

細胞の守護者オートファジー：膜動態の分子機構と疾患における役割

吉森 保 大阪大学大学院 医学系研究科／生命機能研究科

ギリシャ語で「自分を食べる」という意のオートファジーAutophagyは、自己成分の分解・再利用を行うために全真核細胞が備える細胞内大規模分解システムである。オートファジーでは、オートファゴソームが細胞質やオルガネラの一部を囲い込み、そこにリソソームが融合し分解が起こる。近年の急速な研究進展により、オートファジーが、細胞内浄化により細胞を健全な状態に保ち、感染症、発がん、心不全、炎症性疾患、ミオパシー、Ⅱ型糖尿病、糸球体症などの多岐に亘る疾患を抑制していることが明らかとなってきた。オートファジーはまた、発生・分化、寿命延長、抗原提示などでも重要な役割を演じている。一方でオートファジーのストレス時の栄養源確保機能が、がん細胞の転移・浸潤・増殖を助けていることが判明し、米国では抗がん剤とオートファジー阻害剤の併用療法の治験も開始されている。

我々はこの16年間、哺乳類オートファジーの膜動態の分子機構と疾患との関係の解明を進めてきた。我々がオートファゴソーム膜結合蛋白質として初めて同定したLC3は、マーカーとして広く用いられ論文引用数は1,700を超えた。最近では、フォスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3K）複合体によるオートファジー膜動態の多段階制御機構を明らかにしている。また分野最大の謎として永年論争的となってきたオートファゴソームの起源について、小胞体がオートファゴソーム形成のプラットフォームとなっている証拠を得た。オートファジーは本来自己成分の分解のためにあるが、細胞に侵入してきた病原細菌の隔離除去にも働く。我々がA群レンサ球菌を用いてこの事実を初めて示して以来、自然免疫としてのオートファジーの研究が各種病原体について活発に行われている。病原体に対するオートファジーは極めて選択的で、標的認識はユビキチン化による。現在サルモネラを例とした選択的オートファジーの膜動態の解析を実施している。さらにごく最近我々は、障害を受けたエンドソーム／リソソームの除去という新しいオートファジーの機能を見出し、それが疾患の抑制に重要であることを明らかにしたので紹介したい。