



《子供たちに聞かせてあげたいノーベル賞 2016》

2016年ノーベル生理学医学賞

## オートファジーのメカニズムの発見

2016年ノーベル生理学・医学賞は「オートファジーのメカニズムの発見」として大隅良典博士に授与されます。

オートファジーは日本語では「自食」と訳しますが、細胞の中で不要になったタンパク質やミトコンドリアなどの細胞内器官を分解して再利用する仕組みのことを表す言葉です。強力な分解酵素を使うため、細胞が丸ごと溶かされてしまうことがないように、細胞の内部に脂の膜でできた袋状の構造（＝小胞）で隔離した環境を構築し、その中で分解作業を行います。細胞内の不要物を分解する機能は他にもあるのですが、オートファジーの特徴は古くなったタンパク質はもちろん、ミトコンドリアのような巨大な細胞内小器官さえも丸のみするように分解してしまう点にあります。

オートファジーは、栄養不足で細胞が飢餓状態に陥った時、細胞内の重要度の低い成分を分解し

てより重要な成分の合成に再利用して延命策を図るなど、生命維持の根幹にかかわっています。

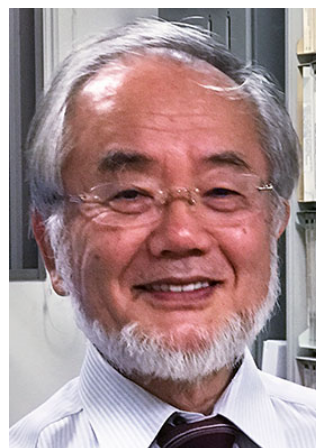
また、オートファジーは細胞に感染した有害な微生物やウイルスを分解処分したり、ある種の神経疾患のように細胞の中で壊れたタンパク質が毒性作用のあるかたまりを作ったときにそれを分解したりする際にも活躍します。

### オートファジーの謎

オートファジーの存在を科学者らは1960年代にすでに認識していましたが、それがどのような仕組みなのか、生命の維持とどのような関係にあるのかは謎のままでした。

1950年代初頭、英国出身の世界的に有名な細胞生物学者（1974年にノーベル生理学・医学賞を受賞）クリスチャン・ド・デューブ博士（1917-2013）

### オートファジーのメカニズムの発見



大隅良典

東京工業大学科学技術創成研究院特任教授・荣誉教授、総合研究大学院大学名誉教授、自然科学研究機構基礎生物学研究所名誉教授  
福岡県福岡市出身

は、インスリン<sup>1</sup>の作用に興味を持って研究していました。

インスリンに関する実験の一つとして、グルコース-6-ホスファターゼという血糖を生産する酵素が細胞内のどこに存在しているのかを調べていました。細胞成分は時間の経過につれて破壊が進行するので、細胞の実験はできるだけ速やかに行うのが一般的なのですが、ある時、冷蔵庫で5日間保存した古い実験サンプルを分析してみると、それまでなかなか見つからなかったグルコース-6-ホスファターゼの活性が発見されました。

なぜ古い実験サンプルに限って実験がうまくいくのか、その原因を調べてみると、それらの細胞の中ではグルコース-6-ホスファターゼなどの細胞内タンパク質を破壊するタンパク質分解酵素が、脂でできた膜の中に封じ込められる変化が起きているためであることがわかりました。この膜はリソソームと名付けられました。この研究成果によってデューブ博士は1974年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

リソソームの発見から間もなく、マウスの腎臓細胞にも同様の細胞内器官があることが発見され、この中にはミトコンドリアが閉じ込められていることが確認されました。ミトコンドリアは細胞の中でエネルギーを作り出す小器官で、本来はこんな袋構造の中に閉じ込められているようなものではありませんので科学者らはこの観察結果が意味するところの理解に苦労していました。

<sup>1</sup> インスリンは1921年に発見されたホルモン的一种です。膵臓のランゲルハンス島のβ細胞から分泌され、糖質の代謝に重要な役割を担います。糖尿病患者にインスリンを医薬品として投与すると、肝臓・骨格筋・脂肪組織などに作用して、ブドウ糖やアミノ酸の取りこみを促進し、取り込んだ糖をグリコーゲンの形で蓄えるとともに、グリコーゲンの分解は抑制しますので、速やかに血糖を低下させる作用があります。

## オートファジーの普遍性

その後の実験からその謎の膜構造体は、細胞内の成分を分解する能力を持っているらしいことがわかり、デューブ博士は、1963年に「オートファジー」という名称を論文で発表しました。オートファジーは哺乳動物においても胎児形成の初期段階から機能していて、細胞が脳、腸、腎臓、肺、肝臓、前立腺、皮膚および甲状腺などの様々な組織に分化する過程で増加することがわかりました。また、オートファジーは、アメーバ、ユーグレナ（藻類）、昆虫、カエルなど、広い範囲の生物に普遍的に存在していることも確認されました。

## オートファジーについて詳しく

オートファジーはいくつかの段階を経て作用します。最初に脂質二重層でできた膜の断片のような隔離膜の形成が行われ、それが形を変えて成長するように不要物を包み込んでオートファゴソームとなり、やがて分解酵素を大量に含んだリソソームに融合して分解酵素の供給を受けるように近づいていくことがわかりました。

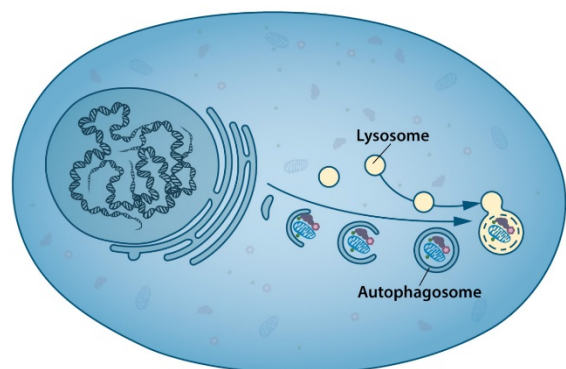


図 オートファゴソームの形成

隔離膜 (phagophore) は、不要物を包み込むようにオートファゴソーム (図右下の青色の球) を形成しつつ成長します。オートファゴソームは分解酵素の入ったリソソーム (黄色の球) と融合し

て、不要物と分解酵素が混じり合って、分解処理が始まります。

科学者らはオートファジーは細胞維持のために非常に重要であろうとは考えていたものの、多くの研究者らはタンパク質や細胞内小器官の分解プロセスに関心を持って研究を進めており、オートファジーが働き始めるメカニズムや、分解するものをいつ、どのように決定しているのか、などについてはなかなか解明されませんでした。

オートファゴソームはリソソームと融合するまでの間 10~20 分間程度だけ存在する一過性の状態であるため観察が難しく、オートファゴソームの形態学および生化学的研究は非常に困難を極めました。

### 酵母でオートファジーのメカニズムを発見

ここから 2016 年のノーベル賞につながる研究がスタートします。1990 年代初頭、東京大学の犬隅博士らは出芽酵母であるサッカロマイセス・セルビジエ (*Saccharomyces cerevisiae*) を使ってオートファジーの研究をすることを決定しました。最初に取り組んだ問題はオートファジーが酵母に存在するかどうかでした。

酵母に存在する液胞 (vacuole) は哺乳動物におけるリソソームと同じ機能を担っています。犬隅博士は、もしオートファジーが酵母にも存在するのであれば、液胞の酵素が働くことを妨害すれば、不要物の分解が滞って、細胞の中に不要物が蓄積していくだろうと推測しました。

これを検証するために、液胞に含まれるタンパク質分解酵素であるプロテナーゼ B およびカルボキシペプチダーゼが機能を失った酵母を遺伝子操作で作成し、栄養成分が不足して飢餓状態になるような培地で育てました。その時の様子を顕微鏡で観察したところ、オートファゴソームのような構造物が液胞の中に蓄積し、異常な液胞が酵母の

細胞内で作り出されていくことが観察できました (下写真)。



膜構造

オートファゴソーム

この結果は犬隅博士の狙い通りで、酵母にもオートファジーが存在し、実験材料として酵母が適していることを示していました。

この酵母にさらに遺伝子変異を起こさせ、オートファジーに必要な酵素を生成できない突然変異酵母を見つけ出し、その遺伝子をオートファジー遺伝子 1 (APG1) と命名しました。APG1 を失った酵母は、細胞内で栄養源のリサイクルができなくなるので、培地中の栄養を制限して飢餓状態にするとすぐに死んでしまいます。

今度は APG1 型酵母をスタート地点としてさらに遺伝子変異を誘発し、研究の役に立ちそうな 75 種類の変異酵母を得ました。それらの性質と遺伝子の関係を丹念に調べ上げ、犬隅博士は 15 種類の遺伝子 (APG1~APG15) がオートファジーの活性化に必須であることを 1993 年に発表しました。その後数年をかけて、APG1 から APG15 がそれぞれ、どのようなタンパク質の遺伝子であるのかを確認し、それぞれの特徴を明らかにしました。

その結果、これらのオートファジーにかかわる遺伝子は相互に絡み合うように影響を及ぼしていることがわかりました。

酵母で確認された遺伝子の働きは哺乳類におい

でも同様であることも確認しましたので、マウスの遺伝子を操作して、酵母の APG5 に対応する ATG5 遺伝子を欠損した子供を出産させたところ、そのマウスは出生時には明らかに正常だったにもかかわらず、自力でえさを食べられるようになるまでの飢餓状態に対処できず、誕生 1 日で死亡することがわかりました。

つまり、オートファジーは単なる不要物の処分をしている脇役ではなく、哺乳類が生きていくうえで欠くことのできない重要な役目を担っていたのでした。

### オートファジーと健康・疾患のかかわり

オートファジーの分子レベルの研究から得られた知見によってオートファジーは疾患とのかかわりも非常に大きく、次のような疾患にかかわっているらしいこともわかっています。

- ・ 受精卵から胎児形成に至るまでの細胞分化
- ・ 神経変性疾患
- ・ がん
- ・ 細菌やウイルスによる感染症
- ・ 飢餓やその他のストレスへの反応

オートファジーは当初、酵母を飢餓状態にすること、つまりストレスに対する細胞の応答現象として認識されました。ですが、現在では細胞機能の基本的なメカニズムとして細胞の誕生から死までの間、連続して働き続け、細胞の恒常性、つまりいろいろな環境変化に細胞がさらされても、細胞の状態を一定に保ち続けることに重要な役割を果たしているらしいことが確認されています。

また、オートファジーは劣化タンパク質だけでなく、ミトコンドリアなどの巨大な細胞内小器官を大量に分解して資源化を行うことができる唯一のしくみです。そのため、細胞分裂や受精卵が成長するときのような、細胞の劇的変化を伴う生理学的プロセスにも大きく関与しています。

### オートファジーで難病の原因を解明する

そのように細胞の一生に大きくかかわるオートファジーは疾患の治療ターゲットとして注目され始めています。

たとえば、酵母でオートファジーに関わる APG6 遺伝子はオートファジーの開始段階を制御する遺伝子です。酵母の APG6 に相当する人間の BECN1 遺伝子はヒト乳がん、卵巣がんにおいて、大部分の患者に BECN1 遺伝子の変異が見られることから、がんの発症とオートファジーの関係も注目を集めています。

別の例では、誤って折りたたまれた失敗作のタンパク質とオートファジーの関係が挙げられます。タンパク質は数十から数百個のアミノ酸が 1 本のひも状につながり、そのひもを折りたたんだり丸めたりした構造を持っています。タンパク質ごとにたたみ方や丸め方は厳密に決まっていますが、時々間違ったたたまれ方、丸められ方をしたタンパク質ができてしまうことがあります。

多くの場合このようなタンパク質の失敗作は細胞に対しては有害です。アルツハイマー病に代表される神経変性疾患の多くのケースでは脳の中にこのような失敗タンパク質が蓄積しています。実験的に神経変性疾患を起こしたマウスにおいて、薬品でオートファジーを活性化すると、失敗タンパク質の塊による有害性が緩和されることが観察されています。どうやら、神経細胞はオートファジーを使ってこの失敗タンパク質を分解し、次のタンパク質の原料として再利用しているようです。

逆に、マウスの脳で APG5 と APG7 の機能を停止させると正常なマウスに神経変性が発生します。オートファジーに関与する遺伝子に異常がある人は神経細胞が変性し脳の奇形、発育遅延、知的障害、てんかん、運動障害や神経変性が起きることがあることもわかってきました。

オートファジーは私たちが健康に生き続けるた



めに進化の過程で生み出された不要物の優れた再資源化方法ですが、オートファジーが私たちの病気の原因となることもあります。

本来オートファジーは細胞内に侵入した病原菌やウイルスを分解して細胞の健康状態を保つことも一つの重要な役目ですが、ある種のウイルスおよび細胞内細菌は、オートファジーによる細胞防御機構を巧みに回避する能力を身につけ、さらには、オートファジーで宿主の細胞内組織を分解させ、吐き出された分解物をエサやエネルギー源として利用して増殖するものもいます。

大隅博士によるオートファジー遺伝子の発見と分子機構の解明は、細胞が自分自身の内部の構造物を分解、再利用する方法を明らかにしたことにとどまらず、オートファジーが人間の健康と病気に大きな影響を及ぼす細胞生理学における基本的な生命活動であることを説明したと認識されています。

#### 《受賞者プロフィール》

大隅博士良典

東京工業大学科学技術創成研究院特任教授・栄誉教授、総合研究大学院大学名誉教授、自然科学研究機構基礎生物学研究所名誉教授

1945年 福岡県福岡市

1974年 東京大学理学博士

2014年 東京工業大学栄誉教授