

要 旨

ギリシャ語で「自分を食べる」という意のオートファジーAutophagyは、全真核細胞が備える自己成分分解システムである。膜オルガネラであるオートファゴソームが細胞質や他のオルガネラの一部を囲い込み、そこにリソソームが融合し分解が起こる。オートファジーは電子顕微鏡により50年以上前に観察されていたが、分子機構や役割は永らく不明であった。その状況を打破したのが、1993年の大隅良典博士（現東京工業大学栄誉教授）による酵母オートファジーに必須の遺伝子群ATGの同定である。このブレイクスルーを端緒にオートファジーの理解が急速に進み、オートファジーの生理的病理的重要性が明らかになった。大隅博士は、その功績により2016年ノーベル生理学医学賞を受賞された。

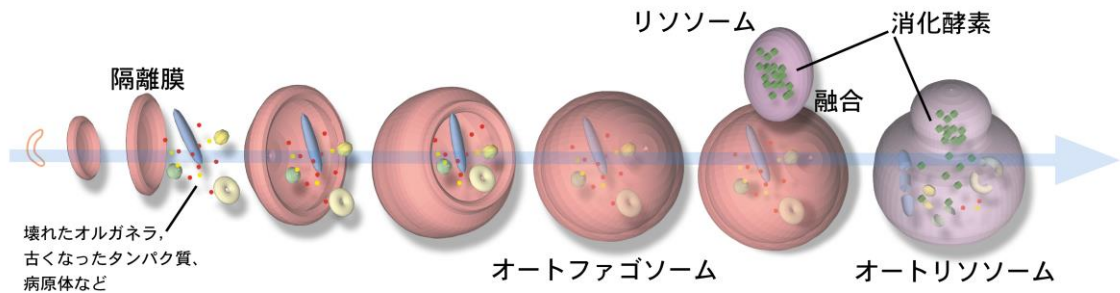


図1 オートファジーの膜動態

私は1996年基礎生物学研究所に大隅研究室が発足した時に助教授として招聘され、当時ほとんど何も判っていなかった哺乳類オートファジーの分子機構の解析に着手し、大隅博士の発見を哺乳類に拡大し哺乳類研究の礎を築いた。我々が最初に手がけたLC3は初めて見つかったオートファゴソーム局在タンパク質であり、これにより培養細胞やマウスの各組織のオートファジー動態の可視化が可能になり世界における哺乳類オートファジー研究進展の原動力となった(1)。LC3は現在も本分野で広く用いられ、その論文の被引用数は5,000を超え分野で1位である。LC3を用いて開発したオートファジーの進行をモニターできるプローブtfLC3も普及している(2)。さらにPI3キナーゼ複合体による複雑なオートファジー制御機構の解明(3)など、オートファジーの分子機構を次々と明らかにしてきた。最近では40年以上に亘って論争が続いてきたオートファゴソームの形成場所が、小胞体とミトコンドリアが接触する部位であることを明らかにした(4)。この発見は、従来のオルガネラ観を刷新し細胞生物学のパラダイムシフトをもたらすものとして注目を集めている。

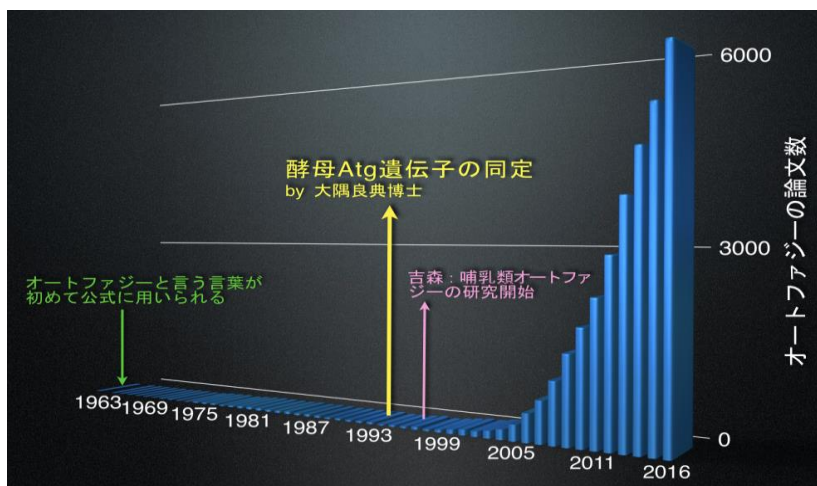


図2 オートファジー研究の活発化

一方、同定した分子群を手がかりに、オートファジーの疾患における役割の解明も進めた。まずオートファジーが細胞に侵入した病原性細菌を捕獲し殺す機能を有し自然免疫としての役割も持つことを、世界に先駆けて発見した(5)。この成果は、従来非選択的とされてきたオートファジーが選択的でもありうることの発見でもあった。選択的オートファジーはその後新たな概念として定着し、種々の疾患と関係することから近年多くの研究が行われている。我々はその後、内皮細胞は上皮などとは異なり侵入した病原性細菌をユビキチン化できないため、細菌をオートファジーで殺す能力が低いことも見出している(6)。またオートファジーは細菌そのものを認識しているのではなく、菌がエンドソームに入り込みその膜に穴を開けることが引き金となってエンドソームごと細菌を隔離することも示した(7)。

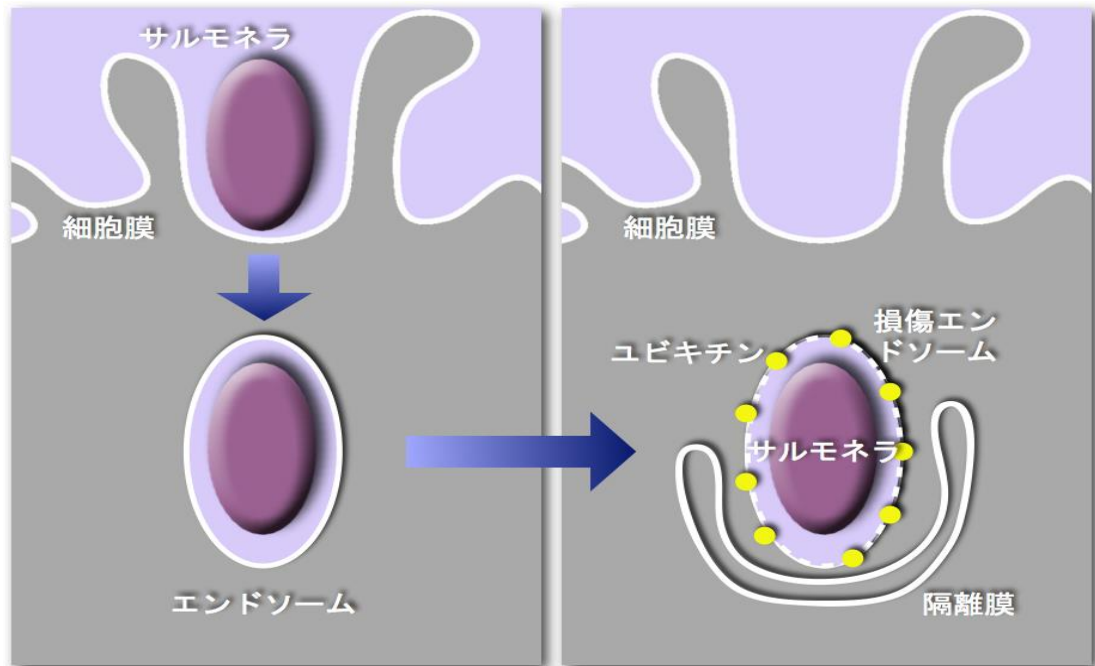


図3 サルモネラに対するオートファジーのモデル

これは、共通性の無い様々な細菌をなぜオートファジーが認識できるのかを説明する。さらにこの発見をヒントに、選択的オートファジーが尿酸結晶などで傷ついたリソソームを除去し、高尿酸血症による腎症を抑制することを明らかにした(8)。また肝変性疾患を起こす易凝集性タンパク質を選択的に除去することを早い時期に示した(9)。その後、選択的オートファジーが神経変性疾患の原因となる易凝集性タンパク質も標的とすることが判り、創薬に向けた研究が世界中で活発化している。

ごく最近には我々は、リン脂質脱リン酸化酵素 INPP5E がオートファゴソームとリソソームの融合に働き、その変異によるオートファジー低下が脳形成障害を来す先天性疾患ジュベール症候群の原因である可能性を示した(10)。大阪大学医学系研究科には、2015年附属オートファジーセンターが設置され私は初代センター長として10の臨床科との分野横断的共同研究を推進している。センターの最初の成果として、我々が同定したオートファジー抑制因子 Rubicon が高脂肪食によって増加しオートファジーが低下することが脂肪肝の発症要因であることを消化器内科との共同研究で示した(11)。現在はオートファジーの活性化が寿命を延伸し種々の加齢性疾患を抑制することを見出し、その機序の解明を進めている。

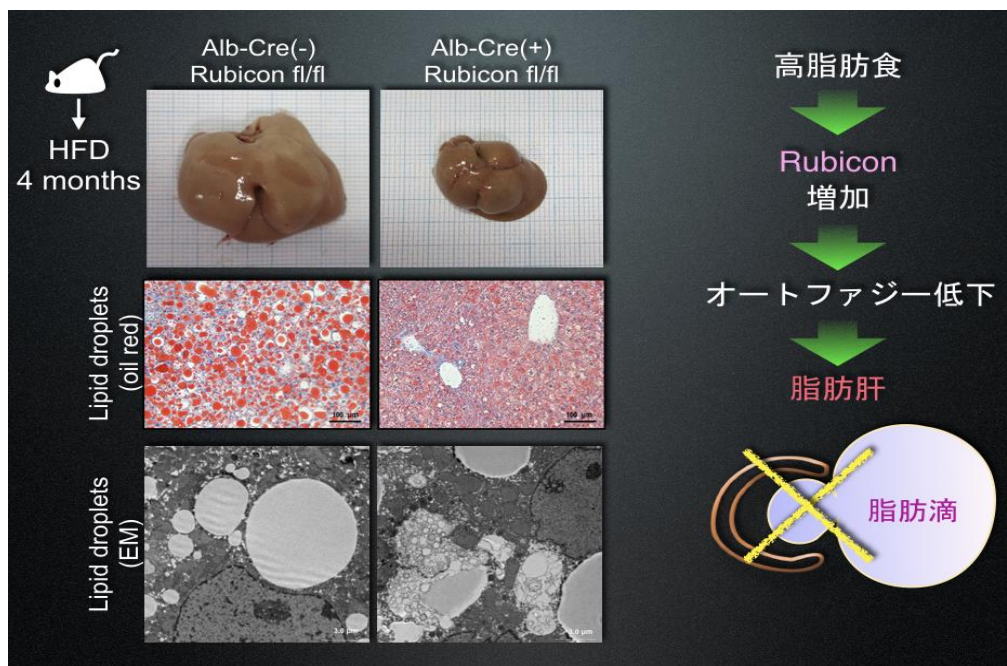


図4 高脂肪食による脂肪肝発症のモデル

オートファジーに関連する論文は、2005年頃から急速に増加しているが、その多くは哺乳類を対象としたものである。今後は疾患との関連の研究がさらに進み、治療法開発に結びつくことが期待される。我々もその一翼を担い、世界をリードする研究を展開していきたいと考えている。本講演では、研究の歴史を含むオートファジーの **general introduction** を行った後に、上記の我々の疾患関連の研究を紹介したい。

参考文献

1. Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, Yamamoto A, Kirisako T, Noda T, Kominami E, Ohsumi Y, Yoshimori T*. LC3, a mammalian homolog of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J.* 19, 5720-5728 (2000)
2. Kimura S, Noda T, Yoshimori T*. Dissection of the autophagosome maturation process by a novel reporter protein, tandem fluorescent-tagged LC3. *Autophagy.* 3, 452-60. (2007)
3. Matsunaga K, Saitoh T, Tabata K, Omori H, Satoh T, Kurotori N, Maejima I, Shirahama-Noda, K, Ichimura I, Isobe T, Akira S, Noda N, Yoshimori T*. Two Beclin-1 binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages. *Nat Cell Biol.*, 11, 385-396 (2009)
4. Hamasaki M, Furuta N, Matsuda A, Nezu A, Yamamoto A, Fujita N, Oomori H, Noda T, Haraguchi T, Hiraoka Y, Amano A*, Yoshimori T*. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature.* 495,389-93. (2013)
5. Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, Yamamoto A, Yamaguchi H, Kamimoto T, Nara A, Funao J, Nakata M, Tsuda K, Hamada S, Yoshimori T*. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science.* 306, 1037-1040 (2004)
6. Lu SL, Kawabata T, Cheng YL, Omori H, Hamasaki M, Kusaba T, Iwamoto R, Arimoto H, Noda T, Lin YS, Yoshimori T*. Endothelial cells are intrinsically defective in xenophagy of *Streptococcus pyogenes*. *PLoS Pathog.* 13, e1006444 (2017)
7. Fujita N, Morita E, Itoh T, Tanaka A, Nakaoka M, Osada Y, Umemoto T, Saitoh T, Nakatogawa H, Kobayashi S, Haraguchi T, Guan JL, Iwai K, Tokunaga F, Saito K, Ishibashi K, Akira S, Fukuda M, Noda T, Yoshimori T*. Recruitment of the autophagic machinery to endosomes during infection is mediated by ubiquitin. *J Cell Biol.* 203,115-128. (2013)
8. Maejima I, Takahashi A, Omori H, Kimura T, Takabatake Y, Saitoh T, Yamamoto A, Hamasaki M, Noda T, Isaka Y, Yoshimori T*. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury. *EMBO J.* 32,2336-47. (2013)
9. Kamimoto T, Shouji S, Hidvegi T, Mizushima N, Umebayashi K, Perlmutter D H, Yoshimori T. Intracellular inclusions containing mutant $\alpha 1$ -antitrypsin Z are propagated in the absence of autophagic activity. *J Biol Chem.* 281, 4467-76 (2006)
10. Hasegawa J, Iwamoto R, Otomo T, Nezu A., Hamasaki M, Yoshimori T*. Autophagosome-Lysosome Fusion in Neurons Requires INPP5E, A Protein Associated with Joubert Syndrome. *EMBO J.* 35, 1853-67 (2016)
11. Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, Sakamori R, Nozaki Y, Sakane S, Shiode Y, Nakabori T, Saito Y, Hiramatsu N, Kawabata T, Hamasaki M, Eguchi H, Nagano H, Yoshimori T*, Takehara T*. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 64, 1994-2014 (2016)