

令和4年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		自然免疫応答に関わるゴルジ体膜脂質ドメインの動態解析		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	東北大学大学院生命科学研究科 細胞小器官疾患学教室	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授・田口友彦		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	東北大学大学院生命科学研究科	/	/
	職名・氏名	研究員・朽津芳彦		○
	所属	東北大学大学院生命科学研究科	/	/
	職名・氏名	博士学生・高橋花乃子		○
	所属	東北大学大学院生命科学研究科	/	/
	職名・氏名	博士学生・見目悠		○
受け入れ教員	職名・氏名	教授・田中一馬		
概要 (100～150字程度)		本研究は、細胞質 DNA 応答性自然免疫分子 STING の活性化に必要なゴルジ体脂質ドメインの機能の解明を目的とする。本年度は、脂質ドメインを構成する脂質の分布と量が STING の活性化にどのような影響を及ぼすかに焦点を当て研究を進めた。		
研究目的 (300字程度)		申込者の田口は、細胞質 DNA 応答性自然免疫分子 STING の活性化には、STING のパルミトイル脂質修飾およびゴルジ体のスフィンゴミエリンが必要であることを明らかにした (Mukai et al., Nat Commun 2016)。これらの知見から、スフィンゴミエリンが形成するゴルジ体脂質ドメインが、パルミトイル化修飾を受けた STING のクラスター化を促し、STING の活性化を引き起こしているものと想定している。本研究では、スフィンゴミエリンを含有するゴルジ体脂質ドメインを種々の脂質関連プローブにより可視化し、これまでの生化学的アプローチでは問うことができなかった STING の活性化に必要なゴルジ体脂質ドメインの動態および物理的な特性を明らかにすることを目的とする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		我々は、ラフトドメインに含まれる脂質との関連性を見出したこと (Mukai et al., Nat Commun 2016) をきっかけに、ゴルジ体膜におけるラフト脂質と STING クラスター化に関連性に関わる研究として同プログラムを複数年に渡り利用している。令和2、3年度に、膜状態 (膜の脂質充填密度) と STING クラスター化の相関の解析を、令和3、4年度ではラフト脂質のコレステロールと STING の分布の解析を中心に進めた。解析を進める上で生細胞においてゴルジ体膜などの細胞内小器官上に存在するコレステロールの可視化が重要であったが、技術的に困難であった。しかし、共同利用プロ		

	<p>グラムにより令和3年度にコレステロール可視化プローブ (iD4H) の共同開発に成功して以降、このプローブの導入がブレークスルーとなり、解析が飛躍的に進展した。令和4年度はこのプローブに関する実験を協議するため、脂質イメージングを専門とする田中研究室の岸本助教と複数回に渡る議論 (web 会議、合計3回、) を行った。また、令和5年2月に田口と研究分担者3名が研究所に訪問し、関連実験の実施と議論を行った。</p> <p>研究は前年より継続して、プローブが示す結合試験の生化学的解析 (北大グループ) と動物細胞を用いた顕微鏡観察などの細胞生物学的解析 (東北大グループ) を行う二軸体制で進めた。コレステロールと STING の分布に強い相関が観察されたことから、令和4年度では薬理的処理などの実験について協議し、その議論をもとに進めた超解像顕微鏡による解析により STING のクラスター化とコレステロールの関連性が示された。また、iD4H でゴルジ体膜に観察されるコレステロールドメインと膜の脂質充填密度の関係性についても協議し、この議論に基づいて実験系を確立し、解析している。</p> <p>これまでの共同利用プログラムで得られた成果をもとに、STING 活性化における脂質の機能を論文にまとめ、投稿している。令和5年度では、田中研究室との協議を継続し、論文の査読対応に関する実験や議論を行う予定である。また、継続した研究からさらにもう一報、誌面発表が行えるように準備を進めている。共同利用プログラムの継続により、次の論文投稿に必要なデータを取得するための協議を進める。</p>
成果	<p>【学会報告】 田口友彦、膜リン脂質によるマイクロオートファジー制御、第65回脂質生化学会、熊本、2023年6月9日</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF入力のこと</p> <p>【新聞報道】</p>