

システムズ再生・病態医化学講座

YAP力学恒常性による、ヒト3次元臓器作成、組織臓器の修復/再生、がん化、老化、低重力環境適応のメカニズムの解析と創薬



代表者 **清木 誠** 教授

メンバー **浅岡 洋一** 准教授
徳永 雅之 助教
北村 菜央 助教
東島 真衣 特任助教

論文

1. Porazinski, Asaoka, Furutani-Seiki, YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape. *Nature*. 521:217-221.2015, doi: 10.1038/nature14215.2015
2. Asaoka & Furutani-Seiki, YAP mediated mechano-homeostasis - conditioning 3D animal body shape. *Curr Opin Cell Biol*. 49:64-70. doi: 10.1016/j.celb.2017.11.013 (2017)
3. Asaoka, Morita, Furumoto, Heisenberg, Furutani-Seiki. Studying YAP-Mediated 3D Morphogenesis Using Fish Embryos and Human Spheroids. *Methods Mol Biol*. 1893:167-181(2019)
4. Zhang, Kitagawa, Furutani-Seiki, Yoshimura. Yes-associated protein regulates cortical actin architecture and dynamics through intracellular translocation of Rho GTPase-activating protein 18. *FASEB J*. 9:e23161. doi: 10.1096/fj.202201992R. 2023

共同研究

- 山口大学大学院医学系研究科 泌尿器科学: 無精子症患者からのヒト人工精巣の作製
- 山口大学大学院医学系研究科 眼科学: iPS細胞を用いたヒト網膜疾患モデルの作製
- 山口大学大学院医学系研究科 産婦人科学: 受精卵の着床モデルの作製
- 大阪大学 蛋白研究所 岡田眞里子博士: 臓器再生/修復に必須な一過性YAP活性化のシステムバイオロジー解析
- EMBL (欧州分子生物学研究所) Robert Prevedel博士: 東北大学薬学部 梶本真司 博士: Brillouin顕微鏡を用いた生体の力学特性の時間・空間的計測
- Cambridge大学 Katja Röper博士: YAPによるSupracellular actomyosin形成機構の解析

本研究により解決される課題

組織・臓器の修復/再生の促進, がん化, 老化の抑制, 低重力環境適応のための創薬

技術の内容

- ① iPS細胞を用いたヒトの**生体臓器機能をもつ**3次元臓器形成; 人工精巣(泌尿器科との共同研究), 受精卵の着床モデル(産婦人科との共同研究), 人工網膜(眼科との共同研究).
- ② **一過性YAP活性化のシステムバイオロジー解析**による, 組織・臓器の修復/再生, がん化, 老化, 低重力環境適応のメカニズムの解明と創薬

技術の独自性・優位性

独自性: 私たちが発見したYAP遺伝子による重力に抗した3次元臓器形成機構をさらに発展させ, YAPの臓器の硬さを介した幹細胞の増殖分化制御(YAP力学恒常性)の独自の視点から, 再生促進, がん・老化阻止などへの臨床応用と, 月・火星の低重力環境での骨・筋肉低下への介入を目指している.

優位性: YAPの活性化剤, 阻害剤は開発されているが, それぞれがん化, 組織修復能の低下の副作用が起こる. そこで, YAPの一過性の活性化を正常化するというユニークな視点から, **再生しない脳や心臓を再生できるYAPの驚くべき機能**を引き出し, 副作用の少ない革新的治療法の開発をめざす.

1. 私たちのグループは, 重力などの力に応答し, YAPがどのようにして立体臓器を作るのかを発見した (Porazinski, Asaoka, & Furutani-Seiki, **Nature 2015**).
2. このYAPの細胞張力や細胞外基質(ECM)の調整を行う**力学制御機能**は, 従来考えられてきた組織の硬さなどに反応し, 細胞増殖・分化を起こす**力覚伝達機能**の反対の機能になる. この2つのYAPの機能を併せると, YAPは組織の硬さを介して幹細胞の増殖分化を制御して臓器の恒常性を維持するため, YAP力学恒常性と名付けた. YAP力学恒常性は**一過性にYAPを活性化する**.
3. **一過性YAP活性化は創傷治療・再生を促進するが, YAP活性化動態の異常は病態に繋がる.** YAP活性化持続は, 組織が硬化し肝硬変, がんを引き起こす. 加齢, 低重力環境では, YAPの活性化が低下し, 皮膚や血管の弾性が低下し筋力・骨が減少する.
4. そこで, YAPの一過性の活性化にかかわる分子を網羅的に明らかにするシステムバイオロジー研究を進めている. これらの中で, 再生力の低下, がん, 老化へ関与する分子は, 治療薬開発の標的となる.
5. このアプローチは, YAP活性化の正常動態を回復させるため, **副作用が少ない**ことが期待される.

現在得られているデータの概要

- 現在得られているデータ (概要)
- ① ヒト**人工臓器**(精巣, 網膜, 受精卵の着床モデル)の作製
 - ② 一過性YAP活性化のシステムバイオロジー解析系構築と, 3つの新規ネガティブフィードバック分子の同定
 - ③ ヒトiPS細胞由来人工肝臓を用いた宇宙での**YAP活性化動態**測定のための解析系の樹立