

哺乳動物におけるオートファジーの役割と その制御機構



水島 昇

東京都臨床医学総合研究所

1. 私が知りたかったこと

オートファジー（自食作用）は一見大雑把で大胆とも思える細胞内の大規模分解系である。全ての真核生物に備わっているこの奇妙な分解系が、私たち哺乳類ではどのような役割を担っているのかを明らかにしたかった。

2. 結果

生体を最適な状態を保つためには自己の構成成分を合成するだけでなく、環境変化に応じてその構成要素を分解処理することも必要である。細胞内にはさまざまなタンパク質分解系が存在する。それらはユビキチン・プロテアソーム系に代表される選択的タンパク質分解系と、リソソームにおける原則として非選択的な分解系に大別される。オートファジー（自食作用）は細胞質成分をリソソームで分解するための主要経路である（図1）。オートファジーはオルガネラをも含んだ細胞質の一部がまとめて分解するため、細胞質全体の大規模な代謝回転に大きく寄与している。

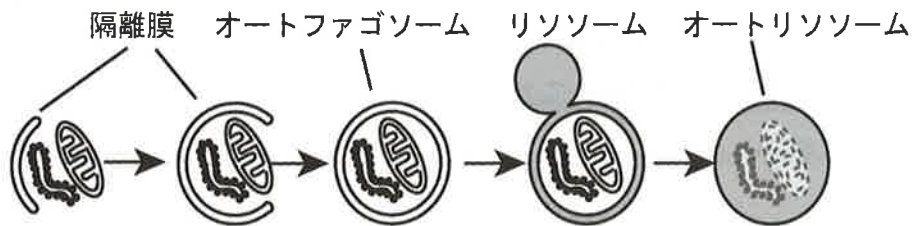


図1 オートファジーの模式図

細胞質の一部が隔離膜に囲まれ、直径約 $1 \mu\text{m}$ のオートファゴソームが形成される。次にこれがリソソームと融合し、リソソーム加水分解酵素によって内容物が分解される。

このオートファジーが哺乳類でどのような役割を担っているかを調べるため、私たちはまずオートファジーがマウス個体において、いつ、どこで、どのくらいおこっているかを調べた。この目的のために、私たちがこれまで明らかにしてきたオートファゴソーム形成に関わる分子を利用し、全身のオートファゴソームが蛍光標識される「オートファジー検出マウス (GFP-LC3 トランスジェニックマウス)」を作製、解析した。このマウスは個体レベルでのオートファジーの活性を評価するのに非常に有効であり、実際絶食時にマウスのほぼすべての器官(脳を除く)でオートファジーが誘導されることを確認した。このマウスはすでに60カ所を超える国内外の研究室で利用されている。また、絶食だけではなく、出生直後の新生児の全身でもやはりオートファジーが激しくおこっていることを発見した。哺乳類の新生児は出生直後に激しい生理的飢餓に遭遇することが知られているため、このことは糖や脂質のみならず、自らのタンパク質を分解することも重要であることを示唆した。

次にこの飢餓に応答して誘導されるオートファジーの生理的意義を知るために、私たちはオートファジーの能力を欠損したマウスを作製した。これにはオートファゴソーム膜の伸長に必要な Atg5 の遺伝子破壊を行った。このマウスは一見ほぼ正常に生まれてくるが、生後1日以内に死亡する。マウスの栄養状態を調べたところ、生直後は正常であった血中や組織内のアミノ酸濃度が生後10時間には著明に減少していることが判明した。このことは、新生児マウスはオートファジーを一過性に誘導することで、すなわち自己タンパク質の過剰分解によって産生したアミノ酸を利用することで、この新生児飢餓を凌いでいることを示している。

さらに生後の組織特異的オートファジーの機能を知るために、神経系特異的 Atg5 遺伝子欠損マウスを作製、解析した。神経細胞でオートファジーが機能なくなると、神経細胞内に異常タンパク質が蓄積し、やがて神経変性疾患様の症状を呈することが明らかとなった。このことはオートファジーがアミノ酸産生だけではなく、神経細胞内の品質管理機構としても重要であることを示している。一方、目の水晶体や赤血球の分化過程で細胞内オルガネラが大規模に分解されることが知られているが、オートファジーノックアウトマウスを用いた解析から、これらの過程にはオートファジーは重要ではないことが明らかとなった。

3. 考 察

本研究課題では、独自のオートファジーモニターマウスを利用して、タンパク質代謝に焦点をあてて哺乳類におけるオートファジーの生理的意義を解析した。上記の結果より、誘導的オートファジーは栄養制御に、恒常的な基底レベルのオートファジーは細胞内新陳代謝に非常に重要であることが理解される（図2）。オートファジーはこの他にも、細胞内侵入細菌除去や、抗原提示、細胞死、癌化などにおいて多彩な役割をもつことが明らかになりつつある。本研究課題の研究資材と研究成果が今後この分野の発展に大きく寄与することが期待される。

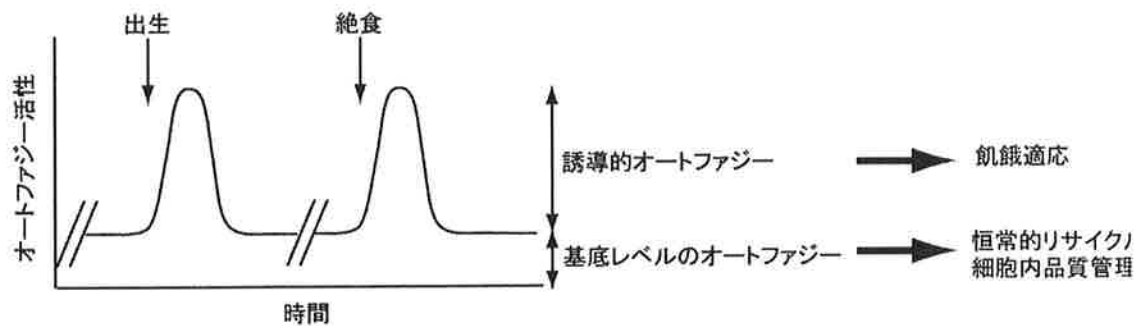


図2 タンパク質代謝におけるオートファジーの役割

文 献

Matsui, M., Yamamoto, A., Kuma, A., Ohsumi, Y., Mizushima, N. Organelle degradation during the lens and erythroid differentiation is independent of autophagy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339, 485-489 (2006)

Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., Yamamoto, A., Nakaya, H., Yoshimori, T., Ohsumi, Y., Tokuhisa, T., Mizushima, N. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 432, 1032-1036 (2004).

Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T. and Ohsumi, Y. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell* 15, 1101-1111 (2004).