〔生化学　第85巻　第3号，pp. 205–213，2013〕

特集：ストレス応答分子：分子メカニズムの解明と病態の理解

ストレス刺激に応答したTOR複合体1（TORC1）の活性制御機構

高原照直，前田達哉

TOR（target of rapamycin）複合体1は真核生物において高度に保存されたプロテインキナーゼであり，栄養源を感知して細胞成長（大きさ）を制御する過程に必須の役割を担っている．細胞の成長過程は生物の根幹をなしているがゆえに緻密に制御される必要があり，栄養源量のみならず種々のストレスにも高い感受性がある．このような細胞外からの種々の情報は栄養源感知機構の中心にあるTOR複合体1へと伝えられ，その活性制御をキーとして環境の変動に応じた適切な細胞成長が維持される．こうした細胞成長制御を司るTOR複合体1活性の異常は，糖尿病やがんといった病態進行に深く関与することも分かっている．本総説では，様々なストレスに応答したTOR複合体1の制御機構について筆者らの最新の成果にも言及しながら紹介し，この遅咲きのプロテインキナーゼの奥深くいまだ混沌とした世界を紹介したい．

1. はじめに

近年TOR（target of rapamycin）に関する論文数が急増してきたことは，その認知度の高まりをよく表している．また，日々新たなTORの細胞内機能が見いだされている現状に驚いている方もあるかもしれない．ここではまず，TORの発見とTOR複合体同定の歴史を簡単に振り返りたい．

TORは，その名前の由来となる免疫抑制剤／抗がん剤として知られるマクロライド系化合物ラパマイシンの細胞内標的タンパク質として同定された．TORは1991年に酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）で遺伝学的手法により[1]，1994年に哺乳類で生化学的手法により同定され[2,3]，既に発見から20年近く経過している．なお，哺乳類TORについては一般的にmTORと表記される．元々mammalian TORを表して命名されたが，最近ではmechanistic TORとも呼ばれる．TORは300 kDaに迫る巨大なタンパク質であり，一次構造上，ATM，DNA-PKcsなどと共にPIKK（PI3-kinase related kinase）ファミリーに属するプロテインキナーゼである[4]．PIKKファミリーの構造は，いずれもN末端側のHEATリピートと呼ばれるタンパク質–タンパク質間の相互作用に関わる領域と，C末端側のキナーゼドメイン領域という大きく二つの領域からなっており，キナーゼドメインのN末端側とC末端側にはFATとFATCと呼ばれるPIKKファミリーに保存されたドメインを持つ（**図1A**）．ラパマイシンは単独でTOR活性を阻害するわけではなく，実際には細胞内でFKBP12（12 kDa FK506 binding protein）と結合し，この“FKBP12-ラパマイシン複合体”がTORに結合することでTOR活性を阻害する．FKBP12-ラパマイシン複合体が結合するTORの領域は，キナーゼドメインのN末端側に位置するFRB（FKBP12-rapamycin binding）ドメインで（図1A），FKBP12-ラパマイシン複合体はアロステリックにTOR活性を阻害する．

TORの発見から約10年後の2002年に，TORが細胞内では複合体を形成して機能を発揮していることが酵母と哺乳類においてそれぞれ報告された[5~7]．このTORを含む複合体は2種類存在し，TOR complex 1（TORC1）とTORC2と呼ばれる（図1B，図は哺乳類TORC1（mTORC1）とmTORC2について示す）．驚くことに，ラパマイシン-FKBP12はTORC1のみと結合し，TORC2はラパマイシン

東京大学分子細胞生物学研究所（〒113–0032 東京都文京区弥生1–1–1）
Regulation of TOR complex 1 activity by stress
Terunao Takahara and Tatsuya Maeda（Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo, 1–1–1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–0032, Japan）

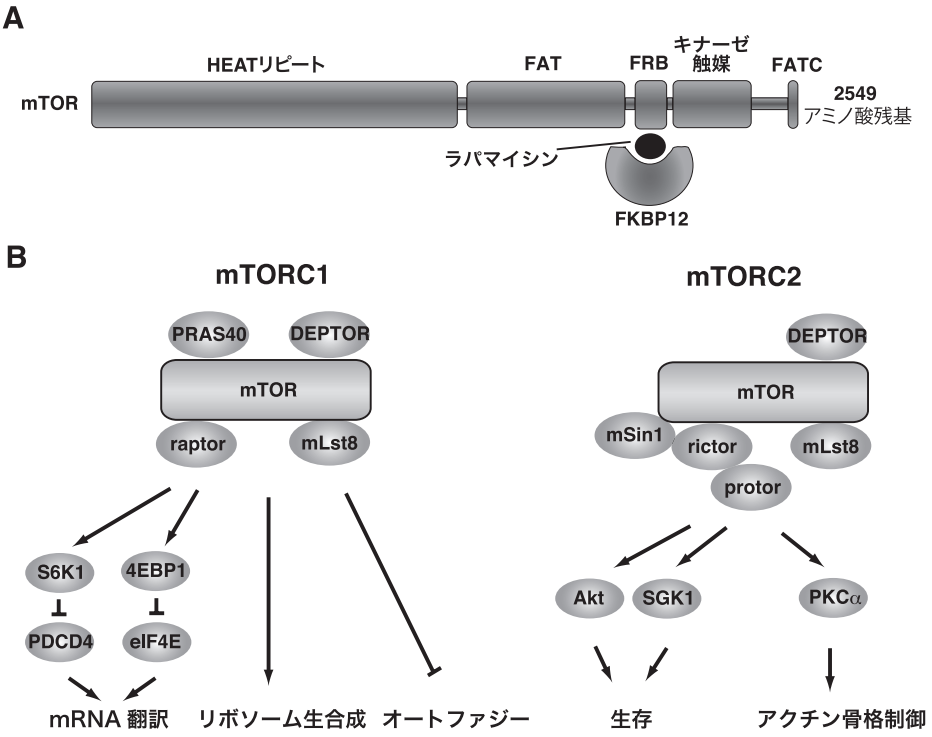

図1 mTOR と mTOR 複合体
（A）mTOR のドメイン構造．詳細は本文参照．
（B）mTOR 複合体の構成（mTORC1 と mTORC2）と主要な機能．

非感受性であった．この二つの TOR 複合体の発見は，TOR がそれまで考えられてきた以上にさまざまな機能を有していることを意味し，ラパマイシンを用いた数多くの実験から明らかにされてきた TOR 機能は，実際には TORC1 の機能であると換言できる．当初，mTORC2 はラパマイシン非感受性であると報告された[8,9]が，一部の細胞種では，ラパマイシン長期投与（24 時間以上）が mTORC2 複合体形成阻害により mTORC2 活性を低下させることも知られている[10]．特に，哺乳類個体におけるラパマイシンの影響は，mTORC1 と mTORC2 のどちらの影響によるものかを判別するのには注意が必要かもしれない．また，最近，mTOR に対する新しいタイプ（ATP 競合によるキナーゼ触媒活性阻害）の阻害剤の登場により，ラパマイシンが mTORC1 活性の一部のみを阻害しているに過ぎないことも分かった[11]．つまり，これまでラパマイシンへの非感受性から mTOR（mTORC1）は関与しないと捉えられていた現象も，実は mTORC1 が制御している可能性があり，今後も mTOR の新たな機能が明らかになるかもしれない．

以下では，TORC1 の機能と，アミノ酸やインスリンによるその活性化機構について概説した後，ストレスに応答した TORC1 制御機構について紹介する．

2. TOR 複合体構成因子

ここでは mTOR を中心に複合体構成因子について述べる．mTOR はサブユニット構成の異なる mTORC1 と mTORC2 という独立した機能複合体を形成する（図 1B）．mTORC1 は，触媒サブユニットである mTOR 自身に加えて，raptor（regulatory-associated protein of mTOR），mLst8（別名 GβL），PRAS40（proline-rich Akt substrate 40 kDa），DEPTOR（DEP domain containing mTOR-interacting protein）をサブユニットとして持つ．一方 mTORC2 は，mTOR に加えて，rictor（rapamycin-insensitive companion of mTOR），mSin1，mLst8，protor 1/2（protein observed with rictor 1 and 2，別名 PRR5/PRR5L），DEPTOR からなる[12]．mTORC1 と mTORC2 はいずれも多量体化することで機能を発揮し，それぞれ約 1 MDa と 2 MDa の巨大な複合体として存在する[13,14]．**表 1** に示したように，これらの TOR 複合体を構成する因子の多くは進化上保存性が高い．これらの因子の中で，特に raptor と rictor（及びそのオルソログ）がそれぞれ mTORC1（TORC1）と mTORC2（TORC2）を特徴づける因子として重要である．mTORC2 の活性制御についてはほとんど分かっていないため，本稿では TORC1 にのみ焦点を当てる．mTORC2 は Akt や PKCα（protein kinase Cα）などの疎水性モチーフをリン酸化し活性化すること

表1 TOR複合体構成因子とそのオルソログ

	哺乳類	酵母 *S. cerevisiae*	分裂酵母 *S. pombe*	ショウジョウバエ *D. melanogaster*	線虫 *C. elegans*
TORC1	mTOR	Tor1（Tor2）	Tor2（Tor1）	TOR1	TOR
	raptor	Kog1	Mip1	raptor	daf-15
	mLst8	Lst8	Wat1/Pop3	Lst8	lst-8
	PRAS40			Lobe	
	DEPTOR				
		Tco89	Tco89		
			Tco1		
TORC2	mTOR	Tor2	Tor1	TOR	TOR
	rictor	Avo3/Tsc11	Ste20	rictor	rict-1
	mSin1	Avo1	Sin1	Sin1	sinh-1
	mLst8	Lst8	Wat1/Pop3	Lst8	lst-8
	protor/PRR5	Bit61，Bit2	Bit61		
	DEPTOR				
		Avo2			

や，アクチン骨格の制御に関わることなどが知られており（図1B），詳しい機能については他の総説等を参考にされたい[15,16]．

3. TORC1の機能

TORの複合体構成が明らかになる以前からラパマイシンを用いた実験が広く行われていた歴史から，mTORC1の機能についてはmTORC2に比べて多くのことが分かっている．mTORC1活性は，アミノ酸などの栄養源や増殖因子により正に，種々のストレス条件により負に制御され，タンパク質などの高分子合成である同化作用と，オートファジーなどの分解過程である異化作用とを適切にコントロールすることで細胞成長のバランスを制御している．細胞成長が制御される分子機構は詳しく分かっていないものの，mTORC1の基質の一つであるS6K1（リボソームS6タンパク質キナーゼ1）を介することが報告されている[17,18]．mTORC1が直接制御する代表的な細胞内素過程は，1．翻訳制御，2．リボソーム生合成制御，3．オートファジー制御，などである（図1B）．以下に各過程について簡単に概説する．

1）翻訳制御

mTORC1の代表的な基質は，4EBP1（翻訳開始因子eIF4E結合タンパク質1）とS6K1であり，これらはいずれもmRNA翻訳制御に関わる因子である．驚くべきことに，ATP競合阻害剤を用いてmTORC1活性を強く阻害すると，ほとんどすべて（99.8%）のmRNAの翻訳が低下する（平均61%減少）ことが報告されており[19]，翻訳制御におけるmTORC1の多大な寄与がみてとれる．

4EBP1は翻訳の律速段階である翻訳開始に重要なeIF4Eの機能を阻害する．mTORC1は4EBP1のリン酸化制御を通じてeIF4EのmRNA 5′capへの結合を制御し，それにより翻訳開始段階をコントロールする[20]．上述したように，mTORC1活性はほぼすべてのmRNA翻訳に影響するが，中でも翻訳がmTORC1活性に大きく依存するmRNAのレパートリーについて報告されている[19]．これらのmRNAは，5′TOP（terminal oligopyrimidine tract，5′末端にシトシンを有し4〜14個のピリミジン塩基が続く配列），あるいは類似配列を有するmRNA群であり，これらの翻訳はmTORC1による4EBP1のリン酸化制御を通じて制御されている[19]．5′TOPを有するmRNAは，リボソームタンパク質（RP）や翻訳制御に関わる因子によくみられる．したがって，mTORC1の活性化は，4EBP1の制御を通じて翻訳開始段階を制御すると共に，5′TOPを有するmRNAの選択的な翻訳促進によって細胞の翻訳能を増加させることで，翻訳過程の全体的な活性化をもたらすと考えられる．

mTORC1はS6K1をリン酸化し活性化することでも翻訳を促進する．この制御は，翻訳やスプライシングの過程に関わる因子であるeIF4B，PDCD4，eEF2K，SKARなどのリン酸化を介した複数の機構による[18,20]．

興味深いことに，mTORC1によるS6K1や4EBP1のリン酸化には翻訳開始因子eIF3複合体が介在している[20,21]．栄養源飢餓時，S6K1はeIF3と結合している．栄養源やインスリンにより活性化されたmTORC1は，eIF3へとリクルートされ，その場でS6K1や4EBP1をリン酸化すると考えられている．

2）リボソーム生合成制御

タンパク質合成装置であるリボソームの生合成は，細胞の成長と増殖を維持する基礎となる．リボソーム生合成は，rRNAの転写やプロセシング，リボソームタンパク質（RP）の翻訳，その他多くの因子群が密接に関連して行わ

れており，RNAポリメラーゼI，II，IIIによる緊密な転写制御が関わる最大のエネルギー消費過程である[22]．酵母においては転写の60%近くがリボソーム生合成に費やされている[23]．そのため，生物にとってリボソーム生合成の過程は厳密に制御される必要がある．TORC1はRNAポリメラーゼI，II，IIIを介するリボソーム生合成制御の全てに深く関わる重要なキナーゼであり，栄養源や増殖因子の環境変動に合わせてリボソーム生合成を適切に調節している．

RNAポリメラーゼIによるrRNAの合成には，RNAポリメラーゼIをrDNAプロモーター上にリクルートするTIF-IA（transcription initiation factor IA），SL1，UBF（upstream binding factor）などの因子が必要である．mTORC1はS6K1を介してTIF-IAやUBFのリン酸化を制御し，RNAポリメラーゼIのリクルートとrDNA転写を促進すると考えられている[24]．また，酵母と哺乳類TORC1がrDNA領域へ結合することから，転写マシナリーの近傍でこうした制御を行っている可能性も考えられる[25,26]．

RNAポリメラーゼIIによるRPの転写制御は酵母において比較的解明が進んでいる．リボソームあたり79のRPが含まれており，これらの転写や会合が同時に制御されるように，RP遺伝子やrRNAプロセシング，あるいはリボソームの会合に関わる種々の因子の発現は“Ribi（ribosome biogenesis）regulon”と呼ばれる共通の発現様式で制御されている[22]．酵母TORC1は，S6K1のオルソログであるSch9のリン酸化を通じて転写因子Sfp1やFhl1の核–細胞質局在を制御し，RPの転写を制御する[24]．上述したようにRPの翻訳もTORC1により制御される．

RNAポリメラーゼIIIはtRNAや5S rRNAを合成する．酵母TORC1は，RNAポリメラーゼIIIの阻害因子Maf1のリン酸化を介してRNAポリメラーゼIIIによる転写を制御する．TORC1はSch9依存的にMaf1をリン酸化し，Maf1の核–細胞質局在制御やクロマチンとの結合能制御など複数の機構でMaf1の活性を制御すると考えられる[27~29]．

3）オートファジー制御

オートファジーは細胞内成分や細胞内小器官を非選択的に分解する過程であり[30]，TORC1はオートファジー制御に大きな役割を果たしている．具体的な分子機構は異なるものの，酵母や哺乳類においてTORC1はオートファジー進行の最も初期の過程を制御している．TORC1によるオートファジー誘導過程の解析は酵母で進んでいる．栄養豊富な環境では，TORC1によりオートファジー関連因子Atg13が直接リン酸化されることでオートファジーが抑制されている．窒素源飢餓によるTORC1活性低下によりAtg13が脱リン酸化されると，Atg13がSer/ThrキナーゼAtg1と結合することでAtg1が活性化し，下流のオートファゴソーム形成過程が進行する[31,32]．哺乳類でのmTORC1によるオートファジー制御の分子機構についても徐々に明らかになりつつある[33~35]．哺乳類ではmTORC1がAtg1オルソログのULK1（またはULK2）を含む複合体を制御する．ULK1複合体はULK1，Atg13，Atg101，FIP200からなる．栄養豊富な環境では，mTORC1はULK1と結合してULK1とAtg13をリン酸化することでULK1複合体の活性を抑制している．栄養飢餓にさらされると，ULK1複合体からのmTORC1解離に伴いULK1キナーゼが活性化され，FIP200やAtg13をリン酸化することで下流のオートファゴソーム形成が誘導されると考えられるが，詳細な分子機構については不明な点も多い．

4. TORC1活性化機構

アミノ酸や増殖因子の存在下でmTORC1は活性化される．mTORC1の活性化にとってアミノ酸（哺乳類では特にロイシン）は必須であり，これは材料であるアミノ酸が十分である場合に限り細胞が翻訳を開始できることを保証する優れた仕組みである．こうしたアミノ酸によるmTORC1活性化，すなわち栄養源センサーとしてのTORC1の役割は進化的に保存性が高いと考えられている．アミノ酸によるTORC1活性化の分子機構については長らく不明であったが，最近になり少しずつその謎が解き明かされつつある（後述）．哺乳類では，この基本的な栄養源センサーとしての役割に，インスリンシグナル経路を代表とする種々のシグナル経路がクロストークするかたちでmTORC1の活性化を調整している（**図2**）．mTORC1の活性化は主にリソソーム膜上で起きていると現在考えられている．

1）インスリンによるmTORC1活性化機構

インスリンによるmTORC1活性化の経路については詳細な分子機構が既に判明している．この経路の主要な因子は，結節性硬化症の原因遺伝子産物であるTSC1/TSC2複合体とsmall GTPaseの一種であるRheb（Ras Homolog enriched in Brain）である．RhebはmTORC1の活性化因子であり，GTP結合型Rheb（活性化型）がmTORのキナーゼ触媒ドメインに直接結合してmTORC1のキナーゼ活性を高める[36,37]．RhebによってmTORC1と基質である4EBP1との結合が上昇することも報告されており[38]，RhebはmTORC1と基質とを介在する足場としてmTORC1によるリン酸化亢進に寄与することも考えられる．RhebはGTP/GDPの交換サイクルにより活性が制御されるが，TSC2はRhebの不活性化因子GAP（GTPase activating protein）として働く．RhebのGTP型を促進するGEF（guanine nucleotide exchange factor）としてTCTPがショウジョウバエと哺乳類において示唆されているが[39]，否定的な論文もあ

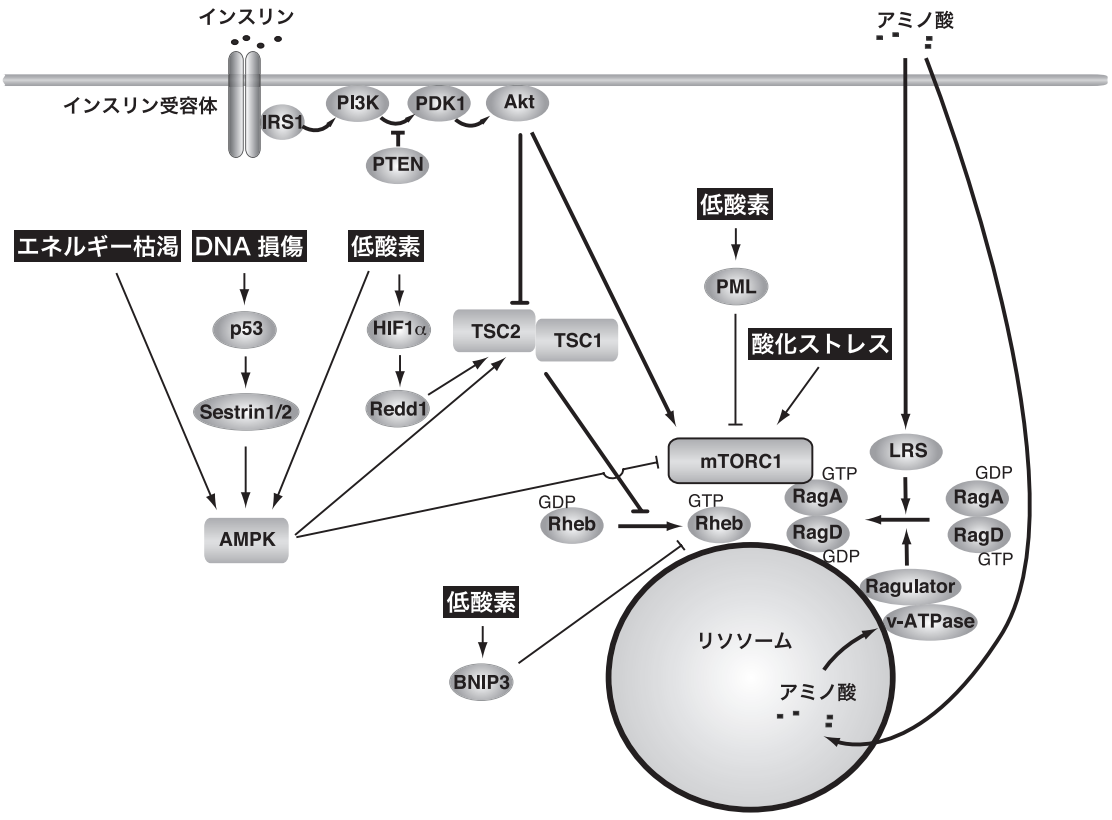

図2　mTORC1活性制御機構
アミノ酸やインスリンによる活性化機構と，各ストレスによるmTORC1経路への影響を示した．RagはRagAとRagDのみ図示した．実際にはRhebやRagA/RagDはGTP/GDPの交換サイクルによらず，常にリソソーム膜上に局在する．

り[40]，はっきりしていない．

インスリンにより活性化されたAktはTSC2を直接リン酸化する．このリン酸化によるTSC2のGAP活性の直接的な低下，あるいは14-3-3タンパク質との結合によるTSC2の細胞内局在変化によりTSC1/TSC2活性が低下し，結果としてGTP結合型Rhebが増加すると考えられる[41]．このTSC1/TSC2-Rheb経路の他に，活性化されたAktは，mTORC1に直接結合する阻害因子PRAS40の阻害によってもmTORC1経路を活性化する[42〜45]．PRAS40はmTORC1の基質にみられるTOSモチーフを有しており，PRAS40による阻害はmTORC1の基質との競合によると考えられている．現在のところ，mTORC1の直接の基質として知られるタンパク質は4EBP1やS6K1，STAT3，HIF1αなど少数に限られる．しかしながら，RhebやPRAS40が基質との会合に関与することを考えると，インスリンによるmTORC1活性化ではアミノ酸刺激時とは異なる基質がリン酸化される可能性もあり，今後mTORC1により直接リン酸化される基質のレパートリーが明らかになることで，増殖因子によるmTORC1活性化の意義について新たな知見が得られる可能性がある．

2）アミノ酸によるmTORC1活性化機構

アミノ酸によるmTORC1活性化機構において最も重要なステップは，mTORC1をリソソーム膜表面へリクルートすることであると現在考えられている[46]．リソソーム膜にはRhebが恒常的に存在しており，リクルートされたmTORC1とRhebとの相互作用によりmTORC1が活性化される．なおmTORの細胞内局在については，過去，小胞体，ゴルジ体，ミトコンドリア，あるいは核といった様々な報告がなされている[47〜50]．これらがmTORC1とmTORC2のどちらを反映したものかは定かではないが，mTORの果たす広範な機能が多くの場面で異なることに由来するのかもしれない．mTORC1のアミノ酸依存的なリソソーム膜表面への局在化は，低分子量GTPaseの一種であるRag GTPaseとmTORC1との相互作用による[51]．Rag GTPaseには四つのメンバー（RagA，RagB，RagC，RagD）が存在し，“RagAまたはRagB”と“RagCまたはRagD”との組み合わせから構成されるヘテロ二量体として機能する．Rag二量体は，リソソーム膜にアンカーされているRagulator（MP1，p14，p18，HBXIP，C7orf59からなる複合体）を介してリソソーム膜表面に恒常的に局在する[52]．Ragヘテロ二量体は，RagA（RagB）がGTP結合型

でRagC（RagD）がGDP結合型の組み合わせで最も活性が高い．すなわち，活性化型Rag二量体（例えば$RagA^{GTP}$-$RagC^{GDP}$）でmTORC1と強く結合し，不活性化型Rag二量体（$RagA^{GDP}$-$RagC^{GTP}$）において結合が失われることでmTORC1の局在が制御される．アミノ酸によるmTORC1局在制御の重要なステップは，Rag二量体のGTP-GDP結合状態に依存するため，現在その変換を担うGAPあるいはGEFの同定が精力的に進められている．ごく最近，Rag GTPaseのGEFおよびGAPに関して相次いで報告がなされた．ロイシルtRNA合成酵素（LRS）は，タンパク質合成のためにロイシンをtRNAにチャージする酵素であるが，同時に細胞内ロイシンセンサーとして働き，ロイシン依存的にRagDのGAPとして機能することでRagDのGTP-GDP変換を促進してmTORC1を活性化することが報告された[53]．アミノ酸の中でもロイシンは特にmTORC1の活性化に重要なアミノ酸であり，ロイシンのmTORC1活性化能の基盤が分子レベルで明らかにされた．RagA（RagB）のGEFとしては，Ragulator複合体自身であることが報告されている[52]．アミノ酸依存的にRagulator-RagAの結合または安定性が変わり，RagAのGTP結合型への変換が促進されmTORC1が活性化される．ロイシルtRNA合成酵素のTORC1の活性化へ重要性は酵母においても保存されているが，活性化の分子機構には違いがみられる[54]．また，酵母ではGtr1（RagA/RagBオルソログ）のGEFとしてVam6（Vps39）が同定されているが[55]，哺乳類やショウジョウバエにおいてはVps39はTORC1活性化に必要ではないようである[52]．

細胞内のどこでアミノ酸量が感知されるかについてもはっきりしていない．LRSは細胞質に存在するため，LRSを介したTORC1活性制御では細胞質のアミノ酸（ロイシン）プールの変化を感知すると考えられる．一方で，mTORC1の活性化にはv-ATPaseを介した機構も報告されており[56]，この場合はリソソーム内のアミノ酸プールの変化が，v-ATPase-Ragulatorを介してmTORC1活性化につながると考えられている．これらのアミノ酸感知の場についてはさらなる検証が必要であるが，アミノ酸とmTORC1の広範な機能を考えると，単独ではなく複数のアミノ酸感知システムが同時に働いていることは十分に考えられる．この点に関して，アミノ酸は細胞内Ca^{2+}濃度を上昇させることにより，CaM（カルモジュリン）-hVps34依存的にmTORC1を活性化させる経路も報告されている[57]．

5. ストレスに応答したTORC1制御

上述したように，TORC1の活性化ステップには，アミノ酸感知システム，インスリンによるRhebへのシグナル経路，あるいはTORC1活性化に必須な場（局在）を維持するためのリソソーム膜表面因子群が深く関わっており，これらのステップ，あるいは因子のいずれかがストレスに応答した制御を受けるとTORC1の活性に影響を与えうる．ストレスに応答してTORC1がいかに制御されているかは，TORC1を活性化するシグナル経路の詳細が未解明であることと相まって，その全貌はまだほとんど不明であるが，以下では比較的分子レベルでの解明が進んでいるTORC1活性制御のメカニズムについて紹介する．

1）エネルギー枯渇

細胞内のエネルギー感知にはAMP依存性キナーゼ（AMPK）が重要な役割を果たしている．グルコース欠乏等により細胞内ATP量が減少すると，AMP/ATP比の増加に伴いAMPKが活性化される（図2）．AMPKは，少なくとも部分的にはmTORC1活性低下を通じて異化作用の亢進や細胞成長の停止をもたらし，エネルギー消費の抑制とエネルギー産生の増大へと細胞の代謝をシフトさせる．AMPKによるmTORC1活性抑制として二つの機構が知られている．一つは，TSC2のSer1387を直接リン酸化することでTSC2のGAP活性を亢進し，Rhebを不活性化する機構である[58]．もう一つはAMPKによるmTORC1サブユニットraptorのリン酸化である[59]．raptorのSer722とSer792がAMPKによりリン酸化されるとraptorと14-3-3タンパク質との結合が高まり，mTORC1キナーゼ活性が低下する．14-3-3との結合がどのようにしてmTORC1活性を低下するかは現在のところ不明である．

2）低酸素

低酸素状態では，細胞はタンパク質合成を速やかに停止してエネルギー消費を抑え，種々の適応反応を引き起こす．低酸素状態では複数の機構でmTORC1活性が抑制される[60]．主要な機構としては，低酸素に応答して発現が上昇するRedd1によるTSC1/TSC2複合体を介したmTORC1の抑制が知られている[61,62]．Redd1の発現は，低酸素応答に必須の転写因子HIF1αがATM依存的なリン酸化を受け活性化されることで上昇する[63]．Redd1の発現上昇は，TSC2を阻害する14-3-3タンパク質との結合を阻害することにより，TSC2のGAP活性化とそれに続くRhebの不活性化によりmTORC1を抑制する[64]．この他にも，がん抑制遺伝子として知られるPMLやBNIP3を介した機構も報告されている．低酸素条件では，PMLとmTORの結合によりmTORの核内への蓄積が促進され，Rheb-mTOR間相互作用の低下を促すことによりmTORC1を抑制するようである[65]．また，BNIP3はRhebとの結合によりmTORC1活性を阻害することが報告されている[66]が，詳しい機構は不明である．また，低酸素状態では，ミトコンドリアでの酸化的リン酸化が低下することによりエネルギー欠乏が引き起こされるため，上述したAMPKの活性化による

mTORC1の不活性化も起こりうる．これらの抑制機構に異常が生じ低酸素条件下でもmTORC1活性が維持され続けることが，発がんと密接に関連していると考えられる[67]．

3）DNA損傷

DNA損傷に応答して，がん抑制遺伝子産物として知られる転写因子p53依存的な種々の応答反応が活性化する．DNA損傷に依存してmTORC1活性は抑制され，細胞成長は停止する．このmTORC1阻害にはp53依存的な転写制御を受けるSestrin1，2が関与する[68]．詳細は明らかではないが，Sestrin1/2がAMPKに結合すると，ATP量の減少を伴わずAMPKが活性化され，TSC2のリン酸化を介したmTORC1の抑制が起こると考えられる．

4）酸化ストレス

mTORC1の活性は細胞内酸化還元状態に依存し，酸化ストレスにより活性化されることが報告されている．システイン酸化剤であるジアミドやフェニルアルシンオキシドの添加により，アミノ酸欠乏下でもmTORC1キナーゼ活性が上昇することが報告されている[69]．また，アミノ酸と酸化ストレスは，共通してTOR-raptor間の安定性を減弱させmTORC1キナーゼ活性化をもたらすため，アミノ酸によるmTORC1活性化が酸化還元状態の変動を介している可能性も指摘されている[69]．これらの酸化剤がmTORC1構成因子のどれをターゲットにしているかは不明であるが，酵母TORにおいてはFATCドメインが酸化還元状態に感受性を有することが示唆されており[70]，TOR自身が酸化ストレスのセンサーとして働く可能性も考えられる．また，酸化ストレスはTSC1/TSC2-Rheb経路を介してmTORC1を活性化することも報告されている．この際，酸化剤はTSC1/TSC2複合体をターゲットとしてその活性を阻害し，Rhebを活性化しているようである[71]．ただし，TSC1-TSC2のGAP活性が酸化還元状態で変わるかどうかは不明である．興味深いことに，これらの酸化剤はリソソーム膜への局在を誘導することなくmTORC1を活性化する．

より生理的には，紫外線照射によって産生される活性酸素種（ROS）依存的にmTORC1活性化が起こることが知られている[72,73]．酸化ストレスの細胞に対する影響はストレスを受ける時間や強度によっても大きく変わる可能性があり，上述したような酸化ストレスによるmTORC1の活性化がどのような生理的意義を持つかは不明である．しかしながら，細胞成長や増殖に適した条件では，ミトコンドリアでの呼吸によるROSの上昇によりmTORC1の活性化が促進され，細胞成長においてポジティブフィードバックが起きている可能性もある．老化に伴うROS上昇によるmTORC1活性化が老化の進行に関与する可能性もある．

5）高温ストレス

哺乳類に比べて，酵母ではストレスに応答したTORC1活性制御の具体的な分子機構の解明は立ち遅れている．種々のストレス（酸化ストレス，細胞膜ダメージ，高温ストレス）により酵母TORC1活性が制御されることが近年判明したが[74]，これらのストレスによってTORC1活性が制御される仕組みについてはほとんど分かっていない．筆者らは，最近，酵母TORC1が高温ストレス時に不活性化される機構とその意義について明らかにした[75]．その過程では，これまで哺乳類細胞においても想定されていなかった“ストレス顆粒”との密接な関わりがあることが分かり，これが生物種を問わない新しいTORC1の制御機構の一つとして働いている可能性がある．

ストレス顆粒は種々のストレスにより形成される進化的に保存された細胞質構造体で，主要構成成分であるmRNA-翻訳開始因子複合体の凝集により細胞内フォーカスとして観察できる．哺乳類細胞では，ストレス顆粒形成が細胞障害，細胞死への生理的適応機構であることが既に報告されている[76]．一方，酵母においてはストレス顆粒形成機構および形成意義については不明であった．

熱ストレス後，酵母TORC1の局在は大きく変わる．哺乳類同様に，酵母TORC1はGtr1，Gtr2（Ragオルソログ）との結合により液胞（リソソームに相当する細胞小器官）膜表面に局在するが，熱ストレス下ではTORC1が細胞質においてフォーカスを形成し，ストレス顆粒へ隔離される（**図3**）．このストレス顆粒への隔離は，空間的制御によりTORC1の不活性化の維持に働くと考えられる．熱ストレスによりTORC1が液胞膜から解離する機構については不明な点が多いが，Rho1を介したTORC1不活性化機構が関わっているかもしれない[77]．ストレス顆粒は可逆的であり，高温ストレスの解消に伴い消失する．TORC1の液胞膜への再局在化のタイミングはストレス顆粒の消失に依存する．こうしたストレス顆粒への空間的隔離を介したTORC1再活性化の制御は，熱ストレスによって生じたDNAダメージの修復（TORC1阻害）と細胞成長（TORC1活性化）とを適切にバランスさせるシステムとして機能している．哺乳類においても，“ストレス顆粒に依存したシグナル伝達因子の隔離と活性調節”についてはいくつか報告されている[78,79]．哺乳類においては高温ストレスに応答したmTORC1活性制御機構の有無についてははっきりしないが，今後，いくつかのストレス条件においてmTORC1活性がストレス顆粒により制御されていることが明らかになるかもしれない．

6. おわりに

これまで明らかになっているストレスによるmTORC1活性の制御機構は，TSC1/TSC2を介したものが大部分で

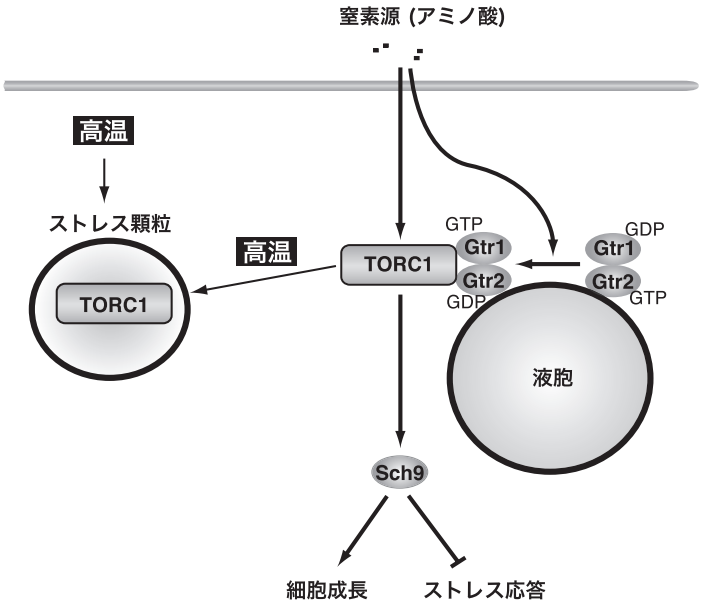

図3 高温ストレスによる酵母 TORC1 活性制御
詳細は本文参照.

ある．これは，TSC1/TSC2 による mTORC1 活性制御の詳細な機構が比較的早くから明らかにされていたことが理由の一つであろう．TORC1 活性制御の破綻が発がんや代謝性疾患などと密接に結びついていることが明らかになっている現在，基本的な TORC1 活性化機構と，それを踏まえたストレスに応答した TORC1 活性制御機構の解明が，種々の病態における治療ターゲットの開発へ向けて大きな貢献をもたらすものと期待する．

文　　献

1) Heitman, J., Movva, N.R., & Hall, M.N.（1991）*Science*, **253**, 905–909.
2) Sabatini, D.M., Erdjument-Bromage, H., Lui, M., Tempst, P., & Snyder, S.H.（1994）*Cell*, **78**, 35–43.
3) Chiu, M.I., Katz, H., & Berlin, V.（1994）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 12574–12578.
4) Wullschleger, S., Loewith, R., & Hall, M.N.（2006）*Cell*, **124**, 471–484.
5) Loewith, R., Jacinto, E., Wullschleger, S., Lorberg, A., Crespo, J.L., Bonenfant, D., Oppliger, W., Jenoe, P., & Hall, M.N.（2002）*Mol. Cell*, **10**, 457–468.
6) Kim, D.-H., Sarbassov, D.D., Ali, S.M., King, J.E., Latek, R. R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., & Sabatini, D.M.（2002）*Cell*, **110**, 163–175.
7) Hara, K., Maruki, Y., Long, X., Yoshino, K.-I., Oshiro, N., Hidayat, S., Tokunaga, C., Avruch, J., & Yonezawa, K.（2002）*Cell*, **110**, 177–189.
8) Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Kim, D.-H., Guertin, D.A., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., & Sabatini, D.M.（2004）*Curr. Biol*., **14**, 1296–1302.
9) Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Rüegg, M.A., Hall, A., & Hall, M.N.（2004）*Nat. Cell Biol*., **6**, 1122–1128.
10) Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Sengupta, S., Sheen, J.-H., Hsu, P. P., Bagley, A.F., Markhard, A.L., & Sabatini, D.M.（2006）*Mol. Cell*, **22**, 159–168.
11) Thoreen, C.C., Kang, S.A., Chang, J.W., Liu, Q., Zhang, J., Gao, Y., Reichling, L.J., Sim, T., Sabatini, D.M., & Gray, N.S.（2009）*J. Biol. Chem*., **284**, 8023–8032.
12) Zoncu, R., Efeyan, A., & Sabatini, D.M.（2011）*Nat. Rev. Mol. Cell Biol*., **12**, 21–35.
13) Takahara, T., Hara, K., Yonezawa, K., Sorimachi, H., & Maeda, T.（2006）*J. Biol. Chem*., **281**, 28605–28614.
14) Yip, C.K., Murata, K., Walz, T., Sabatini, D.M., & Kang, S.A.（2010）*Mol. Cell*, **38**, 768–774.
15) Oh, W.J. & Jacinto, E.（2011）*Cell Cycle*, **10**, 2305–2316.
16) Treins, C. & Downward, J.（2010）*THE ENZYMES*, **28**, 99–124.
17) Pende, M., Um, S.H., Mieulet, V., Sticker, M., Goss, V.L., Mestan, J., Mueller, M., Fumagalli, S., Kozma, S.C., & Thomas, G.（2004）*Mol. Cell. Biol*., **24**, 3112–3124.
18) Magnuson, B., Ekim, B., & Fingar, D.C.（2012）*Biochem. J*., **441**, 1–21.
19) Thoreen, C.C., Chantranupong, L., Keys, H.R., Wang, T., Gray, N.S., & Sabatini, D.M.（2012）*Nature*, **485**, 109–113.
20) Ma, X.M. & Blenis, J.（2009）*Nat. Rev. Mol. Cell Biol*., **10**, 307–318.
21) Holz, M.K., Ballif, B.A., Gygi, S.P., & Blenis, J.（2005）*Cell*, **123**, 569–580.
22) Mayer, C. & Grummt, I.（2006）*Oncogene*, **25**, 6384–6391.
23) Warner, J.R.（1999）*Trends Biochem. Sci*., **24**, 437–440.
24) Mahoney, S.J., Dempsey, J.M., & Blenis, J.（2009）*Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*., **90**, 53–107.
25) Li, H., Tsang, C.K., Watkins, M., Bertram, P.G., & Zheng, X. F.S.（2006）*Nature*, **442**, 1058–1061.
26) Tsang, C.K., Liu, H., & Zheng, X.F.S.（2010）*Cell Cycle*, **9**, 953–957.
27) Huber, A., Bodenmiller, B., Uotila, A., Stahl, M., Wanka, S., Gerrits, B., Aebersold, R., & Loewith, R.（2009）*Genes Dev*., **23**, 1929–1943.

28) Lee, J., Moir, R.D., & Willis, I.M. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 12604–12608.
29) Wei, Y., Tsang, C.K., & Zheng, X.F.S. (2009) *EMBO J.*, **28**, 2220–2230.
30) Mizushima, N. & Komatsu, M. (2011) *Cell*, **147**, 728–741.
31) Kamada, Y., Funakoshi, T., Shintani, T., Nagano, K., Ohsumi, M., & Ohsumi, Y. (2000) *J. Cell Biol.*, **150**, 1507–1513.
32) Kamada, Y., Yoshino, K.-I., Kondo, C., Kawamata, T., Oshiro, N., Yonezawa, K., & Ohsumi, Y. (2010) *Mol. Cell. Biol.*, **30**, 1049–1058.
33) Hosokawa, N., Hara, T., Kaizuka, T., Kishi, C., Takamura, A., Miura, Y., Iemura, S.-I., Natsume, T., Takehana, K., Yamada, N., Guan, J.-L., Oshiro, N., & Mizushima, N. (2009) *Mol. Biol. Cell*, **20**, 1981–1991.
34) Jung, C.H., Jun, C.B., Ro, S.-H., Kim, Y.-M., Otto, N.M., Cao, J., Kundu, M., & Kim, D.-H. (2009) *Mol. Biol. Cell*, **20**, 1992–2003.
35) Ganley, I.G., Lam, D.H., Wang, J., Ding, X., Chen, S., & Jiang, X. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 12297–12305.
36) Long, X., Lin, Y., Ortiz-Vega, S., Yonezawa, K., & Avruch, J. (2005) *Curr. Biol.*, **15**, 702–713.
37) Long, X., Ortiz-Vega, S., Lin, Y., & Avruch, J. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 23433–23436.
38) Sato, T., Nakashima, A., Guo, L., & Tamanoi, F. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 12783–12791.
39) Hsu, Y.-C., Chern, J.J., Cai, Y., Liu, M., & Choi, K.-W. (2007) *Nature*, **445**, 785–788.
40) Wang, X., Fonseca, B.D., Tang, H., Liu, R., Elia, A., Clemens, M.J., Bommer, U.-A., & Proud, C.G. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 30482–30492.
41) Li, Y., Corradetti, M.N., Inoki, K., & Guan, K.-L. (2004) *Trends Biochem. Sci.*, **29**, 32–38.
42) Sancak, Y., Thoreen, C.C., Peterson, T.R., Lindquist, R.A., Kang, S.A., Spooner, E., Carr, S.A., & Sabatini, D.M. (2007) *Mol. Cell*, **25**, 903–915.
43) Vander Haar, E., Lee, S.-I., Bandhakavi, S., Griffin, T.J., & Kim, D.-H. (2007) *Nat. Cell Biol.*, **9**, 316–323.
44) Fonseca, B.D., Smith, E.M., Lee, V.H.-Y., MacKintosh, C., & Proud, C.G. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 24514–24524.
45) Oshiro, N., Takahashi, R., Yoshino, K.-I., Tanimura, K., Nakashima, A., Eguchi, S., Miyamoto, T., Hara, K., Takehana, K., Avruch, J., Kikkawa, U., & Yonezawa, K. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 20329–20339.
46) Efeyan, A., Zoncu, R., & Sabatini, D.M. (2012) *Trends Mol. Med.*, **18**, 524–533.
47) Kim, J.E. & Chen, J. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 14340–14345.
48) Zhang, X., Shu, L., Hosoi, H., Murti, K.G., & Houghton, P.J. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 28127–28134.
49) Desai, B.N., Myers, B.R., & Schreiber, S.L. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 4319–4324.
50) Drenan, R.M., Liu, X., Bertram, P.G., & Zheng, X.F.S. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 772–778.
51) Sancak, Y., Peterson, T.R., Shaul, Y.D., Lindquist, R.A., Thoreen, C.C., Bar-Peled, L., & Sabatini, D.M. (2008) *Science*, **320**, 1496–1501.
52) Bar-Peled, L., Schweitzer, L.D., Zoncu, R., & Sabatini, D.M. (2012) *Cell*, **150**, 1196–1208.
53) Han, J.M., Jeong, S.J., Park, M.C., Kim, G., Kwon, N.H., Kim, H.K., Ha, S.H., Ryu, S.H., & Kim, S. (2012) *Cell*, **149**, 410–424.
54) Bonfils, G., Jaquenoud, M., Bontron, S., Ostrowicz, C., Ungermann, C., & De Virgilio, C. (2012) *Mol. Cell*, **46**, 105–110.
55) Binda, M., Péli-Gulli, M.-P., Bonfils, G., Panchaud, N., Urban, J., Sturgill, T.W., Loewith, R., & De Virgilio, C. (2009) *Mol. Cell*, **35**, 563–573.
56) Zoncu, R., Bar-Peled, L., Efeyan, A., Wang, S., Sancak, Y., & Sabatini, D.M. (2011) *Science*, **334**, 678–683.
57) Gulati, P., Gaspers, L.D., Dann, S.G., Joaquin, M., Nobukuni, T., Natt, F., Kozma, S.C., Thomas, A.P., & Thomas, G. (2008) *Cell Metab.*, **7**, 456–465.
58) Inoki, K., Zhu, T., & Guan, K.-L. (2003) *Cell*, **115**, 577–590.
59) Gwinn, D.M., Shackelford, D.B., Egan, D.F., Mihaylova, M. M., Mery, A., Vasquez, D.S., Turk, B.E., & Shaw, R.J. (2008) *Mol. Cell*, **30**, 214–226.
60) Sengupta, S., Peterson, T.R., & Sabatini, D.M. (2010) *Mol. Cell*, **40**, 310–322.
61) Brugarolas, J., Lei, K., Hurley, R.L., Manning, B.D., Reiling, J. H., Hafen, E., Witters, L.A., Ellisen, L.W., & Kaelin, W.G. (2004) *Genes Dev.*, **18**, 2893–2904.
62) Reiling, J.H. & Hafen, E. (2004) *Genes Dev.*, **18**, 2879–2892.
63) Cam, H., Easton, J.B., High, A., & Houghton, P.J. (2010) *Mol. Cell*, **40**, 509–520.
64) DeYoung, M.P., Horak, P., Sofer, A., Sgroi, D., & Ellisen, L. W. (2008) *Genes Dev.*, **22**, 239–251.
65) Bernardi, R., Guernah, I., Jin, D., Grisendi, S., Alimonti, A., Teruya-Feldstein, J., Cordon-Cardo, C., Simon, M.C., Rafii, S., & Pandolfi, P.P. (2006) *Nature*, **442**, 779–785.
66) Li, Y., Wang, Y., Kim, E., Beemiller, P., Wang, C.-Y., Swanson, J., You, M., & Guan, K.-L. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 35803–35813.
67) Cam, H. & Houghton, P.J. (2011) *Target Oncol.*, **6**, 95–102.
68) Budanov, A.V. & Karin, M. (2008) *Cell*, **134**, 451–460.
69) Sarbassov, D.D. & Sabatini, D.M. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 39505–39509.
70) Dames, S.A., Mulet, J.M., Rathgeb-Szabo, K., Hall, M.N., & Grzesiek, S. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 20558–20564.
71) Yoshida, S., Hong, S., Suzuki, T., Nada, S., Mannan, A.M., Wang, J., Okada, M., Guan, K.-L., & Inoki, K. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 32651–32660.
72) Huang, C., Li, J., Ke, Q., Leonard, S.S., Jiang, B.-H., Zhong, X.-S., Costa, M., Castranova, V., & Shi, X. (2002) *Cancer Res.*, **62**, 5689–5697.
73) Reiling, J.H. & Sabatini, D.M. (2006) *Oncogene*, **25**, 6373–6383.
74) Loewith, R. (2010) *THE ENZYMES*, **27**, 147–175.
75) Takahara, T. & Maeda, T. (2012) *Mol. Cell*, **47**, 242–252.
76) Buchan, J.R. & Parker, R. (2009) *Mol. Cell*, **36**, 932–941.
77) Yan, G., Lai, Y., & Jiang, Y. (2012) *Mol. Cell*, **45**, 743–753.
78) Kim, W.J., Back, S.H., Kim, V., Ryu, I., & Jang, S.K. (2005) *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 2450–2462.
79) Arimoto, K., Fukuda, H., Imajoh-Ohmi, S., Saito, H., & Takekawa, M. (2008) *Nat. Cell Biol.*, **10**, 1324–1332.