

# オートファジーと疾患

Autophagy-related diseases

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学講座

永野 敦嗣 *Atsushi Eino*

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻遺伝子制御大講座分子生物学分野教授

小松 雅明 *Masaaki Komatsu*

## Key words

オートファジー, ATG 遺伝子変異, SENDA, クローン病, Vici 症候群, 癌

## Summary

細胞内のタンパク質分解は、主にユビキチン-プロテアソーム系とオートファジー-リソソーム系により実行される。1つひとつタンパク質を識別し分解するユビキチン-プロテアソーム系とは対照的に、オートファジーは細胞質の一部をオートファゴソームと呼ばれる脂質二重膜で取り囲み、リソソームと融合することで分解するバルク(大規模)な分解機構である。1990年代の、オートファゴソーム形成に関与する一連の遺伝子 ATG 遺伝子群の同定を契機に、オートファジー研究は爆発的に発

展した。このシステムは栄養飢餓に応答したアミノ酸プールの維持のみならず、細胞内異常タンパク質凝集体、異常細胞内小器官、さらには細胞内侵入細菌を選択的、積極的に分解することで細胞恒常性維持を担う。事実、Atg 遺伝子改変マウスの解析から、オートファジーの抑制が神経変性疾患や腫瘍形成などを引き起こすことが明らかになった。本稿では、最近続々と明らかにされつつある ATG 遺伝子変異が関与するヒト疾患、そしてオートファジーと癌について紹介する。

## はじめに

オートファゴソームは、コア ATG タンパク質からなる 6 つの機能単位が協調的、連続的に作用し形成される<sup>1)</sup>(図 1)。低インスリンや低アミノ酸状況下において mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) が不活化すると、① ULK1 キナーゼ活性が上昇し、ULK1 キナーゼ複合体は小胞体近傍に移行する。その結果、② ホス

ファチジルイノシトール(phosphatidylinositol; PI)3 キナーゼ複合体によるホスファチジルイノシトール3-リン酸(phosphatidylinositol 3-phosphate; PI3P) 産生が増加する。産生された PI3P に、③ PI3P 結合タンパク質である WIPI が結合し、結合パートナーである ATG2 とともにオートファゴソーム形成の場へと集積する。④ 膜タンパク質である ATG9L はゴルジ体から形成される小胞に局在し、一過的

にオートファゴソームへと集積する。⑤ ATG12 共有結合システムでは、ユビキチン様結合反応を介して ATG12 と ATG5 が共有結合する。ATG12-ATG5 共有結合体は ATG16L と三者複合体を形成して隔離膜に局在し、LC3 とホスファチジルエタノールアミン(phosphatidylethanolamine; PE) とのアミド結合形成の場所を決める。⑥ もう一方の共有結合システムである LC3 は、合成直後にシステインプロテ