

---

---

## 【演題 1】

### カスパーゼの多彩な生理機能と制御

東京大学大学院薬学系研究科

教授 三浦 正幸 (みうら まさゆき)

---

---

勤務先：東京大学大学院薬学系研究科 遺伝学教室

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

#### 学歴・職歴：

1983年3月	東京都立大学，理学部生物学科卒業
1985年3月	東京都立大学，理学研究科生物学専攻修士課程終了
1988年3月	大阪大学，理学研究科生物化学専攻博士課程終了、理学博士
1988年4月	日本学術振興会特別研究員、大阪大学、基礎生物学研究所
1989年6月	慶應義塾大学，医学部，助手
1992年6月	ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院留学 (Fogarty International Research Fellow 博士研究員)
1995年9月	慶應義塾大学，医学部，助手
1995年1月	筑波大学，基礎医学系，講師
1997年4月	大阪大学，医学部附属バイオメディカル教育研究センター，助教授
2001年2月	理化学研究所，脳科学総合研究センター，チームリーダー
2003年4月	東京大学，大学院・薬学系研究科，教授
2013年-2014年	東京大学・総長補佐
2014年-2016年	東京大学・大学院薬学系研究科・副研究科長
2019年-	東京大学・教育研究評議員
2020年-	東京大学・大学院薬学系研究科・副研究科長

学位：理学博士（大阪大学）

#### 所属学会：

日本発生生物学会、日本分子生物学会、日本生化学会、日本 Cell Death 学会、  
日本神経化学会、日本神経科学会、日本薬学会、日本病態プロテアーゼ学会

専門分野： 発生遺伝学

受賞歴：

2009 年 北里賞 プログラム細胞死シグナルの遺伝学的解明  
2019 年 比較腫瘍学常陸宮賞 アポトーシスの遺伝学と生理機能

**公職・その他：**

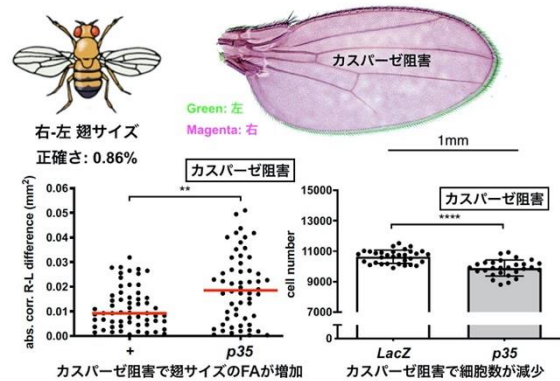
2014 年-2020 年 日本学術会議連携会員  
2015 年-2019 年 日本 Cell Death 学会理事長  
2016 年- 日本分子生物学会理事

## カスパーゼの多彩な生理機能と制御

カスパーゼ活性を生体で阻害する研究から、哺乳類、ショウジョウバエ、線虫において非アポトーシスカスパーゼの機能が次々に明らかにされ、細胞分化、分化した細胞の初期化、細胞移動、増殖といった生理機能が注目されている。アポトーシス実行カスパーゼ (DEVDase) 活性はアポトソームがない藻類にもあり、アポトソームを用いる強力なカスパーゼ活性化機構は進化で獲得されたフォームである。私たちはアポトーシス時の強力な活性化の影に隠れて見えづらかった非アポトーシスカスパーゼの生理機能研究に取り組んでいる。

発生や成長の安定性を個体レベルで計測する方法の一つとして FA (Fluctuating Asymmetry) がある。ヒトや昆虫は左右相称動物 (Bilateria) である。左右相称な生物においては個体の左右器官は発生時に同じ遺伝的背景と体内外環境を持つため、非対称の程度は個体の生物学的なノイズに対する緩衝能力の低さを表しているといえる。ヒトの左右の腕の長さをはかるとその正確さは驚異的で 0.2% しかぶれないといわれている。ショウジョウバエ翅や脚も左右相称な組織で大きさに左右差はない。しかしカスパーゼの発生期の阻害は翅の FA を増加させたことから、左右の組織細胞数を一定に保つことができなくなったことが判る (右図)。つまり、FA を抑える仕組みにカスパーゼ活性が関与することが明らかになった。成虫の翅を作る翅成虫原基でカスパーゼ活性を阻害すると予想に反して翅の細胞数が 5-10% 減少した。この現象に関わるカスパーゼを調べたところ Caspase-3 と相同ではあるが生体でのアポトーシス実行への関与は少ない DEVDase である Dcp-1, Decay が関わっていた。実際 Dcp-1 や Decay の抑制はアポトーシスとは無関係に細胞数を減少させた。Dcp-1 の基質の一つにスプライシングやオートファジーに関わる Acinus があるが、この切断が細胞数制御に部分的に関わっていた。Dcp-1 の基礎的な活性化にはアポトソームを必要としない。Dcp-1 を含む DEVDase が非アポトーシス時に活性化し機能する微小環境を包括的に捉えるためカスパーゼ近傍に存在するタンパク質を近接依存標識法を用いて同定する研究を進めている。本講演では、非アポトーシスカスパーゼの生体機能とその活性化機構に関する最近の研究を紹介したい。

発生や成長の安定性を個体レベルで計測する方法の一つとして FA (Fluctuating Asymmetry) がある。ヒトや昆虫は左右相称動物 (Bilateria) である。左右相称な生物においては個体の左右器官は発生時に同じ遺伝的背景と体内外環境を持つため、非対称の程度は個体の生物学的なノイズに対する緩衝能力の低さを表しているといえる。ヒトの左右の腕の長さをはかるとその正確さは驚異的で 0.2% しかぶれないといわれている。ショウジョウバエ翅や脚も左右相称な組織で大きさに左右差はない。しかしカスパーゼの発生期の阻害は翅の FA を増加させたことから、左右の組織細胞数を一定に保つことができなくなったことが判る (右図)。つまり、FA を抑える仕組みにカスパーゼ活性が関与することが明らかになった。成虫の翅を作る翅成虫原基でカスパーゼ活性を阻害すると予想に反して翅の細胞数が 5-10% 減少した。この現象に関わるカスパーゼを調べたところ Caspase-3 と相同ではあるが生体でのアポトーシス実行への関与は少ない DEVDase である Dcp-1, Decay が関わっていた。実際 Dcp-1 や Decay の抑制はアポトーシスとは無関係に細胞数を減少させた。Dcp-1 の基質の一つにスプライシングやオートファジーに関わる Acinus があるが、この切断が細胞数制御に部分的に関わっていた。Dcp-1 の基礎的な活性化にはアポトソームを必要としない。Dcp-1 を含む DEVDase が非アポトーシス時に活性化し機能する微小環境を包括的に捉えるためカスパーゼ近傍に存在するタンパク質を近接依存標識法を用いて同定する研究を進めている。本講演では、非アポトーシスカスパーゼの生体機能とその活性化機構に関する最近の研究を紹介したい。



### 【参考文献】

- Fujisawa, Y., Shinoda, N., Chihara, T., and Miura, M.: ROS regulate caspase-dependent cell delamination without apoptosis in the *Drosophila* pupal notum. *iScience* 23, 101403, 2020
- Shinoda, N., Hanawa, N., Chihara, T., Koto, A., and Miura, M.: Dronc-independent basal executioner caspase activity sustains *Drosophila* imaginal tissue growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 20539-20544, 2019.