

生命と化学

2019 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書

小松 直貴

理化学研究所 脳神経科学研究センター
基礎科学特別研究員

mTORC1 活性動態の生物学的意義の解明

§ 1. 研究成果の概要

mTOR 複合体 1(mTORC1)はさまざまな生理機能や疾患に関わるため、創薬標的としての高い可能性を潜在的に有しているが、mTORC1 阻害に伴う予期せぬ副作用が創薬展開を阻んでいる。mTORC1 が表現型を選択的かつ協調的に制御する仕組みの理解は、副作用の少ない治療薬を開発する上で重要である。そこで本研究では mTORC1 の活性動態を生きた細胞で計測し、また操作することで mTORC1 情報処理の原理解明を目指している。

2020 年度は、mTORC1 の活性動態と mTORC1 表現型の一つである細胞周期との関係を生細胞計測により明らかにすることを試みた。前年度までに mTORC1 活性と細胞周期を蛍光プローブを用いて生細胞イメージングすることに成功していた。そこで両者の関係を詳しく調べるために、細胞周期プローブの輝度の時間変化から細胞周期の 4 つのフェーズ(G1,S,G2,M)を自動で割り当てるプログラムを作成し、mTORC1 活性の時系列をラベルしたところ、フェーズごとに波形が異なるように見えた。この可能性を統計的に検証するために、mTORC1 活性の時系列をフェーズごとに大量に収集し、機械学習に基づくパターン抽出を行ったところ、各フェーズに特徴的な mTORC1 活性の時間変化(モチーフ)が抽出された。これまでに S モチーフと S 期長さとの相関が mTOR 阻害剤を用いた検討により見えてきつつある。モチーフと細胞周期との因果関係を検証するために有効な、光で mTORC1 活性を操作する系の構築についても進めた。現時点ではモチーフの再現には活性化の強度や持続時間などがまだ不十分なものの、光依存的な mTORC1 の活性化とその計測に成功している。最終年度である 2021 年度は、光操作によるモチーフの再現により実際に細胞周期の進行が促進するか検証する。