

## 光でタンパク質の「凝縮」と「溶解」を 自在に操る新技術を開発

～ALS やアルツハイマー病などの治療法開発を加速する技術基盤～



### <ポイント>

- ・ 光を照射するだけで、細胞内外におけるタンパク質の凝縮体（液滴）の形成と解消を、繰り返し切り替えられるツール「OptoChaperone（オプトシャペロン）」を開発しました。
- ・ 従来、一度形成された「液滴の解消」は困難でしたが、分子シャペロンと呼ばれる生体分子の機能と光技術を融合させることで、液滴状態の可逆的切り替えを実現しました。
- ・ 疾患関連タンパク質の凝縮状態制御に成功したことで、凝縮状態の解消不全が引き起こす筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの発症メカニズムについて理解が進み、治療法開発につながることを期待されます。

### <報道概要>

細胞内では、タンパク質が液滴状に凝縮する相分離現象によって、様々な働きが調節されています。一方で、この凝縮状態を適切に解消できなくなると、異常な凝集が発生します。この凝縮制御破綻（はたん）と凝集の関係は、多くの神経変性疾患の発症過程として注目されています。徳島大学先端酵素学研究所の齋尾智英教授、松崎元紀助教、徳島大学大学院医学研究科の Do Thanh Tuan 大学院生らの研究グループは、光照射によってタンパク質液滴形成と解消を自在に操作できる「OptoChaperone（オプトシャペロン）」を開発しました。この技術の特徴は、発症過程の理解に不可欠でありながらも、これまで難しかった「できた液滴を解消する」操作を可能にした点です。この「可逆的な操作」は、相分離状態の維持・解消と病的凝集との因果関係に関するより詳細な解析を実現します。将来的には筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの発症メカニズムの解明や、新たな治療法開発の加速が期待されます。本成果は、2026（令和8）年4月20日付けで『Journal of the American Chemical Society（JACS）』のオンライン版に掲載されました。

## **研究の背景**

細胞は環境変化に応じて、生物学的相分離（液-液相分離）<sup>※1</sup>と呼ばれる分子集合現象によって、タンパク質凝縮体（液滴）を形成し、ストレス応答やシグナル伝達など多くの生体機能を調節することが知られています。この液滴の制御機構が破綻すると、凝縮状態が解消されず、異常な凝集<sup>※2</sup>が起これ、ALS やアルツハイマー病など様々な神経変性疾患<sup>※3</sup>を引き起こすと考えられています（図 1）。しかしながら、タンパク質液滴の形成から機能発現に至る過程や、タンパク質液滴の制御破綻から異常凝集が発生し細胞毒性をきたすメカニズムは未解明です。これらの解明のため、細胞レベルの時空間的制御に有利な光を用いて、タンパク質液滴形成を人工的に誘導する光遺伝学ツールが複数開発されてきました。しかし、その多くは液滴形成の誘導を主目的として設計されていたため、一度形成された液滴を解消させることが困難でした。

## **今回の取組**

本研究では、実際の細胞の中で不良タンパク質の凝集を抑制する機能をもつ分子シャペロン<sup>※4</sup>の一つ「Trigger Factor (TF) シャペロン」に着目しました。この TF を、受けた光の波長によって立体構造が変化するアゾベンゼン誘導体で修飾し、フタのように働くタンパク質 (lid protein) を融合させることで、OptoChaperone を開発しました。可視光 (450nm) を照射すると、フタが開いてシャペロンが活性化 (ON 状態) し、標的タンパク質の液滴状態を解消 (溶解) させます (図 1)。一方、紫外 (UV) 光を照射すると、フタが閉じてシャペロンの機能が不活性化 (OFF 状態) し、液滴形成が許容されます。実際に、ALS の病態に関連するタンパク質である FUS や TDP-43 及びストレス応答因子である HSF1 に対して本ツールを用いたところ、化学物質の添加や標的タンパク質自体の遺伝子改変を行うことなく、光の切り替えだけで可逆的に液滴の形成と解消を操作できることが明らかとなりました (図 2)。さらに細胞内の実験から、OptoChaperone による凝縮制御が、熱ストレス下における細胞の生死決定 (生存率) を左右することも分かりました。

## **今後の展開**

ALS やパーキンソン病、アルツハイマー病など種々の神経変性疾患は、体内で構造異常タンパク質の凝集体が過剰に蓄積することで引き起こされることが知られています。一方で、これらの疾患関連タンパク質は、可逆的に相分離液滴を形成・解消することで機能し、生命の恒常性維持などの役割を果たすことも分かっています。本研究で開発した、タンパク質の液滴形成・解消を光によって操作する技術は、生命システムや疾患のメカニズム解明など、様々な研究に応用できる可能性があります。そのため、本研究の成果は、生命科学分野、生体分子工学分野の発展に貢献するだけでなく、将来的に神経変性疾患に対する創薬分野にも寄与すると期待されます。

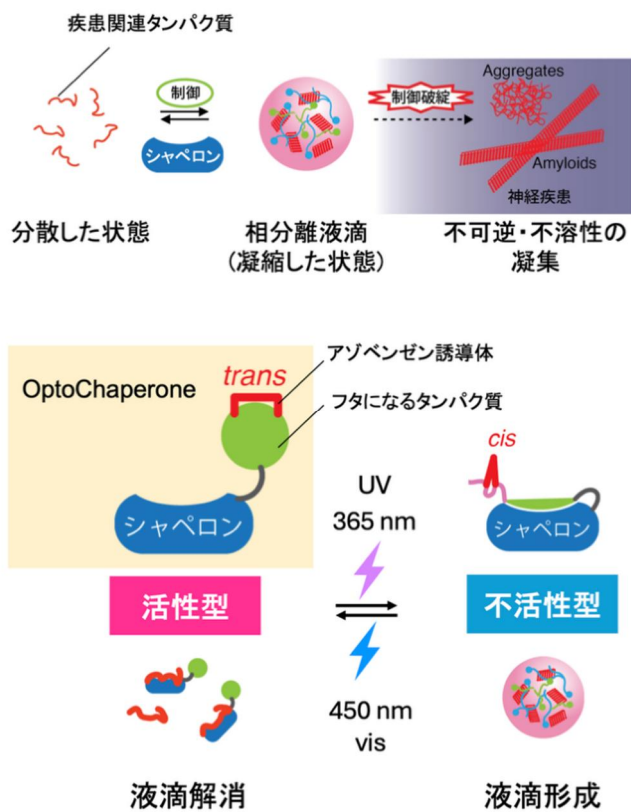


図 1. OptoChaperone の概念図

上図：

タンパク質の相分離液滴制御に関する概念図。神経変性疾患に関係するタンパク質の多くは、細胞内で分散した状態と、凝縮し相分離液滴を形成した状態を切り替えながら機能する。その制御が破綻すると、不可逆かつ不溶性の凝集体が形成される。神経変性疾患においては、このような不溶性凝集体の形成が疾患のメカニズム解明の鍵として注目されている。

下図：

OptoChaperone の設計。アゾベンゼン誘導体で修飾したタンパク質をフタとしてシャペロンに連結することで OptoChaperone を作製した。可視光 (450nm) をあてるとフタが開き、OptoChaperone は活性型になる。UV 光 (365nm) をあてるとフタが閉じ、OptoChaperone は不活性型になる。

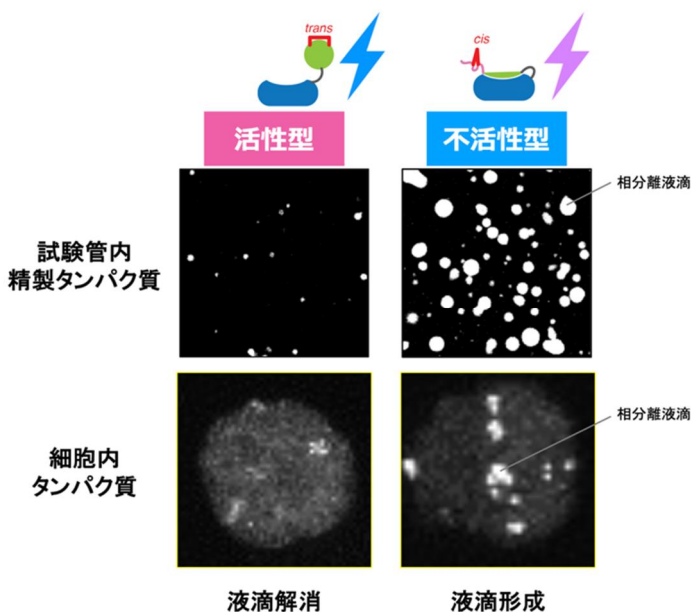


図 2. OptoChaperone による相分離液滴の操作  
試験管内及び細胞内にて、タンパク質の液滴の形成・解消を操作可能であることを示した。可視光照射によって OptoChaperone を活性型にした条件では液滴の形成が抑制され、UV 光照射によって OptoChaperone を不活性型にした条件ではより多く、大きな液滴が形成された。

## 【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP24K18063、JP20K15969、JP22H04847、JP22K15278、JP23KK0105、JP19K06504、JP19H04945、JP20H03199、JP20KK0156、JP22H02560、JP22K18361、JP23H05470、JP23H01995、JP23K23824、JP25K02217、JP21H05094、JP21H05093、JP19H05769）、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業（JP22ek0109437h0003、JP25ek0109642h0003、JP24wm0425004h0004）、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR204W）、JST 先端国際共同研究推進事業（ASPIRE）（JPMJAP2526）、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING）（JPMJSP2113）及び文部科学省「若手研究者戦略的育成プログラム」HIRAKU グローバルプログラムの支援を受けて実施されました。

また、アステラス病態代謝研究会、上原記念生命科学財団、日揮・実吉奨学会、武田科学振興財団、住友財団、千里ライフサイエンス振興財団、中島記念国際交流財団、旭硝子財団、公益信託「生命の彩」 ALS 研究助成基金、加藤記念難病研究助成基金、持田記念医学薬学振興財団、キヤノン財団、JKA、内藤記念科学振興財団、せりか基金のご支援もいただきました。

## 【用語説明】

※1) 生物学的相分離（液-液相分離）：細胞内でタンパク質や RNA などの生体分子が自発的に凝縮し、周囲の環境とは異なる液滴状の区画を一過的に形成する現象です。この液滴は、膜を持たないものの、細胞内を区画化することから「非膜オルガネラ」とも呼ばれ、ストレス応答やシグナル伝達などの生体機能を効率的に調節する場として注目されています。

※2) 凝集：タンパク質が正常な構造を失い、互いに不可逆的に結合して塊（凝集体）を形成する現象です。相分離による液滴が可逆的で流動性をもつのにに対し、凝集体は固体状で容易には解消されません。特にアミロイド様線維が有名ですが、このような凝集体の蓄積が神経細胞の障害を引き起こし、ALS やアルツハイマー病などの発症に関わると考えられています。

※3) 神経変性疾患：脳や脊髄の神経細胞が徐々に変性・脱落することで、運動機能や認知機能が進行的に失われる疾患の総称です。筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病などが代表的で、多くの場合、異常なタンパク質の凝集が神経細胞内に蓄積することが共通の特徴として知られています。

※4) 分子シャペロン：細胞内でタンパク質が正しい立体構造に折りたたまれるのを助けたり、異常な構造をもつタンパク質の凝集を防いだりする「介添え役」のタンパク質です。近年では、このような凝集体形成の抑制だけでなく、凝縮体の解消にも関与することが分かってきました。本研究では、細菌がもつ Trigger Factor（TF）シャペロンを基盤として利用しています。

【論文情報】

タイトル :

OptoChaperone - A biohybrid tool for regulating protein condensates in cells and in vitro  
(オプトシャペロン - 細胞内と試験管内のタンパク質凝縮体を制御するバイオハイブリッドツール)

著者 :

Do Thanh Tuan#, Motonori Matsusaki#, Honoka Ota, Soichiro Kawagoe,  
Hettimudalige Dilini Nisansala, Munehiro Kumashiro, Noriyoshi Isozumi, Hiroyuki Kumeta,  
Yohei Kono, Takeshi Shimi, Koichiro Ishimori, Eiichiro Mori, Satoshi Arai, and Tomohide Saio\*  
(#: 共同筆頭著者、\*: 責任著者)

責任著者 :

徳島大学先端酵素学研究所基幹研究部門分子生命科学分野  
教授 齋尾 智英

掲載誌 : Journal of the American Chemical Society

DOI : 10.1021/jacs.6c04074

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.6c04074>

お問い合わせ先

<研究内容に関すること>

徳島大学先端酵素学研究所基幹研究部門分子生命科学分野

教授 齋尾 智英

電話番号 088-634-6421

メールアドレス saio[アット]tokushima-u. ac. jp

<報道に関すること>

徳島大学先端酵素学研究所事務室

電話番号 088-633-9420

メールアドレス kousojimc[アット]tokushima-u. ac. jp

科学技術振興機構広報課

電話番号 03-5214-8404

メールアドレス jstkoho[アット]jst. go. jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構創発的研究推進部

東出 学信

電話番号 03-5214-7276

メールアドレス souhatsu-inquiry[アット]jst. go. jp

※メールを送信される場合には、[アット]を@に置き換えてください。