

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

樫尾 宗志朗

東京大学 大学院薬学系研究科

助教

代謝レジリエンスと破綻から識る生命力

研究成果の概要

オミクス解析は生命科学に大きな進展をもたらしたが、一方で、見かけ上変化の無い要素が見落とされやすいという課題も残されている。本研究では、栄養飢餓や産生阻害といった環境変化に対して安定性を示す S-アデノシルメチオニン (SAM) 代謝に着目し、そのレジリエンス機構を明らかにすることを目的とする。特に、見かけ上安定に保たれる代謝経路に潜む時空間的制御を捉え、個体レベルの恒常性維持に寄与する分子基盤を解明する。

初年度である本年は、SAM 代謝感知因子の探索および、SAM レポーターの開発に取り組んだ。

SAM の主な消費酵素であるグリシン N メチル基転移酵素(Gnmt)は、ショウジョウバエの脂肪体(哺乳類の肝臓や白色脂肪組織に相当する器官)で強く発現し、SAM 産生状況に依存してタンパク質レベルで変化する。そこで Gnmt を蛍光タンパク質で標識して可視化し、SAM に結合しうる候補因子に対してノックダウンスクリーニングを行なった。その結果、Gnmt 量に SAM 産生状況依存的な影響を与える候補因子を同定した。

また、SAM 結合により構造変化する因子を探索し、SAM 量依存的に蛍光波長が変化する蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)ベースの SAM レポーターの設計を行い、SAM 産生阻害剤によって FRET ratio が変化する SAM レポーターを作出した。

さがけ第 1 回領域会議では、これらの進捗に対して様々なコメントやアドバイスを受けた。特に SAM センサー候補因子についての近年の新たな知見や、SAM レポーターの改良方法についてアドバイスを得ることができた。これらの研究成果と助言を踏まえ、次年度の研究展開へとつなげていく。