

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（奈良県立医科大学）

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。本研究では申請者が同定したこの応答に関わる新規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 HKDC1 の作用機序を明らかにするため、インタラクトーム解析を行い新規制御因子の探索と機能解析を行なった。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 STK38 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
リソソーム損傷後のリソソーム新生を担う転写因子 TFEB の下流のターゲットとしてヘキソキナーゼファミリーの一つ HKDC1 を新たに同定し、この作用機序解明を進めた。本共同研究で行なった HKDC1 のインタラクトーム解析等から、HKDC1 はヘキソキナーゼとしての働きとは独立して、傷ついたミトコンドリアおよびリソソームの除去や修復を担うことが分かった。またこの HKDC1 による異種オルガネラ恒常性の維持が細胞老化の抑制に必須の働きを

持つことが明らかとなった(Cui et al., *PNAS*, 2024)。また、傷ついたリソソーム膜の修復を担う因子としてキナーゼである STK38 を同定していたが、その作用機序が不明であった。本共同研究によりリン酸化プロテオミクスを実施し、STK38 によってリン酸化を受け、膜修復を担う因子 DOK1 を同定した。STK38 による DOK1 を介した損傷リソソーム膜修復が個体や細胞老化の抑制にも必須な働きを持つことが明らかとなった(Ogura et al., *EMBO Rep*, 2023)。

[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、感染症などリソソーム損傷を伴う多くの疾患あるいは個体や細胞老化への関与が示唆されており、今後本応答経路の理解が進むことで、これら疾患の新たな治療法確立、老化抑制のシーズ創出につながる可能性がある。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表

1. Cui, M., Yamano, K., Yamamoto, K., Yamamoto-Imoto, H., Minami, S., Yamamoto, T., Matsui, S., Kaminishi, T., Shima, T., Ogura, M., Tsuchiya, M., Nishino, K., Layden B., Kato, H., Ogawa, H., Oki, S., Okada, Y., Isaka, Y., Kosako, H., Matsuda, N., *Yoshimori, T., *Nakamura, S. HKDC1, a novel target of TFEB, is essential to maintain both mitochondrial and lysosomal homeostasis, preventing cellular senescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 121, e2306454120, (2024)

2. Ogura, M., Kaminishi, T., Shima, T., Torigata, M., Bekku, N., Tabata, K., Minami, S., Nishino, K., Nezu, A., Hamasaki, M., Kosako, H., *Yoshimori, T., *Nakamura, S. Microautophagy regulated by STK38 and GABARAPs is essential to repair lysosomes and prevent aging. *EMBO Rep*, e57300, (2023).

[3-2] 学会発表

- 中村修平「TFEB 依存的・非依存的ポストリソソームシグナルによる個体および生殖寿命制御機構」学術変革領域研究 B 領域会議 (北海道大学 薬学部) 2023 年 12 月 19 日
- 中村修平「オートファジー・リソソーム分解系の制御機構と老化における役割」大阪大学 循環器内科 セミナー 2023 年 12 月 13 日
- 中村修平「オートファジー・リソソーム分解系による老化抑制機構の解明」第 13 回腎不全研究会 指定公演 (東京、日比谷国際ビル コンファレンス スクエア) 2023 年 12 月 9 日
- 中村修平「オートファジーによる寿命・老化制御メカニズム」第 3 回日本オートファジーコンソーシアムシンポジウム (神奈川、資生堂グローバルイノベーションセンター) 2023 年 11 月 22 日
- 中村修平「リソソーム恒常性維持の分子機構と細胞老化における役割」第 96 回日本生化学会大会 シンポジウム (福岡、福岡国際会議場) 2023 年 10 月 31 日
- Shuhei Nakamura, “Molecular Mechanisms Maintaining Lysosomal Homeostasis and Its Roles in Aging” Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Webinar Series 2023 年 9 月 26 日
- 中村修平「オートファジー・リソソーム分解系の制御機構と老化・寿命制御における役割」第 22 回日本メンズヘルス医学会シンポジウム (東京、早稲田大学) 2023 年 9 月 9 日
- Shuhei Nakamura, “Microautophagy is essential to repair damaged lysosomes and prevent aging” Gordon Research Conference, Biology of Aging, Spain, July 2-7, 2023
- 中村修平「リソソーム恒常性維持の分子機構と老化における役割」第 75 回 日本

[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。