

早稲田大学 人間科学学術院 人間科学会 諸費用補助成果報告書 (Web 公開用)

申請者 (ふりがな)	蔡月 (さい ゆえ)
所属・資格 (※学生は課程・学年を記載。卒業生・修了生は卒業・修了年月も記載)	人間科学研究科 健康・生命医科学領域 博士1年
発表年月 または事業開催年月	2024 年 12 月
発表学会・大会 または事業名・開催場所	第29回日本フードファクター学会学術集会
発表者 (※学会発表の場合のみ記載、共同発表者の氏名も記載すること)	蔡月、山田龍、上村美優、山越正汰、Xie Kun、Wang Jinyun、Li Jinjuan、矢野敏史、菊地晴久、久保原禪、原太一
発表題目 (※学会発表の場合のみ記載)	オートファジー制御における細胞性粘菌由来の DIF 誘導体の作用機序の解析
発表の概要と成果 (抄録を公開している URL がある場合、「概要・成果」を記載した上で、URL を末尾に記してください。また、抄録 PDF は別途ご提出ください。なお、抄録 PDF は Web 上には公開されません。)	
<p>【背景および目的】</p> <p>細胞内成分のリサイクリングシステムであるオートファジーは、神経変性疾患やがん、生活習慣病などの様々な疾患の発症予防に機能する。また、モデル生物においてオートファジーを人工的に活性化することで健康寿命を延伸させることが示されており、オートファジーが関与する疾患の治療やアンチエイジングへの応用面からオートファジー活性化剤の開発に期待が高まっている。そこで本研究では、複数の生物活性 (抗腫瘍活性、糖取り込み促進活性、免疫制御活性、抗菌活性など) を有することが報告されている細胞性粘菌由来の分化誘導因子 (differentiation-inducing factor-1: DIF-1) とその誘導体 (DIFs) に着目し、オートファジーに与える影響およびそれらの作用機序を検討した。</p> <p>【方法および結果】</p> <p>オートファジーフラックス可視化蛍光プローブを安定的に発現する HeLa-GFP-LC3-RFP-LC3ΔG 細胞を用い、16種類の DIF 誘導体のオートファジー活性をスクリーニングし</p>	

た。その結果、Bu-DIF-3 と CP-DIF-3 の 2 種の DIF 誘導体がオートファジーを活性化されることが示された。また、タンパク質発現の検証から、この活性はオートファジーの主要な制御因子である mTORC1 シグナルとは異なる経路によることが示唆された。次に、RNA-seq を用いた遺伝子発現の網羅的解析と生物機能の包括的解析を行った結果、Bu-DIF-3 と CP-DIF-3 はミトコンドリア制御に関連する遺伝子群や AMPK シグナルへ関連する遺伝子群の発現に影響することが示唆された。さらに、キナーゼアレイを用いた解析により、GSK-3 の関与を示唆する結果も得られた。

【考察・結論および今後の課題】

本研究から Bu-DIF-3 と CP-DIF-3 がオートファジーを活性化することが明らかとなった。これらの作用機序としてミトコンドリアが関わるエネルギー代謝との関係が示唆された。さらなる作用メカニズムの詳細を明らかにすることにより、オートファジーやエネルギー代謝を標的とした有用シーズとなることが期待される。