

提出日：2019年 5月 14日

平成 30 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

課題名	成長因子シグナル分子 mTORC1 の活性制御複合体 Ragulator-Rag GTPase の構造解析		
研究代表者	氏名	岡田 雅人	
	所属機関名・部局名	大阪大学・微生物病研究所	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	中川敦史		
<p>我々は、細胞の成長／増殖を制御するシグナル伝達系の破綻によるがん進展の分子機序を明らかにするために、成長因子に応答して活性化する mTORC1 (mechanistic Target of Rapamycin, complex 1) 経路に焦点をあてて、その機能と制御機構に関する研究を進めている。インスリンなど成長因子の受容体が活性化すると、PI3K に続いて Akt キナーゼが活性化し、その結果リソソームの膜上の mTORC1 キナーゼが活性化して、タンパク質や脂質、糖の生合成、エネルギー代謝の調節が行われる。また、mTORC1 は細胞のエネルギー状態を感知するシグナル系によっても制御され、エネルギー枯渇状態になると活性低下してオートファジーを誘導する。我々はこれまでに、mTORC1 の活性化に必須の分子としてリソソーム膜に局在するアダプター様タンパク質 p18 を初めて同定し、p18 が他の足場蛋白と 5 者複合体 (Ragulator) を形成し、さらに RagA GTPase をリクルートすることによって mTORC1 をリソソーム膜上で活性化することを明らかにしてきた。しかしながら、p18 を core とする Ragulator の機能や制御の分子機序に関しては不明な点が多く残されていた。また、mTORC1 を標的とした薬剤に抗がん作用が認められていることから、mTORC1 の活性制御に関わる Ragulator がより特異的な分子治療標的となる可能性が考えられているが、その可能性の検証も重要課題となっている。</p> <p>我々は、上記課題を解決するために、Ragulator を介する mTORC1 の活性制御機構の分子レベルでの解析を進め、本共同研究により、Ragulator (5 者複合体) および Ragulator と Rag GTPase の roadblock domain との複合体 (7 者複合体) の X 線結晶構造解析に成功した (Yonehara et al. Nature Commun. 2017)。その結果、p18 が 6 つの Roadblock domain 蛋白質を規則正しくラッピングするきわめてユニークな構造をとること、またその構造が Rag GTPase の活性制御に関わる因子 (GATOR1 や FLCN) との機能的な相互作用に重要な役割を担うことなどが明らかになった。現在、それらの相互作用の生物学的な意義と、クライオ電子顕微鏡解析などによる分子基盤の解析を行うことにより、新たな治療介入標的の探索を進めている。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：令和元年 5 月 17 日 (金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp