

# News Release

(公財)微生物化学研究会

微生物化学研究所

平成 26 年 5 月 2 日

## 飢餓でオートファジーが誘導されるメカニズムを解明

### ポイント

- オートファジーの始動を制御する複合体 (Atg13-Atg1、Atg13-Atg17) の立体構造を解明
- 飢餓になると Atg13 の特定のセリン残基が脱リン酸化し、Atg1、Atg17 と強く結合することでオートファジー始動複合体を形成する
- オートファジーを促進する薬剤の開発が期待できる

### ■背景

オートファジーは真核生物に普遍的な細胞内浄化システムの一つで、変性タンパク質や異常なミトコンドリア、細胞内に侵入した病原性細菌などを分解することにより様々な疾病(神経変性疾患、感染症等)から生体を守っています。

飢餓になると主に Atg1, Atg13, Atg17 からなるオートファジー始動複合体が形成され、この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きました。また Atg13 が栄養センサーである TOR キナーゼによるリン酸化を受けることも知られていました。しかし、これまで Atg1、Atg13 および Atg17 間の詳細な結合様式はわかっておらず、飢餓によってオートファジー始動複合体が形成されるメカニズムは不明でした。

### ■研究手法と成果

当研究所の野田展生主席研究員、藤岡優子特別研究員らは、東京工業大学・大隅良典特任教授のグループらと共同で、Atg13-Atg1 複合体、Atg13-Atg17 複合体の立体構造を X 線結晶構造解析によって明らかにしました。その結果、Atg13 は天然変性領域を用いて Atg1 および Atg17 と特異的に結合することを明らかにしました(図1)。さらに生化学的解析、質量分析および出芽酵母を用いた細胞生物学的解析の結果、飢餓によって Atg13 の特定のセリン残基が脱リン酸化を受けること、脱リン酸化した Atg13 は Atg1 および Atg17 の両方に強く結合できるようになること、そしてその結果オートファジー始動複合体が形成され、オートファジーが始動することが明らかとなりました(図2)。

### ■今後の期待

以上の知見は、飢餓によりオートファジーが誘導されるメカニズムを分子レベルで明らかにした最初の例であり、オートファジーの制御の全貌を解明する基盤になると期待されます。またそれを活用したオートファジー特異的な促進剤の開発が期待されます。

#### ■発表雑誌

- ◆雑誌名： Nature Structural & Molecular Biology
- ◆論文タイトル： Structural basis of starvation-induced assembly of the autophagy initiation complex
- ◆著者： Fujioka, Y., Suzuki, S. W., Yamamoto, H., Kondo-Kakuta, C., Kimura, Y., Hirano, H., Akada, R., Inagaki, F., Ohsumi, Y. and Noda, N. N.
- ◆DOI 番号： 10.1038/nsmb.2822

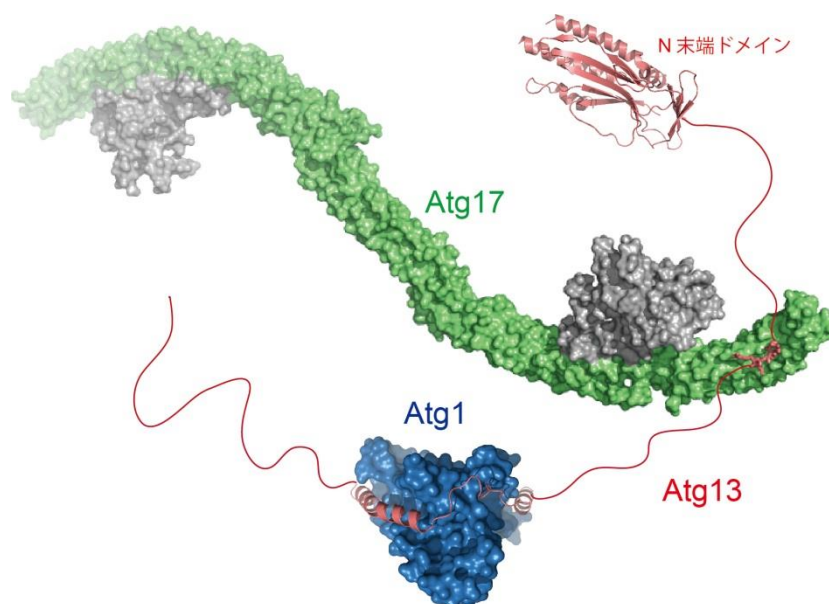


図 1 : Atg13-Atg1 および Atg13-Atg17 複合体の立体構造

Atg13 の構造をリボン図 (Atg1 結合領域および N 末端ドメイン)、スティック図 (Atg17 結合領域) および赤線 (天然変性領域) で、Atg1 および Atg17 を表面図で示す。灰色の表面図は Atg17 結合因子である Atg29 および Atg31。

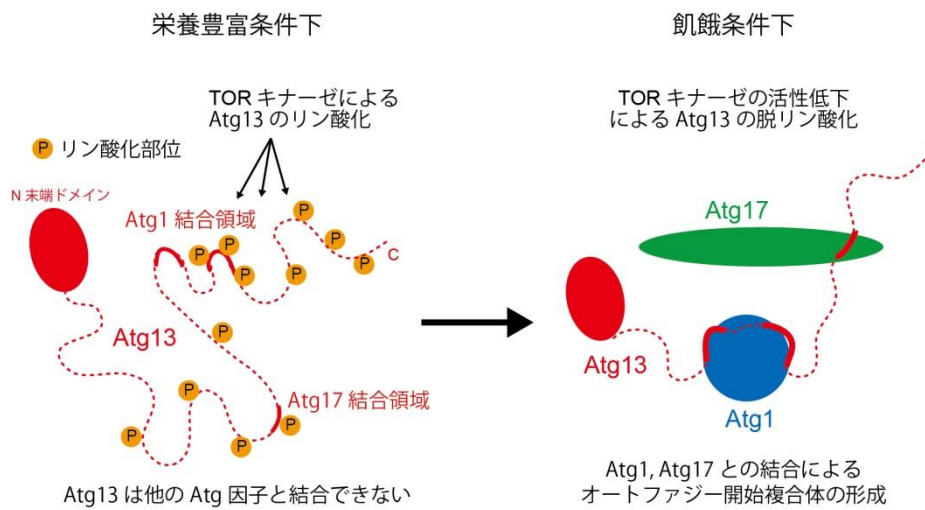


図 2：飢餓によるオートファジー始動モデル

栄養豊富条件下、Atg13 は栄養センサーである TOR キナーゼにより高度にリン酸化を受け、他の Atg 因子と結合できない。飢餓になると TOR キナーゼの活性が阻害され、Atg13 は脱リン酸化を受けて Atg1 および Atg17 と結合し、オートファジー始動複合体を形成する。

#### ■本研究への支援

本研究は JSPS 科研費 2440279, 24113725, 25111004 および JST (CREST) の助成を受けて行われたものです。

#### お問い合わせ

微生物化学研究所 知的財産情報部

電話: 03-3441-4173 (代表) E-mail: [chizaijoho@bikaken.or.jp](mailto:chizaijoho@bikaken.or.jp)

研究内容に関する問い合わせ 野田展生 E-mail: [nn@bikaken.or.jp](mailto:nn@bikaken.or.jp)