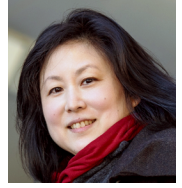




# パルミトイル化による細胞の掃除機能（オートファジー）開始のメカニズム

医学系研究科遺伝学／生命機能研究科

准教授 濱崎 万穂

Researchmap [https://researchmap.jp/\\_maho-hamasaki](https://researchmap.jp/_maho-hamasaki)

## 研究の概要

本研究では、細胞の掃除機能であるオートファジーがどのように始まるのかを分子レベルで解明しました。オートファジー開始には、リン酸化酵素 ULK1 に脂肪酸が付加される「パルミトイル化」が必須であることを発見しました。この修飾は ZDHHC13 という酵素によって行われ、修飾された ULK1 はオートファゴソーム形成部位へ集積し、PI3K 複合体を活性化します。これにより、細胞内の不要な物質を包み込み分解するプロセスが効率的に進行します。逆にパルミトイル化が阻害されるとオートファジーが起らず、細胞恒常性の維持が損なわれることが明らかとなりました。

## 研究の背景と結果

オートファジーは、細胞が栄養飢餓やさまざまなストレスに応答して自らのタンパク質や細胞小器官を分解・再利用する、細胞の恒常性維持に不可欠な自己防衛機構です。この過程により、細胞はエネルギーや構成要素を再利用し、生存と機能維持を図っています。さらに、がんや神経変性疾患、老化など多様な病態にも深く関与しており、その開始メカニズムの理解は新たな治療戦略の構築に直結します。

オートファジー開始には、キードライバーであるリン酸化酵素 ULK1 の活性化が必須ですが、そのためには ULK1 が細胞質からオートファゴソーム形成部位である小胞体膜に正確に局在することが必要です。本研究では、パルミトイル化酵素 ZDHHC13 が ULK1 をパルミトイル化することで、この局在を促進する新たな分子機構を明らかにしました。パルミトイル化された ULK1 は、PI3K 複合体の構成因子 ATG14L のリン酸化を介して複合体を活性化し、オートファジーの開始を誘導します。

一方、パルミトイル化ができない ULK1 変異体では形成部位への移行が阻害され、オートファジーが著しく抑制されました。さらに、ZDHHC13 を抑制すると同様にオートファジー開始が阻害されることから、ZDHHC13 による ULK1 パルミトイル化がオートファジー開始に不可欠であることが示されました。

本研究は、オートファジー開始の分子基盤を体系的に解明した初めての成果であり、オートファジー関連疾患の発症機構の理解と創薬標的の開発に新たな道を拓くものです。また、細胞恒常性維持メカニズムの詳細な理解を通じて、ストレス応答や疾患モデル解析にも新しい視点を提供する基礎的成果となりました。

## 研究の意義と将来展望

オートファジーは、がん、神経変性疾患、老化など多くの疾患と深く関わる生命現象です。本研究では、オートファジー開始の鍵となる

パルミトイル化の役割を明らかにし、その制御機構を体系的に初めて示しました。基礎研究は、一見細かい現象の解明に見えますが、実は創薬ターゲット発見の礎であり、将来の新しい治療法開発につながる重要な土台です。今回の知見は、ZDHHC13 や ULK1 を標的とした創薬や細胞機能改善への応用が期待されます。基礎研究による分子機構の理解は、創薬ターゲットの発見を促す原動力であり、本成果はオートファジー異常に起因する疾患の予防や治療に向けた新しい道を開く重要な基盤となります。

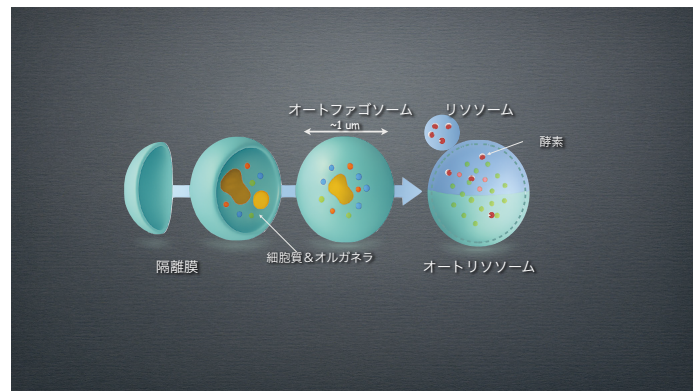


図1: オートファゴソーム形成機構

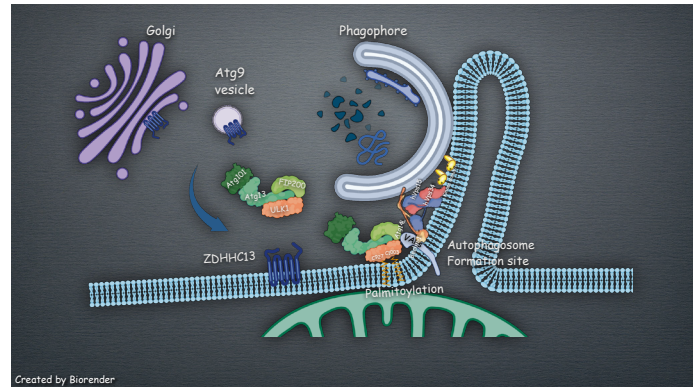


図2: ULK1 のパルミトイル化によるオートファジー開始のメカニズム

特許	
論文	Tabata, Keisuke; Imai, Kenta; Hamasaki, Maho et al. Palmitoylation of ULK1 by ZDHHC13 plays a crucial role in autophagy. Nature Communications, 2024, 15(1), 7194. doi: 10.1038/s41467-024-51402-w
参考URL	田端佳介, 濱崎万穂. 「オートファジー制御におけるS-パルミトイル化の役割」. 生化学, みねりびゅう, 2025年, 第97巻, 第5号 <a href="https://yoshimori-lab.com/member/?co-creation">https://yoshimori-lab.com/member/?co-creation</a> <a href="https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/hamasaki2024-9-24">https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2024year/hamasaki2024-9-24</a>
キーワード	オートファジー、分解、初期膜形成メカニズム