



研究領域名 **ポストリソソーム生物学：分解の場から始まる高次生命現象の理解**

大阪大学・高等共創研究院・准教授

なかむら しゅうへい
中村 修平

領域番号： 21B306 研究者番号：00510611

【本研究領域の目的】

リソソームは内部に多種の消化酵素を持ち、細胞内外成分の分解を担う酸性オルガネラである。細胞外や細胞膜成分はエンドサイトーシス経路により、細胞内成分はオートファジー経路によって目的地であるリソソームへ運ばれ分解される。従来これら分解経路の研究では、リソソームへの物質輸送のメカニズム解明に焦点が置かれ、事実この数十年でその理解は飛躍的に進んだ(図1)。しかし、これまで一般的に知られている細胞内分解機構としての役割はリソソーム本来の機能のほんの一部にしか過ぎないのかもしれない。実際、最近の相次ぐ発見から、リソソームの分解産物や多彩なリソソーム構成要素が細胞内、細胞・組織間での情報伝達に積極的に関与することで細胞・個体の恒常性維持を担うことが明らかになりつつある(図1)。すなわち、生物は物質をリソソームに運んだ後のプロセス、‘ポストリソソーム’も細胞・個体の生存戦略の一部に組み込んでいると考えられるが、そこで働くシグナルの実体や作用機序の全容の理解にはまだ程遠い状況にある。本研究では、高次生命現象の中でもポストリソソームの関与が示唆され始めている寿命・老化制御機構に着目し、ポストリソソームシグナルの解明を通して、リソソームを単なる分解産物の終着点とする既存の概念を根本から転換し、多くの生命現象の起点とする新たな研究領域、「ポストリソソーム生物学」の創成につなげる。

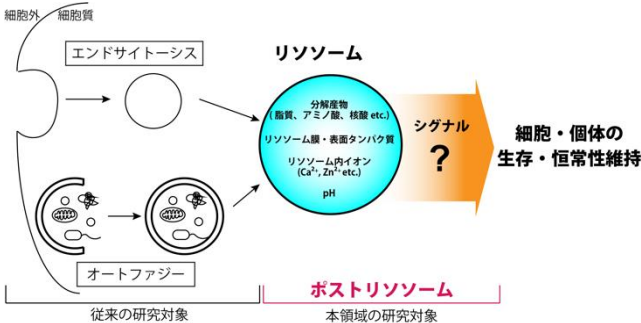


図1 本研究領域の研究対象

【本研究領域の内容】

本研究領域では、オートファジー・リソソーム、寿命・老化研究、脂質生物学分野の若手研究者からなる4班を組織し、線虫、ショウジョウバエ、ターコイズキリフィッシュ、哺乳類培養細胞を用い、個別の計画研究と領域融合研究によりポストリソソームシグナルの実体・作用機序解明を通して寿命・老化メカニズムの核心に到達することを目標とする。リソソ

ーム機能改変モデルを用い、遺伝学的アプローチ(A01 阪大・中村)とマルチオミクス解析(C03 東工大・藤田)により新規のポストリソソームシグナルを同定する。ポストリソソームシグナルの有力候補の一つである脂質については新規の脂質プローブ開発とリポドミクス解析を組み合わせ、優先的に解析を進める(B02 東大・西村)。個体老化においては組織間のコミュニケーションの理解が特に重要となることから、ポストリソソームシグナルを担う組織の特定とこれを起点とした組織間コミュニケーションを明らかにする(C03 東工大・藤田)。寿命・老化は遺伝子による内的要因に加え、環境など外的要因によって強く影響を受ける。寿命・老化と密接に関連し、内的要因と外的要因のインターフェースに位置する腸内細菌叢に着目し、ポストリソソームシグナルとのクロストークを明らかにする(D04 阪大・阿部)。同定した新規ポストリソソームシグナルの普遍性を線虫、ショウジョウバエ、ターコイズキリフィッシュ、哺乳類培養細胞を用いた領域内連携によって明らかにする。

【期待される成果と意義】

超高齢化社会に直面する先進諸国において健康寿命の延伸は喫緊の課題であり、ヒトにおいて老化の抑制を真に実現するには栄養因子などの環境的要因も含めた老化・寿命制御の確固たる分子メカニズムの理解が不可欠である。本研究領域によるポストリソソームシグナル実体・作用機序とその普遍原理の解明はこの大きな謎に迫れる可能性があり、健康寿命延伸の実現に向けた新たな手法確立の基盤となるだろう。さらに、リソソームを起点としたシグナル伝達は老化・寿命制御に限らず多くの生命現象に密接にリンクすると考えられる為、ポストリソソームの理解の促進は生命科学ほぼ全域の水準向上につながることを期待される。

【キーワード】

ポストリソソーム生物学: リソソームの分解産物や多彩な構成要素を起点としたシグナルが介在する生命現象を扱う学問。

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度－5年度
104,800 千円

【ホームページ等】

<https://post-lysosome.jp/>
shuhei.nakamura@fbs.osaka-u.ac.jp