

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

栄養を感知するモニタリング機構は、生命にとって必須のしくみである。それを担うのがトア (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、トアが栄養シグナルを感知する分子メカニズムを探究している。

## トアを介した細胞内アミノ酸モニタリングの新規メカニズム

20 種類のアミノ酸は、細胞の基本的構成成分・タンパク質の材料である。従って、アミノ酸は、20 種類すべてが重要な栄養源であり、細胞が正常にタンパク質合成を行うためには、「アミノ酸の在庫管理」、全種類のアミノ酸のモニタリングが必要となる。アミノ酸モニタリングにはトア複合体 1 (TORC1) が必須の役割を担っている。TORC1 は真核細胞に広く保存されたプロテインキナーゼで、TORC1 キナーゼ活性はアミノ酸栄養状態により制御されるため、TORC1 はアミノ酸センサーとして考えられている。しかしながら、TORC1 が 20 種類のアミノ酸をモニターするメカニズムについては不明であった。

本研究室は、真核細胞のモデル系である出芽酵母を用いて、TORC1 の活性制御に関わる遺伝子を探索し、その結果、アミノアシル-tRNA 合成酵素 (ARS) やアミノアシル-tRNA に結合するタンパク質翻訳因子 (EF1A) をコードする遺伝子群の変異体では、アミノ酸栄養があるにもかかわらず TORC1 は不活性化された。ARS はアミノ酸を tRNA と結合させてアミノアシル-tRNA を合成する酵素であり、アミノアシル-tRNA は EF1A によってリボソームへ運ばれ、タンパク質合成の直接の材料となる。アミノ酸栄養豊富な条件下ではほとんどの tRNA は ARS によりアミノアシル-tRNA に変換されタンパク質合成に使われるが、一方、アミノ酸飢餓条件では、tRNA が蓄積する。さらに、TORC1 の in vitro キナーゼ活性を測定すると、tRNA により TORC1 は直接阻害を受けることが解った。

これらの実験結果により、TORC1 はアミノ酸自身を認識するのではなく、アミノアシル-tRNA をアミノ酸情報として、また tRNA をアミノ酸飢餓情報として認識していることが示唆された。

この結果を基に、細胞内アミノ酸モニタリングの新規メカニズムを提唱した (図 1)。

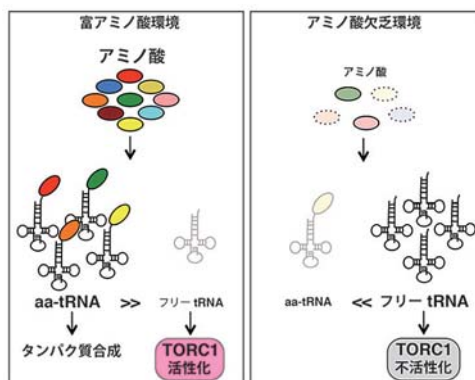


図 1. アミノ酸栄養豊富な環境では、tRNA はアミノアシル化され、それらは EF1A と結合し、タンパク合成に使われるので、アミノアシル-tRNA は TORC1 を直接阻害しない。依って TORC1 キナーゼ活性は高く保持される。一方、アミノ酸飢餓環境では、アミノアシル化されない tRNA が蓄積し、TORC1 を直接阻害する。

### 参考文献

1. Kamada, Y. (2017). Novel tRNA function in amino acid sensing of yeast Tor complex1. *Genes to Cells* 22, 135-147
2. 鎌田芳彰 (2016) アミノ酸によるトア (TOR) 制御メカニズム—その傾向と対策. *実験医学* 34, 2423-2429.
3. 鎌田芳彰 (2016) 栄養どうでしょう アミノ酸センシングにおけるトア (TOR) の旅. *化学と生物* 54, 827-834.
4. Sekiguchi, T., Kamada, Y., Furuno, N., Funakoshi, M., Kobayashi, H. (2014). Amino acid residues required for Gtr1p-Gtr2p complex formation and its interactions with the Ego1p-Ego3p complex and TORC1 components in yeast. *Genes to Cells* 19, 449-463
5. 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.
6. 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.
7. Kamada, Y., Ohsumi, Y. (2010). The TOR-Mediated Regulation of Autophagy in the Yeast, *Saccharomyces* The Enzymes 28, (Academic Press): 143-165
8. Kamada, Y. (2010). Prime-numbered Atg proteins act at the primary step in autophagy. *Autophagy* 6, 415-416

助教  
鎌田 芳彰

