Research Worker Number.13

オートファジーの新たな機構 免疫疾患などの医療の鍵に

難治疾患研究所難治病態研究部門 病態細胞生物学分野 清水重臣教授

近年の生命科学分野で注目を集めるキーワードの一つがオートファジーと呼ばれる機構だ。〝自食作用〟とも呼ばれるこの機構は、いわばタンパク質のリサイクル機能。真核生物の細胞内に存在するタンパク質やミトコンドリアなどの細胞内小器官を、オートファゴソームという膜で取り囲んで分解する仕組みである。

このオートファジーにより、古くなったタンパク質や細胞内小器官を除去することで、細胞が正常に保たれている。例えば、この機構が正常に働かなくなると異常タンパク質が蓄積するため、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患やがんなどの発症につながる可能性が指摘されている。

そのような背景もあり、オートファジーの機構に関する研究が進む中、この機構にはAtg5という分子が必要だということが定説とされてきた。しかし、Atg5を必要としない、全く新しいオートファジー機構が発見された。

起こるはずのないオートファジーを発見

Atg5を必要としない新しいパターンのオートファジー機構を世界で初めて発見したのは、難治疾患研究所の清水重臣教授だ。Atg5をノックアウトしたマウスの赤血球の解析で、それまでの常識なら起こるはずのないオートファジーを見つけたのだ。

生体内の細胞の中でも、血液中の赤血球には核やミトコンドリアが存在しない。しかし、最初から存在しなかったわけではなく、造血幹細胞から分化するプロセスで除去されることが分かっている。

ところが、清水教授の見たマウスの赤血球は、Atg5が欠損しているにも関わらずオートファジーが起こっていた。実際にその様子を見た清水教授自身、しばらくその現象が信じられなかったという。

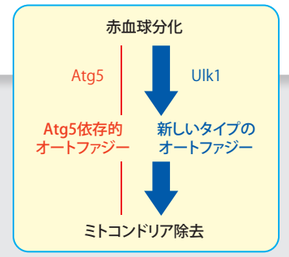
赤血球にはヘモグロビンが存在しており、ヘモグロビンに酸素を取り込んで全身に供給する役割を担う。そのような中に酸素を消費するミトコンドリアが存在すると、ヘモグロビンに結合する酸素が少なくなるため、オートファジーによりミトコンドリアが取り除かれるのだと指摘されてきた。

しかし、実際にはオートファジーが起こっていた。清水教授も当初は、間違えてノックアウトされていない細胞を見てしまったか、ノックアウトできなかったAtg5が入ってしまったのではと、自分たちの間違いを疑ったという。その後、何度調べてもAtg5が存在しないままオートファジーが起こることから、新しいタイプのオートファジーが存在することを確信したのである。

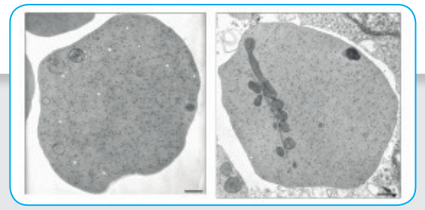
新しいオートファジーにはUlk1分子が関与

清水教授はさらに調べた結果、新しいタイプのオートファジーには、Ulk1という分子が関わっていることを突き止めた。Ulk1を特定したことは、これまで未解明だった赤血球の脱ミトコンドリアのメカニズムを解き明かす大きな一歩となる。

研究では、Atg5, Ulk1, Atg5とUlk1の両方が欠損したマウスを作り、それぞれオートファジーの様子とミトコンドリアの残り具合を測定。その結果、Atg5を欠損したマウスでは正常にオートファジーが起こり、ミトコンドリアは除去されていた。しかし、Ulk1欠損マウス、Atg5とUlk1両方の欠損マウスでは、オートファジーが起きず、両方とも同量程度のミトコンドリアがたまっていた。



ミトコンドリアが除去される機構
赤血球からミトコンドリアが除去される際には、Atg5を利用するオートファジーの関与は小さく、Ulk1を利用する新しいタイプのオートファジーが関わっている。



Atg5欠損赤血球（左）とUlk1欠損赤血球（右）の超微形態
Atg5欠損赤血球（左）ではミトコンドリアが正常に無くなっている。一方、新しいタイプのオートファジー（右）ではミトコンドリアが除かれていない。

哺乳動物でみられる2つのオートファジー機構
哺乳動物のオートファジー機構では、Atg5という分子が必要とされることが広く知られている。

血球貪食症候群など臨床応用の可能性も

さらに清水教授は、血球貪食症候群という病気について、赤血球中で起こるオートファジーの関与を指摘する。

血球貪食症候群は、生体内で細菌などを消化するマクロファージやリンパ球の過剰反応により様々な臓器障害を引き起こす症状で、感染症や自己免疫疾患により発症する。場合によっては死に至ることもある難病で、今回の研究成果が病因の解明に役立つ可能性を秘めている。

「これまでの研究では、赤血球でオートファジーが起こらないと、貧血になることも分かっています。赤血球のミトコンドリアが除去されないせいでアポトーシスという細胞死が起こりやすくなり、赤血球の寿命が短くなることから貧血になるのです。このように赤血球のオートファジーを解明することで、臨床応用の可能性も広がるでしょう」

清水教授はUlk1依存の新しいタイプのオートファジーについて研究を進める中、Atg5とUlk1がそれぞれすみ分けや共存をしている可能性も見いだした。

「細胞や刺激の種類によって、Atg5タイプか、Ulk1タイプかを使い分けてオートファジーが起こっており、さらに同じ細胞の中でも両方のタイプのオートファジーが起こっていることも分かっています」

また、Ulk1タイプのオートファジーを活性化する化合物を使い、治療薬の開発を見据えた研究にも着手している。神経細胞の中にポリグルタミンというタンパク質が蓄積するポリグルタミン病では、化合物を投与してオートファジーを活性化すれば、蓄積したポリグルタミンを除去することが期待できる。実験段階では、これにより病態が若干改善するというデータも得られた。

「私たちが見つけた新しいタイプのオートファジーが体の中でどのくらい起こっているか、実はまだほとんど分かっていません。さらに研究を進めていけば、Atg5にもUlk1にも依存しない〝第3の機構〟も見つかるかもしれないと考えています」 B

しみず・しげおみ
1984年大阪大学医学部卒業。1994年大阪大学医学博士号取得。同大学第一外科（研究）、日本生命済生会付属日生病院、大阪府立母子保健総合医療センター、大阪警察病院、大阪大学医学部遺伝学教室助教授を経て、2006年より現職。主な研究テーマは、新しいオートファジー機構の解析、アポトーシスなど細胞死の解析、ミトコンドリア膜の解析。