

オートファジーに必須な Atg タンパク質群の構造的基盤

代表機関：北海道大学大学院先端生命科学研究院

代表研究者：稲垣冬彦

背景

- 細胞には、不要物を膜に包んで分解場所に運ぶ「オートファジー」というしくみがある
- このしくみには多くのタンパク質がかかわっている
- このしくみの不全は、アルツハイマー病などの原因にも関係している

成果

- オートファジーにかかわるタンパク質および複合体の構造解析に成功した
- この情報と、機能解析から、オートファジーの機構がかなりわかってきた
- 今後も、タンパク質の構造と機能の解析を進め、全貌解明を目指す

細胞の中で不要なものを分解するしくみには、前ページのプロテアソームのほかに、「オートファジー」があります。オートファジーでは、細胞の中に細胞膜とよく似た膜ができ、これがどんどん大きくなって不要なタンパク質や細胞小器官を包み、液胞という場所まで運びます。そして、不要物は液胞で分解されます。オートファジーは、生命現象として重要なだけでなく、アルツハイマー病やパーキンソン病などの原因にも深く関係していることから、近年、注目を集めています。

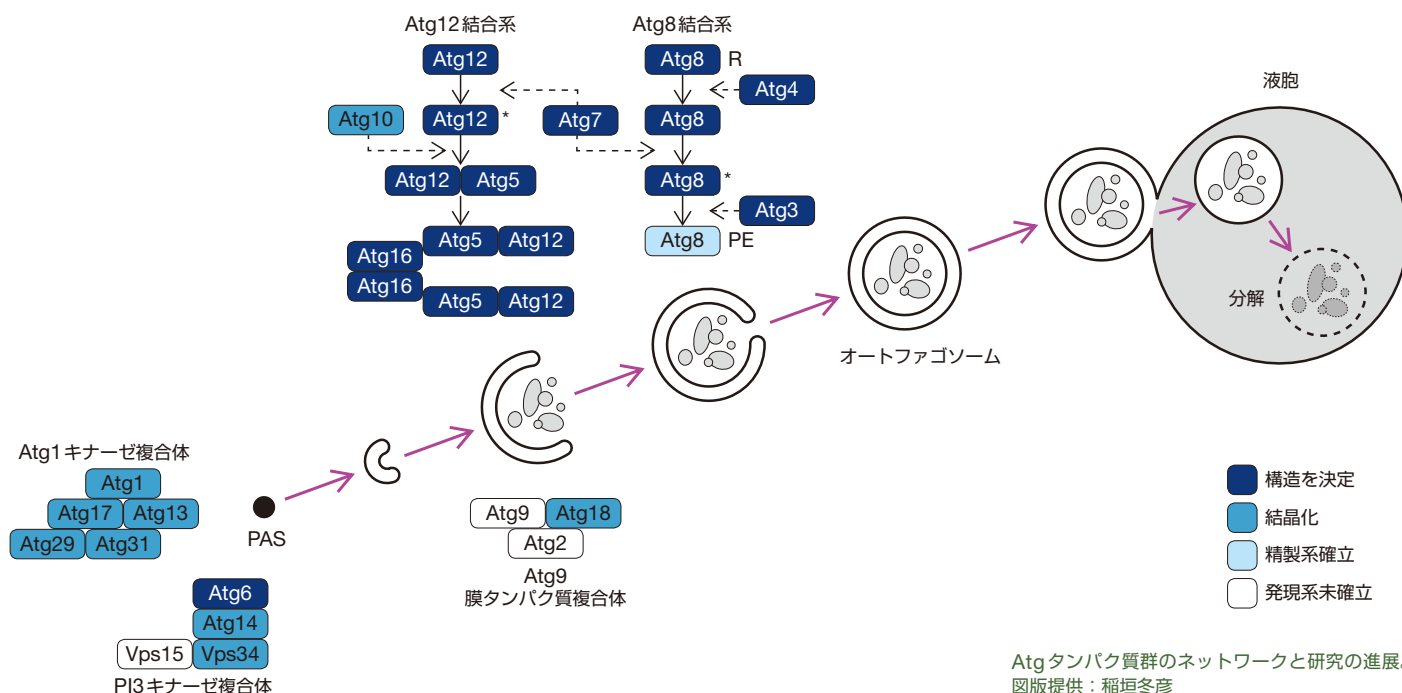
不要物を包む膜のタネはどのようにでき

るのか、わずか数時間で膜がどんどん大きくなるのはどんな機構によるのかなど、オートファジーには謎がたくさんあります。この謎を解くには、オートファジーにかかわるタンパク質の構造と機能を解明する必要があります。しかし、多数のタンパク質がかかわることは知られているものの、それぞれがどんな機能を果たしているのかは、まだ、あまりわかっていません。そこで、私たちは、「タンパク3000プロジェクト」のときから、それらのタンパク質の構造と機能の解析を進めてきました。特に、Atg12結合系とAtg8結合系に注力してお

り、本課題でも、この2つの結合系の中心となるタンパク質と、複数のタンパク質からなる複合体の結晶構造解析を行いました。この構造情報と、タンパク質の機能を調べる実験から、膜が成長し、液胞と融合するしくみがかなりわかってきました。

その一方で、膜のタネをつくるPAS（オートファゴソーム前駆体）という集合体についても研究を進めました。PASは、Atg1キナーゼ複合体とPI3キナーゼ複合体が集まったものです。このうち、Atg1キナーゼ複合体の結晶化に成功しており、機能面では、この複合体のメンバーが栄養状態に応じて離合集散することを見いだしました。また、膜に包まれる「積荷」がどのように選択されるかについての研究も進めています。

今後は、Atg12結合系とAtg8結合系のタンパク質の構造解析をさらに進めるとともに、PASの構造も解析し、オートファジーの全貌を解明したいと思っています。



Atg タンパク質群のネットワークと研究の進展。
図版提供：稲垣冬彦