

報道関係各位

平成29年6月13日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「オートファジー細胞死の生体での役割」 — オートファジーの新たな役割 —

### 【ポイント】

- 細胞死は、個体発生や生体の恒常性維持に必須の細胞機能です。
- 細胞死にはアポトーシスと、アポトーシスによらない非アポトーシス細胞死があります。近年、非アポトーシス細胞死の重要性が注目されていますが、生体内で、いつ、どこで起きるか、というのは明らかになっていません。
- 本研究では、非アポトーシス細胞死の一つであるオートファジー細胞死が、生体内でアポトーシスの代償機能を果たしていることを明らかにしました。
- オートファジー細胞死は、アポトーシス不全マウスの指の形成や脳の正常発生に必須の役割を果たしていることを発見しました。

東京医科歯科大学・難治疾患研究の荒川講師、清水教授らの研究グループは、大阪国際がんセンター・研究所の辻本研究所長らの研究グループと共同で、オートファジー細胞死の生体での役割をつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Cell Death & Differentiation* に、オンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

細胞死は大別して、アポトーシス、非アポトーシス細胞死に分けられます。アポトーシスは個体発生や生体の恒常性維持に関わる非常に重要な機構です。しかし研究が進むにつれて、非アポトーシス細胞死の重要性に注目が集まるようになってきました。

非アポトーシス細胞死の中では、特にオートファジー細胞死やネクロトーシスが、重要な細胞死であることが分かっています。本研究では、オートファジー細胞死が、生体内で①実際に起こっているのか、②いつ、どこで起こっているのか、ということ明らかにすることを目的に、オートファジー細胞死が起こらないマウスを作製して、その表現型を解析しました。

## 【研究成果の概要】

研究グループは、2004年に世界で初めてオートファジー細胞死の存在を発見致しました(図1)。しかしながら、生体での役割に関しては、これまで明らかではありませんでした。今回、オートファジー細胞死がマウスの生体内でも起きるのかを調べるために、(i)正常マウス(WT)、(ii)アポトーシスが起きない Bax/Bak 2重欠損(double KO)マウス、(iii)アポトーシスもオートファジー細胞死も起きない Atg5/Bax/Bak 3重欠損(triple KO マウス)を作製しました。

指の形成は、通常胎仔期の13.5日目におこりますが、指と指の間にある水かき細胞のアポトーシスが原因です。一方、DKO マウスでは、アポトーシス不全によって指の形成が遅れますが、1日後には指が形成されました。この時に、水かき細胞ではオートファジー細胞死が観察されました。また、TKO マウスでは、アポトーシス不全とオートファジー細胞死不全によってさらに指の形成が遅れました(図2)。即ち、指の形成において、オートファジー細胞死がアポトーシスを代償している事が分かりました。

また、胎仔期の脳ではアポトーシスが盛んに起こりますが、アポトーシス不全マウスにおいても、脳の形成にはほとんど異常がみられず、何らかの代替機構の存在が予測されていました。そして今回、TKO マウスを作成してみると、高頻度で脳の奇形が生じることが明らかとなりました(図3)。即ち、DKO マウスでは、オートファジー細胞死がアポトーシスを代替することによって正常な脳形成が行なわれているものと考えられました。

今回の研究により、アポトーシスに異常のあるマウスでは、非アポトーシス細胞死のひとつであるオートファジー細胞死が代替機能を発揮し、これにより個体発生が正常に進むことが明らかとなりました。

## 【研究成果の意義】

非アポトーシス細胞死は、現在世界的に注目されている研究テーマですが、その生理的役割を示した報告はこれまでありませんでした。今回の研究成果では、非アポトーシス細胞死の生体での役割を明確に示した初めての論文となります。

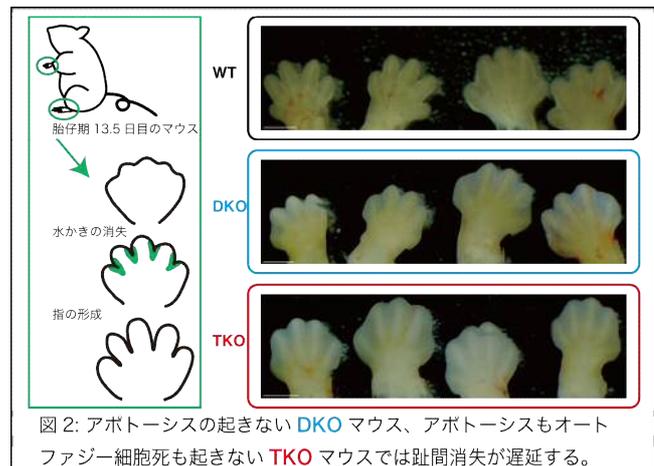
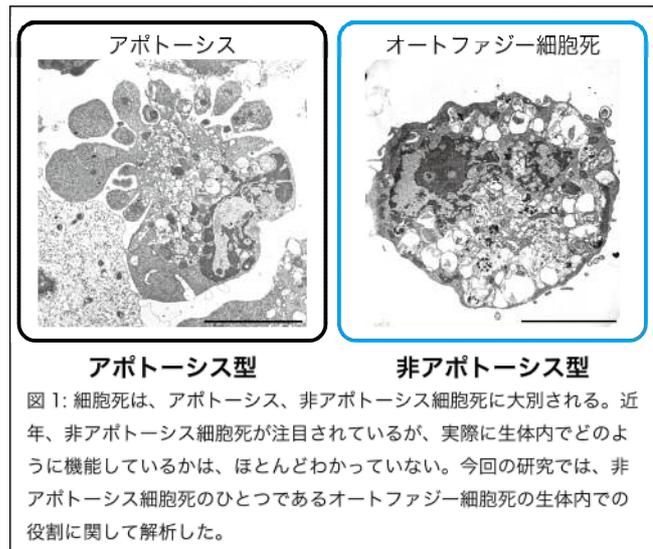


図3: 脳の奇形の出現率

DKO ・アポトーシス不全	4/254 (1.6%)
TKO ・アポトーシス不全 ・オートファジー細胞死不全	15/38 (39%)
Control	2/686 (0.0029%)

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
病態細胞生物学分野 清水重臣(シミズシゲオミ)  
TEL:03-5803-4692 FAX:03-5803-4821  
E-mail: shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp