

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

## 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の活性制御に関する遺伝子を探査し、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)。

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。

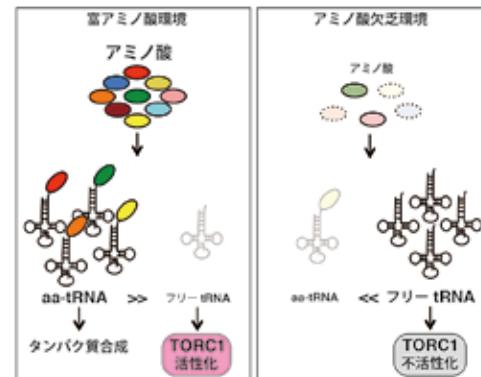


図1.

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。アミノアシル-tRNAはTORC1を直接阻害しない。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. Takeda, E., Jin, N., Itakura, E., Kira, S., Kamada, Y., Weisman, L.S., Noda, T., Matsuura, A. (2018). Vacuole-mediated selective regulation of TORC1-Sch9 signaling following oxidative stress. *Mol. Biol. Cell* 29, 510-522.
2. 鎌田芳彰(2017). トア複合体1を介した細胞内アミノ酸センシング機構. *肝胆膵* 75, 53-61.
3. Kamada, Y. (2017). Novel tRNA function in amino acid sensing of yeast Tor complex1. *Genes to Cells* 22, 135-147.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kamada, Y., Ohsumi, Y. (2010). The TOR-Mediated Regulation of Autophagy in the Yeast, *Saccharomyces*. *The Enzymes* 28, (Academic Press): 143-165.

助教  
鎌田 芳彰

