

## V-ATPases 作用薬がオートファジーを活性化する

室井 誠

V-ATPase の阻害剤としては Bafilomycin A や Concanamycin A などが知られており、オートファジーを阻害する。今回は、表現型スクリーニングを用いてオートファジーを活性化する化合物として V-ATPase の A サブユニットを標的する化合物 EN6 が共有結合する化合物ライブラリより取得され、標的分子と結合サイトがケミカルプロテオミクスを利用して明らかにされた。EN6 は mTORC1 シグナルを阻害することによってオートファジーを活性化することが示された。さらに、*in vivo* においても mTORC1 シグナルが阻害され、ATP 拮抗阻害で認められることのある AKT 経路阻害による副作用もないことが示され、V-ATPase が治療薬の新しい標的分子として期待される。

### 紹介論文

Covalent targeting of the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase activates autophagy via mTORC1 inhibition.

Clive Yik-Sham Chung, Hijai R. Shin, Charles A. Berdan, Breanna Ford, Carl C. Ward, James A. Olzmann, Roberto Zoncu and Daniel K. Nomura

Department of Chemistry, University of California, Berkeley, Berkeley, CA, USA.

*Nature Chem. Biol.* 15: 776–785 (2019) doi: 10.1038/s41589-019-0308-4.

### 要旨

Autophagy is a lysosomal degradation pathway that eliminates aggregated proteins and damaged organelles to maintain cellular homeostasis. A major route for activating autophagy involves inhibition of the mTORC1 kinase, but current mTORC1-targeting compounds do not allow complete and selective mTORC1 blockade. Here, we have coupled screening of a covalent ligand library with activity-based protein profiling to discover EN6, a small-molecule *in vivo* activator of autophagy that covalently targets cysteine 277 in the ATP6V1A subunit of the lysosomal v-ATPase, which activates mTORC1 via the Rag guanosine triphosphatases. EN6-mediated ATP6V1A modification decouples the v-ATPase from the Rags, leading to inhibition of mTORC1 signaling, increased lysosomal acidification and activation of autophagy. Consistently, EN6 clears TDP-43 aggregates, a causative agent in frontotemporal dementia, in a lysosome-dependent manner. Our results provide insight into how the v-ATPase regulates mTORC1, and reveal a unique approach for enhancing cellular clearance based on covalent inhibition of lysosomal mTORC1 signaling.