



新規 AKT 結合因子 Phafin2 によるオートファジー制御の仕組みを解明

研究成果のポイント

- ・ヒト悪性腫瘍の原因となる細胞内リン酸化酵素 AKT の新規結合因子 Phafin2 による、オートファジー制御の仕組みを明らかにした。

研究成果の概要

オートファジー^(※1)によるタンパク質分解系の異常は、精神神経疾患や悪性腫瘍、感染症などの、様々なヒトの疾患を引き起こすことが知られています。オートファジーの誘導には細胞の中の PI3K, AKT, mTOR 間のシグナル伝達の関与が示唆されてきましたが、その詳細な分子機構は明らかではありませんでした。私たちは AKT^(※2)に結合する新規の結合因子である Phafin2 がリソソーム膜に存在する膜リン脂質 PI(3)P と結合し、AKT をリソソーム^(※3)に誘導する現象がオートファジーの誘導に必須であることを明らかにしました。

論文発表の概要

研究論文名：Lysosomal interaction of Akt with Phafin2: a critical step in the induction of autophagy (リソソームでの AKT と Phafin2 の結合がオートファジーの誘導に重要であることの証明。)

著者：氏名(所属) M. Matsuda-Lennikov, F. Suizu, N. Hirata, M. Hashimoto, K. Kimura, T. Nagamine, Y. Fujioka, Y. Ohba, T. Iwanaga, & M. Noguchi (北海道大学)

公表雑誌：PLOS ONE

公表日：日本時間(現地時間) 2014 年 1 月 9 日(木) 午前 7 時(米国東部時間 1 月 8 日午後 5 時)

研究成果の概要

(背景)

オートファジーは細胞における重要なタンパク質分解経路であり、その異常は精神神経疾患や悪性腫瘍、感染症など様々なヒトの疾患を引き起こします。これまで、リソソームを介したオートファジーには AKT シグナルが関与していることが推測されてきましたが、その具体的な標的分子やその制御機構は十分に解明されていませんでした。

(研究手法)

私たちは細胞死制御の要となるリン酸化酵素 AKT に結合する新規の結合因子としてリソソーム蛋白である Phafin2 を同定しました。さらに分子免疫手法を用いて、Phafin2 がリソソーム膜に存在する膜リン脂質 PI(3)P と結合し、AKT をリソソームに誘導する現象の生物学的な意義の解明を進めました。

(研究成果)

Phafin2-AKT 複合体がリソソーム膜に存在する膜リン脂質 PI(3)P と結合し、その結果、この Phafin2-AKT 複合体がリソソームに移行することが生体のタンパク分解系の要であるオートファジー誘導に必須であることを示しました。

(今後への期待)

オートファジータンパク質分解系の異常は精神神経疾患や悪性腫瘍、感染症などの、様々なヒトの疾患の原因となっていることが知られており、今回オートファジーを制御する仕組みを明らかにしたことは、これら未だ治療法のない疾病の新規治療への道標となる可能性があります。

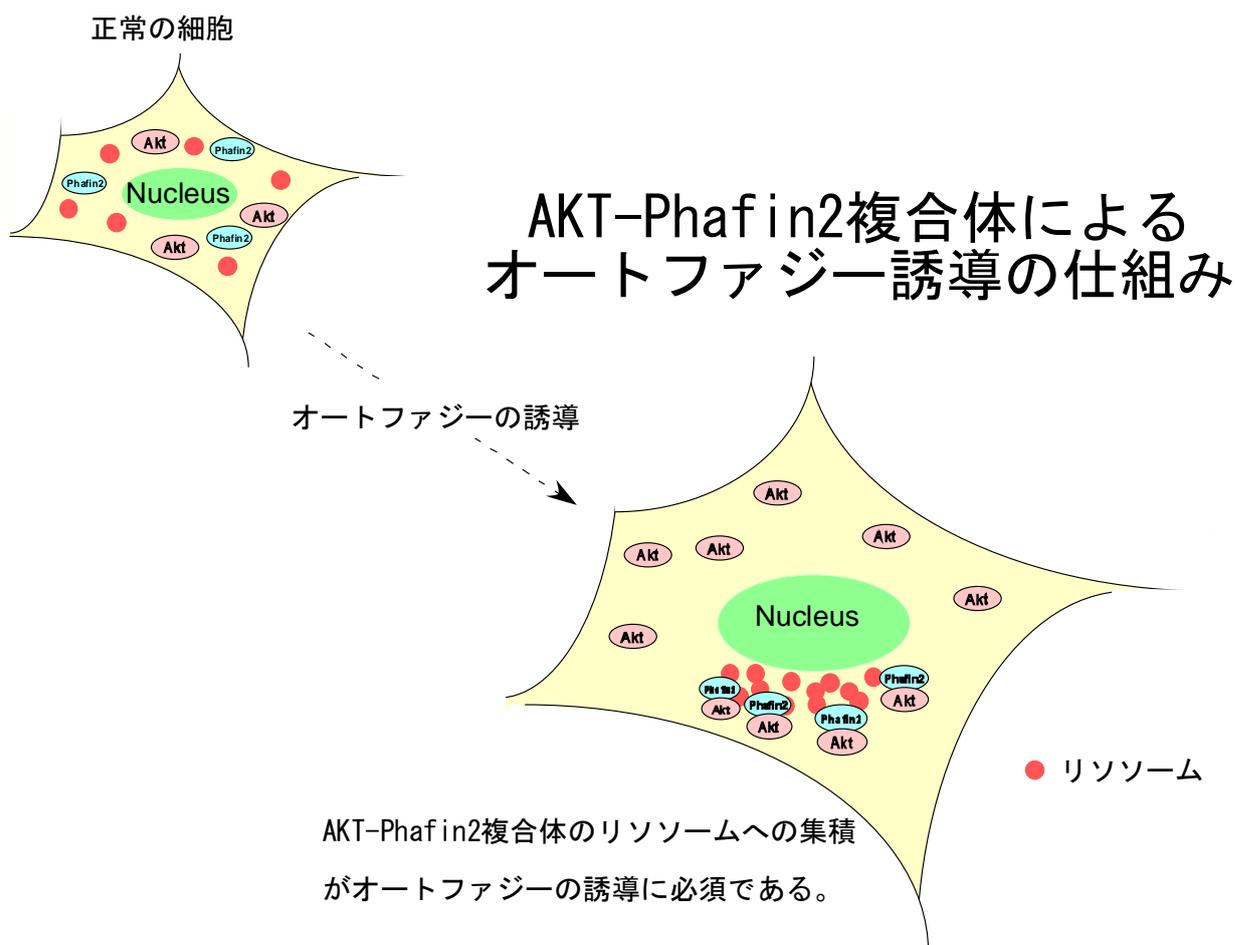
お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 野口 昌幸（のぐち まさゆき）

TEL：011-706-5069 FAX：011-706-7826 E-mail：m_noguch@igm.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://www.igm.hokudai.ac.jp/hu_ifgm_cb/index.html

<参考図>



<用語説明>

(※1) オートファジー

オートファジー (Autophagy : auto-はギリシャ語の「自分自身」を表す接頭語, phagy は「食べること」の意。) は, 細胞が持っている, 細胞内のタンパク質を分解するための仕組みの一つである。酵母からヒトに至るまでの真核生物に見られる機構であり, 細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防いだり, 過剰にタンパク質合成したときや栄養環境が悪化したときにタンパク質のリサイクルを行ったり, 細胞質内に侵入した病原微生物を排除することで生体の恒常性維持に関与している。このほか, 個体発生の過程でのプログラム細胞死や, ハンチントン病などの疾患の発生, 細胞のがん化抑制にも関与することが知られている。

(※2) AKT

Akt は細胞死 (アポトーシス) を抑制的に制御する重要な細胞内セリンスレオニンキナーゼであり, この分子の異常な活性化がヒトの様々な悪性腫瘍の原因となることが知られている。

(※3) リソソーム

オートファジーにおいて重要な役割を担っている真核生物の細胞内のタンパクを分解する小器官である。その言葉の語源は “lysis (分解)” + “some (～体)” に由来する。