



オートファジーの活性化にかかわるタンパク質の構造を解明

研究成果のポイント

- ・オートファジーに関わるタンパク質 Atg7 および Atg8 との複合体の立体構造を X 線結晶構造解析、NMR により決定。
- ・Atg7 による Atg8 の活性化と Atg3 への受け渡し機構を構造に基づいて解明。
- ・ユビキチン系とは異なる活性化機構を持つことを明らかにした。

研究成果の概要

オートファジーは真核細胞に普遍的に保存された細胞内分解系で、蛋白質凝集体や異常なミトコンドリア、細胞内に侵入した病原性細菌などを分解することで細胞の恒常性維持に働いています。オートファジーの進行にはユビキチン様蛋白質 Atg8 が必須の役割を担っていますが、その活性化はオートファジー固有の活性化酵素である Atg7 が行っています。今回、Atg7 単体および Atg8 との複合体の立体構造を、X 線結晶解析法および NMR 法により明らかにし、Atg7 による Atg8 の活性化および結合酵素である Atg3 への受け渡し機構を解明しました。

なお、本研究は、文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム（基本的な生命の解明分野）」の助成を受けて実施されました。

論文発表の概要

研究論文名：Structural Basis of Atg8 Activation by a Homodimeric E1, Atg7 (Atg7 による Atg8 活性化の構造的基盤)

著者：氏名(所属)野田 展生(北海道大学[以下 北大], 現 微生物化学研究所), 佐藤 健次(北大), 藤岡 優子(北大, 現 微生物化学研究所), 久米田 博之(北大), 小椋 賢治(北大), 中戸川 仁(東京工業大学), 大隅 良典(東京工業大学), 稲垣 冬彦(北大)

公表雑誌：Molecular Cell

公表日：米国東部時間 2011 年 11 月 4 日 (オンライン版)

研究成果の概要

(背景) オートファジーは真核細胞に普遍的に保存された細胞内分解系であり、細胞の飢餓応答として知られています。しかし、非飢餓時においても低レベルのオートファジーが起きており、蛋白質凝集体や異常なミトコンドリア、細胞内に侵入した病原性細菌などを分解することで細胞の恒常性を維持しています。最近の研究により、神経変性疾患やがん化の予防等、オートファジーは多彩な生理的機能を果たしていることが次々と明らかになっています。

(研究手法) X線結晶構造解析, NMR (核磁気共鳴) を用いることにより Atg7 および Atg8 との複合体の3次元構造を決定しました。

(研究成果) 結合酵素である Atg3 への受け渡しは, ユビキチン系では見られなかった独自の機構で行われていることを明らかにしました。

(今後への期待) オートファジー活性化の機構を明らかにしたことで, 神経変性疾患等の原因となる神経細胞内のタンパク質凝集体を分解する薬剤の開発が進むと考えられます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任教授 稲垣 冬彦 (いながき ふゆひこ)

TEL: 011-706-9011 FAX: 011-706-9012 E-mail: finagaki@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://protein.pharm.hokudai.ac.jp>