



図1. 栄養飢餓条件下の酵母の電顕像、酵母細胞を様々な栄養飢餓にさらすと細胞質の一部を非選択的に液胞に送り込んで分解する。液胞内プロテアーゼ活性を欠かさせると液胞内に一重膜構造、自食体が蓄積する。このため光学顕微鏡下に自食作用の進行を観察することができる。

き金として減数分裂過程、すなわち胞子形成を誘導する。この細胞分化過程には、既存のタンパク質の大規模な分解が必須である。我々の肝細胞では、食事の間の空腹時に活発な自食作用が繰り返されている。まだほとんど理解されていないが、植物細胞では、個体の不要な部分を分解し、新しい組織へと転流する事が日常的に行われているし、老化 (senescence) に伴ってきわめて組織だった大規模な自己分解が進行する。autophagy は、無秩序な分解ではなく、高度に組織化された過程であるに違いない。

1955年に de Duve によってリソソームが発見されて以

来、細胞内分解コンパートメントの役割と、分解機構は、多くの研究者の興味を駆り立ててきたが、今日に至ってもその分子レベルでの理解はほとんど進んでいない。その理由は、この問題には細胞活動の総合的な理解が必要とされる点と、リソソーム系を構成する膜系が複雑であり、かつきわめてダイナミックな動態を伴うために、解析の手がかりが得られなかったことによるものと思われる。

酵母の自食作用の発見

我々は、最近酵母細胞が種々の栄養飢餓に应答して自己の細胞質成分をリソソームと相同なオルガネラとして知られる酸性コンパートメントである液胞に送り込み、大規模に分解すること、その機構が高等動物細胞で広く知られている自食作用と同様な複雑な膜現象によって担われていることを見いだした (図1)。自食作用は、図2に示すような過程からなると考えられている。栄養飢餓を細胞がどのように感知し一連の膜現象を誘導するのか、細胞質の一部を取り囲むオートファゴソームと呼ばれる膜系がどのように形成されるのか、オートファゴソームは、リソソームといかに特異的に融合するのか、オートリソソーム内でいかに膜系が分解されるのか、自食作用がどのように制御されているのかなど、興味深い課題が未解決のまま残されている。酵母はこれまで細胞周期や分泌などの複雑な過程を分子レベルで理解する上で先導的な貢献をしてきた。それは遺伝学的手法と分子生物学的手法によって、それらの素過程を明らかにし、関与する分子を明らかにすることができたからに他ならない。

自食作用に関与する遺伝子群

我々は自食作用の欠損株を始めとして自食作用に関わる多数の変異株を分離し、現在それらの遺伝子の多くを単離することに成功した。酵母は全ゲノムの配列が決定されたが、これらの遺伝子はいずれも未知の遺伝子であった。このことはこの分野の研究がこれまでほとんど手が付けられ

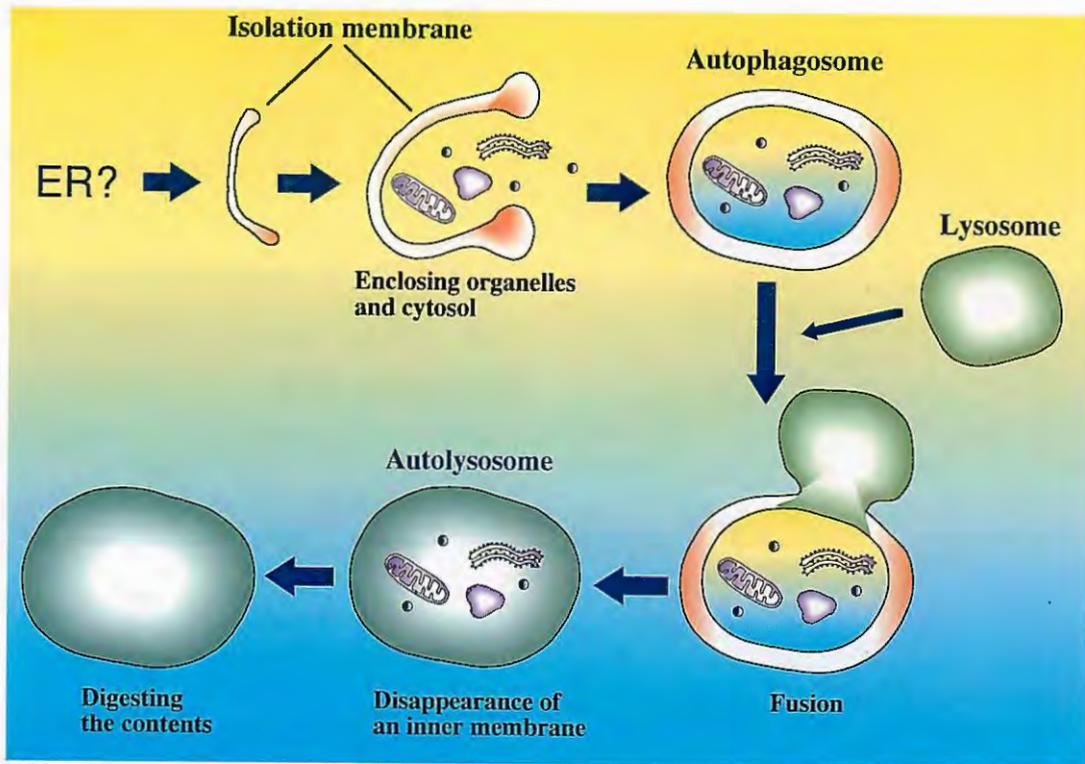


図2. 自食作用 (autophagy) の模式図, 栄養飢餓のシグナル伝達系, オートファゴソームの形成, リソソームとの融合など, まだ分子レベルでは未解決の問題である。

てこなかったことを示している。これらの遺伝子産物の構造と機能を明らかにすることによって自食作用が分子レベルで理解できると期待している。

自食作用の更なる理解を目指して

機能と細胞内の膜動態に関わる基本的な分子は、酵母からヒトに到るまで驚くほど種を越えて保存されている。酵母で得られた新しい知見は、高等動植物細胞の自食作用の機構の解明にも明確な視点を与えるに違いない。一方、細胞内分解のメカニズムは単一な経路によっているとは考えられず、高等真核生物に固有の機構や制御系が存在するものと思われる。したがって酵母をモデル系としつつ、高等動植物の示す栄養飢餓応答と自食作用の機構を明らかにするために動植物細胞の系の構築を現在進めている。

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. Tsukada, M., and Ohsumi, Y. (1993) Isolation and characterization of autophagy-defective mutants in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* 333, 169-174.
3. Baba, M., Takeshige, K., Baba, N., and Ohsumi, Y., (1994) Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: Detection of autophagosomes and their characterization. (1994) *J. Cell Biol.* 124, 903-913.
4. Noda, T., Matsuura, Wada, Y. and Ohsumi, Y. (1995) Novel system for monitoring autophagy in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. Biophys. Res. Com.*

mun. 210, 126-132.

5. Kametaka, S., Matsuura, A., Wada, Y., and Ohsumi, Y. (1996) Structural and functional analyses of *APG5*, a gene involved in the autophagy in yeast. *Gene*, in press.

参考文献

Ohsumi, Y. (1994) Molecular biology of autophagy in yeast: some insights into the general mechanism of autophagy. *Cell* 79, 1107-1111.

Ohsumi, Y. (1995) Molecular biology of autophagy in yeast: some insights into the general mechanism of autophagy. *Cell* 81, 119-122.

Received 15 October 1996; accepted 15 October 1996

Ohsumi, Y. (1995) Molecular biology of autophagy in yeast: some insights into the general mechanism of autophagy. *Cell* 81, 119-122.

Ohsumi, Y. (1995) Molecular biology of autophagy in yeast: some insights into the general mechanism of autophagy. *Cell* 81, 119-122.