

Tor 経路は栄養シグナルを感知し、さまざまな生命活動を制御している

Tor を介したオートファジー誘導メカニズム

細胞内リサイクルシステム・オートファジーは、栄養飢餓環境下、Tor 複合体 1 (TORC1) 不活性化を伴って誘導される。オートファジーに必須なプロテインキナーゼ Atg1 はいくつかの Atg タンパク質と複合体を形成しているが、その 1 つ Atg13 は TORC1 によりリン酸化される。リン酸化型 Atg13 は Atg1 との結合能を失うので、TORC1 は Atg13 のリン酸化を通じてオートファジーを負に制御していることが明らかになった (文献 5)。

また、わたしたちは、Atg13 のリン酸化サイトを決定し、脱リン酸化型 Atg13 変異体を作成した。この変異体を発現させると、栄養環境に依らないオートファジー誘導が見られることを発見した (図 1)。これにより、TORC1-Atg13 経路がオートファジー誘導・抑制を担っていることが明らかとなった (文献 1,2)。

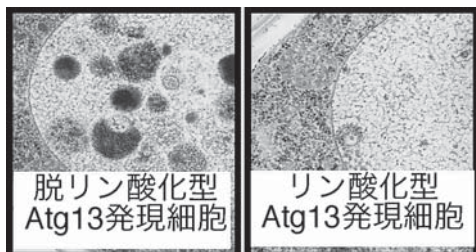


図 1. 脱リン酸化型 Atg13 によるオートファジー誘導
脱リン酸化型 Atg13 を発現させるとオートファジーによる細胞成分の分解が見られる (左)。一方、リン酸化型 (野生型) を発現させてもオートファジーは誘導されない (右)。

新規の細胞周期制御に関与する Tor 経路

TORC1 がタンパク質合成の制御を介して、細胞周期 G1 期をコントロールすることは広く知られている。わたしたちは、TORC1 が G1 のみならず、G2/M 期の制御にも関わることを世界に先駆けて見出した。G2/M 期では、TORC1 は M 期で重要な役割を果たす polo キナーゼ (Cdc5) の核

栄養環境に対する受容と応答は、最重要の細胞内生命現象である。その任務を担うのが Tor (Target of rapamycin) 複合体で、栄養シグナルを感知し細胞周期、オートファジー・アクチン制御など多岐に亘る現象を統括している。当研究グループは、真核細胞のモデル系・出芽酵母を用いて、新規 Tor シグナル経路を発掘してきた。

局在とそれに伴う活性化をコントロールしていることを突き止めた (図 2) (文献 3)。

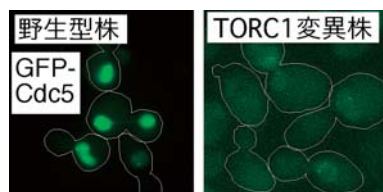


図 2. TORC1 による Cdc5 の細胞内局在の制御
野生型株では Cdc5 は G2/M 期に核に局在するが (左)、TORC1 変異株では核に局在できず細胞周期は G2/M 期で止まる (右)。

Tor によるアクチン構築の制御

わたしたちはさらに、Tor 複合体 2 (TORC2) がプロテインキナーゼ Ypk2 を直接リン酸化することで Ypk2 を活性化し、アクチン構築を制御することを発見した。活性化型 Ypk2 変異体は TORC2 の機能を完全に相補できるので、TORC2-Ypk2 経路は TORC2 経路のメインストリームであることが判明した (文献 4)。

参考文献

- 鎌田 芳彰 (2012). 腹が減ってからの戦 (いくさ)—オートファジーを制御する Tor シグナル経路. 実験医学 30, 796-801.
- Kamada, Y., Yoshino, K., Kondo, C., Kawamata, T., Oshiro, N., Yonezawa, K., and Ohsumi, Y. (2010). Tor directly controls the Atg1 kinase complex to regulate autophagy. *Mol. Cell Biol.* 30, 1049-1058.
- Nakashima, A., Maruki, Y., Imamura, Y., Kondo, C., Kawamata, T., Kawanishi, I., Takata, H., Matsuura, A., Lee, K. S., Kikkawa, U., Ohsumi, Y., Yonezawa, K., and Kamada, Y. (2008). The yeast Tor signaling pathway is involved in G2/M transition via Polo-kinase. *PLoS ONE* 3, e2223.
- Kamada, Y., Fujioka, Y., Suzuki, N.N., Inagaki, F., Wullschlegel, S., Loewith, R., Hall, M.N., and Ohsumi, Y. (2005). TOR2 directly phosphorylates the AGC YPK2 to regulate actin polarization. *Mol. Cell Biol.* 25, 7239-7248.
- Kamada, Y., Funakoshi, T., Shintani, T., Nagano, K., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. (2000). Tor-mediated induction of autophagy via an Atg1 protein kinase complex. *J. Cell Biol.* 150, 1507-1513.

助教
鎌田 芳彰

