

平成 24 年度「地神芳文記念研究助成」 成果報告要旨

研究題目：多機能性 TORC1 キナーゼの液胞依存性栄養シグナルによる活性制御システムの
解明

研究者：中嶋 昭雄

所属：神戸大学自然科学系先端融合研究環バイオシグナル研究センター

プロテインキナーゼ TOR はラパマイシンの標的タンパク質として出芽酵母で同定され、その後の研究からほとんどの真核生物において機能の異なる二つのタンパク質複合体 TORC1 と TORC2 を構成し、主要な細胞機能に関わることが明らかとなっている。特に TORC1 はアミノ酸などの栄養シグナルを受け、タンパク合成や代謝、オートファジーなどをコントロールし、細胞の増殖や分化に深く関わる。一方ヒトにおいて、TORC1 の機能異常と、肥満や 2 型糖尿病、さらにはがんや神経変性症との関係が示唆されている。

近年の研究から、栄養シグナルによる TORC1 の機能制御の場として、液胞／リソソームが着目されている。液胞／リソソームは細胞内分子やオルガネラの分解、さらに細胞内物質の貯蔵の場として知られるが、TORC1 の機能はアミノ酸プールとの相関が指摘され、また、液胞・リソソーム膜（上）に存在する低分子量 GTPase や v-ATPase の関与が報告されている。

本研究において、我々は、分裂酵母の特に栄養飢餓条件での TORC1 の活性制御メカニズムについて解析を進めた。分裂酵母においても栄養増殖条件での TORC1 の活性には、培養液中の窒素源（アンモニウムやアミノ酸）やグルコースを必要とする。そのため窒素源飢餓直後は、TORC1 活性が著しく低下するが、飢餓数時間後から、低いながらも TORC1 活性の再上昇が認められた。その時期はオートファジーの亢進とほぼ同時であり、いくつかのオートファジー欠損株では飢餓時の TORC1 再活性化が見られなかったことから、オートファジーの関与が示唆された。オートファジーは液胞における飢餓誘導性のバルクな分解機構であり、飢餓下での栄養素の細胞内リサイクルを促進することから、TORC1 再活性化にはオートファジーを軸とした液胞依存性栄養シグナルを必要とすると推測される。さらに我々は、液胞のアミノ酸トランスポーターのうち、飢餓時の TORC1 活性に関わる可能性のある分子を見出している。

分裂酵母の減数分裂は窒素源飢餓によって誘導される。今回新たに、減数分裂期に TORC1 シグナリングが強く活性化され、減数分裂進行に関与することがわかった。また、その活性化もオートファジーを必要とした。本研究の成果により、栄養飢餓時には、オートファジーにより液胞に蓄積された栄養素がシグナル分子として TORC1 に作用し、TORC1 を介した内因性の栄養シグナリングが惹起され、細胞の飢餓応答に関わることが明らかとなった。