

2024 年度年次報告書

時空間マルチスケール計測に基づく生物の復元あるいは多様化を実現する機構の解明

2024 年度採択研究代表者

森下 英晃

九州大学 大学院医学研究院
教授

細胞内破壊が創出する個体機能:その分子基盤、制御、進化

研究成果の概要

生体内のいくつかの組織では、オルガネラなどの細胞内成分を大規模に分解する「細胞内破壊現象」が観察され、この過程が新たな個体機能の創出に寄与しているが、その分子基盤は未解明である。本研究では、ゼブラフィッシュ、ヒトプライマリー細胞 3 次元培養系などを用いた高深度時空間解析手法を確立し、細胞内破壊現象の責任因子を同定し、その分子機能・個体機能・進化的意義を解明することを目的としている。

今年度はまず、褪色耐性蛍光タンパク質 mStayGold を融合した各種膜型および可溶性オルガネラレポーターを構築し、トランスポゾン法による組織特異的トランスジェニックゼブラフィッシュや人プライマリー細胞 3 次元培養系を作出した。さらに超解像・高速共焦点レーザー顕微鏡に深部観察対物レンズと Z 軸ピエゾを組み込み、高分解能かつ高速で臓器深部を追跡可能な 4D ライブイメージング系を構築した。さらに候補因子を絞り込むため、Visium HD を用いた空間トランスクリプトーム解析を導入し、細胞内破壊現象依存的に変動する遺伝子群を抽出した。並行して CRISPR/Cas9 や siRNA を用いたノックアウト・ノックダウンスクリーニングに着手し、複数の有力候補因子を同定し、ノックアウトマウスの作製に着手した。また細胞内破壊現象の FIB-SEM を用いた超微細構造解析にも着手した。さらに細胞内破壊現象を制御する KEAP1-p62-NRF2 経路を解析するための in vivo モデルの構築にも成功した¹⁾。

以上のように初年度は高深度時空間解析と遺伝学的操作を統合した細胞内破壊現象の解析基盤を確立した。次年度は、同定した候補因子群の詳細な解析や進化的多様性の探索をさらに推進していく予定である。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Takada, S., Shinomiya, N., Mao, G., Tsuchiya, H., Koga, T., Komatsu-Hirota, S., Sou, Y.-S., Abe, M., Ryzhii, E., Suzuki, M., Nakao, M., Waguri, S., Morishita, H., Komatsu, M., KEAP1 retention in phase-separated p62 bodies drives liver damage in autophagy-deficient conditions, EMBO Reports, 26 (advance online publication), 1-27 (2025).