

生命と化学

2021 年度採択研究代表者

2022 年度

年次報告書

遠藤 瑞己

東京大学 大学院理学系研究科

助教

超音波による細胞間シグナル伝達の熱遺伝学的制御

研究成果の概要

本年度は、加熱時の細胞への影響評価、熱遺伝学的解離・結合モジュールの開発、およびタンパク質分泌を加熱により誘導するシステムの構築を行った。加熱時の細胞への影響について、インスリンシグナルを代表的なモデルとして、各種細胞における各タンパク質のリン酸化レベルを指標に評価した。結果、長時間 40°C を超える温度で加熱する場合にはシグナルへの影響が顕著であった一方、短時間で 40°C 以下の加熱であればリン酸化レベルは変動しないことが明らかとなった。そこで、熱遺伝学的解離モジュールの開発において、より生体組織への影響が少ないと考えられる 40°C での加熱時の二量体形成効率の変化を再評価した。架橋剤には、アミノ酸組成の影響がより少ないものを選定した。結果、37°C から 40°C への加熱時に、既報の Heterodimer, Homodimer よりも効率よく解離することを確認した。また、開発したモジュールには超音波照射に伴う加熱でも駆動されることが明らかとなった。さらに、開発した Heterodimer, Homodimer モジュールを用いて加熱依存的に標的タンパク質を細胞外に放出するシステムの比較検討を行ったところ、Homodimer モジュールを用いたシステムにおいて 40°C 10 分間の加熱によってタンパク質分泌を誘導できることが明らかとなった。一方で、熱遺伝学的結合モジュールについて、開発した Heterodimer モジュールをベースに、ペプチド-タンパク質間の特異的な相互作用を活用し、候補分子を作成した。架橋剤を用いて二量体形成効率を評価したところ、予備的実験において 37°C から 40°C への加熱で相互作用が増加する候補分子を確認することができた。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Systematic Interrogation of the Temperature Perturbation in the Insulin Signaling Pathway for Optogenetic Stimulation” *Cells* 11(19) 3136-3136 (2022).