膜輸送を介したオートファジー誘導のシグナル制御機構の統合的解析

ふくだ　みつのり
福田 光則

東北大学　生命科学研究科　膜輸送機構解析分野　教授

Web page: http://www.lifesci.tohoku.ac.jp/teacher/t_fukuda/

研究概要

低分子量 GTPase Rab は真核生物に普遍的に保存された膜輸送の制御因子で、高等哺乳動物では 60 種類以上の異なる Rab 分子が存在し、様々なタイプの膜輸送を制御すると考えられている。ダイナミックな膜動態を伴うオートファジーも例外ではなく、近年複数の Rab 分子のオートファジーへの関与が報告されている。しかしながら、Rab の種類数が非常に多いこともあり、Rab によるオートファジー制御の詳細に関しては未だ不明な点が多い。私達はこれまで、独自に開発した Rab の網羅的解析ツール『Rab panel』を駆使して、オートファジーのダイナミックな膜動態の制御機構の解明に取り組んで来た。その過程で、Rab12 によるアミノ酸トランスポーター PAT4 の分解制御を介した全く新しいタイプの mTORC1 の制御機構（オートファジー誘導のシグナル制御機構）を明らかにした。興味深いことに、Rab12 以外にもノックダウンによりオートファジーに影響を与えるものが複数得られており、これらの Rab 分子も Rab12 と同様に直接オートファジーの膜動態を制御するのではなく、オートファジーの誘導のシグナルを膜輸送により制御するものと推察される。そこで本研究課題では、これまでの研究結果をさらに発展させ、Rab と膜輸送を介したオートファジー誘導のシグナル制御の分子基盤の解明を目指す。

代表論文

1. Matsui, T., Noguchi, K., Fukuda, M. Dennd3 functions as a guanine nucleotide exchange factor for small GTPase Rab12 in mouse embryonic fibroblasts. ***J. Biol. Chem.*** 289: 13986-13995 (2014).
2. Matsui, T., Fukuda, M. Rab12 regulates mTORC1 activity and autophagy through controlling the degradation of amino-acid transporter PAT4. ***EMBO Rep.*** 14: 450-457 (2013).
3. Itoh, T., Kanno, E., Uemura, T., Waguri, S., Fukuda, M. OATL1, a novel autophagosome-resident Rab33B-GAP, regulates autophagosomal maturation. ***J. Cell Biol.*** 192: 839-853 (2011).

キーワード

amino acid transporter
autophagosome maturation
GEF
GAP
membrane traffic
mTORC1
Rab12
recycling endosome
small GTPase
transferrin receptor