

細胞の動的・高次構造体
2020年度採択研究代表者

2022年度
年次報告書

西村 多喜

東京大学 大学院医学系研究科／科学技術振興機構
特任講師／さきがけ研究者

動的なオルガネラコンタクトネットワーク制御機構の解明

研究成果の概要

本さがけ研究では、細胞内におけるオルガネラネットワーク形成状態を解析する際に有用な可視化ツールの開発に取り組んでいる。今年度は特に、脂質ナノプローブ on demand 作製法の確立と本技術シーズに関する特許申請に注力した。まずは FACS アナライザーの光学フィルターを調整することにより、ナノボディとリポソームとの結合実験に用いるリポソームの種類を最大 7 色までの同時解析を可能にした。この最適化された実験系を、膜脂質と結合するタンパク質の効率的な単離スクリーニング手法 CLiB assay (On Cell Surface Liposome Binding assay) として、特許申請を完了した。次に、これまでに単離したクローンを指向性進化することで、脂質結合能や脂質結合選択性が改善されることを確認した。さらに脂質結合に特化したナノボディライブラリーを作製するため、アミノ酸配列パターンから脂質結合能を効率的に予測する機械学習を組み合わせた解析にも着手した。まだ改善の余地はあるが、これまでのところ高い確率でナノボディの脂質結合能を予測出来るようになりつつある(さがけ領域内共同研究)。

オートファジーの分子機構に注目し、細胞内の高次構造体が膜上でどのように制御されているのかに関する解析も行った。オートファジー関連(ATG)分子の一つである ATG3 は N 末端に両親性 α ヘリックスを有しており、そのユニークな物性が ATG3 を含む高次構造体の膜上でのダイナミックな制御に関わっていることを見出した¹⁾。また、ATG8 の N 末 α ヘリックスが膜と相互作用し、オートファゴソーム膜伸張に関与することも明らかにした²⁾。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Unique Amphipathic α -helix Drives Membrane Insertion and Enzymatic Activity of ATG3”, bioRxiv, 2023
- 2) “Cis-membrane association of human ATG8 proteins N-terminus mediates autophagy”, bioRxiv, 2022