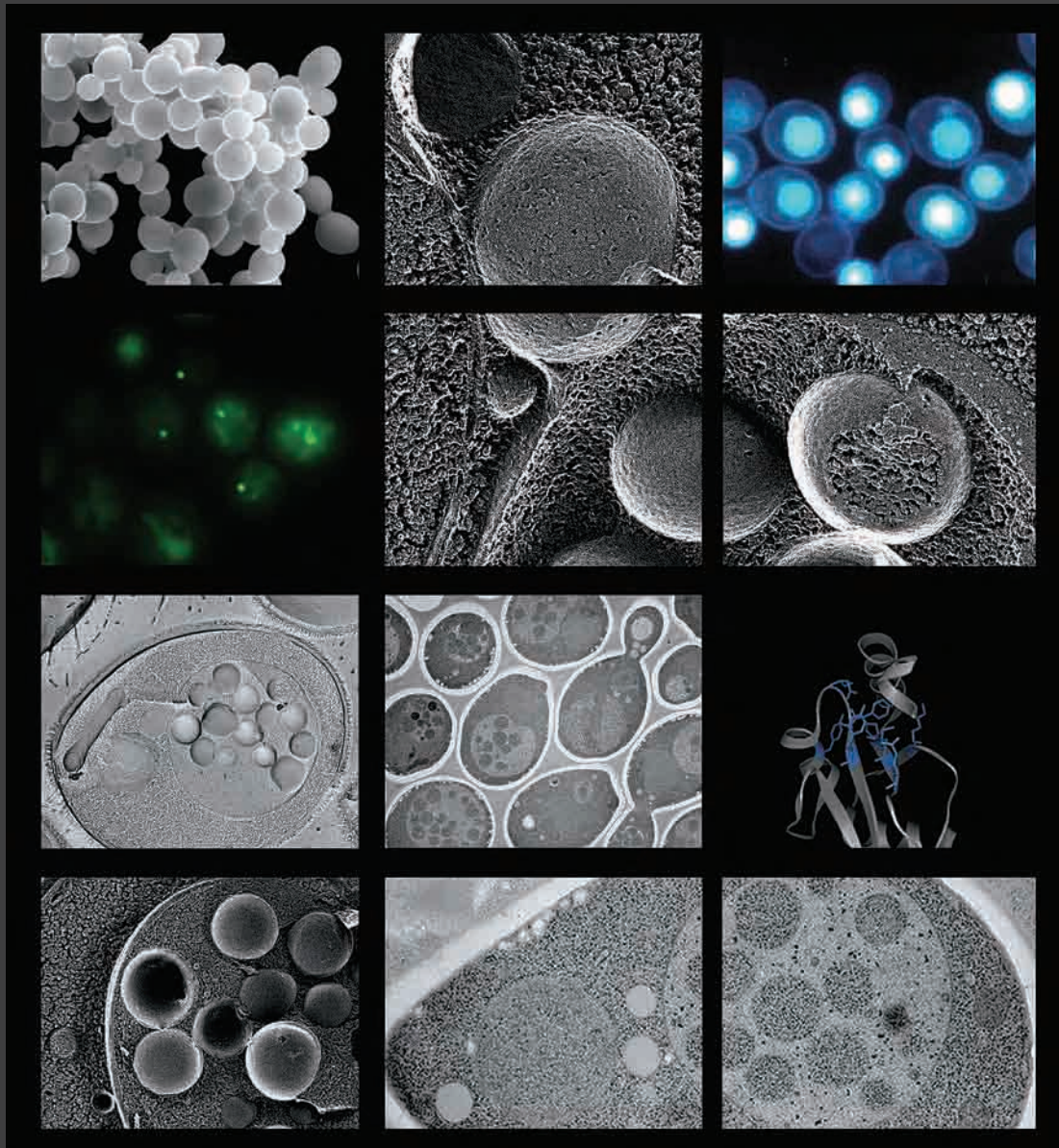


細胞のリサイクルシステム オートファジーの分子機構



出芽酵母におけるオートファジーの電子顕微鏡像、他

自然界において、生命は常に栄養枯渇の危険性に晒されており、飢餓環境下にかに生き延びるかは、極めて重要な問題である。オートファジー（自食作用）はそのような生存戦略の1つである。細胞は外界からの栄養の供給が絶たれても、オートファジーを介して自己の細胞質やオルガネラを積極的に分解し、その分解産物をリサイクルすることで飢えを凌ぐことができる。また最近、オートファジーは大規模な分解系として、細胞内の浄化や、細胞内に侵入してきた病原性細菌の駆除など、生命活動の様々な局面で重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。我々は、出芽酵母をモデル生物とし、オートファジーのメカニズムを分子レベルで理解することを目指して、研究を進めている。

教授
大隅 良典

助教
鎌田 芳彰
鈴木 邦律
中戸川 仁

技術課技術職員
壁谷 幸子

博士研究員
山本 林
花田 孝雄
藤木 友紀
岡本 浩二
陰山 卓哉
小林 孝史
岡本 徳子
角田 宗一郎
小原 圭介
原島 俊明

総合研究大学院大学
大学院生
大岡 杏子

技術支援員
近藤 千香
新實 香緒里
石井 順子
市川 理恵

事務支援員
鈴木 祐子

モデル生物, 出芽酵母におけるオートファジー

出芽酵母は遺伝学的な手法を駆使でき、細胞内の複雑な現象を分子レベルで理解するには優れたモデル生物である。我々は、出芽酵母でもヒトと同様にオートファジーが起こることを形態学的に明らかにした(図1)。すなわち、オートファジーが誘導されると、

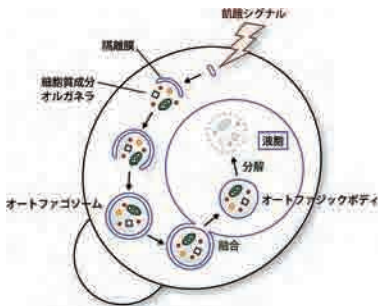


図1. 出芽酵母におけるオートファジーの進行過程

隔離膜と呼ばれる扁平な膜構造が現れ、これが細胞質の一部やオルガネラを取り囲みつつ伸展し、球状の二重膜構造体、オートファゴソームが形成される。続いて、オートファゴソームの外膜が液胞(動物細胞ではリソソーム)

の膜と融合し、中身が内膜ごと液胞内部の消化酵素群の働きで分解される。我々は、出芽酵母のオートファジー不能変異株を多数分離し、オートファジーに必須の ATG 遺伝子群、およびその産物である Atg タンパク質群を同定した。現在その数は 18 に達しており、そのほとんどが我々ヒトを含む高等動植物にも存在することが明らかとなっている。さらに、改変型液胞酵素を利用したオートファジー活性の測定法や、GFP 融合タンパク質を用いた Atg タンパク質の細胞内局在や動態観察、精製リコンビナントタンパク質を用いた試験管内での再構成実験系等、様々な手法を確立し、オートファジーの研究において先導的な役割を果たしてきている。

オートファジーの謎を解き明かす

オートファジーをめぐる最大の課題は、オートファジーに伴う膜動態、すなわち、オートファゴソーム形成機構の解明である。我々が発見した Atg タンパク質は全て、オートファゴソームの形成段階に必要とされる因子であった。さらに我々は、それらがプロテインキナーゼ複合体、ホスファチジルイノシトールキナーゼ複合体、2つのユビキチン様のタンパク質修飾システム等からなり、これら全ての反応系が正常に作動することがオートファゴソームの形成に必須であることを明らかにしてきた(図2)。現在、これら反応系の具体的な機能の解明に構造生物学的アプローチも取り入れて取り組んでいる。さらに、これら反応系がいかに時間的空間的に制御されてオートファゴソームの形成過程を支えているのか

を明らかにすべく、Atg タンパク質群を1つの機能ネットワークとして捉え、遺伝学的・物理的相互作用や細胞内局在について詳細な解析を進めている。他にも、オートファジーの誘導・抑制のメカニズムや、オートファゴソームの膜の材料となる脂質分子は何処から集められるのか、オートファゴソームの内膜構造(オートファジックボディ)はどのようにして液胞内で分解されるのか等、オートファジーの分子機構には興味深い課題が数多く残されており、常に挑戦が求められている。オートファジーによる特定のタンパク質やオルガネラの選択的分解についても、その生理的意義や分子機構の解明を目指して研究を進めている。

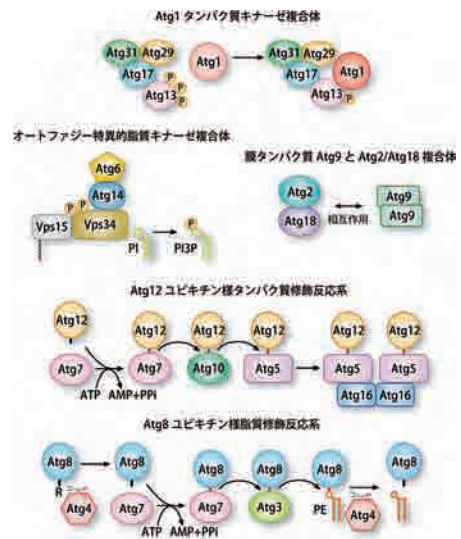


図2. オートファゴソーム形成に必須の Atg タンパク質群

参考文献

1. Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and its conditions for induction. *J. Cell Biol.* 119, 301-311.
2. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., Gerge, M. D., Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. (1998). A novel protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395, 395-398.
3. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Kiminami, E., Noda, T., and Ohsumi, Y. (2000). Ubiquitination-like system mediates novel protein lipidation. *Nature* 408, 488-492.
4. Suzuki, K., Kubota, Y., Sekito, T., and Ohsumi, Y. (2007). Hierarchy of Atg proteins in pre-autophagosomal structure organization. *Genes Cells* 12, 209-218.
5. Nakatogawa, H., Ichimura, Y., and Ohsumi, Y. (2007). Atg8, a ubiquitin-like protein required for autophagosome formation, mediates membrane tethering and hemifusion. *Cell*, 130, 165-178.

教授
大隅 良典

助教
鎌田 芳彰

助教
鈴木 邦律

助教
中戸川 仁

