

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 オートファジーの生理機能の総合的理解

東京工業大学・科学技術創成研究院・特任教授

おおすみ よしのり
大隅 良典

研究課題番号: 16H06375 研究者番号: 30114416

研究分野: 細胞生物学

キーワード: オートファジー、タンパク質分解、RNA 分解、ATG、酵母

【研究の背景・目的】

オートファジーは自己構成成分の液胞/リソソームにおける分解過程であり、ほぼ全ての細胞が持つ基本的な細胞機能である。その全容の解明は生命の基本単位である細胞の理解に不可欠である。本研究は申請者が過去 27 年に亘って進めて来た研究を基盤として、酵母の系にのみ可能な厳密な生化学的解析に基づく系統的、総合的な解析を進めることにより、未解決のオートファジーの生理的な意義を明らかにする。

【研究の方法】

1. オートファジー誘導条件の解明

様々な栄養条件欠乏条件で起こるオートファジーの誘導、特に亜鉛、鉄飢餓による誘導、及びその生理機能の解明を図る。

2. 炭素源飢餓誘導オートファジーの誘導機構解明

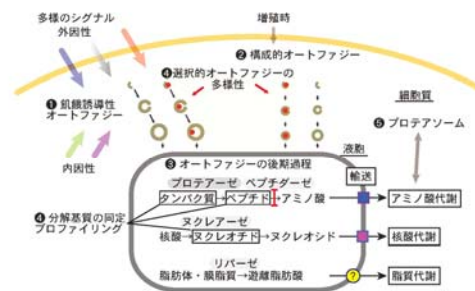
非発酵性炭素源で培養した酵母は、炭素飢餓に応答しオートファジーを誘導することを見いだした。その誘導シグナル、及び分解基質の同定を進める。

3. オートファジーによるタンパク質分解の解析系の確立。9種の液胞内アミノ、カルボキシペプチダーゼの多重破壊株の作製を完了し、飢餓条件における表現型を明らかにする。変異株がオートファジーにより、液胞内に蓄積するペプチドを生化学的、細胞生物学的に解析する。さらにこれらペプチドの質量分析により、種々の条件下のオートファジーにより分解されるタンパク質の同定を行う。そのための解析法を確立する。

4. オートファジーによる RNA 分解の解析

液胞内 RNA 分解、細胞質中のヌクレオシドの代謝に関わる酵素系を明らかにする。オートファジーによる RNA 分解の基質特異性を網羅的に解析するための実験系を確立する。第一に rRNA, tRNA, ncRNA などの分解を検討し、次年度以降、オートファジーによる分解の意義を明らかにする。細胞外に放出されるヌクレオシド、修飾塩基などの高感度検出系を確立し、オートファジーの定量的指標としての可能性を探る。

5. その他、分泌型オートファジーの機構、オートファジーの細胞増殖停止、開始機構との関係、構成性のオートファジーなど多岐に亘るオートファジーの課題について検討する。



【期待される成果と意義】

オートファジーは現在最も注目される細胞生物学の領域となった。多岐に亘る生理機能が示唆されているが明確な因果関係は不明である。その一因はリソソームの生化学的解析が難しいことによる。酵母の液胞の特性を生かして、何が何時どのようにオートファジーにより分解されるかを明らかにすることは、今後のオートファジー研究の展開に重要な情報となる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Takeshige, K., Babe, M., Tsuboi, S., Noda, T., and Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteins-deficient mutants and its conditions for induction. *J. Cell Biol.*, 119, 301-311 (1992)
2. Tsukada, M., and Ohsumi, Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.*, 333, 169-174 (1993)
3. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., George, M. D. Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 395, 395-398 (1998)
4. Nakatogawa, H., Ichimura, Y., and Ohsumi Y. Atg8, a ubiquitin-like protein required for autophagosome formation, mediates membrane tethering and hemifusion. *Cell*, 130, 165-178 (2007)
5. Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast. Huang H*, Kawamata T*, Horie T, Tsugawa H, Nakayama Y, Ohsumi Y**, Fukusaki E**. *EMBO J.* 34, 154-168 (2015)

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 143,700 千円

【ホームページ等】

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