

## Yoo生理遺伝学研究室

主任研究員 YOO Sa Kan (M.D., Ph.D.)



### (0) 研究分野

分科会：生物

キーワード：癌、創傷修復、臓器間相互作用、キイロショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ

### (1) 研究背景と研究目標

生物は、傷や病気といった、生体内の恒常性の破綻にある程度まで対応することができる。その結果、恒常性の回復を達成できることもあれば、組織や最終的には個体の死に至ることがある。どこまで対応できるかは、生物の種類、組織の成熟度などに依存する。このような現象自体はよく知られているが、そのメカニズムの詳細はいまだ謎に包まれている。私たちは、このような現象を、遺伝学的アプローチやイメージングのできる実験系に落とし込むことで、そのメカニズムを、細胞・組織・個体レベルで明らかにすることを目指す。具体的には、ショウジョウバエを使い、次の三つの疑問を解決することを目指している。

1. 生物はどうやって傷に対応するか？
2. 癌は生物にどのような影響を与えるのか？
3. 老化のメカニズムはいったい何か？

### (2) 2019年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

大きく分けて、三つのプロジェクトを進めた。

#### (1) 生物が癌で死ぬ理由を明らかにする

ショウジョウバエを用いた実験で、癌が生物を死に至らせる理由として、インスリン栄養シグナルや神経発生に関わる分子が非常に重要であることを見出した。さらにインスリンシグナルや神経発生に関わる分子により脂肪酸代謝が制御されることを明らかにした。今後は、インスリンシグナルと神経発生関連分子とのクロストーク機構を、遺伝学、トランスクリプトーム、メタボロミクス、全ゲノムシーケンスを組み合わせることで明らかにする。

#### (2) 老化が細胞・個体に与える影響を明らかにする

老化により腸の幹細胞が過増殖することが知られているが、そのメカニズムは明らかになっていない。遺伝学的解析、メタボロミクス解析により、腸幹細胞が老化により過増殖するのに、ABC transporterの一つが非常に重要であることを見出した。ABC transporterにより制御される代謝物も発見し、その代謝物により老化時の腸幹細胞の増殖が制御されることを明らかにした。これらの一連の発見を論文発表した(Sasaki et al. Nature Metabolism 2021)。今後は、老化中にどのような分子機構でABC transporterの発現が制御されるのかを、ジェネティクス・エピジェネティクスの観点から明らかにしていく。そのために、腸幹細胞においてRNAseqとATACseqを行なっている。

#### (3) 新規細胞死、エレボースの発見。

一般に、病理学的に、細胞死は、アポトーシス、ネクローシス、オートファジーによる細胞死の三つに大別される。私たちは、このどれにも属さない、新規の細胞死を発見し、エレボースと名付けた。エレボースを起こしている細胞の詳細な解析を行い、現在論文投稿中である。

#### (4) 癌や幹細胞における細胞死

癌ストレスで細胞死が起こるメカニズムとして、MAPK経路が重要であることを見出し、論文発表した(Nishida et al. eLife 2021)。また、幹細胞は細胞死に抵抗性があることが知られているがその分子機構はよくわかっていない。幹細胞の細胞死抵抗性にDIAP1経路が関わっていることを見出した。今後は、幹細胞でのDIAP1制御機構について明らかにしたい。

### (3) 研究室メンバー

(2020年度)

Sa Kan Yoo (主任研究員)

岡田守弘 (研究員)

高野智美 (特別技術員)

Hanna Ciesielski (国際プログラム・アソシエイト)

西田弘 (大学院生リサーチ・アソシエイト)

福本敬子 (アシスタント)

### (4) 発表論文等

#### 学会発表

Ayaka Sasaki, Takashi Nishimura, Tomomi Takano, Saki Naito, Sa Kan Yoo.

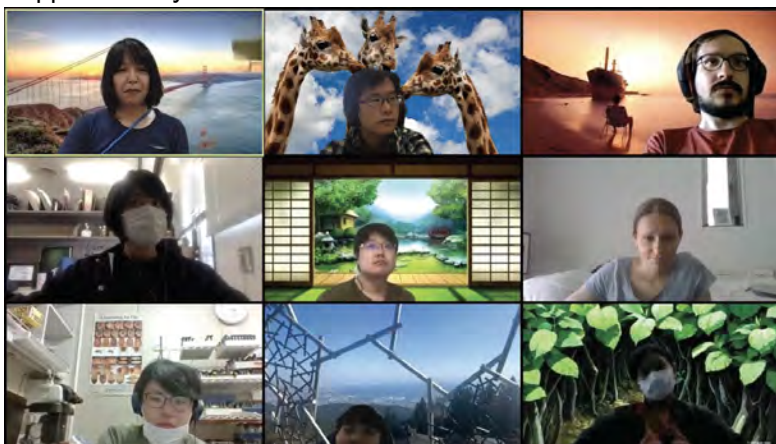
white regulates proliferative homeostasis of intestinal stem cells during ageing in *Drosophila*

Nature metabolism. 2021 Apr 5. doi: 10.1038/s42255-021-00375-x

Hiroshi Nishida, Morihiro Okada, Lynna Yang, Tomomi Takano, Sho Tabata, Tomoyoshi Soga, Diana M Ho, Jongkyeong Chung, Yasuhiro Minami and Sa Kan Yoo

Methionine restriction breaks obligatory coupling of cell proliferation and death by an oncogene Src in *Drosophila*, eLife, in press

#### Supplementary



#### Laboratory Homepage

[https://www.riken.jp/research/labs/chief/physiol\\_gen/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/chief/physiol_gen/index.html)

<http://www.yoolab.website/>