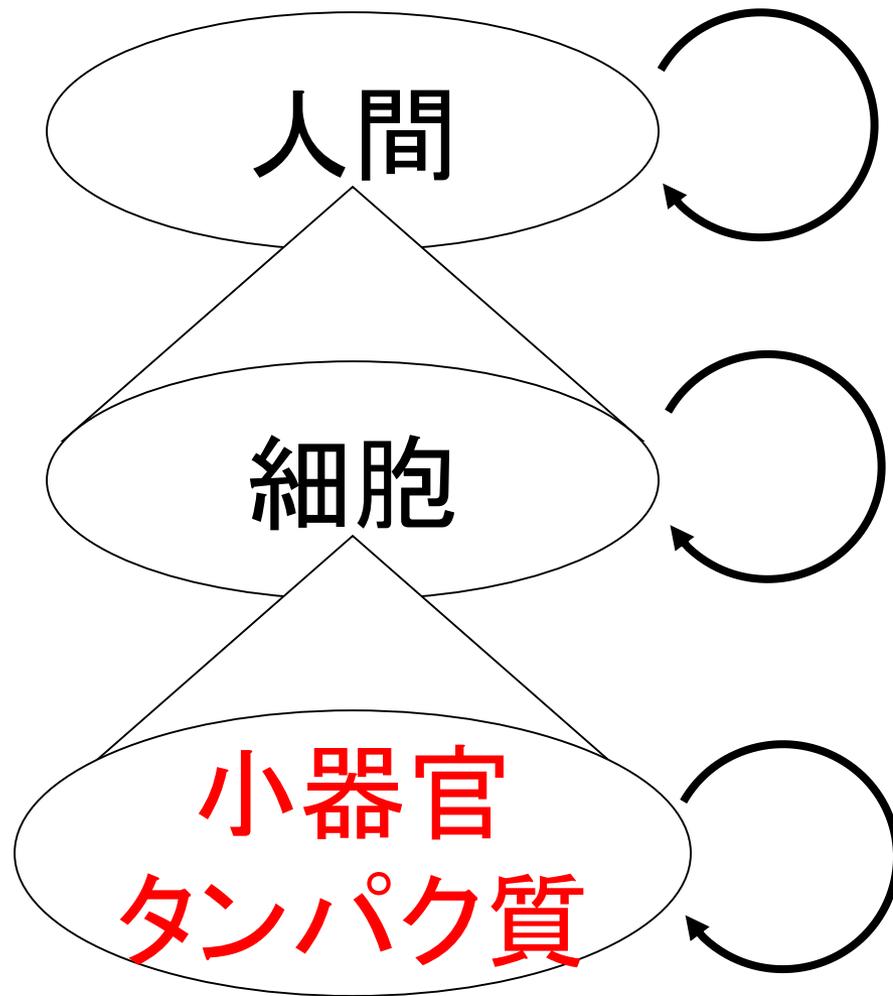


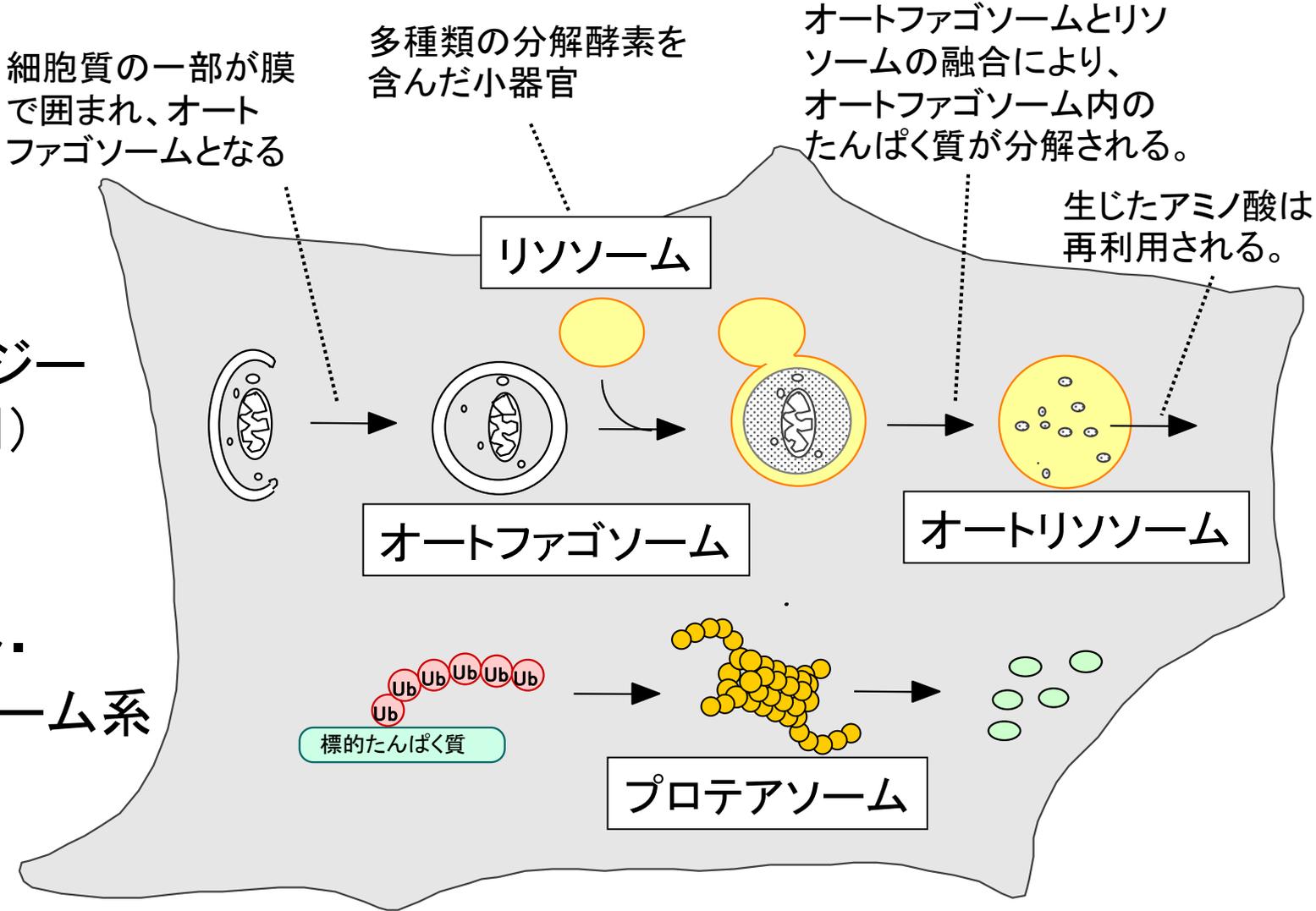
# オートファジーによる細胞内分解の意義

水島昇

(東京大学 医学系研究科 分子生物学分野)

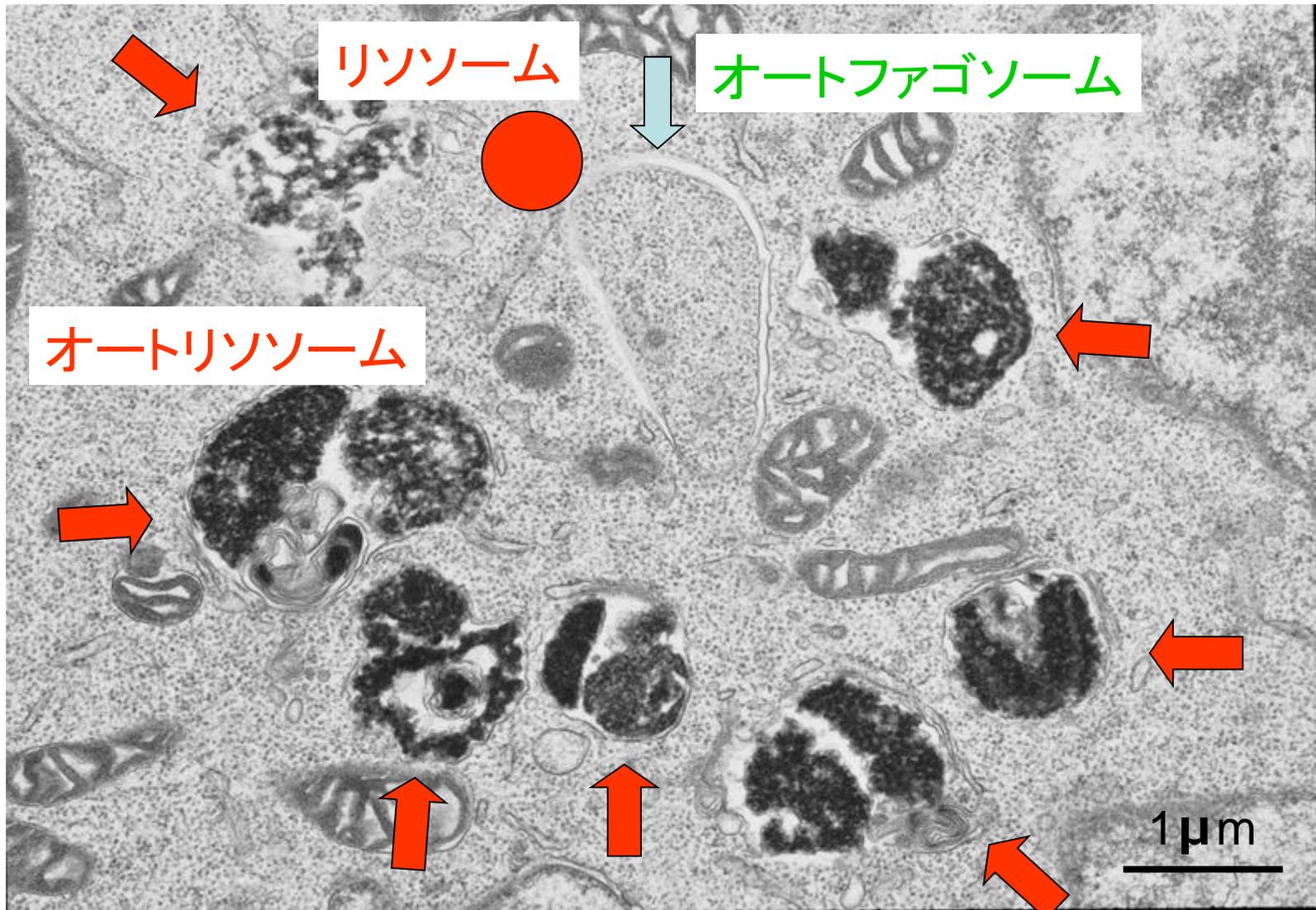


# 細胞内でのたんぱく質分解の仕組み



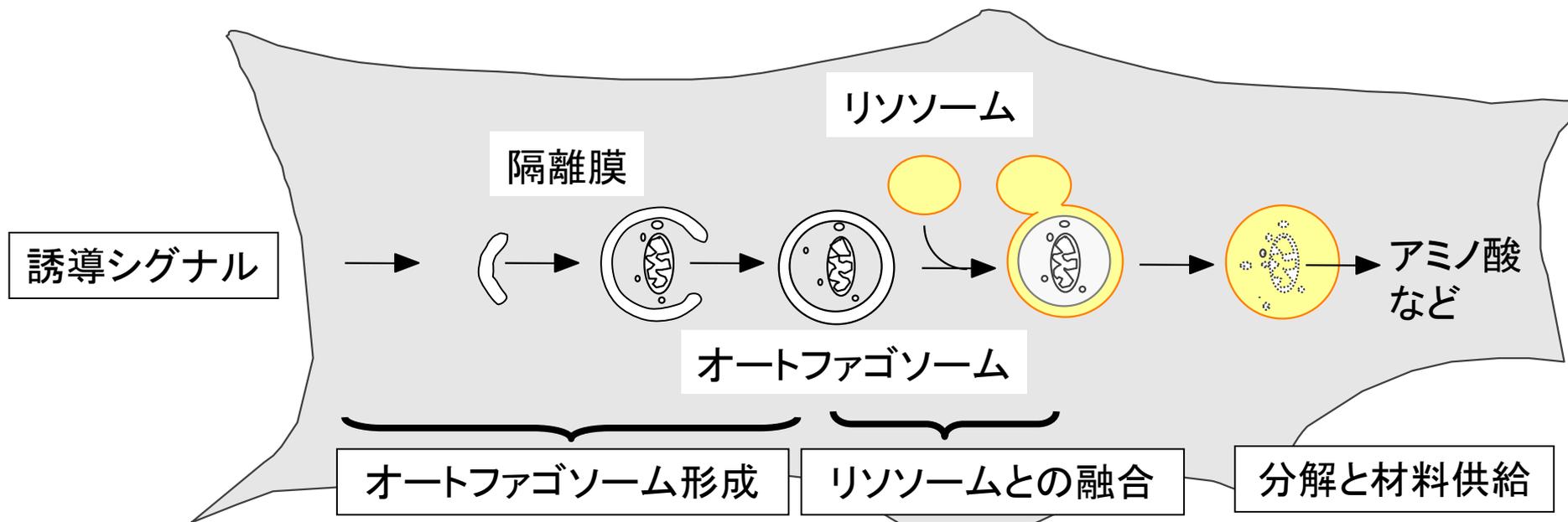
# オートファジー

栄養飢餓2時間後の培養細胞(マウス胚性幹細胞)



山本章嗣教授(長浜バイオ大学)との共同研究

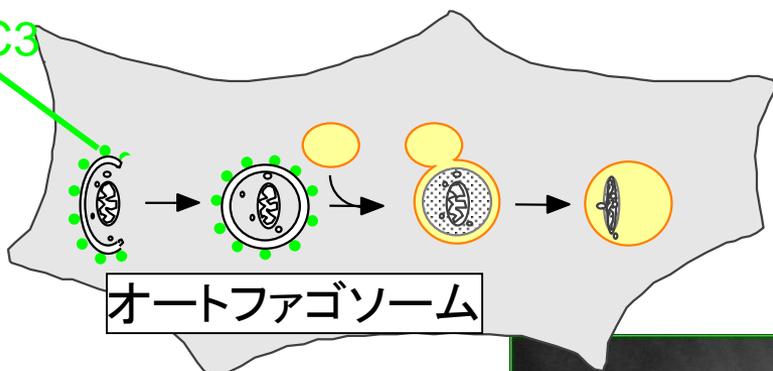
# オートファジーの分子機構と生理機能に関する分野横断型研究



オートファジーの分子機構

オートファジーの生理機能

GFP-LC3

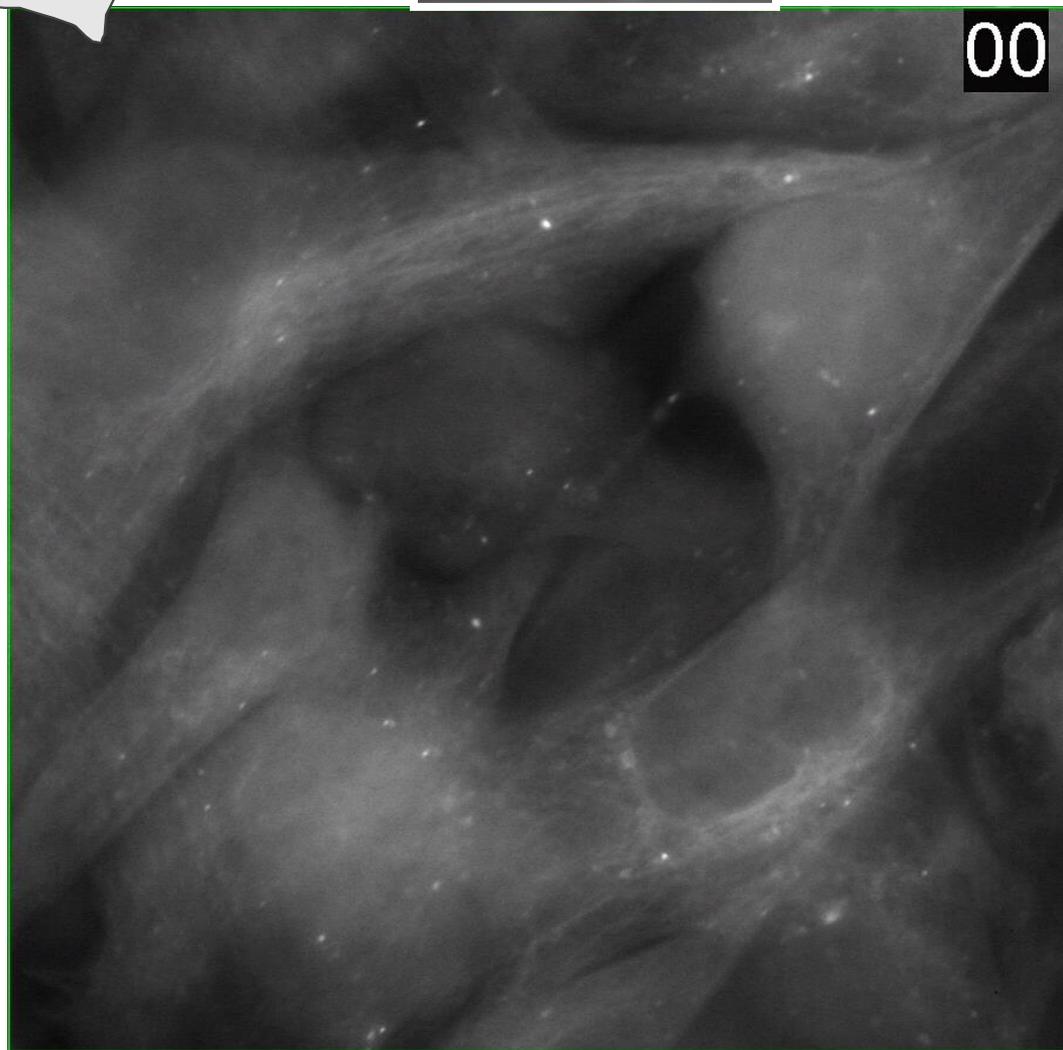


オートファゴソーム



線維芽細胞  
(栄養飢餓)

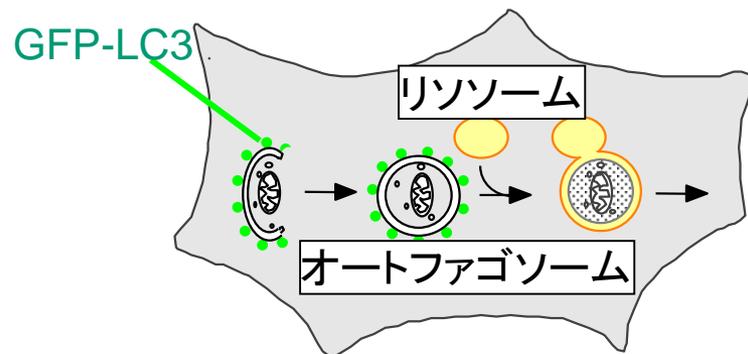
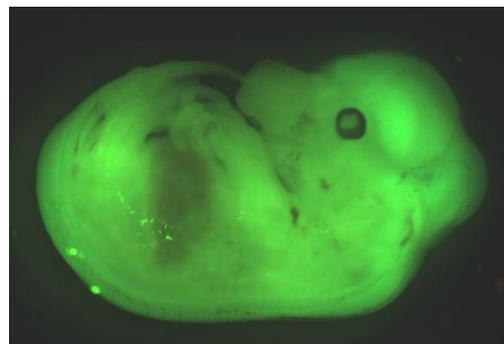
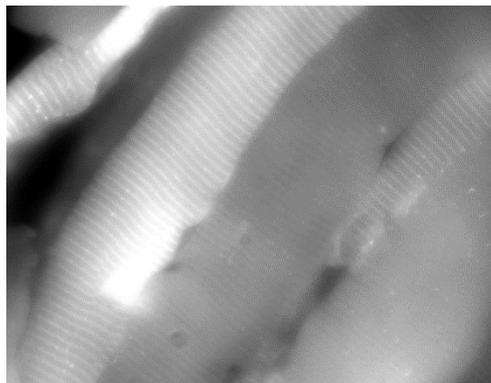
GFP(オワンクラゲ)



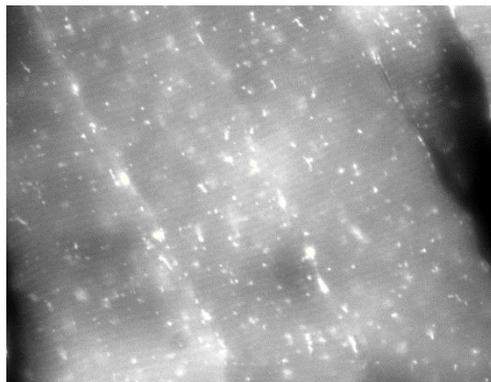
00 min

# オートファゴソーム可視化マウス

筋(摂食時)

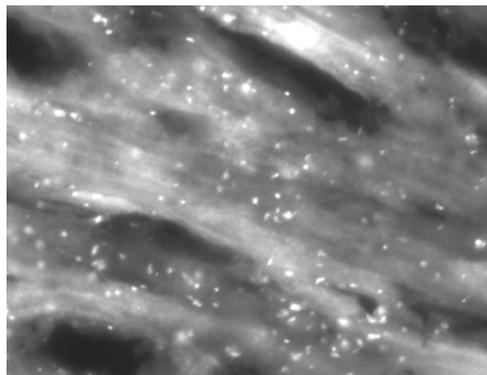


筋(飢餓)



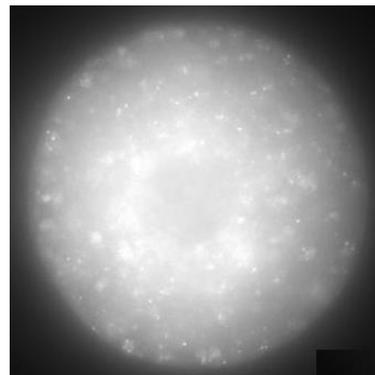
Mizushima et al.  
*Mol. Biol. Cell* 2004

筋(出生直後)



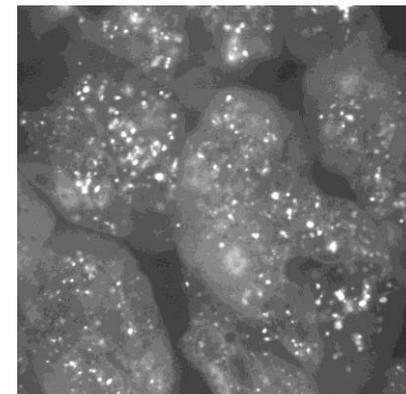
Kuma et al.  
*Nature* 2004

受精卵



Tsukamoto et al.  
*Science* 2008

急性膵炎



Hashimoto et al.  
*J. Cell Biol.* 2008

# オートファジーの生理的役割

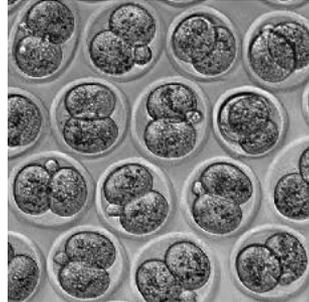
## アミノ酸等の分解産物の産生

### 飢餓適応



Kuma et al. *Nature* 2004

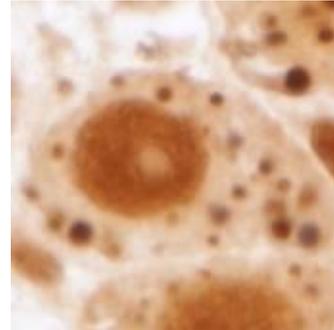
### 初期胚発生



Tsukamoto et al. *Science* 2004

## 細胞内浄化・品質管理

### 凝集体蓄積抑制 神経変性抑制



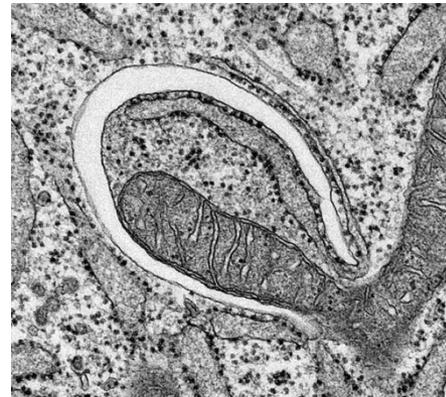
Hara et al. *Nature* 2006

### 腫瘍抑制



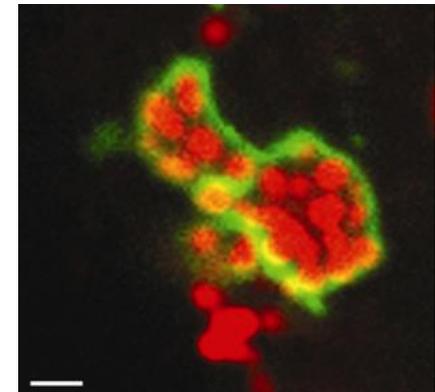
Takamura et al. *G&D* 2011

### 不良ミトコンドリア除去



Yoshii et al. *JBC* 2011

### 細胞内微生物分解



Nakagawa et al. *Science* 2004

# $Atg5^{-/-}$ マウスは出生直後の致死となる

胎盤からの栄養供給



野生型マウス

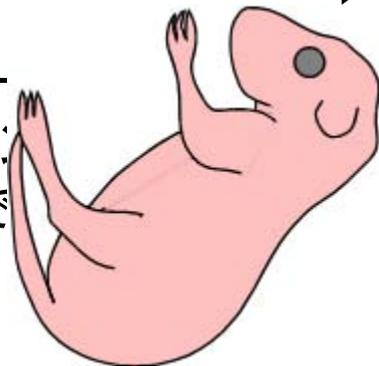


オートファジー不能マウス ( $Atg5^{-/-}$ )

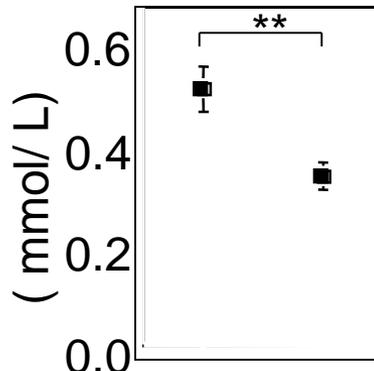
出生による突然の飢餓

オートファジー誘導

オートファジーによる自己タンパク質分解で栄養維持

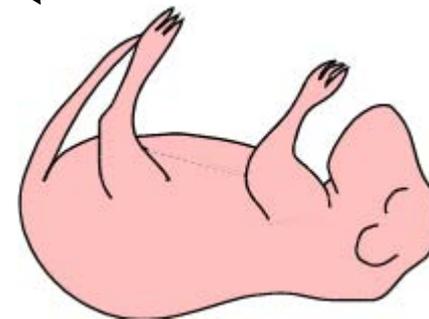


血中分岐鎖アミノ酸



WT/HT KO

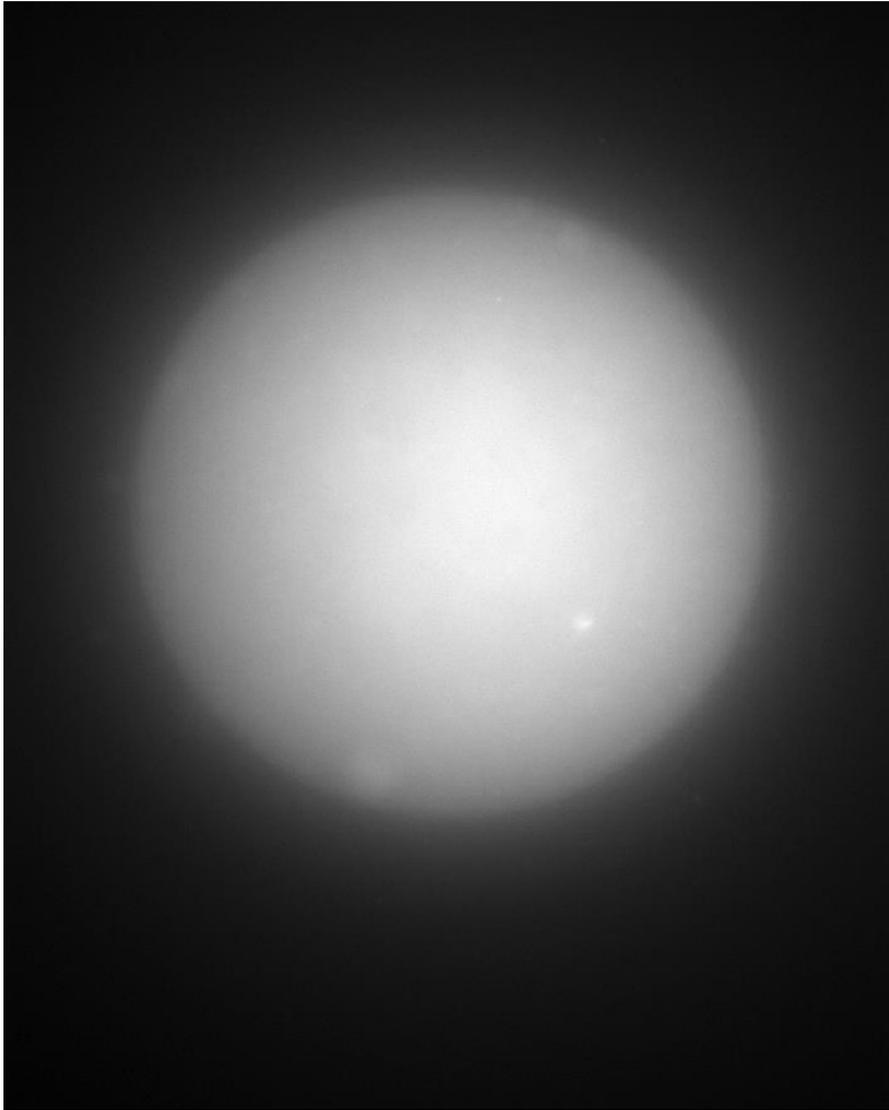
生後12時間で死亡  
アミノ酸不足



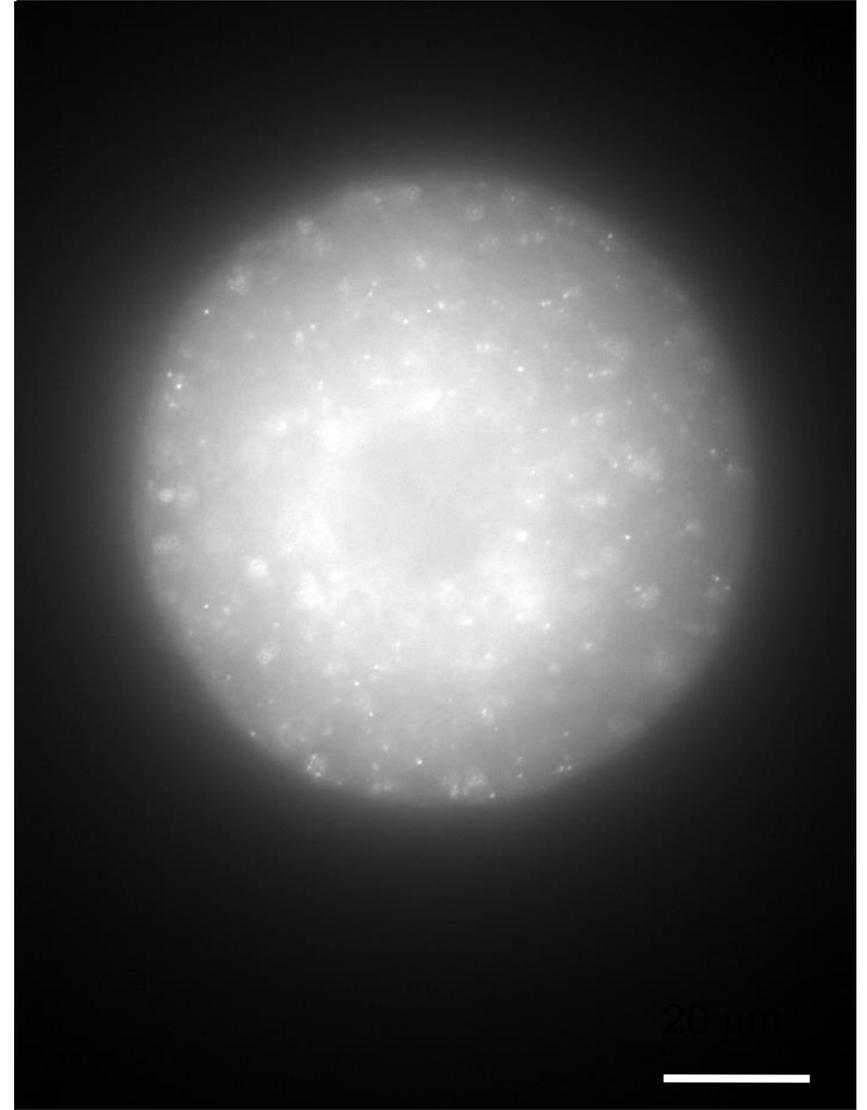
Kuma et al. *Nature*. 432, 1032 (2004)

# 受精直後GFP-LC3ドットが増加する(E0.5)

未受精卵



受精卵

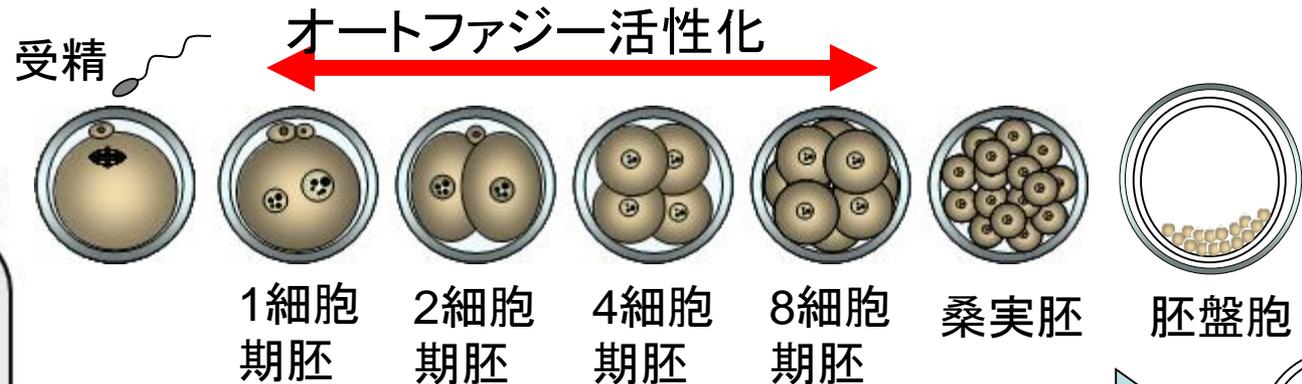


# オートファジーは初期胚発生栄養維持に必須

細胞内タンパク質の由来

母性タンパク質

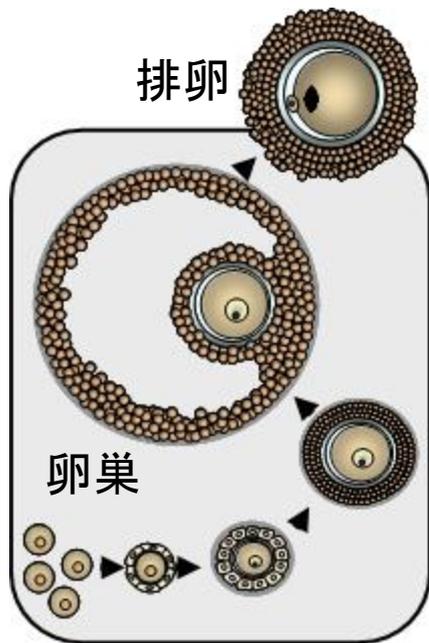
胚性タンパク質



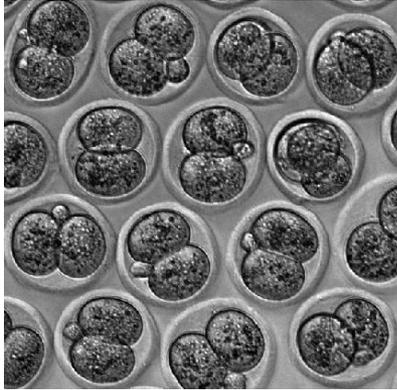
正常の発生

オートファジーできない場合  
(卵特異的Atg5KOマウス)

着床



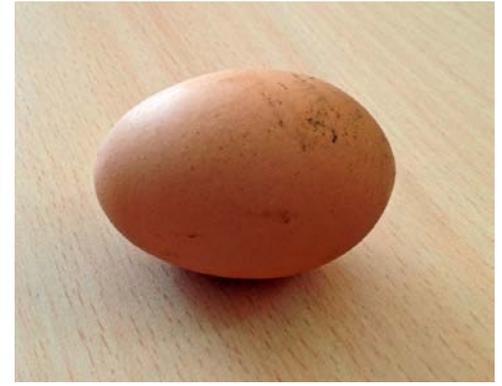
# 哺乳類



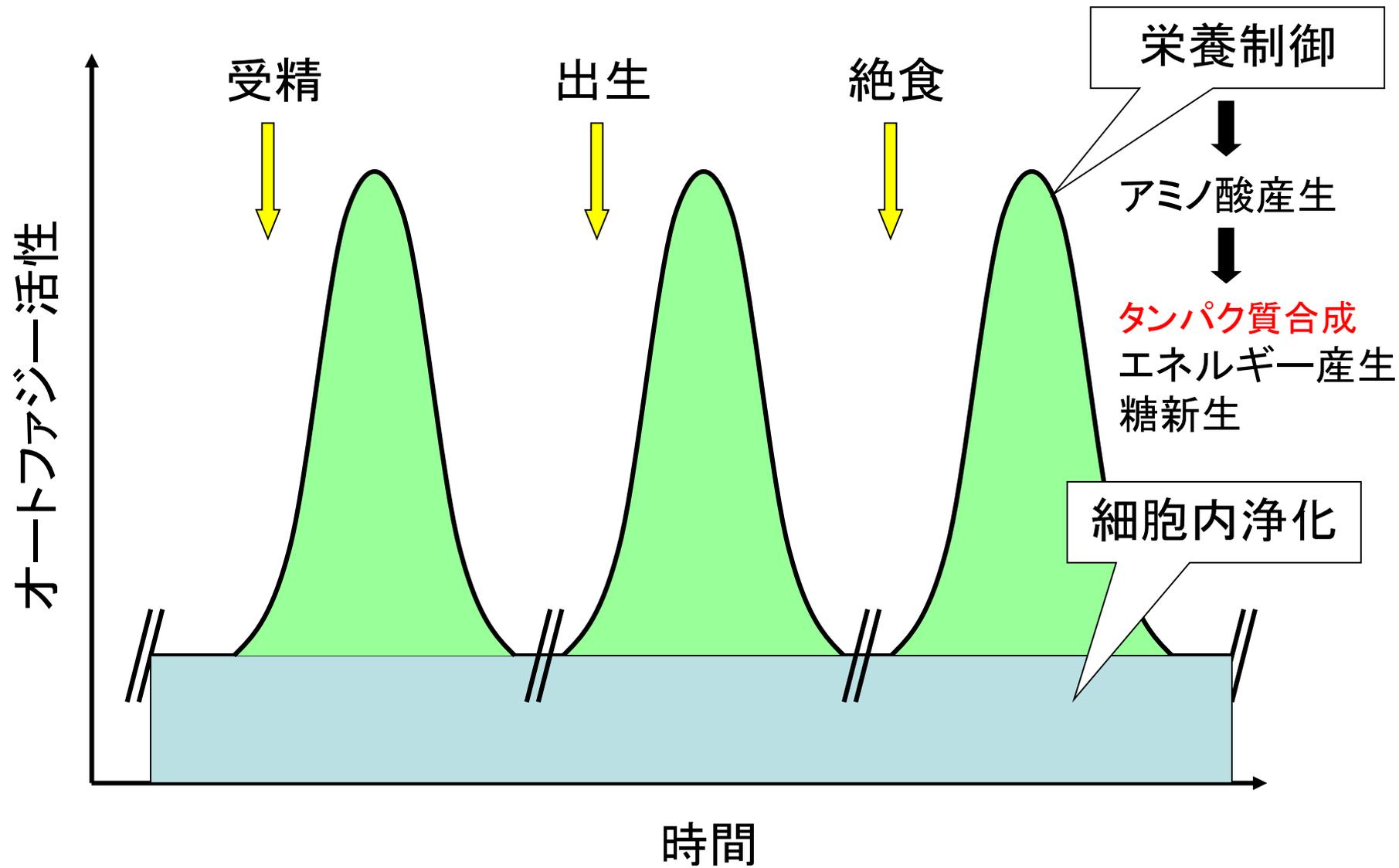
# 魚類



# 鳥類



大きさ      1      :      50      :      500

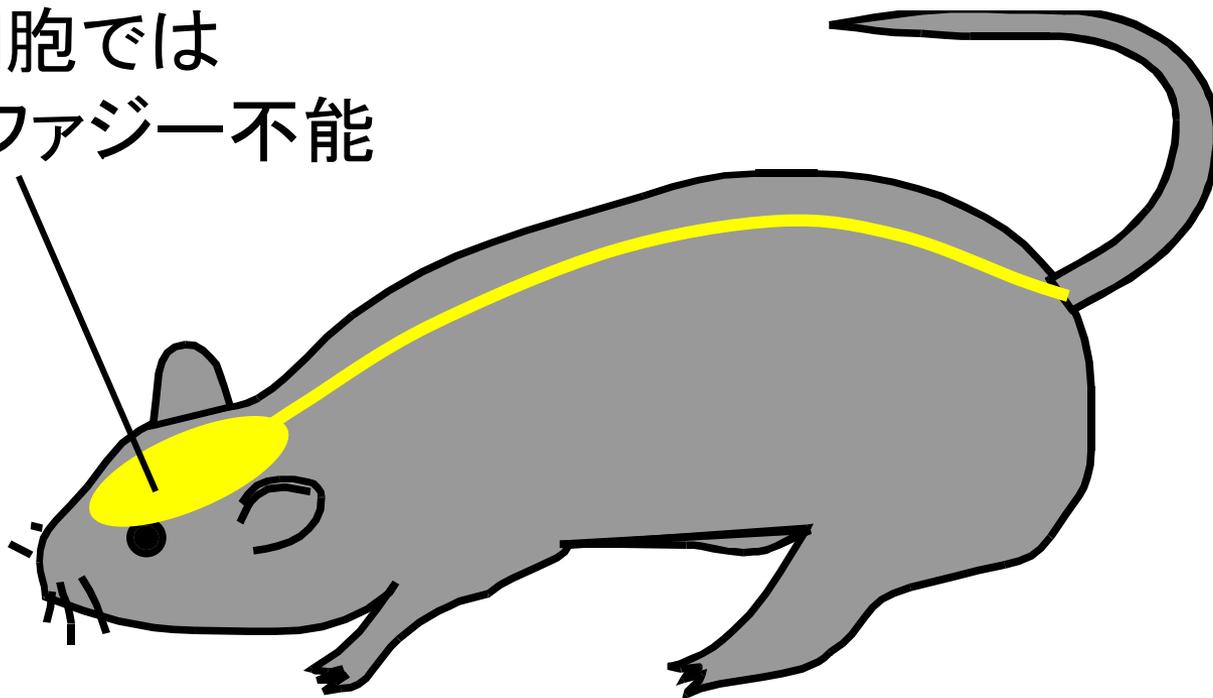


# 神経系特異的 *Atg5*欠損マウス

*Atg5* flox/flox : Nestin-Cre

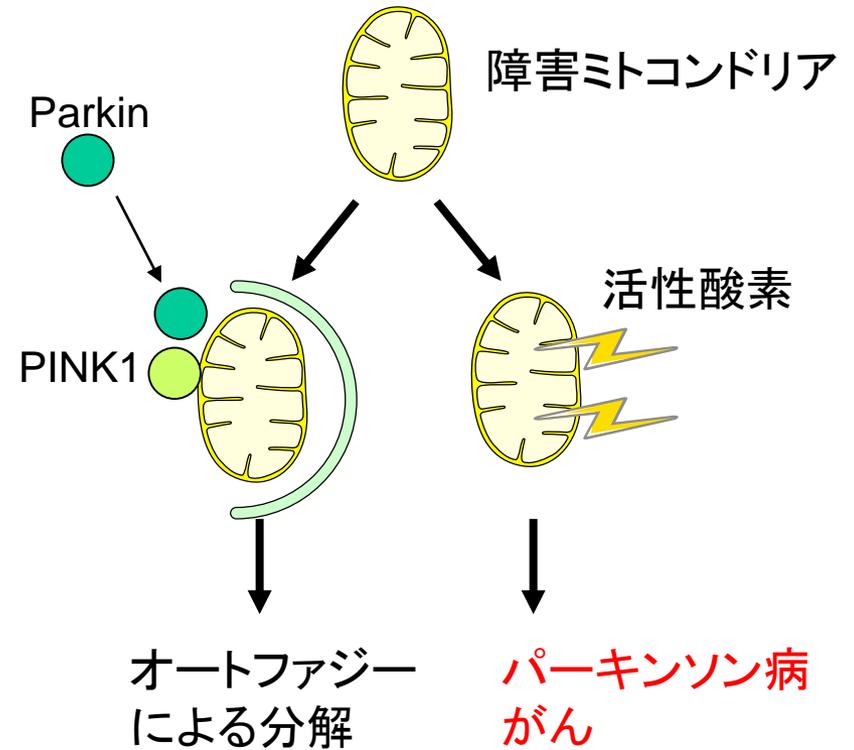
体のその他の部分は正常

神経細胞では  
オートファジー不能



# オートファジーはミトコンドリアの品質管理にも重要 (ねらい打ち可能)

パーキンに依存したミトコンドリアのオートファジー

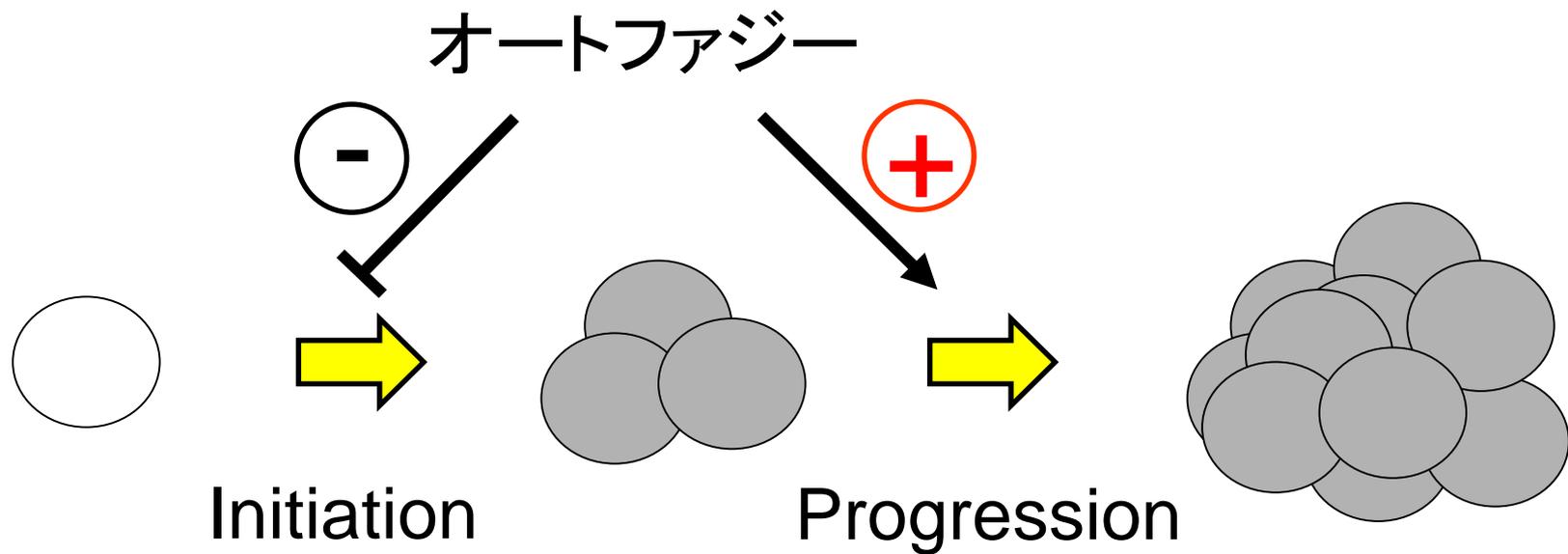


# 細胞内に異常(変性)タンパク質が蓄積する疾患 コンフォーメーション病／Proteinopathy

- ・ポリグルタミン病
  - ハンチントン病                      ハンチンチン
  - 球脊髄性筋萎縮症                      アンドロジェン受容体
  - 脊髄小脳変性症                      Ataxin-1,2,3
  - DRPLA                                      Atrophin-1
- ・アルツハイマー病                      Tau
- ・パーキンソン病                       $\alpha$ -シヌクレイン
- ・筋萎縮性側索硬化症                      SOD-1(スーパーオキシドディスムターゼ)
- ・プリオン病                              PrP<sup>Sc</sup>
  
- ・ $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症                       $\alpha$ 1-アンチトリプシン (小児肝硬変)
  
- ・鎌状赤血球貧血                      ヘモグロビン

オートファジー活性化による治療  
(動物モデルでは効果有り)

# オートファジーと腫瘍



# オートファジー阻害を狙ったがんに対する臨床治験

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=autophagy>

がん・腫瘍性疾患について28例の治験が登録

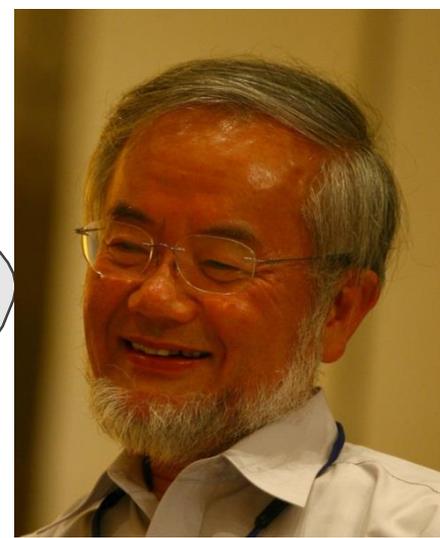
## 使用薬剤

ヒドロキシクロロキン	24	(単剤4、他は併用)
クロロキン	4	(単剤3、他は併用)

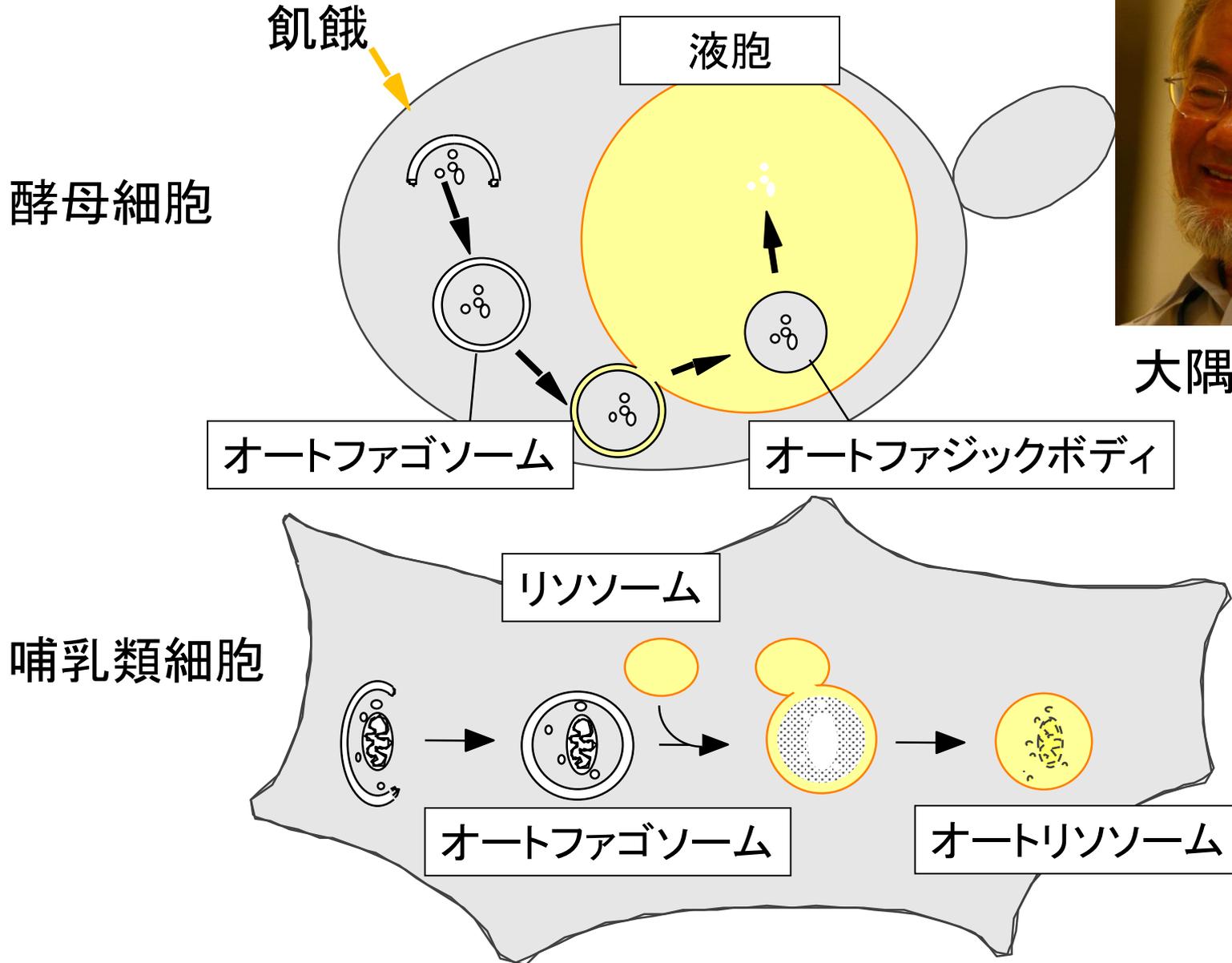
国	米国	26
	オランダ	1
	メキシコ	1

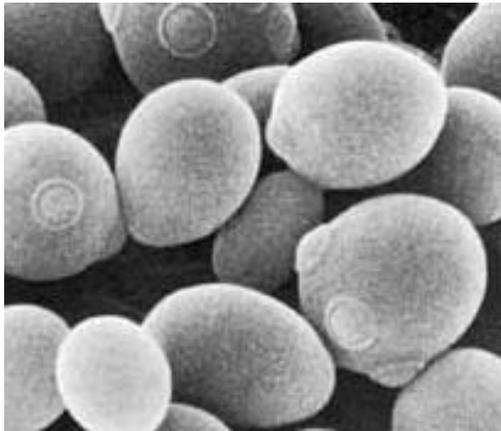
Phase 0:	1
1:	9
1-2:	9
2:	9

Takehige et al. 1991



大隅良典教授





# 出芽酵母オートファジー

オートファゴソーム形成に必須な遺伝子  
Tsukada & Ohsumi 1993

ATG1

ATG2

ATG3

ATG4

ATG5

ATG6

ATG7

ATG8

ATG9

ATG10

ATG12

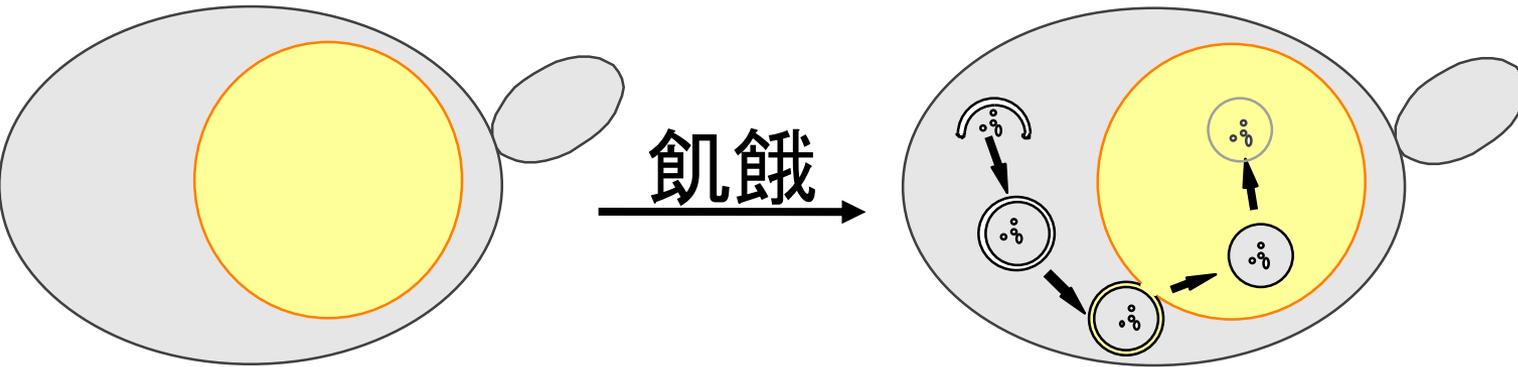
ATG13

ATG14

ATG16

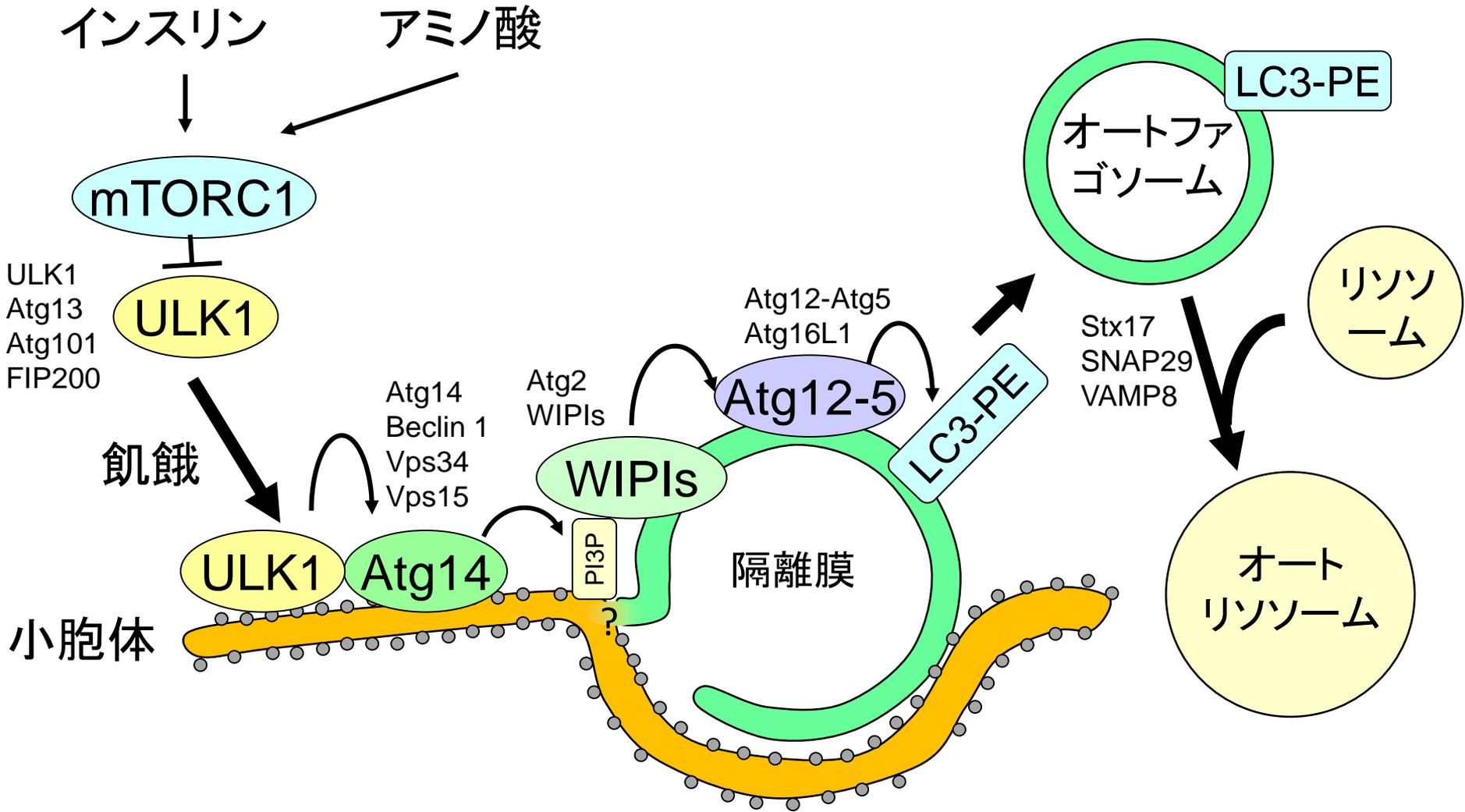
ATG17

ATG18



哺乳類にも類似遺伝子

# オートファジーの分子機構



発生学

免疫学

代謝学

神経科学

微生物学

細胞周期・癌

抗加齢医学

細胞死

.....

オートファジー

分野横断的研究

融合的な新概念の創成