

【目的】 オートファジーは真核生物に共通して存在する細胞内の分解システムで、様々なストレスに応じて誘導され、細胞の恒常性維持に必須の役割を持つ。オートファジーが誘導されるとオートファゴソームと呼ばれる小胞が細胞内に形成され、これが対象物をランダムあるいは選択的に取り込み、リソソームへと運んで分解する。このリソソームは細胞内外の様々な要因で損傷を受けることが知られており、傷ついたリソソームは細胞にとって有害となるが、細胞がこれにどう対処しているかよく分かっていなかった。我々は以前、選択的なオートファジーのひとつリソファジーによって損傷リソソームが特異的に除去され、これが細胞の恒常性維持に必須な働きを持つことを見出した (Maejima et al., *EMBO J*, 2013, Nakamura et al., *Nat Cell Biol*, 2020)。しかしながらリソファジー制御の詳細やその生理学的意義については多くが不明であり、本研究ではこれらを明らかにすることを目的とした。

【方法】 PACSIN ファミリータンパク質は F-BAR ドメインを介して脂質膜に結合し、膜の湾曲を促進することで、カベオラやシナプス小胞の形成などに寄与することが明らかにされているが、オートファジーでの働きはよく分かっていなかった。PACSIN ファミリーのうち新たなオートファジー制御因子として PACSIN1 を同定し、詳細な機能解析を行った。

【結果】 PACSIN1 は基底状態のオートファジーの他、リソファジーやアグリファジーといった一部の選択的オートファジーに必要であることが明らかとなった。一方、PACSIN1 は飢餓誘導性のオートファジーやミトファジーには不要であった。古くから、オートファゴソームからリソソームへの輸送過程はオートファゴソームが後期エンドソーム/MVBs と融合してアンフィソームと呼ばれる中間体を形成したのち、リソソームと融合する経路 (Amphisome pathway) とオートファゴソームが直接リソソームと融合する経路 (Direct fusion pathway) の 2 経路が存在することが知られていたが、この経路の制御機構や存在の意義は不明であった。我々の解析から PACSIN1 はアンフィソームとリソソームの融合を制御する因子であることが明らかとなり、2つの経路が栄養条件やストレスに応じて使い分けられていることが明らかとなった (Oe et al., *PLoS Genet*, 2022)。

研究成果の概要

