

オートファジーの誘導

Induction of autophagy

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助教 蔭山 俊 *Shun Kageyama*

Key words

飢餓, mTORC1, アミノ酸, Rag, 治療

Summary

オートファジーは、オートファゴソームにより包み込んだ細胞質成分をリソソームにて分解する機構である。この分解系は細胞質成分をバルク(大量)に分解しアミノ酸プールの維持を担うことから、栄養条件により厳密に制御される。実際、栄養飢餓によりオートファジーは全身性に顕著に亢進することが知られている。しかし、その誘導はインスリン、アデノシン三リン酸(ATP)、アミノ酸など複数の因子により規定されることから、組織により制御機構が異なるなど複雑である。一方、オートファ

ジーはユビキチン-プロテアソーム系では壊しえない変性タンパク質凝集体や異常細胞小器官を選択的、積極的に分解し、細胞の恒常性維持を担う。薬剤などでオートファジーを誘導させて神経変性疾患などの病態発症に関与する細胞内異常構造体を分解し、治療へ利用しようとする試みもある。本稿では、飢餓ストレスを中心としたオートファジーの誘導メカニズムに焦点を当て、最近の知見を紹介する。

はじめに

細胞内の自己成分をリソソームにて分解する現象は、1950年代に電子顕微鏡観察により見出されていた¹⁾。その後、ラット肝臓の灌流実験から特定のアミノ酸の枯渇やグルカゴンがオートファジーを誘導し、反対にインスリンがオートファジーを抑制することが明らかにされた²⁾⁻⁶⁾。1998年には酵母を用いた解析から、インスリンや他の増殖因子、栄養・エネルギー状態、酸化

還元状態を感知するセリン・スレオニンキナーゼの target of rapamycin (TOR) がオートファジーを負に制御していることが明らかにされた⁷⁾⁻⁹⁾。哺乳類においても mammalian TOR (mTOR) がオートファジーを抑制するが、mTOR に依存しない経路も多数あり、オートファジーは多面的な制御を受けている。

I mTORC1と飢餓誘導性オートファジー

オートファジーは組織ごとに異なったメカニズムで制御されており、たとえば骨格筋ではインスリンにより、肝臓ではアミノ酸によりオートファジーが抑制されている¹⁰⁾。これらのシグナルは、栄養状態や増殖因子などに応じてタンパク質合成や細胞増殖などを調整するタンパク質キナーゼ複合体である mTOR complex 1 (mTORC1) に集約