

平成 30 年 3 月 23 日

## 細胞の成長や分化に重要な栄養シグナルの 新しいメカニズムを解明！ ～mTORC1 シグナル経路の活性抑制メカニズムの解明～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）腫瘍病理学の高橋 雅英（たかはし まさひで）教授、翁 良（ウエン リャン）特任助教、榎本 篤（えのもと あつし）准教授らの研究グループは、細胞の成長や分化に重要な mTORC1 経路を抑制する新規メカニズムを解明し、その成果を報告しました。

私達の体の細胞は、細胞周囲のアミノ酸や糖等の栄養分に反応して成長、増殖、分化をコントロールしていることが知られています。mTORC1<sup>\*1)</sup>（mechanistic target of rapamycin complex 1）は、このコントロールに必須の分子として多くの研究者に着目されている分子複合体です。また、mTORC1 が関わって細胞の成長や分化を調整する経路を mTORC1 シグナル経路と呼びますが、この経路が多くのがんで活性化していることも知られており、本経路の阻害剤が、がん治療で使用されています。mTORC1 の活性は、その細胞が置かれた環境や栄養状態により適性に調節される必要があります。これまでの多くの研究により、mTORC1 の活性化メカニズムは解明されていましたが、mTORC1 活性を負に調節する詳細なメカニズムは知られていませんでした。本研究グループは細胞がアミノ酸を取り込む際に必須のアミノ酸輸送体の結合分子として、細胞骨格結合分子 Girdin<sup>\*2)</sup>を発見し、アミノ酸輸送体と Girdin の複合体が、mTORC1 活性を負に制御することを見出しました。また、Girdin はアミノ酸輸送体に結合することでその輸送機能を抑制し、その結果、細胞内のアミノ酸濃度を低下させることを明らかにしました。

本成果は mTORC1 シグナルに負の調節経路が存在することを示すものであり、今後、正常細胞の詳細なアミノ酸応答経路の解明やがんの新規治療法の開発に結びつくことが期待されます。

本研究結果は、米国科学誌「PLoS Biology」に、2018 年 3 月 14 日に公開されました。

## 細胞の成長や分化に重要な栄養シグナルの新しいメカニズムを解明！ ～mTORC1 シグナル経路の活性抑制メカニズムの解明～

### ポイント

- 細胞がアミノ酸や糖などの栄養分に応答する際に重要な mTORC1 シグナル経路の活性化抑制メカニズムを解明しました。
- 細胞表面のアミノ酸輸送体 LAT1 とその補助因子 4F2hc の新規パートナー分子として、アクチン細胞骨格結合分子 Girdin を発見しました。Girdin は LAT1 および 4F2hc と結合することにより、細胞内 mTORC1 活性及びアミノ酸濃度を、抑制（負に制御）することを明らかにしました。
- Girdin は脳の神経幹細胞、脳腫瘍のがん幹細胞、乳がんなどの多種の癌に高発現する分子であり、今後はこれらの細胞における mTORC1 活性の詳細な調節の仕組みが解明されることが期待されます。

### 1. 背景

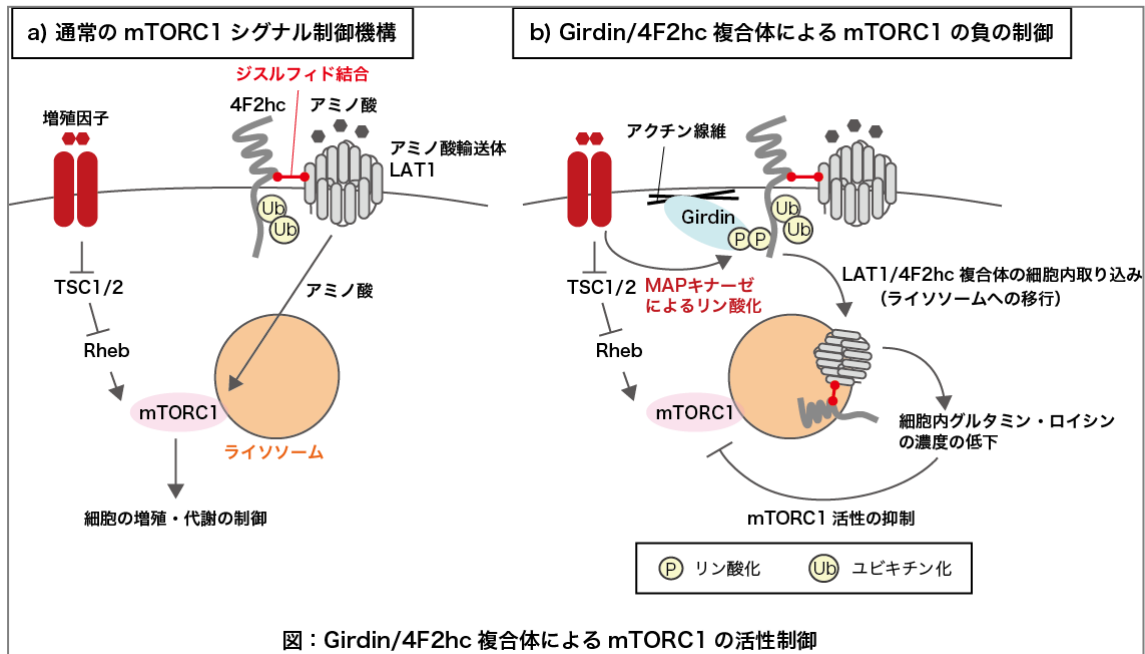
私達の体の細胞は、アミノ酸や糖等の栄養分に反応してその成長、増殖、分化を調節していることが知られています。mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1 あるいは mammalian target of rapamycin complex 1) はこの調節に必須の分子複合体です。また、mTORC1 が関わって細胞の成長や分化を調整する細胞内シグナル伝達経路 (mTORC1 シグナル経路) が多くのがんで活性化していることも知られており、実際に本経路の阻害剤は、がん治療薬として使用されています。本来、特に正常の細胞において、mTORC1 の活性の度合いは細胞が置かれた環境や栄養状態により適性に調節される必要があります。細胞内には mTORC1 シグナル経路の他に多彩なシグナル経路が存在していますが、いずれも負の調節機構 (ネガティブフィードバック、脱感作機構等) が存在し、シグナルの強度を適度に調節する機構を備えています。これまでの多くの研究により mTORC1 の活性化メカニズムは解明されてきましたが、mTORC1 活性を負に調節する詳細なメカニズムは知られていませんでした。

### 2. 研究成果

本研究グループは細胞の表面のアミノ酸輸送体に結合する分子として細胞骨格結合分子 Girdin (Girders of actin filaments) を同定し、アミノ酸輸送体と Girdin の複合体が mTORC1 の活性を負にコントロールすることを見出しました (図)。Girdin はアミノ酸輸送体 LAT1 の補助因子である 4F2hc の細胞内領域に結合します。この結合には Girdin のリン酸化が必須であることを示しました。さらに、4F2hc の細胞内領域がユビキチン化と呼ばれる修飾を受けることも上記結合に重要であることを明らかにしました。Girdin/4F2hc 複合体の形成は細胞表面の LAT1 の発現量の減少を引き起こし、その結果、mTORC1 の活性の低下を誘導することを明らかにしました。また、細胞内のアミノ酸、特にグルタミンとロイシンの濃度の低下も誘導することが明らかになりました。以上の結果は、Girdin とその 4F2hc との結合が、mTORC1 活性を負に制御することを示しています。なお、mTORC1 活性の制御には細胞のライソソーム (水解小体) 内のアミノ酸濃度が重要であると過去に報告されていますが、本研究で示した Girdin による mTORC1 の活性制御では、ラ

イソソーム内のアミノ酸濃度との相関は示されませんでした。

本研究の結果は、細胞は mTORC1 活性を負に制御する分子機構も備えていること、すなわち細胞は置かれた環境や栄養状態によって mTORC1 シグナル経路を巧みにコントロールしている可能性を示しています。



### 3. 今後の展開

Girdin は脳の神経幹細胞、脳腫瘍のがん幹細胞、乳癌などの多種のがんに高発現する分子です。一方、LAT1 は正常組織にはほとんど発現がみられず、多くのがん細胞で高発現していることから、創薬の標的とされている分子です。本成果はこれらのがん細胞に mTORC1 シグナルの負の調節経路が存在していることを示すものであり、今後は正常細胞のアミノ酸応答経路の詳細な解明や、がんの新規治療法の開発に結びつくことが期待されます。

### 4. 謝辞

本研究は日本学術振興会科研費基盤研究 (S) (研究課題番号 26221304) および基盤研究 (B) (研究課題番号 15H04719) の助成を受けたものです。

### 5. 用語説明

1. mTORC1 : mechanistic target of rapamycin complex 1 あるいは mammalian target of rapamycin complex 1 の略。mTOR は細胞表面の増殖因子受容体からのシグナルあるいは細胞内アミノ酸に反応して活性化される一種の酵素であるが、mTOR は他の分子と結合して複合体を形成しており、その一つが mTORC1 と命名されている。mTORC1 はタンパク質合成をコントロールする重要な因子であり、細胞の成長、増殖、分化に関わることが過去の研究によって示されている。

2. Girdin : 細胞骨格の一つであるアクチン線維に結合するハブ分子。アクチン線維の配向制御に関わる他、複数の分子と結合し、細胞運動、増殖、極性、分化に関わることが報告されている。

## 6. 発表雑誌

雑誌名:

PLoS Biology (2018 年 3 月 14 日付の電子版に掲載)

タイトル:

“Negative regulation of amino acid signaling by MAPK-regulated 4F2hc/Girdin complex”

著者:

Liang Weng, Yi-Peng Han, Atsushi Enomoto, Yasuyuki Kitaura, Shushi Nagamori, Yoshikatsu Kanai, Naoya Asai, Jian An, Maki Takagishi, Masato Asai, Shinji Mii, Takashi Masuko, Yoshiharu Shimomura & Masahide Takahashi

DOI : 10.1371/journal.pbio.2005090

**English ver.**

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/PLoS\\_B\\_20180323en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/PLoS_B_20180323en.pdf)