

報道機関各位

国立大学法人東京工業大学
公益財団法人微生物化学研究会

オートファジー始動装置の構築メカニズムを解明

【要点】

- ひも状タンパク質 Atg13 がオートファジー始動タンパク質同士をつなぎ留め、巨大なオートファジー始動装置を構築することを発見
- 巨大なオートファジー始動装置がオートファジーの初期過程に働くことを解明
- オートファジーの特異的制御剤開発に向けた基盤的知見が確立

【概要】

東京工業大学の太隅良典栄誉教授、山本林特任助教（現・東京大学大学院医学系研究科講師）、微生物化学研究会の野田展生主席研究員、藤岡優子研究員らの研究グループは、栄養飢餓などでオートファジーが誘導されると、ひも状で構造を持たないタンパク質 Atg13 が中心的な役割を担い、5つのタンパク質因子からなる複合体を形成し、さらにタンパク質同士をつなぎ留めることで、オートファジー始動に必要なオートファジー始動に関わる巨大な構造を形成する仕組みを明らかにした。この巨大オートファジー始動装置が形成されることでオートファジーの始動に必要な高いリン酸化^(注1)能と、オートファジーに使われる膜の種となる Atg9 小胞を呼び込む機能が獲得されることを明らかにした。以上の結果から、栄養飢餓によって引き起こされるオートファジー始動のメカニズムが分子レベルで明らかとなり、オートファジー特異的制御剤開発のための基盤的知見を得ることに成功した。研究成果は、米国の生命科学誌「ディベロップメンタル・セル (Developmental Cell)」のオンライン版で7月11日（米国東部標準時）に公開される。

●背景

生物が生きるためには、細胞内において必要な成分を合成するだけでなく、不要なもの、有害なものを分解することも非常に重要である。オートファジーは酵

母からヒトにいたる真核生物において広く保存された細胞内分解システムの一つであり、オートファゴソーム^(注2)と呼ばれる膜構造の新生を通して、栄養源のリサイクルや細胞内で過剰なもの、有害なものを分解することで、生体の健康維持に寄与している。オートファジーの異常は神経変性疾患や癌などの重篤な疾患を引き起こすことが示唆されていることから、オートファジーの活性を人為的に制御できれば、これら重篤な疾病に対する治療や予防への応用が期待される。

出芽酵母においては、Atg1 複合体 (Atg1、Atg13、Atg17、Atg29、Atg31 の 5 つのタンパク質からなる複合体) がオートファジーの始動を担っていると考えられている (図1)。オートファジーは栄養飢餓になると強く誘導されるが、その第一段階として 5 つの因子が互いに結合して 5 者複合体となることがこれまでの研究で明らかになっていた。しかしながらオートファジーが始動するためには 5 者複合体の形成だけでは不十分であり、それが多数集まって巨大なオートファジー始動装置を形成することが必要であることが示唆されていたが、そのメカニズムは不明であった。

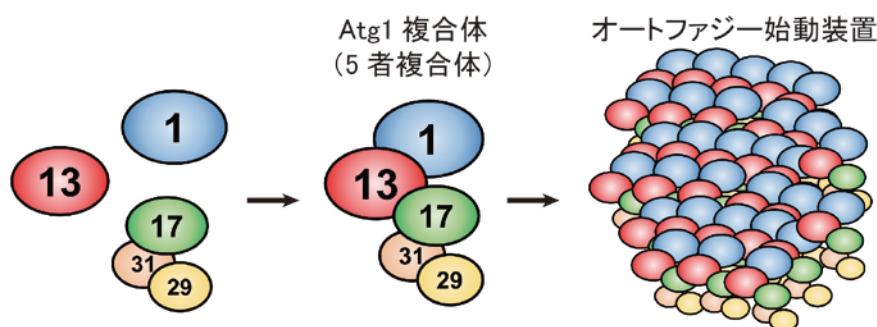


図1. オートファジー始動装置の形成モデル

オートファジーが誘導されていない条件では、Atg1、Atg13、そして Atg17-29-31 はそれぞればらばらの状態で存在しているが、オートファジーが誘導されると 5 者複合体を形成し、それがさらに多数集まることで巨大なオートファジー始動装置を形成する。

●研究成果

東京工業大学の大隅良典名誉教授、山本林特任助教、微生物化学研究会の野田展生主席研究員、藤岡優子研究員らの研究グループは、Atg1 複合体の構成因子のうち、Atg13 に着目しその構造と機能を詳細に解析した。その結果、Atg13 はその大部分の領域が特定の立体構造を持たない、揺れ動くひものような形状をとること、そしてひも状の構造の中に二ヶ所、Atg17 に結合する領域が存在することを明らかにした。続いて Atg13 と Atg17 の間の相互作用様式を X 線結晶構造解析法^(注3) で詳細に調べた結果、Atg13 は 1 つ目の結合領域を用いて 1 つの Atg17 と、2 つ目の結合領域を用いて別の Atg17 と結合することが明らかとなっ

た。すなわち Atg13 は2つの Atg17 をひも状の構造でつなぎ留めるように結合することがわかった。続いて Atg1 複合体の大きさを詳細に調べたところ、Atg13 による Atg17 同士のつなぎ留めの活性に依存して Atg1 複合体同士がつなぎ留められ、巨大複合体を形成することが明らかとなった（図2）。この巨大複合体の形成を失なった Atg13 変異体を導入すると、酵母内でのオートファジー始動装置の形成も失われた。以上の結果から、Atg13 によって Atg1 複合体同士がつなぎ留められて形成された巨大複合体は、細胞内のオートファジー始動装置として必須であることが明らかとなった。

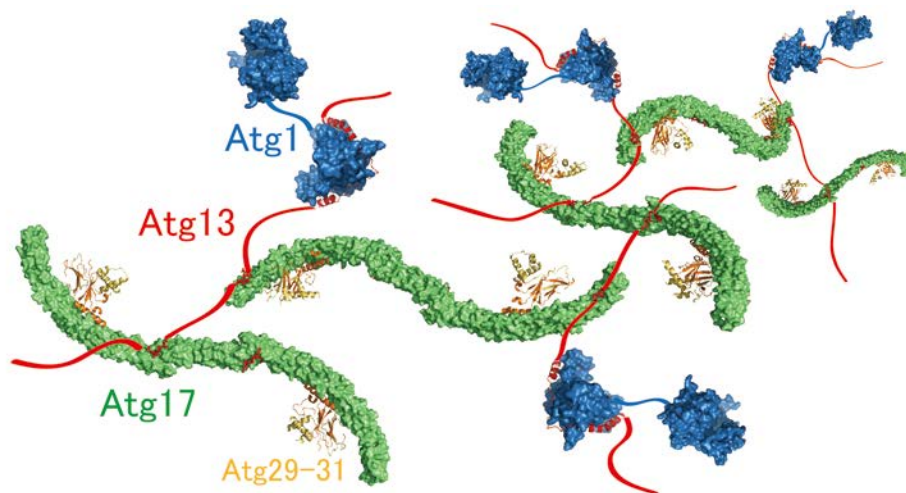


図 2. Atg13 を介した巨大複合体の形成機構

Atg13（赤線）はひも状構造を用いて Atg1（青）および Atg17（緑）をつなぐとともに、Atg17 同士をつなぐことで、巨大複合体の形成を促進する。

続いてオートファジー始動装置が担う機能を**出芽酵母**（注4）を用いて解析した結果、Atg1 が持つリン酸化活性がオートファジー始動装置に組み込まれることで顕著に上昇することが明らかとなった。オートファゴソームを新生するためには膜が必要であるが、膜タンパク質 Atg9 を含む膜小胞（Atg9 小胞）がオートファゴソームの最初の膜材料であると考えられている。オートファジー始動装置は、Atg9 小胞を効率的にリクルートし、さらにリクルートした Atg9 をリン酸化することが明らかとなった。すなわちオートファジー始動装置は Atg9 小胞をリクルートすることで最初の膜構造の形成を促進するとともに、その高いリン酸化活性によって、オートファジーに関わる因子（群）をリン酸化することで、オートファゴソーム形成過程を進めていることが強く示唆された（図3）。

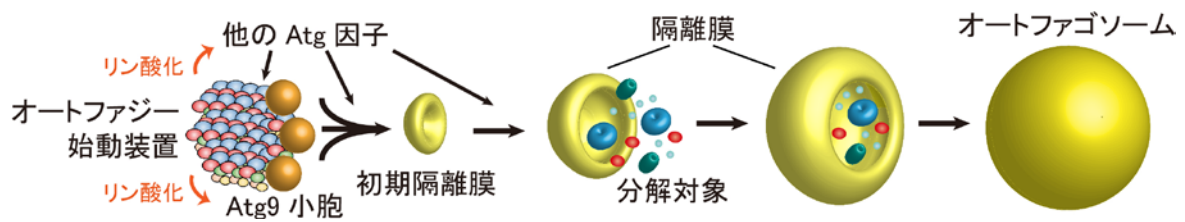


図 3. オートファゴソーム形成の始動モデル

オートファジー始動装置は Atg9 小胞をリクルートすることで、オートファゴソームの初期膜（初期隔離膜）の形成を促す。また高いリン酸化活性により Atg9 や他のオートファジー関連（Atg）因子をリン酸化し、オートファゴソーム形成を進行させる。

●今後の展開

本成果は、オートファジーがどのように始動し、オートファゴソームの形成へと導かれるのかという、オートファジー分野における長年の謎に対する答えの一部を明確に提示したものであり、さらなる全容解明に向けた基盤的知見になると考えられる。オートファジー始動機構を完全に理解することで、オートファジーを特異的に制御する薬剤の合理的開発が可能になると期待される。

【用語説明】

- (注 1) **リン酸化**：タンパク質が翻訳後に受ける修飾のうちの一つで、リン酸基が特定の部位に付加される。リン酸化酵素および脱リン酸化酵素の働きで可逆的に生じる修飾反応で、タンパク質の機能や構造を調節する役割がある。
- (注 2) **オートファゴソーム**：オートファジーが誘導された時のみ形成される一過性の細胞内小器官で、二重の生体膜からなる。細胞質成分を取り囲みながら形成され、形成後は速やかにリソソーム/液胞と融合し、内膜とその内容物はリソソーム酵素の働きで分解される。
- (注 3) **X 線結晶構造解析法**：結晶は X 線を回折する性質があるが、この性質を利用して結晶の構成物の原子がどのように立体的に配列しているのかを決定する手法。タンパク質は結晶になる性質があるため、タンパク質の立体構造を明らかにするために広く利用されている。
- (注 4) **出芽酵母**：パンやビール、ワインの製造に用いられる酵母。真核生物であるため基本的な生命現象はヒトを含む高等生物と共通点が多く、遺伝学的解析が簡便に行えることから、モデル生物として汎用されている。オートファジーに関与する遺伝子群はほとんどが出芽酵母を用いて同定された。

【論文情報】

掲載誌 : Developmental Cell

論文タイトル : The intrinsically disordered protein Atg13 mediates supramolecular assembly of autophagy initiation complexes.

著者 : Hayashi Yamamoto, Yuko Fujioka, Sho W. Suzuki, Daisuke Noshiro, Hironori Suzuki, Chika Kondo-Kakuta, Yayoi Kimura, Hisashi Hirano, Toshio Ando, Nobuo N. Noda & Yoshinori Ohsumi

DOI: 10.1016/j.devcel.2016.06.015

【研究グループ】

東京工業大学、微生物化学研究会、金沢大学、横浜市立大学

【研究サポート】

本成果は、主に科学研究費補助金および科学技術振興機構（JST）・戦略的創造研究推進事業（CREST）の支援を受けて実施した。

【問い合わせ先】

東京工業大学

科学技術創成研究院 細胞制御工学研究ユニット 大隅良典名誉教授

E-mail: yohsumi@iri.titech.ac.jp

TEL: 045-924-5113

FAX: 045-925-5121

公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 野田展生主席研究員

E-mail: nn@bikaken.or.jp

TEL: 03-3441-4173

FAX: 03-6455-7348

【取材申し込み先】

東京工業大学 広報センター

E-mail: media@jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975

FAX: 03-5734-3661