科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料〔追跡評価用〕

「オートファジーの膜形成機構と生理機能の解析」

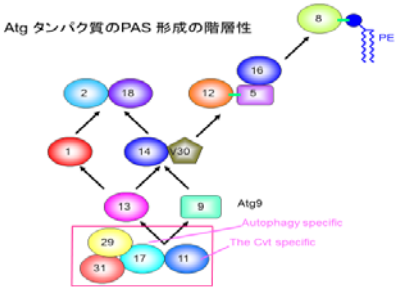
（平成 19～22 年度 特別推進研究（課題番号：19002015）
「オートファジー分子機構とその多様性の解明」

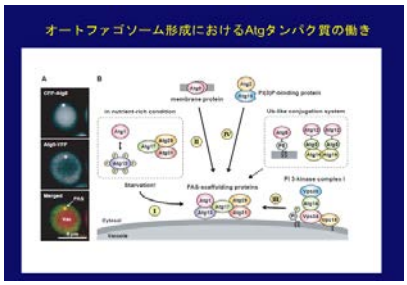
所属（当時）・氏名：東京工業大学・フロンティア研究機構・
特任教授・大隅　良典
（現所属　：東京工業大学・科学技術創成研究院・栄誉教授）

１．研究期間中の研究成果

・背景

オートファジーは真核細胞が普遍的に獲得した細胞内のタンパク質、オルガネラなどの分解機構である。代表者は酵母が飢餓に応答してオートファジーを誘導することを発見し、その過程に必須な多数の ATG 遺伝子群を同定した。これら遺伝子は基本的に高等動植物にまで保存されていた。これら遺伝子の同定はそれまでのオートファジーの研究の質を一変させ、オートファジーの生理的な役割や病態との関わりが多くの生物の細胞、組織、固体レベルで解析され、オートファジーは急激に大きな領域に発展している。





・研究内容及び成果の概要

オートファジーにおける最も重要な過程は、分解すべきターゲットを膜嚢で隔離進ユニークな膜動態、オートファゴソーム形成である。酵母では 18 個の Atg タンパク質がその過程に必須の機能を果たしている。従ってこれら Atg タンパク質の機能を明らかにすることが、必須である。18 個のタンパク質は 6 つの機能単位からなり、飢餓のシグナルによりその一部が液胞近傍の構造 PAS に集積する。その集積過程の階層性を明らかにした。オートファジー誘導の初期過程 は、 Tor キナーゼによって負に制御され、Atg1 キナーゼを構成する 5 つのタンパク質の複合体形成である。ユビキチン様結合反応系により形成される Atg8 の脂質化反応と結合体 Atg8-PE の機能の理解が進んだ。また選択的オートファジーの分子機構の理解も進展があった。ミトコンドリアの分解に必須なリセプターとなるミトコンドリア外膜タンパク Atg32 を同定した。また種々のリセプターと Atg8 が結合する様式を解明し、アダプターを介してターゲットに膜形成装置を呼び込む。

２．研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

オートファゴソーム形成に必須な役割を担うコア Atg タンパク質の機能解析がさらに進んだ。特に初期過程に関わる Atg1 複合体形成の理解が飛躍的に進んだ。さらに Atg タンパク質の階層性が、6 つの機能単位が PAS に集積する時間的順序性を表しており、それぞれが巧妙にリン酸化などの修飾によって制御される動的な過程からなっていることを明らかにした。多くの Atg タンパク質とその複合体の構造解析が飛躍的に進み、構造機能相関が明らかとなった。

・波及効果

酵母で得られた知見は、動物、植物におけるオートファジーの理解に大きく貢献し、先導的な役割を担ってきた。膜形成の基本的な原理は保存されているに相違ないが、高等生物系との相違点もまた本質の理解に貢献するものである。