

選択的オートファジーにおける 新規アダプター分子の検索

もりた えいじ
森田 英嗣

弘前大学 農学生命科学部 分子生命科学科 准教授

Web page: <http://nature.cc.hirosaki-u.ac.jp/lab/moritalab/index.html>

研究概要

細胞内に侵入した細菌などの病原体は、選択的オートファジーによって除去される。この選択的オートファジーのターゲット識別機構は、p62 などアダプター分子群がユビキチン修飾されたターゲットに結合し、LC3 などのオートファジー因子との結合を介してオートファゴソームをリクルートすることで成立する。このアダプター分子は p62 以外に NDP52、OPTN など複数見つかっており、それぞれのターゲット特異性、機能相補性など明らかになりつつある。本研究では、LC3 変異体結合分子の定量プロテオミクス解析によって同定された新規アダプター候補因子群の解析を通じて、細胞内に感染した病原体に対する選択的オートファジーのターゲット識別機構の全容解明を目的とする。

我々はこれまでに LC3-LIR (LC3 Interacting Region) 結合の X 線結晶構造解析から、LIR に高親和性を示す LC3A 変異体 K49A 及び、低親和性を示す K51A を見出してきた。また、これら変異体の LIR への結合親和性の違いを利用し、比較定量プロテオミクス解析によって新たな LIR 因子群 (LIRP1-5) を同定してきた。本研究では、新規 LIR 因子群 (LIRP1-5) のアダプター分子としての役割を解明し、A 群連鎖球菌 (GAS)、サルモネラ、クラミジア、HIV、シンドビスウイルス感染系をモデルに、病原体に対する選択的オートファジーにおける標的認識機構の全体像を明らかにする。

代表論文

1. Suzuki, H., Tabata, K., Morita, E., Kawasaki, M., Kato, R., Dobson, R.J., Yoshimori, T., Wakatsuki, S. Structural basis of the autophagy-related LC3/Atg13 LIR complex: recognition and interaction mechanism. *Structure*. 2014 22(1):47-58.
2. Fujita, N[†], Morita, E.[†], Itoh, T., Tanaka, A., Nakaoka, M., Osada, Y., Umemoto, T., Saitoh, T., Nakatogawa, H., Kobayashi, S., Haraguchi, T., Guan, J.L., Iwai, K., Tokunaga, F., Saito, K., Ishibashi, K., Akira, S., Fukuda, M., Noda, T., Yoshimori, T. Recruitment of the autophagic machinery to endosomes during infection is mediated by ubiquitin. *J Cell Biol.* 2013 203(1):115-28 [†]These authors contributed equally
3. Morita, E., Sandrin, V., McCullough, J., Katsuyama, A., Hamilton, IB., Sundquist, WI. ESCRT-III protein requirements for HIV-1 budding. *Cell Host Microbe* 2011, 3:235-42.

キーワード

selective autophagy

adaptor proteins

LC3

LIR (LC3 Interacting Region)

GAS (Group A streptococcus)

HIV (Human Immunodeficiency Virus)

Salmonella

Chlamydia trachomatis

Sindbis virus