

# 医療研究★最前線 未来医療を拓く



## 生体内のリサイクル現象 オートファジーの謎を解く

大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野 水島昇教授

3大栄養素の一つであるたんぱく質。動物の皮膚、筋肉、臓器などを構成する重要な成分である。たんぱく質の役割は幅広い。生体内の化学反応を制御する酵素として働くほか、酸素や栄養素の運搬、筋肉の収縮、抗体の生成、細胞構造の保持など、あらゆる生命活動を担う。

たんぱく質は体内でアミノ酸から合成されるが、実はアミノ酸のほとんどは食事で摂取したたんぱく質ではなく、体内のたんぱく質の分解に由来する。つまり、ほとんどのたんぱく質は「リサイクル」によって作られたもの。たんぱく質は適宜分解により処理され、細胞レベルでも新陳代謝を繰り返しているのだ。

細胞内でたんぱく質が分解される仕組みは、主にオートファジー（「自食作用」と呼ばれる。たんぱく質やミトコンドリアなどを直径1μメートルのオートファゴソームという膜で取り囲み、その膜の外側が多種類の分解酵素を含むリソソームと融合

する。そしてオートファゴソーム内に取り込まれた細胞の一部が分解される仕組みである。オートファジーは、細胞内の分化、浄化作用のほか、飢餓状態の際にも、細胞内の一部を分解して栄養素を自給自足する。酵母からヒトに至るまで、ほぼすべての真核生物に起こる生命現象だ。

### 一時的な飢餓状態でオートファジーは活性化

この分野では、2000年頃から酵母を使った分子メカニズムの研究が進んでいた。水島昇教授もオートファジーに注目した研究者の一人。マウスにも酵母と同じオートファジー遺伝子があることを発見して以来、マウスやヒトにおけるオートファジー研究に注力している。

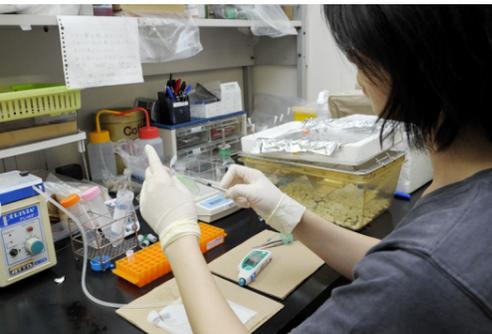
「最初に知りたかったことは、いつ、生体内のどこでオートファジーが起こっているか。酵母を使った研究では、飢餓状態のときにオートファジーが起こるらしいということは

分かっていました。マウスの研究によりヒトを含む哺乳類のオートファジーについて重要な発見がありました。マウスの実験では、空腹時に全身でオートファジー活性が見られたのです。さらに、初期胚の発生時や誕生直後にオートファジー活性が高くなることも明らかになりました」

着床前の受精卵はどこからも栄養を得ずに、自力で分割を繰り返して子宮壁に付く。また、誕生直後も、母胎から栄養をもらっていた状態から、突然独立した状態になる。そういった一時的な飢餓状態のとき、受精卵や新生児はオートファジーによって栄養素を自給自足しているのだ。

### 栄養のリサイクルに加え、ゴミ掃除という役割も判明

研究を進めるにあたって、水島教授はオートファジーの構造体であるオートファゴソームを蛍光標識する



↑水島研究室では、オートファジーに関して分子レベルのメカニズム、誘導(制御)の仕組みなどを調べている。栄養不良、感染症などに対する生体反応の解明、神経変性疾患やがんなどの治療に役立つと期待されている。

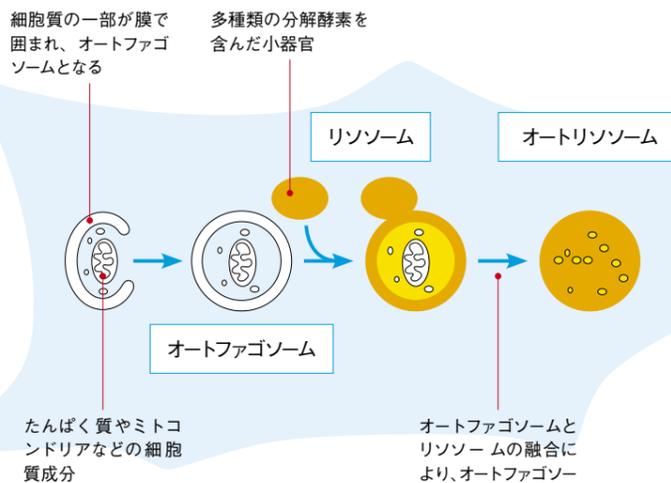
トランスジェニックマウスを作製した。それにより電子顕微鏡で少しづつ検出するしかなかったオートファジーを、様々な条件下で観察することが可能になった。オートファジーの可視化に次いで重要なポイントとなったのが、オートファジーのノックアウトマウスを作製したことだ。

臓器別にオートファジーが機能しなくなるノックアウトマウスを作製して観察したところ、特に大きな変化が表れたのが脳だった。長期間、脳の神経細胞でオートファジーが行われないと、不良たんぱく質や不良小器官が溜まり、神経変性疾患に似た病気に冒される。

「パーキンソン病やハンチントン病などの神経変性疾患は、不良たんぱく質が脳内に溜まることで発症します。オートファジーはこれらの病気の治療に役立つかもしれません。既に欧米ではオートファジーを活性化する薬剤の開発が進んでおり、マウスやシロウジヨウバエをターゲットとした神経変性疾患治療で一定の効果を得ているようです」

### 不良ミトコンドリアを防ぎ腫瘍の発生も抑制

水島教授はさらに広い範囲でオートファジーの働きを見極めるため、臓器・組織別にノックアウトしたマウスではなく、全身をモザイク状に



### オートファジーによる細胞内分解の仕組み

→オートファジーでは、細胞質の一部(たんぱく質やミトコンドリアなどの細胞内小器官)が隔離膜によって取り囲まれ、オートファゴソームが形成される。次にオートファゴソームと、分解酵素を含んだリソソームが融合してオートファゴソームの内容物がまとめて分解される。

### ●みずしま・のぼる

1996年東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。日本学術振興会特別研究員、科学技術振興機構さきかけ研究員、岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所助手、東京都臨床医学総合研究所副参事研究員を経て、2006年より現職。

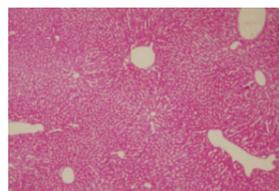
オートファジーがノックアウトされたマウスを作り出した。「解明されていないオートファジーの機能を明らかにするためには、一切の主観を排して観察したかった。そこで、各組織の一部をモザイク的にノックアウトしたマウスを作製しました。これならば臓器・組織の見落としがない上に、どこかの臓器だけを著しく傷つけず、マウスが寿命を全うするまで長期間にわたって観察できます」

モザイク状のノックアウトマウスを約2年間育てると、最も影響を受けていたのは肝臓だったことが分かった。死に至るほどではないものの、ほぼすべてのマウスの肝臓だけに大量の腫瘍が見つかったのである。その理由については明らかになっていないが、大量の腫瘍の中に不良なミトコンドリアが増えていることが関係している」と水島教授は指摘する。

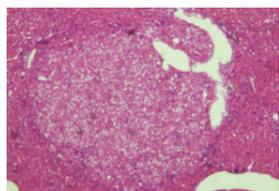
「オートファジーはたんぱく質だけでなくミトコンドリアなどの細胞内器官も分解しています。しかし、長期間にわたってオートファジーが行われないとミトコンドリアの入れ替えが行われず、不良ミトコンドリアが増える。そのため、酸素を使ってエネルギーを作る過程で、大量の活性酸素を作り出してしまふ。結果、酸化ストレスがDNAを傷つけて、腫瘍化すると考えています」

### ■Atg5モザイク欠損マウスの肝腫瘍の病理像

↓モザイク欠損マウスなどを作製し、オートファジー欠損の影響をマウス全臓器で長期間追跡することに初めて成功。その結果、これらのマウスでは多発性肝腫瘍が発生することが判明した。



正常マウス肝(6カ月齢)



モザイクマウス肝(6カ月齢)

この実験結果は、オートファジーによる細胞内浄化作用が腫瘍発生を防ぐという新たな役割を明らかにした。最近では、発生した腫瘍にはオートファジーをむしろ抑制することが治療となり得るといふ研究結果が発表されるなど、オートファジーを治療に役立てるための研究が世界中で進められている。

「次のターゲットは、微妙なオートファジー活性を定量化できるようなマーカーを見つけること。もちろん、未だ解明されていない機能を追究するための網羅的な解析も続けます。まだ新しい発見が残されていると考えています」