

## アミノ酸によるオートファジー制御

### 門脇 基二

近年、オートファジーは細胞内大規模分解機構として生命の誕生から始まり老化に至るまで、また、がんや糖尿病、神経変性疾患、免疫などの多数の疾病に関与することから、その制御機構が精力的に研究されている。アミノ酸は長らく代表的な制御因子として知られてきたが、その詳細は不明のままであった。ここでは、アミノ酸によるオートファジーの制御をセンシングとシグナリングとに分けて考察したが、特にシグナリングについては、最近 mTORC1 を中心とする経路が解明されつつある。mTORC1 を取り巻く装置として Rag GTPase, Ragulator, v-ATPase などがリソソーム膜上に集合し、アミノ酸独自のシグナルを伝える機構が発見された。また、アミノ酸の制御機構を考える際には、アミノ酸混合物としてだけでなく、個別のアミノ酸の作用様式の解明が必要である。

#### 1. はじめに

今や爆発的な発展領域となりつつあるオートファジーは、細胞内膜の生成・伸長に伴い、各種オルガネラや細胞内構造物、タンパク質凝集体などをバルクに取り込み、速やかに分解する装置である。肝臓をはじめ、脳・神経細胞、心臓、筋肉、腎臓、消化管、免疫細胞などあらゆる細胞に存在する。各種の細胞ストレス（栄養欠乏、酸素欠乏、成長因子欠乏、小胞体ストレス、感染など）に鋭敏に応答するが、もともと栄養飢餓により誘導される現象として古くから理解されてきた<sup>1)</sup>。そして、インスリンやグルカゴンなどのホルモンによる制御と同程度に栄養素であるアミノ酸によって制御がなされることがよく知られてきたが、その制御機構についての関心が高まってきたのはつい最近である。本稿では、アミノ酸の生体内での諸機能を俯瞰するというシリーズの中であるので、アミノ酸の生体内制御機能のターゲットの一つとしてオートファジーを取り上げ、その最新の作用機構について概説してみたい。

現在では、オートファジーは細胞内タンパク質分解機構

の中でも代表的なものと理解されており、細胞の成長制御の中でも重要視され、特にタンパク質合成の制御と比較されることが多い。アミノ酸による制御についてもマスターレギュレーターである mTORC1 [mammalian (or mechanistic) target of rapamycin complex 1] による制御として説明されることが多い。けれども、タンパク質翻訳制御に関与するアミノ酸とオートファジー制御に関与するアミノ酸とは必ずしも種類が同じではなく (Leu は両者に有効であるが)、いくつか異なる点もあり、そう単純ではなさそうである。ここでは筆者の経験もふまえてその制御機構について考察してみたい。

#### 2. 考察の前提

栄養素による細胞の成長制御は近年脚光を浴びつつあり、中でもタンパク質合成に対する mTORC1 を介した制御機構が圧倒的に進展している。アミノ酸に関しても mTORC1 を介したシグナリング機構を主軸に解明が進んでいる。それに比べてタンパク質分解、あるいはオートファジーに対する機構解明ははるかに少ない。その多くの場合は完全アミノ酸 (20 種類の混合物) で効果が検証されることが多いが、基本的な一つ一つのアミノ酸の仕組みがすべて同じであるかどうかについては、十分な検証がなされていないのが現状である。この理由としては以下の点あげられる。一口にアミノ酸のシグナリングといってもタンパク質合成とオートファジーを制御するアミノ酸の種類と数は異なっている。また、細胞によっても異なってい

新潟大学大学院自然科学研究科 (農学部) / 超域学術院 (〒950-2181 新潟市西区五十嵐二の町 8050)

#### Autophagy regulation by amino acids

Motoni Kadowaki (Graduate School of Science and Technology (Faculty of Agriculture), Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, 2-8050 Ikarashi, Nishi-Ku, Niigata-City, Niigata 950-2181, Japan)

る可能性がある。また、そもそも個別にすると検出に十分なシグナルにならないこともあり、後述するようにオートファジーの測定法自体がネックになっている場合もある。

今ひとつの理由として、筆者は両者の反応に対するアミノ酸の役割と局在性の意味に違いがあると考え（図1）。タンパク質合成では、アミノ酸は材料供給としての働きと制御因子としての二重の仕組みが存在することになる。合成に必要なすべてのアミノ酸が細胞質のリボソーム周辺に翻訳開始のための基質として十分量存在せねばならない。したがってシグナルもそこで受容されることが望ましい。それに対して、オートファジーにおけるアミノ酸はタンパク質分解の最終産物であり、基質供給という役割はまったくなく、純粋に制御因子としての役割となる。一種の生産物阻害、あるいはフィードバック阻害の意味合いを持つ。必ずしもオートファジー装置の近傍に存在する必要はない。その意味からも、両者の機構における制御機構は必ずしも同一であるという必然性はない。

### 3. オートファジー測定法について

オートファジーはタンパク質合成と同様大変複雑な過程であり、細胞内の膜動態を伴う高次な現象であり、それを定量的に把握する方法は一通りではなく、きわめて困難である。実際、現在この方法論についてはさまざまな歴大な

議論が展開されている<sup>2,3)</sup>。したがって、アミノ酸による制御機構を議論するにあたり、その定量的測定法について少し述べておかねばならない。歴史的には最もわかりやすい指標として、リソソームの中でタンパク質が大量に分解されることから、長らくタンパク質分解によるアミノ酸 (Val) 放出速度で示されてきた<sup>3)</sup>。また、オートファジーは非選択的オートファジーと選択的オートファジー（ミトファジーやペキソファジーなど）に区別されるが、アミノ酸による制御は基本的に非選択的オートファジーであると考えられている。これは細胞内のオルガネラなどが区別されずに分解されるもので、細胞内タンパク質の平均的・集散的な分解、いわばバルクな分解とみなされ、アミノ酸放出法はその意味では適切なものであった。けれども、この方法はリソソーム内での分解だけではなく、プロテアソームやペプチド分解を排除することは困難であり、したがって、仕方なくリソソーム阻害剤などの存在下で減少する分をオートファジー経路の分解速度としてきた（ここではエンドソームなどほかのリソソーム経路は量的に圧倒的に少ないとする）。したがって、常にその特異性についての不確かさをぬぐい去ることができずにいた。

そこで、長らくオートファジーの特異的測定法が希求されてきたわけであるが、そこに出現してきたのが LC3 タンパク質（酵母 Atg 8 の哺乳類ホモログ）であり、これは特にオートファゴソームやオートリソソームの膜に結合し

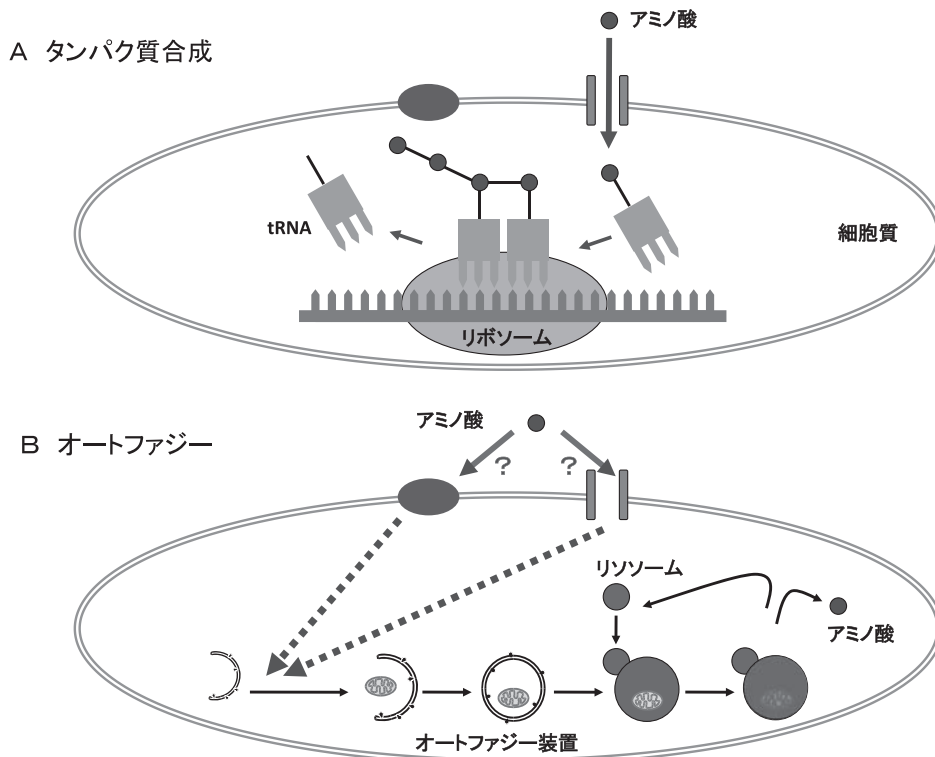


図1 タンパク質代謝に対するアミノ酸の制御機構モデル

(A) タンパク質合成：アミノ酸は合成の材料であり、すべてのアミノ酸が過不足なく細胞質の tRNA との結合の場に存在しなければならない。(B) オートファジー：タンパク質分解はリソソームの内側で起こり、直ちに細胞質に放出される。リソソームの中でのアミノ酸は基質ではなく反応産物なのでその場での存在は必須ではなく、細胞質でも細胞外でも制御因子としては同等の位置になる。

たホスファチジルエタノールアミン (PE) 結合型 (LC3-II) がこれら空胞の数に比例することから理想的なマーカーとなった<sup>4)</sup>。Atg タンパク質はすでに 30 以上報告されており、オートファジー形成過程の最上流 (ULK1 や Atg13 など) に始まりさまざまな段階に関与しているが、LC3-II (PE 結合型) は特に後半のオートファゴソーム膜の伸長段階に関与する因子と考えられている。なおかつ、(これが重要であるが) 数多くの Atg タンパク質群の中で、生理的・栄養的变化に鋭敏に反応するほぼ唯一のものであることも強調すべき点である。

我々はウェスタンブロットでこの LC3-II を検出するにあたり、細胞内での分布を確認した<sup>5)</sup>。すると前駆体の LC3-I は確かに細胞質画分にのみ局在したが、活性型の LC3-II は膜画分だけではなく、一部細胞質にも存在した。この細胞質に存在する LC3-IIs 型はアーティファクトではなく肝細胞では常に存在し、Atg4B 処理により PE 化が起きていないものであることが示された。そこで、LC3 を用いたオートファジーの定量ではしばしば LC3-II/LC3-I の比で表記することから、細胞全体の LC3-II と細胞質中の LC3-IIs とでタンパク質分解速度との関係性を比較したところ、実に細胞質中の LC3-IIs を用いた LC3 比の方が見事に鋭敏な比例関係を示した (図 2)。したがって、我々はこの方法を定量的なオートファジー測定法としている。なお、この LC3-IIs 型の構造の詳細は不明であるが、LC3 は PE 化だけではなく、リン酸化やアセチル化などほかの翻訳後修飾を受けていることが報告され始めており、そういった修飾型かもしれない。今後詳細の解明が望まれる。なお、これは肝細胞で発見された優れた方法であるが、ほかの細胞ではまだ検討の余地があろう。現在では同じく特異的方法として、Atg タンパク質の蛍光抗体法での形態学的定量法などが一般的になりつつある<sup>3)</sup>。

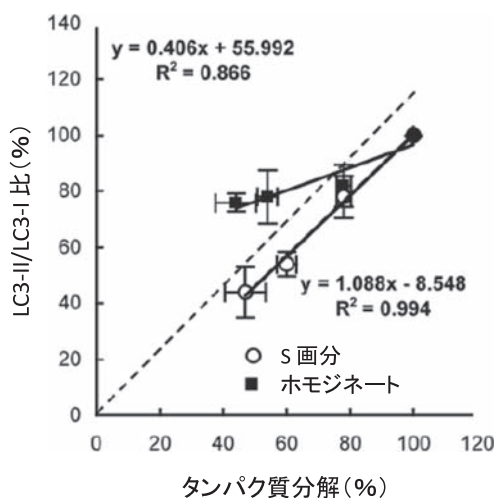


図 2 オートファジー測定法としての細胞質 LC3 比法  
細胞内の全 LC3-II (総ホモジネート) と細胞質画分の LC3-IIs (S 画分) を用いた場合の LC3 比とタンパク質分解速度との関係<sup>5)</sup>。LC3-IIs/LC3-I の方が鋭敏な定量性を示す。

#### 4. アミノ酸によるオートファジー制御

さて、アミノ酸がオートファジー、特に肝細胞のマクロオートファジーを抑制的に制御することは古くから知られている<sup>6,7)</sup>。すべてのアミノ酸がその機能を持つわけではなく、肝臓においては Leu, Gln, Tyr, Phe, Pro, Met, Trp, His, Ala などが調節性アミノ酸として示されている (Ala は協同調節性アミノ酸)<sup>1)</sup>。一方、筋肉ではタンパク質合成と分解に対してもっぱら Leu が有効なアミノ酸である<sup>8,9)</sup>。このように情報伝達因子としてのアミノ酸は一律ではなく、タンパク質合成と分解でも違うし、異なる細胞でも違っている。ここでは議論の歴史的な経緯も含めて、アミノ酸を感知するセンシングとその情報伝達をするシグナリングとに分けて記述していくことにする。

##### 1) アミノ酸のセンシング

アミノ酸が情報伝達因子としての機能を持つとすると、まず第 1 の関門は細胞がアミノ酸をどのようにして感知するか、つまりアミノ酸のセンシングの問題である。昔から多くの議論がなされてきたが、いまだに実体は証明されていない。これをタンパク質合成とオートファジーとを対比しつつ述べてみたい。

アミノ酸のセンサーとしては、アミノ酸の種類、構造を厳密に認識するタンパク質である必要がある。その点からすると、細胞外センサーの候補としては既存のものの中から、まずアミノ酸トランスポーターがその候補であり、細胞内では、たとえばアミノアシル tRNA やその合成酵素などが候補として考えられてきた。酵母では実際に細胞膜局在のアミノ酸センサーが発見されている (Ssy1p など)<sup>10)</sup>。これはアミノ酸パーミアゼファミリーの一つであるが、トランスポーターというよりむしろ受容体として機能する。また、アミノ酸のトランスポーター自体がアミノ酸のセンシングとシグナリングの役割を担う可能性についても古くから詳しく議論されている<sup>11)</sup>。

80 年代前半においてはアミノ酸の代謝物、たとえば筋肉では Leu のケト酸である、 $\alpha$ -ケトイソカプロン酸などを經由しての作用が議論されていた<sup>12)</sup>。つまり、タンパク質合成の制御においては、筋肉では当初から細胞内仮説が進行していったといえよう。それに対して、タンパク質分解、オートファジーの制御においては、肝臓では Leu が代謝されないにも関わらず作用を持つことから、代謝中間体ではなくアミノ酸自体が作用の本体であると考えられた<sup>1)</sup>。ではアミノ酸の感知部位はどこか? その後、Phe の作用についてその代謝物フェニルピルビン酸とは細胞内濃度が相互に著しく違うにも関わらず、同一の細胞外濃度で同等に抑制効果を持つこと<sup>13)</sup>や、Leu の作用に関して膜不透過性の Leu アナログ Leu<sub>s</sub>-MAP がオートファジーを制御すること<sup>14)</sup>から、細胞膜上に感知部位が存在することが強く示唆された<sup>15)</sup>。また、ヒト骨格筋でのタンパク質合成

でもアミノ酸は細胞外から作用するという報告もなされている<sup>16)</sup>。さらに最近では、Glnのオートファジー抑制にはGlnトランスポーターSLC1A5と共役トランスポーターSLC7A5 (Glnの排出とLeu/EAAの取り込み)の存在が必要であるとされ<sup>17)</sup>、トランスポーター自体がセンサーの働きをしている可能性が報告されている。

一方、タンパク質合成にあっては、細胞内にアミノ酸のセンサーが存在するというデータが多い。アフリカツメガエル卵母細胞へのLeuトランスポーターであるL系の導入により、mTORに対するLeuの制御作用が見事に再現された<sup>18)</sup>。また、CHO細胞でmTORへのシグナリングは細胞内アミノ酸が制御するというデータが示されている<sup>19)</sup>。またごく最近では、leucyl-tRNA synthetase (LRS)が細胞内Leuセンサーとして機能していることが報告された<sup>20)</sup>。このLRSがRag GTPaseに直接結合し、GTPase activating protein (GAP)として作用し、mTORC1を活性化する(3節参照)。

ここで、筆者にとって長年の疑問が一つある。それはアミノ酸の制御作用を実験的に証明する際、完全アミノ酸の場合効果は明確で問題ないのであるが、個別のアミノ酸の効果を探る場合、研究者たちはtrickyな実験方法を採用している。細胞レベルで行う場合、オートファジーへの効果を見る場合は、単独のアミノ酸の添加により効果が判定できるが、タンパク質合成への効果を見る場合、単独のアミノ酸添加では効果がみえず、したがって完全アミノ酸培地からの単一アミノ酸の除去により、初めてそのアミノ酸の効果を見ることができるといえる。逆にオートファジーの場合は比較的多くのアミノ酸に効果があり、協同的に作用しているので、完全アミノ酸培地からの単一アミノ酸の除去では影響がほとんどなく、まったく効果を見ることができない。これは培地中の共存アミノ酸、ひいては細胞内の共存アミノ酸の状態がリボソームでのシグナルやオートファゴソームでのシグナルに影響する仕方が異なるのかと思われ興味深い。解答はまだない(図1)。このあたりが後述するシグナリング機構の議論にも陰を投げかけているかもしれない。

## 2) アミノ酸のシグナリング

さて、オートファジーに対するmTORを介するアミノ酸のシグナリングという考えは、Meijerのグループによるアミノ酸の除去によるmTORの阻害がオートファジーを活性化するという報告に端を発する<sup>21)</sup>。それ以降、アミノ酸とmTORの関係の論文は膨大な数に上るが、多くの場合、これはむしろタンパク質の翻訳制御との関連で研究されており、オートファジーは何となく同様であろうとおまけのように述べられてきた節がある。

mTORはmammalian (or mechanistic) target of rapamycinという名称が示すように、ラパマイシンの細胞内ターゲットとして発見されたプロテインキナーゼであり、その後mTORC1とmTORC2の2種類のmTOR複合体に分けられ

た。mTORC1はホモ二量体でさらにraptor, mLST8, PRAS40, DEPTORからなる複合体でラパマイシン感受性である。細胞の成長制御の要としてホメオスタシスをつかさどり、栄養素、エネルギー、酸素、成長因子、DNA障害などのシグナリングに関与する。その制御機構のさまざまなストレス刺激による応答については本誌にも詳細な総説がある<sup>22)</sup>。たとえばインスリンのシグナリングでは細胞膜上のインスリン受容体を開始点としてIRS, class I PI3K, PDK1, Akt, TSC1/2, Rhebなどを通してmTORC1に到達する。mTORC1から下流はp70S6K, S6K1, eIF2 kinaseの流れと4E-BP1, eIF-4Eの流れへと分かれてタンパク質合成翻訳機構につながっていく。オートファジーではmTORC1がULK1を介してファゴフォアの形成を抑制する。ULK1(酵母Atg1の哺乳類ホモログ)はオートファジー形成段階の最上流段階と考えられており、FIP200, mAtg13, Atg101を含む複合体である<sup>23,24)</sup>。大部分が細胞質に局在しており、オートファジー形成の際の単離膜(isolation membrane)と会合するが、その会合レベルの変化はオートファジー形成には直接影響していないようである。ほかの下流のAtgタンパク質のリクルートやオートファゴソームの形成に重要であるらしい。

さて、アミノ酸シグナリングのmTORC1の上流については長い間不明であった。以前から、(アミノ酸とインスリンの作用方向は同じであるが)アミノ酸のシグナリングはインスリン/PI3K経路とは異なると考えられてきた。アミノ酸がmTORC1を活性化するには、インスリンのシグナリングでの古典的なclass I PI3Kではなく、class III PI3Kを活性化し<sup>25)</sup>、さらにそれは細胞内Caの上昇とカルモデュリンによって制御される<sup>26)</sup>という報告もある。そしてようやくRag GTPaseが発見された<sup>27,28)</sup>。最近では*in vivo*での検討もなされ、マウスでの絶食からのアミノ酸のオートファジー抑制作用がmTORC1を介することが確かめられた<sup>29)</sup>。

また、オートファジー制御に関しては、必ずしもmTORC1経路ばかりではない。別の経路、JNK1が絶食によりBcl-2をリン酸化することによってBcl-2をBeclin 1から解離させ、オートファジーを活性化させることが発見された<sup>30)</sup>。さらには、リチウムがmTORとは独立のイノシトール1-リン酸経路の経路でオートファジーを制御するという報告もなされている<sup>31)</sup>。

## 3) 最近のmTOR仮説の進展

最近のこの分野ではSabatiniのグループが大きな展開をもたらした。大変注目を浴びている。まず、長らく不明であったアミノ酸シグナリングのmTORC1より上流の経路についてインスリンとは異なるとされていた空間に、具体的にRag GTPaseを発見した<sup>27,28)</sup>。アミノ酸はヘテロ二量体のRag GTPaseへのヌクレオチドGTP, GDPの結合を調節し、mTORC1へ直接結合させる。しかし、Ragsは直接mTORC1の活性を刺激するわけではなく、むしろ細胞内

分布の変化を調節している。mTORC1は絶食では細胞内で分散しているが、アミノ酸添加によりクラスターを形成する。つまり、アミノ酸を作用させるとmTORC1をリソソームに移動させるといふ。さらに彼らはRagulator複合体を発見し、それがRag GTPaseのGEF (guanine nucleotide exchange factor)であり、リソソームに局在し、Ragsをリソソーム表面に係留することを示した<sup>32,33)</sup>。次いで、この仕組みにさらにリソソーム表面のv-ATPase (vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase)の関与を証明し、驚くべきことに、アミノ酸のシグナルがリソソームの内腔側からv-ATPaseを介してmTORC1をリソソーム表面に結合させ、活性化するという仮説を提案した(図3)<sup>34)</sup>。

この仮説はアミノ酸がタンパク質の合成と分解制御の統合的制御をつかさどり、その中心にリソソームが存在するというまったく新しい魅力的な仮説である<sup>35,36)</sup>。この最新の技術の粋を尽くして生まれた仮説は大変な説得力を持つ。でもよく読むと、これはタンパク質合成翻訳調節を意識しての仕事のようであり、彼らはオートファジーについては実際に測定していない。彼らはほとんどの実験を完全アミノ酸で行っており、単独アミノ酸では完全アミノ酸からのLeu除去のみ実施している。単独アミノ酸Leuの添加実験は行っていない。つまり、この条件ではオートファジーへの効果はみえない可能性がある(1節参照)。実際、彼らはオートファジーについても一部はこの関係が当てはまるであろうと歯切れが悪い<sup>35)</sup>。

オートファジー制御にこの仮説を適用すると、直感的な印象として、細胞外のアミノ酸濃度を鋭敏に(数分で)細胞内のオートファジー装置が応答するという基本的現象をどう説明するのであろうか。絶食などでオートファジーが促進し、リソソーム内のアミノ酸濃度が上昇していくときにはそれがフィードバック的にオートファジーを抑制するという現象は非常によく説明ができる(たとえば文献37)。しかし、通常の栄養飢餓状態の細胞にアミノ酸を外から添加して数分でオートファジーが抑制されるという最も基本的な状況で、細胞に入ったアミノ酸が直ちに細胞質を素通りしてリソソーム内へ浸透し、それがmTORC1をリソソームの内側から制御するというのは、少しイメージしにくいものがある(実は図3も描きにくかったのである。間違っているかもしれない)。むしろ、ここでは球状のリソソームではなく、以前観察されたことのある肝細胞での管状リソソーム(tubular lysosome)のような構造(細胞外と連絡があり、細胞外濃度をより密接に反映するような)、あるいは筋肉でのsarco-reticular lysosomal systemのようなもの<sup>38)</sup>を考えると説明が付きやすいのかもしれない。細胞外と細胞内リソソームのような離れたコンパートメント間の情報伝達を考える必要があるかもしれない。

## 5. 制御経路の多様性

我々は、素朴にまずオートファジー制御に関する個別の

アミノ酸の種類を確認を肝がんH-4-II-E細胞で検討した。そこで、以前の灌流肝臓で提案されたアミノ酸のパターン<sup>1)</sup>と若干異なる組み合わせを発見した。その結果、この細胞ではArgが特に単独で強い効果を発揮した。そこで、ArgはmTORC1経路か否かをラパマイシン感受性で調べたところ、まったく阻害を受けず、そのかわりNO阻害剤(アミノグアニジン, L-NMMA)によりその作用が消失し、NOドナーであるSNAP (*S*-nitroso-*N*-acetylpenicillamine)によりその作用が再現されたことから、ArgはmTORC1経路とは独立したNO経路を通る可能性が強く示唆された<sup>39)</sup>。SarkarらはNOドナーによるオートファジーの2通りのシグナル経路を調べ、JNK1の*S*-ニトロソ化を通じたBcl-2のリン酸化、さらにBeclin 1によるファゴソームの形成複合体に関与するものと、IKKβからAMPKのリン酸化を通じたmTORC1経路を通るものとした<sup>40)</sup>。ここではNOのシグナルは古典的なcGMP依存性ではなく、*S*-ニトロソ化反応の重要性が指摘されている。また、我々は肝臓においてArgと関連するアミノ酸であるシトルリン、オルニチンもまったくArgと同様のNO経路でオートファジーを抑制することを観察した。

そこで、アミノ酸シグナル経路の多様性をさらに検討するために、もう一つ別の方法を検討してみた。それは、絶食によるオートファジー活性化が活性酸素種(ROS)の増加によるとする仮説に注目したものである。これは絶食によりミトコンドリア内で低濃度のROS(特にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)が生成し、それが情報伝達作用を呈し、オートファジー経路のAtg4Bに影響し、LC3のリン脂質化反応LC3-IからLC3-IIへの変換を促進することでオートファジー経路を促進するというものである<sup>41)</sup>。ROSとしてH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ではなく、スーパーオキシド(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)とする報告もある<sup>42)</sup>。そこで、アミノ酸によるオートファジーの抑制作用が絶食と反対の同一の作用機構であると仮定し、個別のアミノ酸のROS生成への効果とオートファジー抑制作用を比較してみた。すると、アミノ酸混合物で調べるとこの両者はうまく合致したが、個別のアミノ酸で調べてみるとアミノ酸の種類によって異なる応答を示した。つまり、Leuをはじめとするいくつかは予想どおりの挙動を示したものの、Met, Pro, Arg, Cys, Gluについてはオートファジーを抑制したが、ROS生成を抑制しなかった。つまりROSとは関係がなかったことになる。したがって、アミノ酸のオートファジー抑制作用は、その種類によって異なる経路をとる可能性を示した<sup>39)</sup>。Leuについては予想どおりmTORC1を介するものと考えられる。Argについては上述したとおりであるが、これはArgの肝臓での特異的代謝を反映したのと考えられ、ほかのアミノ酸の作用経路については今後の検討を必要とする。以上、これまでの議論に基づいたアミノ酸のオートファジー制御機構のモデルを描いてみる(図4)。もちろん、まだまだ不完全なものであり、今後の詳細な検討に待つほかはない。

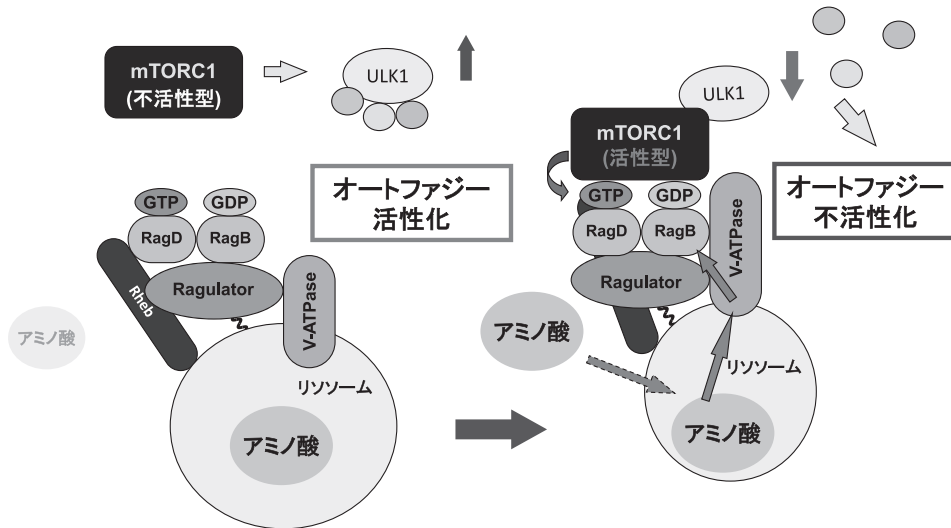


図3 アミノ酸による mTORC1 の制御

リソソーム膜上が統合的制御の中心と考えられる。アミノ酸がないときは、mTORC1は細胞質に分散しているが、アミノ酸添加とともにリソソームに結合する。これには Rag GTPase, Ragulator, v-ATPase が関与し、アミノ酸はリソソームの内腔側から v-ATPase を通じて情報伝達し、mTORC1 がリソソームに結合し、Rheb により活性化となる。タンパク質合成の場合はこれから S6K1 や 4E-BP1 へつながり、オートファジーの場合は ULK1 へつながる。細胞外のアミノ酸は細胞質を通じてリソソーム内に取り込まれて作用を発揮すると考えられる<sup>34,35)</sup>。

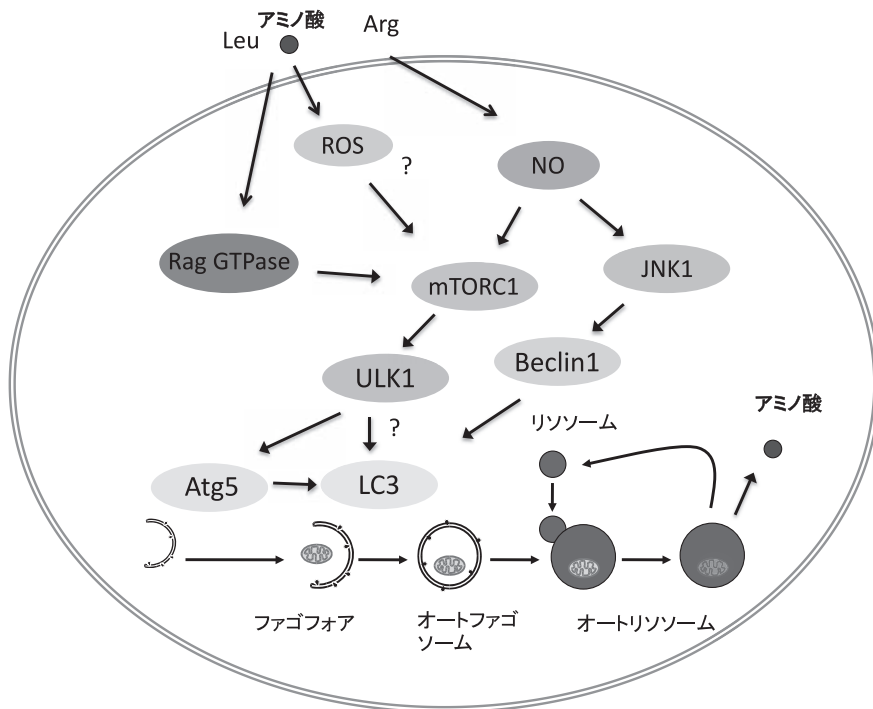


図4 アミノ酸のシグナリング経路 (仮説)

6. おわりに

栄養素のアミノ酸の情報伝達的作用をオートファジーの制御機構に注目して、最近の状況を俯瞰してみた。1972年に作用が発見されてからすでに40年以上たって、ようやくその詳細が分子レベルで議論されるようになってきたが、まだまだ不明の点が多い。オートファジーの役割がま

すますます多様になり、寿命の制御にまで到達しそうな勢いである現在、アミノ酸の役割もますます奥深い様相を呈してきている。

文 献

1) Mortimore, G.E. & Kadowaki, M. (2001) in Handbook of Physiology (ed. by Jefferson, L.S. & Sherrington, A.D.), II, pp. 553-577, Am. Physiol. Soc., New York, Oxford University

- Press.
- 2) Mizushima, N., Yoshimori, T., & Levine, B. (2010) *Cell*, **140**, 313–326.
  - 3) Klionsky, D., *et al.* (2012) *Autophagy*, **8**, 445–543.
  - 4) Kabeya, Y., Mizushima, N., Ueno, T., Yamamoto, A., Kirisako, T., Noda, T., Kominami, E., Ohsumi, Y., & Yoshimori, T. (2000) *EMBO J.*, **19**, 5720–5728.
  - 5) Karim, R., Kanazawa, T., Daigaku, Y., Fujimura, S., Miotto, G., & Kadowaki, M. (2007) *Autophagy*, **3**, 553–560.
  - 6) Woodside, K.H. & Mortimore, G.E. (1972) *J. Biol. Chem.*, **247**, 6474–6481.
  - 7) Mortimore, G.E. & Schworer, C.M. (1977) *Nature*, **270**, 174–176.
  - 8) Buse, M.G. & Reid, S.S. (1975) *J. Clin. Invest.*, **56**, 1250–1261.
  - 9) Fulkes, R.M., Li, J.B., & Goldberg, A.L. (1975) *J. Biol. Chem.*, **250**, 290–298.
  - 10) Forsberg, H. & Ljungdahl, P.O. (2001) *Curr. Genet.*, **40**, 91–109.
  - 11) Hyde, R., Taylor, P.M., & Hundal, H.S. (2003) *Biochem. J.*, **373**, 1–18.
  - 12) Tischler, M.E., Desautels, M., & Goldberg, A.L. (1982) *J. Biol. Chem.*, **257**, 1613–1621.
  - 13) Kadowaki, M., Pösö, A.R., & Mortimore, G.E. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 22060–22065.
  - 14) Miotto, G., Venerando, R., Marin, O., Siliprandi, N., & Mortimore, G.E. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 22066–22072.
  - 15) Mortimore, G.E., Wert, J.J. Jr., Miotto, G., Venerando, R., & Kadowaki, M. (1994) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **203**, 200–208.
  - 16) Bohe, J., Low, A., Wolfe, R.R., & Rennie, M.J. (2003) *J. Physiol.*, **552**, 315–324.
  - 17) Nicklin, P., Bergman, P., Zhang, B., Triantafellow, E., Wang, H., Nyfeler, B., Yang, H., Hild, M., Kung, C., Wilson, C., Myer, V.E., MacKeigan, J.P., Porter, J.A., Wang, K., Cantley, L.C., Finan, P.M., & Murphy, L.O. (2009) *Cell*, **136**, 521–534.
  - 18) Christie, G.R., Hajduch, E., Hundal, H.S., Proud, C.G. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 9952–9957.
  - 19) Beugnet, A., Tee, A.R., Taylor, P.M., & Proud, C.G. (2003) *Biochem. J.*, **372**, 555–566.
  - 20) Han, J.M., Jeong, S.J., Park, M.C., Kim, G.Y., Kwon, N.H., Kim, H.K., Ha, S.H., Ryu, S.H., & Kim, S.H. (2012) *Cell*, **149**, 410–424.
  - 21) Blommaart, E.F.C., Luiken, J.J.F.P., Blommaart, P.J.E., van Woerkom, G.M., & Meijer, A.L. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 2320–2326.
  - 22) 高原照直, 前田達哉 (2013) 生化学, **85**, 205–213.
  - 23) Wong, P.M., Puente, C., Ganley, I.G., & Jiang, X.J. (2009) *Autophagy*, **9**, 124–137.
  - 24) Mizushima, N. (2010) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **22**, 132–139.
  - 25) Nobukuni, T., Joaquin, M., Rocco, M., Dann, S.G., Kim, S.Y., Gulati, P., Byfield, M.P., Backer, J.M., Natt, F., Bos, J.L., Zwartkruis, F.J.T., & Thomas, G. (2005) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **102**, 14238–14243.
  - 26) Gulati, P., Gaspers, L.D., Dann, S.G., Joaquin, M., Nobukuni, T., Natt, F., Kozma, S.C., Thomas, A.P., Thomas, G. (2007) *Cell Metab.*, **7**, 456–465.
  - 27) Kim, E., Goraksha-Hicks, P., Li, L., Neufeld, T.P., & Guan, K.L. (2008) *Nat. Cell Biol.*, **10**, 935–945.
  - 28) 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.
  - 29) Naito, T., Kuma, A., & Mizushima, N. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 21074–21081.
  - 30) Wei, Y., Patingre, S., Sinha, S., Bassik, M., & Levine, B. (2008) *Mol. Cell*, **30**, 678–688.
  - 31) Sarkar, S., Floto, R.A., Berger, Z., Imarisio, S., Cordenier, A., Pasco, M., Cook, L.J., Rubinsztein, D.C. (2005) *J. Cell Biol.*, **170**, 1101–1111.
  - 32) Sancak, Y., Bar-Peled, L., Zoncu, R., Markhard, A.L., Nada, S., & Sabatini, D.M. (2010) *Cell*, **141**, 290–303.
  - 33) Bar-Peled, L., Schweitzer, L.D., Zoncu, R., & Sabatini, D.M. (2012) *Cell*, **150**, 1196–1208.
  - 34) Zoncu, R., Bar-Peled, L., Efeyan, A., Wang, S., Sancak, Y., & Sabatini, D.M. (2011) *Science*, **334**, 678–683.
  - 35) Efeyan, A., Zoncu, R., & Sabatini, D.M. (2012) *Trends Mol. Med.*, **18**, 524–533.
  - 36) Bar-Peled, L. & Sabatini, D.M. (2014) *Trends Cell Biol.*, pii: S0962-8924(14)00036-00041. doi: 10.1016/j.tcb.2014.03.003.
  - 37) Yu, L., McPhee, C.K., Zheng, L., Mardones, G.A., Rong, Y.G., Peng, J., Mi, N., Zhao, Y., Liu, Z.H., Wan, F.G., Hailey, D.W., Oorschot, V., Klumperman, J., Baehrecke, E.H., & Lenardo, M.J. (2010) *Nature*, **465**, 942–946.
  - 38) Bird, J.W.C. & Roisen, F.J. (1986) in *Myology: Basic and Clinical* (Engel, A.G. & Banker, B.Q. eds), p. 745, McGraw-Hill, New York.
  - 39) Angcajas, A.B., Hirai, N., Kaneshiro, K., Karim, M.R., Horii, Y., Kubota, M., Fujimura, S., & Kadowaki, M. (2014) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **446**, 8–14.
  - 40) Sarkar, S., Korolchuk, V.I., Renna, M., Imarisio, S., Fleming, A., Williams, A., Garcia-Arencibia, M., Rose, C., Luo, S., Underwood, B.R., Kroemer, G., O’Kane, C.J., & Rubinsztein, D. C. (2011) *Mol. Cell*, **43**, 19–32.
  - 41) Scherz-Shouval, R., Shvets, F., Shorer, H., Gil, L., & Elazar, Z. (2007) *EMBO J.*, **26**, 1749–1760.
  - 42) Chen, Y., Azad, M.B., & Gibson, S.B. (2009) *Cell Death Differ.*, **16**, 1040–1052.

## 著者寸描

## ●門脇基二 (かどわき もとに)



新潟大学副学長, 同大学院自然科学研究科(農学部)・超域学術院教授. 農学博士.

■略歴 1975年東京大学農学部卒業. 79年東京大学農学部助手. 90年米国ペンシルバニア州立大学医学部研究員. 93年新潟大学農学部助教授. 98年同教授. 2014年新潟大学副学長

■研究テーマと抱負 ・オートファジーの栄養生理性調節: 健康寿命延長への貢

献ができればうれしい.

・米タンパク質の新規生理機能の探索: 日本の健康問題と農業の改革, そしてアジアの発展へつながることが夢.

■趣味 いろんな本を買うこと (そして時間のあるときに読むこと).