

2024 年度年次報告書

革新的な計測・解析技術による生命力の解明

2024 年度採択研究代表者

平林 祐介

東京大学 大学院工学系研究科

准教授

生命力を駆動するミトコンドリア糖代謝スイッチの解析技術

主たる共同研究者:

杉浦 悠毅 (京都大学 医学研究科 特定准教授)

高橋 康史 (名古屋大学 大学院工学研究科 教授)

那須 雄介 (中央研究院 生物化学研究所 助研究員)

研究成果の概要

我々の脳は大量の糖を消費することで高度な神経活動を維持すると考えられている。しかしながら、哺乳類の脳がなぜ多くの糖を必要とするのか、どのように糖を活用するのかは多くが不明なままであった。そこで本研究では、糖代謝に中心的な役割を果たすミトコンドリアの機能解析法を開発することにより、この謎の解明を試みている。本年度はまず、安定同位体標識したグルコースを用いた *in vivo* 代謝フラックス解析、質量分析イメージング技術を駆使し、脳における主要代謝経路の可視化と定量を実施した。その結果、脳発達段階に応じた代謝フラックスの変遷を明瞭に描出することに成功した。また、異なる発達ステージ間でのグルタミン酸などの神経伝達物質の新規合成速度の差異を明らかにし、神経機能成熟と代謝の相関関係を立証した。さらに、得られた代謝地図により、脳内領域ごとの代謝的多様性も可視化でき、脳内代謝の不均一性に関する知見が得られた。さらに、神経活動と代謝の変化を繋ぐメカニズムの解析にも着手した。

また、本研究では神経細胞中の樹状突起や軸索という部位ごとの代謝の違いを明らかにする。そのためには時空間解像度の非常に高い新規計測手法の開発が必要である。本年度は、電気化学的手法を用いたグルタミン酸の計測のためのプローブ作成に着手し、基本的な動作を確認することができた。また、遺伝子コード型グルタミン酸センサーの高度化に着手し、高度化のために重要と考えられるアミノ酸配列の特定に至った。以上の成果により、当初計画した実験項目を円滑に遂行した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Sato, A., Yuyama, K., Ichiba, Y., Kakizawa, Y. & Sugiura, Y. Branched-chain amino acids and specific phosphatidylinositols are plasma metabolite pairs associated with menstrual pain severity. *Scientific Reports*, 15, 3194.
- 2) Lee, A. H., Orliaguet, L., Youm, Y.-H., Maeda, R., Dlugos, T., Lei, Y., Coman, D., Shchukina, I., Andhey, S., Smith, S. R., Ravussin, E., Stadler, K., Hyder, F. H., Artyomov, M. N., Sugiura, Y. & Dixit, V. D. Cysteine depletion triggers adipose tissue thermogenesis and weight-loss. *Nature Metabolism* (in press).