

領域代表者	名古屋工業大学・大学院工学研究科・准教授
	氏原 嘉洋 (うじはら よしひろ) 研究者番号:80610021
研究領域情報	領域番号：23B305 研究期間：2023年度～2025年度 キーワード：しなやかさ、膜脂質、細胞骨格、イオンチャネル、ストレス応答

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の全体像

本領域では、細胞が様々なストレスに対峙し変容する能力を『しなやかさ』と定義し、細胞のしなやかさの定量化と生理的意義の明確化を目指す「しなやかさ生物学」創成のための学術変革研究を行う。例えば、心臓は、血圧などの血行力学負荷(ストレス)に適応して、自身の構造や機能を最適化することが知られている。このような心臓のしなやかさは、心臓の拍動を担う筋細胞のしなやかさに支えられている。これまで、細胞のしなやかなストレス応答の鍵は、刺激受容から転写因子活性化に至る細胞変容(再構成)過程に存在すると考えられてきた。しかしながら、細胞を取り囲む細胞膜の主要構成因子である膜脂質や細胞内外の力学変化を感知する機械受容チャネルに着目した我々の研究から、個体や組織のしなやかなふるまいは、刺激受容の前に存在する可塑性に富むホットスポット(膜臨界場)のダイナミクスに支えられている可能性が明らかになってきた。本領域では、細胞骨格・接着斑・脂質・イオン環境などの分子レベルの動的不安定性を定量化することで膜臨界場の実像を解明し、膜臨界場が刺激受容を含む細胞のしなやかさを制御する仕組みを明らかにすることを旨とする。

膜臨界場より迫る「しなやかさ生物学」の創成

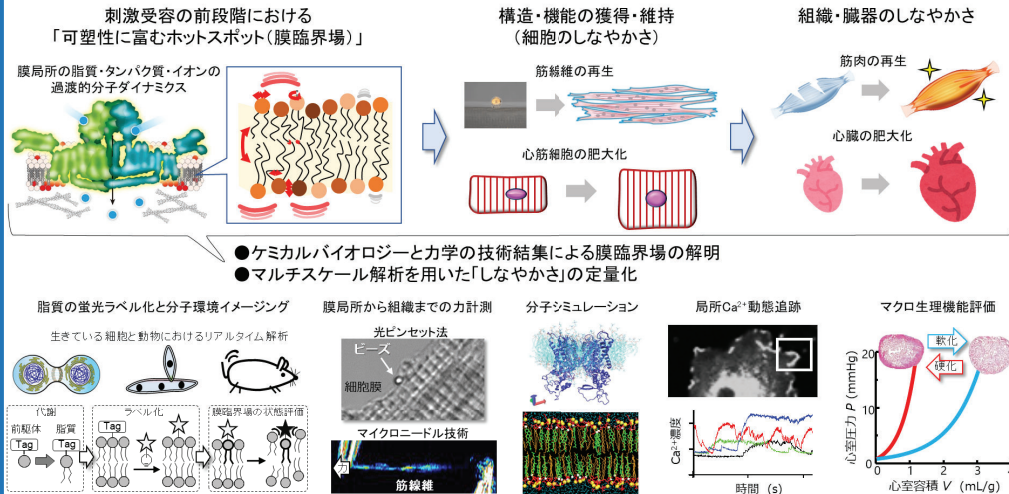


図1 膜臨界場が様々なストレスに対峙し変容する能力(しなやかさ)を制御する仕組みの解明

●領域を構成する計画班と実施内容

A01班：膜臨界場の力学的定量化と特殊膜構造に依存したしなやかさの評価

膜臨界場の実像を力学的な側面から明らかにし、膜臨界場が生命のしなやかさを支える仕組みの解明を目指す。

A02班：膜脂質の局所変動を可視化する膜臨界場イメージング技術

動的な生体分子群から構成される膜の過渡的な状態の観測を通じて、膜臨界場の挙動と細胞機能の関連に迫る。

A03班：膜脂質による細胞応答のしなやかさ制御

細胞が膜脂質の組成と分布を自ら制御することにより、細胞・組織・器官の機能をしなやかに統御する機構の解明を目指す。

A04班：しなやかさメディエーターTRPV2による膜臨界場制御を介した心臓しなやかさ維持

合体体形成機構の解明を通じて、血行動態負荷にしなやかに対応する心臓ポンプの維持のしくみの理解に迫る。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●「しなやかさ生物学」の創成

本領域研究は、刺激受容前の膜臨界場が、細胞のしなやかさを決定するというコンセプトの提唱を通して「しなやかさ生物学」の創成を目指す。本領域の到達目標は、機械受容チャネルや膜脂質による膜臨界場形成のしくみの解明を通して、これがどのように細胞および組織のしなやかさに繋がるか明解な答えを得ることである。同時に、微小な膜臨界場を支える機械受容チャネルや膜脂質が細胞および組織のしなやかさの指標として有用であることを示すことである。

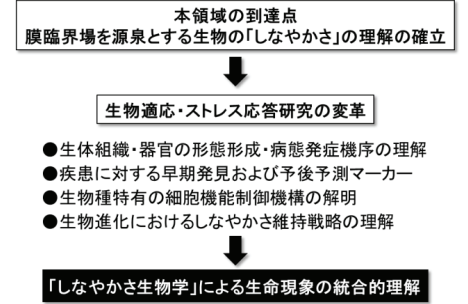


図2 「しなやかさ生物学」創成がもたらす効果

●研究領域の波及効果

本領域によって、刺激受容前の膜臨界場が、細胞のしなやかさを決定する仕組みを解明し、しなやかさの予測・指標を提案できれば、生体組織・器官の形態形成・病態発症機序(発生生物学・再生生物学・生体医学・医学・薬学)の理解はもとより、疾患に対する早期発見および予後予測マーカーや老年医学・再生医療など病態発症機構の解明などに加え、生物進化や生物多様性の基盤など、これまでとは異なる視点から様々な分野において革新的な新概念をもたらすと期待される。

例えば、本領域で明らかとする骨格筋再生や心筋の成熟を始めとして、脂質動態が著しく変化する受精・骨形成、神経伝達物質の放出・小胞輸送など、膜脂質動態に依存した生命現象全般について、膜臨界場を基軸とした「しなやかさ生物学」の創成により学術変革が期待される。

また、異なる生物種による膜組成の違いや、これまで不明であった生物種特有の細胞機能制御機構、あるいは生物進化におけるしなやかさ維持の戦略の違いなど、様々な生物に対する俯瞰的理解が深まるだろう。さらに、生物のしなやかさの指標を新たに確立することにより、病態予測や再生医療など、医療研究にも質的な転換をもたらす潜在性がある。さらに、本研究で開発されるケミカルバイオロジーを駆使した膜微小領域の可視化技術や脂質操作技術は、広く細胞生物学に貢献するだけでなく、病理を診断、疾病メカニズムを分子レベルで説明できるようになり、しなやかさを指標とした医療に革新的展開が生み出されると考える。

膜臨界場形成に伴い、機械受容チャネルにとどまらず様々な膜タンパク質が影響を及ぼすことが想定される。膜臨界場がもたらす膜タンパク質群の活性制御、すなわち外界からの種々の刺激に端を発する細胞・組織・生体レベルでの、しなやかさがもたらす生命の普遍原理が今後明らかにされるであろう。