

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	光応答シャペロンの創成と生体内液液相分離の操作		
研究テーマ (英文)	Design of opto-chaperone for manipulation of liquid-liquid phase separation		
研究期間	2019年～2021年	研究機関名 北海道大学 / 徳島大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	齋尾 智英
		(カタカナ)	サイオ トモヒデ
		(英文)	Tomohide Saio
	所属機関・職名	徳島大学先端酵素学研究所・教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	森 英一朗
		(カタカナ)	モリ エイチロウ
		(英文)	Eiichiro Mori
	所属機関・職名	奈良県立医科大学医学部・准教授	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

タンパク質などの生体分子が、比較的弱く流動的な相互作用によって集合し、周囲から隔離された環境を構築する液-液相分離 (LLPS) 現象は、生体内における分子の機能発現メカニズムを理解する上での鍵を握る要素として期待を集めている。さらに、LLPSの制御破綻はタンパク質凝集体やアミロイドの形成へとつながる可能性も示唆されており、神経変性疾患の分子病態の理解や治療法・予防法の確立の観点からも注目を集めている。ここで、LLPSの制御において重要な役割を担うのが「相分離シャペロン」であり、相分離シャペロンによって相分離タンパク質の分子集合が適度に抑制され、LLPS形成・解消のバランスが保たれると考えられている。LLPSが適切に制御されることによって、遺伝子発現やシグナル伝達などの様々な生命活動が駆動されると考えられるが、そのメカニズムは明らかにされていない。LLPSは細胞内タンパク質の局在や集合といった「状態」の調節によって制御されるため、従来の分子生物学において多用される発現量制御のみでは、その機能との相関やメカニズムについて十分に追跡することが困難である。

そこで本研究では、相分離シャペロンに着目し、光によって生体内の特定の部位の相分離を制御するツールの開発に取り組んだ。具体的には、構造生物学的研究によって相分離シャペロンの作用機序を解明するとともに、相分離シャペロンの機能を光によって制御するツールの開発に取り組んだ。これまでに、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に関連する相分離シャペロンについての解析から、ALS関連の毒性因子によって相分離シャペロンの機能が阻害されるメカニズムを明らかにした。さらに、別のシャペロンについて、その機能を光によって操作するツールを開発し、相分離の光操作が可能であることを実証した。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers.				
	著者名	Nanaura H. et al.	雑誌名	Nat. Commun.		
	ページ	5301	発行年	2021	巻号	12
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Liquid-liquid phase separation (LLPS), in which proteins and other biomolecules assemble through relatively weak and fluid interactions to create an isolated environment, is expected to play a key role in understanding the mechanisms of molecular function in vivo. Furthermore, it has been suggested that LLPS dysregulation is related to neurodegenerative diseases. Several “LLPS chaperones” are reported to keep a balance between LLPS formation and deformation. However, the detailed mechanism of LLPS regulation has been poorly understood.

In this study, we focused on LLPS chaperones and aimed to develop a tool to control the phase separation of specific regions in the cell by light. Specifically, we focused on LLS chaperone associated with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and have revealed the mechanism how the ALS-related toxic factors inhibit the function of the LLPS chaperone. Furthermore, we developed a tool to manipulate the function of another chaperone by light, and demonstrated that optical manipulation of phase separation.