

研究題目 損傷リソソーム応答に関わる新規制御因子の作用機序解明

研究組織

研究代表者：中村修平（大阪大学 高等共創研究院）

共同研究者：小迫英尊（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

リソソームは様々な要因により損傷を受けることがわかっており、細胞にとって有害となる。また損傷リソソームの増加は種々の疾患や老化の要因となることも示唆されている。細胞は損傷リソソーム応答と総称される一連の応答でこれに対処することが分かっているが、この分子機構の詳細は不明である。本研究ではTFEBを初めとした本応答に関わる鍵因子の作用機序を最先端のプロテオミクス技術を駆使して明らかにし、損傷リソソーム応答の全容解明を目指す。

[1-2] 研究の方法・経過

本年度は損傷リソソーム応答に関わる鍵因子の一つTFEBの作用機序を明らかにするため、インタクトーム解析を行い新規制御因子の探索を行なった。これとは別に損傷リソソーム応答に関わる新たなキナーゼXを同定しており、リン酸化プロテオミクスにより本因子のターゲット探索も行なった。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

リソソーム損傷時のTFEB活性化にはATG8と呼ばれるオートファゴソームに局在するタンパク質の非オートファジー機能が必須なことが分かっていたが(Nakamura et al., Nat Cell Biol, 2020)、その詳細は不明であった。本共同研究で得られた複数の因子の解析からATG8によるTFEB活性化機構解明の手がかりを得ることができた。またキナーゼXの下流でリン酸化され膜修復を駆動するメカニズムの一端を明らかにすることができた(論文投稿中)。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

損傷リソソーム応答は比較的最近明らかになってきたストレス応答経路であるが、神経変性疾患、動脈硬化、結晶性腎症、珪肺症、感染症などリソソーム損傷を伴う多くの疾患への関与が示唆されており、本研究成果がこれら疾患の新たな治療法確立の分子基盤解明につながる可能性がある。また申請者は損傷リソソーム応答で働く因子が寿命や老化制御にも関与することを見出しており、将来的に健康寿命延伸に向けた分子基盤解明にもつながる可能性があり、大きな波及効果が見込まれる。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表

[3-2] 学会発表

Mengying Cui, Satoshi Minami, Waka Kojima, Koji Yamano, Megumi Tsuchiya, Hidesato Ogawa, Hidetaka Kosako, Noriyuki Matsuda, Shuhei Nakamura, Tamotsu Yoshimori. The novel TFEB target regulating initial step of PINK1/Parkin-dependent mitophagy. 日本細胞生物学会, 東京, June, 30th, 2022

Monami Ogura, Satoshi Minami, Takayuki Shima, Akiko Nezu, Tatsuya Kaminishi, Maho Hamasaki, Hidetaka Kosako, Tamotsu Yoshimori, Shuhei Nakamura. Novel mechanism to repair damaged lysosomes by microautophagy and its role in aging, The 10th International Symposium on Autophagy, Sapporo, Oct. 24 and 26, 2022

小倉もな美、南聡、志摩喬之、根津亜季子、上西達也、濱崎万穂、小迫英尊、吉森保、中村修平。ミクロオートファジーによる損傷リソソーム修復の新規メカニズムと老化における役割、第 95 回日本生化学会大会、名古屋、11 月 10 日、2022 年

赤山詩織、塩田達也、上西達也、小迫英尊、吉森保、中村修平。オルガネラストレス普遍的・特異的な TFEB 活性制御機構、第 45 回日本分子生物学会年会、幕張メッセ 千葉、11 月 30 日、2022 年

[3-3]成果資料等

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

得られた因子の機能解析をさらに進め損傷リソソーム応答の詳細な分子機構を解明する。またパーキンソン病や動脈硬化などリソソーム損傷を伴う疾患モデルマウスを用いた解析から新規に同定した因子の生理的意義を明らかにする。