

## マイトファジーの誘導によるオートファジー機構と腫瘍抑制機構の解明

徳永倫

セラミドは遍在する脂質であり、アポトーシスのシグナル伝達に不可欠な重要な機能をもつ。今日では、がん性細胞においてセラミド依存性のアポトーシスを誘導する数種類の治療薬が存在し、セラミド代謝に関与する数多くの酵素ががん治療の標的となりうるということが認識され始めているが、セラミドによるアポトーシスの機構は明らかになっていない。

本論文ではセラミドへの応答として生じる、ミトコンドリアを標的としたオートファジー（マイトファジー）と腫瘍抑制の機構を明らかにしており、今後のがん治療研究に新たな可能性をもたらすと考えられるので紹介したい。

### 紹介論文

Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy

R.David Sentalle., et al. & Besim Ogretmen (Department of Biochemistry and Molecular biology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA)

*Nature Chemical Biology*, 8, 831-838 (2012)

### 要旨

オートファジーによって促進される細胞の生き残りや細胞死のメカニズムは明らかになっていない。私たちは C<sub>18</sub> ピリジニウムセラミド処理、またはセラミド合成酵素 1 (CerS1) 発現による内源性 C<sub>18</sub> セラミド合成が、ヒトがん細胞でのアポトーシスとは独立のオートファジー様細胞死と関わっている証拠を導き出した。C<sub>18</sub> 誘導致死性オートファジーは微小管結合タンパク質 1 (microtubule-associated protein 1) の light chain 3  $\beta$ -lipidation (LC3B-II を形成) を介して制御され、LC3B-II を含むオートファゴリソソームによってミトコンドリア選択的に標的とする (mitophagy)。これはミトコンドリアの機能と酸素消費の阻害へと導く Drp1 依存ミトコンドリアの分裂で働く LC3B-II とセラミド間の直接的な結合によるものである。したがって、分子モデリングからセラミドと結合できない LC3B のミュータントとして予測されたものを発現する場合は酸素消費が回復し、CerS1 を介したミトコンドリア標的化が阻害された。さらに、CerS1 のノックダウンは亜セレン酸ナトリウムによって誘導されるマイトファジーを抑制し、常時 LC3B をノックダウンすることで CerS1-と C<sub>18</sub>-セラミド依存的マイトファジーから保護し、*in vivo* でがん抑制を抑えた。これらのデータから致死性マイトファジーを引き起こすキーマニズムを明らかにすることで、オートファゴソームをミトコンドリアの膜に繋ぎとめている LC3B-II の新たなセラミド受容体の存在を示している。