞であり続けるためにネガティブフィードバックにより ECM の硬さを維持すること、すなわち細胞と ECM の相補性の力学調整が細胞増殖・分化を制御し組織の恒常性を維持することからメカノホメオスターシスと呼ぶ。私たちは、転写共役因子 YAP が、メカノホメオスターシスを担うことを明らかにした(Asaoka & Furutani-Seiki, *Curr Opin Cell Biol* 2017)。

最近、YAP シグナル動態が生体と同様になるように組織の形や ECM の硬さを調整することにより、腸オルガノイド細胞から、再生が起こり管腔に腸内細菌を持つミニ臓器を作成できるようになった。このように、臓器形成や再生過程において YAP が制御するメカノホメオスターシスは時空間的にダイナミックに制御され、一過性の YAP の活性化は組織修復・再生に必須であり、YAP の一過性活性化を 3D 培養で再現することにより、iPS・ES 細胞から機能を持つ 3D 臓器を作成することが可能になった。しかし、YAP の一過性の活性化のダイナミックな制御機構は不明である。

この YAP のダイナミックな活性化の基本原則をシステムバイオロジーにより理解することにより、がんを引き起こすさまざまな異常がどのようにして YAP 持続的な活性化を引き起こすかも明らかにできると考えられる。そこで力学に反応する新しいシグナル経路のため、YAP のネットワーク分子、転写標的遺伝子の同定、定量的な力学とシグナル計測技術の樹立、生体の力学を反映した培養系の開発を進めてきた。NF- κ B のシグナル動態のシステムバイオロジー解析を開拓してきた岡田研究室との共同研究により、YAP の一過性活性化の数理モデルを構築する。本数理モデルは、加齢や慢性炎症などがどのようにして組織修復不全、がん化を起こすのかの解明に役立つ。