

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2025年 5月 29日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 農学研究科

職 名 教授

氏 名 井上 善晴

助 成 の 種 類	令和6年度 ・ 研究活動推進助成		
申請時の科研費 研究 課 題 名	脂質マイクロドメインを介した細胞壁と細胞膜の協調的合成制御機構の分子基		
上記以外で助成金 を 充 当 し た 研 究 内 容			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名)		
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) Nomura, W, and Inoue, Y.(2024) Activation of the cell wall integrity pathway negatively regulates TORC2-Ypk1/2 signaling through blocking eisosome disassembly in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . <i>Commun. Biol.</i> 5:722.		
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,500,000 円	
	使用した助成金額	1,500,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額
		研究用消耗品費	14,567円
		機器修繕費	42,020円
		学会参加費	22,000円
		旅費	164,820円
人件費		1,256,593円	
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 助成いただきまして、誠にありがとうございました。大変助かりました。		

成果の概要／井上善晴

研究内容

TOR (target of rapamycin) は、真核生物において進化的に保存された Ser/Thr キナーゼである。TOR は細胞内で機能が異なる 2 種類の TOR 複合体 (TOR Complex) を形成する。筆者のグループは、酵母を用いて TORC2 シグナルの活性化のイニシエーターとして解糖系から派生する 2-オキソアルデヒドであるメチルグリオキサール (MG) を発見した。さらに、MG は酵母のみならず、マウスの脂肪細胞や筋芽細胞においても mTORC2 を活性化することを明らかにした。

MG による TORC2 シグナルの活性化に関わる因子の遺伝学的なスクリーニングから、エルゴステロールの関与を見出した。エルゴステロール合成系酵素遺伝子破壊株は MG 感受性を示し、MG による TORC2-Pkc1 シグナル伝達経路の活性化は *erg2Δ* や *erg3Δ* 株では起こらなかったことから、エルゴステロールが TORC2 シグナルの活性化に関与することが確認された。そこで、エルゴステロールの阻害剤でも同様の効果が見られるかを検討したところ、amphotericin B、Nystatin、Filipin は Aureobasidin A (AbA) による TORC2-Ypk1/2 シグナル経路の活性化を阻害した。これらのことから、エルゴステロールは TORC2 シグナル伝達経路の活性化において重要な役割を担うことが強く示唆された。エルゴステロールは DRM (detergent-resistant membranes) と呼ばれるような脂質マイクロドメインに多く含まれる。そこで本研究では、脂質マイクロドメインが TORC2 シグナルの活性化に及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

研究結果

ステロールに結合し、細胞膜の脂質マイクロドメイン構造を変化させる edelfosine が、細胞壁完全性に関与する CWI (cell wall integrity) 経路を細胞壁ストレスセンサー Wsc1/Mid2 依存的に活性化する一方、AbA による細胞膜ストレスによる TORC2-Ypk1/2 シグナルの活性化を阻害することを見出した。膜ストレスによる TORC2-Ypk1/2 シグナルの活性化において、eisosome と呼ばれる細胞膜の脂質マイクロドメインの disassembly が起こるとともに、eisosome に局在する Slm1/2 タンパクが、MCT (membrane compartment containing TORC2) という TORC2 が局在する脂質マイクロドメインへ移動し、TORC2 の基質である Ypk1/2 をリクルートする。CWI 経路の活性化による TORC2-Ypk1/2 シグナルの阻害は、Slm1/2 の eisosome 局在を強固にすることで、AbA による eisosome disassembly を低減するためであることを明らかにした。

今後の見通し

CWI 経路と TORC2 経路の拮抗的な作用機構の生理学的な意義について、さらに詳細な検討を進めていきたい。