

東京工業大学広報センター長

大 谷 清

オートファジーに必須な因子の作用機構を分子レベルで解明

ー神経変性疾患や肝疾患の創薬につながる成果ー

【要点】

- オートファジーには分解対象をオートファゴソームと呼ばれる膜で包み込む過程が必要
- 膜形成に中心的な役割を果たす因子の作動原理を分子・原子レベルで解明

【概要】

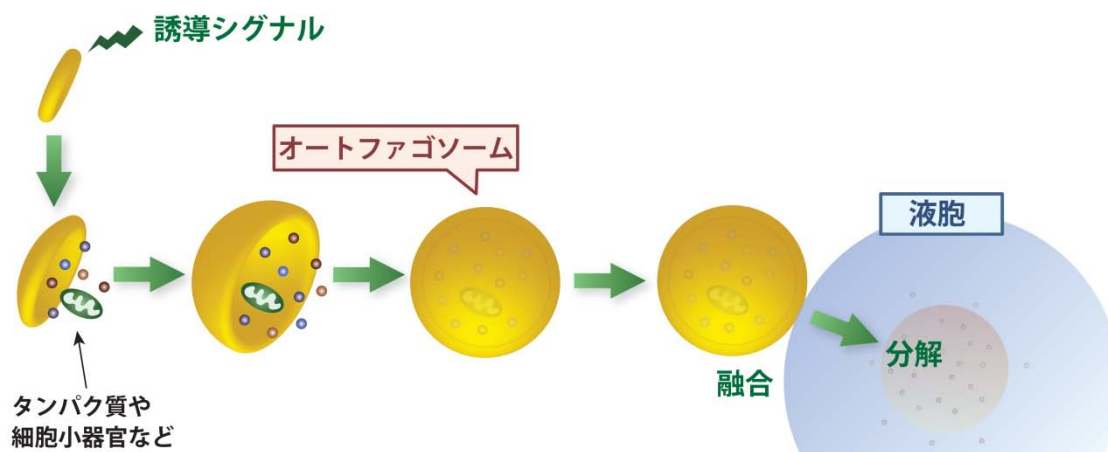
東京工業大学フロンティア研究機構の大隅良典特任教授らの研究グループは、細胞内の主要な分解システムの一つ、オートファジー（細胞の自食作用、用語1）に必須な因子の作用機構を分子・原子レベルで解明した。オートファジーの欠陥が原因とされる神経変性疾患などの予防や治療の創薬に役立つことが期待される。

この成果は4月1日発行の英国科学誌「ネイチャー・ストラクチャル&モレキュラー・バイオロジー（Nature Structural & Molecular Biology）」に掲載された。また研究は文部科学省科学研究費補助金および内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラムの支援のもとで行った。

●研究の背景

細胞が健全であるためには、古くなったタンパク質や細胞小器官を溜めることなく除去し、細胞の中身を新鮮に保つ必要がある。また、細胞を取り巻く環境が変化した場合には、必要に応じてすみやかに中身を作り替えなければならない。それには細胞の構成成分を大規模に分解するシステムが必要不可欠であり、その役割を担うのがオートファジー（用語1）である。

オートファジーは、分解の対象となるタンパク質を一つ一つ分解するのではなく、オートファゴソームと呼ばれる脂質膜の袋で包み込んでひとまとめに分解する。つまり、オートファゴソームによる包み込みはオートファジーによる大規模な分解を達成するのに必須のステップである。



オートファジーの素過程

オートファジーが誘導されると、タンパク質や細胞小器官などを包み込んだオートファゴソームが形成される。オートファゴソームは、内部にさまざまな加水分解酵素を含み、分解をつかさどる細胞小器官である液胞（高等動物ではリソソーム）と融合し、中身が分解される。

オートファゴソームが形成されるには、「Atg8」というユビキチン様タンパク質（用語2）が脂質分子と結合しなければならない。脂質と結合した Atg8 が、オートファゴソームの材料となる脂質膜同士をつなぎあわせることで、膜の袋が形成されると考えられている。

Atg8 と脂質との結合反応は「Atg3」という酵素によって触媒される。また、この反応は、オートファジーに必要なもう一つのユビキチン様タンパク質 Atg12 が Atg5 と結合した「Atg12-Atg5 結合体」によって促進される。しかしながら、Atg12-Atg5 結合体が Atg3 にどのように作用して、Atg8 と脂質との結合反応を促進するのには全く分かっていなかった。

●今回の研究成果

今回、中戸川万智子博士研究員と大隅教授らは、タンパク質の立体構造から得られる情報をもとにして実験を行い、Atg12-Atg5 結合体による Atg3 の活性化のメカニズムを明らかにした。Atg12-Atg5 結合体が存在しない時には Atg3 の立体構造は不活性型となっており、Atg12-Atg5 結合体が Atg3 に作用すると Atg3 の活性中心の立体構造が変化して活性型となることを発見した。この研究

により、オートファジーにおける膜形成を駆動する重要な反応のメカニズムが分子・原子レベルで明らかになった。

●今後の展開

また近年の研究で、オートファジーが十分に機能しないと、神経変性疾患や肝疾患、癌、糖尿病などの原因になることが示唆されている。今回の研究で得られた情報をもとに Atg3 や Atg12-Atg5 結合体をターゲットとした予防薬や治療薬の開発が期待される。

【発表論文】

掲載誌名： Nature Structural & Molecular Biology

論文名： Atg12-Atg5 conjugate enhances E2 activity of Atg3 by rearranging its catalytic site

著者名： Machiko Sakoh-Nakatogawa, Kazuaki Matoba, Eri Asai, Hiromi Kirisako, Junko Ishii, Nobuo N Noda, Fuyuhiko Inagaki, Hitoshi Nakatogawa, Yoshinori Ohsumi

【用語説明】

1. オートファジー：パン酵母から高等動植物に至るまで、真核生物に広く保存されたタンパク質分解システムの一つ。例えば栄養欠乏状態になった時にオートファジーは誘導され、自分自身を一部分解することで①栄養源として活用する②貧環境下で生き残るために細胞の活性を下げる③貧環境下に対応した性質に自らを再構築する—といった生理的な意義が想定されている。また、異常なタンパク質や細胞小器官が生じた場合には、それらを選択的に分解・除去することで、細胞内の品質管理を行う。
2. ユビキチン様タンパク質：ユビキチンは分解すべきタンパク質などの目印としてタンパク質に結合する。ユビキチン様タンパク質とは、ユビキチンと立体構造が類似したタンパク質群の総称であり、ユビキチン様タンパク質が結合することでタンパク質の機能が制御されることが知られている。

【問い合わせ先】

東京工業大学 フロンティア研究機構 特任教授 大隅良典

Email: yohsumi@iri.titech.ac.jp

TEL: 045-924-5113

FAX: 045-924-5121