

「細胞のごみ」を分解するオートファジーの全容に迫る

東京大学医学部・大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻

水島 昇 教授

生体を構成する細胞は、絶えず代謝し、一部を作り変えることで正常な機能を維持している。そのためには「細胞内の老廃物を適切に処理する仕組み」が重要だが、1960年代より「細胞が自らの一部を分解する自食作用（オートファジー）」の現象が知られている。オートファジー分野を牽引し続ける水島教授に、今なお謎の残る現状と今後について伺った。

自分を食べるオートファジー現象

細胞質内のタンパク質やミトコンドリアなどの小器官は、役目や寿命を終えると「細胞のごみ」と化す。細胞機能を正常に営むにはこうしたごみの適切な処理が必要で、オートファジーによる分解の仕組みは、まさにそのためにある。例えば、タンパク質はアミノ酸に分解され、新たな細胞を作る材料となると考えられている。一方で、細胞が飢餓状態に陥った際や、発生の初期段階においてもオートファジーが活発化することがわかっている。このような場合はごみ処理というより、アミノ酸などの栄養素を作り出すために重要だ。

オートファジーの過程は、実に興味深い。突如として、分解対象物を含む細胞質の一部が膜で取り囲まれ、小胞（オー

トファゴソーム）が形成されるのだ。続いて、オートファゴソームは強力な分解酵素を内包したリソソームと融合。内部の物質は速やかに分解される。多くは非選択的に分解されるが、損傷したミトコンドリアや細菌などは選択的に分解されることも知られている。

残された4つの謎

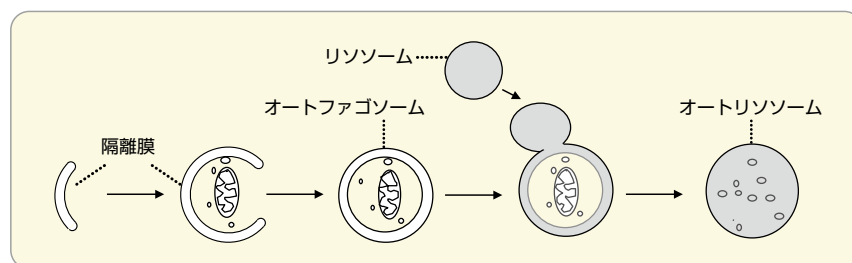
「オートファジーは複雑な膜動態を伴いますが、その仕組みには謎が多く残されています」と水島教授。謎を分類すると以下の4点になる。

第1は、オートファゴソームが細胞のどこでできるのかという点。関連があると思われる小胞体は細胞質内に大量に存在するが、水島教授は、オートファゴソームを作るホットスポットがありそうだと

考える。「オートファゴソームを作り出すのはたいへんな作業なので、どこでもできる訳ではないと思われます。ミトコンドリアと小胞体が接している部位で作られるとの説もあります」。

第2は、オートファゴソームが包み込む相手を認識する場合、それがどのようになされるかという点。「ミトコンドリアなど食べられる側が、何らかのシグナルを発している」と考えられるという。

第3は、膜がどのようにして伸びて袋状に閉じるのかという謎で、第4は、膜の袋が閉じないとリソソームと融合しないのはなぜかという点だ。第4の謎については「膜が閉じると集まってくる分子」があることを突き止めており、この分子を手がかりにした解析を進めていると水島教授は解説する。



オートファジーの流れ

オートファゴソームは、「タンパク質やミトコンドリアなどが存在する細胞質の一部」が、膜で取り囲まれることで作られる。膜が袋状に閉じると、分解酵素を含むリソソームと融合し、内容物がまとめて分解される。

オートファジーに関連した SENDA という疾患

「私は主に仕組みに着目し、マウスを用いた研究を進めています。最近、オートファジーが思わぬ病気と関連することを、横浜市立大学の松本直通教授、才津浩智准教授らと共に明らかにしました(*1)。これまでにオートファジーの重要性に関する知見はモデル生物によって蓄積されていたものの、ヒト疾患との関連は不明な点が多かったため、大きなイン

パクトをもたらしました」と水島教授。SENDA と呼ばれる極めてまれな X 染色体連鎖の遺伝子疾患が、オートファジー関連因子 WIPI4 をコードする遺伝子 WDR45 の変異によるものであることを突き止めたのだ。SENDA は脳内の鉄沈着を示す重篤な神経変性疾患で、小児期からの非進行性の知的運動障害、20～30 代以降に急速に進む重度の運動障害を特徴とする。

「WDR45 が欠損するとオートファジーの活性が低下し、神経細胞の機能異常を引き起こすと考えられます。鉄を貯蓄するフェリチンタンパク質が分解されないことが鉄沈着の原因となる可能性があります。それが神経障害の直接の原因かどうかは不明です」と話す。患者の大半は WDR45 変異をヘテロで持つ女性で、患者のリンパ芽球ではオートファジー活性が実際に低下していること、マウスでも同様の病態を呈することがわかっているという。

さらなる解明に向けて

病気との関連でいえば、2008 年に米国の研究者らが、オートファジーによるミトコンドリア分解の異常が家族性若年パーキンソン病と関連すると報告している(*2)。「解明にはさらなる解析が必要ですが、私たちのものを含めた一連の成果は、不要なものを取り込んで消化することが、生命維持にきわめて重要だということを示唆している」と語る。

現在は、オートファジーに関連するさまざまな遺伝子をノックアウトした細胞を作り分け、各々の解析を最新技術を利用して効率的に進めている水島教授。「例えば、ゲノム編集技術として CRISPR/Cas システムを導入しましたが、目的の細胞を効率良く集めるためにはフローサイトメトリーシステムが非常に有効で、頻繁に利用しています」と話し、オートファジーの全貌に迫るべく、解析を続けている。

1. Saitsu et al. *Nat Genet.* **45**, 445-449, 2013.

2. Narendra et al. *J Cell Biol.* **183**, 795-803, 2008.

心強い MoFlo Astrios EQs システム



ベックマン・コールター社「MoFlo Astrios EQs」と水島教授

東京大学では、全学共通の解析機器としてベックマン・コールター株式会社のフローサイトメトリーシステムを分取および解析用に 2 台 (MoFlo Astrios EQs 3 レーザーシステム、MoFlo Astrios EQs 6 レーザーシステム)、解析専用 Gallios1 台が導入されている。学内での運用をサポートするのは、医学系研究科 ライフサイエンス研究機器支援室の北 芳博准教授と高橋利枝助手。

「サンプルの請負測定はしていませんが、講習会受講後に個別対応で操作サポートをし、ご自分で操作ができるようになっていただくよう協力しています。私どもの場合は共通機器ですので、複数本のレーザーを搭載し高速で多重染色したサンプルの分取ができる MoFlo Astrios EQs の活躍の機会が多いといえます。機器ごとに個性があるので慣れは必要ですが、メーカー側のサポート体制やサービス対応が丁寧な事も助かっています」と話す高橋助手。北准教授も「現在は、主に高橋さんが対応していますが、MoFlo Astrios

EQs は旧世代のものよりも解析速度と感度が飛躍的によくなっていると感じます」とコメントする。

一方、水島研究室内において MoFlo Astrios EQs を利用する大学院生の田村 律人さんは、「講習を受けて技術を会得すれば、求める良質な細胞を得られるようになります。細胞の選別は、その後の解析結果に関わる重要なステップなので、MoFlo Astrios EQs の存在はありがたいです」と話す。目下、オートファジーに関連する遺伝子を多数ノックアウトし、それぞれの細胞クローンを作製中の田村さん。MoFlo Astrios EQs をヘビーユースする日々が続く。



お問い合わせ：

ベックマン・コールター株式会社

TEL: 0120-826-777

www.beckmancoulter.co.jp