

『細胞内リサイクルシステム、オートファジー研究の課題』

(独)自然科学研究機構基礎生物学研究所 大隅良典

オートファジーは真核生物に普遍的な細胞内タンパク質分解系である。ユビキチン/プロテアソーム系が、エネルギーの消費を伴う厳密な認識に基づく特異性の高い分解機構であるのに対して、オートファジーはバルクで非選択的なタンパク質の代謝に関わっている。全ての生命活動がタンパク質の合成と分解のバランスの上に成り立っていることを考えれば、タンパク質の分解が重要であることは明らかであるが、オートファジーの研究はその発見以来遅々として進まなかった。それはリソソームが極めて動的でヘテロなオルガネラであり、生化学的な解析が容易でなかったことに起因している。

我々は酵母細胞が栄養飢餓にさらされると、液胞内で細胞質成分が大量に液胞内に運ばれ分解されることを顕微鏡下に発見し、それが従来知られていたオートファジーと同一の膜動態であることが明らかにした。酵母の優位性を生かして遺伝学的な解析を開始し、オートファジーに必須の遺伝子を多数分離することに成功した。それらの解析の結果、それらが全く新規の遺伝子群であり、その半数は2つのユビキチン様の結合反応系を構成していることが明らかになった。さらに、タンパク質と脂質のリン酸化に関わる2つの複合体を同定することに成功した。これらの遺伝子の大半は高等動植物にまで広く保存されており、これらの遺伝子を指標として、オートファジーの生理的意義に関する研究が様々な系で、現在爆発的な勢いで解析が進められ、病態、細菌感染、抗原提示、老化などとの関連が話題を呼んでいる。

これらの17個のAtgタンパク質は、いずれもオートファゴソームと呼ばれる新規の膜構造体を形成するために機能している。オートファジーの分子機構の解析の現状を紹介し、オートファジーの分子機構を解明する上で、何が最も本質的な問題かについて議論を進めたい。