

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

小坂元 陽奈

理化学研究所 生命機能科学研究センター
基礎科学特別研究員

内在及び人工アミノ酸センサーの同定と開発

研究成果の概要

本年度は、昨年度に引き続き 1. 非必須アミノ酸チロシンの感知実体を明らかにする、2. 人工チロシンセンサーの開発、の二つの目標のうち、特に 1 の課題を中心に取り組んだ。

チロシン感知メカニズムの解明のために取り組んだゲノムワイドスクリーニングの結果、チロシン欠乏で活性化する ATF4 の制御にスプライシングファクターの関与が示唆された。この結果を受け、ショウジョウバエにおける表現型へのスプライシングファクターの寄与の検証や、チロシン制限時のスプライシングイベントの変化の解析などを行った。現在この成果については論文執筆中である。

また、チロシンに直接結合しうる核内受容体に着目して行ったリガンド・受容体結合アッセイでは、マイクロスケール熱運動を用いた手法を用いることにより、弱いながらも両者の結合を見ることができた。さらに核内受容体のチロシン結合部位への点変異の導入、あるいは活性を持たない類似リガンドとチロシンとの比較により、チロシン特異的な結合パターンが見られるであろうことが推測された。しかし、ATF4 と核内受容体の直接的な相互作用については見ることができず、ATF4 制御機構については未知の点が残されている。核内受容体の機能やその ATF4 との関係について着目し、ショウジョウバエの生理学的変化への影響について解析を続けているところである。

一方で、チロシンがもたらす生理的影響についての解析もより詳細に進めている。チロシン制限によりショウジョウバエ成虫の寿命が延長するという現象や、発生期(ショウジョウバエ幼虫期)のチロシンが成虫の寿命を制御するという現象について、チロシン感知機構の関与も含め、そのメカニズム解明に取り組んでいる。

目標 2 の人工チロシンセンサーの開発のために取り組んでいる RNA aptamer によるチロシンイメージングについては、ポジティブコントロールのチロシンセンサーを UAS プロモーターで過剰発現させるところまで検討を進めている。

【代表的な原著論文情報】

1. Kosakamoto, H., Miura, M., and Obata, F. Epidermal tyrosine catabolism is crucial for metabolic homeostasis and survival against high-protein diets in *Drosophila*. *Development*, **151**(1), dev202372, (2024).
2. Kosakamoto, H., Obata, F., Kuraishi, J., Aikawa, H., Okada, R., Johnstone, N. J., Onuma, T., Piper, D. W. M., and Miura, M. Early-adult methionine restriction reduces methionine sulfoxide and extends lifespan in *Drosophila*. *Nat. Commun.*, **14**:7832. (2023)