

2024 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2024 年度採択研究代表者

上地 浩之

東北大学 学際科学フロンティア研究所

助教

細胞内タンパク質熱力学の変容に対抗する代謝産物の研究

研究成果の概要

タンパク質の局在消失や凝集化など動態異常は、加齢に伴う細胞内変容の一つである。特にタンパク質の異常凝集体は、神経変性疾患のような加齢依存的な病態の原因と考えられている。ここで、タンパク質動態が細胞内相分離のような熱力学的性質に依存していること、細胞内代謝産物量も加齢に伴い変容すること、小分子がタンパク質相分離を調節する能力をもつと報告されることから、細胞内在の小分子である代謝産物がタンパク質の細胞内相分離を加齢依存的に調節しているとの考えに至った。実際に、研究代表者はショウジョウバエ体液に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一原因因子である FUS 分子の試験管内相分離を抑制する活性が加齢依存的に存在することを見出した。そこで本研究は、この責任分子を同定し、代謝産物によるタンパク質相分離制御の細胞内分子機構を解明するとともに、これを通じて加齢による生体変容の基礎生物学的理解に貢献することを目指す。

本年度はまずショウジョウバエ体液で追実験を行い、上記タンパク質相分離抑制活性が加齢のどのタイミングで消失するかを確認した。活性が消失する前後の日齢の体液成分を比較定量することで責任因子が同定できるものと考えられ、現在共同研究としてショウジョウバエ体液のメタボローム解析を進めている。また、体液によるタンパク質相分離調節という機構が種を超えて存在するのか、ヒトを含む哺乳類にも有用となるタンパク質相分離・凝集調節分子が存在するのかを検討するために、領域内外の研究者と協力して他の昆虫やマウス由来の体液の検証も進めている。これらの体液でも固有の相分離調節活性が見られており、責任因子の同定をショウジョウバエ体液同様に進める予定である。