

細胞が栄養環境に適応して生きるためには、栄養のモニタリングが必須です。主要栄養源のひとつ、アミノ酸のモニタリングに関わるのがトア複合体 1 (Tor complex 1, TORC1) です。TORC1 はアミノ酸シグナルに応答して活性制御を受けます。すなわち、富アミノ酸環境下では TORC1 は活性化され、アミノ酸の「出荷」に相当するタンパク質合成を促進します。一方、アミノ酸欠乏環境下では TORC1 は不活性化され、タンパク質合成を抑制し、タンパク質分解 (オートファジー) を誘導してアミノ酸の「補充」を行います。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、アミノ酸シグナルによる TORC1 活性制御メカニズムを探究しています。

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、正常なタンパク質合成には、20 種類のアミノ酸がすべて揃っているかどうかモニターすることが必要不可欠である。従って、細胞は全種類のアミノ酸を個別にモニターしなければならない。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、タンパク質翻訳に関わるアミノアシル-tRNA 合成酵素 (ARS) や翻訳因子 (eEF1A) が TORC1 活性制御因子として発見された。これら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 は不活性化されたのである。

ARS はアミノ酸を tRNA と結合させてアミノアシル-tRNA 合成する酵素であり、アミノアシル-tRNA は eEF1A 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モデルを提唱した。

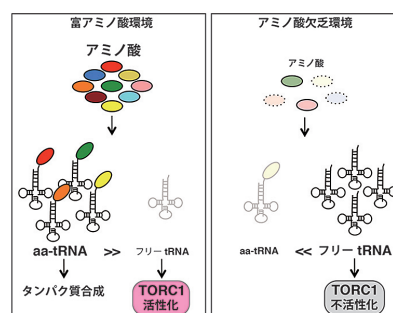


図 1 (左) アミノ酸豊富な環境では、tRNA はアミノアシル化され、それらは eEF1A と結合し、タンパク質合成に使われるので、アミノアシル-tRNA は TORC1 を直接阻害しない。依って TORC1 キナーゼ活性は高く保持される。(右) 一方、アミノ酸飢餓環境では、アミノアシル化されないフリー tRNA が蓄積し、TORC1 を直接阻害する。

参考文献：

1. Kamada, Y., Umeda, C., Mukai, Y., Ohtsuka, H., Otsubo, Y., Yamashita, A., Kosugi, T. (2024). Structure-based engineering of Tor complexes reveals that two types of yeast TORC1 produce distinct phenotypes. *J. Cell Sci.* 137, jcs261625.
2. Kamada, Y., Ando, R., Izawa, S., Matsuura, A. (2023). Yeast Tor complex 1 phosphorylates eIF4E-binding protein, Caf20. *Genes to Cells* 28, 789-799.
3. Tai, Y. T., Fukuda, T., Morozumi, Y., Hirai, H., Oda, A. H., Kamada, Y., Akikusa, Y., Kanki, T., Ohta, K., and Shiozaki, K. (2023). Fission yeast TORC1 promotes cell proliferation through Sfp1, a transcription factor involved in ribosome biogenesis. *Mol. Cell. Biol.* 43, 675-692.
4. Ando, R., Ishikawa, Y., Kamada, Y., Izawa, S. (2023). Contribution of the yeast bi-chaperone system in the restoration of the RNA helicase Ded1 and translational activity under severe ethanol stress. *J. Biol. Chem.* 299, 105472.
5. Kamada, Y. (2017). Novel tRNA function in amino acid sensing of yeast Tor complex1. *Genes to Cells* 22, 135-147.
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.

助教
鎌田 芳彰

