

大隅 Atg 分子を必要としないマイクロオートファジーの新しいメカニズム

概要

京都大学大学院農学研究科の 奥 公秀助教、阪井 康能 教授らの研究グループは、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を対象にした解析から、これまでに発見されたオートファジー機能分子である大隅 Atg 分子を必要としない新たなオートファジーの仕組み（マイクロオートファジー）が存在すること、このオートファジーは ESCRT と呼ばれる別の分子複合体を液胞（リソソームに相当するオルガネラ）の膜表面に移動させてその膜を変形させ、中性脂質の蓄積の場であるオルガネラ、脂肪滴の分解を引き起こすことを見出しました。この研究成果は、米国科学誌「Journal of Cell Biology」誌のオンライン版に掲載されました。

1. 背景

オートファジーは、液胞/リソソームで、細胞内のオルガネラや細胞質タンパク質を分解するシステムです。大隅良典博士による、酵母とその遺伝学を駆使した遺伝子の単離と、細胞内の形態観察・生化学的解析によるオートファジー分子(Atg 分子)の機能解明は、2016 年のノーベル生理学・医学賞の対象となりました。大隅博士により見出されたオートファジー様式は「マクロオートファジー」と呼ばれるもので、細胞内にオートファゴソームと呼ばれる膜構造体出現し、分解対象となるオルガネラやタンパク質を包み込みます。一方、TV ゲームのパックマンのように、液胞が変形して直接標的を包み込むオートファジーの様式は、「マイクロオートファジー」と呼ばれ、マクロオートファジーとともに古くから知られています(図 1)。近年、動物細胞では胚発生の過程に、植物ではアントシアニンという色素の合成にマイクロオートファジーが働くことはわかってきましたが、その分子機構については、全てあるいは一部の Atg 分子が必要かどうかも含めて不明な点が多く、研究者によって意見が異なっているのが現状でした。

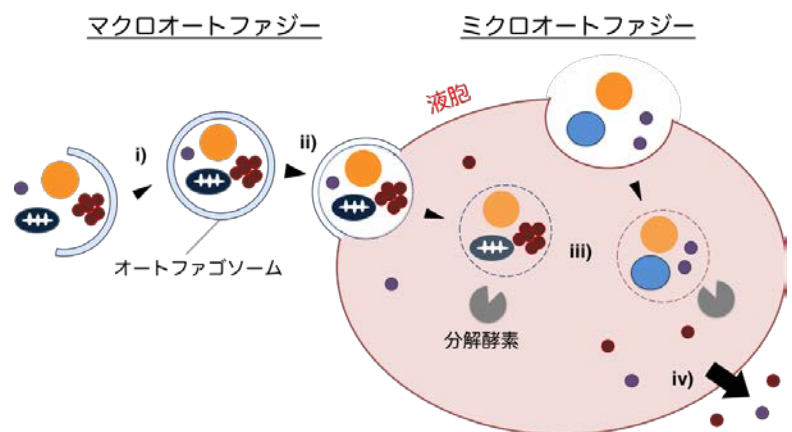


図1 膜動態の異なる2つのオートファジー

2. 研究手法・成果

今回私達は、パン酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いて、オートファゴソームの形成に機能する、いわゆる大隅 Atg 分子を全く必要としないマイクロオートファジーが存在すること、このマイクロオートファジーにおける液胞膜の変形過程は、ESCRT (エスコート)と呼ばれる、Atg とは別の分子複合体が液胞膜上に移動す

ることで進行し、マクロオートファジーとは全く異なるメカニズムで起こることを明らかにしました(図2)。一方、脂質滴(細胞内の中性脂質の貯蔵の場であるオルガネラ)の分解は、これまでマクロオートファジーで起こっているのではないかとわれていましたが、未だに決定的な証拠はありません。今回、少なくとも酵母では Atg 分子を必要としない脂肪滴分解があること、また液泡が直接脂肪滴を取り込む様子が電子顕微鏡で観察されたこと(図3)などの結果から、マイクロオートファジーにより脂質滴の分解が起こっていることが証明されました。

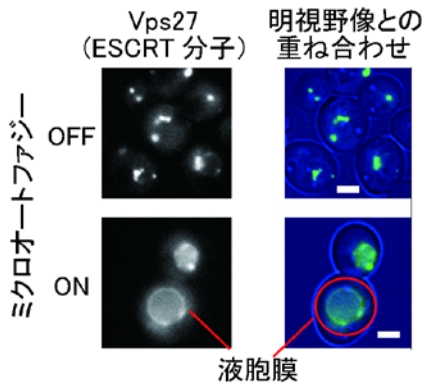


図2 ミクロオートファジーの起こる際の ESCRT 分子 Vps27 の液胞膜への移動

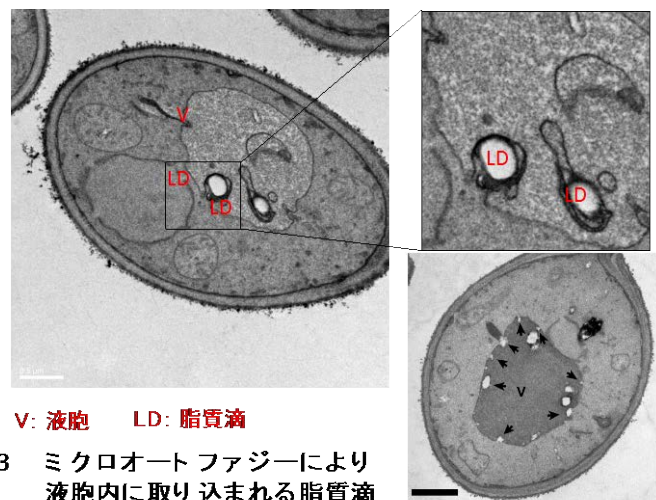


図3 ミクロオートファジーにより液胞内に取り込まれる脂質滴

3. 波及効果、今後の予定

長い間、マクロオートファジーの陰になって注目されてこなかったマイクロオートファジーですが、マイクロオートファジーのみに関わる分子が明らかになったことから、今後、マイクロオートファジーにおける生体膜ダイナミクスを制御する分子メカニズムの解明が進展すると考えられます。さらに、酵母における生理現象とそのメカニズムの多くが高等生物でも保存されていることや、高等細胞においても脂質滴の分解がマイクロオートファジーによって行われている可能性も高いと考えられます。今後は、脂質代謝や肥満など、様々な疾病との関連や、植物の色素合成における役割など、マイクロオートファジーの多様な生理機能と、疾病・物質生産との関連が明らかになっていくものと考えられます。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Evidence for ESCRT- and clathrin-dependent microautophagy

著者 : Masahide Oku, Yuichiro Maeda, Yoko Kagohashi, Takeshi Kondo, Mai Yamada, Toyoshi Fujimoto, and Yasuyoshi Sakai

掲載誌 : The Journal of Cell Biology