

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		オートファゴソーム膜の非対称性に関する研究			
研究テーマ (欧文) AZ		A study of asymmetrical property of autophagosomes			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) イトウ	名) タカシ	研究期間 B	2011 ~ 2013 年
	漢字 CB	伊藤	敬	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Itoh	Takashi	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東北大学・生命科学研究所・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>高等動物におけるオートファジー(細胞内自食作用)は、単に飢餓状態における栄養補給と言う役割だけでなく、様々な生理現象において重要な役割を果たすことから、近年多くの注目を集めている。オートファジーに特徴的なオルガネラであるオートファゴソームは、隔離膜と呼ばれる膜構造が伸長し細胞質を包み込むように形成される。結果としてオートファゴソームは二重膜を持つのであるが、オートファゴソームの内膜/外膜の運命は異なり、外膜はリソソームと融合しリソソームの限界膜になり、内膜はリソソーム内で分解を受ける。この時、オートファゴソームのマーカとして良く用いられる LC3 タンパク質は、内膜/外膜両方に結合しているが、外膜に結合した LC3 は分解を受けず再利用され、内膜に結合した LC3 はリソソーム内で分解を受ける。この LC3 との結合依存的にオートファゴソーム膜にリクルートされるタンパク質として、p62 と OATL1 がある。p62 はオートファジーの基質として知られるタンパク質で、オートファゴソームの内側に存在すると考えられている。一方で OATL1 はオートファジーの基質とはならず、その局在化メカニズムに大きな違いがある事が示唆されていた。実際、免疫電顕による詳細な局在解析の結果、OATL1 はオートファゴソームの外膜により多く局在する事が明らかになった。伸長過程にある隔離膜でも外膜に相当する部分に OATL1 は局在していた。つまり同じように LC3 と結合しながらも、オートファジーの基質となるか否かは、その局在化メカニズム、更には内膜と外膜の非対称性にあるという事が示唆された。そこで OATL1 と p62 とにはオートファゴソーム膜の内膜/外膜を認識する機能があると考え、p62 と OATL1 のキメラタンパク質を細胞内で発現させる実験を試みている。このキメラタンパク質がオートファジーによって分解を受けるか否かを判定する事で、オートファゴソーム膜の内側に局在する因子、外側に局在化する因子を同定することができると考えている。この研究によって、新たなオートファゴソーム膜の非対称性を明らかにすることが出来ると考えており、オートファジー制御メカニズムの解明に貢献できるものと期待している。</p>					
キーワード FA	オートファゴソーム	分解			

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Macroautophagy (autophagy) is lysosomal degradation system of cytosolic materials including protein-aggregates and damaged organelles. An important process in autophagy is formation of autophagosome, an organelle with double membranes specific for autophagy. The fates of outer membrane and inner membrane of autophagosome are different. The outer membrane fuses with lysosome and become limiting membrane of lysosome, while the inner membrane is degraded in the fused lysosome together with cytosolic materials that the autophagosome contains. Although asymmetric features of autophagosome membrane are seen even in its precursor, an isolation membrane, it is not uncovered how and why the asymmetry is formed. To address this issue, I focused on the proteins localized at autophagosomes. If a protein were attached to inner membranes, it would be a substrate of autophagy. On the other hand, a protein attached to outer membranes would not be degraded by autophagy. LC3 is a ubiquitin-like protein anchored to both autophagosomal membranes and degraded if anchored to inner membranes. An LC3-binding protein, p62, is degraded by autophagy in LC3-dependent manner. Another LC3-binding protein, OATL1, is localized at autophagosomes in LC3-dependent manner but not degraded by autophagy. Immuno-electron microscopic analysis revealed that OATL1 prefers the outer membrane to inner membrane, suggesting asymmetrical localization of OATL1. I am now constructing chimera proteins of p62 and OATL1 to reveal essential motifs of OATL1/p62 for outer/inner localization and the mechanism of asymmetric formation.