



研究課題名 オートファジーの分子機構の解明と細胞生理学への統合

東京工業大学・フロンティア研究機構・特任教授

おおすみ よしのり  
大 隅 良 典

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：オートファジー、ATG、タンパク質分解、ユビキチン様タンパク質、膜動態

【研究の背景・目的】

オートファジーは全ての真核細胞が有する自己構成成分のリソソーム/液胞系における主要な分解系である。我々の酵母のオートファジーの発見と関与する一群の *ATG* 遺伝子群の同定を契機として、近年高等動植物におけるオートファジーの解析は爆発的に進展し、様々な高次生理機能や病態との関連が次々に明らかにされつつある。しかしその分子レベルでも理解はほとんど進んでいない。オートファジーを理解する上でオートファゴソームと呼ばれる特異な2重膜構造が形成され、分解すべき細胞質成分やオルガネラを隔離する過程が最も重要である。この膜動態の分子レベルでの解明にはまだ多くの基本問題が残されている。

従来、飢餓によって誘導されるオートファジーの分子機構の解明は進めて来たが、より生理的な条件下で何時どのような様式のオートファジーが誘導されるかを系統的に解析することが必要であると判断される。その解析を通じてオートファジーの生理機能を代謝、細胞増殖、細胞分化の中に位置づける。

本研究課題では、申請者の過去23年間にわたる研究の集大成として *Atg* タンパク質のオートファゴソーム形成過程における機能の全容解明を第一の目的とする。第二にオートファジーによる分解機構の多様性と、生理的な増殖過程におけるオートファジーによるタンパク質のターンオーバーの意義を理解する。

【研究の方法】

- *Atg* タンパク質の細胞内動態を解析し、隔離膜の可視化系の確立により、*Atg* タンパク質の時空間的な制御を明らかにする。
- *Atg* タンパク質の相互作用、複合体形成を解析する。
- 全 *Atg* タンパク質とそれらの複合体の立体構造をあきらかにする。また *Atg* タンパク質のリン酸化の網羅的な解析を通じて制御機構の詳細を明らかにする。
- 2つのユビキチン様結合反応系の機能を再構成系、及び *in vivo* の機能解析を通じて明らかにする。
- *Atg9* 膜小胞、膜構造中間体の生化学的な解析を通じてオートファゴソーム膜の脂質、タンパク質組成を生化学的に明らかにする。

- オートファジーに関わる必須遺伝子の系統的な解析系を構築し、新規周辺因子を明らかにする。
- 厳密に制御した培養系を用いて増殖相、細胞分化におけるオートファジーとメタボライトの関係を定量的に検証する。
- オートファジー機構の多様性、選択性の分子機構を明らかにし、代謝制御、オルガネラ機能の制御における役割を明らかにする。

【期待される成果と意義】

酵母の系によって、未だ残されているオートファゴソーム形成の謎の全容の解明が進む段階を迎えた。オートファゴソーム形成の基本装置は酵母からヒトに至るまで広く保存されており、その成果はただちにヒトに至るまで高等動植物の理解に繋がるに違いない。これらの成果はオートファジーのみならず細胞内膜形成の理解を深めるものである。

現在多様な細胞、組織、器官などを用いてオートファジーの研究が行われているが、まだ統一的な理解が進んでいない。厳密に条件制御が可能な酵母の系によるオートファジーと代謝、オルガネラ機能、細胞増殖との関係が明らかになることで、細胞の生存戦略に位置づけることが可能となり、高等生物の現象の理解や病態への応用に有用な情報が与えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Nakatogawa, H. et al. *Cell*, 130, 165-178 (2007)  
Okamoto, K. et al. *Dev. Cell*, 17, 87-97 (2009)

【研究期間と研究経費】

平成23年度－平成27年度

423, 400千円

【ホームページ等】

<http://www.ohsumilab.ari.titech.ac.jp/>