

平成23年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名 特別研究員奨励費 4. 研究期間 平成23年度～平成25年度
5. 課題番号

	2	3	・	5	1	6	3
--	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 分裂酵母を用いた target of rapamycin 複合体2の活性制御機構解析
7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
	はたの ともゆき	バイオサイエンス研究科	特別研究員 (DC1)
	秦野 智行		

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

真核生物に保存された TOR タンパク質キナーゼは栄養やストレス、成長因子やインスリンに応答する情報伝達経路を形成し、細胞内の代謝や増殖、生存を制御する。TOR は TOR 複合体 1 (TORC1) および複合体 2 (TORC2) を形成する。特異的な阻害剤が存在しない為に TORC2 研究は遅れており、その活性制御機構は未解明な点が多い。私はモデル生物分裂酵母を用い TORC2 制御機構の解明を試みている。分裂酵母においては、TORC2 経路の制御因子として Ryh1 が報告されている。Ryh1 は活性型/不活性型の二つの状態をとるが、活性型 Ryh1 を発現する細胞において TORC2 の基質 Gad8 のリン酸化が亢進することが報告されている。しかし Ryh1 による TORC2-Gad8 経路の制御機構は未解明である。

本年度は TOR が自身をリン酸化する事および、このリン酸化が TORC2 の活性と相関することを明らかにした。さらに活性型 Ryh1 を発現する細胞において TOR キナーゼの自己リン酸化が亢進する事を見出した。これらの事から Ryh1 が TORC2 を活性化することにより Gad8 のリン酸化を亢進する事がわかった。

以前にグルコースがTORC2-Gad8経路を活性化する事を見出したが、本年度はこの応答がRyh1を介する事を明らかにした。活性型Ryh1認識プローブを作成し、活性型Ryh1の量を解析したところ、グルコース非存在下では活性型Ryh1の量が減少した。この事からRyh1がグルコースにより活性化され、TORC2 が活性化する機構が明らかとなった。さらにRyh1によるTORC2活性化には複合体構成因子Bit61が不可欠である事が示された。活性型Ryh1発現細胞において見られるGad8リン酸化の亢進はbit61遺伝子破壊を組み合わせた事により見られなくなる。これはBit61がTORC2活性の制御点となる事を示唆している。

10. キーワード

(1) Target of rapamycin (TOR) (2) 分裂酵母 (3) シグナル伝達 (4) 栄養応答 (グルコース)

(5) (6) (7) (8)

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分) ①当初の計画以上に進展している。
(理由) 申請書の年次計画の一年目に示した計画はすべて達成し、二年目および三年目の計画も順調に進捗している。今後の研究もより効果的なアプローチを取り入れていることにより、更なる進捗が期待できる。

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

TORC2 の分子レベルでの活性制御機構の理解の為、この複合体の基質認識サブユニットでキナーゼ活性に必須である Sin1 に着目する。Sin1 と他の構成因子との相互作用機序を構造生物学的に理解し、TORC2 の分子レベルでの制御機構に関わる知見を得る事を目指す。 また、Ryh1 の更なる上流経路の探索を行う。既に Ryh1 の活性化因子としては Ric1-Rgp1 複合体が報告されているが、不活性化因子は同定されていない。これまでに遺伝学的なスクリーニングにより不活性化因子の候補を取得したので、これらの候補タンパク質の生化学的解析を行う。
--

13. 研究発表（平成23年度の研究成果）

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

〔雑誌論文〕 計 (0) 件 うち査読付論文 計 (0) 件

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

著者名	論文標題					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)						

〔学会発表〕計(0)件 うち招待講演 計(0)件

発表者名	発表標題	
学会等名	発表年月日	発表場所

〔図書〕計(0)件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--