



北村 朗

所属・職名 先端生命科学研究院・細胞機能科学分野・講師
 略 歴 2008年3月 京都大学大学院理学研究科
 生物科学専攻 博士課程修了・博士(理学)
 2008-2010年 日本学術振興会特別研究員 PD
 (北海道大学先端生命科学研究院)
 2010-2019年 北海道大学先端生命科学研究院 助教
 2019年～現在 同 講師

【神経変性疾患におけるプロテオスタシス破たん機構の解明】

タンパク質は、ポリペプチド鎖が折り畳む（フォールディングする）ことで機能的な構造を獲得するが、細胞内でフォールディングに失敗したタンパク質は凝集体を形成するなどして、往々にして細胞の恒常性バランスを崩すことが知られている。このようなプロテオスタシスの破たんと呼ばれる現象は、ポリグルタミン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、プリオン病、正常眼圧型緑内障といった神経変性疾患などの原因として着目されており、その原因解明は急務である。

テーマ1：タンパク質の凝集体形成とその毒性

蛍光相関分光法（FCS）、蛍光共鳴エネルギー移動法（FRET）、蛍光寿命イメージング顕微鏡、光活性化型蛍光タンパク質イメージング、光遺伝学ツールなど各種生細胞蛍光イメージング手法を駆使して、細胞内におけるタンパク質の凝集体形成とそれによる毒性発現機構を解析している。また、伝統的な研究方法である分子細胞生物学、生化学、蛋白質科学などに加え、プロテオーム解析などの手法も適時組み合わせることで、多角的な解析を行っている。さらに、哺乳類培養細胞系に加えて線虫を用いた運動解析・寿命解析も行っている。

これまで、ALS 関連 TAR-DNA/RNA binding protein 43 kDa (TDP-43) の凝集体形成機構とプロテオスタシス維持機構について解明した他、伸長ポリグルタミンリピートタンパク質

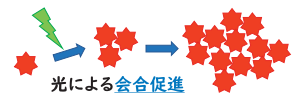
や SOD1 タンパク質の凝集体の毒性について明らかにしてきた。

テーマ2：分光イメージング技術を用いた細胞生物学的問題解明へのアプローチ

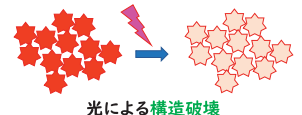
細胞内で多量体化することで下流にシグナルを伝えるタンパク質複合体の形成や解離といった相互作用現象について、拡散計測・FRET といった生物物理学的手法から切り込むことで、時間的・空間的にも詳細でありかつ新規の細胞機能を発見したいと考えている。それらの方法を用いて、もやもや病原因タンパク質である Mysterin の機能解明に貢献した。

タンパク質凝集体の機能二面性解明と人工的形成制御法の確立

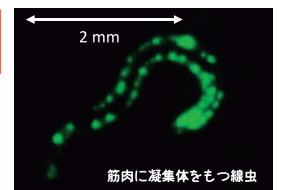
光を使って人為的に凝集体形成を誘導



凝集体構造の光による破壊と機能解析



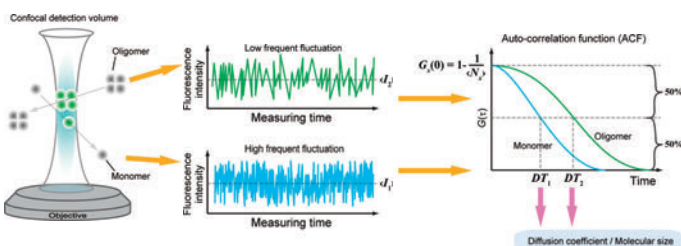
寿命・運動解析→
線虫 (C.elegans) を用いた個体解析



【過去5年間（2021～2026）の業績】

- 1) Short Repeat Ribonucleic Acid Reduces Cytotoxicity by Preventing the Aggregation of TDP-43 and Its 25 KDa Carboxy-Terminal Fragment. Fujimoto A., Kinjo M., *Kitamura A. JACS Au, 4, 3896-3909, 2024
- 2) Hetero-oligomerization of TDP-43 carboxy-terminal fragments with cellular proteins contributes to proteotoxicity. *Kitamura A., Kawashima R., Lyu Y., Sasaki K., Hamada Y., Moriya K., Kurata A., Takahashi K., Briemann R., Bott L.C., Morimoto R.I., Kinjo M. Communications Biology, 7, 743, 2024
- 3) Trans-cis isomerization kinetics of cyanine dyes reports on the folding states of exogenous RNA G-quadruplexes in live cells. Kitamura A., Tornmalm J., Demirbay B., Piguet J., Kinjo M., *Widengren J. Nucleic Acids Research, 51(5), e27, 2023

蛍光相関分光法 (Fluorescence correlation spectroscopy; FCS)の概要



分子の運動速度から分子量を見積もることができる
 かつ、単一粒子の明るさを求められる。

可溶性凝集体(オリゴマー)の迅速な検出に有効