

研究課題別事後評価結果

4. 研究課題名： オートファジーの膜動態解明を志向した構造生命科学
5. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

野田 展生（（公財）微生物化学研究会微生物化学研究所 部長）

主たる共同研究者

中戸川 仁（東京工業大学生命理工学院 准教授）

稲垣 冬彦（北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任教授）

6. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究課題では、オートファジーにおける複雑な膜動態のメカニズム解明のため、オートファジーに必須なAtg因子群に着目し、（1）Atg8と脂質の結合・脱結合反応の構造および機能解析、（2）Atg因子群が形成する相互作用ネットワークの構造および機能解析、そして、（3）新規Atg8結合因子の同定と解析の3点を主軸として研究が進められた。

これまでの研究期間では、（1）オートファジーの始動を担うAtg1複合体の解析により、Atg13の脱リン酸化が引き金となって起こるAtg1とAtg17の複合体形成機構を明らかにし、（2）隔離膜の伸長機構において、Atg2-18複合体がAtg9と協調して小胞体から隔離膜への脂質輸送を担うことを解明した。また、（3）新規レセプター因子として同定したAtg39（核選択的オートファジー受容体）およびAtg40（小胞体選択的オートファジー受容体）の分子基盤を示し、（4）アミノペプチダーゼ I（Ape1）とその特異的レセプターであるAtg19の解析から、Ape1が凝集体を形成すること、またAtg19がApe1の凝集体の表面に特異的に結合して凝集化を制御する機構を明らかにした。いずれも、Atg因子群が関与するオートファジーの全解明および選択的オートファジーのメカニズム解明に重要な知見をもたらす、顕著な成果であった。

これらの成果を基に1年追加支援では、（1）液-液相分離（LLPS）によるオートファゴソーム形成場の構築、（2）Atg2の脂質輸送機構、および（3）Atg9の構造と脂質輸送機構の解明に取り組んだ。

オートファゴソーム形成機構は、オートファジー全容解明における最難題の一つであるが、二つの大きな成果をあげた。その一つは、オートファゴソーム形成の場と考えられているPASについてである。PAS高次複合体は天然変性タンパク質Atg13がAtg17を架橋して形成されるが、これがLLPSによって形成される液滴であることを細胞レベル及び試験管レベルで明らかにした。さらにPASにはAtg1キナーゼ複合体が含まれており、TORC1キナーゼやAtg1キナーゼ複合体、そしてPP2Cホスファターゼによるリン酸化修飾が液滴であるPASの形成を制御していることを明らかにした。また、オートファゴソームの主要な構成成分であるリン脂質の輸送機構は全く不明であったが、研究チームは、リン脂質が結合したAtg2のX線結晶構造解析に成功するとともに、Atg2全長構造をクライオ電子顕微鏡で解き、このリン脂質を輸送する円柱状の分子が小胞体に会合していること、そして唯一の膜貫通ドメインを持ったAtg9三量体が隔離膜上に存在してAtg2と相互作用している可能性を明らかにした。これらの結果から、Atg2を介したリン脂質輸送モデルを提唱した。これは、長い間未解明であったオートファゴソーム形成機構を分子レベルで解明、モデル化に成功した画期的な成果である。

これらの結果は、オートファジー研究において、長年未解決であったオートファゴソーム形成機構を「構造生命科学」的に明らかにした素晴らしい研究成果であり、一連の研究成果を非常に高く評価する。今後も、オートファジーにおける主要Atg因子の構造と役割の解明をさらに進め、オートファジーの全過程の再構成系確立を行って欲しい。

以上