

細胞は常に栄養環境をモニターし、それに適応している。細胞内アミノ酸のモニタリングに関わるのがトア複合体1 (Tor complex1, TORC1) である。TORC1 は富アミノ酸環境下で活性化され、アミノ酸の「出荷」に相当するタンパク質合成を促進する。一方、アミノ酸欠乏環境下では TORC1 は不活性化され、アミノ酸の「補充」に当たるタンパク質分解 (オートファジー) を誘導する。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、アミノ酸環境の変動に応答した TORC1 の制御メカニズムを探究している。

トア複合体1を介した細胞内アミノ酸モニタリングの分子メカニズムとは？

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。しかも、20種類のアミノ酸がすべて揃っていることが、正常なタンパク質合成に必要な不可欠である。従って、細胞は全種類のアミノ酸を個別にモニターする仕組みを持っている。そのアミノ酸モニタリングに関わるのがトア複合体1 (TORC1) である。

TORC1 は真核細胞に広く保存されたプロテインキナーゼで、その活性はアミノ酸環境に応答して制御される。しかしながら、TORC1 が20種類ものアミノ酸それぞれによって制御を受ける分子メカニズムについては不明な点が多い(上図)。

当研究室は、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た。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、アミノ酸存在下においても 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環境下ではほとんどの 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、フリーの 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、個々のアミノ酸に一对一の対応ができる 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、図1に示すような TORC1 による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。

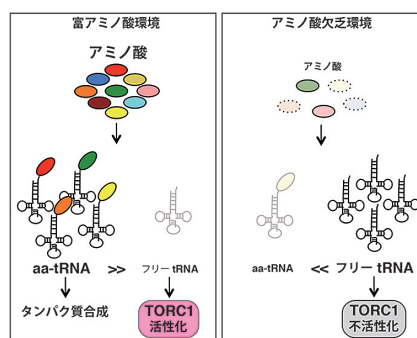


図1. アミノ酸栄養豊富な環境では、tRNA はアミノアシル化され、それらは EF1A と結合し、タンパク質合成に使われるので、アミノアシル-tRNA は TORC1 を直接阻害しない。依って TORC1 キナーゼ活性は高く保持される。一方、アミノ酸飢餓環境では、アミノアシル化されない tRNA が蓄積し、TORC1 を直接阻害する。

参考文献

- Otsubo, Y., Kamada, Y., Yamashita, A. (2020). Novel links between TORC1 and traditional non-coding RNA, tRNA. *Genes* 11,956.
- Baba, M., Tomonaga, S., Suzuki, M., Gen, M., Takeda, E., Matsuura, A., Kamada, Y., Baba, N. (2019). A nuclear membrane-derived structure associated with Atg8 is involved in the sequestration of selective cargo, the Cvt complex, during autophagosome formation in yeast. *Autophagy* 15, 423-437.
- 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.
- 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.
- Kamada, Y. (2017). Novel tRNA function in amino acid sensing of yeast Tor complex1. *Genes to Cells* 22, 135-147
- 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.
- 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.
- 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.

助教
鎌田 芳彰

