

細胞内の不要物を識別して分解する仕組みを解明 —Rab35 はオートファジー受容体を制御する—

概要

京都大学大学院医学研究科の中川一路教授らの研究グループは、細胞内に侵入した病原細菌や不要になったミトコンドリアをオートファジーが識別して分解する仕組みを明らかにしました。オートファジー（自食作用）とは、細胞の中をオートファゴソームという膜で包み込み、その内容物を分解・再利用するシステムで細胞の恒常性維持に重要な役割を担っています。さらに、細胞内に侵入した病原細菌や、不要になったミトコンドリアといった細胞内小器官も選択的に分解します。このオートファジーにより分解される対象は、ユビキチンと呼ばれるタンパク質が目印として付けられ、そこにオートファジー受容体が結合することで選択的にオートファゴソームに包み込まれますが、オートファジー受容体がどのような仕組みで目的の不要物を識別し、結合するのは不明でした。今回の研究により、細菌が細胞内部へ侵入する際に利用するエンドソームの膜やミトコンドリア膜に存在する Rab35 とよばれるタンパク質がオートファジー受容体を呼び寄せることで、不要物をオートファゴソームという小胞へ包み込みませ、不要物の分解を促進していることが明らかになりました。今回の成果は病原細菌による感染症にとどまらずパーキンソン病などの神経変性疾患、癌等の発症メカニズムを理解するための重要な一歩と言えます。

本研究成果は 8 月 26 日、欧州科学誌 *The EMBO Journal* にオンライン公開されました。

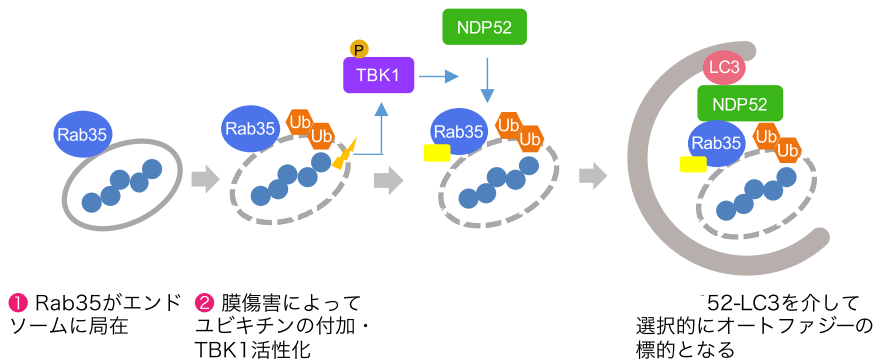


図 Rab35 の役割のモデル

Rab35 はエンドソームやミトコンドリアに存在し、TBK1 によって活性化した NDP52 を呼び寄せ、NDP52 とユビキチンの結合を促進する。その結果分解標的を包むようにオートファゴソームの形成が促進される。

1. 背景

オートファジーは真核生物の細胞内で自身のタンパク質などを分解・再利用するシステムで、細胞の新陳代謝に重要な役割を担っています。さらに、傷ついたミトコンドリアや変性疾患の原因となる凝集タンパク質、細胞内に侵入した病原細菌といった、細胞にとって不要な物質を識別して分解することで、発癌、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症など様々な疾患を防いでいます。近年、このオートファジーが様々な不要物を識別する仕組みが徐々にわかってきました。細胞内の不要物や侵入した病原細菌には「ユビキチン」とよばれるタンパク質が目印として付けられ、このユビキチンにオートファジー受容体というタンパク質が結合します。オートファジー受容体はオートファジーを担うオートファゴソームという膜上の分子と結合することで、オートファゴソームが不要物を選択的に包み込み分解します。しかし、最初の目印となるユビキチンは、通常の細胞内でもプロテアソームで分解される細胞内の様々なものに結合しているため、どのようにオートファジー受容体が分解対象物のみを識別しているのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、オートファジーが細胞内の小胞輸送システムの一つであることから、小胞輸送のスイッチの役割をもつ Rab GTPase ファミリータンパク質に着目しました。Rab GTPase はヒトでは約 60 種類あることが知られており、様々な細胞内小胞輸送を精密にコントロールしています。まず、Rab GTPase の機能を抑える働きを持つ TBC/RabGAP ファミリータンパク質が過剰に発現している細胞を用いてスクリーニングを行い、オートファジー制御に関わる TBC/RabGAP として TBC1D10A を同定しました。次に TBC1D10A の基質となる Rab GTPase を働かないよう操作した細胞を用いて、オートファジーにおける機能を解析したところ、Rab35 がオートファジー受容体の一つである NDP52 の制御に必須であることを明らかにしました。Rab35 は細胞内において細菌を囲うエンドソーム膜やミトコンドリアの膜に存在しており、活性化すると NDP52 を呼び寄せて結合し、さらに NDP52 とユビキチンとの結合を促します。また、Rab35 と NDP52 の結合は、オートファジーの誘導に伴って活性化するキナーゼ TBK1 によって制御されていることが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

オートファジーは細胞内に蓄積した不要物が引き金となる様々な疾患を抑制していることから、本研究の成果はオートファジーを標的としたこれらの予防治療の開発に役立つと考えられます。また細菌感染症においては、細菌を標的とし新しい新たな感染症治療法への応用が期待できます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（科学研究費補助金、特別研究員）、日本医療研究開発機構（AMED）、第一三共生命科学研究振興財団の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Rab35 GTPase recruits NDP52 to autophagy targets

著者 : Atsuko Minowa-Nozawa, Takashi Nozawa, Keiko Okamoto-Furuta, Haruyasu Kohda, Ichiro Nakagawa

掲載誌 : *The EMBO Journal*