

生命現象と機能性物質  
2022 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

藤原 悠紀

大阪大学 大学院連合小児発達学研究科  
助教

新規細胞内分解経路を介した老化制御の研究

## 研究成果の概要

細胞内構成因子の合成と分解のバランスは生体の恒常性において厳密に制御される必要がある。リソソームは細胞内最大の物質分解の場であり、生体高分子のリソソーム分解の破綻は神経や筋を中心に多くの疾患の原因となることが知られている。採択者(藤原悠紀)はこれまで、核酸やタンパク質をリソソームが内腔へと直接運び込み分解する新たな仕組みを発見し、このようなリソソームによる高分子の直接取り込み経路を ”direct-uptake-via/through-membrane-protein” (DUMP) と新たに定義し、報告している。DUMP においてはリソソーム膜タンパク質 SIDT2 が基質核酸およびタンパク質の取り込みを担うと考えられる。

採択者らはこの以前に DUMP のうち RNA・DNA の取り込み・分解をそれぞれ”RNautophagy”、”DNautophagy”と名付け報告していた。RNautophagy、DNautophagy においては SIDT2 に加え別のリソソーム膜タンパク質 LAMP2C が核酸受容体として働く。採択者は LAMP2C と SIDT2 が共に自然免疫応答反応の下流として惹起されること、そしてそれらがウイルス由来分子の分解を通じてウイルス増殖に抑制的に働きうることを見出し、現在筆頭著者 兼 共責任著者として論文を投稿中である (Fujiwara et al., RNA Biol., under revision)。

また、2022 年度はこの他に 3 報、共著者として原著論文が出版されている。加えて DUMP ないしは SIDT2 を惹起する因子を網羅的に解析するための実験系の立ち上げや、阻害剤等の化合物を用いた個別のシグナル伝達経路と DUMP/SIDT2 の関係に関する検討を継続中である。

採択者は 2022 年度、これらの研究やこれまでの DUMP の研究について、第 2 回日本医学会連合 Rising Star リトリート(招待)や第 31 回日本病態生理学会 ビジヨナリーシンポジウム(招待)などで発表を行った他、計 4 報の総説を執筆・出版した。さらに採用者は 17th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry および The Joint Meeting of International Society for Neurochemistry and European Society for Neurochemistry での招待口演が決定した他、所属する日本神経化学会や日本脳科学会の奨励賞など、複数の賞を受賞した。

### 【代表的な原著論文情報】

1) “Nucleic acid uptake occurs independent of lysosomal acidification but dependent on ATP consumption during RNautophagy/DNautophagy”, Contu V.R., Sakai R., Fujiwara Y., Kabuta C., Wada K., Kabuta T., Biochem. and Biophys. Res. Com., 644, 105-111, 2023.