

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名：オートファジーによる細胞内クリアランス機構

2. 研究代表者：水島 昇（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授）

3. 研究内容および成果：

本研究は、これまでオートファジー（リソソームを分解の場とする細胞内の大規模分解系）の主な役割として知られていた飢餓時のアミノ酸供給とは別の切り口である、オートファジーによる細胞内クリアランスの生物学的重要性を明らかにすることを目的とした。本研究で得られた主な成果は、以下の通りである。

- 1) オートファジー能を欠損したマウス (Atg5ノックアウトマウス) 新生児の解析から、オートファジーによる細胞内の新陳代謝は、神経系と肝臓において特に重要であることが示唆された。しかしこのマウスは、栄養不良等が原因で出生直後に死亡してしまうため、さらなる解析を行うために、出生後も生育可能な神経系特異的Atg5ノックアウトマウスを作製した。このマウスは、細胞内凝集体を伴う広範な神経細胞変性を生じ、生後4週目頃より進行性の運動障害を呈した。これにより、定常的に起こっているオートファジーが、細胞内クリアランス機構として極めて重要であることが示された。
- 2) オートファジー能の欠損に伴う細胞内クリアランス不全によって生じる現象を詳細に解析したところ、細胞内全域にわたってユビキチン化タンパク質の蓄積が起こり、遅れて凝集体の蓄積が観察された。これにより、凝集体そのものがオートファジーによって分解されているわけではなく、タンパク質代謝不全の結果として凝集体の出現が起こっていると考えられた。
- 3) 凝集体の解析を行う途中で、オートファゴソームマーカーとして頻繁に利用されているLC3タンパク質が、オートファジーとは無関係に凝集体に局在化することを見出した。これはオートファジーの細胞内クリアランス機構の研究を行う上で留意すべき重要な発見である。
- 4) 受精卵においても、オートファジーが活発に起こっていることを発見した。オートファジーが母性タンパク質の細胞内クリアランスに貢献している可能性が高いため、その生物学的意義について卵細胞特異的Atg5ノックアウトマウスを作製する等して解析にあたった。
- 5) 細胞内クリアランス活性に関与するオートファジーの制御機構の解析を行った結果、オートファジー制御の比較的上流に位置すると考えられる新規の因子FIP200を同定することに成功した。FIP200はすでに他経路での機能が知られているタンパク質であるが、オートファジー因子であるULKと結合し、かつFIP200ノックアウト細胞はオートファジー不全となることを見出した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 2件/(英文) 17件

口頭発表:(国内) 24件/(海外) 6件

特許出願:(国内) 0件/(海外) 0件

従来、飢餓時に誘導されタンパク質を分解して再利用することに働くと考えられていた、オートファジーの新しい生理的機能を発見したことは高く評価出来る。オートファゴソーム形成に必須なAtg5遺伝子を破壊したAtg5ノックアウトマウスを解析し、オートファジーによる細胞内新陳代謝が神経系と肝臓で特に重要なこと、かつ恒常的に機能していることを示したことは意義深い。さらに、酵母におけるオートファジー研究の成果をヒントにして、哺乳動物におけるオートファジー制御因子の同定にも成功している。これらの成果を国際的に著名な学術誌等に発表しており、大きなインパクトをもたらした。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

オートファジーの生物学的機能について解析し、従来飢餓適応反応と理解されてきたオートファジーがタンパク質の細胞内クリアランス機能を持ち、その阻害はユビキチン化タンパク質の蓄積、細胞機能の障害をもたらすことを示した。神経系でのオートファジー欠損は神経機能の障害を引き起こし、疾患との関係を強く示唆した。これらの成果は、オートファジーが新しい生体制御機能を持つことを示したものとして重要であり、高く評価される。また、オートファジー機能欠損が疾患に関わる可能性を強く示唆したことから、今後の本研究の医療分野等に向けた発展が期待される。

4-3. その他の特記事項(受賞等)

1) 受賞

平成 18 年 4 月 平成 18 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

平成 19 年 7 月 FEBS Letters Young Scientist Award

平成 20 年 3 月 第 4 回日本学術振興会賞受賞

2) 新聞報道

「細胞「自食」で体のゴミ処理」(朝日新聞 平成 18 年 4 月 20 日)他