

# TORC1シグナリングによる細胞制御機構に関する研究

研究期間: 2010~2024年

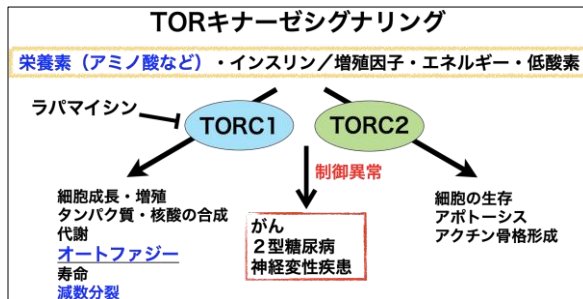
## 研究背景・目的

### 研究背景

プロテインキナーゼとして働くTORC1(target of rapamycin complex 1)は、抗がん剤や免疫抑制剤として使用されるラパマイシンの標的タンパク分子として知られる。TORC1は栄養や増殖因子、ストレスを感知して、主要な細胞機能を調節するシグナリングの中核として働き、その制御異常はがんや二型糖尿病に関与することが知られている。また、オートファジーは細胞内構成要素の分解や細胞内小器官のリモデリングに関わる。

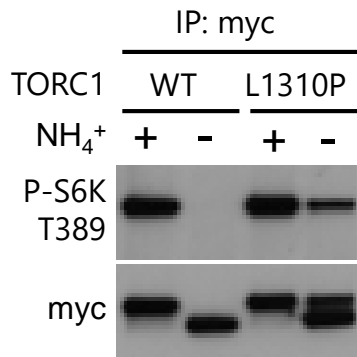
### 研究目的

代表的なモデル系である分裂酵母を用いて、精子や卵子の形成に関わる減数分裂過程を含む細胞の様々な機能や生育環境でのTORC1シグナリングとオートファジーの生理的役割を明らかにし、それら制御機構の分子メカニズムを究明する。



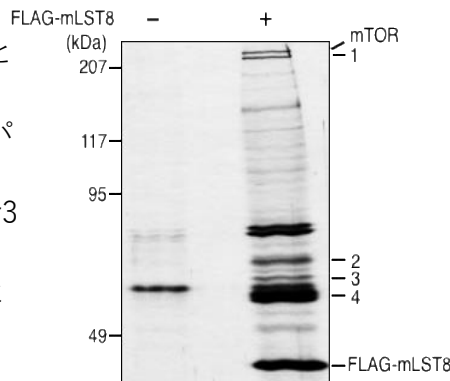
## 実験概要

- TORC1シグナリングに関わる細胞機能の解析
- TORC1によって制御を受けるタンパク分子の探索
- TORC1を制御するタンパク分子の探索
- 減数分裂過程におけるTORC1制御機構の解析
- 減数分裂過程におけるオートファジー制御機構の究明
- 減数分裂過程におけるオートファジーの生理的役割の解明



## 結果と考察

- 哺乳類培養細胞においてTORC1シグナリングの関連タンパク分子として、ピリミジン合成経路の酵素タンパクを明らかにした。
- 分裂酵母において、TORC1によってリン酸化の制御を受けるタンパク分子、リボソームタンパクS6とS6キナーゼを明らかにした。
- TORC1の制御に関わるタンパク分子、分裂酵母のLam2, Npr2, Npr3の機能を明らかにした。
- 分裂酵母において、細胞内へのアミノ酸取り込みに関わる分子およびその制御機構を明らかにした。
- 分裂酵母を用いて、減数分裂過程において、栄養環境非依存的にTORC1が活性制御されることを見出した。
- 分裂酵母において、減数分裂期のオートファジーの動態について明らかにした。



## 発表論文

1. Kano T, Tsumagari R, Nakashima A, Kikkawa U, Ueda S, Yamanoue M, Takei N, and Shirai Y. RalA, PLD and mTORC1 Are Required for Kinase-Independent Pathways in DGK $\beta$ -Induced Neurite Outgrowth. *Biomolecules* 11:1814. (2021). doi: 10.3390/biom11121814.
2. Matsuda S, Kikkawa U, and Nakashima A. The *S. pombe* CDK5 Orthologue Pef1 Cooperates with Three Cyclins, Clg1, Pas1 and Psl1, to Promote Pre-Meiotic DNA Replication. *Biomolecules* 11:89 (2021). doi: 10.3390/biom11010089.
3. Nagano T, Iwasaki T, Onishi K, Awai Y, Terachi A, Kuwaba S, Asano S, Katasho R, Nagai K, Nakashima A, Kikkawa U, and Kamada S. LY6D-induced macropinocytosis as a survival mechanism of senescent cells. *Biol. Chem.* 296, 100049 (2021). doi: 10.1074/jbc.RA120.013500.
4. Matsuda S, Kikkawa U, Uda H, and Nakashima A. The *S. pombe* CDK5 ortholog Pef1 regulates sexual differentiation through control of the TORC1 pathway and autophagy. *J. Cell Sci.* 133, jcs247817 (2020). doi: 10.1242/jcs.247817.
5. Nakai H, Tsumagari R, Maruo K, Nakashima A, Kikkawa U, Ueda S, Yamanoue M, Saito N, Takei N, and Shirai Y. mTORC1 is involved in DGK $\beta$ -induced neurite outgrowth and spinogenesis. *Neurochem Int.* 134, 104645.(2020). doi:10.1016/j.neuint.2019.104645.
6. Suda K, Kaneko A, Shimobayashi M, Nakashima A, Tatsuya M, Hall MN, and Ushimaru T. TORC1 regulates autophagy induction in response to proteotoxic stress in yeast and human cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 511, 434-439 (2019). doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.077.
7. Nagano T, Yamao S, Terachi A, Yarimizu H, Itoh H, Katasho R, Kawai K, Nakashima A, Iwasaki T, Kikkawa U, and Kamada S. D-amino acid oxidase promotes cellular senescence via the production of reactive oxygen species. *Life Sci. Alliance*, 2, pii: e201800045 (2019). doi: 10.26508/lsa.201800045.
8. Otsubo Y, Nakashima A, Yamamoto M, and Yamashita A. TORC1-dependent phosphorylation targets in fission yeast. *Biomolecules*, 7, pii: E50 (2017). Review. doi: 10.3390/biom7030050.
9. Nagano T, Nakashima A, Onishi K, Kawai K, Awai Y, Kinugasa M, Iwasaki T, Kikkawa U, and Kamada S. Proline dehydrogenase promotes senescence through the generation of reactive oxygen species. *J. Cell Sci.*, 130, 1413-1420 (2017). doi: 10.1242/jcs.196469.
10. Kozel C, Thompson B, Hustak S, Moore C, Nakashima A, Singh CR, Reid M, Cox C, Papadopoulos E, Luna RE, Anderson A, Tagami H, Hiraishi H, Slone EA, Yoshino KI, Asano M, Gillaspie S, Nietfeld J, Perchellet JP, Rothenburg S, Masai H, Wagner G, Beeser A, Kikkawa U, Fleming SD, and Asano K. Overexpression of eIF5 or its protein mimic 5MP perturbs eIF2 function and induces ATF4 translation through delayed re-initiation. *Nucleic Acids Res.*, 44, 8704-8713 (2016). doi: 10.1093/nar/gkw559
11. Nakashima A, Kamada S, Tamanoi F, and Kikkawa U. Fission yeast arrestin-related trafficking adaptor, Arn1/Any1, is ubiquitinated by Pub1 E3 ligase and regulates endocytosis of Cat1 amino acid transporter. *Biol. Open*, 3, 542-552 (2014). doi: 10.1242/bio.20148367.
12. Nakashima A\*, Tanimura-Ito K\*, Oshiro N\*, Eguchi S, Miyamoto T, Momonami A, Kamada S, Yonezawa K, and Kikkawa U. A positive role of mammalian Tip41-like protein, TIPRL, in the amino-acid dependent mTORC1-signaling pathway through interaction with PP2A. *FEBS Lett.*, 587, 2924-2929 (2013). doi: 10.1016/j.febslet.2013.07.027
13. Nakashima A\*, Otsubo Y\*, Yamashita A, Sato T, Yamamoto M, and Tamanoi F. Psk1, an AGC kinase family member in fission yeast, is directly phosphorylated and controlled by TORC1 as S6 kinase. *J. Cell Sci.*, 125, 5840-5849 (2012). \*, Equal contribution

## 共同研究先

基礎生物学研究所, 静岡大学, 神戸大学理学部