

研究課題名 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

研究者氏名 上地 浩之 (東北大学 学際科学フロンティア研究所 助教)

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」
(研究総括: 三浦 正幸 2022年度発足) 3期生

研究の概要

細胞内タンパク質は、適時適所で適切な分子集合動態を示すことで生理機能を発現する。しかしタンパク質は加齢に伴い、ときに必要な局在を消失し、あるいは不必要な凝集を形成する。これらは組織・個体の機能低下や疾病を惹起するとされる。本研究は、タンパク質に生理的な動態を与える細胞内環境に着目する。これらタンパク質動態が細胞内の相分離など熱力学的性質に依ること、細胞内タンパク質相分離が小分子で調節される最近や自身の知見に基づき、細胞内小分子の代表である代謝産物が、タンパク質の細胞内相分離を制御しその変容に対抗する可能性について、その分子実体と機序を研究する。

提案研究終了時の達成目標(簡潔に記載)

細胞が内在代謝産物によって、細胞内タンパク質相分離を制御する機序を解明する。

提案研究の独創性、新規性・優位性 (国内外の類似研究との比較のうえ記述)

近年、私の留学先を含む複数の研究チームから、小分子による細胞内タンパク質相分離の調節が報告された。しかしこれらの多くは外来の小分子に依るものであり、相分離を制御する生理的小分子の可能性、すなわち細胞が生理的に相分離を調節しうる細胞内環境については十分にわかっていない。本研究は、細胞が内在的に有するタンパク質相分離調節能力とその加齢による変容が、細胞内の代謝産物で形成される可能性を追究する。私の予備結果と研究経歴を活用し、代謝産物が細胞内タンパク質熱力学に作用する新規機能と、その加齢に伴う変容を新規に明らかとする。

提案研究の挑戦性

生理的なタンパク質動態を支える細胞内環境と、その変容が加齢に介在することを示し、生命現象を発現・支持する細胞内の「背景」という、新規の細胞生物学的視点を提示する。

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さきがけ研究成果の将来展開

細胞内タンパク質動態の変容に介在する代謝産物を追究することで、加齢の理解とともに、代謝産物の二次的機能、すなわち細胞内の熱力学的性質への寄与という新規概念に迫る。同定代謝産物の改変により、細胞・タンパク質摂動や、細胞内標識に係る新規分子ツール開発に寄与しうる。

(2) さきがけ研究成果と社会との将来の接点(新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等)

タンパク質動態を調節する細胞内環境・背景の理解により、生体分子が細胞内でなぜ生物らしい振る舞いを示すかという本質的な問いに迫らんとする。また、同定した代謝産物の改変により、加齢やタンパク質異常凝集に起因する神経変性疾患などを標的とする創薬の可能性を示す。

